

自覚症状に先行する血液凝固検査異常が契機となって診断された臨床的急性妊娠脂肪肝の一例

| | |
|-------|---|
| メタデータ | 言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2020-10-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 平林, 慧, 磯村, 直美, 小田, 智昭, 成味, 恵, 松本, 雅子, 幸村, 友季子, 田村, 直顕, 内田, 季之, 鈴木, 一有, 伊東, 宏晃, 金山, 尚裕, 北村, 公也, 成瀬, 香織 メールアドレス: 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/10271/00003763 |

自覚症状に先行する血液凝固検査異常が契機となって診断された

臨床的急性妊娠脂肪肝の一例

A case of acute fatty liver of pregnancy with preceding severe coagulopathy followed by clinical symptoms

¹浜松医科大学産婦人科学教室 ²浜松赤十字病院産婦人科 ³遠州病院産婦人科
平林慧¹、磯村直美¹、小田智昭¹、成味恵¹、松本雅子¹、幸村友季子¹、田村直顕¹、内田季之¹、
鈴木一有¹、伊東宏晃¹、金山尚裕¹、北村公也²、成瀬香織³

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

²Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Hamamatsu Hospital

³Department of Obstetrics and Gynecology, JA Shizuoka Kohseiren Ensyu Hospital

Kei HIRABAYASHI¹, Naomi FURUTA-ISOMURA¹, Tomoaki ODA¹, Megumi NARUMI¹,
Masako MATSUMOTO¹, Yukiko KOHMURA-KOBAYASHI¹, Naoaki TAMURA¹,
Toshiyuki UCHIDA¹, Kazunao SUZUKI¹, Hiroaki ITOH¹, Naohiro KANAYAMA^{1,3},
Kimiya KITAMURA², Kaori NARUSE³

キーワード： acute fatty liver of pregnancy, disseminated intravascular coagulation, liver failure, coagulopathy

〈概要〉

急性妊娠脂肪肝 (Acute fatty liver of pregnancy: AFLP) は一般的に嘔吐や上腹部痛などの臨床症状を呈することが多いが、今回我々は自覚症状に先行する血液凝固検査異常が契機となって診断した臨床的 AFLP の症例を経験した。症例は 33 歳、初産婦の南米人で、妊婦健診では特記すべき異常なく経過していたが、妊娠 35 週に前期破水および陣痛発来したため総合病院に入院した。血液検査で肝酵素上昇や著明な血液凝固障害およびアンチトロンビン活性の低下を認め、臨床的 AFLP が疑われた。高次施設である当院に搬送され、血液凝固因子の補充を含めた集学的な分娩管理を行った。本症例により臨床症状から AFLP の発症を疑うことが困難な場合があることが示唆され、分娩時に非凝固性出血を認

める場合には AFLP の可能性を考慮する必要があると考えられた。

<Abstract>

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) typically presents with clinical symptoms such as vomiting and epigastric pain. We report a case of AFLP with preceding severe coagulopathy, followed by clinical symptoms. The patient, a 33-year-old South American woman, gravida 1 para 0, with no past history was admitted to the general hospital for labor onset with premature rupture of the membranes at 35 weeks of gestation. As blood screening tests revealed abnormally high liver enzymes and severe coagulopathy with markedly decreased

antithrombin activity, AFLP was clinically suspected. She was transferred to our hospital where she had a successful vaginal delivery with intensive management in the operating room. As most patients with AFLP have chief complaints of digestive symptoms, physicians may have difficulty in diagnosing AFLP cases in which coagulopathy develops before clinical symptoms. Therefore, the differential diagnosis of AFLP may be necessary when the patient exhibits prolonged uncoagulable hemorrhage during delivery.

〈緒言〉

急性妊娠脂肪肝 (Acute fatty liver of pregnancy: AFLP) は主に妊娠後期に発症し、約 13,000 分娩に 1 例と稀ではあるが母児ともに死亡率が高い疾患である¹⁾。原因は明らかになっていないが、肝細胞内の微細顆粒状脂肪滴沈着を特徴とし、血液凝固障害や腎機能障害、肝不全をきたす¹⁾²⁾。一般的に嘔吐や上腹部痛、黄疸の出現などの臨床症状を呈するといわれており、このような症状から臨床的 AFLP が疑われ、血液検査により診断されるケースが多い。しかし今回我々は、臨床症状が診療当初に明らかでなく、妊娠 35 週の早産期前期破水を契機として分娩直前に行われた血液検査から臨床的 AFLP を強く疑い、他科と協力し集学的な分娩管理によって、母児ともに救命された症例を経験したので報告する。

〈症例〉

患者 33 歳 南米人
 妊娠分娩歴 1 妊 0 産
 既往歴 特記事項なし
 家族歴 特記事項なし

身長 158 cm、非妊時体重 60 kg、BMI 24.0 kg/m² 入院時体重 67.7kg、BMI 27.1 kg/m²

現病歴：

自然妊娠し、産婦人科クリニック A で妊婦健診が行われた。妊娠経過は順調であり、妊婦健診での血圧は収縮期 100~110 mmHg、拡張期 60~70 mmHg で経過した。妊娠 31 週に血圧 128/77 mmHg と軽度上昇傾向であった。蛋白尿は認めず、妊娠初期検査ならびに妊娠 26 週で行われた血液検査は正常範囲であった (表 1)。

妊娠 35 週 1 日に破水感を自覚してクリニック A を受診し、前期破水の診断で同日総合病院 B へ転院搬送となった。

総合病院 B 入院時、意識清明、血圧 140/97 mmHg、脈拍 66 回/分であった。自覚症状は周期的な有痛性子宮収縮以外は明らかではなかった。内診所見は子宮口 3 cm 開大、展退 60%、児頭下降度は St -3 であった。胎児心拍数モニタリング (cardiotocogram: CTG) は reassuring fetal status であった (図 1)。2~3 分ごとに子宮収縮を認め、陣痛発来と判断した。妊娠高血圧症候群と早産のため緊急帝王切開に備えた術前検査を行うことを目的として血液検査を行った (表 2)。血液検査から肝機能障害と腎機能障害、プロトロンビン時間延長および著明なフィブリノゲン値 (Fibrinogen level: Fib) とアンチトロンビン (Antithrombin: AT) 活性の低下を認めた。

表 1 妊婦健診での血液検査所見

| | 妊娠 10 週 | 妊娠 26 週 | 単位 |
|-----|---------|---------|---------------------|
| WBC | 7,800 | 8,100 | / μ L |
| Hb | 12.0 | 11.5 | g/dL |
| Plt | 23.9 | 22.6 | $\times 10^4/\mu$ L |

WBC: 白血球数, Hb: ヘモグロビン濃度, Plt: 血小板数

血小板数は保たれていたため、臨床的 AFLP が強く疑われた。入院して約 3 時間後に嘔吐した。急速に分娩は進行していたが、高次施設での集学的な分娩管理が必要と判断され、総合病院 B で新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) 10 単位、遺伝子組換え AT 製剤 3600 単位の投与を開始し当院へ母体搬送された。

当院到着時、子宮口は全開大しており児頭下降度 St +4 であった。産科危機的出血をきたすリスクを考慮して手術室で分娩を行うことを決定し搬入した。麻酔科医により動脈ラインと中心静脈カテーテルが挿入され、体温、血圧、脈拍、酸素化をモニターして急速な輸血、頻回の血液検査を行った。分娩直前の Fib は 138 mg/dL に上昇した。速やかに分娩は進行し、会陰を右正中側切開したのち経膈分娩に至った。出生児は 1,994 g の女児で、Apgar score 1 分値 7 点、5 分値 8 点、臍帯動脈血 pH 7.314 であった。胎盤は自然に娩出され、胎盤後血腫を認めなかった。子宮収縮は良好であったが、会陰切開部からの出血は非凝固性であり、縫合止血およびヨードホルムガーゼ腔内挿入による圧迫止血を行った。分娩中から分娩後の縫合時まで FFP 15 単位、

表 2 総合病院 B 入院時の血液検査所見

| 血算 | | | 生化学 | | |
|-------|------|---------------------|--------------|------|-------|
| WBC | 7900 | / μ L | T.Bil | 5.7 | mg/dL |
| Hb | 12.9 | g/dL | D.Bil | 4.7 | mg/dL |
| Hct | 38.1 | % | AST | 248 | U/L |
| Plt | 16.9 | $\times 10^4/\mu$ L | ALT | 201 | U/L |
| | | | LDH | 627 | U/L |
| 凝固 | | | γ GTP | 243 | U/L |
| PT | 20.8 | 秒 | TP | 5.1 | g/dL |
| PTINR | 1.78 | | Alb | 2.4 | g/dL |
| APTT | 43.2 | 秒 | BUN | 26 | mg/dL |
| Fib | 106 | mg/dL | Cre | 1.46 | mg/dL |
| AT | 10.1 | % | UA | 8.6 | mg/dL |
| | | | Glu | 85 | mg/dL |

Hct:ヘマトクリット, PT:プロトロンビン時間, PTINR:プロトロンビン時間国際標準比, APTT:活性化部分トロンボプラスチン時間, Fib:フィブリノゲン値, AT:アンチトロンビン活性, T.Bil:総ビリルビン, D.Bil:直接ビリルビン, TP:総蛋白, Alb:アルブミン, BUN:尿素窒素, Cre:クレアチニン, UA:尿酸, Glu:血糖値

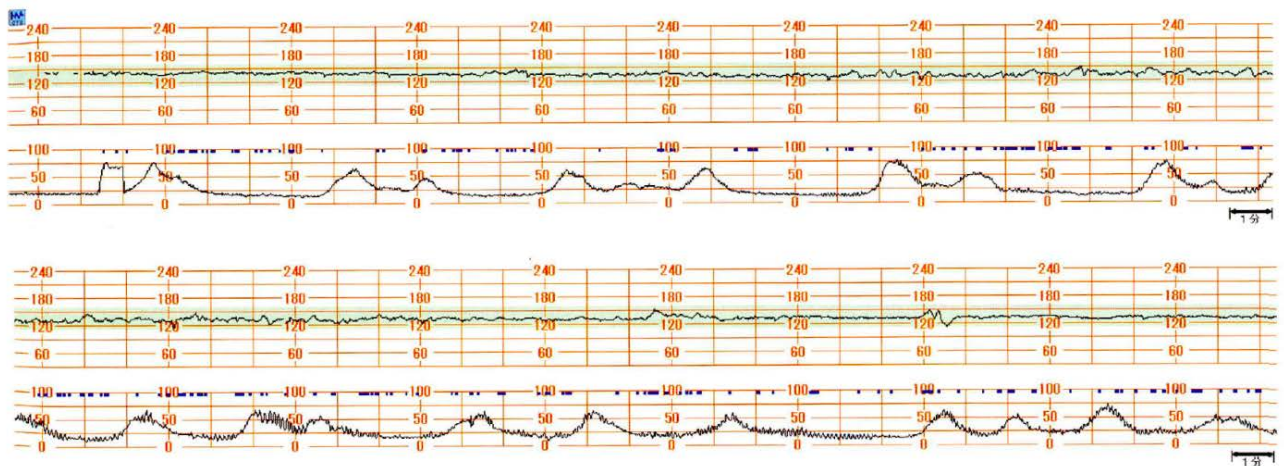


図 1 総合病院 B 受診時の CTG。基線 135 bpm、基線細変動中等度、一過性頻脈あり、一過性徐脈なく reassuring fetal status と判断された。

赤血球液 (red blood cells: RBC) 2 単位を追加で輸血した。分娩時の出血量は 1,040 g であった。バイタルサインは安定しており Shock Index が 1 を超えることはなかった。

分娩後は集中治療室 (intensive care unit: ICU) に入室し、バイタルサインや血液凝固異常の経過を慎重に観察した。Fib 132 mg/dL に低下したため、分娩後 24 時間までに FFP 12 単位を追加で輸血した。アンモニア値は 88 µg/dL と高値であったが意識清明で肝性脳症は否定された。血圧は収縮期 140~160 mmHg、拡張期 60~80 mmHg 程度の高血圧で経過した。産褥 1 日目の血液検査では AST 94 U/L、ALT 75 U/L と速やかに低下したが、T. Bil は 5.9 mg/dL に上昇した。APTT 37.2 秒、PT 17.0 秒、Fib 187 mg/dL と血液凝固障害が遷延しており FFP 18 単位、遺伝子組換え AT 製剤 3600 単位を投与した。産褥 1 日目陸内のヨードホルムガーゼ抜去時に

は、会陰切開部は止血されていた。産褥 2 日目に ICU を退室した。血液凝固検査値は緩徐に改善していたが、産褥 4、5 日目に AT 活性の低下を認めたため、遺伝子組換え AT 製剤を追加投与した。その後血液凝固検査値は悪化することなく産褥 8 日目に概ね正常化した(図 2)。高血圧が持続し、収縮期血圧 160 mmHg 以上となったため産褥 5 日目からエナラプリルマレイン酸の内服を開始した。内服量を 7.5 mg/日まで増量し血圧を調節した。腎機能は分娩後徐々に改善し、産褥 8 日目に BUN 13.6 mg/dL、Cre 0.69 mg/dL と正常化した。随時尿での尿蛋白/クレアチニン比は産褥 2 日目に 0.55 mg/mg・Cre、産褥 5 日目に 0.37 mg/mg・Cre と蛋白尿の所見を認めたが産褥 9 日目の尿検査以降では蛋白尿を認めなかった。

原因疾患について、肝生検による組織学的評価を検討したが、遷延する血液凝固障害によっ

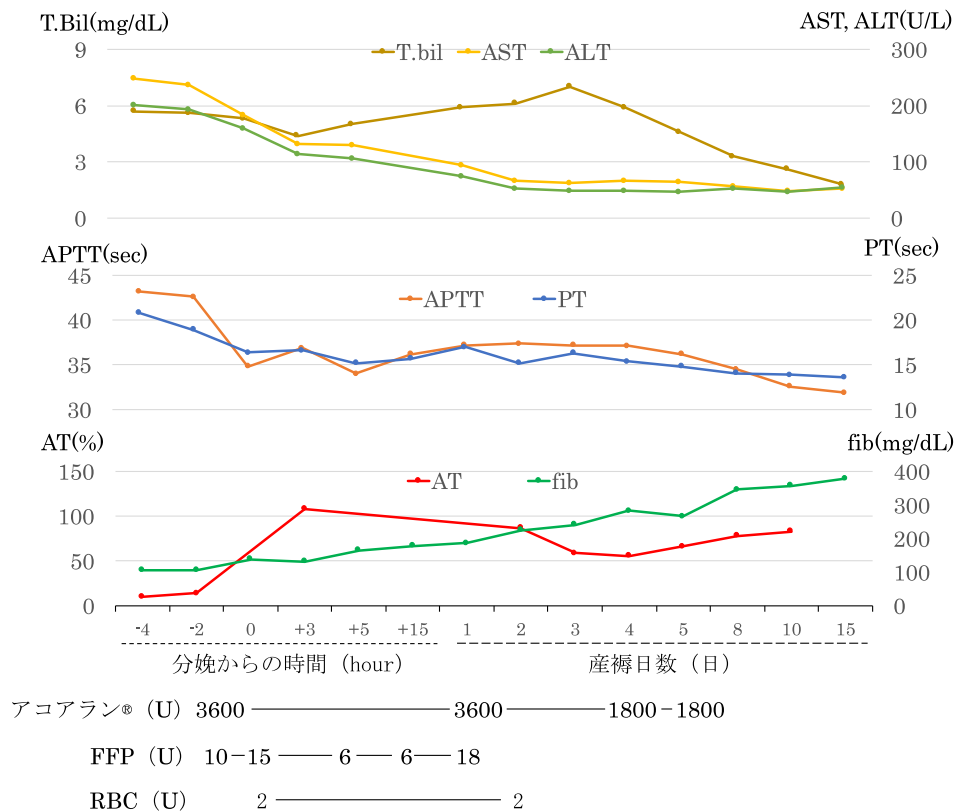


図 2 分娩前後の T.Bil、AST、ALT、APTT、PT、AT およびフィブリノゲン値の推移と輸血の投与量。分娩後、AST、ALT は速やかに低下したが、血液凝固異常の改善に 1 週間程度を要した。

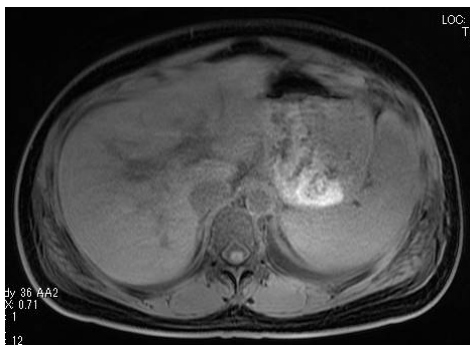


図3 腹部MRI



図4 腹部超音波断層法(a) 肝臓 (b) 肝腎コントラスト

脂肪肝の所見は明らかではなかった。

て止血困難となるリスクを考慮して施行しなかった。入院中に行われた腹部核磁気共鳴画像法(magnetic resonance imaging: MRI) (産褥1日目)、腹部超音波断層法(産褥2日目)では明らかな脂肪肝の所見は認めなかった(図3、4)。血液検査の結果からウイルス性肝炎や自己免疫性肝胆道系疾患、鉄・銅の代謝異常疾患の関与も否定的であった。産褥10日目に退院後、外来経過観察を行い、経過は順調であったため産褥5か月で終診した。

胎盤病理所見では絨毛組織は小型で syncytial knots の増加がみられた。母体面に小硬塞が多発してみられたが、脱落膜血管壁の変性や血栓は認められなかった。

(考察)

本症例は早産期前期破水のため総合病院に入院したが、その時点で自覚症状はなく、AFLPの発症は想定されていなかった。入院時に術前検査の目的で血液検査が行われ、肝機能障害、著明な血液凝固障害、腎機能障害を認めたことで臨床的 AFLP の発症が疑われ、診断に至った。過去に報告されている AFLP の症例のほとんどは倦怠感、悪心・嘔吐、黄疸、上腹部痛、昏睡など何らかの症状を呈して病院受診や血液検査の施行に至っており、本症例のように自覚症状を呈する前に血液検査の異常所見から臨床的 AFLP が判明したことは特筆すべき点である。

従来 AFLP は組織学的診断に基づき診断されてきた²⁾が、実際の診療では臨床症状や検査所見から臨床的 AFLP を鑑別することが一般的である。臨床的 AFLP の診断基準に関するコンセンサスは確立していないが、①HELLP 症候群との鑑別基準³⁾および②臨床的 AFLP の診断基準⁴⁾が知られており、本症例はいずれの基準からも臨床的 AFLP と診断される。①は AT 値および血小板数に基づいた鑑別基準(表3)であり、肝酵素、血小板数および AT 活性から HELLP 症候群と臨床的 AFLP を鑑別するものである。AFLP の血液凝固障害の特徴として AT 活性の極端な低下があり、ほとんど例外なく認められるとされる。本症例においても AT 10.1%と著明に低下していた。ICU 入室時の血液検査では血小板数 12 万/ μL 以下に低下しているため HELLP 症候群も鑑別には挙がるが、血液の溶血像や間接ビリルビン値上昇を認めず、一般的に HELLP 症候群の診断に用いられている Sibai の診断基準¹⁰⁾¹¹⁾を満たさなかった。②は Swansea の診断基準(表4)で、臨床症状、血液所見、検査所見(腹部超音波断層法、肝生検)からなる 14 項

目のうち6項目以上で臨床的 AFLP と診断される。本症例は6項目(臨床症状1項目、血液所見5項目、検査所見0項目)を満たし臨床的 AFLP と診断される。

AFLP の臨床症状として、Minakami ら³⁾は悪心・嘔吐、腹痛、倦怠感、多飲・多尿、黄疸・尿の黄染、脳症、高血圧などを挙げている。また、Knight ら⁵⁾は Swansea の診断基準により臨床的 AFLP と診断された患者の74%は分娩前に診断されており、84%は嘔吐、腹痛、多尿、脳症などの前駆症状を呈していたと報告している。本症例では陣痛発来後に嘔吐を認めたが、正常経過の妊婦においてもしばしば見られるため本症状のみで AFLP の発症を疑うことは困難であった。入院時に T.Bil 5.7 mg/dL と高ビリルビン血症があり、皮膚の黄染など黄疸症状は存在した可能性が高いが、患者が南米人で皮膚色が濃いことも影響し、注目されなかった。その他の検査として分娩後に腹部 MRI と腹部超音波断層法が行われたが、明らかな脂肪肝を示唆する所見は認めなかった。しかし AFLP は成人の脂肪肝と比較して沈着する脂肪量が少ないことから腹部超音波断層法で脂肪肝の所見を認めるのは50%程度とされ⁶⁾、画像所見で異常を認めない場合にも AFLP は否定できないと考えられる。肝生検はその施行によって肝臓からの大量出血の危険性が高いと判断したため施行しなかった。確定診断には組織学的検討が必要とされる一方で、実際には肝生検を行うことができなかったとする症例は過去にも報告されている¹²⁾¹³⁾。

AFLP における血液凝固障害は肝細胞での凝固因子の産生低下(肝機能不全)と、消費性凝固障害の両方のメカニズムから生じると考えられている⁷⁾。また、分娩後も速やかに改善せず遷延

表3 AT 活性と血小板数に基づく鑑別基準³⁾

AST 高値 (>45IU/L)、LDH 高値 (>400IU/L)

の両者を満たし、さらに以下の基準を満たす場合、HELLP 症候群あるいは臨床的急性妊娠脂肪肝を疑う

- ・血小板数 < 12 万/ μ L : HELLP 症候群
- ・AT 活性 < 60%, かつ, 血小板数 \geq 12 万/ μ L : 臨床的急性妊娠脂肪肝

本症例において該当したものに下線を示す。

表4 Swansea diagnostic criteria⁴⁾

【臨床症状】

- ・嘔吐 ・腹痛 ・多飲/多尿 ・脳症

【血液所見】

- ・高ビリルビン血症 (> 0.8 mg/dL)
- ・低血糖 (< 72 mg/dL)
- ・尿酸値上昇 (> 5.7 mg/dL)
- ・白血球増多 (> 11,000 / μ L)
- ・肝酵素上昇 (AST and ALT > 42 IU/L)
- ・高アンモニア血症 (> 27.5 μ g/dL or > 47 μ mol/L)

- ・高クレアチニン血症 (> 1.7 mg/dL)

- ・凝固異常 PT > 14 sec or APTT > 34 sec

【検査所見】

- ・超音波断層所見 :
腹水 or 肝臓高輝度所見 (bright liver)
- ・肝臓生検 : microvesicular steatosis

本症例において該当したものに下線を示す。

することが特徴であり、この点は常位胎盤早期剥離とは異なる⁷⁾。実際、経膈分娩や帝王切開での出血が少量であっても、半日～1日後に出血をきたした症例が複数報告⁸⁾⁹⁾されている。本症例は、初回血液検査評価時点ではまだ出血もなく、Hbは保たれている一方でFibやAT活性の低下が著しいことから、消費性凝固障害と肝機能不全が存在していたと考えられる。

治療および分娩管理に関して、分娩前に臨床的AFLPと診断し、総合病院Bで速やかにFFPとAT製剤の輸血が行われ、高次施設である当院へ搬送された。当院では麻酔科や新生児科と協力して手術室で経膈分娩を管理した。分娩後は血液凝固障害、高ビリルビン血症は遷延したが、頻回に血液凝固能を評価し適切に凝固因子を補充することで、分娩後出血は予防できた。最終的に血液凝固能の正常化に1週間程度を要した。以上のように発症早期からの十分な輸血、分娩と産後の全身集中管理が功を奏し、大量出血をきたすことはなかった。仮に本症例で血液検査が行われなかった場合、AFLPの発症が疑われることなく分娩に至り、大量出血をきたした可能性が高い。妊娠経過に問題がなく、自覚症状や臨床症状が乏しかったとしても、AFLPを発症し潜在的に重度の血液凝固異常をきたしている場合がある。分娩時に非凝固性出血を認めた場合にはAFLPの可能性も考慮して、血液凝固系を含む血液検査を行い、臨床的AFLPが強く疑われる場合にはFFP輸血やAT製剤の投与が可能な適切な施設での全身管理が重要である。

結論

自覚症状に先行する血液検査異常が契機となって臨床的AFLPと診断され、集学的管理により良好な分娩経過をたどった症例を経験した。

AFLPの中には臨床症状から鑑別することが困難な症例も存在する。分娩時に原因がはっきりしない非凝固性出血を認める場合にはAFLPの可能性も考慮する必要がある。AFLPでは全身管理下に凝固因子の補充を積極的に行い、分娩後に血液凝固障害が遷延する可能性についても留意することが重要である。

〈参考文献〉

1. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-576
2. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編. “CQ312 妊産褥婦にHELLP症候群・臨床的急性妊娠脂肪肝を疑ったら?”. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020. 東京: 日本産科婦人科学会, 2020; 189-192
3. Minakami H, Morikawa M, Yamada T, et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 641-649
4. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876-880
5. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008; 57: 951-956
6. 鈴木宗弘, 竹田孔明, 末廣泰子, 他. 急性妊娠性脂肪肝に尿崩症を合併した1例. *日内会誌* 2015; 104: 2407-2411
7. Nelson DB, Yost NP, Cunningham FG.

- Hemostatic dysfunction with acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 40-46
8. 橋本雄一, 玉川隆生, 齋藤利恵, 他. 集中治療で救命し得た急性妊娠脂肪肝の1症例. *日集中医誌* 2012; 19: 71-74
 9. 西川貴史, 赤松巧将, 荒武淳一, 他. 分娩後に凝固障害が遷延し大量出血した急性妊娠脂肪肝の一例. *現代産婦人科* 2018; 67: 131-135
 10. Sibai BM. Diagnosis, controversies, management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-991
 11. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, et al. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1000-1006
 12. 岩元辰篤, 塩川泰啓, 北浦淳寛, 他. 帝王切開術後に急性妊娠脂肪肝を来した1症例. *ICUとCCU* 2016; 40: 497-501
 13. Ronen J, Shaheen S, Steinberg D, et al. Acute fatty liver of pregnancy: A thorough examination of a harmful obstetrical syndrome and its counterparts. *Cureus* 2018; 10: e2164