

診 療

原因不明の子宮内胎児発育遅延・羊水過少症に
ヘパリン療法が著効した3例の検討

愛仁会高槻病院産婦人科

高島 正樹 大石 哲也 辻本 大治
古結 一郎 望月 真人Successful Anti-Coagulant Therapy Using Heparin in 3 Cases of
Intrauterine Growth Retardation and OligohydroamnionMasaki TAKASHIMA, Tetsuya OHISHI, Daiji TSUJIMOTO,
Ichiro KOKETSU and Matsuto MOCHIZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Takatsuki General Hospital, Osaka

Abstract Intrauterine growth retardation (IUGR) and oligohydroamnion are common diseases in pregnancy but it is very difficult to manage these conditions and improve perinatal mortality because of the complexity of the etiology. We report three cases in which IUGR and oligohydroamnion were successfully treated with heparin. During treatment, fetal circulation was improved in association with an increase in the volume of amniotic fluid, and these conditions favorably influenced fetal growth, so that we obtained a good prognosis for each neonate. We believe that successful treatment with heparin can be done in patients with IUGR and oligohydroamnion.

Key words : Intrauterine growth retardation · Oligohydroamnion · Heparin · Fetal circulation

緒 言

子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR) や羊水過少症の症例をいかに管理していくかは、児の予後にも関係し極めて難しい問題である。つまり、羊水過少症には IUGR が40%の頻度で発症するといわれており¹⁾、これらの症例は子宮内での胎児の well being の評価、肺の未熟性・低形成の問題、termination の時期決定等、日常臨床において対応に苦慮する場合が多い。

しかし、羊水過少と IUGR を呈する症例に対して有効な治療法の報告はなく、今回示したようにヘパリン療法において著明な効果が得られたという報告はいまだにない。

今回我々は、妊娠中毒症、膠原病、糖尿病などの合併症がないものの IUGR と共に羊水過少症を合併した3症例においてヘパリン療法を施行し、

胎児胎盤循環の改善、羊水量の増加さらに胎児発育程度の改善を認め、妊娠を継続できると共に生児を得た3症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

なお、ヘパリン療法にあたっては、本人および御主人に十分なインフォームド・コンセントを得た後実施した。

症 例 1

患者：M.U. 28歳，経妊1，経産0。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：27歳子宮内胎児死亡(妊娠25週，原因不明)。

現病歴：妊婦健診を受診していたが、妊娠22週4日では推定児体重 (estimated fetal body weight: EFBW) = 571g (+0.6SD) (SD: standard deviation), AFI (amniotic fluid index)²⁾ = 12と胎児発育

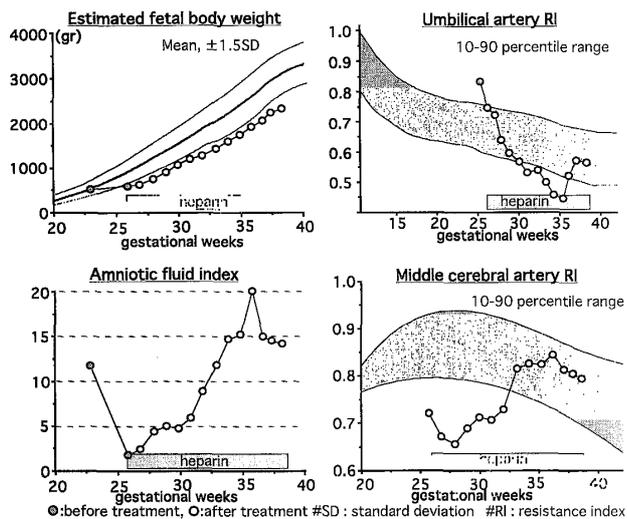


Fig. 1 Estimated fetal body weight, amniotic fluid index, umbilical artery RI, and middle cerebral artery RI obtained before and after treatment plotted on each reference range for gestational weeks.

良好および羊水量も正常であった。妊娠26週1日で EFBW = 628g (-1.8SD), AFI = 2.0と原因不明の IUGR および羊水過少を指摘され即日入院となる。同日よりヘパリン療法(1日10,000iu 持続点滴, 1日輸液量500ml)を開始し, 妊娠38週3日まで加療した。なお, 妊娠37週以降の OCT (oxytocin challenge test) や陣痛誘発等陣痛促進剤の使用については家族の同意が得られなかったため実施しなかった。治療開始後, 臍帯動脈 RI (resistance index) 値の低下, 胎児中大脳動脈 RI 値の上昇にて胎児胎盤循環の改善が認められると共に胎児発育の改善および羊水量の増加が得られた (Fig. 1)。妊娠39週3日自然陣痛発来し2,164gの女児を正常分娩した。出生時 Apgar score 6/8で NICU 入院となった。胎盤重量は570gで, 臍帯付着部位は中央であり, 病理組織学的に血栓・梗塞巣を認めた。なお, 入院時(妊娠26週1日)の検査ではループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant: LAC) (-), 抗核抗体(-), 抗カルジオリピン抗体(-), プロトロンビン時間 (prothrombin time: PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間 (partial thromboplastin time: APTT) 正常範囲, ヒト胎盤性ラク トーゲン (human placental lactogen: hPL) = 2.3 μ g/ml であった。

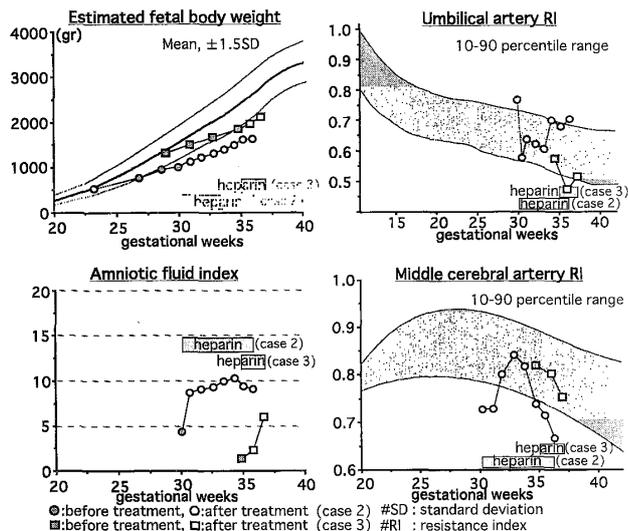


Fig. 2 Estimated fetal body weight, amniotic fluid index, umbilical artery RI, and middle cerebral artery RI obtained before and after treatment plotted on each reference range for gestational weeks (cases 2, 3).

症例 2

患者: S.M. 35歳, 経妊2, 経産2。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 他院にて妊娠管理されていたが, 妊娠24週まで胎児発育良好であった。妊娠27週3日で EFBW = 873g, 妊娠29週0日で EFBW = 909g (-1.5SD) と IUGR を指摘され, 妊娠30週3日当院に母体搬送される。入院時, EFBW = 945g (-2.1SD), AFI = 4.7と原因不明の著明な IUGR と羊水過少を認めたため, 同日よりヘパリン療法(1日10,000iu 持続点滴, 1日輸液量500ml)を開始した。治療開始と共に臍帯動脈 RI 値の低下, 胎児中大脳動脈 RI 値の上昇にて胎児胎盤循環の改善が認められると共に胎児発育の改善および羊水量の増加が得られた (Fig. 2: case 2; -○-)。胎児肺が成熟するといわれている妊娠34週の段階で EFBW = 1,407g と 1,500g 未満であったため, 本人および御主人ができれば1,500g に達するまで妊娠継続したいという希望があったため治療を続行した。妊娠35週頃から血流計測値が悪化してきたため, 妊娠35週5日まで治療を施行し, 妊娠35週6日緊急帝王切開にて1,414gの男児を娩出した。出生時の Apgar score は9点で NICU 入院となった。胎盤重量は250gで, 臍帯付着部位は辺縁であり, 病理組織学的に血栓・梗塞巣など異常所見は認めなかった。なお,

入院時(妊娠30週3日)での検査ではLAC(-), 抗核抗体(-), PTおよびAPTTは正常範囲, hPL = 2 μ g/ml以下であった。

症例3

患者: C.K. 27歳, 経妊1, 経産1.

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 平成9年早産(妊娠35週6日)2,082g 女.

現病歴: 他院にて妊娠管理されていたが, 妊娠32週頃からIUGRを疑われ妊娠35週1日でEFBW = 1,567g(-2.2SD)と著明なIUGRの診断で当院に母体搬送される. 入院時, EFBW = 1,822g(-1.5SD), AFI = 1.7と原因不明のIUGRと羊水過少を呈していた. 同日よりヘパリン療法(1日10,000iu 持続点滴, 1日輸液量500ml)を開始し, 妊娠37週0日まで実施した. 治療開始後, 臍帯動脈RI値の低下, 胎児中大脳動脈RI値の上昇にて胎児胎盤循環の改善が認められると共に胎児発育の改善および羊水量の増加が得られた(Fig. 2: case 3; -□-). 妊娠37週1日前期破水となり, 2,032gの女児を正常分娩した. 出生時Apgar score 8点でNICU入院となる. 胎盤重量は380gで, 臍帯付着部位は側方であり, 病理組織学的に血栓・梗塞巣は認められなかった. なお, 入院時(妊娠35週1日)の検査ではLAC(-), 抗核抗体(-), PTおよびAPTTは正常範囲, hPL = 5.71 μ g/mlであった.

ヘパリン療法中の母体循環評価

ヘパリンの母体循環への影響を評価するため, 母体血ヘマトクリット値(Ht)および子宮動脈RIを測定した. 子宮動脈RI測定にあたっては, 左右の値の平均を評価することとした.

ヘパリン療法前後のHtの変動についての検討は, 症例1では入院時Ht = 38.0%, 治療開始2週間後Ht = 36.2%, 4週間後Ht = 37.2%, また症例2では入院時Ht = 33.5%, 治療開始2週間後Ht = 37.2%, 4週間後Ht = 35.1%と一定の傾向は得られなかった. 症例3では入院時Ht = 39.7%, 治療開始1週間後Ht = 35.1%, 2週間後Ht = 35.7%と血液希釈傾向を呈した. 子宮動脈のRIにおいては, 治療前は3症例とも高値を示すと共に治療後は3症例とも低下傾向を示した. 症例2においては再び上昇傾向を示した(Fig. 3).

各症例におけるヘパリン療法中の脂質代謝

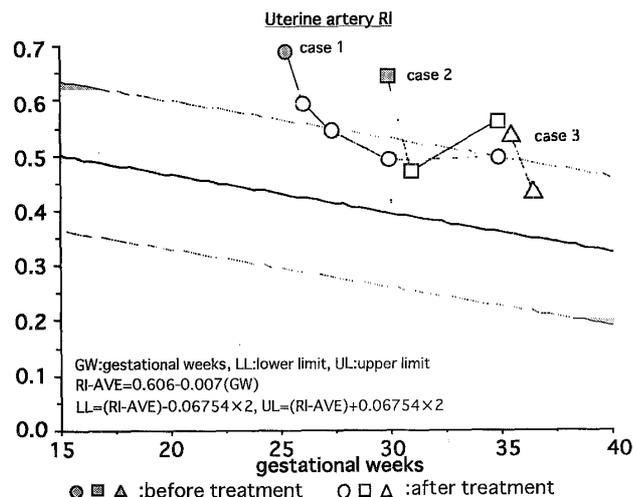


Fig. 3 Uterine artery RI obtained before and after treatment plotted on each reference range for gestational weeks.

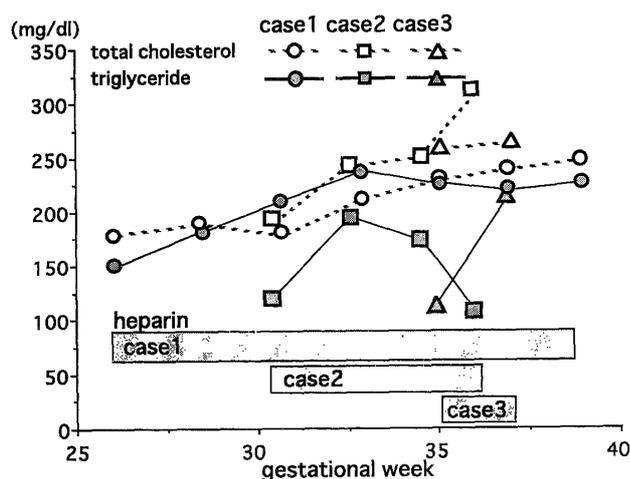


Fig. 4 Changes in total cholesterol and triglyceride during treatment with heparin.

前述の3症例においてヘパリン療法中の脂質代謝の変化をtotal cholesterolとtriglycerideの変化を中心に調べたところ, 症例1および2ではtriglycerideが治療途中から低下傾向を示した(Fig. 4).

各症例におけるヘパリン療法中のAPTT

ヘパリンの抗凝固作用の指標としてAPTTが使用されるが, 症例1においてはヘパリン投与後8週目に最大104%の延長, 症例2においてはヘパリン投与後4週目に最大105%の延長, および症例3においてはヘパリン投与後2週目に最大109%の延長が認められたが, 治療期間を通じていずれも

出血傾向等の副作用は出現しなかった。

ヘパリン療法前後における

NST(non-stress test)所見

症例1では、入院時 non-reactive pattern であり variable deceleration を認めた。治療開始約4週間後で reactive pattern の所見が得られ、分娩までその所見が維持された。症例2では入院時症例1と同様の所見であったが、治療開始約3週間後で reactive pattern の所見が得られたものの、治療開始約4週間後には non-reactive pattern を呈した。症例3では入院時より reactive pattern を示し、分娩までその所見が維持された。

考 察

IUGRの原因は複雑多岐にわたるうえに³⁾、予後および管理法がその原因により異なるため有効な治療法は確立されていないのが現状である。ところで、IUGRと羊水過少との間に関連があることはよく知られた事象である⁴⁾。しかしながら、羊水過少症の原因も多岐にわたり、治療法として生理食塩水注入法が試みられてはいるものの効果は一定していない⁵⁾。

今回の3症例はIUGRに羊水過少症を伴っており、入院時母体側に妊娠中毒症、膠原病、糖尿病などの合併症がなく、胎児期においても超音波検査でPotter症候群を示唆する所見やほかに奇形等の異常も確認できなかった。ところが、超音波血流計測にて臍帯動脈RIは高値、胎児中大脳動脈RIは低値を示したことから胎児胎盤循環障害の存在が疑われ⁶⁾、このことがIUGRや羊水過少を起す病態に深く関与しているものと推察された。

ところで、胎児胎盤循環障害からIUGRを合併する疾患の一つとして重症妊娠中毒症が挙げられる。この重症妊娠中毒症においては血液濃縮や血液凝固系の異常による微小血栓、塞栓のための末梢循環不全に陥ると共に⁷⁾、血管内皮細胞障害に伴う全身の血管攣縮や毛細血管壁の肥厚⁸⁾、胎盤の器質的変化として絨毛間腔の血栓形成、絨毛間腔の狭小化、絨毛梗塞、絨毛枝部のフィブリノイド沈着や石灰沈着等のため⁹⁾、絨毛表面でのガス交換や物質交換が著しく障害されていることがわかっている¹⁰⁾。

今回の3症例とも胎児胎盤循環障害の存在下でIUGRと羊水過少症が発症していると考えられる

ことから、我々は前述の重症妊娠中毒症の際に認められるのとほぼ類似した病態がなんらかの原因で惹起されていると推察した。そこで、この病態を改善させるためにヘパリンがもつ抗凝固作用¹¹⁾や毛細血管内皮細胞表面に存在するlipoprotein lipaseやhepatic lipaseを遊離させ、カイロミクロンや超低比重リポ蛋白に含まれる中性脂肪を分解し低比重リポ蛋白や高比重リポ蛋白の生成を促進させる脂質代謝への作用や動脈硬化抑制作用¹²⁾に注目し、ヘパリンの持続点滴を実施した。投与量はDIC(disseminated intravascular coagulation syndrome:播種性血管内凝固症候群)の治療として10~20単位/kg/hrが目安となっていることから¹³⁾、1日量を10,000単位とした。

いずれの症例においてもヘパリン療法開始と共に臍帯動脈RI値および胎児中大脳動脈RI値の改善が認められ、胎児胎盤循環の改善を示唆する所見が得られると共に、同時に羊水量の増加、さらには胎児発育程度の改善が認められた。治療期間全体としては臍帯動脈RI値および胎児中大脳動脈RI値、羊水量および胎児発育程度の推移はいずれもよく相関していた。ところで、ヘパリン治療の母体循環への影響の評価としてはHtは一定の傾向は認められなかった。子宮動脈RI値は正常に比べてIUGR症例では高値を示し母体の循環障害が指摘されていることから¹⁴⁾、ヘパリン治療により子宮動脈RI値が低下傾向を示したことは、臍帯動脈RI値および胎児中大脳動脈RI値とよく相関していたこととあわせて子宮胎盤循環と共に胎児胎盤循環障害の改善傾向が認められたものと推察される。

ところで、妊娠の経過と共に妊婦血中脂質が大きく変化し、triglycerideは妊娠経過につれて増加する¹⁵⁾。症例1,2においては該当正常妊娠に対して高値を示したtriglycerideが、ヘパリン療法中に低下傾向を示し正常範囲内に改善されたことは、今回投与したヘパリンが血管内皮細胞に作用していることを示唆するものである。これらのことから、絨毛間腔へのbolus jetを増加させると共に胎盤を介する物質輸送や通過性の改善がなされ、胎児自身の循環動態が好転したために腎血流が増加し、それと共に尿産生が亢進し羊水量が増加し、さらには絨毛間腔から胎児毛細血管への糖

質や脂質を含めた栄養素の輸送が増大したため胎児発育も好転し、ほぼ胎児発育曲線に沿った割合で児体重は増加したものと考えられた。特に症例2, 3において妊娠後期に短期間で有効であった理由としては、症例2ではヘパリン治療開始後 triglyceride が一時的に上昇したものの治療開始2週間で低下傾向を示し、血液性状の改善が大きく寄与しているものと思われた。また症例3では、治療開始前の血液濃縮が改善されたことや、治療前よりNSTにて reactive pattern を示し胎児の予備能力はまだ保たれていたことなどが考えられる。

近年、習慣流産、反復するIUGRなどを惹起する抗リン脂質抗体症候群の治療として妊娠初期から immunoglobulin, ヘパリン, low-dose aspirin を使用し治療効果をあげている報告がある¹⁶⁾。その理由として Branch et al. は妊娠初期からのヘパリンや low-dose aspirin 投与により胎盤形成が良好に行われるためと推察している¹⁶⁾。前述した重症妊娠中毒症における胎盤の器質的変化を考慮すると、妊娠中毒症をはじめとする母体合併症例においても、妊娠初期(胎盤形成期)からのIUGR, 羊水過少症に対してヘパリンを投与することは期待される治療法の一つと考えられる。

ヘパリン療法は、妊娠中毒症や特にDICの治療として一般的な治療法であるが、ヘパリンの投与量を増量していくとその効果が増加されるのか、また妊娠時の糖・脂質代謝の変化はインスリンレジスタント状態にみられるものであり¹⁵⁾、さらに脂質分解作用をもつ hPL レベル¹⁵⁾の低下などこのような病態下での lipoprotein lipase の活性はどのように推移しているのかなど今後のさらなる検討が必要である。

日常臨床において対応に苦慮する子宮内胎児発育遅延・羊水過少症においてヘパリン療法が試みられて良い治療法の一つであることが示唆された。

文 献

1. 森山郁子, 飯岡秀晃, 赤崎正佳, 一条元彦. 羊水過少と胎児発育. 産婦人科の実際 1989; 38: 301—306
2. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1168—1173

3. Lin CC, Evans MI. Intrauterine Growth Retardation. New York: McGraw-Hill Book, 1984
4. O'Brien JM, Mercer BM, Friedman SA, Sibai BM. Amniotic fluid index in hospitalized hypertensive patients managed expectantly. Obstet Gynecol 1993; 82: 247—250
5. 遠藤 力, 藤森敬也, 佐藤 章. 羊水量の異常. 武谷雄二, 青野敏博, 麻生武志, 中野仁雄, 野澤志朗編 新女性医学体系 23 東京: 中山書店, 1998; 139—149
6. Sutterlin MW, Seelbach-Gobel B, Oehler MK, Heupel M, Diel J. Doppler ultrasonographic evidence of intraparatum brain-sparing effect in fetuses with low oxygen saturation according to pulse oximetry. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 216—220
7. Dekker GA, Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Blomberg BME, Jakobs C, Geijn HP. Underling disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 1042—1043
8. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. Am J Obstet Gynecol 1989; 166: 769—770
9. Johansen M, Redman CW, Wilkins T, Sargent IL. Trophoblast deportation in human pregnancy—its relevance for pre-eclampsia. Placenta 1999; 20: 531—539
10. 安井友春. 胎盤の物質輸送と通過性. 周産期医学 1998; 28: 725—728
11. 松田道生. 血漿成分と血栓形成. 藤巻道男, 風間睦美, 住吉昭信, 松田道生編 血栓症 東京: メジカルビュー社, 1989; 43—48
12. Goto T, Saika H, Takahashi T, Maeda A, Mune M, Yukawa S. Erythropoietin supplement increases plasma lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase levels in hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 56: S213—S215
13. 風間睦美. DIC. 藤巻道男, 風間睦美, 住吉昭信, 松田道生編 血栓症 東京: メジカルビュー社, 1989; 223—228
14. McCowan LM, Ritchie K, Mo LY, Bascom PA, Sherret H. Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 499—504
15. 森川 肇, 出口正喜, 妹尾純子, 山崎峰夫, 高島正樹, 望月真人, 上田康夫. 胎盤を中心とした内分泌と糖脂質代謝. 産婦人科の世界 1993; 45: 291—300
16. Branch DW, Peaceman AM, Drizun M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 122—127 (No. 8149 平12・7・28受付, 平12・12・18採用)