

# HELLP 症候群の母体血管内皮機能から見た病態論的考察

—Nitric oxide 基質としての血中 arginine 値、および血中 cGMP 値、thrombomodulin 値の検討—

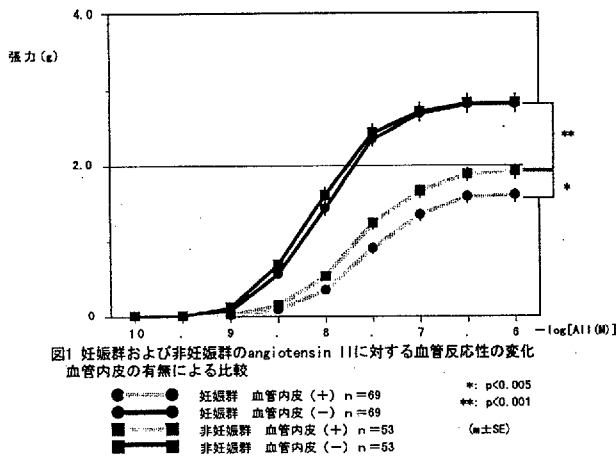
日 高 敦 夫、中 本 収

目的：HELLP 症候群と重症妊娠中毒症の病態論的差異の解明

HELLP 症候群は、1982年 Weinsteinらによって報告された肝細胞酵素の上昇と溶血、血小板減少を伴う妊娠中の疾患<sup>1)</sup>で、放置すれば母児予後に極めて重篤な障害をもたらすことが知られている。その病態はなお明らかではないが、典型的な症例では重症妊娠中毒症を伴うことが多く重症妊娠中毒症との関連性が示唆され、とりわけ FDP、D-dimer の上昇や antithrombin III (AT-III) の低下を伴うなど凝固線溶系の異常をみる<sup>2)</sup>ことから重症妊娠中毒症と同一スペクトラムの病態であるとも考えられる。

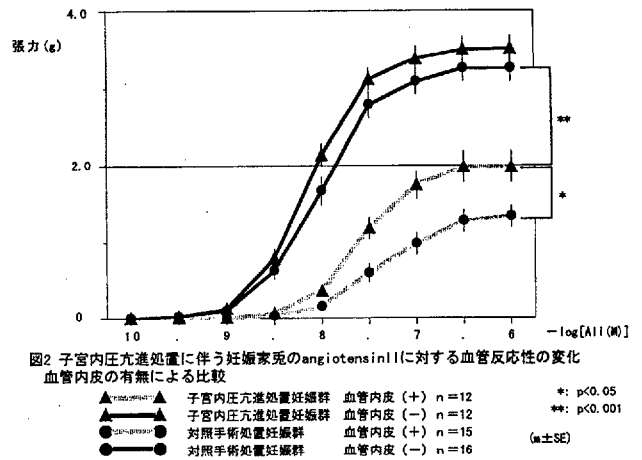
なお重症妊娠中毒症自体の病態も未だ明らかではないが、近年その基本病態に血管内皮障害、とりわけ内皮由来の弛緩性因子である nitric oxide (NO) の関与が示唆されている。

本班員らも妊娠家兎の総腸骨動脈摘出輪状切片を用い angiotensin II (A-II) に対する血管反応性を検討したところ、妊娠時の血管が血管内皮の存在に依存して非妊娠時の血管に比し有意に血管反応性の鈍化を認めた (図1)<sup>3)</sup>。さらに妊娠中毒



症モデルとして用いた慢性的子宮内圧亢進処置を行った妊娠家兎の血管でもこのような血管内皮に依存した血管反応性の鈍化は消失していることを

明らかとした (図2)<sup>4)</sup>。またこのように生理的な妊娠時の血管内皮の存在下での血管反応性の鈍化は、NO の産生阻害剤である N-methyl-L-arginine を添加することでも消失することも認められた<sup>5)</sup>。



そこでHELLP 症候群の母体血管壁の NO の動態を中心とした内皮機能を重症妊娠中毒症病態と比較検討することによって、本症候群の血管レン縮を中心とした病態の解明と、さらにより的確な診断法と治療法の確立に寄与せんとした。

ところで血管内皮で産生される NO は速やかに代謝されるため摘出切片を用いた実験系ではその変化を捉えることはできても、ヒト妊婦での病態を把握するにはこのような実験的方法には難がある。一方、血液学的検討では臨床的に容易であるが、全身血中から血管壁局所の NO そのものの変化を捉えることは困難である。そこで今回の検討では NO の precursor である L-arginine とその代謝物の L-citrulline に注目し妊娠中毒症病態とHELLP 症候群病態との血中濃度を比較検討し<sup>6)</sup>、さらに NO の血管平滑筋での second messenger である cGMP の動態も検討した。また PGI<sub>2</sub> の second messenger である cAMP、そして血管内皮障害の指標としての thrombomodulin についても検討を行った。

方法：

正常妊娠群 (12から22週未満:2症例、22から28週未満:8症例、28から34週未満:10症例、34から40週未満:9症例)、妊娠中毒症症例、およびHELLP症候群症例の空腹時の血中 arginine 値 (HPLC法)、citrulline 値 (HPLC法)、cGMP 値 (RIA DCC法)、cAMP 値 (RIA DCC法)、thrombomoduline 値 (EIA法) を肘静脈から採血し測定した。妊娠中毒症群は混合型h (mixed h群): 3症例、純粋型hpまたはhP (pure hp群): 5症例、混合型HP (mixed HP群): 6症例、純粋型HP (pure HP群; severe preeclampsia): 10症例であった。またHELLP群はいずれも重症妊娠中毒症を伴っていたが6症例は母児の予後は良好であったが (live HELLP群)、1症例は急激で重篤な経過をたどり児は救命できたが母体は帝王切開後2時間で死亡にいたった (dead HELLP群)。肝細胞酵素の上昇を認めた症例 (EL群) は6症例を検討したが重症妊娠中毒症は伴っていなかった。

統計学的検討はANOVAを用い $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

結果：

1. 血中 arginine、citrulline 値の妊娠中毒症とHELLP症候群の変化 (図3)

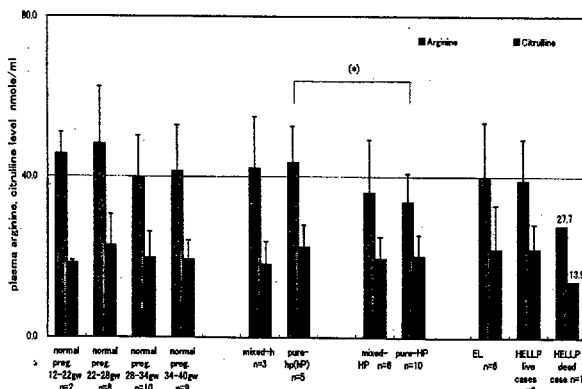


図3 妊娠中毒症とHELLP症候群における血中arginine,citrulline濃度 mean±SD (\*) $p < 0.1$

正常妊娠では血中 arginine 値は漸減傾向を示したが血中 citrulline 値は変化を認めなかった。妊娠中毒症群では、HP typeで血中 arginine 値の低下傾向を認め pure HP群で明らかであった。血中 citrulline 値に変化を認めなかった。一方

live HELLP群では血中 arginine 値と正常妊娠群との差を認めなかったが、dead HELLP群では pure HPと同様に血中 arginine 値の低値を示した。

2. 血中cGMP値の妊娠中毒症とHELLP症候群の変化 (図4)

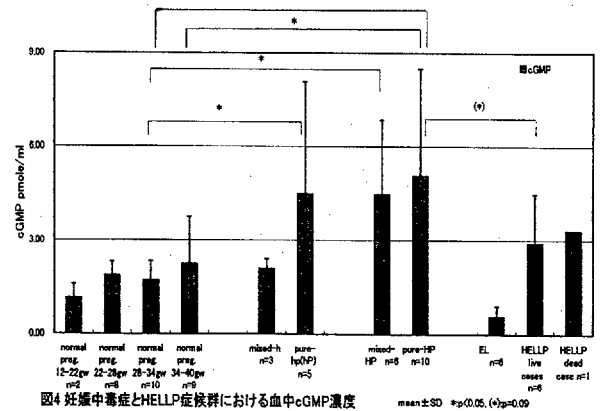


図4 妊娠中毒症とHELLP症候群における血中cGMP濃度 mean±SD \* $p < 0.05$ , (\*) $p < 0.001$

正常妊娠経過ではわずかに漸増傾向を示したが有意な差ではなかった。pure hp群、pure HP群、mixed HP群は正常妊娠群に比し高値を認めた。一方live HELLP群、dead HELLP群ともに妊娠中毒症群ほどの高値は示さなかった。

3. 血中cAMP値の妊娠中毒症とHELLP症候群の変化 (図5)

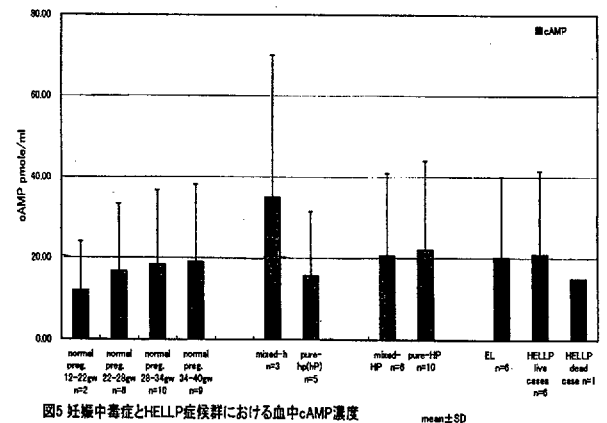


図5 妊娠中毒症とHELLP症候群における血中cAMP濃度 mean±SD

正常妊娠経過ではcGMP値と同様にわずかに漸増傾向を示した。妊娠中毒症群、HELLP群は正常妊娠群と明らかな差を認めなかった。

4. 血中 thrombomoduline 値の妊娠中毒症とHELLP症候群の変化 (図6)

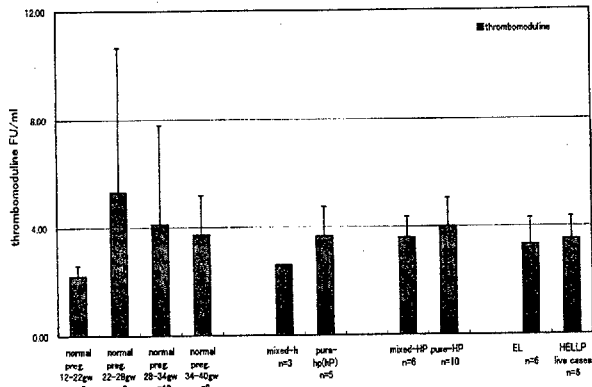


図6 妊娠中毒症とHELLP症候群における血中thrombomodulin濃度 mean±SD

正常妊娠経過では一定の傾向は認めなかった。妊娠中毒症群、HELLP群においても必ずしも正常妊娠群に比し高値をとることはなく差は認められなかった。

## 考察

妊娠時においては母体血管壁は弛緩反応を示す。このことは母体循環血液量が増加するにもかかわらず、少なくとも妊娠中期までは母体血圧は低下傾向を示すことから明らかである。本班員らは、家兎を用いた孤立血管の実験系の検討からこのような血管壁の弛緩性変化が、血管内皮の存在によって発現されており、妊娠中毒症ではこの血管内皮の機能的低下が血管壁収縮性の亢進を惹起し妊娠中毒症病態の顕在化をもたらす可能性があることを明らかとしてきた(図1、2)<sup>3) 4)</sup>。そしてこの血管内皮機能のうちNO産生が重要な役割を果たしていることも報告し、妊娠中毒症病態の発現にNO産生機能が大きく関わっていることを実験的に明らかとした<sup>5)</sup>。

今回の検討でヒト妊婦における血管内皮機能を反映するNO動態の関連物質を末梢血液で測定した結果、特にpure HP群(=severe preeclampsia)で、正常妊娠群に比し血中arginine値の低下とcGMP値の増加が認められた。なおpure hp群との比較でも血中arginine値の低下が認められた。一方、live HELLP群では重症妊娠中毒症を合併していたのにも関わらずむしろ血中arginine値、cGMP値は正常妊娠群に近い値を示した。

この様にpure HP群でcGMP値が高値を示したが、cGMPはANPやBNP(さらには血管内皮

で産生されるCNP)によっても産生されており、こうした血中cGMP値の増加は血管内皮機能障害によるNO産生低下に対するANPやBNPの代償的産生亢進によるものと考えられる。つまり、小数例の検討であるがpure HP群のうち2症例のANP  $39.0 \pm 33.0$  pg/ml、BNP  $222.5 \pm 167.5$  pg/mlを呈し、特にBNPで高値を示している。一方3症例のlive HELLP群でもANP  $48.3 \pm 27.21$  pg/ml、BNP  $99.0 \pm 37.00$  pg/mlといずれも高値を示し両peptideの代償的産生亢進が重症妊娠中毒症例同様に考えられる。

なおpureHP群に血中arginine値が低値を示したことは子宮胎盤循環系やその近傍の循環系のNO産生の代償的産生亢進が示唆され、これがまた血中cGMP値にも反映しているものと考えられる。すなわち子宮胎盤循環やその近傍以外の循環系の血管内皮では重症妊娠中毒症例であっても多少代償的な機能亢進が残されている可能性が示唆される。

HELLP症候群ではこのような血中arginine値やcGMP値の変化が重症妊娠中毒症を合併しているのにも関わらず認められないことは、HELLP症候群の病態が肝細胞酵素の上昇やmicroangiopathic hemolysisが強く生じ凝固線溶系異常を伴っていることから、全身レベルとしても重症妊娠中毒症例よりも血管内皮機能障害の程度が強い病態であり、血管内皮の生理的代償機能がより乏しくなっていることが示唆される。

cAMP値が妊娠中毒症群やHELLP群で変化が見られなかったことは少なくともこれらの病態でprostaglandinsがNO動態ほどには影響されていないことが考えられる。

Thrombomodulin値も今回の検討では必ずしも重症妊娠中毒症やHELLP症候群において高値をとることはなかった。全身レベルで見たとき(末梢血の採血)には、局所の血管内皮機能障害があったとしても、妊娠中毒症やHELLP症候群の病態把握にはあまり有用ではないのかもしれない。

そしてdead caseのMOF(multiple organ failure)に到ったHELLP症候群の1症例(重症妊娠中毒症合併)は血中arginine値はpure HP群

と同じく低値を示したが、血中cGMP値も低値を示した。すなわち全身の広範な血管内皮障害の結果によるものと考察される（直接死因は急激で高度な換気不全を呈し、臨床的に肺塞栓症と考えられた。剖検は家族により拒否されている）。

#### まとめ

以上の考察から、重症妊娠中毒症病態であってもcGMP産生亢進が示され、その背景としてANPやBNPの代償的産生亢進のほか、子宮胎盤循環やその近傍以外の全身レベルの血管内皮機能の代償的亢進機序が存在することが伺われる。しかしHELLP症候群では全身レベルでの代償機構が破綻し重篤な病態に至る可能性が示される。

一方、臨床的にはこのHELLP症候群病態の発症と進行は速やかである事は血小板数の経時的変化の検討からも時間単位で変動することが明らかである。従って、産科取り扱い施設では、24時間体制のCBC、肝機能、FDP、AT-Ⅲ値の測定機能が必須であることが必須である事は言うに及ばず、さらに本病態の疑われるとき、そして病態の発症時においても本検討で行ったような血中arginine値、cGMP値のみならずANP、BNP、(CNP)、PGI<sub>2</sub>などの血管内皮機能に関連する諸検査を実施することは病態の進行把握にとって有用と思われる。

しかしながら現時点ではこうした血管内皮機能に関連する物質の測定を行ってもその結果を速やかに臨床に反映する事は困難である。またHELLP症候群自体の発症頻度が少なく臨床経過が急激であるためこれらの検査が十分に施行され

にくい事もHELLP症候群病態の解明を遅らせている一因である。今後更なる検査法の改良と簡素化が望まれるとともに、母体救命のための重症妊娠中毒症例、HELLP症候群症例の系統的な集積事業が今後とも求められる。

#### 文献

1. Weinstein, L : Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count : a severe consequence of hypertension. Am. J. Obstet. Gynecol., 1982, 142 : 159-67
2. 日高敦夫, 中本 収 : HELLP症候群. Perinatal Care. 1991, 10 : 178-187
3. 日高敦夫, 中本 収, 北中孝司, 友田昭二, 須川 信 : 血管内膜細胞が果たす Angiotensin II 血管不応性への役割—妊娠家兎及び非妊娠家兎との比較検討—. 日産婦誌1991 ; 43 : 138-144
4. 日高 敦夫 : 妊娠中毒症—その病態論的アプローチ—, 母児循環動態に関する基礎的臨床的研究. 日産婦誌1988 ; 40 : 1010-1020
5. 中本 収, 日高敦夫 : Angiotensin II に対する血管不応性における endothelium - derived nitric oxide 及び prostaglandins の関与—妊娠と非妊娠家兎での比較検討—. 日産婦誌1992 ; 44 : 1149-1156
6. 中本 収, 周藤 雄二, 日高 敦夫ほか : 妊娠中毒症例における血漿 arginine 濃度に関する検討. 日本妊娠中毒症学会雑誌1995 ; 3 : 200-201



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### まとめ

以上の考察から、重症妊娠中毒症病態であっても cGMP 産生亢進が示され、その背景として ANP や BNP の代償的産生亢進のほか、子宮胎盤循環やその近傍以外の全身レベルの血管内皮機能の代償的亢進機序が存在することが伺われる。しかし HELLP 症候群では全身レベルでの代償機構が破綻し重篤な病態に至る可能性が示される。

一方、臨床的にはこの HELLP 症候群病態の発症と進行は速やかである事は血小板数の経時的変化の検討からも時間単位で変動することが明らかである。従って、産科取り扱い施設では、24 時間体制の CBC、肝機能、FDP、AT- 値の測定機能が必須であることが必須である事は言うに及ばず、さらに本病態の疑われるとき、そして病態の発症時においても本検討で行ったような血中 arginine 値、cGMP 値のみならず ANP、BNP、(CNP)、PGI<sub>2</sub> などの血管内皮機能に関連する諸検査を実施することは病態の進行把握にとって有用と思われる。

しかしながら現時点ではこうした血管内皮機能に関連する物質の測定を行ってもその結果を速やかに臨床に反映する事は困難である。また HELLP 症候群自体の発症頻度が少なく臨床経過が急激であるためこれらの検査が十分に施行されにくい事も HELLP 症候群病態の解明を遅らせている一因である。今後更なる検査法の改良と簡素化が望まれるとともに、母体救命のための重症妊娠中毒症例、HELLP 症候群症例の系統的な集積事業が今後とも求められる。