

診 療

骨髓移植後婦人の妊娠分娩経験

近畿大学医学部産科婦人科学教室

中谷 宏行 住吉 道興 星合 昊 野田起一郎

The Pregnancy and Delivery of a Woman with Bone Marrow Transplantation

Hiroyuki NAKATANI, Michioki SUMIYOSHI, Hiroshi HOSHIAI

and Kiichiro NODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kinki University School of Medicine, Osaka

Key words: Bone marrow transplantation • HCV • HTLV-1 • Toxemia

緒 言

再生不良性貧血は、骨髓組織が低形成を示し末梢血における赤血球、白血球、及び血小板のすべてが減少するすなわち汎血球減少をきたす原因不明の症候群で予後不良の難治性疾患のひとつである。治療法としては一般的に輸血(赤血球濃厚液、濃縮血小板血漿)、男性ホルモン、蛋白同化ホルモンの投与、免疫抑制剤の投与、重症例に対しては骨髓移植が行われている。骨髓移植後の妊娠、分娩は諸外国には報告例があるが^{1)~6)}、本邦には報告例がない。

今回我々は、過去に再生不良性貧血と診断され輸血及び種々の投薬治療で軽快増悪を繰り返した後骨髓移植を施行されて軽快し、その後妊娠し帝王切開にて生児を得た症例を経験したので報告する。なおこの症例は骨髓移植前の再生不良性貧血に対する輸血が原因と考えられるHCV及びHTLV-1のキャリアーでもあった。

症 例

家族歴：特記すべき事項なし。なお両親共出身地は大阪である。

既往歴：1981年、17歳時頃より顔色不良に気づき近医より貧血を指摘された。食事療法を行うが貧血は改善せず労作時呼吸困難及び動悸が出現し始めた。1982年、18歳時には再生不良性貧血と診断され、治療のため輸血(赤血球濃厚液、血小板)、男性ホルモン(ハロテストチン)、副腎皮質ホルモン

(プレドニン)、pulse療法(OK432, チオデロン, メチルプレドニゾロン)、四者併用療法(セルロプラスミン, プレドニン, 葉酸, V.B)の投与を受け一時軽快し外来通院していたが症状増悪(輸血回数増加)を認めた。このため1984年、20歳時実兄をドナーとする骨髓移植が施行された。骨髓移植の前処置として血漿交換、サイクロフォスファミド50mg/kg/day及びALG(抗リンパ球抗体)50mg/kg/dayの投与、TLI(リンパ節照射)500Radが施行された。

骨髓移植後ステロイドの投薬を1989年25歳時まで、免疫抑制剤の投薬を1990年26歳時まで受けた。25歳時には大腿骨頭え死のため手術が施行された。投薬中止してから血液検査の結果には特に異常を認めなかった。

月経歴：初経は12歳時でそれ以後月経周期は約30日順であった。18歳時に再生不良性貧血と診断された後に投薬の増量により無月経となったがその後薬剤の減量により月経は回復した。骨髓移植後は無月経であったが、骨髓移植後6カ月で月経周期は回復し30日順となった。

結婚歴：25歳時初婚。

今回妊娠経過：1992年28歳時内科より妊娠可能与され当科不妊外来受診。特に治療を必要とせず約1カ月で妊娠を確認した。妊娠初期から入院(妊娠34週)までの浮腫、蛋白尿、収縮期血圧、拡張期血圧、白血球、ヘモグロビン、血小板の推移を

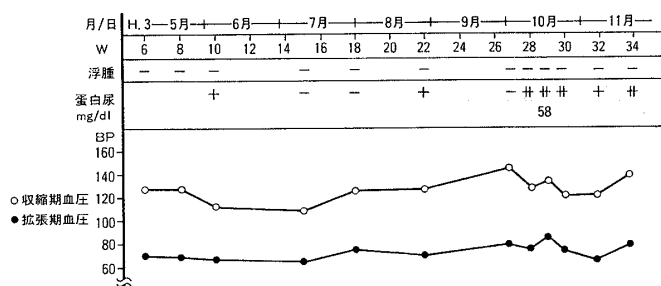


図1 入院までの臨床経過

図1に示した。

浮腫は妊娠経過中認められなかった。白血球、ヘモグロビン、血小板は妊娠10週の時点ではそれぞれ正常範囲であったが、妊娠27週の時点ではヘモグロビン9.2mg/dlと軽度の貧血が認められた。白血球、血小板は正常範囲であった。収縮期血圧は妊娠27週と妊娠33週の時に140mmHg以上となったが拡張期血圧は90mmHg以下であった。蛋白尿は妊娠初期には(+)であったがその後(-)となり経過観察していた。妊娠28週時には(++)となり定量では58mg/dlであった。妊娠33週時には蛋白尿が再度(++), 収縮期血圧が140mmHgとなったため妊娠中毒症の診断で入院管理となった。

図2に入院後(妊娠33週)より退院までの浮腫、蛋白尿、収縮期血圧、拡張期血圧、白血球ヘモグロビン、血小板の推移を示した。

入院後(妊娠33週)から妊娠38週までの白血球は6,500~8,000の範囲を推移し異常値を示さなかった。ヘモグロビンは8.7~10.1mg/dlの範囲で推移し軽度の貧血を示した。血小板については13.4万~16.4万で推移し正常範囲であった。収縮期血圧及び拡張期血圧はそれぞれ140mmHg, 90mmHg以下であった。蛋白尿は入院後より妊娠37週までは200mg/dl以下であったが、妊娠38週では220mg/dlと増悪を認めた。

妊娠28週からのGOT, GPT, Ccrの推移を図3に示した。GOT, GPT共に妊娠中より上昇が認められた。妊娠28週から38週ではそれぞれ減少傾向が認められた。

Ccrについては妊娠33週から測定しており43.3~60.4ml/minの範囲で推移した。

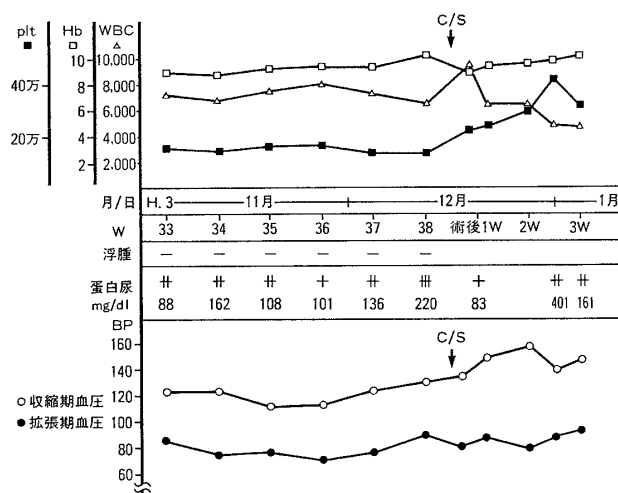


図2 入院後臨床経過

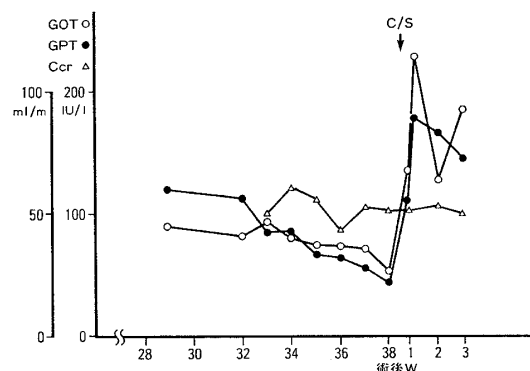


図3 肝機能及び腎機能経過

表1 HCV 関連検査結果

母体静脈血	妊娠36週	HCV 抗体(ELISA 法)	(++)
	妊娠38週	HCV RIBA 法	陽性
		HCV RNA 抗原(PCR)法	陽性
臍帯血		HCV 抗体(ELISA 法)	(++)
		HCV RIBA 法	陽性
		HCV RNA 抗原(PCR)法	陽性
児静脈血	生後4日	HCV 抗体(ELISA 法)	(++)
		HCV RIBA 法	陽性
		HCV RNA 抗原(PCR)法	陽性
	生後1ヵ月	HCV 抗体(ELISA 法)	(++)
母乳	生後6ヵ月	HCV 抗体(ELISA 法)	(+)
		HCV RNA 抗原(PCR)法	陰性

ただし通常の検査感度に達していない可能性があるため参考値

凝固機能は妊娠32週及び妊娠38週の時点で測定したが、出血時間、プロトロンビン時間、活性部分トロンボプラスチン時間、ヘパプラスチンテス

表2 HTLV-1(ATL)関連検査結果

母体静脈血	妊娠27週	HTLV-1(PA 法)	×32(+)
		HTLV-1(FA 法)	×5未満
		Western blotting 法	陰性
	妊娠33週	HTLV-1(PA 法)	×32(+)
		HTLV-1(FA 法)	×5未満
		Western blotting 法	陰性
	妊娠37週	HTLV-1(PA 法)	×32(+)
		HTLV-1(FA 法)	×5未満
		Western blotting 法	陰性
臍帯血	妊娠38週	HTLV-1, プロウイルス DNA アッセイ	陽性
		HTLV-1(PA 法)	×64(+)
		HTLV-1(FA 法)	×5未満
		Western blotting 法	判定保留
		HTLV-1, プロウイルス DNA アッセイ	陰性

表3 新生児 transaminase の経過

	生後1日目	生後5日目	生後17日目
GOT(IU/l)	60	34	16
GPT(IU/l)	12	9	11

ト、血漿フィブリノーゲン、FDP、AT-III はそれぞれ正常範囲であった。

分娩様式及び新生児：妊娠38週での蛋白尿定量で220mg/dl と重症妊娠中毒症となったこと、また Ccr 値が50.6ml/min と低値であることから母体の腎機能保護の目的で腹式帝王切開術を施行した。

児は2,648g、女児、Apgar score 8点で外表奇形はなかった。

分娩後経過：白血球は一過性に上昇し、その後正常値を示した。ヘモグロビンは9.0~10.2mg/dl と軽度の貧血であった。血小板は術後36.8万まで上昇した。収縮期血圧、拡張期血圧とも帝切後高値を示した。また尿蛋白定量でも401mg/dl と高値を認めた(図2)。

HCV, HTLV-1感染：母体には以前の輸血による感染症として HCV 感染と HTLV-1感染が認められた。母体と児の各々の検査方法及び結果を表1、表2に示した。

児の transaminase の経過は出生後17日目で正常値となった(表3)。新生児の染色体検査の結果

は46XX で異常はなかった。

考 察

骨髄移植は重症の再生不良性貧血、あるいは急性白血病、慢性骨髄性白血病の治療としてよく知られている。再生不良性貧血が若年女性に発症した場合、骨髄移植の前処置である投薬及び放射線照射の副作用のため卵巣機能不全におちいるとされている²⁾⁷⁾。骨髄移植後卵巣機能が回復するか否かは、患者の年齢、サイクロフォスファミドの投与量、放射線照射量等によりさまざまな場合が報告されている^{1)~7)}。

今回我々が経験した症例では、骨髄移植が20歳と若年で施行されたこと、移植前の前処置でサイクロフォスファミド量が50mg/kg/day と比較的に低量であったこと、放射線照射がTBI(全身照射)でなくTLIであったことにより骨髄移植後6カ月で月経周期が回復したと考えられる。

今回の症例では妊娠経過中血液成分は軽度のHb低下を認めるのみであった。このことは骨髄移植後の経過が良好であれば、妊娠による血液動態は正常な妊娠とほとんど変わりがないことを示している。

妊娠27週で妊娠中毒症と診断されたが、骨髄移植時に投与される薬剤や放射線療法の副作用も含め、移植による腎機能及び肝機能障害は施行後早期に起こると報告されており⁸⁾、骨髄移植より8年経過している本症例の場合、骨髄移植が妊娠中毒症の直接の原因とは考えられない。

Ccr の正常値は正常妊婦及び正常褥婦では70~130ml/min である。今回妊娠例では妊娠33週以前のデータがないため、妊娠以前よりCcrの低下があったのかあるいは妊娠によってCcrの低下が引き起こされたかは不明である。

妊娠中毒症の高血圧症状PIH(pregnancy induced hypertension)とGOT, GPTとの関連について我々は以前に

GOT 異常値例/軽症PIH症例=2/66(3.0%)

GOT 異常値例/重症PIH症例=3/19(15.8%)

GPT 異常値例/軽症PIH症例=6/66(9.1%)

GPT 異常値例/重症PIH症例=4/19(21.1%)

と報告している⁹⁾。本症例はPIH症例であり

GOT, GPT の異常値の発症する可能性もあるが同時に HCV 感染も認められており, GOT, GPT の異常値の原因はおそらく以前の再生不良性貧血に対する輸血による HCV 感染によるものであろう。

帝切後 1 週間してから, 血圧の上昇, 蛋白尿の増悪が認められた(図 2)。当院では帝切後 1 週間で母児同室とし, 育児を母親に行わせているためこれによるストレスのために血圧の上昇, 蛋白尿の増悪があったと考えられる。また同様の原因で, GOT, GPT の一過性の増加があったと考えられる(図 3)。GOT は再上昇を示しておりこの原因としては HCV の関与が疑われるが, 機序は明らかでない。分娩後, 1 年を経過しても GOT, GPT の悪化は認められない。

母体は HCV 感染であることが HCV 抗体(ELISA 法), HCV RIBA 法, HCV RNA 抗原(PCR)法で確認されている。臍帯血では HCV RNA 抗原(PCR)法のみ陰性であった。母乳では HCV RNA 抗原(PCR)法で陰性であった。児については生後 4 日目で ELISA 法のみ(+)で他の二法では陰性であった。

ELISA 法での follow up では生後 6 カ月で(+)となっている。Wejstal et al.¹⁰⁾は, 12人の HCV 感染妊婦から生まれた12人の児の HCV 抗体を follow しているが, 1 例を除いて生後12カ月で陰性化したと報告している。また, Michael et al.¹¹⁾も HCV 抗体陽性であった児は生後 follow 中抗体陰性になったと報告している。HCV の母児感染についてはいまだはっきりしておらず今後の検討を要する。

母体における HTLV-1(ATL)感染の検査結果にはばらつきがあるが, 感染者である可能性は十分にある。HTLV-1について一條¹²⁾は, 経母乳感染は30~70%, 経胎盤感染が2~10%と報告している。今回母体の HTLV-1の感染の可能性及び, HCV の経母乳感染の可能性を考慮し人工乳保育をすすめ母親もこれを了承した。

今まで骨髓移植前の放射線照射による児の奇形があったという報告はなく, 今回の児にも外表奇

形, 染色体異常は認められなかった。骨髓移植後原疾患のコントロールが良好であれば, 正常妊婦と同様に妊娠分娩が可能であると考えられ, また児に対する影響もほとんどないと考えられる。

文 献

1. Calmard OP, Dauriac C, Van HV, Lacroze M, Landriot B, Guyotat D. Successful pregnancy following allogeneic bone marrow transplantation after conditioning by thoraco-abdominal irradiation. *Bone Marrow Transplantation* 1991; 8: 229—230
2. Hinterberger FM, Kier P, Kalhs P, Geissler K, Schwarzingen I. Fertility, pregnancies and offspring complications after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1991; 7: 5—9
3. Schmidt H, Ehninger G, Dopfer R, Waller HD. Pregnancy after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation* 1987; 2: 329—332
4. Giri N, Vowels MR, Barr AL, Mamegham H. Successful pregnancy after total body irradiation and bone marrow transplantation for acute leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* 1992; 10: 93—95
5. Russell JA, Hanley DA. Full-term pregnancy after allogeneic transplantation for leukemia in a patient with oligomenorrhea. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4: 579—580
6. Margareta HF, Wolfgang H, Agathe HR, Paul H, Karl W, Heing S, Klaus L. Pregnancy and delivery after bone marrow transplantation (BMT) for severe aplastic anemia (SAA). *Blut* 1986; 54: 313—315
7. Jean ES, Dean B, Deborah A, William L, Frederik RA. Ovarian function following marrow transplantation for aplastic anemia or leukemia. *J Clin Oncol* 1988; 6: 813—818
8. George BM, Mary SH, Lloyd DF. Venooclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study 355 patients. *Ann Intern Med* 1993; 118: 255—267
9. 中谷宏行, 猿渡善治, 奥村嘉英, 植苗茂樹, 淵勲, 野田起一郎. HELLP 症候群 2 症例. 産婦の進歩 1991; 43: 147—152
10. Wejstal R, Hermansson S, Iwarson S, Norkrans G. Mother to infant transmission of hepatitis C virus infection. *J Medical Virol* 1990; 30: 178—180
11. Michael TM, Choong KP, Daniel VL. Vertical transmission of hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 338: 17—18
12. 一條元彦. ATL と母児感染. 産婦人科治療 1990; 61: 150—152

(No. 7390 平 5・5・7 受付)