

総合研究報告書

「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」に関する研究

---- 双胎妊婦の母体合併症回避のために ----

研究協力者 佐藤郁夫, 水上尚典 自治医科大学 産科婦人科

研究要旨：双胎妊娠時の母体合併症について文献を基に調査し以下の結論を得た。妊娠中毒症を合併する率が単胎妊娠に比し高い。妊娠中毒症は早産率を押し上げ、母体生命を危険に曝す等、重篤な合併症である。また、母児生命を危険に曝す重篤な合併症である HELLP 症候群を高率に合併する可能性が高い。なぜなら、HELLP 症候群は妊娠中毒症合併婦人に高率に認められるからである。この仮説が正しいか否かを検討するため前方視的研究を計画し実行した。計 6 施設で登録された双胎妊婦 119 例においてプロスペクティブに血中アンチトロンピン・(AT・) 活性、血小板数、GOT、GPT、LDH 活性を測定した。妊娠 30 週以後、AT・活性ならびに血小板数は漸減した。これら減少が激しかった婦人の割合は週数依存性に増加した。またこれら減少が激しいと肝機能異常と溶血を合併しやすいことが示された。4 例(3.4%)は HELLP 症候群の初期状態の血液検査結果を示した。これらのことは多胎妊娠では HELLP 症候群を合併しやすいこと、HELLP 症候群発症に先行して血小板数や AT・活性が減少することを意味している。多胎妊婦を管理するうえで血小板数ならび AT・活性のモニターは HELLP 症候群ハイリスク妊婦の同定を可能にし、重症 HELLP 症候群発症を未然に防止するのに有用である。

分担研究者 池ノ上 克
宮崎医科大学産科婦人科学教授

A. 研究目的

生殖補助医療により双胎妊娠は増加している。双胎妊娠は児の周産期死亡率が高いだけでなく、母体合併症も多いことも予想される。どのような合併症が多くどのような疾患に的を絞れば患者の利益につながるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

文献をもとに調査した。それをベースに次年度はプロスペクティブ研究を実行した。協力機関は以下の 6 施設である。東北大学付属病院、自治医科大学付属病院、大阪府立母子保健総合医療センター、聖隷浜松病院、宮崎医科大学付属病院、鹿児島市立病院。これら施設で定期健診を受けていた妊婦中、1998 年 4 月 1 日現在、妊娠 20 週未満の双胎妊娠であった 119 例を対象とした。これら妊婦に同意を得た後、定期的に血小板数、AT-III 活性、GOT、GPT、LDH 活性を測定した。

C. 研究結果

1. 文献考察より

文献考察により以下の結果を得た。単胎妊娠における妊娠中毒症合併頻度は約 3% であるのに比し双胎妊娠のそれは 15~25% である。妊娠中毒症妊婦の 5~20% 程度が HELLP 症候群を合併する(全妊娠における HELLP 症候群の合併頻度は 1% 以下である)。これは

双胎妊娠では HELLP 症候群を単胎妊娠に比し極端に合併しやすいことを強く示唆している。また HELLP 症候群発症に先行して血小板数低下や AT-III 活性低下が認められることが強く示唆されている。これは HELLP 症候群の発症を予め予測できる可能性を示唆しており、この事実が前方視的研究により確認されれば、患者に大きな利益を及ぼすことになる。多施設共同前方視的研究の目的の 1 つとしてこの点に焦点を当てた。

2. 多施設共同前方視的研究結果

I) AT-III 活性ならびに血小板数の妊娠中推移

結果を表 1 に示す。AT-III 活性、血小板数ともに妊娠週数増加につれ減少した。

表 1. 双胎妊娠における AT-III 活性・血小板数の推移

週 数	~28	29~30	31~32	33~34	35~36	37~
AT-III 活性 (%)	101±14 (n=32)	103±16 (n=29)	100±12 (n=38)	96±13 (n=82)	88±11 (n=89)	82±13 (n=28)
血小板数 (×10 ⁹ /L)	220±63 (n=50)	216±57 (n=33)	227±80 (n=55)	209±61 (n=104)	195±56 (n=105)	184±52 (n=34)

II) Pregnancy-induced antithrombin III deficiency(PIATD) ならびに Gestational thrombocytopenia (GT) の妊娠週数別出現頻度

妊娠 30 週まで正常であった AT-III 活性 (>80%) が減少し <80% となった場合 Pregnancy-induced antithrombin III deficiency (PIATD) と定義した。妊娠 30 週まで正常であった血小板数 (>150 ×

109/L) が減少し $<150 \times 10^9/L$ となった場合 Gestational thrombocytopenia (GT) と定義した。妊娠 30 週までに血小板数 $<150 \times 10^9/L$ を示した 4 例は血小板数の統計よりは除外した。結果を図 1 と図 2 に示す。

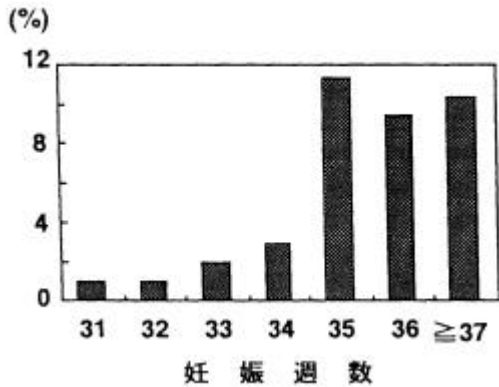


図 1 : 双胎妊娠 119 例における妊娠週数別 PIATD (AT-III $<80\%$) 出現度
隔週の母集団は N 週以降分娩となった総数である。

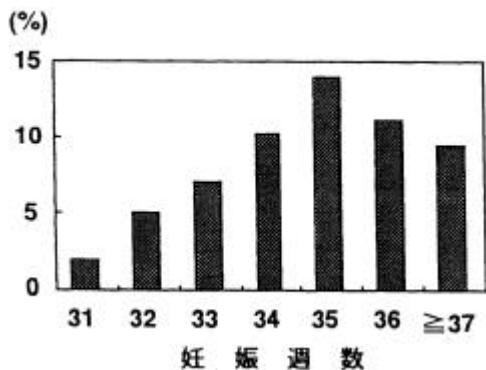


図 2 : 双胎妊娠 119 例における妊娠週数別 GT (血小板数 $<150 \times 10^9/L$) 出現頻度
各週の母集団は N 週以降分娩となった総数であるのが 30 週前より血小板数 $<150 \times 10^9/L$ を示した 4 例は分母、分子よりひいてある。

AT-III 活性は妊娠が進むにつれ減少したため PIATD 出現頻度も妊娠が進むにつれ増加した。31 週での出現頻度は 0.9% であったが徐々に増加し 35 週には 11.3% の婦人に認められた。その後はプラトーとなった。GT の出現頻度も PIATD 出現頻度と同様であった。31 週での出現頻度は 1.9% であったが徐々に増加し 35 週には 14% の婦人に認められた。その後はプラトーとなった。PIATD, GT 少なくともいずれかを合併した婦人 (PIATD and/or GT) の頻度は以下のものであった。31 週, 2.7% [3/111]; 32 週 5.5% [6/109]; 33 週, 9.6% [10/104]; 34 週, 9.8% [10/102]; 35

週, 16.5% [16/97]; 36 週, 15.3% [13/85]; 37 週 ~, 8.8% [6/68]。

III) PIATD and/or GT 合併 (少なくともいずれかを合併) 婦人, PIATD and GT 合併 (ともに合併) 婦人における肝機能異常や LDH 高値出現頻度

肝機能異常は正常であった GOT 値 ($<30 U/L$) ならびに GPT 値 ($<30 U/L$) がいずれか一方で $>30 U/L$ となった場合とした。LDH 高値は $<380 U/L$ であった婦人が $>450 U/L$ を示した場合とした。33~34 週に計 84 名の婦人が, 35~36 週に計 78 名の婦人が, 37 週以後に計 34 名の婦人が 1 回以上測定されていた。それら婦人中 (Neither PIATD nor GT, PIATD and/or GT, Both PIATD and GT) の肝機能異常 and/or LDH 高値 (少なくともいずれかを合併) 出現頻度を検討した (図 3)。

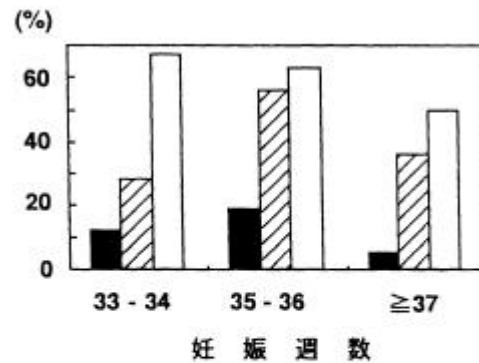


図 3 : PIATD (AT-III $<80\%$) や GT (血小板数 $<150 \times 10^9/L$) を有した婦人中における肝機能異常 (GOT $>30 U/L$ and/or GPT $>30 U/L$) and/or LDH 高値 ($>450 U/L$) の出現頻度
■, Neither PIATD nor GT; ▨, PIATD and/or GT; □, Both PIATD and GT.

いずれの妊娠週数においても Neither PIATD nor GT 群で最も頻度が低く, ついで PIATD and/or GT 群, Both PIATD and GT 群で最も頻度が高かった。33~34 週では Neither PIATD nor GT 群 66 名中 8 名 [12%] が肝機能異常 and/or LDH 高値を示したのに比し, PIATD and/or GT 群 18 名中 5 名 [28%], Both PIATD and GT 群 3 名中 2 名 [67%] がそれを示した。35~36 週では Neither PIATD nor GT 群 53 名中 10 名 [19%] が肝機能異常 and/or LDH 高値を示したのに比し, PIATD and/or GT 群 25 名中 14 名 [56%], Both PIATD and GT 群 8 名中 5 名 [63%] がそれを示した。37 週 ~ では Neither PIATD nor GT 群 20 名中 1 名 [5%]

が肝機能異常 and/or LDH 高値を示したのに比し, PIATED and/or GT 群 14 名中 5 名 [36%], Both PIATD and GT 群 6 名中 3 名 [50%]がそれを示した。

IV) HELLP 症候群との関係

血小板数減少, GOT/GPT 高値, LDH 高値の 3 者を合併した婦人が 4 名 (3.4%) 存在した。これら 4 名の血液検査は 34 週, 35 週, 35 週, 36 週におこなわれ結局, 全例が 1 週以内に分娩となっていた。4 名の血液検査結果は以下のとうりであった。血小板数, $113 \pm 17 \times 10^9/L$; AT-III 活性, $65 \pm 18\%$; GOT, $49 \pm 21 U/L$; GPT, $31 \pm 15 U/L$; LDH, $605 \pm 51 U/L$ 。

D. 考察

HELLP 症候群は母児生命を危険に曝す重篤な合併症である。現在, 確立された治療法はなく唯一臨床経過を up-hill に変えることができるのは妊娠のターミネーションのみである。HELLP 症候群の危険因子と従来知られていたものは妊娠中毒症のみであった。しかし, HELLP 症候群は非妊娠中毒症婦人にもおこる (HELLP 症候群の約 10% は非妊娠中毒症婦人におこっている)。私共の文献調査は双胎妊娠では HELLP 症候群が多いことを合理的に推定した。この推論に基づく多施設共同前方視的研究は推論が正しかったことを証明した。

多施設共同前方視的研究により, 双胎妊婦中には妊娠中, 徐々に血小板数減少や AT-III 活性減少を示す婦人がかなりの割合で存在することが明らかとなった。そのため, 集団としての平均も徐々に減少した。単胎妊娠でもこれら減少を示す婦人が存在するがまれであるため, 平均では減少しない。双胎妊娠はこの点からも単胎妊娠とは異なっていることがわかる。これらの減少は何を意味するのか? AT-III 活性, 血小板数ともに生命を維持するのに究めて重要な役割をになっており, これらのあるレベル以下までの減少は死亡に直結する。したがって, 生体は一定レベルに保つよう, 何重もの安全機構を備えているはずである。今回観察したような減少は妊娠によって誘発されるホメオスタシスの破綻を意味する。これら物質のレベルは産生と消費のバランスによって規定されており, 双胎妊娠末期には相対的消費過剰がおこりやすいことを意味している。双胎妊娠がヒトにおいて子孫を残すメジャーな方法となりえなかった 1 つの理由であろう (一度に 2

人の子供を残すのは母体生命維持という観点から危険過ぎる)。

これら AT-III 活性, 血小板数の減少が激しかった婦人はそうでない婦人に比して肝機能異常や LDH 値を指標とした溶血を示しやすかった。これは減少の激しかった婦人は HELLP 症候群になりやすいことを示している。4 名の婦人が HELLP 症候群の初期状態と考えられる血液検査結果を示した。これら 4 名の婦人はなにがしかの理由により 1 週以内の分娩になっており, そのために既報告の HELLP 症候群例より軽症であったと考えられる。AT-III 活性, 血小板数はともにある程度のフラクチュエーションはあるものの本質的には分娩まで減少し続ける。GOT/GPT も分娩まで上昇し続けるので早期の分娩は HELLP 症候群を重症に至らせないで済む可能性が高い。

E. 結論

双胎妊娠では平均血小板数ならびに平均 AT-III 活性は 30 週以後, 徐々に減少する。これは減少を示す婦人の割合が多いためである (減少を示さない婦人もいる)。大きな減少を示す婦人は HELLP 症候群になりやすい。したがって, 血小板数ならびに AT-III 活性をモニターすることにより HELLP 症候群ハイリスク妊婦の同定が可能である。また, 重症 HELLP 症候群発症を未然に防止できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minakami H et al: Association of a decrease in antithrombin activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. J Hepatol 30: 603-611, 1999
- 2) Minakami H et al: HELLP syndrome. JAMA 281: 703-705, 1999
- 3) Minakami H et al: Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. Gynecol Obstet Invest 46: 41-45, 1998
- 4) Izumi A et al: Triplet pregnancy complicated by a gradual decline in antithrombin activity and HELLP syndrome. J Obstet Gynecol Res 24: 275-279, 1998
- 5) Minakami H et al: Gestational thrombocytopenia: is it new? Am J Obstet Gynecol 175: 1676-1677, 1996