

急性妊娠脂肪肝

Acute fatty liver of pregnancy

聖マリアンナ医科大学産婦人科

大塚 博光

Department of Obstetric and Gynecology,

St. Marianna University School of Medicine

Hiromitsu Otsuka

〔目的〕〔対象と方法〕

当院で経験した、急性妊娠脂肪肝を提示し、また、文献的検討を加えて急性妊娠脂肪肝の病態を確認し、妊娠中毒症との関連について言及した。

〔成績〕

急性妊娠脂肪肝は、1857年Tarnierが、急性妊娠脂肪肝と考えられる疾患を報告したのが初めてとされ、1940年Sheehanが、Obstetric acute yellow atrophyと命名し、疾患としてまとめた。acute fatty liver of pregnancyを命名したのは1956年のMooreとされる。

急性妊娠脂肪肝の頻度は、1996年、Castroの分娩数127148例（1982~1994）に19例（1/6692）の報告が一番新しく、当院での頻度は、分娩数9268例（1987~1996）に2例でいずれも転送例であった。急性妊娠脂肪肝の予後は1976年のSherlockの報告では、母体の死亡率は77%児は76%とかなり高率だったが、診断と治療の進歩により、最近では、1987年のRielyの報告に見られるように、母体死亡率0%、児の死亡率10%とかなり改善されてきた。

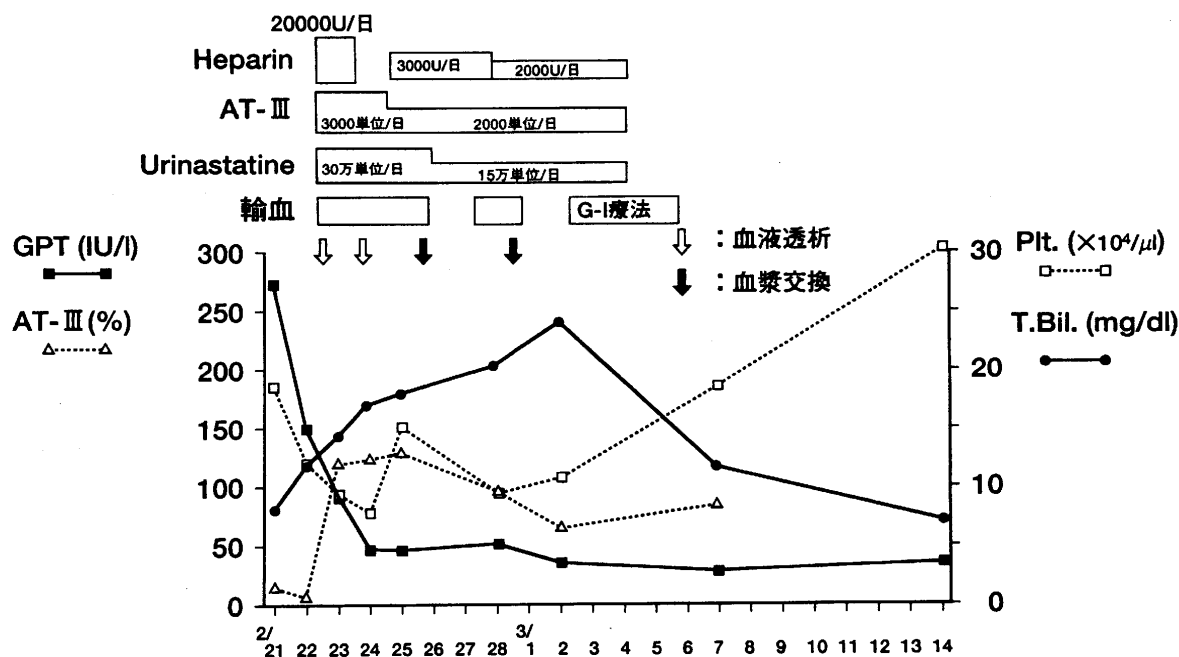
当院で経験した症例を、提示する。症例は30歳、主婦の初産婦で既往歴、家族歴、月経歴には特別なものはなし。93年8月9日妊娠7週と診断されその後は順調であったが、妊娠35週2

日嘔気、咽頭痛、倦怠感を主訴として前医を受診。35週6日、症状の悪化のため前医に緊急入院。前医での検査データは、bilirubin(8.36mg/dl)、特に、direct bilirubin(5.41mg/dl)の上昇、GOT(130IU/l)、GPT(272IU/l)、LDH(2330IU/l)の上昇、出血時間の延長（8分30秒）、FDP（40μg/ml以上）の上昇、fibrinogen(118mg/dl)AT-3(15mg/dl)（正常値：32.4±3.8mg/dl）の低下を認めた。CTGでlong term variabilityの減少やlate decelerationを認めたため、緊急帝王切開を施行。児は2390g、Apgar score 3/4点。術中の出血量は697ml、また術後1時間までの子宮よりの出血量は217mlだった。その後、急性腎不全を併発したため、術後1日目当院に搬送になった。

当院入院時、血圧166/96mmHg、脈拍96bpm、体温36.5℃、黄疸を認め、両側肺野に湿性う音を聴取し、肺水腫の合併を認めた。また、子宮よりの出血は通常の悪露程度であった。検査所見としては、末血検査ではWBC(19800)、の上昇、Hb(9.2g/dl)、血小板(10.1X10³/μl)の低下を認めた。生化学検査では、bilirubin(13.2mg/dl)、特に、direct bilirubin(9.1mg/dl)の上昇、GOT(40IU/l)、GPT(149IU/l)、LDH(2914IU/l)の上昇、BUN(44mg/dl)、Cre(5.6mg/dl)の上昇と肝機能と腎機能障害を認めた。また、凝固・線溶系で

図 1

臨床経過



はfibrinogen (62mg/dl) の低下、D-dimer (13.9 $\mu\text{g/ml}$) の上昇、AT-III (8%) の低下を認めた。図1は臨床経過をまとめたもので、入院後、ヘパリン、AT-III、ウリナスタチンの投与を開始し、また、新鮮凍結血漿を5単位輸血した。2月23日にはヘパリン過剰投与のためと考えられる、鼠径部大腿動脈穿刺跡に血腫を作りショック状態になったため、ヘパリンを中止にするとともに濃厚赤血球10単位、新鮮凍結血漿10単位、血小板5単位輸血した。急性腎不全に対する血液透析、肝機能不全に対する血漿交換などを行い、術後9日目には、症状はほぼ落ち着いたが、bilirubin濃度が低下しないため、Glucagon-Insulin療法を追加した。3月31日肝生検を行い、病理学的にも急性妊娠脂肪肝であることを確認した。

[考案]

急性妊娠脂肪肝の症状、検査所見などについて

ではある程度、確定している事も多いが、病態、成因については以前不明な点が多かった。

急性妊娠脂肪肝は病理学的には、Microvesicular fat disease の一群に分類されており、共通した病理学的特徴は、脂肪滴は微細で、全肝細胞におよび、核を細胞辺縁に圧排しない、肝組織の構築は保たれており、原則として炎症や壊死像は認められないなどである。また、嘔吐、黄疸などを始めとして、共通した症状、検査所見が認められる。乳児期から2歳までの幼児期に発症するライ症候群もこの一群である。急性妊娠脂肪肝の成因につながっているのは、これらの病理学的所見が主であった。

急性妊娠脂肪肝は反復しないと考えられていたが、1990年Barton¹⁾が最初の反復例を報告したことが病因を再考するきっかけになったと考えられている。1991年にSchoemanが2人目の反復例を報告し、この母親より生まれ死亡した

図 2

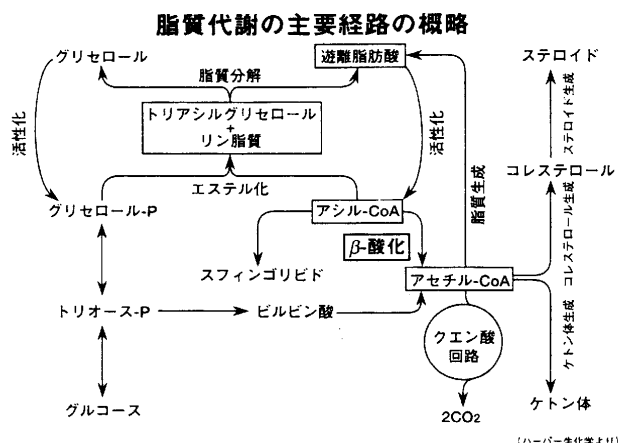
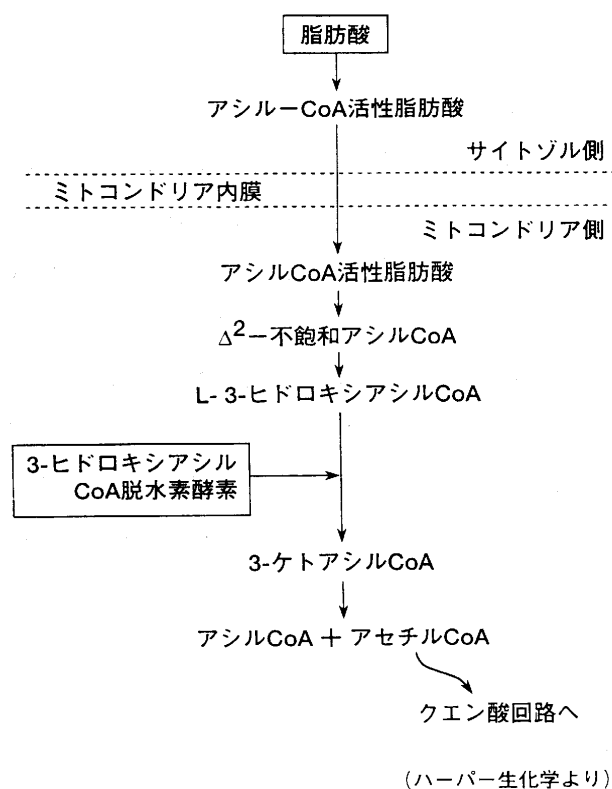


図 3

脂肪酸のβ酸化



乳児2人とも肝臓などに脂肪変性を認めたとしている。1993年に反復例を報告したWilcken²⁾は、急性妊娠脂肪肝を反復した母体より出生後Reye like synndromeで死亡した乳児がlong-chain 3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenaseの欠損であること報告し、急性妊娠脂肪肝と脂

質代謝の先天的異常との関係を示唆した。このlong-chain 3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenaseは脂質代謝のβ-酸化の部分に参与する酵素で、β-酸化が障害されると、アセチルCoAが形成されずエネルギー源が得られないと同時に脂肪酸が細胞内に貯蔵されることになる。(図2、3)

1996年、Treem³⁾が急性妊娠脂肪肝に罹患した母体もこの酵素の異常に関係していることを報告した(表1)。1から8までの母親すべて、LCHAD(long-chain 3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenase)のHeterozygousで、1の母親のように急性妊娠脂肪肝を繰り返した例も認めている。これらの母親の子供はReye症候群が4例、内蔵の脂肪変性を認めたものが2例あり、また、酵素異常という観点から見ると酵素欠損を4例、Heterozygousを7例認めている。

long-chain 3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenaseの活性が低下していると、パルミチン酸分解の際、3-ketopalmityl CoAまで変換できずその低下をきたすとされる(図4)。この図は皮膚の線維芽細胞を培養して得られた結果であるが、急性妊娠脂肪肝に罹患した母体とその児の3-ketopalmityl CoAの値は、あらかじめ判明しているlong-chain 3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenaseのHeterozygousの患者の値に近い例が多いことを示している。

これらの報告によりlong-chain 3-hydroxyacyl-Coenzyme A dehydrogenaseの異常が急性妊娠脂肪肝の成因、病態に深く関与していることは間違いないと考えられる。しかし、この酵素に異常がない母親からも急性妊娠脂肪肝が発症しており、今後も検討が必要と考えられる。妊娠中毒症との関係では、妊娠中毒症の病態自体が解明されていないことを考えると、判断がむ

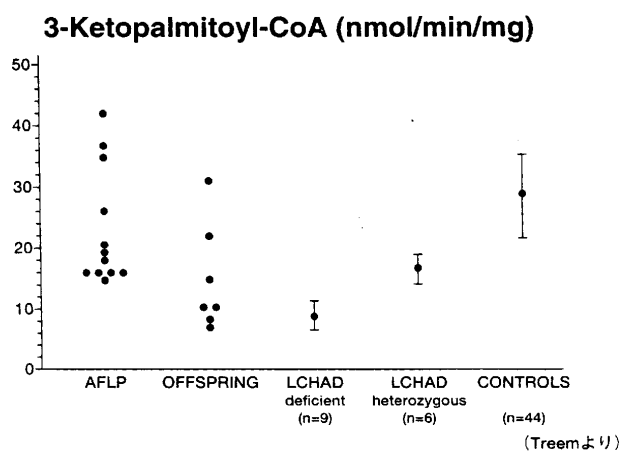
表 1

Mother LCHAD	Pregnancy Clinical	Offspring	
		Clinical	LCHAD
1 Heterozygous	AFLP	"Reye's," died	nt
	AFLP	Well	deficient
2 Heterozygous	Normal	Well	heterozygous
	Normal	Well	heterozygous
3 Heterozygous	AFLP	"Reye's," alive	deficient
	Normal	Well	nt
4 Heterozygous	Normal	Well	nt
	AFLP	"Reye's," alive	deficient
5 Heterozygous	Normal	Well	heterozygous
	Normal	Well	heterozygous
6 Heterozygous	AFLP	"Reye's," alive	deficient
	AFLP	SIDS, fatty viscera	nt
7 Heterozygous	AFLP	Stillborn, fatty viscera	nt
	Normal	Well	heterozygous
8 Heterozygous	AFLP	Well	heterozygous
	AFLP	Well	heterozygous
9 Normal	AFLP	Well	normal
	Normal	Well	normal
10 Normal	Normal	Well	nt
	Normal	Well	nt
11 Normal	Normal	Well	nt
	Normal	Well	nt
12 Normal	AFLP	Well	nt
	AFLP	Well	nt

(Treemより)

SIDS(sudden infant death syndrome)

図 4



つかしい面もあるが、急性妊娠脂肪肝の誘因にはなりえるが、直接には関係ないと考えた方がよいと思われる。

[文献]

- 1) Barton JR, Sibai BM, Mabie WC, et al. Recurrent acute fatty liver of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990;163:534-8.
- 2) Wilcken B, Leonald J, et al. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Lancet 1993;341:407-8.
- 3) Treem WR, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Am J Gastroenterology. 1996;91:2293-2300.