

従来のHELLP症候群の診断基準に合わない HELLP症候群周辺疾患はhigh riskか？

Clinical utility of new lenient diagnostic criteria for the HELLP
(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome.

岡山大学医学部 産科婦人科

中塚幹也 高田雅代 工藤尚文

Department of Obstetrics and Gynecology

Okayama University Medical School

Mikiya NAKATSUKA, Masayo TAKATA, Takafumi KUDO.

表1. HELLP症候群周辺疾患の診断基準

緒言

HELLP症候群は溶血 (Hemolysis : H)、肝機能障害 (Elevated liver enzymes : EL)、血小板減少 (Low platelet count : LP) を伴う母児にとって重篤な病態である。妊娠中毒症が血圧や尿検査結果から診断されるのに対して、HELLP症候群は血液検査結果から診断される点で、異なった観点からハイリスク妊娠を捉えている。

Sibaiらが提唱する従来のHELLP症候群のcriteriaは、妊娠中毒症を合併し、しかも重症なものを念頭においている¹⁾が、実際の临床上は、溶血 (H)、肝機能障害 (EL)、血小板減少 (LP) のすべてが高度に異常を示す症例は少なく、criteriaからはずれるが、HELLP症候群様の検査値を示す症例をしばしば経験する。今回、このような病態をHELLP症候群周辺疾患とし、H、EL、LPの各要素ごとに分類し、各群のリスクを検討した。

対象・方法

当科にて1995年12月から1999年4月までの間に分娩となった775例を対象とした。HELLP症候群周辺疾患の診断基準を表1に示す。溶血 (H) は、血清freeHb上昇、haptoglobin値低下、末梢血スミアにより、肝機能障害 (EL) はAST、ALTの

溶血(H) : 血清free Hb上昇
haptoglobin値低下 (<16mg/dl)
末梢血スミアで赤血球形態異常
肝機能障害(EL) : AST, ALTの上昇
(AST $\geq$ 33 IU/l, ALT $\geq$ 40 IU/l)
血小板減少(LP) : 血小板15万/ μ l未満

- ・妊娠中に上記の3要素のうち1つ以上を示した症例
- ・ITP、ウイルス感染症、薬剤性肝機能障害など
明らかな原因疾患が判明した症例は除外した。

上昇により、血小板減少 (LP) は、末梢血の血小板数により診断した。idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)、ウイルス感染、薬剤性肝機能障害など明らかな原因のある症例は除外した。

HELLP症候群周辺疾患の診断に用いた検査値はすべて、分娩前 (常位胎盤早期剥離症例についてはその発症以前) に行われたものとし、分娩後の検査値については、DICの発生などの予後判定にのみ用いた。血清freeHb値は、採血時の溶血により影響されるため、採血、保存に注意し、また、高値であった場合は、haptoglobin値の低下を確認した。AST、ALT値の正常値は当院の正常値を用いた。また、LDHについては参考値とし、HELLP症候群周辺疾患の診断には考慮しなかった。

この基準により、H、EL、LPのいずれかを示したHELLP症候群周辺疾患は74症例 (9.5%) であった。症状の各要素により、溶血のみ認められたH群 (n=6)、肝機能障害のみ認められたEL群 (n=14)、血小板減少のみ認められたLP群 (n=30)、

溶血と肝機能障害の HEL 群 (n=2)、肝機能障害と血小板減少の ELLP 群 (n=8)、溶血と血小板減少の HLP 群 (n=10)、溶血、肝機能障害、血小板減少の全てが認められた HELLP 群 (n=4) に分類し、妊娠中毒症や常位胎盤早期剥離、DIC、light-for-date 児の発生率、帝王切開術施行率などについて検討した。

研究成績

HELLP 症候群周辺疾患の内訳：

HELLP 症候群周辺疾患の内訳を見ると、多い順に、LP 群が 40.0%、EL 群が 18.9%、HLP 群が 13.5%、ELLP 群が 10.8% であった (図 1)。溶血、肝機能障害、血小板減少の三要素の検査異常がすべてそろった HELLP 群は HELLP 症候群周辺疾患全体の 5.4%、当院での全分娩の 0.52%、即ち、約 200 分娩に 1 例の割合であった。

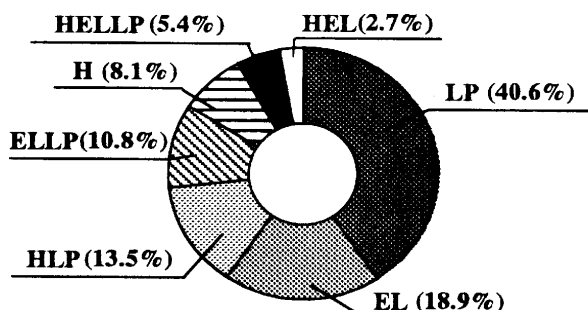


図1. HELLP症候群周辺疾患の内訳

妊娠中毒症との関連：

妊娠中毒症合併率は HELLP 群が 100%、HLP 群が 90%、H 群が 83.3% と高率で、EL 群は 21.4%、LP 群は 39.3% と比較的低率であった (図 2)。このように溶血 (H) の見られる群では、妊娠中毒症の合併率が高かった。

反対に妊娠中毒症症例における HELLP 症候群周辺疾患の発生率をみると、48.7% と高率であったが、非妊娠中毒症症例でも 5.3% に認められた。

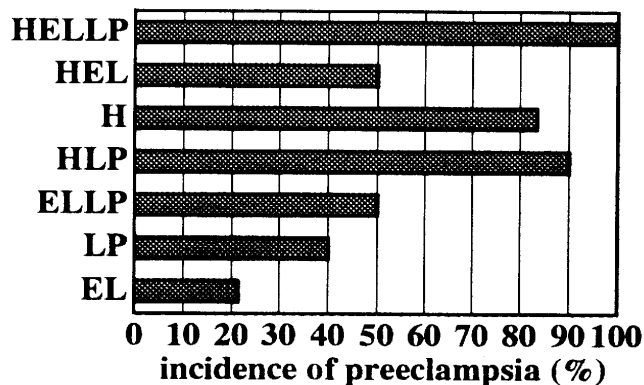


図 2. 妊娠中毒症の発生率

凝固異常との関連：

HELLP 症候群周辺疾患の各群における Anti-thrombin III (ATIII) 値が低下していた (70% 未満) 症例の比率は、HELLP 群で 50.0%、HEL 群で 50.0%、H 群で 33.3%、HLP 群で 40.0%、ELLP 群で 87.5%、LP 群で 43.3%、EL 群で 21.4% であった。

常位胎盤早期剥離の発生率は HLP 群が 40.0%、EL 群は 21.4%、H 群が 16.7% で比較的高率であった。また EL 群の早剥 3 例は全て非妊娠中毒症症例であった (図 3)。

DIC 発生率は HLP 群が 30.0%、HELLP 群が 25.0%、H 群が 16.7% と比較的高率であった。これらの発生は、やはり、必ずしも妊娠中毒症の重症度とは関連が認められなかった。

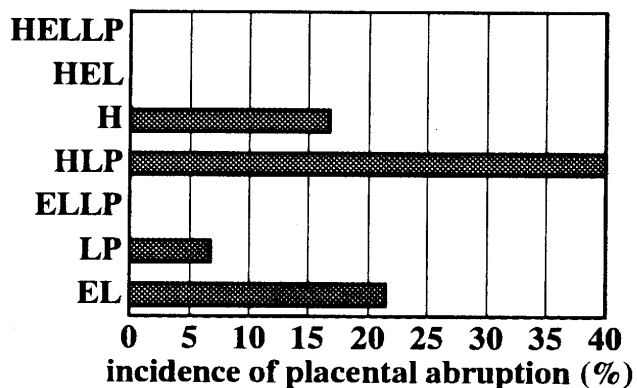


図 3. 常位胎盤早期剥離の発生率

胎児発育との関連：

多胎妊娠例を除いた、単胎妊娠例のみについて検討すると、light for date 児の発生率は、HLP 群が 50.0%、LP 群が 43.3%、ELLP 群が 37.5% と血小板減少 (LP) のみられる群で高率であった (図 4)。

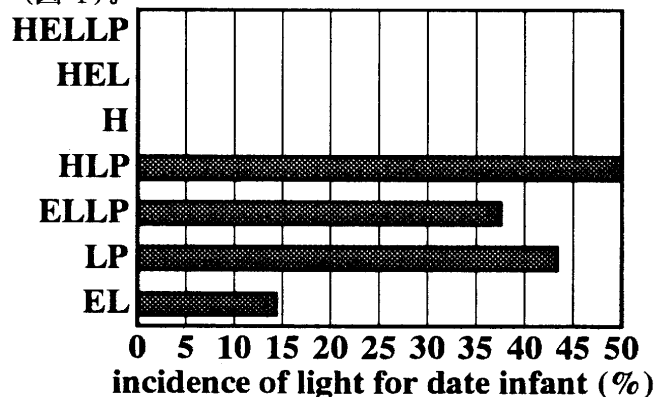


図 4 . light for date 児の発生率

帝王切開率：

HELLP 症候群周辺疾患の各群における帝王切開率は、いずれの群でも高率であった (40.0 ~ 100%)。胎児適応により帝王切開となった率は、HLP 群が 58.6%、HELLP 群が 50% と比較的高率で、他群は 0 ~ 26.1% であった (図 5)。

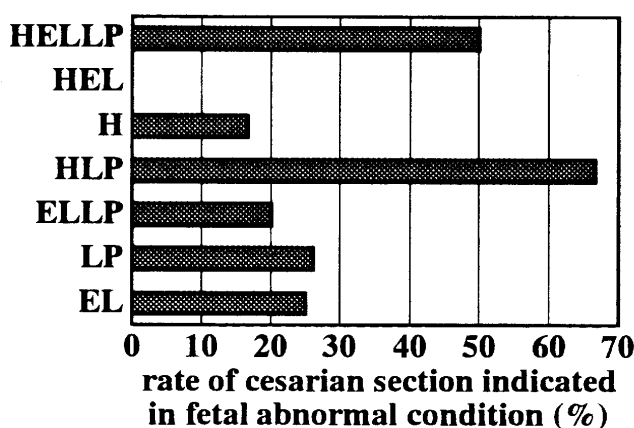


図 5 . 胎児適応の帝王切開率

多胎妊娠との関連：

単胎妊娠例における HELLP 症候群周辺疾患の発生率は 7.6% であったのに対して、多胎妊娠例 (双胎、三胎、四胎) における発生率は 58.6% と高率であった。

考 察

今回、私達の設定した HELLP 症候群周辺疾患の診断基準は、従来から頻用されている Sibai らの診断基準¹⁾での HELLP 症候群よりも、軽症例を取り扱うことができる。これにより、妊娠中毒症として管理される症例の他に、非妊娠中毒症妊婦の 5.3% を HELLP 症候群周辺疾患として抽出でき、これらをハイリスク妊娠として管理することが可能である。また、溶血 (H)、肝機能障害 (EL)、血小板減少 (LP) の三要素のうちどの要素が主体であるか、あるいは、どの要素同士が合併しているかを分類することが可能であるという特徴もある。この各群の差異を検討することで HELLP 症候群の発症病態を推測することができるとともに、各群別の管理指針を設定できる可能性がある。実際、今回の検討で、HELLP 症候群周辺疾患の各群間で種々の差異が見られた。

妊娠中毒症と HELLP 症候群周辺疾患の合併率は高率であり、相互の関連の強さが示唆された。特に、HELLP 群、HLP 群、H 群で、妊娠中毒症の合併率が高率であり、EL 群や LP 群では比較的低率であったことは、妊娠中毒症において溶血 (H) が重要な役割を果たしていることを示唆している。

妊娠中、血管拡張因子である Nitric Oxide (NO) の産生は亢進し、血圧上昇を抑制していることが報告されている^{2,4)}。溶血により血中の freeHb 濃度が上昇するが、この Hb は、NO の scavenger として知られ、NO の作用を減弱化することで、血圧上昇や各種臓器の血管攣縮に関与している可能性がある。

ATIII の低下も HELLP 症候群周辺疾患に高率に合併していた。血小板減少 (LP) と肝機能障害 (EL) の重なった ELLP 群で特に ATIII の低下症例

が高率に見られたことは、HELLP症候群でのATIIIの低下に、ATIII消費の増大とともに、肝臓での産生低下も関与している可能性を示唆している。

母児の予後に大きく影響する常位胎盤早期剥離の発生率はHLP群、EL群、H群で比較的高率、DICの発生率もHLP群、HELLP群、H群で比較的高率であり、特にHLP群は厳重な管理が必要であると考えられる。このことから、血小板減少症例では、haptoglobin値の測定など溶血所見の確認が重要であるとする。HELLP群に常位胎盤早期剥離が認められていないのは、当科ではHELLP群と診断された時点で、重症化を待たず急速遂娩しているためかもしれない。しかし、常位胎盤早期剥離を合併していなかったにも関わらず、DICの発生が見られており、やはり注意が必要であろう。また、EL群に見られた常位胎盤早期剥離の3例は全て非妊娠中毒症症例であり、妊娠中毒症以外のハイリスク妊娠のスクリーニングという意味で肝機能検査は重要となる可能性がある。

light for date児の発生率は、HLP群、LP群、ELLP群という血小板減少(LP)のみられる群で高率であり、血栓形成による胎児・胎盤循環障害と胎児発育遅延の発生の関連が示唆された。

また、HELLP症候群周辺疾患の発生率は、多胎妊娠例においては58.6%と非常に高率であり、多胎妊娠の管理上、この診断に必要な検査を行うべきであると考ええる。

妊娠中毒症が、現在、日本での妊婦健診で行われている血圧測定、尿検査、浮腫の確認で診断され、しかも検査が安価であるのに対して、HELLP症候群周辺疾患の診断には、種々の血液検査が必要となる。その検査の対象、施行時期や間隔について、経済性も考慮した上で妥当な基準を設

定すべきであろう。

文 献

- 1) Sibai, B. M., Taslimi, M. M., El-Nazar, A., Amon, E., Mabie, B. V., Ryan, G. M. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155: 501-509, 1986.
- 2) 中塚幹也 野口聡一 多田克彦 近藤裕司 新井富士美 岸本廉夫 工藤尚文. 妊娠中の Nitric Oxide (NO) 産生の変化とその妊娠中毒症、HELLP症候群での意義. *日本妊娠中毒症学会誌* 第4巻 141-142, 1996
- 3) 中塚幹也 工藤尚文. NO と妊娠. *臨床免疫* 第30巻 1562-1566, 1998
- 4) Nakatsuka, M., Tada, K., Kimura, Y., Asagiri, K., Kamada, Y., Takata, M., Nakata, T., Inoue, N., and Kudo, T. Clinical experience of long-term transdermal treatment with NO donor for women with preeclampsia. *Gynecol. Obstet. Invest.* 47:13-19, 1999.