

症例報告

同種免疫性胎児肝障害が疑われた胎児死亡の 1 例

滝川達也¹⁾ 新井隆成²⁾ 上田善道³⁾ 中条裕一¹⁾ 宮澤攻¹⁾ 宮田康一²⁾ 安田豊²⁾

¹⁾恵寿総合病院 2021 年度臨床研修医 ²⁾恵寿総合病院 産婦人科 ³⁾恵寿総合病院 病理診断科

【要旨】

症例は 30 歳，2 妊 1 産。自然妊娠後，当院での妊婦健診において妊娠 25 週 3 日まで異常を認めなかった。妊娠 26 週 2 日の夜間に胎動減少を自覚し，妊娠 26 週 3 日に当院受診，胎児超音波検査にて胎児腹水貯留を認めため，妊娠 26 週 4 日に入院管理となった。入院後の胎児超音波検査にて中大脳動脈収縮期最高血流速度の異常高値と胎児心拍陣痛図にてサイナソイダルパターンを認め，胎児貧血の存在が疑われた。その後，妊娠 26 週 5 日の朝に胎児心拍停止となり，妊娠 27 週 0 日に死産となった。剖検所見において，血性腹水，肝臓の高度壊死を認めた。しかし，肝臓以外に異常を認めず，肝臓の病理所見においてクッパー細胞の活性化を認めたことより，本症例における子宮内胎児死亡の原因は急性肝不全と考えられた。病歴，臨床経過，検査所見，病理所見から，急性肝不全の原因として同種免疫性胎児肝障害（Gestational Alloimmune Liver Disease : GALD）が疑われた。GALD による新生児の急性肝不全において肝外臓器の鉄沈着が証明された場合は新生児ヘモクロマトーシス GALD-NH（NH : Neonatal Hemochromatosis）と診断される。GALD-NH は再発率が約 90% と非常に高いため，妊娠中の免疫グロブリン投与や出生後の早期診断プロトコルによる交換輸血の試みが行われている。GALD が疑われた本症例は，次回妊娠へ向けて再発を考慮した妊娠・周産期管理が必要である。

Key Words : 同種免疫性胎児肝障害，子宮内胎児死亡，胎児腹水

【はじめに】

胎児，新生児の急性肝不全（ALF）は稀な疾患で報告例は少ない。特に胎児死亡の場合は死後変化の影響のため，診断が困難となる症例も多く，見逃されている可能性も高い。今回，胎児腹水貯留から急性の経過をたどり子宮内胎児死亡（IUFD）に至った同種免疫性胎児肝障害（GALD）を疑う症例を経験したので報告する。

【症例】

妊娠 26 週の 1 経産婦。前回出産は胎児機能不全を適応とする緊急帝王切開であった。他に既往歴はなく，家族歴は父方祖父に高血圧，糖尿病，大腸癌であった。内服薬，喫煙，飲酒はなかった。遺伝性疾患はなく，患者の同胞に死産，新生児死亡の既往

はなかった。

【現病歴】

自然妊娠成立後，妊娠 25 週 3 日の妊婦健診まで経過に異常を認めなかった。妊娠 26 週 2 日の夜間から胎動減少を自覚，妊娠 26 週 3 日に当科受診し胎児超音波検査で胎児腹水貯留を認めため，妊娠 26 週 4 日に精査目的に入院となった。

入院前検査所見：血液型 B 型，Rho(D)(+)，不規則抗体陰性，感染症スクリーニング検査に異常所見なし。

妊娠 26 週 3 日：CMV-IgG 陽性，CMV-IgM 弱陽性以外は TORCH スクリーニング検査全て陰性。パルボ B-19-IgG 陽性，IgM 陰性。胎児超音波検査において胎児腹水貯留所見を認めた（図 1 A）。胸水，

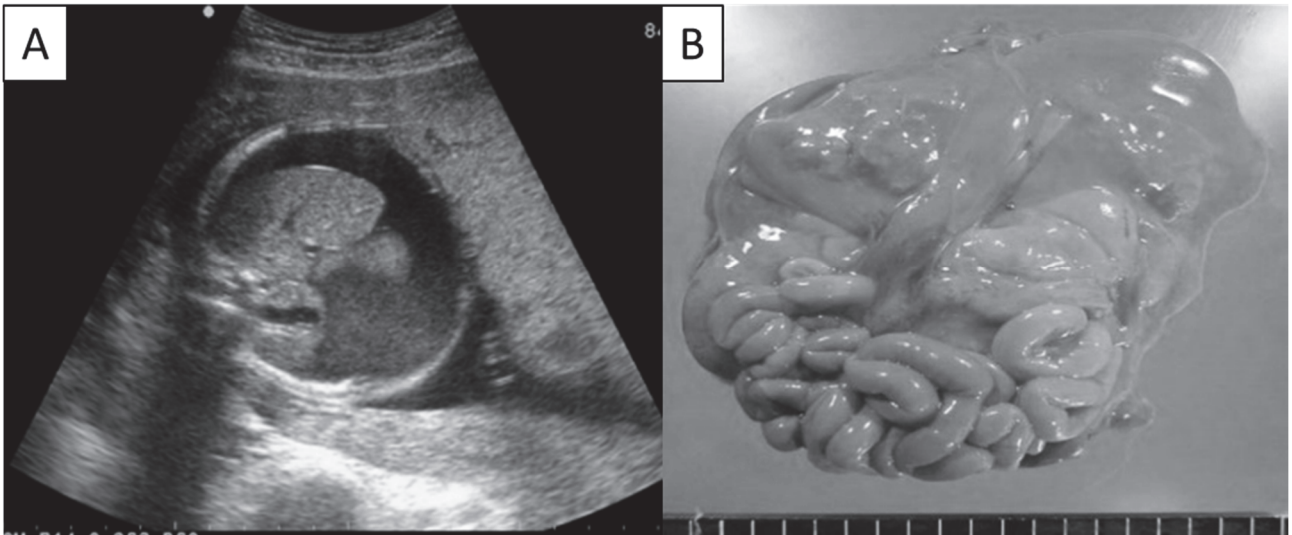


図1 子宮内胎児死亡前の超音波検査所見と剖検時のマクロ所見
 A：妊娠 26 週 3 日の超音波検査画像。胎児腹水を認める。
 B：肝臓に高度融解所見を認める。

心嚢液はなく、心拡大を認めなかった。

【経過】

妊娠 26 週 4 日、入院後の胎児超音波検査において中大脳動脈収縮期最高血流速度の異常高値（87.9 cm/s：妊娠 26 週中央値 33.6cm/s）と胎児心拍陣痛図にてサイナソイダルパターンを認めたため、高次周産母子センターに搬送予定となった。しかし妊娠 26 週 5 日の胎児超音波検査において胎児心拍の停止を確認、IUFD となり、同日より頸管拡張及び分娩誘発を開始し妊娠 27 週 0 日に死産となった。産褥の経過に異常なく、産褥 2 日目に退院した。

患者の病理解剖希望に従い、死産後速やかに病理解剖が施行された。

マクロ所見：死産児は女児で体重 1125 g、身長 35 cm、妊娠 26 週相当であった。首以下の表皮の剥離が高度で鼻根は低く、右上肢前腕より末端の形成不全を認めた。神経管閉鎖障害を示唆する所見を認めなかった。腹部は暗赤色調を帯び膨隆し、開腹すると血性腹水と右モリソン窩の凝血塊を認めた。横行結腸漿膜面に一箇所出血点を認めたが、消化管内腔には異常を認めなかった。肝臓には高度融解所見を認めた（図 1B）。心臓、大血管流出路、大血管には解剖学的異常を認めなかった。その他臓器に肉眼的な異常を認めなかった。胎盤重量は 351 g、臍帯径は 1.3 cm、臍帯血管は静脈 1 本、動脈 2 本で臍帯

には狭窄などの異常を認めなかった。胎盤母体面には血腫形成を認めなかったが、胎盤内の複数箇所に 2cm 径までの血種形成を認めた。胎盤梗塞所見を認めなかった。

ミクロ所見：横行結腸の出血点は漿膜下に局限する出血であった。胎盤には絨毛の成熟度に異常を認めなかった。血腫辺縁部の一部に破綻した絨毛組織を伴っていたが、HE 染色ならびにベルリン青染色でもヘモジデリン沈着を認めず急性出血の所見であった。同部の HbF 染色は陰性であった。肺、胸腺、膵臓、脾臓、腎臓、副腎における死後融解はごく軽度で胎齢相応の正常組織所見であった。また、肺、腎臓、副腎、膵臓においては鉄沈着を認めなかった。骨髄は正常組織所見で、M/E 比は 1：1 を下回っていた。図 2 に肝臓の病理所見を示す。肝臓には汎肝細胞高度変死・壊死を認め、肝細胞索も大部分で消失していた。類洞内に抗 CD42b 抗体免疫染色陽性所見から骨髄巨核球を認め、肝臓内における髓外造血の所見を確認した。マッソントリクローム染色、鍍銀染色で線維化を認めず、慢性肝炎や慢性の肝うつ血所見を認めなかった。肝小葉の壊死組織周辺部における抗 CD68 抗体免疫染色で、びまん性にクッパー細胞の活性化所見を認めた。また同部のベルリン青染色において、血管周囲のクッパー細胞に顆粒状の鉄沈着を認めた。また同部は、抗 CMV モノクローナル抗体免疫染色陰性であった。門脈域には

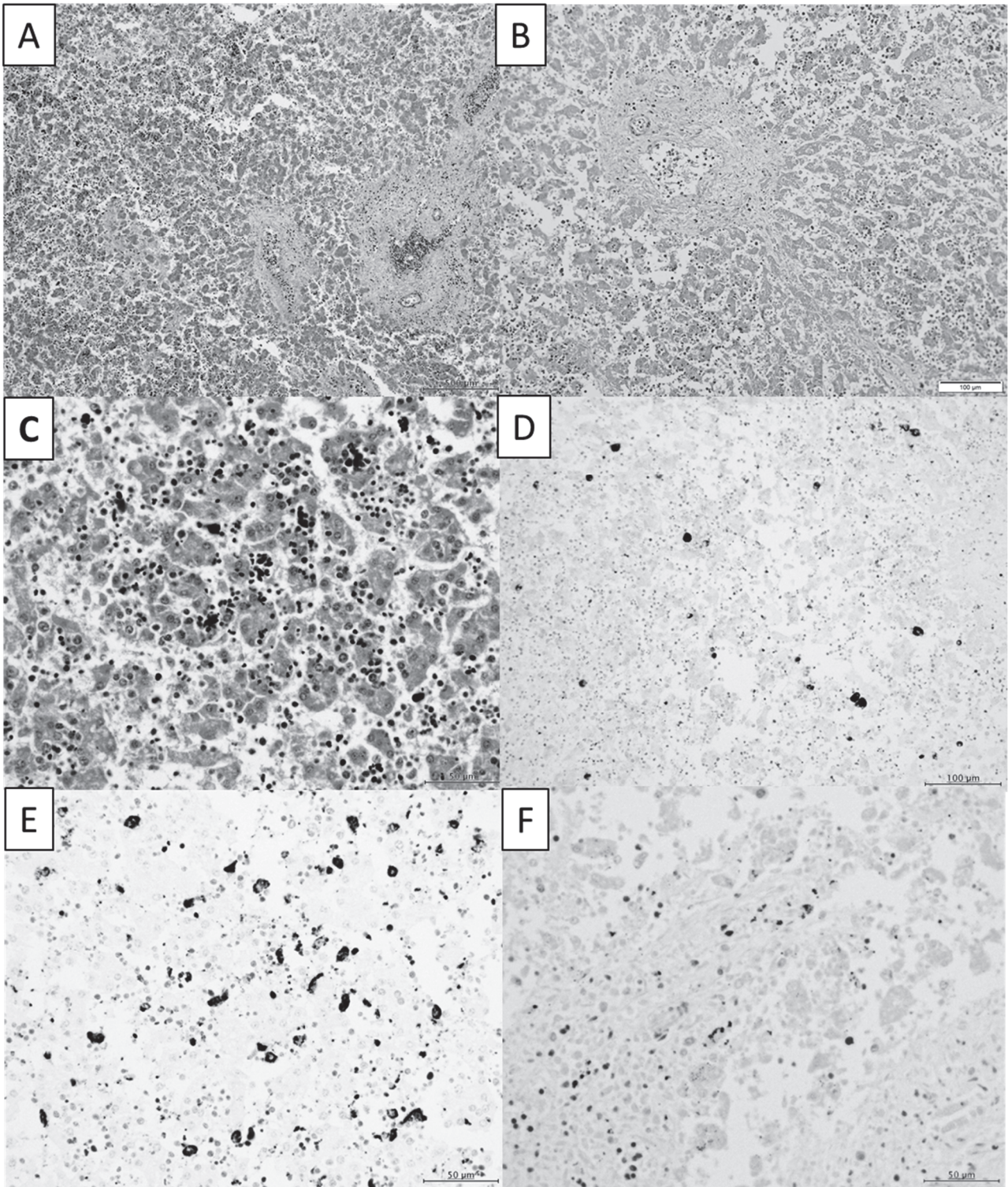


図2 肝臓の病理所見

- A : HE 所見 : 汎肝細胞高度変死・壊死を認める (40×, スケールバー=500 μ m)。
B : 門脈域における HE 所見 : 門脈域には有意な炎症反応を認めない (200×, スケールバー=100 μ m)。
C : HE 所見 : 肝細胞に高度変死・壊死所見および類洞内に髄外造血と考えられる所見を認める (500×, スケールバー=50 μ m)。
D : 抗 CD42b 抗体を用いた免疫染色 : 骨髓巨核球が認められ, 肝臓内における髄外造血の所見が確認できる (200×, スケールバー=100 μ m)。
E : 抗 CD68 抗体を用いた免疫染色 : 肝小葉においてびまん性にクッパー細胞の活性化が認められる (500×, スケールバー=50 μ m)。
F : ベルリン青染色 : 血管周囲のクッパー細胞に顆粒状の鉄沈着を認める (500×, スケールバー=50 μ m)。

表 新生児急性肝不全における病因に基づく臨床所見

	GALD-NH	ウイルス感染	血球貪食症候群	ミトコンドリア性肝障害
診断時期	通常出生時または生後3日未満	典型例生後5~14日	ばらつきあり、出生時の場合あり	ばらつきあり、生後数週間から数ヵ月
早産	70~90%	早産率の上昇なし	あまりない	あまりない
母方の兄弟姉妹の死産・新生児死亡歴	よくある	ほぼない	あまりない	兄弟姉妹に25%の遺伝リスク
羊水過小	70~90%	まれ	まれ	あまりない(羊水過多あり)
子宮内発育制限	70~90%	まれ	まれ	20~30%
多臓器障害	腎尿管異常形成	HSV感染の場合特に脳	骨髄	中枢神経系と心臓
腹水	40~60%	まれ	あまりない	あまりない
臍尿管閉存	70~90%	無	無	無
肝臓腫大	10~20%	よくある	よくある	よくある
脾臓腫大	10~20%	よくある(軽度が多い)	よくある	あまりない
低血糖症	通常あり	よくある	よくある	通常あり
凝固障害	重篤(INR, 4-10)	中等症~重篤	中等症~重篤	中等症~重篤
代謝性アシドーシス	無	無	無	有
胆汁うっ滞	出生時にはない、生後増加	最小限	中等症~重症	中等度
ALT(IU/L)	低値または正常値(異常値の場合<100)	典型例高値(しばしば>1,000)	典型例高値(しばしば>1,000)	典型例高値(しばしば100~500)
フェリチン(ng/mL)	通常 800 ~ 7,000	非常に高値(>20,000)	非常に高値(>20,000)	上昇(ばらつきあり)
α-フェトプロテイン(ng/mL)	通常高値(満期新生児>80,000) 典型例>300,000	通常正常値(満期新生児<80,000)	通常正常値(満期新生児<80,000)	上昇(ばらつきあり)
乳酸・ビルビン酸モル比、ケトン体比	正常	正常	正常	異常

Taylor SA, Whittington PF らの報告を引用、改変²⁾。

CD68 陽性細胞をほとんど観察できず、ごく少数のリンパ球と思われる単核球と好中球の浸潤を認めるのみで、有意な炎症反応を認めなかった。

絨毛染色体検査は 46, XX 正常染色体であった。また、死産 3 ヶ月後の母体の不規則抗体価検査は陰性であった。

【考察】

本症例は肝臓における汎肝細胞高度変死・壊死を伴う胎児死亡例である。生前の肝障害を示すクッパー細胞のびまん性の活性化所見と肝細胞索の消失を認め、慢性の肝障害を示す所見がないことから胎児期に発症した ALF と考えられた。このような ALF の所見から、近年 NH の主な原因として報告されている GALD が本症例の鑑別に挙げられる。

GALD とは妊娠によって胎児の肝細胞に対して母体が感作されることにより、母体の IgG 抗体が産生され、胎児期に肝障害を引き起こす原因不明の疾患である¹⁾²⁾。初産、経産いずれでも発症し³⁾、次回妊娠時の再発率が約 90% と高率である¹⁾。そのため、胎児死亡例についても GALD の可能性を精査することは次回妊娠へ向けて重要な意義を持つ。

胎児や新生児出生後に認められる ALF については、GALD、ウイルス感染、血球貪食症候群、ミトコンドリア異常症が原因の大半を占める²⁾。胎児死亡や生後 3 日未満に発症する場合は、GALD を強く疑う必要がある。これら ALF の臨床的な特徴を Whittington らは表のようにまとめ、ALF の鑑別診断の簡略化を推奨している²⁾。本症例は早産期に発

症し胎児腹水を認め、ウイルス感染が否定された点から GALD に特徴的である。また胎児貧血は、ALF により肝臓における髄外造血が滞ったために発症した可能性が示唆され、GALD に矛盾しない所見と推察される。胎児死亡であるためその他の臨床所見を比較できないが、本症例は GALD 疑いとすべき症例と考えられる。GALD を発症し出生した場合、この鑑別診断の簡略化は、救命のために早期治療を必要とする新生児の管理において重要な意義を持つ。

Fischer らは 11 年間のコホート研究において、GALD の疑い診断を受けた 12 人の新生児の臨床経過と転帰を調査し、限られた診断上の精密検査とそれに続く早期交換輸血が、新生児の転帰を改善する可能性があることを報告した⁴⁾。

GALD-NH の典型的な病理所見は Whittington らが報告している¹⁾⁵⁾。肝組織は肝細胞の著しい壊死を伴う重篤な障害を呈する。生き残った肝細胞は、鉄沈着を示し、クッパー細胞は温存される。また巨細胞化や偽腺房構造化、および管状の胆汁栓形成を示す。正常新生児肝の不明瞭な鉄染色とは異なり、肝細胞の鉄沈着は粗い顆粒状である。汎肝小葉実質の線維化が支配的であり、再生結節がよく観察される。約 50% の患者は肝硬変を有する。門脈域は比較的損傷を受けず炎症も少ない。実質の炎症はマクロファージと好中球からなり、通常急性および慢性の炎症が認められる。鉄沈着は、肝臓以外の臓器にも認められることが多い(extrahepatic siderosis: EHS)。最もよく認められるのは、脾臓の腺房上皮、心筋、甲状腺濾胞の上皮、咽頭および呼吸器系の粘膜腺(小

唾液腺)である。本症例に共通する点は、汎肝細胞高度壊死とクッパー細胞の活性化および肝臓の鉄沈着所見であり、NHの診断と関連するEHSは陰性であった。

これらの特徴的な病理所見が存在する一方で、GALDには病理所見において超急性の肝障害を示す胎児死亡例や出生直後の新生児死亡例が報告されている⁶⁾。これらには、発症週数、胎児水腫の存在、生前発症の汎肝細胞壊死とEHS陰性所見において、本症例と同様な所見が認められる。GALD症例に異なる肝障害所見が存在する原因は不明であるが、母体・胎児間の同種免疫による胎児の重篤な肝障害が短時間に急速に生じた場合、線維化など慢性肝炎にみられるような変化やEHSが発症する時間がなく、ALFに到るものと考えられている⁶⁾。また、EHS陰性の場合、C5b-9の免疫染色はGALDの補助診断検査として利用されてきたが、多施設共同研究で非特異的であることが判明した⁷⁾。本症例においてもGALDの確定診断を目的としてC5b-9の免疫染色を利用することには問題がある。

本症例は臨床所見、病理所見から急性に進行したGALDを強く疑う症例である。しかし、GALDに関する多くの報告がそうであるように、次回妊娠時の再発有無によって確定診断することになるだろう。

GALDは、免疫グロブリンの妊娠中投与が奏功するとの報告がある¹⁾。本邦においても4症例に対し妊娠14週、16週、18週、以降分娩まで毎週の免疫グロブリン投与が施行され、100%の症例で児が無治療生存したという報告があり、現在治療が進んでいる⁸⁾。また、GALDに対しては出生後の早期診断プロトコルと交換輸血治療の有効性が報告されている⁴⁾。

本症例のような疑い症例を対象に、妊娠中の免疫グロブリン療法を施行することにはまだ議論の余地がある。次回妊娠においては、厳重な妊娠管理、早産となる可能性、そして出生後の急性肝不全に対する早期治療方針を考慮した周産期管理を必要とする。

【結語】

今回胎児の急性肝不全が原因と考えられる胎児死

亡例を経験した。同種免疫性胎児肝障害が疑われたため、次回妊娠へ向けては再発を考慮した周産期管理が必要である。

本報告に際しては、事前に患者本人から同意を得た上で、個人情報保護法を遵守した。また、筆頭著者ならびに共同演者は利益相反を有していない。

本論文の内容は、第6回石川県研修医学会にて発表した。

【文献】

- 1)Feldman AG, Whittington PF: Neonatal hemochromatosis. *J Clin Exp Hepatol.* 3: 313-320, 2013
- 2)Taylor SA, Whittington PF: Neonatal acute liver failure. *Liver Transpl.* 22: 677-685, 2016
- 3)Yeh PJ, Huang SF, Chiang MC, et al.: Efficacy of intravenous immunoglobulin/exchange transfusion therapy on gestational alloimmune liver disease. *Front Pediatr.* 9: 680-730, 2021
- 4)Fischer HS, Staufner C, Sallmon H, et al.: Early exchange transfusion to treat neonates with gestational alloimmune liver disease: an 11-year cohort study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 70: 444-449, 2020
- 5)Whittington PF: Neonatal Hemochromatosis: A Congenital Alloimmune Hepatitis. *Semin Liver Dis.* 27: 243-250, 2007
- 6)Whittington PF, Pan X, Kelly S, et al.: Gestational Alloimmune Liver Disease in Cases of Fetal Death. *J Pediatr.* 159: 612-616, 2011
- 7)Dubruc E, Nadaud B, Ruchelli E, et al.: Relevance of C5b9 immunostaining in the diagnosis of neonatal hemochromatosis. *Pediatric Research.* 81: 712-721, 2017
- 8)新生児ヘモクロマトーシスに関する調査研究 2022年12月30日アクセス https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202111004B-buntan10.pdf