

HELLP症候群と鑑別を要した巨赤芽球性貧血の一例

大原 涼・本田 裕・梅木 崇寛・隅井ちひろ・熊谷 正俊

広島市立北部医療センター安佐市民病院 産婦人科

A case of megaloblastic anemia mimicking HELLP syndrome

Ryo Ohara · Hiroshi Honda · Takahiro Umeki · Chihiro Sumii · Masatoshi Kumagai

Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City North Medical Center Asa Citizens Hospital

妊娠性貧血は妊婦の約半数に認められるが、ほとんどは鉄欠乏性貧血に伴う小球性貧血が主である。今回、我々はHELLP症候群（Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets）と鑑別を要した巨赤芽球性貧血を合併した妊娠例を経験したため報告する。症例は34歳の4経産婦。妊娠36週4日の妊婦健診にて上腹部痛を訴え、中等度の貧血と高LDH血症を認めた。病歴からHELLP症候群を疑い、管理入院とした。当初、HELLP症候群に伴う溶血性貧血を疑ったが、血圧上昇やAST上昇、血小板減少を認めず、HELLP症候群に特徴的な所見を欠いた。貧血は大球性貧血で、葉酸・ビタミンB12低下を認めたため、葉酸とビタミンB12欠乏による巨赤芽球性貧血と診断した。葉酸・ビタミンB12の補充を行い、徐々に貧血が改善したため、妊娠37週5日に退院となった。妊娠41週3日に経膈分娩にて児を分娩した。本症例では巨赤芽球性貧血の原因として、妊娠に伴う葉酸・ビタミンB12の需要増加と、偏食に伴う摂取不足が考えられた。妊娠中の貧血として、鉄欠乏性貧血のほか、巨赤芽球性貧血を鑑別に挙げるのが重要であると考えられた。

In general, about half of pregnant women have anemia during pregnancy; most of these cases have microcytic anemia due to iron deficiency. Here, we report a case of megaloblastic anemia mimicking hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet (HELLP) syndrome. A 34-year-old multiparous woman presented with moderate anemia, hyper-LDH, and epigastric pain. Based on her medical findings, we suspected HELLP syndrome. Further examination revealed that she had megaloblastic anemia due to severe deficiencies of both folic acid and vitamin B12. After folic acid and vitamin B12 supplementation, hematopoietic function gradually improved. The patient's baby was born transvaginally at 41 weeks gestation. In the present case, the cause of the megaloblastic anemia was mainly inadequate intake of folic acid and vitamin B12 due to an unbalanced diet, in addition to an increase in vitamin requirements due to pregnancy. It is important to distinguish megaloblastic anemia from other common types of anemia, such as iron-deficiency anemia, during pregnancy.

キーワード：HELLP症候群，巨赤芽球性貧血，葉酸，ビタミンB12

Key words：HELLP syndrome, megaloblastic anemia, folic acid, vitamin B12

緒 言

世界保健機関は妊娠中のいかなる期間においても、ヘモグロビンが11 g/dL未満またはヘマトクリットが33%未満であることを妊娠貧血と定義している¹⁾。妊娠中の貧血は全妊婦の約半数が罹患しており、その原因として鉄欠乏性貧血が最も多いが、稀に巨赤芽球性貧血など鉄欠乏性貧血以外の貧血を呈することがある。今回我々は、妊娠後期での妊婦健診にて貧血と高LDH血症、上腹部痛を認め、HELLP症候群（Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets）と鑑別を要した巨赤芽球性貧血合併の妊娠例を経験したため報告する。

症 例

患者：34歳，6妊4産

主訴：上腹部痛

既往歴：パニック発作・うつ病（25歳），急性薬物中毒（27歳），気管支喘息（年齢不詳）

アレルギー：なし

生活歴：夫，子供4人，弟，甥と8人暮らし

現病歴：自然妊娠後，前医にて妊婦健診が行われていた。妊娠中期より貧血のためクエン酸第一鉄の内服が開始された。前医は分娩施設ではないため，妊娠32週時（体重：56.15 kg）に周産期管理目的で当院紹介となった。当院紹介時の血液検査ではHb 8.8 g/dLであり，クエン酸第一鉄を継続とした。妊娠36週4日に妊婦健診のため当院を受診。上腹部痛に加え，血液検査にてHb 7.3 g/dL，LDH 1484 IU/Lと異常所見を認めたため，HELLP症候群を疑い，経過観察目的で入院となった。理学的所見：腹部軟，圧痛なし，上腹部に自発痛あり。

身長：154 cm 体重：55.85 kg（非妊時52 kg）非妊時

BMI：21.9

血圧 105/58 mmHg 脈拍 104回/分 体温 36.8℃
 腹部超音波所見：胎児推定体重 2440 g (-0.54SD), 羊水インデックス 14.3 cm, 呼吸様運動あり, 軀幹・四肢の運動活発

高LDH血症やハプトグロビンの低下を認めたが, ビリルビンやASTの上昇, 末梢血の鏡検で破碎赤血球像はなかった。また, 血小板数の経時的な低下を認めたが, 凝固系検査に異常を認めなかった。高LDH血症の原因として, 肝炎や心筋梗塞, 白血病などが鑑別に挙がるが, 胸痛や徐脈といった症状なく, 白血球の異常増加や肝酵素の上昇もなく否定的と考えた。

入院後経過：貧血精査のため血液検査を行った(表1)。貧血はMCV高値の球形性で, 網赤血球数の減少を認めた。血清鉄やフェリチンは正常範囲内, ビタミンB12・葉酸は低下を認めた。また, 末梢血の鏡検にて好中球の

過分葉を認めた。以上によりビタミンB12欠乏・葉酸欠乏に伴う巨赤芽球性貧血と診断した。同日より治療としてメコバラミン(500μg/隔日)の経静脈投与と葉酸(15mg/日)の内服を開始した(図1)。入院第6病日(妊娠37週3日)に血小板数の上昇を認めたため, 造血能が改善したと判断し, 入院第8病日(妊娠37週5日)にメコバラミン(1500μg/日)内服に変更し, 退院とした。また, LDHは徐々に低下し, 退院日には448 IU/Lまで低下した。入院時に訴えのあった上腹部痛は入院翌日には消失し, 再度出現することはなかった。妊娠中にほとんど食事摂取をしておらず, 多量の水分摂取とわずかな乳製品を摂取するという偏食があったことが判明した。退院後の食事について, 1800 kcal/日を目標に3食摂取すること, 緑黄色野菜を中心に栄養バランス良く様々な食品を取り入れること, 1.5 L/日を目安に水分摂

表1 妊娠36週・入院時の血液・尿所見

末梢血血液検査		生化学検査				凝固系検査	
RBC	194 ×10 ⁶ /μL	TP	6.4 g/dL	Fe	278 μg/dL	PT	11.6 秒
Hb	7.3 g/dL	Alb	3.5 g/dL	TIBC	289 μg/dL	APTT	27.2 秒
Ht	20.4 %	TBil	0.8 mg/dL	UIBC	11 μg/dL	Fib	276 mg/dL
MCV	105 fL	DBil	0.3 mg/dL	フェリチン	272 ng/mL	FDP	24.6 μg/dL
MCHC	35.8 %	AST	42 IU/L	VitB12	126 pg/mL	ATIII活性	97 %
RDW	19.9 %	ALT	25 IU/L	葉酸	<0.6 ng/mL	D-dimer	13.8 μg/mL
WBC	4940 /μL	LDH	1484 IU/L	FT4	1.04 ng/dL		
血小板	12.8 ×10 ⁴ /μL	BUN	6 mg/dL	TSH	0.87 μIU/mL		
網赤血球	1.5 ×10 ⁴ /μL	Cr	0.5 mg/dL	ハプトグロビン	<10mg/dL	尿検査	
		Na	136 mEq/L			尿蛋白	±
		K	4.2 mEq/L			尿糖	—
		Cl	105 mEq/L			尿ケトン	—
		血糖	95 mg/dL			尿ウロビリ	—

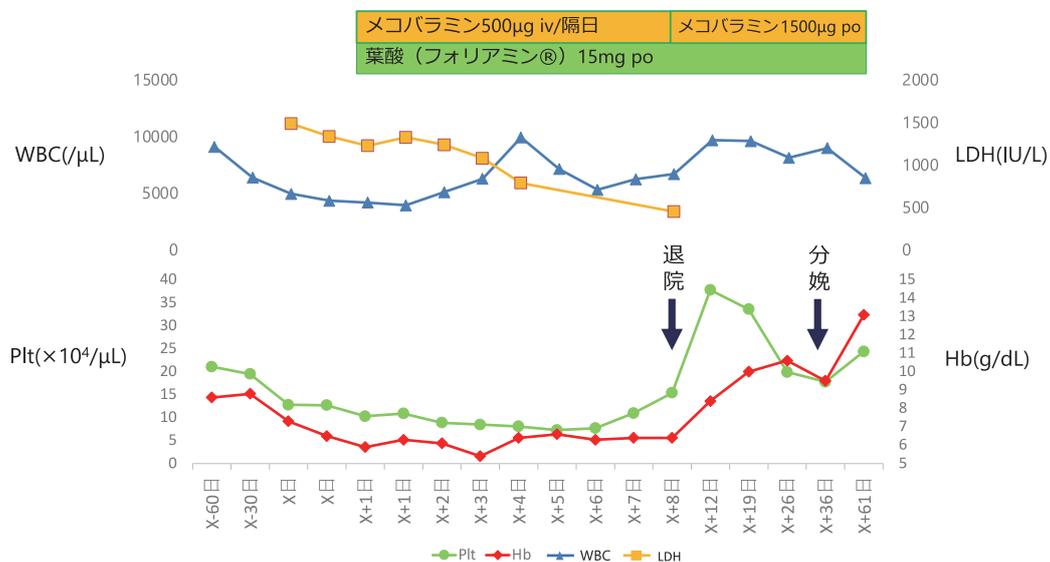


図1 血液検査データの経過

取を行うことなど、入院中に栄養指導を行った。退院後も体重増加はほとんどなく、分娩時の体重は56.6 kgと非妊時より4.6 kgの増量に留まった。

妊娠・出産経過と児の転帰：退院後の妊婦健診にて毎週末梢血血液検査を行い、Hbの上昇を確認した。妊娠41週3日より予定日超過のためPGE₂内服による分娩誘発を行い、同日経膈分娩に至った。児は体重 2695 g (-1.82SD)、身長 48.9 cm (-0.67SD) の女児で、Apgar score 1 分値9点、5分値10点、臍動脈血pH: 7.304であったほか児に外表奇形を認めなかった。分娩後もメコバラミン (1500 μg/日) と葉酸 (15 mg/日) の内服を継続し、分娩1ヶ月後の血液検査ではHb 13.1 g/dLまで上昇を認めたため、内服終了とした。

考 案

妊娠中の貧血は妊婦のおよそ半数が罹患している¹⁾。妊娠中の生理的な貧血は赤血球量が約25%増加するのに対して血漿量が約50%増加することに起因する。妊娠貧血のほとんどは鉄欠乏性貧血が原因で、そのほかの原因として葉酸やビタミンB12の欠乏による巨赤芽球性貧血が挙げられる²⁾。

巨赤芽球性貧血は巨赤芽球の出現を伴う造血異常による貧血群であり、ビタミンB12または葉酸の欠乏によるものがその代表である。ビタミンB12または葉酸が欠乏するとDNA (deoxyribonucleic acid) 合成障害をきたし、骨髄造血細胞の巨赤芽球性貧血がおこる。巨赤芽球とは細胞質の成熟がほぼ正常であるのに対し、核のクロマチン凝集が遅延するため、核-細胞質成熟解離がみられる赤芽球である。この異常赤芽球の多くは赤芽球の段階で崩壊し無効造血となる。無効造血は顆粒球系や巨核球系の細胞にもおこるため、汎血球減少を呈する³⁾。無効造血を反映して汎血球減少に加えて血管外溶血と同様にLDHの上昇を呈する⁴⁾。その他の所見として、核の成熟不全のために細胞分裂の期を逸した4nのDNAをもったまま成熟好中球となった過分葉好中球を呈する⁵⁾。本症例でも汎血球減少に加え、高LDH血症、ハプトグロビンの低下、過分葉好中球を認め、無効造血に伴う血管外溶血をきたしていた。

妊娠中は葉酸需要が亢進するといわれており、480 μg/日の葉酸摂取を推奨されている⁶⁾。国民健康・栄養調査では妊婦の葉酸摂取の平均値は243 μg/日であり⁷⁾、多くの妊婦は摂取推奨量に達していなかった。本症例では血清葉酸値が感度以下であり、著明な葉酸欠乏状態であった。妊娠後に欠乏したとは考えにくく、妊娠前から葉酸欠乏状態であったと推測された。葉酸の摂取量について、神経管閉鎖障害児の妊娠防止に関して、1992年に米国疾病管理予防センターは妊娠可能年齢全女性に対し、1日0.4 mgの葉酸摂取を勧告している⁸⁾。ま

た葉酸を含む微量栄養素の不足と妊娠高血圧や妊娠糖尿病など妊娠合併症の関連について報告や先天性心疾患との関連を示した報告がある^{9) 10)}。一方、妊娠期間を通じて1日5 mgを超える葉酸の摂取は、生後1歳児の運動神経発達遅延のリスクが高まる等、長期服用による有害事象が否定できない報告もある¹¹⁾。本症例では葉酸だけでなくその他の微量栄養素の欠乏も示唆されるが、妊娠期間を通じて妊娠高血圧症や妊娠糖尿病の発病は認めなかった。葉酸欠乏に対して短期間での葉酸摂取であるが、今後の児の神経学的所見については注意が必要である。

健康な成人の平均的なビタミンB12貯蔵量は2-3 mgであり、1日あたりの必要量は貯蔵量の0.1-0.2%であるとされ、ビタミンB12を全く摂取しなくても1年以上は不足なく生活できるとされている。妊娠中は2.8 μg/日の摂取を推奨されている⁶⁾が、国民健康・栄養調査では妊婦のビタミンB12摂取の平均値は4.9 μg/日⁷⁾と摂取推奨量を十分に達していた。しかし、本症例では血清ビタミンB12は基準値 (197-771 pg/mL) を下回っており、ビタミンB12欠乏と診断した。葉酸同様、妊娠前からビタミンB12の貯蔵量が減少していることが推測された。

本症例は上腹部痛と高LDH血症を認めたためHELLP症候群を疑った。ハプトグロビンの低下より溶血の存在が示唆され、血小板も軽度低下しており、HELLP症候群を支持する検査所見であった。一方、血圧は正常範囲であり、肝逸脱酵素の上昇を認めず、末梢血の鏡検でも破碎赤血球を認めなかった。妊娠中であるにもかかわらずMCVが高値であることから大球性貧血を考え、葉酸とビタミンB12が低値であること、末梢血中に過分葉好中球を認めたことにより巨赤芽球性貧血と診断した。また、巨赤芽球性貧血の原因として、野菜などに多く含まれる葉酸や動物性食品に多く含まれるビタミンB12をほとんど摂取していないため、摂取不足による葉酸ならびにビタミンB12欠乏症であると考えられた。本症例では、精神疾患罹患歴があったが、妊娠期間中に精神科受診歴や抗不安薬などの内服はなく、精神状態は安定していたと考える。一方、自宅での食事の準備で満腹感が得られたため食事摂取が進まなかった、と本人の訴えがあり、本症例では多産婦であるという社会的リスクが巨赤芽球性貧血を引き起こしたことも考えられた。本症例のようにHELLP症候群と鑑別を要した葉酸欠乏やビタミンB12欠乏に起因する妊娠貧血の報告例が散見される^{12) 13)}。HELLP症候群と巨赤芽球性貧血はいずれも溶血性貧血をきたす疾患ではあるが、HELLP症候群は赤血球の物理的な破壊による溶血、巨赤芽球性貧血は血管外溶血という異なる特徴がある。

結 論

妊娠中の貧血は全妊婦の約半数が有する疾患ではあるが、原因はさまざまである。巨赤芽球性貧血は高LDH血症をきたす点ではHELLP症候群と同様の検査所見をきたし、時に鑑別に苦慮する。妊娠中の貧血の原因として巨赤芽球性貧血も鑑別診断の一つとして考慮することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) World Health Organization. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control: A Guide for Programme Managers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2001.
- 2) Milman N, Byg KE, Agger AO. Hemoglobin and erythrocyte indices during normal pregnancy and postpartum in 206 women with and without iron supplementation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(2): 89-98.
- 3) 松田晃. 貧血と多血症：診断と治療の進歩. *日本内科学会雑誌* 2006；95巻10号：30-35.
- 4) 張替秀郎. 貧血—診断と治療のアプローチ—. *日本内科学会雑誌* 2015；104巻3号：567-571.
- 5) 牟田正一. ラボタイズ7月号の解答と解説. *検査と技術* 2003；31巻8号：709.
- 6) 日本人の食事摂取基準（2020年版）. 厚生労働省. 2020, <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>. [2022.5.28]
- 7) 令和元年国民健康・栄養調査結果の概要. 厚生労働省. 2019, <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586553.pdf>. [2022.5.28]
- 8) Centers for Disease Control (CDC): Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40: 513-516.
- 9) Kanasaki K, Kumagai A. The impact of micronutrient deficiency on pregnancy complications and development origin of health and disease. *JOGR* 2021; 47(6): 1965-1972.
- 10) Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Babhidly F. Folate deficiency and folic acid supplementation: The prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients* 2013; 5(11): 4760-4775.
- 11) Valera-Gran D, Hera MG, Navarrete-Munoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Julvez J, Forms J, Lertxundi N, Ibarluzea JM, Murcia M, Rebagliato M, Vioque J. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr* 2014; 168: e142611.
- 12) Govindappagari S, Nguyen M, Gupta M, Hanna RM, Burwick RM. Severe vitamin B12 deficiency in pregnancy mimicking HELLP syndrome. *Case Rep in Obstet and Gynecol* 2019: 4325647.
- 13) Gupta RS, Rajaram S, Goel N, Singh KC. Severe folate deficiency mimicking HELLP syndrome--report of two cases. *J Indian Med Assoc* 2003; 101(1): 32-34.

【連絡先】

大原 涼
 広島市立北部医療センター安佐市民病院産婦人科
 〒731-0293 広島県広島市安佐北区亀山南1丁目2-1
 電話：082-815-5211 FAX：082-814-1791
 E-mail：clsprts93@outlook.jp