

【学術委員会報告】

HELLP症候群診断基準検討小委員会・報告

HELLP 症候群に関する定義・用語についての提案

日本妊娠中毒症学会・学術委員会（委員長：日高敦夫 常任理事）

HELLP症候群診断基準検討小委員会（古橋信晃¹⁾，小林隆夫²⁾，水上尚典³⁾，岡谷裕二⁴⁾，山本樹生⁵⁾）

1) JR仙台病院産婦人科，2) 浜松医大産婦人科学教室，3) 北海道大学医学部産科学教室，

4) 高知医大産婦人科教室，5) 日本大学医学部産婦人科学教室

[はじめに]

HELLP症候群は、1982年に米国のWeinsteinにより提唱された、重症妊娠中毒症に溶血(Hemolysis)、肝機能障害(Elevated Liver enzyme)、血小板減少(Low Platelets)を合併し母児共に重大な影響を与える疾患である。しかし、その後の多くの報告を検討すると、必ずしも妊娠中毒症に併発しているわけではないので、本邦では妊娠中毒症分類には含めないことに決定された(1992年)。本症候群は、早期に診断出来れば、母児予後は比較的良好であるが、重症化すると出血性ショック、DIC、その他を併発して母体死亡を「起こす」こともある。ちなみに本症候群による母体死亡率は1.0%-3.5%と報告されている。また、周産期死亡率は56-367/1000出産と非常に高くなっている。これらの「こと」より、HELLP症候群の管理においては、迅速な診断と適切な治療が母児予後改善に必須であることは明白である。今回、日本妊娠中毒症学会では、本邦におけるHELLP症候群の早期診断基準（あるいは指針）を作成すべく、1999年に学術委員会内にHELLP症候群診断基準検討小委員会

（以下HELLP症候群診断小委員会）を設け、内外の文献を検討し、さらに小委員会での種々の討議を重ねてきた。今回、その結論を報告する。なお、平成13年の第22回日本妊娠中毒症学会（奈良）においてこの概略は報告した。

A. 用語：以下の様に定義する。

1. HELLP症候群：妊産褥婦に溶血(Hemolysis)、肝酵素上昇(Elevated Liver enzyme)、血小板減少(Low Platelets)などを主徴とする症候群を、「HELLP症候群」と呼ぶ。多くは妊娠中毒症病変の存在下で発症する。

2. HELLP症候群をめぐる用語について：溶血(Hemolysis)、肝酵素上昇(Elevated Liver enzyme)、血小板減少(Low Platelets)の全てはそろわない状態を「incomplete HELLP症候群」あるいは「partial HELLP症候群」と呼ぶグループもある。また、「HELLP症候群周辺疾患」などの用語もある。これらは文献上、重症妊娠中毒症に引き続いた病態と、とらえられている場合が多いので、HELLP症候群の前状態として、経時的な、かつ重度な母児管理が必須となる。しかし、明確に広く認められた用語ではないので、なるべく使用しないことが望ましい。使用する場合には、その基準を明記する。

B. 臨床診断基準：

1. 自覚症状：妊産褥婦が、上腹部痛、心窩部痛、嘔吐、嘔気、頭痛などを訴えて来た場合や妊娠中毒症の場合には、HELLP症候群のことも考慮して、肝機能、血小板数などの検査を行う。

2. 臨床検査：

1) Sibaiの基準を使用する（国際的に普遍性が高い）

肝機能：血清AST(GOT)値70U/L以上、

血清LDH値600U/L以上

溶血：血清間接ビリルビン値1.2mg/dl以上

血清LDH値600U/L以上

病的赤血球の出現

血小板減少：血小板数10万/mm³以下

2) Sibaiの基準をすべて満たさなくても以下のような基準の一つでも満たす場合には、HELLP症候群発症を警戒し、注意を喚起する。これらの検査を行うにあたり、時間的経緯についての観察も、重症化を予防するためには非常に重要である。

肝機能：血清AST(GOT)値,血清LDH値が各施設の正常域を越えて高値の場合
 溶血：血清間接ビリルビン値,血清LDH値が各施設の正常域を越えて高値の場合
 血小板減少：血小板数15万/mm³以下の場合
 その他：血中アンチトロンビンⅢ活性が正常値の80%未満の低下を示した場合（あるいはhaptoglobin値の低下）

★これらはいくまでも警戒値であって、再検あるいは追跡など時間的経緯の観察が臨床的に重要である。

3. 発症危険因子・疾患のチェック：HELLP症候群発症のリスク因子として妊娠中毒症以外にも下記のような因子・疾患が報告されているので、注意を要する。

- ①妊娠性血小板減少症
- ②内科的合併症：SLE, ITP, 糖尿病, 急性膵炎, ウイルス性肝炎, 薬剤性肝炎(ケリ)誘導性など, 抗リン脂質抗体症候群
- ③産科的合併症：多胎妊娠, 切迫早産
- ④その他：thrombophiliaなど

C. 類似疾患：以下の様なHELLP症候群類似疾患もあるので、それらの疾患も念頭においておく。

- ①急性妊娠性脂肪肝
- ②溶血性尿毒症症候群
- ③血栓性血小板減少性紫斑病
- ④激症型抗リン脂質抗体症候群, SLE活動期
- ⑤妊娠性一過性尿崩症

D. 患者管理のために有用と思われる臨床検査

- ①血圧測定, 尿量, 尿蛋白, 体温, 体重など
- ②血算, 血小板数など
- ③血液生化学GOT(AST), GPT(ALT), LDH(LDH-5なども), ビリルビン, アルブミン, BUN, 脂質（総コレステロール, 中性脂肪, HDL, LDLなど）, クレアチニン, 尿酸, ALP, アミラーゼ, アンモニア, 血糖など
- ④血液凝固系：FDPまたはD-dimer, PT, APTT, フィブリノーゲン, TAT, PIC 血中アンチトロンビンⅢ活性, 血沈, 出血時間など
- ⑤胸部X-P（肺水腫, 胸水のチェック）
- ⑥分娩後上腹部X-P（急性胃拡張のチェック）
- ⑦胎児管理：重症妊娠中毒症時の胎児管理（超音波検査, NSTなど）に準ずる。

E. HELLP症候群の重症度分類について：Martin JN Jr.のグループはHELLP症候群重症度分類を報告

しているが、本邦では、現時点では重症度分類は定めず、血小板数などの検査の経時的追跡の重要性を強調したい。

参考文献

〔発症危険因子・疾患のチェック：HELLP症候群発症のリスク因子として下記のような因子・疾患が報告されているので、注意を要する。〕

①妊娠性血小板減少症

1)二村典孝,他：妊婦管理における肝機能および血小板数検査の意義について
 日本産婦人科・新生児血液学会誌,3:19-26, 1993.

妊娠28週以後に肝機能異常あるいは血小板減少を示した15例について,妊娠中毒症が認められたものは9例あり,うち2例がHELLP症候群,4例がHELLP様病態,2例が肝機能異常のみ,1例が血小板数減少のみと考えられた。妊娠中毒症を合併しない症例の1例がHELLP様病態,1例がpre-DIC状態,2例が肝機能異常,2例が血小板数減少と考えられた。HELLP症候群は予後不良の疾患として知られ,早期の発見が必要となってくる。妊娠中毒症の有無に関わらず肝機能,血小板数を検査することは妊娠管理上重要と思われる。

2)小林史典, 他：妊娠末期に血小板減少を来した症例の臨床像の比較によるHELLP症候群の病態の検討。日本産婦人科・新生児血液学会誌, 2:21-26,1992.

HELLP 3症例（A群）および血小板減少を来したHELLPとは考えにくかった7症例（B群）につき,その臨床経過の比較によりHELLPの病態を検討した。A群3例は全て重症,B群では2例は軽症,4例は重症妊娠中毒症を合併していた。両群とも血小板減少は妊娠30週以降に認められ,妊娠中毒症合併例ではその発症あるいは増悪時期と一致した。腎機能障害をcreatinine clearanceで比較すると,A群よりB群の重症妊娠中毒症症例で低値を示した（平均値：A群（n=2）=84, B群（n=3）=55 ml/min）。また,A群の肝機能異常の出現は突発的で血小板減少時期と一致した。A群の血小板減少（最低値の平均：4.1×10⁴/mm³）はB群（9.8×10⁴/mm³）より重度であった。

②内科的合併症：

A. SLE

1)実藤信之,他:SLEを合併したHELLP症候群の麻酔経験, 日本臨床麻酔学会誌,15:S266,1995.

2)加藤賢朗・他：SLE合併妊婦に発症したHELLP症候群の1例, 周産期医学 21:1077-1080,1991.

3)市丸恭子・他：SLE合併妊婦に発症したHELLP症候群の1例, 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報, 53:127,1991.

4)田伏洋子, 亀井宏治, 横手耐治, 鍵谷真希, 林雅子, 武内徹, 岩尾憲明, 榎野茂樹: 妊娠を契機に発症しHELLP症候群・血球貪食症候群を合併したSLEの1例

5)日本臨床免疫学会会誌,22:278,1999.

HELLP症候群を発症したSLE合併妊娠の1例.

6)笹川顕子, 他; 産婦人科の進歩,47:944,1995.

7)Ilbery M, Jones AR, Sampson J.: Lupus anticoagulant and HELLP syndrome complicated by placental abruption, hepatic, dermal and adrenal infarction. Aust N Z J Obstet Gynaecol.,35:215-7,1995

8)Minakami H, Idei S, Koike T, Tamada T, Yasuda Y, Hirota N.:Active lupus and preeclampsia: a life threatening combination. Rheumatol. ,21:1562-3,1994.

B. ITP,

1)安岡昭子, 何川宇啓, 小室優貴, 岩崎賢一
HELLP症候群を併発したITP合併妊娠の1例: 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報,36:290,1999.

2)Marzusch K, Dietl J, Korte K, Schnaidt M.
:Thrombocytopenia in the HELLP syndrome is not due to platelet-associated IgG(PAIgG).Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.,45:107-12,1992.

3)Yamamoto H, Yamazaki K, Nishikawa S, Hayashi T, Hayakawa O, Kudo R.:HELLP syndrome in a pregnant patient with a past history of splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. Case report.Arch Gynecol Obstet.,259:105-7,1997.

C. 糖尿病,

1)青木江田, 依光毅, 久保田俊郎, 他: 高血圧, 子癇発作,HELLP症候群を来したIDDM合併帝王切開例について. 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌,43:269-272,1994.

2)Spitzer D, Weitgasser R, Steiner H, Graf A, Sailer S, Staudach A."HELLP syndrome and manifestation of type I diabetes mellitus in pregnancy].Geburtshilfe Frauenheilkd.54:702-4,1994.

3)Weitgasser R, Schnoll F, Haidbauer R.:Type 1 diabetes mellitus developing during HELLP syndrome.Acta Diabetol.30:173-4,1993.

D. 急性膵炎,

1)阿部修治,他: 帝王切開術後に急性膵炎を合併したHELLP症候群患者の麻酔経験. 日本臨床麻酔学会誌,17:S188,1997.

2)山田圭輔, 他: HELLP(hemolysis,elevated liver enzymes and low platelets)症候群及び急性膵炎を合併し帝王切開術を行った1症例. 麻酔,46:373-375,1997.

3)岩城雅範: 急性膵炎を合併したHELLP症候群の1例. 浦河赤十字病院医学誌,2:37-40,1992.

4)Paternoster DM, Rodi J, Santarossa C, Vanin M, Simioni P, Girolami A.:Acute pancreatitis and deep vein thrombosis associated with HELLP syndrome.Minerva Ginecol.51:31-3,1999.

5) Yamada K, Hamatani K, Nishimoto H.: [HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome and acute pancreatitis complicated with severe preeclampsia].Masui.46:373-5,1997.

6)Huber W, Schweigart U, Classen M.:Epoprostenol and plasmapheresis in complicated HELLP syndrome with pancreatitis.Lancet. Apr 2;343(8901):848,1994.

E. ウイルス性肝炎, ウイルス感染症

1)大口昭英, 水上尚典, 泉章夫, 佐藤郁夫: 妊娠後期に発生した肝機能障害の1例 サイトメガロウイルス肝炎はHELLP症候群の原因の一つか?日本新生児学会雑誌,36:290,2000.

2)佐山雅昭,他: 妊婦に重篤な肝機能障害と汎血球減少を呈した伝染性単核球症の1例. 産婦人科の実践,45:363-367,1996. ; 妊娠末期にEBウイルスに初感染し,急速に進行する重篤な肝機能障害と汎血球減少を呈した伝染性単核球合併症妊娠を経験した.今後,我が国でもEBウイルスに初感染する年齢が遅くなり,生殖年齢での伝染性単核球症の発症例が増加していくことが考えられる.伝染性単核球症は溶血・肝機能障害・血小板減少を呈することがある為,妊娠中に罹患した本症をHELLP症候群との鑑別を要する疾患の1つとして認識しておくことが必要である.

F. 薬剤性肝炎 (ワレリン誘導性など) ,

1)齊藤恵, 他: 切迫早産治療後にHELLP症候群発症を強く疑わせた1例. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌,35:123-126,1999.

2)尾林聡,尾崎喜一,市村三紀男,外5名: ベータ刺激剤により腸閉塞が誘発されたHELLP症候群を疑わせた1例. 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌, 36:337-340,1987.

3)村上典子, 他: HELLP症候群類似症状を呈した塩酸リドリンによると思われる薬物性肝障害の1例. 産婦人科の実践, 41:1427-1430,1992.

G. 抗リン脂質抗体症候群

1)Nagayama Kazuyoshi,他: 原発性抗-リン脂質抗体症候群と関連した溶血,肝酵素上昇,及び低血小板(HELLP)症候群. Internal Medicine,36:661-666,1997.

2)Takakuwa Koichi,他: 抗カルジオリピン抗体陽性のHELLP症候群の1例. Acta Medica et Biologica,44:59-61,1996.

39北川博之・他：Lupus Anticoagulantが要因と考えられたHELLP症候群の1症例。日本産科婦人科学会雑誌 43:臨増 PageS258,1991.

3) von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G: Incidence of the factor V Leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome. Hemolysis, elevated liver-enzymes, low platelets. *Thromb Res.* 100:363-5,2000.

4) Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J.: A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 182(1 Pt 1):122-7,2000.

5) McMahon LP, Smith J.: The HELLP syndrome at 16 weeks gestation: possible association with the antiphospholipid syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 37:313-4,1997.

6) Nagayama K, Izumi N, Miyasaka Y, Saito K, Ono K, Noguchi O, Hoshino Y, Uchihara M, Miyake S, Enomoto N, Tanaka Y, Marumo F, Sato C.: Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome associated with primary anti-phospholipid antibody syndrome. *Intern Med.* 36:661-6,1997.

7) Amant F, Spitz B, Arnout J, Van Assche FA.: Hepatic necrosis and haemorrhage in pregnant patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 16:552-5,1997.

8) Alsulyman OM, Castro MA, Zuckerman E, McGehee W: Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 88(4 Pt 2):644-6,1996.

9) Segal S, Shenhav S, Segal O, Zohav E, Gemer O.: Budd-Chiari syndrome complicating severe preeclampsia in a parturient with primary antiphospholipid syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 68:227-9,1996.

10) Ornstein MH, Rand JH.: An association between refractory HELLP syndrome and antiphospholipid antibodies during pregnancy; a report of 2 cases. *J Rheumatol.* 21:1360-4,1994.

11) Munday DN, Jones WR.: Pregnancy complicated by the antiphospholipid syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 33:255-8,1993.

H. Thrombocytopenia

1) Marzusch K, Dietl J, Korte K, Schnaidt M.: Thrombocytopenia in the HELLP syndrome is not

due to platelet-associated IgG (PAIgG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 45:107-12,1992

2) Kemp WL, Barnard JJ, Prahlow JA.: Death due to thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy: case report with review of thrombotic microangiopathies of pregnancy. *Am J Forensic Med Pathol.* 20:189-98,1999.

3) Kaiser C, Distler W.: Thrombotic thrombocytopenic purpura and HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome: differential diagnostic problems. *Am J Obstet Gynecol.* 175:506-7,1996.

4) Sibai BM, Kustermann L, Velasco J.: 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? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 3:436-45,1994.

5) Uslu M, Guzelmeric K, Asut I.: Familial thrombotic thrombocytopenic purpura imitating HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) in two sisters during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 170:699-700,1999.

G. その他

1) 水口久美代, 他: 肝機能異常を伴う妊娠中毒症を呈した再生不良性貧血合併妊娠の一例. 日本産婦人科・新生児血液学会誌, 8:59-64, 1998. ; 再生不良性貧血合併妊娠では妊娠中毒症合併は2例報告されているのみである. 本例もHELLP症候群様の肝機能異常を伴う妊娠中毒症を呈していた.

③産科的合併症: 多胎妊娠, 切迫早産

A. 多胎

1) Mizumi Akio Ikuo: アンチロビンⅢ活性低下を伴うHELLP症候群合併品胎妊娠. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 24:275-279, 1998. ; HELLP症候群は多胎に高率に合併することが予想されるので著者等はGIFT施行後品胎妊娠となった28歳の妊婦においてアンチロビンⅢ(AT-Ⅲ)活性とトランスアミナーゼ値の変動をProspectiveに検討した. 妊娠31週までAT-Ⅲ活性は緩徐に低下した(81%). 妊娠32週に妊娠中毒症の症状を示すことなく, AT-Ⅲ活性が著明に低下し(55%), HELLP症候群を発症した. AT-Ⅲ製剤投与によりAT-Ⅲ活性 $\geq$ 65%に補正したが, HELLP症候群の悪化により妊娠33週 termination を余儀なくされた. AT-Ⅲ活性の緩徐な低下は本症例においてHELLP症候群発症に先行し

た.A-III活性のモニターはHELLP症候群発症予測に有用である可能性がある。

2)虫明茂子, 他: HELLP 症候群(Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)と考えられた三胎妊娠の1症例. 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌,37:185-188,1988.

3)三宅秀彦, 他: 分娩後HELLP症候群と産褥子癇をおこした双胎の1例. 日本産科婦人科学会東京地方部会会誌,47:117-120,1998.

4)利部徳子,他: HELLP症候群に常位胎盤早期剥離を合併,急性腎不全に陥り救命し得た三胎妊娠例. 産科と婦人科,63:856-860,1996.

伊東敬之, 他: 産褥子癇を発症し,頭蓋内に可逆性病変を認めた双胎HELLP症候群の1例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報,33:517,1996.

④その他: thrombophiliaなど

1)徳永直樹, 金山尚裕, 米澤真澄, 山下美和, 小林隆夫, 寺尾俊彦: 妊娠中毒症病態への新しいアプローチ 妊娠中毒症におけるthrombophiliaと交感神経系活性化との関連. 日本妊娠中毒症学会雑誌,5:22-24,1997.

[類似疾患: 以下の様なHELLP症候群類似疾患もあるので, それらの疾患も念頭においておく.]

①急性妊娠性脂肪肝 (Acute fatty liver)

1) Wilkinson ML.:Diagnosis and management of liver disease in pregnancy. Adv Intern Med.35:289-310,1990.

2) Hod M, Friedman S, Schoenfeld A, Theodor E, Ovadia J.:Hydralazine-induced hepatitis in pregnancy. Int J Fertil.31:352-5,1986.

3) Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW.:A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnantwomen. N Engl J Med.340:1723-31,1999.

4)Gibson B, Sims HF, Strauss AW.:A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med.340:1723-31,1999.

②溶血性尿毒症症候群

1)北本清:腎と妊娠 溶血性尿毒症症候群の臨床病態 HELLP症候群との接点. 腎と透析,39:731-737,1995.

2)中林正雄, 小山哲夫: 妊娠と急性腎不全 HUS・TTPとHELLP症候群の接点 内皮細胞障害を中心として. 腎と透析,39:723-725,1995.

3)土田弘基, 鈴木理志, 外丸和弘, 他: 妊娠と急性腎不全 HUS・TTPとHELLP症候群の接点 内皮細胞障害を中心に. 腎と透析,39:727-730,1995.

③血栓性血小板減少性紫斑病

1)田村貴央,他: TTP(血栓性血小板減少性紫斑病)と診断し,血漿交換療法が奏効したHELLP症候群の1症例. 産婦人科の実践,44:2101-2105,1995.

2)三瀬裕子, 他: 分娩後に痙攣発作をきたし TTP (thrombotic thrombocytopenic purpura) が疑われた1例 子癇,HELLP症候群とTTPとの関連. 産婦人科の進歩,43:Page411-414,1991.

④妊娠性一過性尿崩症

1)東野昌彦, 幡谷功, 西村紀夫, 他: 肝・腎機能障害を合併した妊娠性一過性尿崩症の一例. 日本産科婦人科学会新潟地方部会会誌, 78: 31-35,1997.

2)福田多恵子, 奥谷竜, 河野克彬, 他: 術前高度肝機能障害を伴った妊娠性一過性尿崩症の帝王切開症例に対する麻酔管理. 麻酔,42:1511-1516,1993.; 妊娠後期に急激な肝および腎機能,電解質,血液凝固などの異常および尿崩症を来した症例(29歳)に対する帝王切開術の麻酔管理を経験した. 本症例の尿崩症は,血漿・尿中バソプレッシン(AVP)濃度の変動から,中枢性あるいはAVP分解酵素増加に伴うものと推測された.管理上,児娩出を最優先させるため腰椎麻酔下で帝王切開術を行い,術後もAVP製剤を使用せずに症状の改善をみた

3)横尾郁子, 他: 肝機能障害を伴う妊娠性一過性尿崩症の一例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会報,30:245,1993.

4)小島謙二, 姫野憲雄: 肝機能障害を伴った妊娠性一過性尿崩症. 日本産科婦人科学会雑誌,43:1263-1266,1991.

5)Okada S, Okada K, Nishitani K.: [HELLP syndrome in triplet pregnancy complicated by DIC and transient diabetesinsipidus]. Masui.47:195-9,1998.

[HELLP 症候群の検査を、時間的経緯を追って行う重要性を明示した文献]

日高敦夫・他: HELLP症候群の病態よりみた診断と予後判定、臨床婦人科産科、51:763-768,1997. HELLP症候群の病態変化の把握には、血小板数、GOTとLDHの経時的(3～6時間ごと)測定が有用である。