

診 療

遺伝性球状赤血球症合併妊娠の胎児・新生児管理

筑波大学臨床医学系産婦人科

*茨城西南医療センター病院産婦人科

安岡 真奈 濱田 洋実 小倉 剛

岡崎 直子 佐藤 豊実* 久保 武士

Fetal and Neonatal Management of Pregnancy with Hereditary Spherocytosis

Mana YASUOKA, Hiromi HAMADA, Tsuyoshi OGURA, Naoko OKAZAKI,

Toyomi SATOH* and Takeshi KUBO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine,**University of Tsukuba, Ibaraki***Department of Obstetrics and Gynecology, Ibaraki Seinan Medical Center Hospital, Ibaraki*

Abstract We here report two cases of pregnancy complicated by hereditary spherocytosis (HS) and discuss the fetal and neonatal management of the pregnancy with this inherited disease.

Fortunately, both cases had an uneventful course of pregnancy, but the neonate in case 1 suffered from severe hyperbilirubinemia and anemia. Both of the children were later diagnosed as HS. Our cases and cases reported in the past suggested that splenectomy before pregnancy is indicated in HS patients, and that the children of women with HS, even post-splenectomy mothers, should be under careful management in their neonatal period.

Key words: Hereditary spherocytosis • Pregnancy • Anemia • Splenectomy

緒 言

遺伝性球状赤血球症(hereditary spherocytosis: HS)は、本邦の先天性溶血性貧血のうち約70%を占める先天性赤血球膜異常症である。遺伝形式は常染色体優性遺伝とされているが、常染色体劣性遺伝によるものもあり、また実際は約1/3が孤発例である。病因としては赤血球膜蛋白(アンキリン, スペクトリン, band3, band4.2等)の欠損と病的赤血球の脾による条件付けが重要とされている。

HSは比較的頻度が高いものの、わが国ではその合併妊娠の報告は非常に少なく、産科管理については1996年に山田ら¹⁾が本誌で論じているのみである。ただし、そこでは胎児・新生児管理については言及されていない。また我々の検索した限り、過去のHS合併妊娠の英文報告において、その胎児・新生児管理について論じた文献はなかった。そこで、今回我々はHS合併妊娠の症例を2

例経験したので、その臨床経過を報告するとともに、特に胎児・新生児管理について考察する。

症 例

症例1: 症例は24歳の3回経妊1回経産婦で、父親もHSと診断されている。21歳の前回妊娠時、妊娠4カ月に腹痛と黄疸が出現し、他院にて精査の結果HSと診断されたが、保存的治療のみにて正期産したという。この第1子は1歳6カ月時にHSと診断されている。本人が拒否したため分娩後も脾摘は施行されず、外来通院もしていなかった。23歳時に伝染性単核細胞症にて近医より筑波大学臨床医学系血液内科(血液内科)へ紹介入院となり、再度HSについて精査され、脾摘を強く勧められて脾臓および胆嚢の摘除術を受けた。

今回の妊娠は初期より筑波大学臨床医学系産婦人科(当科)にて管理され、妊娠経過中、溶血性貧血は全く認められなかった。妊娠38週5日に自然陣痛が発来し、3,250gの男児を正常分娩した。

Apgar score は1分後8点, 5分後10点であった。児は, 新生児期には貧血, 高ビリルビン血症は認められず, 日齢5に退院した。しかしながら, 生後4カ月時に Hb=9.9g/dl の貧血および血液塗沫標本で多数の球状赤血球が認められ, HS と診断された。

症例2: 症例は31歳の初妊婦で, 家族歴では母親と祖父が HS である。13歳時に他院にて HS と診断されたが, 脾摘は受けていなかった。26歳時に感冒を契機に溶血性貧血が出現し, 血液内科を紹介受診しているが, この後も脾摘は行われていなかった。今回は, HS 合併妊娠管理目的にて妊娠7週6日に近医より当科に紹介初診となった。

妊娠初診時の血液検査所見は Hb=11.6g/dl, reticulocyte=90%, ハプトグロビン=11mg/dl, 総ビリルビン=1.1mg/dl と溶血性貧血が認められた。妊娠23週0日には Hb=8.5g/dl まで低下したものの, Fe 製剤の経口投与が開始されたところ, 妊娠38週には Hb=10.9g/dl となり輸血は施行されなかった。また総ビリルビンの最高値は1.3mg/dl であった。

妊娠39週6日に自然陣痛が発来し, 正常分娩となった。新生児は2,590g の女児で Apgar score は1分後9点, 5分後9点であった。児は出生時より貧血(Hb=11.4g/dl), 高ビリルビン血症(日齢1で総ビリルビン=13.9mg/dl)が認められ, 日齢1から6まで光線療法が施行された。ただし, 交換輸血の適応には達しなかった。母親が血液型O型Rh(+), 児がA型Rh(+)のためABO不適合による溶血性貧血も疑われたが, 児血清抗A抗体が4倍未満のため否定された。

児の貧血はその後も進行し, 日齢5に Hb=8.0g/dl, 日齢15に Hb=6.9g/dl, 日齢25に Hb=6.4g/dl まで低下した。末梢血の鏡検所見から HS が強く疑われた。Fe 製剤の経口投与にて, 日齢31の Hb=6.6g/dl より貧血は改善傾向を示し, 生後3カ月の時点で Hb=11.6g/dl まで回復した。生後4カ月に HS と確定診断され, 現在外来管理中である。

考 察

HS 合併妊娠の母体管理については, 脾摘によ

り寛解した症例は妊娠中も重篤な合併症を起こしにくいものに対して, 脾摘を受けていない症例では嚴重な管理が必要とされている²⁾³⁾。本症の治療には脾摘が著効するため, 妊娠前から診断されている症例については脾摘が施行されている症例が多いと考えられる。しかしながら, HS の約1/3が孤発例で発症することも手伝って, 無症候性で成人に達し, 妊娠経過中に種々の合併症が起こり, はじめて診断されることも稀ではない。合併症としては hemolytic crisis, パルボウイルス B19感染との関連が注目されている aplastic crisis⁴⁾, 妊娠悪阻などによる食事摂取の偏りが葉酸の欠乏を助長するために生ずると考えられる megaloblastic crisis⁵⁾⁶⁾などが重要である。脾摘を施行されていない症例では, 以上の三つの crisis や胆石症などを念頭に置き, 貧血に対する治療に加えてウイルス感染の回避, 葉酸補充などの管理が必要であろう⁷⁾。今回の症例2では脾摘が施行されていなかったが, 幸い重篤な母体合併症は認められなかった。なお, 妊娠中の脾摘に関しては統一した見解は得られていないため⁷⁾, 妊娠する可能性がある女性には妊娠前に脾摘を施行することが望ましいだろう。ただし, 今回の2症例とも脾摘を拒否した経験があり, その時点では将来の妊娠を含めた risk と benefit について内科医より十分な説明がなされなかった可能性が考えられ, 若い未妊娠女性の HS に関して内科との連携の重要性が示唆された。

一方, 児の管理であるが, 最大の問題は HS の遺伝性による胎児・新生児の HS の発症である。

まず胎児期については, 我々の検索した限り, 胎児の HS によると考えられる溶血性貧血, 又はその進行に伴う非免疫性胎児水腫の報告はなかった。少なくとも, 胎児水腫まで進行する重症の貧血となる可能性は極めて低いと考えられる。我々の2症例についても, 胎児期に明らかな異常は全く認められなかった。したがって, 母体が HS を合併していても, 通常の胎児管理でよいと思われる。しかしながら, 胎児期に重症の貧血を来さないにもかかわらず, 出生直後より黄疸や貧血がみられる理由は明らかではない。また, 自然流産,

子宮内胎児発育遅延の発症率は正常妊婦と同じとされている³⁾。

新生児期の黄疸はHSの新生児の約半数以上に認められ、生後48時間以内に顕著となり、20%が生後1週間以降まで遷延する⁸⁾。そのほとんどが光線療法のみでコントロール可能とされているが、ときに交換輸血が必要となることがある。Wong et al.⁹⁾は、HSの新生児29人のうち9人に認められた高ビリルビン血症はいずれも光線療法に抵抗を示した、と報告している。貧血は多くの症例で認められるが、輸血を必要とする重症例は稀であり、その程度と高ビリルビン血症、出生体重との相関は明らかではない。

一方、新生児期においては脾腫や網状赤血球増多は著明ではなく、また胎児・新生児期の赤血球はHSに典型的な検査所見を呈さないことから、新生児期のHSの診断は困難である⁸⁾¹⁰⁾。新生児期に黄疸と小型球状赤血球を呈する貧血の鑑別診断としては、ABO不適合による溶血性貧血と新生児敗血症があげられる。前者の頻度はHSより40～50倍も高いため、児の血清抗A抗体の測定等によりまずこれを除外することが必要であるが、HSと合併する場合もあり⁹⁾¹⁰⁾、この場合診断はさらに難しくなる。家族歴を重要な手がかりとして対症療法を行い、新生児期を過ぎても残存する小型球状赤血球を認めた時点で、診断を確定することが望ましい。また、逆に生後24時間以内に顕性化し総ビリルビン>15mg/dl(成熟児)、日齢7を超えて遷延するような新生児黄疸を認めた場合、HSを疑って家族歴を調べる必要があるといえよう。

新生児黄疸や貧血の有無は将来の重症度とは相関せず、またHSは成人するまで無症候性に経過するものもある。しかしながら、小児期は赤血球のturn overが高いため、パルボウイルスB19やその他の感染により容易にaplastic crisisを来し、重症貧血から高拍出量性心不全、低酸素症、循環不全を来し死に至ることもあるとされている。また、Khoury et al.¹¹⁾は、HS合併母体から出生した児は先天性心奇形のriskが高くなると報告している。その発症機序についてはいまだ明

らかではないが、このことも念頭に置いた、新生児期からの十分な経過観察が必要であろう。

治療としての脾摘は脾摘後の易感染性や血栓傾向を考慮して、6歳以降に行われることが多い¹²⁾。ただし、10歳以降は胆石の発症が飛躍的に増加するのでこれ以降に延ばすことは得策ではないとされる。また、Hb>10g/dl, reticulocyte<10%の状態では胆石の家族歴がなければ脾摘は不要との意見もある。

今回経過した症例1では、新生児期は無症候性に経過したが、生後3カ月の時点で軽度の貧血が認められ、生後4カ月にHSと診断された。症例2では新生児期に黄疸と貧血を呈したため対症療法が行われたところ経過は良好であり、生後4カ月の時点でHSと確定診断された。母がHSと診断されていれば新生児は約50%の発症率であり、出生時には無症候の児であってもHSを念頭に置いて経過を厳重に観察する必要がある。また、逆に黄疸と貧血を呈する児では他の原因検索も怠らないことが重要であろう。そして、遺伝性疾患であることに対する家族の受け入れの態度をみながら、可能な限り早期(生後3～4カ月)の時点でHSの確定診断を行い、十分なインフォームド・コンセントを得てその後の管理計画をたてていくべきであると考えられる。

文 献

1. 山田秀人, 石本真紀, 平山恵美, 根岸広明, 奥山和彦, 佐川 正, 藤本征一郎. 遺伝性球状赤血球症合併妊娠の産科管理. 日産婦誌 1996; 48: 73—76
2. Pajor A, Lehoczy D, Szakács Z. Pregnancy and hereditary spherocytosis: Report of 8 patients and a review. Arch Gynecol Obstet 1993; 253: 37—41
3. Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, Pritchard JA. Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis. Obstet Gynecol 1992; 79: 735—738
4. 藤乗嗣泰, 山田尚士, 猪狩友行, 鈴木憲史, 西山敬介. 感染を契機にAplastic Crisisを起こし発見された遺伝性球状赤血球症の2例. 内科 1989; 64: 982—986
5. 坪山昭寛, 佐々木龍平, 高久史麿, 溝口秀昭, 三浦恭定. 遺伝性球状赤血球症に合併した妊娠性葉酸欠乏性巨赤芽球性貧血の1例. 臨床血液 1976;

- 17: 1122—1127
6. *Ventura CS*. Hereditary spherocytosis with haemolytic crisis during pregnancy. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1982; 22: 50—53
7. *Ho-Yen DO*. Hereditary spherocytosis presenting in pregnancy. *Acta Haemat* 1984; 72: 29—33
8. *Nathan DG, Oski FA*. Hematology of infancy and childhood. Second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1981; 487—506
9. *Wong WY, Powars DR, Abdalla C*. Phototherapy failure in jaundiced newborns with hereditary spherocytosis. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 368—369
10. *Trucco JJ, Brown AK*. Neonatal manifestations of hereditary spherocytosis. *Am J Dis Child* 1967; 113: 263—270
11. *Khoury MJ, Waters GD, Martin ML, Edmonds LD*. Are offspring of women with hereditary hematologic disorders at increased risk of congenital cardiovascular malformations? *Genet Epidemiol* 1991; 8: 417—423
12. *Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM*. Nelson textbook of pediatrics. 15th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995; 1392—1394

(No.7967 平10・8・6 受付)