

平成6年度厚生省心身障害研究  
「多胎妊娠の管理及びケアに関する研究」  
多胎妊娠の管理に関する研究（分担研究者：池ノ上克）  
（分担研究課題：多胎妊娠における母体合併症の研究）

分担研究報告書  
研究協力者（自治医科大学産婦人科）  
水上 尚典，佐藤 郁夫

要 約

多胎妊娠では単胎妊娠に比し周産期死亡率が高いことから母体罹病率も高いことが予想される。多胎妊娠における母体合併症の種類と頻度について文献的考察を行った。また当院1990年1月～1994年5月間の双胎妊娠136例と当院1974年～1994年12月間の品胎15例について母体合併症（主に血液検査異常値出現頻度）について検討した。諸家の報告をまとめてみると品胎以上の多胎妊娠では妊婦貧血（ヘモグロビン値 $<10\text{ g/dl}$ ）は約21%に、妊娠中毒症は約18%に、分娩後異常出血は約16%にまたそのための分娩後子宮剥離は約4%に認められた。母体生命を直接脅かすHELLP症候群や胎盤早期剥離が各々、10%、3%に認められた。自験例の検討では双胎妊娠で妊娠中毒症，低アンチトロンビンⅢ（AT-Ⅲ）血症（AT-Ⅲ $<65\%$ ），血小板減少症（血小板数 $<10\times 10^4/\mu\text{l}$ ）が各々、27%、12%、3.2%に認められたのに比し品胎妊娠でのそれらは40%、40%、20%と高率であった。また双胎妊娠では妊娠週数増加につれAT-Ⅲ活性ならびに血小板数が妊娠32週以降4.5%/週， $13000/\mu\text{l}$ 減少することが示された。低AT-Ⅲ血症もしくは血小板減少症の週数別出現頻度は32週，0.0%であったのに比し，34週，7.0%，37週以降では16%と徐々に増加することが示された。これら血液凝固能異常が母体合併症の臨床的出現に先行している可能性があり，次年度に検討すべき課題と思われた。

見出し語：母体合併症，多胎妊娠，文献考察ならびに自験例

諸 言

多胎妊娠は単胎妊娠に比し周産期死亡率が高い（表1）。胎児発育に必要な栄養素需要の増加，子宮容積の増大，子宮筋の過伸展などにより母体合併症も単胎に比し高いことが予想される。今回，この点について文献考察を行った。また自験例を示し考察を加えた。

表1 日本の周産期死亡率（出生1000対）

	1989	1990	1991	1992
単胎	5.7	5.5	5.1	4.9
多胎*	33.7	35.7	33.3	29.5
計	6.0	5.7	5.3	5.2

\*およそ3%の品胎以上の多胎を含む  
（水上尚典，未発表）

**Table 2 Maternal complications in multifetal pregnancy with more than 2 fetuses**

author	subject	anemia	preeclampsia or PIH	postpartum hemorrhage	postpartum hysterectomy	etc
1. Itzkowic <sup>3)</sup> (1979)	59 tripl	8/59 (14%)	11/59 (19%)			
2. Ron-El et.al. <sup>4)</sup> (1981)	19 tripl 6 quad	9/25 (36%)	2/25 (8%)	3/25 (12%)	2/25 (8%)	
3. Holcberg et.al. <sup>5)</sup> (1982)	31 tripl	9/31 (29%)	14/31 (46%)	4/31 (13%)	1/31 (3%)	
4. Syrop et.al. <sup>6)</sup> (1985)	20 tripl	7/20 (35%)	4/20 (20%)	7/20 (35%)		
5. Lumme et.al. <sup>7)</sup> (1987)	18 tripl 3 quad 2 quint	4/23 (17%)	3/23 (13%)	4/23 (17%)		1/21 (4%) Brain damage
6. Lipitz et.al. <sup>8)</sup> (1989)	78 tripl		9/78 (12%)			2/78 (7%) Abruptio placenta
7. Newman et.al. <sup>9)</sup> (1989)	198 tripl		31/198 (16%)			
8. Goldman et.al. <sup>10)</sup> (1989)	22 tripl 5 quad		5/27 (19%)	2/27 (7%)		
9. Gonen et.al. <sup>11)</sup> (1990)	24 tripl 5 quad 1 quint	3/30 (10%)	5/30 (17%)			2/30 (7%) Dyspnea
10. Sassoon et.al. <sup>12)</sup> (1990)	15 tripl	2/15 (13%)	1/15 (7%)			
11. Seoud et.al. <sup>13)</sup> (1991)	14 tripl 3 quad	3/13 (23%)	6/17 (35%)			1/13 (8%) Abruptio placenta 1/14 (7%) HELLP syndrome
12. Minakami et.al. (1995, unpublished)	15 tripl*		6/15 (40%)		0/15 (0%)	2/15 (13%) HELLP syndrome <sup>#</sup>
total	513 tripl 22 quad 3 quint	45/216 (21%)	97/538 (18%)	20/126 (16%)	3/71 (4%)	3/29 (10%) HELLP syndrome 3/91 (3%) Abruptio placenta

\* Details of 11 cases out of 15 were previously summarized<sup>14)</sup>

# One of 2 cases with HELLP is reported<sup>15)</sup>

(Minakami et al, unpublished)

## 研究方法と結果

### 1) 文献考察

双胎では単胎に比し、分娩時平均血圧が高くなる<sup>1)</sup>。また pregnancy hypertension の頻度も40/141 (28%) と高くなる<sup>2)</sup>。妊娠中毒症は高血圧を主徴とし、母児生命を脅かす代表的産科合併症であるが、単胎ではおよそ4%前後である。双胎では妊娠中毒症の頻度が高くなることを意味している。Table 2に品胎以上合併妊娠の母体合併症について諸家の報告を示した。貧血 (ヘモグロビン<10g/dl) はおよそ45/216 (21%, 10~36%) に、妊娠中毒症もしくは妊娠高血圧は97/538 (18%, 7~46%) に、分娩後異常出血は20/126 (16%, 7~35%) に、またそのための分娩後子宮剥出は3/71 (4%, 0~8%) に認められている。その他合併症として品胎では、母児生命を脅かすHELLP syndrome, Abruptio placentaが各々10%, 3%に認められている。これらのことは品胎では、母児生命を直接脅かす、分娩後大量出血 (そのため子宮剥出が要求される), HELLP syndrome, Abruptio placentaなどが3~10%におこることを示している。品胎以上の妊娠は重篤な母体合併症の危険を内包していることを意味している。これらの危険は何らかの検査によって予知できないのであろうか?

### 2) 自験例の検討

表3に当院で経験した多胎の母体合併症を示した。品胎では双胎に比し妊娠中毒症、低AT-Ⅲ血症ならびに血小板減少症の出現頻度が双胎に比し高い傾向がある (品胎の症例数が少ないためにいずれも有意差はない)。

表3 多胎例の母体合併症発現頻度 (自治医大)

	妊娠中毒症	低AT-Ⅲ <sup>a)</sup>	血小板減少症 <sup>b)</sup>
双胎 <sup>c)</sup> (n=136)	37/136 (27%)	15/125 <sup>d)</sup> (12%)	4/125 <sup>d)</sup> (3.2%)
品胎 <sup>e)</sup> (n=15)	6/15 (40%)	2/5 <sup>f)</sup> (40%)	1/5 <sup>f)</sup> (20%)

a) 活性値65%未満

b)  $<10 \times 10^4/\mu\text{l}$

c) 1990年1月~1994年5月間の総双胎数

d) 30週以降分娩となった双胎数

e) 1974年~1994年12月間の品胎数

f) 1990年1月~1994年12月間の品胎6例中30週以降分娩となった品胎数

(水上尚典他, 未発表)

双胎においては図1に示すように妊娠週数増加につれて血小板とAT-Ⅲ活性は減少する<sup>16)</sup>。AT-Ⅲ低下は血栓症の危険を増し<sup>17, 18)</sup>，また血小板の減少はDICの危険を増す<sup>19)</sup>。妊娠中この2つのパラメータは連動しており（図2），双胎妊娠では分娩週数増加につれて過凝固・DICの危険が増すことを意味している。

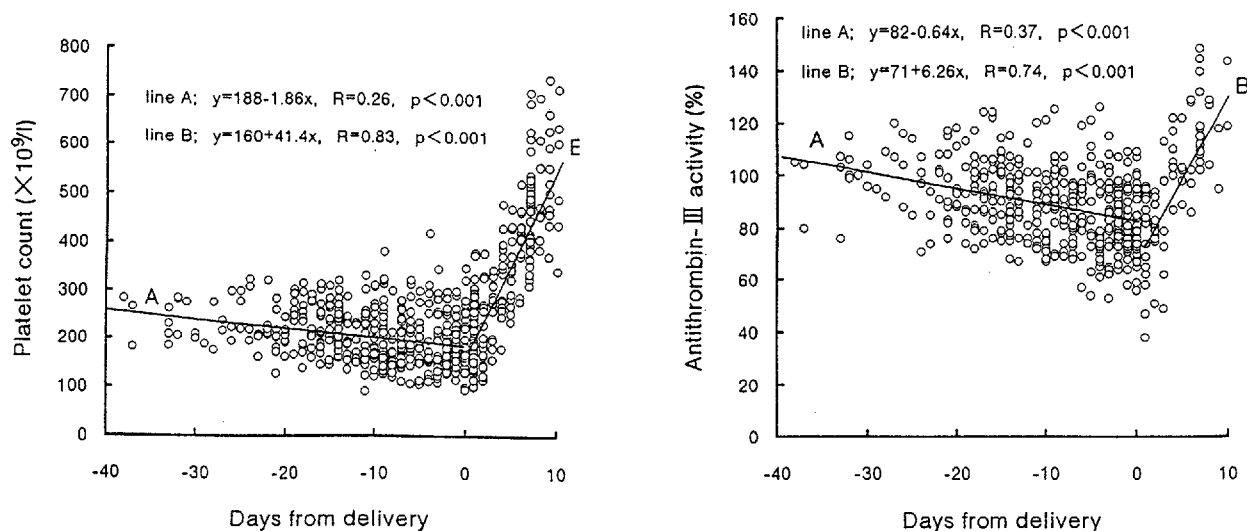


図1. 双胎妊娠における分娩前後の血小板数とAT-Ⅲ活性の推移  
32週以降分娩となった120例中，分娩前に複数回（血小板数4.6±2.0回，AT-Ⅲ活性4.6±2.0回）測定されていた94例のデータより本図は作られた。平均分娩週数は36.0±1.5週である。

(Takahashi et al<sup>16)</sup>)

双胎において33週以降，19例（血小板減少症4例と低AT-Ⅲ血症15例）の検査値異常例を認めましたがそれらの出現時期は表4に示すように33週5例，34週3例，35週3例，36週6例ならびに37週以降2例であった。

これら患者が血液異常を示した翌週に何らかの原因で分娩になると仮定すると（著者らは，実際には肝機能なども考慮して，発見した週数でterminationしている）各週数でのこれら異常出現頻度は表4に示す通りで週数を経るにつれて増加する。またこれら異常値を示した19例中妊娠中毒症も合併したのは5例（26%）で当院双胎の中毒症合併率27%（表3）と同等であった。これは，これら血液異常が妊娠中毒症に依存していないことを意味している。肝機能異常を示した症例は11例（58%）でそれらの詳細を表5に示す。両群とも血小板，AT-Ⅲ活性値ならびにGOT/GPT値は残りの双胎症例に比して有意な低値/高値を示しており（data not shown）両群が本質的に同一群であること

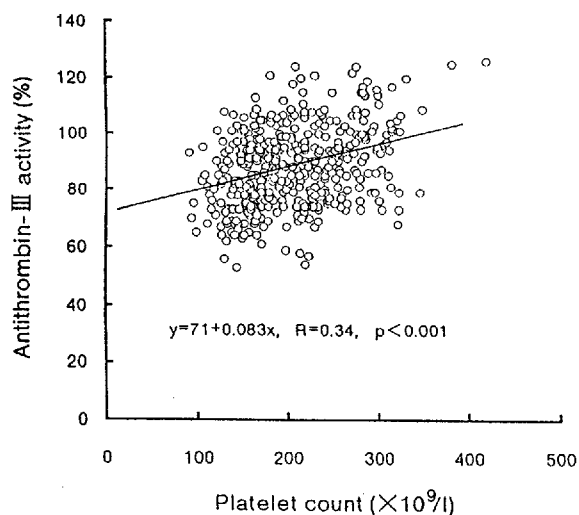


図2. 双胎妊娠における血小板数とAT-Ⅲ活性の関係  
図1の分娩前のデータより本図は作られた。

(Takahashi et al<sup>16)</sup>)

を示唆している。うち1例はHELLP syndromeとして報告済である<sup>20)</sup>。品胎では表3に示すように過去5年間の5症例中3例が検査値異常を示した。それらの出現時期は、30週、32週、ならびに33週で双胎に比し早期に出現している。3例中2例は肝機能異常も合併しており、完全なHELLP syndrome<sup>14, 15)</sup>であった。

表4 双胎における週数別血液異常出現頻度 (自治医大)

	32	33	34	35	36	≥37
n週以降の総分娩数 (Tn)	120	115	110	94	77	45
n週で発見された血液異常例数* (An)	0	5	3	3	6	2
n週での予想される血液異常出現頻度 (An-1+An/Tn+An-1)*	0/120 (0.0%)	5/115 (4.3%)	8/115 (7.0%)	6/97 (6.2%)	9/80 (11%)	8/51 (16%)

\*、低血小板症 ( $<10 \times 10^4/\mu\text{l}$ ) or 低AT-III血症 ( $<65\%$ )

#、n週で血液異常が出現し、n+1週で何らかの原因で分娩となると仮定した場合の出現頻度。32週 vs 34週 ( $p < 0.01$ )、32週 vs 35週 ( $p < 0.025$ )、32週 vs 36週 ( $p < 0.001$ )、32週 vs 37週 ( $p < 0.001$ )、33週 vs 37週 ( $p < 0.05$ ) 間に出現頻度に有意差が認められた。週数を経るにしたがって異常出現頻度が上昇することを意味している。

(水上尚典他, 未発表)

表5 異常検査値を示した19例 (自治医大)

	血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{l}$ )	AT-III活性 (%)	GOT/GPT (IU/l) *	GOT異常出現頻度
	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	Mean±SD (range)	
血小板減少症 (n=4)	9.4±0.5 (8.7~9.9)	65±10% (51~75%)	90±128/57±88 (13-282) (7-189)	2/4 (50%)
低AT-III血症 (n=15)	18.0±4.7 (11.7~27.4)	60±4% (53~64%)	37±20/23±15 (13-94) (6-48)	9/15 (60%)

\* 当院における正常値は30以下

(水上尚典他, 未発表)

## 考 察

著者らが1982年本邦14例目の急性妊娠脂肪肝 (臨床検査データベースでの診断はHELLP syndrome<sup>21)</sup>) を報告した時、本邦報告例を summarize したが14例中4例 (29%) が双胎妊娠であった<sup>22)</sup>。これは多胎妊娠ではHELLP syndrome を合併しやすいことを示唆している。少なくとも6例 (43%) はDICを合併し、また母体死亡例は7/14 (50%)

に認められたが、それらは治療開始の遅れ (termination の遅れ) によるものである。著者らも termination の遅れのため母児死亡に至った例<sup>23)</sup>、胎児死亡に至った例<sup>2, 24)</sup>、また母児ともに生還したが母体DIC治療のため、aggressive treatment が要求された症例<sup>20, 24)</sup>を経験している。図1と表4に示したように双胎妊娠では妊娠週数増加につれてDICの危険が増す可能性が高い。品胎妊娠ではそれがより早期にかつ高頻度でおこる可能性が高い (表3)。血小板とAT-Ⅲの定期的測定はこれらの危険を予知する可能性がある。しかし、この点に関しては多施設協同による多数例での検討が必要である。今後、検討されるべき課題であろう。

## 文 献

- 1) Shah YG et al: Doppler velocimetry in concordant and discordant twin gestations. *Obstet Gynecol* 1992;80:272-6.
- 2) McLennan AH et al: Routine hospital admission in twin pregnancy between 26 and 30 weeks' gestation. *Lancet* 1990; 335:267-9.
- 3) Itzkowic D: A survey of 59 triplet pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979; 86:23-8.
- 4) Ron-El R et al: Triplet and quadruplet pregnancies and management. *Obstet Gynecol* 1981;57:458-63.
- 5) Holcberg G et al: Outcome of pregnancy in 31 triplet gestations. *Obstet Gynecol* 1982;59:472-6.
- 6) Syrop CH et al: Triplet gestation: Maternal and neonatal implications. *Acta Genet Med Gemellol* 1985;34:81-8.
- 7) Lumme RH et al: Multiple pregnancy with more than two fetuses. *J Obstet Gynaecol* 1987;8:124-9.
- 8) Lipitz S et al: The improving outcome of triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1279-84.
- 9) Newman RB et al: Outpatient triplet management: A contemporary review. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:547-55.
- 10) Goldman GA et al: Is elective cerclage justified in the management of triplet pregnancy? *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1989;29:9-12.
- 11) Gonen R et al: The outcome of triplet, quadruplet, and quintuplet pregnancies managed in a perinatal unit: Obstetric, neonatal, and follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:454-9.
- 12) Sasson DA et al: Perinatal outcome in triplet versus twin gestations. *Obstet Gynecol* 1990;75:817-20.
- 13) Seoud M A-F et al: Outcome of triplet and quadruplet pregnancies resulting from in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;41:79-84.
- 14) 泉章夫他：品胎妊娠11例の検討。 *臨婦産* 1993 ; 47 : 1011-3.
- 15) Izumi A et al: Triplet pregnancy with non-preeclamptic HELLP syndrome. *Int J*

Feto-Matern Med (in press)

- 16) Takahashi T et al: Twin pregnancy: Determinant factors of pregnancy length. *Int J Gynecol Obstet* 1994;46(Suppl.1): 34. (Abstr)
- 17) Thaler E et al: Antithrombin III deficiency and thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:369-90.
- 18) Meade TW et al: Antithrombin III and arterial disease. *Lancet* 1991;338:850-1.
- 19) 池田康夫 : DICと血小板. 循環制御 1989 ; 10 : 15-9.
- 20) 水上尚典他 : AFLP (急性妊娠脂肪肝) ならびに関連疾患. 周産期医学 1990 ; 20 : 1455-8.
- 21) Minakami H et al: Preeclampsia: A microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1043-7.
- 22) 水上尚典他 : DICおよび急性膵炎を合併した急性妊娠脂肪肝の一例. 日産婦誌 1982 ; 34 : 637-40.
- 23) Minakami H et al: Acute fatty liver of pregnancy with hyperlipidemia, acute hemorrhagic pancreatitis and disseminated intravascular coagulation. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1985;11: 371-6.
- 24) 水上尚典他 : 急性妊娠脂肪肝. 臨婦産 1988 ; 42 : 719-23.

## Abstract

Maternal complications in multifetal pregnancy were examined by reviewing literatures. Also a total of 136 consecutive twin pregnancies and 15 triplet pregnancies managed at the Jichi Medical School were reviewed with special reference to changes in antithrombin III (AT-III) activity and platelet counts. Literature review revealed high incidences of anemia (21%), preeclampsia or pregnancy-induced hypertension (18%), postpartum hemorrhage (16%) and postpartum hysterectomy (4%) in women with more than 2 fetuses. Life-threatening complications, HELLP syndrome and abruptio placentae were also seen frequently (10% and 3%, respectively). Review of charts of our patients revealed that 27%, 12%, and 3.2% of women with twin pregnancy exhibited clinical signs of preeclampsia, low AT-III activity ( $<65\%$ ), and thrombocytopenia ( $<10 \times 10^4/\mu\text{l}$ ). Corresponding figures in triplet pregnancies were 40%, 40% and 20%, respectively. Inverse relationships of AT-III activity and platelet counts against gestational week were observed. This phenomenon resulted in a significant gradual increase in the incidence of the low AT-III or of the thrombocytopenia with advancing gestation (0.0%, 7.0% and 16%, at 32, 34, and  $\geq 37$  weeks, respectively). Since it is possible that these abnormalities in blood coagulation system may precede the clinical appearance of maternal complications, further studies involving multicenter in Japan are needed to clarify the issue.

(Key words: Maternal complications, multifetal pregnancy, antithrombin III, thrombocytopenia, literature review)





## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 要約

多胎妊娠では単胎妊娠に比し周産期死亡率が高いことから母体罹病率も高いことが予想される。多胎妊娠における母体合併症の種類と頻度について文献的考察を行った。また当院1990年1月～1994年5月間の双胎妊娠136例と当院1974年～1994年12月間の品胎15例について母体合併症(主に血液検査異常値出現頻度)について検討した。諸家の報告をまとめてみると品胎以上の多胎妊娠では妊婦貧血(ヘモグロビン値 $<10\text{g/dl}$ )は約21%に、妊娠中毒症は約18%に、分娩後異常出血は約16%にまたそのための分娩後子宮剥離は約4%に認められた。母体生命を直接脅かすHELLP症候群や胎盤早期剥離が各々、10%、3%に認められた。自験例の検討では双胎妊娠で妊娠中毒症、低アンチトロンビン(AT-)血症(AT- $<65\%$ )、血小板減少症(血小板数 $<10 \times 10^4/\mu\text{l}$ )が各々、27%、12%、3.2%に認められたのに比し品胎妊娠でのそれらは40%、40%、20%と高率であった。また双胎妊娠では妊娠週数増加につれAT-活性ならびに血小板数が妊娠32週以降4.5%/週、 $13000/\mu\text{l}$ 減少することが示された。低AT-血症もしくは血小板減少症の週数別出現頻度は32週、0.0%であったのに比し、34週、7.0%、.37週以降では16%と徐々に増加することが示された。これら血液凝固能異常が母体合併症の臨床的出現に先行している可能性があり、次年度に検討すべき課題と思われた。