

総 説

HELLP 症候群と急性血液浄化療法

木村俊雄・野田洋一

滋賀医科大学産科学婦人科学教室

Usefulness of Plasma Exchange for Severe HELLP Syndrome

Toshio Kimura and Yoichi Noda

Department of Obstetrics and Gynecology, Shiga University of Medical Sciences

Summary HELLP syndrome is characterized by a triad of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Although the syndrome is often associated with pregnancy-induced hypertension (PIH), the etiology is still unknown. In general, the therapeutic modalities in the syndrome are similar to those in severe preeclampsia, and the efficacy of plasma exchange (PE) for the severe form of the syndrome is controversial. We experienced 9 cases of HELLP syndrome over a 4-year period. Cesarean sections were performed in all patients between 25 to 36 weeks' gestation. PE was performed for three of the 9 patients. The PE group showed lower nadir platelet counts ($<50,000$ cells/mm³), higher peak LDH values ($>8,000$ IU/L), and higher peak bilirubin values (>5.0 mg/dl) than those of the 6 cases without PE. Although LDH and bilirubin values decreased rather rapidly after cesarean sections in the patients without PE, those in the PE group showed an increase after delivery and prompt decrease after PE. We have not encountered any side effect attributed to PE. All cases recovered without any sequelae. Our experience mentioned above shows that PE itself can be done safely, and may indicate that PE may play some role in alleviating severe HELLP syndrome.

Key words: HELLP syndrome, plasma exchange, PIH, thrombotic microangiopathy

1. 緒 言

妊産婦や産褥婦には、溶血 (Hemolysis), 肝酵素の上昇 (Elevated liver enzyme), 血小板減少 (Low platelet count) などが併発することがあり, これを Weinstein (1982 年)¹⁾ は異常所見の頭文字をとり HELLP 症候群と称した。本症候群の中には, 極めて急速に重症化し, 母児ともに予後不良となることがある^{2,3)}。本症発症に関する病態は, 妊娠中毒症との関連が深いとされている⁴⁾ が不明な点が多く解明されるに至っておらず, 周産期医学に残された未解決疾患のひとつと言える。

重症 HELLP 症候群は, 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP), 溶血性尿毒症症候群 (HUS) と血小板減少や溶血性貧血などの臨床的な類似点と, 微細血管内皮障害による血小板凝集など病理学的に共通点があり, 近年, 血栓性微細血管障害 (thrombotic microangiopathy; TMA) というひとつの疾患概念で考えられている。TTP はかつて極めて予後不良の疾患であったが, 血漿交換療法 (plasma exchange;

PE) により救命される症例が増加し, 現在では最も有効な治療法として確立している。HELLP 症候群は, そのほとんどは分娩後, すなわち児と胎盤の娩出により, 自然に軽快するとされるが, 分娩後も増悪し重症化する症例も少なくない⁵⁾。1990 年, Martin ら⁶⁾ によって, 重症の HELLP 症候群に対して PE が行われ, 奏効した症例が報告された。その後, 約 8 年が経過するが, その有効性を報告するものが多い^{2,5)}。

滋賀医科大学付属病院において過去 4 年間に 9 例の HELLP 症候群を経験したが, 分娩後もなお増悪する 3 例に対して PE を行った。ここでは, 自験例を紹介し, HELLP 症候群に対する PE の役割と有効性を検討する。

2. 当院における HELLP 症候群

Sibai ら⁷⁾ は, 112 名の HELLP 症候群患者を検討し, その結果にもとづいて 1991 年に HELLP 症候群の診断基準を提唱した。現在, この診断基準がもちいられることが多い。このクライテリアを表 1 に示す。本院において, このクライテリアをみたした症例は過

表1 HELLP 症候群の診断基準

- 1) 溶血
末梢血塗抹標本の異常(破碎赤血球など)
血清ビリルビンの増加(総ビリルビン 1.2 mg/dl 以上)
Lactic dehydrogenase の増加(LDH 600 IU/L 以上)
- 2) 肝酵素の上昇
血清 Glutamic oxaloacetic transaminase の増加(SGOT 70 IU/L 以上)
Lactic dehydrogenase の増加(LDH 600 IU/L 以上)
- 3) 血小板減少
血小板数 100,000/ μ l 以下

Barton and Sibai (1991).

表2 HELLP 症候群の血液検査

Case No.	Type of acute blood purification	Platelet nadir (cells/ μ l)	Peak GOT (IU/L)	Peak LDH (IU/L)	Peak bilirubin (IU/L)	Peak BUN (mg/dl)	Day of platelet >100,000 cells/ μ l
1	PEX 5, HIF, HD	9,000	431	10,200	26.2	220	13
2	PEX 5, CHF, HD	13,000	535	8,110	10.8	82	5
3	PEX 3	34,000	2,336	8,745	5.6	26	9
4	HIF	37,000	1,065	4,296	1.8	21	6
5		75,000	312	2,286	2.0	23	4
6		27,000	123	1,937	1.6	50	8
7		55,000	90	970	1.2	4	2
8		74,000	76	758	0.6	13	6
9		67,000	431	556	0.5	10	2

表3 HELLP 症候群の凝固線溶検査

Case No.	Pre-eclampsia	Prothrombin time (sec)	Partial thromboplastin time (sec)	Fibrinogen (mg/dl)	Anti-thrombin III (%)	FDP (μ g/ml)	D-dimer (μ g/ml)
1	-	17.5	31.4	47	67	633.5	274.2
2	-	11.1	33.6	411	67	21.2	6.7
3	+	10.5	36.8	129	103	160.0	64.0
4	+	12.4	34.9	249	72	62.2	34.1
5	+	12.0	29.9	224	82	56.7	33.3
6	-	11.4	37.1	198	104	44.9	5.9
7	+	10.3	33.9	364	76	49.9	44.3
8	+	9.4	30.7	384	100	7.6	7.6
9	+	11.6	31.6	546	93	21.4	15.4

去4年間に9名であった。

母体は、全例、腎不全などの後遺症を残すことなく軽快し、新生児は、子宮内胎児死亡の3例を除き救命することができた。9例のうち、妊娠中毒症を合併したものは6例で、全例が心窩部痛や上腹部の不快感を訴えていた。末梢血のスミアで5例に破碎赤血球を認めた。残りの4例も赤血球の形態異常を認め、血中ハプトグロビンは低下しており溶血が示唆された。HELLP 症候群9例の血液検査所見を表2に示す。PE 施行症例と PE を必要としなかった症例と血液検査データを比較すると、血小板数は PE を行った症例

ではいずれも 50,000/ μ l 以下に低下し、50,000/ μ l 以上に止まった症例は、急性血液浄化療法を用いずとも軽快した。また、血中の GOT, LDH, ビリルビンは、PE 未施行例に比べて PE 施行例で高値であり、特に、PE を行った症例の LDH は 8,000 IU/L 以上、ビリルビン値は 5.0 mg/dl 以上の peak 値に達した。また、入院時の線溶凝固検査所見を表3に示す。最も重症と考えられた No.1 の症例のプロトロンビン時間が延長していたが、それ以外の症例ではプロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間は正常であった。フィブリノーゲンが 200 mg/dl 未満の症例は3例、アンチ

トロンビンIII生物学的活性が70%未満の症例は2例であった。FDP, D-dimer はほとんどの症例で高値となった。軽症なものを含めると、すべての症例でDICが生じているものと考えられた。

3. 症 例

次に、HELLP 症候群に対して、PE が奏功した症例を紹介する。Case No. 3 の症例で、その経過を図1に示す。

患者 27才, 1経妊0経産。

家族歴および既往歴 特記すべきことなし。

現病歴 無月経を主訴として近医を受診していた。妊娠30週から血圧が上昇し、妊娠35週0日に血圧160/90, 尿蛋白(2+)となった。心窩部痛を訴え嘔吐を認め、妊娠36週0日、当院に母体搬送された。

入院時所見 意識清明であったが、眼華閃発を訴え、心窩部に圧痛を認めた。血圧160/108, 尿蛋白(2+)、血液検査上、GOT 309 IU/L, LDH 2,118 IU/L, と肝酵素は上昇し、総ビリルビン3.2 mg/dl と黄疸を認めた。血小板は74,000/ μ l で出血時間は6分であり、FDP 21.2 μ g/ml, D-dimer 6.7 μ g/ml と上昇していた。血中尿素窒素18 mg/dl, 血中クレアチニン0.73 mg/dl であった。また、末梢血塗抹標本にて破碎赤血球(fragment cell)は認められなかったが赤血球の形態異常が観察され、血中ハプトグロビンは10 mg/dl 以下と著明に低下していた。超音波胎児計測による胎児推定体重は1,838 g で子宮内胎児発育遅滞(IUGR)と診断された。

入院後の経過 以上の所見により重症妊娠中毒症、

HELLP 症候群, IUGR と診断し、同日緊急帝王切開を施行, 1,724 g の女児をアプガースコア4点/8点(1分後/5分後)で娩出した。児は当院NICUにて管理された。術後、血小板は75,000/ μ l であった。新鮮凍結血漿(FFP)を術中に4単位、術後1日目に8単位を輸注した。そして、メシル酸ガベキサート1,500 mg/日, ウリナスタチン30万単位/日, アンチトロンビン1,000 単位/日を投与し抗DIC療法を行った。術後の経過は、意識は清明, 尿量は30~40 ml/hr であり, 血圧は術直後は120/70 であったが, 徐々に上昇し術後24時間後には178/94 となり, ニカルジピンの持続点滴を必要とした。血液検査データは, 術後2日目にはGOT 2,336 IU/L, LDH 8,745 IU/L となり, 総ビリルビンも6.1 mg/dl と上昇し, 術前より肝酵素が上昇し, また溶血が進行しているものと考えられた。血小板濃厚液20単位を輸血したものの血小板数は術後2日目には34,000/ μ l まで低下した。FDPは64.5 μ g/ml と上昇し, 部分トロンボプラスチン時間は59.6秒, プロトロンビン時間は14.6秒と延長, アンチトロンビンは51%とDICが増悪しているものと考えられた。腎機能は術後1日目の24時間尿量は842 ml で術後2日目の血中尿素窒素18 mg/dl, 血中クレアチニンは1.08 mg/dl と低下し, 腎機能は比較的保たれていると考えられた。帝王切開後48時間が経過しても, 肝酵素がさらに上昇し, 溶血の進行, DICの悪化傾向を認めたため, PEを連日3日間施行した。置換補充液は1回にFFP40単位(約3,200 ml)を使用した。また, PE施行1日目にハプトグロビン2,000単位を投与した。PE施行後急速に血液検

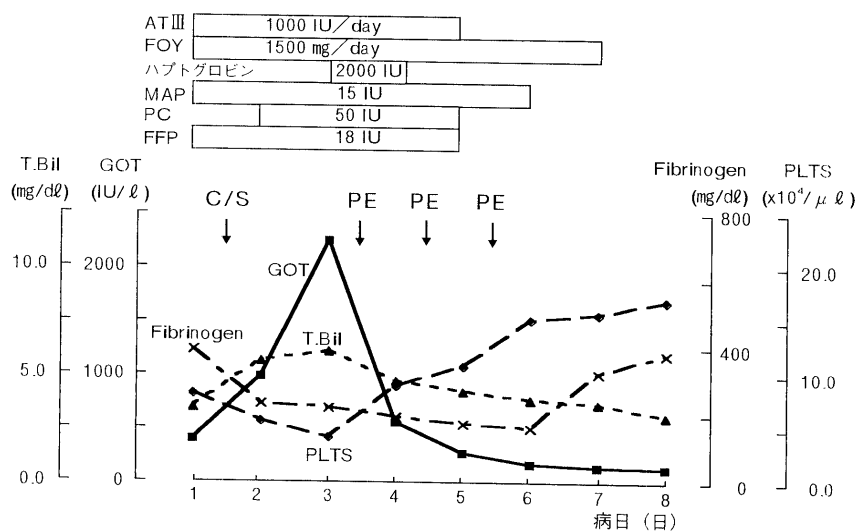


図1 Case No. 3の経過

査所見は改善し、PE 3 回終了後には、GOT 75 IU/L, LDH 555 IU/L, 総ビリルビン 3.6 mg/dl と低下し、血小板数は 98,000/ μ l まで上昇した。GOT は PE 終了後 10 日に正常範囲内に回復した。術後 12 日目のクレアチニークリアランス 104.5 ml/min であった。

4. 考 察

HELLP 症候群は、溶血、肝酵素上昇、血小板減少を示す血液検査異常を示す。HUS や TTP も同様の検査所見を示す。臨床症状も、HELLP 症候群の重症例には、蛋白尿、急性心不全などの腎症状や視力障害、意識障害などの精神神経症状が出現することがあり、HUS や TTP と類似の臨床像を示す。その共通した病態は、細小動脈以下の血管内皮障害により血小板を主とする血栓が形成され、種々の臓器障害をひきおこすもの、すなわち Thrombotic microangiopathy (TMA) と考えられている。TMA のうち、障害される部位が主として肝臓、腎臓、中枢神経系であるものを、それぞれ HELLP 症候群、HUS、TTP と分類して取り扱われるようになりつつある⁸⁾。TMA の発症は、原因不明のものもあるが、感染、膠原病、悪性腫瘍、薬剤が原因となり 2 次性に誘引されることも多い。HELLP 症候群は、妊娠・分娩周辺の時期に限って発症する TMA であるが、妊娠中毒症が発症に関連すると考えられている。TTP は、貧血、出血、血栓、腎不全などに対する対症療法だけでは不十分ことが多い。かつては極めて予後不良の疾患であった。しかし、血漿交換療法 (plasma exchange; PE) により救命される症例が増加し、現在では最も有効な治療法として確立している。一方、重症妊娠中毒症に伴った HELLP 症候群に対しても 1990 年に PE が施行されて以来、その有用性を支持する報告は多い^{2,5,6)}。Martin ら⁹⁾ は、分娩後 72 時間を経過しても、精神症状が出現したり、肝機能・腎機能の増悪する症例には積極的に PE を行うべきとしている。今回の症例も、HELLP 症候群 9 例のうち、帝王切開を行い妊娠を終了させてもなお増悪する 3 例に PE を行ったが、いずれも重篤な状態から回復し、救命できている。PE を必要としなかった症例と血液検査データを比較すると、血小板数は PE を行った症例ではいずれも 50,000/ μ l 未満であり、50,000/ μ l 以上の症例は、急性血液浄化療法を用いずとも軽快した。また、血中の GOT, LDH, ビリルビンは、PE 未施行例に比べて PE 施行例で高値であり、特に、PE を行った症例の LDH は

8,000 IU/L 以上、ビリルビン値は 5.0 mg/dl 以上であった。PE 未施行例 6 例のうち、No. 6 の症例は、nadir の血小板数が、27,000/ μ l と低値であったが、LDH は 1,937 IU/L, ビリルビンは 1.8 mg/dl は peak として、抗凝固療法を行うことにより分娩後に低下し、PE を用いずとも軽快した。今回我々が HELLP 症候群に対して PE を行った症例は、血小板が 50,000/ μ l 未満で、しかも血液検査所見上、LDH (>8,000 IU/L), ビリルビン (>5 mg/dl) が高値で、分娩終了後も溶血が悪化・進行し重篤な状態に陥っている症例であった。今回の症例だけでは数が少なく preliminary なデータであり、HELLP 症候群の PE の適応については今後の検討が必要である。

PE の有用性の機序として有害物質の除去、有用物質の補充が挙げられる。現在のところ有害物質が明らかになっておらず、その分子量が不明なことから、低分子量物質から血球以外の高分子蛋白までの除去と補充が可能な PE が用いられることが多い。しかし、重症 HELLP 症候群は、通常、腎障害を伴っていることが多く、恒常性の維持のため、血液濾過透析、血液濾過や血液透析を病態にあわせ、至適なものを組み合わせることも必要である。今回急性血液浄化療法を行ったものは 4 例であったが、PE 単独療法は 1 例のみで、PE を施行した他の 2 例は持続的血液濾過透析や血液濾過と血液透析を併用したものであった。また、新鮮凍結血漿輸注に加えて血液濾過を行い軽快した症例を 1 例経験している。PE の難点としては、多量の非加熱血液製剤を使用するため、肝炎ウイルス、HIV など、感染の問題と経済的に高価であることが挙げられる。ウイルスのスクリーニングの強化、成分採血による供血者の減数化の対策を行っても限界があるのが現状である。

TTP と HUS は、血管内皮細胞障害が病態の主体と考えられ、血中での凝固が主体と考えられている DIC とは区別されている。したがって、TTP や HUS では、凝固線溶系のパラメーターに異常を示さないとされる。しかし、今回の症例の凝固線溶検査では、PT, APTT に異常を示すものはほとんどなかったが、フィブリノーゲンや AT III が低下するものは散見され、FDP と D-dimer はほとんどの症例で上昇を認めた。過去に報告^{8,9)}された HELLP 症候群をみると、今回の症例と同様に PT, APTT, フィブリノーゲンは正常であるが、AT III, FDP, D-dimer などより高感度なパラメーターを用いると異常値を示すこ

とが多い^{9,10)}。HELLP 症候群の多くが、妊娠中毒症を合併し、DIC を呈していることから、現在産婦人科領域でも、妊娠中毒症の重症型としてとらえるのか、あるいは全く別の機序によって生じるのか問題となっており、血管内皮細胞障害の病態に、さらに複雑な機序が関与しているものと推定される。

HELLP 症候群の治療において、母体と胎児を救命するために重要なことは、まずタイミングを逃さず妊娠を終了させることである。DIC が併発していることが多いため、その診断およびその治療に留意しなければならない。重症 HELLP 症候群の中には、妊娠を終了させ、血漿輸注や抗凝固療法を行っても軽快することなく増悪する症例がある。これらの症例の予後を改善するために PE を中心とした急性血液浄化療法が有用であることは明らかである。今後、HELLP 症候群のさらなる病因、病態の解明により、有害物質の選択的除去や欠乏因子の選択的補充が可能になることが期待される。

文 献

- 1) Weinstein L: Syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count: A severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **142**: 159-167, 1982
- 2) Martin JN, Files JC, Blake PG, et al: Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **172**: 1107-1127, 1995
- 3) Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FJ: The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic urine syndrome) in pregnancy. *Obstet Gynecol* **91**: 662-668, 1998
- 4) 廣瀬雅哉, 秋山 稔, 石川弘伸, 他: 子癇を併発した重症 HELLP 症候群の 1 例. *日産婦誌* **44**: 1583-1586, 1992
- 5) 山出一郎, 高倉賢二, 田村和也, 他: 当科における過去 5 年間の HELLP 症候群の治験経験. *産婦進歩* **49**: 460-461, 1997
- 6) Martin JN, Blake PG, Lowry SL, et al: Plasma exchange for preeclampsia. 1. Postpartum use for persistently severe preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **162**: 126-137, 1990
- 7) Barton JR, Sibai BM: Care of the pregnancy complicated by HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* **18**: 165-179, 1991
- 8) 寺尾俊彦: 妊娠中毒症の病態からみた対策. *産婦人科治療* **76**: 523-530, 1998
- 9) Greer IA, Cameron AD, Walker JJ: HELLP syndrome: pathologic entity or technical inadequacy? *Am J Obstet Gynecol* **152**: 113-114, 1985
- 10) Billo A, Casini M, Gentilini I, et al: HELLP syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: A brief overview of a difficult diagnostic problem. *Transfus Sci* **13**: 17-19, 1992