

## 常位胎盤早期剥離で超緊急帝王切開中に臨床的急性妊娠脂肪肝の合併が判明した1例

占部 智<sup>1)</sup>・山本 章世<sup>2)</sup>・仙波 恵樹<sup>1)</sup>・甲斐 一華<sup>1)</sup>・花岡 美生<sup>1)</sup>・兒玉 尚志<sup>1)</sup>

1) 国立病院機構 東広島医療センター 産科婦人科

2) 広島市立安佐市民病院 産科婦人科

### Report of a case of acute fatty liver of pregnancy discovered during an extreme emergency cesarean section for premature abruption of a normally implanted placenta

Satoshi Urabe<sup>1)</sup>・Fumiyo Yamamoto<sup>2)</sup>・Satoki Semba<sup>1)</sup>・Ituka Kai<sup>1)</sup>・Mio Hanaoka<sup>1)</sup>・Takashi Kodama<sup>1)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization Higashihiroshima Medical Center

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima City Asa Citizens Hospital

急性妊娠脂肪肝 (AFLP) は10,000妊娠に1例と稀な疾患である。AFLPは妊娠第3三半期や産褥期に肝機能障害で発症し、急速に肝腎不全や肝性脳症、播種性血管内凝固症候群 (DIC) を来すため分娩の終了が唯一の治療である。我々は常位胎盤早期剥離で超緊急帝王切開中に臨床的急性妊娠脂肪肝の合併が判明した一例を経験したので報告する。症例は35歳、2経妊2経産。既往症、合併症に特記事項なし。近医で妊娠管理されていたが、妊娠32週4日に下腹部痛と性器出血を認め、切迫早産の診断で当院に母体搬送となった。血圧は正常で意識は清、子宮口は8cm開大、未破水、性器出血を認めた。腹壁は板状硬で経腹超音波検査で胎盤後血腫像を認め、常位胎盤早期剥離の診断で超緊急帝王切開術を施行した。児は1,516gの女児でApgar score: 5/7、臍帯動脈血pH: 7.071、胎盤は子宮内で完全に剥離した状態であった。術中に判明した血液検査の結果は、PLT: 19.7万/ $\mu$ L、T-BIL: 3.55mg/dL、AST: 312U/L、ALT: 332U/L、LDH: 501U/L、S-GLU: 64mg/dL、Cre: 1.16mg/dL、APTT: 40秒、FIB: 147mg/dL、ATⅢ: 16%であった。Swansea診断基準で6項目を満たしておりAFLPの診断となった。術中出血量は1,500g、術後1時間で1,000gの出血を認め、産科DICに対してRBC 2単位、FFP 8単位、ATⅢ製剤 3,000単位、トロンボモジュリン製剤の投与を行った。AFLP診断のための肝生検は躊躇され、術後に経腹エコーでの肝臓の評価を行ったが脂肪肝の所見は認めなかった。術後経過は良好で術後8日目に退院となった。児は早産児で高次施設に新生児搬送となったが、光線療法を要したのみで生後52日目に退院となった。胎児娩出までの迅速な対応とDIC治療により母児共に救命が可能であった。

Acute fatty liver of pregnancy (AFLP) develops as an impairment of liver function during the third trimester of pregnancy as well as during puerperium, and because AFLP rapidly leads to hepatorenal failure, hepatic encephalopathy, and disseminated intravascular coagulation (DIC); the termination of pregnancy is the only treatment. The patient received antenatal care at a nearby hospital, but developed lower abdominal pain and genital bleeding at 32 weeks, 4 days of pregnancy. The patient's abdominal wall was hard, board-like, and transabdominal ultrasonography revealed a retroplacental hematoma. The condition was diagnosed as placental abruption, and an extreme emergency cesarean section was performed. The fetus weighed 1,516 g, the Apgar score was 5/7, and umbilical arterial blood pH was 7.071, with complete detachment of the placenta. Other findings met 6 Swansea criteria for the diagnosis of AFLP; therefore, the condition was diagnosed. For treatment of obstetric DIC, the following were administered: 2 units of RBC, 8 units of FFP, 3,000 units of ATIII, and a thrombomodulin preparation. The patient was discharged on the 8th postoperative day. Immediate interventions for the delivery of the fetus as well as the treatment of DIC were actively performed, which saved the lives of the mother and newborn.

キーワード: 急性妊娠性脂肪肝, AFLP, 常位胎盤早期剥離, 超緊急帝王切開, 播種性血管内凝固症候群

Key words: acute fatty liver of pregnancy, AFLP, premature abruption of normally implanted placenta, extreme emergency cesarean section, disseminated intravascular coagulation

### 緒言

急性妊娠脂肪肝 (acute fatty liver of pregnancy: AFLP) は10,000妊娠に1例と稀な疾患である<sup>1)</sup>。AFLPは妊娠第3三半期や産褥期に急激な肝機能障害で発症することが多く、急速に肝不全や腎不全、肝性脳症、

播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) を来すため母児共に極めて予後不良な疾患である。AFLPの診断には肝生検により肝細胞内の脂肪滴沈着像を病理組織学的に証明することであるが、多くがDICを発症しているため侵襲的検査は躊躇され臨床的AFLPと診断されることが多い。AFLPは

HELLP症候群と類似する点が多く鑑別に苦慮するが、本邦では臨床的AFLPの診断基準はまだ定まっておらず、欧米のSwanseaの診断基準<sup>2)</sup>が用いられているのが現状である。今回我々は、常位胎盤早期剥離で超緊急帝王切開を行っている最中に臨床症状や血液検査結果より臨床的AFLPの合併が判明した1例を経験したので報告する。

## 症 例

症例は35歳、2妊2産。既往症、合併症に特記事項なし。自然妊娠し、前医で妊娠管理されていたが、妊娠中の経過に異常は認めなかった。数日前より悪心と倦怠感、軽度の下腹部痛を自覚しており、妊娠32週4日に強い下腹部痛と性器出血のため前医を受診、胎胞形成を認め切迫早産の診断で当院に母体搬送となった。来院時の血圧は127/58mmHg、脈拍は115/分で意識は清。子宮口は8cm開大、未破水、子宮内から持続的な性器出血を認めた。

腹壁は板状硬で、経腹超音波検査で胎盤後血腫像を認めた。CTGで高度遅発一過性徐脈（波形LEVEL3）を認めた（図1）。来院から18分後に常位胎盤早期剥離と診断し、25分後にRapid sequence inductionとともに手術を開始、手術開始1分後に胎児娩出となった。児は1,516gの女児でApgar score: 5/7、臍帯動脈血pH: 7.071、胎盤は子宮内で完全に剝離した状態であった。来院時の血液検査の結果が術中に判明し、Swansea診断基準で6項目（Abdominal pain, Elevated bilirubin, Hypoglycemia, Leucocytosis, Elevated transaminases, Coagulopathy）を満たしており臨床的AFLPと診断した（表2）。測定可能であった術中出血量（羊水込み）は約1,500gであったが術後子宮内から約1,000gの出血を認め、産科DICスコア13点であり産科DICと診断した。赤血球濃厚液（RBC）2単位、新鮮凍結血漿（FFP）8単位、ATⅢ製剤3,000単位、トロンボモジュリン製剤の投与を行いDICから離脱することができた。AFLP診断のための肝生検は躊躇され、経腹超音波検査で肝臓の評価を行ったが脂肪肝の所見は認めなかった。妊娠終了

とDICからの離脱により肝機能や腎機能は速やかに改善し、術後7日目にはほぼ正常値まで回復し、術後8日目に退院となった。児は早産児であり高次施設に新生児搬送となったが、光線療法を要したのみで生後52日目に退院となり経過は良好である。

## 考 察

AFLPは1934年にStanderとCaddenにより初めて報告され<sup>3)</sup>、1940年にSheehanが400例の妊産婦・褥婦剖検例から特徴的な非壊死性脂肪肝像を呈した6症例の報告<sup>4)</sup>により産科領域固有の新たな疾患として確立した。妊娠30週以降に食思不振、悪心、心窩部痛、黄疸などの臨床症状を認めることが多く、進行すると肝腎不全、低血糖、DICを呈し、肝性脳症、多臓器不全、ショックなどで死亡するが、近年は早期診断・治療がなされるようになり、母体死亡率7-18%、胎児死亡率9-23%まで改善されている<sup>5)</sup>。初産婦や双胎妊娠、男児妊娠症例での発症頻度が高いという報告<sup>6,7)</sup>やAFLPの約50%に妊娠高血圧症候群を合併するとされる<sup>5)</sup>。我々が経験した症例では、妊娠31週頃より経度の悪心と倦怠感を認め、来院時は肝腎機能障害、低血糖、DICを呈していたが、妊娠高血圧症候群の合併は認めなかった。前医から切迫早産の診断で時間外に救急搬送されたが、常位胎盤早期剥離と診断して26分後に胎児娩出となった。手術開始時は来院時の血液検査のうち全血算（CBC）しか判明していなかったが、術中に判明した入院時の血液検査の結果は常位胎盤早期剥離に典型的なものではなく、AFLPを想定させるものであった（表1）。鑑別疾患としては、ウイルス性肝炎や薬剤性肝炎と共にHELLP症候群が挙げられるが、本症例をAFLPと疑った理由は、ATⅢ異常低値（16%）と低血糖（64mg/dL）、血小板の低下を認めなかったこと（ $19.7 \times 10^4/\mu\text{L}$ ）と肝炎既往がないこと妊娠中の薬剤使用歴がないことである。AFLPの診断には肝生検による組織学的診断で肝細胞に小脂肪滴の沈着があるかどうかを確定させる必要があるが、AFLP診断目的で術後1日目に肝生検後に肝周囲巨大血腫と腹腔内多量出血を来

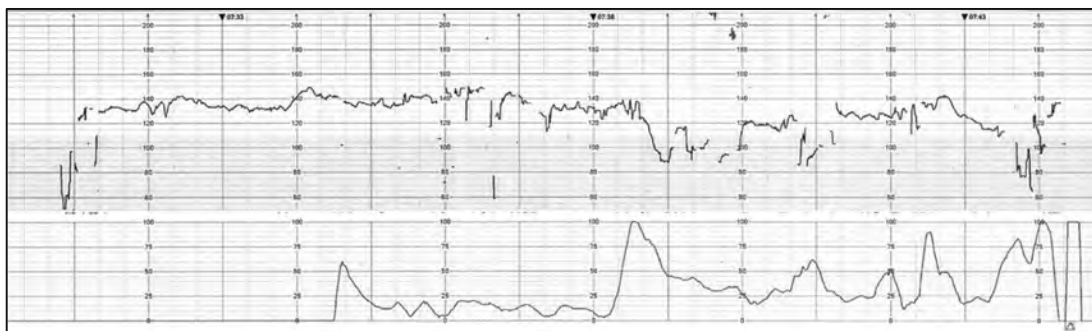


図1 来院時CTG所見

した報告例もあり<sup>8)</sup>、実臨床では侵襲に伴うリスクから検査が躊躇され臨床的AFLPの診断にとどまることが多い。本症例では産科DICを呈しており、術後の肝生検は躊躇され、診療科内で協議した結果、経腹超音波検査で肝臓の評価を行うこととなったが、肝実質エコーレベルの上昇や肝内深部エコーの減衰、肝内の脈管の不明瞭化、肝腎コントラストの上昇などの脂肪肝の所見は認めなかった。本邦では臨床的AFLPの診断基準に関する明確な指針はないため、欧米で使用されているSwanseaの診断基準を用いた診断報告例が殆どである。Swanseaの診断基準では、臨床症状 (Vomiting, Abdominal pain, Polydipsia/polyuria, Encephalopathy)、血液所見 (Elevated bilirubin, Hypoglycemia, Elevated urate, Leucocytosis, Elevated transaminases, Elevated ammonia, Renal impairment, Coagulopathy)、検査所見 (Ascites or bright liver on ultrasound scan, Microvesicular steatosis on liver biopsy) の14項目のうち6項目を満たせば臨床的AFLPの診断となる。しかしこの診断基準には血小板数や海外では一般的な検査項目ではないATⅢ活性値が盛り込まれていないため、HELLP症候群との明確な鑑別ができないことが多く注意が必要である。AFLPの病態は胎児ミトコンドリアでの脂肪酸のβ酸化過程に関与するlong-chain hydroxy acyl-CoA dehydrogenase (LCHAD) の障害が一因と考えられており<sup>9)</sup>、3-hydroxy fatty acidsdicarboxylic acidが胎盤を経由して母体肝臓に蓄積されることで急激な肝機能障害を来すため肝機能障害の程度が予後を左右する。胎児娩出後は胎児からの3-hydroxy fatty acidsdicarboxylic acidの供給がなくなるため、児娩出後2日以内に肝機能や凝固異常の改善を認め、10日以内に通常に戻ると報告されており<sup>10)</sup>、早期診断と早期治療 (妊娠終了) が非常に重要である。常位胎盤早期剥

離やHELLP症候群の帝王切開後の管理と異なる点としては、術後も遷延する肝不全により肝臓移植を要した症例もあるため<sup>11)</sup>、肝不全への移行を認めないか注視する必要がある。臨床的AFLPは母体肝不全が病態の主体であるため、血小板数が必ずしも低下しないことや肝機能障害でATⅢの消費を賄えないためATⅢ活性値が40%未満まで極端に低下すること、LDHに見合わない高ビリルビン血症、低コレステロール血症、低血糖などもしばしば認められ診断の一助となる<sup>12)</sup>。Minakami et al.が提唱するATⅢ活性値と血小板数に基づいた臨床的AFLPとHELLP症候群の診断基準では、まずAST高値 (>45IU/L) かつLDH高値 (>400IU/L) を満たしたうえで、血小板数<12.0×10<sup>4</sup>/μLであればHELLP症候群を疑い、ATⅢ活性値<65%かつ血小板数≥12.0×10<sup>4</sup>/μLであれば臨床的AFLPを疑うというものである<sup>12, 13)</sup>。今回我々が経験した症例はSwanseaの診断基準は6項目を満たしており (表2)、臨床的AFLPの診断としたが、ATⅢ活性値および血小板数に基づいた診断基準では、LDH (501U/L) と血小板数 (19.7×10<sup>4</sup>/μL)、ATⅢ (16%) は基準を満たしていたが、AST (312U/L) は基準を満たしていなかった。これはAFLPが重篤化して肝不全となる直前に常位胎盤早期剥離の発症により妊娠の中断が行われたためと推測される。妊娠終了によりAFLPに対して早期治療が行われたため、術前の高ビリルビン血症は速やかに改善し、肝不全に移行することなく、FFP8単位とATⅢ製剤、トロンボモジュリン製剤の投与のみでDICを離脱することができた。肝機能障害改善と歩調を合わせるようにATⅢ活性値や血小板数なども回復し、術後7日目には肝酵素はほぼ正常値に近い値まで改善し (表1)、術後8日目に退院となっている。常位胎盤早期剥離でもAFLPでも対応としては急速遂娩を行うことになるが、軽度の悪心や倦怠感が出現して数

表1 血液検査データ推移

	入院時	術後 (ATⅢ投与後)	術後 1日目	術後 2日目	術後 4日目	術後 7日目	術後 21日目
WBC (μL)	11,800	16,100	14,700	14,200	11,400	8,800	6,100
Hb (g/dL)	13.3	9.0	7.9	7.9	8.5	8.7	11.2
Hct (%)	41	27	25	25	26	27	34
PLT (10 <sup>4</sup> /μL)	19.7	17.4	15.6	17.4	25.9	31.6	45.1
PT (sec)	14.3	14.3	14.1	13.9	11.4	10.6	-
APTT (sec)	41.0	35	41	39	35	32	-
PT-INR	1.20	1.19	1.17	1.15	0.94	0.86	-
ATⅢ (%)	16	83	66	48	61	82	-
Fib (mg/dL)	147	120	191	202	271	455	-
FDP (μg/mL)	139.8	88.4	37.3	21.6	9.4	8.6	-
T-Bil (mg/dL)	3.55	2.60	2.42	2.57	1.29	0.76	0.75
D-Bil (mg/dL)	2.55	2.03	1.68	1.83	0.54	0.13	-
AST (U/L)	312	223	101	67	68	42	24
ALT (U/L)	332	231	114	90	75	48	19
LDH (U/L)	501	444	273	292	265	285	184
γGTP (u/L)	-	113	67	80	89	77	61
T-Chol (mg/dL)	189	-	-	-	-	145	-
TP (g/dL)	5.9	4.3	4.0	4.4	4.6	5.2	6.9
ALB (g/dL)	2.6	1.9	2.0	2.0	2.2	2.5	3.9
UA (mg/dL)	-	5.5	5.6	4.9	3.6	3.4	-
Glucose (mg/dL)	64	-	-	66	69	69	84
BUN (mg/dL)	17.7	18.6	20.1	17.6	12.8	7.6	11.1
Cre (mg/dL)	1.16	1.11	1.23	1.02	0.69	0.66	0.54
NH3 (μg/dL)	19	-	-	-	-	-	-

表2 Swanseaの診断基準 (著者改変)

× Vomiting
○ Abdominal pain
× Polydipsia/polyuria
× Encephalopathy
○ Elevated bilirubin (> 0.8 mg/dL)
○ Hypoglycemia (< 72 mg/dL)
? Elevated urate (> 5.7 mg/dL)
○ Leucocytosis (> 11,000 / $\mu$ L)
× Ascites or bright liver on ultrasound scan
○ Elevated transaminases (AST and ALT > 42 IU/L)
× Elevated ammonia (> 27.5 mg/dL or > 47 $\mu$ mol/L)
× Renal impairment (Cre > 1.7 mg/dL)
○ Coagulopathy (PT > 14 sec or APTT > 34 sec)
× Microvesicular steatosis on liver biopsy

Six or more of the following features in the absence of an other explanation

日後には母体肝不全を認めていたことから早期発見，早期治療の重要性を痛感した症例であった。常位胎盤早期剥離による超緊急帝王切開が奇しくもAFLPに対しても早期治療が行えたという点をみれば本症例は幸運な症例であったと考えている。

## 結 語

常位胎盤早期剥離で超緊急帝王切開中に臨床的急性妊娠脂肪肝の合併が判明した1例を経験した。胎児娩出までの迅速な対応と積極的なDIC治療を行い母児共に救命が可能であった。AFLP症例は早期診断と早期治療が極めて重要であるが，本邦の臨床的AFLPの診断基準はまだ定まっていないため診断と治療のガイドラインの策定が急務と思われる。

## 文 献

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL (eds) Williams Obstetrics, th edn. New York: McGraw-Hill 2014; 1087-1088.
- 2) Chung CL, Morgan M, Hainsworth I, Kinghaml JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002; 51: 876-880.
- 3) Stander H, Cadden B. Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. Am J Obstet gynaecol 1934; 28: 1013-1016.
- 4) Sheehan H. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. J Obstet Gynaecol 1940; 47: 49-62.
- 5) Hay JE. Liver discase in pregnancy. Hepatology 2008; 47: 1067-76.
- 6) Cammu H, Velkeniers B, Charels K, Vincken W, Amy JJ. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy associated with transient diabetes insipidus. Casereport. J Obstet Gynaecol 1987; 94: 73.
- 7) Burroughs AK, Seong NH, Dojcinov DM, Scheuer PJ, Sherlock SV. Idiopathic acute fatty liver of pregnancy in 12 patients. QJ Med 1982; 204: 481.
- 8) 橋本雄一，玉川隆生，齋藤利恵，福山達也，田村和美，照井克生，小山薫，宮尾秀樹. 集中治療で救命し得た急性妊娠脂肪肝の1症例. 日本集中治療医学会雑誌 2012; 19: 71-74.
- 9) Natarajan SK, Ibdah JA. Role of 3-Hydroxy fatty acid-induced hepatic lipotoxicity in acute fatty liver of pregnancy. Int J Mol Sci 2018; 19: 322.
- 10) Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute fatty liver of pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2020; 63: 152-164.
- 11) Ringers J, Bloemenkamp K, Francisco N, Blok JJ, Arbous MS, van Hoek B. Auxiliary or orthotopic liver transplantation for acute fatty liver of pregnancy: case series and review of the literature. BJOG 2016; 123: 1394-1398.
- 12) Minakami H, Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Akaishi R, Nishida R. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 641-649.
- 13) Morikawa M, Suzuki H, Obata-Yasuoka M, Kasai M, Itoh H, Ohkuchi A, Hamada H, Aoki S, Kanayama N, Minakami H. Association of antenatal antithrombin activity with perinatal liver dysfunction: A prospective multicenter study. J Gastroenterol Hepatol 2017; 32: 1378-1386.

---

**【連絡先】**

占部 智

国立病院機構東広島医療センター産科婦人科

〒739-0041 広島県東広島市西条町寺家 513 番地

電話：082-423-2176 FAX：082-422-4675

E-mail：urabe3104@gmail.com