

症例から学ぶ周産期医学

2) 妊娠中毒症（妊娠高血圧症候群） HELLP 症候群

座長：愛媛大学教授
伊藤 昌春前奈良県立医科大学産科婦人科学教室助教授，
現国立病院機構神戸医療センター
産科・婦人科部長
山崎 峰夫コメンテーター：九州大学講師
月森 清巳

HELLP 症候群(HELLP)は妊産褥婦が溶血(Hemolysis)，肝酵素上昇(Elevated Liver enzymes)および血小板減少(Low Platelet)をきたす疾患で，妊娠高血圧症候群の一病型として知られている¹⁾。本症候群の患者管理に際しては，病初期における迅速な対応と他疾患との鑑別を念頭においた詳細な病態評価が求められる。

症例 1

40歳，既往歴および家族歴：特記事項なし。既往妊娠歴：4 経妊 2 経産（2 回人工流産，妊娠高血圧症候群の既往なく，2 回の分娩は CPD のため帝王切開術）。現病歴：妊娠成立後，近医で健診を受けていた。妊娠27週まで特に異常なく経過。妊娠29週に尿蛋白陽性となり，1 週間後に蛋白尿は増悪し，高血圧が出現したため入院。しかし，血圧は安定せず頭痛が出現，持続したため，妊娠30週 4 日に当科に母体搬送された。入院時，高血圧および蛋白尿はいずれも重症で，強い浮腫も認められた。児は発育が軽度遅延していたが，モニタリング上 reassuring pattern であった。検査所見では腎機能は正常で，他に HELLP 症候群を示唆するものはなかった。メチルドパと硫酸マグネシウム併用により適切な降圧が得られ，症状は消失した。その後，硫酸マグネシウムをヒドララジン（経口）に変えメチルドパ併用の薬物療法を続けたが，妊娠34週 3 日に胎児が non-reassuring status となり，帝王切開術にて分娩（児は1,264g 女児，アプガースコア 1 分後 6 点，5 分後 8 点）に至った。術直後より高血圧に対しニカルジピンの持続静注を開始した。術後12時間では FDP と LDH の軽度上昇を認めるのみで特に症状はなかったが，術後30時間で突然心窩部痛と腹部膨満感が出現した。腹部単純エックス線写真では腸管ガスの著明な貯留像が，腹部 CT では大量の腹水が認められた。肝臓出血や肝破裂は否定された。この時点での検査所見は，溶血を示唆する LDH と総ビリルビンの上昇ならびに肝酵素上昇

Pregnancy-Induced Hypertension, Hemolysis, Elevated Liver Enzyme, and Low Platelet(HELLP) Syndrome

Mineo YAMASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Kobe Medical Center, Kobe (previous position : Nara Medical University)

Key words : HELLP syndrome · pregnancy induced hypertension · DIC

であり、その後、血小板減少が出現した(図1)。治療として初発症状発現時よりただちに硫酸マグネシウムと蛋白分解酵素阻害薬に降圧療法を併用したところ、発症後72時間で症状は消失し、検査所見は正常化した。

本症例より学ぶこと

1) HELLP 症候群の初発症状

本症例のように突然、心窩部痛や腹部膨満などの腹部・消化器症状を初発として HELLP 症候群が発症する

例は多く、奈良医大の成績では86%と高頻度である²⁾。他に重要な症状として、肝機能障害による黄疸、血小板減少に伴う出血症状、子癇発作の前駆症状として知られる頭痛や眼症状、あるいは全身症状として倦怠感、浮腫増悪、発熱などが知られている。妊産褥婦がこれらの症状を訴えた場合や、妊娠高血圧症候群の症候が増悪したときは、HELLP 症候群の可能性を認識してただちに血液検査による早期診断に努めなければならない。

2) 妊娠高血圧症候群との関連性

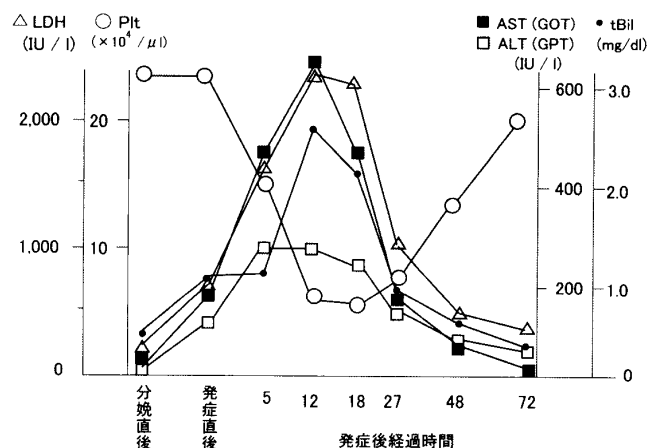
HELLP 症候群が妊娠高血圧症候群に続発しやすいことは周知の事実であるが、およそ2割弱の症例はその発症前に妊娠高血圧症候群の診断を受けていない。正常血圧妊婦であっても、上記症状を呈する場合は積極的に HELLP 症候群を疑う必要がある。

3) HELLP 症候群の発症時期

約3分の1のHELLP 症候群症例は産褥期に発症する。教室の成績では、子癇の他、DIC、肺水腫、肝不全、腎不全、重度腹水など母体合併症の発現頻度は産褥期発症例では91%で、分娩前発症例の44%に比べ高い²⁾。妊娠高血圧症候群患者における産褥早期の管理の重要性がうかがえる。一方、児予後不良例の頻度は、分娩前発症例の方が分娩後発症例に比べ高い。発症時期による病態の差が示唆される。

症例2

22歳、家族歴：高血圧(父)。既往歴：特記事項なし。既往妊娠歴：1経妊1経産(20歳時早期発症型重症妊娠高血圧腎症のため妊娠32週にて人工早産)。現病歴：前回分娩後6カ月にて妊娠成立。妊婦初診時、血圧正常、蛋白尿陰性であった。その後妊娠29週まで特に異常なく経過。妊娠32週になり高血圧(150/100mmHg)、蛋白尿(3+)、下腿浮腫が出現したため、入院管理となった。血液検査で HELLP 症候群や腎障害を示唆する所見はなかった。児は発育が軽度遅延していたが、モニタリング上異常所見はなかった。安静のみで観察していたところ、入院後一週間で常位胎盤早期剝離を発症し、緊急帝王切開にて分娩に至った(児は1,562g 女児、1分後2点、5分後4点)。術中出血量は羊水を含め約700mlであったが、術中より尿量は著明に減少していた。術後も利尿薬、DIC 治療薬を使用した。尿量は持続して腎不全は進行した。次いで、貧血と血小板減少が現れるとともに溶血の所見が確認され、分娩後48時間の時点で肝酵素上昇が認められた。この時点で血漿交換による積極的な加療の適応と考え、二回の血漿交換を実施し、速やかに病態の改善が得られた。



(図1) 症例1の臨床検査成績の推移

(表1) HELLP 症候群と鑑別を要する疾患

- | |
|--|
| <p>1) 症状 (腹部症状: 上腹部痛, 悪心・嘔吐) の面から
 <u>急性腹症</u>: 急性虫垂炎, 急性胆嚢炎, 腎・尿管結石
 胃・十二指腸潰瘍, 急性脾炎, 腎盂腎炎</p> <p>2) 検査所見: 溶血の面から
 自己免疫性溶血性貧血
 原発性 (特発性)
 症候性: 血液疾患, 自己免疫疾患, 感染
 全身性エリトマトーデス
 薬剤性溶血
 溶血性貧血
 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS)</p> <p>3) 検査所見: 肝酵素上昇の面から
 急性妊娠性脂肪肝 (肝機能障害がより強いとされる)
 胆道疾患
 ウィルス性肝炎
 薬剤性肝障害</p> <p>4) 検査所見: 血小板減少の面から
 特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)
 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)
 全身性エリトマトーデス
 抗リン脂質抗体症候群
 敗血症</p> |
|--|

本症例より学ぶこと

1) 鑑別診断

本症例は, はじめに溶血と腎不全が強くあらわれたことと, 分娩後48時間を経ても病態が進行性であった中で肝酵素異常が出現した. この臨床経過は, DIC にともなう腎不全に二次的な肝機能障害が出現したと考えられる他, 溶血性尿毒症症候群(HUS)あるいは血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)といった病態が想定され, HELLP 症候群ではない可能性が強く示唆される. 通常, HELLP 症候群というだけでは血漿交換の適応にならないが, 本症例に関しては特に後二者の可能性を考慮し, 血漿交換による積極的な治療を選択した. これら病態の鑑別はしばしば困難だが, 近年 TTP については von Willebrand 因子 cleaving protease 活性の著明低下による診断が可能となった. TTP は血漿交換が第一選択で著効を示すことから, 特に鑑別の意義は大きい. なお, 本症例の同酵素活性はわずかな低下であり, TTP ではないことが後に判明した.

HELLP 症候群と鑑別を要する疾患を表 1 にあげる.

2) partial HELLP 症候群

HELLP 症候群の三徴候のうち 1 ~ 2 つを満たす病型を partial HELLP 症候群と称することがある. 本症例で術後しばらくの間観察された血小板減少と溶血の状態は, partial HELLP と鑑別がつかない状態である. 梅影らによれば, 溶血を呈する partial HELLP は妊娠高血圧症候群と比べて母体合併症比率や IUGR 比率が高い³⁾. 異常症候を呈する産褥婦を管理する上で, 血液検査により溶血の有無を検索することを忘れてはならない.

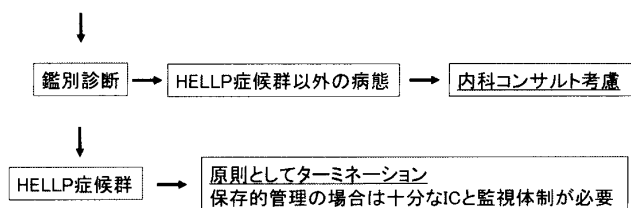
管理の問題

分娩前に HELLP 症候群の診断が確定した場合原則として速やかなターミネーション適応にするとの方針は、一般的に異論のないところと思われる。しかし、妊娠24～36週の重症妊娠高血圧症候群(severe preeclampsia)における児の予後は、HELLP(または partial HELLP)症候群の有無ではなく、妊娠週数によって決まるとの成績⁴⁾があり、実際に妊娠週数の早い HELLP 症例に対する待期的管理の成績も発表されている⁵⁾。妊娠34週未満の症例で母児の生理機能が安定しているのであれば、厳重な監視の下で待期療法をとることも許容されよう。図2, 3に HELLP 症候群管理の概略を示す。

治療上の問題点として、早産期 HELLP 症例へのステロイド投与の有用性が近年論議されており、現在のところ母体血小板数の増加や児出生体重増加が認められるとの報告がある。ただし、母児予後の改善効果はエビデンスとしては未だ確立していない⁶⁾。今後の大規模な比較検討試験が待たれる。

検査: 血球計算、AST/ALT、LDH、総ビリルビン測定

自覚症状がなくても最低一週間毎、自覚症状発現時はただちに施行
症状: 腹部症状(上腹部痛、右季肋部痛、悪心・嘔吐)、頭痛



partial HELLP症候群は、慎重に経過観察

(図2) HELLP 症候群の管理を中心においた妊娠高血圧症候群妊婦への対処

考えるべき病態

- ・ 分娩前発症のHELLP症候群
- ・ 産褥期新たに発症するHELLP症候群(分娩前正常血圧例もまれにある)
- ・ 母体合併症(常位胎盤早期剥離や腎不全など)に伴う「二次的HELLP」
- ・ 微小血管障害性溶血、その他内科合併症

注意すべき症候

性器出血、血圧変動、尿量減少、神経症状(易刺激性・眼症状)
呼吸困難、腹部症状(上腹部痛、右季肋部痛、悪心・嘔吐)

産褥48～72時間を超えてなお症候が残存したり、新たに加わる症候がある場合＝遷延例、またはHELLP以外の病態→ 治療困難例あり

治療法

- 1) 通常治療薬: 降圧薬、利尿薬、硫酸マグネシウム、血液製剤、輸液
 - 2) 血漿交換: TTPに著効、HUSや遷延するHELLP症候群例にも有効とされる
 - 3) ステロイド(デキサメサゾン): 限定的な効果があると考えられる
- 2)、3)を施行する際には十分なインフォームドコンセントが必要

(図3) HELLP 症候群の管理を中心においた妊娠高血圧症候群褥婦への対処

《参考文献》

1. 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
2. 森川 肇, 梅影秀史. HELLP 症候群 産と婦 2000; 67: 342—348
3. 梅影秀史, 延原一郎, 森川 肇. 妊娠中毒症を合併した HELLP 症候群類似疾患の周産期管理に関する検討 2000; 8: 38—41
4. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, et al. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks' gestation: does the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome matter? Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 221—225
5. Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102: 111—117
6. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in Pregnancy Cochrane Database Syst Rev. 2004, Issue 1