HELLP症候群の予知とその対策
—非妊娠中毒症妊婦とHELLP症候群 II —

佐藤　郁夫、水上　尚典、泉　　章夫

【要約】

非妊娠中毒症妊婦のHELLP症候群の発生頻度は明らかではない。この度、妊娠で誘発された低AT-Ⅲ血症ならびに低血小板血症の出現頻度の検討を行った。

双胎では非妊娠中毒症妊婦の15％が分娩前に①AT-Ⅲ活性低下（<65％）または②血小板減少（<10×10⁴）を示した。また症例の50％以上で同時またはその後の検査でGOTの上昇を認めた。一方単胎の妊娠中毒症妊婦では5％に上記のAT-Ⅲ活性低下または血小板減少を認め、これらの症例の50％以上にGOTの上昇を認めた。しかし単胎の非妊娠中毒症妊婦のそれらの発現率は不明である。

以上より、非妊娠中毒症妊婦でHELLP症候群を発症するハイリスク妊婦の早期発見には、AT-Ⅲ活性と血小板数のチェックを行うことが有用であると考える。

スクリーニングとして一度行うのであれば、単胎、双胎ともに妊娠33週が好ましい。その結果、①AT-Ⅲ<80％または血小板<15×10⁴では週1回のチェック、②AT-Ⅲ<70％または血小板<12×10⁴では週2回のチェックを行い、分娩時期を検討する。③AT-Ⅲ<60％または血小板<10×10⁴では急速遂娩を考える。

【研究目的】

妊娠中毒症を伴わないHELLP症候群を発症するハイリスク妊婦の早期発見のために、妊娠のどの時期に血小板数とAT-Ⅲ活性を検査するかの検討を行った。

【研究方法】

1）単胎非妊娠中毒症群：

1992年から1995年の4年間の当院分娩症例に、妊娠初期、18週～21週、28週～30週、分娩前3日以内に血小板数を測定し、妊娠中毒症を認めなかった637例（単胎）に対して血小板数の変化をみた。

2）多胎非妊娠中毒症群：

(1) 1990年1月～1994年12月の5年間に当院で32週以後分娩した単胎ならびに双胎、各々、3,624例と157例、ならびにこの期間に30週以後分娩した品胎6例を対象とした。

(2) 1990年1月～1994年5月までの双胎136例と1974年～1994年12月までの品胎15例を対象に多胎例の母体合併症発現頻度や双胎における週数別血液異常出現頻度などについて検討した。

【結果】

1）単胎非妊娠中毒症群：

図1[1]は妊娠経過中に妊娠中毒症を発症しなかった単胎の症例592例の妊娠13週以前から37週までの血小板数の変化をみたものである。妊娠37週の時点で血小板が15×10⁴未満の症例が22例に認められた。これら22症例の妊娠13週未満での血小板数は15.1×10⁴～20.7×10⁴に7例、20.8×10⁴～23.1×10⁴に8例、23.2×10⁴～25.1×10⁴に3例、25.2×10⁴～27.6×10⁴に2例、27.7×10⁴～31.3×10⁴に1例、31.4×10⁴～56.6×10⁴に1例であった。

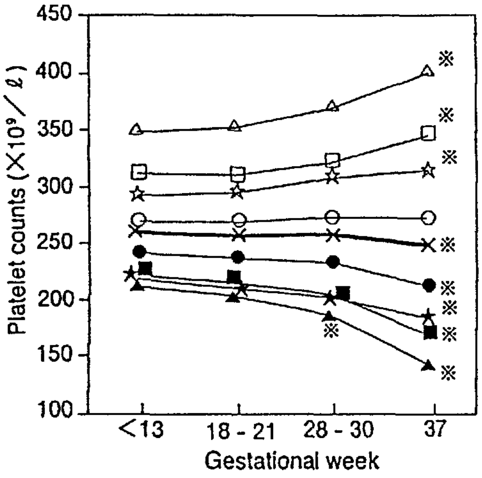

図1　単胎（合併症なし）592症例の血小板数推移

その後45症例が追加され総数637例中24例(3.8％)で、妊娠37週もしくは分娩前3日以内(37週未満の分娩)に15×10⁴未満となった。

この24例中5例が分娩前後（perinatal）にGOTの上昇をみた。これら5例はHELLP症候群と考えられる（表1)。HELLP症候群は、37週以後で3例、33週と34週で発現した。

表1　Characteristics 5 women with both gestational thrombocytopenia and peinatal AST elevation

Case No.	Age (yr)	Parity	Duration of gestation (week)	Antenatal platelet counts (X10⁹/L) <13 wk	Antenatal platelet counts (X10⁹/L) lowest*	Antithrombin-III activity (%)*	AST (IU/L)	LDH (IU/L)	Indication for cesarean section	Birth weight (g) and fetal sex
1	33	1	37	218	116 (0)	60 (-2)	35 (0)	342 (-1)	HELLP sx.	2902, female
2	32	0	40	236	55 (0)	84 (0)	69 (0)	551 (+1)	HELLP sx.	2495, male
3	24	0	41	159	80 (0)	72 (0)	62 (1)	727 (+2)	arrest of labor	3194, female
4	22	0	33	184	141 (0)	N.A.	35 (1)	799 (-1)	breech, PROM	2028, male
5	29	0	34	270	115 (-1)	63 (-1)	47 (0)	568 (1)	HELLP sx.	2290, male

* The lowest antenatal value
Numbers in parentheses represent the days from delivery when variables were determined
LDH, lactate dehydrogenase; N.A., not assessed; PROM, premature rupture of membranes

したがって、妊娠中毒症を認めないでHELLP症候群が発症した頻度は5／637(0.78％)となる。

2) 多胎非妊娠中毒症群：

(1)単胎妊娠3,624例中351例（9.7％）が妊娠中毒症を合併した。双胎は44／157（28％)、三胎は2／6（33％）に中毒症を合併した（表2)[2]。中

表2　Incidence of pregnancy-induced low AT-III activity/thrombocytopenia

	Total number of women	Preeclampsia (+) low AT-III	Preeclampsia (+) thrombo-cytopenia	Preeclampsia (+) total	Preeclampsia (−) low AT-III	Preeclampsia (−) thrombo-cytopenia	Preeclampsia (−) total
Singleton (≧32w)	3,624	10/351 (2.8%)	8/351 (2.3%)	18/351 (5.1%)	3/3,273* (?)	2/3,273* (?)	5/3,273* (?)
Twin (≧32w)	157	4/44 (9.1%)	2/44 (4.5%)	6/44 (14%)	12/113 (11%)	3/113 (2.7%)	15/113 (13%)
Triplet (≧30w)	6	1/2 (50%)	0/2 (0.0%)	1/2 (50%)	1/4 (25%)	1/4 (25%)	2/4 (50%)

* More than 70% of women free from preeclampsia were not determined for AT-III activity/platelet counts at near delivery antenatally. The actual incidence is remained to be studied.

毒症合併妊婦中pregnancy-induced low AT-Ⅲ activity／thrombocytopeniaを合併した婦人は単胎18／351（5.1％)、双胎6／44（14％)、三胎1／2（50％）と胎児数増加につれ合併頻度も上昇した。(AT-Ⅲ＜65％と血小板＜10×10⁴をともに合併した双胎妊娠1例はthrombocytopenia群に振り分けた)。一方、非中毒症妊婦中でのpregnancy-induced low AT-Ⅲ activity／thrombocytopenia出現頻度は双胎、三胎で各々15／113（13％)、2／4（50％）と中毒症合併夫人群のそれと全く同等であった。

非中毒症妊婦中、pregnancy-induced low AT-Ⅲ activity／thrombocytopeniaを合併した22名についてそれらの発現時期ならびに分娩前後の血清GOT値を検討した（表3)。中毒症が存在しなくともこれらpregnancy-induced low AT-Ⅲ activity／thrombocytopenia合併婦人は過半数の症例で分娩前後の肝機能異常を合併することが示されている。いずれの症例においてもAT-Ⅲ活性／血小板数の低下がGOT高値出現に先行していた。また、high-orderの多胎になるにつれ合併週数が早いことが示されている。

表3　Peripartum liver function in nonpreeclamptic women with pregnancy-induced low AT-III activity/thrombocytopenia

	Total number of women	Gestational * week	Peripartum GOT (IU/l) # Mean±SO (range)	Peripartum GOT (IU/l) # Incidence of elevated GOT (>30 IU/l)
Singleton	5	37.4±2.7 (34−41)	45±40 (8−110)	3/5 (60%)
Twin	15	34.9±1.5 a) (33−37)	68±80 (11−282)	9/15 (60%)
Triplet	2	31.0±1.4 b) (30, 32)	106±128 (15, 196)	1/2 (50%)

* gestational week at which AT-III (<65%) or thrombocytopenia (<100x10⁹/l) was initially observed.
# the highest GOT values determined -5 to 2 days from delivery.
a) P<0.01 vs singleton, b) p<0.01 vs twin and p<0.05 vs singlton.

(2)多胎の母体合併症を表4に示した。品胎では双胎に比して妊娠中毒症、低AT-Ⅲ血症ならびに血小板減少の出現頻度が高い。

表4　多胎例の母体合併症発現頻度（自治医大）

	妊娠中毒症	低AT-Ⅲ a)	血小板減少症 b)
双胎 (n=136 c))	37/136 (27%)	15/125 d) (12%)	4/125 d) (3.2%)
品胎 (n=15 e))	6/15 (40%)	2/5 f) (40%)	1/5 f) (20%)

a) 活性値65％未満
b) ＜10×10⁴/dl
c) 1990年1月～1994年5月間の総双胎数
d) 30週以降分娩となった双胎数
e) 1974年～1994年12月間の品胎数
f) 1990年1月～1994年12月間の品胎6例中30週以降分娩となった品胎数

次に、双胎において33週以降、19例（血小板減

少症4例と低AT-Ⅲ血症15例）の検査値異常例を認めたが、出現時期は表5に示すように33週5例、34週3例、35週3例、36週6例ならびに37週以降2例であった。またこれらの異常値を示した19例中妊娠中毒症も合併したのは5例（26％）で当院双胎に中毒症合併症率27％（表4）と同等であった。これは、これらの血液異常が妊娠中毒症に依存していないことを意味している。肝機能異常を示した症例は11例（58％）で、詳細を表6に示す。

表5　双胎における週数別血液異常出現頻度（自治医大）

	32	33	34	35	36	≧37
n週以降の総分娩数 (Tn)	120	115	110	94	77	45
n週で発見された血液異常例数* (An)	0	5	3	3	6	2
n週での予想される血液異常出現頻度 (An-1+An／Tn+An-1)#	0/120 (0.0%)	5/115 (4.3%)	8/115 (7.0%)	6/97 (6.2%)	9/80 (11%)	8/51 (16%)

*，低血小板症（<10×10⁴/μl）or 低AT-Ⅲ血症（<65%）
#，n週で血液異常が出現し，n+1週で何らかの原因で分娩となると仮定した場合の出現頻度。
32週 vs 34週（p<0.01），32週 vs 35週（p<0.025），32週 vs 36週（p<0.001），
32週 vs 37週（p<0.001），33週 vs 37週（p<0.05）間に出現頻度に有意差が認められた。
週数を経るにしたがって異常出現頻度が上昇することを意味している。

表6　異常検査値を示した19例（自治医大）

	血小板数（×10⁴/μl） Mean±SD (range)	AT-Ⅲ活性（%） Mean±SD (range)	GOT/GPT（IU/l）* Mean±SD (range)	GOT異常出現頻度
血小板減少症 (n=4)	9.4±0.5 (8.7～9.9)	65±10% (51～75%)	90±128／57±88 (13-282) (7-189)	2/4（50%）
低AT-Ⅲ血症 (n=15)	18.0±4.7 (11.7～27.4)	60±4% (53～64%)	37±20／23±15 (13-94) (6-48)	9/15（60%）

*当院における正常値は30以下

両群とも血小板、AT-Ⅲ活性値ならびにGOT／GPT値は残りの双胎例に比して有意な低値／高値を示しており、両群が本質的に同一群であることを示唆している。品胎では表4に示すように5症例中3例が検査値異常を示した。それらの出現時期は、30週、32週、ならびに33週で双胎に比し早期に出現している。3例中2例は肝機能異常も合併しており、完全なHELLP症候群であった。

【考察】

著者等はこの度の種々の症例群の検討から非妊娠中毒症妊産婦の中にも中毒症合併症妊産婦と同様にpregnancy-induced low AT-Ⅲ／thrombocytopeniaを合併する症例が存在しHELLP症候群にまで発展することを明らかにした。

Weiner et al.[3]はunexplained AT-Ⅲ activity ≦70％を正常単胎妊娠74例中6例（8.1％）に認めているし、unexplained platelet counts ≦13.5×10^4を4.1％に認めたと報告している。今後検討されるべき課題であろう。

この度当院で経験した多胎の母体合併症の検討の結果、妊娠中毒症、低AT-Ⅲ血症ならびに血小板減少の出現頻度は単胎より双胎、双胎より品胎、胎児数が増加するにつれて高いことが明らかとなった。

また双胎における週数別血液異常出現頻度についてみると、32週までは血液の異常は認められないが、33週以後に異常所見を呈することはHELLP症候群の発症を予知するために検査時期を決定という点で重要である。以上の検討結果から、今回の課題である非妊娠中毒症例のHELLP症候群の発症を予知するための検査項目ならびに実施時期は以下の如くなる。

検査項目は血小板数とAT-Ⅲ活性検査。検査時期は単胎、双胎妊婦共に妊娠33週に実施する。

判定とその対策として、AT-Ⅲ<80％または血小板数<15×10^4の場合週1回の検査を実施する。

AT-Ⅲ<70％または血小板数<12×10^4の場合週2回の検査を同時に分娩時期を検討する。

AT-Ⅲ<60％または血小板<10×10^4の場合急速遂娩を考える。

【参考文献】

1) Minakami H., Kuwata T. and Sato I. : Gestational thrombocytopenia : Is it new?. Am. J. Obstet Gynecol 175 (6) : 1676-1677, 1996.
2) 水上尚典、幸村康弘、山田哲夫他：妊娠により誘発された低アンチトロンビン-Ⅲ血症ならびに低血小板血症の出現頻度. 妊中誌3：166-167, 1995.
3) Weiner CP, Kwaan HC, Xu C, Paul M, Burmeister L., Hanck W. : Antithrombin Ⅲ activity in women with hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 65 : 30-306, 1985.

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

【要約】

非妊娠中毒症妊婦の HELLP 症候群の発生頻度は明らかではない。この度、妊娠で誘発された低 AT-Ⅲ血症ならびに低血小板血症の出現頻度の検討を行った。

双胎では非妊娠中毒症妊婦の 15%が分娩前に①AT-Ⅲ活性低下(<65%)または②血小板減少(<10×104)を示した。また症例の 50%以上で同時またはその後の検査で GOT の上昇を認めた。一方単胎の妊娠中毒症妊婦では 5%に上記の AT-Ⅲ活性低下または血小板減少を認め、これらの症例の 50%以上に GOT の上昇を認めた。しかし単胎の非妊娠中毒症妊婦のそれらの発現率は不明である。

以上より、非妊娠中毒症妊婦で HELLP 症候群を発症するハイリスク妊婦の早期発見には、AT-Ⅲ活性と血小板数のチェックを行うことが有用であると考える。

スクリーニングとして一度行うのであれば、単胎、双胎ともに妊娠 33 週が好ましい。その結果、①AT-Ⅲ<80%または血小板<15×104 では週 1 回のチェック、②AT-Ⅲ<70%または血小板<12×104 では週 2 回のチェックを行い、分娩時期を検討する。③AT-Ⅲ<60%または血小板<10 ×104 では急速遂娩を考える。