

日本産科婦人科学会雑誌 ACTA OBST GYNAEC JPN Vol. 50, No. 10, pp. 781—785, 1998 (平10, 10月)

診 療

HLA 適合血小板輸血が奏功した骨髓異形成症候群 合併妊娠の1例

九州大学医学部婦人科学産科学教室

*九州大学医学部附属病院周産母子センター

**九州大学医学部内科学第一教室

福嶋恒太郎 月森 清巳 高島 健* 佐藤 昌司*
 岡村 精一** 小柳 孝司* 中野 仁雄

Successful HLA-type Compatible Platelet Transfusion Treatment in Pregnancy Complicated with Myelodysplastic Syndrome —A Case Report—

Kohtaro FUKUSHIMA, Kiyomi TSUKIMORI, Takeshi TAKASHIMA*, Shoji SATOH*,
 Seiichi OKAMURA**, Takashi KOYANAGI* and Hitoo NAKANO

Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka

**Maternity and Perinatal Care Unit, Kyushu University Hospital, Fukuoka*

***Department of First Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka*

Abstract We describe herein a 32-year old Japanese women, with primipara of pregnancy complicated with refractory anemia type of myelodysplastic syndrome (MDS), inevitably requiring repeated HLA-type compatible platelet transfusion as treatment for frequent nasal bleeding and purpura occurring in the third trimester of gestation, with successful outcome in both mother and newborn. Our patient had a peculiar past history of repeated blood and/or platelet transfusion, leading to the production of anti-HLA antibody. The newborn was free from neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura. In MDS such as this, HLA-type compatible platelet treatment is an effective way of controlling the condition throughout gestation to labor.

Key words: Myelodysplastic syndrome • HLA-type • Platelet transfusion

緒 言

骨髓異形成症候群(myelodysplastic syndrome: MDS)は、汎血球減少に加えて巨赤芽球や微小巨核球および異常な顆粒や核をもつ好中球の出現による三血球系統の増殖ならびに形態の異常を特徴とする症候群である¹⁾。筆者らは、既往の頻回の輸血によって抗HLA抗体が產生され、そのためにはHLA適合血小板輸血による妊娠分娩管理を要したMDS合併妊娠を経験したので報告する。

症 例

患者：32歳、初妊婦。

主訴：続発性無月経。

既往歴：23歳、骨髓異形成症候群、左付属器切除術。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：中学生の頃、貧血を指摘され、以来近医で鉄剤を投与されていた。23歳のときに、左卵巣嚢腫の診断下、某病院で左付属器切除術を受けた。術前検査で血小板減少が指摘され、骨髄像からMDSと診断され、手術時に血小板輸血が行われた。その後も、外来で経過を観察されていたが、過多月経、過長月経がみられ、また貧血、血小板減少が持続していたため、同病院内科で頻回にわ

表1 初診時の検査所見

末梢血：白血球数 $2,700/\mu\text{l}$ (好中球83%，リンパ球12%，単球3%)，赤血球数 $21 \times 10^6/\mu\text{l}$ ，血色素6.7g/dl，血小板 $2.8 \times 10^4/\mu\text{l}$
 免疫血清学：抗核抗体，陰性；抗HB抗原，陰性；抗HCV抗体，陽性
 骨髄像：有核細胞数： $11 \times 10^4/\mu\text{l}$
 赤芽球：前赤芽球；0.8%，赤芽球；40%
 リンパ球：9.6%
 形質細胞：2.4%
 単球：4.8%
 好中球：前骨髄球；3.2%，骨髄球；17.2%，後骨髄球；5.2%，桿状；8.8%，分節；4.8%
 好酸球：1.2%
 骨髄球/赤芽球比：1.04
 巨核球数：ごく少数
 細胞異型：赤芽球系過形成，分裂，脱核異常を有する赤芽球も認められる。微小巨核球も認める。骨髄芽球の一部にpseudo-Pelger異型を認める。
 染色体：46XX，正常核型

たって濃厚赤血球および血小板の輸血を受けていた。平成8年11月10日より8日間を最終月経として続発性無月経となり、平成9年1月6日に九州大学医学部附属病院産婦人科を受診し、超音波断層法で妊娠8週1日、正常単胎妊娠と診断された。初診時の末梢血検査で汎血球減少が、骨髄像では三血球系統の形態異常が認められ、MDSの反応性貧血(refractory anemia: RA)に一致する所見であった(表1)。

妊娠継続の可否について、内科医と相談のうえ、本症はそれ自体で妊娠の禁忌となる疾患ではないが、妊娠・分娩時に出血および感染症を来し母児の生命に危険を及ぼす可能性があること、病状が増悪した場合には妊娠の継続を断念せざるを得ないこと、未熟性の故に児の生命が危険に晒され、後遺症のリスクも高くなることを本人ならびに家族に説明し、同意と承諾を得た後に妊娠・分娩の管理を行った。妊娠中の貧血に対しては濃厚赤血球輸血を、顆粒球減少に伴う感染症には抗生物質の投与を、さらに血小板減少による出血傾向に対しては血小板輸血を行う方針とした。

妊娠中の経過(図1)：妊娠14週0日と妊娠17週0日に、貧血に対して濃厚赤血球を各々4単位輸

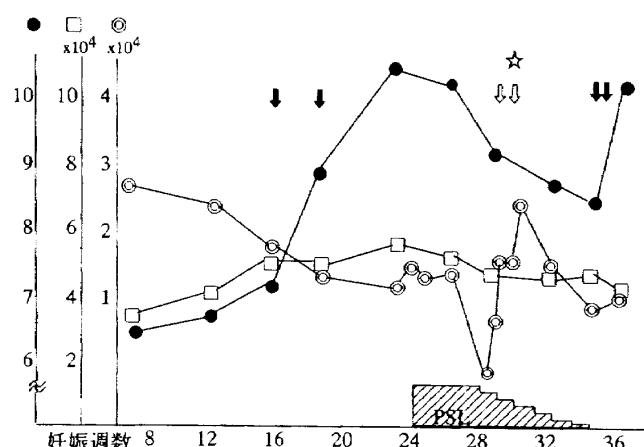


図1 妊娠中の末梢血検査所見の推移
 横軸：妊娠週数，縦軸：血色素濃度(●；g/dl)，白血球数(□； μl)，血小板数(○； μl)，プレドニン(PSL)投与期間，△；血小板(HLA適合血小板☆)輸血，↓；濃厚赤血球輸血

血した。血小板数は妊娠初期には、 $2 \sim 3 \times 10^4/\mu\text{l}$ で推移していたが、妊娠14週以降漸減し、妊娠25週1日には $1.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低下した。歯肉出血、四肢の紫斑が出現してきたため、妊娠25週4日に九州大学医学部附属病院周産母子センターに入院となった。骨髄像は初診時の所見と変化を認めないことから、MDSの増悪は否定された。抗血小板抗体は陰性であったが、血小板関連免疫グロブリン(PAIgG)は 167ng/ml と高値であった。特発性血小板減少性紫斑病の合併を鑑別する目的でプレドニン 1mg/kg を投与したが、血小板数の増加は認められず、プレドニン不応の血小板減少症が疑われた。その後、出血傾向が消失したためにプレドニンの投与量を漸減し、本人の強い希望により妊娠27週4日以降、外来での経過観察とした。妊娠29週1日に再び鼻出血、四肢の紫斑が出現したため当科外来を受診した。血小板数が $3 \times 10^3/\mu\text{l}$ と著明な低下を認めたため、妊娠29週4日に再入院となった。

入院時には胸部、下腿、上腕に紫斑が、また歯肉出血および鼻出血が認められた。超音波断層法で胎児発育は当該妊娠週数相当で、先天性形態異常は検出されなかった。胎盤は子宮後壁付着で、異常所見は認められなかった。胎児心拍数陣痛図では、心拍数基線は 150bpm で、心拍数基線細変動

1998年10月

福嶋他

783

は Hammacher 分類 2 型であった。入院後の血小板数は $1.1 \sim 1.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ の間を推移した。妊娠 30 週 2 日に血小板 10 単位を輸血した。輸血後の血小板数は $1.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ で、血小板数の上昇はみられず、血小板の末梢性破壊が生じていることが明らかとなった。抗血小板抗体は陰性であったが、細胞毒性試験およびクームス化細胞毒性試験ともにランダムリンパ球 20 種すべてに陽性であったことから、頻回の輸血に起因した抗 HLA 抗体の存在が示唆された。妊娠 31 週 2 日に 13 単位の HLA 適合血小板の輸血を行った。血小板数は $1.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $4.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ にまで上昇した。したがって血小板輸血不応の原因は、抗 HLA 抗体によるものと確診した。母体の抗 HLA 抗体は、胎盤を介して新生児に同種免疫性血小板減少症を引き起こすことが報告されている²⁾。胎児への本抗体の移行の有無を検討するために、父親血小板への細胞毒性試験を行った。その結果、母体の抗 HLA 抗体は IgM 型であることが分かり、本抗体の胎盤移行の可能性は否定された。以上の検査成績から、今後の妊娠・分娩の管理方針として、1) 血小板減少に基づく出血傾向に対しては HLA 適合血小板輸血で治療すること、2) 妊娠 37 週に達した時点で、HLA 適合血小板を準備したうえで計画的な誘導分娩とすること、3) 産科学的適応が生じた場合あるいは HLA 適合血小板が確保できている間に経産分娩に至らなかった場合には、出血傾向のないことを前提として帝王切開分娩とすることとし、家族の同意と承諾を得た。分娩前に貧血の改善を図る目的で、妊娠 36 週 1 日と 36 週 3 日の 2 回、濃厚赤血球を各々 2 単位輸血した。

分娩経過(図 2)：事前に 4 人のドナーから計 55 単位の HLA 適合血小板を確保した。妊娠 37 週 1 日にそのなかの 15 単位を輸血した。輸血後の血小板数は $4.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ (輸血前 $1.3 \times 10^4/\mu\text{l}$)、出血時間は 4 分(輸血前 8 分)となった。Bishop 値は 0 点と子宮頸管が未成熟であったため、同日ダイラパン(Hygroscopic cervical dilator, Gynotech, inc., New Jersey, U.S.A.), 風船ブジーによる頸管成熟を試みた。妊娠 37 週 2 日、Bishop 値は 8 点と頸管成熟を認めたためオキシトシンによる陣痛誘発を

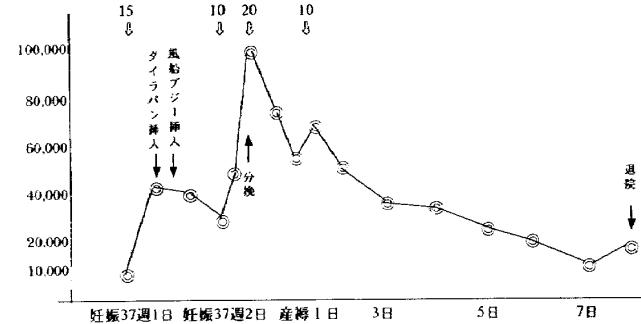


図 2 分娩前後の血小板の推移
横軸：妊娠、産褥の日数、縦軸：血小板数(○； μl)、
△；HLA 適合血小板輸血。矢印上の数字は血小板輸血単位数を示す。

行った。分娩第 1 期経過中に血小板数が $4.3 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $3.6 \times 10^4/\mu\text{l}$ に減少し、出血時間も 10 分以上と延長を認めたため、HLA 適合血小板 10 単位を輸血した。さらに子宮口が全開大となった時点で HLA 適合血小板 20 単位を輸血し、血小板数は $1.03 \times 10^5/\mu\text{l}$ 、出血時間は 2 分 30 秒となった。同日頭位経腔分娩に至った。児は 2,610g の男児で、アプガー値は 1 分後 9 点、5 分後 10 点、臍帯動脈血 pH は 7.36 であった。臍帯静脈血の末梢血検査所見は、白血球数 $9,290/\mu\text{l}$ 、赤血球数 $41.7 \times 10^5/\mu\text{l}$ 、血色素 16.0g/dl 、血小板数 $2.79 \times 10^5/\mu\text{l}$ とすべて正常値であり、頭蓋内超音波断層法および神経学的所見にも異常所見はみられなかった。分娩時出血量は 250ml であった。会陰切開創に加え軽度の腔壁、陰唇裂傷を認めたが、腔血腫形成はなく創傷治癒は良好であった。血小板数は産褥 1 日目から 7 日目の期間、 $5.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ から $1.7 \times 10^4/\mu\text{l}$ と漸減したが、産褥経過は良好で、出血傾向も認められなかったため産褥 9 日目に退院となった。1 カ月健診では母児とともに産科学的な異常はなかった。

考 察

MDS は三系統の造血異常を主徴とする症候群である。Mufti and Galton によれば本症の約 70% は 50 歳以上で発症し、発症年齢の中央値は 70 歳であるという³⁾。Fenaux et al. は若年層での発症が増加していると述べているが⁴⁾、40 歳以下の女性症例は 650 例のなかで 6 例であったと報告している⁵⁾。妊娠合併の症例については、筆者らの文献的

に検索し得た範囲では世界で13例で、うち分娩に至った症例は8例のみであった^{5)~9)}。

MDS 合併妊娠の治療は、慢性的な三系統の血球減少に起因した病態に対する対症療法である。慢性の貧血に対しては、血色素量6~8g/dl を目安にそれを下回れば輸血を行うことが推奨されている¹⁰⁾。本症例においては、慢性の貧血に対しては血色素8g/dl を維持することを方針として、濃厚赤血球の輸血を行った。その結果、母体の貧血症状は出現せず、児の発育も順調であった。

ついで顆粒球減少による易感染性があげられる。Siddiqui et al. は、妊娠16週で顆粒球減少による母体の細菌性子宮内膜炎のために妊娠中絶を余儀なくされた症例を報告している⁶⁾。顆粒球の減少に対しては予防的に抗生物質を投与し、感染症を回避することが望ましい¹¹⁾。本症例では、幸いに妊娠・分娩経過中の白血球数は4,000/ μl 前後で推移し、感染症の兆候もなかったため、抗生素の投与は行わなかった。

一方、本症例では血小板減少症による出血傾向に対する治療に苦慮した。文献的には、本症合併妊娠13症例のなかで、妊娠中に血小板減少に基づく出血傾向を来たした症例は Paglica et al.⁵⁾が報告した1例のみである。この症例では、通常の血小板輸血で治療を行い分娩に至っている。MDSにおける血小板減少は骨髄における産生低下によるため、血小板輸血に対する反応性は一般的に良好であると考えられる。しかしながら本症例では、妊娠29週以降に血小板減少に基づく出血傾向が出現したが、血小板輸血ならびにステロイド療法には不応であった。その後の検査成績から、血小板輸血不応の一因として抗 HLA 抗体の存在が判明し、HLA 適合血小板の輸血を必要とした。抗 HLA 抗体は、ヒト白血球型抗原に対する抗体で、血小板の膜表面上にも存在することが知られている¹²⁾。急性白血病の患者において血小板を反復して輸血された場合には約40%に抗 HLA 抗体を生じるという¹³⁾。このように MDS 合併妊娠のなかで頻回の血小板輸血歴を有する症例においては、血小板減少に対する治療にあたって抗 HLA 抗体の存否を検討することが必須である。

さらに本症例においては、抗 HLA 抗体の胎児への影響についても配慮を要した。抗 HLA 抗体は、母児間の血小板型不適合が認められる症例では胎児期および新生児期に脳内出血を引き起こす新生児同種血小板減少症(neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura : NAITP)を来すと報告されている¹⁴⁾。柴田は血小板輸血不応例では、約80%に抗 HLA 抗体が、約20%には血小板特異抗原型に対する抗体が認められ、両抗体とも NAITP の成因になり得ると述べている¹³⁾。前述した Paglica et al. の症例でも、児が NAITP を発症し、母体は分娩1年後には血小板輸血不応となり HLA 適合血小板輸血を必要とした⁵⁾。われわれの症例では、父親血小板への細胞毒性試験を用いて、NAITP 発症の可能性について検討した。その結果、母体の抗 HLA 抗体は IgM 型であることから、本抗体は胎盤を移行せず、児に NAITP を発症する危険性はない判断した。このように、頻回の血小板輸血を受けている MDS 合併妊娠症例では、NAITP 発症の有無に関する検査は不可欠である。

MDS 合併妊娠の分娩様式に関しては、文献的に本症合併妊娠例の8例中5例が自然経腔分娩、他の3例が帝王切開分娩となっている^{5)~9)}。本稿の症例では、母体出血の危険性を軽減すること、および児の NAITP の可能性がないことから、経腔分娩を第一義の選択とした。帝王切開術の産科学的な適応が認められた場合には、血小板数が $5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上で出血傾向がないこと、および HLA 適合血小板が確保されていることを前提条件に帝王切開術を行う方針とした。したがって、本症例のような抗 HLA 抗体陽性例では、HLA 適合血小板を確保するために、決められた日時にドナーを集めて計画的に分娩を行わせる必要がある。本症例では、HLA 型が比較的頻度の高い型(A : 24, B : 52.62, Bw : 4.6, C : 3)であったため、50単位を超える血小板を確保することができた。

妊娠が MDS の病像に及ぼす影響に関して、岡田らは、本症に罹患し妊娠初期より妊娠末期にかけて血小板数が漸減した1例を報告している⁹⁾。

1998年10月

福嶋他

785

われわれの症例でも妊娠の初期より中期にかけて血小板数が減少した。しかしながら骨髄像所見は妊娠の進行に伴って変化していないことから、この変化は少なくともMDSの増悪によるものではないと考えられる。一方、長期的な予後からみれば、報告例13例のうち7例が妊娠・分娩後白血病化し、そのうち6例は2年以内に死亡している⁵⁾。妊娠を中絶した3例についても2例が同様に死の転帰となっている⁵⁾。これらの成績から、妊娠自体がMDSの病態の増悪、なかでも白血病化に関与している可能性は否定できない。

まとめ

HLA適合血小板輸血が奏功したMDS合併妊娠の1例を報告した。本症例の特徴は、血小板減少による出血傾向の治療が困難であったこと、および背景をなす要因に、既往の輸血に起因した抗HLA抗体の産生が関わっていたことである。

MDS症例では、慢性的な病態に対する対症療法を準備するだけでなく、妊娠前に病歴、治療歴を評価し、抗HLA抗体の存在も念頭におく必要がある。そのうえで妊娠の可否ならびに治療方針に関して、内科医、産科医と患者の間で十分に討論し、妊娠分娩管理を行っていくことが肝要である。

文献

- 平井久丸. 骨髓異形成症候群. 内科 1992; 69: 1963-1966
- Koyama N, Ohama Y, Kaneko K, Itakura Y, Nakamura T, Takasaki J, Tanaka T, Eguchi H, Kawase A, et al. Association of neonatal thrombocytopenia and maternal anti-HLA antibodies. Acta Paed Japonica 1991; 33: 71-76
- Musti GJ, Galton DAG. Myelodysplastic syndromes: Natural history and features of prognostic significance. Clin Haematol 1986; 15: 953-971
- Fenaux P, Preudhomme C, Estienne MH. Denovo MDS in adults aged 50 or less. A report on 37 cases. Leuk Res 1990; 14: 1053-1059
- Paglica A, Musti GJ, Fenaux P, Silra C, Samaratunga I. Myelodysplastic syndromes during pregnancy. Euro J Haematol (letter) 1991; 47: 310-312
- Siddiqui T, Elfenbein GJ, Noyes WD, Moreb IS, Oblon D, Weiner RS. Myelodysplastic syndromes presenting in pregnancy. Cancer 1990; 66: 377-381
- Furukawa Y, Enomoto M, Sato Y, Yoshida M, Sakamoto S, Miura Y. Myelodysplastic syndrome in pregnancy with hematological improvement following delivery. Acta Haematol Jpn 1988; 51: 76-80
- Boultwood J, Rack K, Buckle VJ, Kelly S, Madden J, Oscier DG, Wainscoat JS. Hemizygous deletion of FMS in a patient with the 5q-syndrome. Br J Haematol 1990; 76: 310-311
- 岡田正子, 高橋健太郎, 栗岡裕子, 北尾 學. 骨髓異形成症候群合併妊娠の1例. 日産婦誌 1996; 48: 423-426
- 森島泰男. 血小板輸血の適応とその問題点. Medical Practice 1991; 8: 119-122
- 鈴木政彦. 再生不良性貧血, 不応性貧血. Medical Practice 1992; 9: 288-291
- Atlas E, Freedmann J, Blanchette V, Semple JW. Down regulation of the Anti-HLA alloimmune response by variable region reactive (anti-idiotypic) antibodies in leukemic patients transfused with platelet concentrates. Blood 1993; 81: 538-542
- 柴田洋一. 血小板型. 日本輸血学会誌 1993; 39: 204-211
- 高橋孝喜, 柴田洋一. 抗血小板抗体と妊娠. 産科と婦人科 1996; 71: 801-806

(No. 7960 平10・6・1受付)