

血液疾患合併妊娠

研究協力者

東北大学産科学婦人科学

岡村州博、高橋 剛

東北大学付属病院産婦人科および母子医療センターの昭和63年から平成9年8月までの血液疾患合併妊娠は90例あった。この間の入院数は6693、分娩数は4755である。昭和63年から平成4年までの5年間（前期）ではそれぞれ入院数3691、分娩数2423、平成5～9年8月（後期）までは入院数3002、分娩数2332であった。この間、血液疾患合併妊娠の頻度は前期47例（入院数の1.2%）、後期43例（入院数の1.4%）であり、全体としても入院数の1.3%を占めた。しかし、この期間に重ねて妊娠し入院し分娩をしている例があるが、合併症妊娠の把握には最初の入院時の対応が非常に重要である。そこで今回は、血液疾患合併症妊娠と診断された初回妊娠入院症例前期39例、後期32例、total71例につき解析した。

疾患の内訳

疾患別には3つのジャンルに大別できる（表1）。すなわち血小板の異常から

	昭和63～平成4年	平成5～9年8月	total
出血凝固異常を来す疾患	29	25	54
白血病	2	1	3
貧血を来す疾患	9	5	14
計	40	31	71

主に出血傾向を示す疾患、再生不良性貧血や赤血球の異常による貧血、さらに白血病である。出血傾向を示す疾患の内、血小板減少症が43例でこの中には血小板減少性紫斑病（ITP）が35例含まれている。そのほか、血小板の異常として巨大血小板2例、血小板増多症1例、血小板機能異常症1例、血小板の異常ではないが出血凝固異常を示す疾患としてSchonlein-Henoch紫斑病1例、本態性トロンビン欠乏症1例、さらにhemophillia carrierもこの範疇に入れた。貧血を主とする疾患として再生不良性貧血10例、自己免疫性溶血性貧血2例、先天性球状赤血球1例、ビルビンサンキナーゼ（PK）欠損による先天性溶血性疾患1例、白血病として急性リンパ球性白血病（ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、赤白血病（erythroleukemia）おのおの1例である。

診断の時期

妊娠前にすでに診断がついていてその後妊娠した例は37例、妊娠時に初めて診断がついたものは34例であった。妊娠時に初めて診断がついた例のうち、スクリーニング検査により発見された例が31例（91.2%）であり、再生不良性貧血が1例あったがその他は血小板の異常であった。検査された妊娠週数は症例によりばらつきが見られる。検査した妊娠週数が明らかな25例につき分布を見ると、1st trimester 5例、2nd trimester 3例、3rd trimester 17例で、妊娠後期に検査異常が指摘される例が多かった。妊娠中に発症した例は3例（8.8%）でありITPの2例は妊娠20、22週にそれぞれ発症している。APSは妊娠32週に発症している。これら3例を症例として示す。

妊娠の予後

妊娠前に診断がついていて、妊娠経過を確認できた32例中、人工妊娠中絶を選択したものは9例（28.1%）、自然流産または死産が5例（15.6%）、妊娠37週未満の早産例が8例（25%）、正期産が10例（31.3%）であった。一方、妊娠中に初めて診断された群では人工妊娠中絶1例を除き、妊娠経過を観察できた例は生児を得ることができた。

以上のごとき本院での状況、及び後に記載する母体死亡のいわゆるニアミス症例の経験を踏まえ以下のごとき管理指針を作製した。

A. 特発性血小板減少性紫斑症（ITP）合併妊娠の管理指針

血小板減少症について

妊娠中に血小板減少を来す原因としては表1のごとくの病態が考えられる。しかし、臨床的に問題になるのは50,000/mm³以下の血小板減少または出血傾向が出現している場合であり、そのほかの場合は定期的な血小板数の観察で十分であり、妊娠の結末に影響を与えない。臨床的にはimmune thrombocytopenic purpuraといわれる病態が重要である。ITPの診断は診断基準に従う。

妊娠中に血小板減少をきたす疾患

頻度の高い疾患
Gestational thrombocytopenia
妊娠中毒症重症
HELLP症候群
ITP
DIC
常位胎盤早期剥離
敗血症
大量出血
死胎児稽留流産症候群
頻度の低い疾患
HIV感染症
リン脂質抗体症候群
SLE
Hemolytic uremic syndrome
Type IIB von Willebrand's disease
自己免疫疾患
葉酸欠乏

管理指針

1. 家族歴、既往歴の詳細なる聴取

時にthrombocytopeniaが遺伝性の疾患(May-Hegglin 病；常染色体優性遺伝)などがあるので、家族歴を詳細にとる。血小板減少症に限らず、出血傾向のeipisodeは非常に重要な所見である。また、常用している薬剤などにより出血傾向を示す場合がある。妊娠分娩歴に際し、妊娠中の出血や新生児の出血などの問題がなかったか詳細に聴取する。特に、分娩に際し会陰裂傷、帝王切開創からの大量出血、それによる輸血の既往、皮下出血や輸液時の皮膚からの出血の既往などは前回妊娠時の血小板減少の可能性を考えなければならない。

2. 妊娠前検査の重要性

妊娠前にITPの診断がなされている場合は、緩解状態の基で妊娠するのが望ましい。。症例2では妊娠中に発症し、その妊娠は中絶に終わったが、その後摘脾し、後に健児を2人得ている。一般的に成人ITPの10%は自然緩解する。そうでない場合は表1のような疾患と鑑別し、predonine 1mg/kgを投与する。ステロイド療法を2-3週間継続しても緩解が得られない場合は摘脾を考慮する。ステロイド療法が奏功しない場合は摘脾までの間、ガンマグロブリンの大量療法で一時的な血小板増加をはかる。

3. 妊娠初期に赤血球、白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットのほか必ず血小板数を検査する。

急性ITPは小児にウイルス感染などがあり発症するもので、妊娠に合併するITPは慢性ITPである。多くの症例ではその発症は緩徐であり、出血症状の時期が必ずしもはっきりしないことも少なくない。したがって、妊娠中どのような時期にも発症する可能性がある。さらに、寛解中のITPが妊娠を契機として再燃したり、さらに悪化する事も希ではない。したがって、妊娠は判明した後も頻回な検査が必要である。

特発性血小板減少性紫斑病の診断基準

1. 出血症状がある
出血症状は紫斑(点状出血および斑状出血)が主で、歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多などもみられる。関節出血は通常認めない。出血症状は自覚していないが血小板減少を指摘され、受診することもある
2. 下記の検査所見を認める
 - a. 末梢血液
 - 1) 血小板減少
 $100 \times 10^9/l$ 以下。自動血球計数のときは偽血小板減少に留意する
 - 2) 赤血球および白血球は数、形態ともに正常
ときに失血性または鉄欠乏性貧血を伴い、また軽度の白血球増減をきたすことがある
 - b. 骨髄
 - 1) 骨髄巨核球数は正常ないし増加
巨核球は血小板付着像を欠くものが多い
 - 2) 赤芽球および顆粒球の両系統は数、形態ともに正常
顆粒球/赤芽球比(M/E比)は正常で、全体として正形成を呈する
 - c. 血小板結合性免疫グロブリンG(PAIG)増量
ときに増量を認めないことがあり、他方、本症以外の血小板減少症においても増量を示しうる
3. 血小板減少をきたしうる各種疾患を否定できる(注)
4. 1. および2. の特徴を備え、さらに3. の条件を満たせば特発性血小板減少性紫斑病の診断をくだす。
除外診断にあたっては、血小板寿命の短縮が参考になることがある
5. 病型鑑別の基準
 - 1) 急性型：推定発病または診断から6か月以内に治癒した場合
 - 2) 慢性型：推定発病または診断から経過が6か月以上遷延する場合

※ 小児においては、ウイルス感染症が先行し発症が急激であれば急性型のことが多い

注) 血小板減少をきたす疾患としては、薬剤または放射線障害、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、発作性夜間血色素尿症、全身性エリテマトーデス、白血病、悪性リンパ腫、骨髄癌転移、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、脾機能亢進症、巨赤芽球性貧血、敗血症、結核症、サルコイドーシス、血管腫などがある。感染症については、特に小児のウイルス性感染症やウイルス生ワクチン接種後に生じた血小板減少は本症に含める。先天性血小板減少症としては、Bernard-Soulier 症候群、Wiskott-Aldrich 症候群、May-Hegglin 症候群、Kasabach-Merritt 症候群などがある。
(厚生省特発性造血器障害調査研究班、1990より)

4. 妊娠中に血小板減少が判明した場合。

血小板数が20,000/mm³以下にならないければ、なにも誘因がなく出血傾向が出てくるということはない。また、50,000/mm³以下にならないければ、帝王切開などの一般的な手術で大量出血につながる事はない。

血小板数が20,000/mm³以下になった場合は早期に血小板数を増加させる必要がある。

第一選択としてmineral corticoid作用の少ないmethylprednisoloneを体重当たり1.0-1.5mg/kgを一日量として静注する。効果のあるものは2日ほどで血小板増加の傾向が見られるが、最大の効果が得られるのは治療開始後10日ほどである。十分血小板増多が認められれば、一日60-100mgの経口投与に切り替える。また、prednisoneの1 mg/kgの経口投与で治療を開始しても良いが、奏功率は70%と考えられている。少なくとも2-3週間以上ステロイド療法を施行した妊婦ではadrenal crisisを避ける意味でも分娩時にステロイドを増量しなければならない。

ステロイドが奏功しない場合は第2選択として免疫グロブリンの大量静注療法を行う。0.4-1.0g/kg/dayを投与し血小板の反応は投与開始後2-3日で現れ通常5日目がピークとなり、効果の持続は一定しない。そのことを念頭におき分娩のタイミングなどを検討する。

第3選択として摘脾が主に2nd trimesterまでに考慮される。摘脾は第一、第二選択による治療が無効であり、血小板が20,000/mm³以下であるときに初めて検討されるべきである。一般的には分娩後に行われる。血小板輸血は緊急の時に第4選択として行う。帝王切開などの手術時に血小板数が50,000/mm³以下の場合や20,000以下で分娩に臨まなければならない場合に適応となる。血小板の寿命は短いのであらかじめドナーを確保しておき、いつでも血小板輸血に対応できる体制を作っておく。

5. ITP妊婦の胎児への対応

ITPの母親にある血小板抗体が胎児へ移行し胎児の血小板減少をきたす可能性が指摘されている。しかし、分娩方式に関しては未だ結論が得られていない。当院で血小板減少症の妊婦22例に対し胎児採血を行ったが胎児血小板が50,000/mm³以下の例はなく、胎児の血小板減少で帝王切開を行った例はない。

母体のimmune thrombocytopeniaでは分娩はNICUのある周産期センターで行う。胎児採血により分娩前に胎児血小板数が50,000/mm³以上あることを把握しておくのが理想であるが、invasiveな検査なので不可能な場合は患者と十分話し合い分娩方法を決定する。経膈分娩を選択した場合は児頭吸引分娩などは避け、分娩第2期も遷延しないような注意をする。

B. 白血病合併妊娠の管理指針

妊娠中に白血病が発症した場合は妊娠時期にかかわらず速やかに多剤併用による化学療法を開始する。

妊娠中絶することにより白血病の予後は影響を受けないが、妊娠初期の場合は抗がん剤の催奇形性を考慮して中絶もやむを得ない。しかし、抗がん剤の使用による胎児の骨髄抑制や成長障害は報告がなく考慮しなくて良く、器官形成期を過ぎた時期の化学療法は速やかに開始する。

児の障害なき生育が高い確率で望める妊娠週数の場合は、妊娠を中絶した後
に化学療法を開始する。

我々が経験したacute promyelocytic leukemia (APL)の場合は、化学療法を施行
するとDICがさらに悪化し、脳出血や、肺出血をきたし死亡に至る恐れがあるので、
全トランス型レチノイン酸 (ATRA) により、分化誘導療法を第一選択として施行
する。

その後に寛解後療法を行う。 但し、ATRAは催奇形性が指摘されているので妊娠
初期には使用できない。

C. 先天性凝固因子欠乏症の妊婦の管理指針

これまでに知られている血液凝固因子は14種類ある。特に重要な疾患は血友病で
あるが、伴性劣性遺伝であり、妊婦が問題になることはほとんどない。

1. von Willbrand 病

常染色体性の遺伝形式をもつ。 成因により4型に分けられるが
妊娠中、出血傾向を示し、凝固系の以上を示唆される場合にはvon Willbrand 病も考
慮する。血小板数正常、出血時間延長、APTT延長が見られるときvon Willbrand 病
を疑う。vWFを免疫学的に測定する (I,III型で低下) 事も必要であるが、妊娠中は
XIII因子やvWFは正常値を示すことが多く、出血時間の延長のみが異常値としてと
らえられる。

圧迫のみで止血できない状態にある場合は、vWFを多く含む加熱VIII因子濃
縮製剤を投与し、分娩に備える。

非常に稀であるが両親が保因者である場合は、児はhomozygousの可能性も考慮し、
まず、chorionic villi samplingによりDNA分析を行うが、それができずに分娩となっ
た場合は分娩様式は帝王切開とする。

2. 先天性凝固阻止因子の欠乏

antithrombin III, protein C, protein Sなどが凝固阻止としてあげらる。

特に家族歴の聴取が重要である。欠損家系構成員に、外傷、手術、火傷、妊娠など
を契機に高頻度に、主として静脈系の血栓症と、それに続発する肺塞栓症が観察さ
れる。妊娠中、産褥期に血栓症を発症した場合は上記因子の欠乏を考慮する事が必
要である。

AT-III欠損症；血栓症に対して組織plasminogen activatorを投与し、AT-III製剤を投与
する。

Protein C欠損症；妊娠中の診断は難しいので、妊娠前に診断されていることが望ま
しい。 妊娠中ヘパリンの投与が必要である。PCを多く含むIX因子濃縮分画を投与
する。

以下に我々が経験した血液疾患合併妊娠で母体死亡ニアミス症例を呈示し、若干の考察を加える。

症例1 ITP合併妊娠

R.H. 28才 0G0P

血液型AB(+) 身長154cm 体重49kg (非妊時52kg)

家族歴・

既往歴:

特記事項

なし

L.M.P.平成

元年4月11

日から6日

間 (月経

周期28日

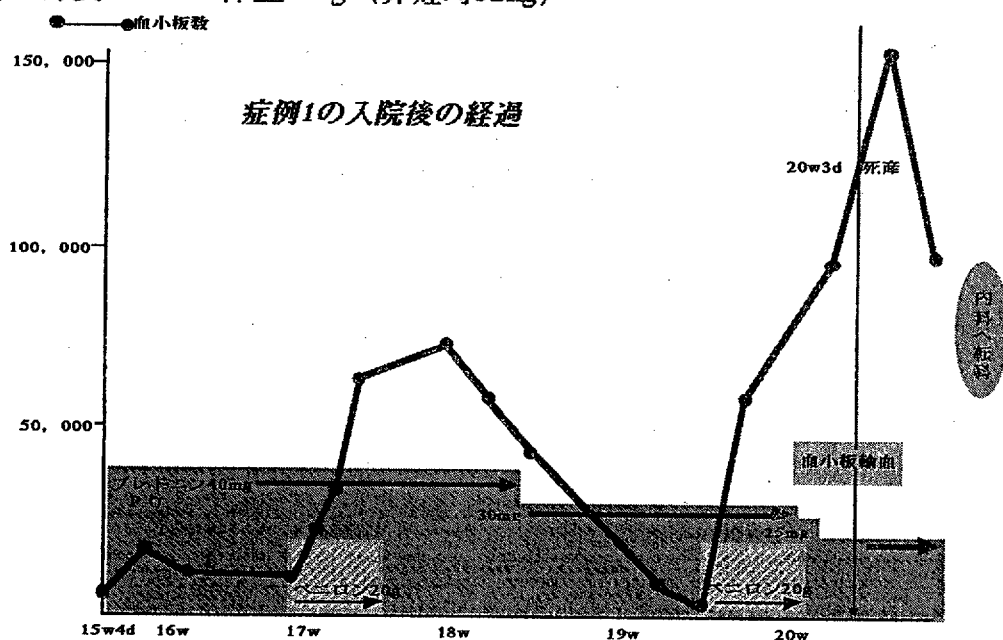
間・整)

E.D.C.平成

2年1月16

日

現病歴:



近医にて妊娠の診断を受け、以後同院にて妊婦健診。平成元年6月下旬から(11週)から下腿に皮下出血斑、歯肉出血が出現し、同院を受診した際に当科を紹介された。当科入院時の血算で血小板数5000、当院内科にて骨髓穿刺を施行した。

採血後の止血は既に容易でなく、絆創膏などの貼布跡にも出血斑を認めるほどであった。7月20日頃より左足底部、下腿に疼痛およびしびれが出現した。これらは徐々に悪化し遂には歩行困難となった。同時期より肉眼的血尿も認め、7月25日ごろから眼球結膜下の出血斑も認めるようになった。

平成元年7月29日(入院時)

血圧150/100 浮腫なし

尿蛋白(4+)、尿糖(-)、潜血(3+)

WBC 17800 RBC 301万 Hb 9.0 Ht 26.8 Plt 5,000

8月4日MRI施行 神経内科にて脊髄出血の診断

プレドニン®40mg投与するも反応せず。

8月7日からγ-glb製剤(ベニロン®20g)5日間投与し、血小板数70,000まで増加した。

プレドニン漸減し20mgまで減量したが、再び血小板数減少(2,000)し、8月26日からプレドニンを再開した。

家族と相談の結果、妊娠中絶を希望、8月31日から9月2日まで濃厚血小板とPC計30単位を輸血し、ラミナリアで拡張の後Gemeprost(プレグランディン®)を使用して9月1日経膈分娩となった。産科的経過は順調にて、9月8日に当院内科へ転科となった。なお、当院神経内科では左下肢深部反射消失、L5~S1領域での麻痺と強い感覚障害などから下部胸髄レベルでのHematomyeliaの診断であった。

症例 2 ITP合併妊娠

R.O. 28才 0G0P

血液型B(+) 身長153cm 体重43.7kg (非妊時43kg)

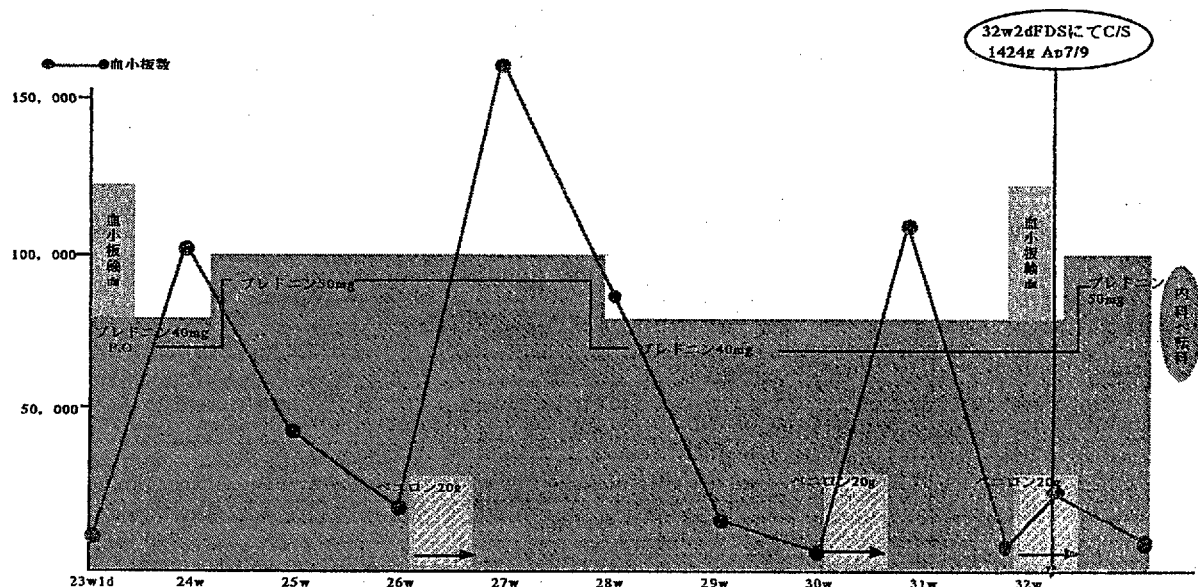
家族歴：特記事項なし

既往歴：0才 股関節脱臼, 9才 肺炎

現病歴：数年前から友人に「四肢に皮下出血斑が出現する」ことをたびたび指摘されていた。

平成3年近医にて妊娠の診断を受け、以後同院にて妊婦健診。平成3年6月2日鼻出血にて同院を受診した際に血小板数7,000であったため、ITP疑いにて当科を紹介された。

経過：当科入院時(23w1d), 一般検査の他にPAIgG, 抗核抗体, 抗血小板抗体, 骨髓穿刺を施行し, ただちに血小板輸血(10単位を2日間)施行した。またプレドニン40mgの内服を開始したが, 血小板数は減少傾向を認め, 6月14日(24w3d)50mgに増量した。6月27日(26w2d)には血小板数10,000となり γ -g1b(ベニロン25mg)を5日間投与した。その後血小板数は150,000を超えるようになり, 一時プレドニンを40mgに減量したが, 再び減少傾向を認め, 7月22日(29w6d)には血小板数4,000にまで低下した。7月26日(30w3d)より2回目の γ -g1b投与を5日間おこなっ



たが8月8日(32w2d)には血小板数7,000となり, 血小板20単位を輸血し, 翌日帝王切開分娩を行った(32w3d 1424g Ap 7/9)。出血量は627gであった。術後はプレドニン, γ -g1b投与にて経過を見ていたが血小板数7,000と依然低く, 内科へ転科した。

症例 3 急性前骨髄性白血病 (APL) 合併妊娠

M.S. 30才, 0妊0産

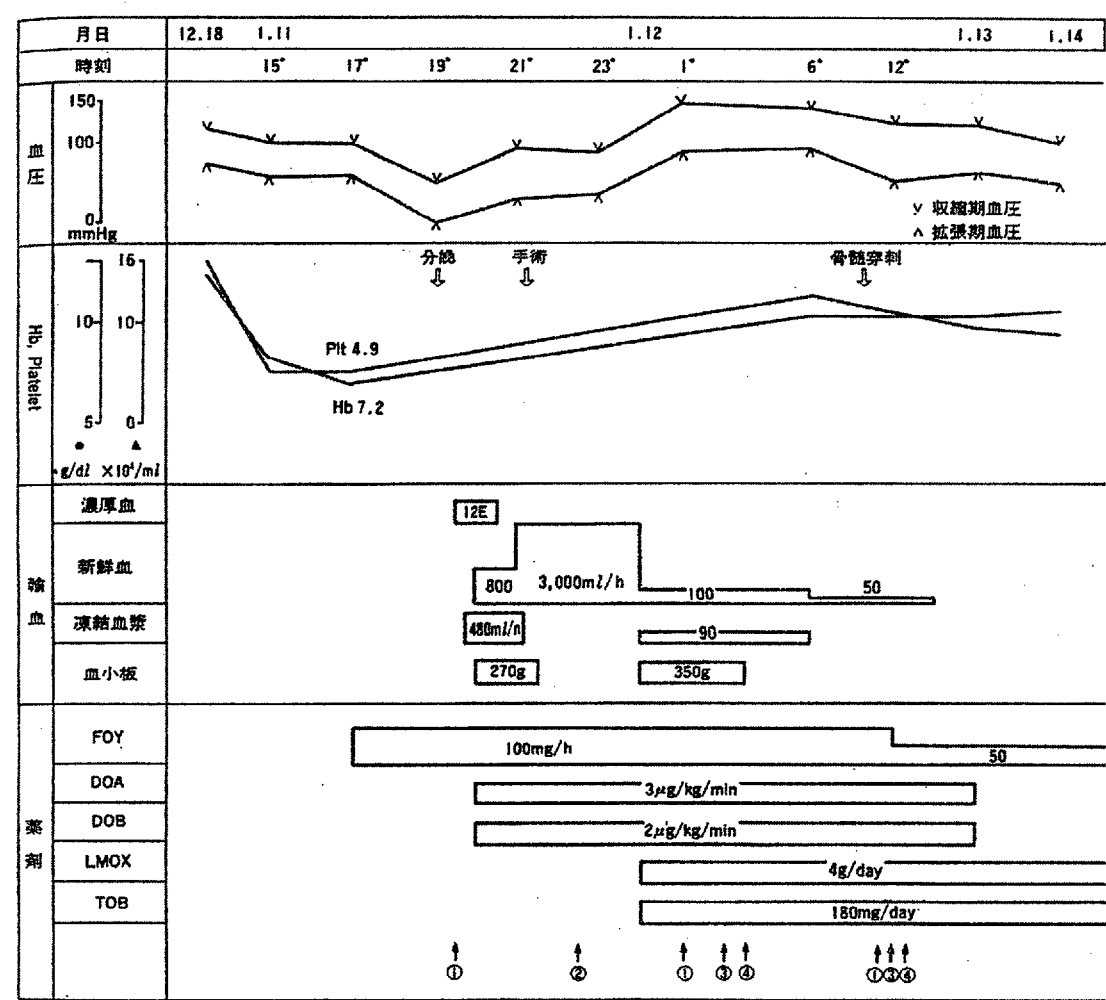
既往歴：特になし

家族歴：父が白血病で死亡

現病歴：平成元年7月近医にて妊娠8週の診断、その後定期的に妊婦健診を受けてい

たが、妊娠28週で軽度の貧血を指摘され鉄剤を投与されるまで特に異常を認めなかった。妊娠32週に少量の性器出血があり切迫早産の診断を受けたがその後は性器出血も子宮口の開大もなかった。平成2年1月妊娠34週5日に性器出血有り近医より切迫早産という診断にて某院に入院した。子宮収縮は3分毎にあり子宮口は5cm開大していたが5時間で出血量が100mlを超えたため人工破膜した。この際児心音は正常で、羊水混濁はなかった。38度台の発熱と出血が続くため、出血素因を疑い末梢血液算定をした。血小板は5.1万/mlと減少し、白血球像で異常前骨髓球が41%を占め、APL合併のDICを疑い当院搬送となった。当院入院までの出血量は800mlであった。

入院経過；入院経過を図3に示す。母体は意識清明、血圧、脈拍数に説く異常はなく



① ソルメドロール 1g, ② アンスロンビン 1,500単位, ③ ミラクリッド 10万単位, ④ グロブリンN 5g
症例3の入院後の経過

胎児も特に異常を認めなかった。当院内科においてもAPLによるDICと診断された。帝王切開は危険との判断から経膈分娩を試みるとともにDICにたいする治療を施した。子宮口は全開大になったが、prolonged decelerationが出現し会陰切開し鉗子分娩にて2,634gの男児を分娩した。胎盤娩出後は特に異常出血を認めなかったが、会陰および膈裂傷縫合終了直後から奔流の如く大量の性器出血があり、血圧は50mmHg以下となりショック状態となった。弛緩出血を疑い治療を施したが、血圧は測定不能となり、輸液輸血を持続する一方昇圧剤投与により血圧90/60mmHgまで回復した。

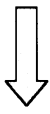
出血は持続し、血液の絶対量が不足する事が予想され、かつ時間帯も夜間に向かうため地元ラジオ局を通し緊急献血の呼びかけをし60人の市民の善意により約13000mlの新鮮血を確保できた。子宮全摘が最前と判断し開腹し腹式子宮全摘術を施行した。摘出後一時的に出血は減少傾向を見せたが、まもなくほぼ膣全面より出血がはじまった。止血縫合を試みたが無効で、ガーゼ強壓タンポンと膣口閉鎖術を施行、漸く出血はおさまった。総輸血量は濃厚赤血球12単位、新鮮血9500ml、新鮮凍結血漿2240ml、血小板600gであった。その後術後の経過は良好に推移し、内科転科後化学療法にて完全緩解にいたっている。

考察

血液疾患合併妊娠、特に上記の3症例の如くDICを併発する場合は母体死亡につながりかねない程の重篤な状態を示す。

ITPの症例をみると上記2症例では鼻出血や皮下出血斑とし症状が現れてからは非常に重篤であり、妊娠初期に血液疾患合併のスクリーニング検査を施行していればその疾病が早期に明らかとなり適切な処置により良好な妊娠予後が期待された。症例1はその後ITPの適切な治療により健児3人を得ている。さらに、すでに妊娠以前よりITPの診断がついている妊婦は妊娠36週以降に分娩となり児も全く問題なく経過しているものが殆どであるので、妊娠前、または妊娠早期に疾病が明らかとなっていればその後の適切な管理により良好な妊娠予後が期待できるものである。しかしながら、現状として妊娠中の検査により初めて疾病が明らかとなった例でもその検査時期は妊娠後期が多い。これは各医療施設が妊婦検診受診票第2回目の検査においても検査項目として血色素のみの検査しか義務はないものの自発的に血小板数の検査を施行した事により発見できたものである。このような面からも妊婦一般健康診査の中に上記血液疾患管理指針に基づく管理が重要である。

上記3症例は適切に母体搬送されて一命を取り留めた症例と考えられるが、このような重篤な例は疾病が判明した段階で総合母子医療センターなどへ搬送し診療すべき症例であり、そのような周産期医療ネットワークの整備が不可欠でもある。



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



東北大学附属病院産婦人科および母子医療センターの昭和 63 年から平成 9 年 8 月までの血液疾患合併妊娠は 90 例あった。この間の入院数は 6693、分娩数は 4755 である。昭和 63 年から平成 4 年までの 5 年問(前期)ではそれぞれ入院数 3691、分娩数 2423、平成 5～9 年 8 月(後期)までは入院数 3002、分娩数 2332 であった。この間、血液疾患合併妊娠の頻度は前期 47 例(入院数の 1.2%)、後期 43 例(入院数の 1.4%)であり、全体としても入院数の 1.3%を占めた。しかし、この期間に重ねて妊娠し入院し分娩をしている例があるが、合併症妊娠の把握には最初の入院 j 時の対応が非常に重要である。そこで今回は、血液疾患合併症妊娠と診断された初回妊娠入院症例前期 39 例、後期 32 例、total171 例につき解析した。