

HELLP 症候群の取り扱い

浜松医科大学
産婦人科教授
寺尾 俊彦

はじめに

HELLP 症候群とは、1982年、Weinstein et al.が、妊娠中に hemolysis (溶血), elevated liver enzymes (肝酵素上昇), low platelets count (血小板低下) を来す29例の症例を発表し、その頭文字をとって名づけた症候群である。多くは妊娠中毒症に併発し、DIC (血管内血液凝固症候群) を合併して予後不良となり、母体死亡や児の周産期死亡を引き起こすこともある重篤な症候群である。

〔I. 症状〕

本症に最も特徴的なことはその初発症状である。突然の心窩部痛、嘔気・嘔吐、倦怠感を覚えて発症する。多くは妊娠中毒症に合併し、重症妊娠中毒症の10～15%、また、子癇と同時に発生することもあり、子癇患者の30～50%がHELLP 症候群の所見を呈する。発症時の妊娠週数は28～40週と幅広く分布している。

表1のごとく、その初発症状は心窩部痛が大部分で85～95%を占めている。その他、53%に嘔気・嘔吐、91%に倦怠感が認められる。これらの症状の現われる原因は、心窩部痛は急性胃拡張により、嘔気・嘔吐、倦怠感は肝機能障害により現われるものとも考えられる。

〔II. 検査所見〕

定義のとおり (1) 溶血 (貧血, 間接ビリルビン上昇, ハプトグロビンの低下など),

(表1) HELLP症候群の症状と検査所見

- | |
|---|
| 1) 初発症状の約90%が心窩部痛,
50%に嘔気・嘔吐, 90%に倦怠感 |
| 2) 検査成績の異常
妊娠中毒症の所見 (85%に高血圧)
間接ビリルビンの上昇
GOT, GPT, LDHの上昇
血小板数の低下, DICの所見
*検査成績で最も敏感なものはLDHの上昇と
血小板数の低下 |
| 3) 画像診断
MR angiographyにて肝動脈の攣縮
腹部単純撮影にて胃拡張の所見 |

(2) 肝酵素上昇 (GOT, GPT, LDH の上昇), (3) 血小板数の低下がみられ, 同時に DIC の所見 (FDP, TAT, PIC の上昇, フィブリノゲン低下, プロトロンビン時間の延長) がみられる. LDH は発症の早期から上昇し, かつ完全治癒までは正常値域内にはならず, また重篤度を反映するので病状の推移を評価するのに適している (表1).

重症妊娠中毒症としての所見 (収縮期血圧140mmHg 以上, 蛋白尿, 浮腫) があることも特徴的である. ことに高血圧は85%にみられる. 昇圧性物質 (エンドセリン, トロンボキサン A2) の上昇がみられる.

画像診断では MRA (MR angiography) にて肝動脈に攣縮 (segmental vasospasm) がみられる¹⁾²⁾. 分娩後なら腹腔動脈アンギオグラフィーでこれを証明することができる. また, 腹部単純撮影にて胃拡張の所見がみられる.

〔Ⅲ. 病態〕

HELLP 症候群の病態は多様であるが, その本態は肝動脈の攣縮と微細血管障害性溶血性貧血 (MHA) である. MHA に分類される疾患としては表2のように1) TTP, 2) HUS, 3) HELLP 症候群がある. いずれも血小板減少や溶血性貧血をとともなうが, 障害部位がそれぞれ中枢神経系, 腎臓, 肝臓と異なっている. HELLP 症候群において, この微細血管障害 (microangiopathy) が先に起こり, その結果, 肝動脈の太い血管の攣縮が惹起されるのか, あるいはその逆かはまだわかっていない.

(表2) 微細血管障害性溶血性貧血 (MHA)
Microangiopathic Hemolytic Anemia

<p>1) 血栓性血小板減少性紫斑病, TTP thrombotic thrombocytopenic purpura 主に中枢神経系 (精神神経障害, 血小板減少, 溶血性貧血)</p>
<p>2) 溶血性尿毒症症候群, HUS hemolytic uremic syndrome 主に腎臓 (腎障害, 血小板減少, 溶血性貧血)</p>
<p>3) HELLP 症候群 HELLP syndrome 主に肝臓 (肝障害, 血小板減少, 溶血性貧血)</p>

われわれは本症の病態が肝動脈の攣縮ではないかと考え, 腹腔動脈アンギオグラフィーを行ったところ, 肝動脈に著明な攣縮を認めた. また帝王切開により児を娩出させた際に肝生検を行ったところ, 肝動脈を含むグリソン鞘の部分および周囲に出血, 梗塞像が認められ, さらにジヌソイド内にフィブリン沈着が認められた. これは微細血管障害によるものである. 一方, 術後に行った胃内視鏡によって胃および食道粘膜に著明な浮腫が認められたことから, 本症では腹腔動脈などに広範囲の血管攣縮や血流異常が存在すると推定される.

HELLP 症候群において血中エンドセリン濃度を測定すると高値であることが知られている. また, カテコラミン値も高い. 自験例においてもエンドセリンの高値が認められた¹⁾. そこでエンドセリンと本症との関係を明らかにするために家兎腹腔動脈にエンドセリンを注射したところ, 家兎に HELLP 症候群と全く同様の病態を起こさせることができ

た³⁾。また、エンドセリン投与により微小循環に血栓ができることがわかった³⁾。また逆に、何らかの機序で血液凝固系が活性化されるとエンドセリンなどの血管収縮物質が産生される。血液凝固活性化の過程で thrombin が生成されると、thrombin は血管内皮の thrombin receptor に作用してエンドセリンなどの血管収縮物質を産生させる。

一方、腹腔神経節を刺激すると、HELLP 症候群と全く同様の所見を引き起こすことができる。妊娠子宮による腹腔神経節に対する圧迫刺激が慢性的な虚血性変化を血管内皮細胞に与え、その結果、血管内皮を障害する可能性がある。われわれは門脈系血管の先天性血管走行異常（左腎静脈血流の鬱滞、圧亢進と拡張をともなうような血管走行異常、その結果、左腎静脈の直下にある腹腔神経節を慢性的に刺激）があるために、妊娠20週という早期から重症妊娠中毒症が発症した4例を経験し報告した。

Reilly は腹腔神経節を微量なエンドトキシンで刺激すると、急性胃拡張、血圧上昇など交感神経系興奮が起こることを証明し、Reilly 現象（自律神経過剰刺激症候群）として知られている。Reilly は大内臓神経、腹腔神経節、咽頭粘膜、静脈内壁などの過剰刺激実験を繰り返し、胃腸のみでなく心、肺、肝、脾、腎にみられる病理組織的变化を追求し、つぎのごとき結論に達した。“末梢であれ、中枢であれ、自律神経系のどこかに強烈な、または弱くても持続的な刺激が作用すると病的な自律神経反射を起こし、血管運動性擾乱あるいは平滑筋の緊張や運動の異常による器質病変を惹起する。自律神経過剰興奮時に現われる根本的な変化は毛細血管静脈系の異常な拡張と漏出性出血であり、個々の臓器をみると、肝では Kupffer 細胞など細網内皮細胞の腫脹と網状変性が特徴的であり、小血管では内皮細胞の腫大、腸管ではびらん性出血、潰瘍、Peyer 板の腫脹、肺では鬱血、浮腫、心では心筋梗塞、腎では血尿、蛋白尿時に腎炎様の糸球体変化がみられる。”このようにHELLP 症候群は Reilly 現象と極めて類似した反応である。

腹腔神経節が刺激されると、交感神経系が興奮し、アドレナリン、ノルアドレナリンを介して胃腸に対しては筋肉を弛緩させ、括約筋を収縮させる。その結果、胃拡張が起こる。また、交感神経系が興奮すると、胆嚢を弛緩させたり、副腎髄質を興奮させカテコラミン（アドレナリン、ノルアドレナリン）分泌を高めたりする。その結果、動脈や静脈が収縮する。また、骨格筋のカテコラミンはサイクリック AMP を介してグリコーゲン分解ならびに乳酸形成を行う酵素を活性化する。また、脂肪分解も起こる。過剰な乳酸形成に対しては乳酸脱水素酵素（LDH）の動員により対応するため、本症では LDH が高値となる。

重症妊娠中毒症にみられる血管攣縮が肝動脈支配域に起こるとHELLP 症候群になり、脳動脈に起こると子癇に、子宮動脈では胎児胎盤機能不全に、腎動脈では蛋白尿が出現すると考えられる。何故このような血管に選択的に起こるのかわからないが、いずれにしても妊娠中毒症にみられるこれら一連の病態を vasospastic syndrome of pregnancy, 妊娠時血管攣縮症候群と総称することができるのではないだろうか。これらは単独でも起こるし、二者以上が同時に起こることもある。

〔Ⅳ. 治療〕

原因疾患の排除、すなわち妊娠の中絶が大切である。表3の方針で行う。

降圧剤、血管拡張剤を使用し、同時にDICの治療、肝庇護を行う。

注意すべきことは副交感神経遮断剤（コリン遮断剤）（例えば硫酸アトロピン、ダクチル[®]、ブスコパン[®]、ロートエキス[®]など、またファイナリン[®]、メサフィリン[®]、コランチル[®]などの副交感神経遮断剤の入った胃腸薬）の使用は禁忌であり、使用により胃拡張がますます増悪する。

(表3) HELLP症候群の治療

1) 分娩前なら“delay, or delivery”の判断が必要であるが、原則的にはdelivery (帝王切開)
2) 胎児肺成熟の促進 (妊娠24~34週の場合): 副腎皮質ホルモン注射 betamethasoneまたはdexamethasone: 10mg12時間ごと
3) 血管の拡張促進: 硫酸マグネシウム静脈注射 (初回4g, 以後1~2g/hrを維持量) または硝酸イソソルビド貼付薬 (フランドルテープ®40mg/日など) ニトログリセリン (ミリスロール®) の貼付または点滴静注
4) 血管拡張性降圧剤: 塩酸ヒドララジン (アプレゾリン®30~40mg/日)
5) DICの治療 ミラクリット®5万単位静脈注射 またはAT-Ⅲ製剤1,500単位静脈注射 またはエフオーワイ®30mg/kg/日, 持続点滴静注 またはフサン®0.2mg/kg/hr, 持続点滴静注
6) 肝庇護: ビタミンB群, C
7) *注意: 副交感神経遮断剤 (コリン遮断剤): 例えば硫酸アトロピン, タクチル®, プスコパン®などは禁忌 また, tocolysisは原則として禁忌

〔V. 予後〕

タイミングを失することなく原因を排除すれば、予後は良好であるが、死亡例も1.49%にみられる。子癇と同時に発症する例は重篤な経過をたどる。続発症としてはMOF (多臓器機能不全), RDS (呼吸窮迫症候群), 腎不全, 敗血症などがある。

児の予後も悪く、10.9%に周産期死亡がみられる。

《参考文献》

- 1) 寺尾俊彦, 中島 彰, 金山尚裕, 小林 浩, ハリム・アブドゥール, 高橋元一郎.
HELLP 症候群. 産婦人科の実際 1992; 41: 1373—1379
- 2) Matsuda Y, Kodama Y, Maeda Y, Hatae M, Terao T. Pregnancy complicated by liver dysfunction: Possible pathogenesis of vasospasm. Obstetrics & Gynecology 1994; 84: 678—679
- 3) Halim A, Kanayama N, Maehara K, Terao T. HELLP Syndrome-Like Biochemical Parameters obtained with Endothelin-1 Injections in Rabbits. Gynecologic and Obstetric Investigation 1993; 35: 193—198