

D. 産科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Therapy and Management of Obstetrics Disease

10. 異常分娩の管理と処置

Management and Treatment of Abnormal Labor and Delivery

17) HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝

1. HELLP 症候群の診断

妊婦・褥婦にのみ発症する産科固有の合併症である。妊娠高血圧症候群と共通の病態を有しており、ターミネーションのみが治癒に導く。血液検査により Hemolysis(H: 溶血, LDH 高値), Elevated Liver enzymes(EL: AST や ALT などの肝臓由来酵素の上昇), Low Platelet(LP: 血小板減少症)を示した場合に診断される。しかし、国際的にコンセンサスが得られた診断基準が存在するわけではない。Sibai¹⁹⁾はHELLP 症候群における用語(例えば血小板減少症)の使い方の混乱を收拾するため、溶血の診断は血液塗沫標本での異常赤血球形態、ビリルビン $\geq 1.2\text{mg/dL}$ かつLDH $>600\text{U/L}$ を満足し、肝機能異常はAST $\geq 70\text{U/L}$ 、血小板減少症は血小板数 $<10\text{万}/\mu\text{L}$ を提唱した。しかし、その論文の中でAST や血小板数の変化率(上昇程度と下降程度)もカットオフ値(絶対値)と同等に診断のために重要であると述べている。HELLP 症候群を診断するためには血小板数, AST, LDH の経時的変化の動向を知ることが重要である。また、血液検査値のみから診断する場合、病因が異なる。HUS(hemolytic uremic syndrome), TTP(Thrombotic thrombocytopenic purpura)が含まれることに注意する。これらは妊婦以外にも起こり、治療法も異なる。また、常位胎盤早期剥離、子癩患者ではしばしばHELLP 症候群を合併し、妊娠高血圧腎症重症妊婦では20%がHELLP 症候群を合併する。

2. 急性妊娠脂肪肝(Acute fatty liver of pregnancy)の診断

妊婦・褥婦にのみ発症する産科固有の合併症である。妊娠高血圧症候群と共通の病態を有しており、ターミネーションのみが治癒に導く。肝細胞内に脂肪滴沈着を証明することにより診断される。その臨床経過にHELLP 症候群と大きな違いはない。急性妊娠脂肪肝の疾患単位としての由来は以下のようなものである。1940年、Sheehan²⁰⁾は400例の妊婦・褥婦剖検例を検討中、臨床経過と肝組織像が特異である6例を見出した。妊娠末期、嘔吐・上腹部痛を訴えその後黄疸が出現し、7~12日後死亡胎児を分娩し分娩後、昏睡となり産褥3日以内に死亡にいたった6例である。血液検査・輸液・輸血・急速分娩も行われなかった時代であり、DICの疾患概念もない時代であった(後年、急性妊娠脂肪肝が救命困難であるのはDICのためであることが明らかとなった)。これら6例の肝細胞には壊死がなく(当時知られていた激症肝炎も同様な臨床経過をたどるが肝組織の主所見は肝細胞壊死である)主所見は脂肪肝であった。そのため、新しい産科固有の疾患であるとしてobstetric acute yellow atrophy of the liverと命名し報告した(その後、現病名acute fatty liver of pregnancyと呼称されるようになった)。6例中2例には妊娠高血圧症候群があったが4例にはそれがなかった。典型的急性妊娠脂肪肝は以下のような臨床経過をたどる。妊娠末期(主に30週以降)に食欲不振、上腹部違和感(上腹部痛のこともあり)を訴える。最終定期健診時に比し極端に減少した体重が認められる。血液検査によりアンチトロンビンⅢ(以後、AT-Ⅲ)活性低値(通常50%以下)、尿酸異常高値、BUN/クレアチニン高値、肝機能

(表 D-10-17)-1) HELLP 症候群と急性妊娠脂肪肝の異同(水上)

	HELLP 症候群	急性妊娠脂肪肝
疾患単位としての認知	1982 年 ⁴⁾	1940 年 ²⁾
発症時期	妊娠中期以降*	妊娠中期以降*
自覚症状&	上腹部(痛)違和感 食欲不振, 倦怠感	上腹部(痛)違和感 食欲不振, 倦怠感
血小板減少	有り	ない場合もある
AT-Ⅲ活性減少	無い場合もある	有り
GOT 上昇	有り	有り
LDH 上昇	有り	有り
妊娠高血圧症候群	90%に先行	50%に先行
多胎	なりやすい	なりやすい
妊娠性血小板減少症	先行することが多い	先行しない場合もある
妊娠性 AT-Ⅲ 欠乏症	先行しない場合もある	先行することが多い
循環血漿量減少	有り	有り
肝細胞内脂肪滴沈着	少ない	多い#

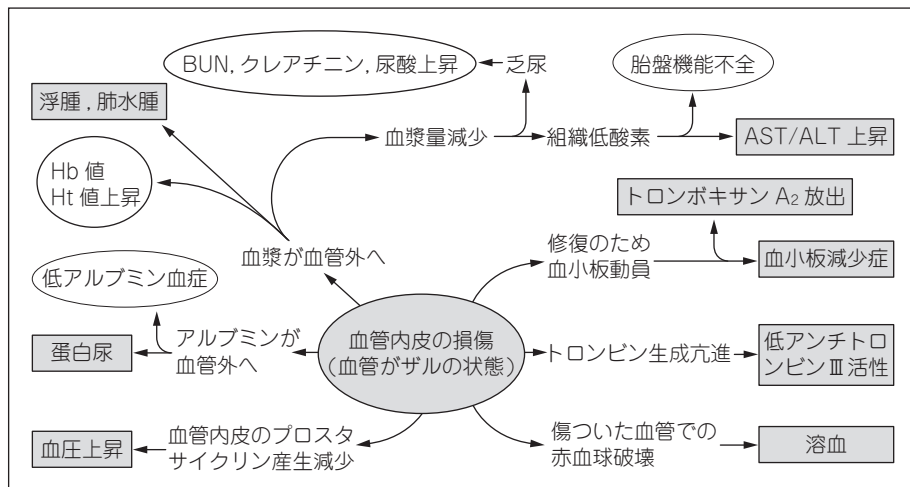
* 妊娠 20 週以前発症例も報告されている

& 血液検査異常に気づかれる契機となる自覚症状, 自覚症状を欠く場合も多い
典型的経過をたどり, DIC から回復した例や死亡例では大きな脂肪滴が確認される

異常(AST/ALT 高値), LDH 高値, 妊娠初期に比し減少した血小板数が認められる. 高血圧・蛋白尿は約50%の症例で先行している. 速やかに妊娠を終焉させないと AT-Ⅲ活性と血小板数はさらに減少し DIC となり救命が困難となる. 早期ターミネーションが行われ, 輸血を必要とするような DIC が回避された症例の肝細胞内脂肪滴沈着は軽微である³⁾.

3. HELLP 症候群と急性妊娠脂肪肝の異同

HELLP 症候群と急性妊娠脂肪肝は極めて似通った臨床経過をたどる. 表 D-10-17)-1 に示したように, 両者は妊娠高血圧症候群患者や多胎妊婦に合併しやすく, 主に妊娠中期以降発症し, 初発症状は上腹部(痛)違和感であることが多い. 両者ともターミネーションのみが回復傾向に導く唯一の治療法である. 疾患単位として認知された診断法(HELLP 症候群は血液検査, 急性妊娠脂肪肝(肝組織検査)と時代背景が大きく異なっており, このことが, 両者の異同を論ずる時, 問題となる. 急性妊娠脂肪肝の診断には肝生検が必要であるが, DIC 危険が高い妊婦への肝生検は躊躇されることも多く, また診断が確定しても, 治療法が急速遂娩以外にないことから, 肝生検実施の正当性に疑問が持たれている. また, HELLP 症候群や HELLP 症候群の診断基準を満たさない肝機能異常妊婦にも肝細胞内に脂肪滴沈着が認められることより³⁾, 肝生検は両者を区別する golden standard にはならない. 後年, 急性妊娠脂肪肝の血液検査データ特徴は HELLP 症候群時と同様な異常値以外に AT-Ⅲ活性の極端な低値⁵⁾, 異常尿酸高値であることが明らかとなった. しかしながら, 妊娠高血圧腎症, HELLP 症候群でも AT-Ⅲ活性低値や尿酸高値はしばしば認められ, 急性妊娠脂肪肝でもしばしば血小板減少症が認められることから現在のところ, 両者を区別する golden standard は存在しない. 臨床的には AT-Ⅲ活性低値, AST/LDH 高値, かつ尿酸高値を伴った症例を急性妊娠脂肪肝と診断するのが妥当である.



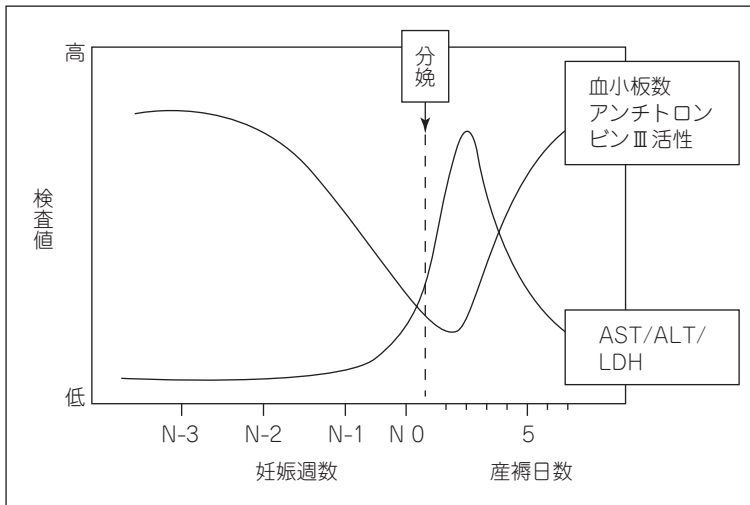
(図 D-10-17)-1) 妊娠高血圧腎症, HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝に共通する病態(水上)

3者に共通する基本病態として血管内皮細胞機能不全による血管透過性亢進ならびに血小板の活性化, トロンビンの生成亢進がある。

4. HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝, ならびに妊娠高血圧腎症に共通する病態

HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝の発症頻度は単胎妊婦においては1%以下である。また、妊娠高血圧腎症の頻度も3%以下である。しかし、これら3者にはベースに共通の病態(血管内皮細胞機能不全、それによる血管透過性亢進と凝固能亢進とそれに引き続く線溶能亢進)が存在するため、互いに合併しやすい(HELLP 症候群では90%が、急性妊娠脂肪肝では50%が妊娠高血圧症候群を合併している)(図 D-10-17)-1)。

血管透過性亢進のため、血漿成分は血管外に漏出しやすくなり漏出した血漿成分は浮腫(肺水腫)となる。血液は濃縮されヘモグロビン(Hb)値やヘマトクリット(Ht)値は上昇する。循環血漿量減少のため(妊娠高血圧腎症は血漿量増大の失敗ともいわれる)乏尿となり、BUN・クレアチニン・尿酸値が上昇する。循環血漿量減少による末梢組織循環不全は肝機能異常をもたらす。血液中の低分子蛋白であるアルブミン(グロブリンは分子量が大きい)も血管透過性亢進により血管外に漏出し蛋白尿(あるいは腹水中のアルブミン)となり、低アルブミン血症となる。血管内皮はプロスタサイクリン(血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有する)を産生している。血管内皮細胞機能不全によりプロスタサイクリン産生は減少しており、結果として血圧は上昇に傾き、血小板は凝集しやすくなる(消費されやすくなる)。血管内皮の正常性保持に血小板は必須であり、血管内皮に異常がある場合、その修復のために血小板は活性化され(プロスタサイクリン減少も関与している可能性あり)動員される。そのため血小板は過消費されるとともに、その過程でトロンボキサン A2(血管収縮作用ならびに血小板数凝集促進作用を有する)が血小板より放出される。結果として、血管はれん縮傾向に傾き、血圧はさらに上昇し、血小板活性化(消費)は促進される。障害された血管内皮近傍ではトロンピン生成が起こっており、その中和のために AT-Ⅲの過消費が起こる。肝臓での AT-Ⅲ産生量が消費量を代償できない場合、AT-Ⅲ活性は減少し始める。溶血は障害された血管内皮で起こっていると考えられる。すなわち、HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝, ならびに妊娠高血圧腎症において直接的に患者状態を悪化させているのは血管透過性亢進による循環血漿量減少と内皮細胞機能不全による血小板と



(図 D-10-17)-2) HELLP 症候群 / 急性妊娠脂肪肝における血小板数 / アンチトロンビンⅢ活性値推移と GOT/LDH 値推移の関係(水上)

HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝の存在に気づかれる以前より、HELLP 症候群では徐々に血小板数が減少していることが多く、急性妊娠脂肪肝ではアンチトロンビンⅢ活性(AT-Ⅲ活性)が徐々に減少している場合が多い。

AT-Ⅲの過消費と考えられる。

5. HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝の早期発見法

児がまだ健在で DIC に至っていない時点で発見され、タイムリーにターミネーションされた常位胎盤早期剥離ではその後の管理に難渋することは少ないように、HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝においても早期に発見し、早期にターミネーションされた場合には DIC になることも少なく回復速度も速い。HELLP 症候群では発見時、血小板減少症があり、急性妊娠脂肪肝では発見時、低 AT-Ⅲ活性がある。これら血小板減少症や低 AT-Ⅲ活性は突然に出現するのではない。図 D-10-17)-2 に示すように HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝の存在に気づかれる数週間～数日前から減少が開始されており(妊娠性血小板減少症と妊娠性アンチトロンビン欠乏症)、これらがあるレベル以下となると AST/LDH 上昇が急激に起こる⁶⁾。したがって、早期発見のためには血管透過性亢進による軽微な症状(浮腫や蛋白尿)を示した妊婦においても血小板数、AT-Ⅲ活性測定を心懸け、常にそれら数値の推移に注意すれば HELLP 症候群・急性妊娠脂肪肝のハイリスク群を絞り込むことができる。血小板数が正常であった妊婦が血小板数 <12 万/ μ L、あるいは AT-Ⅲ活性が正常であった妊婦が AT-Ⅲ活性 $<65\%$ を示すようになった場合、AST/LDH 上昇開始が近いと判断する⁶⁾。AST/LDH 上昇の直接的契機は極度の循環血漿量減少による場合が多いので、偶発的合併症(感冒、下痢等)により脱水が助長されるような場合には特に血小板数、AT-Ⅲ活性、AST/LDH 値に注意する。

多胎妊娠では胎児数が増加するにつれ妊娠性血小板減少症/妊娠性アンチトロンビン欠乏症を示す頻度が高くなるため、胎児数が増加するにつれ HELLP 症候群/急性妊娠脂肪肝を合併しやすくなる(表 D-10-17)-2)。多胎妊婦を管理する場合、定期的に血小板数/AT-Ⅲ活性を測定し、その動向に注意する。

(表 D-10-17)-2) 単胎・多胎別頻度(水上)

	妊娠性 血小板減少症*	妊娠性 アンチトロンピン欠乏症※	HELLP/ 急性妊娠脂肪肝
単胎	4%	1%	1%
双胎	15%	8%	3%
三つ子	40%	40～50%	9%

* 徐々に減少し分娩前後に $<150 \times 10^9/L$ になると定義

※ 徐々に減少し分娩前後に $<65\%$ になると定義

6. HELLP 症候群におけるステロイドの治療効果

ステロイドが HELLP 症候群の重症化防止(妊娠期間延長)や回復に寄与する可能性が指摘されていた。最近、妊娠30週以前発症 HELLP 症候群妊娠期間延長に及ぼすステロイド(プレドニゾロン)の二重盲検ランダム化比較試験結果⁷⁾と HELLP 症候群からの回復に及ぼすステロイド(デキサメタゾン)の二重盲検ランダム化比較試験の結果⁸⁾が報告された。結果はいずれもステロイド使用を支持するものでなかったがこれらについて紹介する。

1) プレドニゾロン投与による妊娠30週以前発症 HELLP 症候群妊娠期間延長の試み⁷⁾

50mg プレドニゾロンが産褥2日まで、あるいは分娩前最高で14日間投与された。投薬開始より分娩までの期間は実薬群、偽薬群間に有意差は認められなかった(実薬群[n=15] vs. 偽薬群 [n=16], 6.9日 vs. 8.0日)。偽薬群2例が肝破裂を合併し、いずれも DIC を合併し、1名が産褥11日目に多臓器不全により死亡した。また、偽薬群1名が肝皮下血腫を合併した。両群1名ずつ、常位胎盤早期剥離を合併し、偽薬群の児が死亡した。胎内死亡、新生児死亡、乳児死亡は実薬群で3名、偽薬群で4名あった。投薬中に HELLP 症候群再燃が見られた患者は実薬群で有意に少なかった(6名 vs. 13名)。これらの結果は HELLP 症候群において妊娠期間延長の試みは危険であることを示唆している。

2) デキサメタゾン投与が HELLP 症候群からの回復に寄与するか⁸⁾

対象は132名(デキサメタゾン群66名、偽薬群は66名)で、分娩前患者が60名含まれている。これら分娩前患者では原則として可及的速やかな分娩を行った。デキサメタゾン投与法は分娩前までは12時間ごと10mg を静注、分娩後には12時間ごと計3回の10mg 静注を行った。また、産褥 HELLP 症候群患者には12時間ごと計3回の10mg 静注を行った。研究に参加した時点の妊娠週数は実薬群33.8週、偽薬群33.5週であった。入院期間は両群で有意差が認められなかった。血小板数 $>100 \times 10^9/L$ に回復するまでの期間についても有意差が認められなかった。4名に母体死亡(実薬群3名、偽薬群1名)が起こった。偽薬群でむしろ早く $AST < 70U/L$ に達した。退院前に $AST < 70U/L$ に達しなかった患者は53名いたが、うち32名は実薬群であり、21名が偽薬群であった。尿量の変化は両群間で差は認められなかった。輸血を要した患者数に関しても両群に差は認められなかった。これらについての解析を産褥期発症 HELLP 症候群に限って行ってみても結果は同じであった。著者らは結論として、HELLP 症候群の治療としてのデキサメタゾン使用を支持することはできないと述べている。

これら2編の二重盲検ランダム化比較試験の成績はこれまでのランダム化比較試験や観察研究で示唆されたステロイドの効果を否定するものである。

7. ステロイド以外の治療

HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝時、血小板数 >10 万/ μL かつ AT-III 活性 $>60\%$ の時点でターミネーションを行えば AST/LDH 高値を合併しても DIC 等を合併することは極端に少なく、分娩後の管理に難渋することも稀である。AT-III 活性 $<60\%$ 時にはアンチ

トロンピン製剤で1,500単位補充し、経過中>60%を保つよう適宜補充する。重症度は分娩時点の血小板数とAT-Ⅲ活性の絶対値により規定され低値であるほど分娩後に止血・凝固障害や乏尿を合併しやすい。分娩後、極端な乏尿を示す場合があるが腎機能悪化というよりもむしろ循環血漿量減少による腎血流量減少のための乏尿である。亢進した血管透過性は産褥1~3日には正常化するが分娩当日は血小板数と同様(当日もしくは産褥1日に最低血小板数を示す)に最大血管透過性亢進時期にあたる。もともと循環血漿量減少があるところに術中・術後の輸液のかなりの部分が血管外漏出するため循環血漿量が正常化するためには約24時間程度かかる。尿量を維持(分娩後12時間総尿量300mL以上を目標とする)するために積極的輸液を行うがこの間には極めて肺水腫出現の危険が高まる。分娩後12~24時間は酸素投与を持續し、血液酸素飽和度をモニターする。無尿を持續させることは腎血流低下を持續させることになり、腎実質の不可逆性変化(慢性腎不全)を来すおそれがある。また、分娩後12時間以内の無尿に対する利尿剤の投与は循環血液量をさらに減少させ危険である。無尿に対しては輸液量増量でもって対処し、利尿剤は使用しない。酸素投与下でも血液酸素飽和度が低下するようであれば気管内挿管を行う。

8. 他疾患(特に血小板減少性紫斑病)との鑑別

一般的にHELLP症候群では分娩後、AST、LDH、血小板数、AT-Ⅲ活性は急速に回復に向かうが(産褥2日目には改善傾向が認められる)、分娩時の血小板数やAT-Ⅲ活性が極端に低値(5万/ μ L以下やAT-Ⅲ活性が30%未満の場合)の場合、それらの低値が数日間、遷延する場合がある。このような場合、血小板減少性紫斑病(TTP, thrombotic thrombocytopenic purpura)との鑑別が必要となる。TTPであった場合、救命のために血漿交換が必要である。

《参考文献》

1. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 311—316
2. Sheehan HL. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1940; 47: 49—62
3. Minakami H, Oka N, Sato T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N. Preeclampsia: a microvesicular fat disease of the liver? *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1043—1047
4. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159—167
5. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin Ⅲ depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 211—216
6. Minakami H, Watanabe T, Izumi A, Matsubara S, Koike T, Sayama M, Moriyama I, Sato I. Association of a decrease in antithrombin Ⅲ activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611
7. van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJM, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomized placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 187—193

-
8. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome : a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 1591—1598

〈水上 尚典*〉

*Hisanori MINAKAMI

**Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo*

Key words : HELLP syndrome · Acute fatty liver of pregnancy · Gestational thrombocytopenia · Pregnancy-induced antithrombin deficiency · Liver dysfunction

索引語 : HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝, 妊娠性血小板減少症, 妊娠性アンチトロンビン欠乏症, 肝機能異常
