

血漿交換療法が奏効した産褥期に発症した重症 HELLP 症候群 (hemolysis, elevated liver enzyme and low platelets) の 1 例

矢島 義昭, 秋保 直樹*, 渡邊 孝紀**
高橋 信孝, 寺井 志保, 大浪 亜紀子
宮崎 敦史, 及川 圭介, 菅原 和彦
枝 幸基

はじめに

HELLP 症候群は妊婦にみられる重篤な合併症で、溶血、肝機能検査異常、血小板減少を 3 徴とし、多臓器不全より死の転機を取ることもある。本症は重症の妊娠中毒症と考えられ、妊娠中毒症の 20% に発生するとされる。通常は分娩前に発症し、分娩後は症状は改善するとされる。しかし HELLP 症候群の 30% は分娩後に発症し、この場合は重症化しやすいと報告されている¹⁾。

今回、分娩後に発症した重症 HELLP 症候群の患者に対して血漿交換療法を施行したところ奏効したので、血漿交換療法の適応を中心に報告する。

症例提示

患者：42 歳，女性

主訴：心窩部痛

家族歴：特になし

既往歴：32 歳時，第 1 子妊娠中の 30 週に妊娠中毒症より上位胎盤早期剝離となり，帝王切開が施行された。

現病歴：妊娠 29 週に，妊娠中毒症，胎児発育不全と診断され入院となった。

入院後経過：塩分制限と安静で一時は軽快したが，降圧剤の投与にもかかわらず 32 週より血圧は 200/120 mmHg と上昇したので，34 週に帝王切開を施行した。術前の肝機能には異常は見られな

かった。しかし，術後 1 時間後より鼻出血，腹部創部からの出血，7 時間後には肝酵素の軽度上昇，12 時間後には乏尿を認めた。16 時間後には GOT，GPT が 400 IU/L 以上と上昇，Hb 6.3 g/dl，血小板 12 万/ μ L と低下した。末梢血塗抹標本では破碎赤血球も認められたので，HELLP 症候群と診断し，ニフェジピン，硫酸マグネシウム，メシル酸ガベキセートの持続静注，アンチトロンピン III 製剤，濃厚赤血球，新鮮凍結血漿の投与を行なった。しかし術後 32 時間後にはさらなる血小板数の減少，肝酵素および LDH の著明な上昇 (GOT 3,044 IU/L，GPT 3,004 IU/L，LDH 5,206 IU/L)，更には血尿も認めた (表 1)。35 時間後には不穏状態となり，四肢に軽度の振戦も出現した。術後 37 時間後の腹部 CT では，肝内に限局性の低吸収域が散在しており，腹水の貯留も認めたが density が高く血性が疑われた (図 1)。なお肝内の低吸収域は US では検出されなかった。

PT 活性は 74% と保たれており，血中アンモニア値も 54 μ g/dL と正常範囲であり，肝不全状態ではなかったが，肝内に明らかに梗塞巣を疑わせる低吸収域が多発性に出現したこと，病態が進行性であることより重症 HELLP 症候群と判断し血漿交換療法・持続血液濾過透析 (CHDF) を開始した。血漿交換は，旭メデイカル社製 Plasauto EZ を用い，置換液としては新鮮凍結血漿 30 単位を使用した。blood access としては，大腿静脈より coaxial double lumen catheter を刺入し，血漿分離器は旭メデイカル OP-08W Plasmaflo を用いた。約 2 時間半で血漿交換療法を終了し，引

仙台市立病院消化器科

*同 内科

**同 産婦人科

表1. 血漿交換療法開始直前の検査成績（分娩32時間後）

生化学		末梢血	
GOT	3,044 IU/L	WBC	$16.1 \times 10^3 / \mu\text{L}$
GPT	3,004 IU/L	RBC	$224 \times 10^4 / \mu\text{L}$
LDH	5206 IU/L	Hb	6.7 g/dL
ALP	381 IU/L	PLT	$9.1 \times 10^4 / \mu\text{L}$
γ -GTP	8 IU/L	凝固系	
TB	0.8 mg/dL	PT	74%
		APTT	37.8 sec
TP	4.6 g/dL	Fibg	264 mg/dL
alb	2.9 g/dL	AT III	90%
NH_3	54 $\mu\text{g/dL}$	(AT III 製剤補充後)	
BUN	31 mg/dL	plasmin inhibitor	72%
Cr	2.2 mg/dL	plasminogen	45%
Na	136 mEq/L	FDP	41 $\mu\text{g/mL}$
K	4.2 mEq/L	血清学	
Cl	103 mEq/L	HBsAg	(-)
CK	502 IU/L	HCVAb	(-)
TCho	119 mg/dL		
TG	138 mg/dL	CRP	11.6 mg/dL

き続き溢水状態に対してCHDFを開始した。CHDFは東レ TR520 を使い、血液浄化器は東レ CH 1.0L を用いた。血液凝固剤はいずれもメシル酸ファモスタットを30~40 mg/hr で使用した。血漿交換は一回、CHDFは3日間施行したが、血漿交換直後よりまず心窩部痛と不穏状態に著明な改善が見られた。翌日からは各種検査値も確実に改善していった(図2)。分娩後第5病日に撮影された単純CTでは肝の低吸収域は縮小しかつ不明瞭化していた(図3)。分娩後28日目に後遺症なく退院となった。

考 案

HELLP 症候群の治療としてまず推奨されるのは分娩である。多くの症例は分娩後72時間以内に検査値の改善がみられる。437例のHELLP症候群を検討したSibaiらの報告によれば¹⁾、一般に予後は良好で、母体の死亡率は1% (4/437)であったという。しかし、①分娩後72時間以後も改善が見られない場合や、②分娩後に肝以外の臓器障害を伴って病態の確実な悪化傾向が見られる場

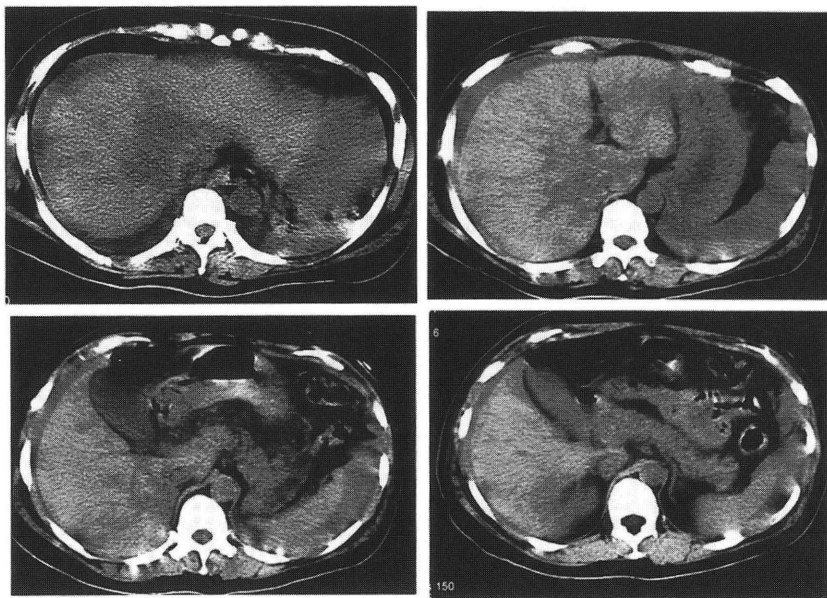


図1. 腹部CT所見（分娩37時間後）

既に腎不全(Cr 2.2 mg/dl)が発生しており造影はできなかった。肝門部を中心に、限局性の低吸収域が散在している。肝表面に腹水が貯留しているが、densityが高く血性であることが疑われる。

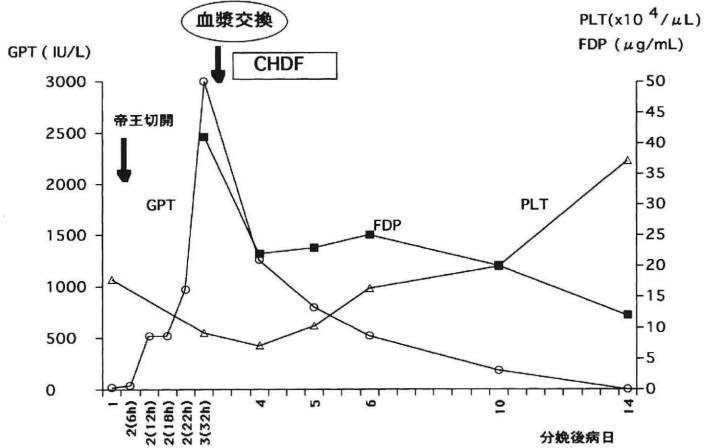


図2. 分娩後の経過

分娩37時間後に血漿交換が施行された。直後より明らかに自覚症状の改善がみられ、検査値も確実に改善していった。

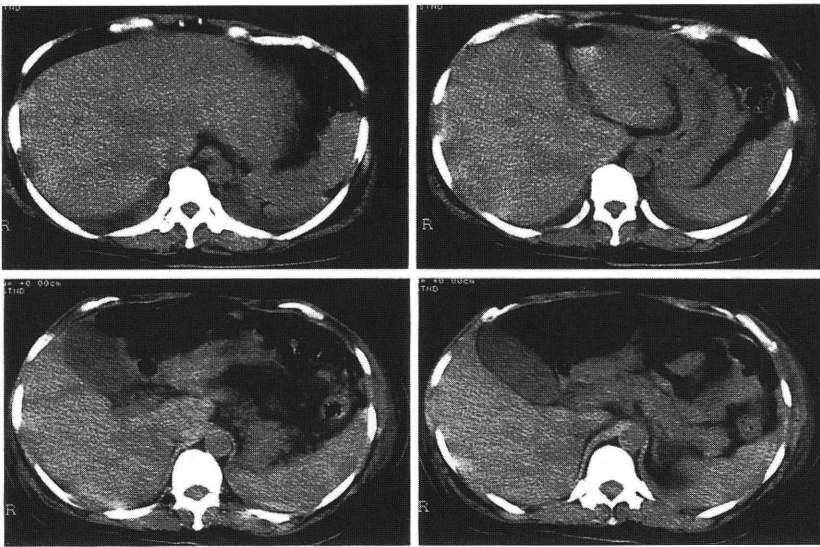


図3. 分娩4日目のCT所見

肝内の低吸収域は殆ど目立たなくなっている。

合には血漿交換療法が推奨されている²⁾。Martinらの報告によれば²⁾、10年間に扱った42,981例の分娩中、341(0.8%)例にHELLP症候群の合併がみられ、その内18例に上述の基準に従って血漿交換療法が施行されており死亡率は18例中2例であった。本例は当院の産科での分娩後に、重症HELLP症候群として血漿交換療法の適応について肝臓専門医に相談があった。既に、腎不全、DIC

の合併がみられ腎臓・透析科の専門医の診察を受けていた。肝の病態については、広範な虚血域が広がりトランスアミナーゼは高度に上昇していたが、PT活性は75%と保たれており、血中アンモミアの上昇はみられなかった。従って、血漿交換療法が適応となる劇症肝炎の診断基準³⁾あるいは術後肝不全の診断基準⁴⁾には合致しなかった。

HELLP症候群の病態は、thrombotic microan-

giopathy と考えられている。この病態においては、何らかの原因により全身の血管内皮細胞が障害される結果、血管内に血管作動物質が大量に放出され、全身の血管の攣縮が惹起されると考えられている。さらには血漿交換療法が標準的な治療として確立している thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome (TTP-HUS)^{5,6)} と HELLP 症候群の合併、あるいは異同が問題となっている。すなわち、多臓器障害を示す重症 HELLP 症候群を TTP-HUS の合併と考えるか、あるいは TTP-HUS そのものとみなし、速やかに血漿交換療法を開始するとする立場が提唱されている^{7,8)}。

本例で最も問題となったのは、肝酵素の高度の上昇と恐らくは肝動脈の攣縮に⁹⁾ よって引き起こされる肝梗塞¹⁰⁻¹²⁾ の所見であった。産科医はこの所見より血漿交換療法の適応を問題とした。畔元らは¹⁰⁾ 産褥期に発症した HELLP 症候群について報告しているが、本例と同様な CT 上の低吸収域(虚血域)がみられた。しかし同例では分娩より3日目に HELLP 症候群の診断がつかないままに大学病院に紹介された際、既に腹痛などの自覚症状は消失しており、検査値も改善に向かっていった(私信:畔元信明)。従ってこの症例は分娩後の自然回復例と考えられる。

HELLP 症候群にみられる肝の虚血性病変は限局性に出現するので¹¹⁾、背景肝が正常であった場合には容易には肝不全になりにくいと考えられる。34例の HELLP 症候群の肝の画像所見について報告した Barton ら¹¹⁾によれば、16例において肝の CT 所見に異常が認められた。その内訳は、肝皮膜下血腫が13例で、実質内出血が6例、肝梗塞が1例であった。肝酵素の上昇については、GOT>3,000 IU/L が6例を占め最高値は 9,297 IU/L であった。しかしながら、肝不全に至った例はなく、唯一の死亡例は皮膜下血腫より肝破裂となり、開腹手術を要した例であった。もし本例が血漿交換療法を開始しなかった場合には、肝不全になる前に肝破裂あるいは、thrombotic microangiopathy を原因とする他の臓器障害(脳出血、肺水腫、腎不全、DIC、等)により致死的な経過をとっ

ていた可能性がある¹¹⁾。

本例において、CT で描出された低吸収域は US では検出できなかった。MRI も有用と考えられるが簡便性においては CT が優ると考えられる。予後を左右する肝破裂を予測するためには CT 検査が不可欠である。

本例のごとき重症 HELLP 症候群に対する血漿交換療法の適応とその開始時期をめぐっては依然として議論のあるところである。しかし、当院でも経験しているが、重症 HELLP 症候群は最悪の結果に至りうる病態であり、そして患者と家族を取り巻く特殊な状況を考慮する時、治療の遅きに失することのないようにすることが肝要であろう。

文 献

- 1) Sibai BM et al: Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* **169**: 1000-1006, 1993
- 2) Martin JN Jr et al: Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **172**: 1107-1125, 1996
- 3) 劇症肝炎の診断基準: A 型肝炎, 劇症肝炎, 第12回犬山シンポジウム: 中外医学社, 東京, 1982, p. 110-230
- 4) 山本正之, 藤井秀樹, 菅原克彦: 術後急性肝不全. *肝胆脾* **9**: 237-246, 1984
- 5) George JN: How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Blood* **96**: 1223-1229, 2000
- 6) Clark WF et al: Therapeutic plasma exchange: An update from the Canadian Apheresis group. *Ann Intern Med* **131**: 453-462, 1999
- 7) Sibai BM et al: Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure:

- different clinical syndromes or just different names? *Cur Op Nephrol Hypertension* **3**: 436-445, 1994
- 8) McMinn JR et al: Evaluation of women with clinically suspected thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome during pregnancy. *J Clin Apheresis* **16**: 202-209, 2001
 - 9) Matsuda Y et al: Pregnancy complicated by liver dysfunction: Possible pathogenesis of vasospasm. *Obstet Gynecol* **84**: 678-679, 1994
 - 10) Kruege KJ et al: Hepatic infarction associated with eclampsia. *Am J Gastroenterol* **85**: 588-592, 1990
 - 11) 畔元信明, 平岡 淳, 真柴寿枝 他: 産褥期に発症しCTにて経時的に観察し得たHELLP症候群 (hemolysis, elevated liver enzymes and low plateletes) の1例. *肝臓* **45**: 373-377, 2004.
 - 12) Barton JR et al: Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolytic anemia, elevated liver enzymes, and low platelet count). *Am J Obstet Gynecol* **174**: 1820-1827, 1996