

CASE STUDY

周産期に急性肝不全と急性腎不全を発症した1例

症例提示者：大阪府立急性期・総合医療センター腎臓内科
 (現：大阪大学大学院医学系研究科病態情報内科学)

北村 温美

症例：32歳 P2G2の経産婦
主訴：無尿，全身浮腫，黄疸，意識障害
既往歴：平成8年子宮頸癌(CIS)で円錐切除術を施行。平成11年よりC型慢性肝炎を指摘されている。
家族歴：両親が糖尿病
産科歴：前2回(平成1年，平成2年)の妊娠・分娩時には母子とも特に問題なかった。
現病歴：今回再婚後初めての妊娠。平成13年8月初め(妊娠27週)に切迫症状あり，近医で子宮頸管縫縮術を施行した。
 8/29(妊娠30週)，切迫症状で前医へ入院し塩酸リトドリン(ウテメリン)を開始。入院時採血では肝腎機能に異常を認めなかった。妊娠31週までは血圧正常(110/65mmHg前後)で，浮腫や蛋白尿も認めていなかった。

9/14(妊娠32週5日)，心窩部痛・下肢浮腫と全身黄疸が出現。採血にて肝酵素上昇(AST 168IU/L, ALT 144IU/L)・腎機能低下(Cr 1.8mg/dL)を認めたため，塩酸リトドリン中止。このとき収縮期血圧は120mmHg前後，エコーにて胎児発育は正常で胎盤肥厚像を認めなかった。その後，さらに浮腫・黄疸が進行しNSTでaccelerationが消失した。翌9/15のデータは表1の通りであった。

設問1 どのような病態が考えられるか

- a 慢性C型肝炎急性増悪
- b 薬剤性(塩酸リトドリン)
- c 妊娠中毒症
- d 常位胎盤早期剥離
- e その他

表1 入院時検査所見

	入院時		浮腫・黄疸	心窩部痛
	8/29	9/3	9/14	9/15
WBC(/ μ L)	9,300	7,600	14,600	20,100
Hb(g/dl)	11	10.4	10.2	10.8
Plt(万/ μ L)	34.3	32.9	22.2	17
Na(mEq/L)	135		130	119
K(mEq/L)	4.0		4.2	4.8
BUN(mg/dL)	7		24	30
Cr(mg/dL)	0.5		1.8	4.3
UA(mg/dL)	5.6		10.8	11.0
Alb(g/dl)	3.1		2.5	2.8
AST(IU/L)	21		168	219
ALT(IU/L)	19		144	130
LDH(IU/L)				1167
T-bil(mg/dL)				15.3
血糖(mg/dL)			75	105
PT(%)				34.1
APTT(sec)				38.9
Fib(mg/dl)				<90
CRP(mg/dL)	<0.2	<0.2	<0.2	0.61
尿蛋白		(-)		(3+)

設問2 治療方針は

- a ヘパリン持続静注
- b ステロイド剤
- c 利尿剤
- d 胎児の娩出

解説**設問1 解答 e**

ウイルス性肝炎は妊娠後半に発症しやすく軽症が多いが、妊娠後期に発症した場合には重症化する傾向がある（特にE型肝炎）。劇症化すると中絶しても予後は改善されない。

慢性C型肝炎の妊娠中の劇症化は極めて稀である。

塩酸リトドリンにて肝酵素の上昇や汎血球減少がみられることがある。一般的にはリトドリンによる肝障害の際のビリルビン上昇は2mg/dL程度であることが多い。なかには、（前置胎盤による出血性ショックのあとに）劇症化した薬剤性肝障害例が報告されているが、腎機能は保たれるようである。本症例では塩酸リトドリン注射液のDLSTは陰性であった。

妊娠中毒症については、それまで高血圧・蛋白尿・浮腫といった妊娠中毒症の症状を全く認めていなかったことから、突然発症し重症化するとは考えにくい。

いずれにしてもa b cとも、肝酵素上昇と同時に凝固機能障害は生じ難い。

また、エコーにて早剥での胎盤後血腫や胎盤実質内への出血を疑わせる胎盤厚の増加は認めなかった。

設問2 解答 d

母体の状態が急激に悪化しており、母子救命のため胎児娩出（termination）が最優先される。

9/15(34週2日)に胎児心音低下にて緊急帝王切開を施行した。児は男児で1,812g(-0.2SD), Apgar 1/7であった。帝王切開時の出血量は2,200mL（羊水量込み）であった。

手術後、無尿となり輸液負荷・カテコラミン・利尿剤にも反応しないため翌日(9/16)当院へ搬送となった(表2)。

転入院時現症

意識 錯乱・傾眠・見当識障害(+) 全身浮腫、黄疸著明。体温36.7°C, SpO₂ 98%, 血圧124/80mmHg, 脈拍90回/分。眼瞼結膜 貧血, 眼球結膜 黄疸, 表在リンパ節触知せず,

表2 帝切前後の検査所見

	帝切前	帝切中	帝切直後
WBC(/ μ L)	20,100	19,900	19,000
Hb(g/dL)	10.8	9.2	5.5
Plt(万/ μ L)	17	12.6	6.4
Na(mEq/L)	119	118	116
K(mEq/L)	4.8	6.18	5.1
BUN(mg/dL)	30		30
Cr(mg/dL)	4.3		4.0
Alb(g/dL)	2.8		1.4
T-bil(mg/dL)	15.3	15.5	8.6
AT III(%)			31.1

甲状腺腫大なし, 呼吸音粗雑, 心音 正常, 肝脾触知せず。

下腹部正中に帝王切開術による手術痕を認め、創より軽度の出血を認めた。子宮底は臍高で悪露は赤色多量であった。

入院時検査結果 (9/16)

末血：白血球 23,800/ μ L（前骨髄球0.5% 骨髄球8.0% 後骨髄球 1.0% 桿状核球 29% 分葉核球 40.5% 単球9% 好酸球0.5% リンパ球10.0%），赤血球153万/ μ L; 破碎赤血球(+) 血色素 4.7 g/dL 赤血球容積 13.3 %, 血小板 3.8 万/ μ L

止血：PT 28.6 %, APTT 65.1 sec, Fib 59 mg/dL, FDP 7.0mg/mL AT III 52.3 %

免疫：HA-IgM抗体(-), HBs抗原(-), HBe-IgM抗体(-), HCV抗体(+)

生化：Na 119 mEq/L, K 5.7 mEq/L, Cl 90 mEq/L, Ca 7.2 mg/dL, Cr 4.54 mg/dL, BUN 35 mg/dL, UA 11.0 mg/dL, CRP 0.3 mg/dL, TP 3.7 g/dL, Alb 2.8 g/dL, AST 52 IU/L, ALT 33 IU/L, ALP 354 U/L, γ GT 25 IU/L, LDH 840 IU/L, 血糖 105 mg/dL, T-bil 10.3 mg/dL, D-bil 9.7 mg/dL, T-CHO 52 mg/dL, ChE 37 IU/L, CK 900 IU/L, CKMB 36 IU/L, Fe 465 μ g/dL, Tf 120 μ g/dL, フェリチン 70.1 ng/mL

動脈血ガス (5Lnasal O₂)

pH 7.406, PaO₂ 106 mmHg, PaCO₂ 29.1 mmHg, BE - 8.1, SaO₂ 98.7 %

入院後尿量は7mL/日とほぼ無尿状態。血圧も低下し収縮期血圧が80前後となり傾眠、不穏状態であった。四肢、体幹の浮腫は著明であったが、胸部レントゲン像では肺うっ血はほとんどなく、CVPも0~2cmH₂Oで血管内hypovolemiaの印象であった。

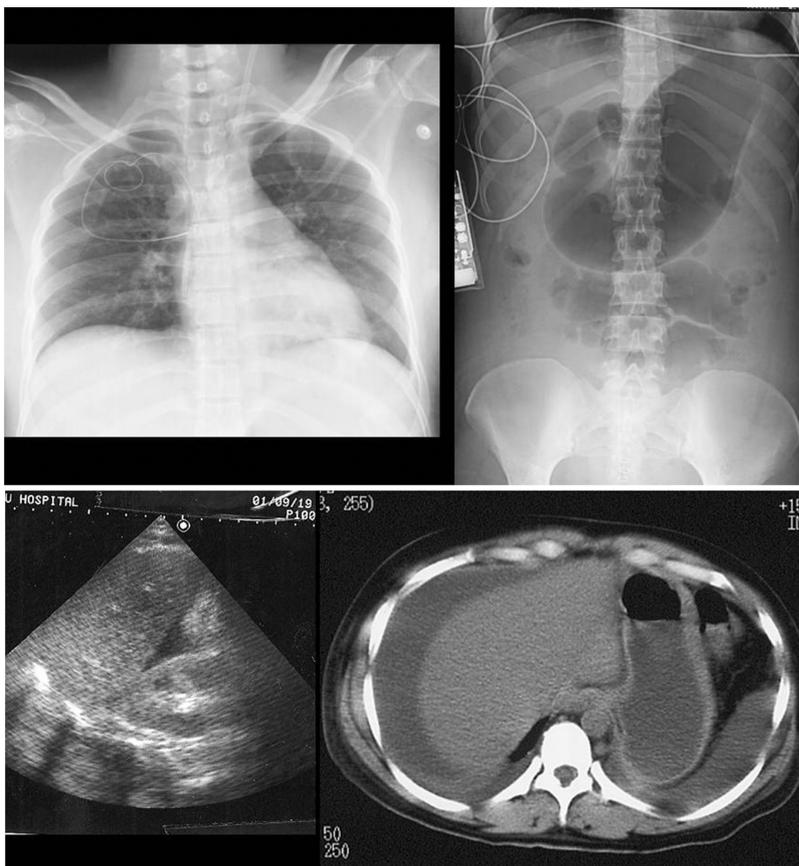


図1 入院時画像所見
 左上：胸部X線所見 右上：腹部X線所見
 左下：胸部エコー所見 右下：腹部CT所見

設問3 MOFの原疾患として以下のどれが最も考えられるか

- a 感染症
- b 慢性C型肝炎急性増悪
- c 重症妊娠中毒症
- d HELLP症候群
- e 急性妊娠脂肪肝

設問4 治療方針として不適当なものはどれか

- a ステロイド療法
- b 血漿交換
- c 透析療法
- d ヘパリン療法
- e AT III 製剤投与

設問3 解答 e

解説

本症例は妊娠後期に心窩部痛で突然発症し、急性肝障害に急性腎不全を伴った1例である。CRP上昇や熱発なく、凝固因子減少をきたすほどの感染症は否定的。ま

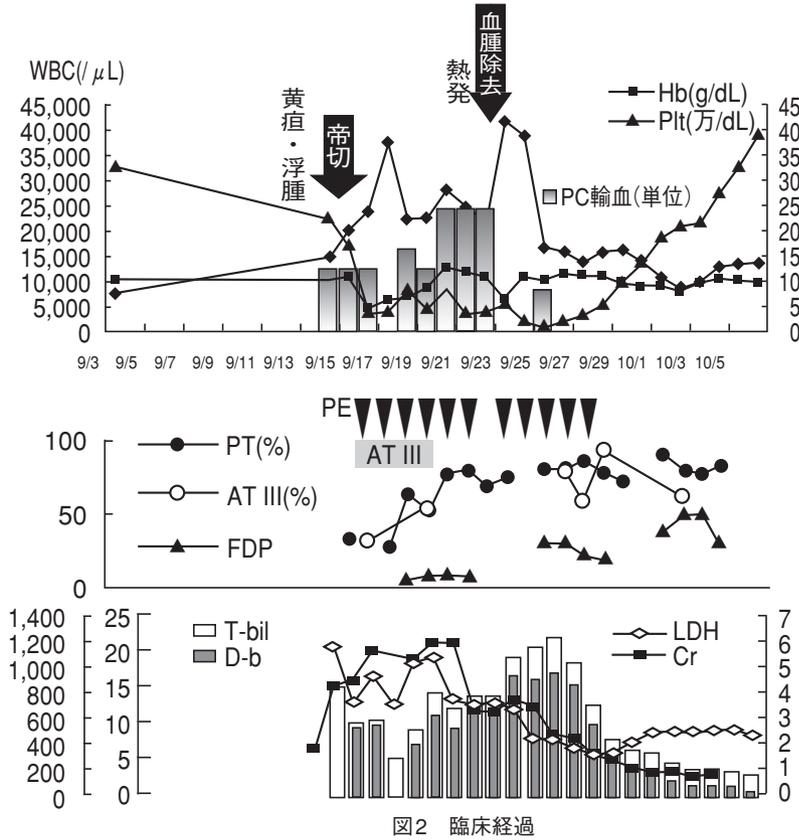
た胆石症・急性胆嚢炎なども腹部CTで否定的。重症妊娠中毒症については、まず高血圧がないことが矛盾する。

妊娠中の肝障害の原因の鑑別を挙げると以下のようになる。

- A. 妊娠前から存在するもの
 - 1) 慢性肝炎
 - 2) 肝硬変
 - 3) 体質的黄疸
- B. 妊娠中に合併（偶発）するもの
 - 1) ウイルス性肝炎
 - 2) 薬物性肝障害
- C. 妊娠に特有のもの
 - 1) 悪阻
 - 2) 妊娠性肝内胆汁うっ滞症
 - 3) HELLP症候群
 - 4) 急性妊娠脂肪肝

このなかで、これまでの解説からも、本症例で鑑別しなければならないのはHELLP症候群と急性妊娠脂肪肝に絞られてくる。

本症例は、当初HELLP症候群として搬送されてきた



が、帝王切開直前の検査成績では中等度のAST, ALTの上昇にもかかわらず凝固機能障害が強く、ビリルビン値の上昇も著明であった。また、分娩後の意識障害など全身状態は悪化し続け、血圧低下・無尿および劇症肝炎様の著明な凝固因子の低下が急激に進行したところから、臨床的に急性妊娠脂肪肝と考えられた。ただ肝生検を施行していないので確定診断はできない。

設問4 解答 a

HELLP症候群ではDICの治療以外にリンデロン筋注も施行されることがあるが、急性妊娠脂肪肝ではステロイド療法は行われない。

入院後経過

分娩後も劇症肝炎様の病態が進行したことから急性妊娠脂肪肝を疑い、劇症肝炎に準じた治療、血漿交換が必要と考えた。血漿交換を4回施行後にPTが回復傾向となり、一旦はビリルビン値も低下傾向となった。しかし、第6病日に熱発、下腹部緊満、疼痛増強しCT上、帝王切開部に血腫の増加を認めたので、血腫除去術を行った。このときの創部および動脈血から Aeromonas hydrophilia が検出された。以後、肝・腎機能は回復傾向であったも

のの直接型優位のビリルビン上昇, FDP上昇, 血小板減少(PC大量輸血にも反応なし)がさらに著明となった。この病態としては、急性妊娠脂肪肝に併発したDICの遷延と考えられた。DIC治療と抗生剤投与、免疫グロブリン投与とともに血漿交換も続行し、徐々にビリルビン値は低下傾向となり、血小板数も維持できるようになった。状態が落ち着きICUから一般病棟へ転棟した。この後、帝王切開部の創感染による熱発が持続したが、切開洗浄後改善し、11/17元気に退院された。なお、新生児も特に合併症なく成長した。

本症例の経過をまとめると以下のようになると思われる。

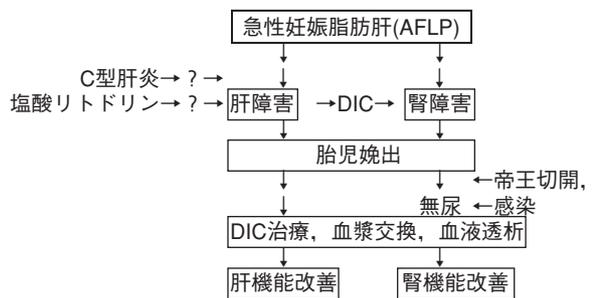


図3 本症例の臨床経過のまとめ

急性妊娠性脂肪肝 (AFLP) について

commentator：大阪府立母子保健総合医療センター・母性内科

中西 功

1. 概論

急性妊娠性脂肪肝（以下AFLP）は1940年Sheehanにより臨床像が劇症肝炎に類似しているためobstetric acute yellow atrophyとして報告された。しかし、劇症肝炎とは異なり本症では肝に壊死・炎症像がほとんど認められないため、1956年MooreによりAcute fatty liver of pregnancy (AFLP)と命名され、その後はAFLPの名称が一般的となっている。AFLPはDIC、肝不全、腎不全を合併することが多く母子とも予後不良の疾患とされていたが、早期診断、DIC管理、血漿交換療法、透析療法などの治療水準の向上によりその予後は著しく改善している。

2. 疫学

発生頻度は約7,000～13,000妊娠に1回程度とされている。初産婦、多胎妊娠に多く、胎児性別では男児例多い。発症時期は妊娠後期から末期であり、平均37.5週と報告されている。

また、約半数例に妊娠中毒症症状（高血圧、蛋白尿）が認められている。

3. 病因

AFLPの原因は未だ不明である。小児では肝の脂肪変性をきたす疾患としてReye症候群が知られている。Reye症候群では感冒症状で発症し、ウイルス感染が原因の一部と考えられている。AFLPでも感冒症状、上気道感染の先行が認められる症例報告も多く、AFLPの発症にウイルス感染が引き金となっているものがあると推測される。最近、ミトコンドリアの脂肪酸β酸化のかかわる酵素であるlong-chain3-hydroxyacyl-coenzyme A(CoA) dehydrogenase(LCHAD)欠損胎児と母体のAFLPとの関連が注目されている。LCHADは常染色体劣性遺伝（責任遺伝子は第2染色体に存在）で、欠損患者は生後数カ月以内に肝性脳症で死亡するか、心筋症などを併発して突然死する。しかし、LCHAD欠損との関係が証明されたものはAFLPのごく一部でしかなく、本邦における報告例はない。

4. 臨床症状

臨床症状は多彩で、初発症状は妊娠後期から末期に出現する全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、上腹部痛などである。症状が進めば劇症肝炎と類似した多臓器病変を呈する。すなわち、進行性の黄疸のほか出血傾向、低血糖、脳症などの肝不全症状、DIC、急性腎不全、急性肺炎、循環不全などの症状が急速進行性に悪化し、適切な治療の遅れはしばしば致命的となる。

5. 診断

妊娠後期から末期に出現する全身倦怠感、食欲不振、悪心、嘔吐、上腹部痛などの前駆症状で発症し、数日以内に以下の検査異常がみられる。

1) 血液検査

肝機能異常に凝固障害と腎機能障害が加わるのが特徴である。

①肝機能障害；ビリルビン値の著明な上昇，トランスアミラーゼ（AST，ALT）の中等度（300～500 IU/ml）の上昇。

②凝固障害；プロトリン時間（PT）および部分 tromboplastin 時間（APTT）の延長，フィブリノーゲン値の低下。アンチトロピン III（ATIII）値の著明な低下。

③腎機能障害；血清クレアチニン値，BUN，尿酸値の上昇。

④末梢血：ヘマトクリット値の上昇と白血球数の増多，血小板数の中等度の低下。

2) 画像診断

過栄養，肥満，飲酒などで生じる脂肪肝とは異なり，AFLPによる脂肪肝は画像的にとらえられる頻度はそれほど多くなく，CTで20～30%，超音波で50%前後とされている。

3) 組織診断

確定診断は肝生検による。光顕像では小葉中心静脈周囲の肝細胞のび慢性泡沫状脂肪化，電顕像ではミトコンドリアへの脂肪蓄積が認められる。しかし，AFLPの

表3 HELLP症候群と急性妊娠脂肪肝の臨床像の比較

		HELLP症候群	急性妊娠脂肪肝
臨床症状	黄疸	(±)	(+++)
	高血圧・蛋白尿	(+++)	(+)
検査成績	T-Bilの上昇	(±)	(+++)
	Fi bの低下	(-)~(±)	(+++)
	AT-IIIの低下	(+)	(+++)
合併症	ARF	(+)	(+++)
	DIC	(+)	(+++)
	Encephalopathy	(-)	(+++)

P.Vigil-De Gracia. Int J Gynecol & Obstetrics 2001; 73:215-220(一部改変)

予後を左右するのは早期治療であり、特徴的な臨床症状、血液検査成績によりAFLPの可能性が高ければ、出血のリスクを伴う肝生検による確定診断よりもできる限り早期の治療が優先される。症例によっては脂肪変性が尿細管にも認められる。

6. 鑑別診断

妊娠後期に肝機能障害をきたす疾患との鑑別が重要となる。

1) 妊娠性肝内胆汁うっ滞症

妊娠後期に出現する掻痒とそれに続く黄疸（直接型ビリルビンの上昇）が特徴であるが、腎機能障害や凝固機能障害をきたすことは無い。特別な治療の必要も無く、分娩後に速やかに臨床症状が改善する予後良好な疾患である。

2) HELLP症候群

AFLPとの鑑別が最も困難な疾患であるので臨床像の比較を表3に示す。発生頻度は1,000妊娠に1~6回とAFLPに比べ多い。妊娠中毒症と密接に関連しているが、妊娠中毒症とは異なる病態とされている。臨床症状は心窩部痛などの上腹部痛、嘔気・嘔吐、全身倦怠感などであり、診断基準は溶血（Hemolysis）、肝酵素の上昇（Elevated Liver enzymes）、血小板数の低下（Low Platelet count）である。中心的な病態は腹腔動脈（特に肝動脈）領域の血管攣縮と微小血管性溶血性貧血である。肝組織像では門脈周囲の壊死と出血、類洞（sinusoid）へのフィブリン沈着がみられる。治療は早期の胎児娩出（termination）とDICの治療、血管攣縮の予防と治療、高血圧の治療である。

7. 治療

早期の胎児娩出（termination）と母体の集中治療が基

本原則である。

早期のterminationの必要性は重症妊娠中毒症やHELLP症候群と同様、分娩により母体の臨床症状の急速な改善がみられるためである。その理由として胎盤よりの原因物質の供給の停止にあると考えられる。経膈分娩か帝王切開かの選択は産科医の判断にゆだねられるが、分娩様式にかかわらず分娩後のDICはほぼ全例に出現するのでアンチトロンビンIII（AT III）製剤の補充、低分子ヘパリン療法などのDICに対する治療を行う。血小板数の低下には血小板濃厚液、低蛋白血症にはアルブミン製剤を適宜補充する。肝不全に対しては血漿交換療法を行い、脳症に対しては特殊組成アミノ酸輸液を使用する。肺水腫、急性腎不全に対しては血液透析を施行する。低血糖も頻発するので血糖チェックを行いながらブドウ糖を補う。早期に適切な治療を開始すれば、分娩後約1週間程度で危機的状態を離脱することが多い。

8. 予後

以前は母体の死亡率は80~90%、児の死亡率は80%前後とされ、きわめて予後不良の疾患とされていた。しかし、AFLPに対する産科医の認識が広まり、AFLPの早期診断と早期治療により最近では必ずしも予後不良とはいえない程度まで改善している。また、早発型重症妊娠中毒症やHELLP症候群とは異なり、AFLPでは妊娠後期から末期に発症することより胎児発育は正常で経過していることが多い。AFLP回復後の次回妊娠については19例23妊娠の報告があり、AFLPの再発徴候はなく、経過良好で生児を得ている。しかし、LCHAD欠損児の母親ではAFLPの再発が報告されている。