

分娩間近に診断され，分娩時大量出血を来した急性全骨髄球性白血病(APL)合併妊娠

著者	久保 卓郎, 井上 貴至, 小野 哲男, 四方 寛子, 喜多 信幸, 三ツ浪 真紀子, 林 香里, 桂 大輔, 天野 創, 辻 俊一郎, 脇ノ上 史朗, 中川 哲也, 石河 顕子, 木村 文則, 高橋 健太郎, 村上 節, 浅井 愛, 南口 仁志, 木藤 克之
雑誌名	滋賀医科大学雑誌
巻	29
号	1
ページ	21-26
発行年	2016-02-05
その他の言語のタイトル	Massive postpartum hemorrhage in a patient with acute promyelocytic leukemia diagnosed directly before delivery
URL	http://hdl.handle.net/10422/11211

分娩間近に診断され，分娩時大量出血を来した 急性前骨髄球性白血病 (APL) 合併妊娠

久保卓郎¹⁾，井上貴至²⁾，小野哲男¹⁾，四方寛子³⁾，喜多伸幸³⁾，三ツ浪真紀子⁴⁾，林 香里¹⁾，桂 大輔¹⁾，
天野 創¹⁾，辻俊一郎¹⁾，脇ノ上史朗¹⁾，中川哲也¹⁾，石河颯子¹⁾，木村文則¹⁾，高橋健太郎⁵⁾，村上 節¹⁾，
浅井 愛⁶⁾ 南口仁志⁷⁾ 木藤克之⁷⁾

1) 滋賀医科大学 産科学婦人科学講座，2) 国立病院機構東近江医療センター 産婦人科，3) 済生会滋賀県病院 産婦人科，
4) 山王病院 産婦人科，5) 滋賀医科大学 地域周産期医療学講座，6) 彦根市立病院 血液内科，
7) 滋賀医科大学 内科学講座 血液内科

Massive postpartum hemorrhage in a patient with acute promyelocytic leukemia diagnosed directly before delivery

Takuro Kubo¹⁾, Takashi Inoue²⁾, Tetsuo Ono¹⁾, Hiroko Yomo³⁾, Nobuyuki Kita³⁾, Makiko Mitsunami⁴⁾,
Kaori Hayashi¹⁾, Daisuke Katsura¹⁾, Syunichiro Tsuji¹⁾, Tsukuru Amano¹⁾, Shiro Wakinoue¹⁾, Tetsuya Nakagawa¹⁾, Akiko Ishiko¹⁾,
Fuminori Kimura¹⁾, Kentaro Takahashi⁵⁾, Takashi Murakami¹⁾, Ai Asai⁶⁾, Hitoshi Minamiguchi⁷⁾, Katsuyuki Kito⁷⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Science,

2) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Higashi-Ohmi General Medical Center,

3) Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shigaken hospital, 4) Department of Obstetrics and Gynecology, Sanno hospital,

5) Department of Community Perinatal Medical Systems, Shiga University of Medical Science,

6) Department of Hematology, Hikone Municipal Hospital, 7) Department of Hematology, Shiga University of Medical Science

Abstract Acute promyelocytic leukemia (APL) occupies approximately about 10~15% of acute myeloblastic leukemia. After the introduction of all-trans retinoic acid (ATRA) therapy, the prognosis of APL has been dramatically improved. However, APL still remains life-threatening, because disseminated intravascular coagulation (DIC) occurs in large portions of patients with this disease. Here we report a case of the pregnant woman who was diagnosed with APL in the third trimester, and had no time to receive ATRA therapy before delivery. We managed this patient, although she suffered from massive post-partum hemorrhage due to severe hypo-fibrinogenaemia.

A pregnant woman noticed purpuras on the trunk and upper extremities after the gestational age of 30 weeks. At the gestational age of 37 weeks, she had severe nasal bleeding continuing for an hour, and the blood test revealed pancytopenia. When she was referred to our hospital, DIC was accompanied with pancytopenia. Bone marrow aspiration was performed to obtain diagnosis, and the result showed 88% abnormal promyelocytes with fine heavy granules and fagotts. The findings were compatible with APL. Immediately after the admission, spontaneous labor began and she delivered 2978 g of a male infant. After the delivery of the placenta and the suture of the vaginal laceration, massive post-partum hemorrhage continued and the vaginal wall hematoma developed. Severe hypo-fibrinogenaemia persisted despite FFP replacement. Two hours after the delivery, the amounts of bleeding reached to 3,200 g. With the use of 2 g of fibrinogen concentrate, we conducted suture under general anesthesia, and finally the bleeding decreased. Then, the patient was treated by ATRA therapy and chemo-therapy. Three months later she had gained complete remission from APL.

This case shows that fibrinogen concentrate is useful to control huge postpartum hemorrhage in APL patients with hypo-fibrinogenaemia due to DIC.

Keyword Acute promyelocytic leukemia, disseminated intravascular coagulation, Post-partum hemorrhage, fibrinogen concentrate, bone marrow aspiration

はじめに

急性前骨髄球性白血病（以下 APL とする）は、高率に播種性血管内凝固症候群（以下 DIC とする）を併発する重篤な疾患である。APL の DIC では線溶系が亢進し、出血性の合併症は未だに死亡の最も頻度の高い原因となっている^[1]。APL の凝固障害を改善する効果を有する全トランス型レチノイン酸（以下 ATRA とする）が治療として導入されて以来、APL 患者の予後は劇的に改善しているが^[2]、ATRA により寛解に到達するには、少なくとも 1 週間以上を要するため^[3]、妊娠後期に APL と診断され、ATRA による治療を施行するだけの時間的余裕が無い場合には、併発した DIC のため、分娩時の出血の対応に難渋することが少なくない^[4-13]。

今回、分娩間近に初めて APL と診断され、分娩時の大量出血と低フィブリノゲン血症に対し濃縮フィブリノゲン製剤の投与により母児の生存を得た症例を経験したので報告する。

症例

症例：34 歳，1 経妊 1 経産

現病歴：近医で妊婦健診を受けていたが、妊娠 30 週頃から体幹と四肢に紫斑に気づき、妊娠 37 週に鼻出血が 1 時間止まらないエピソードがあり、前医の健診時 HB 9.0 g/dl, WBC 2,800/μl, PLT 2.6 万/μl の汎血球減少を認めたため、妊娠 37 週 6 日に精査加療目的で当院紹介受診した。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時現症：身長 156.0cm, 体重 66.0kg, 体温 36.9 °C, 血圧 122/74 mmHg, 脈拍 70 bpm, 左上腕内側などの四肢に出血斑を認めた。

入院後経過：末梢血で汎血球減少に加え、白血球分画では病的細胞が 25.5% を占めた(表 1)。直ちに血液内科で骨髄穿刺が施行され、peroxidase 2+, 胞体に豊富な顆粒または fagotts を含有する異常な前骨髄球 promyelocyte 88.4% を占め、APL と診断された(図 1)。また、Fibrinogen 61mg/dl など凝固異常があり、厚生労働省の DIC 診断基準で 13 点と、DIC も認めた(表 1)。

表 1. 入院時の末梢血液検査

血算および白血球分画		凝固系	
HT	28.9 %	FIBG	61 mg/dl
HB	9.6g/dl	FDP	138.4 μg/ml
PLTS	1.7 万/μl	PT-INR	1.39
WBC	3,000/μl	APTP	28.0 秒
SEG/NEUT	45.5 %	AT3	97 %
BAND	3.5 %	TAT	27.9 μg/l
EOSIN	0.5 %	D-dimer	67.2 μg/ml
LYMPH	21.0 %	SF	33.3 μg/ml
MONO	0.5 %	PIC	9.2 μg/ml
IMM-GR	2.5 %		
BLAST	1.0 %		
PATH	25.5 %		
NRBC	7.5 %		

超音波断層法や胎児心拍モニタリングで胎児の発育と状態は良好であった。Bishop score 2 点と子宮頸管熟化は未だ進んでいなかったが、痛みを伴わないものの子宮収縮を 10 分周期で認め、分娩の時期が近づいていることが予想されたので、赤血球、血小板と凝固因子の回復を図った後で分娩を試み、分娩後に血液内科で原疾患の治療に専念する方針とした。

抗 DIC 療法としてメシル酸ファモスタットを開始し、血小板濃厚液 Platelet Concentrate; PC (以下 PC とする) と新鮮凍結血漿 Fresh Frozen Plasma; FFP (以下 FFP とする) 赤血球濃厚液 Red Cell Concentrate; RCC (以下 RCC とする) などの輸血療法も併用し、分娩待機した。

入院 2 日(妊娠 38 週 0 日)FFP 10 単位と PC 20 単位を投与後、WBC 2200/μl, HB 7.9g/dl, PLT 5.6 万/μl, Fibrinogen 75mg/dl であり、FFP 大量投与にもかかわらず、フィブリノゲンの回復効果は不十分であった。FFP と PC、また RCC を追加したが、同日の再検査で Fibrinogen 43mg/dl とさらに減少を認めた。その後に自然陣痛が発来し、Oxytocin 点滴で陣痛促進したところ、入院 3 日(妊娠 38 週 1 日)経膈分娩に至り、2978g の男児を得て、Apgar 8/9, UmApH 7.237 であった。母体は、第 II 度の会陰裂傷の縫合修復後、膈壁に φ 5cm 大の血腫を認め、膈内にガーゼを充填して圧迫を試みたが、その後も非凝固性の出血が持続したため、大量輸液と FFP, PC, 及び RCC の輸血を追加した。しかしながら、分娩後 40 分で血圧 71/31mmHg, 脈拍 140bpm とショック状態となり、分娩後 1 時間で WBC 3000/μl, Hb 7.3g/dl, HT 21.1%, PLT 8.2 万/μl, Fibrinogen 30mg/dl と血液所見は改善せず、分娩後 2 時間の総出血は 3200g に達し、その後も出血が止まらなかった。濃縮フィブリノゲン製剤 2g 投与したところ、ようやく血餅形成を認め、手術室で全身麻酔下に血腫除去術と止血結紮を施行したうえで、膈内にガーゼを徹底的に充填した。

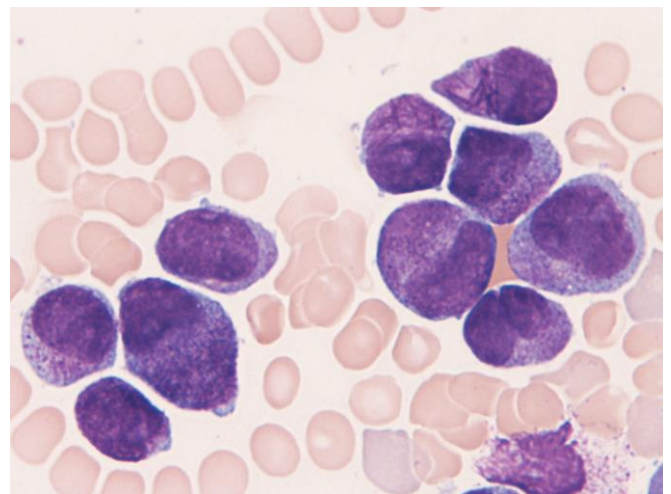


図 1. 骨髄標本 (May-Giemsa 染色)

細胞質に顆粒球が豊富な異常な前骨髄球が増殖。

一部の細胞は Auer 小体が薪状の束になった fagotts を形成している。

術中出血量 1530g であり、術中も FFP, PC と RCC を追加し、術後の血液検査で WBC 1700/ μ l, HB 7.1g/dl, PLT 8.0 万/ μ l, Fibrinogen 104mg/dl と Fibrinogen 濃度の回復を確認し、集中治療室 Intensive Care Unit; ICU (以下 ICU とする)に入った。ICU 入室 2 時間で出血量 95g であり、漸く出血の減少を認め、入室 10 時間後の WBC 3200/ μ l, HB 8.7g/dl, PLT 5.2 万/ μ l, Fibrinogen 125mg/dl であり、Fibrinogen 濃度も維持されていることを確認後、血液内科に転科した。ICU での総出血量は 855g であった。

結局、分娩後から血液内科へ転科まで総出血量 5585g であり、入院後の総輸血量は FFP 24 単位, PC 60 単位, RCC 26 単位であった。

その後は、ATRA 内服と抗癌剤 DNR と Ara-C 点滴による寛解導入化学療法が開始された。また、染色体及び遺伝子の検査では、核型 46, XX, t(15;17)(q22;q21), FISH で PML/RAR α 陽性細胞 97.3% と判明し、15:17 転座を伴う急性前骨髄球性白血病 (M3), APL, t(15;17)(q22;q21) PML/RARA が証明された。完全寛解に達した後、地固め化学療法も行われたうえで、退院となった。現在、発症から 5 年が経過するが、APL の再発はなく、児も健常に発育している。

考察

本症例でみられた未治療の APL 合併妊娠の DIC, 低フィブリノゲン血症による制御不能の分娩時大量出血に対し、濃縮フィブリノゲン製剤が著明に有用であった。本症例では濃縮フィブリノゲン製剤の投与により、ようやく出血をコントロールして母体を救命することが出来たと考えられる。

厚生労働省の「血液製剤の使用指針」によると、止血に必要な Fibrinogen 濃度は 75~100mg/dl とされている^[14]。表 2 に妊娠後期の 36 週以降、分娩前または分娩後に APL と診断された報告例をまとめたが^[4-13]、分娩時または分娩後に大量出血を呈したという報告は症例 10 を除く 10 例であり、そのうち 6 例は母体死亡に至っている。生存した 4 例についてみると、入院時の Fibrinogen 濃度が分かっているものはいずれも 75mg/dl を下回るものは無く、FFP による治療が奏功し、症例 7 のみ FFP に加えてクリオプレシピテートが投与されていた。

本邦ではフィブリノゲン補充には FFP が用いられるのが一般的であり、我々の症例でも APL 診断時の Fibrinogen 濃度 61mg/dl のため、その後に FFP を大量投与した。しかしながら、分娩 1 日前 43mg/dl であり、さらに分娩後 1 時間 30mg/dl と FFP を合計 16 単位投与後も止血に必要な Fibrinogen 濃度に達せず進行性に低値を示し、強い出血が続いたため、濃縮フィブリノゲン製剤を使用したことでようやく出血を制御することができた。

諸外国に目を転ずれば、主にクリオプレシピテートと FFP が用いられる英国の DIC に対する治療ガイドラ

インでは、FFP 補充にもかかわらず、 <1 g/l (<100 mg/dl) の重度の低フィブリノゲン血症が持続する場合、濃縮フィブリノゲン製剤またはクリオプレシピテートを使用することが推奨されている^[15]。同様に米国においても、臨床的に重篤な出血があり、Fibrinogen 濃度 $<1.5\sim 2$ g/dl ($<150\sim 200$ mg/dl) の場合、濃縮フィブリノゲン製剤またはクリオプレシピテートを使用するというフィブリノゲン補充法のアルゴリズムが提唱されている^[16]。また、露国の報告によると、濃縮フィブリノゲン製剤はクリオプレシピテートと同等の効果を有しており、濃縮フィブリノゲン製剤に因る合併症の頻度は低いとされている^[17]。

本邦においても以前は産科出血などに対して、止血剤としてフィブリノゲン製剤は汎用されていた。しかし、非加熱のフィブリノゲン製剤の使用で C 型肝炎が集団発生して以来、使用の見直しが行われたことは周知の事実である。現在ではフィブリノゲン製剤の適応は、先天性無フィブリノゲン血症の出血傾向に限定されている^[14]。本邦でフィブリノゲン製剤の供給が十分でないのは、こうした歴史的、社会的な背景もあると察せられる。また、我が国ではクリオプレシピテート製剤も供給されていないため、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」では、DIC などに伴う低フィブリノゲン血症(100mg/dl 未満)に対しては、フィブリノゲン補充には FFP が用いられるとされている^[14]。

本症例では入院時点で血液の Fibrinogen 濃度は 61mg/dl であったが、これを 100mg/dl にするために必要であった FFP の量を理論的に計算すると、入院時の体重 66kg, HT 28.9% であり、まず循環血漿量 F(ml)は、

$$F(\text{ml}) = 70\text{ml/kg} \times \text{体重}(\text{kg}) \times (1 - \text{HT}/100) \quad (1)$$

の式を用いて^[14]、約 3284ml であった。従って、血中 Fibrinogen 濃度を 40mg/dl (40mg/100ml) 上昇させるためには、

$$3284(\text{ml}) \times 40(\text{mg})/100(\text{ml}) \div 1313(\text{mg}) \quad (2)$$

の計算により、Fibrinogen を 1313mg 投与する必要がある。ここで、本邦における FFP の Fibrinogen 濃度は約 1g/600ml であり、FFP 1 単位 120ml には約 0.2g すなわち 200mg の Fibrinogen を含有していること、また、FFP 中の Fibrinogen の生体回収率は 50% であることを踏まえると^[14]、理論的には、

$$1313(\text{mg}) \div 200(\text{mg}) \times 100/50 \div 13.13 \quad (3)$$

の計算により、約 13 単位の FFP を投与する必要があると考えられる。実際には、分娩までの間に FFP は 16 単位投与されていたが、多量の FFP 投与は時間を要するため、DIC により Fibrinogen が常に消費されている状態では、補充が追いつかず、さらに低下する事態となっていた。

一方、本邦の濃縮フィブリノゲン製剤 2g(100ml)は FFP10 単位(1200ml)に相当するので、短時間で一気に Fibrinogen 濃度を上昇させることが可能である。本症例で最も Fibrinogen 濃度が低下した分娩後 1 時間では Fibrinogen 30mg/dl, HT 21.1% であり、体重は入院時と

表 2. 妊娠 36 週以降, 分娩前または分娩後に APL と診断された報告例

症例	報告者	診断時期	分娩時期	分娩方法	分娩時出血量	Fibrinogen 濃度(入院時)	Fibrinogen 補充方法	母体の経過	児の予後
1	Ewing (1973) ^[4]	妊娠 37 週	妊娠 37 週	経膈分娩	2500 g	75mg %	不詳	化学療法. 大量出血, 肺炎を併発, 産後 33 日 死亡.	健常
2	Ewing (1973) ^[4]	分娩直後	妊娠 37 週	経膈分娩	不詳	205mg %	不詳	化学療法. 大量出血, 多臓器不全の診断で産後 30 日 死亡.	健常
3	田中 (1986) ^[5]	産後 6 日	妊娠 満期	経膈分娩	200g	88mg/dl	不詳	化学療法. DIC 増悪, 産後 76 日 死亡.	健常
4	Atkins (1989) ^[6]	産後 1 日	妊娠 38 週	経膈分娩	不詳	不詳	クリオプレシピテート	化学療法. ムコール感染を併発, 産後 7 ヶ月 死亡.	健常
5	青木 (1993) ^[7]	産後 2 日	妊娠 37 週	帝王切開	2262 g	89mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
6	島津 (2001) ^[8]	妊娠 36 週	妊娠 38 週	帝王切開	2099 g	98mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
7	Murrin (2004) ^[9]	産後 2 日	妊娠 39 週	経膈分娩	1500 g	105mg/dl	FFP, クリオプレシピテート	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
8	JB.Sharma (2006) ^[10]	産後 8 日	不詳	経膈分娩	不詳	不詳	FFP	大量出血が持続. 産後 10 日 死亡.	健常
9	後藤 (2007) ^[11]	妊娠 37 週	妊娠 37 週	経膈分娩	168 g	308mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
10	Aoki (2011) ^[12]	妊娠 38 週	妊娠 38 週	経膈分娩	780 g	192mg/dl	FFP	ATRA と化学療法. 寛解.	健常
11	S.Sharma (2013) ^[13]	産後 9 日	不詳	経膈分娩	不詳	110mg/dl	全血輸血	大量出血が持続. 産後 9 日 死亡.	健常

DIC, disseminated intravascular coagulation ; FFP, fresh frozen plasma ; ATRA, all-trans retinoic acid.

同じ 66kg として, 上記(1)式を用いると, 同時点での有効循環血漿量は約 3645ml すなわち 36.45dl であった. 投与した濃縮フィブリノゲン製剤 2g すなわち 2000mg が 100% 生体内に回収されたとすると, 理論的には

$$2000(\text{mg}) \div 36.45(\text{dl}) \approx 54.9(\text{mg/dl}) \quad (4)$$

の計算により, 約 54.9mg/dl の Fibrinogen 濃度の上昇が得られたことになる. これに 30mg/dl を加えると, Fibrinogen 濃度の理論値 84.9mg/dl であり, 短時間で止血に必要な Fibrinogen 濃度 75~100mg/dl に達したことになる. 本症例では濃縮フィブリノゲン製剤の投与後に血餅形成を認め, また手術後の Fibrinogen 104mg/dl であったため, 同製剤を投与直後の Fibrinogen 濃度の実際値は上記の理論値と大差はなかったと推察される.

本症例で見られたように低フィブリノゲン血症における濃縮フィブリノゲン製剤の効果は確実かつ劇的であり, 適応外使用に関しては十分な慎重を要するものの, 使用すべき状況では躊躇せず使用すべきであると考えられる.

APL は急性前骨髄性白血病; acute myeloblastic leukemia(AML)の 10~15% を占め, APL 症例の 95% 以上に染色体の転座 t(15;17)(q22;q21)によって生じる

PML/RAR α 融合遺伝子が検出される^[12]. この遺伝子が顆粒球系の分化をブロックすることにより, 好中球分化の過程において前骨髄球の段階で分化が停止し, 異常な前骨髄球である腫瘍細胞が増殖する^[2, 3, 11]. 腫瘍細胞は多数の粗大顆粒と異型性の核を有するが, この粗大顆粒に由来する組織トロンボプラスチンにより DIC が発生して消耗性凝固障害が起こるとともに, 腫瘍細胞より放出される plasminogen activator や elastase などの線溶活性物質により強い線溶亢進を伴い, 重症の出血症状を呈する^[13]. APL 患者の治療において, 従来の抗腫瘍薬による化学療法が腫瘍細胞の崩壊に伴い, しばしば DIC 症状を悪化させたのに対し, ATRA は PML/RAR α を分解する作用などを有し, 腫瘍細胞の分化を促して好中球まで成熟させることで, 骨髄には次第に正常細胞が回復し, DIC を悪化させることなく, 完全寛解に至らしめる^[2, 3]. 1980 年代後半に APL の治療に ATRA 療法が導入されて以来^[18, 19], その予後は改善され, 完全寛解率は文献によって異なるが 60~90% と報告されている^[1, 2, 9, 11]. しかしながら, 現在でも APL 症例の約 10 分の 1 は, DIC による出血性素因のため致命的な結果となるとされている^[9].

急性白血病は進行が早く、無治療での生存期間は約2ヶ月程度とされており、救命のためには遅滞なく、積極的な治療を開始する必要がある^[20]。その中でもAPLはDICを高頻度に合併するため、緊急性が高く、早期に診断し、速やかに治療を開始することが極めて重要である^[20,21]。本症例のような入院時にDICを随伴していたうえに分娩が間近に迫っていた状況では、特に母体が危険であったため、APLの迅速な診断が求められた。白血病の初発症状は、妊娠に伴う悪阻、生理的貧血、妊娠中毒症などと症状が似ていることもあり、妊娠中に白血病と診断することは比較的難しいが^[21]、出血斑などの出血傾向や汎血球減少などの異常を認める場合は血液疾患を疑い、早期診断のために積極的に骨髄穿刺を行うことが重要である^[11, 20, 21]。

造血器腫瘍の診断は、末梢血および骨髄の細胞および組織形態学によって来た長い歴史があり、その主格たるものは白血病のFAB(French-American-British)分類である^[2, 22]。その後、白血病の研究が染色体および遺伝子レベルで急速に進展するにつれ、特異的染色体、遺伝子変異を有した病型が存在することが明らかになり、形態診断に加えて染色体異常や遺伝子変異などを組み合わせて包括診断を行うWHO新分類が登場した^[2, 22]。APLの最終診断においてもWHO分類に基づき、光学顕微鏡による形態診断に加えて、PML/RAR α 等の融合遺伝子の有無の確認が必要であるが、APLは白血病の中でも最も早期治療を必要とする緊急疾患の一つであり、形態診断でAPLが疑われる場合、遺伝子検査の結果を待つことなく、ATRAの投与などの治療介入をすべきとされている。本症例においても、入院時の骨髄標本の細胞診で細胞質の顆粒が豊富な異常前骨髄球が増加し、一部にはAuer小体が放射状の束をしたfaggot細胞を認める等、典型的なAPLの所見を認め、分娩後は染色体と遺伝子の検査結果を待たず、直ちにATRAと化学療法が開始された。

前出の表2において、産後にATRAが用いられていない症例1, 2, 3, 4はいずれも産後に母体は死亡している。ATRA療法が確立された1990年代以降であっても、症例8, 11は大量出血により死亡に至っている。分娩前からATRAを使用された症例6と9のうち、症例6は約2週間のATRA投与で分娩時にはDICが改善していたと報告されている^[8]。

従って、妊娠中であっても早期にAPLと診断し、早期にATRAを含めた治療を開始することが、その生命予後の鍵を握ると考えられる^[20, 21]。一般的に妊娠中における急性白血病の治療は非妊娠時と同様に行う^[20,21]。化学療法による児の先天奇形の発症率は、器官形成期に抗腫瘍薬が投与された場合に高く、妊娠中期以降には正常妊娠例と比較して増加しないと報告されている^[20, 21]。また、ATRAの妊娠第1三半期における使用は、神経系、心臓血管系の異常を含む再奇形性のリスクが非常に高いとされている^[20]。以上のことから、APL合併妊娠では、妊娠初期の発症例では人

工妊娠中絶を行ってからのATRAおよび化学療法の施行が推奨され、妊娠中期から後期の発症例では胎児の状態を慎重に観察しながらのATRAおよび化学療法が行われている^[8,11,20,21]。Consoli^[23]らの報告によると、妊娠中にATRA単独療法またはATRA・化学療法併用療法が行われたAPL合併妊婦20例のうち、19例は完全寛解を得て、残る1例は分娩後にATRAの副作用であるATRA症候群で死亡したが、ATRAに因ると考えられる出生児の先天奇形は認められなかった。また、Sanz^[24]らの報告では、APL合併妊娠14例のうち、第1三半期にAPLと診断された5例は、いずれも流産後(4例は人工妊娠中絶、1例は自然流産)ATRAと抗腫瘍剤Idarubicin(IDR)が投与されたが、そのうち4例は完全寛解に至り、残る1例はATRA症候群で死亡した。一方、第2三半期と第3三半期でAPLと診断された9例のうち2例は、APLの診断前から各々脳出血と肺出血を合併しており、分娩後に死亡したが、いずれも児は健常であった。残る7例は妊娠継続しながらATRAとIDRの投与が行われた後、完全寛解に至った。そのうち1例は妊娠26週で死産となったが、残る6例は経陰分娩または帝王切開で健児が得られた。

本症例でも、もっと早期にAPLの診断が得られたならば、分娩前からATRA療法を実施し、危機的な産後出血を避けられた可能性がある。しかし、実際にはAPLの診断直後に自然陣痛が発来して分娩が開始したため、ATRAを投与してDICの改善を図るだけの時間的余裕がなかった。

以上、APL合併妊娠のDICによる分娩時大量出血では、FFPによるフィブリノゲン補充だけでは対応困難なDICが起こりうる。そのような場合には濃縮フィブリノゲン製剤の使用も考慮すべきである。また、迅速に治療介入する必要に迫られるAPL合併妊娠では、妊娠週数にかかわらず、骨髄穿刺などを行って早期に診断するとともに、早期にATRAによる治療を開始することが重要であると考えられる。

文献

- [1] Breen KA, Grimwade D, Hunt BJ. The pathogenesis and management of the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *British Journal of Haematology*, 156:24-36, 2011.
- [2] 杉本恒明, 矢崎義雄. 内科学. 第9版, 朝倉書店, 1634-1656, 2007.
- [3] 大野竜三. レチノイン酸による急性前骨髄球性白血病の分化誘導療法. *最新医学*, 48:230-234, 1993.
- [4] Ewing PA, Whittaker JA. Acute promyelocytic leukemia in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 42:245-251, 1973.
- [5] 田中 暁, 尼川龍一, 西村治男. 自然分娩を経過した急性前骨髄球性白血病の1例. *臨床血液*, 1904-1908, 1986.
- [6] Atkins H, Drouin J, Izaguirre CA, Sengar DS. Acute promyelocytic leukemia associated with a paraprotein that reacts with leukemic cells. *Cancer*, 63:1750-1751, 1989.

- [7] 青木 宏, 長竹弘子, 高木 剛, 伊吹令人, 檜原伸裕, 定方宏人, 村上博和. 産褥期に all-trans retinoic acid を使用し完全寛解を得た急性前骨髄球性白血病合併妊娠の 1 例. 産婦の実際, 9:1527-1531, 1993.
- [8] 島津由加里, 深田幸仁, 小川恵吾, 内田雄三, 和田麻美子, 平田修司, 星 和彦, 柳 光章, 三森徹. 急性前骨髄球性白血病合併妊娠の一症例. 日産婦新生児血会誌, 11:42-43, 2001.
- [9] Murrin RJ, Adjetej V, Harrison P, Warwick A. Acute promyelocytic leukemia presenting as postpartum hemorrhage. Clin Lab Hematol, 26:233-237, 2004.
- [10] Sharma JB, Gupta N, Vimala N, Anand M, Deka D, Mittal S. Acute promyelocytic leukemia: an unusual cause of fatal secondary postpartum hemorrhage. Arch Gynecol Obstet, 273:310-311, 2006.
- [11] 後藤優美子, 内田能安, 三塚加奈子, 東郷敦子, 飯田哲士, 森 晃, 和泉俊一郎, 小西康博, 三上幹男. 急性前骨髄球性白血病(APL)合併妊娠の 1 例. 産婦の実際, 8:1279-1284, 2007.
- [12] Aoki A, Yoneda N, Yoneda S, T Miyazono, T Sugiyama, S Saito. Massive postpartum hemorrhage after chemotherapy in a patient with acute promyelocytic leukemia. J Obstet Gynecolo Res, 11:1759-1763, 2011.
- [13] Sharma S, Pujani M, Tejwani N. Acute promyelocytic leukemia with an unusual presentation of postpartum hemorrhage. Blood Res, 299-300, 2013.
- [14] 厚生労働省医薬血液対策課. 「輸血療法の実施に関する指針」(改訂版)および「血液製剤の使用指針」(改訂版). 日本赤十字社. 96-107, 平成 17 年 9 月(平成 24 年 3 月一部改正).
- [15] Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Journal of Haematology, 145:24-33, 2009.
- [16] Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. Blood, 125:1387-1393, 2015.
- [17] Galstian GM, Berkovskii AL, Zhuravlev VV, Polokhov DM, Savchenko VG. Anesteziol Reanimatol, 3:49-59, 2014.
- [18] Huang ME, Ye YC, Chen SR, Zhao JC, Gu LJ, Chai JR, Zhao L, Xie JX, Shen ZX, Wang ZY. All-trans retinoic acid with or without low dose cytarabine arabinoside in acute promyelocytic leukemia. Report of 6 cases. Chinese Medical Journal, 100:949-953, 1987.
- [19] Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhao L, Gu LJ, Shen ZX, Wang ZY. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood, 72:567-572, 1988.
- [20] 田丸俊輔, 板倉敦夫. 血液疾患合併妊娠 白血病とその類縁疾患. 周産期医学, 41:1049-1053, 2011.
- [21] 板倉 称, 金山尚裕. 妊娠と悪性造血器腫瘍. 周産期医学, 32:1043-1047, 2002.
- [22] 西 国広. 細胞診のすすめ方. 第 3 版, 近代出版, 235-249, 2012.
- [23] Consoli U, Figuera A, Milone G, Meli CR, Guido G, Indelicato F, Moschetti G, Leotta S, Tornello A, Poidomani M, Murgano P, Pinto V, Giustolisi R. Acute Promyelocytic Leukemia during Pregnancy: Report of 3 cases. Int J Hematology, 79:31-36, 2004.
- [24] Sanz MA, Montesinos P, Casale MF, Diaz-Mediavilla J, Jimenez S, Fernandez I, Fernandez P, Gonzalez-Campos J, Gonzalez JD, Herrera P, Lisa E, Olave T, Rojas R, Salamero O, Sayas MJ, Pellicer A, Perales A. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol, 94:1357-1361, 2015.

和文抄録

急性前骨髄球性白血病(APL)は急性骨髄性白血病全体の 10~15%を占め, 治療に全トランス酸レチノイン酸(ATRA)療法が導入されて以来, その予後は改善されているが, 早期に播種性血管内凝固症候群(DIC)を併発しやすい重篤な疾患である. 妊娠後期に APL と診断され, 分娩までに ATRA 療法によって DIC の改善を図る時間がなく, 低フィブリノゲン血症による分娩時大量出血を来した症例を経験した. 症例は 34 歳, 1 経妊 1 経産, 近医で妊婦健診を受けていたが, 妊娠 30 週頃から体幹と四肢に紫斑が出現し, 妊娠 37 週に鼻出血が 1 時間止まらず, 健診時に汎血球減少を認め, 妊娠 37 週 6 日に当院紹介受診. 末梢血液検査で病的白血球の出現と DIC を認め, 骨髄穿刺で APL と診断された. 妊娠 38 週 0 日に自然陣痛発来し, 妊娠 38 週 1 日に 2978g の男児を経膈分娩したが, 胎盤娩出して腔壁裂傷を縫合後, 腔壁血腫による大量出血が持続した. ガーゼ圧迫で止血が得られず, 分娩後 2 時間で出血量は 3200g に達した. FFP を 16 単位投与しても Fibrinogen 値は 30mg/dl と上昇せず, 濃縮フィブリノゲン製剤 2 g 投与後, 手術室で全身麻酔下に再縫合とガーゼ圧迫を行い, 最終的に出血が減少した. 分娩後早期より血液内科で ATRA および抗癌剤による治療が開始され, その後に完全寛解が得られた. 産後 5 年以上が経過するが, 現在のところ再発を認めていない.

キーワード

急性前骨髄球性白血病, 播種性血管内凝固症候群, 産後出血, 濃縮フィブリノゲン製剤, 骨髄穿刺