

診 療

Interferon- α 投与により生児を獲得した 本態性血小板血症合併妊娠の1例

琉球大学医学部附属病院周産母子センター

*琉球大学医学部産科婦人科学教室

佐久本 薫 沢岷美奈子 中山美奈子
 正本 仁 金澤 浩二*

Successful Treatment of Essential Thrombocythemia-complicated Pregnancy with Interferon- α

Kaoru SAKUMOTO, Minako TAKUSHI, Minako NAKAYAMA,
 Hitoshi MASAMOTO and Koji KANAZAWA*

Maternity and Perinatal Care Center, University of the Ryukyus Hospital, Okinawa

**Department of Obstetrics and Gynecology, University of the Ryukyus, School of Medicine, Okinawa*

Abstract We report a case of pregnancy complicated by essential thrombocythemia (ET) successfully treated with interferon- α (IFN- α). The patient, 28-year-old woman, was diagnosed with ET at 22-years of age and had a history of two miscarriages with no treatment for ET. Aspirin (100mg/day) was started two months prior to the present pregnancy. At the 6th week of gestation, because her platelet count was $186.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ IFN- α was started at a dose of 21 million units (MU) per week, and later increased to 36 MU per week. At the 24th week of gestation, the leukocyte count, Hb and platelet count were $4,000/\mu\text{l}$, 8.7g/dl and $23.6 \times 10^4/\mu\text{l}$, respectively. IFN- α was tapered off to 6 MU per week. At the 38th week of gestation, she had an uncomplicated vaginal delivery with a platelet count of $33 \times 10^4/\mu\text{l}$. The infant was a healthy female weighing 2,720g. No abnormal findings were observed in the placenta. The platelet count of cord blood was $28.4 \times 10^4/\mu\text{l}$. Our case provides additional information indicating that IFN- α is clinically effective in preventing recurrent abortion associated with ET, with no significant adverse effect.

Key words : Essential thrombocythemia · Pregnancy · Interferon- α

緒 言

本態性血小板血症 essential thrombocythemia (以下 ET と略)は、骨髄増殖性疾患 myeloproliferative disease に属し、巨核球系細胞の慢性増殖がみられ、血小板数が著しく増加し、通常、血小板数は $100 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以上になる。50歳以上に好発し、妊娠合併例は極めて稀である。ET 合併妊娠では、初期流産、胎盤梗塞が原因とされる子宮内胎児死亡が多く^{1)~3)}、また、分娩後子宮弛緩による多量出血を来した症例の報告がある⁴⁾。流産を繰り返す例に、低用量アスピリンなどの抗血小板療法が行われるが満足な成績が得られず、血小板数を減少させることが必要とされる^{1)~3)}。interferon- α (以下 IFN- α と略)には血小板数抑制効果があり、ET 合併妊娠例に IFN- α を投与し、良好な妊娠予後が得られたとの報告がある。我々は2回の流産を繰り返した ET 例に対して IFN- α を投与し生児を得た、本邦では文献上2例目と思われる例を経験したので報告する。

返す例に、低用量アスピリンなどの抗血小板療法が行われるが満足な成績が得られず、血小板数を減少させることが必要とされる^{1)~3)}。interferon- α (以下 IFN- α と略)には血小板数抑制効果があり、ET 合併妊娠例に IFN- α を投与し、良好な妊娠予後が得られたとの報告がある。我々は2回の流産を繰り返した ET 例に対して IFN- α を投与し生児を得た、本邦では文献上2例目と思われる例を経験したので報告する。

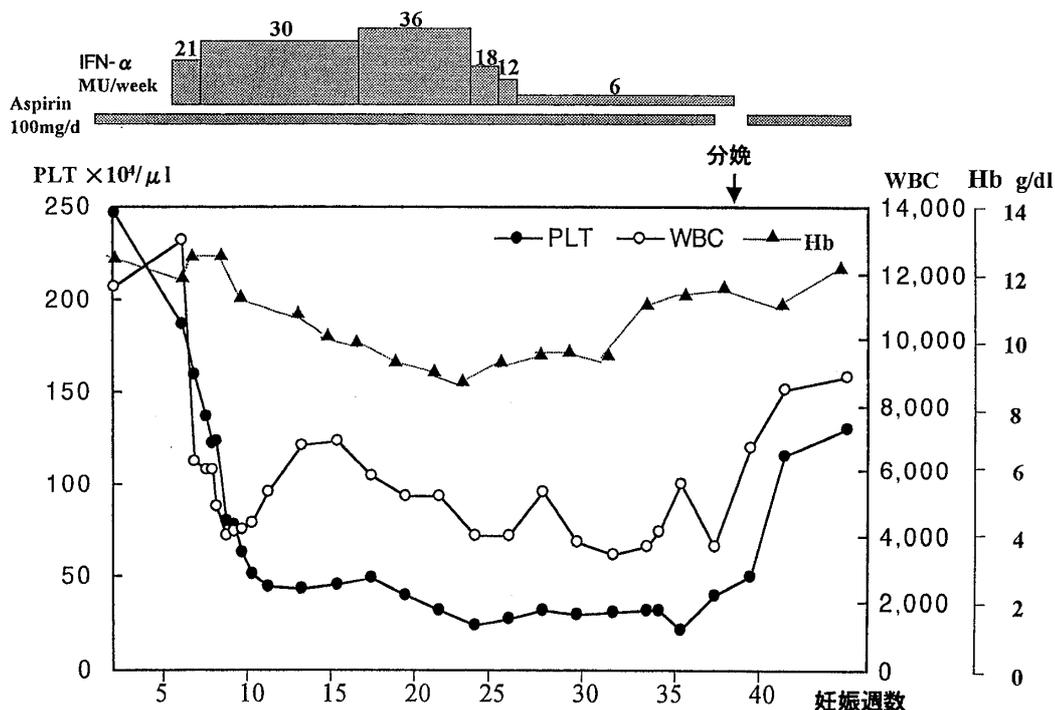


図1 血小板数・白血球数・ヘモグロビン濃度の推移

症 例

症例：28歳，主婦，2経妊0経産。

既往歴：22歳時に発熱・リンパ節腫脹，血小板数 $100 \times 10^4/\mu\text{l}$ を契機にETと診断された。

妊娠・月経歴：初経は12歳。妊娠歴は，1998年8月(27歳)に妊娠9週の枯死卵，1999年1月(28歳)に妊娠7週の胎児心拍確認後の流産がある。2回の流産時の血小板数は $160 \sim 230 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり，抗リン脂質抗体は陰性であった。

現病歴：血栓予防目的で1999年5月より血小板凝集抑制作用のあるアスピリン100mg/日を開始した。1999年7月13日を最終月経として妊娠成立した。妊娠5週での血小板数は $247 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり，妊娠6週より入院した。文献上ET合併妊娠例の無治療での生児獲得率が43%，アスピリン療法のそれは75%であること¹⁾，血小板数を減少させることが生児獲得に重要であるとの考えがあることを本人および家族に説明した。そのうえで，IFN- α に血小板減少効果があり，ET合併妊娠例に使用され生児を獲得したとの報告があること，報告された症例数は少ないが大きな副作用の報告はなく，児に対する重篤な合併症の報告が今のところ

みられないことなどを説明した。十分なインフォームドコンセントを得て，天然型IFN- α [スミフェロン[®]]300万単位/日，連日投与を開始した。

入院時所見：身体所見に異常なく，白血球数 $13,000/\mu\text{l}$ ，赤血球数 $405 \text{万}/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン濃度 $12.1 \text{g}/\text{dl}$ ，血小板数 $186.9 \text{万}/\mu\text{l}$ であった。凝固検査はアスピリン投与下でPT：14.8秒，APTT：42.1秒であり，生化学検査に異常なく，再検した抗リン脂質抗体は陰性であった。血小板凝集能検査は，アスピリンとIFN- α 投与前と比較して改善がみられた。

臨床経過：治療経過と血小板数，白血球数，ヘモグロビン濃度の推移を図1に示した。IFN- α の投与量は，100万単位 million units(以下MU)/週で表している。1日600万単位，30MU/週に増量したところ血小板数は徐々に減少した。しばらくの間血小板数は $30 \times 10^4/\mu\text{l}$ 前後で安定していたが，白血球数およびヘモグロビン濃度が徐々に減少してきた。白血球数 $3,400/\mu\text{l}$ ，ヘモグロビン濃度 $8.7 \text{g}/\text{dl}$ まで減少したため，IFN- α を減量したところ速やかに回復した。分娩直前の血小板数は $33 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。妊娠37週でアスピリンを中止した。

表1 ET合併妊娠に対するIFN- α 療法

報告者	例数	IFN- α 投与量 (MU/週)	IFN- α 投与期間 (週数)	併用 薬剤	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	分娩 方法	分娩 週数	出生体重	合併症	
Petit et al. ⁵⁾	1992	1	15—35	妊娠前～9	—	136.3—41.0	VD	39	記載なし	
Pardini et al. ⁶⁾	1993	1	15	妊娠前～8	—	110.6—50.0	VD	35	2,170	IUGR
Thornley and Manohaean ⁷⁾	1994	1	21	24～36	aspirin	108.2—43.8	C/S	36	1,870	IUGR
Milano et al. ⁸⁾	1996	1	21	13～40	—	185.0—34.0	C/S	40	3,020	分娩停止
Vianelli et al. ⁹⁾	1994	1	21—9	12～40	—	185.4—30.0	VD	40	記載なし	
Williams et al. ¹⁰⁾	1994	1	9	妊娠前～40	heparin	50.0	VD	40	3,800	
Shpilberg et al. ¹¹⁾	1996	2	18—12—6	妊娠前～39	—	80.0—30.0	VD	39	3,180	
			18—9—6	妊娠前～34	—	60.0—17.7	VD	34	1,200 1,600	双胎
Delage et al. ¹²⁾	1996	1	21	18～分娩後	aspirin	230.0—100.0	VD	37	3,175	
Schmidt et al. ¹³⁾	1998	1	9—15	20～32	—	72.5—50.0	C/S	32	1,660	妊娠中毒症
壹岐ら ¹⁴⁾	1999	1	9—15	妊娠前～35	—	70.0—40.0	C/S	35	2,120	IUGR
本症例		1	21—36—6	6～38	aspirin	247.1—21.7	VD	38	2,720	

MU: million units, VD: 経陰分娩, C/S: 帝王切開, IUGR: 子宮内胎児発育不全

妊娠中は出血や血栓症の症状を認めなかった。また、胎児の発育は良好であり、胎児超音波検査においても異常を認めなかった。IFN- α の副作用としては、投与開始日より2日間38.6°Cの発熱をみたが自然解熱した。また、一時的に頭痛、嘔気、全身倦怠感を訴えたが、鎮痛剤の頓服で対応することができた。白血球減少(最低値: 3,400/ μl)と貧血(ヘモグロビン濃度: 8.7mg/dl)および軽度の肝機能障害(GOT: 38IU/L, GPT: 61IU/L)を認めしたが、減量後に速やかに回復した。

妊娠38週3日に自然経陰分娩にて、2,720gの健康な女児を出産した。臍帯血の血小板数は $28.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ であった。分娩時出血量は160gであった。胎盤重量は490gで、肉眼的には異常を認めず、病理学的には絨毛間腔の狭小化と一部にフィブリン沈着、石灰沈着を認めたが、著明な出血、梗塞像を認めなかった。その他の異常出血、血栓症を認めなかった。IFN- α はその母乳移行を考慮し、産後中止した。中止後血小板数は $49.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と増加した。分娩後7日目よりアスピリンを再開した。

考 察

Griesshammer et al.¹⁾のET合併妊娠106例をreviewした報告によると、未治療例での生児獲得率は43%、アスピリン療法では75%であった。アスピリン療法は安価で広く使用されてきたため、現在のところET合併妊娠例の治療の主流となっ

ているが、生児獲得率からは満足できるものではない。流産を繰り返す例の生児獲得率を改善するためには血小板数を減少させることが必要とされる。慢性骨髄性白血病や真性赤血球増多症などに使用されているIFN- α には血小板数抑制効果があり、ET合併妊娠例にIFN- α を投与し、良好な妊娠予後が得られたとの報告が増加している^{5)~14)}。表1にその報告例を示した。1992年Petit et al.⁵⁾の報告以来、本症例を含めて12例の妊婦の報告がある。本邦では、壹岐ら¹⁴⁾の報告があり、本例は文献上2例目と思われる。IFN- α が妊娠前から投与されていたのは6例、低用量アスピリンを併用した例が3例、heparin併用例が1例報告されていた。本例の治療開始前血小板数は $247 \times 10^4/\mu\text{l}$ であり、文献上最も多い血小板数であった。また、本例のIFN- α 投与量36MU/週は、文献上最も多い投与量であった。12例中帝王切開が4例、早産が5例、子宮内胎児発育不全(以下IUGR)が3例であった。帝王切開はIUGRや妊娠中毒症などの産科的適応で行われており、ET合併妊娠であるために帝王切開になった症例はなかった。IFN- α は、胎盤を通過しないとされている¹⁵⁾。また、IFN- α は、胎児血液中や、胎盤、卵膜、羊水中、脱落膜に高い濃度で存在する¹⁶⁾。現在のところ、胎児異常は1例も報告されていないが、本症例はこれまでの報告のなかで最も多量の投与量となっている

ため長期にわたる児の追跡観察が必要であると考えている。現在、児は生後1年5カ月経過し、発育良好で特に異常を認めていない。IFN- α 投与中の授乳に関しては、Williams et al.¹⁰⁾は母乳投与を許可したが、両側の乳腺炎のため実際に母乳投与されたのは2週間であった。他の報告では母乳投与を中止している。

IFN- α の血小板減少作用機序は、まだ明らかでないが、血小板の life span の短縮や、骨髄における血小板産生が減少するとされている。本症例の副作用は、感冒様症状と頭痛、倦怠感であったが軽度であり、鎮痛剤などで対応できた。また、汎血球減少と軽度の肝機能障害がみられたが、減量後に速やかに回復した。他の報告では汎血球減少症は認められておらず、血小板数の目標値を40~50 $\times 10^4/\mu\text{l}$ に設定していたが、もう少し早めに減量すべきであったかもしれない。

現在のところIFN- α のET合併妊娠例に対する報告例がまだ少なく、生児獲得率がこれまでの低用量アスピリン療法の生児獲得率を明らかに上回るとの結論は出されていないが、報告例からは高い生児獲得率が期待できると思われる。また、IFN- α が高価であるため第一選択の治療法ではなく、難治性の流産例に対する治療法として期待される。IFN- α の投与開始の時期、投与量、投与期間、児の長期予後などは今後検討されるべき課題と考えられる。

結 語

2回の流産を繰り返したET例に対してIFN- α を投与し、生児を得た文献上本邦で2例目と思われる例を報告した。母体は低用量アスピリンを継続中であり、現在の血小板数は150 $\times 10^4/\mu\text{l}$ である。児は順調に成育し、特別な異常を認めていない。ET合併妊娠例に対し、今後は高い生児獲得率が期待できるIFN- α 療法が増加してくるものと考えられる。

文 献

1. Griesshammer M, Heimpe H, Pearson TC. Essential thrombocythemia and pregnancy. *Leukemia Lymphoma* 1996; 22: 57-63
2. Beressi AH, Tefferin A, Silverstein MN, Pettit

- RM, Hoagland HC. Outcome analysis of 34 pregnancies in women with essential thrombocythemia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1217-1322
3. 山本 津, 平島功二, 山口正幸, 佐藤 力. 本態性血小板血症の1症例. *日産婦誌* 1995; 47: 279-282
4. 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
5. Petit JJ, Callis M, De Sevilla AF. Normal pregnancy in a patient with essential thrombocythemia treated with interferon- α 2b. *Am J Hematol* 1992; 40: 80
6. Pardini S, Dore F, Murineddu M, Bontigli S, Longinotti M, Grigliotti B, Spano B. α 2b- interferon therapy and pregnancy: report of a case of essential thrombocythemia. *Am J Hematol* 1993; 78
7. Thornley S, Manoharan A. Successful treatment of essential thrombocythemia with alpha interferon during pregnancy. *Eur J Haematol* 1994; 52: 63-64
8. Milano V, Gabrielli S, Rizzo N, Vianelli N, Gugliotta L, Orsini LF, Baravelli S, Pili GL, Bovicelli L. Successful treatment of essential thrombocythemia in a pregnancy with recombinant interferon- α 2a. *J Matern Fetal Med* 1996; 5: 74-78
9. Vianelli N, Gugliotta L, Tura S, Bovicelli L, Rizzo N, Gabrielli A. Interferon- α 2a treatment in a pregnancy woman with essential thrombocythemia. *Blood* 1994; 83: 874-875
10. Williams JM, Schlesinger PE, Gray AT. Successful treatment of essential thrombocythemia and recurrent abortion with alpha interferon. *Br J Haematol* 1994; 88: 647-648
11. Shpilberg O, Shimon I, Sofer O, Dolitski M, Ben-Bassat I. Transient normal platelet counts and decreased requirement for interferon during pregnancy in essential thrombocythemia. *Br J Haematol* 1996; 92: 491-493
12. Delage R, Demers C, Cantin G, Roy J. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy with interferon- α . *Obstet Gynecol* 1996; 87: 814-817
13. Schmidt HH, Neumeister P, Kainer F, Karpf EF, Linkesch W, Sill H. Treatment of essential thrombocythemia during pregnancy: antiabortive effect of interferon- α . *Ann Haematol* 1998; 77: 291-292
14. 壹岐聖子, 臼杵憲祐, 小瀧光子, 山口祐子, 浦部昌夫. α インターフェロン投与により妊娠と出産に成功した本態性血小板血症. *臨床血液* 1999; 34: 1201-1203
15. Wysbott A, Giroux M, Mansat V, Teixeira M, Dumas JC, Puel J. Experimental study of transplacental passage of alpha interferon by two assay techniques. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 37: 1232-1237
16. Charl T, Craig PH, Menabawey M, Lee C. Alpha interferon in human pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1986; 93: 432-435
(No. 8205 平13・7・30受付, 平13・9・10採用)