

HELLP症候群の発症病態

Pathophysiology of HELLP syndrome

浜松医大

金山尚裕、徳永直樹、山下美和、杉村基、
小林隆夫、寺尾俊彦

Hamamatsu University School of Medicine

Naohiro Kanayama, Naoki Tokunaga,

Miwa Yamashita, Motoi Sugimura,

Takao Kobayashi, Toshihiko Terao

[目的]

我々は妊娠中毒症はangiospastic syndrome of pregnancyであることを提唱してきた。すなわち子癇では脳動脈、HELLP症候群では腹腔動脈などに血管攣縮があることを証明してきた¹⁻³。HELLP症候群の血管攣縮の画像上の特徴は比較的太い血管に起こる segmental spasmsである。血管のtoneの調節は交感神経系が中心的役割を果たすことは異論のないところである。我々は妊娠中毒症における交感神経の活性化について基礎的、臨床的観点から報告してきた⁴⁻⁹。HELLP症候群や子癇では妊娠中毒症よりさらに血中および血小板のノルエピネフリンが高値になることが報告されている¹⁰。以上の事実から我々は交感神経系の過剰の活性化がHELLP症候群の重要な病態であるとの仮説をたて以下の研究を行った。

[方法]

臨床研究

バングラディッシュのダッカ大学との共同研究で9例のHELLP症候群（当院および関連病院4例、バングラディッシュ5例）の解析を行なった。そのうち3例は子癇を合併していた。全例に診断時に血漿を採血しカテコールアミン3分画（HPLC法）、neuropeptide Y（NPY）（RIA法）を測定した。また全症例に腹部単純X線撮影を行い胃・腸の拡張の有無を確認した。胃・腸の病的拡張は放射線科医師の診断とした。2例に肝臓の生検を行いH&E染色、免疫組織学的検索を施

行した。

基礎研究

- 1) 12日目のchicken embryoの交感神経節を摘出し培養した。それにHELLP症候群の各種濃度の血漿を添加し上清中のカテコールアミンレベルを測定した。
- 2) 交感神経系細胞の培養株PC12細胞を培養し上記HELLP症候群の25%血漿を添加しその後の上清中のノルエピネフリン濃度、NPY濃度を経時的に測定した。
- 3) 妊娠15日目ラットの腹腔神経節をLPSあるいはKCIを用いて化学的に6時間刺激した。妊娠ラット（15日）をネンブタール麻酔下に開腹し腹部交感神経節にエンドトキシン（LPS）10mg/mlを50 μ l（group I、N=10）、0.2 MKCIを50 μ l 滴下し（group II、N=6）腹部交感神経節の刺激状態を人為的に作成した。またcontrolとして生理食塩水50 μ lを腹腔神経節上滴下（group III、N=6）、腹部交感神経節にあらかじめ α 1ブロッカーであるprazosin 10 μ gを滴下しその後LPS 10mg/mlを50 μ lを滴下した（group IV、N=5）。6時間後開腹し心臓採血後、肝臓を摘出した。

[成績]

臨床研究

発症時血中ノルエピネフリンレベル（NE）、エピネフリンレベル（E）は正常妊婦、妊娠中毒症と比べ高値をとった（data not shown）。興味深いことは強力

な血管攣縮作用のあるニューロペプチドY(NPY)の血中レベルがHELLP症候群では極めて高値をとった。症状の軽快とともにNPY値は減少した。血中TNF- α 、IL-1 β 、IL-8は発症時高値であった(図1)。HELLP症候群の9例中7例に腸管の拡張がみられまた9例中6例に胃拡張がみられた(表1)。便潜血陽性は3例にみられた。肝臓の組織の検索では顆粒球エラストラーゼ、TNF- α 、IL-1 β 、IL-8の陽性染色像が見られた。

基礎研究

1) 培養実験

上清中ノルエピネフリン値は正常血漿を添加した群と比較し有意に高値をとった。HELLP症候群の血漿50%までは容量依存的に増加した。HELLP症候群の血漿には強力な交感神経刺激作用があることが判明した。

PC12の培養実験ではHELLP症候群の血漿添加によりノルエピネフリンは20分でピークを取りその後急減した。ノルエピネフリンが減少した後NPY値を増加し始め70分でプラトーに達した。

2) 動物実験

平均動脈圧(MAP)はgroupIで手術後継続的な血圧上昇がみられ、6時間後には収縮時血圧は平均158mmHgに達した。groupIIでもMAPはgroupIには劣るものの上昇した(図2)。groupIIIでは手術後4時間まで軽度上昇したが6時間後には正常化した。groupIVでは観察期間内ではほとんど血圧は変化しなかった。血中カテコールアミン値はNE、Eともコントロールと比較し有意に高値であった。NPY値も刺激群ではコントロールに比し有意に高値であった。血小板減少、肝酵素の上昇もみられHELLP症候群に類似した状態が得られた。また一連の反応は α 1アンタゴニストで抑制された。またNPY値が高値のものほど血小板減少、肝酵素の上昇が顕著であり、腸管の拡張、胃拡張も約70%に見られた(data not shown)。組織

学的検索ではperiportal infarctionの所見が得られHELLP症候群に類似していた(図3)。

[考察]

臨床例の解析から血中NE、NPY値の高値、また消化管の拡張などが高頻度に見られた。また血中のTNF α などの炎症性サイトカインが高値を示し、HELLP症候群の肝臓で炎症性サイトカインの発現が見られた。交感神経系の過剰な活性化による強力な血管攣縮それにとともなう虚血、炎症性サイトカインの動員がHELLP症候群の病態として推測された。培養実験の結果からHELLP症候群の血漿中には交感神経を活性化する因子が存在することが判明した。この因子が交感神経系の過剰活性化に関与していることが予想される。またHELLP症候群ではノルエピネフリンのみならず交感神経よりNPYが放出され強力な血管攣縮が持続的に起こっていることが示唆された。

まとめるとHELLP症候群の病態形成機序として交感神経の過剰の活性化による血管攣縮→局所の虚血性変化・血小板凝集→組織障害(トロンビン・炎症性サイトカイン等の産生)のサイクルが推察された。HELLP症候群で交感神経の過剰な活性化がなぜ起こるか不明であるがその解明が病因を明らかにする上で重要と思われる。

[文献]

1. Kanayama N, Kobayashi H, Yamamoto Y, Halim A, Maehara K, Terao T. Case of HELLP syndrome associated with hepatic artery spasms. Jpn Obstet Gynecol Hematol 3:43-4;1993.
2. Kanayama N, Nakajima A, Maehara K, Halim A, Kajiwara Y, Isoda H, Masui T, Terao T. Magnetic resonance imaging angiography in a case of eclampsia. Gynecol Obstet Invest 36:56-8; 1993.
3. Matsuda Y, Tomosugi T, Maeda Y, Kamitomo M, Kanayama N, Terao T. Cerebral magnetic resonance angiographic findings in severe preeclampsia.

Gynecol Obstet Invest. 40:249-52;1995.

4. Khatun S, Kanayama N, Belayet BMd, Sugimura M, Kobayashi T, Terao T. Induction of preeclampsia like phenomena by stimulation of sympathetic nerve with cold and fasting stress. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999 (in press)

5. Kanayama N, Belayet BMd, Khatun S, Tokunaga N, Sugimura M, Terao T. A new treatment of severe preeclampsia by long term epidural anaesthesia. J Hum Hypertens 13:167-71;1999.

6. Khatun S, Kanayama N, Sato E, Hossain BMd, Kobayashi T, Terao T. Eclamptic plasma stimulate noradrenaline release in cultured sympathetic nerve. Hypertension 31:1343-9;1998.

7. Belayet BMd, Kanayama N, Khatun S, Maradny EEL, Masui M, Tokunaga N, Sumimoto K, Kobayashi T, Terao T. Decreased renal and hepatic blood flow with pre-eclampsia-like histological changes was obtained by stimulation of the celiac ganglion with LPS. Am J Perinat 15:109-14; 1998.

8. Kanayama N, Tsujimura R, She L, Maehara K, Terao T. Cold-induced stressstimulates the sympathetic nervous system, causing hypertension and proteinurea in rats. J Hypertens. 15:383-9;1997.

9. Kanayama N, She L, Maehara K, Kajiwara Y, Terao T. Induction of HELLP syndrome-like biochemical parameters by stimulation of the celiac ganglion in rats. J Hypertens 14:453-9;1996.

10. Khatun S, Kanayama N, Belayet HM, Maradny EEL, Kobayashi T, Jahan S, Bhuiyan AB, Terao T. Increased concentrations of plasma epinephrine and norepinephrine in patients with eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 74:103-9;1997.

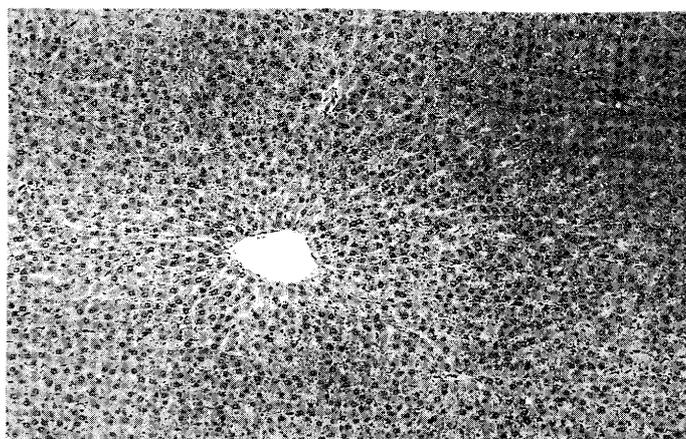
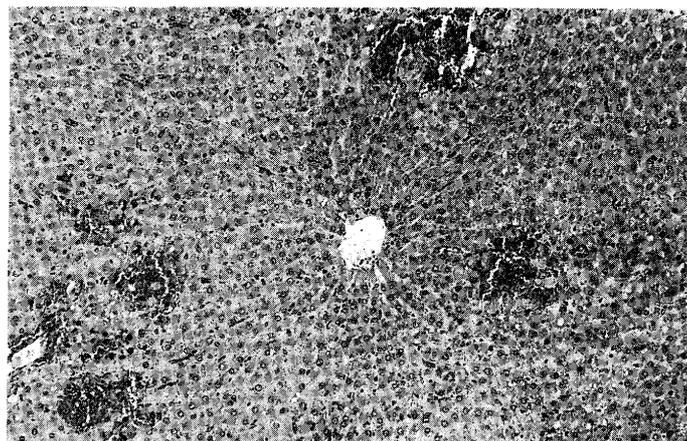


図3 上 腹腔神経節LPS刺激
下 腹腔神経節生理食塩水刺激

表 1 . HELLP症候群および関連疾患の消化管拡張

Patients	Gastric dilatation	Small intestine dilatation	Colon dilatation	Ascitis
HELLP S.	6/9 (67%)	7/9 (78%)	5/9 (56%)	1/9 (11%)
Eclamptic	14/17 (82%)	13/17 (77%)	6/17 (35%)	14/17 (82%)
Hypertensive	0/17 (0%)	1/17 (6%)	2/17 (12%)	0/17 (0%)
Normotensive	0/17 (0%)	0/17 (0%)	1/17 (5.9%)	0/17 (0%)

Results are expressed as percentage

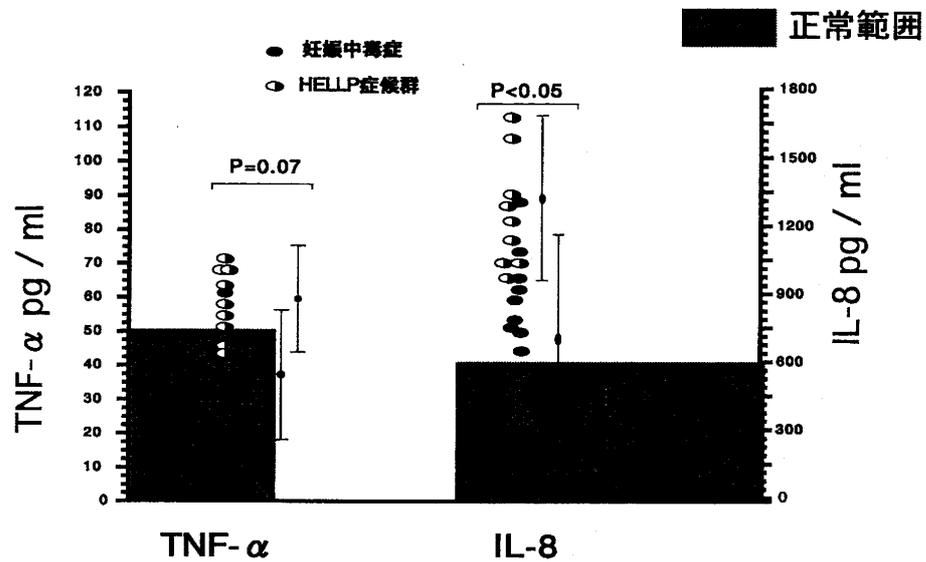


図 1 .HELLP症候群、妊娠中毒症のTNF- α 、IL-8(発症時)

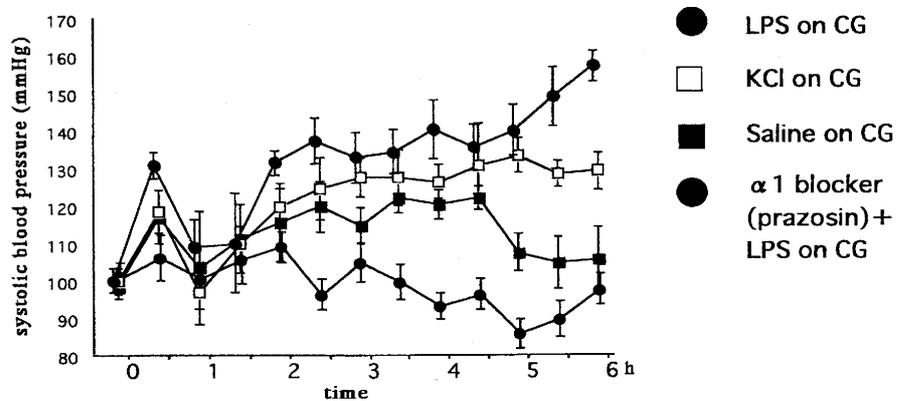


図 2 .各種神経刺激による収縮期血圧の変化