

妊娠末期の被膜下血腫による特発性肝破裂の1手術例

英語演題名: Spontaneous hepatic rupture at late-term pregnancy:
An operation case with lethal outcome

第105回日本病理学会総会 一般演題（ポスター発表）

5月13日（金）（学会2日目）

仙台国際センター 会議棟・展示棟
〒980-0856 仙台市青葉区青葉山無番地

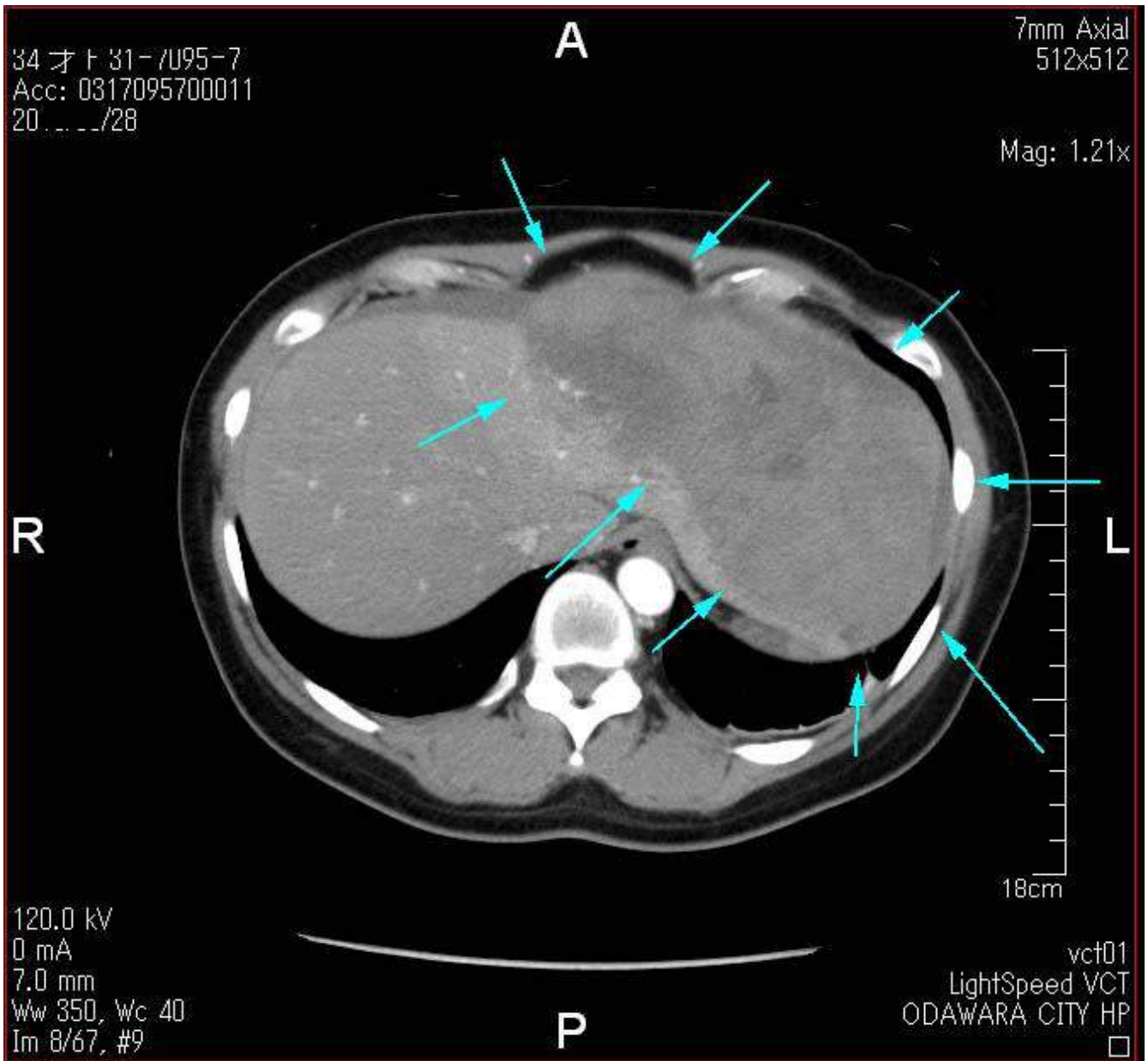
妊娠末期に腹腔内出血に遭遇することは稀であるが、妊娠中の肝破裂は更に非常に稀な病態であり、大部分は子癩前症 (Pre-eclampsia: 高血圧、蛋白尿)、あるいは HELLP (H=Haemolysis, EL=Elevated Liver enzyme, LP=Low Platelets、1982 年に提唱された) 症候群に伴った妊娠合併症として報告されてきたが、これらが必須ではないかもしれないという報告もある (Schwartz and Lien, 1997)。

保存的治療で救命しえた症例の成績には幅があり、稀であるとするもの (Tin LN 1994)、逆に Packing and drainage だけだと 82% が生存し、肝切除した場合には 25% しか生存しなかったという報告 (Smith LG, et al, 1991) などがある。しかし、やや古い報告であるが母体死亡率は 59%、胎児死亡率は 62% (Bis and Waxman, 1976) と非常に予後が悪いので、帝切と同時に開腹による外科的介入を行うことが一般には推奨されている (Bis and Waxman, 1976)。我々は今回積極的に外科的に介入したが母体を救命できず、胎児のみが生存した悲劇的症例を経験したので、その肝臓の手術材料の病理学的検索

の結果を報告する。

臨床病歴

34 歳女性。1 ヶ月前から胃部不快感を自覚していたが、妊娠 38 週 5 日で早朝より腹痛、胃部不快感出現、通院中の産科医院を受診し（血圧 123/74）、胎児心音低下のため緊急帝王切開施行、術中腹腔内血腫を認め、同日当院に搬送された（1 病日、到着時血圧 115/72、Hb 8.6, Plt 10.2 万, 凝固異常なし, AST/ALT 47/51, BUN/Cre 8.3/0.54）。その時点で造影 CT にて肝左葉外側区域に 17x9 cm の血腫があるが vital 安定しているため経過観察とした。



当院到着直後 (12:39) の造影 CT

その日の午後も貧血、DIC、肝機能障害の進行はなかったが(Hb 8.1, Plt 12.8 万, AST/ALT 56/54)、18時にDICは認めないが血性腹水1,300ml以上であり貧血も進行したので夜(20:32-23:25)に開腹緊急肝外側区域切除術を施行した。2病日の早朝5:30に腹腔内再出血(270 ml/ 30 分)を認めたため再び緊急開腹、右葉に前回開腹時認めなかった巨大血腫と破綻を認め、ガーゼで圧迫止血しつつ大学に肝移植の可能性を打診するも適応なしとの結論で断念した。その後当院での救命は困難との判断で帰室し、angioでのコイル栓塞術を施行した(2病日)。その後も止血できず3病日午前に死亡した。新生児は生存。

臨床検査 - 時系列

D/Day	28-May	28-May	28-May	29-May	29-May	29-May	29-May	29-May	29-May	30-May	30-May
T/Time	11:25	13:00		0:10	0:21		8:37	14:13	15:40	22:44	5:57
T. Protein	3.8			2.5	3.4		3.3	5.1	4.3	4.4	4.2
Albumin	1.9			1.3	1.8		2.2	3.2	2.8	2.7	2.8
A/G	1			1.08	1.13		2	1.68	1.87	1.59	2
T-Bil		0.8		0.7	1.9		1.4	1.4	1.2	1.5	1.7
D-Bil					0.9		0.7	0.5	0.5		
I-Bil					1		0.7	0.9	0.7		
AST	47	56		113	130		286	360	395	994	2433
ALT	51	54		82	93		181	219	226	483	1091
LDH	231			334	360		738	726	701	1511	2845
ALP				264	315		162	150	138	282	559
γ-GTP		39		21	25		15			27	21
AMY				213	261		268	163	167		2105
Na	132	138		140	140		142	144	144	140	145
K	4.2	4.8		4.9	5.5		4.1	4.5	4.3	6.5	4.9
Cl	108	112		114	115		112	107	109	108	110
Ca				5.8	6.2		6.5	8.5			7.1
BUN	8.3	7.6		5.4	7.9		8	6.3	7.2	10.2	15.6
Creatinine	0.54	0.49		0.59	0.88		0.74	0.55	0.6	1.49	2.61
NH3					130		33				
CRP	2.09			2.89	4.97		2.55	1.13	1.64	5.07	6.27
FBS	取消						117				

[血算]

WBC	102.4	100.9	91	100	151.9	125.2	69.3	47.3	74.2	68	120.6
RBC	266	253	171	423	424	301	246	337	279	697	449
Hb	8.6	8.1	5.8	13.2	13.1	9.1	7.1	9.8	8.2	21.4	13.5
Ht	25.1	23.4	16	36.9	36.3	26.2	20.7	27.7	23.1	59.2	38.2
MCV	94.4	92.5	93.6		85.6		84.1	82.2	82.8		
MCH	32.3	32	33.9		30.9		28.9	29.1	29.4		
MCHC	34.3	34.6	36.3		36.1		34.3	35.4	35.5		
Plt	10.2	12.8	12.7	8.4	8.4	7.8	6.1	10.1	16.3	6.2	6.1

RDW	13.9	14.2	14.9	16.1	16.8	14.6	14.2
MPV	9.3	9	8.3	10.2	9.4	9.5	9.3
CEA					0.7		
AFP					12.7		
CA19-9					13.9		
ヘパ ^o プラスチ ⁿ				75	52	79	

[凝固系] (*1)

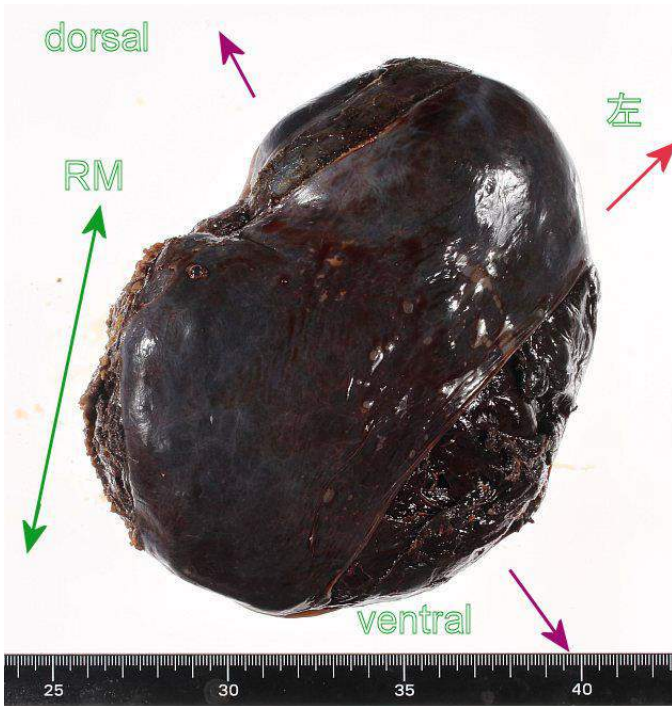
PT-N	11.1	12	12.9	13.9	13.5	16.6	13.3	15.3	16.4	18.1
PT%(N)	119	97	82	70	74	50	77	58	51	43
PT(INR)-N	0.93	1.01	1.09	1.18	1.15	1.42	1.13	1.31	1.41	1.56
APTT(N)	32.3	37.6	39.9	48.8	40.8	42.4	31.6	37.8	39.2	43.4

(*1) 基準値: PT 10.7-13.9, PT% 68-144, PT (INR) 0.89-1.17, APTT 25.5-38.7

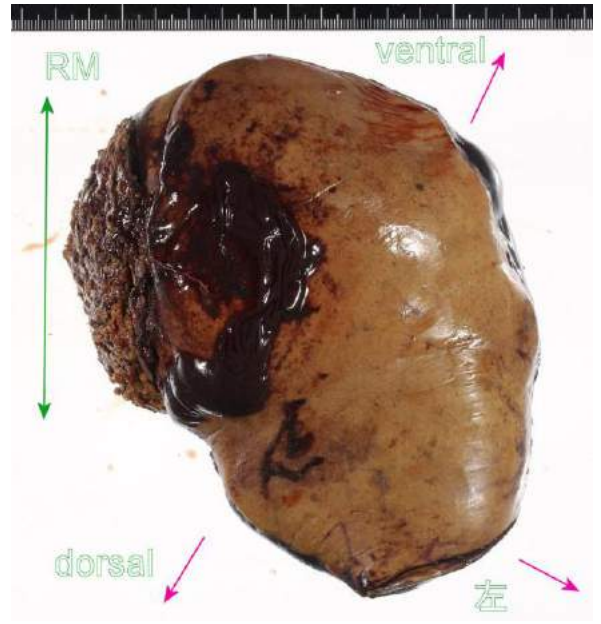
手術材料の所見と診断

【肉眼所見】

外側区域肝は 16x10x7 cm, 880 grams、横隔膜面被膜は全体が厚さ 5 cm の被膜下血腫のために著明に柔らかく膨隆、前縁の被膜は 11x5 cm に破綻。被膜面での出血部と健常部の境界は明瞭、尾側の肝被膜は正常に保持。断面では頭側の血腫と尾側の健常部肝臓とは明確な境界線がある。腫瘍、肝硬変はない。



上面



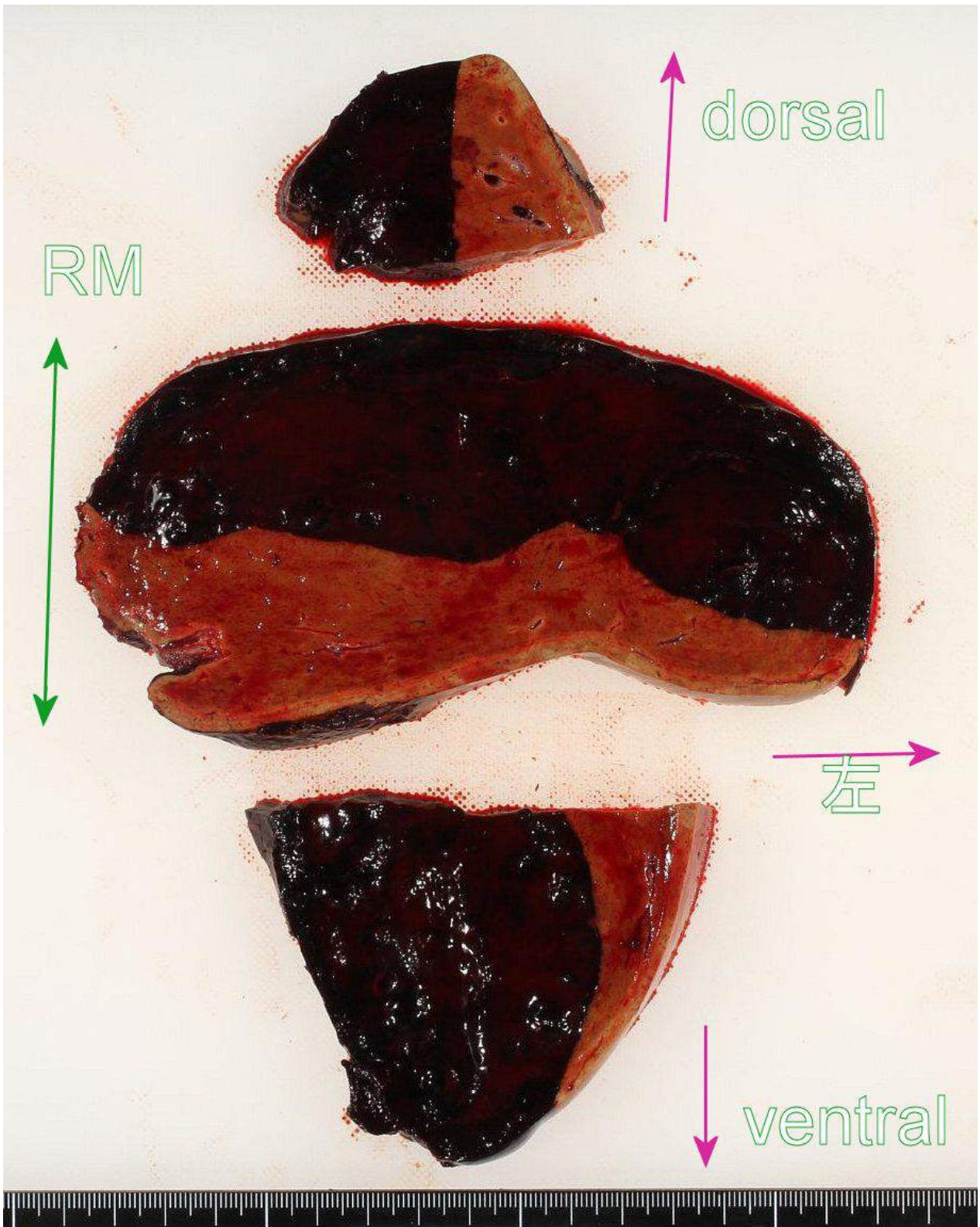
下面



前面

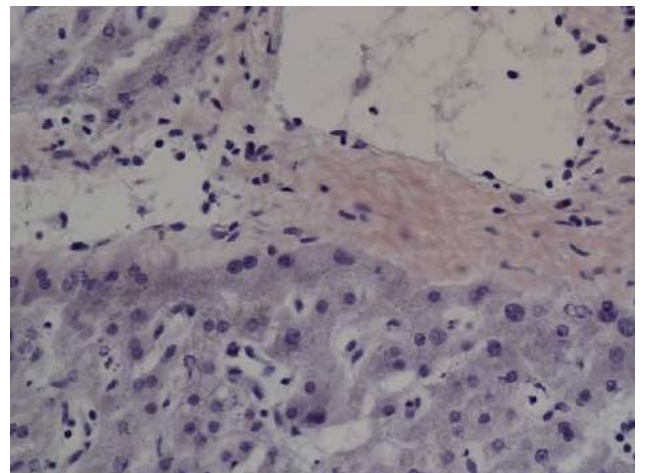
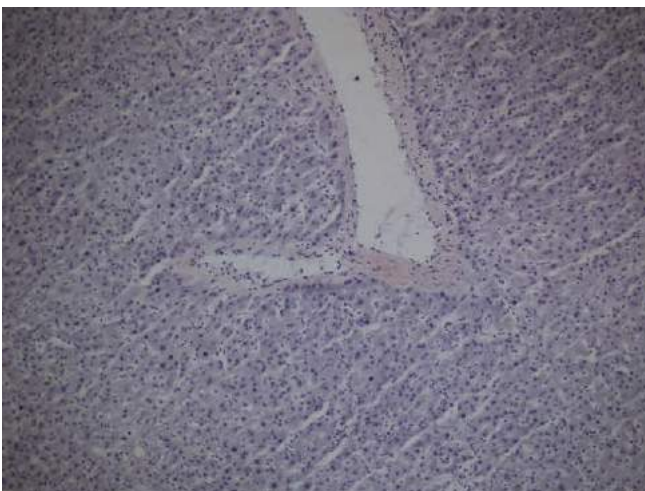
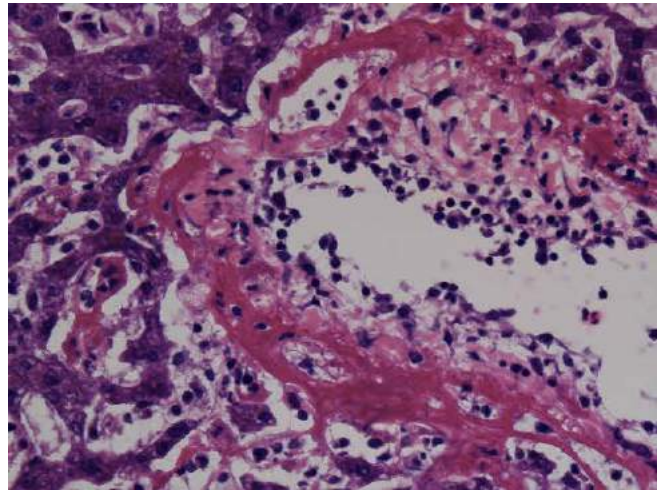
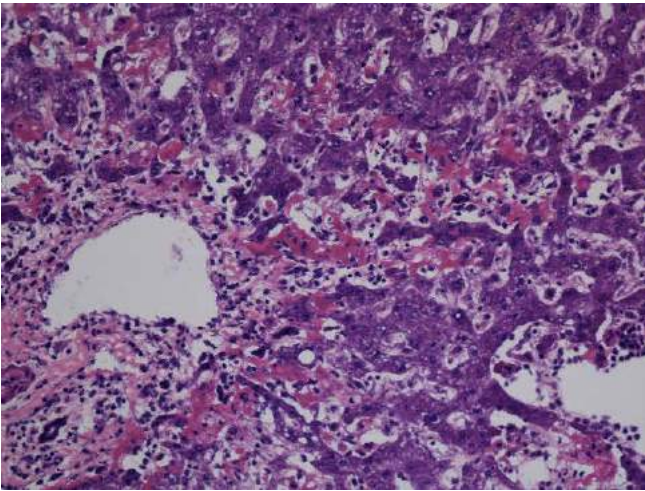
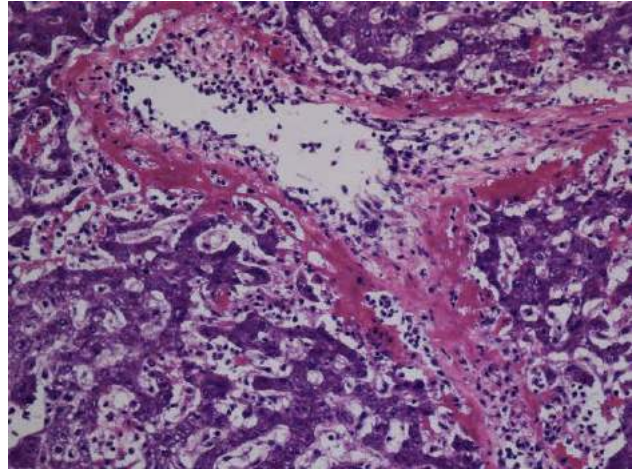
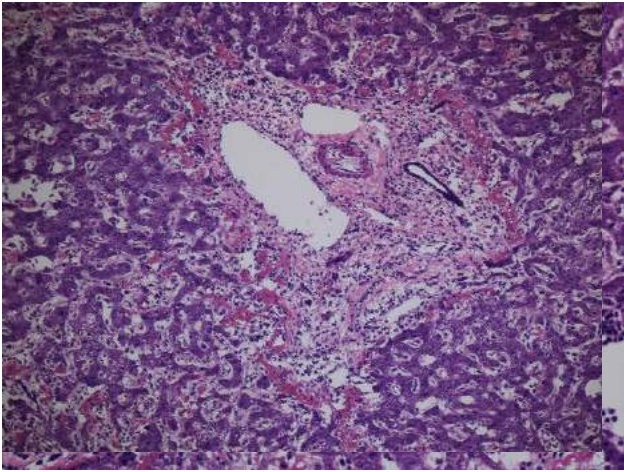


前上面

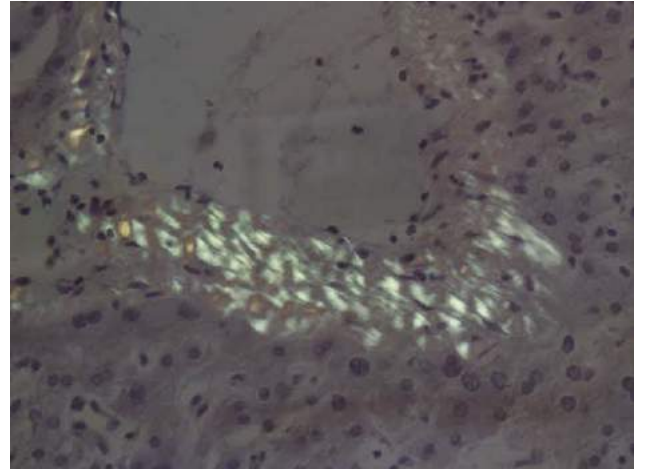


マクロ 切り出し時

【光学顕微鏡の組織像】翌朝、半固定の血腫近傍の肝組織を凍結して迅速作製した切片を観察した際には、門脈域の肝小葉との interface 領域に好酸性無構造物質の沈着があり、コンゴ赤染色と偏光顕微鏡での検索を行った上で暫定的にアミロイドーシス疑いと診断したが、その後の完全に固定された材料での検索では膠原繊維による反応であった。

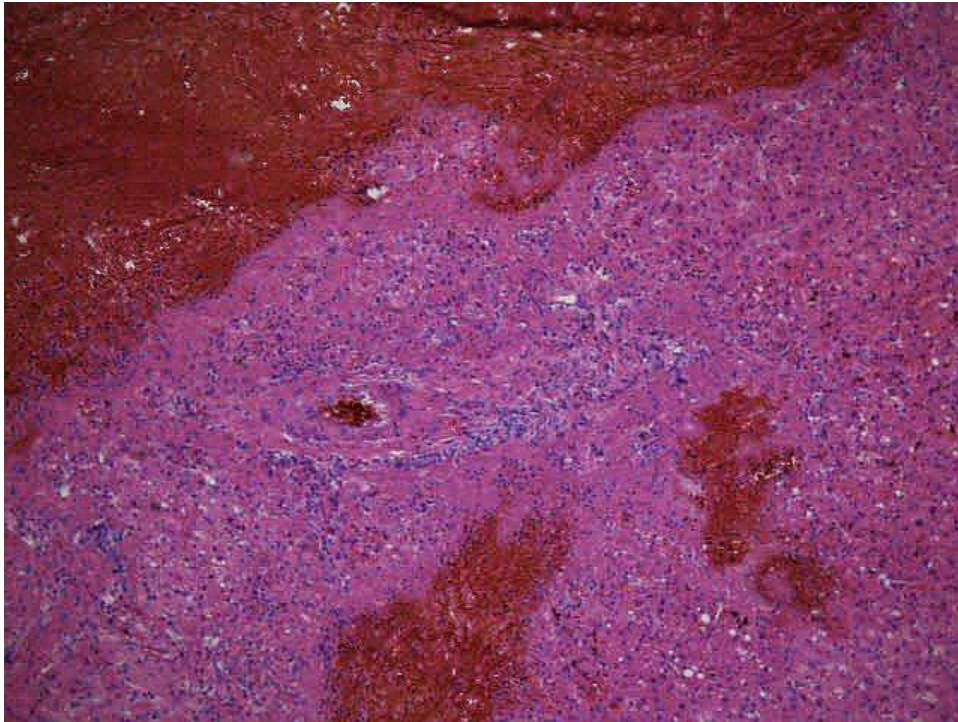


コンゴ赤染色

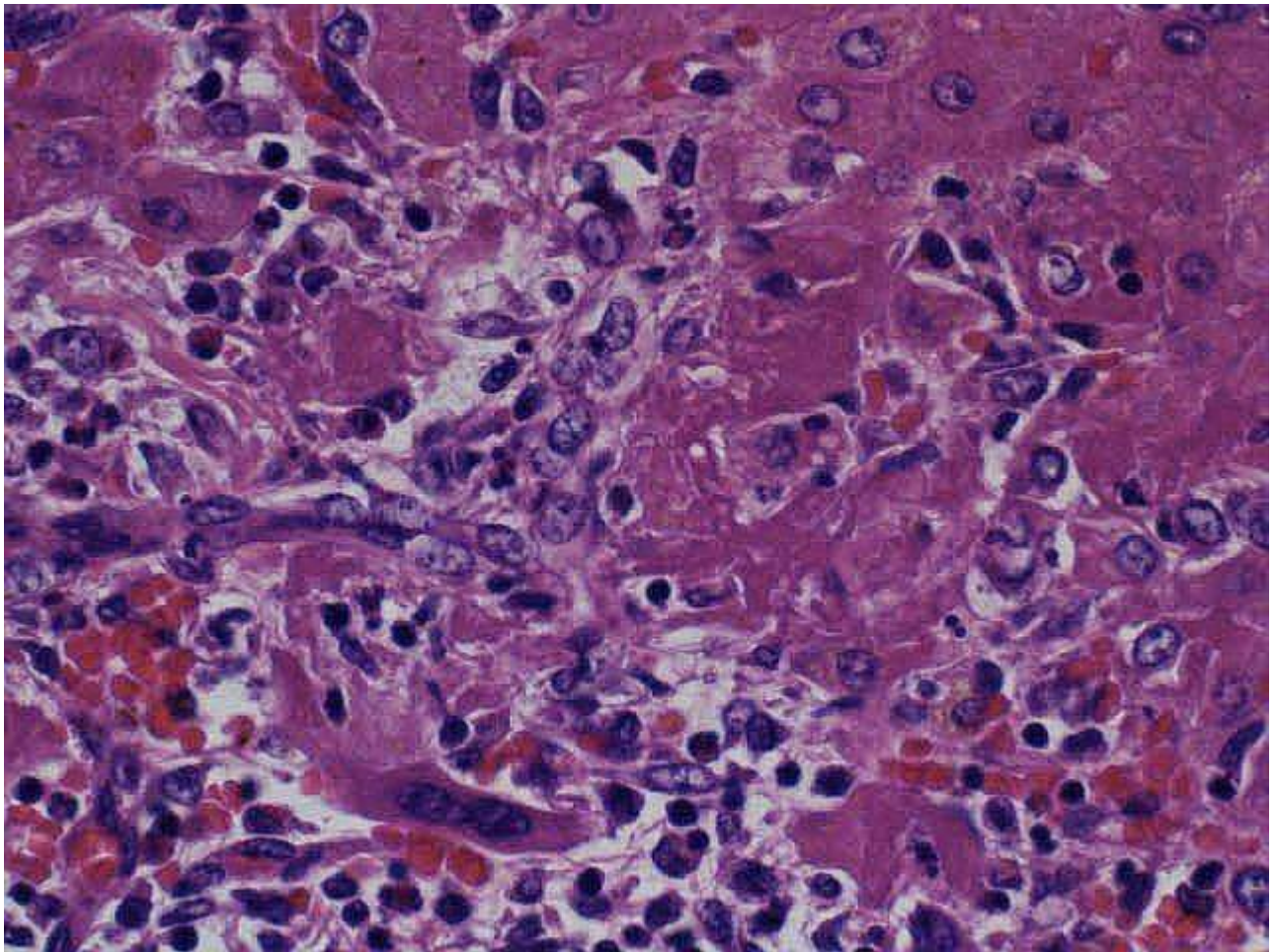


偏光顕微鏡での観察

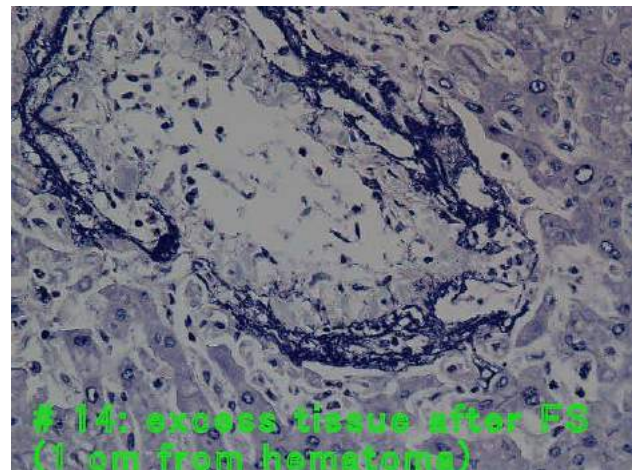
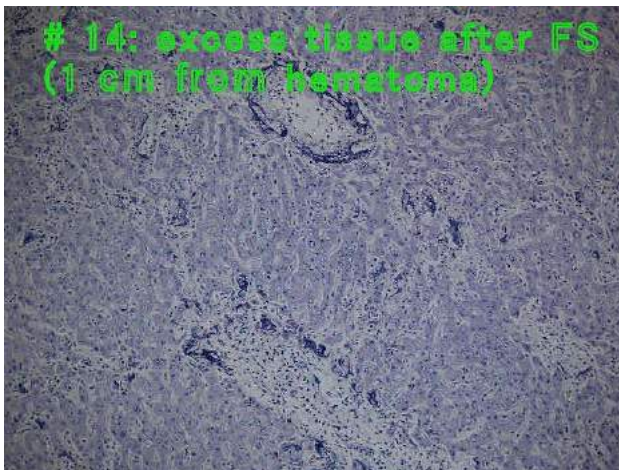
十分にホルマリン固定後の鏡検では血腫の部分
に肝臓組織はなく、血腫近傍の門脈域の interface
領域から小葉内の類洞に好酸性無構造物質が沈着、
Congo 赤は陰性、PTAH は陽性であった。



血腫と肝組織の境界部

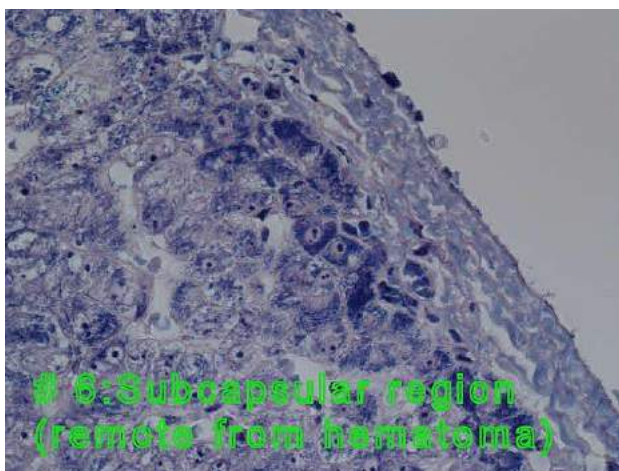
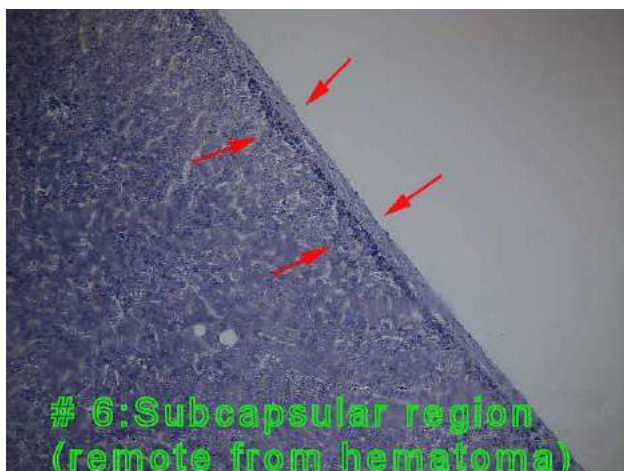


HE 染色

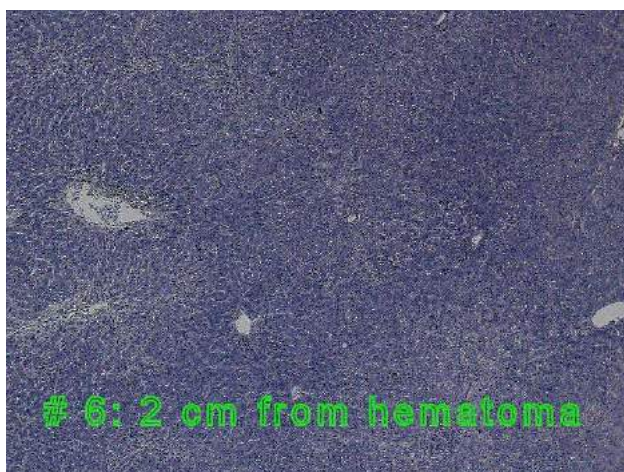


PTAH 染色

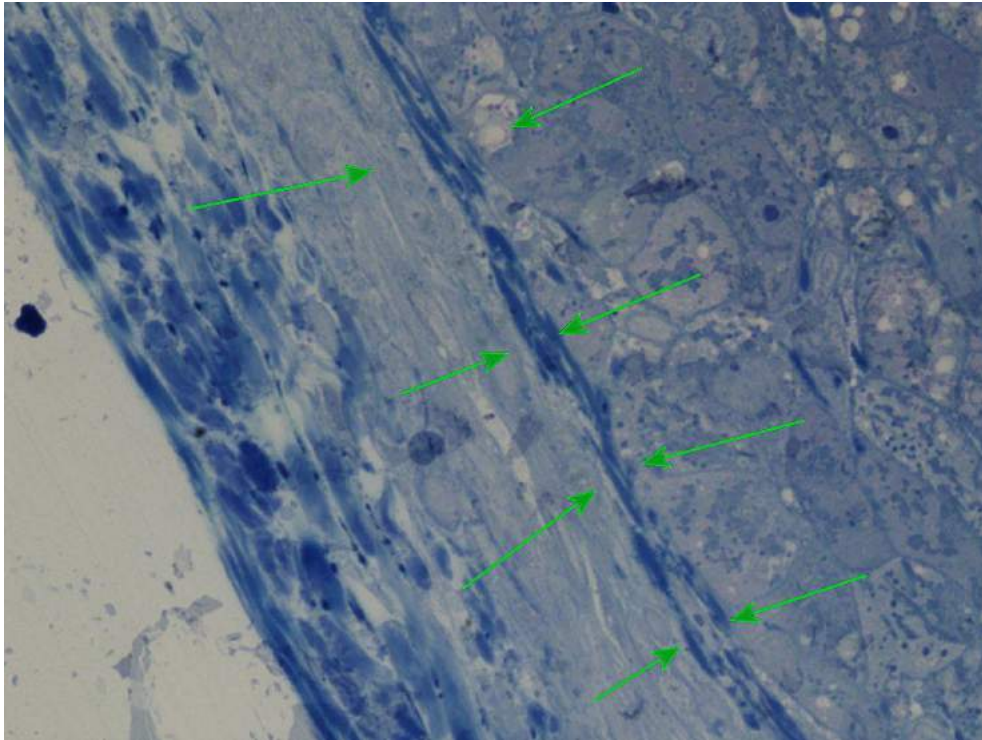
腹腔に面した対側の腹膜被膜直下にも PTAH 陽性の薄層状の濃紺域がある。



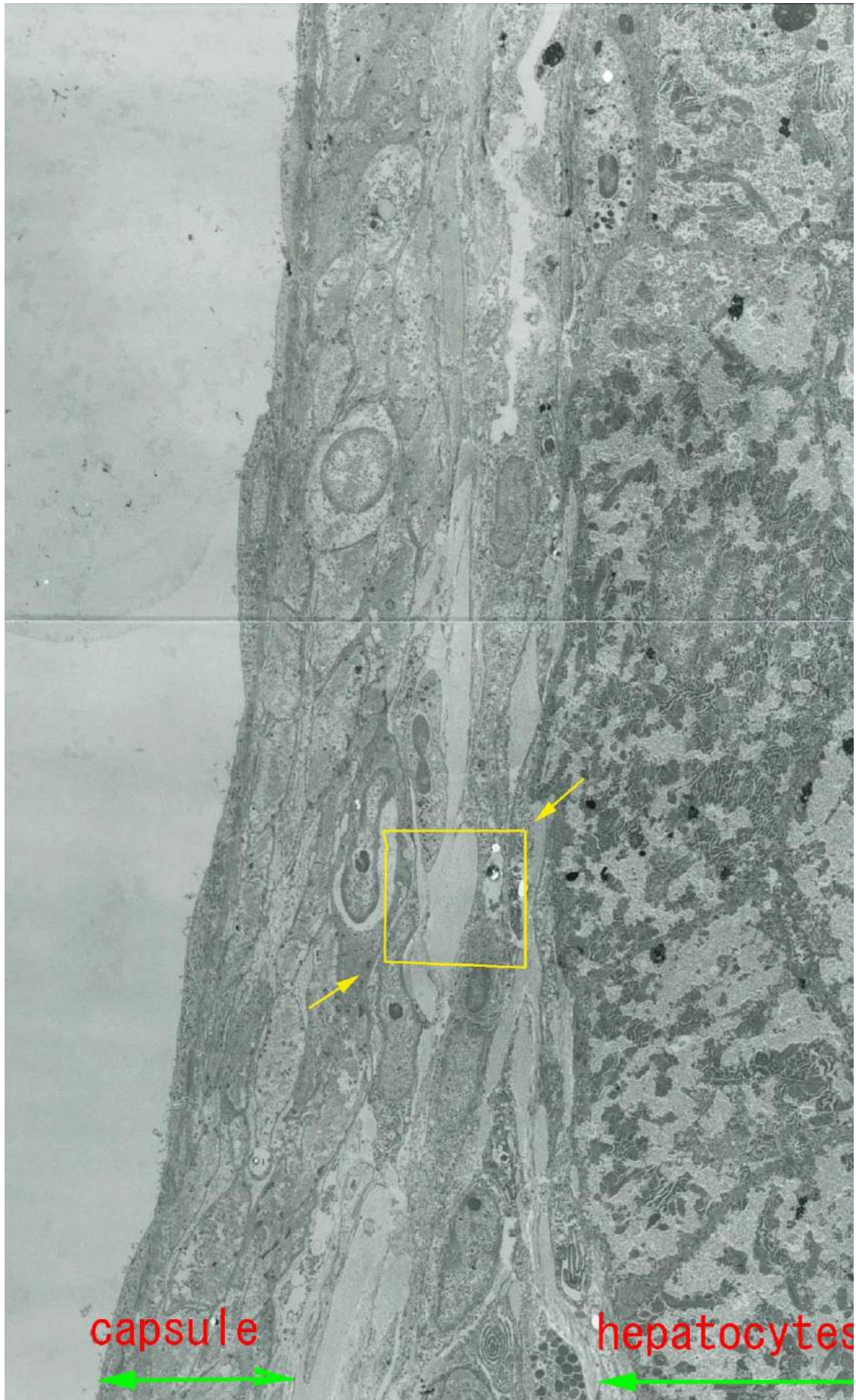
出血から離れた健常部の肝臓には病的所見はなく、PTAH 染色への反応は陰性である。



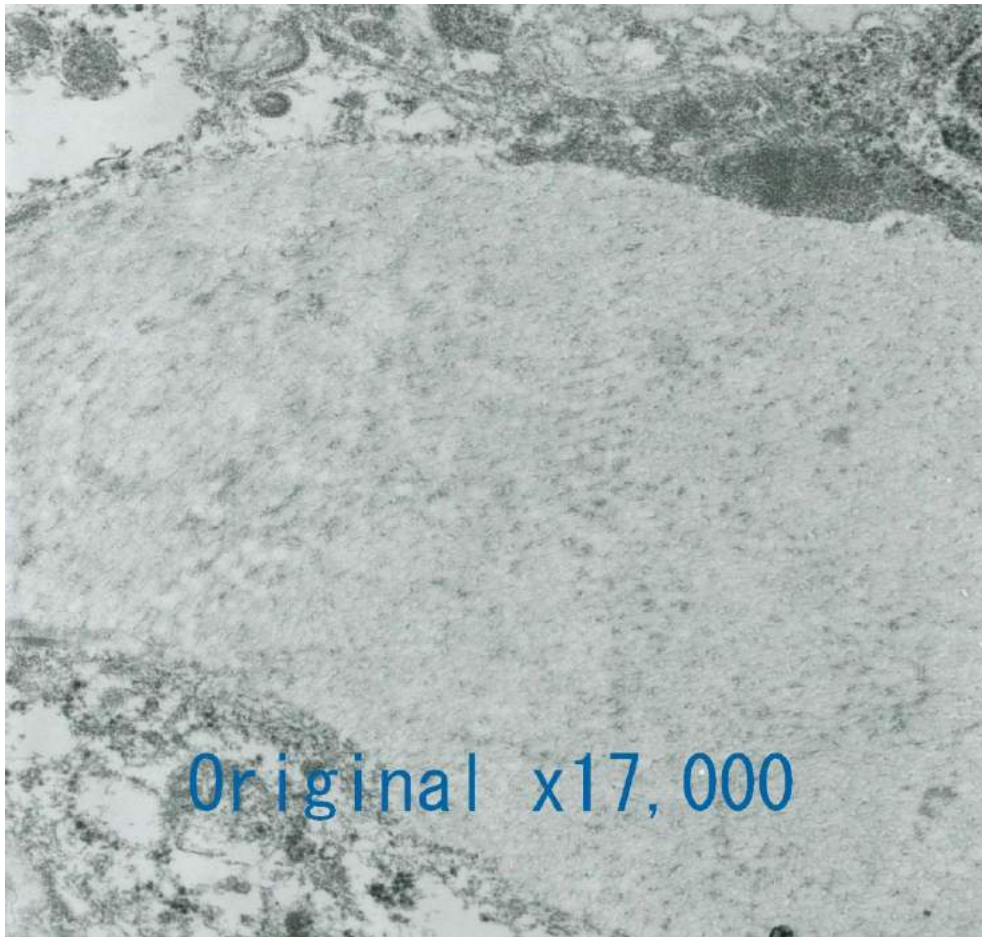
【電子顕微鏡の組織像】血腫形成部とは対側の腹腔側の一見健全に見える被膜直下の組織を観察した。



電子顕微鏡ブロックのトルイジン青染色
(油浸レンズ、x1,300)



健全側被膜直下の電子顕微鏡像 (original x1,500)



被膜と肝細胞の間の高倍率電子顕微鏡像

考察と結語

この病態に関しては、産婦人科医による集計が報告されており、その多くは自験例の少数例と文献で収集した症例をまとめたものである。歴史的には妊娠中の肝破裂として Abercrombie が 1844 年に最初に報告したとされている。Bis と Waxman は、自験例 2 例と文献収集 79 例をまとめ、母体死亡率 59%、胎児死亡率 62%とし、迅速な外科的介入が必要であるとし、それなしには延命しえないとしている(1976)。Smith らは 1976 年以降の症例について Baylor College の 7 例と文献収集 28 例をまとめ、packing and drainage で治療された 27 例の生存率は 82%であったのに対し、lobectomy をされた 8 例の患者の生存率はわずかに 25%であったとし、むしろ保存的対応を推奨している(1991)。実は当院から昭和の末期に「分娩中に発症した肝血腫の一例」の報告があり(松山ら、1987)、入院時は血圧

108/70 mg の 29 歳女性が帝王切開で男児を無事出産したが、その際上腹部からの出血(1,000 ml)を認め、肝右葉の大きな被膜下血腫に対して右葉切除術を施行、術後 DIC の処置をして母子ともに救命しえたという。

Bis と Waxman は、2 + 79 例を集めた総説で、妊娠時における肝臓被膜下血腫は肝臓の前面と上面に限られるとしており(1976)、本例と一致する。彼らの統計では 26 例は右葉に発生、4 例が左葉に発生、2 例が両葉発生であった。

肝破裂の成因は一般例ではほぼ常に外傷に伴うものであるが、妊娠末期に起きるものについて、Bis and Waxman(1976)は (1) 痙攣、嘔吐、出産にともなう腹腔内圧の亢進と妊娠期の肝臓の脆弱性、(2) 妊娠中毒症、(3) 血管腫などの腫瘍、(4) 梅毒、マラリアなどの感染症、などの歴史的に考察されてきた病態を可能性として提示している。本症例における外傷 (DV を含む) の可能性は、緊急肝外側切除術を施行した翌朝に右葉に同様の病変が再発したことから否定できる。この病態と妊娠中毒

症、あるいは HELLP 症候群との関連については、Bis と Waxman は 6.7%の症例は preeclampsia を合併していなかった(6/89 症例)と報告しており(1976)、Schwartz と Lien は 14.7%の症例は preeclampsia あるいは HELLP 症候群との明確な関連はなかった(10/68 症例)と報告している(1997)。その後、多くの文献では preeclampsia (疾患概念の総説は Mol, 2016)の関与は 1982 年に作られた疾患概念である HELLP 症候群(H=*Haemolysis*, EL=*Elevated Liver enzyme*, LP=*Low Platelets*)の文脈の中に含まれて語られており(Martin JN 1991)、同症候群は高度の preeclampsia の 10-20%に起きるとされており(HELLP 症候群の総説は Haram et al, 2009, 水上, 2008 を参照)、被膜下肝血腫は HELLP 症候群の 0.9%以上 2%未満に、肝破裂は約 1.8%に起きるとの報告がある(Haram, K, 2009)。Tennessee 分類での判定基準は LDH > 600 U/L, AST >= 70 U/L, platelets < 100x10⁹/L とされる(Mississippi 分類の class 1-3 はこれよりは緩い基準, Martin 1999)。ただし、この症候群について

much ado about nothing? (William Shakespeare のコメディ
ー「空騒ぎ」, 1623, に由来する皮肉っぽい慣用句)
とタイトルされた総説があるように distinct entity
であるのか、妊娠合併症のスペクトルムの部分像に
すぎないのか、の議論があることは認識しておく必
要がある (Sibai BM, 1990)。Schwartz と Lien の症
例は、(1)蛋白尿がない、(2)ごく限られた時間帯以
外は正常血圧であった、(3) 溶血を示す検査所見が
ない、(4) AST の上昇がほんのわずか、などから
preeclampsia あるいは HELLP 症候群との関連が
きわめて乏しいことの客観的根拠をもっともよく
もった spontaneous liver rupture in pregnancy の
症例であると記載している(1997)。我々の今回の症
例も、*発症時点*では (1) 肝臓逸脱酵素の上昇がな
い、(2) 持続的高血圧はなかった、そして *病態の進
行とともに* (3) 血小板数が 10 万/mL 以下になり、
AST が 70 以上になったのは外側区域切除を終えた
後の夜中(0:10)であり、(4) LDH が 600 以上になっ
たのは、肝左葉切除を終えた翌朝 8:37、であった
ため、術前から HELLP 症候群であったとの根拠は

薄いと考える。

微小フィブリン血栓の被膜下血腫発生における関与 cause-effect relationship (血腫を起こした病因論 cause であるのか、あるいは共通の原因 etiology による結果 ramification であるのかは未定であるが) については、PTAH 染色陽性のフィブリン血栓が今回の検索で唯一の手がかりとも言える所見であったが、Kramish は類洞、あるいは末梢被膜下領域におけるフィブリン血栓の関与を示唆している(1954)のは興味深い。しかし、手ががりの可能性はあるが、今回の検索だけで病態発生の重要な柱であると断定することはできないだろう。

参考文献

1. Abercombie J. Hemorrhage of the liver. London Med Gaz 1844;792:1844 (文献未取得).
2. Kramish D, Auer ES, Reckler SM. Spontaneous rupture of the liver during pregnancy; review of the literature with case report. Obstet Gynecol. 1954 Jul;4(1):21-8 (文献未取得)..
3. Bis KA, Waxman B. Rupture of the liver associated with pregnancy: a

review of the literature and report of 2 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1976;31:763-73.

4. 松山明美、佐藤啓治、福田淳、高野康雄. 分娩中に発症した肝血腫の一例. *日産婦神奈川会誌*, 1987;24:110-112.
5. Sibai BM. The HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets): much ado about nothing? *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162(2):311-6.
6. Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome: patterns of disease progression and regression. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;164:1500-9; discussion 1509-13.
7. Smith LG Jr, Moise KJ Jr, Dildy GA 3rd, Carpenter RJ Jr. Spontaneous rupture of liver during pregnancy: current therapy. *Obstet Gynecol*. 1991;77(2):171-5.
8. Schwartz ML, Lien JM. Spontaneous liver hematoma in pregnancy not clearly associated with preeclampsia: a case presentation and literature review. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176(6):1328-32; discussion 1332-3.
9. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia: comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count)

syndrome classification. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:1373-84.

10. 水上尚典. D. 産科疾患の診断・治療・管理 10. 異常分娩の管理と処置 17) HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝 日産婦誌. 2008;60:85-91.
11. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009 Feb 26;9:8. doi: 10.1186/1471-2393-9-8.
12. Klein K, Shapiro AMJ. Spontaneous Hepatic Rupture with Intraperitoneal Hemorrhage without Underlying Etiology: A Report of Two Cases. *ISRN Surg.* 2011;610747.
13. Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJ, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia (Seminar). *Lancet.* 2016;387(10022):999-1011.

[謝辞] 臨床情報を提供していただいた当院外科の牧野裕庸、亀高尚、産婦人科の平吹知雄の各部長、電子顕微鏡試料作製をしてもらった岩崎俊雄技師に謝意を表します。