

診 療

遺伝性球状赤血球症合併妊娠の産科管理

北海道大学医学部産婦人科

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

The Management of Pregnancy with Hereditary Spherocytosis

Hideto YAMADA, Maki ISHIMOTO, Emi KATO HIRAYAMA, Hiroaki NEGISHI,
Kazuhiko OKUYAMA, Tadashi SAGAWA and Seiichiro FUJIMOTO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo

Key words: Hereditary spherocytosis • Pregnancy • Hemolysis • Anemia

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頻度が最も高く、約70% (厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班, 1975) を占める先天性赤血球膜異常症である。本症は常染色体優性遺伝 (AD) による小型球状赤血球症を特徴とし、赤血球膜透過性の異常亢進 (Na^+/K^+ 輸送亢進, 食塩液浸透圧抵抗減弱など) を示す。また、亜型として常染色体劣性遺伝 (AR) も知られている。しかしながら、全体の約30%が家族歴をもたない孤発例であるとされている。病因としては、赤血球膜タンパクであるスペクトリンの欠損¹⁾によるもの (AR 型), 同じくアンキリン遺伝子座 (8p11.2) を含む染色体 8p11.1~8p12.1 の欠失をみるもの²⁾などが報告されていたが、1993年以降、AD 型遺伝形式をとる通常の HS 症例で赤血球膜タンパク (スペクトリン, アンキリン, band 3, band 4.2 など) の欠損が検出された^{3,4)}。ところで、本邦の罹患率は 1/200,000~1/50,000 であるが、治療として摘脾がほとんど全例で著効を示し、そのためか妊娠に関連した本症の報告^{5~7)}は意外と少ない。このことから、本邦では HS 合併妊娠の産科管理における問題点はいまだ明確には指摘されていない。

当院で経験した HS 合併妊娠症例は過去 5 年間に 2 婦人 3 妊娠あり、これらの臨床経過とこれ

までに報告されている国内外の論文を参考に、本稿では HS 合併妊娠の産科管理の問題点について考察したい。

症 例

過去 5 年間に当院で経験した HS 合併妊娠症例は姉妹の 2 婦人であり、以下に示す症例 1 と症例 2 は同一婦人である。

[症例 1, 2]

既往歴として、まず、9 歳の時、感冒によって黄疸が出現し、溶血性貧血が疑われた。その後、12 歳時に貧血と高ビリルビン血症を発症し、赤血球抵抗試験 (Parpart 法) にて食塩液浸透圧抵抗減弱が確認され、RBC life span (RI 法, ⁵¹Cr) の短縮や血清ハプトグロビン (Hp) 値の低下が認められ、かつ、末梢血に spherocyte が観察されたために HS と診断された。20 歳の時にはてんかんを発症し、以降、バルプロ酸 (400mg/日) の内服を継続したが、この時、胆石が認められたため、HS の治療と合わせて胆のう摘除術および脾臓摘除術を受けた。家族歴として、父親が HS と診断されていた。また、人工妊娠中絶の妊娠歴が 1 回ある。

現病歴 1 として、27 歳の時、妊娠 5 週 5 日で当科を初診した。この時の検査所見として、WBC 12,000/ μl , RBC $421 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 12.6g/dl, Ht 37.5%, Pl $51.1 \times 10^4/\mu\text{l}$ と貧血は認められず、GOT 13IU/l, LDH 262IU/l, T-Bilirubin 0.7mg/

dl と溶血を示唆する所見も認められなかった。妊娠経過は順調で Hb 値は 11.3~12.5g/dl を推移し、溶血性貧血は認められなかった。39週4日に前期破水で入院し、3,280g の男児を出産した。分娩時に頸管裂傷のため、1,315ml の出血を認めたが、輸血は施行されなかった。

現病歴 2 としては、29歳時に再び妊娠に至り、受診時(妊娠 5 週 3 日)にはバルプロ酸(400mg/日)の内服を継続していたため、葉酸(15mg/日)の予防的投与を開始した。この時の検査所見として、WBC 11,500/ μ l, RBC 409 $\times 10^4$ / μ l, Hb 12.4 g/dl, Ht 35.2%, Pl 37.6 $\times 10^4$ / μ l と貧血は認められず、GOT 15IU/l, LDH 27IU/l, T-Bilirubin 0.8mg/dl と特に異常は観察されなかった。妊娠経過は順調で Hb 値は 11.6~12.5g/dl を推移し、39週6日に男児(3,250g)を出産したが、分娩時に再び頸管裂傷を認めた以外に、産科的異常を認めなかった。しかしながら、Hp の低値(<10mg/dl)が観察された期間(妊娠23週から産褥 3 カ月まで)において、潜在性溶血の存在が疑われた。

児所見としては、第1子、2子とも出生後の貧血、高ビリルビン血症は観察されず、現在(生後 2 年10カ月、8 カ月)まで溶血性貧血の発症を認めていない。

[症例 3]

症例 1, 2 の実妹である。既往歴として、9歳の時に高ビリルビン血症と貧血、脾腫、Hp の低下が認められ、赤血球浸透圧抵抗減弱、RBC life span の短縮や末梢血に spherocyte が観察されたために HS と診断された。その後、17歳の時に脾臓摘除術を受けた。ほかに、慢性中耳炎の既往があった。妊娠歴として、2回の人工妊娠中絶の既往があり、22歳の時に他院で2,740g(40週0日)の男児を帝切(微弱陣痛、胎児仮死)にて出産した。児は高ビリルビン血症と貧血のため光線療法を受け、その後 HS と診断されていた。

現病歴として、26歳時に妊娠 5 週 3 日で当科を初診した。初診時の検査所見として、WBC 17,800/ μ l, RBC 491 $\times 10^4$ / μ l, Hb 14.3g/dl, Ht 41.2%, Pl 42.3 $\times 10^4$ / μ l と貧血は認められず、GOT 13IU/l, LDH 278IU/l, T-Bilirubin 0.3mg/

dl と溶血を示唆する所見も認められなかった。妊娠経過は順調で Hb 値は 10.8~14.3g/dl を推移し、Hp も正常値を推移(81~131mg/dl)し、溶血性貧血は全く認められなかった。40週3日に分娩第1期に胎児仮死のため帝切となり、2,620g の男児を出産した。児所見として、出生時の検査所見は、WBC 24,000/ μ l, RBC 423 $\times 10^4$ / μ l, Hb 14.3g/dl, Ht 42.8%, Pl 33.6 $\times 10^4$ / μ l, GOT 35 IU/l, LDH 81IU/l, T-Bilirubin 3.0mg/dl であった。光線療法などは施行されず、生後 6 日に退院した。1 カ月検診で、RBC 266 $\times 10^4$ / μ l, Hb 7.9g/dl と貧血は認められたが、末梢血に spherocyte は観察されなかった。しかし、生後 3 カ月になっても貧血は改善せず(RBC 301 $\times 10^4$ / μ l, Hb 8.1g/dl), この時初めて末梢血に spherocyte が観察され、HS が強く疑われた。現在(生後 6 カ月)、経過観察中であるが、輸血等は施行されていない。

考 察

HS の治療として摘脾がほとんど全例で著効を示すために、妊娠に関連した本症の国内外での報告は意外と少ない。妊娠の転帰と産科合併症について記載されている過去の報告^{5)~7)}における HS 婦人34例の76妊娠のデータをまとめて表 1 に示す。妊娠の転帰としては、正期産75.0%, 早産5.3% (以上すべて AFD), 自然流産13.2%, 治療的流産6.6%の割合であった。また、妊娠期間中に認められた合併症については、貧血22.4%, 溶血発作14.5%, 妊娠中毒症5.3%, 無症候性胆石症3.9%, 巨赤芽球性貧血2.6%の率で発症し、5.3%で輸血が施行されていた。脾摘術施行の有無が記載されている報告をみるかぎり、これらの合併症は脾摘されていない症例でより高頻度に観察されている。このうち、輸血が必要となる溶血発作は脾摘前の症例でのみ報告⁸⁾されている。また、脾摘後の寛解症例では妊娠期間中、通常の妊娠に比べて Ht 値が高いことが知られている⁷⁾。このように、妊娠の帰結、および合併症の内容とその頻度を文献的に考察するかぎり、脾摘後寛解例の HS は母児にとって極めて危険性が高い合併症とは言い難い。

我々が経験した脾摘後の寛解例の 3 症例におい

表1 Outcome and complication of pregnancy with hereditary spherocytosis

Name (year)	No. of pregnancy	No. of splenectomized (+) and non- splenectomized (-) pregnancy	Outcome of pregnancy				Complication in pregnancy				
	No. of patient		Term delivery	Preterm delivery	Spontaneous abortion	Therapeutic abortion	Anemia	Hemolytic crisis	Megaloblastic anemia	Blood transfusion	Toxemia
Ho-Yen DO (84)	7/3	(-) 7	6	0	1	0	5	1	0	1	1
Maberry MC et al. (92)	50/23		38	4	5	3	4	4	1	3	1
Pajor A et al. (93)	19/8	(+) 9	8	0	1	0	0	0	0	0	2
		(-) 10	5	0	3	2	8	6	1	4	0
Total (%)	76/34		57 (75.0)	4 (5.3)	10 (13.2)	5 (6.6)	17 (22.4)	11 (14.5)	2 (2.6)	8 (10.5)	4 (5.3)
		(+)	(88.9)	(0)	(11.1)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(22.2)
		(-)	(64.7)	(0)	(23.5)	(11.8)	(76.5)	(41.2)	(5.9)	(29.4)	(5.9)

ては、妊娠30週から分娩までの間、Ht 値は38%前後を推移したものの上記の合併症・異常等は観察されず、いずれの妊娠も正期産に至っている。しかしながら、HS の約30%が孤発例で発症するために、妊娠中初めて HS と診断されることもありうる。このような場合には脾摘を施行していないため、さまざまな合併症の発症が考えられ、より慎重な妊娠管理をする必要がある。現実には、HS 合併妊娠に関連した論文の多くは1930年代にみられ、その内容は妊娠期間中の脾摘術の成功症例についての報告⁹⁾であった。

HS の経過中に小型球状赤血球を認めず、浸透圧抵抗減弱を示さない巨赤芽球性貧血を呈することがある。妊娠中の発症率は2.6% (表1) と低い。VB12よりも摂取量が不足しやすい葉酸の欠乏によって発症する場合が多く、妊娠悪阻に伴った低栄養状態での症例報告¹⁰⁾もある。症例2ではバルプロ酸の内服をしていたこともあり、葉酸の予防的投与を行ったが、すべての HS 合併妊娠症例に葉酸の予防的投与を行ってもよいと思われる。

ほかには、最近、パルボウイルス B19感染による無形成発作の報告¹¹⁾がある。先天性溶血性貧血では赤芽球系造血細胞の比率が高く、パルボウイルス B19が増殖しやすいこと、赤血球寿命が短いことより、パルボウイルス B19の感染があると貧血が短時間に進行して無形成発作を起こすものと考えられている。現在まで、妊娠中のパルボウ

ルス B19感染により無形成発作の例は知られていない。我々の症例2では長男が妊娠初期に伝染性紅斑を発症し、母体ウイルス抗体価を測定したところ、既感染であった。HS 合併妊娠では妊娠中の無形成発作を予防するうえで、パルボウイルス B19抗体価を妊娠前、もしくは妊娠初期に測定することが有用であると考えられる。

以上、我々が経験した HS 合併妊娠3症例の臨床経過を報告するとともに、文献的考察を加えた。

以下にその要点をまとめた。

- 1) 脾摘術施行前の HS 合併妊娠症例では脾摘後の寛解症例に比べて産科合併症の発症の危険性が高いため、より慎重な妊娠管理が必要である。
- 2) 妊娠中に葉酸欠乏による巨赤芽球性貧血を発症することもあり、葉酸の予防的投与が有用と思われる。
- 3) パルボウイルス感染による無形成発作発症の可能性があるため、妊娠前、もしくは妊娠初期における抗体価の測定と感染予防の妊娠管理が必要と思われる。

文 献

1. Agre P, Orringer EP, Bennett V. Deficient red-cell spectrin in severe, recessively inherited spherocytosis. *N Engl J Med* 1982; 306: 1155-1161
2. Lux SE, Tse WT, Menninger JC, John KM, Harris P, Shaler O, Chilcote RR, Marchesi SL, Watkins PC, Bennett V, McIntosh S, Collins FS, Francke U, Ward DC, Forget BG. Hereditary spherocytosis associated with deletion of the human erythrocyte ankyrin gene on chro-

- mosome 8. *Nature* 1990; 345: 736—739
3. *Palek J, Jarolim P.* Clinical expression and laboratory detection of red blood cell membrane protein mutations. *Semin Hematol* 1993; 30: 249—283
 4. *Savvides P, Shalev O, John KM, Lux SE.* Combined spectrin and ankyrin deficiency is common in autosomal dominant hereditary spherocytosis. *Blood* 1993; 82: 2953—2960
 5. *Ho-Yen DO.* Hereditary spherocytosis presenting in pregnancy. *Acta Haemat* 1984; 72: 29—33
 6. *Maberry MC, Mason RA, Cunningham FG, Pritchard JA.* Pregnancy complicated by hereditary spherocytosis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 735—738
 7. *Pajor A, Lehoczy D, Szaka'cs Z.* Pregnancy and hereditary spherocytosis: Report of 8 patients and a review. *Arch Gynecol Obstet* 1993; 253: 37—41
 8. *Ventura CS.* Hereditary spherocytosis with haemolytic crisis during pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1982; 50—53
 9. *McElin TW, Mussey RD, Watkins CH, Minn R.* Splenectomy during pregnancy, with a report of 5 cases and review of the literature. *Am J Obstet Gynec* 1950; 59: 1036—1044
 10. 坪山昭寛, 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
 11. 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
- (No. 7683 平7・9・11受付)