

診 療

本態性血小板血症合併妊娠の1症例

手稲溪仁会病院産婦人科

山本 律 平畠 功二 山口 正幸 佐藤 力

A Case of Pregnancy with Essential Thrombocythemia

Ritsu YAMAMOTO, Kohji HIRAHATAKE, Masayuki YAMAGUCHI
and Chikara SATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Teine Keijinkai Hospital, Sapporo

Key words: Essential thrombocythemia • Pregnancy • Myeloproliferative disorder • Heparin

緒 言

本態性血小板血症 (Essential thrombocythemia, E.T.) は骨髄巨核球の異常増殖による血小板の著明増加と、血小板の形態および機能異常を特徴とする疾患であるが、疾患自体が稀であること、また本疾患が比較的中高年者、特に50歳以上に多くみられることにより、妊娠と合併することは極めて稀である。

本疾患を合併した妊娠では流産、あるいは胎盤の多発性梗塞が原因とされる子宮内胎児死亡¹⁾、また子宮梗塞による分娩後弛緩出血を発症する²⁾など、正常な妊娠および分娩経過をとる症例は少ないが、その治療法および分娩様式にはいまだ確立されたものはない。

今回我々は E.T. 合併妊娠に対し、抗血小板療法および抗凝固療法を施行することにより健常児を得たので、その治療法および分娩様式に関する文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：A.T., 26歳, 主婦。

既往歴：1回経妊。平成元年妊娠2カ月で自然流産。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成3年5月某医にて血小板 $107 \times 10^4/\mu\text{l}$ のため精査を受け、E.T. の診断を受ける。平成5年10月10日から5日間を最終月経とし、同年11月9日、E.T. 合併妊娠の診断にて aspirin 60

mg/日および dipyridamole 150mg/日経口投与開始となる。同年11月17日大阪府立母子保健総合医療センターへ紹介され、heparin 持続静注 (9,840 単位/日) 開始となる。同年11月27日転居のため当院血液内科紹介され初診す。紹介時前医での血液検査結果はすでに aspirin 投与された状態であったが、白血球数 $9,900/\mu\text{l}$ 、赤血球数 $408 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 12.5g/dl, Ht 38.1%, 血小板数 $87.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板凝集能、粘着能ともに異常なく、また平成3年5月30日に施行した骨髄像検査では巨核球数 $88/\mu\text{l}$ と正常、末梢血好中球アルカリホスファターゼ値や染色体検査でも異常を認めないとのことであった。平成5年12月14日妊娠10週0日で当院産婦人科初診、初診時、頭臀長39mm、胎児心拍は整、胎児は妊娠週数相当の発育を示し流産徴候なく、また血栓、出血症状も認めず同プロトコルを継続し妊娠経過観察とした。平成6年1月1日39°Cの発熱を主訴に近医受診、heparin 持続注入ポンプのバッグ汚染によると考えられる敗血症の診断で入院となるが、約2週間で軽快退院となる。妊娠30週から37週までの超音波検査で、胎児推定体重は L.F.D. 領域にあったが、骨盤3方向 X-P では児頭骨盤不適合を認めなかった。遠隔地に居住するため計画分娩とし妊娠35週1日で aspirin と dipyridamole を中止、また妊娠37週5日において heparin を中止したが、同年6月27日妊娠37週6日で、軟産道強靱症、L.F.D., E.T. 合

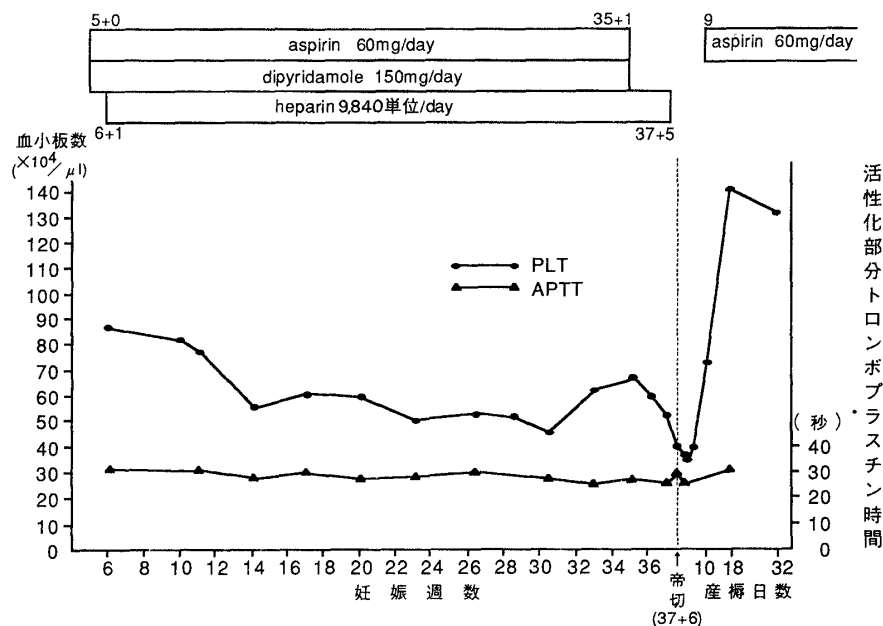


図1 血小板数と活性化部分トロンボプラスチン時間の推移

併妊娠の診断により帝王切開術を施行した。児は3,554gの女児でL.F.D.ではあったが、臍帯血検査結果は白血球数 $9,500/\mu\text{l}$ 、赤血球数 $420 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Hb 15.4g/dl, Ht 45.6%, 血小板数 $26 \times 10^4/\mu\text{l}$ と異常を認めず、1分後、5分後のApgar scoreはそれぞれ9点、9点であった。出血量は羊水を含め650mlであった。胎盤は重量が825g、病理組織学的に辺縁の一部に新鮮な出血と石灰沈着を認めるも、血栓形成は認めず、また臍帯にも異常を認めなかった。産褥5日目に血尿を認め、また血小板数も増加傾向を認めたため、産褥9日目からaspirin 60mg 経口投与再開した。その後血小板数は $140.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで上昇したが、産褥経過は良好であった。患者の妊娠、分娩および産褥期の血小板数と活性化部分トロンボプラスチン時間の推移を図1に示す。

考 察

E.T. 合併妊娠は本症例を含め、現在まで28名延べ45例^{2)~11)}が報告されているにすぎず、その治療法および分娩様式には確立されたものはない。過去の報告例とそれらを治療法別に分類したものをそれぞれ表1、表2に示す。

E.T. 合併妊娠に対する未治療例の67%は、流産や子宮内胎児死亡に至っているが、治療例ではす

べて健常児が得られており、その治療の必要性は明白である。治療はProstaglandin 生合成を抑制することにより、血小板凝集促進作用を持つThromboxane A_2 (TXA $_2$) 産生を減少させ、その結果血小板凝集抑制作用を現すとされているaspirinを基本とする方法、血小板数の減少を目的とするplateletpheresis、そして細胞増殖抑制作用を直接作用として持ち、また間接的にも免疫系を介し細胞増殖を抑制するため、骨髓増殖性疾患の治療に有効とされるinterferon- α を用いる方法に大別される。治療成績を各治療法別に検討すると、aspirinによる治療は11例中10例が正常分娩であり、また妊娠維持の点では、残りの1例²⁾も含め全例がその目的を達している。dipyridamoleの併用に関しては症例数が少なく断定的なことはいえないが、aspirin単独治療例でも良好な治療成績が得られていることを考えると、必ずしも必要でない可能性が示唆された。またこれらの抗血小板療法と、heparinによる抗凝固療法を併用した6例では、すべての症例で健常児が得られたのは同様であるが、抗血小板療法のみによる胎盤の血栓形成例³⁾や、それに起因すると推測される子宮内胎児発育遅延⁴⁾、また子宮筋層内の血栓形成²⁾例などを考慮すると、その使用に際しては活性化部分ト

表1 本態性血小板血症合併妊娠の報告例

	Case	Platelet ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	Treatment	Outcome
Okayasu	1 1a	124	(-)	IUFD
	2 1b		aspirin	NVD
Kaibara	3 2a		(-)	IUFD
	4 2b		aspirin	NVD
Goto	5 3a		aspirin+DPD	NVD
	6 3b		aspirin+DPD	NVD
Snethlage	7 4a	51	(-)	IUFD
	8 4b		(-)	IUFD
	9 4c		(-)	IUFD
	10 4d	62	aspirin+DPD +heparin	NVD
	11 4e	70	aspirin+DPD +heparin	NVD
	12 4f	100	aspirin+DPD +heparin	NVD
Ferrari	13 5		aspirin+DPD	NVD
Falconer	14 6	85.4	(-)	SA
	15 7		aspirin+P.P.	EPH, eclampsia, IUGR C/S
Mercer	16 8	180	P.P.	C/S
	17 9	137	(-)	IUFD, 常位胎盤早期剝離 C/S
Jones	18 10	100	(-)	NVD
Linares	19 11		(-)	NVD
Jikihara	20 12	84.7	aspirin+DPD +heparin	Twin, C/S
Katz	21 13	83	(-)	fetal distress, C/S
Beard	22 14	85.7	aspirin	NVD
	23 15a	81.1	(-)	NVD
	24 15b		(-)	NVD
	25 16	142	aspirin	NVD
	26 17	108.3	aspirin	NVD
	27 18	170.9	aspirin	NVD
	28 19a	160	(-)	SA
	29 19b		aspirin+P.P.	NVD
	30 19c		aspirin	NVD
	31 20	130	aspirin (melpharan)	NVD
Petit	32 21	136.3	INF- α 初期9W 間	NVD
Tomiyama	33 22	181.9	aspirin	C/S, ATH
Lishner	34 23a		(-)	NVD
	35 23b		(-)	SA
	36 23c	50	(-)	IUFD, preeclampsia C/S
	37 23d	48.3	aspirin	NVD
	38 24	60	(-)	C/S
	39 25a	100	(-)	SA
	40 25b		(-)	SA
	41 25c		(-)	SA
	42 26	150	aspirin	NVD
Vianelli	43 27	185.4	IFN- α	NVD
Yamamoto	44 28a	107	(-)	SA
	45 28b		aspirin+DPD +heparin	C/S

(-): 治療せず, DPD: dipyridamole, P.P.: plateletpheresis, INF- α : interferon- α , IUFD: 子宮内胎児死亡, NVD: 正常分娩, SA: 自然流産, C/S: 帝王切開, EPH: 妊娠中毒症, IUGR: 子宮内胎児発育遅延, ATH: 腹式子宮全摘

ロンボプラスチン時間をモニターするなど十分な注意が必要⁵⁾であるが, heparin 併用療法がより安全であると考えられる. heparin の開始時期に関

しては, 血小板数 $62 \times 10^4/\mu\text{l}$ で妊娠18週から静注開始し胎盤に小梗塞を認めた症例や, 血小板数 $100 \sim 120 \times 10^4/\mu\text{l}$ で妊娠30週から皮下注 (5,000 単位 2 回/日)開始し胎盤に全く異常を認めなかった症例⁵⁾もあり, 今後の検討が必要である.

plateletpheresis は以前より本症に対し有効な治療法として用いられてきたが, 妊婦の長期にわたるコントロールという点で非常に難しく, より簡便な治療法があればそれにとって代わられるものと考えられる. 近年 interferon- α は, 本症以外の種々の血液疾患を合併する妊娠婦人に使用され, その妊婦および胎児への安全性が報告され始めているが, Petit et al. は interferon- α を最終月経の12日前から開始, 9 週間後に妊娠と診断されるまで使用し満期で正常分娩した症例⁶⁾を報告しており, また Vianelli et al. は, 妊娠中 interferon- α を使用し良好な胎児発育を認め, 妊娠40週に正常分娩, 健常男児を得たと報告⁷⁾している. 今後症例を積み重ね, 胎児への安全性や使用方法を検討することにより, 治療の主流になる可能性があると考えられる.

Minkhorst et al. は, 妊娠前に melphalan を使用し血小板数を正常値にまで低下させ, 妊娠後は aspirin 治療により健常児を得, 胎盤にも1カ所小梗塞を認めたのみであったと報告⁸⁾しているが, 血小板数がさほど高値でなかったにもかかわらず, 重症子癇前症と子宮内胎児死亡の診断で帝王切開術を施行した症例⁹⁾もあり, 血小板数と予後に関し一定の傾向は認められず, 血小板数を治療の指標にすることは難しいと考えられる. 著者らは血小板数の大小にかかわらず aspirin は血管壁の Prostacyclin (PGI₂) 合成を抑制しない60mg/日の微量投与とし, また TXA₂およびPGI₂のバランスを改善する目的で dipyridamole を併用, そして活性化トロンボプラスチン時間を確認しながら, heparin の持続投与を行った.

分娩様式に関しては, 7 例の流産を除く38例中経陰分娩が29例, 帝王切開が9 例であり, 経陰分娩を選択した29例では, いずれも分娩経過に異常を認めていない. 帝王切開を選択した理由は, 子宮内胎児死亡の2 例では子癇前症⁹⁾と常位胎盤早

表2 本態性血小板血症合併妊娠の治療結果

treatment	cases	SA	IUFD	NVD	C/S
(-)	21	7	7	5	2
aspirin	11	0	0	10	1
aspirin+DPD	3	0	0	3	0
aspirin+DPD+heparin	5	0	0	3	2
aspirin+P.P.	2	0	0	1	1
P.P.	1	0	0	0	1
IFN- α	2	0	0	2	0
	45	7	7	24	7

(-) : 治療せず, DPD: dipyridamole, P.P.: plateletpheresis, IFN- α : interferon- α ,
SA : 自然流産, IUFD : 子宮内胎児死亡, NVD : 正常分娩, C/S : 帝王切開

期剥離³⁾であった。また健常児を得た7例では重症妊娠中毒症による子宮内胎児発育不全と子癇発作⁴⁾, 子宮切開の既往によるもの⁹⁾, 胎児仮死¹⁰⁾, 双胎による早産¹¹⁾, また本例を含め予定日超過等陣痛および軟産道にかかわる問題²⁾から帝王切開が選択されており, E.T. 合併妊娠であるがゆえに帝王切開になった症例はない。しかし帝王切開で健常児を娩出後, 子宮梗塞のため子宮収縮不全, 弛緩出血を来し子宮全摘術施行。その後腹腔内大量出血を来し血小板輸血により止血した症例²⁾もあり, 分娩第3期の出血に十分注意をすべきであるが, E.T. 合併妊娠においては, 経膈分娩が第一選択といえる。

結 語

E.T. 合併妊娠に対し, aspirin, dipyridamole, heparin を用いることにより37週6日で帝王切開, 3,554g 健常女児を得た。報告された38例の文献的考察により, E.T. 合併妊娠には抗血小板療法と抗凝固療法の併用が有用であり, また分娩様式には経膈分娩が第一選択であると考えられた。

文 献

1. Pineo GF, Blahey WB. Essential thrombocythemia and complications of pregnancy. *Am J Hematol* 1991; 33: 221
2. 富山順治, 米野琢哉, 南木敏宏, 金子礼志, 工藤秀機, 寺谷俊雄, 守矢和人. 本態性血小板血症における妊娠, 分娩. *臨床血液* 1993; 34: 1579—1583
3. Mercer B, Drowin J, Jolly E, d'Anjou G. Primary thrombocythemia in pregnancy: A report of two cases. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 127—128
4. Falconer J, Pineo G, Blahey W, Bowen T, Dockskader B, Jadusingh J. Essential thrombocythemia associated with recurrent abortions and fetal growth retardation. *Am J Hematol* 1987; 25: 345—347
5. Snethlage W, Ten Cate JW. Thrombocythemia and recurrent late abortions: Normal outcome of pregnancies after antiaggregatory treatment: Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 386—388
6. Petit JJ, Callis M, De Sevilla AF. Normal pregnancy in a patient with essential thrombocythemia treated with interferon- α 2b. *Am J Haematol* 1992; 40: 80
7. Vianelli N, Gugliotta L, Tura S. Interferon- α 2a treatment in a pregnant woman with essential thrombocythemia. *Blood* 1994; 83: 874—875
8. Minkhorst AG, Novakova IRO, Dongen PWJ. Idiopathic thrombocythemia and pregnancy; a case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 40: 237—238
9. Lishner M, Amato D, Farine D. Different outcomes of pregnancy in women with essential thrombocytosis. *Isr J Med Sci* 1993; 29: 100—102
10. Katz VL, Cefalo RC. Maternal death from carotid artery thrombosis associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver function, and low platelets. *Am J Perinatol* 1989; 6: 360—362
11. 直原広明, 藤田富雄, 今井史郎, 谷口 武, 森重健一郎, 野原 当, 宮西加寿也, 清水郁也, 末原則幸, 有澤正義, 和田芳直, 木戸口公一. 著明な血小板増多症合併双胎妊娠の一例. *産婦の進歩* 1989; 41: 371—374

(No. 7588 平6・11・11受付)