

## A PIH管理の基本

## 1. PIH早期発見のための妊婦管理①

## CQ 1 PIH早期発見のための妊婦検診における留意点は？

推奨

- PIHの早期発見には、外来で検診時に得られる臨床所見、血液生化学データ、超音波所見などを経時に評価することが肝要である。(グレードA)
- 臨床所見としては、血圧、尿蛋白、尿糖など、血液生化学所見としてはヘマトクリット値、血小板数、血清クレアチニン値、尿酸値、肝酵素値(GOT, GPT, LDH)などを評価することが望ましい。(グレードB)
- 超音波所見としては、児発育、羊水量、子宮動脈血流計測値や臍帯動脈血流計測値を評価することが望ましい。また、妊娠18～22週の子宮動脈Doppler波形は妊娠高血圧腎症の発症リスクの予知に有用である。(グレードB)

## 解 説

PIHを早期に発見するためには、PIHを予知することができれば理想的である。具体的なストラテジーとしては、PIHのリスク因子によるハイリスク妊婦の抽出と予知テストによる予知である。しかし、何をリスク因子とするかという問題に関してはいまだ結論が出ていない。また、予知テストには正診率や簡便性において問題がある。したがって、臨床上正確にPIHを予知することは難しい。このため、臨床症状やPIHの病態形成に関与している検査データの変化をできる限り早期に把握することが重要となる。

## 1 PIHのリスク因子

表1<sup>1)</sup>にはPIHのリスク因子を示したが、PIH発症にどの因子が強く関与しているか、その重み付けの結論は出でていない。江口はpreeclampsiaにおいては、収縮期血圧、経産回数、ヘマトクリット値、非妊時体重、拡張期血圧の順に寄与率が高いと報告している<sup>1)</sup>。preeclampsiaは妊娠初期の血圧が高い妊婦ほどPIHを発症しやすいこと、初産婦に多いこと、肥満妊婦に多いことなど臨床的によく知られた事実である。さらに、収縮期血圧の高値は母体の病態に、拡張期血圧の高値は胎児胎盤系に影響を与えると考えられている。各項目のカットオフ値は表2に示す。

また、近年PIH関連遺伝子多型の解析を行うことでハイリスク妊婦を抽出することが可能となってきた。血液からDNAを抽出・増幅してSingle Nucleotide

Polymorphisms(SNPs)を分析することによりPIHを予知する方法である。対象としては、アンギオテンシンオーロゲン遺伝子はじめ、アンギオテンシン変換酵素、TNF- $\alpha$ 、血管内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)などが関連遺伝子としてあげられている。これらの解析はハイリスク妊婦の抽出により予防に有効であると考えられているが、検査費用が大変高価であること、遺伝子情報なのでプライバシー保持などに十分な配慮が必要で、臨床応用には多くの課題を解決する必要がある。

▶表1 PIHのリスク因子

- ・高血圧家系の有無
- ・前回PIHの有無
- ・腎疾患の既往、合併の有無
- ・糖尿病の有無
- ・甲状腺疾患の有無
- ・心疾患の有無
- ・膠原病の有無
- ・年齢
- ・経産回数
- ・非妊時体重
- ・非妊時身長
- ・肥満度 [体重(kg)／身長(cm)<sup>2</sup>×10,000]
- ・初診時収縮期血圧
- ・初診時拡張期血圧
- ・初診時浮腫
- ・初診時蛋白尿
- ・初診時ヘモグロビン
- ・初診時ヘマトクリット

(文献1より)

## 2 予知テスト<sup>1)</sup>

予知テストにはroll over test<sup>2)</sup>、等尺運動(isometric handgrip exercise)<sup>3)</sup>、アンギオテンシンⅡ感受性試験<sup>4)</sup>、子宮動脈血流波形分析などがある。Roll over testは評価が十分ではなく、アンギオテンシンⅡ感受性試験は予知の精度として悪くないが、検査法が煩雑で妊婦に対する侵襲がある。等尺運動はnegative predictive valueとして意義があるとの報告がある<sup>3)</sup>。子宮動脈血流波形分析は侵襲がなく妊婦外来で當時できる検査である。子宮動脈Doppler血流波形でearly diastolic notchが認められる場合、妊娠高血圧症の発症は24倍高く、その予知が可能であるが、SGAの予知では異常群で15%と低く、異常波形の有無ですべての高血圧、胎児発育障害の予知はできない<sup>5)</sup>。

## 3 妊婦外来での検診のポイント

外来で検診時に得られるデータを常に慎重に評価することが肝要である。第一には、血圧(安静後の測定かどうか、座位での測定か仰臥位での測定か)、尿蛋白(中間尿を取っているか、濃縮尿でないか)、尿糖(いつ食事をとったか)などの検査データを経時的に観察することが重要である。第二には、ヘマトクリット値(38%以上)、血小板数(10万/ $\mu$ l以下)、血清

▶表2 各項目のカットオフ値

1. 収縮期血圧と拡張期血圧：2nd trimesterの平均血圧が90mmHg以上、または拡張期血圧が85mmHg以上
2. 経産回数：初産であること
3. ヘマトクリット値：妊娠初期は40%以上、妊娠28週で38%以上
4. 非妊時体重：BMI30以上または標準体重の30%以上の肥満

(妊娠中毒症の臨床、永井書店、1995、p135-148より)

クレアチニン値(0.6mg/dl以上)、尿酸値(6mg/dl以上)、肝酵素値(GOT, GPT, LDH:正常値を逸脱した場合、さらにSibaiによるHELLP症候群の診断基準を上回った場合)、さらに必要に応じて総コレステロール値、中性脂肪値(総コレステロールの絶対値が中性脂肪の絶対値を上回った場合)などを経時的に評価すること、第三には、児発育(-1.5SD以下)、羊水量(AMI 5cm以下)、子宮動脈血流計測値(正常値を逸脱した場合)や臍帶動脈血流計測値(正常値を逸脱した場合)を経時的に評価することが重要と考えられる。

正常から異常への逸脱を早期に評価するための各検査項目カットオフ値に関しては報告により多少の差異がみられ最終的な結論はいまだ出ていない。各項目の( )内には、著者の考えるカットオフ値を参考までにあげておく。

(関 博之)

## 文 献

- 1) 江口勝人：妊娠中毒症の発症予知。産婦人科治療 2004；88：1082-8（レベルIV）
- 2) Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC : A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1974；120：1-7（レベルII）
- 3) Tomoda S, Kitanaka T, Ogita S, Hidaka A : Prediction of pregnancy-induced hypertension by isometric exercise. Asia Oceania J Obstet Gynaecol 1994；20：249-55

（レベルIII）

- 4) Gant NF, Daley GI, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC : A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 1973；52：2682-789（レベルII）
- 5) Bower S, Schchter K, Cambell S : Doppler ultrasound screening as part of routine antenatal scanning: prediction of pre-eclampsia and intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1993；100：989-94（レベルII）

## 1. PIH早期発見のための妊婦管理②

### CQ 2 本態性、二次性高血圧など高血圧合併妊娠およびsuperimposed preeclampsiaとpreeclampsiaの鑑別は？

推奨

臨床症状の出現時期が鑑別には有用である。妊娠20週以前に高血圧(蛋白尿合併を含む)を発症するものは加重型PIHか高血圧合併症妊娠と診断でき、妊娠20週以降に発症したものは原則的にはPIHと考える。(グレードB)

### 解 説

PIHと本態性あるいは二次性高血圧などの高血圧合併症妊娠との鑑別診断で、最も重要な所見は高血圧の発症時期である。PIH(preeclampsia, gestational hypertension)の診断基準には“妊娠20週以降に初めて高血圧が発症し、分娩12週までに正常に復するものをいう”とある。Gantらによる<sup>1)</sup>アンギオテンシンII感受性試験においても、PIHの血管感受性の変化は妊娠18週ごろから起こると考えられているので、妊娠20週以降に高血圧を発症するものをpreeclampsia, gestational hypertensionと診断するのは妥当である。すなわち、妊娠20週以前に高血圧を発症するものは加重型PIHか高血圧合併症妊娠ということになる。また、尿所見も重要である。妊娠前(遅くとも妊娠20週未満)の蛋白尿の出現や血尿(特に微視性の血尿)の存在は腎疾患の存在を疑わせる重要な所見で、慢性腎炎による高血圧の鑑別に有用である<sup>2)</sup>。

さらに、superimposed preeclampsia、高血圧合併妊娠や慢性腎炎合併妊娠などの臨床的特徴として以下のことがあげられる。severe preeclampsiaを降圧薬で治療しても、多くの場合、母体血圧は下がるが胎児胎盤循環不全は改善できず、結局数日以内にnon-reassuring fetal statusのためterminationせざるをえない。ところが、superimposed preeclampsia、高血圧合併妊娠や慢性腎炎合併妊娠などにおいては、

妊娠初期から厳重な血圧管理を行うと、妊娠中の悪化を防ぐことが可能である。また、降圧薬を長期間投与し妊娠期間が延長できた症例は、多くの場合、高血圧合併症妊娠あるいはsuperimposed preeclampsiaと後から診断されることが多い。

実際に高血圧合併症妊娠あるいはsuperimposed preeclampsiaにnicardipineを投与した場合、かなり長期(平均115日)に投与することができ、その結果妊娠が継続できた<sup>3)</sup>。また、早発型のsevere preeclampsiaにnicardipineを投与したところ、血圧コントロールが良好で、妊娠期間の延長が可能だった症例に、分娩後高血圧や慢性腎炎、SLEなどの基礎疾患の存在が判明することをしばしば経験する。治療による診断ではあるが、降圧薬(特にCa-blocker)を長期間投与し妊娠期間が延長できた症例は、多くの場合、高血圧合併症妊娠あるいはsuperimposed preeclampsiaと診断できる。

以下は著者らの仮説であるが、preeclampsiaに比べsuperimposed preeclampsia、高血圧合併妊娠や慢性腎炎合併妊娠などの妊娠結果が良好である理由は、preeclampsiaは胎児胎盤系に病態の中心があるのに対し、多くの合併症妊娠とその悪化によるsuperimposed preeclampsiaは母体が病態の中心であり、胎児胎盤系まで巻き込んで病態が形成されるのは、最重症化した場合に限られるためではないだろうか。

(関 博之)

### 文 献

- 1) Gant NF, Daley GI, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC : A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clin Invest 1973 ; 52 : 2682-789(レベルII)  
2) 島田久基, 上野光博, 鈴木 靖, 宮川芳一, 荒川正

昭：糸球体腎炎と妊娠. 腎と透析 1998 ; 45 : 621-5  
(レベルIII)

- 3) Seki H, Takeda S, Kinoshita K : Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia Int. J Gynecol Obstet 2002 ; 76 : 135-41 (レベルIII)

## A PIH管理の基本

## 2. 母体の臓器機能評価：PIH発症妊婦の臓器機能・障害の程度の評価①

## CQ 1 PIHの重症度を示唆する血圧は？

推奨

1. 血圧が上昇すれば、母児のリスクは増加する。(グレードB)
2. 具体的な値として、拡張期血圧110mmHg以上が示される。(グレードB)
3. その一方で、子癇症例の中には軽症高血圧や、まれに子癇が発症して初めて血圧の上昇を見る症例があることにも注意する。(グレードB)

## 解説

## 1 PIHにおける臓器評価

妊娠高血圧症候群(PIH)における臓器の機能評価にあたって、その病態の中心が血管内皮細胞障害に基づく血管攣縮による血圧上昇であり、しかも治療の基本が妊娠終了(児の娩出)にあることを念頭に入れ機能評価を行う必要がある。

PIHの病態を、血液の循環障害による全身の臓器に及ぶ多臓器不全と捉え、各臓器の機能を的確に評価していく。病状の重症化を示唆する臨床症状や検査所見を示す(表1)<sup>1)</sup>。

各種臓器障害を判断する際に、血液生化学検査所見は参考になるが、妊娠に伴う生理学的变化を加味して考える必要がある。表2に妊娠時の血液生化学検査所見を非妊娠時と対比して示す<sup>2)</sup>。

## 2 血圧とPIHの重症度

従来採用されていた相対的な血圧上昇(収縮期30mmHg以上、拡張期15mmHg以上)は、母児の予後との関連が少ない<sup>3~5)</sup>。したがって、新しい分類・定義からは除外されている。

高血圧を呈する妊婦を、PIHと高血圧合併妊娠に分ける。そして、前者では各病型分類(妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型PIH)を行い、後者では本態性高血圧か二次性高血圧かを鑑別する。二次性高血圧として、甲状腺機能亢進、SLE、褐色細胞腫、大動脈炎症候群、腎血管性高血圧、腎性高血圧などが知られている。

血圧が上昇すれば(160/110mmHg以上)、母児のリスクは増加する<sup>5~10)</sup>。日本妊娠高血圧学会(旧日本

妊娠中毒症学会)アンケート調査報告による単胎の妊娠高血圧腎症症例における母体合併症(常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、子癇、網膜浮腫)発症と産科的事象との関連について、多変量解析を行うと拡張期圧110mmHg以上( $p = 0.06$ )と高血圧の発症32週未満( $p = 0.01$ )が有意な独立因子となったことが示されている<sup>7~11)</sup>。

しかしながら、子癇症例の20%で血圧上昇がみられなかった報告もあり、血圧だけに注意をはらってはいけないことも強調されている<sup>12)</sup>。

妊娠高血圧腎症と比較して、妊娠高血圧の予後は良好と考えられるが、それでも妊娠高血圧の約25%が妊娠高血圧腎症に移行し<sup>13)</sup>、妊娠高血圧腎症にならなくても妊娠高血圧の22%が高血圧の重症化によって、軽症の妊娠高血圧腎症よりも母児の予後が悪くなることも報告されている<sup>7~10,14)</sup>。 (松田義雄)

▶表1 妊娠高血圧症候群にみられる臨床症状、検査値における重症化の指標

項目	軽症	重症
拡張期血圧	<100 mmHg	110 mmHg以上
蛋白尿	trace to 1+	persistent 2+以上
頭痛	なし	あり
視力障害	なし	あり
上腹部痛	なし	あり
乏尿	なし	あり
痙攣(子癇)	なし	あり
血清クレアチニン	正常	上昇
血小板減少	なし	あり
肝酵素上昇	軽度	著明
胎児発育不全	なし	顕著化
肺水腫	なし	あり

(文献1より)

▶表2 検査値一覧（非妊娠時と妊娠時の比較）

	非妊娠時	妊娠時		非妊娠時	妊娠時
血液			内分泌		
ヘマトクリット	37～47%	33～44%	空腹時血糖	75～115mg/dl	60～105mg/dl
ヘモグロビン	12～16g/dl	11～14g/dl	ACTH	20～100pg/ml	不变
赤血球数	4.8×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	4.0×10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>	アルドステロン(血清)	<8ng/dl	<20ng/dl
白血球数	6.0(4.5～11)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	9.2(6～16)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	尿中アルドステロン	8～20μg/24hr	15～40μg/24hr
好中球	4.4(1.8～7.7)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	(3.8～10)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	コルチゾール(血清)	5～25μg/dl	15～35μg/dl
リンパ球	2.5(1～4.8)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	(1.3～5.2)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	成長ホルモン、空腹時	<5ng/ml	不变
単球	0.30(0～0.8)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	不变	インスリン、空腹時	6～26μU/ml	8～30μU/ml
好酸球	0.20(0～0.45)×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	不变	副腎甲状腺ホルモン(PTH)	20～30pg/ml	10～20pg/ml
血小板数	130,000～400,000/ml	不变	プロラクチン	2～15ng/ml	50～400ng/ml
フィブリノゲン	200～400ng/dl	300～600ng/dl	レニン活性	0.9～3.3ng/ml/hr	3～8ng/ml/hr
葉酸			チロキシン総量(T4)	5～12μg/dl	10～17μg/dl
赤血球	150～450 ng/m <sup>3</sup> cells	100～400 ng/m <sup>3</sup> cells	トリエオードサイロニン(T3)	70～190ng/dl	100～220ng/dl
フェリチン	25～200 ng/ml	15～150 ng/ml	遊離(T4)	1～2ng/dl	不变
鉄	135 μg/dl	90 μg/dl	T3レシン取り込み	25～35%	15～25%
鉄結合能	250～460 μg/dl	300～600 μg/dl	遊離チロキシン指數	1.75～4.95	不变
凝固系検査			甲状腺刺激ホルモン(TSH)	4～5 μU/ml	不变
出血時間	<4min	不变	カルシウム		
部分トロンボプラスチン(PTT)	24～36sec	不变	Ca総量	9.0～10.5mg/dl	8.1～9.5mg/dl
プロトロンビン(PT)	12～14sec	不变	Caイオン化	4.5～5.6mg/dl	4～5mg/dl
トロンビン(TT)	12～18sec	不变	無機リン	3.0～4.5mg/dl	不变
凝固因子			肝酵素		
VII	60～100%	120～200%	総ビリルビン	0.3～1mg/dl	不变
X, IX	60～100%	90～120%	コレステロール	120～180mg/dl	180～280mg/dl
VII, XII	60～100%	不变	トリグリセライド	<160mg/dl	<260mg/dl
II, V, XI	60～100%	不变	アミラーゼ	60～180U/l	90～350U/l
V	60～100%	不变	クレアチノホスホキナーゼ(CPK)	10～70U/l	5～40U/l
腎臓			LDH	200～450 U/ml	不变
BUN	10～20mg/dl	5～12mg/dl	リバーゼ	4～24 IU/dl	2～12IU/dl
クレアチニン	<1.5mg/dl	<1.0mg/dl	アルカリホスファターゼ(ALP)	30～95mU/ml	60～200mU/ml
マグネシウム	2～3mg/dl	1.6～2.1mg/dl	sGPT	0～35U/l	不变
血清浸透圧	285～295mOsm/kg H <sub>2</sub> O	275～280mOsm/kg H <sub>2</sub> O	sGOT	0～35U/l	不变
ナトリウム	136～145mEq/l	130～140mEq/l	γ-GTP	1～45IU/l	不变
カリウム	3.5～5mEq/l	3.3～4.1mEq/l	セルロプラスミン	27～37mg/dl	40～60mg/dl
炭酸ガス含量	21～30mEq/l	18～25mEq/l	銅	70～140ng/dl	120～200ng/dl
塩化物	98～106mEq/l	93～100mEq/l	蛋白	5.5～8g/dl	4.5～7g/dl
尿酸	1.5～6mg/dl	1.2～4.5mg/dl	アルブミン	3.5～5.5g/dl	2.5～4.5g/dl
尿蛋白	<150mg/day	<250～300mg/day	IgA	90～325mg/dl	不变
クレアチニクリアランス	91～130ml/min	120～160ml/min	IgM	45～150mg/dl	不变
補体	150～250 CH50	200～400 CH50	IgG	800～1,500mg/dl	700～1,400mg/dl
C3	55～120mg/dl	100～180mg/dl			

(文献2より)

## 二 文 献

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD, eds : Hypertensive Disorders in Pregnancy In Williams Obstetrics 22nd edition . McGraw Hill, New York, 2005, p761-808 (レベルIV)
- 2) Burrow GN, Duffy TP, Copel JA, eds : Maternal Complications During Pregnancy 6th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2004 (レベルIV)
- 3) Levine RL, Ewell MG, Hauth JC, et al : Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood pressure of  $\geq 15$ mmHg to a level  $<90$  mmHg in association with proteinuria? Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 787-92 (レベルIII)
- 4) 友田昭二, 日高敦夫, 北中孝司, ほか:二つの診断基準(絶対値並びに相対値)により診断された妊娠中毒症の高血圧軽症における児発育. 日産婦誌 1992 ; 44 : 297-302 (レベルIII)
- 6) Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al : Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 66 (レベルIII)
- 7) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか:日本妊娠中毒症学会学術委員会・重症妊娠中毒症ケースカード調査. 妊娠誌 1998 ; 6 : 155-214 (レベルIII)
- 8) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか;重症高血圧・蛋白尿の妊娠週数別(妊娠20週以降)発症頻度からみた早・遅発型発症分岐点(32週)とそれぞれの母体背景. 産

- 婦治療 2003 ; 87 : 467-73 (レベルⅢ)
- 9) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか; 重症妊娠中毒症(妊娠高血圧症候群)の高血圧と蛋白尿の重度・持続, ならびに早・遅発からみた胎児発育障害. 婦治療 2004 ; 89 : 122-9 (レベルⅢ)
- 10) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか; 子癇前症, 妊娠高血圧, そして妊娠蛋白尿(早・遅発型)の臨床的意義. 婦治療 2004 ; 89 : 239-45 (レベルⅢ)
- 11) Nakamoto S, Motohisa C, Hidaka A, et al : Significance of the severity of proteinuria in 24 hours in the preeclampsia on maternal and neonatal complications.
- Abstract. Hypertens Pregnancy 2002 ; 21 : 71 (レベルⅢ)
- 12) Chelsey LC : Hypertensive Disorders in Pregnancy. Appleton-Century-Lange-Crofts, New York, 1978 (レベルⅣ)
- 13) Saudan P, Brown MA, Buddle ML et al : Does gestational hypertension become pre-eclampsia? Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 1177-84 (レベルⅢ)
- 14) North RA, Taylor RS, Schellenberg JC : Evaluation of a definition of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 767-73 (レベルⅢ)

## 2. 母体の臓器機能評価：PIH発症妊婦の臓器機能・障害の程度の評価②

### CQ 2 PIH発症後の蛋白尿・腎機能をどのように評価するか？

推奨

1. 蛋白尿が増えるほど、母体合併症や児の周産期合併症は増加する。(グレードB)
2. 血清クレアチニン値、尿酸値の上昇や乏尿の存在も重要な所見である。(グレードB)

### 解説

蛋白尿の有無は、妊娠高血圧腎症、加重型PIHと妊娠高血圧の鑑別となるので、正確に測定する必要がある。妊婦において蛋白尿陽性とする基準は24時間尿の定量値で、300mg/dayとされている<sup>1)</sup>。随時尿を用いた試験紙による半定量法と24時間尿中蛋白排泄量との相関性はきわめて低く<sup>2)</sup>、随時尿だけの評価は病的な蛋白尿を見逃すことがある。尿中蛋白/クレアチニン比(P/C比)の有用性に関する評価は十分ではない。

わが国でのアンケート調査では、母体合併症は高血圧重度に関連するが、蛋白尿の重症度との相関は必ずしも明らかでなかった(多変量解析p=0.087)。しかしながら、蛋白尿5~6g/day以上にて母体合併症の発症頻度が高い傾向がみられ(单変量解析p<0.05), IUGRも高血圧と同様に蛋白尿重度に明らかな関連性が示されている(アンケート調査)<sup>3)</sup>。米国産科婦人科学会(ACOG)でも5g/dayの尿中蛋白排泄を重症とみなしている<sup>4)</sup>。

妊娠高血圧腎症妊婦を24時間尿中蛋白排泄量が5g未満、5~10g、10g以上の3群に分けて母児の予後を比べた報告では、10g以上の群は他の群と比べ母体の予後にはまったく差がなかったものの、早期発症型が多く、分娩週数が早く、児体重が有意に小さいことが示されている<sup>5)</sup>。それでも、妊娠高血圧腎症における蛋白尿の重症度と母児合併症との関連について、必ずしもコンセンサスは得られない。

血清クレアチニン値の正常値は0.4~0.8mg/dlとし、それを上回る場合には腎機能障害と考える<sup>6,7)</sup>。

尿酸値の測定は、PIHの重症度診断に有用との報告がある。尿酸クリアランスの低下は糸球体濾過率の低下を反映したものであり、酸化ストレスによる二次的な産生亢進もありまつて、尿酸値の上昇が説明される<sup>8)</sup>。

重症化に伴う循環血液量の減少による乏尿(500cc/day以下)や無尿、腎障害時にみられる血尿やヘモグロビン尿の有無も重要な所見である。

(松田義雄)

### 文献

- 1) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-22 (レベルIV)
- 2) Levine RL, Ewell MG, Hauth JC, et al : Should the definition of preeclampsia include a rise in diastolic blood

- pressure of  $\geq 15$  mmHg to a level  $< 90$  mmHg in association with proteinuria? Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 787-92 (レベルⅢ)
- 3) Nakamoto S, Motohisa C, Hidaka A, et al: Significance of the severity of proteinuria in 24 hours in the preeclampsia on maternal and neonatal complications. Abstract. Hypertens Pregnancy 2002; 21: 71 (レベルⅢ)
- 4) American College of Obstetrics and Gynecology: Diagnosis and management of Preeclampsia and Eclampsia. Practice Bulletin. No 33, 2002, ACOG Washington DC. (レベルⅣ)
- 5) Newman MG, Robichanux AG, Stedman CM, et al: Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 264-8 (レベルⅢ)
- 6) Barron WM: Hypertension. In Medical disorders during pregnancy, 2nd ed. Barron WM, Lindheimer MD, eds. Mosby, St. Louis, 1995, p1-36 (レベルⅣ)
- 7) Katz AI, Davison JM, Hayeslett JP, et al: Pregnancy in women with kidney disease. Kidney Int 1980; 18: 192-206 (レベルⅣ)
- 8) Chelsey LC: Hypertensive Disorders in Pregnancy. Appleton-Century-Lange-Crofts, New York, 1978 (レベルⅣ)

## 2. 母体の臓器機能評価：PIH発症妊婦の臓器機能・障害の程度の評価③

### CQ 3 PIH発症後の中枢神経症状をどのように評価するか？

推奨

1. 血圧上昇と中枢神経症状は関連する。(グレードB)
2. PIHでは、中枢神経系の異常を伴うことがあり、頭痛、嗜眠、混迷、視力障害や昏睡などの症状に注意する。(グレードB)
3. 子癇症例では、CTやMRI画像診断は中枢神経症状と一致することが多い。(グレードB)

### 解説

頭痛は急激な血圧上昇に伴う脳血流動態の変化を示唆する所見<sup>1)</sup>であり、子癇の前兆の1つとして広く知られている。急激な血圧上昇は一方では、主に後頭葉の脳血管原性浮腫をもたらす。脳浮腫がさらに広範になると、臨床症状はより複雑になる。Cunninghamは13年間で175例の子癇患者を経験し、そのうち脳浮腫がみられ、さらに子癇に伴いsymptomatic cerebral edema(嗜眠、混迷、視力障害から昏睡)がみられた10例(約6%)を報告した。これらは広範なvasogenic edemaにより惹起され、乏血によるcytotoxic edemaに起因している<sup>2)</sup>。

したがって、注意深く血圧の推移を観察していくことが必要である。視力障害(複視、暗点、Blurred vision、黒内障)も重症の症例で認められ、網膜動脈の攣縮と脳浮腫によると考えられている。

失明は妊娠高血圧腎症ではまれであるが、子癇症例では10%程度にみられ、多くは分娩後に起こる<sup>3)</sup>。まれに、永久的な視力障害が報告されているが、浮腫というよりも脳梗塞の結果、あるいは網膜動脈の

虚血か梗塞の結果と考えられている<sup>4,5)</sup>。網膜剥離もときにみられるが、皮質の浮腫と視野欠損がみられることがある。通常手術は必要とせず、1週間未満で視力は回復する。

### 1 子癇の病態と画像診断との関連

子癇の病態は当該の項で詳細に記載されているのでここでは省略する(p.62参照)。

画像診断の進歩によって、脳内で起こっている変化がダイナミックに捉えられるようになってきた。

CT画像では、血管攣縮による脳出血の所見として高吸収域がみられる一方で、脳浮腫の所見として、皮質における低吸収域は特に後頭葉にみられることが多い視力障害の症状に一致する<sup>6)</sup>。

MRI画像では、前者はMRAによる分節的な血管攣縮を証明した所見<sup>7)</sup>、後者では後部脳動脈領域を中心とする高信号域<sup>8)</sup>がみられる。臨床所見が改善する場合は、浮腫が主因と考えられているが(reversible posterior leucoencephalopathy syndrome; RPLS)<sup>9,10)</sup>、最近の研究によると、病態が増悪(irreversible)する場合には、ischemic/cytotoxic edemaがみられ、子癇症例の

24%に認められる<sup>11)</sup>。

これらの画像診断は病態の解明には有効な手段であるが、子癇以外に、妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症で、どのような症例に画像診断を施行すべきか、一定の見解は示されていない。子癇の鑑別診断としてあげられている各疾患（てんかん、脳血管障害、脳

腫瘍、脳炎、髄膜炎、血栓性血小板減少性紫斑病、羊水塞栓、褐色細胞腫、局所麻酔中毒、精神疾患、コカイン中毒など）を鑑別することは重要であるが、これらが除外できるまでに痙攣を伴うすべての症例は、まず子癇を念頭に管理する重要性が強調されている<sup>12)</sup>。

（松田義雄）

## 文 献

- 1) Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, et al : Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre- eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 814-21 (レベルⅢ)
- 2) Cunningham FG, Twickler D : Cerebral edema complicating eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 94-9 (レベルⅢ)
- 3) Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, et al : Late post-partum eclampsia : A preventable disease? Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 1174-80 (レベルⅢ)
- 4) Lara-Torre E, Lee MS, Wolf MA, et al : Bilateral retinal occlusion progressing to long-lasting blindness in seven preeclampsia. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 940-6 (レベルⅢ)
- 5) Moseman CP, Shelton S : Permanent blindness as a complication of pregnancy induced hypertension. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 943-8 (レベルⅢ)
- 6) Eguchi K, et al : Differentiation between eclampsia and cerebrovascular disorders by brain CT scan in pregnant patients with convulsive seizures. Acta Med Okayama 1987 ; 41 : 117-24 (レベルⅢ)
- 7) Matsuda Y, Tomosugi T, Maeda Y, Kamitomo M, Kanayakma N, Terao T : Cerebral Magnetic Resonance Angiographic Findings in Preeclampsia Gynecologic and Obstetric Investigation 1995 ; 40 : 249-52 (レベルⅢ)
- 8) Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandz C : Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1291-7 (レベルⅢ)
- 9) Loureiro R, Leite CC, Kahhale S, et al : Diffusion imaging may predict reversible brain lesions in eclampsia and severe preeclampsia : Initial experience. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1350-5 (レベルⅢ)
- 10) Hinckey J, Chaves C, Appignani B, et al : A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. NEJM 1996 ; 334 : 494-500 (レベルⅢ)
- 11) Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al : Cerebral infarction in eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 714-9 (レベルⅢ)
- 12) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD, eds : Hypertensive Disorders in Pregnancy In Williams Obstetrics, 22nd edition, McGraw Hill, New York, 2005, p761-808 (レベルⅣ)

## 2. 母体の臓器機能評価：PIH発症妊婦の臓器機能・障害の程度の評価④

### CQ 4 PIH発症後の凝固・線溶系検査所見をどのように評価するか？

推奨

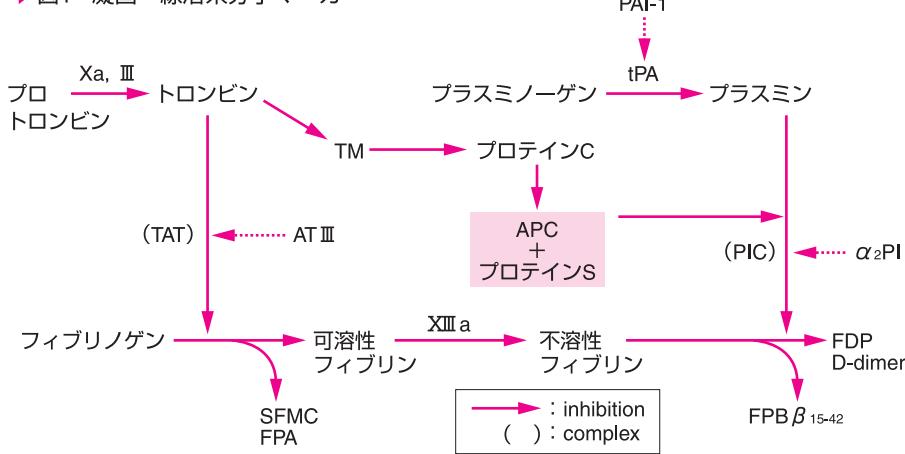
1. PIHの重症例では、凝固・線溶系の異常がみられ、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation; DIC)所見を伴うことがある。(グレードB)
2. DICの診断にあたっては、産科DICスコアが有用である。(グレードB)

## 解 説

正常妊娠における血液凝固線溶系の生理学的变化は、凝固因子と線溶抑制物質の増加により、凝固しやすくなっています、分娩時の止血という点からは合目的的な变化といえる。この変化がPIHではより顕著で、慢性の経過をたどる血液凝固亢進・線溶抑制状

態となっているため<sup>1)</sup>、重症患者の約20%に、DIC所見を伴うとされている。図1に凝固・線溶系の分子マーカーを示す<sup>2)</sup>。産科DICを早期に診断し治療するために産科DICスコアが考案された(表1)<sup>3)</sup>。検査値の推移に重きを置いたスコアとして表2も救急領域でも使用されている<sup>4)</sup>。

▶図1 凝固・線溶系分子マーカー



PAI-1：プラスミノーゲン  
アクチベータインヒビタ  
ー-1, tPA：組織プラスミ  
ノーゲンアクチベータ,  
TM：トロンボモジュリン,  
APC：活性プロテイ  
ンC, TAT：トロンビン  
アンチトロンビンIII複合  
体, PIC：プラスミン $\alpha_2$   
プラスミンインヒビター  
複合体,  $\alpha_2$ PI： $\alpha_2$ プラ  
スミンインヒビター,  
SFMC：可溶性フィブリ  
ンモノマー複合体,  
FPA：フィブリノペプタ  
イドA, FDP：フィブリ  
ノゲン/フィブリン分解產  
物, FPB：フィブリノペ  
プタイドB (文献2より)

▶表1 産科DICスコア

I. 基礎疾患	点数	II. 臨床症状	点数	III. 検査項目	点数
a. 常位胎盤早期剥離 ・子宮硬直, 児死亡	5	a. 急性腎不全 ・無尿(≤5ml/時)	4	・血清FDP≥100μg/ml	1
・子宮硬直, 児生存	4	・乏尿(5~20ml/時)	3	・血小板数≤10×10 <sup>4</sup> /μl	1
・超音波断層および CTG所見による早剥の診断	4	b. 急性呼吸不全(羊水塞栓症を除く) ・人工換気またはときどきの 補助呼吸	4	・プロトロンビン時間(PT)≥15 秒(≤50%)またはヘパプラス チンテスト≤50%	1
b. 羊水塞栓症 ・急性肺性心	4	・酸素放流のみ	1	・赤沈≤4mm/15分または≤ 15mm/hr	1
・人工換気	3	c. 心, 肝, 脳, 消化管などに重 篤な障害があるときはそれぞ れ4点を加える ・心(う音または泡沫性の喀痰など)	4	・出血時間≥5分	1
・補助呼吸	2	・肝(可視黄疸など)	4	・その他の凝固・線溶・キニン 系因子(例: AT III≤18mg/dlま たは≤60%, プテカリクレイ ン, $\alpha_1$ -PIプラスミノゲン, その他の凝固因子≤50%)	1
・酸素放流のみ	1	・脳(意識障害および痙攣など)	4		
c. DIC型後産期出血 ・子宮から出血した血液または 採血血液が低凝固定の場合	4	・消化管(壊死性腸炎など)	4		
・2,000ml以上の出血(出血開 始から24時間以内)	3	d. 出血傾向 ・肉眼的血尿およびメレナ, 紫斑, 皮膚粘膜・歯肉・注 射部位などからの出血	4		
・1,000ml以上 2,000ml未満の出血(出血開 始から24時間以内)	1	e. ショック症状 ・脈拍≥100/min	1		
d. 子癪 ・子癇発作	4	・血圧≤90mmHg(収縮期) ま たは40%以下の低下	1		
e. その他の基礎疾患	1	・冷汗	1		
		・蒼白	1		

[判定]

- (i)7点以下：その時点ではDICとはいえない
- (ii)8~12点：DICに進展する可能性が高い
- (iii)13点以上：DICとしてよい(ただし確認のためには、13点中2点、またはそれ以上の検査成績スコアが含まれる必要がある)

## 2 PIHにおける凝固系と検査所見

PIHが重症になると、血管内皮細胞障害により血管透過性の亢進性が高まるため、血漿成分の血管外漏出により、ヘマトクリット値は増加し、いわゆる血液濃縮の状態が起こる。そして濃縮の結果、血流は

停滞し微小血栓が形成される。血中に於けるトロンビンの産生増加すなわち凝固の活性化により、Thrombin-antithrombin-complex(TAT)は増加する。

活性型第V因子とトロンビンを抑制する凝固抑制因子のantithrombinは消費性の減少を示し、正常妊娠や妊娠高血圧に比べ、PIHでは低下している<sup>5)</sup>。さ

▶表2 急性期DIC診断基準

13-3. SIRSの診断基準				
体温	>38℃あるいは<36℃			
心拍数	>90/分			
呼吸数	>20回/分あるいはPaCO <sub>2</sub> <32mmHg			
白血球数	>12,000/mm <sup>3</sup> , あるいは<4,000mmHg/mm <sup>3</sup> , あるいは幼若球数>10%			
13-4. 診断基準				
	SIRS	血小板(mm <sup>3</sup> )	PT比	FDP(μg/ml)
0	0~2	<12万	<1.2 <秒 %	<10
1	3	8万, <12万, あるいは24時間以内に30%以上の減少	1.2 秒 <%	10, <25
2	—	—	—	—
3		<8万, あるいは24時間以内に50%以上の減少		25
DIC 4点以上				
注意: 1) 血小板数減少はスコア算定の前後いずれの24時間以内でも可能。 2) PT比(検体PT秒/正常対照値) ISI=1.0の場合はINRに等しい。各施設においてPT比1.2に相当する秒数の延長または活性値の低下を使用してもよい。 3) FDPの代替としてD-ダイマーを使用してよい。各施設の測定キットにより以下の換算表を使用する。				
13-5. D-ダイマー/FDP換算表				
測定キット名		FDP 10 μg/ml	FDP 25 μg/ml	
		D-ダイマー(μg/ml)	D-ダイマー(μg/ml)	
シスメックス		5.4	13.2	
日水		10.4	27.0	
バイオビュー		6.5	8.82	
ヤトロン		6.63	16.31	
ロッシュ		4.1	10.1	

(文献4より)

らに、血小板は血小板活性化と消費の結果減少する。血液凝固亢進の程度とPIHの重症度がきわめてよく相関することも示されている<sup>⑥</sup>。

### 3 PIHにおける線溶系と検査所見

線溶系の分子マーカーであるplasmin  $\alpha_2$  plasmin inhibitor complex(PIC)や、二次線溶(いったん凝固した血液の溶解)の亢進を示すFDP, d-ダイマーは増

加する。一方、線溶抑制物質であり、血管内皮細胞から産生されるplasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1)は増加し、胎盤の絨毛細胞から産生されるplasminogen activator inhibitor type 2(PAI-2)は低下する<sup>⑦</sup>。前者は慢性DICの結果、全身の血管内皮障害による反応性の増加であり、後者においては胎盤機能不全を反映した結果と考えられる。 (松田義雄)

### 文 献

- McKay DG: Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia. Contrib Nephrol 1981; 25: 108-19 (レベルⅢ)
- 会沢芳樹, 大塚博光, 雨宮 章: 凝固・線溶系: 周産期の検査診断マニュアル. 周産期医学増刊号 2000; 30: 30-6 (レベルⅣ)
- 寺尾俊彦, 真木正博, 池ノ上克: 産科領域に見られるDICのスコア化. 血液と脈管 1986; 17(6): 543-54(レベルⅢ)
- 丸藤 哲, 射場敏明, 江口 豊, ほか: 急性期DIC診断基準. JJAAM 2005; 16: 188-202 (レベルⅣ)
- Chang CH, Chang FM, Chen CP, et al: Antithrombin III activity in normal and toxemic pregnancies. J Formos Med Assoc 1992; 91: 680-5 (レベルⅢ)
- Terao T, Maki M, Ikenoue T, et al: The relationship between clinical signs and hypercoagulable state in toxemia of pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1991; 31: 74-85(レベルⅢ)
- Estelles A, Gilbert J, et al: Changes in the plasma levels of type 1 and type 2 plasminogen activator inhibitors in normal pregnancy and in patients with severe preeclampsia. Blood 1989; 74: 1332-8(レベルⅢ)

## 2. 母体の臓器機能評価：PIH発症妊婦の臓器機能・障害の程度の評価⑤

### CQ 5 PIH発症後の心肺機能をどのように評価するか？

推奨

1. PIHでは、肺水腫が起こりやすく、頻脈、多呼吸、咳嗽、呼吸困難などの身体所見、湿性ラ音の聴取、胸部X線では心拡大や胸水の貯留、すりガラス状陰影などがみられる。  
(グレードB)
2. PIHでは、酸素飽和度の低下も認められるので、SpO<sub>2</sub>の測定が早期診断に有用である。  
(グレードB)

### 解 説

肺水腫は肺胞内に水分が異常に貯留した状態で、毛細血管から毛細血管内皮を通り、間質、肺胞への水分透過が異常に亢進した状態である。病態として、肺毛細血管圧の上昇、膠質浸透圧の低下や肺毛細血管透過性の亢進などが考えられるが、PIHでは高血圧による後負荷、低蛋白血症に伴う血清膠質浸透圧の低下や血管内皮障害により、肺水腫が起こりやすい状態といえる<sup>1,2)</sup>。

その場合には、頻脈、多呼吸、咳嗽、呼吸困難などの身体所見、湿性ラ音の聴取、胸部X線では心拡大や胸水の貯留、すりガラス状陰影などがみられる。酸素飽和度の低下も認められるので、SpO<sub>2</sub>の測定が早期診断に有用である。呼吸循環不全やショックをきたす疾患はすべて鑑別の対象となる。

重症の妊娠高血圧症/子癇における、Swan-Ganzカテーテルを用いた侵襲的機能評価では、重症度がさまざまである、すでに治療がなされている症例も

含まれている、妊娠回数や週数も一定していないなどの理由から、臨床背景の違う症例が混在しているため、循環動態が多岐にわたっている。すなわち、「末梢血管抵抗の低下を伴う高心拍出量」から「末梢血管抵抗の上昇を伴う低心拍出量」状態までさまざまである。同様に肺動脈楔入圧も正常から上昇まで一定していないが、左心一回仕事量は一様に増加している<sup>3,4)</sup>。

重症のPIHでは、血管内皮細胞障害により血管透過性の亢進が起こるため、血漿成分の血管外漏出により、循環血液量は低下する。正常妊娠でみられる約1,500mlの血液量の増加が、重症PIHではみられない。したがって、分娩後にヘマトクリットの低下がみられた場合、血液濃縮所見が改善したためにPIHの所見が改善したと考えるよりは、分娩時の失血とみるべきである。出血がない場合には、病態の改善とともに数日後には血液量も増加して、ようやくヘマトクリットは低下する<sup>3)</sup>。

(松田義雄)

### 文 献

- 1) Strauss RG, Keefer JR, Burke T, et al : Hemodynamic monitoring of cardiogenic pulmonary edema complicating toxemia of pregnancy. Obstet Gynecol 1980 ; 55 : 170-4 (レベルⅢ)
- 2) Benedetti TJ, Carlson RW : Studies of colloid osmotic pressure in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1979 ; 135 : 308-12 (レベルⅢ)

3) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC III, Wenstrom KD : Hypertensive Disorders in Pregnancy In Williams Obstetrics, 22nd edition, McGraw Hill, New York, 2005, p761-808 (レベルⅣ)

4) Fox DB, Troiano NH, Graves CR : Use of the pulmonary artery catheter in severe preeclampsia. A review. Obstet Gynecol Surv 1996 ; 51 : 684-95 (レベルⅢ)

## 2. 母体の臓器機能評価：PIH発症妊婦の臓器機能・障害の程度の評価⑥

### CQ 6 PIH発症後の肝機能をどのように評価するか？

推奨

PIHでは、肝機能の異常を伴うことがあり、黄疸、全身搔痒感、恶心、嘔吐、腹痛(特に右上腹部痛)などの症状がみられる場合には、肝機能検査を行う。(グレードB)

### 解説

#### 1 妊娠中の肝疾患へのアプローチ

##### ① 臨床症状

黄疸、全身搔痒感、恶心、嘔吐、腹痛(特に右上腹部痛)などの消化器症状や倦怠感、浮腫、発熱などの症状は肝疾患を疑わせる。なかでも、黄疸は重要な所見であり、生命予後を左右する疾患の可能性もあるが、必ずしもすべての肝疾患に伴うわけでもない。

##### ② 身体所見

黄疸の有無を注意深く観察する。また、クモ状血管腫・手掌紅斑も肝疾患を疑う所見であるが、正常の妊娠でもみられやすい。肝臓の大きさの推定は、非妊娠時あるいは妊娠初期であれば打診や触診により可能であるが、妊娠中期以降は困難となる。

##### ③ 検査所見

肝疾患を疑った場合、まず血清総蛋白、アルブミン、グロブリン、ビリルビン、ALP、GOT(AST)、GPT(ALT)、LDH、血小板、プロトロンビン時間などの検査を行う。

##### ④ 妊娠週数

妊娠に非特有な肝疾患は妊娠のどの時期にも起こ

る可能性がある一方で、妊娠に特有な肝疾患の発生と、妊娠時期との関連がみられる。妊娠初期ではウイルス性肝炎、妊娠悪阻、薬剤性肝障害、妊娠中期ではウイルス性肝炎、胆石症、肝硬変、妊娠性肝内胆汁うっ滞、そして妊娠後期では、これらの疾患に加えて、急性妊娠性脂肪肝、PIH、HELLP症候群となる。

#### 2 PIHと肝機能異常

子癪前兆の一つとして古くから上腹部痛が知られている。これは、肝内細胞の壊死、グリソン鞘が伸展されることから起こる虚血や浮腫から起こるとされている。通常、肝酵素の上昇を伴う。

溶血、肝機能異常(肝酵素上昇)に血小板減少を伴った症候群をWeinsteinはHELLP(hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet)症候群(前述)と命名した<sup>1)</sup>が、具体的な診断基準は決められていなかった。Sibaiらは、自施設での正常値+2SD以上としてその診断基準を、血清ビリルビン1.2mg/dl以上、LDH 600 IU/dl以上、AST(GOT) 72IU/dl以上、血小板10万以下としている<sup>2)</sup>。急性妊娠性脂肪肝やHELLP症候群は、PIHとの合併が知られている。

(松田義雄)

### 文 献

- 1) Weinstein L : Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 : 159-67 (レベルⅢ)
- 2) Sibai BM, Ramadan MK, Usta, et al : Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000-6 (レベルⅢ)

## A PIH管理の基本

## 3. 胎児の発育状態とwell-beingの評価①

## CQ 1 PIHにおける胎児well-beingの評価は？

推奨

1. 胎児発育遅延を伴う妊娠高血圧症候群(PIH)妊婦の分娩前胎児監視は妊娠中期（例えば26～28週）より開始する。（グレードB）
  2. PIHではNST, BPP, modified BPPは週2回施行する。ただし妊娠32週未満の重症妊娠高血圧腎症では連日施行する\*。（グレードB）
- \*：保険診療上、NSTは入院中の場合3回/wkまでとなっている。またNST開始時期は妊娠22週以降となっている。

## 解説

米国では胎児well-beingの評価の開始時期について、ほとんどのハイリスク妊娠では通常妊娠32～34週以降に始めるとされているが<sup>1,2)</sup>、胎児発育遅延を伴う高血圧合併妊娠では特に危険が高いため、妊娠26～28週より開始するとしている<sup>3)</sup>。わが国においては検査開始時期に関する明確な記載はない。NST, CSTのどちらの検査を用いるかについては、それぞれの特性を理解し選択して施行する。すなわちCSTでは子宮収縮による低酸素負荷に対する反応をみているため、妊娠週数の早い胎児でも陰性であれば児の状態は悪くないと判定できる(NPVは高い)が、偽陽性率は高い。一方NSTはreactive patternであれば児の状態はnon-acidemicという判定ができるが、妊娠24～28週の約50%<sup>4)</sup>、妊娠28～32週の15%<sup>5)</sup>は状態が悪くとも児が未熟なため、non-reactive patternとなる。

## 文献

- 1) Lagrew DC, Pircon DC, Towers CV, et al : Antepartum fetal surveillance in patients with Diabetes : when to start? Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1820-6 (レベルⅢ)
- 2) Pircon RA, Lagrew DC, Towers CV, et al : Antepartum testing in the hypertensive patient : when to begin. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 164 : 1563-70 (レベルⅢ)
- 3) ACOG practice bulletin : Antepartum fetal surveillance. Journal of Gynecology & Obstetrics 2000 ; 68 : 175-86 (レベルⅣ)
- 4) Bishop EH : Fetal acceleration test. Am J Obstet Gynecol 1981 ; 141 : 905-9 (レベルⅡ)
- 5) Lavin JP Jr, Miodovnik M, Barden TP : Relationship of nonstress test activity and gestational age. Obstet Gynecol 1984 ; 63 : 338-44 (レベルⅡ)

検査の実行間隔はCSTであれば週1回<sup>6)</sup>で、NSTでは週2回行う<sup>3)</sup>。妊娠32週未満の重症妊娠高血圧腎症では連日NSTを施行する<sup>3)</sup>。しかし、これらの検査はいずれも緩徐に起こる胎児well-beingの変化は検出できるが、胎盤早期剥離や臍帯圧迫など急性変化の予知は困難である。

Biophysical profile score (BPPS) は<sup>7)</sup>、NSTと超音波断層法による胎児呼吸様運動、胎動、筋緊張、羊水量の5項目を観察し、それぞれ0～2点で評価し、合計した点数を算出する。また簡便な方法としてNSTとAFIの2つを用いるmodified Biophysical profile<sup>8)</sup>も胎児well-beingの評価法として有用性が高い。NSTがreactive patternで、かつAFIが5cm以上では正常、どちらか一方に異常があれば異常と評価する。その診断精度はハイリスク妊娠での偽陰性率は0.8/1,000で、偽陽性率も1.5/1,000であったという<sup>9)</sup>。これらの検査は週に1～2回の頻度で実施する。

(高木健次郎)

- 6 ) Freeman RK : The use of the oxytocin challenge test for antepartum clinical evaluation of uteroplacental respiratory function. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 121 : 481-9 (レベルⅢ)
- 7 ) Manning FA, Morrison I, Lange IR, et al : Fetal biophysical profile scoring : selective use of the nonstress test. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 709-12 (レベルⅡ)
- 8 ) Miller DA, Rabello YA, Paul RH : The modified biophysical profile : Antepartum testing in the 1990s. Am J Obstet Gynecol 1996a ; 174 : 812 (レベルⅡ)
- 9 ) Rutherford SE, Phelan JP, Smith CV, et al : The four-quadrant assessment of amniotic fluid volume : an adjunct to antepartum fetal heart rate testing. Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 353-6 (レベルⅢ)

### 3. 胎児の発育状態とwell-beingの評価②

#### CQ 2 超音波断層法による胎児発育評価は？

推奨

1. 胎児発育計測は高血圧合併妊娠では妊娠18～20週から開始する。(グレードB)
2. 妊娠高血圧症候群(PIH)では2週間ごとの間隔で胎児発育を計測する。(グレードB)
3. BPD\*, HC\*\*の発育が2週間以上停止している場合は分娩を考慮する。(グレードB)

\* : biparietal diameter ; 児頭大横径      \*\* : head circumference ; 頭周囲

#### 解説

超音波断層法による胎児発育計測はわが国では、ほとんどの施設で妊娠初期から2～4週間の間隔で行われている。妊娠週数の確定は発育障害を診断するうえで重要であるため、妊娠20週以前の胎児発育計測、特に妊娠初期の超音波診断が有用である。PIHの診断がなされた場合は胎児の発育計測は1～2週に1回の間隔で行う。妊娠高血圧腎症の約25%にSGA児が認められる<sup>1)</sup>といわれるが、わが国の報告では妊娠中毒症(旧)843

例について検討した結果、妊娠24～31週までの各週ごとでみたところ、50～80%と高頻度であった<sup>2)</sup>。

母体がPIHと診断された場合は、超音波胎児発育計測では推定児体重のみならず、HC、AC(abdominal circumference；軀幹周囲長)の計測も行う。最近の報告ではACのみで求めた推定児体重のほうが信頼性が高いといわれる<sup>3)</sup>。胎児発育の停止に関して、特にHCあるいはBPDによる評価が有用であるといわれ、2週間、発育が停止している場合は分娩を考慮する<sup>4,5)</sup>。

(高木健次郎)

#### 文献

- 1) North RA, Taylor RS, Schellenberg JC : Evaluation of a definition of preeclampsia. Br J Obstet Gynecol 1999 ; 106 : 767-73 (レベルⅡ)
- 2) 三宅良明、佐藤和雄：妊娠中毒症の成因・病態の最近の考え方。妊娠中毒症の臨床。永井書店, 1995, p1-7 (レベルⅢ)
- 3) Smith GCS, Smith MFS, McNay MB, et al : The relation between fetal abdominal circumference and birth-

weight : Findings in 3512 pregnancies. Br J Obstet Gynecol 1997 ; 104 : 186 (レベルⅡ)

4) Dasche JS, McIntire DD, Lucas MJ, et al : Impact of asymmetric versus symmetric fetal growth restriction on pregnancy outcomes. SGI abstract 2000;96:321 (レベルⅢ)

5) 高木耕一郎：胎内発育障害児の胎内保育限界. 日産婦誌 1993 ; 48(8) : 808 (レベルⅢ)

### 3. 胎児の発育状態とwell-beingの評価③

#### CQ 3 Doppler血流波形による胎児胎盤循環評価とは？

推奨

IUGRがある場合は臍帯動脈Doppler血流計測を行う。(グレードA)

#### 解説

Doppler血流波形による計測は非侵襲的に血管抵

抗、血行動態を評価する方法で、臍帯動脈が最も一般的であるが、子宮動脈、胎児中大脳動脈や胎児下大静脈などの血流計測も行われている。臍帯動脈

(UA) 血流計測はIUGR児で有用性が高いとされ、正常胎児では拡張期にも十分認められる血流がIUGRでは減少しており、特に拡張期血流の途絶や逆流は臍帯動脈の血管抵抗がきわめて高い状態を反映している。それらは臍帯動脈の下流の血管抵抗の増加、すなわち絨毛血管の閉塞を表しており、その結果、胎児は低酸素、アシドーシスの状態に陥っている。ちなみに拡張期血流の途絶した場合の周産期死亡は約10%、逆流波形を認めた場合は約33%と高いと報告されている<sup>1)</sup>。通常はS/D ratio, Resistance index(RI), Pulsatility index(PI)などを指標とし、それらが平均より2SDを超える場合を異常としている。先述した

ごとく臍帯動脈血流計測は正常発育胎児のwell-beingの評価法としての有用性は証明されていないが、IUGR例では有用性が証明されている。しかし最終的な判断はNSTやBPPSなどの結果と併せて下される。

胎児中大脳動脈(MCA)血流計測に関する報告も多いが、UA血管抵抗の高値に併せて、MCAの血管抵抗の低下を認める場合は胎児の血流再分布によるbrain sparing現象を表すといわれ、低酸素に対する適応状態と考えられている。しかしMCA血流波形計測を単独で用いることの意義は証明されておらず、ACOGでは現段階では研究的な意義にとどまると結論づけている<sup>2)</sup>。  
(高木健次郎)

## 文 献

- 1) Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ : Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 434 (レベルⅡ)

- 2) ACOG practice bulletin. Antepartum fetal surveillance. *Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000 ; 68 : 175-86 (レベルⅣ)

## 3. 胎児の発育状態とwell-beingの評価④

### CQ 4 PIHでは胎児肺成熟は促進されるか？

#### 解 説

PIHでは胎児はストレスにより肺成熟が促進されると考えられがちであるが、早産例を対照とした羊水穿刺による胎児肺成熟の指標(L/S比, Foam stability index tes, TDX-FLMなど)に有意差はなく<sup>1,2)</sup>、また妊娠33～36週に妊娠高血圧腎症でIUGRを伴わない場合は、早産群と比べてL/S比は逆に低値であった<sup>1)</sup>。さ

らにRDSの頻度では有意差はないが、妊娠高血圧腎症のほうが切迫早産群よりも相対危険度が高かった(1.43, 95%CI ; 0.94～2.37)<sup>2)</sup>。妊娠26～34週の妊娠高血圧腎症を対象とした分娩前のsteroid投与の効果をみた調査では、RDS、頭蓋内出血、新生児死亡を半減させたという<sup>3)</sup>。そのため、1週間以内に分娩が予想される妊娠34週未満のPIH例では、steroid投与が推奨されている<sup>4)</sup>。  
(高木健次郎)

## 文 献

- 1) Winn HN, Klosterman A, Amon E, et al : Does preeclampsia influence fetal lung maturity? *J Perinat Med* 2000 ; 28 : 210-3 (レベルⅢ)  
2) Schiff E, Friedman SA, Mercer BM, Sibai BM : Fetal lung maturity is not accelerated in preeclampsia pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 1096-101 (レベルⅢ)  
3) Amorin MM, Santos LC, Faundes A : Corticosteroid

- therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 1283-8 (レベルⅡ)

- 4) Brown MA, Hague WM, Higgins J, et al : The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 2000 ; 40 : 2 : 139-55 (レベルⅣ)

## A PIH管理の基本

## 4. 子癇の診断と管理①

**CQ 1** 妊娠中に痙攣発作を伴う病態にはどのような疾患があるか？  
それらはどのようにして鑑別するか？

推奨

1. 脳血管障害(子癇、脳出血、脳梗塞)が病因として最も考えられ、症状は頭痛、痙攣で、特に出血では激しい頭痛、項部硬直を認める。鑑別疾患として、てんかん、ヒステリー、低血糖発作、脳腫瘍、髄膜炎などの偶発合併症などがあげられる。(グレードB)
2. 脳血管障害は妊娠後期から産褥期にかけて発症しやすい。脳梗塞と子癇との鑑別は困難である。(グレードB)
3. 痙攣発作時はまず治療的診断法(ex juvantibus diagnosis)として、子癇発作に対する治療から始める。(グレードB)
4. 血圧レベルと各疾患との関連は、高血圧脳症(子癇を含む)で高く、梗塞や頭蓋内出血では必ずしも高血圧を呈さない。(グレードB)

## 解説

生殖年齢女性の脳血管障害(脳卒中；子癇を含む)は妊娠により発症頻度が1.5倍増える<sup>1)</sup>。さらに、最近の文献<sup>2~7)</sup>によると、発症は0.16~1.4/2,000の割合でみられ、母体死亡率はその9~38%を占め、例え生存しても神経学的後遺症が40~63%の高率に認められる<sup>8)</sup>。なお、全母体死亡のうち脳卒中の占める割合は12%<sup>2)</sup>、わが国でも13.7%<sup>9)</sup>を認める。そして、脳卒中のうち、高血圧性脳症と頭蓋内出血は脳梗塞に比し死亡率が高く<sup>2~7)</sup>、しかも、これらは子癇発作と関連することが多い<sup>3,10)</sup>。

**1 脳血管障害の分類・病態**

脳血管障害の主な病態は脳浮腫、脳虚血、そして脳出血であり、主に、①高血圧性脳症、②頭蓋内出血、③脳梗塞などに分けられる。

**①高血圧性脳症 (hypertensive encephalopathy)  
(子癇<eclampsia>)**

## ・病態

高血圧脳症は、その臨床症状と最近の画像診断から、reversible posterior leucoencephalopathy syndrome(RPLS)と呼ばれ、脳血管の強制的血管拡張(forced dilatation)によって引き起こされる脳浮腫である。子癇の病態は非妊時にみられる高血圧脳症に酷似している。

高血圧脳症には2つの病態が考えられている。A)高

血圧に伴う脳血管収縮、その結果、乏血、浮腫が起こる。B)脳血管の強制的な拡張<sup>11)</sup>、すなわち、高血圧に伴う脳還流圧上昇が脳細動脈血管の脳循環自動調節能力を超えるとき、やがて脳血管は強制的に拡張(forced dilatation)させられる。その結果、血液が血管外へ漏出し、脳浮腫が生じる<sup>11)</sup>。最近の画像診断によって後者B)の病態がより明らかにされてきた<sup>11~13)</sup>。特に、後頭葉脳循環(posterior cerebral circulation)が最も障害され、血管拡張によって浮腫が起きることが多い。

正常な状態、あるいはMAPが60~150mmHgでは、脳循環自動調節機構によって脳血流の恒常性が保たれ、血圧の急激な変化に対する防御機構として働いている。この調節機構は血管壁圧の変化後数秒以内で始動し、15~30秒以内で完成する<sup>13)</sup>。すなわちそれを超える著しい血圧上昇が起こったとき、高血圧性脳症が発症する。非妊時ではSBP>250mmHg、DBP>150mmHgになると発症する<sup>14)</sup>。

## ・症状

高血圧症例が急激な頭痛、恶心、嘔吐、痙攣、眼症状、脳局所所見、メンタル障害<sup>11,12)</sup>などを呈する。調節機構の破綻、血管壁の障害などが発作後のさらなる血圧上昇を招くことがあるので、この悪循環と低酸素脳症を回避するために発作に対し速やかな対応が求められる。

## ・診断

CT、MRIによる後頭葉の皮質下白質、ならびに、

それに隣接する皮質の浮腫所見から診断される。

## ②頭蓋内出血（非外傷性）

### ・病態

血管の異常(動脈瘤,動脈奇形<AVM>)や高血圧に起因し,破裂と出血を伴うときにみられる。ほかに,Berry aneurysm(柔実状動脈瘤)は動脈硬化の血管病変をもつ妊婦に起こりやすく,しばしばpolycystic kidneyや,Marfan症候群の如き結合組織障害と合併しやすい<sup>15,16)</sup>。クモ膜下出血(subarachnoidal hemorrhage)は妊娠により増加するが,その背景に,妊娠の進行に伴った循環動態や内分泌的変化などが動脈瘤や血管奇形の破裂リスク因子となり,そのうえ,高血圧が頭蓋内出血の誘因疾患となると考えられる<sup>15)</sup>。頭蓋内出血は陣痛や分娩に伴う変化によって発症するとの根拠は明らかでないので,帝王切開分娩は産科的適応に準じて行われる<sup>15,16)</sup>。

### ・症状

突然急激な今までに経験したことのない頭痛,意識障害に始まり,痙攣,あるいは昏睡(coma)を伴う。前駆的な少量の出血は一過性の頭痛“warning leak”を呈する。症状は出血量や部位によるが,頂部硬直は頭蓋内出血を疑う重要な症候である。なお,高血圧がこうした急激な症状に先行することもあるが,頭蓋内出血そのものが頭蓋内圧を高め,同時に代償しようとする血管性の高血圧を招く。したがって,出血後の高血圧は既存する高血圧の診断を不明瞭にする。つまり,妊娠高血圧腎症がみられないときは,AVMや動脈瘤は出血するまで正常血圧を呈しており,出血後は急に上昇し持続する<sup>5)</sup>。

### ・診断

速やかにCTスキャンを行う。急性期の出血の診断にはCTスキャンが優れており,白く高吸収域の画像が得られる。出血性脳卒中も子癇と誤診されやすく<sup>16)</sup>,重症子癇では少なくとも40%に脳実質内の出血を伴うといわれている<sup>15)</sup>。

## ③脳梗塞 (Cerebral thrombosis)

### ・病態

脳動・静脈両血管にみられるが,特にcerebral venous thrombosisは過凝固状態,感染,脱水などの過粘度などに関連し<sup>2,10)</sup>,多巣性(multifocal)に脳塞栓と乏血を招き,頭蓋内圧の亢進を伴う<sup>10)</sup>。本疾患による母体死亡はほかの2つの脳卒中に比し少なく,妊娠に対する相対危険度も低い<sup>4)</sup>。そして,発症時期も産褥期に多い傾向をみる<sup>5)</sup>。

### ・症状

頭痛や痙攣が80%にみられ,同時に,運動障害が

起こりやすい。ほかに,発熱,乳頭浮腫,視力障害などを伴う。なお,血圧は必ずしも高血圧を示すとは限らない<sup>5)</sup>。

### ・診断

MRI,MRA,CTなどにより,鑑別診断は子癇(初期病態では子癇との鑑別が困難である),脳腫瘍,髄膜炎などを考える<sup>5)</sup>。

## 2 発症時期

妊婦における脳血管障害は妊娠後期から産褥期に発症しやすい<sup>17)</sup>。重症高血圧を伴い脳血管障害により死亡した多くの例は分娩周辺期にみられる。CTやMRIなどにより診断された脳血管障害(stroke)(24例)の後方視的検討でも<sup>5)</sup>,発症時期は,妊娠後期(71%)が最も多く,次いで,産褥期(25%),そして分娩時(4%)の順に認められた。このように分娩時の脳血管障害は妊娠時に比し多くないが,産褥早期を含めると,全症例の30%前後にみられる。しかも,分娩・産褥早期は妊娠期間に比し短期間であり,発症密度はむしろ高く,痙攣や意識障害などをみると脳卒中鑑別診断の時期を逸すことなく,CT,MRIの検査を施行し,脳外科との連携も必要となる。

## 3 高血圧と脳卒中の関連

脳卒中が起ったとき,脳梗塞や頭蓋内出血では必ずしも高血圧を示さず,血圧の低い症例もみられる<sup>5)</sup>。わが国における脳血管障害(n=28)による母体死亡例においても<sup>8,18)</sup>,46%(n=13)は高血圧と関連した(子癇発作との鑑別は不明)頭蓋内出血により母体死亡に至っているが,うち46%(n=6)は妊娠時に重症高血圧や痙攣・昏睡などを呈し,残り54%(n=7)は分娩時・産褥早期に初めて重症高血圧や痙攣発作を示した。一方,高血圧を呈さずに死亡した症例(n=15)の脳血管障害は,AVM(1例),モヤモヤ病(2例),動脈瘤(1例),外傷(1例)など,その他多くは不明(10例)である(表1)。したがって,重症高血圧が必ずしも脳卒中の予知因子とはならない<sup>8)</sup>ことに注意すべきである。

## 4 子癇とほかの脳血管障害との鑑別

子癇以外の脳血管障害はまれであるが,きわめて重篤であり,しかも予測しにくい合併症である。子癇とほかの脳血管障害との鑑別は困難であるが,局所の脳神経異常症状や持続する昏睡,さらに,MgSO<sub>4</sub>に奏効しない症例は子癇発作以外の病態を推察し,脳画像診断と神経学的検査などによる鑑別診

▶表1 頭蓋内出血による母体死亡（28例）

高血圧との関連(13例), モヤモヤ病(2例), AVM(1例), 動脈瘤(1例), 外傷(1例), 不明(10例)

H : severe hypertension, h : mild hypertension, n : normotension, convul : convulsion, P : severe proteinuria

年・初経産 脳内出血	発症GW	妊娠時 BP症状	分娩時 BP症状	分娩様式	産褥早期 BP・症状
26P	38	n	convul. H	C/S	
41M	41	n	H.coma	C/S	
27P	37	n	H	vag	H.coma
29M	36	n	convul. H	vag	H.coma
33M	38	n		vag	H
27P	29	n		vag	H.convul
42M	30	H.coma		C/S	
24P	38	H.coma		IUFD	
22P	33	H.convul		C/S	
24P	34	H.convul		?	
35M	37	H.convul		C/S	
29M	36	HP		C/S	HELLP
クモ膜下出血					
(文献8, 9より改変)	26P	38	n	vag	convul. H

(文献8, 9より改変)

断が求められる。現状では診断の遅れや誤診の可能性は回避しにくく、また、最近の有効な治療方法を

用いても予後の改善が得られるとは言い難い。

(日高敦夫、江口勝人)

## 文 献

- Awada A, AI Rajeh S, Duarte R, et al : Stroke and pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1995 ; 48 : 157-61 (レベルⅢ)
- Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG : Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 1991 ; 78 : 37-42 (レベルⅢ)
- Sharshar T, Lamy C, Mas JL : Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium . A study in public hospitals of Ile de France. Stroke in Pregnancy Study Group. Stroke 1995 ; 26 : 930-6 (レベルⅢ)
- Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, et al : Pregnancy and the risk of stroke. N Engl J Med 1996 ; 335 : 768-74 (レベルⅢ)
- Witlin AG, Friedman SA, Egeman RS, et al : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy – Beyond eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 : 1139-48 (レベルⅡ)
- Wang KC, Chen CP, Yang YC, et al : Stroke complicating pregnancy and the puerperium. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 1999 ; 62 : 13-9 (レベルⅢ)
- Jaigobin C, Silver FL : Stroke and pregnancy. Stroke 2000 ; 31 : 2948-51 (レベルⅢ)
- 日高敦夫：子瘤と脳血管障害. 産婦治療 2005 ; 90 : 923-30 (レベルⅣ)
- 妊娠婦死亡検討委員会：日本の母体死亡－妊娠婦死亡症例集－平成6～9年度厚生省心身障害研究「妊娠婦死亡の防止に関する研究」主任研究者 武田佳彦, 長屋 憲. 三宝社, 1998 (レベルⅢ)
- Srinivasan K : Puerperal cerebral venous and arterial thrombosis. Semin Neurol 1988 ; 8 : 222-5 (レベルⅣ)
- Schwartz RB, Jones KM, Bajakian RL, et al : Hypertensive encephalopathy : findings on CT, MRI, and SPECT imaging in 14 cases. Am J Roentgenol 1992 ; 159 : 379-83 (レベルⅢ)
- Hauser RA, Lacey DM, Knight MR : Hypertensive encephalopathy. Arch Neurol 1988 ; 45 : 1078-83 (レベルⅢ)
- Strandgaard S, Paulson OB : Cerebral autoregulation. Stroke 1984 ; 15 : 413-6 (レベルⅢ)
- Prisant LM, Carr AA, Hawkins DW : Treating hypertensive emergencies : controlled reduction of blood pressure and protection of target organs. Postgrad Med 1993 ; 93 : 92-6 (レベルⅣ)
- Dias MS, Sekhar LN : Intracranial hemorrhage from aneurysms and AVM during pregnancy and the puerperium. Neurosurgery 1990 ; 27 : 855-66 (レベルⅢ)
- Tutelman RM, Gleicher N : Central nervous system hemorrhage complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1981 ; 58 : 651-6 (レベルⅣ)
- Mas JL, Lamy C : Stroke in pregnancy and the puerperium. J Neurol 1998 ; 245 : 305-13 (レベルⅣ)
- 鮫島 浩：脳出血による妊娠婦死亡実例の検討. 厚生省心身障害研究「妊娠婦死亡の防止に関する研究」主任研究者 武田佳彦. 平成8年度研究報告書, 1997.5(レベルⅢ)

#### 4. 子癇の診断と管理④

### CQ 2 子癇の前駆症状と病態、診断は？

1. 子癇はPIHの妊婦に起こるが、重症のみでなく軽症にも起こり、早・遅発いずれの時期にも発症する。子癇全体の約20%は軽症であった。(グレードB)
2. 前駆症状としては、
  - 1) 妊娠高血圧症候群の症状：血圧の急上昇(SBP>180mmHg)，尿量減少，急激な重症蛋白尿
  - 2) 脳・神経症状(80%にみられる)：頭痛，頭重，不穏状態，腱反射亢進
  - 3) 眼症状：眼華閃発，視力減退，複視，眼球振盪
  - 4) 胃腸症状：心窓部痛，恶心，嘔吐などがあげられるが、決定的な症状はない。高血圧妊婦にこのような症状があれば子癇を念頭におく。(グレードB)
3. 子癇とは可逆的な病態で、痙攣発作を起こす明らかな基礎疾患のないものである。子癇の痙攣発作は突発性，全身性であり，典型的な例では強直性から間代性痙攣に移行するので，その経過をみれば診断は容易である。さらに，子癇では神経麻痺を起こすことはないが，脳梗塞，脳出血などでは片麻痺や神経反射の異常を認めることが多い。これらの点が臨床所見で子癇と脳血管障害を鑑別するポイントとなる。少しでも脳血管障害が疑われたら，頭部画像診断(CT, MRI)を施行するのが望ましい<sup>1-4)</sup>。(グレードB)
4. 子癇の病態である脳浮腫は，可逆性で後頭葉の皮質下白質，次いで灰白質にみられる。(グレードB)

推薦

### 解 説

#### 1 痘学(表1)

子癇発症は分娩前38～53%，分娩時18～36%，産褥早期11～44%にみられ，48時間以後の産褥後期にもみられる<sup>5)</sup>と報告されている。

妊娠高血圧腎症(preeclampsia)と子癇発症との関連は，発作予防手段を講じなかった1,559例の高血圧妊婦において，preeclampsiaからは4.3%，加重型preeclampsiaでも2.1%に発症し，preeclampsiaはchronic hypertensionやgestational hypertensionに比し子癇発症頻度が高い<sup>6)</sup>。

日本妊娠高血圧学会による重症ケースカード調査(1998年)(旧定義・分類による)からは，1)純粋型妊娠中毒症の子癇発症頻度は，HP型の2.7%，h型の2.0%，hp型の1.7%，Hp型の0.6%にみられ，混合型でも少數例の検討ではあるが，H型の2.3%，h型の2.8%にみられた(図1)。このように，子癇は重・軽いずれの

高血圧症にも発症し，2)早・遅発いずれの発症時期においても同様な発症率を示した。3)血圧の重度と合併症(子癇，HELLP症候群，胎盤早期剥離，網膜病変)に発症頻度との関連がみられる<sup>7)</sup>。

#### 2 臨床所見

初産婦の発症が多く，なかでもpreeclampsiaの症例が痙攣やcomaを伴うときにeclampsiaと診断されることが多い。痙攣発作前の前駆症状として約80%に腱反射亢進や頭痛ならびに不穏状態を訴え，ときに頻発する子宮収縮を呈し，50%弱に視覚障害，ときに皮質盲を，20%に上腹部痛を訴える。また，50%に重症蛋白尿や全身浮腫を伴う。多臓器不全徵候としての肝・腎機能障害や血小板減少などを伴うことがある。血圧は，SBPが120～230(168±23mmHg)/DBPが80～130(108±14mmHg)とかなりの幅を呈し，およそ20%は軽症高血圧であり<sup>8)</sup>，必ずしも重症高血圧からだけではない点が，非妊時の高血圧性脳症と異なる病態といえる。

### ▶表1 妊産褥婦脳血管障害の疫学

#### 子癇発症頻度

USA : 1983~86 ; 1/1,150, 1990~2000 ; 1/2,300, 1998 ; 1/2,000  
UK : 1992 ; 1/2,000 (2003 Williams)  
子癇を含む脳血管障害 : 0.1~1.4/2,000 (2005 日高)  
PIHの子癇発症率  
<1% (2003 Witlin)  
≈25 : 子癇は重・軽いずれのPIHにも発症 (妊娠中誌 1998)  
子癇の20%が軽症高血圧から (1992 Sibai)  
GH・Preeclampsiaと加重型の子癇発症頻度には差がない (妊娠中誌 1998)  
加重型は高血圧症(慢性)よりも8倍高い (2001 Belfort)  
子癇発症時期  
分娩前 : 38~53%, 分娩時 : 18~36%, 産褥早期 : 11~44%, 後期 : 増加傾向 (2005 Sibai)  
子癇発症の母児予後  
院内より家庭内での発症例が予後不良  
院内では, MgSO<sub>4</sub>の投与を受けることが多く, 発作が抑えられる  
子癇による母体死亡率  
2~5% (1998 Perloff)  
子癇を含む脳血管障害の母体死亡 : 9~38%, 後遺症 : 40~63% (2005 日高)  
母体死亡の脳血管障害 (子癇, 脳卒中) が占める%  
12% (1991 Simolke, 1990 Dias), 13.7% (1996 厚生省心身障害研究班 : 産科出血に次ぐ)

(文献30より引用)

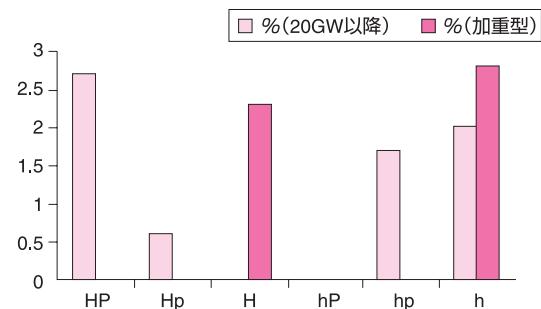
### 3 脳循環動態

脳循環は脳血管自動調節機序により調節され、脳血流の恒常性が維持されている。この調節機構は脳血管の小動脈と細動脈に存在し、筋性と神経性の両要素を兼ね備えていて、急激な血圧の変動(多くはMAPが60~150mmHgの間)が起きると脳血流量を一定に保とうとする防御機序として作動する。例えば、急激な血圧上昇に伴う脳還流圧亢進に対しては血管を収縮させ脳血流を一定に保つ。しかし、この調節可能なMAP域を超える血圧上昇や血管内皮細胞に障害物質<sup>9)</sup> (trophoblastic cytotoxic factors, shear stressなど)が働くと、まず脳血管の筋性反応が抑えられるが、やがて脳血管は拡張し、結果として一定の脳血流が維持できなくなり、遂に障害物質の作用で内皮細胞が障害を受け血液成分が血管外へと漏出し、vasogenic edemaを起こし、高血圧性脳症となる<sup>10,11)</sup>。痙攣発作は皮質、あるいは皮質下白質における血管外へ漏出した液体の刺激によると考えられている<sup>9)</sup>。

妊娠においても同様の調節機序が作動するが、脳血管は妊娠に伴う過換気、血管壁NOやPGI<sub>2</sub>の産生増加など収縮と拡張の両影響を受け、さらに、hypocapnia(呼吸性アルカローシス、低炭酸血症)は脳血流を恒常維持する自動調節域を広げる。しかし、妊娠高血圧症候群では、高血圧に対する調節機構の

### ▶図1 子癇発症頻度 (1998年 日本妊娠中毒症学会)<sup>7)</sup>

単胎 : p=654, m=652



上限が血管内皮細胞の機能障害により低下し、特にmyogenic responseを鈍化させる<sup>9)</sup>。他方、myogenic responseの鈍化を抑えるため、脳を保護する血管周囲交感神経が鈍化した血管の外膜へ移動し、この交感神経が内皮細胞障害を招いた物質に対し防御的に働き、脳血管におけるmyogenic responseの鈍化を防止している。しかし、妊娠中、産褥期の水分貯留傾向は脳浮腫発症素因になる<sup>12)</sup>。こうした脳における血管収縮により血流を一定に維持しようとする防御的作用は脳血管周囲交感神経分布により影響され、特に椎骨脳底動脈系(vertebrobasilar system)と後頭葉脳動脈血管系には乏しい<sup>13)</sup>。したがって、血圧上昇により後頭葉は自動調節機序の破綻が起こりやすく、hyperperfusionに次いで脳浮腫が生じる<sup>9)</sup>。つまり、子癇や重症preeclampsiaにおいて、初期には後頭葉の皮質下白質(subcortical white matter)に、次いで灰白質(gray matter)にも浮腫をもたらす。これが刺激となり痙攣発作を招く。

### 4 画像診断と病態

従来、急性高血圧に伴って起こる高血圧脳症(hypertensive encephalopathy)は、血管収縮による虚血と脳血流自動調節能(autoregulation)の破綻に伴う血管性浮腫(vasogenic edema)の2つが考えられていたが、最近の画像診断、特に拡散強調MR画像の進歩で、後者が主な病態であるとされている<sup>3,14~16)</sup>。これを子癇にあてはめると、急性高血圧によって脳灌流圧が増加(hyperperfusion)する結果、脳血流自動調節能が破綻して血管性浮腫が起こる。この段階で血圧が低下すると、血管性浮腫は速やかに消失する(可逆性)。高血圧が持続すれば脳虚血となり細胞障害性浮腫(cytotoxic edema)や脳梗塞を発症する。細胞障害性浮腫になると治癒に数日~数週間を要する。血管性脳浮腫と細胞障害性浮腫の鑑別はMRI拡散強調

画像から計算できる見かけの拡散係数ADC(apparent diffusion coefficient)で鑑別する。血管性脳浮腫では拡散が亢進してADCが上昇するが、細胞障害性脳浮腫は拡散が制限されADCが低下する<sup>11,12,17~21)</sup>。

## ①MRI画像所見

- ・子癇：拡散拡張画像では低信号(hypointense)で、ADC上昇
  - ・脳出血：T1強調画像で高信号(hyperintense)
  - ・脳梗塞：拡散強調画像で著明な高信号とADCの低下
- ## ②CT画像所見
- ・子癇：低吸収域(LDA low density area)
  - ・脳出血：高吸収域(HDA high density area)
  - ・脳梗塞：低吸収域を示すが浮腫との鑑別が難しい

【注】reversible posterior leucoencephalopathy syndrome；RPLS

子癇症例にみられる脳浮腫は可逆性で後頭葉に多く発生し、PRES(posterior reversible encephalopathy syndrome)とか、後頭葉白色脳症(posterior leucoencephalopathy；PRLS)と称される。1928年、Oppenheimer & Fishbergは、高血圧に頭痛、神経障害などを伴う症例を“hypertensive encephalopathy；HE”と定義した。その後、CTやMRIによる画像診断の導入により、1996年、Hincheyら<sup>12)</sup>は子癇3例、免疫抑制剤投与7例、腎疾患を伴う急性高血圧脳症4例など計15症例において、いずれも頭痛、痙攣、嘔吐、黒内障、神経障害などの症状を呈し、同時に脳CT、MRI検査にて後頭葉に梗塞のない皮質下白質(subcortical white matter)，次いで灰白質(gray matter)に可逆性(一過性)の浮腫を認めたことから、neuroradiological syndromeに基づく診断名として“reversible posterior leucoencephalopathy syndrome；RPLS”を提唱した。なお、同じ病態を“hypertensive encephalopathy”，“reversible posterior cerebral edema syndrome”，“posterior reversible leucoencephalopathy”などともいわれている<sup>22)</sup>。しかし、こうした病態は必ずしも可逆性でなく、診断と治療の遅延などでは死亡や慢性のてんかん発作など神経障害を遺し<sup>23,24)</sup>、特に梗塞例では可逆性が確認されていない<sup>25,26)</sup>。その後の検討から、RPLSの多くは妊娠(8例中7例の妊娠)にみられやすく、特に子癇とpreeclampsiaに関連する<sup>23)</sup>。RPLSを呈するpreeclampsiaでは、必ずしも痙攣発作に至らなくとも、頭痛や黒内障を訴えることがある<sup>23)</sup>。

## ①RPLSの診断

RPLSにおける脳浮腫の画像診断はCTやMRIによ

る。CTとMRIの比較では、浮腫の中でも一過性で限定された軽度なfluid shiftではCT解像力が及ばない場合があり、CTはときに正常を示すことがある。したがって、MRI検査がより優れた評価を得ている<sup>27)</sup>。

CTでは低吸収域(hypodense)像、MRIでは、T1強調画像にて等信号(isointense)から低信号(hypointense)、そしてT2強調画像で高信号(hyperintense)を呈する(図2)<sup>9)</sup>。ただし、通常のT2強調画像では脳浮腫も脳脊髄液も高信号になり、この両者の判別は困難である。しかし、FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)により解決された(図3)<sup>24)</sup>。つまり、脳室やクモ膜下の脳脊髄液の信号を除外し、脳実質の浮腫を検出することから、脳溝や脳室に接する脳浮腫の判定に有効な方法である<sup>28)</sup>。子癇例のMRIでは、多くは可逆性のvasogenic edemaによるT2-hyperintenseを認め、同時に可逆性の神経障害を見る。しかし、一部は同じT2-hyperintenseを示してもcytotoxic/ischemic edemaを呈し、脳梗塞へと悪化し後遺症として神経障害を遺す場合がある。すなわち、MRIでは脳浮腫の検出は可能であっても、vasogenic edemaとcytotoxic edemaの鑑別は困難である。しかし、最近のDWI(拡散MRI)とADC(apparent diffusion coefficient)mappingにより両浮腫の鑑別が可能となった<sup>11,24)</sup>。すなわち、DWIは脳組織水分子の分布変化を示す拡散勾配を知ることができる。拡散運動量が低い領域ほど高信号(明るく)に、運動量が高いほど低信号(暗く)になる。さらに、条件を変えた複数の画像から拡散運動半定量値(ADC)の算出や画像化也可能となる。

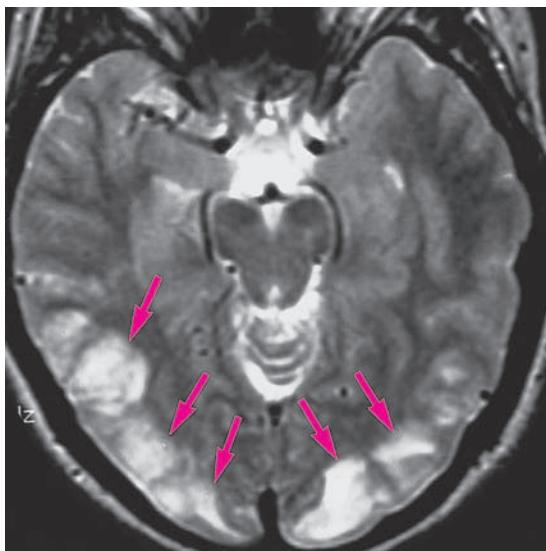
例えば、脳梗塞急性期には、まず、虚血による細胞膜ポンプ障害に起因した細胞外液の細胞内への流入により細胞膨化(cytotoxic edema)が生じる。その結果、cytotoxic/ischemic edemaにおける組織全体の水分子拡散運動量は低下し、DWIでは高信号hyperintenseを呈し、ADC mapにて減少を示す<sup>24)</sup>。しかし、時間が経ち、膜が破綻するとACD値は正常化(見かけ上の正常化、pseudonormalization)に次いで増加する。一方、vasogenic edemaは増大した水分子の拡散増大による細胞外水分の増加によるもので、DWIでhypointense低信号(暗く)、あるいは、iso、またはheterogenousを呈し、そして、正常領域に比し著明に増加したADC mapを示す。さらに、DWI-hyperintenseを呈してもADC値が減少すれば拡散減少を反映するcytotoxic(ischemic)edemaを、他方、ADC mapの増加は拡散増大を反映するvasogenic edemaを意味している。

このように、DWIはRPLSの強力な診断手段だけでなく、予後判定にも有用である。さらに、両浮腫の鑑別はDWIとADC mapsの計算にて可能である。DWIにて、後に梗塞へ悪化する危険性のある症例は、皮質において高いDWI-intensityを示す一方で、ADC値は正常または軽度増加を示すことがあり、この現象をpseudonormalizationとよぶ。こうした背景には、ボクセル内（画像を構成する単位体積をvoxelという、人体の断面をおよそ0.6mm四方の大きさに分け画像が構成される）に存在するvasogenicとcytotoxicの両浮腫のADC値の平均を反映している。つまり、cytotoxic edemaの中での還流低下がADC値を減少させ、一方、vasogenic edemaがADC値を増加させ、sub-voxel levelで両者が絡み合い相殺し合う結果となる。

Kochら<sup>24)</sup>は(図3)、HELLP症候群を伴う重症高血圧の子癇発作症例にて、T2強調画像MRIにて後頭葉の皮質と皮質下白質にhyperintense異常を認め、同部のDWIでは、vasogenic edemaを示すhypointenseとcytotoxic edemaを構成するhyperintenseの所見を認めた。さらに、ADC mapsにて、DWIでみられたvasogenic edemaの箇所に増加したhyperintense像を、

#### ▶図2 産褥早期子癇<sup>30)</sup>

MRI T2強調画像。後頭葉のsubcortical white matterにおけるhyperintense(矢印)を認める。

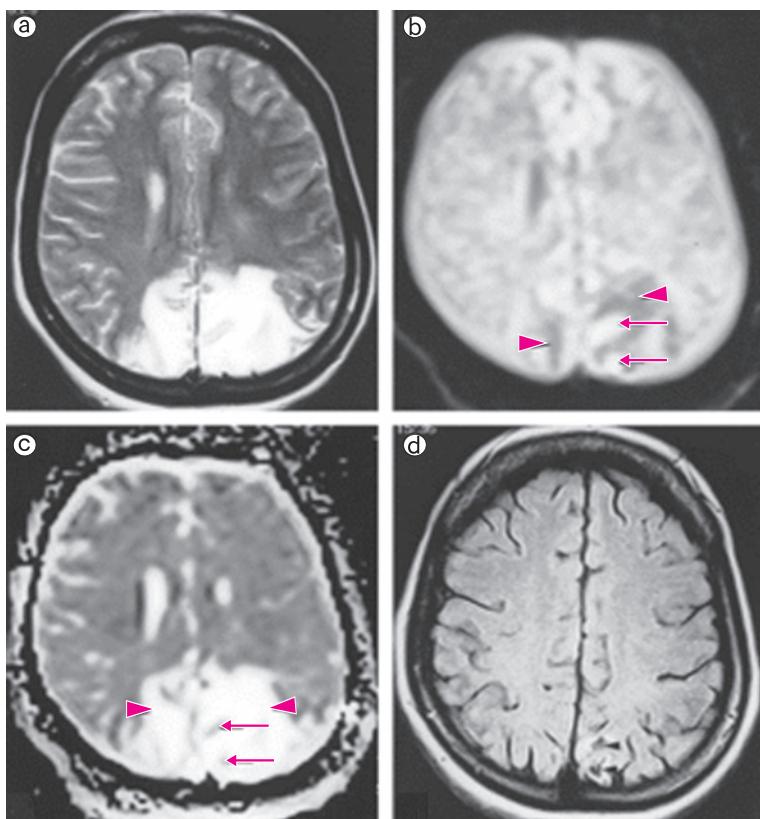


(文献9より引用)

#### ▶図3 子癇症例の脳梗塞と後遺症としての顔面不全麻痺<sup>31)</sup>

24歳、妊娠28Gw、preeclampsia (BP=160/110mmHg)から子癇発症。

- ① : MRI T2強調画像：後頭葉の皮質と皮質下にhyperintense異常を認める。
- ② : DWI : ①のhyperintense異常部に楔形印(2力所)で示すhypointense (vasogenic edema)像と、矢印(2力所)で示すhyperintense像(cytotoxic edema)を認める。
- ③ : ADC map : 楔形印で示したvasogenic edema部位でのADC値の増加と、②の矢印で示したhyperintense部位に一致して、ADC値の減少を示す(矢印) (cytotoxic edema)。
- ④ : FLAIR sequence : 3ヶ月後、ADC値減少(cytotoxic edema)を示した部位(楔形印)に組織の欠損を見る。



(文献24より引用)

一方、DWIにてhyperintenseを示した箇所にはADC mapsの減少がみられた。3ヵ月後、右軽度顔面神経麻痺が残り、T1強調画像とFLAIRにて、ADC値の減少した部位に脳軟化による組織欠損がみられた。

vasogenicがcytotoxic edemaに変化する機序は不明だが、Ayら<sup>29)</sup>は、大きなvasogenic edemaの部位中に増加した組織圧の上昇が微小循環を障害させ、乏血を招くと考えている。増加した局所組織圧の作用はRPLSで通常みられ、pseudonormalizationを呈した6症例すべてにそうした現象がみられた。皮質下における強力に増加したADC値の部位に隣接した皮質にcytotoxic edemaが生じる。この所見は間質内での強力な水分負荷を意味している。

MRI T2-hyperintense所見の広がりとDWIにてhyperintensityを示す症例は後に梗塞へと変化する危険性が高く、したがって、RPLSにおける早期の非可逆性の前兆として捉えられ、積極的治療が必要である。

両者の鑑別、特に、脳虚血の早期診断は予後不良なハイリスク子癪を鑑別でき、適切な管理指針に資すことも可能となる。vasogenic edemaでは主に降圧療法を行うが、なお、vasogenic edemaそのものはthromboembolic infarctionへは進展しないことから、抗凝固剤治療は控える方針が望ましい。

ところで、子癪例の剖検所見は、微小血管のフィブリノイド壊死を伴う明らかなischemic microinfarctsと点状性出血をみる。こうした病理学的所見は

子癪患者の多くの神経画像所見でみられる可逆性異常所見を象徴しているとは思えない。なお、虚血を想定させる病理学的所見は、子癪で生存した脳MR画像にまれに検出されるにすぎない<sup>24)</sup>。

このように画像と病理学的所見とは一見矛盾するようであるが、画像上の出血の存在は予後不良を意味し、同様、剖検でみられる多くの出血巣は予後不良を物語っている。したがって、子癪の病理学的所見は軽症の可逆的血管性浮腫から、予後不良となる虚血と出血に至るまでの幅がある。事実、vasogenic edemaの増大につれ、局所組織圧が高まり、局所の還流圧を減少させ、やがて虚血状態へと追いやる。次いで周辺がvasogenic edemaで取り囲まれたなかで梗塞が起こる可能性がある<sup>24)</sup>。

子癪のMRIの検討では93%が浮腫を呈した。それは、parieto-occipitalのsubcortical white、そして近接のgray matterでみられるreversible vasogenic edemaである。このことは非妊の高血圧性脳症に類似している。しかも、子癪の剖検所見は非妊で死に至った高血圧性脳症と同様な病理所見を呈している。したがって、“reversible posterior leucoencephalopathy syndrome”(1996年、Hinchey)の呼称は、子癪や非妊時の高血圧脳症のMRIやCTによる脳障害所見をすべて網羅しているわけではない。すなわち、子癪の梗塞例では可逆性が確認されない<sup>25)</sup>。

(日高敦夫、江口勝人)

## 文 献

- 1) Simolke GA, Cox SM, Cunningham FG : Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 1991 ; 78 : 37-42 (レベルⅢ)
- 2) Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, et al : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy—Beyond eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 : 1139-48 (レベルⅡ)
- 3) Eguchi K, Lin YT, Noda K, et al : Differentiation between eclampsia and cerebrovascular disorders by brain CT scan in patients with convulsive seizures. Acta Med Okayama 1987 ; 41 : 117-24 (レベルⅢ)
- 4) 江口勝人、米沢 優、上村茂仁、ほか：子癪の母体救急处置. 周産期医学臨時増刊号 1991 ; 19 : 31-6 (レベルV)
- 5) Sibai BA : Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 402-10 (レベルIV)
- 6) Burrows RF, Burrows EA : The feasibility of a control population for a randomized control trial of seizure prophylaxis in the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 929-35 (レベルⅡ)
- 7) 日高敦夫、中本 收、江口勝人、ほか：日本妊娠中毒症学会. 重症妊娠中毒症ケースカード調査. 妊中誌 1998 ; 6 : 155-214, 子癪前症、妊娠高血圧、そして妊娠蛋白尿 (早、遅発型) の臨床的意義－妊娠中毒症学会重症妊娠中毒症ケースカードから－. 産婦治療 2004 ; 89 : 239-45 (レベルⅢ)
- 8) Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, et al : Eclampsia. I Observations from 67 recent cases. Obstet Gynecol 1981 ; 58 : 609-13 (レベルⅢ)
- 9) Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al : Preeclampsia-eclampsia : clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000 ; 217 : 371-6 (レベルⅡ)
- 10) Cipolla MJ, Vitullo L, McKinnon J : Cerebral artery reactivity changes during pregnancy and the postpartum period : a role in eclampsia? Am J Physiol Heart Circ Physiol 2004 ; 286 : H2127-32 (レベルⅡ)
- 11) Shaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, et al : Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. Stroke 1997 ; 28 : 1082-5 (レベルⅢ)
- 12) Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al : A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996 ; 334 : 497-500 (レベルⅢ)
- 13) Edvinsson L, Owman C, Sjoberg NO : Autonomic nervous, mast cells, and amine receptors in human brain

- vessels : a histochemical and pharmacologic study. Brain Res 1976 ; 115 : 377-93 (レベルⅢ)
- 14) Schwartz RB, Jones KM, Bajakian RL, et al : Hypertensive encephalopathy : findings on CT, MRI, and SPECT imaging in 14 cases. Am J Roentgenol 1992 ; 159 : 379-83 (レベルⅢ)
- 15) Hauser RA, Lacey DM, Knight MR : Hypertensive encephalopathy. Arch Neurol 1988 ; 45 : 1078-83 (レベルⅢ)
- 16) Strandgaard S, Paulson OB : Cerebral autoregulation. Stroke 1984 ; 15 : 413-6 (レベルⅢ)
- 17) Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C : Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1291-8 (レベルⅢ)
- 18) Apollon KM, Robinson JN, Schwartz RB, et al : Cortical blindness in severe preeclampsia : Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Single-photon- emission Computed Tomography Findings. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 1017-9 (レベルⅢ)
- 19) Brown CEL, Purdy PD, Cunningham FG : Head computed tomographic scans in women with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 915-20 (レベルⅢ)
- 20) Williams KP, Wilson S : Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia : a report of 3 cases. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1162-5 (レベルⅤ)
- 21) Cunningham FG, Twickler D : Cerebral edema complicating eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 94-100 (レベルⅢ)
- 22) Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG : Posterior reversible encephalopathy syndrome : prognostic utility of quantitative diffusion ? weighted MR images. Am J Neuroradiology 2002 ; 23 : 1038-48 (レベルⅢ)
- 23) Striano P, Striano S, Tortora F, et al : Clinical spectrum and critical care management of posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Med SCI Monit 2005 ; 11 : CR549-53 (レベルⅢ)
- 24) Koch S, Robinstein A, Falcone S, et al : Diffusion-weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. Am J Neuroradiology 2001 ; 22 : 1068-70 (レベルⅢ)
- 25) Zeeman GG, Fleckenstein JL, Twickler DM, et al : Cerebral infarction in eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 714-20 (レベルⅢ)
- 26) Paresaei M, Derwig I, Yoon J, et al : Posterior reversible leucoencephalopathy in a case of postpartum eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 885-6 (レベルⅢ)
- 27) Herzog TJ, Angel OH, Karram MM, et al : Use of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cortical blindness in pregnancy. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 980-2 (レベルⅢ)
- 28) Garg RK : Posterior leukoencephalopathy syndrome. Postgrad Med J 2001 ; 77 : 24-8 (レベルⅣ)
- 29) Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al : Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension : utility of diffusion-weighted MRI. Neurology 1998 ; 51 : 1369-76 (レベルⅢ)
- 30) 日高敦夫 : 子癇発症の予知と予後不良因子. 産婦治療. 2006 ; 92 : 336-43 (レベルⅣ)
- 31) 日高敦夫, 中本 收 : 妊娠高血圧症候群と(reversible) posterior encephalopathy syndrome - 高血圧性脳症と子癇, 皮質盲の関連 -. 産婦治療 2006 ; 93 : 475-81(レベルⅣ)

#### 4. 子癇の診断と管理③

**CQ 3** 子癇やpreeclampsiaに伴い視覚異常がみられることがあるが、それはなぜか？

推奨

1. 子癇やpreeclampsiaによって後頭葉に浮腫が発生すると視覚障害を起こし皮質盲（cortical blindness, reversible）となる。これは可逆性である。CT, MRI検査では、後頭葉のvasogenic edemaの病態を示す。（グレードB）
2. まれにみられるpermanent cortical blindnessは後頭葉の梗塞のほか、眼科的診断が必要な網膜中心動脈の閉塞・梗塞などに起因している。（グレードB）

#### 解 説

CTやMRIなどの画像診断の開発・導入後、1980年、Grimesら<sup>1)</sup>は、CTを用いpreeclampsiaから発症した可逆性皮質盲を初めて報告した。その後、皮質盲を主とする場合には“reversible cortical blindness”とも呼ばれる。この際、可逆性皮質盲の眼底や脳脊髄液は正常を呈することが多い<sup>2~5)</sup>。妊娠・分娩・産褥時に発症する盲は、網膜中心動脈の梗塞、網膜剥離・浮腫、網膜血管収縮、視神経障害、そして、後頭葉の鳥距溝(sulcus calcarinus)周辺の浮腫・梗塞などに起因する。

CT, MRIの導入により、子癇では皮質盲(cortical blindness)を15%<sup>2)</sup>に認める。そして、いずれの皮質盲もほとんどが一過性であるが、permanent blindnessを呈した症例もわずかに報告されている。これまで妊婦permanent blindnessは2001年までのMedlineでは3例<sup>6)</sup>を、そして、その後も3例の報告を見るにすぎない(2002年Mosemanら<sup>3)</sup>、2002年 Lara-Torre E, 2005年Murphyら<sup>7)</sup>)。

妊娠時に発症する皮質盲は主に妊娠高血圧症候群に併発するが、ほかに免疫抑制剤の使用や腎不全などに併発することがある。これらの多くはreversible blindnessであり、CTやMRIによる脳画像診断にて後頭葉の皮質下白質に梗塞を伴わない浮腫を認める<sup>8)</sup>。

妊婦皮質盲はpreeclampsiaから発生した子癇において発症しやすく、特に、HELLP症候群併発例<sup>5,7,9)</sup>にみられることが多い。その他、胞状奇胎妊娠(molar pregnancy)<sup>4)</sup>や胎盤遺残例<sup>5)</sup>にも報告されている。妊娠高血圧症候群でみられる皮質盲の発症時期は妊娠後期、分娩時、産褥期のいずれにもみられるが、産

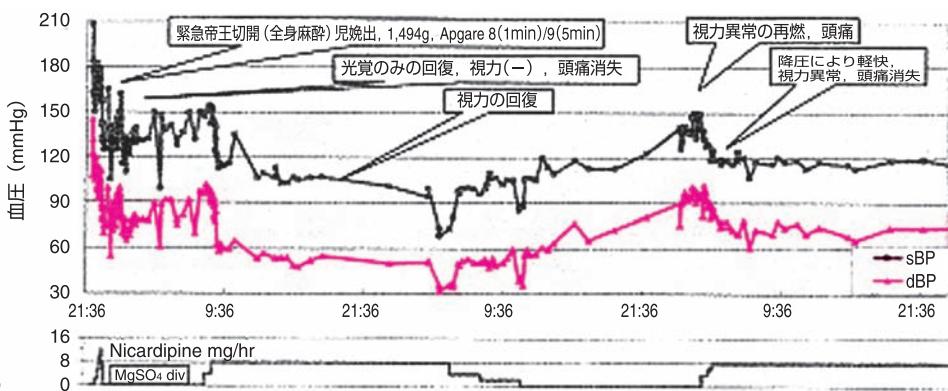
褥期にやや多い傾向をみる。なお、盲そのものがpreeclampsiaの初発症状をなし、また、意識障害とは必ずしも並行せず、子癇発症の数時間前に認められることもある<sup>2)</sup>。したがって、盲の発症予測は容易ではない。可逆性(一過性)皮質盲の持続期間の平均は、子癇で $92 \pm 67$ 時間、preeclampsiaでは $34 \pm 27$ 時間<sup>2)</sup>を認め、子癇症例がpreeclampsiaより皮質盲の発症頻度や持続時間が長い傾向にある。さらに、permanent blindnessもreversible blindness同様、必ずしも子癇に併発せず、軽症の高血圧妊娠やHELLP症候群併発例にもみられている。

図1に可逆性皮質盲の自験例を提示する。30歳の初産婦で既往歴に特記すべき疾患なく、妊娠32週に蛋白尿を認め、2日後の早朝より頭痛、嘔吐、下腹部痛、視力障害、意識混濁を訴え、午後には血圧208/145mmHgとなり搬送される。CT像には脳出血など異常なく、また、眼底検査でも網膜剥離などの異常所見がみられていない。CTG上では陣痛様収縮と変動一過性徐脈を呈し、nicardipineとMgSO<sub>4</sub>の投与を開始し、全身麻酔にて帝王切開術を施行(児は1,494g、アプガースコア8点)。児娩出後徐々に血圧の下降がみられ、約20時間後に血圧も140/90mmHgへと下降し、同時に視力障害などの回復がみられた。その後、nicardipineの減量により血圧は再度上昇し、150/100mmHgを呈するころ、視力障害などの再燃をみた。しかし、再度降圧剤の增量により血圧低下に伴い、4~5時間後には異常症状の改善がみられた。この症例が示すように、子癇発作を伴っていないが可逆性皮質盲を呈し、初回の皮質盲での血圧は重度高血圧を呈したが、再発の盲では軽度な血圧上昇でも認められた。そして、いずれも血圧を正常閾値に

▶図1 重症preeclampsiaとreversible cortical blindness：cortical blindnessを妊娠中に発症し、帝王切開術後、視力回復後に血圧の再上昇によってcortical blindnessが再燃したHPE-EO症例の血圧変化

30歳、初産婦。妊娠31週6日に頭痛、意識障害で発症。血圧：208/145mmHg、蛋白尿：7.52g/day。妊娠32週0日に帝王切開。1,494g、女児。

(文献10より引用)



復することにより回復をみた。ただし、CT画像上では明らかな脳浮腫の所見がみられていないが、おそらく、CTの感度以下の脳浮腫が存在していた可能性は否定できない。なお、その後の妊娠・分娩では、再度preeclampsiaが発症し、IUGRの出産をみた<sup>10)</sup>。

したがって、可逆性皮質盲の診断は、黒内障、正常なophthalmoscopic所見、正常な瞳孔反射<sup>5)</sup>、そして、CT、MRI検査による後頭葉のvasogenic edemaを示す所見である。

なお、CTはときに正常を示すことがある。

[注] permanent blindness；cortical blindnessはほとんどが一過性であるが、中には産褥後も長期持続するpermanent blindnessがある。その誘因に両側網膜中心動脈閉塞・梗塞による眼底のischemic retinal changes、あるいは、後頭葉の脳梗塞が認められる。したがって、PIHの眼科的診察は重要である。さらに、HELLP症候群の病態は神経障害を伴いやすく、これに対する積極的治療を怠ってはならない<sup>7)</sup>。

(日高敦夫、江口勝人)

## 文 献

- 1) Grimes DA, Ekblad LE, McCartney WH : Cortical blindness in preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1980 ; 17 : 601-3 (レベルⅢ)
- 2) Cunningham FG, Fernandez CO, Hernandez C : Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1291-8 (レベルⅢ)
- 3) Moseman CP, Shelton S : Permanent blindness as a complication of pregnancy-induced hypertension. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 943-5 (レベルⅢ)
- 4) Apollon KM, Robinson JN, Schwartz RB, et al : Cortical blindness in severe preeclampsia : Computed Tomography, Magnetic Resonance Imaging, and Single-photon- emission Computed Tomography Findings. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 1017-9 (レベルⅢ)
- 5) Didier D, Emmanuel S, Annick H, et al : Late onset of cortical blindness in a patient with severe preeclampsia related placental fragments. Anesthesiology 2003 ; 98 : 261-3 (レベルⅢ)
- 6) Witlin AG, Friedman SA, Egerman RS, et al : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy – Beyond eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 : 1139-48 (レベルⅡ)
- 7) Murphy MA, Ayazifar M : Permanent visual deficits secondary to the HELLP syndrome. J Neuroophthalmol 2005 ; 25 : 122-7 (レベルⅢ)
- 8) Hinche J, Chaves C, Appignani B, et al : A reversible posterior leucoencephalopathy syndrome. N Eng J Med 1996 ; 334 : 497-500 (レベルⅢ)
- 9) Levari H, Neri A, Zoldan J, et al : Pre-eclampsia, "HELLP" syndrome and postictal cortical blindness. Acta Obstet Gynecol Scand 1987 ; 66 : 91-2 (レベルⅢ)
- 10) 日高敦夫、中本 收：母体管理。妊娠中毒症。新女性医学体系24、中林正雄。中山書店、2001、p241-66(レベルⅣ)

## 4. 子癇の診断と管理④

### CQ 4 子癇の管理は？

推奨

- 子癇発作の管理目的は母体障害防止にある。それには降圧薬とMgSO<sub>4</sub>を投与し、さらに妊娠のターミネーションを図る。その際、MgSO<sub>4</sub>による呼吸抑制、降圧薬による過度な降圧による脳や胎盤還流低下(胎児機能不全)の防止に努める(「高血圧薬物療法」の項参照)。(グレードA)
- 子癇発作時は、換気障害による呼吸性アシドーシスの防止に対する気道確保と酸素吸入、さらに顔を横にした誤嚥防止対策と舌損傷防止のための処置をする。(グレードA)
- 痙攣発作中にみられる換気障害とhypertonicな子宮による胎盤循環障害が胎児心拍異常をもたらすが、10分以上にわたりみられる場合には胎盤早期剥離や胎児機能不全の危険性があり、急速遂娩を図る。(グレードB)
- 分娩後は48時間にわたり水分摂取と尿量を測定し水分バランスに注意し、少なくとも24時間MgSO<sub>4</sub>の投与を行う。(グレードB)

### 解説

発症時期によって妊娠子癇、分娩子癇、産褥子癇に分類される。治療の原則は鎮痙、鎮静、降圧、強心、利尿などで全身管理が重要である。しかし、これらの治療が奏効しない場合や胎児機能不全が確認されれば急速遂娩を行う。

分娩時の血圧は上昇しやすく、不穏状態や腱反射亢進を呈する状態では痙攣発作が起こりやすく、子癇前兆(切迫子癇)を疑う必要がある。こうした症例には分娩時、ならびに分娩後少なくとも24時間は厳重な管理(不必要的刺激は控える)とMgSO<sub>4</sub>の予防的投与(保険適応ではない)が行われる。ただし、MgSO<sub>4</sub>は重症高血圧に対する降圧効果は乏しく<sup>1)</sup>、拡張期圧が110mmHg以上では、hydralazine(あるいはCa-blocker)などの降圧剤が必要となる。妊娠が家庭内や産院にて突発的痙攣発作や頭痛、盲などを訴え、搬送を余儀なくされるが、未分娩例の搬送は最も痙攣発作が起こりやすく(ambulance journey)、母児にとってきわめて危険な状態に陥りやすい。

降圧薬と脳循環との関係は、methyldopaでは脳perfusion pressureへの影響は少なく、nifedipineは増加、labetalolは減少。他方、MgSO<sub>4</sub>は脳灌流圧を低下させる働きがあり、脳灌流圧亢進状態と考えられている子癇発作や急性重症高血圧に対し効果的である<sup>2)</sup>。

子癇の最も基本的管理は母体障害防止にあり、それにはMgSO<sub>4</sub>と降圧薬を主とした治療と妊娠ターミネーションにある。以下にその具体策を述べる<sup>3,4)</sup>。

#### 1 妊娠分娩時の子癇発作対策

- 安静を保持し、部屋を暗くする。
- 刺激を避ける。
- バイタルサインのモニターと同時に、救急時に使用する器具や薬品などをベッドサイドに準備する。
- 子癇発作が起きたら、発作の消失と発作の再発防止を目的として硫酸マグネシウムを投与する。まず血管を確保して、初回4~6gを10~15分かけてゆっくり静注し、以後は1~2g/hrを維持量とする。硫酸マグネシウム投与中は血圧、呼吸数、腱反射、尿量などに注意する。痙攣にdiazepam(セルシン®)5~10mg静注やチオペンタール50~100mg静注、アレビアチン®で対処することもある。子癇発作の反復回数が多くなると多臓器不全や胎児低酸素症をきたして、母児の予後が悪くなる。降圧が必要であれば、nicardipineを投与する<sup>3~7)</sup>。
- 呼吸と心血管系機能の維持対策として気道確保、十分な酸素投与を行い、ベッドサイドの手すりを高く、ガーゼを巻いた舌圧へら(blade)を吐き気を催さない程度に浅く口内に置き、またときとして身体的拘束が必要な場合もある。嚥下性肺炎や肺水腫を予防するため時々体位を換えるとともに

に、口腔内の粘液や血液を十分に吸引する。昏睡期には酸素4~6l/minを吸入させる。気道確保のため挿管を必要とすることもある。バイトブロックは舌根を沈下させて気道を閉塞させる危険性があるので、最近は使用されない傾向にある。

- 6) 発作中は、換気障害と呼吸性アシドーシスが起こる。最初の発作は数分であるが、マスクによる酸素投与が必要である。再度繰り返す発作ではさらに重篤となり、ときに、aspiration pneumonia, 肺水腫などが起きる。したがって、経皮的pulse oximeter, そしてSPO<sub>2</sub>が92%以下のときは血液ガス分析を行う。発作再発防止のために腎機能障害と反射消失に注意してMgSO<sub>4</sub>を投与する。MgSO<sub>4</sub>を投与しても約10%は再度発作をみる。こうした再発作時はさらに2gを3~5分でbolus投与、それでも発作をみればsodium amobarbital 250mgを3~5分で静注する。

MgSO<sub>4</sub>投与にあたっては、上記のような副作用の出現に注意するために尿量・呼吸数・腱反射を詳細に観察しながら、血中Mg濃度の測定も行う。有効血中濃度は4~7mEq/l (4.8~8.4mg/dlあるいは2.0~3.5mmol/l) である。Mg中毒の際にはグルコン酸カルシウム1gをゆっくり静注するが、呼吸抑制が重篤な場合には、気管挿管や人工呼吸管理が必要なこともある。

- 7) 適度な降圧が必要である。目的は脳自動調節を損なわない程度に、同時に、脳還流や胎盤還流を損なわずに、うつ血性心不全を防止するためである。それには、sBP = 140~160mmHg, dBP = 90~100mmHgに維持することを努力目標にするが、胎児は胎児機能不全に陥る可能性があるので注意が必要である。hydralazine5mgのbolus投与、あるいは、labetalol 20~40mg IV(妊娠使用禁忌)を、必要なら15分間隔にて投与する。または、nicardipineの持続点滴投与、あるいは、10mgのnifedipine(妊娠使用禁忌)を30分ごとに投与する。
- 8) 母体低酸素、高炭酸ガスはFHRや子宮収縮に変化を招く。これらの変化は発作終了後3~10分で収まる。したがって、帝王切開分娩を急いでではなく

ない。特に母体が不安定な状態では、むしろ、痙攣発作による胎児低酸素症・高炭酸ガス血症からの離脱は子宮内での回復を期待したほうが好ましい。しかし、すべての治療にもかかわらず、胎児徐脈や遅発性徐脈が10分以上にみられるときは、早期剥離あるいは胎児機能不全が考えられ、児の娩出を図る。

- 9) 急速遂娩：子癪発作がコントロールできない場合、あるいは胎児機能不全と診断された場合急速遂娩の適応となる。胎児が未熟で胎外生活不可能でも、母体救命を優先して急速遂娩となるケースもある。最終的には母体救命が優先される。

#### ・妊娠子癪

ほとんど帝王切開が施行される。

#### ・分娩子癪

すでに子宮口が全開大で、児頭が骨盤出口に達していれば、吸引分娩や鉗子分娩を行うが、娩出までに時間がかかりそうであれば帝王切開分娩となることもある。

## 2 産褥期の対策

- 1) 子癪症例の分娩後は、vital sign, 水分量のinputとoutputに注意する。分娩後48時間厳重チェックが必要である。分娩後はすでに受けた補液と細胞外液が血管内へと移動し血液量が増大するので、腎機能低下例、胎盤早期剥離例、高血圧(chronic hypertension)などを伴う時は肺水腫や急激な血圧上昇を見ることがある。そのため、pulse oximeter, 肺野聴診と同時に、水分バランス、尿量測定が重要である。
- 2) MgSO<sub>4</sub>の投与は少なくとも24時間、特に最後の発作後の24時間持続投与が望ましい。4時間で100ml以下の尿量の場合、補液とMgSO<sub>4</sub>の投与量を減らす。分娩後は妊娠時より低く血圧を下げ、sBPを155mmHg以下に、dBPを105mmHg以下にすべく降圧剤を投与する。labetalolでは200mgを8時間ごとに(max; 2,400mg/day)、経口nifedipineでは、6時間ごとに10mg(max; 120mg)投与する。

(日高敦夫、江口勝人)

## 文 献

- 1) 日高敦夫,中本 収 : 母体管理. 妊娠中毒症. 新女性医学体系24, 中林正雄. 中山書店, 2001, p241-66 (レベルIV)
- 2) Belfort M A, Tooke-Miller C, Allen JC, et al : Pregnant Women with chronic hypertension and superimposed pre-eclampsia have high cerebral perfusion pressure. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001 ; 108 : 1141-7 (レベルIII)
- 3) Sibai BA : Diagnosis, Prevention, and Management of Eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 402-10 (レベルIV)
- 4) Sibai BM : Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet & Gynecol*, 2003 ; 102 : 181-92 (レベルIV)
- 5 ) Sibai BM : Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia : lessons learned from recent trials. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 1520-6 (レベルIV)
- 6 ) The Eclampsia Trial Collaborative Group : Which anti-convulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet* 1995 ; 345 : 1455-63 (レベルIV)
- 7 ) The Magpie Trial Collaborative Group : Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulfate? Magpie Trial ; a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1877-90 (レベルIV)

## A PIH管理の基本

## 5. 食事療法とvolume manipulation①

## CQ 1 PIH患者における食事療法は？

推奨

- PIH患者の食事療法は、重症では治療の主体とせず、妊娠の中止や妊娠継続をするときの薬物療法を治療の主体とする。(グレードB)
- 妊娠継続をする際は、摂取カロリー制限、軽度塩分制限を行う。(グレードB)

## 解説

1981年の日産婦の栄養代謝・問題委員会による妊娠中毒症の栄養管理指針では、妊娠中毒症患者では、軽症は、1日の塩分摂取7g以下、摂取総カロリー1,800kcal未満、重症は塩分摂取3g以下、摂取総カロリー1,600kcal未満と積極的な食塩制限とエネルギー摂取制限が推奨された(表1)。

1998年、日産婦周産期委員会によるPIHの生活指導および栄養指導が策定された。従来の食事治療は、重症と軽症に分けられていた。食事療法はPIHの発症予防や軽症PIHには有用な治療法であるが、重症PIHの治療は妊娠の中止や薬物療法とし、妊娠が継続される場合、軽症・重症に関係なく生活指導と食事指導を行うこととした<sup>1)</sup>。

総カロリーは、非妊時のbody mass index(BMI)に応じて算出され、BMI 24以下の妊娠では30kcal×理想体重(kg) + 200kcal/day、BMI 24以上の妊娠では30kcal×理想準体重(kg)/dayとする。

塩分制限は7~8g/dayに制限するのみで、極端な塩分制限はすすめていない(表2)。この指導に基づき急激な塩分制限は、PIHの高血圧症状を悪化する。高血圧患者に塩分制限を行うと循環血液量が減少して血圧が下降する。しかし、PIH患者は循環血液量が減少しており、急速に減塩するとますます循環血液量が減少し病態が悪化する。また、PIH患者は血圧低下のために、妊娠によってすでに上昇しているレニン-アルドステロン系が抑制され、血漿レニン活性や血中

アルドステロン濃度が低下する<sup>2)</sup>。食塩制限は、この機序を阻害する可能性が考えられている。しかし、塩分制限をすべて否定することは議論の余地があり、塩分制限をする場合は、1週間に1g程度の緩徐な減塩がすすめられる<sup>3)</sup>。2001年、日本妊娠高血圧学会(当時日本妊娠中毒症学会)学術委員会報告では、全国170施設を対象としたアンケート調査において、70%の施設がPIHの治療として塩分制限を行っていると回答し、一方行っていない施設では、治療効果がないか、逆に症状を悪化するためと回答している<sup>4)</sup>。

水分摂取制限は、妊娠高血圧腎症にみられる循環血液量の減少を助長する。1日尿量500ml以下や肺水腫では前日尿量に500mlを加える程度に制限するが、それ以外は口渴を感じない程度の摂取とし、特別に制限しない(表2)。

蛋白摂取量は理想体重×1.0g/dayとする。予防には理想体重×1.2~1.4g/dayが望ましい(表2)。

動物性脂肪と糖質は制限し、高ビタミン食が望ましい(表2)。しかし、ビタミンがPIHを改善したとのエビデンスはない。予防としての検討は多くの報告がある(「予知、予防」の項p.42を参照)。

L-アルギニンは血管内皮で産生される生体内ニトログリセリン様物質一酸化窒素(NO)の基質である。L-アルギニンの不足や消費により血管内皮機能は障害され、補充すると機能回復が増強するとされる。L-アルギニンは妊娠高血圧症患者の症状を改善したとの報告がある<sup>5)</sup>。  
(鈴木佳克)

▶表1 妊娠中毒症栄養管理指針

1. 純粹妊娠中毒症
1. 軽症
a. 栄養摂取
過食を避け、エネルギー摂取量(総合カロリー)は、1800kcal未満とする。 その摂取については比較的高蛋白(80～100g)とし、動物性脂肪と糖質は制限し、高ビタミン食とする。
b. 塩化ナトリウム(食塩)摂取
非妊時の日常摂取量の2/3未満(7g以下)に制限する。
c. 水分摂取
浮腫の増加と尿量の減少が認められる場合には、口渴を感じない程度に制限する。
2. 重症
a. 栄養摂取
エネルギー摂取量は1,500kcal未満に制限し、比較的高蛋白食(80g)とする。
b. 塩化ナトリウム(食塩)摂取
3g以下に制限する。
c. 水分摂取
過剰摂取を避け、特に腎機能障害が認められる場合には、前日尿量に500ml加える程度に制限する。
2. 混合妊娠中毒症
純粹妊娠中毒症に準ずるが、特に腎機能障害に対しては、その障害度(病態)に応じ食塩、水分、蛋白質の摂取を制限する。

(日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会, 1981)

▶表2 妊娠中毒症の生活指導および栄養指導

1. 生活指導
* 安静
* ストレスを避ける [予防には軽度の運動、規則正しい生活がすすめられる]
2. 栄養指導（食事指導）
a) エネルギー摂取（総カロリー）
非妊時BMI24以下の妊娠： $30\text{kcal} \times \text{理想体重(kg)} + 200\text{kcal}$
非妊時BMI24以上の妊娠： $30\text{kcal} \times \text{理想体重(kg)}$ [予防には妊娠中の適切な体重増加がすすめられる $\text{BMI} (\text{body Mass Index}) = \text{体重(kg)} / (\text{身長(m)})^2$ $\text{BMI} < 18$ では10～12kg増 $\text{BMI} 18 \sim 24$ では7～10kg増 $\text{BMI} > 24$ では5～7kg増]
b) 塩分摂取
7～8g/日に制限する（極端な塩分制限はすすめられない）。 [予防には10g/day以下が勧められる]
c) 水分摂取
1日尿量500ml以下や肺水腫では前日尿量に500mlを加える程度に制限するが、それ以外は制限しない。 口渴を感じない程度の摂取が望ましい。
d) 蛋白質摂取量
理想体重×1.0g/day [予防には理想体重×1.2～1.4g/dayが望ましい]
e) 動物性脂肪と糖質は制限し、高ビタミン食とすることが望ましい。
[予防には食事摂取カルシウム（1日900mg）に加え、1～2g/dayのカルシウム摂取が有効との報告がある。また海藻中のカリウムや魚油、肝油（不認知脂肪酸）、マグネシウムを多く含む食品に高血圧予防効果があるとの報告もある]

注) 重症、軽症ともに基本的には同じ指導で差し支えない。  
混合型ではその基礎疾患の病態に応じた内容に変更することがすすめられる。

(日本産科婦人科学会周産期委員会, 1997)

## 文 献

- 1) 中林正雄：妊娠中毒症の食事療法. 妊中誌 1998； 6：34-8 (レベルIV)
- 2) 出浦照國, 井上嘉彦：妊娠中毒症－予後の改善を目指して－食事療法. 産科と婦人科 2002； 69：1734-40 (レベルIV)
- 3) 中塚幹也, 高木健次郎, 山崎峰夫, 出浦照國, 江口勝人, 中林正雄, 日高敦夫：妊娠中毒症における減塩食に関するアンケート調査. 妊中誌 2001； 9：24-9 (レベルIV)

- 4) 日高敦夫, 駒谷美津男, 池田春樹, ほか：妊娠中毒症の発症予知に関する最近の話題－母体循環動態からの解析－. 産婦世界 1987； 39：25-35 (レベルIV)
- 5) Rytlewski K, Olszanecki R, Korbut R, Zdebski Z : Jagiellonian. Effects of prolonged oral supplementation with l-arginine on blood pressure and nitric oxide synthesis in preeclampsia. Eur J Clin Invest 2005； 35：32-7 (レベルIII)

## 5. 食事療法とvolume manipulation②

### CQ 2 PIHの予防を目的とした栄養管理は？

推奨

1. 肥満女性(妊娠前BMI 25以上)ではPIHの発症率が高い。(グレードB)
2. 妊婦の至適体重増加はBMIにより決められ、至適体重増加を超えると、PIHを発症しやすくなる。(グレードB)
3. 塩分摂取は、PIHの発症の予防として10g/day以下がすすめられる。(グレードC)

### 解説

#### 1 肥満と妊婦の体重増加

日本人における検討で、肥満女性におけるPIHの発症は高かった<sup>1)</sup>。

肥満女性では、内臓脂肪組織の増加の結果、1)脂肪組織から大量の遊離脂肪酸やグリセロールが肝臓に流入する、2)遊離脂肪酸はインスリン抵抗性を増加する、3)グリセロールは肝臓で糖に変換され、高血糖を起こす。また、脂肪組織は炎症を惹起することで病態を形成する妊婦での高脂血状態やインスリン抵抗性の増大はよく知られており、肥満女性が妊娠すると、高脂血症やインスリン抵抗性の増大、血管内皮機能障害を発症し、PIHを発症する可能性が高くなる、と考えられる。

1997年、日産婦周産期委員会の基準によれば、妊婦の適切な体重増加は、妊娠前のやせ、普通、肥満で分け、やせ(BMI 18未満)では10~12kg、普通(BMI 18以上24以下)では7~10kg、肥満(BMI 24以上)では5~7kg、となっている(p.74の表2参照)。

また、2006年に厚生労働省による「健やか親子21」推進検討報告書では、妊娠全期間を通しての推奨体重増加量は、やせ(BMI 18.5未満)9~12kg、普通(BMI 18.5~25.0未満)7~12kg、肥満は個別対応となっている。さらに、妊娠中期から末期における1週間当たりの推奨増加量が示され、やせと普通では0.3~0.5kg/週、肥満では個別対応となっている(表1)。

米国における最近の大規模なコホート調査によると、妊娠前のBMIが正常妊婦において妊娠中体重増加が多くなるにつれてPIHの発症が高率となった<sup>2)</sup>。また、肥満女性において妊娠中の体重増加がないか、

少ない妊婦ではPIHの発症が低かった<sup>3)</sup>。しかし、日本人における調査において、肥満女性はPIHの発症は高かったが、妊娠中の体重増加とPIHの発症率に関係を認めなかった<sup>1)</sup>。肥満女性はPIHの発症頻度が高いが、高度の体重増加は、PIHを増加させるとの報告もある<sup>4)</sup>。妊娠中の体重増加は浮腫による体重増加と区別がしにくいものの、高度の脂肪蓄積による体重増

▶表1 「健やか親子21」推進検討報告書、体格区分別推奨体重増加量

#### 妊娠全期間を通しての推奨体重増加量

体格区分	推奨体重増加量
低体重(やせ)：BMI 18.5未満	9~12kg
普通：BMI 18.5以上25.0未満	7~12kg <sup>*1</sup>
肥満：BMI 25.0以上	個別対応 <sup>*2</sup>

\*体格区分は非妊娠時の体格による。

\*1：体格区分が「普通」の場合BMIが「低体重(やせ)」に近い場合には推奨体重増加量の上限側に近い範囲を、「肥満」に近い場合に脂質体重増加量の下限側に低い範囲を推奨することが望ましい。

\*2：BMIが25.0をやや超える程度の場合は、およそ5kgを目安とし、著しく超える場合には、他のリスクなどを考慮しながら、臨床的な状況をふまえ、個別に対応していく。

#### 妊娠中期から末期における1週間あたりの推奨体重増加量

体格区分	1週間あたりの推奨体重増加量
低体重(やせ)：BMI 18.5未満	0.3~0.5kg/週
普通：BMI 18.5以上25.0未満	0.3~0.5kg/週
肥満：BMI 25.0以上	個別対応

\*体格区分は非妊娠時の体格による。

\*妊娠初期については体重増加に関する利用可能なデータが乏しいことなどが、1週間あたりの推奨体重増加量の目安を呈していないため、つわりなどの臨床的な状況をふまえ、個別に対応していく。

加は、PIHのハイリスク因子と考えられる。

摂取カロリーについては、食事制限による介入試験による調査はほとんどない。meta-analysisでは摂取カロリー、蛋白制限がPIHを減少させなかつた<sup>5)</sup>。

## 2 塩分摂取制限

塩分制限はPIHの予防に効果的とされていたが、それは初期のころの検討でしかない<sup>6)</sup>。最近、case control studyでも有用性が否定されている<sup>7,8)</sup>。

Cochrane Database 2005によれば、PIHに対する塩分摂取の管理は予防の効果がなかった<sup>9)</sup>。急激な塩分制限は、PIH高血圧症状を悪化する。高血圧患者に塩分制限を行うと循環血液量が減少して血圧が下降する。しかし、PIH患者は循環血液量が減少しており、急速に減塩するとますます循環血液量が減少し病態が悪化する。また、PIH患者は血圧低下のために、妊

娠によってすでに上昇しているレニン-アルドステロン系が抑制され、血漿レニン活性や血中アルドステロン濃度が低下する<sup>10)</sup>。食塩制限は、この機序を阻害する可能性が考えられている。しかし、塩分制限をすべて否定することは議論の余地がある。塩分制限をする場合は、1週間に1g程度の緩徐な減塩は、有効である可能性がある<sup>11)</sup>。なお、1998年、日産婦周産期委員会による妊娠高血圧症候群の生活指導および栄養指導では発症予防として正常妊婦には10g/day以下をすすめている(p.74の表2参照)。

2001年、日本妊娠高血圧学会(当時日本妊娠中毒症学会)学術委員会報告では、全国170施設を対象としたアンケート調査において、70%の施設がPIHの予防として塩分制限を行っていると回答し、一方行っていない施設では、予防効果のエビデンスがないためと回答している<sup>12)</sup>。

(鈴木佳克)

## 文 献

- 1) Murakami M, Ohmichi M, Takahashi T, Shibata A, Fukao A, Morisaki N, Kurachi H : Prepregnancy body mass index as an important predictor of perinatal outcomes in Japanese. Arch Gynecol Obstet 2005 ; 271 : 311-5 (レベルⅢ)
- 2) DeVader SR, Neeley HL, Myles TD, Leet TL : Evaluation of gestational weight gain guidelines for women with normal prepregnancy body mass index. Obstet Gynecol 2007 ; 110 : 745-51 (レベルⅡ)
- 3) Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL : Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women : how much is enough? Obstet Gynecol 2007 ; 110 : 752-875 (レベルⅡ)
- 4) 竹田善治, 安達知子, 中山摶子, 坂元秀樹, 中林正雄：妊娠高血圧症候群と体重管理. 妊高誌 2007 ; 15 : 31-4 (レベルⅢ)
- 5) Kramer MS : WITHDRAWN : Energy/protein restriction for high weight-for-height or weight gain during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 18 : CD000080 (レベルⅠ)
- 6) De Snoo K : The prevention of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1937 ; 34 : 911-39 (レベルⅢ)
- 7) Steegers EA, Eskes TK, Jongsma HW, Hein PR : Dietary sodium restriction during pregnancy ; a historical review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991 ; 40 : 83-90 (レベルⅣ)
- 8) Knuijst M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE : Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension : a multi-centre randomised controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 430-4 (レベルⅢ)
- 9) Duley L, Henderson-Smart D, Meher S : Altered dietary salt for preventing pre-eclampsia, and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 4 : CD005548 (レベルⅠ)
- 10) 日高敦夫, 駒谷美津男, 池田春樹, ほか：妊娠中毒症の発症予知に関する最近の話題－母体循環動態からの解析－. 産婦世界 1987 ; 39 : 25-35 (レベルⅣ)
- 11) 出浦照國, 井上嘉彦：妊娠中毒症－予後の改善を目指して－食事療法. 産科と婦人科 2002 ; 69 : 1734-40 (レベルⅣ)
- 12) 中塚幹也, 高木健次郎, 山崎峰夫, 出浦照國, 江口勝人, 中林正雄, 日高敦夫：妊娠中毒症における減塩食に関するアンケート調査. 妊中誌 2001 ; 9 : 24-9 (レベルⅣ)

## 5. 食事療法とvolume manipulation③

### CQ 3 PIH発症予防としての栄養摂取は？

PIH発症予防としての栄養摂取として経口カルシウム大量摂取、オメガ3脂肪酸摂取、マルチビタミンなどのビタミン摂取が行われている。しかしながら、PIHの予防は、栄養に関する決定的な方法はない（p.42「予知、予防」を参照）。

### 解説

#### 1 経口カルシウム大量投与

妊娠中期以前に開始した経口カルシウム大量投与（2g/day）は、1991年に行われた大規模調査ではPIHの発症率の抑制が認められた<sup>1)</sup>。しかし、1997年の同様な調査では妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧においてともにその抑制効果が否定された<sup>2)</sup>。

1日600mg以下の低カルシウム摂取女性において1.5g/dayのカルシウム投与したランダム化大規模調査では、妊娠高血圧腎症の発症抑制は少ないが<sup>3)</sup>、子癪、重症妊娠高血圧は抑制した<sup>3)</sup>。meta-analysisでは1g/day以上の経口カルシウム投与により12trial中11trialで妊娠高血圧腎症を抑制した。その効果はハイリスク妊婦やカルシウム低摂取群でより顕著であった。しかし結論では経口カルシウム大量投与に関する国家レベルでの大規模調査が必要であろうと述べられている<sup>4)</sup>。

カルシウム摂取効果は、カルシウムが減少することで、1)カルシウムのもつ安定化作用による血圧の安定化や、2)血管内皮細胞での内皮型一酸化窒素(NO)合成酵素、シクロオキシゲナーゼや膜電位へのカルシウム調節の異常により、高血圧や血管内皮機能異常が惹起されるというものである。しかしながら、これらの仮説のエビデンスは明らかでない。病態論より考えるとPIHの発症予防効果は疑問である。

第6次改定日本人の栄養所要量では、妊婦のカルシウム付加量が300gとされている。しかし、妊婦では血清ビタミンDの増加に伴い、腸管よりのカルシウム吸収と骨からのカルシウム吸収が増加し、尿中カルシウム排泄量が増えている。そのため妊婦のカルシウム摂取付加は、尿結石を誘発する可能性が高くなるとの指

摘もある<sup>5)</sup>。PIHの発症予防に関する経口カルシウム大量投与に際してその点にも留意する必要がある。

#### 2 多価不飽和脂肪酸

n-3系の不飽和脂肪酸摂取は、魚油などに多く含まれ、循環器病の改善効果があるとされる。その機序は1)直接的降圧作用、2)プロスタグランジンの前駆物質であるため摂取することでプロスタグランジン産生を増加、3)LDLコレステロール減少やHDLコレステロール増加などの脂質代謝の改善などが考えられている。しかし、妊娠中期以前に開始した経口投与による妊娠高血圧症候群予防の研究のmeta-analysis<sup>6)</sup>において効果が認められなかった。ハイリスク妊婦においても抑制効果が認められなかった<sup>7)</sup>。Maline oilでの検討でも効果を認めなかった<sup>8)</sup>。

#### 3 抗酸化剤(アスコルビン酸、ビタミンE、マルチビタミン)

酸化作用のあるビタミンやそれを含むマルチビタミンによる妊娠高血圧症候群発症抑制の試みがされている。

妊娠初期からのビタミンC 1,000mg/day、ビタミンE 400IU/day投与によるランダム化試験<sup>9,10)</sup>やmeta-analysisで妊娠高血圧腎症抑制の効果が否定された<sup>11)</sup>。ビタミンC<sup>12)</sup>やビタミンE<sup>13)</sup>の単独投与でも効果を認めなかった。しかし、マルチビタミンを妊娠前6ヶ月以上飲んだ女性において、妊娠高血圧腎症の発症を抑制したとのランダム化調査もある<sup>14)</sup>。この調査ではマルチビタミンの内容そのものが検討されていないという問題がある。しかし、サプリメントは世界中のの人や妊婦で多用されており、また、PIHにおける血管内皮機能不全に活性酸素の関与を示唆する報告がされており、さらなる検討を進めることが必要である。

## 4 その他

厚生労働省は、胎児神経管閉鎖不全の予防のために妊娠前からの0.4mg/dayの内服を推奨している。葉酸を含むマルチビタミンを内服した妊婦では、血清葉酸が増加するとともに血清ホモシスチンは低下し、妊娠高血圧腎症の発症が抑制されたとの報告がある<sup>15)</sup>。また、1993～2000年にかけて行われた神経管

閉鎖予防のための葉酸投与のサブ解析で、妊娠高血圧の発症が抑制されたとの報告もある<sup>16)</sup>。葉酸は、血中ホモシスチン濃度を減少し、心血管系イベント抑制効果や内皮での一酸化窒素(NO)合成酵素によるNO産生異常の改善する効果が期待されている。厚生労働省が妊婦に推奨する0.4～1mg/dayの摂取で、PIHの発症予防効果があるかの検討をすすめるべきであろう。

(鈴木佳克)

## 文 献

- 1) Belizán JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E : Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1399-1405 (レベルⅡ)
- 2) Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA : Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997 ; 337 : 69-76 (レベルⅡ)
- 3) Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmeyr J, Nguyen TN, Campodonico L, Landoulsi S, Carroli G, Lindheimer M : World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women ; World Health Organization Calcium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia Trial Group. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 194 : 639-49 (レベルⅡ)
- 4) Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A : Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems : a systematic review and commentary. *Br J Obstet Gynaecol* 2007 ; 114 : 933-43 (レベルⅠ)
- 5) 福岡秀興, 石飛裕美, 向井伸治 : 妊娠とカルシウム－カルシウム摂取量は増やすべきか. 臨床栄養 2003 ; 104 : 421-5 (レベルⅣ)
- 6) Szajewska H, Horvath A, Koletzko B : Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of women with low-risk pregnancies on pregnancy outcomes and growth measures at birth : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 1337-44 (レベルⅡ)
- 7) Horvath A, Koletzko B, Szajewska H : Effect of supplementation of women in high-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth : a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Nutr* 2007 ; 98 : 253-9 (レベルⅠ)
- 8) Makrides M, Duley L, Olsen SF : Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 ; 3 : CD003402 (レベルⅠ)
- 9) Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS ; ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Eng J Med* 2006 ; 354 : 1796-806 (レベルⅡ)
- 10) Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH ; Vitamins in Pre-eclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial) : randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1145-54 (レベルⅠ)
- 11) Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, Kamposioras K, Cortinovis I, Casazza G : Combined vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention : a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2007 ; 62 : 202-6 (レベルⅠ)
- 12) Rumbold A, Crowther CA : Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 2 : CD004072 (レベルⅠ)
- 13) Rumbold A, Crowther CA : Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; 2 : CD004069 (レベルⅠ)
- 14) Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM : Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006 ; 164 : 470-7 (レベルⅠ)
- 15) Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, Sigal RJ, Perkins SL, Walker MC : Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : e1-7 (レベルⅡ)
- 16) Hernández-Díaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA : Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002 ; 156 : 806-12 (レベルⅡ)

## 5. 食事療法とvolume manipulation④

### CQ 4 PIH妊婦に対する輸液療法は？

PIHの治療として輸液療法 (plasma volume expansion) が有用とのエビデンスはない。

#### 解 説

正常妊婦では、ヘマトクリット値やヘモグロビン値が低下して、水血症になることが報告されている<sup>1)</sup>。妊娠高血圧症候群(PIH)，特に妊娠高血圧腎症患者では、生理学的血液希釈現象が障害されて、血液濃縮と循環血液量の減少が認められる<sup>2)</sup>。母体への輸液の投与(plasma volume expansion)は、母児の血液循環異常を改善する報告を見るが<sup>3,4)</sup>、一方では、こう

した効果がみられず(61例のPIH)<sup>5)</sup>、むしろ過剰投与による母体肺水腫のリスクが高まる。

早発型、重症PIHでは、児の成熟を期待して待機的治療を余儀なくされる。したがって、こうした患者を対象に降圧剤を投与し、さらに、輸液(111例)と非輸液(105例)の両群における母児予後に関するRCTの結果、plasma volume expansionは母児の状態を改善せず、その有用性が認められなかった<sup>6,7)</sup>。

(鈴木佳克)

#### 文 献

- 1) Hytten FE, Paintin DB : Increase in plasma volume during normal pregnancy. J Obstet Gynaecol Br Emp 1963 ; 70 : 402-7 (レベルⅢ)
- 2) 江口勝人：レオロジー. 妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へ、妊娠高血圧学会編. メジカルビュー社、東京、2005, p200-3 (レベルⅣ)
- 3) Cloeren SE, Lippert TH : Effect of plasma expanders in toxemia of pregnancy. N Engl J Med 1972 ; 287 : 1356-7 (レベルⅢ)
- 4) Karsdorp VH, van Vugt JM, Dekker GA, van Geijn HP : Reappearance of end-diastolic velocities in the umbilical artery following maternal volume expansion : a preliminary study. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 679-83 (レベルⅢ)
- 5) Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ : Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; 2 : CD001805 (レベルⅠ)
- 6) Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, Wolf H : PETRA investigators. A randomised controlled trial comparing two temporising management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 2005 ; 112 : 1358-68 (レベルⅡ)
- 7) Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, De Vries JI, Wolf H : PETRA investigators. A randomized trial of plasma volume expansion in hypertensive disorders of pregnancy : influence on the pulsatility indices of the fetal umbilical artery and middle cerebral artery. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 233-9 (レベルⅡ)

## A PIH管理の基本

## 6. 高血圧薬物療法①

## CQ 1 降圧薬療法が適応と推奨されるPIHの状態とは？

推奨

1. 軽症高血圧のPIH妊婦に対し、原則として降圧薬療法を控える。(グレードB)
2. 重症高血圧のPIHに対しては母体脳血管障害の防止と早期発症型の妊娠継続を図るためにも降圧薬療法が必要である。(グレードA)

## 解説

## 1 軽症例への投与

早期発症の軽症例は重症化しやすい。したがって、軽症PIHに対する降圧療法は重症化防止と母児予後の改善を目的とする。Plouinら<sup>1)</sup>は拡張期血圧105mmHg以下の妊娠高血圧例に対する早期の降圧薬療法(β遮断薬with/without hydralazine)を行った結果、蛋白尿発現頻度や在胎週数や出生時体重には影響しないものの、対照群より高血圧重症化や胎児機能不全を適応とした帝王切開率を有意に減らし、新生児入院期間を有意に短縮させる可能性を示唆した。そのため、早期の降圧薬治療介入のbenefitがないわけではないとの報告もみられるが、以下の文献考察から総合的に判断すると、その効果について肯定的ではない。2001年のCochrane reviewの成績によれば40臨床研究(n=3,797)のうち、24臨床研究(n=2,815)における軽症高血圧例(170>SBP≥140mmHg, 110>DBP≥90mmHg)に対する降圧薬とplaceboとの比較検討<sup>2)</sup>から、降圧薬群に重症高血圧の発症は半減(17 trials; RR=0.52)したが、preeclampsiaへの進展頻度には差がなく、周産期死亡(RR=0.71)、早産(0.98)、IUGR(1.13)などの発生頻度にも差がなかったとの報告である。さらにSibaiら<sup>3)</sup>は、2005年のLancet誌の総説にて軽症高血圧に対する治療はエビデンスを欠くものであると述べている。また、正常血圧妊婦と軽症高血圧を示すpreeclampsiaとの間では早産発生率、胎児発育不全例頻度、出生時体重に差はないとの成績<sup>4)</sup>もあり、軽症高血圧に対する治療の意義そのものが問われるものである。さらに、軽症例に対する降圧薬投与のmeta-regression検討<sup>5,6)</sup>では、IUGR(odd ratio=1.35)を増加させる可能性があ

る。このように、重症化防止の可能性がみられるにとかかわらず、母児予後改善に繋がらない報告が多い。

以下の薬剤投与の報告があるが、有益性は認められない。

硫酸マグネシウム(本邦妊婦非許可)<sup>7)</sup>, labetalol(本邦妊婦禁忌)<sup>8,9)</sup>, nifedipine(本邦妊婦禁忌)<sup>9)</sup>, β遮断剤(本邦妊婦有益性投与)<sup>10)</sup>, など。

これらの成績から妊娠高血圧腎症に対する降圧薬療法の適応は軽症例よりも重症高血圧症例と考えるのが妥当であろう。ただし、同じ軽症高血圧であってもその転帰に人種差があるとの報告もあり<sup>12)</sup>、日本人に関する大規模な調査が今後求められる。

## 2 重症例への投与

母体における急激な血圧上昇(MAP>140mmHg)が10分以上に及べば血管壁に組織学的变化をもたらし、やがて数時間以内に細動脈血管障害の臨床的兆候を呈する<sup>13)</sup>。つまり、子癇発作や頭蓋内出血、その他、心血管障害の病態がみられる。特に、脳血管壁では血管自動調節機序に破綻が生じ、初期病変としての脳浮腫が発生する<sup>14)</sup>。したがって、血圧≥170/110mmHgの急激な上昇に対し、母体脳障害防止のために可及的速やかな適正降圧が必要となる<sup>15~17)</sup>。児が成熟している場合で、速やかに妊娠を終了できる場合においても、分娩から産褥の一定時間までの降圧治療が求められる。しかし、降圧薬投与は、hypovolemiaの傾向にある重症例では、過度な血圧下降と胎児胎盤循環の低下をもたらすため、胎児機能不全を招きやすいことを考慮して注意深く投与を行うべきである。これまでの報告からは児が成熟していない症例において、降圧薬療法が母体の緊急避難としての一時的処置か、ある程度妊娠継続を図るための手段としてよいのかについては、確固たるエビ

デンスがあるわけではない。Cochrane review<sup>18)</sup>によれば、まだ信頼に足る比較対照試験の症例数が少ないので、投与と非投与のいずれを推奨すべきかとの結論が出せないという。しかし、重症早発preeclampsiaにおける待機療法に関し、母児共に安定した症例を選択し、降圧薬、副腎皮質ホルモン、MgSO<sub>4</sub>の投与を施行した2つのRCTと、その後の多くの後方視的な検討から、薬剤投与による妊娠継続は

積極的分娩誘発に比し妊娠期間の延長と児の発育をもたらす報告がみられる（[II] 分娩周辺期および分娩時 [A] 分娩のタイミングと様式、ならびに妊娠継続とターミネーションの条件」p.158～参照）。

（日高敦夫、山崎峰夫、関博之、中本收、松田義雄、中林正雄、江口勝人、三宅良明、高木健次郎、鈴木佳克）

## 文 献

- 1) Plouin PF, Breart G, Llado J, et al : A randomized comparison of early with conservative use of antihypertensive drugs in the management of pregnancy-induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1990 ; 97 : 134-41 (レベル II)
- 2) Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al : Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane database Syst Rev 2001 ; 2 : CD002252 (レベル I)
- 3) Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M : Preeclampsia, Lancet 2005 ; 365 : 785-99 (レベル IV)
- 4) Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al : Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 66-71 (レベル II)
- 5) Ornstein MP, von Dadelszen P, Magee LA : A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Handbook of Hypertension, Vol. 21: Hypertension in pregnancy. Rubin PC, ed. 2000, p221-56 (レベル I)
- 6) Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA : Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension : a meta-analysis. Lancet 2000 ; 355 (9198) : 87-92 (レベル I)
- 7) Livingston LW, Ramsey R, et al : Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2003 ; 101 (2) : 217-20 (レベル II)
- 8) Pickles CF, Broughton Pipkin F, Symonds EM : A randomized placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1992 ; 99 : 964-8 (レベル II)
- 9) Sibai BM, Gonzalez AR, Mabie WC, et al : a comparison of labetalol plus hospitalization versus hospitalization alone in the management of preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 323-7 (レベル II)
- 10) Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al : A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest ver-
- sus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 879-84 (レベル II)
- 11) Magee LA, Duley L : Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2003 ; (3) : CD002863 (レベル I)
- 12) Barton CB, Barton JR, O'Brien JM, et al : Mild gestational hypertension : differences in ethnicity are associated with altered outcomes in women who undergo outpatient treatment. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 896-8 (レベル III)
- 13) Goldby FS, Beilen LJ : How an acute rise in arterial pressure damages arterioles. Cardiovasc Res 1972 ; 6 : 569-84 (レベル III)
- 14) Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al : Preeclampsia-eclampsia : clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000 ; 217 : 371-6 (レベル II)
- 15) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BNJ : Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy : CONSENSUS STATEMENT. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2000 ; 40 : 139-55 (レベル IV)
- 16) Sibai BM : Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol, 2003 ; 102 : 181-92 (レベル IV)
- 17) 日高敦夫、中本收、江口勝人、ほか：日本妊娠中毒症学会－重症妊娠中毒症ケースカード調査。妊中誌 1998 ; 6 : 155-214。子癇前症、妊娠高血圧、そして妊娠蛋白尿(早、遅発型)の臨床的意義－妊娠中毒症学会重症妊娠中毒症ケースカードから－。産婦治療 2004 ; 89 : 239-45 (レベル III)
- 18) Churchill D, Duley L : Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia before term. Database Syst Rev 2002 ; 3 : CD003106

## 6. 高血圧薬物療法②

### CQ 2 PIH妊婦に対して使用が推奨される降圧薬は？

推奨

- 第一選択の降圧薬にはhydralazine(ヒドララジン、経口)もしくはmethyldopa(メチルドパ)を用いる。(グレードB)
- 第二選択の降圧薬にはhydralazine(ヒドララジン、静注)もしくはnicardipine(ニカルジピン；ペルジピン®)持続静注を用いる。(グレードB)
- 緊急に降圧が必要と考えられる場合は第二選択薬から用いる。(グレードB)
- 妊婦に対してはACE阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬のいずれも使用しない。(グレードA)

### 解説

#### 1 薬剤と選択

わが国で妊婦有益性投与として認可されている降圧薬は、methyldopa(錠剤；中枢性 $\alpha$ 遮断薬)、atenolol(錠剤； $\beta_1$ 遮断薬)、hydralazine(錠剤、注射薬；血管拡張剤)、そして、nicardipine(注射薬；Ca拮抗薬)であり、欧米において妊婦有益性が認められているnifedipine(錠剤；Ca拮抗薬)とlabetalol(錠剤、注射薬； $\alpha$ 、 $\beta$ 遮断薬)は妊婦禁忌薬に指定されている。

なお、MgSO<sub>4</sub>は子癇に対し適応薬であるが、切迫子癇(子癇発症が切迫している状況)や降圧効果に関しては適応薬として認められていない。いずれの薬剤も妊婦降圧効果は認められる。methyldopaは古くから用いられ、その安全性が確認されている。しかし、hydralazine、nifedipine、nicardipineのような即効性は乏しいので比較的軽度で病態増悪が切迫していない重症高血圧(<170/110mmHg)に使用しやすい。最近の国際学会における降圧薬使用に関するガイドラインは表1に示すように、必ずしも同一でなく、NHBPEP2000<sup>1)</sup>では1st lineにhydralazine、labetalol、

▶表1 各国際学会の妊娠高血圧症候群における降圧薬の投与条件と選択

	NHBPEP (2000) <sup>1)</sup>	ACOG (2002) <sup>2)</sup>	ASSHP (2000) <sup>3)</sup>	CHS (1997) <sup>4)</sup>
軽症 治療開始BP・S/D 目標BP・S/D 薬剤	使用控える(重症化防止効果あり、児への効果不明)		使用控える(重症化防止効果あり、児への効果不明)	$\geq 150/95\sim 100\text{mmHg}$ DBP=80~90mmHg(GD) 1: Methyldopa (GA) 2: Labetalol (GA/B) Nifedipine (GA/B)
重症 治療開始BP・S/D 目標BP・S/D 薬剤	$\geq 160/110\sim 105\text{mmHg}$ 記載なし 1: Hydralazine Labetalol 2: Nifedipine:tab; 舌下錠は控える	DBP $\geq 110\sim 105\text{mmHg}$ 副作用なく；140~110(120)/90~80mmHg or 20~30 and/or 10~15mmHg低下 Hydralazine Labetalol Nifedipine:tab; caplは控える	$\geq 170/110\text{mmHg}$ 副作用なく；140~110(120)/90~80mmHg or 20~30 and/or 10~15mmHg低下 Hydralazine Labetalol Nifedipine:tab; caplは控える	$\geq (160)\sim 170/110\text{mmHg}$ DBP=90~100mmHg(GD) Hydralazine (GB) Labetalol (GB) Nifedipine:tab (GB)
子癇 予防薬(重症高血圧) 治療薬	MgSO <sub>4</sub> MgSO <sub>4</sub>	MgSO <sub>4</sub> MgSO <sub>4</sub>	MgSO <sub>4</sub> MgSO <sub>4</sub> , Diazepam	MgSO <sub>4</sub> (GA) MgSO <sub>4</sub> (GA)

注：MgSO<sub>4</sub>+Nifedipine；低血圧に注意

G : Grading of recommendation

注：Hydralazineが1st lineとされてきたが、最近、Nifedipine、Labetalolが1st lineとして評価(2003年、Magee)

(日高：産婦治療96(3), 2008より)

2nd lineにnifedipineを位置づけし、ACOG2002<sup>2)</sup>ではhydralazine, labetalolを、そして、ASSHP2000<sup>3)</sup>とCHS1997<sup>4)</sup>では、hydralazine, labetalol, nifedipineのいずれもが1st lineの選択薬として示されている。

### ①投与

第一選択薬のhydralazine（経口），あるいはmethyldopa，効果が不十分な場合には、第二選択薬として、hydralazine(静注)，あるいはnicardipine(持続静注)，もしくはnifedipine(長時間作用型錠剤；本邦妊娠禁忌薬)，labetalolに変更するか、またはlabetalol(経口)あるいはnifedipine(経口)を第一選択薬に追加して用いる。ただし、重症妊娠高血圧症候群(PIH)に対する有益性が明らかなnifedipine tab(レベルI)，ならびにlabetalolの投与に際しては、わが国では禁忌薬であるので十分な説明と同意が求められ、特に前者では過度な降圧にならないよう管理することが重要である。一般的に静脈内投与は経口や筋注より安全である。BP≥160/110mmHgの症例にFHRをモニターしながら、投与後5分ごとに血圧を測定する。

なお、PIHに対する適応薬、ならびに有益性投与薬の投与量と方法は基本的に日本医薬品添付書に則らなければならない。

【注意】現在日本においては、薬品の添付文書に従わない用法にて加療した患者に予期しなかった不都合が生じた場合、因果関係が不明であっても処方した医師にきわめて厳しい責任が帰せられる可能性の高いことに留意する必要がある（最高裁1996年1月23日判決）。特に、「妊婦には使用しないこと」という記載のある薬品の使用にあたっては、その添付文書の記載とともに、ほかに使用すべき薬剤がないこと、文献上有効性と安全性が多数報告されていること、米国FDAの基準によればMethyldopaやHydralazineと同じように妊婦に投与可能であること、などを説明したうえで同意を得ておく必要がある。

## 2 各薬剤の投与量と特徴

### ①methyldopa（中枢性α遮断薬、わが国：PIH-有益性投与）

投与量は250～750mg/dayの経口投与を行うが、必要に応じて最高2,000mg/dayまでの投与も可能である。即効性はないが、4～6時間後に最大効果を発揮する。

作用機序は心拍出量を低下させることなく末梢血管抵抗を減少させる。しかもhydralazineのような反射性交感神経活性を高めず、頻脈などを呈さない。胎児胎盤系に対し、子宮動脈血管抵抗を下げるが、臍血管や胎児中大脳動脈に影響せず、比較的安全であり、長期間投与が可能である<sup>5)</sup>。したがって、170/110mmHg以下の重症高血圧例に投与しやすい。欧米では重症高血圧に対してはCa-プロッカー(nifedipine<sup>6)</sup>、nicardipine<sup>7)</sup>が有効かつ安全である

と報告されている。

妊婦に使用される降圧薬としてmethyldopaが最も安全とされるのは、胎内で曝露を受けた児の大規模な追跡調査にて非曝露群と知能、発達に差がなかったとの成績による<sup>8)</sup>。

### ②hydralazine（血管拡張剤）[わが国：適応—子癇（注射）、有益性投与—重症PIH（内服）]

投与は(2mg～)5mg bolusを数分かけて静注し、20～30分後には最大の降圧をみるが、血圧が下降しないときは30～40分ごとに5～10mgを反応に応じて投与、コントロールされれば、必要に応じて3時間後に投与する。全量20mgでコントロール困難な場合は、ほかの降圧薬に変更するか、投与開始から0.5～10mg/hr(5%ブドウ糖液500mlにhydralazine20～40mg)でのDIVを行なうか、または初回緩徐なbolus投与後、DIVを施行する。

内服薬として、30～200mg/dayが投与される。降圧効果は軽度であるが、心拍出量と腎血流量の改善が得られ、重症高血圧でもSBP=160～170mmHgで持続する症例に適している。

副作用は、頻脈、頭痛、反射亢進、不安、不穏状態などを招く。したがって、100/min以上の頻脈ではこの薬剤は控えることが賢明である。胎児には、急激な血圧低下による胎児機能不全を招くことがある。

hydralazineは非経口投与が可能であることから古くより使用されており、経験的に安全とされている。ただし、効果発現がやや遅いために静脈内投与の際には結果として過量投与による過度の降圧の危険があり<sup>9)</sup>、むしろCa拮抗薬のほうが安全とする意見もある<sup>10)</sup>。すなわちhydralazineはほかの降圧薬(nifedipine, labetalol, methyldopaなど)に比し常用量によっても降圧目標より下がりすぎることが多い。また帝王切開、胎盤早期剥離、胎児心拍異常、そして1分Apgar scoreの低下する頻度が高い。一方、nifedipineとhydralazineを比較したCochrane reviewによれば、血圧制御困難例はnifedipine使用例のほうが有意に少ないという成績が示されている<sup>11)</sup>。しかし、このreviewの結論としては、妊婦に使用する降圧薬の選択は確固たるエビデンスがない以上、個々の医師の経験に任せるよりほかはない。

重症PIHに対しhydralazineの静脈内投与が一般的であり、主な国際学会<sup>1～3,13)</sup>を始め多くの文献では1st lineとして<sup>12,14,15,40)</sup>位置づけられているが、Sibai, Mageeらの大規模調査におけるRCTs(ランダム化比較試験)とmeta-analysisでは2nd lineとして評価されている<sup>18～21)</sup>。

こうした降圧薬による過度の母体血圧下降と頻脈、時に胎児徐脈などがみられるときは、まず、母体左侧臥位をとらせることにより、妊娠子宮による腹部大動脈血管への圧迫を軽減することにより、ときに改善がみられる。

### ③Ca-プロッカー

Ca-プロッカーは、動物実験でsevere fetal acidosisやfetal deathを起こすとの報告があるため<sup>22~24,39)</sup>、ヒトへの投与は慎重にならざるをえなかった。しかし、その後hydralazineと比較し、降圧作用が強いこと<sup>10)</sup>、子宮胎盤循環系のpulsatility indexやresistance indexに影響を与える、胎児発育に悪影響を及ぼさないこと<sup>26,27)</sup>などが明らかとなり、重症PIHの管理に使われ始めた。

### ④nicardipine (Ca拮抗剤) [わが国：(内服)妊娠禁忌、(注射)：有益性投与]

#### ・投与法

生理食塩水100mlにnicardipine10mgを入れ(100 μg/ml) シリンジポンプ、または輸液ポンプを用い0.5μg/kg/minから開始し、目標血圧達成後は6μg/kg/min以内で維持する。

nicardipine (dihydropyridine type Ca channel blocker)は経口、あるいは、静注が可能で、L-type channelを介しCaの流入をblockする。nifedipineに比し心筋よりも血管壁への特異性があり、結果として反射性頻脈が少ない。この薬物の適応は急激な重症高血圧や術後24時間の急な高血圧であり、しかも、注射薬の妊娠投与は禁忌でない。

Ayaらの検討では、重症preeclampsia(n=20)例に、当初MAP15%減少を目標にnicardipine1 μg/kg/min DIVし、いったん薬剤を2/3に減量し、最終的には、MAP20~30%減少となる強い降圧が得られる薬剤量で維持し、MAP 15~30%低下は15~20分間で達成された<sup>28)</sup>。

関ら<sup>29)</sup>の本剤の使用経験によるとhypertensive emergencyを避けるための短期投与20例と妊娠期間の延長を図る30例に対して、収縮期血圧、拡張期血圧を15%程度降下させることを目標にnicardipineを点滴静注した。長期間投与できた10例でのnicardipineの平均投与期間は115.5±72.3日(31~250日)、その総投与量も平均5,428±4,424.4mg(1,240~16,000mg)と長期に大量の投与を行ったが、nicardipineによる母児双方の副作用(頭痛、頻脈、NST上の異常など)は、長期投与群には認められなかった。動物実験で示されたsevere fetal acidosisや胎児死亡などの副作用はなかった。今まで、胎児の奇形や異常は経験していない。nicardipineは、その降圧効果は十分で

母児双方に対する副作用はほとんどみられず、安全で有効な降圧薬と考えられると報告している<sup>29)</sup>。

副作用として頻脈、頭痛、紅潮がみられ、FHRの一過性の変動はみられたが胎児機能不全は起きていない<sup>28)</sup>。Hanffらは、ketanserine, dihyralazine, labetalolなどに奏効しなかった重症例(27例)に、nicardipine 3mg/hrを投与し、投与後平均23分(5~60分)にて目標とする血圧を得た。妊娠延長期間は平均4.7日(1~26)、最大投与量は3~9mg/hrに達したが、母児副作用は許容範囲内で2nd lineとして十分使用可能と述べられている<sup>12)</sup>。静注と同様に経口も重症PIHに対し効果的である。しかし、わが国では経口剤は妊娠禁忌薬であるため妊娠への使用経験は少ない。

nicardipineの副作用に関して、動物実験では種々の副作用が報告されている<sup>22~24,39)</sup>にもかかわらず、ヒトの臨床成績では安全とする報告が多い<sup>7,26,27)</sup>。その理由は、1)動物実験で用いられた投与量がヒトの投与量と比べ非常に多いこと<sup>22)</sup>、2)nicardipineはnifedipineより血管選択性が高く、降圧効果が強く、投与量が少なくてすむこと<sup>30)</sup>、3)胎盤通過性が少ないこと(サルでは6%, ヒトでは9%)<sup>22)</sup>、4)胎盤血管や臍帯血管のpulsatility indexやresistance indexを変化させないこと<sup>26)</sup>、5)nicardipineは末梢血管抵抗を減少させると同時に、子宮循環血液量を増加させること<sup>31)</sup>などが考えられている<sup>29)</sup>。

### ⑤nifedipine (Ca拮抗剤) [わが国：妊娠禁忌薬]

最近、nifedipineは、2003年のMageeら<sup>18)</sup>によるRCTsのmeta-analysis(Level1)などから、PIH妊娠に対して使用するにはhydralazineより優れた薬剤として1st lineとする国際学会<sup>3,4)</sup>のほか、多くの報告<sup>10,13~20)</sup>が認めている。なお、NHBPEP 2000<sup>1)</sup>は2nd lineと評価している。

長時間作用型nifedipine徐放錠が使いやすく、10mg経口投与による即効性は期待できないが、投与後10~20分で効果がみられ、約60分以内に最大血圧下降を、そして、約4時間の持続効果を認める。効果がみられないときは30分後に追加投与を行う。そして、1回10~20mgを1日2回~4回投与する。

hydralazine静注に比べ、nifedipine舌下投与のほうがより少ない薬剤投与回数で目標とした血圧を得ることができ、さらに再上昇までの時間が長く、副作用の発現頻度には差がなかったとする成績があるものの<sup>16)</sup>、現在わが国ではnifedipine舌下投与は禁じられている。他方、nifedipineとhydralazineを比較したCochrane reviewによれば、血圧制御困難例はnifedipine使用例のほうが有意に少ないという成績が

示されている<sup>11)</sup>。さらに、nifedipineはhydralazineに比し胎児機能不全の発症頻度が少なく、しかも、妊娠継続期間の延長と新生児NICU管理期間の短縮が認められるとの報告もある。すなわち、hydralazine(25例、6.25~12.5mg静注、24時間後BP<160/100なら、経口薬80~120mg/day)とnifedipine(24例、10mgカプセル舌下、20分後もBP≥160/110なら、さらに20~40分後に再投与。その後、経口薬10mg/6hr)の比

▶表2 妊婦に対して使用する降圧薬

1. 添付文書上妊婦に対する使用が認められているもの
  - a. hydralazine (アプレゾリンなど)
 

血管拡張剤、長期使用により降圧効果が減弱するので他剤併用を要する  
使用量：経口では30~200mg/day、点滴静注では0.5~10mg/hr
  - b. methyldopa (アルドメット)
 

脳幹部α<sub>2</sub>受容体に作用する中枢性交感神経抑制剤、効果発現まで経口投与後最低6時間必要、副作用として肝障害に注意  
使用量：250~750mg/day
2. 薬剤添付文書上妊婦への投与が禁止されておらず、上記薬剤が無効なときに有用なもの
  - a. Nicardipine (ペルジピン<sup>®</sup>)静注製剤
 

カルシウム拮抗剤、子宮収縮抑制作用を有するので分娩中や産褥期の投与には注意が必要  
使用量：0.5~6μg/kg/minで血圧をモニターしながら点滴静注
  - b. ニトログリセリン (ミリスロール)
 

一酸化窒素(NO)による血管平滑筋細胞弛緩をきたす、頭痛を起こす頻度が高い  
使用量：手術時の異常高血圧の緊急処置として、0.5~5μg/kg/minで開始、5~15分ごとに0.1~0.2μg/kg/minずつ增量、維持量として1~2μg/kg/分を投与する
3. 内外の多くの文献により妊娠高血圧症候群に対する有用性・安全性が報告されているが、わが国では添付文書上妊婦へ投与しないように指示されているもの（妊婦に使用せざるを得ない場合には十分なinformed consentが不可欠）
  - a. Labetalol (トランデート<sup>®</sup>)
 

交感神経α、β受容体拮抗剤、β1拮抗剤よりも妊娠中毒症患者への有用性が高いとの報告が多い。IUGRとの関連は否定できない  
使用量：150~450mg/day
  - b. Nifedipine (アダラート<sup>®</sup>)
 

カルシウム拮抗剤、胎仔アンドーシス・低酸素症、催奇形性などの動物実験成績があり、少なくとも妊娠初期は避けるのが望ましい、舌下投与は予期しにくい強い降圧と心悸亢進を起こすため禁止、降圧目的の使用が分娩遅延や産褥出血増強をきたすとの明らかなエビデンスはない  
使用量：1回10~20mg、2~4回/day
  - c. Metoprolol (ロブレゾール<sup>®</sup>・セロケン<sup>®</sup>)、Atenolol (テノーミン<sup>®</sup>)
 

心臓交感神経β受容体選択性的抑制剤、新生児の低血糖・徐脈・IUGRなどを起こすとの報告が散見される  
使用量：(Metoprolol)40~80mg/day、(テノーミン<sup>®</sup>)50mg/day

較では、血圧の目標レベル達成はnifedipineがより良好であり、妊娠延長期間も、nifedipine(15.5日)はhydralazine(9.5日)に比し長い傾向がみられた。一方、NICU管理期間は、nifedipine(15.1日)がhydralazine(32.7日)より明らかに( $p < 0.005$ )短縮された。さらに、胎児機能不全は、nifedipine(24例)で1例、hydralazine(25例)では11例の発症を認めている<sup>10)</sup>。

また、Van Geijnら<sup>33)</sup>によれば、nifedipineは切迫早産治療剤として幅広く使用されており、母児への安全性は確保されているとはいえる、子宮胎盤循環に障害があるPIHや母体の心機能異常合併例、子宮内感染や多胎例では十分な注意が必要であるとの指摘がある。

## ⑥labetalol (αβ遮断薬) [わが国：(内服)妊婦禁忌薬、(注射)：使用不可]

### ・投与法

150~450mg (~1,000mg)/dayを経口投与する。投与効果は比較的早く、100mg経口にて30分以内にみられ、数時間後にピークとなる。

labetalolはCFI(cerebral flow index)に影響せずCPP(cerebral perfusion pressure)を低下させることから、重症preeclampsiaの子癪防止には適切な薬剤である。そのため、labetalol(注射)は1st lineとして国際学会も含め広く認められている<sup>1~4,12~14,17~20,25,30)</sup>。しかし、注射薬は未発売で経口薬はわが国では妊婦禁忌薬である。

labetalolはほかの降圧薬に比し新生児徐脈、IUGRがみられやすい<sup>34)</sup>。

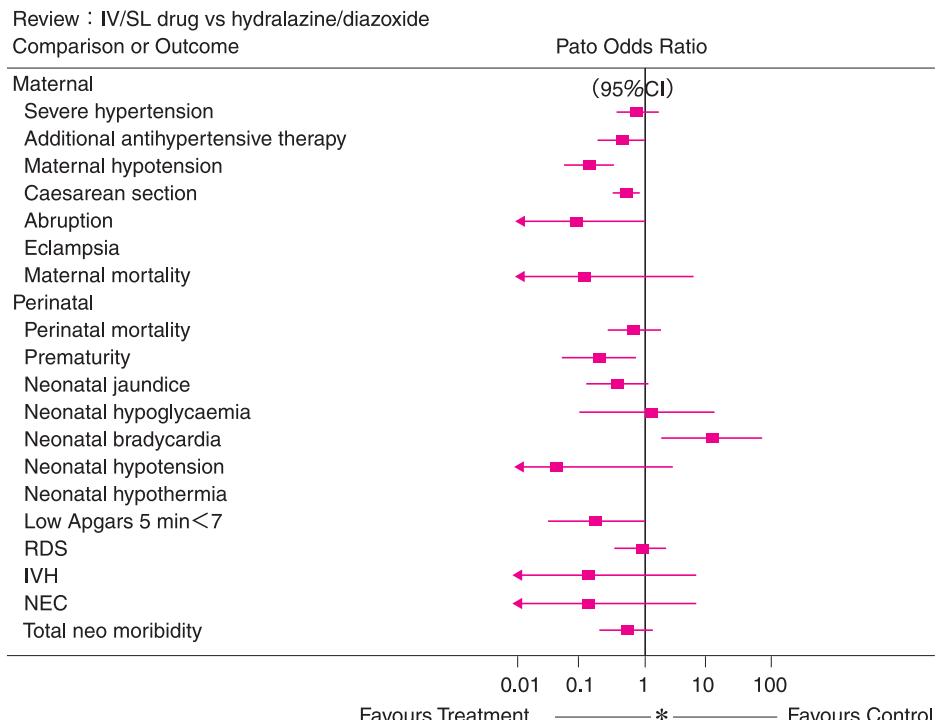
副作用は、震顫、頭痛、肝障害などがみられる。喘息やうつ血性心不全には用いない。

妊婦に使用される主な降圧薬とその使用法を表2に示す。

## ⑦hydralazine, nifedipine, labetalol (静注)の比較

これまでの国際学会では重症PIHに対しhydralazine投与が1st lineに評価されてきたが、その後の多くのエビデンスに基づき最近ではnifedipineが1st lineの座に収まろうとしている<sup>18)</sup>。この理由は1999年Mageeら、2000年Ornsteinら<sup>19)</sup>（いずれも1966~97年、Medlineら - 10 trials）、さらに2003年、Mageeら<sup>18)</sup>（1966~2002年、Medlineら - その後新しく11 trialsを追加）による8つのhydralazineとnifedipine、そして、5つのhydralazineとlabetalolに関し、RCTにて検討された成績のmeta-analysisが基になっている（レベル I）。図1は重症PIHに対するhydralazineとほかの降圧薬投与による効果の比較である。control群としてのhydralazine(11 trials)に対し、treatment群(labetalol；5治験、nifedipine；4治験、

▶図1 重症PIHに対する降圧薬treatment [Labetalol IV (5,trials), Nifedipine SL/PO/IV (4,trials), Methyldopa IV (1,trial)]とcontrol [Hydralazine IV (11,trials)]による母児予後比較<sup>18,19)</sup>



methyldopa ; 1治験, ketanserin ; 1治験など)の各産科的事象のodds ratioの比較検討から, hydralazineの有益性はほかの降圧薬に比し必ずしも高くない<sup>18,19)</sup>。薬剤による母体の過度の低血圧発症に関し, hydralazineとlabetalol, そして, hydralazineとnifedipineの比較検討では, RR(relative risk)が前者で5.46, 後者で2.50を呈し, hydralazineはいずれの薬剤より低血圧を招きやすい<sup>18)</sup>。

母体副作用(頭痛, 頻脈, など)に関し, hydrala-

zineは nifedipineと有意差をみないが, labetalol(RR = 2.19) や ketanserin (RR = 2.71) より強い。しかも, hydralazineはほかの薬剤に比し帝王切開率, 胎盤早期剥離, 乏尿, 胎児心拍異常<sup>10)</sup>, 1分Apgarスコアの低下, などがみられやすく, 死産も多い傾向がみられる<sup>18,19)</sup>。  
(日高敦夫, 山崎峰夫, 関 博之, 中本 收, 松田義雄, 中林正雄, 江口勝人, 三宅良明, 高木健次郎, 鈴木佳克)

## 文 献

- 1) NHBPEP : Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-S2 (レベルIV)
- 2) ACOG practice bulletin : Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. International. J Gynecol Obstet 2002 ; 77 : 67-75 (レベルIV)
- 3) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BNJ : Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy : CONSENSUS STATEMENT. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2000 ; 40 : 139-55 (レベルIV)
- 4) Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al : Report of Canadian Hypertension Society Consensus Conference : 3.Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. Can Med Assoc J 1997 ; 157 : 1245-54 (レベルIV)
- 5) Gunenc O, Cicek N, Gorkemli H, Celik C, Acar A, Akyurek C : The effect of methyldopa treatment on uterine umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in preeclamptic patients. Arch Gynecol Obstet 2002 ; 266 : 141-4 (レベルIII)
- 6) Constantine G, Beevers DG, Reynolds AL, Luesley DM : Nifedipine as a second line antihypertensive drug

- in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1987 ; 94 : 1136-42
- 7) Caronne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J : Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 908-14 (レベルⅡ)
- 8) Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW : Final report of study on hypertension during pregnancy : the effects of specific treatment on the growth and development of the children. Lancet 1982 ; 1(8273) : 647-9 (レベルⅡ)
- 9) Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai BM : A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 328-33 (レベルⅡ)
- 10) Fenakel K, Fenakel G, Appelman Z, Lurie S, Katz Z, Shoham Z : Nifedipine in the treatment of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 331-7 (レベルⅡ)
- 11) Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S : Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 3 : CD001449 (レベルⅠ)
- 12) Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, et al : Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset. J Hypertens 2005 ; 23 : 2319-26 (レベルⅡ)
- 13) Ramsay M : Management of preeclampsia. Handbook of Hypertension and preeclampsia. Vol.21 ; hypertension in pregnancy. Ed. Rubin PC, Elsevier Science BV. 2000 : p279-95 (レベルⅢ)
- 14) Tomlinson J : Labor ward management of severe preeclampsia, eclampsia. Ed.Baker PN & Kingdom JCP. Pathenon Publishing. 2004. p175-90 (レベルⅣ)
- 15) Williams Obstetrics : Hypertensive disorders in pregnancy, 21st ed. McGraw-Hill, 2001, p567-618 (レベルⅣ)
- 16) Aali BS, Nejad SS : Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2002 ; 81 : 25-30 (レベルⅡ)
- 17) Duley L, Meher S, Abalos E : Management of preeclampsia. BMJ 2006 ; 332 : 463-8 (レベルⅣ)
- 18) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al : Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. BJM, 2003 ; 327 : 955-60 (レベルⅠ)
- 19) Ornstein MP, von Dadelszen P, Magee LA : A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Handbook of Hypertension, Vol.21 : Hypertension in pregnancy. Rubin PC, editor. 2000, p221-56 (レベルⅠ)
- 20) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M : Pre-eclampsia. Lancet 2005 ; 365 : 785-99 (レベルⅣ)
- 21) Sibai BM, Barton JR, Akl S, et al : A randomized prospective comparison of nifedipine and bed rest versus bed rest alone in the management of preeclampsia remote from term. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 879-84 (レベルⅡ)
- 22) Ducsay CA, Thompson JS, Wu AT, Novy MJ : Effects of calcium entry blocker(nicardipine) tocolysis in rhesus macaques : Featal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. Am J Obstet. Gynecol 1987 ; 157 : 482-6 (レベルⅢ)
- 23) Holbrook HR, Voss EM, Gibson RN : Ovine fetal cardiorespiratory response to nicardipine. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 718-21 (レベルⅢ)
- 24) Parisi VM, Salinas J, Stockmar E : Placental vascular responses to nicardipine in the hypertensive ewe. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1039-43 (レベルⅢ)
- 25) Pickles CF, Broughton Pipkin F, Symonds EM : A randomized placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1992 ; 99 : 964-8 (レベルⅡ)
- 26) Cameron AD, Walker JJ, Mathara AM, Bjornsson S : The effect of antihypertensive therapy on the doppler waveform in the maternal and fetal vascular system. In : Abstracts of the second International Doppler Society meeting, Paris, France, 1989 ; 7 (レベルⅢ)
- 27) Lindow SW, Davies N, Davey DA, Smith SA : The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1988 ; 95 : 1276-81 (レベルⅣ)
- 28) Aya AG, Manquin R, Hoffet M, et al : Intravenous nifedipine for severe hypertension in preeclampsia-effects of an acute treatment on mother and foetus. Intensive Care Med 1999 ; 25 : 1277-81 (レベルⅢ)
- 29) Seki H, Takeda S, Kinoshita K : Long-term treatment with nicardipine for severe preeclampsia. Int J Gynecol Obstet 2002 ; 76 : 135-41 (レベルⅢ)
- 30) Magee LA, Duley L : Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Databese Syst Rev 2003 ; 3 : CD002863 (レベルⅠ)
- 31) Ahokas RA, Sibai BM, Mabie WC, Anderson GD : Nifedipine does not adversely affect uteroplacental flow in the hypertensive term-pregnant rat. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 1440-5 (レベルⅡ)
- 32) Wallin JD, Cook ME, Blanski L, Bienvenu GS, Clifton GG, Langford H, Turlapaty P, Laddu A : Intravenous nicardipine for the treatment of severe hypertension. Am J Med 1988 ; 85 : 331-8 (レベルⅢ)
- 33) Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC : Nifedipine trials : effectiveness and safety aspects. BJOG 2005 ; 112(suppl 1) : 79-83 (レベルⅢ)
- 34) Vermillion ST, Scardo JA, Newman RB, et al : A randomized double blind trial of nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1999 ; 18 : 858-61 (レベルⅡ)

## 6. 高血圧薬物療法③

### CQ 3 適応外処方をするときの注意点は？

推奨

現在日本においては、薬品の添付文書に従わない用法にて加療した患者に、予期しなかった不都合が生じた場合、因果関係が不明であっても、処方した医師にきわめて厳しい責任が帰せられる可能性の高いことに留意する必要がある（麻酔剤ペルカミン添付文書事件最高裁1996年1月23日判決）。特に、「妊婦には使用しないこと」という記載のある薬品（nifedipine, labetalol）の使用にあたっては、その添付文書の記載とともに、ほかに使用すべき薬剤がないこと、文献上有効性と安全性が多数報告されていること、米国FDAによればmethyldopaやhydralazineと同じように妊婦に投与可能であること、などを説明したうえで同意を得ておく必要がある。

### 解 説

重症妊娠高血圧症候群（PIH）に対するnifedipine（錠剤）とlabetalolの有益性から米国や豪州、カナダなどでは一次、あるいは二次選択薬として認められているが、わが国では禁忌薬に定められている。したがって、こうした有益性が評価された薬剤の使用に際しては、十分な説明と同意取得のうえ、厳重な管理下で副作用の早期発見と、その対応策の準備を怠ってはならない<sup>1,2)</sup>。こうした薬剤に関し、これまで、学会としても厚労省や製薬メーカーなどと折衝を重ねてきたが、いまだ orphan drugとしての許認可が得られていない（表1）。

▶表1 重症PIHの薬物療法

薬剤（適応の有無）	投与量と方法	作用発現時	副作用	コメント
hydralazine（子癇；注-G；B） (PIH；内-有益性投与)	2~5mgIV or IM, then, 5~10mg IV/20~40分ごと, or, DIV-0.5~10mg/hr	IV；10分, IM；10~30分	頭痛、紅潮、頻脈、恶心、嘔吐	急激なBP低下と 胎児機能不全に注意
labetalol（本邦妊婦禁忌-G；B）	150~450/day, ~ 1,000mg/day	30分以内 2~4hr後peak	紅潮、恶心、嘔吐	胎児徐脈
nifedipine（本邦妊婦禁忌-G；B）	5~10mgPO, 必要なら 30分後に再投与, then 10~20mgPO/3~6hr	10~20分	紅潮、恶心、頭痛、頻脈、 陣痛抑制、低血圧	長時間作用型が安全 BP低下と胎児機能 不全に注意
nicardipine注－妊婦有益性投与内（禁忌）	0.5μg/kg分から開始、 目標血圧以後く6μg/kg/min		紅潮、恶心、頭痛、頻脈、 陣痛抑制、低血圧	BP低下と胎児機能 不全症例数不足
methyldopa－妊婦有益性投与 (軽症-G；A)	250~2,000mg/day を2~4回に分服	即効性なく、 2~3hr後peak	脱力感、めまい、徐脈	BP=160~170/100~110 非緊急時
MgSO <sub>4</sub> （子癇-G；A)-有益性投与	4g/hr, 次いで、1~2g/hr	即効性	4~7mEq/l<腱反射低下、呼吸抑制	重症PIHの子癇予防*
MgSO <sub>4</sub> +Nifedipine (G；D)				低血圧に注意

G : Grading system for recommendation, A = レベル I, B = レベル II, D = レベル III以下、または、expert opinion (1997, Rey E, CMA)

\* : 予防薬としての使用は適応外

(日高：産婦治療96(3), 2008)

カルシウム拮抗薬を第一選択とするものが多い。したがって、今後カルシウム拮抗薬はhydralazineより使用頻度が増加すると予想される。また、これら2種類以外に使われている降圧薬は $\alpha$ -methyldopaと $\alpha$ ,  $\beta$ -ブロッカーである。 $\alpha$ -methyldopaはhydralazineと同様に以前から繁用されてきた降圧薬で、「妊娠中毒症」に対する適応はないが(本態性、腎性高血圧や悪性高血圧に対する適応)妊娠禁の条項がない。このため、hydralazineと並んでPIHに繁用されてきた。薬理作用からみると、 $\alpha$ ,  $\beta$ -ブロッカーは $\alpha$ -methyldopaよりも優れた薬理作用を有しており<sup>3,7)</sup>、PIHの降圧薬として薬理作用は適していると考えられるが、妊娠禁となっている。そこで、患者本人や家族へ十分な説明(risk & benefit)を行い、インフォームド・コンセントをとっておく必要がある。説明すべき点は、カルシウム拮抗薬の胎児への影響(動物実験ではsevere

fetal acidosisや胎児死亡などの副作用が指摘されている<sup>8)</sup>が、実際にヒトに投与してもそのような副作用は認められなかっこと<sup>9)</sup>、PIHでは至適降圧レベルの幅が狭く、カルシウム拮抗薬に対する感受性が症例によって異なるため、予想以上に血圧が下がり医原性のnon-reassuring fetal statusが惹起されることがあること、これはカルシウム拮抗薬に特有のものではなく、ほかの降圧薬でも起こることなどであり、事前に同意を取得しておくことが肝要である。そして、適応外処方の降圧薬を使わねばならないほど重症であること、使用することにより生じるriskよりbenefitのほうがはるかに大きいことなどをきちんと説明することも重要である。

(山崎峰夫、日高敦夫、閔 博之、中本 收、松田義雄、中林正雄、江口勝人、三宅良明、高木健次郎、鈴木佳克)

## 文 献

- 1) 日高敦夫、中本 收、江口勝人、ほか：日本妊娠中毒症学会－重症妊娠中毒症ケースカード調査。妊中誌 1998；6：155-214、子癇前症、妊娠高血圧、そして妊娠蛋白尿(早、遅発型)の臨床的意義－妊娠中毒症学会重症妊娠中毒症ケースカードから－。産婦治療 2004；89：239-45(レベルⅢ)
- 2) 日高敦夫、中本 收、江口勝人、ほか：妊娠中毒症薬物療法の実態(適応外処方を含めた降圧療法について)  
1. 妊娠中毒症妊婦の対応と降圧剤投与に関する問題点。産婦治療 2001；83：476-80、2. 降圧剤投与に伴う副作用とインフォームド・コンセントのあり方。産婦治療 2001；83：604-9(レベルⅣ)
- 3) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P : Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. BMJ 2003 ; 327 : 955-60(レベルⅠ)
- 4) Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, et al : Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The National Brain Hemorrhage Study Analysis Group. Pediatrics 1997 ; 99 : p. el(レベルⅢ)
- 5) Sibai BM : Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 181-92 (レベルⅣ)
- 6) Snyder SW, Cardwell MS : Neuromuscular blockade with magnesium-sulphate and nifedipine. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 35-6
- 7) ACOG practice bulletin : Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin 2002 ; 33 : 1-14 (レベルⅣ)
- 8) Holbrook HR, Voss EM, Gibson RN : Ovine fetal cardiorespiratory response to nicardipine. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 718-21
- 9) Carbone B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J : Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 908-14

## 6. 高血圧薬物療法④

### CQ 4 推奨される降圧のレベルは？

推奨

1. 拡張期血圧を90～100mmHgの範囲にとどめることを目標とする。(グレードC)
2. 収縮期血圧が155～160mmHgを超えないことを目標とする。(グレードC)
3. 平均血圧を15～20%以内の降圧にとどめるのを目標とする。(グレードC)

### 解 説

#### 1 降圧目標

降圧の基本的な考え方は、重度の高血圧による母体脳血管障害の危険を可及的速やかに回避しつつ、胎児胎盤循環系、腎循環系などにおける循環血液量を維持し、胎児の恒常性を保つことにある。降圧レベルの目標と限界として重症妊娠高血圧症候群(PIH)では血圧が高いだけでなく、不安定であることが多いため、血圧を低下させるだけでなく、安定させることが重要である。取得可能な論文から妊娠中もしくは分娩中の血圧コントロールは、拡張期圧を90～100mmHgの範囲に抑え、決してこれを下回らないこと<sup>1～6)</sup>、あるいは降圧の程度が平均血圧で20%を超えないようにすることを目標とすればよい。なお、重症preeclampsiaや子癇症例における頭蓋内出血とのかかわりからいえば、収縮期血圧155～160mmHg以上の場合のほうが拡張期血圧 $\geq$ 105～110mmHgよりもリスクが高く、収縮期血圧を下げることのほうが重要との指摘がある<sup>7)</sup>。さらに中本ら<sup>8)</sup>によれば降圧に伴うCTG上胎児機能不全徵候(児心拍異常所見)の発症例は平均で収縮期血圧140mmHgであり、安全域を考慮した胎児仮死徵候を起こさない降圧レベルは、降圧前収縮期血圧160～179mmHg群では151mmHg、180mmHg以上群では158mmHgであった。同様に拡張期血圧では降圧に伴うCTG上胎児機能不全徵候(児心拍異常所見)の発症例は平均で拡張期血圧90mmHgであり、安全域を考慮した胎児機能不全徵候を起こさない降圧レベルは、降圧前拡張期血圧110～119mmHg群は100mmHg、120mmHg以上群では101mmHgであった。以上より、重症型PIHの至適降圧レベルは収縮期血圧150～160mmHg、拡張期血圧

100mmHgが妥当と結論づけられている。

#### 2 投薬開始血圧

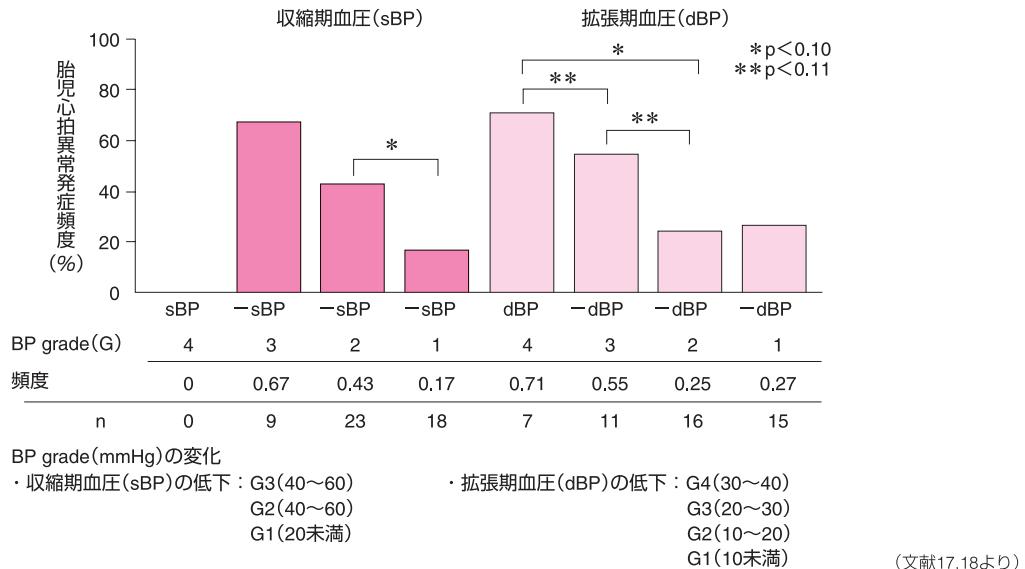
p.82表1に投薬開始高血圧レベルに関する最近の報告をまとめてある。比較的低い血圧基準から記載すると、BP $\geq$ 160(and/or)/100mmHg<sup>9)</sup>、BP $\geq$ 160/105～110(2000 NHBPEP<sup>10)</sup>、Williams 21th ed<sup>6)</sup>、BP $\geq$ 160/110<sup>1,5,11)</sup>。BP $\geq$ 170/110は脳障害の危険性が高まる(ASSHP<sup>12)</sup>、CHS<sup>3)</sup>、Duley<sup>13)</sup>)。一方、DBP $\geq$ 105～110(ACOG<sup>14)</sup>=レベルⅢ)<sup>6,15)</sup>から降圧薬の投与が施行されている。したがって、重症血圧の診断定義に基づき、かつ、臨床的に母児リスクが高まる血圧 $\geq$ 160/110mmHg(～100)以上<sup>16)</sup>からの投与が1つの目安になる。

#### 3 降圧の母児への影響

重度(180/110mmHg以上；severe and very severe)の高血圧例における軽症高血圧レベルへの降圧は子宮胎盤循環障害を招き、特にIUGRの児においては、胎児機能不全を招きやすい。したがって、胎児心拍を観察しながら、降圧薬投与直後は5分間隔にて血圧を測定し、緩やかに低下させ、SBP/DBP $<$ 20/10mmHgの血圧を降圧目標とし、その後、平均血圧にして治療開始前の20%以内の下降を維持することが望ましい<sup>8,17)</sup>。

目標とする至適降圧レベルは、母児の病態増悪度によるが、投与薬剤の母児循環動態への影響などが絡み、一概に論じることはできない。しかも、母児双方にとって好ましい降圧レベルは同等でなく、母体にとって望ましいレベルが胎児にとって過度な血圧下降の危険性をはらんでいる<sup>17)</sup>。重症高血圧妊婦(51例)への降圧薬投与時の降圧程度域幅と胎児心拍異常(TYPE-I, TYPE-II, bradycardia)発生との関

▶図1 重症PIHに対する降圧薬投与による血圧下降幅と胎児心拍異常



連は(図1)，収縮期圧で20mmHg未満の下降(G1)で17%に心拍異常を，20～40mmHg(G2)で43%，さらに40～60mmHg(G3)の下降で67%にも認められた。また，拡張期圧でも，20mmHg未満(G1～G2)で25%，20～30mmHgでは55%，さらに30～40mmHgで71%にも心拍異常がみられた。したがって，胎児側にとっては，降圧はできるだけ緩やかに数日かけて行うこ

とが望ましく，投与直後は5分ごとの血圧測定により，SBP/DBPでは20mmHg/10mmHgまでを降圧目標とする。その後も，胎児心拍モニターを継続しながら，平均血圧にして治療開始前の20%以内に維持することが望ましい<sup>17,18)</sup>。（日高敦夫，中本收，山崎峰夫，関博之，松田義雄，中林正雄，江口勝人，三宅良明，高木健次郎，鈴木佳克）

## 文 献

- 1) Aali BS, Nejad SS : Nifedipine or hydralazine as a first-line agent to control hypertension in severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ; 81 : 25-30 (レベルⅡ)
- 2) Leveno KJ, Cunningham FG : Management of preeclampsia. In : Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy, 2nd ed, Lindheimer MD, Cunningham FG, Roberts JM, eds. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut, 1999, p543-80 (レベルⅣ)
- 3) Rey E, LeLorier J, Burgess E, et al : Report of Canadian Hypertension Society Consensus Conference : 3.Pharmacologic treatment of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997 ; 157 : 1245-54 (レベルⅣ)
- 4) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M : Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 ; 365 : 785-99 (レベルⅣ)
- 5) Tomlinson J : Labor ward management of severe preeclampsia, eclampsia. Ed. Baker PN & Kingdom JCP. Parthenon Publishing. 2004. p175-90 (レベルⅣ)
- 6) Williams Obstetrics : Hypertensive disorders in pregnancy, 21st ed. McGraw-Hill, 2001, p567-618 (レベルⅣ)
- 7) Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, et al : Stroke and severe preeclampsia and eclampsia : a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005 ; 105 : 246-54 (レベルⅢ)
- 8) 中本收, 周藤雄二, 中村博昭, 本久智賀, 康文豪, 松尾重樹, 松本雅彦, 日高敦夫：重症妊娠中毒症HP型の高血圧治療における母児の安全限界の差異に関する検討. *腎と透析* 2001 ; 51 : 664-71
- 9) Ramsay M : Management of preeclampsia. *Handbook of Hypertension and preeclampsia*. Vol.21 ; hypertension in pregnancy. ed. Rubin PC, Elsevier Science BV. 2000 : p279-95 (レベルⅢ)
- 10) NHBPEP : Report of the national high blood pressure education program working group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : S1-S22 (レベルⅣ)
- 11) Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M : Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 ; 365 : 785-99 (レベルⅣ)
- 12) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BNJ : Australasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy :

- CONSENSUS STATEMENT. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2000 ; 40 : 139-55 (レベルIV)
- 13) Duley L, Meher S, Abalos E : Management of preeclampsia. BMJ 2006 ; 332 : 463-8 (レベルIV)
- 14) ACOG practice bulletin : Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. International. J Gynecol Obstet 2002 ; 77 : 67-75 (レベルIV)
- 15) Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, et al : Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset. J Hypertens 2005 ; 23 : 2319-26 (レベルII)
- 16) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか : 日本妊娠中毒症学会 - 重症妊娠中毒症ケースカード調査. 妊中誌 1998 ; 6 : 155-214, 子癇前症, 妊娠高血圧, そして妊娠蛋白尿(早, 遅発型)の臨床的意義 - 妊娠中毒症学会重症妊娠中毒症ケースカードから -. 産婦治療 2004 ; 89 : 239-45 (レベルIII)
- 17) 日高敦夫, 中本 收 : 各種降圧剤の効果と副作用, 並びに至適降圧レベル. 妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へ, 過去から未来へ-. 日本妊娠高血圧学会編. メジカルビュー社, 2005, p274-81 (レベルIV)
- 18) 中本 收, 周藤雄二, 日高敦夫 : 妊娠中毒症HP型の高血圧重度からみたターミネーション. 妊中誌 1998 ; 6 : 63-8 (レベルIII)

## 6. 高血圧薬物療法⑤

**CQ 5 PIH妊婦に対し硫酸マグネシウム投与が推奨されるのは  
どのような状態か?**

推奨

- 子癇発作の起こったすべての妊娠褥婦。(グレードA)
- 子癇発作切迫症状をもつ妊婦。(グレードA)
- 妊娠高血圧症候群患者の分娩時。(グレードA)
- 妊娠高血圧症候群患者の分娩後一定時間。(グレードA)

## 解 説

### 1 子癇発作時の使用

子癇発作症例に対する発作の鎮静と再発予防のためには硫酸マグネシウム ( $MgSO_4$ ) が第一選択薬である<sup>1~3,6,18)</sup>。ただし、子癇発作切迫症状をもつ妊婦に対して子癇発作予防のために  $MgSO_4$  を投与する場合、安全性が確立されているのは24時間以内である。妊娠期間延長を図るために24時間を超えて連続した  $MgSO_4$  投与の有用性についてはエビデンスがない。英国では、子癇に対する抗痙攣薬は主に diazepam や phenytoin が用いられ、1980年代まで  $MgSO_4$  の使用(2%)に慎重であった。しかし、Sibaiら<sup>7)</sup>による最近5カ年間における  $MgSO_4$ , diazepam, phenytoinなどの子癇に対する治療効果の比較検討や、1,700例に近い preeclampsiaに対する投与成績<sup>16)</sup>から、 $MgSO_4$  が最も効果的薬剤であることが認められ、今日、英国でも  $MgSO_4$  の使用が支持されるようになった。

### 2 子癇に対する $MgSO_4$ の投与方法

深部筋注法(1984年, Pritchardら)と持続静注法(1978年, Zuspanら)が一般的である。

#### ①深部筋注法

100ml補液中の4g  $MgSO_4$  を10~15分間で静脈内投与、直後に、50%溶液で5gを殿部の上外1/4に深く筋注する。その後、4時間ごとに5g筋注を追加。ただし、わが国では50%  $MgSO_4$  はない。

#### ②持続静注法

100ml補液中の4g  $MgSO_4$  を10~15分間で静脈内投与、その後、持続点滴静脈内投与にて、1~2g/h  $MgSO_4$  を24時間投与。Recurrent convulsionには、さらに2gを5分かけて投与。

### 3 副作用防止モニターと副作用対策(表1, 2)

$MgSO_4$  投与は母体呼吸抑制を招きやすいので十分な監視が必要である。 $MgSO_4$  は神経筋接合部の神経筋伝達を抑制し、筋麻痺、呼吸抑制を起こす。呼吸抑制の前に patella reflex が消失する。初回投与時の

▶表1 MgSO<sub>4</sub>副作用防止のチェック・ポイント

- 1)呼吸数>16/min
- 2)尿量>25ml/hr
- 3)腱反射存在

(文献8より)

▶表3 MgSO<sub>4</sub>による子癪患者の治療成績とphenytoinによる治療成績の比較検討成績

	relative risk	95%CI
子癇発作再発率	0.31	0.20～0.47(5研究, n=895)
母体死亡率	0.50	0.24～1.05(2研究, n=797)
母体肺炎発生率	0.44	0.24～0.79(1研究, n=775)
人工換気実施率	0.66	0.49～0.90(1研究, n=775)
ICU入室率	0.67	0.50～0.89(2研究, n=775)
周産期死亡率	0.85	0.67～1.09(2研究, n=665)
新生児集中治療を要した率	0.73	0.58～0.91(1研究, n=518)
新生児死亡または7日以上集中治療を要した率	0.77	0.63～0.95(1研究, n=643)

(文献9より)

最初の2時間は約10分間隔でモニターを行う。

MgSO<sub>4</sub>投与にあたっては、上記のような副作用の出現に注意するために尿量・呼吸数・腱反射を詳細に観察しながら、血中Mg濃度の測定も行う。有効血中濃度は4～7mEq/l (4.8～8.4mg/dl)あるいは2.0～3.5mmol/l)。Mg中毒の際にはグルコン酸カルシウム1gをゆっくり静注するが、呼吸抑制が重篤な場合には、気管挿管や人工呼吸管理が必要なこともある。

子癇に対するMgSO<sub>4</sub>治療群とphenytoin治療群を比べた6つの比較研究から、患者総数計897人の転帰を解析したCochrane reviewの報告がある<sup>9)</sup>。なお、対象患者の17%が産褥子癇で、全体の80%が子癇発作直後になんらかの投薬を受けてからMgSO<sub>4</sub>治療群またはphenytoin治療群の割付を受けた。表3<sup>9)</sup>のような成績を得ており、phenytoinに比べMgSO<sub>4</sub>は母児双方にとって子癇治療上の有用性が明らかに高いという結論となっている。また、子癇に対するMgSO<sub>4</sub>治療群とdiazepam治療群を比べた7つの比較研究から患者総数計1,441人の転帰を解析したCochrane reviewの報告がある<sup>10)</sup>。対象患者の約28%が産褥子癇で、約半数の症例は子癇発作直後になんらかの投薬を受けてからMgSO<sub>4</sub>治療群、またはdiazepam治療群の割付を受けた。表4<sup>10)</sup>に示すように、diazepamに比べ

▶表2 MgSO<sub>4</sub>副作用対策

呼吸停止	挿管し自発呼吸が出現するまで換気、IVを中止、calcium gluconateを1g IV
呼吸抑制	マスクによる酸素吸入、IVを中止、calcium gluconateを1g IV
腱反射消失	呼吸が正常であれば、反射が回復するまでIVを控える。呼吸抑制があれば、上項に。回復すれば再投与
尿量<100ml/4h	もしも他の副作用がなければ、次回のIVは0.5g/h

(文献8より)

▶表4 MgSO<sub>4</sub>による子癇患者の治療成績とdiazepamによる治療成績の比較検討成績

	relative risk	95%CI
子癇発作再発率	0.44	0.34～0.57(7研究, n=1,441)
母体死亡率	0.59	0.37～0.94(6研究, n=1,336)
周産期死亡率	1.04	0.80～1.36(3研究, n=745)
低アプガー値(生後5分, 7点未満)率	0.72	0.55～0.94(2研究, n=597)
7日以上集中治療を要した率	0.66	0.46～0.95(3研究, n=631)

(文献10より)

MgSO<sub>4</sub>は母児双方にとって子癇治療上の有用性が明らかに高いという成績であった。さらに、子癇患者をMgSO<sub>4</sub>単独加療と複数の抗痙攣薬混合(pethidine + promethazine + chlorpromazine)による加療の2群に分けて管理した2つの研究成果の解析でも<sup>11)</sup>、MgSO<sub>4</sub>治療は子癇発作再発率、母体呼吸抑制発生率のいずれにおいてもよい転帰を示した。

Sibaiら<sup>12)</sup>は、重症PIHの場合、血圧降下と抗痙攣の目的でMgSO<sub>4</sub>の静脈内投与を第一選択としている。彼らは、降圧レベルの目安を収縮期血圧140～155mmHg、拡張期血圧90～105mmHgにおいている。妊娠24～34週の間でMgSO<sub>4</sub>による血圧コントロールが良好であれば、児のwell-beingを確認しながら、MgSO<sub>4</sub>を中止して経口nifedipine(40～120mg/day) + labetalol(600～2,400 mg/day)を投与するとしている。また、きわめて重篤な妊娠中の高血圧に対してはterminationが考慮されるが、短期的にはカルシウム拮抗薬とMgSO<sub>4</sub>が投与される場合がある。その場合、nifedipineとMgSO<sub>4</sub>を同時に投与すると一過性のneuromuscular weaknessが起こることがあり、留意する必要があると報告<sup>13,14)</sup>されている。こうした副作用を認めない報告<sup>15)</sup>もある。

【注：子癇発作予防投与(現在わが国では保険適応はない)】

## 1 投与法

1)始めの1時間で100ml/補液 + 4g MgSO<sub>4</sub>を持続点滴静注、次いで、維持量として2~3g/hr (1999年Danforth's Obstetrics & Gynecology)。

2)6g MgSO<sub>4</sub> + 100ml/補液を15~20分かけてDIV、以後2g + 100ml/hrを分娩12~24時間後まで投与(2001年、Sibai)。

重症PIHに対するMgSO<sub>4</sub>の予防的投与は子癇発症を抑制する。特に分娩時、産褥24時間以内の投与は明らかな有益性がある。しかし、児死亡防止に関し明らかな有益性は認められない。

重症preeclampsiaに対するMgSO<sub>4</sub>の投与は子癇発症を抑制する予防効果がある(子癇発症；MgSO<sub>4</sub> vs placebo = 0.3% vs 3.2%)<sup>③</sup>。その後、2002年<sup>⑯</sup>、主にdeveloping countries 33か国における軽症preeclampsia以上(10,141例)を対象にした大規模調査のMagpie trialでは、MgSO<sub>4</sub>投与(5,071例)とplacebo投与(5,070例)の比較検討から、flushingなどの副作用がMgSO<sub>4</sub>投与の24%(placeboの5%)にみられたが、子癇発症(MgSO<sub>4</sub> vs placebo = 0.8 vs 1.9%)はMgSO<sub>4</sub>投与群で明らかに低く、母体死亡率もMgSO<sub>4</sub>投与例(0.2% vs 0.4%, RR = 0.55)に低い傾向がみられた。しかし、児死亡に差を認めなかった(RR = 1.02)。したがって、分娩時や産褥24時間以内の重症PIHに対し、予防的MgSO<sub>4</sub>の投与は明らかな有益性が認められる。

さらに、これらを含め重症例に対する4報告RCTsでは、子癇発症頻度は、MgSO<sub>4</sub>投与(6,343例)で0.6%，

非投与(6,330例)では2.0%(RR = 0.39)を示すが、この子癇発作の減少は必ずしも母児予後に反映されず、その背景には、投与群での母体呼吸抑制(RR = 2.06)などが一因であろうと考察されている<sup>⑰</sup>。これ以外に5つの比較研究を合わせた患者総数計11,444人の転帰を解析したCochrane reviewの成績も報告されている<sup>⑱</sup>(表5)。

結論として、preeclampsia患者に対しMgSO<sub>4</sub>を投与することで子癇発症を有意に減少できることが判明した。ただし、新生児の短期予後について差はなく、MgSO<sub>4</sub>投与例では、帝王切開率が若干上昇し、副作用症状発現率も有意に高かった。

また、最近の研究で、分娩時の予防的MgSO<sub>4</sub>投与を重症高血圧のみに限り、軽症高血圧を呈する妊婦には投与しないという方針をとると、子癇発生頻度が高血圧を呈する妊婦全員にMgSO<sub>4</sub>を投与するという方針をとった場合に比べ50%増加するとの報告がある<sup>⑲</sup>。つまり、子癇の切迫を示唆する臨床症状を呈する妊婦では、降圧剤とともに、子癇予防の目的でMgSO<sub>4</sub>による痙攣発作予防策をとること、preeclampsia妊婦の分娩時には全例MgSO<sub>4</sub>を投与することが勧められる<sup>⑳</sup>。

ただし、分娩前のMgSO<sub>4</sub>連続投与は原則として24時間以内に限るべきとされており(Magpie Trial)<sup>⑯</sup>、子癇切迫症状をもつ妊婦の大半は妊娠のターミネーション適応とすべきである。なお、分娩後は引き続き24時間MgSO<sub>4</sub>を使用する。また、分娩を待機できる症例においては、血圧安定化と臨床症状の消失が得られればMgSO<sub>4</sub>を中止する。MgSO<sub>4</sub>の使用法を表6にあげる。

▶表5 preeclampsia患者に対するMgSO<sub>4</sub>投与有無による比較成績：MgSO<sub>4</sub> vs 無投薬またはplacebo

	relative risk	95%CI
子癇発生率	0.44	0.34~0.57(6研究, n=11,444)
母体死亡率	0.54	0.26~1.10(2研究, n=10,795)
常位胎盤早期剥離発生率 ・肺炎、腎不全、肝不全発生率は両群間に差なし	0.64	0.50~0.83
副作用 呼吸の異常 すべて(顔面紅潮など) ・腱反射異常は両群間に差なし	1.98 5.26	1.24~3.15(6研究, n=11,444) 4.59~6.03(6研究, n=11,444)
帝王切開率 ・誘発分娩や産褥出血発生の率は両群間に差なし	1.05	1.01~1.10(6研究, n=10,108)
周産期死亡率 児が集中治療を要した率	1.04 1.01	0.93~1.15(3研究, n=9,961) 0.96~1.06

(文献18より)

## ▶表6 子癪予防・治療におけるMgSO<sub>4</sub>使用の実際

注：Mgの子癪発症防止効果は中枢作用と末梢作用の混合であり、有効血中総Mg濃度は4～7mEq/lと広いのに対し、子宮収縮抑制効果は末梢作用のみによるため有効血中総Mg濃度は7～8mEq/lと高範囲にある。したがって、血中濃度が高くなりすぎない限り、分娩遅延や産後出血増量の可能性は少ない。

商品名マグネゾール：1A(20ml)中硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O)2gを含有  
初回投与量：20mlを5分以上かけて緩徐に静注  
維持投与量：1時間当たり10～20mlの速度で持続静注  
マグネシウム有効血中濃度：4～7mEq/l(4.8～8.4 mg/dl)  
Mg中毒の際の拮抗剤：グルコン酸カルシウム(カルチコール)1A(5ml)を緩徐に静注  
留意点：  
1)マグネシウムは腎から排泄されるため、尿量が1ml/kg/時間未満なら投与速度を遅くする  
2)投与初期には顔面の紅潮感や熱感、軽い嘔気が起こりやすく、薬剤使用中の副作用として倦怠感、脱力感がある  
3)中毒の初期症状は腱反射消失、脱力感の増強、必ず低Ca血症を伴う  
4)降圧剤(特にCa拮抗剤)との併用にて相乗効果による過度の降圧が起こりうる  
5)全身麻酔の際は筋弛緩剤の作用を増強するため覚醒遅延の原因となりうる(拮抗剤投与を考慮)  
6)平滑筋弛緩作用による産後子宮収縮不全、あるいは産後子宮出血の原因となりうる

反復子癪発作防止のMgSO<sub>4</sub>の有益性に関しては、1990～1995年までに報告された9つのrandomised trials(子癪1,743例、preeclampsia 2,390例)<sup>2)</sup>から、子癪の反復防止と軽・重症preeclampsiaからの子癪発症防止効果に関するMgSO<sub>4</sub>とほかの薬剤(phenytoin, diazepam)との比較では、MgSO<sub>4</sub>により反復防止や子癪発症予防効果が明らかにみられた。なお、帝王切開はやや多い傾向にあるが、新生児死亡には差がない。

## 2 新生児への影響

MgSO<sub>4</sub>はN-methyl-D-aspartate receptorをblockし、低酸素や乏血によりもたらされる神経細胞障害となるアミノ酸産生を抑制する働きがある。児体重1,500g以下の早期発症型における子癪予防、あるいは、早産防止を目的として投与された症例では、児

における脳性麻痺発症の低下傾向がみられた<sup>21)</sup>、一方では、それを否定する報告もみられる<sup>22)</sup>。さらに、早産防止に投与された50g以上のMgSO<sub>4</sub>は脳障害のRR=2.82と高く、血中濃度の増加に伴い脳室内出血、LSV(Lenticulostriate vasculopathy)のリスクが高まる。しかし、少量投与では明らかでない<sup>23)</sup>。2003年のthe Australasian Collaborative Trial of MgSO<sub>4</sub>(Crowther CA)<sup>24)</sup>では、分娩前に投与された28g以下のMgSO<sub>4</sub>ではgross motor機能不全の減少(RR=0.75)傾向を示した。また、フランスのPremag trial Group<sup>25)</sup>では、MgSO<sub>4</sub>と生食水との比較で、脳白質の障害には差がみられない。

(日高敦夫、山崎峰夫、関博之、中本收、松田義雄、中林正雄、江口勝人、三宅良明、高木健次郎、鈴木佳克)

## 文 献

- 1) ACOG Committee on Practice Bulletins – Obstetrics : ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, Obstet Gynecol 2002 ; 99 : 159-67 (レベルIV)
- 2) Chien PK, Khan N, Arnott N : Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and preeclampsia : an overview of the evidence from randomized trials. Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 1085-91 (レベルI)
- 3) Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony JA : Randomized controlled trial of intravenous magnesium sulfate versus placebo in the management of women with preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol, 1998 ; 105 : 300-3 (レベルI)
- 4) Ornstein MP, von Dadelszen P, Magee LA : A review of clinical trials in pregnancy hypertension. Handbook of Hypertension, Vol.21 : Hypertension in pregnancy. Rubin PC, editor. 2000, p221-56 (レベルI)
- 5) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy : Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hith Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-S22 (レベルIV)
- 6) Sibai BM : Treatment of hypertension in pregnant women. N Eng J Med 1996 ; 335 : 257-65 (レベルIV)
- 7) Sibai B, Dekker G, Kupferminc M : Pre-eclampsia. Lancet 2005 ; 365 : 785-99 (レベルIV)
- 8) Duley L : Magnesium sulphate regimens for women with eclampsia : message from the collaborative Eclampsia Trial, Br J Obslet Gynecol 1996 ; 103 : 103-5 (レベルIV)
- 9) Duley L, Henderson-Smart D : Magnesium sulphate versus phenytoin for eclampsia(Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 3, Chichester, UK : John wiley & sons, Ltd. 2004 (レベルI)
- 10) Duley L, Henderson-Smart D : Magnesium sulphate versus diazepam for eclampsia(Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 3, Chichester, UK :

- John wiley & sons, Ltd. 2004 (レベル I)
- 11) Duley L, Gulmezoglu AM : Magnesium sulphate and lytic cocktail for eclampsia(Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 3, Chichester, UK : John wiley & sons, Ltd. 2004(レベル I)
  - 12) Sibai BM : Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia : lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1520-6(レベル IV)
  - 13) Ben Ami M, Giladi Y, Shalev E : The combination of magnesiumsulphate and nifedipine : a cause of neuromuscular blockade. Br. J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 262-3(レベル III)
  - 14) Tomlinson J : Labor ward management of severe preeclampsia. Eclampsia. Baker PN, & Kingdom JCP, ed. Parthenon Publishing, 2004, p175-90(レベル IV)
  - 15) Walters BNJ, Redman CWG : Treatment of severe pregnancy-associated hypertension with the calcium antagonist nifedipine. Br J Obstet Gynaecol 1984 ; 91 : 330-6 (レベル III)
  - 16) Magpie Trial Collaboration Group : Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial : a randomized placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 359 : 1877-90(レベル II)
  - 17) Sibai BM : Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia : lessens leaned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1520-6(レベル IV)
  - 18) Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart D : Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia(Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 2, Chichester, UK : John wiley & sons, Ltd. 2003(レベル I)
  - 19) Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ, et al : Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 824-5 (レベル II)
  - 20) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al : Hypertensive disorders in pregnancy. In Williams Obstetrics, 22st ed. McGraw-Hill, New York, 2005, p761-808.
  - 21) Nelson KB, Grether JK : Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birthweight infants? Pediatrics 1995 ; 95 : 263-9 (レベル III)
  - 22) Paneth N, Jetton J, Pinto-Martin J, et al : Magnesium sulfate in labor and risk of neonatal brain lesions and cerebral palsy in low birth weight infants. The National Brain Hemorrhage Study Analysis Group. Pediatrics 1997 ; 99 : p. el (レベル III)
  - 23) Mittendorf R, Dammann O, Lee K-S : Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. J Perinatology 2006 ; 26 : 57-63 (レベル III)
  - 24) Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al : (ACTOMgSO<sub>4</sub> Collaborative Group) : Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth ; a randomized controlled trial. JAMA 2003 ; 290 : 2669-76 (レベル II)
  - 25) Marret S, Zuspan V, Marpeau L, et al (The Premag Trial Group) : Prenatal magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants : a randomized controlled trial. PAS 2005 ; 57 : 1547 (レベル II)

## A PIH管理の基本

## 7. 蛋白尿と腎機能の管理：重症度に応じた管理方法

CQ 病的蛋白尿(1日300mg以上)を呈する妊婦の管理は？

1. 高血圧を伴う蛋白尿症例は妊娠高血圧腎症または加重型妊娠高血圧腎症、あるいは偶発合併症としての腎疾患のいずれかであり、どの場合であっても厳重な母児管理を要する。(グレードA)
2. 妊娠高血圧腎症の重症蛋白尿を示す症例は、軽症蛋白尿症例に比べより慎重に母や児の機能を評価するための管理が求められる。(グレードB)
3. 蛋白尿が軽症であれば血圧上昇が認められない限り胎児管理は正常経過妊婦と同様でよい。(グレードB)
4. 重症蛋白尿や正常血圧の軽症蛋白尿症例については、偶発的合併症としての腎疾患を検索する必要がある。(グレードB)
5. 蛋白尿が重症の場合は母体の腎機能障害と低蛋白血症に伴う障害に注意する。(グレードB)
6. 分娩後12週以上蛋白尿が残存する場合は腎疾患を疑って精査する。(グレードA)

推奨

## 解説

妊婦においては1日当たり300mg以上の尿中蛋白排泄があるときに病的蛋白尿とみなされる。その評価法については本ガイドライン「Ⅲ 血圧・蛋白尿の測定方法」の項p.23を参照されたい。

病的蛋白尿を呈する妊婦に対する管理の要点は、高血圧合併の有無により異なる。

蛋白尿を呈する妊婦が高血圧も伴う場合は、妊娠高血圧腎症や加重型妊娠高血圧腎症の可能性が強い。しかし、偶発合併症として腎疾患が存在している場合で腎機能障害の一徴候として血圧が上昇している可能性もある。これらの病態を正確に鑑別するには分娩後の検索を待たねばならないが、いずれも母や児の状態に応じて妊娠のターミネーション時期や方法を慎重に検討しなければならず、母体と胎児の慎重な管理を要するという点で変わりはない。具体的な管理方法については本ガイドラインにおけるそれぞれの当該項目を参照されたい。

## ① 妊娠高血圧腎症における蛋白尿の重症度とその管理

わが国の妊娠高血圧症候群(PIH)の定義・分類は蛋白尿が1日に2g以上のとき重症としている。この値を規定したエビデンスは必ずしも明確ではないが、腎臓

病学の領域では一般に1日2g以上の蛋白尿は尿細管や間質病変よりも腎糸球体病変を強く示唆するとされている<sup>1)</sup>。また、米国の妊娠高血圧検討部会(NHBPEP)報告では、妊娠中に高血圧と蛋白尿を同時に指摘される場合でもそれが真の妊娠高血圧腎症(preeclampsia)の病態ではなく、一過性の偶発的現象である可能性を否定していないが、尿蛋白量が2g/day以上の場合はきわめて高い精度でpreeclampsiaと診断してよいと述べている<sup>2)</sup>。なお、米国産科婦人科学会(ACOG)は5g/dayの尿中蛋白排泄を重症とみなしている<sup>3)</sup>。

ところで、蛋白尿と母児予後との関連性についての内外の報告をみると、まず日本妊娠中毒症学会(現・日本妊娠高血圧学会)の調査報告では、妊娠高血圧腎症において蛋白尿が1日2g以上では軽症蛋白尿に比べ、母体合併症発症頻度は変わりないが児発育障害は有意に多く、1日5~6g以上の蛋白尿を呈する妊娠高血圧腎症例では、胎児発育障害とともに母体合併症発症頻度も有意の増加を示すとされている<sup>4)</sup>。

### ①諸外国における蛋白尿の重症度が母または児予後と関連性を有すると述べる多くの報告

#### ・妊娠高血圧腎症970症例の検討

試験紙法で4<sup>+</sup>以上(1g/dl以上)の蛋白尿とともにLDH, AST, ALT, 尿酸, クレアチニンの上昇が同時に認められる場合には母体合併症の出現頻度が有意に高くなる<sup>5)</sup>。

### ・妊娠高血圧腎症685症例の検討

蛋白尿3g/day以上の症例では、死産あるいは新生児死亡の頻度が有意に高くなる<sup>⑥</sup>。

### ・妊娠高血圧腎症やHELLP症候群計453症例の検討

その18.8%に分娩後の母体合併症(感染、血栓症、輸血、DIC、再開腹、子癇の中の1つ以上)が認められたが、合併症発生と関連のある独立したリスク因子として、腹水または肺水腫、血小板数減少、血清尿酸値上昇、血清クレアチニン値上昇とともに5g/day以上の蛋白尿の5つがあげられる<sup>⑦</sup>

## ②蛋白尿の重症度と母児予後との間には関連性はないとする成績

### ・妊娠高血圧腎症209症例の検討

24時間尿中蛋白排泄量が5g未満、5～10g、10g以上の3群に分けて母児の予後を比べたところ、10g以上の群はほかの群と比べて母体の予後にはまったく差がない。一方、10g以上群ではほかの群に比べ分娩週数が早く、児の未熟性に伴う障害発生頻度も高い。しかし、この成績は10g以上の蛋白尿群で早期発症型が多いことを反映したものであり、分娩週数で補正すれば蛋白尿の重症度そのものの児予後に対する関連性はなく、高度蛋白尿はあくまでも妊娠高血圧腎症の早期の重症化の指標にすぎないと考察されている<sup>⑧</sup>。

### ・妊娠32週未満の重症妊娠高血圧腎症66例を保存的に管理した結果

約1/3において、その経過中に尿蛋白が2g/day以上の増加を示したが、蛋白尿増加がないか、2g/day未満の患者と比べ、母児予後にはまったく差がない<sup>⑨</sup>。

### ・多変量解析

preeclampsia妊娠の蛋白尿の程度は、子癇や常位胎盤早期剥離発症との間に関連性を有さない<sup>⑩</sup>。

## ③まとめ

これらの成績を勘案すれば、重症蛋白尿を呈する妊娠高血圧腎症では、軽症蛋白尿例に比べ胎児発育をより慎重に観察すること、そのなかでも特に蛋白尿が高度な症例では母体合併症出現にも注意することを、母児管理上の留意点としてよいと思われる。しかし、血圧が十分にコントロールできている症例では、重症の蛋白尿のみを理由とした妊娠のターミネーションが妥当であるとのエビデンスはない。

## ②高血圧のない蛋白尿症例の管理

高血圧がない軽症蛋白尿例であれば、母児予後は正常妊婦と差がないと考えられる(本ガイドライン「IV 母児予後、ならびに妊娠蛋白尿と浮腫を診断から削除した背景」p.25～を参照のこと)。この場合は

尿蛋白定量とともに、生化学的検査異常や高血圧の出現を定期的にチェックしながら、通常の妊婦健診を続行すればよい。なお、蛋白尿そのものに対する治療手段はない。

分娩後12週以上、軽度であっても蛋白尿が残存する場合は腎疾患を疑い、精査を行う。

血圧が正常であるものの重症の蛋白尿を呈する妊婦については、妊娠継続の可否をどのように決定すべきかのエビデンスはあまりない。高血圧の出現を警戒するほか、蛋白の尿中漏出持続による低アルブミン血症とそれに伴う障害、あるいは腎機能障害に関する厳重に評価しながらの妊婦管理が求められる。さらに、原発性腎疾患の合併をも念頭においた観察、管理も必要である。

## ③妊娠蛋白尿と腎疾患との関連性について

正常血圧で蛋白尿のみ陽性の妊娠蛋白尿患者では、原発性腎疾患有していることが少くない。

Murakamiら<sup>⑪</sup>は、腎疾患の既往歴を有さず、正常血圧でありながら重症蛋白尿(>2g/day)を呈した12名の妊婦のうち10例(83%)が分娩後の腎生検で慢性腎疾患の病理所見を有していたと述べている。また、StettlerとCunningham<sup>⑫</sup>による20年間の臨床成績を後方視的に解析した報告では、腎疾患既往や、尿路感染または脱水など一過性の病変がなく、preeclampsia未発症の状態で500mg/dayを超える蛋白尿を呈した妊婦53名のなかで、産後腎生検がなされた21名の全例に病理学的に腎病変が認められた。これらの成績は、妊娠蛋白尿は産後の長期予後という観点で重要な臨床的意義をもつことを示唆している。

なお、妊娠高血圧腎症においては血尿や赤血球円柱を認めるることはなく、これらが認められる妊婦では原発性腎疾患有を疑う必要がある<sup>⑬</sup>。

## ④低アルブミン血症に伴う障害について

高度蛋白尿が続くと低蛋白血症が進行する。このとき懸念されるることは胸腹水貯留である。胸水貯留は腹水よりも頻度が少ないと考えられるが<sup>⑭</sup>、進行すれば呼吸循環状態に悪影響を与えるため、低蛋白血症妊婦が呼吸困難を訴えるような場合では積極的に胸部X線撮影により検索することが勧められる。

また、低蛋白血症は肺水腫発症要因の1つもあるが、実際の発症例の多くはβ受容体刺激剤使用や心機能障害、あるいは妊娠高血圧腎症や敗血症などの因子を併せもっている<sup>⑮</sup>。したがって、これらの要因をもたない正常血圧妊婦の場合は、高度の低蛋白

血症がみられてもそれだけで肺水腫をきたす可能性は低いと考えられる。

一方、妊娠高血圧腎症症例で低蛋白血症が進行すれば、呼吸状態や咳嗽などの症状に注意し、必要に応じて血中ガス分析や経皮酸素モニターなどにより、肺機能異常の早期発見に努める。

## 5 妊娠高血圧腎症に対する血漿補充療法について

重症妊娠高血圧腎症の血液濃縮や循環血液量減少に対して、積極的なアルブミン製剤やコロイド製剤を中心とした大量輸液(Plasma expansion method)により臓器灌流を回復し、病態を改善しようと試みる治療法が1980年代に盛んに行われた。しかし、これらは一時的な母体循環動態の改善をきたすものの、結局、母児の予後改善に至るとのエビデンスは得られず、しかも、医原性肺水腫の発生が高頻度であるとの報告が多くなされた<sup>16~18)</sup>。したがって、嘔吐、下痢、出血などによる高度の体液喪失や、BUN上昇をきたすほどの高度の乏尿のみられない限り、PIH妊娠に対する血漿量増加を目的とした輸液法の適応はないと考えられる。

## 6 妊娠時の腎機能の評価について

腎糸球体流量(GFR)や腎血漿流量(RPF)は、妊娠性変化により増加するため、軽症の腎障害例や妊娠高血圧腎症病初期でも非妊娠個体の正常域を上回る

のが通常である。したがって、妊婦の血清クレアチニンの正常値は0.4~0.8mg/dlとし、それを上回る場合は腎機能障害と判断すべきと考えられている<sup>19,20)</sup>。本来、蛋白尿そのものが腎機能に直接関連するわけではないが、StettlerとCunningham<sup>12)</sup>の報告では、妊娠高血圧腎症や加重型妊娠高血圧腎症以外で蛋白尿を発現した妊婦33例のうち、58%が妊娠経過中腎機能の低下をきたした。そして、早産やIUGRの頻度は腎機能低下の起らなかった例では正常妊婦と差がなかったが、腎機能が低下した例では早産有意に高率であった。蛋白尿が持続する妊婦においては腎機能の経時的評価が必要といえる。

一方、妊娠高血圧腎症ではGFRやRPFは減少する。これは、血管収縮、血液濃縮による有効循環血漿量低下、および糸球体係締内の内皮細胞の膨化(glomerular endotheliosis)が原因と考えられる<sup>19)</sup>。また、尿酸排泄能の低下が血液濃縮、すなわち病態の重症度と相関し、GFRの変化に先立つとされており、血清尿酸値の変化にも注意が必要である<sup>19,21)</sup>。ただし、原発性腎疾患有さない妊娠高血圧腎症妊婦の腎障害が、分娩前に急性腎不全のレベルに至ることはまれである。

妊娠前の腎機能障害が中等度以上の場合(血清クレアチニン値が1.4~1.7mg/dlを超えるような場合)は、妊娠性のGFR増加をきたすことではなく、妊娠中は常にGFR低下を警戒しなければならない<sup>22,23)</sup>。

(山崎峰夫)

## 文 献

- 1) Paller MS, Connaiere JJ : The kidney and hypertension in pregnancy. Brenner & Rector's the Kidney, 7th ed, Brenner BM, ed. Saunders, Philadelphia, 2004, p1659-95 (レベルIV)
- 2) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-S22 (レベルIV)
- 3) American College of Obstetrics and Gynecology : Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. Practice bulletin No. 33. ACOG, Washington DC, 2002
- 4) 日本妊娠中毒症学会学術委員：重症妊娠中毒症ケースカード調査1-6. 妊娠誌 1998 ; 6 : 155-214 (レベルIII)
- 5) Martin JN Jr, May WL, Magann EF, et al : Early risk assessment of severe preeclampsia : admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1407-14 (レベルIII)
- 6) Al-Mulhim AA, Abu-Heija A, Al-Jamma F, et al : Preeclampsia : maternal risk factors and perinatal outcome. Fetal Diagn Ther 2003 Jul-Aug ; 18(4) : 275-80
- 7) Deruelle P, Coudoux E, Ego A, et al : Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 Mar 1 ; 125(1) : 59-65 (レベルIII)
- 8) Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, et al : Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 264-8 (レベルIII)
- 9) Schiff E, Friedman SA, Kao L, et al : The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996 Nov ; 175(5) : 1313-6 (レベルIII)
- 10) Witlin AG, Saade GR, Mattar F, et al : Risk factors for abruptio placentae and eclampsia : analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1322-9 (レベルIII)
- 11) Murakami S, Saitoh M, Kubo T, et al : Renal diseases in women with severe preeclampsia or gestational proteinuria. Obstet Gynecol 2000 ; 96 : 945-9 (レベルIII)

- 12) Stettler RW, Cunningham FG : Natural history of chronic proteinuria complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 1219-24 (レベルⅢ)
- 13) Gallery ED, Ross M, Gyory AZ : Urinary red blood cell and cast excretion in normal and hypertensive human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 67 (レベルⅢ)
- 14) Haddad B, Barton JR, Livingston JC, et al : HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia : onset at < or = 28.0 weeks' gestation. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 1475-9 (レベルⅢ)
- 15) Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, et al : Acute pulmonary edema in pregnancy. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 511-5 (レベルⅢ)
- 16) Sibai BM, Mabie WC, Harvey CJ, et al : Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia : Analysis of thirty-seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 1174-9 (レベルⅢ)
- 17) Benedetti TJ, Kates R, Williams V : Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 :
- 330-4 (レベルⅢ)
- 18) Lopez-Llera M : Complicated eclampsia : fifteen years' experience in a referral medical center. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 : 28-35 (レベルⅢ)
- 19) Barron WM : Hypertension. Medical disorders during pregnancy, 2nd ed, eds. Barron WM and Lindheimer MD. Mosby, St.Louis, 1995, p1-36 (レベルⅣ)
- 20) Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, et al : Pregnancy in women with kidney disease. Kidney Int 1980 ; 18 : 192-206 (レベルⅣ)
- 21) Acien P, Lloret G, Lloret M : Perinatal morbidity and mortality in pregnancy hypertensive disorders : prognostic value of the clinical and laboratory findings. Int J Gynaecol Obstet 1990 ; 32 : 229-35 (レベルⅢ)
- 22) Hou SH, Grossman SD, Madias NE : Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency. Am J Med 1985 ; 78 : 185-94 (レベルⅢ)
- 23) Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, et al : Chronic renal disease and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990 Aug ; 163(2) : 453-9 (レベルⅢ)

## B 高血圧症(chronic hypertension；本態性、二次性高血圧)合併妊娠

## 1. 高血圧合併妊娠の管理①

CQ 1 高血圧合併妊娠とは？ その高血圧の分類は？

またその周産期リスクとは？

1. PIHの分類には含まれず、妊娠前または妊娠20週以前に140/90mmHg以上の高血圧を認め、分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合をいう。一般的に高血圧症は、一次性高血圧と二次性高血圧に分類できる。一次性高血圧が最も多いか(90%)、二次性高血圧がないか妊娠中、分娩後に精査が必要となる。(グレードA)
2. 高血圧合併妊娠の周産期リスクとして、妊娠高血圧腎症の発症(加重型妊娠高血圧腎症)、常位胎盤早期剥離、SGA児、周産期児死亡率や早産率の増加がある。(グレードB)
3. 上記の周産期リスクは、重症高血圧(160～180/110mmHg以上)では、軽症高血圧に比し高頻度にみられる。また高血圧合併妊娠に併発した加重型妊娠高血圧腎症は、これを併発していない高血圧合併妊娠よりもリスクが高い。(グレードB)

推奨

## 解説

## 1 高血圧合併妊娠の定義と分類

## ①高血圧合併妊娠とは

PIHの分類には含まれず(ただし、主な国際学会では妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症と同様に“Hypertension in pregnancy”に含まれる)、妊娠前または妊娠20週以前に140/90mmHg以上の高血圧を認め、分娩後も12週以降に高血圧が持続する場合をいう。発症頻度は全妊婦の0.5～5%であるが、高齢になるほど増加し、20～29歳で1.9%，30～39歳で5.7%とされ、最近は妊婦の高齢化と肥満の増加に伴い高血圧合併妊娠の頻度(3%)は増加している。

## ②高血圧の分類(一次性、二次性高血圧)

一般的に高血圧症は、一次性高血圧(primary hypertension)と、二次性高血圧(secondary hypertension)に分類できる。一次性高血圧が最も多く(90%)、残りの10%は腎疾患(糸球体腎炎、間質性腎炎、多囊胞腎、腎動脈狭窄)や膠原病に伴う血管病変(SLE、強皮症など)、内分泌疾患(血管病変を伴う糖尿病、褐色細胞腫、甲状腺中毒、クッシング症候群、原発性アルドステロン症)や大動脈縮窄などの二次性高血圧である。

## 2 軽症、重症の診断基準

高血圧合併妊娠の高血圧重症度は報告により異なり、重症を収縮期血圧 $\geq 160\sim 180\text{mmHg}$ 、拡張期血

圧 $\geq 100\sim 110\text{mmHg}$ で示し、軽症(中等度を含む)を収縮期血圧 $\leq 160\sim 180\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $\leq 100\sim 110\text{mmHg}$ で示すように重症、軽症の診断にはかなりの幅がある。

なおこれらは非妊娠の分類であるESH/ESC 2007年(欧洲)<sup>1)</sup>の軽症、中等症、重症(わが国のJSH 2004年と同じ)、あるいはJNC7(米国)のStage IとStage IIのいずれかに準拠している。こうした違いが妊娠時高血圧管理をより煩雑にしている。

なお多くの文献では“Hypertension in pregnancy”(わが国の分類とは異なり高血圧合併妊娠<chronic hypertension>も含んでいる)に関する血圧重症度の分類が必ずしも160/110mmHg以上の血圧を重症とせず、非妊娠成人の分類を用いた検討が多い。

例えば、Sibaiら(2002年)<sup>2)</sup>は、妊娠中の高血圧症を、軽症と重症に分類し、高血圧症における重症基準は180/110mmHg以上としている(なお、Sibaiは2000年の報告では160/110mmHg以上としている<sup>3)</sup>)。

一般的には、妊娠高血圧腎症の管理について高血圧症における重症高血圧を160/110mmHg以上と定義する場合が多いが、UKでは170/110mmHg以上を重症としている<sup>4)</sup>。

高血圧合併妊娠における重症高血圧の定義で、収縮期血圧については報告者に一定の意見の統一はないが、拡張期血圧についてはコロトコフV音にて110mmHg以上を重症とする意見の統一がみられる(軽症：90～99mmHg、中等症：100～109mmHg、重症： $\geq 110\text{mmHg}$ ：JNC)。

高血圧合併妊娠における重症高血圧の定義は一定ではない。

BP $\geq$ 160/110mmHg(Vigil-De GP, 2004年), BP $\geq$ 170/110mmHg(Sibai, 1986年)<sup>5)</sup>, BP $\geq$ 160/105mmHg (Gifford RW : National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood pressure in Pregnancy, 2000年)<sup>6)</sup>, などがある。

内科領域におけるBHS-IV<sup>7)</sup>, JNC-VI<sup>8)</sup>のガイドラインにおける高血圧重症度分類は表1, 2のごとくである。またJSH2009の高血圧基準を表3に、血圧値の分類を表4に示す。

高血圧合併妊娠の重症高血圧の診断は、拡張期血圧は110mmHg以上と意見の一一致がみられるが、収縮期血圧については一定の統一した意見がない。報告者によつて収縮期血圧160~180mmHgまで幅がみられる。

収縮期血圧は拡張期血圧に比し、日内変動や精神的な影響、運動などに影響を受けやすく変動の幅も大きい。したがつて、高血圧合併妊娠について、エビデンスに基づく重症高血圧の定義はできないが、臨床管理上、160~180/110mmHgとして収縮期血圧に幅をもたせる。

臓器障害を伴わない高血圧合併妊娠症例で、加重型妊娠高血圧腎症を併発していない場合は、日内変動や家庭血圧でも180/110mmHg以上が持続的にみられる場合は、降圧治療を含めた積極的な対応を考慮することが望ましい。

▶表1 BHS-IV(2004年)の重症度分類(JSH 2004)<sup>9)</sup>

Blood pressure	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Optimal	<120	<80
Normal	<130	<85
High normal	130~139	85~89
Hypertension		
Grade 1 (mild)	140~159	90~99
Grade 2 (moderate)	160~179	100~109
Grade 3 (severe)	≥180	≥110
Isolated Systolic HTN		
Grade 1	140~159	<90
Grade 2	≥160	≥90

▶表2 JNC-VI(2004年)の重症度分類

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
Normal	<120	and <80
Prehypertension	120~139	or 80~89
Hypertension		
Stage I	140~159	or 90~99
Stage II	≥160	or ≥100

### 3 周産期における母児のリスク

高血圧合併妊娠における主な周産期リスクは、妊娠高血圧腎症の発症、すなわち加重型妊娠高血圧腎症、常位胎盤早期剥離、SGA児、周産期児死亡率や早産率の増加があげられる(表5)<sup>2)</sup>。

- 1) 高血圧合併妊婦における加重型妊娠高血圧腎症の発症率は、高血圧の重症度、妊娠高血圧腎症の定義によっても異なるが、軽症例では4.8~15.6%, 重症例では28.2~52%とされ、高血圧の既往が4年以上経過しているものとそうでないもの(31% vs 22%), 前回妊娠高血圧腎症例と正常例(32% vs 23%), 拡張期血圧が100~110mmHgのものは100mHg以下のものに比べ(42% vs 24%)それぞれ増加するとされている<sup>10)</sup>。
- 2) 常位胎盤早期剥離の発生頻度は高血圧合併妊婦では全体として1.5%と報告しているが、高血圧の程度によっても異なり、軽症の場合は1.5~2%程度、重症では2.3~9.5%に増加するとされるが、加重型妊娠高血圧腎症を併発するとその頻度はさらに増加(3% vs 1%)するとしている<sup>11)</sup>。

また、2007年、Ananthらの報告では<sup>12)</sup>米国での

▶表3 異なる測定法における高血圧基準(JSH2009より)

	収縮期血圧	拡張期血圧
診察室血圧	140	90
家庭血圧	135	85
自由行動下血圧		
24時間	130	80
昼間	135	85
夜間	120	70

(mmHg)

▶表4 成人における血圧値の分類(JSH2009より)

分類	収縮期血圧	拡張期血圧	
至適血圧	<120	かつ	<80
正常血圧	<130	かつ	<85
正常高値血圧	130~139	または	85~89
I 度高血圧	140~159	または	90~99
II 度高血圧	160~179	または	100~109
III 度高血圧	≥180	または	≥110
(孤立性) 収縮期高血圧	≥140	かつ	<90

(mmHg)

▶表5 高血圧合併妊婦の予後

	軽症	重症
加重型妊娠高血圧腎症	10~25%	50%
常位胎盤早期剥離	0.7~1.5%	5~10%
早産	12~34%	62~70%
胎児発育抑制	8~16%	31~40%

(Sibai, 2002年)

1995～2002年の221,090例の单胎症例の検討では、1,000例当たり7.3例の高血圧症がみられ、高血圧症を伴わない場合の胎盤早期剥離は1,000例当たり5.8例であったが、高血圧症を伴う場合は15.6例で相対危険度は2.4(95%CI；2.3～2.5)であったと報告している。

さらに、正常血圧母体の正常発育胎児症例に比較して、高血圧症例にFGR(子宮内胎児発育不全)を伴う場合の胎盤早期剥離併発の相対危険度は3.8(95%CI；3.6～4.1)、高血圧合併症例にPIHを併発した場合の胎盤早期剥離併発の相対危険度は7.7(95%CI；6.6～8.9)であった。

結論として高血圧症と胎盤早期剥離との関連は強く、胎盤虚血を示す病態(PIHやFGR)はこれに関与していると報告している。また、高血圧症にLGAを伴う場合は胎盤早期剥離との関連は乏しいが、正期まで妊娠が継続した加重型妊娠高血圧腎症、特に高血圧症にLGAを伴うPIHを併発していた場合は、胎盤早期剥離の危険が有意に増加すると報告している。

③児への影響として周産期児死亡率、早産率、SGA児の増加があるが、高血圧合併妊娠では周産期児死亡率が2～4倍に増加し、正常群(12/1,000)に比較して45/1,000に増加すると報告されている<sup>13)</sup>。

早産率、SGA児の増加は高血圧の重症度により差があり、重症と軽症では早産率は62% vs 16%，SGA児は31% vs 11%と、ともに重症例で増加した。

加重型妊娠高血圧腎症を併発した群ではない群に比べてその頻度は増加し、早産率は56% vs 25%，IVHは3% vs 1%，周産期死亡率は8% vs 4%となる。

また、妊娠初期(13～26週)からの蛋白尿の合併も独立した危険因子とされ、早産率(53% vs 31%)、SGA児(23% vs 10%)、IVH(4% vs 1%)いずれも増加する(Sibai)<sup>11)</sup>。

## 4 高リスクと低リスクの分類

高血圧合併妊娠の母児予後は血圧重症度、標的臓器障害の有無などにより異なる。

降圧管理の目的は周産期合併症(加重型妊娠高血圧腎症、胎盤早期剥離など)の減少と母体脳血管障害、頭蓋内出血の防止であるが、リスクの違いにより低リスク群と高リスク群に分けられ、それぞれの管理方針が決められる(Sibai, 2000年, 2002年)。

### ①低リスク

妊娠20週以前の血圧が140～179/90～109mmHgでほかに臓器障害を認めないものを低リスク群としているが、これらに対する降圧剤治療の有効性については否定的な成績が多い。ただし高血圧の悪化を防止することは示されている<sup>14)</sup>。

軽症の臓器障害のない本態性高血圧合併妊娠症例で

は、妊娠という短期間では心血管合併症を併発していく危険はほとんどないと報告されている。また降圧治療の有無にかかわらず、母体の心血管病変や腎合併症はほとんど発生しないと報告されている<sup>15,16)</sup>。低リスク症例の高血圧に対し短期間の降圧治療が有益であったとする強い証拠は示されていない。

したがって軽症の本態性高血圧で臓器障害がない症例は低リスクと分類でき、降圧薬を使用せず、生活食事指導を行い管理することも可能である<sup>1)</sup>(Sibai, 2002年, 2000年)。

### ②高リスク

妊娠20週以前の血圧が、160～180/110mmHg以上の重症、あるいはそれ以下の軽症(140～160/90～110mmHg)でも臓器障害や種々の合併症(腎機能不全 sCr > 1.4mg/dl, 糖尿病, 膜原病, 心筋症, 大動脈狭窄, 左室肥大)や既往症をもつ場合には、加重型妊娠高血圧腎症、常位胎盤早期剥離、SGA児、早産率が増加するため高リスク群と考えられている(Sibai, 2002年, 2000年)。

さらにこのような高リスク症例では、肺水腫、高血圧性脳症、網膜症、脳内出血、急性腎不全などの重篤な母体合併症の危険が高くなり、胎児、新生児の予後不良因子ともなるので積極的治療が望まれる。

したがってこれら高リスク群ではこれらの臓器障害の程度を心電図、心エコー、眼底検査、腎の超音波検査・機能検査などを行い、左室肥大、腎機能障害の有無に注意し分娩に備えるとともに、高血圧による母体の頭蓋内出血の防止や、すでに存在する臓器障害の防止の目的で薬物療法が必要となる<sup>1)</sup>(Sibai, 2002年, 2000年)。

### ③低リスク群と高リスク群の管理

軽症(JNC-VII Stage I)の本態性高血圧で臓器障害がない症例は低リスクと分類でき、降圧薬は使用せず、生活食事指導のみとする。

ハイリスク群とは重症レベルの血圧になる場合や妊娠高血圧腎症を併発する場合であるが、降圧薬の使用の有無にかかわらず最初に受診したときの血圧を基準とする。

▶表6 ハイリスク群

重症高血圧(妊娠20週以前)	
sBP ≥ 160mmHg and/or dBP ≥ 110mmHg	(Sibai, 2000年)
sBP ≥ 180mmHg and/or dBP ≥ 110mmHg	(Sibai, 2002年)
軽症高血圧(妊娠20週以前)で臓器障害を伴うもの	
1. 周産期児死亡の既往	6. 糖尿病(class R/F)
2. 妊娠高血圧腎症の既往	7. 心拡大、左心室肥大
3. 母体高齢(>40歳)	8. 膜原病
4. 高血圧の持続期間(>4年)	9. 抗リン脂質抗体症候群
5. 腎臟疾患(クレアチニン>1.4mg/dl)	10. 網膜症

すなわち、降圧薬を使用していても軽症高血圧ならば低リスクと分類される。妊娠後は降圧薬を中止して厳重に血圧を監視する。血圧が160/110mHg以下の軽症とそれ以上の重症では母児の予後(妊娠高血圧腎症の併発、常位胎盤早期剥離、早産、SGA児、帝王

切開率の増加、母体の頭蓋内出血など)が異なることからローリスク、ハイリスク群に分けられ、ハイリスク群に対しては薬物治療を含めた積極的な治療が必要とされている(表6)。

(三宅良明、中本 收)

## 文 献

- 1) Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen L, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgozoglu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology(ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes(EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative(EUSI); Society of Behavioural Medicine(ISBM); European Society of Hypertension (ESH); WONCA Europe (European Society of General Practice/Family Medicine); European Heart Network(EHN); European Atherosclerosis Society (EAS): European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007 Sep; 14 (Suppl 2) : S1-113 (レベル I)
- 2) Sibai BM : Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002 Aug; 100(2) : 369-77 (レベル IV)
- 3) Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J : Management of mild chronic hypertension during pregnancy : a review. Obstet Gynecol 2000 Nov; 96(5 Pt 2) : 849-60 (レベル III)
- 4) Sibai BM : Diagnosis and management of chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 1991 ; 78 : 451-61 (レベル III)
- 5) Sibai BM, Anderson GD : Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. Obstet Gynecol 1986 Apr; 67(4) : 517-2 (レベル III)
- 6) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 Jul; 183(1) : S1-S22 (レベル I)
- 7) Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, Thom SM : BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004(BHSIV) : summary. BMJ 2004 Mar; 328(7440) : 634-40 (レベル I)
- 8) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ : National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure ; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure : the JNC 7 report. JAMA 2003 May 21; 289 (19) : 2560-72. Epub 2003 May 14 (レベル I)
- 9) Japanese Society of Hypertension : Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2004). Hypertens Res 2006 Aug; 29 (Suppl) : S1-105 (レベル I)
- 10) Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al : Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Eng J Med 1998 ; 339 : 667-71 (レベル III)
- 11) Sibai BM, Anderson GD : Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. Obstet Gynecol 1986 ; 67 : 517-22 (レベル IV)
- 12) Ananth CV, Peltier MR, Kinzler WL, Smulian JC, Vintzileos AM : Chronic hypertension and risk of placental abruption : is the association modified by ischemic placental disease? Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 273. e1-7 (レベル II)
- 13) Rey E, Couturier A : The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 410-6 (レベル III)
- 14) Magee LA, Ornstein MP, vonDadelszen P : Management of hypertension in pregnancy. BMG 1999 ; 318 : 1332-6 (レベル IV)
- 15) Ferrer RL, Sibai BM, Murlow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J : Management of mild chronic hypertension during pregnancy : A review. Obstet Gynecol 2000 ; 96 : 849-60 (レベル IV)
- 16) Umans JG, Lindheimer MD : Antihypertensive treatment. Chesley's hypertensive disorders in pregnancy, 2nd ed, Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds. Norwalk, CT : Appleton and Lange, 1998, p581-604 (レベル IV)

## 1. 高血圧合併妊娠の管理②

### CQ 2 高血圧合併妊娠の降圧薬開始血圧値と降圧目標値は？ また降圧薬投与の意義、および投与薬剤は？

推奨

1. 降圧療法開始の判断は血圧の重症度、臓器障害の合併の有無によって異なる。
  - ・軽症高血圧(血圧140～160/90～110mmHg)で臓器障害のない一次性高血圧は経過観察してもよい。(グレードB)
  - ・重症高血圧症例(160～180/110mmHg以上)では降圧薬投与を考慮し、軽症高血圧を降圧目標とする。(グレードB)
  - ・臓器障害のある高血圧合併妊娠の場合は、重症高血圧および軽症高血圧でも降圧薬投与を考慮し、140/90mmHg未満(110～140/80～90mmHg)を降圧目標とする。(グレードB)
2. 妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択はmethyldopaが推奨される。
  - ・妊娠中期以降または第二選択薬としては $\alpha\beta$ -blocker, Ca拮抗薬を考慮してもよいが、nicardipine注以外は添付文書上妊婦禁忌であり、十分な説明と同意が必要である。ただし、ACE阻害薬、ARBは妊婦禁忌であるとともに胎児リスクの観点から妊娠中の投与は推奨できない。(グレードB)

### 解 説

薬物治療は重症高血圧、または軽症高血圧（臓器障害や合併症を有するもの、二次性高血圧）が対象であり、重症高血圧で臓器障害のない場合、目標血圧値は140～150/90～100mmHg、臓器障害のある場合は110～140/80～90mmHg程度とする。また軽症高血圧で、臓器障害のある場合も140/90mmHg未満(110～140/80～90mmHg)を目標とする<sup>1～3)</sup>。

ただし、胎盤循環には自己調節能がないため、過度の血圧低下で胎盤血流の低下をきたすので注意が必要となる。非妊娠時の個体に長期間の血圧コントロールを行うことにより、脳卒中や心血管病変の罹患率や死亡率を有意に減少させることができると報告されているが、軽症から中等症高血圧症例では、少なくとも5年以上の治療によってその有効性が示される<sup>4)</sup>。しかしながら妊娠期間は、それに比べ短期間であり、母体への降圧治療が母に好影響をもたらすかどうかについては、降圧薬の母児への危険も考慮しながら決定する必要がある。

#### 1 降圧薬投与の意義（表1）

##### ① 軽症（または中等症）高血圧症例（報告によって異なり、140～159または140～169/90～109mmHgの症例）

・軽症（または中等症）高血圧に標的臓器障害を伴わない症例  
降圧薬投与により加重型妊娠高血圧腎症、胎盤早

期剥離の減少や、母児の予後を改善させることはない。むしろ児体重を減少させる可能性がある。軽症～中等症には妊娠初期の胎児催奇形性、生理的血圧低下を考慮し薬剤投与は慎重であるべきである。ただし、重症化への進行を緩徐とする報告がある<sup>5,6)</sup>。

すなわち、meta-analysesによる検討では軽症～中等症の臓器障害のない高血圧妊婦Stage I, II (JNC-VII)に対する降圧薬治療により、むしろ児体重は低下する(-145g/MAP10mmHg)とされ<sup>7)</sup>、この減少は高血圧の種類、降圧薬、治療期間に関係なく存在するとされている。さらに、軽症～中等症での各種薬物治療の成績では無治療群/methyldopa/labetalol投与群別に妊娠6～13週から投与した場合、加重型妊娠高血圧腎症ならびに胎盤早期剥離の発症率はそれぞれ15.6%/18.4%/16.3%，および2.2%/1.1%/2.3%と3群間に有意の差を認めておらず<sup>8)</sup>、Ca拮抗薬(nifedipine)の治療群(145名)/非治療群(138名)の検討でも妊娠予後、妊娠高血圧腎症の発症率には有意差を認めていない<sup>9)</sup>。

さらに周産期児予後について無治療群(90名)/methyldopa(88名)/labetalol投与群(86名)について検討した結果、早産率は10.0%/12.5%/11%，SGAは8.9%/6.8%/8.1%，周産期児死亡率は1.1%/1.1%/1.2%といずれも同程度であったと報告されている(Sibai, 1990年)。

また、平均15.9週から軽症高血圧妊婦にatenolol投与群(5名)/非投与群(14名)について比較したところ、投与群では、むしろ児体重の減少(2,620g vs 3,530g)，

▶表1 降圧薬の種類と投与量

1. 経口持続投与の場合：160～170/90～110mmHg			
	投与量	最大投与量	副作用
<b>第一選択薬</b>			
methyldopa	750～2,000mg/day	2,000mg/day	肝障害、傾眠、発熱、起立性低血圧、貧血
labetalol MgSO <sub>4</sub>	200～1,200mg/day 初回4g/10～15min 投与後1～2g/hr 持続投与40g/day	2,400mg/day	(本邦妊婦禁忌)
<b>第二選択薬</b>			
hydralazine	30～200mg/day	300mg/day	新生児血小板減少、胎児徐脈、母体頻脈、頭痛、顔面紅潮
Ca-blocker	30～120mg/day 長時間作用型のもの	180mg/day	(本邦妊婦禁忌) MgSO <sub>4</sub> との併用は相乗効果あり 頭痛、顔面紅潮、頻脈
2. 急性静脈投与の場合：170/110mmHg以上			
hydralazine	5mg iv その後5～10mg/20～30min 持続投与0.5～10mg/hr		
Ca-blocker nifedipine (Adalat) nicardipine (peridipine)	5～10mg舌下、10～20mg/3～6hr (本邦妊婦禁忌) 0.5～1.0 μg/kg/min (40～300mg/day) 生食100ml+Nicardipine10mg (100 μg/ml)を輸液ポンプにて注入		

SGAの増加(67% vs 0%)、胎盤重量の減少を認めている<sup>10)</sup>。

以上のように、軽症～中等症の臓器障害のない高血圧妊婦には母児に対する降圧薬治療による有効性が確認できないため、妊娠初期に降圧薬治療がされている場合には胎児への影響および妊娠経過に伴う血圧の生理的低下(妊娠初期から中期にかけて下降し、以降分娩発来に向けて上昇するが、正常妊婦に比べ高血圧合併妊婦の血圧下降度が大きい<sup>11)</sup>)を考慮し、いったん薬物投与を中止し、または減量し、様子観察とする。

この背景に降圧薬の投与を中止または減量した場合でも妊娠高血圧腎症の発症率、胎盤早期剥離、周産期死亡率には影響ないこと<sup>12)</sup>、軽症高血圧合併妊娠におけるmeta-analysesでも降圧薬治療により重症化は減少しても周産期児死亡率の改善にはつながらないとされている<sup>13)</sup>。しかし、妊娠中期に向けて低下しない症例もあり、これらには降圧薬投与を必要とする<sup>14)</sup>。

#### ・軽症高血圧に臓器障害を伴う症例

高血圧症に既存の腎疾患、糖尿病、心疾患のような危険因子が合併した場合の降圧治療に関する臨床試験は行われていない。しかしながら、腎疾患や血管病変を有する糖尿病、左室機能不全を有する妊婦で、軽症から中等症の高血圧を治療していなかった場合、臓器障害が悪化すると、後方視的または観察的研究が行わ

れ報告されている。そのためこれらの臓器障害を有する症例では、軽症高血圧でも積極的な降圧治療を行うことで、短期的、長期的な心血管合併症を減少させることができるという研究者もいる<sup>15,16)</sup>。

#### ②重症高血圧症(≥160～180/110mmHg)の症例

重症高血圧症例については、降圧治療が有効であるとするplacebo-controlled trialは、重症高血圧を放置する潜在的な危険が危惧されるため行われていない。しかし、母体の心、腎、脳血管障害の防止と血圧のさらなる重症化を防止し、妊娠期間の延長を期待できる<sup>17)</sup>。

また二次性高血圧である腎疾患、血管病変を伴う糖尿病、血管病変を伴う自己免疫疾患、心筋症などの臓器障害を伴う高血圧症や、170～180/110mmHg以上の重症高血圧など高リスク症例では妊娠初期からの降圧薬治療を考慮する。血圧コントロール不良の場合には母体合併症(肺水腫、高血圧性脳症、網膜症、頭蓋内出血、急性腎不全)を伴いやすい<sup>18)</sup>。

しかし、重症加重型妊娠高血圧腎症例では循環血液量が減少しており、少量の降圧薬にて胎盤循環が障害されやすく感受性が高まっているため、降圧薬投与に際し注意が必要である。また降圧薬による血圧の調節は母体脳血管障害、頭蓋内出血など合併症を減少させ、妊娠を継続(待機治療)させることがで

きるが、病態の進行を止めることはできない。

加重型妊娠高血圧腎症や胎盤早期剥離発症を減少させるかどうかについての証明はない<sup>19)</sup>。

## 2 降圧薬

降圧薬の選択は主に胎児への安全性を優先して決定される。そして子宮胎盤血流量や胎児循環動態への影響が少なく、胎児期に曝露された児の長期follow up(7.5年)から副作用の少ないmethyldopaが第一選択となる<sup>20,21)</sup>。

160～180/110mmHg以上の重症高血圧の場合、入院管理のうえ、持続経口投与の場合にはMethyldopa, Labetalol(妊娠禁忌薬), Ca拮抗薬(妊娠禁忌薬)が選択される。

180/120mmHg以上の場合は緊急避難的に入院管理下にてhydralazine経静脈投与, nicardipine持続点滴などの降圧治療が必要になる。

またBMIの増加自体が高血圧や妊娠高血圧腎症の発症増加につながるため、母体体重管理や食事療法も重要である。そして母児の合併症(加重型妊娠高血圧腎症, FGR), あるいは治療抵抗性の高血圧を認める場合には入院管理が必要となる。

利尿剤は妊娠前から服用している場合、塩分感受

性高血圧や左室肥大を伴う症例には有効であるが、すでに子宮胎盤血流量の減少している妊娠高血圧腎症発症例やFGRを伴う場合は禁忌である<sup>22)</sup>。

## 3 妊娠初期から投与された降圧剤の胎児リスク

妊娠初期投与の各種降圧薬による胎児への影響についてはMichigan Medicaid Surveillance Programに報告されており、胎児異常、奇形の発生頻度はβ-blocker(atenolol)では11.4%, αβ-blocker(labetalo)で13.8%, Ca拮抗薬であるnifedipine/diltiazem/verapamilではそれぞれ5%/14.8%/1.3%とされている。

ACE阻害薬、ARBはFGR, 羊水過少、先天奇形、新生児腎不全(ACEI/ARB fetopathy<sup>23)</sup>: 胎児の腎形成にRAA系が不可欠)、新生児死亡の原因となるので禁忌であり、妊娠成立時期からの中止が必要となる<sup>24)</sup>。高血圧合併妊娠に対する妊娠高血圧腎症の発症予防に対する低用量アスピリン療法の効果についてはCaritis Sらの報告<sup>25)</sup>によると、774名を対象に13～26週から60mg/dayを投与したところ、妊娠高血圧腎症の発症(26% vs 25%), FGR, 周産期死亡率、早期剥離、分娩後出血やIVH発症には有意の効果が認められなかったとしている。しかし、高血圧に対し効果を示す報告もある<sup>26)</sup>。

(三宅良明、中本 收)

## 文 献

- 1) Sibai BM : Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 369-77 (レベルⅢ)
- 2) Brown MA, Hauge WH, Higgins J, et al : The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust NZJ Obstet Gynecol 2000 ; 40 : 139-55 (レベルⅢ)
- 3) Sibai BM : Chronic hypertension in pregnancy. Current therapy in Obstet and Gynecol, Quilligan & Zuspan 5th ed, 2000, p256-612 (レベルⅢ)
- 4) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 2413-46 (レベルⅣ)
- 5) Magee LA, Ornstein MP, et al : Management hypertension of pregnancy. BMJ 1999 ; 318 : 1332-6 (レベルⅣ)
- 6) Magee LA, Duley L, et al : Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Sys Rev 2001 ; 4 : CD002863 (レベルⅠ)
- 7) von Dadelszen P, et al : Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension : A meta-analysis. Lancet 2000 ; 355 : 87-92 (レベルⅠ)
- 8) Sibai BM, Mabie WC, Shamsa F, et al : A comparison of no medication versus methyldopa or labetalol in chronic hypertension during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 960-6 (レベルⅢ)
- 9) Gruppo di Studio Ipertensione in Gravidanza : Nifedipine versus expectant management in mild to moderate hypertension in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1998 ; 105 : 7187-22 (レベルⅢ)
- 10) Butters L, Kennedy S, Rubin PC : Atenolol in essential hypertension during pregnancy. BMJ 1990 ; 301 : 587-9 (レベルⅢ)
- 11) 三宅良明：妊娠中毒症 - 高血圧。新女性医学大系24, 中山書店, 東京, 2001, p137-52 (レベルⅢ)
- 12) Rey E, Couturier A : The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 410-6 (レベルⅣ)
- 13) Magee LA, Ornstein MP, et al : Fortnightly review : Management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999 ; 318 : 1332-6 (レベルⅣ)
- 14) Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD : Pregnancy outcome in 211 patients with mild hypertension. Obstet Gynecol 1983 ; 61 : 571-6 (レベルⅢ)
- 15) Jones DC, Hayslett JP : Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 1996 ; 335 : 226-32 (レベルⅢ)
- 16) Easterling TR, Carr DB, Brateng D, Diederichs C, Schumucker B : Treatment of hypertension in pregnancy : Effect of atenolol on maternal disease, preterm delivery and fetal growth. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 427-33 (レベルⅢ)
- 17) Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institute of Health. NIH publication No 00-3029, 2000
- 18) Jones DC, Hayslett JP : Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 1996 ; 335 : 226-32 (レベルⅢ)
- 19) McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble G : Perinatal morbidity in chronic hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 123-9 (レベルⅢ)
- 20) ACOG Practice Bulletin : Chronic hypertension in

- pregnancy, ACOG Committee on Practice Bulletin. Obstet Gynecol 2001; 98: 177-85 (レベルIV)
- 21) Sibai BM: Treatment of hypertension in pregnant women. N Eng J Med 1996; 335: 257-65 (レベルIV)
  - 22) National high blood pressure education program working group report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 1691-712 (レベルIV)
  - 23) Laube GF, Kemper MJ, Schubiger G, Neuhaus TJ: Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007 Sep; 92(5): F402-3, Epub 2007 Feb 6
  - 24) Rosa FW, Bosco FA, et al: Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. Obstet Gynecol 1989; 74: 371-4 (レベルIII)
  - 25) Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer M, Klebanoff M, Thom E, et al: Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal fetal medicine units. N Eng J Med 1998; 338: 701-5 (レベルIV)
  - 26) Duley L, Henderson-Smart D, Knight M, et al: Antiplatelet agents for preventing preeclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD004659

## 1. 高血圧合併妊娠の管理③

### CQ 3 妊娠前から降圧薬を服用している高血圧合併妊婦の対応は？

推薦

1. 妊娠前から降圧薬を内服している場合は妊娠中も同様の薬剤を内服してもよい。ただし、ACE阻害薬(ACEI), A-II受容体拮抗薬ARB)やアテノロールなどのβブロッカーは除く。(グレードB)
2. 軽症高血圧合併妊娠であれば、妊娠初期から中期ごろまで生理的血圧低下を期待して妊娠初期に降圧薬を減量、または中止してもよい。しかしあくまでも血圧低下を示さない症例もあり、厳重な管理が必要である。(グレードB)
3. 重症高血圧合併妊娠は加重型妊娠高血圧腎症、胎児発育遅延、胎盤早期剥離のハイリスク群であるため、妊娠初期からの降圧薬による適切な血圧コントロールの重要性について説明し同意を求めて理解を得る必要がある。(グレードB)

### 解説

#### 1 妊娠前の降圧薬投与妊婦の取り扱い

非妊娠成人では薬物による血圧調節は腎障害、糖尿病、左室肥大など個々の臓器障害ごとに応じて対応するが、妊婦では原則として妊娠前から服用している薬剤(ただし、ACE阻害薬(ACEI), A-II受容体拮抗薬ARB), アテノロールなどβブロッカーは除く)を妊娠中もそのまま経口投与する。

高血圧合併妊娠における血圧変動は、正常妊娠<sup>1)</sup>と同じく妊娠初期<sup>2,3)</sup>から中期にかけて低下し、以後分娩発来に向かって上昇する。したがって、臓器障害のない軽症高血圧合併妊娠では、こうした血圧下降を期待して、

妊娠初期からの降圧薬投与を控えることも可能である。しかし、血圧下降がみられない場合もあり、しかもこれらは重症化しやすい(Sibai, 1983年)。

高血圧合併妊娠では、妊娠前からの血圧調節と鑑別診断が重要であるが、妊娠前から重症高血圧、降圧剤を服用しても高血圧が持続する場合(治療抵抗性)，あるいは前回妊娠時に予後不良であった症例では加重型妊娠高血圧腎症(50~75%)、胎児発育不全(25~40%)、胎盤早期剥離(10~20%)を発症しやすいハイリスク群であるため、妊娠前からのカウンセリングや妊娠前、あるいは妊娠初期からの降圧薬投与による適切な血圧コントロールの重要性について説明と同意を求めておく必要がある。

(三宅良明、中本 收)

### 文 献

- 1) Rey E, Couturier A: The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 410-6 (レベルIII)
- 2) McGillivray I, Rose GA, Rowe B: Blood pressure survey

- in pregnancy. Cli Sci 1969; 37: 395-407 (レベルIII)
- 3) 日高敦夫: 妊娠中毒症—その病態論的アプローチ—母児循環動態に関する基礎的臨床的研究. 日産婦誌 1988; 40: 1010-20 (レベルIII)

## B 高血圧症(chronic hypertension；本態性、二次性高血圧)合併妊娠

## 2. 加重型妊娠高血圧腎症の管理①

## CQ 1 白衣高血圧の診断と管理は？

推奨

- 白衣高血圧症による高血圧の過大評価や過剰治療を避け、さらに妊娠高血圧腎症の早期発見のため、家庭血圧測定が推奨される。(グレードB)
- 白衣高血圧妊婦は真の高血圧合併妊婦に比べ、予後も良好である。(グレードB)

## 解説

白衣高血圧は高血圧の過大評価、過剰治療の原因となる。また、真の高血圧合併妊娠に比べ妊娠高血圧腎症の発症率も低く、予後も良好である<sup>1,2)</sup>。一方、高血圧(重症)合併妊娠では降圧薬治療により母体脳血管障害の防止や加重型妊娠高血圧腎症の発症予防を目的として、可及的早期に降圧治療を必要とする。そのため白衣高血圧をこれらの高血圧病態を種々の血圧測定法を駆使して鑑別しておく必要がある。

血圧評価法には、外来隨時血圧 (conventional blood pressure monitoring ; CBPM)、家庭血圧測定 (Self blood pressure monitoring ; SBPM、またはhome blood pressure ; HBP)、自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring ; ABPM) があるが、まずは外来隨時血圧にてスクリーニングを行い、SBPMもしくはABPMで鑑別診断、確定診断を行う。

妊娠20週以前の外来隨時血圧 (CBPM) が

$>140/90\text{mmHg}$ の軽症高血圧症例では白衣高血圧が高頻度にみられる。

具体的な診断法として妊娠20週以前の外来隨時血圧値(できれば3回測定し、その平均値をとる)が高血圧( $>140/90\text{mmHg}$ )を連続して2回以上示す場合には、ABPMの昼間平均血圧値または家庭血圧測定を1～2週間記録させ来院時の隨時血圧と比較する。

ABPMの昼間平均血圧が正常(非妊婦の場合： $<135/85\text{mmHg}$ )の場合、あるいは家庭血圧が正常(非妊婦の場合、広義： $135/85\text{mmHg}$ 、狭義： $<125/80\text{mmHg}$ )であれば白衣高血圧とする。

一方、ABPMの昼間平均血圧値や家庭血圧値が $\geq135/85\text{mmHg}$ の場合、真の高血圧、すなわち高血圧合併妊娠と診断する。

外来血圧が重症( $\geq160/110\text{mmHg}$ )の場合には降圧治療が必要となる。ただし、現在妊娠時におけるこれら血圧基準値は設定されていないため、非妊婦の基準値で対応している。  
(三宅良明、中本 收)

## 文 献

- Brown MA, Mangos G, Davis G, Homer C : The natural history of white coat hypertension during pregnancy. BJOG 2005 May ; 112(5) : 601-6 (レベルIII)
- Brown MA, Robinson A, Jones M : The white coat

effect in hypertensive pregnancy : much ado about nothing? Br J Obstet Gynaecol 1999 May ; 106(5) : 474-80 (レベルIII)

## 2. 加重型妊娠高血圧腎症の管理②

### CQ 2 加重型妊娠高血圧腎症の早期発見、診断は？

推奨

1. 高血圧合併妊娠が妊娠22～24週における子宮動脈の血流波形(diastolic notch)，突然の血圧上昇や蛋白尿の出現，血清クレアチニン値や尿酸値増加，血小板減少，肝機能障害，胎児発育遅延などが参考となる。(グレードB)
2. 血圧上昇に頭痛，眼瞼，右上腹部痛，心窩部痛などが認められたら，加重型妊娠高血圧腎症を疑い，入院管理下での精査が必要となる。(グレードB)

### 解説

生理的ならびに生化学的マーカーの両者を組み合わせて，可及的早期に妊娠高血圧腎症を予知することが重要である。

生理的マーカーとして妊娠22～24週における子宮動脈の血流波形，生化学的マーカーとしてはangiogenic factorの異常(sFLT1の増加，free VEGFやfree PLGFの低下，sFLT1/PLGF比の増加)，凝固系異常(血小板減少)，血清クレアチニン値や尿酸値の増加，GOT，GPT上昇，炎症反応(CRP)，蛋白尿，また臨床所見として中枢神経症状(頭痛，視野障害，精神異常)，消化器症状(嘔気，嘔吐，上腹部痛)，呼吸器症状(呼吸困難，胸部痛)などに注意する。

加重型妊娠高血圧腎症の発症誘因リスク因子として高血圧合併妊娠(25%)，前回妊娠時30週以前に妊娠高血圧腎症を発症している場合(40%)，経産婦(特に夫が異なる場合)，重症型( $\geq 160/110\text{mmHg}$ )

があげられる。

わが国の加重型妊娠高血圧腎症の診断は，

- 1) 妊娠20週以前に蛋白尿を伴わない高血圧妊娠が新たに蛋白尿( $300\text{mg/day}, >2\text{g/day}$ )を発現した場合
- 2) 妊娠20週以前に蛋白尿を伴った高血圧妊娠が，そのいずれか，または両所見が増悪をきたし重症化( $\geq 180/110\text{mmHg}$ )した場合
- 3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前，あるいは妊娠20週までに存在し，妊娠20週以降に高血圧が発症する場合(ただし，国際学会では分類上記載されていない)
- 4) 上記1)～3)に頭痛，眼瞼，心窩部痛，肝機能酵素上昇，尿酸増加，血小板低下(<10万)を伴った場合
- 5) なお，妊娠20週以前からの高血圧症例が妊娠20週以降に増悪した場合は，わが国の加重型に含まれていないが，4)で示す症状や検査所見が得られれば加重型(ASSH<sup>1)</sup>，ACOG<sup>2)</sup>には含まれている)に準じた管理を行う。

(三宅良明，中本 收)

### 文献

1) Brown MA, Hauge WH, Higgins J, et al : The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust NZJ Obstet Gynecol 2000 ; 40 : 139-55(レベルⅢ)

2) American College of Obstetricians and Gynecologists : Chronic hypertension in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No.29. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 177-85

## 2. 加重型妊娠高血圧腎症の管理③

### CQ 3 加重型妊娠高血圧腎症の発症後の管理は？

推奨

1. 加重型妊娠高血圧腎症の一般管理は妊娠高血圧腎症に準じ、降圧開始基準（160/110mmHg以上）、降圧目標（140～150/90～100mmHg）として、妊娠終結時期などを考慮する。（グレードB）
2. 加重型妊娠高血圧腎症は、高血圧合併妊娠に比し胎盤早期剥離、早産、IUGR、死産などの頻度が高い。（グレードB）

### 解説

#### ① 高血圧を基礎とした加重型妊娠高血圧腎症の管理

高血圧合併妊娠症例において、蛋白尿の出現を認め、加重型妊娠高血圧腎症を発症した場合は、妊娠高血圧腎症と同様に入院管理が求められる。重症高血圧、重症蛋白尿を示す症例は妊娠高血圧腎症と同様の母体合併症の併発に対する注意が必要となる。降圧開始基準は高血圧が基礎にある場合は160/110mmHgとするのが妥当と考えられる。

#### ② 低リスク高血圧合併妊娠の加重型妊娠高血圧腎症の管理

低リスク症例の加重型妊娠高血圧腎症は、非加重型に比しリスクが高く、高リスクとして管理する。したがって、血圧が重症化した場合には降圧剤投与がすすめられる<sup>1,2)</sup>。

#### ③ 高リスク高血圧合併妊娠の加重型妊娠高血圧腎症の管理

重症高血圧合併妊娠は加重型妊娠高血圧腎症を併発しやすく、母児予後はきわめて不良である。したがって、妊娠高血圧腎症重症と同様に厳重な管理が必要である<sup>3)</sup>。

### 文 献

- 1) Rey E, Couturier A : The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 410-6 (レベルIII)
- 2) Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD : Pregnancy outcome in 211 patients with mild hypertension. Obstet

わが国では高血圧症合併妊婦が妊娠中期から後期、または分娩時、分娩後に血圧の上昇、重症化をみても子癪を併発しなければPIHには分類されないが、p.110の推奨2で示すような所見や徵候がみられれば加重型妊娠高血圧腎症を疑う。しかしながら重症高血圧症例では、子癓または脳血管障害などの重篤な合併症の可能性を予見しておく必要がある。

加重型妊娠高血圧腎症の管理は妊娠高血圧腎症に準じ、160/110mmHg以上の場合は降圧治療がすすめられ、血圧は140～150/90～100mmHgを降圧の目安にする。特に210/120mmHgに至るきわめて重症の高血圧については高血圧脳症、頭蓋内出血、急性心筋梗塞、肺水腫を合併した急性左心不全、不安定狭心症、大動脈解離、子癓の予防のため、継続的で安定的な血圧管理が求められる。

ハイリスク高血圧(症)合併妊娠の場合、初期から頻回に外来受診、あるいは入院管理により臓器障害の増悪や加重型妊娠高血圧腎症の早期発見が良好な予後に繋がる。少なくともtrimesterごとに定期的な24時間尿中蛋白量、血液検査や、生活指導が必要になる。また胎児発育測定や28週以降の1週間ごとのNST、BPS検査も必要となる。(三宅良明、中本 收)

Gynecol 1983 ; 61 : 571-6 (レベルIII)

3) Sibai BM, Anderson GD : Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. Obstet Gynecol 1986 ; 67 : 517-22 (レベルIV)

## B 高血圧症(chronic hypertension；本態性，二次性高血圧)合併妊娠

## 3. 高血圧合併妊娠，加重型妊娠高血圧腎症の管理①

**CQ 1** 高血圧合併妊娠，加重型妊娠高血圧腎症の分娩時期は  
どのように決定するか？

推奨

1. 臓器障害のない軽症高血圧合併妊娠は分娩まで厳重管理下での外来経過観察が可能である。  
(グレードB)
2. 高リスクとなる重症高血圧症例や、軽症高血圧でも臟器障害を伴う症例では、母児病態の増悪がみられなければ児の成熟を期待して、可能であれば妊娠34週頃までは妊娠の継続を図つてもよい。  
(グレードB)
3. 加重型妊娠高血圧腎症の場合、妊娠高血圧腎症における分娩時期と管理上の差はない。  
(グレードB)

## 解 説

低リスクの軽症高血圧の妊婦の場合、降圧薬を使用しなくとも分娩まで十分な管理下で外来にて経過観察可能なことが多く、予後良好であるが、高リスクである重症高血圧妊婦の場合には、臟器障害のない症例でも、適切な降圧薬投与によって、軽症高血圧を降圧目標として血圧調節し、妊娠36～37週までに分娩を図ることを検討する。

しかし、いずれにおいても血圧上昇、蛋白尿の出現、血清クレアチニン値や尿酸値の増加、血小板減少、肝機能障害などを呈し、加重型妊娠高血圧腎症を発症した場合には、母児の厳重な管理のもとに分娩を考慮する。

また、高リスク症例で早発型妊娠高血圧腎症を併発し、早期に妊娠終結を迫られる場合は、児の予後を改善する目的でbetamethazone(12mg/24hr, 2回投与)や硫酸マグネシウム、各種降圧剤を併用しながら少なくとも妊娠34週以降まで妊娠を継続させる待機的治療を推奨する傾向にある。

その際、以下の状態の出現は妊娠ターミネーションの参考になる。

血小板減少、肝機能障害、腎機能障害を伴う重症例、頭痛、上腹部痛、嘔気、眼瞼などの母体症状、胎児発育遅延、羊水過少、胎盤早期剥離、胎児機能不全(non-reassuring fetal status)，妊娠38週以降など。

(三宅良明、中本 收)

### 3. 高血圧合併妊娠、加重型妊娠高血圧腎症の管理②

#### CQ 2 高血圧合併妊娠、加重型妊娠高血圧腎症の分娩後の管理は？

推奨

1. ハイリスク高血圧では、分娩後も母体の臓器障害の危険があるため、少なくとも分娩後48時間は血圧を厳重に管理する必要がある。(グレードB)
2. 重症高血圧症例では、分娩後1週間以上の経過観察と、分娩後の降圧剤の開始、変更を考慮しなければならない場合がある。(グレードB)
3. 産褥12週にて血圧の再評価と基礎疾患の鑑別が必要となる。(グレードA)

#### 解説

ハイリスク高血圧の症例の場合、分娩後も肺水腫、高血圧性脳症、腎不全のリスクがある<sup>1,2)</sup>。

これらのリスクは重要臓器障害のある症例や、加重型妊娠高血圧腎症合併、胎盤早期剥離を併発した症例で特に危険が高くなる。したがってこれらの症例は分娩後も少なくとも48時間血圧を厳重に監視する必要がある。labetalolやhydralazineの静脈投与や

うつ血性心不全や肺水腫がある場合は利尿剤が必要となる。

重症高血圧が持続する症例では分娩後の1週間はこのような治療が通常必要になる。

特に糖尿病や心筋症の症例で、ACE阻害薬などの新たな降圧剤への変更が必要となることがある。

産褥12週の時点で血圧を再評価し、将来の心血管系、脳血管障害のリスクが高くなることを説明し、内科医との連携が必要である。(三宅良明、中本 收)

#### 文献

1) Mabie WC, Ratts TE, Ramanathan KB, Sibai BM : Circulatory congestion in obese hypertensive women : A subset of pulmonary edema in pregnancy. Obstet Gynecol 1988 ; 72 : 553-8 (レベルIII)

2) Sibai BM, Villar MA, Mabie BC : Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy : Pregnancy outcome and remote prognosis in thirty-one consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 777-83 (レベルIII)

## B 高血圧症(chronic hypertension；本態性，二次性高血圧)合併妊娠

## 4. 腎疾患合併妊娠の管理①

## CQ 1 妊娠前から腎疾患を合併している患者が妊娠した場合のカウンセリングは？

1. 妊娠を希望する腎疾患患者に対する指導内容は糸球体疾患における妊娠、出産の影響(厚生省進行性腎障害調査研究班, 1989年)や生活指導、食事指導のガイドライン(日本腎臓学会, 1997年), 腎疾患の妊娠－診療の手引き(日本腎臓学会, 2007年)を参考とする。(グレードB)
2. ACE阻害薬、AT1受容体拮抗薬(ARB)、抗凝固薬(warfarin)は中止する。(グレードB)
3. 中等度、高度の腎機能低下例では、産科的予後(母体および胎児)が不良となる頻度が増加する。妊娠中に母体の腎機能が悪化したり、加重型妊娠高血圧腎症を併発したりして、長期入院(妊娠中および分娩後)や早産のリスクがあることを本人および配偶・家族に十分説明し、同意のうえ、妊娠継続の可否を決定する必要がある。また、母体の重症高血圧+腎不全および早産に対応できる施設での管理が望ましい。(グレードB)

推奨

## 解説

妊娠前から腎疾患を合併する頻度は0.03%（0.02～0.12%）と少ない。

妊娠によって腎機能の正常値(GFR：110～150ml/min, creatinine：0.5～0.8mg/dl, BUN：9～12mg/dl)が変化する。妊娠による影響は妊娠前の腎機能や高血圧の有無による。

すなわち、高血圧を有する場合には血圧の降圧目標を140/90mmHg以下とし、過度の降圧は避ける。

鑑別診断として糖尿病性腎症、膜性腎症、SLE、強皮症、結節性動脈炎などや妊娠20週以前に高血圧、蛋白尿を伴う腎疾患には慢性腎炎、ネフローゼ症候群、その他（ループス腎炎、糖尿病性腎症、多発性

囊胞腎）などがある。妊娠を希望する腎疾患患者に対する指導内容は糸球体疾患における妊娠、出産の影響(厚生省進行性腎障害調査研究班)や生活指導、食事指導のガイドライン(日本腎臓学会)<sup>1)</sup>に記載されている。一般的には腎機能が安定(正常～軽度低下)し、高血圧を伴わない場合は妊娠予後は良好であり、妊娠自体が腎疾患に及ぼす影響も少ないとされている。腎機能が中等度～重度のものでは妊娠中に増悪したり、早産することがある。

降圧薬のACE、ARBは胎児催奇形性(hypocalvaria；頭蓋冠低形成)、胎児腎機能障害(腎不全、乏尿)のため、禁忌である。軽度の腎障害でも臓器障害を有する場合には血圧コントロール(DBP：<90mmHg)が重要である。  
（三宅良明、中本 收、中林正雄）

## 文献

1) 日本腎臓学会. 腎疾患の生活指導・食事療法に関するガイドライン, 日腎会誌 1997;29:1-37(レベルIV)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理②

### CQ 2 腎機能の重症度の診断は？

推奨

1. 血清クレアチニン値で区分けされており、わが国では軽度、中等度、高度が<1.4mg/dl, 1.4~2.8mg/dl, ≥2.8mg/dl、米国では、<1.4mg/dl, 1.4~2.5mg/dl, ≥2.5mg/dlとされている。(グレードB)
2. 慢性腎臓病(CKD)管理においてGFRの計算に用いられるMDRD推定式(eGFR)は、妊娠時には過小評価されるため、クレアチニクリアランスによる計算を用いたほうがよい。(グレードB)

### 解説

#### 1 腎機能障害の分類 (表1)

腎機能障害の程度は、血清クレアチニン値、糸球体濾過率(GFR、クレアチニクリアランス)により分類されている。ただし血清クレアチニンによる中等度～高度腎機能は、わが国では2.8mg/dlを境界としているが、米国では2.5mg/dlを境界としている。血清クレアチニン値が正常でもGFRが減少している症例がしばしば存在することからGFRを指標とした分類も行われている。GFRを指標とした分類には、内科領域では慢性腎臓病(chronic renal disease；CKD)のステージ分類がある。

CKDは、尿蛋白などの腎疾患の存在を示す所見(尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか)もしくは腎機能低下(GFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>)が3カ月以上続く状態と定義され、ステージ1(GFR≥90ml/min/1.73m<sup>2</sup>)、ステージ2(GFR：60~89)、ステージ3(GFR：30~59、中等度低下)、ステージ4(GFR：15~29、高度低下)、ステージ5(GFR<15、腎不全)と分類されている。GFRの推定(eGFR)には、日本腎臓学会で年齢を考慮した改訂MDRD簡易式<sup>1)</sup>が採用されている(MDRD；the Modification of Diet in Renal Disease)。

MDRD - GFR = (175 × sCre<sup>-1.154</sup> × age<sup>-2.03</sup>) × 0.42 (女性の場合)、× 0.741(日本人の場合)、× 1.210(黒人の場合)

ただし、一般に血清クレアチニン値はGRRが低下して初めて上昇してくるため、逆にeGFR≥60ml/

▶表1 腎機能障害の分類

腎機能障害の区分	血清クレアチニン値(sCr)
軽度腎機能障害	<1.4mg/dl
中等度腎機能障害	1.4~2.8mg/dl
高度腎機能障害	>2.8mg/dl
腎機能区分	クレアチニクリアランス
腎機能正常	>90ml/min
腎機能軽度低下	71~90ml/min
腎機能中等度低下	51~70ml/min
腎機能高度低下	31~50ml/min
尿毒症期一透析導入前	<31ml/min

(日本腎臓学会 腎疾患の生活指導・食事療法に関するガイドライン  
日腎会誌 1997 : 39 : 1-37)

min/1.73m<sup>2</sup>の場合は、低く推算されてしまうので注意が必要とされている。

CKDの定義からみた妊娠への影響を検討した報告はまだ少ない。少なくともCKDステージ1、2の症例は妊娠経過に大きな影響を与えず、腎疾患の自然経過に影響を与えないと報告されている<sup>2)</sup>。さらにImbasciatiら<sup>3)</sup>はGRR40~60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>の中等度腎障害症例は腎疾患の進行がなく良好な妊娠管理が可能であるが、GFR40 ml/min/1.73m<sup>2</sup>未満で蛋白尿1g/day以上を妊娠前に示す症例は、母児の予後が不良であったと報告している。

ここで妊娠中の管理で注意が必要となるのは、CKD管理におけるGFR算出で用いてよいとされているMDRD推定式である。Smith、Davisonらは、MDRD推定式は主に年齢や人種を考慮に入れた推定式であり、妊娠中の正常経過においてはinulin clearance法によるGFRに比し約40 ml/minの過小評価された値(少ない値)しか示さず、Preeclampsia病態では全身血管の収縮があると推定され、正常妊娠ほ

どの過小評価を示さないものの、やはり約20 ml/min、既存の腎疾患の妊娠中の値も約25ml/minの少ない値しか示さないと報告している<sup>4)</sup>。したがって妊娠中の腎機能障害の指標としてはMDRDを用いたeGFRの使用は勧められず、血清クレアチニン値による指標を

用い、そのうえで詳細な指標としてGFRの測定にはクレアチニンクリアランス<sup>5)</sup>を用いた計算が必要と結論している<sup>4)</sup>。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

## 文 献

- 1) Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F : Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006 Aug 15 ; 145 (4) : 247-54 (レベルⅢ)
- 2) National Kidney Foundation : K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease : Evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002 ; 39 : S1-S266 (suppl 1) (レベルⅣ)

- 3) Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammaro L, Ambroso G, DelGiudice A, Ravani P : Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 753-62 (レベルⅢ)
- 4) Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM : Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG. 2008 Jan ; 115 (1) : 109-12 (レベルⅢ)
- 5) Davison JM : Pregnancy care and counseling in chronic renal patients. Eur Clin Obstet Gynaecol 2006 ; 2 : 24-9 (レベルⅣ)

## 4. 腎疾患合併妊娠の管理③

### CQ 3 腎疾患合併の妊娠許可条件は？

推奨

1. 腎疾患合併の妊娠許可条件は、日本腎臓学会編 腎疾患の妊娠一診療の手引き—2007<sup>1)</sup>に示されている。急性腎炎症候群・急性進行性腎炎症候群での急性期または1年末満は妊娠は勧められない。慢性腎炎症候群でも中等度以上の腎機能障害や高血圧中等度以上の蛋白尿(2.0g/day以上)では、産科的予後が悪化する。(グレードB)
2. IgA腎症は妊娠・分娩によって腎機能の予期予後に影響を与えることは少ないが、活動性の高い症例は妊娠の有無にかかわらず予後不良であり、その場合、妊娠時の産科的予後は悪化する。(グレードB)

## 解 説

### 1 慢性腎炎症候群<sup>1)</sup>

糸球体障害に起因する蛋白尿、血尿などの尿異常が1年以上にわたって持続し、高血圧、浮腫、腎機能障害などを伴うものを慢性腎炎症候群とする。

腎機能検査が正常で蛋白尿の程度が軽く(0.5g以下/day)、血尿が認められない場合は、活動性が乏しいと考えられる。しかし、血尿、蛋白尿がともに認められ、著しい場合は活動性病変の存在が示唆されるため、

腎生検を行い組織型を明らかとすることが推奨される。

#### ①組織病型が明らかでない場合

比較的長期間にわたり腎疾患(尿所見、生化学検査、腎機能)が安定している場合、妊娠前の腎機能が正常～軽度低下(表1)で高血圧(>140/90mmHg)を認めない場合は妊娠が可能とされる。

妊娠が慢性腎炎に与える影響としてDavisonらは腎機能を軽度障害群(s-Cre : <1.4mg/dl)、中等度障害群(s-Cre : 1.4～2.8mg/dl)、高度障害群(s-Cre : >2.8mg/dl)に分けたところ、中等度以上の腎機能障害を認める腎疾患患者では、妊娠中に問題が生じ、

分娩後も腎機能の悪化を認めている<sup>3)</sup>。

## ②組織病型が明らかな一次性糸球体疾患<sup>1)</sup>

### (1) IgA腎症

Abe<sup>4)</sup>は、高血圧(140/90mmHg以上)がなく、腎機能低下(GFR:<70ml/min)を認めなければ、妊娠は腎予後に影響せずとしている。一方、小林ら<sup>5)</sup>は、腎機能低下(s-Cre:>1.0mg/dl, Ccr:>70ml/min)や高血圧(>140/90mmHg)を有する例では腎予後が不良であったとしている。また小井戸ら<sup>6)</sup>は、組織所見が中等度(Nomoto分類GradeⅢ)までの症例で、妊娠前の腎機能が維持(s-Cre:0.5~1.5mg/dl)されていれば妊娠経過は良好としている。

長期予後に妊娠分娩の影響は少ないと考えられ、

腎機能が正常~軽度低下し安定した経過をとっている場合で、妊娠希望すれば治療薬を中止し、計画妊娠とする。ステロイド療法を行っている場合は、維持量でprednisolone10~15mg/day以下が望ましい。進行性の場合は治療を優先し、治療後2~3年後に計画妊娠とする。

### (2)微小変化、膜性腎症

病態が安定していれば妊娠による影響は少ない。

### (3)巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎

妊娠中に高度の尿蛋白と進行性の経過をとるため、妊娠、出産については慎重に判断する。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

▶表1 慢性腎炎症候群患者の妊娠、出産基準

区分	腎機能	妊娠、出産
1	正常	差し支えない
2	軽度低下	差し支えない
3	中等度低下	原則として勧められない
4	高度低下	勧められない
5	尿毒症期一透析導入前	勧められない

(文献2より引用)

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会：腎疾患患者の妊娠－診療の手引き－. 東京医学社, 2007 (レベルIV)
- 2) 日本腎臓学会：腎疾患の生活指導・食事療法に関するガイドライン. 日腎会誌 1997; 39: 1-37 (レベルIV)
- 3) Davison AM, Baylis C : Pregnancy in patients with underlying renal disease, Oxford textbook of clinical nephrology, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford, 1998, p2327-48 (レベルIII)

4) Abe S : Pregnancy in IgA nephropathy. Kidney Int 1991; 40: 1098-102 (レベルIV)

5) 小林正貴, ほか: IgA腎症合併妊娠における腎機能予後に関する臨床的検討. 腎と透析 2003; 53: 653-60 (レベルIII)

6) Koido S, et al : IgA nephropathy and pregnancy. Tokai J Exp Clin Med 1998; 23: 31-7 (レベルIII)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理④

### CQ 4 ネフローゼ症候群の妊娠許可条件は？

推奨

1. ネフローゼ症候群の治療中の妊娠は勧められない。副腎皮質ステロイドの投与量は少なくとも維持量（Prednisolone換算10～15mg/day以下）に減量していることが望ましい。（グレードB）
2. 腎機能が中等度～高度以下（血清クレアチニン1.4mg/dl以上）では母体の腎機能の悪化や産科的予後が不良となる。（グレードB）

### 解説

#### 1 ネフローゼ症候群<sup>1)</sup>

大量の蛋白尿(>3.5g/day)と低蛋白血症(<6g/dl), 低アルブミン血症(<3g/dl)を認め, 浮腫, 高脂血症を認める。本症候群を呈する一次性糸球体腎疾患として微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS), 巢状硬化症(FGS), 膜性腎症, びまん性メサンギュウム増殖性糸球体腎炎, 膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)などがある。高血圧, 腎機能障害とともにネフローゼ症候群の合併は胎児死亡, 子宮内胎児発育遅延, 早産の頻度を増加させる。1日蛋白排泄量と出生児体重との間に負の相関<sup>3)</sup>, 腎機能障害や先行する高血圧を有する症例, 重症高血圧やネフローゼ症候群を合併した症例では周産期死亡(30%)が増加<sup>4)</sup>, 尿蛋白(>2g/day)では妊娠後に腎機能が悪化しやすい<sup>5)</sup>とされている。

組織型が明らかな場合, MCNSでは病態が安定している限り, 妊娠による影響は少ない。膜性腎症では胎児死亡(23%), 早産(43%)が多く, 36週以降に生児が得られるのは33%, FSGSでは胎児死亡(45%), 新生児死亡(35%), 腎障害の進行(44%), 非可逆性の進行(13%), 半数以上に高血圧合併と予後不良である。

#### 2 【付記】その他の腎疾患<sup>1)</sup>

##### ①ループス腎炎

正常妊婦に比べ, 流産, 子宮内胎児死亡, 新生児死亡が多い(1.5～2倍)。

母児予後不良因子としてSLEの活動性, 妊娠前高血圧の有無, 抗リン脂質抗体の有無, 腎機能低下, 蛋白尿の程度などがあげられる。妊娠許可条件として少なくとも6カ月以上の寛解状態であることが必要である。抗SSA, SSB抗体を有する場合, 完全房室ブロック, 新生児ループス症候群をみることがある。また抗リン脂質抗体を認める場合は流・早産, 死産を反復することがある。補体低下は再燃を考える。ループス腎炎の病態が安定し, ステロイド維持量が10～20mg/day以下, 腎機能が正常～軽度低下の場合慎重な妊娠継続が可能である。

##### ②糖尿病性腎症

腎機能障害(血清クレアチニン値: >1.5mg/dlや蛋白尿: >3g/day)の程度により妊娠予後が増悪し, 顕性腎症前期(第3期A)から妊娠出産は不可とされている。

妊娠初期の蛋白尿とPEの発症率との関係があり, <190mg/day, 190～499mg/day, >500mg/dayでそれぞれ7%, 31%, 38%と増加する<sup>3)</sup>。妊娠を継続する場合は経口糖尿病薬からインスリン療法に切り替える。

### ③多発性囊胞腎

常染色体優性遺伝形式をとるADPKD(autosomal dominant PKD)と、常染色体劣性遺伝形式をとるARPKD(autosomal recessive PKD)があるが、ARPKDは約75%が生後早期に死亡し、残りの25%も20歳までに腎不全に至る。血圧が正常ならば生児を得る確

率は健常者と同等とされる。しかし、妊娠を契機に高血圧を発症しやすく、妊娠後に腎機能悪化の頻度が高くなるとされており、腎機能が中等度以上障害されている場合には妊娠は勧められない。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

▶表1 ネフローゼ症候群患者の妊娠、出産基準

完全寛解で6ヶ月以上再発を認めない場合は妊娠可能。  
不完全寛解 I 型でCcr>71ml/min、治療終了後6ヶ月経過し病態が安定していれば妊娠継続可能。  
不完全寛解 II 型ではCcr>71ml/minでも原則として妊娠は勧められない。  
不完全寛解 II 型ではCcr<70ml/min、治療無効例では妊娠は勧められない。

区分	腎機能	妊娠、出産
完全寛解	寛解後6ヶ月経過	差し支えない
不完全寛解 I 型	腎機能>71ml/min	差し支えない
不完全寛解 I 型	腎機能：70～51ml/min	原則として勧められない
不完全寛解 II 型	腎機能>71ml/min	原則として勧められない
不完全寛解 II 型	腎機能<70ml/min	勧められない
治療無効例	—	勧められない

拡張期血圧>95mmHg、病態が不安定な場合は区分を低いランクとする。（文献2より引用）

## 文 献

- 1) 日本腎臓学会 腎疾患患者の妊娠－診療の手引き－東京医学社、2007（レベルIV）
- 2) 腎疾患の生活指導・食事療法に関するガイドライン  
日腎会誌 1997；39：1-37（レベルIV）
- 3) Barcelo P, et al : Successful pregnancy in primary glomerular disease. Kidney Int 30 : 914, 1986(レベルIII)

- 4) Packham DK, et al : Primary glomerulonephritis and pregnancy. QJ Med 71 : 537, 1989(レベルIV)
- 5) Hemmeler MH, et al : Proteinuria : A risk factor for pregnancy-related renal function decline in primary glomerular disease? Am J Kidney Dis 26 : 187, 1995 (レベルIII)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑤

##### CQ 5 腎疾患合併の妊娠管理は？

推奨

1. 腎臓内科医と産婦人科医の密接な連携が必要。(グレードB)
2. 定期的な妊娠健診と定期的な腎機能検査が必要。(グレードC)
  - ・妊娠30～32週までは1回/2週、その後分娩までは毎週が望ましい。
  - ・腎機能/4～6週ごと。
  - ・妊娠中の腎生検の適応は明確なものはない(分娩後に施行したほうがよい)。

##### 解説

妊娠管理は産科医と腎専門医と協力して管理する必要があるが、妊娠30～32週までは2週ごと、その後1週ごとに妊娠健診、腎機能は4～6週ごとに行い腎機能の増悪や加重型妊娠高血圧症の早期発見に努める。妊娠中の腎生検は推奨されていない。しかし必要な場合、妊娠時腎生検は妊娠32週以前、または分娩後での施行が望ましい。母体血圧コントロール、

貧血のは是正、代謝性アシドーシスや低カルシウム血症のは是正、PIHの予防に低用量aspirinの投与などが必要となる。母体貧血(Hb : <11.0g/dl)に対しては鉄剤投与(経口、静注)、葉酸投与、Hct : <19%の場合にはerythropoietinも使用する。胎児管理は妊娠30～32週ころから胎児発育、胎児biophysical scoreにて行う。母児に異常なければ妊娠末期まで妊娠継続する。  
(三宅良明、中本 收、中林正雄)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑥

### CQ 6 軽度、中等度、高度別にみた腎機能障害における妊娠中の管理上の留意点は？

推奨

- 慢性腎臓病では高血圧症、妊娠高血圧腎症、貧血、胎児発育不全、早産がみられやすい。(グレードB)
- 高血圧症は軽度障害で56%、中等度障害で62%、高度障害で82%に合併してくる。(グレードB)
- 妊娠高血圧腎症は軽度障害で20～40%、中等度障害で58%、高度障害で62%に合併してくる。(グレードB)
- 血清Cre値が2.0mg/dl以上の中等度以上の症例は分娩後1年以内に終末期の腎疾患に移行する可能性が、1/3にみられる。(グレードB)
- 高血圧症の存在は、腎疾患の病型や腎機能障害の程度に関係なく母児の予後を悪化させる要因となる。(グレードB)
- 慢性腎疾患症例における血圧管理は、拡張期血圧90mmHg未満を降圧目標として妊娠初期から管理することが推奨される。(グレードB)
- 妊娠前から存在している高血圧症や慢性腎疾患症例に伴う蛋白尿における加重型妊娠高血圧腎症の診断には、高血圧や蛋白尿の増悪とともに、血小板数の減少や肝細胞酵素の上昇にも留意する。(グレードC)

### 解説

#### 1 腎機能障害の定義(米国)

- Mild renal insufficiency(軽度腎機能障害)：血清Cre値；0.9～1.4mg/dl<sup>1,2)</sup>
- Moderate renal insufficiency(中等度腎機能障害)：血清Cre値；1.4～2.5mg/dl<sup>3)</sup>
- Severe renal insufficiency(高度腎機能障害)：血清Cre値；2.5g/dl<sup>4)</sup>

#### 2 軽度腎機能障害

ほぼ90%が軽度腎機能障害であった慢性腎不全を有する妊婦の22～40%に妊娠高血圧腎症、48%に貧血、56%に高血圧症を伴っていたと報告している。そして早産率は22～60%，帝王切開率は24～52%，13%に胎児発育不全がみられた<sup>2,5)</sup>。

89%の軽度腎機能障害症例で検討されたBarらの報告では、死産は1例もなく合併症も非常に低い頻度で(4.4～22%)、腎疾患の病型を考慮に入れても予後は良好であった<sup>6)</sup>。

生産率は原発性腎疾患で98%，糖尿病腎症で96%，腎移植例で89%であった。

腎機能が正常な女性が生児を得る確率は90%以上であるが、血圧が十分管理された軽度の腎機能不全症例でもわずかにこれより低い確率で生児を得ることができる<sup>7)</sup>。

管理されていない高血圧があると、胎児の生存率は低下すると報告されている。

Jungers and Chauveauによると、妊娠時に平均血圧が105mmHg以上の症例は、自然の正常血圧が治療によって正常血圧を示している症例に比し、胎内死亡の相対危険度は10倍以上になると報告している<sup>8)</sup>。

分娩後2年の腎機能評価で、血清Cre値が元の値から1mg/dl以上上昇した場合を腎不全と定義してみると、5%に腎不全が判明したが、終末期の腎不全症例はみられなかった。

このように軽度腎機能障害を有する妊婦では、わずかに腎機能が影響を受ける可能性があったが、不可逆的な腎不全に進行することは一般的ではないといえる。

高血圧は妊娠の予後不良の指標となるが、最小の

腎機能障害と正常血圧であれば、90%以上の良好な妊娠の予後を期待でき、これらの群では妊娠によっても腎機能障害の自然進行に影響を与えないといわれている<sup>9)</sup>。

GFRが最初、正常かわずかに減少(血清Cre : <1.5mg/dl)している場合、妊娠によって、腎機能は将来減少しないか、0~10%減少するだけと報告されている<sup>10,11)</sup>。

高血圧を示す一部の患者では、妊娠中に一過性の腎機能の低下を見ることがある。360症例の正常腎機能の慢性糸球体腎炎患者について、171症例が妊娠し残りは妊娠しなかった。30年の経過観察後、この2群の間に両者とも腎機能の温存率は有意な差がみられなかった。ただし高血圧を伴う患者は妊娠の有無にかかわらず、腎疾患がより進行しやすいことも判明した<sup>10)</sup>。

### ③ 中等度～高度腎機能障害

軽度腎機能不全に比し、中等度～高度腎機能不全では明らかに合併症の頻度が高くなる。高血圧症、妊娠高血圧腎症、貧血、胎児発育不全、早産が一般的な合併症である。

Cunninghamらの1990年の報告では、26症例の中等度腎機能障害症例では、62%に高血圧症、58%に妊娠高血圧腎症、73%に貧血がみられた。このうち高血圧を伴っていた症例では80%，高血圧を伴わなかつた症例では30%が加重型妊娠高血圧腎症に進展した。生産率は88%で、IUGRは35%，早産率は30%であった。

11例の高度腎機能障害症例では、82%に高血圧症、62%に妊娠高血圧腎症、100%に貧血がみられた。生産率は64%で、IUGRは43%，早産率は86%であったが死産はみられなかつた。中等度腎機能障害症例の5例、高度腎機能障害症例の1例が妊娠中に50%以上血清Cre値が上昇する腎機能の悪化を認めた<sup>3)</sup>。

Jonesらの1997年の中等度から高度腎機能不全症例の報告では、早産率は59%，IUGR37%，帝王切開率59%，出生児の生存率93%であった。血清Cre値が1.4mg/dl以上の妊婦のはば50%に3rd trimesterには平均2.5mg/dlの上昇がみられる。妊娠初期に血清Cre値が2.0mg/dlを超える症例では、終末期の腎疾患に進行することが加速される危険が最も高いと報告されている。このような症例のうち23%が分娩後6カ月以内に終末期の腎疾患に進行する<sup>1)</sup>。

血清Cre値が1.5～2.9mg/dlの中等度の腎機能障害症例の予後は異なってくる。このような状態では、血清Cre値は妊娠の前半期にわずかに減少傾向を示すようになる。これは妊娠によりGFRが50%増加する腎

臓疾患のない女性と同程度である。そして妊娠が進行するに従い元の値に上昇してくる<sup>12,13)</sup>。

76症例の最初の平均血清Cre値が1.9mg/dlの妊婦について、3rd trimesterには2.5mg/dlに増加したと報告されている。血清Cre値が1.4～1.9mg/dlの症例では腎機能不全が悪化する危険は40%であったと報告されている<sup>1)</sup>。

また中等度の腎機能不全を有する女性の多くが、妊娠によって、これまでの自然経過から予測される以上のGFRの不可逆的な減少を示す可能性がある。少数症例ではあるがいくつかの検討では、1/3に不可逆的な腎機能の低下が報告されている<sup>12,14)</sup>。

また、Jones DC, Hayslett JPは10%に腎疾患のend-stageに進展すると報告している。

最初の血清Cre値が2.0mg/dlを超える症例では、危険度が加速する(33 : 2%)。管理されていない高血圧を有する患者では、不可逆的な腎機能低下の危険が50%を超えるとJungers Pらは報告している<sup>10)</sup>。

基礎の血清Cre値が3mg/dlを超える症例は、報告によって幾分変わってくる。このような女性はしばしば無月経や無排卵周期を伴っているため、妊娠の可能性や胎児が正期産まで発育することは非常に頻度が低いと考えられている。

血清Cre値が1.5mg/dlを超えて高血圧を伴う症例は、基礎的な腎疾患の永続的な悪化にかかる重要な危険因子となる。MPGN, FGS, reflux nephropathyのような腎疾患の病型も病態悪化の加速因子となる<sup>15,16)</sup>。

しかしながら多くの研究者は、妊娠前の元の腎不全の状態や高血圧を要因として検討すれば、lupus腎炎以外は、腎疾患の病型が、妊娠による腎機能を悪化させる主要な決定因子とはなっていないと考えている<sup>14,17)</sup>。

基礎の血清Cre値が1.4mg/dlを超える症例は、一般的の妊婦に比し未熟児出産となる危険が増加(59 : 10%)する<sup>1,18)</sup>。

早産率が増加するのは、妊娠高血圧腎症とIUGRによる介入的な治療によるものが多い。

腎臓疾患を有する女性は、有意に妊娠高血圧腎症を併発する危険が高い。従来からの高血圧、蛋白尿を有する女性では、この病態を診断することは困難なことがあるが、preeclamptic syndromeは高血圧と蛋白尿の有意な増悪と血小板数の減少または肝細胞酵素の上昇などを伴つてくる。

この症候群は一般的に3rd trimesterに発症するが、基礎疾患として腎臓疾患があると、2nd trimester preeclampsiaの危険が増加する。

## 4 高血圧の関与（表1）

妊娠の予後に最も影響を与えるのは、腎機能の障害の程度であると考えられているが、腎疾患の重症度以外の要因として、高血圧の有無と加重型妊娠高血圧腎症の有無があると考えられている<sup>19,20)</sup>。

さらに、母体と新生児の予後不良の危険は腎機能障害の程度ではなく、高血圧の合併が関連していると報告されている<sup>21)</sup>。

Barらの妊娠の良好な予後を従属因子としたregression解析によると、唯一の臨床的な予知因子は既存の高血圧( $p=0.01$ )であったと報告している<sup>22)</sup>。

これらの報告では、腎臓病の病型や血清Cre値（妊娠前や2nd trimester）と良好な妊娠予後とは関連がなかった( $p>0.1$ )と報告されている。

## 5 蛋白尿

蛋白尿は慢性腎疾患の一指標である。500mg/day以上の蛋白尿を示した既存の腎疾患や、糖尿病腎症が知られていなかった53症例の65妊娠のうち、62%に腎機能不全、40%に高血圧症が判明したと報告されている<sup>23)</sup>。

93%が生児を出産したが、1/2が早産、ほぼ1/4にIUGRがみられた。特に20%の妊娠で中央値5年で終

末期の腎疾患に移行していた。

## 6 管理

### ①妊娠前および妊娠早期のカウンセリング

中等度から高度腎機能不全の症例の多くが、早産の結果になること<sup>23)</sup>。

血清Cre値が2.0mg/dl以上の症例は、分娩後1年以内に終末期の腎疾患に移行する可能性が、1/3にみられることがある<sup>24)</sup>。

透析を要する妊娠はさらに合併症の併発が高くなったり産科的予後が不良になること。

妊娠の予後は高血圧の程度、降圧治療の効果度、そして加重型妊娠高血圧腎症の有無に関連している<sup>4,9)</sup>。

したがって、高血圧が産科的な予後不良因子となることを十分にカウンセリングする必要があるが、ACE阻害剤やARBは胎児への催奇形性（頭蓋冠低形成：hypocalvaria）や胎児腎障害（腎不全、乏尿、腎機能障害）が知られており、妊娠前または、1st trimesterの早い時期に中止すべきである<sup>25)</sup>。

Ramin SMらは軽症の高血圧症でも降圧治療を行う1つの理由は、基礎の腎疾患の存在のためであり、拡張期血圧を90mmHgかそれ未満に維持するように処方すると述べている<sup>26)</sup>。

（中本 收）

▶表1 高血圧および腎機能障害を認めた場合の胎児死亡などの産科的予後の不良の頻度

	高血圧 (%)	腎機能障害 (%)	両者 (%)
妊娠中を通じ認めなかつた症例	6	7	7
妊娠中のいずれかの時期に認めた症例	12	12	19
1st trimesterから認められ管理された症例	10	—	13
1st trimesterから認められたが管理されなかつた症例	50	40	55
3rd trimesterのみに認められた症例	8	9	10

高血圧と腎機能障害の両者を伴う場合に産科的予後不良の頻度が高くなり、特に1st trimesterから高血圧と腎機能障害を認めたものの管理されなかつた場合、最も産科的予後が不良となつた。

(Reprinted from Davison JM, Lindheimer MD : Renal disorders. In : Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. Maternal-fetal medicine : principles and practice, 5th ed. Philadelphia (PA) : Saunders ; p901-23. ©2004, より引用)

## 文 献

- 1) Jones DC, Hayslett JP : Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency [published erratum appears. N Engl J Med 1997 ; 336 : 739]. N Engl J Med 1996 ; 335 : 226-32 (レベルⅢ)
- 2) Bar J, Orvieto R, Shalev Y, Peled Y, Pardo Y, Gafter U, et al : Pregnancy outcome in women with primary renal disease. Isr Med Assoc J 2000 ; 2 : 178-81 (レベルⅢ)

3) Cunningham FG, Cox SM, Harstad TW, Mason RA, Pritchard JA : Chronic renal disease and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 453-9 (レベルⅢ)

4) Davison JM : Renal disorders in pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol 2001 ; 13 : 109-14 (レベルⅣ)

5) Trevisan G, Ramos JG, Martins-Costa S, Barros EJ : Pregnancy in patients with chronic renal insufficiency

- at Hospital de Clinicas of Porto Alegre, Brazil. *Ren Fail* 2004 ; 26 : 29-34 (レベルⅢ)
- 6) Bar J, Ben-Rafael Z, Padoa A, Orvieto R, Boner G, Hod M : Prediction of pregnancy outcome in subgroups of women with renal disease. *Clin Nephrol* 2000 ; 53 : 437-44 (レベルⅢ)
- 7) Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR : Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2004 Mar ; 43(3) : 415-23 (レベルⅢ)
- 8) Jungers P, Chauveau D : Pregnancy in renal disease. *Kidney Int* 1997 Oct ; 52(4) : 871-85 (レベルⅢ)
- 9) Lindheimer MD, Katz AI : Gestation in women with kidney disease : prognosis and management. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1994 ; 8 : 387-404 (レベルⅢ)
- 10) Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Giatras I, Descamps-Latscha B : Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995 Oct 28 ; 346(8983) : 1122-4 (レベルⅢ)
- 11) Hou S : Pregnancy in women with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 836 (レベルⅢ)
- 12) Imbasciati E, Pardi G, Capetta P, Ambroso G, Bozzetti P, Pagliari B, Ponticelli C : Pregnancy in women with chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1986 ; 6(3) : 193-8 (レベルⅢ)
- 13) Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, Gammaro L, Ambroso G, Del Giudice A, Ravani P : Pregnancy in CKD stage 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007 Jun ; 49(6) : 753-62 (レベルⅢ)
- 14) Jungers P, Houillier P, Forget D, Henry-Amar M : Specific controversies concerning the natural history of renal disease in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 1991 Feb ; 17(2) : 116-22 (レベルⅢ)
- 15) Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano di Belgiojoso G, Brancaccio D, Minetti L, Ponticelli C : Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 1984 ; 36(2) : 101-5 (レベルⅢ)
- 16) Packham DK, North RA, Fairley KF, Ihle BU, Whitworth JA, Kincaid-Smith P : Pregnancy in women with primary focal and segmental hyalinosis and sclerosis. *Clin Nephrol* 1988 Apr ; 29(4) : 185-92 (レベルⅢ)
- 17) Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith P : Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 1989 Jun ; 71(266) : 537-53 (レベルⅢ)
- 18) Epstein FH : Pregnancy and renal disease (editorial). *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 277 (レベルⅣ)
- 19) Davison JM, Lindheimer MD : Renal disorders. In : Creasy RK, Resnik R, Iams JD, editors. *Maternal-fetal medicine principles and practice*, 5th ed. Philadelphia (PA) : Saunders, 2004, p901-23 (レベルⅣ)
- 20) Holley JL, Bernardini J, Quadri KH, Greenberg A, Laifer SA : Pregnancy outcomes in a prospective matched control study of pregnancy and renal disease. *Clin Nephrol* 1996 ; 45 : 77-82. (レベルⅢ)
- 21) Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, et al : Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol* 1997 ; 47 : 281-8 (レベルⅢ)
- 22) Jungers P, Houillier P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, et al : Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 593-9 (レベルⅢ)
- 23) Epstein FH : Pregnancy and renal disease [published erratum appears in *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 759]. *N Engl J Med* 1996 ; 335 : 277-8 (レベルⅣ)
- 24) Baylis C : Impact of pregnancy on underlying renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003 ; 10 : 31-9 (レベルⅢ)
- 25) Hou S : Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 235-52 (レベルⅢ)
- 26) Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap III LC : Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1531-9 (レベルⅣ)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑦

##### CQ 7 腎透析開始の適応と管理は？

推奨

日本腎臓学会 腎疾患患者の妊娠一診療の手引き一, 2007<sup>1)</sup> を引用して示す。

1. 血清クレアチニン値 : >3.5~4.5mg/dl, BUN : >50mg/dlになった場合, 透析導入を考慮する。原則的に非妊婦と変わりはない。(日本) (グレードB)
  - ・BUN : >60~80mg/dl
  - ・Creatinine : >5~7mg/dl  
(GFR : <20ml/min) (米国)
2. 透析回数を増加し, 透析時間を20時間/wk以上とする。(グレードB)  
透析間の体重増加を抑え, 時間あたりの除水量を少なくする。
3. 透析前BUN値を50mg/dl未満に維持。(グレードB)
4. Hb : >8.0g/dl, Hctは30~35%を目標とする。(グレードB)

#### 解 説

妊娠初期から急性腎不全を対象に行われ, BUN : >60~80mg/dl, Creatinine : >5~7mg/dlが透析開始の基準とされる。妊娠20週ころから入院管理とし, 妊娠週数の進行とともに透析回数, 時間を増加させ, BUN : <50mg/dlを維持させる。透析時間を20時間/週以上にすると胎児の生存率が75%であったのに対し, 15~19時間では33.3%であったと報告されている<sup>2)</sup>。同様に透析前のBUN値を<50mg/dlに維持するとよいとされている<sup>3,4)</sup>。このように透析量, 回数を増加(3回/wk以上, 20時間/wk以上)させることで, 妊娠持続期間の延長, 児体重増加, 児生存率の上昇さらには透析間体重増加を抑え, 透析時間の延長により時間当たりの除水量を少なくし, 血圧が安定する。また十分な除水により羊水過多を防止できると考えられている<sup>5)</sup>。

妊娠30週以降まで妊娠継続できれば児予後は改善される。母体の高血圧管理は除水と降圧薬にて行うが, 脱水, 低血圧(DBPを80~90mmHg程度とする)は, 胎盤血流量を低下させて避ける。蛋白摂取量, カ

ロリーについてはガイドラインを参考とするが, 頻回の透析により水溶性ビタミン類の欠乏をきたすことがあるため, 葉酸などが必要となることがある。また適切な体重増加(2~3三半期には0.3~0.5kg/wks)を維持する。すなわち, 蛋白摂取量は1.8g/kg/dayとし, 水溶性ビタミン(葉酸: 1mg/day)を摂取, 嚫重な体重管理をする。母体erythropoietinによる高浸透圧, 貧血(Hct : <27%, Hb : <9.0g/dl)には鉄剤投与, 治療に抵抗する貧血にはerythropoietinを投与し, Hb : 10~11g/dlを目標とする。胎盤から產生される高尿素窒素により胎児浸透圧利尿が起こるため, 羊水過多をきたすが, 除水, 浸透圧の安定化を図り, indomethacin(妊娠禁忌)も考慮する。低分子ヘパリンも投与される。ただし, dalteparinはわが国では妊娠禁忌となっており, インフォームドコンセントが必要である。諸外国では禁忌となっていない。

分娩様式は産科適応とするが, 平均妊娠持続期間は約32週, 平均体重は1,164~1,542gとされている<sup>6)</sup>。

(三宅良明, 中本 收, 中林正雄)

#### 文 献

- 1) 日本腎臓学会 腎疾患患者の妊娠一診療の手引き一東京医学社, 2007 (レベルIV)
- 2) Hou S : Modification of dialysis regimens for pregnancy. Int Artif Organs 2002 ; 25 : 823-6 (レベルIII)
- 3) Okundaye I, et al : Registry of pregnancy in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 766-73 (レベルIII)
- 4) Toma H, et al : Pregnancy in women receiving renal dial-

ysis or transplantation in Japan : nation wide survey. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1511-6 (レベルIII)

5) Hou S, et al : Management of the pregnant dialysis patient. Adv Ren Replace Ter 1998 ; 5 : 24-30 (レベルIII)

6) Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P, et al : Pregnancy in women with impaired

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑧

##### CQ 8 維持透析患者の妊娠は？

推奨

1. 非妊娠時の透析条件では胎児死亡、新生児死亡率が高いとされている。(グレードB)
2. 透析回数を増加させることにより生児を得る出産例が増加してきている。(グレードB)
3. 透析時間20時間/週以上、透析前BUN値50mg/dl未満を目標にして管理する。(グレードB)

##### 解説

最近、透析患者の妊娠率が増加してきたかは不明であるが、0.3<sup>1)</sup>～1.4%<sup>2)</sup>と低い。妊娠予後は人工流産、自然流産率が高く、生児を得る確率も低いとされてきた。産科的予後不良も妊娠中に透析を開始した症例(40.2%)に比し透析後妊娠成立した症例(73.6%)と維持透析症例で悪いと報告されている<sup>3)</sup>。透析時間を20時間/wk以上とすることで2002年で75%の児が生存すると報告され<sup>4)</sup>、維持透析患者の妊娠出産成功例が増加している。透析患者の出産例では82%が早期産で、18%が28週未満であった。透析時間が20時間/wk未満では29.5週であったが、20時間/wk以上では

34週で早産の頻度が高い。

また、母体の高BUN血症のため胎児の過剰利尿が生じることによる羊水过多(34.1～71%)、母体高血圧(40.1～57%)が多くなる<sup>5)</sup>。透析前BUNを50mg/dl未満に保つことを目標とすることがよい<sup>6)</sup>。日本腎臓学会は、腎疾患の妊娠－診療の手引き－(東京医学社、2007年)で透析回数の増加により、透析間の体重増加を抑え、同時に透析時間を延長させ時間当たりの除水量を減じることにより、血圧の安定が図られ、また十分な除水により、羊水过多を防ぐことが生児を得るには重要であると示している。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

##### 文 献

- 1) Bagon JA, Vernaeve H, De Muylde X, Lafontaine J, Martens J, Van Roost G:Pregnancy and dialysis. Am J Kidney Dis 1998;31:756-65(レベルⅢ)
- 2) Bagon Souqiyeh MZ, Huraib SO, Saleh AGM, Aswad S: Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the Kingdom of Saudi Arabia. Am J Kidney Dis 1992;19:235-8(レベルⅢ)
- 3) Bagon Okundaye I, Abrinko P, Hou S:Registry of pregnancy in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998;31:766-73(レベルⅢ)
- 4) Bagon Hou SH:Modifications of dialysis regimens for pregnancy. J Artif Organs 2002;25:823-6(レベルⅢ)
- 5) Bagon Chou CY, Ting IW, Lin TH, Lee CN:Pregnancy in patients on chronic dialysis:a single center experience and combined analysis of reported results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008;136:165-70(レベルⅢ)
- 6) Bagon Hou S, Firaneck C:Management of the pregnant dialysis patient. Adv Ren Replace Ther 1998;5:24-30(レベルⅢ)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑨

##### CQ 9 腎移植患者の妊娠と管理は？

## 推奨

- 移植後1年以上経過し、妊娠前の移植腎機能が安定していれば妊娠許可する。(グレードB)
- 妊娠前の移植腎機能がsCr : >2.2mg/dlの場合、腎機能予後は不良で子宮内胎児発育遅延、低出生体重児の頻度が高い。(グレードB)
- 血圧管理を厳重に行い、cyclosporin, tacrolimusの血中濃度を頻回にモニターする。子宮内でこれら薬剤に曝露されると出生後に発達遅延が認められる場合がある。(グレードB)
- 血算、生化学、尿検査を2~4週ごと、胎児モニタリング、超音波検査を行う。(グレードB)
- 新たな血圧上昇を認めた場合、妊娠高血圧腎症を念頭におき入院管理とする。(グレードB)

## 解説

腎移植を受けた生殖年齢期の患者の約10~12%が妊娠を経験しており<sup>1)</sup>、妊娠前の移植腎機能が正常で合併症もない場合、妊娠分娩後の腎機能は良好に保持される。東間ら<sup>2)</sup>の194例報告では、腎移植後1年以上経過し、移植腎機能が良好で安定していれば妊娠は順調に経過することが多いとされている。しかし、約20%に妊娠経過中あるいは出産後に移植腎機能の低下、約10%は移植腎機能の廃絶に至ったとしている。特に妊娠前の移植腎機能がsCr : >2.2mg/dlの患者では腎機能予後が非常に不良とするものもある<sup>3)</sup>。

児の予後については子宮内胎児発育遅延、低出生体重児の頻度が多いものの、免疫抑制薬による先天異常をはじめとする合併症は認められていない<sup>4)</sup>。

妊娠許可条件としては、死体腎移植後2年以上、生体腎移植後1年半以上経過していること、移植腎機能が安定(creatinine : <1.5~2mg/dl)していること、直前の急性拒絶反応から少なくとも6カ月以上経過していること、超音波上腎杯の拡大がないことである。免疫抑制剤が最小維持量となっていること、24時間畜尿による尿蛋白排泄量が0.5g/day未満であること、血糖の厳密な管理がなされていること、ACE, ARBを使用せずに血圧が<140/90mmHgに調節可能であることなどが必要とされている<sup>5)</sup>。

妊娠中に移植腎機能低下、PIHの発症、低出生体重児、早産の頻度が高くなる<sup>6)</sup>。

妊娠例の14%が自然流産、総じて20%が妊娠中絶

## 文献

- Keitel E, et al : Pregnancy outcome after renal transplantation. Transplant Proc 2004 ; 36 : 870-1(レベルIII)
- Toma H, et al : Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan : a nationwide survey. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1511-6(レベルIII)
- Crowe AV, et al : Pregnancy dose not adversely affect renal transplant function. QJM 1999 ; 92 : 631-5 (レベルIII)
- Thompson BC, et al : Pregnancy in renal transplant recipients : the royal free hospital experience. QJM 2003 ; 96 : 837-44 (レベルIII)
- Umans JG, et al : Renal disease in pregnancy. In therapy in nephrology and hypertension, 2nd, ed, edected by Brady HR and Wilcox CS. Saunders, London, 2003, p453-7 (レベルIII)
- Kaitel E, et al : Pregnancy outcome after renal transplantation. Transplant Proc 2004 ; 36 : 870-1(レベルIII)
- Umans JG, et al : In therapy in nephrology and hypertension, 2nd ed, Edited by Brady HR and Wilcox CS. Saunders, London, 2003, p453-7 (レベルIII)

を余儀なくされるが、第1三半期を過ぎると90%の患者が生児を得ている。血圧管理を厳重に行い、cyclosporin, tacrolimusの血中濃度を頻回にモニターする。

免疫抑制剤の投与量はprednisone : <15mg/day, azathioprine : <2mg/kg/day, cyclosporinやtacrolimusは治療域であること、mycophenolate mofetil, sirolimusは妊娠前6週には中止する。

血圧管理を正常血圧レベルで十分に行う。また2~4週毎に血液、生化学検査、尿検査、胎児モニタリング、超音波検査を行う。

免疫抑制薬(calcineurin抑制薬)によって高血圧、拒絶反応はまれであるが、steroid、抗菌薬を使用する。細胞外液量が変動するため、免疫抑制薬の血中濃度を頻回にモニタリングする。1/3に妊娠高血圧腎症を併発し、高血圧のため半数は早産に至る。サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、ヘルペスなどに感染しやすい。

新たに高血圧、または高血圧の増悪を認めた場合は妊娠高血圧腎症を考慮し、入院管理を行う。経腔分娩は可能である<sup>7)</sup>。なお、cyclosporinやtacrolimusのような免疫抑制薬も妊娠禁忌となっているが、腎移植後のように特定の病態であり、他に有効な拒絶反応を防ぐ方策がない。妊娠継続の場合には、同薬の継続はやむを得ず、医師の処方権は正当とみなされると判断できる。ただし、患者・家族にも妊娠時における免疫抑制薬に関する説明と同意は不可欠といえる。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑩

##### CQ 10 腎疾患合併妊娠の周産期予後に及ぼす影響は？

推奨

予後は腎障害の重症度と高血圧の有無、降圧剤の効果、加重型妊娠高血圧腎症の発症の有無による。軽症はほとんど問題なく経過するが、中等～重症例では高血圧合併、妊娠高血圧腎症、貧血、胎児発育不全、早産が増加する。(グレードB)

##### 解説

予後不良因子は高血圧である。軽度の腎機能障害があっても正常血圧であれば90%は正常に経過する。予後は腎障害の重症度と高血圧の有無、降圧薬の効果、加重型妊娠高血圧腎症の発症の有無による。軽

症はほとんど問題なく経過するが、中等～重症例では高血圧合併、妊娠高血圧腎症、貧血、胎児発育遅延、早産が増加する。クレアチニン： $>2.0\text{mg/dl}$ の場合は1/3に産後1年以内に腎不全に至ることがある。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

#### 4. 腎疾患合併妊娠の管理⑪

##### CQ 11 分娩後の注意点は？

推奨

分娩から産褥6週間で注意する腎疾患として腎皮質壊死、分娩後急性腎不全、妊娠高血圧腎症がある。(グレードB)

##### 解説

腎皮質壊死は比較的まれであるが、多くは胎盤早期剥離に伴う大量出血によるショックに引き続き起こるが、敗血症性流産、妊娠高血圧腎症(重症)、羊水塞栓、胎内死亡など産科合併症に伴って発症する。腎の小葉間動脈以下の末梢動脈の閉塞、皮質の全領域が壊死に陥った病態であり、糸球体、尿細管、間質などが広範に凝固壊死と血栓形成を認める。不可逆的な糸球体壊死が生じるために、早期の人工透析が必要となる。無尿、血尿や1週間以上の乏尿が続き、利尿期に移行しない場合は腎皮質壊死を考える。診断には腎の造影CT、MRIが有用である<sup>1)</sup>。

分娩後急性腎不全は溶血性尿毒症症候群として知

られており、高血圧、血液凝固異常、微小血管性溶血性貧血を特徴とし、産科的合併症を認めない産婦に分娩後1～2日から数カ月後に突然発症する。しばしばウイルス感染が先行し、尿毒症に伴って頭痛、嘔気、嘔吐、乏尿～無尿、出血傾向、高血圧がみられる。末梢塗抹標本では赤血球の破碎像、血小板減少、血中FDP上昇を認めるが出血時間の延長は認めない。病態は広範な血管内皮細胞障害で腎生検にて糸球体での血栓形成、フィブリノイド沈着、細動脈のフィブリノイド壊死を認める。治療は透析、抗凝固剤、抗血小板薬、PGI2誘導体の投与に加え、血漿交換療法や新鮮凍結血漿の投与が有効とされている<sup>1)</sup>。

(三宅良明、中本 收、中林正雄)

##### 文献

1) 日本腎臓学会：腎疾患患者の妊娠—診療の手引き—東京医学社、2007(レベルIV)

## C 関連疾患の病態と管理

## 1. HELLP症候群の診断と管理①

## CQ 1 HELLP症候群とは？ その発症頻度は？

推奨

- 妊娠高血圧腎症や子癪で溶血(hemolysis), 肝酵素の上昇(elevated liver enzymes), 血小板減少(low platelets)を呈する多臓器障害であり, 予後不良な疾患である。(グレードA)
- 発症頻度は全妊婦の0.2~0.6%, 妊娠高血圧症候群(PIH)の4~12%である。重症妊娠高血圧腎症, 子癪で多いが, これらの症状がなくても発症する。次回妊娠の反復率は19~20%である。(グレードB)

## 解説

1982年にWeinsteinによって妊娠高血圧腎症や子癪患者で溶血(hemolysis), 肝酵素の上昇(elevated liver enzymes), 血小板減少(low platelets)を呈する多臓器障害であり, 予後不良な疾患として報告された<sup>1,2)</sup>。

発症頻度は全妊娠の0.2~0.6%, PIHの4~12%, 重症PIHの10~20%, 子癪の50%に発症し, 2/3は妊娠中に1/3は産褥期に発症するとされる。

特に妊娠27~37週に多く(70%), 38週以降が20%, 妊娠26週以前では10%, 妊娠24週以前ではまれとされる。分娩前の発症が70%, 分娩後の発症の大半は

分娩直後で48時間以内に起こり, 30%である<sup>3)</sup>。重篤な合併症として母体死亡率(1%), DIC(20%), 常位胎盤早期剥離(16%), 腎不全(7%), 肺水腫(6%), 胸水, 心嚢水, 肝内血腫, 肝破裂などを伴う<sup>3,4)</sup>。高齢, 経産婦の白人に多いとされている。

再発率は2~6%といわれている<sup>5~7)</sup>。次回妊娠の反復率は19~20%である<sup>8)</sup>。

HELLP症候群の既往のある患者は, 次回妊娠で妊娠高血圧腎症を併発する危険が高い。152人の妊婦で212の妊娠について検討された報告では, 正常血圧症例で19%に, 高血圧症例で75%に妊娠高血圧腎症を併発していた<sup>5)</sup>。

(三宅良明)

## 文献

- Weinstein L : Syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 : 159-67(レベルIV)
- Sibai BM : Diagnosis and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet count. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 981-91(レベルIII)
- Sibai BM : Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000(レベルIII)
- Sibai BM : Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1682(レベルIII)
- Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA : Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemoly-
- sis, elevated liver enzymes, and low platelets) : subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995 Jan ; 172 (1 Pt 1) : 125-9 (レベルIII)
- Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM : Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 2003 Jun ; 188(6) : 1504-7 ; discussion, 1507-8(レベルIII)
- van Pampus MG, Wolf H, Mayrhofer G, Treffers PE, Bleker OP : Long-term follow-up in patients with a history of (H) ELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2001 ; 20(1) : 15-23(レベルIII)
- Isler CM : The importance of parity to major maternal morbidity in the eclamptic mother with HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2003 ; 22 : 287-94 (レベルIII)

## 1. HELLP症候群の診断と管理①

### CQ 2 HELLP症候群の診断は？

推奨

診断は血算、肝機能、末梢血液スメアなどで診断され、その異常値は各施設で異なるが、一般的には下記のSibaiらの診断基準(表1)が用いられている。(グレードB)

#### 解説

Sibaiの診断基準<sup>1)</sup>が一般的であるが、溶血、肝機能障害についての基準は一定しておらず、蛋白尿を認めず、正常血圧でも10~20%に発症する<sup>2)</sup>。また進行性で突然増悪するため経時的な検査が必要であり、注意を喚起する意味で妊娠中毒症学会HELLP症候群小委員会の提言も参考とする。症状として突然の上腹部痛や心窓部痛(90%)、疲労感・倦怠感(90%)、嘔気・嘔吐(50%)、食欲不振などである<sup>1,3)</sup>。

溶血の確認(helmet cell, haptoglobinの低下

▶表1 Sibaiらの診断基準(The Tennessee system classification)

溶血：末梢血液スメア(破碎赤血球)、間接ビリルビン增加、ハブトグロビン低下(<25mg/dl)  
血小板数減少：100,000/mm<sup>3</sup>以下  
肝機能：LDH>600IU/l, AST>70IU/l, 総ビリルビン>1.2mg/dl

(文献1より)

<25mg/dl)や生化学的検査として肝、腎機能検査、血液凝固系検査を行うとともに心窓部病、肝腫大、腹膜刺激症状が持続する場合には上腹部超音波診断やCT、MRI検査による肝梗塞、血腫、破裂などの画像診断も必要である<sup>4)</sup>。

鑑別疾患として、急性脂肪肝、胃腸炎、肝炎、虫垂炎、胆囊炎、胆石、ITP、TTP、溶血性尿毒症などがあげられる。

また、Martinらは検査データの程度によってClass分類している(表2)<sup>4)</sup>。

(三宅良明)

▶表2 Martinらの診断基準(Mississippi classification)

	Platelets	AST, ALT	LDH
Class I	<50,000/mm <sup>3</sup>	>70IU/l	>600IU/l
Class II	50,000~100,000/mm <sup>3</sup>	>70IU/l	>600IU/l
Class III	100,000~150,000/mm <sup>3</sup>	>40IU/l	>600IU/l

(文献4より)

#### 文 献

- 1) Sibai BM : Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets(HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000(レベルⅢ)
- 2) Sibai BM : Diagnosis and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet count. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 981-91(レベルⅢ)
- 3) Catanzarite V : Severe preeclampsia with fulminant

and extreme elevation of aspartate aminotransferase and lactate dehydrogenase levels : High risk for maternal death. Am J Perinatol 1995 : 12 : 310(レベルⅢ)

- 4) Martin JN : Understanding and managing HELLP syndrome : Integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. Am J Obstet Gynecol 2006 : 195 : 914-34 (レベルⅢ)

## 1. HELLP症候群の診断と管理③

### CQ 3 HELLP症候群の管理と治療は？

推奨

- 妊娠34週以降、NRFS (nonreassuring test of fetal status)かつ胎児肺が成熟していれば分娩。(グレードB)
- 妊娠34週以前で母体検査にてDIC多臓器障害、肝梗塞、肝出血、胎盤早期剥離、胎児にNRFSを認めず、胎児肺成熟がなければステロイド投与のうえ、48時間以降の分娩を考慮。(グレードB)

#### 解説 (表1, 2, 図1)

### 1 ターミネーション

妊娠34週以降、NRFS、胎児肺が成熟していれば分娩とし、34週以前で母体検査にてDIC多臓器障害、肝梗塞、肝出血、胎盤早期剥離、胎児にNRFSを認めず、胎児肺成熟がなければステロイド投与のうえ、48時間以降の分娩を考慮する<sup>1)</sup>。ただし48時間を大幅に超えての分娩を遅らせるることは推奨していない。HELLP症候群病態の悪化が通常見られやすく、ときには母体の全身状態が急速に悪化する場合もある。

34週未満のHELLP症候群を合併した128例の妊娠高血圧症例について、volume expansionと観血的血行動態の監視を行い胎児の成熟を高めようとする報告<sup>2)</sup>では、48時間以内に17% (22/128) で分娩となったが、残りの症例の妊娠延長期間の中央値は15日で半分(55/102) が検査値の完全な回復がみられた。母体

の死亡や重篤な母体合併症はみられなかったが、11例の胎内死亡、7例の新生児死亡がみられたとの報告がある。

ほかの報告では41例の35週未満のHELLP症候群の症例で待機策が行われ、34% (14/41) で48時間以内に分娩となったが、残りは3日の中央値の妊娠延長期間が認められ、半分以上(15/27) で検査値の異常が完全に回復した。ただし10例の胎内死亡が見られた<sup>3)</sup>。

▶表1 HELLP症候群の初発症状と頻度

症状	発症頻度
蛋白尿	87%
高血圧	85%
右上腹部痛、心窩部痛	40～90%
嘔気、嘔吐	29～84%
頭痛	33～60%
視野障害	10～20%
黄疸	5%

### ▶表2 HELLP症候群の診断基準

#### 1) Sibaiの基準

溶血：血清間接ビリルビン値 $>1.2\text{mg/dl}$ 、血清LDH $>600\text{U/l}$ 、病的赤血球の出現  
肝機能：血清AST (GOT) $>70\text{U/l}$ 、血清LDH $>600\text{U/l}$   
血小板数減少：血小板数 $<100,000/\text{mm}^3$

2) 上記診断基準を満たさなくても下記の基準を1つ以上満たす場合(partial HELLP)には、HELLP症候群の発症を警戒し、注意を喚起する(妊娠中毒症学会HELLP症候群検討委員会)

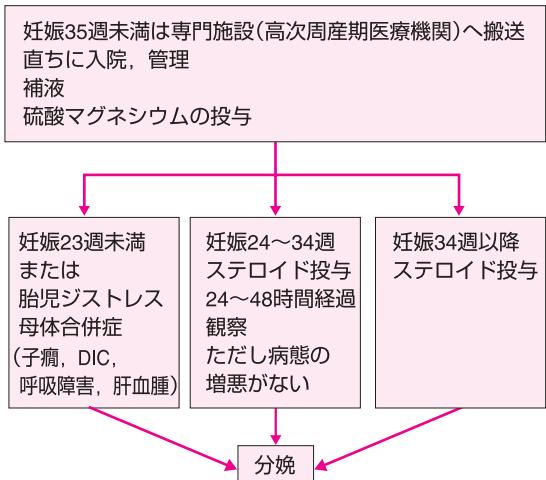
溶血：血清間接ビリルビン値、血清LDH値が各施設の正常域を超えて高値の場合

肝機能：血清AST (GOT)、LDH値が各施設の正常域を超えて高値の場合

血小板減少：血小板数 $<150,000/\text{mm}^3$ の場合

その他：血中antithrombin活性値が正常値の80%未満、haptoglobin値の低下( $<25\text{mg/dl}$ )した場合、ただし検査値は経時的变化が重要である

## ▶図1 HELLP症候群の管理



これらの研究では、母体を注意深くモニタリングすれば、待機的治療によっても重篤な母体合併症は一般的ではなく、臨床検査値の異常も回復する可能性を示している。

しかし、待機的管理の目的は妊娠34週未満での出生などの新生児の疾病や死亡率を改善させることが目的である。

妊娠34週以前であっても母体検査にてDIC徵候や多臓器障害、肝梗塞、肝出血、また胎盤早期剥離や胎児にNRFSを認める場合は、迅速なターミネーションが必要となる。

ターミネーションに際しての分娩様式は、母体合併症が軽度で頸管成熟度の良好なもの以外は帝王切開となる。そして血小板減少の高度な場合(<75,000/mm<sup>3</sup>)には全身麻酔が選択される。帝王切開する場合には術前の血小板が少なくとも>40,000/mm<sup>3</sup>は必要である<sup>1)</sup>。肝被膜破裂などでショック症状をきたす場合には緊急手術が必要となる。

## 2 高血圧の管理

ベッド上安静、左側臥位として、降圧薬としてhydralazineやnicardipineの持続点滴、子癇発作の予防として硫酸マグネシウム、緊急性高血圧症や麻酔時高血圧にはglyceryl trinitrateの持続点滴が使用される。降圧目標値は160/105mmHg以下とし、hydralazine 5mg/bolus injection/15～20分ごと(最大投与量：20mg/hr)とし、不十分な場合はlabetalol, nifedipineに変更する<sup>4)</sup>。

## 3 ステロイド療法

副腎皮質ホルモンが臨床検査値や臨床所見をより迅速に改善させるという報告がされている<sup>5～8)</sup>。Fonsecaらのrandomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials報告<sup>9)</sup>では、妊娠20週以上のHELLP症候群132例(60例が分娩前、72例が分娩後)について、無作為にdexamethasone(分娩まで10mg iv 12時間おきと分娩後3回追加)とplacebo投与が行われた。分娩後の症例は分娩後の投与量かplacebo投与が行われた。すべての症例は血小板数10万/mm<sup>3</sup>未満、AST 70IU/l以上、LDH 600IU/l以上であった。その結果、dexamethasoneは入院期間、血小板輸血または新鮮凍結血漿輸血、母体合併症(急性腎不全、肺水腫)を減少させることはできなかった。臨床検査所見の回復は治療によっても短縮しなかった。しかしながらsevere HELLP症候群(血小板数 5万/mm<sup>3</sup>未満)ではdexamethasone投与により血小板数の回復がより早く、入院期間も短かったと報告した。また血小板数10万/mm<sup>3</sup>未満の症例でdexamethasone投与を推奨する研究者もいる<sup>10)</sup>。

以上より母体検査値の改善を目的として、そしてRDS, IVH, NECの減少などの児の予後の改善の目的もあり、妊娠中の母体にステロイド投与が行われることがある。

投与経路(静注、筋注)、投与量、投与薬剤(betamethasone:12mg<im>/24hrごとに2回またはdexamethasone:6mg<im>/12hrごとに4回)については一定の見解が得られていないが、ステロイド投与は病態の根本治療ではなく、34～35週未満の児肺成熟と分娩前の母体検査値(血小板数など)を安定させるための一時的治療(24～48時間)と考えられる。

産褥期にも母体症状や検査値の改善の目的で高用量のステロイド投与が試みられ、dexamethasone 10mg(iv)を6～12時間ごとに2回、その後5mg(iv)を12時間ごとに投与したり、10mg(iv)を12時間ごとに血小板数が10万/mm<sup>3</sup>以上、LDHが低下するまで投与する方法が行われている<sup>11)</sup>。

しかしながらKatzら<sup>12)</sup>のrandomized clinical trialによる報告では、分娩後のHELLP症候群114症例について、dexamethasone10mgかplaceboを無作為に投与したが、分娩後の回復を加速させず、臨床検査所見の改善や母体合併症の頻度、救命治療の必要性、入院期間の長さに関連性はみられなかった。

分娩後も症状の改善がみられない場合(分娩後72時間以降も症状が改善されない場合、溶血や血小板数

減少を伴い持続的なbilirubin, creatinineの増加)は新鮮凍結血漿による血漿交換も試みられる。

#### 4 DICの治療

病態の約20%に併発し、出血傾向を認める場合や

血小板数<2~4万/mm<sup>3</sup>の場合には血小板輸血(6~10U)を行う。帝王切開前には血小板数を5万/mm<sup>3</sup>以上とし、DICを併発したら新鮮凍結血漿、血小板血、濃厚赤血球輸血やAT-III製剤、FOY, urinastatinなど補充療法が必要である。  
(三宅良明)

### 文 献

- 1) Sibai BM : Diagnosis and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 981-91(レベルⅢ)
- 2) Visser W, Wallenburg HC : Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 Feb ; 102(2) : 111-7(レベルⅢ)
- 3) van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, van der Post JA, Bonsel GJ, Treffers PE : Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 Jan ; 76(1) : 31-6(レベルⅢ)
- 4) Stone JH : HELLP syndrome : Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. *JAMA* 1998 ; 280 : 559 (レベルⅢ)
- 5) O'Brien JM, Shumate SA, Satchwell SL, Milligan DA, Barton JR : Maternal benefit of corticosteroid therapy in patients with HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome : impact on the rate of regional anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 2002 Mar ; 186(3) : 475-9(レベルⅢ)
- 6) Matchaba P, Moodley J : Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; (1) : CD002076(レベルⅠ)
- 7) Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN Jr : A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count)syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Jun ; 184(7) : 1332-7, discussion, 1337-9(レベルⅡ)
- 8) Martin JN Jr, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL : Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Sep ; 189(3) : 830-4(レベルⅢ)
- 9) Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F : Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome : a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Nov ; 193(5) : 1591-8(レベルⅡ)
- 10) Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM : Understanding and managing HELLP syndrome : the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006 Oct ; 195(4) : 914-34, Epub 2006 May 2(レベルⅢ)
- 11) Martin JN Jr, et al : Better maternal outcome are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 1011-7(レベルⅢ)
- 12) Katz L, de Amorim MM, Figueiroa JN, Pinto E, Silva JL : Postpartum dexamethasone for women with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets(HELLP) syndrome : a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Mar ; 198 (3) : 283.e1-8, Epub 2008 Jan 14(レベルⅡ)

## 1. HELLP症候群の診断と管理④

### CQ 4 HELLP症候群の分娩後の管理上の注意点は？

推奨

- 分娩後も24～48時間は病態の悪化が持続する可能性があるため、肝機能、凝固線溶系検査および血圧、尿量に注意して管理する必要がある。(グレードB)
- HELLP症候群と診断されないpartial HELLP症候群や妊娠高血圧症候群(PIH)の病態発症後急速に血小板数や肝機能の異常の悪化の認められるもののHELLP症候群と診断されていなかつた症例でも、分娩後にHELLP症候群に至る場合がある。特に血小板数に対し、分娩後の変化も考慮に入れた麻酔法の選択を行う。(グレードB)

### 解 説

HELLP症候群は一般的に妊娠終結によって治癒に向かうと考えられているが、妊娠終結によって直ちに肝機能や血小板数が軽快するとは限らない。partial HELLP症候群を認めた場合や、妊娠高血圧腎症においてHELLP症候群とは診断されない( $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上)であっても血小板数の減少傾向が著明な症例では、HELLP症候群に進展していないか、症状と病態の重症度に応じて定期的な検査が望ましい。

分娩前には血小板数を $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上認めて、分娩後も減少が続き高度な血小板減少に至る場合もあり、帝王切開時の腰椎麻酔の選択には慎重を期す必要がある。

158症例のHELLP症候群の時間的回復に関する報告がある。血小板は分娩後24～48時間減少し、LDHは普通24～48時間でピークとなる。回復がみられた患者のすべてで、 $10\text{万}/\text{mm}^3$ 以上の血小板数は72時間以内に最下点を示し6日目までに自然に回復てくる。血小板数の増加傾向とLDHの減少傾向は4日目にみられるようになる<sup>1)</sup>。

HELLP症候群の母体は適切に管理されていれば一般に予後が良好であるが、重篤な合併症が比較的通常に見られ、やはり重篤な病態といえる。DICや血小板数が $2\text{万}/\text{mm}^3$ 未満の場合、腎機能障害、腹水を伴う場合のような重症例での回復は遅れることがある。またこれらの症例の場合、肺水腫や腎不全に進行する場合もある<sup>2)</sup>。

Sibaiら<sup>3)</sup>は母体の合併症は、DIC(21%)、胎盤早期剥離(16%)、急性腎不全(8%)、肺水腫(6%)、肝被膜下血腫(1%)、網膜剥離(1%)と報告している。55%に輸血を要し、2%に腹腔内出血のため開腹術を要した。また4症例(1%)で母体死亡があった。ARDS、敗血症、脳卒中も関連していると報告されている。全体の周産期死亡率は7～20%であった。児に肝臓病や血小板減少はみられない。

したがって、分娩後も腎不全やDIC病態に進展しないか、肝機能、血小板数とともに、腎機能、凝固線溶系検査も同時にみていく必要がある。また血圧、尿量、蛋白尿量についても併せて定期的な観察を怠らないように行なうことが望ましい。

(中本 收)

### 文 献

- 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 Jun ; 164(6 Pt 1) : 1500-9, discussion, 1509-13(レベルⅢ)
- Sibai BM : Diagnosis and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzyme and low platelet

count. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 981-91

- Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA : Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 Oct ; 169(4) : 1000-6(レベルⅡ)

## 1. HELLP症候群の診断と管理⑤

### CQ 5 HELLP症候群と鑑別すべき病態と、鑑別の要点は？

推奨

1. 肝梗塞(hepatic infarction)：2,000～4,000IU/l以上の著明なAST値の上昇と発熱、抗リン脂質抗体症候群による血栓塞栓症、画像診断が有用。(グレードB)
2. 肝血腫(hepatic hematoma)、肝被膜下出血：著明なAST値の上昇、著明で高度な血小板減少症、肩の痛み、恶心、嘔吐、腹部の膨隆、ショック状態、画像診断が有用。(グレードB)
3. 急性妊娠脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy)：組織学的診断によるため臨床症状および所見から鑑別は困難、PT・APTT時間の延長、低血糖がみられやすいとされる。(グレードB)
4. 血栓性微小血管障害症(TMA)、血栓性血小板減少性紫斑病-溶血性尿毒症症候群(TTP-HUS)：TMAでは血小板消費のみがみられ、HELLP症候群にみられるDIC徵候はみられない。後天性TTPでは止血因子である血漿von Willebrand因子(VWF)の特異的切断酵素ADAMTS13に対する自己抗体が陽性である。HUSは小児に多いが、腸管出血性大腸菌O157:H7株による感染性腸炎に続発するものがほとんどとされている。(グレードB)

## 解説

### 1 肝臓合併症の管理

aminotransferasesの著明な上昇は合併症のないHELLP症候群では典型的ではない。そういった場合、肝梗塞、被膜下血腫、またはウイルス性肝炎を疑うべきである。

### 2 肝梗塞、肝血腫、肝被膜下出血における画像診断の有用性

鑑別診断上、画像診断も有用な情報を与えてくれる。CT、MRIの画像診断は、肝梗塞、血腫、および破裂のような合併症の診断に有用である。どちらかの肩や頸部の痛みを伴う高度な右上腹部痛や繰り返す低血圧を示したHELLP症候群の33症例のうち15例(45%)に画像診断上で肝臓に異常所見が判明した<sup>1)</sup>。

最も一般的な異常所見は肝被膜下の血腫と間質内の出血である。

### 3 肝梗塞(hepatic infarction)<sup>2)</sup>

右上腹部痛や発熱を伴う2,000～4,000IU/lか、またはそれ以上のaminotransferasesの著明な上昇は、肝梗塞に特徴的である。診断は肝臓の画像診断により可能になる。分娩後の画像診断のフォローアップに

よって梗塞が改善していくのが示される。このような症例の場合、抗リン脂質抗体症候のような潜在的な易血液凝固状態を有していることがある<sup>3,4)</sup>。

### 4 肝血腫(hepatic hematoma)および破裂

HELLP症候群では、グリソン鞘の下に血腫が進行し肝臓破裂に至ることがある。

組織学的には門脈周囲の出血やフィブリンの沈着が示される。血腫は腹腔内出血に至る場合もある。肝血腫は、妊娠高血圧腎症やHELLP症候群が明らかに認められない場合はほとんど発症しない<sup>5～9)</sup>。

肝血腫に進展した場合は、典型的には腹痛を示し、多くは著明な高度の血小板減少症、肩の痛み、恶心、嘔吐がみられる。腹膜の血腫に伴い腹部が膨隆し早い段階でショック状態に至る。

aminotransferasesは通常中等度にしか上昇しないが、4,000～5,000IU/lにまで上昇することもある。

CTやMRIを用いた画像診断は超音波診断よりも有用となる。

血腫が小康状態の場合の管理は循環血液量の維持と必要であれば輸血となる。肝動脈の経皮的塞栓術も考慮される。もし血腫の大きさが安定的であり血液検査所見が改善しつつある場合は、患者を退院させて外来管理としてもよい。血腫が完全に解消するのに数カ月を要する場合がある。

血腫が安定的ではない、出血が持続する、疼痛が増強している、血腫が増大している場合は外科的な処置が必要となることがある。肝臓損傷の治療の経験のある外科チームに紹介し、パッキング、ドレナージ、肝動脈結紮や肝臓の部分切除などが検討される。これらの処置によっても手に負えない血腫の場合、第VIIa因子の投与や肝移植も有効であったという報告もある<sup>10~13)</sup>。

## 5 急性妊娠脂肪肝(acute fatty liver of pregnancy)<sup>2)</sup>

HELLP症候群と急性妊娠脂肪肝は、両者とも妊娠中の同等の時期に発症しきつた臨床所見が共通であるため、両者を臨床的に区別することは困難かもしれない。

AFLPは、“yellow acute atrophy of the liver”として1934年に報告され、1940年に疾患として記載されるようになった母体に肝不全、脳症を併発し診断が遅れると母児の死亡に至りうる予後不良の病態である<sup>14,15)</sup>。

1/130,00分娩の発症と報告されている<sup>16)</sup>。

30~38週に発症し、2nd trimesterではまれといわれている<sup>17~19)</sup>。

初産婦に多く、多胎妊娠に多いと報告されている<sup>20)</sup>。

AFLPの初発症状は、非特異的で頭痛、全身倦怠感、恶心、嘔吐で、70%に恶心、嘔吐が、50~80%に右側肋部痛の訴えがある。初期には凝固異常に伴う胃腸管出血、急性腎不全、感染、肺炎、低血糖を合併する。肝性脳症は病態の後期に発症してくる。多くの患者は分娩後1~4週に病態が改善してくる<sup>21,22)</sup>。

AFLPは血清AST、ALT値が上昇し、白血球は増加、血小板数が減少する。DICもみられやすい。PTやAPTT時間、フィブリノゲン値も異常を示しやすい。BUN、クレアチニン値も尿酸値とともに上昇する。ALP値も正常の3~4倍を示す。

AFLPの確定診断は組織診による必要があるが、microvesicular hepatic steatosis、Oil Red O染色によりmicrovesicular fatによるcytoplasmic vesiculationがみられる。診断的肝生検は、臨床診断のみでも通常確実であり、管理上に差が生じないこと、検査自体が母体リスクを増加させるため、あまり実施されない。

ウイルス性の劇症肝炎はしばしば鑑別が困難なことがある。また重症HELLP症候群も鑑別が困難となる<sup>23,24)</sup>。

典型的には低血糖とPTの延長および血清クレアチニン値が上昇しやすいことがAFLPをHELLP症候群と鑑別する手段となる。またHELLP症候群ではperipor-

tal hemorrhage、fibrin depositionがみられるが、AFLPでは肝臓のmicorovascular fatty infiltrationが特徴となる。

AFLPと胎児のミトコンドリア脂肪酸β-oxidationにおけるLCHAD(long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)の酵素欠損との強い関連があるとの報告もみられる<sup>25)</sup>。

LCHADはInner mitochondrial membraneに関連するmitochondrial trifunctional protein(MTP)の酵素複合体の1つと考えられている。

MTP欠損は劣性遺伝で、多くの患者は孤立性にLCHAD欠損を示している。

出生児は生後数時間から数カ月して、非ケトン性の低血糖症と肝性脳症を示し、治療されないと昏睡と死に至る。また心筋症や緩徐に進行する末梢神経障害、横紋筋症や突然死を示す<sup>26~28)</sup>。

正常の妊婦24症例のうち肝疾患を示したのは9例であったが、MTP欠損の児を出生した妊婦24例のうち15例(62%)に肝疾患を発症していた。さらに胎児LCHAD欠損では15/19例(79%)が母体のAFLPやHELLP症候群の肝疾患を示したとの報告もみられる<sup>26)</sup>。

また、carnitine palmitoyl transferase I (CPT-I)欠損や、short-chain acyl-CoA dehydrogenase (SCAD)欠損、medium-chain acyl-CoA dehydrogenase (MCAD)欠損とも関係しているとの報告もある。

## 5 血栓性微小血管障害症 (thrombotic microangiopathy ; TMA)

妊娠後期に発症する血小板減少、貧血、腎不全は溶血性尿毒症症候群(hemolytic-uremic syndrome; HUS)や血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)でも発症する。これらは血栓性微小血管障害症TMAとして一括して捉える考え方も提唱されている。難病情報センター(Japan Intractable Diseases Information Center)ではTMAについて以下のように記載されており引用する。

「血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathy; TMA)」という病態診断名がある。これは、1)細血管障害性溶血性貧血(microangiopathic hemolytic anemia; MAHA)、2)破壊性血小板減少、3)細血管内血小板血栓を3主徴とする病態で、検査診断学的には、破碎赤血球、血小板減少、血栓による臓器機能障害を特徴とする。このTMAの病態を示す代表疾患として、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP)と溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome; HUS)，それにさまざま基盤疾患に合併する二次性TTP/HUSがある。TTPと

HUSの両者は症状のみでは鑑別困難な例がしばしばある。これ故、近年はTMAという病態診断名も多用される傾向にある。」

TTP-HUSでは血小板消費のみがみられ、ほかの所見はみられない。HELLP症候群では血小板減少症を伴っており、重症例ではPT、APTTの延長や第V、第VIII因子の減少を伴うDICを示す。

TTP-HUSと妊娠高血圧腎症重症やHELLP症候群との区別は治療上や予後上の理由から重要となってくる。最も重要なのは、病歴(妊娠高血圧腎症にみられる蛋白尿と高血圧が先行すること)と、発症時期(妊娠高血圧腎症やHELLP症候群が典型的には3rd trimesterに発症しやすいこと、ただし2nd trimesterや分娩後に発症することもある)である。

妊娠中のTTP-HUSの発症時期は一定していない<sup>29)</sup>。

一方近年ではTTP、HELLP症候群、肝梗塞、SLEの病態を抗リン脂質抗体症候群に関連した血管内皮障害を伴う一連の病態として捉える考え方も提唱されてきている。

HUSの診断は、細血管障害性溶血性貧血(破碎赤血球を伴う溶血性貧血でHb10.0g/dl以下)、血小板減少(1万/mm<sup>3</sup>以下)、急性腎不全(1.5倍以上)の3つの症状をもって診断する。一般に腸管出血性大腸菌感染症の1~10%に発症し、下痢あるいは発熱出現後4-10日に発症することが多い。下痢が軽快した後に腹痛、元気がない、乏尿、浮腫、出血斑、頭痛、傾眠傾向、不穏、痙攣、血尿、蛋白尿が出現し、その後急速に進行する。1/4~1/3になんらかの中枢神経症状がみられる。重篤化因子は白血球増加(2万/mm<sup>3</sup>)以上、低Na血症、低蛋白血症、ASTの上昇、血清クレアチニンの上昇(2.0mg/dl以上)で急性期の死亡率は2~5%であるが大半は自然治癒する。

TTPは、主に後天性TTPで、止血因子である血漿von Willebrand因子(VWF)の特異的切断酵素ADAMTS13に対する自己抗体が陽性であるとされている。難病情報センターから以下を引用する。

「TTPの病因として、止血因子である血漿von Willebrand因子(VWF)の特異的切断酵素(VWF-cleaving protease; VWF-CP)、別名ADAMTS13(a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs<sup>13)</sup>、が同定された<sup>30)</sup>。

VWFはそのほとんどが血管内皮細胞で产生され、血中に放出されるが、产生直後のVWFは超巨大分子構造をもちunusually large VWF multimer(UL-VWFM)とよばれている。“適切に”切断されたVWFMは「本来の止血因子」として働くが、切断されないUL-VWFMは細小動脈などの高まり応力が生じる部位で血小板凝集を起こし、「病的血小板血栓の原因」になると説明される。典型的TTPではこのADAMTS13活性が欠損しており、その原因として、同遺伝子異常に基づく先天性TTP(別名:Upshaw-Schulman症候群; USS)と、同酵素に対するIgGあるいはIgM型の中和ないし非中和自己抗体の発生による後天性TTPが知られている。

後天性TTPは、TMA全体の約1/3の症例でADAMTS13活性は著減し、これらはほぼ全例ADAMTS13に対する自己抗体陽性である。

それ故、FFP単独投与では不十分で、後天性・特発性TTPの治療は血漿交換(plasma exchange, PE)療法が第一選択である。この際ステロイドもしくはステロイドバランス療法が併用されることが多い。当然、PE実施前の血小板輸血は禁忌である。PEの効果は、1) ADAMTS13の補充、2) 同インヒビターの除去、3) UL-VWFMの除去、4) 止血に必要な正常VWFの補充、に集約される。難治・反復例に対してはピンクリスチン、エンドキサンなどの免疫抑制剤の使用、脾摘なども考慮されるべきである。

O157:H7-HUS:治療の基本は支持療法である。とりわけ厳重な水・電解質の管理が重要で、腎不全徵候に対しては速やかに透析療法を開始する。TTPとは異なり、PEの有効性は確立されていないが、将来的に血中からのVT吸着剤が開発され、PEと併用されるようになれば、その評価は異なるものになるであろう。血小板輸血は理論的には極力回避すべきである。また脳症があれば、痙攣と脳浮腫の治療を合わせ行う。」

(中本 收)

## 文 献

- 1) Barton JR, Sibai BM : Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol 1996 Jun ; 174 (6) : 1820-5, discussion, 1825-7 (レベルⅢ)
- 2) Sibai B, Lockwood CJ, Kaplan MM, Barss V : HELLP syndrome UpToDate v16.2, 2008 (レベルⅣ)
- 3) Ilbery M, Jones AR, Sampson J : Lupus anticoagulant and HELLP syndrome complicated by placental abruption, hepatic, dermal and adrenal infarction. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995 May ; 35(2) : 215-7 (レベルⅢ)
- 4) Alsulyman OM, Castro MA, Zuckerman E, McGehee W, Goodwin TM : Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 1996 Oct ; 88(4 Pt 2) : 644-6 (レベルⅢ)
- 5) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA : Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 Oct ; 169(4) : 1000-6 (レベルⅡ)
- 6) Barton JR, Sibai BM : Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol 1996 Jun ; 174 (6) : 1820-5, discussion, 1825-7 (レベルⅢ)
- 7) Greenstein D, Henderson JM, Boyer TD : Liver hemorrhage : recurrent episodes during pregnancy complicated by preeclampsia. Gastroenterology 1994 Jun ; 106(6) : 1668-71 (レベルⅢ)
- 8) Wicke C, Pereira PL, Neeser E, Flesch I, Rodegerdts EA, Becker HD : Subcapsular liver hematoma in HELLP syndrome : Evaluation of diagnostic and therapeutic options-a unicenter study. Am J Obstet Gynecol 2004 Jan ; 190(1) : 106-12 (レベルⅢ)
- 9) 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 Jun ; 176(6) : 1328-32, discussion, 1332-3 (レベルⅢ)
- 10) Merchant SH, Mathew P, Vanderjagt TJ, Howdieshell TR, Crookston KP : Recombinant factor VIIa in management of spontaneous subcapsular liver hematoma associated with pregnancy. Obstet Gynecol 2004 May ; 103(5 Pt 2) : 1055-8 (レベルⅢ)
- 11) Erhard J, Lange R, Niebel W, Scherer R, Kox WJ, Philipp T, Eigler FW : Acute liver necrosis in the HELLP syndrome : successful outcome after orthotopic liver transplantation. A case report. Transpl Int 1993 May ; 6(3) : 179-81 (レベルⅢ)
- 12) Hunter SK, Martin M, Benda JA, Zlatnik FJ : Liver transplant after massive spontaneous hepatic rupture in pregnancy complicated by preeclampsia. Obstet Gynecol 1995 May ; 85(5 Pt 2) : 819-22 (レベルⅢ)
- 13) Araujo AC, Leao MD, Nobrega MH, Bezerra PF, Pereira FV, Dantas EM, Azevedo GD, Jeronimo SM : Characteristics and treatment of hepatic rupture caused by HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2006 Jul ; 195(1) : 129-33, Epub 2006 Mar 30 (レベルⅢ)
- 14) Stander HJ, Cadden JF : Acute yellow atrophy of the liver in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1934 ; 28 : 61-9 (レベルⅢ)
- 15) Sheehan HL : The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. J Obstet Gyneco Br Emp 1940 ; 47 : 49-62 (レベルⅢ)
- 16) Knox TA, Olans LB : Liver disease in pregnancy. N Engl J Med 1996 ; 335 : 569-76 (レベルⅡ)
- 17) Buytaert IM, Elewaut GP, Van Kets HE : Early occurrence of acute fatty liver in pregnancy. Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 603-4 (レベルⅢ)
- 18) Monga M, Katz AR : Acute fatty liver in the second trimester of pregnancy. Prim Care Update Ob Gyne 1998 ; 5 : 191 (レベルⅢ)
- 19) Monga M, Katz AR : Acute fatty liver in the second trimester. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 811-3 (レベルⅢ)
- 20) Mabie WC : Obstetric management of gastroenterologic complications of pregnancy. Gastroenterol Clin North Am 1992 ; 21 : 923-35 (レベルⅢ)
- 21) Kaplan MM : Acute fatty liver of pregnancy. N Engl J Med 1985 ; 313 : 367-70 (レベルⅢ)
- 22) Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G, Rosenberg H, Meneses M : Acute fatty liver of pregnancy : a clinical study of 12 episodes in 11 patients. Gut 1994 ; 35 : 101-6 (レベルⅢ)
- 23) Brown MS, Reddy KR, Hensley GT, Jeffers LJ, Schiff ER : The initial presentation of fatty liver of pregnancy mimicking acute viral hepatitis. Am J Gastroenterol 1987 ; 82 : 554-7 (レベルⅢ)
- 24) Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA : Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000-6 (レベルⅡ)
- 25) Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA : Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. JAMA 2002 ; 288 : 2163-6 (レベルⅡ)
- 26) Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, Strauss AW : A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1723-31 (レベルⅡ)
- 27) Pons R, Roig M, Riudor E, Ribes A, Briones P, Ortigosa L, Baldellou A, Gil-Gibernau J, Olesti M, Navarro C, Wanders RJ : The clinical spectrum of long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Pediatr Neurol 1996 ; 14 : 236-43 (レベルⅡ)
- 28) Ibdah JA, Tein I, Dionisi-Vici C, Bennett MJ, IJlst L, Gibson B, Wanders RJ, Strauss AW : Mild trifunctional protein deficiency is associated with progressive neuropathy and myopathy and suggests a novel genotype-phenotype correlation. J Clin Invest 1998 ; 102 : 1193-9 (レベルⅡ)
- 29) Dashe JS, Ramin SM, Cunningham FG : The long-term consequences of thrombotic microangiopathy (thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome) in pregnancy. Obstet Gynecol 1998 May ; 91(5 Pt 1) : 662-8 (レベルⅢ)
- 30) Sadler JE : Von Willebrand factor, ADAMTS13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood 2008 Jul 1 ; 112(1) : 11-8 (レベルⅠ)

## 1. HELLP症候群の診断と管理⑥

### CQ 6 HELLP症候群との関連も示唆されてきている病態は？

推奨

HELLP症候群は抗リン脂質抗体症候群のなかで血管障害性抗リン脂質抗体関連症候群(microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes; MAPS)の病態と1つとして捉えることもできる。

HELLP症候群の管理に際して、抗リン脂質抗体症候群に関する精査と凝固線溶系検査と病態の重症度に応じたDIC治療は、続発する可能性がある全身の動脈静脈血栓塞栓症に対する管理対策上からも考慮してよい。(グレードB)

## 解 説

### 1 病態

HELLP症候群は抗リン脂質抗体症候群の一群として捉える見方も提唱されている<sup>1)</sup>。

また、抗リン脂質抗体症候群の定義は、2006年時点で以下のように示されている。

#### ①抗リン脂質抗体症候群(APS)診断の国際的コンセンサス<sup>2)</sup>

以下の少なくとも1つの臨床徴候と、少なくとも1つの関連する臨床検査所見が伴えば診断する<sup>注1)</sup>。

##### I. 臨床徴候(c clinical criteria)

###### 1. 血管内血栓症(vascular thrombosis)<sup>注2)</sup>

いずれの組織または臓器の動脈または静脈、微小血管における血栓<sup>注3)</sup>の臨床的な徴候<sup>注4)</sup>が1つまたはそれ以上ある。血栓は客観的に認められた基準（例えば適切な画像診断や組織病理学的診断による明確な所見）によって確認する。組織病理学的診断において血栓は血管壁に炎症の所見を伴っていないことが必要となる。

###### 2. 妊娠の合併症(pregnancy morbidity)

(a) 超音波学的または直接的な胎児所見に基づく形態的に正常な胎児、または少なくとも妊娠10週以降の説明のつかない胎内死亡が1回またはそれ以上

(b) 妊娠34週以前の形態的に正常な新生児の早産が、(i)子瘤または重症妊娠高血圧腎症によるか、(ii)所見によって示される胎盤機能不全<sup>注5)</sup>によって発生したことが1回またはそれ以上

(c) 妊娠10週以前の3回またはそれ以上の説明のできない連続した流産で母胎の解剖学的または内分泌学的以上がなく、父親と母親の染色体

異常が除外できる場合

妊娠の合併症が1つのタイプ異常を有する患者群の研究においては、上記の(a)～(c)の群に分類を行うことが求められる。

##### II. 臨床検査(laboratory criteria)

1. 血清中にループスアンチコアグラン트(LA)が、少なくとも12週の間隔で2回またはそれ以上認められる。LAは国際血栓止血学会のガイドラインに基づく。

2. 血清または血漿中に抗cardiolipin(aCL) IgGまたはIgM抗体が、高力価（例えば>40GPL (IgG抗体) またはMPL(IgM抗体) または>99パーセンタイル）に、少なくとも12週間の間隔で2回またはそれ以上認められる。

3. 血清または血漿中に抗β2glycoprotein-I IgGまたはIgM抗体が(>99%パーセンタイル)に少なくとも12週間の間隔で2回またはそれ以上認められる。

##### III. 注

注1：APSの分類はaPLの陽性と臨床徴候の間隔が12週未満または5年以上離れていた場合は除外する。

注2：遺伝性または後天的な血栓素因を伴う場合でもAPS研究から除外する根拠にはならない。しかしAPSは以下の2群に分けることができる。  
(a) 血栓症が続発して発症する危険因子がある群と、(b)これが群。危険因子には以下のようないもののが含まれるが絶対的ではない：年齢（男性では>55歳、女性では>65歳）、心血管疾患（高血圧、糖尿病、高LDLコレステロール血症、低HDLコレステロール血症、喫煙、早期の心血管疾患の家族歴、BMI30以上、微量アルブミン尿、推定GFR<60ml/min）、遺伝性の血栓素因(thrombophilia)，経口避妊薬、ネフローゼ症候群、悪性疾患、長期安静臥床、外科手術。

注3：表在性静脈血栓症は臨床徴候に含まない。

注4：過去の血栓症のエピソードは、臨床徵候として考慮してよい。ただし血栓症が適切に診断され、血栓症以外のほかの診断や原因がない場合に限る。

注5：胎盤機能不全は、一般的に以下の所見によると判断されている。(i)異常または胎児機能不全徵候を示す胎児検査所見、例えば胎児低酸素血症を示唆するnon-reactive NST所見、(ii)胎児低酸素血症を示唆する異常Doppler血流波形解析所見、例えば臍動脈拡張終末期血流の途絶、(iii)羊水過少症、例えばAFIが5cm以下、(iv)10パーセンタイル未満の生下時体重。

注6：研究者は、以下のカテゴリーが1つでもあれば研究においてAPS患者として分類することが勧められる。1；臨床徵候が1つまたはそれ以上、2a；LAのみ存在、2b；aCL抗体のみ存在、2c；抗 $\beta_2$  glycoprotein-I抗体のみ存在。

また、難病情報センターから抗リン脂質抗体症候群での記載を以下に引用する。

「抗リン脂質抗体(aPL)には、抗cardiolipin抗体(aCL)、ループス抗凝固因子(LAC)、ワッセルマン反応(STS)偽陽性などが含まれるが、これらの抗体を有し、臨床的に動・静脈の血栓症、血小板減少症、習慣流産・死産・子宮内胎児死亡などをみる場合に抗リン脂質抗体症候群(APS)と称せられる。全身性エリテマトーデス(SLE)を始めとする膠原病や自己免疫疾患に認められることが多いが(続発性)、原発性APSも存在する。また、多臓器梗塞を同時にみる予後不良な病態はcatastrophic APSと称せられる。原因はいまだ不明である。

抗リン脂質抗体aPLは、動静脈血栓症、自然流産・習慣流産・子宮内胎児死亡、血小板減少症などと相関する。また、クームス抗体陽性をみる自己免疫性溶血性貧血やEvans症候群をみることもある。関連する主な症状を表1に示す。これらは、SLEや自己免疫疾患に限らず幅広い疾患にまたがって認められる。急速に多発性の臓器梗塞をきたすcatastrophic APSでは、強度の腎障害、血管障害、ARDS様の呼吸障害、心筋梗塞、DICなどの重篤な症状をみる。」

さらにHELLP症候群について、抗リン脂質抗体症候群として微小血管障害性抗リン脂質抗体関連症候群(microangiopathic antiphospholipid-associated syndrome; MAPS)の一病態として以下のように提唱される考え方を提唱されてきている<sup>3,4)</sup>。

▶表1 抗リン脂質抗体症候群にみられる症状  
(難病情報センター)

1. 血栓症
<静脈系>
血栓性靜脈炎、網状皮斑、下腿潰瘍、網膜靜脈血栓症、肺梗塞・塞栓症、血栓性肺高血圧症、Budd-Chiari症候群、肝腫大など
<動脈系>
皮膚潰瘍、四肢壞疽、網膜動脈血栓症、一過性脳虚血発作、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、疣状性心内膜炎、弁膜機能不全、腎梗塞、腎微小血栓、肝梗塞、腸梗塞、無菌性骨壊死など
2. 習慣流産、自然流産、子宮内胎児死亡
3. 血小板減少症
4. その他
自己免疫性溶血性貧血、Evans症候群、頭痛、舞蹈病、血管炎様皮疹、アジソン病、虚血性視神経症など

## 「I. Microvascular manifestation of APS

小血管の閉塞はAPSの血管病変の一部として発症することがあり、糸球体、皮膚、網膜、腸管、肝臓および肺血管を障害する。これらの塞栓病変は通常生検や外科的手技により証明することができる。

小血管が閉塞するもう1つのグループがあり証明されとはいないが、骨壊死、聴覚の喪失や中枢神経の多彩な症候群などが含まれている。

これらすべてはAPSのmicrovascular manifestationとして捉えることができる。

## II. MAPS (microangiopathic antiphospholipid-associated syndrome)

以下の2グループの病態に対しmicroangiopathic antiphospholipid-associated syndrome(MAPS)として捉える考え方がある。

- i) thrombotic microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes

TTPやHELLP症候群、血栓性微小血管障害症(thrombotic microangiopathies TMA: primary or secondary; 例えばSLEやループス様病態)は一連のグループとして捉えることができる。これらの病態では溶血性貧血、しばしば高度な血小板減少、そして破碎赤血球の存在を伴っている。これらは大血管の閉塞ではなく抗リン脂質(aPL)が血管内皮の障害によって產生されている可能性がある。

- ii) catastrophic antiphospholipid syndrome

これらの病的ではないaPLもいくつかは、血行動態の平衡を破綻させ大血管の閉塞にまで至らせる未知の因子によって病的な役割をするようになる可能性がある。このような病態はcatastrophic antiphospholipid syndrome(CAPS); Asherson's syndromeとして発症する。」

抗リン脂質抗体症候群は、国際的なコンセンサスでは、ループスアンチコアグulant、抗cardiolipin抗体、抗 $\beta_2$ -GP I抗体が示されている。2001年の報告では、IgG、IgA抗 $\beta_2$ -GPI抗体および抗cardiolipin抗体、抗L- $\alpha$ -phosphatidic acid抗体、抗L- $\alpha$ -phosphatidylethanolamine抗体、抗L- $\alpha$ -phosphatidyl-DL-glycerol抗体、抗L- $\alpha$ -phosphatidylinositol抗体、

抗L- $\alpha$ -phosphatidylserine抗体のそれぞれのIgG, IgMタイプ(cut-offレベルは3SDまたは95パーセンタイル)について、APS26例、妊娠高血圧腎症32例、自己免疫疾患12例、糖尿病23例で検討した結果では、抗 $\beta$ -GPI IgA抗体が、APS、妊娠高血圧腎症と自己免疫疾患症例で最も検出されたと報告されている<sup>5)</sup>。

一方、抗phosphatidylserine依存性抗prothrombin IgG・M抗体(aPS/PT)や、kininogen依存性抗phosphatidylethanolamine IgG抗体(IgG aPE)がAPSにおける血栓症や妊娠高血圧腎症の発症背景として報告されている。

aPS/PT抗体は内科領域の抗リン脂質抗体症候群における血栓症発症のマーカーとして重要であると報告され<sup>6)</sup>、また山本らは、妊娠高血圧腎症でもIgG type 2.5%、Ig M type 16%でIgM typeでの頻度が高く、軽症に比し重症で有意に高率であると報告されている<sup>7)</sup>。

抗phosphatidylethanolamine抗体(aPE)については、内科領域の血栓症でのlogistic回帰解析でもodds ratio 4.3で有意に血栓症と関連し、multivariate analysisでも調整odds ratio 6で有意に静脈血栓と関連し、ループスアンチコアグラントや抗cardiolipin抗体、抗 $\beta$ -GPI抗体が検出されていなくても血栓症と関係していると報告されている<sup>8)</sup>。

また、妊娠高血圧腎症予知に関する多数例のprospective studyが北海道大学で行われた。1st trimesterで測定した1,155症例の山田、水上らはループスアンチコアグラント、IgG・M・A抗 cardiolipin抗体(aCL)、IgG・M 抗phosphatidylserine依存性 antiprothrombin 抗体、IgG抗 kininogen 依存性 antiphos-

phatidylethanolamine 抗体(aPE)を測定した結果では、IgG aCL陽性がPIHに伸展(odds ratio 11.4)、IgG aPE陽性がPIH(odds ratio 8.3)に、重症PIH(odds ratio 20.4)に、早産(odds ratio 12.7)に、そして LA陽性が早産(odds ratio 11.0)に、低出生体重児(odds ratio 8.0)に伸展した。さらにIgG aPEとIgG aCLの併用(odds ratio 17.5)または、IgG aPEとLA(odds ratio 22.2)が重症PIHに伸展し、sensitivity 30.8%、specificity 99.2%と報告している<sup>9)</sup>。抗リン脂質抗体の測定が予後不良な妊娠の予知に重要なとしているが、特にIgG kininogen依存性抗phosphatidylethanolamine抗体の重症性が示されている。

すべての抗リン脂質抗体を検索することは一般臨床上不可能であるが、以上の報告のように妊娠高血圧腎症と抗リン脂質抗体症候群との関連がきわめて深いことは否めない。この観点からMAPSとして一連の関連病態を一括して記載することは臨床的に重要となる。

PIHそして妊娠高血圧腎症の合併症の中でもHELLP症候群は重要であるが、HELLP症候群<sup>10)</sup>、肝梗塞<sup>11)</sup>、そして抗リン脂質抗体症候群の診断にみられるように妊娠高血圧腎症も血管内皮障害に基づく病態概念から、抗リン脂質抗体症候群に関連した病態として捉えることができ、その意味からcatastrophic antiphospholipid syndromeによる多臓器不全に至る可能性を察知する目的で、凝固線溶系検査の重要性、抗リン脂質抗体症候群に関する精査の必要性が支持される。また凝固線溶系検査所見によっては、産科DICの観点から予防的なDIC治療も考慮されてもよい。

(中本 收)

## 文 献

- 1) Asherson RA, Cervera R : Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes ("MAPS") Semantic or antisemantic? Autoimmunity Reviews 2008 ; 7 : 164-7 (レベルIV)
- 2) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derkzen RHWM, DeGroot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoefelt Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos G, Krikis SA : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 295-306 (レベルI)
- 3) Asherson RA, Cervera R : Microvascular and microangiopathic antiphospholipid-associated syndrome ("MAPS") Semantic or antisemantic? Autoimmunity reviews 2008 ; 7 : 164-7 (レベルIV)
- 4) Asherson RA, Pierangeli S, Cervera R : Microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes revisited-New concepts relating to antiphospholipid antibodies and syndromes. J Rheumatology 2007 ; 34 : 1793-5 (レベルIV)
- 5) Ulcov\_Galov\_Z, Bouse V, Krizanovsk\_K, Balv\_n M, Rokyta Z, Netrvalov\_L : Beta 2-glycoprotein I is a good indicator of certain adverse pregnancy conditions. Int J Fertil Womens Med 2001 Nov-Dec ; 46(6) : 304-8 (レベルIII)
- 6) Ieko M, Nakabayashi T, Tarumi T, Yoshida M, Naito S, Atsumi T, Koike T : [Phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin antibody as a new marker for the diagnosis of antiphospholipid syndrome] Rinsho Byori 2006 Mar ; 54(3) : 256-62 (レベルIII)
- 7) Mitsui M, Yamashiro M, Yamamoto T : Anti-phosphatidylserine-prothrombin antibody in patients with recurrent abortion and preeclampsia.] Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi 2005 Feb ; 28(1) : 33-9 (レベルIII)
- 8) Sammarco M, Gayet S, Alessi MC, Audrain M, de Maistre E, Gris JC, de Groot PG, Hachulla E, Harl\_JR, Si\_P, Boffa MC : Antiphosphatidylethanolamine antibodies are associated with an increased odds ratio for thrombosis. A multicenter study with the participation of the European Forum on antiphospholipid antibodies. Thromb Haemost 2007 Jun ; 97(6) : 949-54 (レベルI)
- 9) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H : Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. J Reprod Immunol 2009 Feb 9. [Epub ahead of print] (レベルI)
- 10) Mihu D, Costin N, Mihu CM, Seicean A, Ciortea R : HELLP syndrome- a multisystemic disorder. J Gastrointestin Live Dis 2007 ; 16 : 419-24 (レベルIV)
- 11) Ulander V-M, Stefanovic V, Rinata-Kiikka I, Kaaja R : Pregnancy-associated recurrent liver necrosis in patient with antiphospholipid syndrome. Lupus 2006 ; 15 : 889-91 (レベルIII)

## C 関連疾患の病態と管理

## 2. 循環機能不全(心・肺機能不全)の予防と管理(全身浮腫、胸水、腹水)①

## CQ 1 肺水腫、胸水、高度腹水、全身浮腫の対策は?

推奨

1. 肺水腫や高度腹水を認めるに至った症例は、基本的に早期ターミネーションを図る。(グレードB)
2. 妊娠終結後も、肺水腫を併発してくる場合がある。特に浮腫性病変が高度な症例は、経皮酸素モニターによる監視も必要になる。(グレードB)

## 解説

妊娠高血圧症候群(PIH)でも、妊娠高血圧腎症、加重型妊娠高血圧腎症では、高度全身浮腫や肺水腫、高度腹水を伴う症例がある。

PIHでは、診断基準としての症候に浮腫は削除されたが、全身性の浮腫病変はPIHの母体合併症として重要な病態である。

PIHでは、血管内皮の障害、破綻により血管壁の透過性も亢進する結果、全身の高度浮腫や、肺水腫、胸水貯留、高度腹水貯留を併発してくる。

また肺水腫は、PIHに伴う末梢血管抵抗の増加と左心機能不全も増悪因子となる。

これらの高度浮腫病態が認められた場合は、母体の妊娠継続に対する安全限界と考えることができ、基本的には早急な入院管理とターミネーションが考慮される。特に肺水腫病態が診断される場合には、症状に応じて高次医療機関での搬送も考慮する。減塩による食事療法、利水効果を目的とした柴苓湯などの利水漢方薬治療は補助的であり根治的ではない。

PIHでも重症例、早発型、または急速な病態の進行を認める場合も、肺水腫などの併発に対する予見も考慮され、妊娠中の胸部X線検査、経皮酸素モニター、

全身状態や呼吸状態によっては動脈血液ガス検査も考慮される。

また、肺水腫の増悪因子にも留意しておく必要がある。PIHでは切迫早産徵候も伴うことがあり、β刺激薬の投与や硫酸マグネシウムの併用が行われていることがある。PIHの基礎病態にβ刺激薬の使用が肺水腫の増強因子となる可能性もあり、β刺激薬や硫酸マグネシウム使用時においては肺水腫に留意した管理を行うことが望ましい<sup>1)</sup>。

一方、重症高血圧症合併妊娠においても、高血圧性心不全を示すことから肺水腫を示す症例もある。また多胎妊娠において3rd trimesterに至り、著明な全身浮腫を併せてくる場合がある。これらの病態でも高血圧の重症化、蛋白尿の出現、子癇の併発などPIHの発症に至ることがあり、分娩時(帝王切開)前後の血圧、蛋白尿にも留意が必要となる。母体年齢、経産、妊娠前からの高血圧症の存在(加重型妊娠高血圧腎症)もリスク因子となる<sup>2)</sup>。

腹水は超音波検査で発見できるが、妊娠子宮により高度腹水であっても意外に検出されにくい場合もある。1日でkg単位の増加を示すなどの著明な体重増加が認められた場合は、腹水貯留も疑い超音波による確認を行う。

(中本 收)

## 参考文献

1) Sciscione AC, Ivester T, Largoza M, Manely J, Shlossman P, Colmorgen C : Acute pulmonary edema in pregnancy. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 511-5 (レベルⅢ)

2) Donnelly JF, Lock FR : Causes of death in 533 fatal cases of toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1954 ; 68 : 184-7 (レベルⅢ)

## 2. 循環機能不全(心・肺機能不全)の予防と管理(全身浮腫、胸水、腹水)(2)

### CQ 2 肺水腫、胸水、高度腹水の治療方針は?

推薦

分娩後も積極的な利尿と適切な輸液管理を行う。必要に応じて酸素投与を行う。肺水腫病態が重症である場合はICUでの管理も考慮する。(グレードB)

#### 解説

妊娠高血圧症候群(PIH)に伴う妊娠中または分娩直後の肺水腫治療は、積極的な利尿が第一選択となる。すでに肺水腫や胸水、高度腹水を認める症例は、帝王切開術後早期からの利尿が望ましい。PIHの妊娠に伴う自然軽快が見込んでも、このような重症合併症を併発している場合は数日を要する。

診断された肺水腫、胸水貯留、高度腹水症例は、帝王切開を含めた妊娠のターミネーションが考慮されるが、特に児の未熟性が高いため母体に副腎皮質ホルモンを投与する場合で24~48時間妊娠を継続する場合には、帝王切開術前に妊娠中であっても利尿剤投与による肺水腫治療を図り肺水腫病態の悪化を防ぐことも期待できる。また術前に肺水腫が高度な場合に術前の利尿剤投与による肺水腫治療によって術中、術後の肺水腫病態を軽減できる可能性がある。

しかしながら利尿薬の投与を行ったとしても、母体全身の血管壁の透過性亢進は進行していると考えられ、肺水腫病態での帝王切開の麻酔法選択は全身麻酔も考慮される。陽圧換気により肺水腫病態の軽減を見込める。ただし重症妊娠高血圧症候群の全身麻酔は挿管、抜管時の血圧変動による重症高血圧の曝露による脳内出血などの脳血管障害のリスクも存在している。

治療は、肺水腫が重症である場合は急性心不全ガイドラインが参考になる<sup>1)</sup>。

表1に急性心不全の症状、所見、表2に急性心原性水腫の治療、表3に治療、管理目標の設定、表4にわが国で使用されている急性心不全治療静注薬を引用した。

表2については、特にPIHを背景とした肺水腫治療に関連した治療として、

- ①酸素投与
- ②furosemide静注
- ③著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるCa拮抗

薬(nicardipineなど)

- ④著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるループ利尿薬(furosemide)
- ⑤著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるカルペリチド(hANP製剤)
- ⑥NIPPV(non-invasive positive pressure ventilation、またはnasal-intermittent positive pressure ventilation)に抵抗性、意識障害、喀痰排出困難な場合の気管内挿管における人工呼吸管理を推奨した。これらは、病態と必要度に応じて一定期間選択されるもので、すべての治療方策を行わなければならないという意味ではない。

さらにPIHの場合、全身の血管内皮障害を伴っている可能性や、抗リン脂質抗体症候群との関連も示唆されていることから、(産科的)DICに対する精査や動脈血栓症に対する監視と必要に応じて治療も必要となる。

furosemideによる利尿は、尿量をみながら管理するが、妊娠高血圧腎症重症で尿産生が不良でも40mg/day程度で反応し、胸水貯留、高度腹水、高度浮腫症例ま

#### ▶表1 急性心不全の症状、所見

うっ血症状、所見

左心不全

症状：呼吸困難、息切れ、頻呼吸、起坐呼吸

所見：湿性ラ音、喘鳴、ピンク色泡沫痰液、Ⅱ音やIV音の聴取  
右心不全

症状：右季肋部痛、食思不振、腹満感、心窩部不快感、易疲労感

所見：肝腫大、肝胆道系酵素の上昇、頸静脈怒張、右心不全が高度な時は、肺うっ血所見が乏しい

低心拍出量による症状、所見

症状：意識障害、不穏

所見：冷汗、四肢チアノーゼ、低血圧、乏尿、身の置き場がない様相

(急性心不全治療ガイドライン、2006年改訂版)

▶表2 急性心原性水腫の治療  
(本稿においてPIH治療に関連した治療法を太字下線で示した。硝酸薬は子癇を悪化させる報告があるため太字としなかった)

<p>クラス I : 手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸素投与 (<math>SaO_2 : &gt; 95\%</math>, <math>PaO_2 : &gt; 80 \text{ mmHg}</math>を維持) : レベルC</li> <li>・硝酸薬 (舌下、スプレー、静注) 投与 : レベルB</li> <li>・<u>furosemide</u><sub>静注</sub> : レベルB</li> <li>・<u>血压低下症例に対するカテコラミン静脈内投与</u> : レベルC</li> <li>・高血圧緊急症、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁逆流による急性心不全に対するニトロプロシド静脈内投与 : レベルC</li> <li>・<u>著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるCa拮抗薬(nicardipineなど)</u> : レベルC</li> <li>・<u>著明な高血圧を伴う急性肺水腫における硝酸薬</u> : レベルC</li> <li>・<u>著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるループ利尿薬</u> : レベルC</li> <li>・<u>著明な高血圧を伴う急性肺水腫におけるcarperitide (hANP)</u> : レベルC</li> <li>・<u>NIPPV 抵抗性、意識障害、喀痰排出困難な場合の気管内挿管における人工呼吸管理</u> : レベルC</li> </ul>
<p>クラス II : 手技、治療の有効性、有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。</p> <p>クラス IIa : エビデンス、見解から有用、有効である可能性が高い。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・NIPPV : レベルA</li> <li>・carperitide (hANP) 静脈内投与 : レベルB</li> <li>・PDE阻害薬静脈内投与(非虚血性の場合) : レベルA</li> <li>・慢性期移行におけるtorasemide投与 : レベルC</li> <li>・アデニル酸シクラーゼ賦活薬(非虚血性の場合) : レベルC</li> </ul> <p>クラス IIb : エビデンス、見解から有用性、有効性がそれほど確立されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PDE阻害薬静脈内投与(虚血性の場合) : レベルA</li> <li>・腎機能障害合併例に対するカルペリチド、静脈内投与 : レベルB</li> <li>・モルヒネ静注 : レベルB</li> <li>・アデニル酸シクラーゼ賦活薬(虚血性の場合) : レベルC</li> </ul>
<p>クラス III : 手技、治療が有効、有用でなく、時に有害であるとのエビデンスがあるか、あるいはそのような否定的見解が広く一致している。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害、高K血症合併例に対する抗アルドステロン薬投与</li> <li>・高血圧緊急症におけるnifedipineの舌下 : レベルC</li> </ul>
<p>(急性心不全治療ガイドライン、2006年改訂版)</p>

▶表3 治療、管理目標の設定

<p>安静度</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Fowler位による安静 : クラス IIa, レベルC</li> <li>・血行動態が安定している場合の速やかな安静度の緩和 : クラス I, レベルC</li> <li>・長時間安静が余儀なくされる場合、静脈血栓症の予防としての弾性ストッキングの使用 : クラス I, レベルA</li> </ul>
<p>静脈確保</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・大口径のカニューレによる複数の静脈確保 : クラス I, レベルC</li> <li>・血行動態モニターおよび治療効果判定のためのSwan-Ganz カテーテルの挿入 : クラス IIb, レベルC</li> </ul>
<p>食事、栄養摂取</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・循環と利尿の安定が得られるまでの栄養摂取を目的とした経口摂取の禁止 : クラス I, レベルC</li> </ul>
<p>尿量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・時間尿量40mlの確保 : クラス I, レベルC</li> <li>・うつ血がある場合、1日の体重減少1~1.5 kg以内の除水 : クラス I, レベルC</li> </ul>
<p>血圧</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・著明な高血圧に対して、glyceryl trinitrate, Ca拮抗薬(nicardipineなど), nitroprussideの点滴投与による降圧 : クラス IIa, レベルC</li> </ul>
<p>心拍数</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・心房細動のレートコントロール(ジギタリスなどによる) : クラス I, レベルC</li> <li>・洞性頻脈(高度を除く)の積極的なレートコントロール : クラス IIb, レベルC</li> </ul>
<p>動脈血酸素飽和度</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・酸素飽和度95~98%を目指とした酸素投与、実現できなければCPAP、NIPPV、気管内挿管を考慮 : クラス I, レベルC</li> </ul>

(急性心不全治療ガイドライン、2006年改訂版)

▶表4 わが国で使用されている急性心不全治療静注薬の一部抜粋

(急性心不全治療ガイドライン、2006年改訂版)

morphine	5～10 mg/Aを希釈して2～5mgを3分かけて静注
furosemide	1回静注投与量は20～120mg、持続静注は2～5mg/hr程度
digoxin	0.125～0.25mgを緩徐に静注。有効血中濃度は0.5～1.0 ng/ml。中毒に注意
dopamine	0.5～20 μg/kg/min : 5 μg/kg/min以下で腎血流増加、2～5 μg/kg/minで陽性変力作用、5 μg/kg/min以上で血管収縮・昇圧作用
dobutamine	0.5～20 μg/kg/min : 5 μg/kg/min以下で末梢血管拡張作用、肺毛細管圧低下作用
carperitide	0.025 μg/kg/min (時に0.0125 μg/kg/min) から持続静注開始し、血行動態により用量調節 (0.2 μg/kg/minまで)。0.05～0.1 μg/kg/min の用量が汎用されている

た腎不全症例では持続投与によって100～200mg/dayを要することがある。ターミネーションにより血管壁の透過性亢進は次第に修復されてくることが期待されるが、それまでは適切な輸液管理を行わないと血管内脱水に至っている場合がある。またfurosemideは、電解質異常低カリウム血症、低ナトリウム血症、低マグネシウム血症、代謝性アルカローシス、聴覚障害、急性腫瘍炎、NSAIDsと相互作用の副作用が一般的に知られているが、用量依存性の副作用であり、可逆的とされている。低カリウム血症は、腎不全時の高カリウム血症に対する治療的側面も有している。

特に分娩後、帝王切開術後の利尿剤使用時には、適正な輸液管理も必要となる。輸液ポンプなどを用いた定常的な輸液管理が望ましい。母体の全身浮腫性病変があるため、過剰輸液はかえって浮腫性病変を増悪させてしまうこと、PIHはターミネーションにより血管壁が修復に向かい、組織外の浮腫が血管内に戻ってくることが期待できることから、輸液制限や厳密な輸液管理は不要であるとの考え方もあるが、肺水腫や高度浮腫病態を伴っている重症PIH症例では、病変の改善は妊娠終結後直ちにみられるわけではないことから、かえって血管内脱水をきたしていることがある。このような状態は腎不全を招きやすいこと、血栓症を招きやすいことから、定常的な輸液管理(成人維持輸液量)のうえ、利尿薬投与による尿量確保を検討してもよい。

PIHにおける高度浮腫例は、水分バランスを正確に計算することは不可能であるため、定常的な輸液管理のうえ、積極的な尿量確保に努め、水分バランスは脈拍数(頻脈はout balanceを示唆)、頸静脈の怒張、頸静脈圧拍動消失や超音波による内頸静脈の虚脱をみる簡易的な中心静脈圧推定や観血的中心静脈圧測定、分娩後早期からの体重測定と監視などによってしか行いえない。

## 文 献

- 1) 丸山幸夫ほか：急性心不全治療ガイドライン（2006年改訂版）、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004～2005年度合同研究班報告）1-27（レベルI）

母体の血管壁が修復によって血管壁の透過性亢進が改善し高度な蛋白尿も解消に向かうと、適切な輸液管理と利尿剤投与により、分娩後早期(分娩後1～3日)で細胞外浮腫は速やかに改善してくることが多い。その場合1日のout balanceは全身性浮腫病態の程度によるが、1,000～2,000mlまたはそれ以上に及んでくる。

ただし、高度な低蛋白血症や分娩時の失血、出血などによって、一般的な輸液では膠質浸透圧が維持できないため、輸液によって細胞外浮腫が増悪する結果となる場合もある。その際、膠質浸透圧維持のため低分子デキストランの投与も考慮されるが、過量投与は腎障害の要因となることがあるので留意しておく。

低蛋白血症、低アルブミン血症が著明で高度蛋白尿も持続し、浮腫性病変の改善がみられないときは、アルブミン製剤や新鮮凍結血漿の投与も検討する。ただし蛋白負荷は腎糸球体への窒素負荷となり腎障害の要因ともなることに留意が必要となる。

carperitide(hANP)や陽圧換気(CPAP)<sup>2)</sup>も肺水腫の治療に有効となる。

carperitideは血管拡張作用、Na利尿効果、レニンやアルドステロン合成抑制作用などにより減負荷効果を発現し、肺うっ血症例への適応とともに、難治性心不全に対し catecholamineなどの強心薬と併用される場合が多い。肺毛細管圧を低下し心拍出量を増加するが、ほかの血管拡張薬や強心薬と異なり、心拍数は増加しないので、心不全での有用性は高いとされている(急性心不全ガイドライン)。

高度な肺水腫症例では、全身状態と治療のため術後の行動範囲の制約も大きく、比較的長期安静臥床を要する場合も多い。凝固線溶系の変動に注意するとともに、深部静脈血栓症やこれに伴う肺梗塞に対する予防処置も考慮することが推奨される(表3)。(中本 收)

2) NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン：日呼吸会誌2006；44(6)：479-84(レベルI)

## 2. 循環機能不全(心・肺機能不全)の予防と管理(全身浮腫、胸水、腹水)③

### CQ 3 PIHにおける心負荷は?

推奨

- 妊娠高血圧腎症そのものは、心臓が標的臓器になることはないが、妊娠高血圧腎症、高血圧加重型妊娠高血圧腎症では心筋の負荷が高まっていることが示唆されている。
- 産褥性心筋症(peripartum cardiomyopathy; PPCM)がまれに分娩前、分娩後に併発することがあり、妊娠高血圧腎症との関連が示唆されている。

### 解説

妊娠高血圧腎症自体によって心筋が標的臓器になることはない<sup>1)</sup>。しかしながら高血圧による後負荷によって左心機能が低下する可能性がある<sup>2)</sup>。

妊娠高血圧腎症に進展する妊婦では正常血圧妊婦に比し、臨床的徵候を示す前は潜在的に全身末梢血管抵抗が正常な一方、心拍出量が増加するとも報告されている<sup>3)</sup>。そして臨床的に顕在化した病態では、末梢血管抵抗が増加し、心拍出量が著明に低下する hemodynamic crossoverがみられる。しかし妊娠高血圧では心拍出量は臨床的に顕在化する前と後のとともに心拍出量が増加し、血行動態的に妊娠高血圧腎症と妊娠高血圧では違いがみられた。

心エコーを用いたIUGRを伴う妊娠高血圧腎症とIUGRのみの正常血圧妊婦での比較でも<sup>4)</sup>、ともに心拍

出量の減少と総末梢血管抵抗の増加が報告されている。

一方、妊娠高血圧腎症では心拍出量が減少するとの異なる報告も存在している。

妊娠高血圧腎症では、高心拍出量状態と著明な高末梢血管抵抗状態であり、肺動脈楔入圧と中心静脈圧が正常であることから、妊娠高血圧腎症では血漿流量が低下していると考えられ、血液再配分が起こっている可能性が示唆されると報告され、高血圧症合併妊娠および高血圧症加重型妊娠高血圧腎症では、妊娠高血圧腎症と血行動態的な変化に差はみられなかつたとも述べられている<sup>5)</sup>。

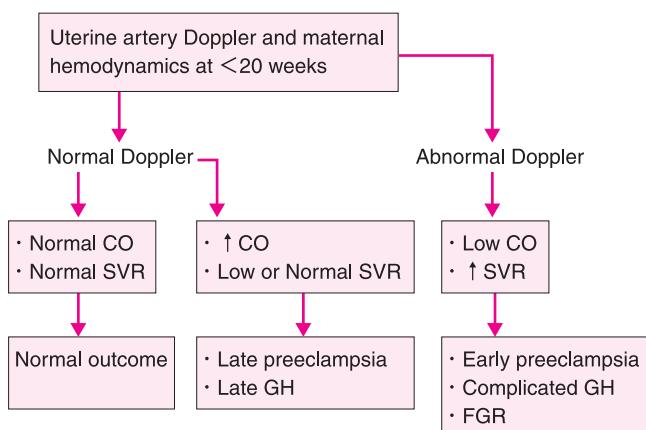
さらにSibaiら<sup>6)</sup>は、妊娠高血圧腎症のCOの変化が、早発型と遅発型の病型の差として認められ、予知指標にもなるとの報告も行っている(図1)。

すなわちCO上昇、SVR低下または正常は、遅発型妊娠高血圧腎症または妊娠高血圧に、CO低下、SVR

▶図1 妊娠高血圧腎症の予知指標

妊娠20週未満の子宮胎盤循環と母体心血管循環の血行動態と、その後の妊娠予後  
正常妊娠では、非妊娠時に比しCO(心拍出量)が増加する一方、全身の血管壁拡張がみられる。遅発型妊娠高血圧腎症や妊娠高血圧を発症していく症例では、COがさらに増加する。一方、早発型妊娠高血圧腎症や合併症を伴う妊娠高血圧症例、子宮内胎児発育不全を発症していく症例では、胎盤形成期の障害があり何らかの因子が産出されて血管収縮とCOの現象がみられるようになる。これらの変化は本来的に動的であり、妊娠の進行によって変化しうる。

CO:心拍出量、SRV:全身血管抵抗、FGR:子宮内胎児発育不全



(文献6より引用)

上昇は、早発型妊娠高血圧腎症または合併症を併發する妊娠高血圧、子宮内胎児発育不全に至る病型に予知、分類されるとしている。

BNPは左心の後負荷の指標となるが、この観点からの検討でも妊娠高血圧腎症では有意に上昇していた。正常妊娠の中央値は17.8pg/mlであったが、軽症妊娠高血圧腎症21.1pg/ml、重症妊娠高血圧腎症では101pg/mlを示していた。このことは妊娠高血圧腎症における心室ストレスまたは未症候性の心機能低下を示すものと報告されている<sup>7)</sup>。

ANP、BNPは心負荷の指標であるが、storage type のproANP、proBNPはactive ANP(BNP)とN-terminal ANP(BPP)となり、NT-ANP、BNPは半減期が長くより心負荷の指標として有用といわれている<sup>8)</sup>。NT-proANP、NT-proBNPの検討でも、正常妊娠では後負荷が減弱する結果低値を示すが、妊娠高血圧腎症では正常妊娠に比し高値で、心筋の伸展負荷が示唆されると述べられている<sup>9)</sup>。

高血圧症を基礎とした加重型妊娠高血圧腎症では、正常妊娠や妊娠高血圧腎症に比し、総末梢血管抵抗が有意に高く<sup>10)</sup>、より心負荷が高まっていることも示唆される。

高血圧症合併妊娠でも末梢血管抵抗が亢進していることが報告されているが、2nd trimester早期には心拍出係数、NT-proANP値が低値であることから妊娠中の循環血液量増加が減弱していることが示唆されている<sup>11)</sup>。

血行動態的な解析では、特に妊娠高血圧腎症で報告に差異がみられるものの、心筋の負荷を示す報告が多いことでは一致がみられる。したがって妊娠高血圧症候群(PIH)の管理において、心負荷の指標となる検査所見も必要であり、胸部X線、心電図そして、臨床的な症候、徵候が疑われる場合にはANP、BNP、CK、CK-MBなどの心負荷にかかる血液検査や心エコーも検討される。そして以下に示すpericardial cardiomyopathyに対する早期発見にもつながる。

## 1 peripartum cardiomyopathy

pericardial cardiomyopathy；PPCM、またはpregnancy-associated cardiomyopathy；産褥性心筋症<sup>12)</sup>は、心機能異常の既往のない妊娠が分娩前1ヶ月の妊娠末期または分娩後5ヶ月以内にうっ血性心不全と左室収縮機能の低下を示す疾患で、原因はよくわかっていないが、多胎妊娠、妊娠高血圧腎症、経産、高齢、アフリカ系人種が危険因子といわれている。妊娠高血圧腎症はPPCMと関連はしているが頻度は多くない。米国では15,000分娩に1例(28/106,000)<sup>13)</sup>で、50～60%の症例は分娩後6ヶ月以内にはほぼ完全な回復がみられる<sup>14)</sup>。母体死亡は25～50%に至ると報告されていたが、近年では95%の5年生存率であるといわれている。次回妊娠に際しては左室機能の低下の可能性と死亡も含む障害をもたらす可能性がある<sup>15)</sup>。妊娠中の循環血液量の増加(多胎妊娠はこれを増強させる)、妊娠高血圧腎症による血管内皮障害とこれによる血管壁透過性の亢進、過凝固状態、広範な血管攣縮による血管壁の緊張状態と全身血管抵抗の増加が関与していると考えられている。そして妊娠高血圧腎症は既述のように心拍出量を増加させることも関連している可能性がある<sup>16)</sup>。

妊娠高血圧腎症で突然呼吸困難を訴え、心不全の症状や徵候を示す場合にはPPCMも疑い、心エコー検査も行うとともに、妊娠中はターミネーション、そして分娩後の循環器内科を含む連携医療が必要になる。心エコーでは左室ejection fraction(EF)>45%、またはfractional shortening(FS)<30%、左室拡張終末期径 LVDd>=2.7cm/m<sup>2</sup>が示されている<sup>17)</sup>。

安静および運動負荷でも左心機能が正常化した症例は予後が良好で6～12ヶ月で治療は終了してよいが、安静時は正常でも運動負荷で異常を示す症例は、長期の経過を治療する必要があり、ACE阻害薬やβ阻害剤が用いられる。左室機能の抑制が持続する症例では予後が不良で長期の治療が必要となる<sup>12)</sup>。

(中本 收)

## 文 献

- 1) August P, Sibai B, Lockwood C, Barassi V : Clinical features, diagnosis, and long-term prognosis of preeclampsia. UpToDate 16.2, 2008 (レベルIV)
- 2) Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM : Left ventricular mechanics in preeclampsia. Am Heart J 1991 Jun ; 121(6 Pt 1) : 1768-75 (レベルIII)
- 3) Bosio PM, McKenna PJ, Conroy R, O'Herlihy C : Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999 Dec ; 94(6) : 978-84 (レベルIII)
- 4) Bamfo JE, Kametas NA, Chambers JB, Nicolaides KH : Maternal cardiac function in normotensive and pre-eclamptic intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1989 Dec ; 161(6 Pt 1) : 1443-8 (レベルIII)
- 5) Mabie WC, Ratts TE, Sibai BM : The central hemodynamics of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989 Dec ; 161(6 Pt 1) : 1443-8 (レベルIII)
- 6) Sibai BM : Maternal and Uteroplacental Hemodynamics for the Classification and Prediction of Preeclampsia. Hypertension 2008 ; 52(2) : 805-6 (レベルIII)
- 7) Resnik JL, Hong C, Resnick R, Kazanegra R, Beede J, Bhalla V, Maisel A : Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. Am J Obstet Gynecol 2005 Aug ; 193(2) : 450-4 (レベルIII)
- 8) Stoupakis G, Klapholz M : Natriuretic peptides : biochemistry, physiology, and therapeutic role in heart failure. Heart Dis 2003 ; 5 : 215-23 (レベルIV)
- 9) Tihtonen KM, Kööbi T, Vuolteenaho O, Huhtala HS, Uotila JT : Natriuretic peptides and hemodynamics in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2007 Apr ; 196(4) : 328.e1-7 (レベルIII)
- 10) Hibbard JU, Korcarz CE, Nendaz GG, Lindheimer MD, Lang RM, Shroff SG : The arterial system in preeclampsia and chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia. BJOG 2005 Jul ; 112(7) : 897-903 (レベルIII)
- 11) Tihtonen K, Kööbi T, Huhtala H, Uotila J : Hemodynamic adaptation during pregnancy in chronic hypertension. Hypertens Pregnancy 2007 ; 26(3) : 315-28 (レベルIII)
- 12) Ardehali H, Kasper EK, Baughman KL : Peripartum cardiomyopathy. Minerva Cardioangiologica 2003 ; 51 : 41-8 (レベルIV)
- 13) Cunningham FG, Pritchard JA, Hankins GD, Anderson PL, Lucas MJ, Armstrong KF : Peripartum heart failure : idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events? Obstet Gynecol 1986 Feb ; 67(2) : 157-68 (レベルIV)
- 14) Tummala PP, Rao KS, Akhter MW, Karaalp IS, Hameed AB, Elkayam U : Peripartum cardiomyopathy : Clinical profile of 100 patients diagnosed in the United States. Circulation 1999 ; 100 : 579 (レベルI)
- 15) Elkayam U, Tummala PP, Rao K, Akhter MW, Karaalp IS, Wani OR : Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. New England Journal of Medicine 2001 ; 344 : 1567-71 (レベルII)
- 16) Mechery J, Shaheen A : Peripartum cardiomyopathy and preeclampsia : an infrequently associated obstetric emergency. J Obstet Gynecol 2005 ; 25 : 606-7 (レベルIII)
- 17) Futterman LG and Lemberg L : Peripartum cardiomyopathy : an ominous complication of pregnancy. American Journal of Critical Care 2000 ; 9 : 362-6 (レベルIII)

## C 関連疾患の病態と管理

## 3. 常位胎盤早期剥離①

**CQ 1** 常位胎盤早期剥離のリスク因子は？ 妊娠時の高血圧との関連は？

推奨

- 妊娠高血圧症候群(PIH)，高血圧合併妊娠(特に加重型preeclampsia)は，常位胎盤早期剥離(早剥)のリスク因子であり，ほかに早剥の既往，母体高年齢，多産，喫煙，多胎妊娠，前期破水，羊水過多症，血栓性素因(Thrombophilia)，初回分娩が帝王切開なども本症のリスク因子である。(グレードB)
- 妊娠時の高血圧，特に重症型のpreeclampsia・加重型preeclampsiaに早剥が合併しやすい。(グレードB)

## 解 説

常位胎盤早期剥離のリスク因子として，早剥の既往(相対危険率 10~25倍)，母体の年齢と経産(1.3~1.5倍)，喫煙(1.4~1.9倍)，多胎妊娠(1.5~3.0倍)，高血圧合併妊娠(1.8~3.0倍)，PIH(2.1~4.0倍)，前期破水(2.4~4.9倍)，羊水過多症(1.5~10.0倍)，血栓性素因(Thrombophilia)(3.0~7.0倍)がある<sup>1~13)</sup>。最近のpopulation-based retrospective cohort studyの2論文で，初回の分娩が帝王切開の場合に常位胎盤早期剥離のリスク因子になることが報告されている<sup>14,15)</sup>。

発症機序には，胎盤床の血管攣縮により血栓や壊死性変化が生じ，壊死血管の破綻によって胎盤後血腫が形成されることや，炎症による脱落膜細胞の接着性の低下などが考えられるが，いまだ正確には解明されておらず，その発症を予知予防することは不

可能である<sup>9)</sup>。

PIHの重症度との関連では，妊娠高血圧(GH)，妊娠高血圧腎症(PE)ともに，重症型のほうがリスクは高くなるといわれる(GH：軽症 vs 重症；0.3% vs 3.1%<sup>16)</sup>，PE：軽症 vs 重症；0~3.2% vs 1.4~6.7%<sup>16~18)</sup>)。特に発症のリスクは拡張期圧の重症度と密接に関連し，拡張期血圧90~99mmHgで1.3%，100~109mmHgで3.5%，110~119mmHgで4.7%，そして，120mmHg以上では9.5%にみられた<sup>19,20)</sup>。

一方，高血圧合併妊娠においても，軽症 vs 重症で0.7~1.5% vs 5~10%<sup>21)</sup>を示した。したがって，いずれの重症高血圧であっても，高頻度に早期剥離が認められる。さらに，加重型PEが非加重型高血圧合併妊娠より早剥を発症しやすい<sup>22)</sup>。しかも，高血圧妊婦は最も重篤な早期剥離を伴う<sup>23,24)</sup>。  
(松田義雄)

## 文 献

- Oyelese Y, Ananth CV : Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1005-16 (レベルIV)
- Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hallak M, Hadar A, Gortzak-Uzan L, Katz M, et al : Placental abruption in term pregnancies : clinical significance and obstetric risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003 ; 13 : 45-9 (レベルIII)
- Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR : Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 198-203 (レベルIII)
- Ananth CV, Savitz DA, Luther ER : Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996 ; 144 : 881-9 (レベルIII)
- Ananth CV, Savitz DA, Williams MA : Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes : a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996 ; 88 : 309-18 (レベルIII)
- Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM : Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios : risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004 ; 104 : 71-7 (レベルIII)
- Ananth CV, Savitz DA, Bowes WA Jr, Luther ER : Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997 ; 104 : 572-8 (レベルIII)

- 8) Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, Vintzileos AM, Knuppel RA : Placental abruption among singleton and twin births in the United States : risk factor profiles. Am J Epidemiol 2001 ; 153 : 771-8 (レベルⅢ)
- 9) Obstetrical hemorrhage, 22nd edition. Williams Obstetrics, 2005, p811-9 (レベルⅣ)
- 10) Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al : Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy [published erratum appears]. N Engl J Med 1999 ; 341 : 384 (レベルⅢ)
- 11) Prochazka M, Happach C, Marsal K, Dahlback B, Lindqvist PG : Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. BJOG 2003 ; 110 : 462-6 (レベルⅢ)
- 12) Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel G Jr, et al : The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus. Obstet Gynecol 2005 ; 106 : 517-24 (レベルⅢ)
- 13) Goddijn-Wessel TA, Wouters MG, van de Molen, EF, van de Molen EF, Spuijbroek MD, Steegers-Theunissen RP, et al : Hyperhomocysteinemia : a risk factor for placental abruption or infarction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 ; 66 : 23-9 (レベルⅢ)
- 14) Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, Martin DP : First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth(1). Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 765-9 (レベルⅢ)
- 15) Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV : Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 771-8 (レベルⅢ)
- 16) Hauth JC, Ewell MG, Levine RL, et al : Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who subsequently developed hypertension. Calcium for preeclampsia prevention study group. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 24-8 (レベルⅡ)
- 17) Buchbinder A, Sibai BM, Caritis S, et al : Adverse perinatal outcomes are significantly high in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 66-71 (レベルⅢ)
- 18) Hant MD, Sibai BM, Caritis S, et al : Perinatal outcomes in women with recurrent preeclampsia compared with women who developed preeclampsia as nullipara. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 422-6 (レベルⅢ)
- 19) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか : 日本妊娠中毒症学会学術委員会・重症妊娠中毒症ケースカード調査. 妊中誌 1997 ; 6 : 155-214, 子瘤前症, 妊娠高血圧, そして妊娠蛋白尿(早, 遅発型)の臨床的意義 -日本妊娠中毒症学会重症妊娠中毒症ケースカードから-. 産婦治療 2004 ; 89 : 239-45 (レベルⅢ)
- 20) 日高敦夫, 中本 收 : エビデンスからみた妊娠高血圧症候群の分類定義. 産婦治療 2007 ; 94 : 1027-38 (レベルⅣ)
- 21) Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al : Risk factors for preeclampsia, abruption placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. N Eng J Med 1998 ; 339 : 667-71 (レベルⅢ)
- 22) Sibai BM : Chronic hypertension. Obstet Gynecol 2002 ; 100 : 369-77 (レベルⅣ)
- 23) Pritchard J, Mason R, Corley M, et al : The genesis of severe placental abruption. Am J Obstet Gynecol 1970 ; 108 : 22-7 (レベルⅢ)
- 24) Naegele R, Harkness WL, Utts J : Abruptio placentae and perinatal death : A prospective study. Am J Obstet Gynecol 1977 ; 128 : 740-6 (レベルⅢ)

### 3. 常位胎盤早期剥離②

#### CQ 2 常位胎盤早期剥離の診断は？

推奨

1. 常位胎盤早期剥離(早剥)では、出血、腹痛、子宮収縮、子宮筋過緊張と板状硬が主な症状である。重症例では、出血性ショックや播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation; DIC)を伴うことがある。(グレードB)
2. 早剥の診断において、超音波断層法検査の正診率は高くない。(グレードB)
3. 早剥の診断において、胎児心拍陣痛図のパターンは、さまざまな所見を呈する。(グレードB)
4. 凝固線溶系の検査は、DICの診断に有用である。(グレードB)

## 解説

患者が性器出血、腹痛、子宮収縮、子宮筋緊張、板状硬・圧痛を訴えた場合、早剥を疑う<sup>1)</sup>。臨床症状は剥離の程度によるが、出血が少量でほとんど症状がない場合から、母体の出血性ショック、DIC、そして、胎児心拍異常や子宮内胎児死亡(IUFD)を起こす症例まで、多様である<sup>1)</sup>。

一定の方針で管理した早剥59例のprospective studyにおいて、Hurrardらは、臨床症状として、出血(78%)、子宮の圧痛(66%)、non-reassuring fetal status(胎児機能不全)(60%)、切迫早産(22%)、子宮筋の過緊張(17%)、IUFD(15%)などを報告している<sup>2)</sup>。

Nybergら<sup>3)</sup>による57例の早剥に関するretrospective cohort studyにおいて、早剥の急性期における超音波断層法検査所見は、正常の胎盤像と比較して、hyperechoicからisoechoicを呈することを報告している。さらに、剥離の程度、部位や時間の経過とともに、多彩な像を呈する。発症直後では血腫がecho free spaceやhypoechoic areaとして観察されるが、時間が経過し、血腫が凝血化すると、hyperechoic areaとなり、さらに数週間経過すると溶血が始まるとisoechoic areaへと変化する<sup>4)</sup>。

早剥を診断する上で、Jaffeら<sup>5)</sup>は、病理学的に早剥と診断された症例のわずか50%を診断できたにすぎないことを報告している。さらに、Glantzら<sup>6)</sup>のretrospective cohort studyでは、超音波診断の診断精度に関して、sensitivity, specificity, positive predictive valueならびにnegative predictive valueが、それぞれ、24%, 96%, 88%, 53%であったと報告している。つまり、所見がなくても早剥は否定できない

ので、注意深い臨床症状の観察が必要である。

早剥における胎児心拍陣痛図では、剥離面積や発症からの時間、胎児低酸素血症や胎児貧血の程度により、繰り返す遅発一過性徐脈や変動一過性徐脈、variabilityの低下、徐脈またはsinusoidal patternなどさまざまな所見がみられる<sup>1)</sup>。

Odendaalら<sup>7)</sup>は、早発型PIHで入院した後に早剥に至った症例と、早発型妊娠高血圧症候群の合併がなく早剥に至った症例とのcase control studyを行った。本報告では、胎児心拍陣痛図に関して、遅発一過性徐脈の出現率は、前者で58%，後者で32%であった。さらにManolitsasら<sup>8)</sup>は、早剥における胎児心拍陣痛図の所見と児の予後について報告している。彼らは68例の早剥において、胎児心拍陣痛図で異常所見を示した場合の周産期死亡率は230.7/1,000、胎児心拍陣痛図の所見が正常であった場合の周産期死亡率は18.2/1,000であったと報告している(odds ratio: 16.2, 95% confidence interval[CI]: 1.53~171.9, p = 0.02)。

Matsudaら<sup>9)</sup>は、児の予後不良例を死亡退院と神経学的後遺症がみられた症例と定義して、37週未満の早剥42例を検討したところ、38例(90%)に胎児機能不全の所見はみられたが、予後不良例で胎児心拍陣痛図上、特に特徴的な所見はなかったと報告している。

凝固線溶系検査ではDICを示唆する検査所見としてfibrinogen値の減少、FDPやD-dimerの増加、antithrombinⅢの低下、thrombin-antithrombin complex(TAT)の増加が認められる。これらの所見と臨床症状、臓器症状などを加えた総合的な産科DICスコアの有用性が知られており、8点以上がDICとされる(p.52表1参照)<sup>10)</sup>。

(松田義雄)

## 文献

- 1) Oyelese Y, Ananth CV : Placental abruption. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 1005-16 (レベルIV)
- 2) Hurrard WW, Miodovnick M, Hertzberg V, Lavin JP : Selective management of abruptio placentae : a prospective study. Obstet Gynecol 1983 ; 61 : 467-73 (レベルIII)
- 3) Nyberg DA, Cyr DR, Mack LA, Wilson DA, Shuman WP : Sonographic spectrum of placental abruption. AJR Am J Roentgenol 1987 ; 148 : 161-4 (レベルIII)
- 4) 金岡 豊、牧野康男：子宮胎盤溢血の超音波断層像 周産期医学（増刊号）1995；25：191-7（レベルIV）
- 5) Jaffe MH, Schoen WC, Silver T : Sonography of abruptio placentae AJR Am J Roentgenol 1981 ; 137 : 1049-54 (レベルIII)
- 6) Glantz C, Purnell L : Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. J Ultrasound Med 2002 ; 21 : 837-40 (レベルIII)
- 7) Odendaal HJ, Hall DR, Grové D : Risk factors for and perinatal mortality of abruptio placentae in patients hospitalised for early onset severe pre-eclampsia—a case controlled study. J Obstet Gynaecol 2000 ; 20 : 358-64 (レベルIII)
- 8) Manolitsas T, Wein P, Beischer NA, Sheedy MT, Ratten VJ : Value of cardiotocography in women with antepartum haemorrhage—is it too late for caesarean section when the cardiotocograph shows ominous features? Aust N Z J Obstet Gynaecol 1994 ; 34 : 403-8 (レベルIII)
- 9) Matsuda Y, Maeda T, Kouno S. Fetal/neonatal outcome in abruptio placentae during preterm gestation. Seminars in Thrombosis and Hemostasis 2005 ; 31 (3) : 327-33 (レベルIII)
- 10) 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上 克：産科DICスコア. 産婦人科治療 1985；50：119-24 (レベルIII)

### 3. 常位胎盤早期剥離③

#### CQ 3 常位胎盤早期剥離の管理法は？

参照

管理方法の比較において、明らかに優れた方法は証明されていないので、以下の解説にとどめる。

1. 常位胎盤早期剥離(早剥)は、いまだ母体ならびに胎児/新生児双方に重篤な影響を及ぼす疾患であるが、治療法に関する介入の有効性を検証した報告はない<sup>1)</sup>(レベルIV)。したがって、後方視的な研究結果や著明な教科書の記載に頼らざるをえない。
2. 常位胎盤早期剥離は母体と胎児に対して生命に危機が及ぶ疾患であり、しかも常位胎盤早期剥離そのものは修復ができない状態なので<sup>1)</sup>、治療の要点は原因の除去、すなわち可及的速やかに分娩を完了させることにある<sup>2)</sup>。児の予後の観点から、分娩までの時間が長くなるほど、児の予後が悪くなるというretrospective cohort studyが報告されている<sup>3~6)</sup>。例えば、常位胎盤早期剥離と胎児徐脈を呈した33例のcase-control studyにおいて、分娩までの時間と児の予後をみたところ、分娩までの時間が長くなるほど、児の予後が悪化することが報告されている<sup>4)</sup>。

しかしながら、上述したように管理に関するエビデンスはないので、1つの方針を紹介するにとどめる。

## 解 説

### 1 管理法の概略

- 1) 常位胎盤早期剥離(早剥)では、まず血管を確保し、母体の全身状態、胎児のwell-beingや妊娠週数、さらには、頸管の熟化度などから総合的に判断し、管理方針を決定する。Ht, 血小板, fibrinogen濃度, PT, APTT, 血液型とRh型を検索する。
- 2) 母体に出血性ショック症状や播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) を併発している場合は、これらに対する治療を優先すると同時に妊娠の終了を考慮する。

まず、母体循環動態として、血圧、脈拍、尿量の測定により母体の状態を把握する。母体にショック症状やDICを併発している場合は、母体の治療(抗ショック療法、血液製剤補充療法、抗DIC療法)が優先される。

抗DIC療法として、antithrombin(AT-III)製剤3,000単位1回静注、gabexate mesylate(FOY) 20~39単位/kg/hr, nafamostat mesilate(フサン)0.06~0.2mg/kg/hrなどの投与を行う。多臓器不全になった場合には、直ちに集学的治療を開始する。

3) 分娩方法は母体の出血とDICの程度、頸管の熟化状態や胎児の状態と成熟度などにより選択される。

生存児の場合：母体にショック症状がなく、出血の程度も軽症であれば、急速遂娩を行うことを原則とする。胎児機能不全がみられず、子宮頸管が成熟し短時間での経腔分娩終了が期待される場合、人工破膜や子宮収縮薬を投与しながら、経腔分娩を試みる<sup>7,8)</sup>。あるいは帝王切開ができるような状況でないのであれば、経腔分娩を選択する。頸管が未熟で短時間(4~6時間以内)での分娩終了が困難と予測される場合、あるいは胎児機能不全がみられる際には、帝王切開を行う。

死亡児の場合：胎児死亡例では母体安全を第一とし、必要に応じて子宮収縮薬の投与を行いつつ経腔分娩を行う<sup>10)</sup>。一方、血液製剤補充療法にもかかわらず大量出血を伴うとき、経腔分娩が遷延している場合には血液学的異常を是正しながら帝王切開分娩を行う場合もある<sup>11)</sup>。Couvelaire子宮(子宮溢血)が著明な症例で、子宮の収縮が不良な場合には、子宮摘出せざるをえない場合もある。

4) 全身状態が安定していて、児も良好な状態である限り、肺成熟を目的とした厳重な管理下の待機的な管理も考慮される<sup>9)</sup>。一方、未熟児出生が予想される場合には、周産期医療センターなどの高次医療施設に搬送することも考慮する。

(松田義雄)

## 文 献

- 1) Neilson JP : Interventions for treating placental abruption. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; (1) : CD003247 (レベルIV)
- 2) Clark SL : Placenta previa and abruptio placentae, fifth edition, Maternal fetal medicine, Creasy RK, Resnik R, Iams JD, ed. Saunders, 2004, p707-22 (レベルIV)
- 3) Oyelese Y, Ananth CV : Placental abruption. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 1005-16 (レベルIII)
- 4) Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C : Pregnancy outcome in severe placental abruption. BJOG 2003 ; 110 : 679-83 (レベルIII)
- 5) Witlin AG, Sibai BM : Perinatal and maternal outcome following abruptio placentae. Hypertens Pregnancy 2001 ; 20 : 195-203 (レベルIII)
- 6) Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjo P, Dalaker K : Perinatal mortality and case fatality after placental abruption in Norway 1967-1991. Acta Obstet Gynecol Scand 1996 ; 75 : 229-34 (レベルIII)
- 7) Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, et al : Amniotic fluid embolism : Analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1158-67 (レベルIII)
- 8) 真木正博 : 産婦人科領域の救急診療. 日本医師会雑誌 1988 ; 100 : 717-22 (レベルIV)
- 9) Late pregnancy vaginal bleeding. Recommendations and Guidelines for Perinatal Medicine, Carrera JM, ed. Matres, Spain, 2007, p189 (レベルIV)
- 10) Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al : Abruptio placentae. Williams Obstetrics, 21th Edition. McGraw-Hill, New York, 2001, p628 (レベルIV)
- 11) 月森清巳, 小松 一, 中野仁雄 : 常位胎盤早期剥離. 新女性医学大系26, 異常分娩, 寺尾俊彦編. 中山書店, 東京, 1999, p233-244 (レベルIV)

## C 関連疾患の病態と管理

## 4. PIHにおける脳血管障害

**CQ** 妊娠に関連した脳血管障害(脳卒中)におけるPIHの関与は?

推奨

- 妊娠に関連した脳卒中(急に発症した脳血管障害)を併発する危険は100,000分娩当たり34～47例と高い頻度を示し、非妊娠時の13倍増加しているという報告もある。ただし発症そのものを直前に予測することは一般成人の場合と同様に不可能である。(グレードA)
- 脳卒中の母体背景のうち、妊娠高血圧腎症/子癇病態が、odds ratio 4.4などで示されるように妊娠中の合併症の中で最も高い危険因子となっている。(グレードB)
- 帝王切開は、分娩後3、6、12ヶ月後でも脳卒中発症の独立した危険因子(1.5～1.6倍)となっているが、妊娠高血圧腎症/子癇病態はこの危険をさらに著明に高めている。(グレードB)

## 解説

## 1 一般成人における、脳血管障害の危険因子

高血圧や動脈硬化などは予測できても、具体的に脳血管障害がいつ発症するかを予知することはできない。同様に、妊娠、分娩、分娩後においても妊娠婦が脳血管障害を予測することは不可能である。

一方、妊娠高血圧症候群(PIH)では、子癇という妊娠婦の中枢神経に異常をもたらす病態が定義されており、妊娠中の高血圧病態があったときには母体の中枢神経異常のリスクを予見しなければならないことが求められがちであるが、妊娠婦の脳血管障害を発症した場合のPIHの関与はどの程度あるかについても検討がなされている。

脳血管障害(cerebrovascular disorders)のうち、急激に発症したものは、脳血管発作(cerebrovascular attack; CVA)、または脳卒中(stroke, apoplexy)と称されている。妊娠中の血管障害は3つの主要な原因によっている。すなわち動脈梗塞/虚血、出血、および静脈血栓である<sup>1)</sup>。

若年者の虚血性脳卒中で原因が判明しているもののは多くは妊娠中であるとされていて、Weibersら<sup>2)</sup>は非妊娠時に比し13倍の脳卒中の危険があると報告するなど、妊娠、分娩、産褥期は脳卒中に罹患する危険が高いことが指摘されている<sup>3,4)</sup>。

脳卒中の発症についてなぜ妊娠が関連しているかどうかははっきりしていない。

説明のつかない虚血性脳梗塞の発症の原因として、

妊娠に伴う過凝固状態や血管壁の変化のいずれが関連しているかはまだ解明されていない<sup>5)</sup>。

妊娠は過凝固状態にあるとされているが、2nd, 3rd trimesterにはactivated protein Cに対する抵抗性が増加すること、Protein S活性が減少すること、Fibrinogen、第II、VII、VIII、X、XII因子、線溶系阻害因子が増加することが関連している。抗リン脂質抗体症候群や、factor V Leidenやプロトロンビン遺伝子遺伝性mutation、AT-IIIやprotein C、protein Sの欠損症といったthrombophiliaも血栓形成のリスクを増加させる。これらの多くの異常は典型的には静脈血栓の原因となるが、妊娠中の脳の非出血性虚血性病変を示した症例でも先天性および後天性のthrombophiliaの評価が必要になる。12例の妊娠中に一過性脳虚血病変を示した症例を検討した報告では、83%に遺伝性のthrombophiliaが判明したが、24例の対象群では17%にしかみられず、有意にthrombophiliaが高いことが認められたと報告されている<sup>6)</sup>。

脳静脈血栓は明らかに分娩後の状態と関連していて、血管壁の変化が直接的に関連していると示唆されている<sup>1)</sup>。

妊娠はまたくも膜下出血の危険も増加させるといわれている。妊娠週数が進むにつれ脳動脈瘤に出血する危険が増加するのは、妊娠に伴う血行動態やホルモンやほかの生理学的変化が脳動脈瘤破裂に一定の役割を演じていると示唆されている。これまで動脈性の動脈瘤の破裂は分娩時に頻度が高くなるとされているが、確定的ではない。多くの研究者は妊娠中のくも膜下出血でも非妊娠時と同様に外科的な管

理が必要であるとの意見の一一致をみている<sup>1)</sup>。

妊娠中の脳実質内出血に関するデータは乏しい。妊娠、特に分娩後は頭蓋内出血の危険が増すようである。最も一般的な原因は子癇と血管奇形の破裂である。脳静脈奇形の破裂が妊娠中に増加するかどうかについては意見の一一致をみていらない<sup>1)</sup>。

分娩後に脳梗塞が発症する要因については十分解明されていない。子癇のような病態は分娩前後や分娩後に発症するのも一因となる。血漿量の大幅な減少や急速なホルモン環境の変化も血行動態や凝固能、血管壁に二次的に影響を与えていたものと推定されている<sup>1)</sup>。

## 2 妊娠、分娩後の脳卒中の背景因子に関する検討

脳卒中の背景因子からみた検討もされているが、いずれも帝王切開分娩と、妊娠高血圧症候群の関与が高いことが報告されている。

米国で1988～1991年の46施設の妊娠に関連した脳卒中の検討では、17例の脳梗塞と14例の脳内出血が発生していた。また妊娠とは関連のない175例の脳梗塞と48例の脳内出血が発生していた<sup>7)</sup>。

17例の脳梗塞のうち4例が重症妊娠高血圧症/子癇病態、2例が原発性の中枢神経血管病変、その他に頸動脈解離や血小板減少性紫斑病で6例が原因を特定できなかった。

14例の脳内出血のうち3例が脳静脈奇形、2例が重症妊娠高血圧症/子癇病態、2例がコカインの使用、1例が原発性の中枢神経血管病変、4例が原因を特定できなかったと報告されている。

妊娠中の脳梗塞については年齢や人種の調整RR(relative risk)は0.7(95%CI 0.3～1.6)で、分娩後(6週間以内)では8.7(CI 4.6～16.7)で増加していた。

脳内出血については、妊娠中は2.5(CI 1.0～6.4)、分娩後28.3(CI 13.0～61.4)であった。

いざれかの脳卒中(脳梗塞、脳内出血)は妊娠中、分娩後で2.4(CI 1.6～3.6)で、100,000妊娠について8.1例(CI 6.4～9.7)の脳卒中が発生していたと報告されている。

1979～1991年の米国での検討でも<sup>8)</sup>、50,110,949分娩について、5,484例の分娩前後(peripartum)の脳卒中と、4,454例の脳静脈(洞)血栓が発生していて、これは100,000分娩当たり10.3例の分娩前後の脳卒中と、8.9例の脳静脈血栓のリスクとなる。

univariate、およびmultivariate modelを用いると、分娩前後の脳卒中は帝王切開分娩、妊娠に関連した高血圧、個人経営の病院、大病院が強く関連していた。脳静脈血栓は帝王切開分娩に強く関連し、小規模病院とやや弱く関連していたと報告されている。

2000～2001年の検討では<sup>9)</sup>、2,850例の妊娠例について、100,000分娩に34.2例の脳卒中の頻度がみられた。117例の母体死亡があり、100,000分娩に1.4例の頻度であった。

生存者の22%は退院しほかの施設に転院していた。脳卒中のリスクは年齢、特に35歳以上で増加し、アフリカ系アメリカ人はodds ratio(OR) 1.5(CI 1.2～1.9)で高い頻度を認めた。

脳卒中と強い関連のあった医学的微候は、片頭痛様頭痛でOR 16.9(CI 4.5～8.1)、血栓素因(thrombophilia)でOR 16.0(CI 9.4～27.2)、SLEでOR 15.2(CI 7.4～31.2)、心疾患でOR 13.2(CI 10.2～17.0)、鎌状赤血球症でOR 9.1(CI 3.7～22.2)、高血圧でOR 6.1(CI 4.5～8.1)、血小板減少でOR 6.0(CI 1.5～24.1)であった。

産科的合併症の観点からみた危険因子は、分娩後の出血でOR 1.8(CI 1.2～2.8)、妊娠高血圧腎症または妊娠高血圧でOR 4.4(CI 3.6～5.4)、輸血でOR 10.3(CI 7.1～15.1)、分娩後の感染でOR 25.0(CI 18.3～34.0)で、妊娠に関連した脳卒中の頻度、死亡率、後遺症率はこれまでの報告よりも高いが、妊娠高血圧症候群と脳卒中の関連が示される。そしてこれまで報告されていなかったほかのリスク因子としてSLE、輸血、片頭痛様頭痛が認められた。また脳卒中のうち10%が分娩前、40%が分娩時、50%が分娩後または退院後に発生しており、分娩時と分娩後の脳卒中発症の危険が示される。

フランスの報告では、1989～1991年(retrospective)、1992年(prospective)の63公的施設での348,295分娩についての検討では、31例の脳卒中がみられ、15例は非出血性の脳卒中(子癇に伴う脳卒中様の神経学的欠落症例を含む)と16例の脳実質内出血であったと報告されている<sup>10)</sup>。

非出血性の脳梗塞は100,000分娩のうち4.3例(CI 2.4～7.1)で脳実質内出血は4.6例(CI 2.6～7.5)であった。非出血性脳梗塞のうち47%で子癇が原因とされた。ほかの原因は頭蓋外の椎骨動脈解離、分娩後の脳内血管病変(angioopathy)、遺伝性prostein S欠損、羊水塞栓に伴うDICであった。4例は原因不明であった。

脳実質内出血の原因の44%は子癇であった。37%は血管奇形(AVM)の破裂であった。3例が原因不明であった。4例の母体死亡があったがすべて脳実質内出血で、そのうち3例が子癇症例であった。

この報告では、子癇が脳卒中の主要な原因として指摘され、子癇に伴う脳実質内出血が予後不良の因子であり、脳卒中の危険因子は、帝王切開、PIH、分娩後の感染、およびおそらく多胎妊娠であったと報

告されている。

1993～1994年についての米国での検討では、7,463,712分娩で183例の分娩前後の脳卒中と170例の頭蓋内静脈血栓がみられ、100,000例当たり13.1例の脳卒中と11.6例の頭蓋内静脈血栓の危険が認められた<sup>11)</sup>。multivariate analysisによると、分娩時および分娩後の脳卒中は帝王切開分娩、水・電解質・酸塩基平衡の異常、そして高血圧と強く関連していた。また分娩時および分娩後の頭蓋内静脈血栓は帝王切開分娩、高血圧、肺炎やインフルエンザを除く感染と関連していた。やはり妊娠に関連した高血圧と帝王切開分娩が脳卒中や頭蓋内静脈血栓の両者の重要な危険因子と結論されていた。

スウェーデンでの1,003,489分娩のpopulation-based cohort研究では、妊娠高血圧腎症では、妊娠後期や分娩時、分娩後において肺梗塞と脳卒中を発症する危険が3～12倍増加すると報告していた。

また同様の危険が多胎妊娠や帝王切開分娩で増加すると報告していた<sup>12)</sup>。妊娠に特有の脳卒中や脳卒中様の病態として、子癇、産褥心筋症、分娩前後の脳血管異常(peripartum cerebral angiopathy, CNS vasculitis)、絨毛性疾患がある。羊水塞栓も妊娠に関連した母体死亡の重要な原因であるが、妊娠中の限局性の脳虚血性病性の原因としてはまれであるとされている。

分娩後の脳卒中が帝王切開分娩、妊娠高血圧腎症と強く関連している報告もされている<sup>13)</sup>。

1998～2003年の米国の987,010例のCox比ハザード分析による報告でも、分娩後3, 6, 12カ月の脳卒中の危険がそれぞれ、1.67倍、1.61倍、1.49倍に増加し、妊娠高血圧腎症/子癇の合併があるとそれぞれ4.16倍、3.89倍、4.66倍に増加すると報告されている。

黄色人種の報告として、台湾女性の1984～2002年の検討では、15～40歳の402例の脳卒中の患者で、妊娠時および分娩時に49例の脳卒中が発生していた<sup>14)</sup>。そのうち虚血性脳梗塞が16例、11例が脳静脈血栓、19例が脳内出血、3例がくも膜下出血であった。妊娠に関連した脳卒中は100,000妊娠当たり46.2(CI 30.7～69.5)で、67%が3rd trimesterと分娩時に、そして脳静脈血栓は73%が分娩時に発生していた。78%で原因が特定されていた。脳内出血のうち子癇(37%)、AVM(26%)が最も重要な原因であった。虚血性脳梗塞はリウマチ性心疾患(44%)、脳静脈血栓は凝固異常(64%)が主な原因であった。台湾女性では白人女性(Caucasian)に比し高い脳梗塞の頻度を認め、その

多くが3rd trimesterと分娩時に発生し、特に脳静脈血栓がこの時期に発生していた。

### 3 妊娠に関連した脳内出血の検討

脳内出血のみのmultivariate logistic regression解析による検討では、1993～2002年の米国で妊娠に関連した423例の報告がある<sup>15)</sup>。100,000分娩当たり6.1症例の妊娠に関連した脳内出血がみられ、産褥期にリスクが増加していた。入院中の死亡率は20.3%で、母体年齢(OR 2.11)、アフリカ系米国人種(OR 1.83)、既存の高血圧症(OR 2.61)、妊娠高血圧(OR 2.41)、妊娠高血圧腎症/子癇(OR 10.39)、高血圧症加重型妊娠高血圧腎症(OR 9.23)、過凝固症(OR 20.66)、喫煙(OR 1.66)が有意な危険因子であったと報告されている。米国ではアフリカ系人種の比率が高いが、もともと塩分感受性高血圧の頻度が高く、重症高血圧をきたしやすいことにも留意が必要であるが、やはりPIHの関与は大きい<sup>16)</sup>。

台湾での1998～2003年の987,010例の検討<sup>17)</sup>では、脳内出血21例は29%が血管奇形(脳静脈奇形)で最も多く、妊娠高血圧腎症/子癇病態と原因不明が29%で、過凝固症が19%であったと報告している。

### 4 妊娠に関連した脳梗塞の検討

上記の1998～2003年の987,010例の台湾での脳梗塞11例の検討では、心原性の血栓(36%)が最も多い原因で、脳静脈洞血栓(27%)、妊娠高血圧腎症/子癇(18%)と報告されている。妊娠中ではなく、分娩後に脳梗塞の危険が増加すると示唆されている<sup>18)</sup>。

また子癇は一般的に可逆性であるとされているが、子癇に伴うvasogenic edemaが進行した場合、cytotoxic edemaに進展し、局所の虚血性病変から脳梗塞に至ることがある。

なお、脳梗塞や脳静脈洞血栓などの血栓素因は、抗リン脂質抗体症候群による動脈/静脈血栓症との関連も示唆されており、PIHにおける血管内皮障害との相互関連、加重も示唆されている。

妊娠、そして帝王切開分娩、妊娠高血圧腎症/子癇は脳卒中の高い危険因子であるが、残念ながら一般成人と同様に発症そのものを個別に予測することは困難である。高い危険因子があることを認識のうえ、特にPIHの管理に際しては血圧に注意し、妊娠・分娩・分娩後の脳血管障害の症状にも注意した管理が推奨される。

(中本 收)

## 文 献

- 1) Kutcher J, Lee M-J, Hickenbottom S : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy. 2007 UpToDate 15.2 (レベルIV)
- 2) Weibers DO, Whisnant JP : The incidence of stroke among pregnant women in Rochester, Minn, 1955 through 1979. *JAMA* 1985 ; 254 : 3055-7 (レベルI)
- 3) Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, Macko RF, Sloan MA, Wityk RJ, Wozniak MA : Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996 Sep 12 ; 335(11) : 768-74 (レベルI)
- 4) Sharshar T, Lamy C, Mas JL : Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group.* (レベルI)
- 5) Kutcher J, Lee M-J, Kickenbottom S, Biller J, Dashe JF : Cerebrovascular disorders complicating pregnancy. UpToDate 16.2, 2008 (レベルI)
- 6) Kupferminc MJ, Yair D, Bornstein NM, Lessing JB, Eldor A : Transient focal neurological deficits during pregnancy in carriers of inherited thrombophilia. *Stroke* 2000 Apr ; 31(4) : 892-5 (レベルIII)
- 7) Kittner SJ, Stern BJ, Feeser BR, Hebel R, Nagey DA, Buchholz DW, Earley CJ, Johnson CJ, Macko RF, Sloan MA, Wityk RJ, Wozniak MA : Pregnancy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 1996 Sep 12 ; 335(11) : 768-74 (レベルI)
- 8) Lanska DJ, Kryscio RJ : Peripartum stroke and intracranial venous thrombosis in the National Hospital Discharge Survey. *Obstet Gynecol* 1997 Mar ; 89(3) : 413-8 (レベルI)
- 9) James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER : Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 2005 Sep ; 106(3) : 509-16 (レベルII)
- 10) Sharshar T, Lamy C, Mas JL : Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. A study in public hospitals of Ile de France. *Stroke in Pregnancy Study Group.* *Stroke* 1995 Jun ; 26(6) : 930-6 (レベルI)
- 11) Lanska DJ, Kryscio RJ : Risk factors for peripartum and postpartum stroke and intracranial venous thrombosis. *Stroke* 2000 Jun ; 31(6) : 1274-82 (レベルII)
- 12) Ros HS, Lichtenstein P, Bellocchio R, Petersson G, Cnattingius S : Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy : how can high-risk women be identified? *Am J Obstet Gynecol* 2002 Feb ; 186(2) : 198-203 (レベルIV)
- 13) Lin S-Y, Hu C-J, Lin H-C : Increased risk of stroke in patients who undergo cesarean section delivery : a nationwide population-based study. *A J Obstet Gynecol* 2008 ; 198 : 391.e1-391.e7 (レベルI)
- 14) Jeng JS, Tang SC, Yip PK : Incidence and etiologies of stroke during pregnancy and puerperium as evidenced in Taiwanese women. *Cerebrovasc Dis* 2004 ; 18(4) : 290-5. Epub 2004 Aug 24 (レベルI)
- 15) Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD, Pile-Spellman J, Simpson LL, Sacco RL, Berman MF : Intracerebral hemorrhage in pregnancy : frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006 Aug 8 ; 67(3) : 424-9 (レベルII)
- 16) Goodwin AA, Mercer BM : Does maternal race or ethnicity affect the expression of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2005 Sep ; 193(3 Pt 2) : 973-8 (レベルII)
- 17) Liang C-C, Chang S-D, Lai S-L, Hsieh C-C, Chueh H-Y, Lee T-H : Stroke complicating pregnancy and the puerperium. *Eur J Neurology* 2006 ; 13 : 1256-60 (レベルII)
- 18) Mas JL, Lamy C : Stroke in pregnancy and the puerperium. *J Neurol* 1998 Jun-Jul ; 245(6-7) : 305-13 (レベルIV)

## A 分娩のタイミングと様式、ならびに妊娠継続とターミネーションの条件

## 1. 重症例を妊娠継続管理のための注意点

**CQ** 妊娠継続管理のための注意点は？

## [I] 重症

1. 重症妊娠高血圧症候群(PIH)症例はすべて入院による管理が必要である。(グレードB)
2. 待機的に妊娠を継続する場合は、厳重な母児管理のもと、降圧薬投与による適切な降圧レベル(血圧を15~20%程度低下させても医原性のnon-reassuring fetal statusは起こさない<sup>1,2)</sup>)を維持し、妊娠34週頃までの妊娠継続を目標にする。ただし、管理中病態の悪化が進めば分娩誘導(ターミネーション)へ変更する。(グレードB)
3. 母体管理は、原則的に血圧測定(4~6時間ごと)、尿量測定、尿蛋白、さらに頭痛、腱反射亢進、上腹部痛などの症状の把握と定期的(2回/wk以上)に血算(特に血小板数)、血液生化学(血清クレアチニン、血清尿酸、肝酵素、LDHなど)の測定が必要である。(グレードB)
4. 胎児管理のために連日の胎児心拍モニタリング(NST)、胎児発育度や羊水量の計測および胎児biophysical profile score(1回/wk以上)、さらに胎児や臍帯血管の血流波形分析などの方法を用い胎児のwell-beingを確認する。(グレードB)

推奨

## [II] 軽症

1. 妊娠40週までに分娩を終了させたい。(グレードB)
2. 軽症例で血圧や胎児心拍が安定し、しかもなんら母体症状がみられない場合は、外来管理も可能である。ただし、家庭での毎日の血圧測定、胎動数カウント、さらに週1~2回の外来での母児諸検査などが必要である。(グレードC)

## 解説

重症PIHの管理基本は、母体にとって重篤な諸臓器の異常(肺水腫、痙攣、乏尿<500ml/day、10万以下の血小板、上腹部痛を伴う肝機能異常、中枢神経異常による頭痛、視力障害、意識障害など)の増悪を防止するために妊娠を終了させる積極的分娩誘導(expeditious/aggressive)である。しかし、早発型重症例のターミネーションは、児にとっては発症が早期であるほど未熟性が影響し児予後不良に陥りやすい(表1)。したがって、早発型重症例では厳重管理のもと、降圧剤投与により母児リスク、主に母体脳血管障害の発症を抑えながら、妊娠34週以降、あるいは胎児肺成熟が達成されるまで、すなわち母児双方にとって有益性のある限り妊娠継続が望ましい。そのために、妊娠ターミネーションの時宜を逸すことのない管理が求められる。それには各症例の病態を把握したうえで、母児双方にとって良好な予後に

繋がるるいづれかの療法選択が必要である。

一方、軽症型の症例でも、急激な経過で重症化して母児予後不良となることが予測されたり、母体の心身の安静により病態進展が防止できると判断できる場合は、入院による管理が望ましい。しかし、母体症状がなく検査上病態が安定している場合は、外来通院での管理も可能である(図1)。

### 1 早期発症重症例(加重型を含む)の妊娠継続にメリットがあるのか

妊娠24週未満に発症した重症PIHはいづれの療法を選択しても、90%の児死亡をみる<sup>3~6)</sup>。しかし、24~32週ないし34週の間に発症した症例では、降圧薬、ステロイド、MgSO<sub>4</sub>などの投与により母体脳血管障害の病態増悪を抑制しながら妊娠継続を図ることのbenefitが期待できる。つまり、多数の臨床研究報告によると厳重な管理下にもかかわらず継続途中にターミネーションを迫られる病態に至る症例もあるが、

▶表1 早発・重症PIHの待機的妊娠継続(Con)と積極的分娩誘導(Agg)の母児予後比較

年度	著者(文献)	対象GW	n(Agg)	n(Con)	延長日	母予後	児予後	降圧剤
1985	Sibai BM <sup>9)</sup>	18~27		60	11.4	×	×	M, H, Mg
1990	Sibai BM <sup>9)</sup> R	≤24	10	15	19.4	Agg vs Con × vs ×	Agg vs Con × vs ×	
		24~≤27	30	54	13.2	Agg vs Con — vs —	Agg vs Con — vs ○	
1990	Odendaal HJ <sup>7)</sup> R	28~34	20	18	7.1	Agg vs Con — vs —	Agg vs Con — vs ○	dihydralazine prazosin, Mg
		24~32	28	28	9.5	Agg vs Con — vs ×	Agg vs Con — vs ○	con; N, M agg; H, L
1994	Sibai BM <sup>9)</sup> R	28~32	46	49	15.4	Agg vs Con — vs —	Agg vs Con × vs ○	L, N
		20~32		244	14	—	○	dihydralazine
1995	周藤, 中本, 日高 <sup>11)</sup>	≤36		25	24%≤3日 3日<76%	≤3日 vs <3日 50% vs 26%	≤3日 vs <3日 — vs ○	L, N, Mg
2000	Hall DR <sup>12)</sup>	≥24~34		340	11	—~○	○	M, N, Mg
2000	Chammas MF <sup>13)</sup>	≤34		47	ADF: 6.6 SFD: 3.1		ADF vs SFD — vs —	
2001	Hall DR <sup>14)</sup>	24~27		39	12	—	○	M, N, Mg
2002	Jenkins SM <sup>5)</sup>	<25	39			×~—	×	H, L, Mg
2003	Gracia PV-D <sup>15)</sup>	24~34		重症PE: 100 重症PES: 29	8.4 8.5	— —	○ ○	H, N, Mg
2004	Haddad B <sup>16)</sup>	24~33		239	5	—	○	L, Nice, Mg
2005	Gaugler-SIP <sup>6)</sup>	<24		26	24	×	×	
2005	Shear RM <sup>17)</sup>	24~<34		IUGRのみ: 155	5.3	—	○<30GW	H, L, Mg
2007	Haddad B <sup>27)</sup>	24~33		IUGR<5%ile: 58 non IUGR: 181	5 5	— —	× —	降圧剤 降圧剤

Agg: Aggressive, Con: Conservative

○: 良好    ×: 不良    —: 変化なし

降圧剤—M: Methyldopa, L: Labetalol, H: Hydralazine, N: Nifedipine, Nica: Nicardipine, Mg: MgSO<sub>4</sub>

R: Randomized controlled study, PE: preeclampsia, PES: superimposed preeclampsia

(日高: 産婦治療94(4), 2007)

それまでの間、可能な限り妊娠期間の延長(少なくとも5日間以上)は児予後改善に繋がる。

一方、母体予後は待機と積極療法間に明らかな差がみられていない<sup>4,7~9)</sup>(レベルⅡ)。ただし、2002年、Cochrane review<sup>18)</sup>はOdendaalら<sup>7)</sup>とSibaiら<sup>9)</sup>のrandomized trialの成績から、待機療法による児の予後改善傾向はみられるが、少数例のため、結論は下せないとしている。その後、2007年、Sibaiら<sup>19)</sup>のreview(2RCTs + several observational studies)にて、妊娠24~34週の母児状態が安定した症例での待機療法は、母体に大きな障害を招かずに児予後改善に繋がる(表1)。したがって、早発重症高血圧例の許される条件下での待機療法は児予後改善にとって望ましいが、さらなるrandomized trialの検討が必要である。

chronic hypertension合併妊娠の25~34%は加重型へ増悪する。加重型の母児管理も妊娠のターミネーションであるが、早期娩出は児にとって不利益を招く。そして、妊娠24~34週の重症superimposed

typeの待機療法による母児予後は重症preeclampsiaのそれに比し差のないことから<sup>15)</sup>、母児の安定した状態が維持できれば、妊娠継続が勧められる。

## 2 管理方針決定までの妊婦の取り扱い

妊娠24~32週ないし34週までに発症した重症PIHに対し母児評価を行い、妊娠継続か否かの方針を12~24hrの間に決定する。その間、妊娠継続待機療法を考慮するためにPROM、児奇形、重篤な母体偶発合併症(心疾患など)などを検討し、降圧薬(hydralazine, methyldopa, labetalol\*, nifedipine\*)(\*:本邦妊婦禁忌薬)と、子癪痙攣発作防止に24時間MgSO<sub>4</sub>投与(わが国での適応は子癭のみ)を行う。なお妊娠34週までの症例で、羊水検査による肺未成熟例、あるいは、未検査の症例にはbetamethazoneなどを投与する。

次いで、切迫するリスクの検出、つまり、妊娠をターミネーションすべき条件(表2)として、PIH病態の増悪(子癭、肺水腫、HELLP、早期剥離、DIC、腎

機能障害、胎児nonreassuring、2つの降圧剤に抵抗する症例などを示す所見、ならびに徵候としての頭痛、視覚異常(皮質盲など)、腱反射亢進、不穏状態、呼吸困難、上腹部痛、恶心、嘔吐、子宮筋トーヌスの緊張、頻発する(tachysystolic)子宮収縮、子宮出血などのチェックを行う。

さらに、病態把握として、血圧測定、母体体重、Ht, Hb, platelet, 肝機能(AST, ALT, LDH), 腎機能(UA, BUN, creatinine), 24時間尿蛋白などを測定する。

胎児評価にNSTは必須であり、超音波によるIUGRの有無、児発育(または頭囲)の発育度と羊水量(AFI)の計測、そして必要に応じてbiophysical profile(BPP) [NST, 胎児呼吸様運動、胎動、筋緊張、羊水量], pulsed Doppler(PD)による臍帶動脈(UA), 胎児中大脳動脈(MCA)のFVW(flow velocity waveform)を測定する。

その間、尿量を測定し、過剰水分投与を注意しながら5%ブドウ糖加乳酸リソゲル液などを約100ml/hrの補液が勧められる。つまり、脱水状態の回避は降圧剤による急激な血圧低下や、帝王切開麻醉時の過度な血圧下降を防止できる。

### 3 妊娠継続における母児管理の実際(表3, 図1, 2)

病態増悪が切迫していない、表3のすべての条件を満たす32週までの早発型、ならびに34(36GW)週ごろまでの遅発型、それぞれの重症PIHに対し、児予後改善のため妊娠継続を選択する(図2)<sup>20,21</sup>。なお、腱反射亢進もなく安定した状態では、入院当初の病態評価の間に投与された24時間MgSO<sub>4</sub>を一時中断することも可能である。そして降圧薬(hydralazine, methyldopa, nicardipine\* <iv>, labetalol\* <\*:本邦妊婦禁忌>など)「高血圧薬物療法」の項参照)を継続投与する。つまり、血圧が160/110mmHg以上の持続は血管壁を障害し、特に、脳や心血管障害を招きやすい<sup>22</sup>。さらに、MAP150mmHg以上は脳血管自動調節機序を損なうおそれから、それ以下への降圧が必要である。しかし、急速な降圧は母児リスクを高める。

血圧測定は4~6時間ごとに測定する。Ht, platelet, AST, ALT, LDH, UA, クレアチニンの測定は毎日ないし2日に一度施行する。ただし、上腹部痛を訴える場合にはHELLP症候群を疑い、plateletとAST, LDHを数時間ごとに測定する。CCRと蛋白尿は週に2回の測定。

胎児に関し、連日NSTは必須であり、NSTだけでは評価が十分できなければ、BPS(biophysical profile score)も毎日施行するのが望ましい。超音波検査によ

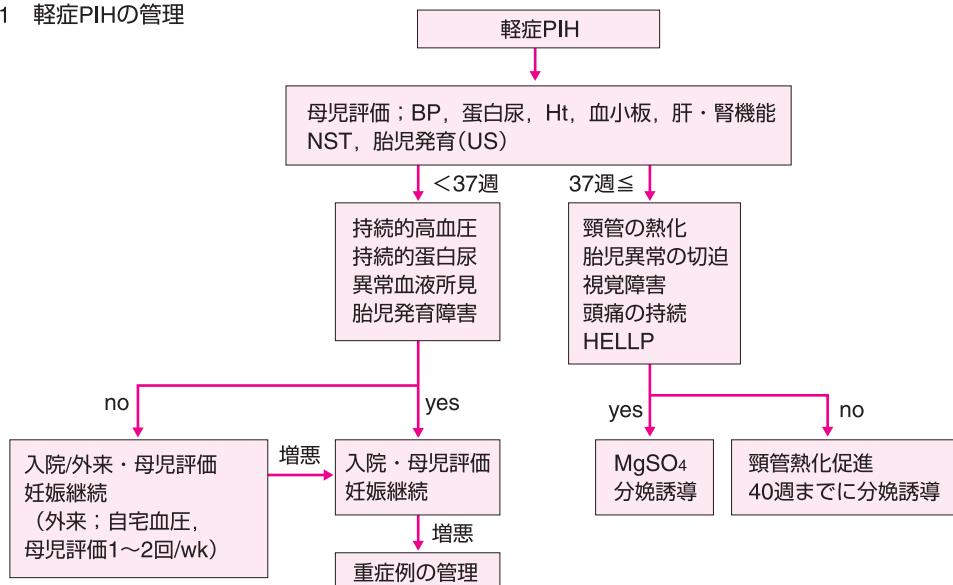
▶表2 積極的分娩誘導(妊娠ターミネーション)

A. 積極的分娩誘導(72時間以内):以下の臨床所見の内1つ以上
母体所見
1) 2種類降圧薬の最大量投与にも拘らずsBP≥160mmHg or dBP≥110mmHgを呈す 2) 重症高血圧の持続(2週間以上) 3) 高血圧性脳症:子瘤ならびに切迫子瘤、視覚障害・皮質盲、持続する激しい頭痛 4) 血小板数:経時的減少<10万:HELLPの疑い 5) 肝機能障害-AST・ALT上昇:上腹部痛を伴う経時的上昇(50 u/l以上):HELLPの疑い 6) 肺水腫 7) 腎機能障害:クレアチニン値上昇(基礎値より1mg/dlの増加)、乏尿(<0.5ml/kg/h) 8) 胎盤早期剥離
胎児所見
1) 胎児心拍異常:繰り返す遅発性胎児徐脈、あるいは、重度変動性徐脈 2) Biophysical profileの低下:≤4, 4時間離れて2回測定 3) 羊水量減少:amniotic fluid index≤5cm, pocket≤2cm 4) 超音波胎児推定体重測定:≤5パーセンタイル(≤-1.64SDに相当)または児発育の2wk以上の停止 5) 超音波Doppler血流波形解析:臍帶動脈拡張期血流の逆流(途絶は厳重管理)

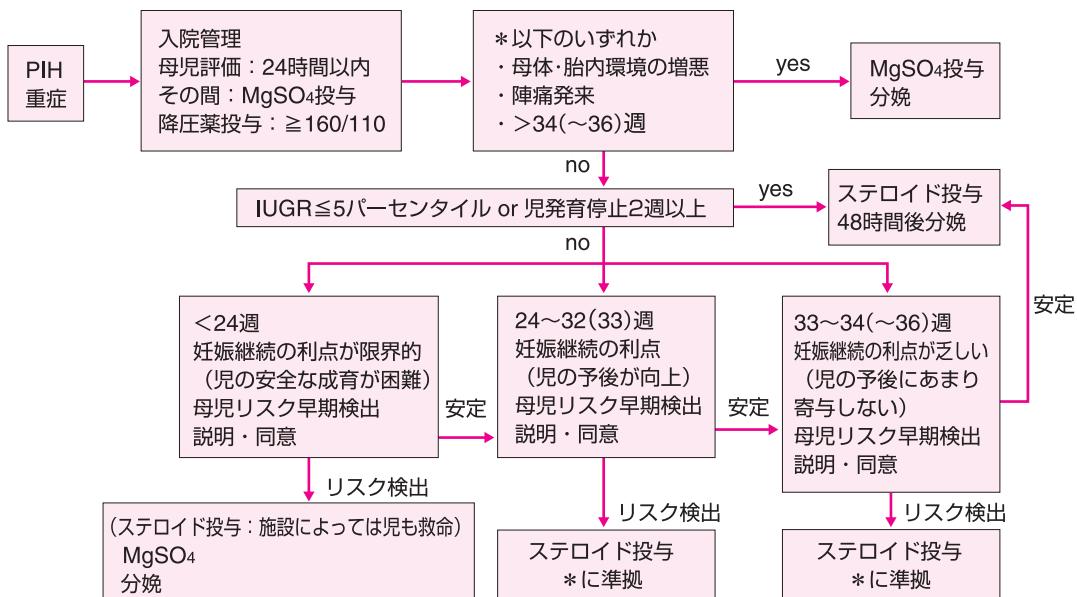
▶表3 待機的妊娠継続療法

B. 待機的妊娠継続療法:以下の条件すべてを満たす
母体所見
1) コントロールされたBP:MBPにして20%以内, DBP<110mmHg 2) 頭痛・視覚障害なく、腱反射正常 3) 蛋白尿の重さにかかわらない:ただし、6g/day以上は産後6ヶ月ごろまで持続する可能性 4) 補液により乏尿(<0.5ml/kg/h)の改善 5) 肝機能障害AST・ALTの軽度上昇がみられても、血小板減少や上腹部痛を伴わない 6) 血小板>10万
胎児所見
1) 胎児心拍がreassuring 2) Biophysical profile≥6 3) 羊水量: amniotic fluid index>5cm, pocket>2cm 4) 超音波胎児推定体重測定:>5パーセンタイル(>-1.64SDに相当)または児発育が認められる

▶図1 軽症PIHの管理



▶図2 重症PIHの管理



る胎児発育状態とAFIの計測を週1~2回行う。特にIUGRの症例には臍帯動脈(UA)や中大脳動脈(MCA)のflow velocity waveform(FVW)の検索は必要である。UAの正常なPIは妊娠を継続しうる確認となる。End-diastolic flowの途絶は厳重な管理が必要だが、早産児で正常な細変動を示しEnd-diastolic flowの途絶だけでは分娩適応にはならない<sup>23)</sup>。一方、End-diastolic flowの逆流は分娩の適応になる。したがって、FVW Dopplerは臨床所見と胎児FHRの状態との関連で評価する。

待機療法中であっても、妊娠継続を禁忌とする微候(表2)が出現すれば分娩誘導を行う。

#### 4 重症高血圧と蛋白尿の関連

重症例の妊娠継続は蛋白尿増量を見ることがあるが、増加しない症例に比し、母児予後に差がみられない<sup>24,25)</sup>。しかし、重症preeclampsiaで重症高血圧と重症蛋白尿ではIUGRの傾向をみる<sup>26)</sup>。

(日高敦夫、三宅良明、関 博之、山崎峰夫、中本 收、中林正雄、江口勝人、松田義雄、高木健次郎、鈴木佳克)

## 文 献

- 1) 関 博之, 高田真一, 黒牧謙一, ほか: 妊娠中毒症の病態別にみた各種治療の有効性とその限界－各種降圧剤－. 日本臨床栄養学会誌 1994; 16: 63-7 (レベルⅢ)
- 2) 中本 收, 周藤雄二, 中村博昭, 本久智賀, 康 文豪, 松尾重樹, 松本雅彦, 日高敦夫: 重症妊娠中毒症HP型の高血圧治療における母児の安全限界の差異に関する検討. 腎と透析 2001; 51: 664-71 (レベルⅢ)
- 3) Sibai BM, Taslimi M, Abdella GD, et al: Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in midtrimester. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 32-7 (レベルⅢ)
- 4) Sibai BM, Akl S, Fairlie F, et al: A protocol for management severe preeclampsia in the second trimester. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 733-8 (レベルⅡ)
- 5) Jenkins SM, Head BB, Hauth JC: Severe preeclampsia at <25weeks of gestation: Maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 790-5 (レベルⅢ)
- 6) Gaugler-Senden IP, Huijssoon AG, Visser W, et al: Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation audit in a tertiary referral center. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 Dec 13 (Epub ahead of print) (レベルⅡ)
- 7) Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, et al: Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990; 76: 1070-5 (レベルⅡ)
- 8) Olah KS, Redman CWG, Gee H: Management of severe, early preeclampsia: is conservative management justified? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 51: 175-80 (レベルⅢ)
- 9) Sibai BM, Mercer BM, Shiff E, et al: Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: A randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 818-22 (レベルⅡ)
- 10) Visser W, Wallenburg HC: Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 conservative patients with severe preeclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 63: 147-54 (レベルⅢ)
- 11) 周藤雄二, 中本 收, 日高 敦夫ほか: 当科における重症妊娠中毒症の管理とその臨床的背景. 妊中誌 1995; 3: 115-6 (レベルⅢ)
- 12) Hall DR, Odendaal HJ, Kirsten GF: Expectant management of early onset, severe preeclampsia: perinatal outcome. Brit J Obstet Gynaecol. 2000; 107: 1258-64 (レベルⅢ)
- 13) Chammas MF, Nguen TM, Li MA, et al: Expectant management of severe preterm preeclampsia: is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? Am J Obstet Gynecol 2000; 183: 853-8 (レベルⅢ)
- 14) Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW: Expectant management of severe preeclampsia in the mid-trimester. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 96: 168-72 (レベルⅢ)
- 15) Paulino Vigil-De Gracia, Carlos Montufar-Rueda, Juan Ruiz: Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003; 107: 24-7 (レベルⅢ)
- 16) Haddad B, Deis S, Goffinet F, et al: Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks gestation. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 1590-7 (レベルⅢ)
- 17) Shear RM, Reinfert D, Leduc L: Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1119-25 (レベルⅢ)
- 18) Churchill D, Duley L: Interventionist versus expectant care for severe preeclampsia before term. Cochrane Database Syst Rev 2002; 3: CD003106 (レベルⅠ)
- 19) Sibai BM, Barton JR: Expectant management of severe preeclampsia remote from term: patient selection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 514.e1-9 (レベルⅢ)
- 20) Schiff E, Friedman SA, Sibai BM: Conservative management of severe preeclampsia remote from term. Obstet Gynecol 1994; 84: 626-30 (レベルⅣ)
- 21) Hnat MD, Sibai BM: 5) Severe preeclampsia remote from term. Hypertension in pregnancy, Belfort MA, Thornton S, Saade GR, eds. Marcel Dekker Inc., 2003, p85-115 (レベルⅣ)
- 22) Goldby FS, Beilen LJ: How an acute rise in arterial pressure damage arterioles. Cardiovasc Res 1972; 6: 569-84 (レベルⅢ)
- 23) Odendaal HJ: Severe preeclampsia. Hypertensive disorders in women, Sibai BM, ed. Saunders, Philadelphia, 2001, p41-59 (レベルⅣ)
- 24) 日高敦夫, 中本 收, 江口勝人, ほか: 日本妊娠中毒症学会学術委員会・重症妊娠中毒症ケースカード調査. 妊中誌 1998; 6: 155-214. 子癪前症, 妊娠高血圧, そして妊娠蛋白尿(早, 遅発型)の臨床的意義—妊娠中毒症学会重症妊娠中毒症ケースカードから. 産婦治療 2004; 89: 239-45 (レベルⅢ)
- 25) Schiff E, Friedman SA, Kao L, et al: The importance of urinary protein excretion during conservative management of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1313-6 (レベルⅢ)
- 26) 中本 收, 日高敦夫: 重症妊娠中毒症と腎機能 腎と透析 1997; 43: 685-93 (レベルⅢ)

A 分娩のタイミングと様式、ならびに妊娠継続とターミネーションの条件

2. 妊娠継続かターミネーションかを決定するための条件

CQ 妊娠継続かターミネーションを決定するための条件は？

妊娠継続かターミネーションかを決定するために考慮すべき条件としては、母体の病態、臓器障害の程度、胎児の状態などの項目があげられる。これらの項目の総合的判断のうえで決定すべきで、可能な限り妊娠継続を図るのが原則であるが、ターミネーションの目的は母体の予後を第一とすべきである。(グレードB)

自然陣痛発来の前に妊娠の終了(ターミネーション)が求められるのは、次の3つの状況である。

推奨

- 1) 母体の臓器障害、症候の悪化のため、児の予後の如何にかかわらず妊娠継続が母体にとって危険と考えられるとき。(グレードA)
- 2) 胎児のwell-beingが損なわれていると推定され、胎外環境に委ねるほうが少しでも良好な予後を期待できるという判断がなされるとき。(グレードA)
- 3) 児がほぼ成熟しており胎外生活が安全と考えられる場合で、母体保護の、あるいは急激な胎児環境悪化を回避するとの観点から早期娩出が望ましいと考えられるとき。(グレードA)

解説

早発型の32週までに発症した重症妊娠高血圧症候群(PIH)において、p.160の表2のような母体、胎児異常所見のうち1つ以上を認めるとき、分娩誘導を48～72時間以内に施行することを勧めたい。なお、分娩誘導の際、緩徐な病態進行や軽快するHELLPなどでは、胎児肺成熟を期待しsteroidsを投与しながら72時間後の分娩誘発も考慮される。一方、胎児機能不全では速やかに児娩出を図りたい。

妊娠33～34(～36)週の発症例にも同様に母児異常所見をみるとときは、同時に降圧薬とsteroids投与48時間後にMgSO<sub>4</sub>を投与しながら分娩を誘導する。なお、妊娠37週以降に発症した重症PIHに対しては降圧薬、ならびにMgSO<sub>4</sub>を投与しながら積極的分娩誘導を行う(p.161の図2)。

分娩誘導をいずれの時期であれ積極的に行う際には、分娩子癪防止のためのMgSO<sub>4</sub>の投与が推奨される。

① 重症例で妊娠週数に関係なく妊娠を終了させなければならない場合は

① 母体要因

- ・治療に抵抗する高血圧(降圧薬投与してもsBP≥160mmHg, dBP≥110mmHg)(グレードB)
- ・持続する右上腹部痛、頭痛、盲、視野障害(浮腫性網膜剥離)(グレードC)

腫脹性網膜剥離)(グレードC)

- ・子癪発症後、または子癪発生がきわめて切迫していると認められるとき(グレードB)
- ・肺水腫(グレードC)
- ・腎機能不全(グレードC)
- ・肝機能異常、血小板減少、凝固系異常(6～12時間で急激に増悪する場合)(グレードC)
- ・HELLP症候群(グレードB)
- ・胎盤早期剥離(グレードA)
- ・妊娠34週以降(グレードC)

② 胎児要因

- ・胎児胎盤機能不全(グレードC)
- NRFS、臍帶動脈血流異常(持続する拡張期血流の途絶<嚴重管理>、逆流)、重度発育不全、胎児発育停止、羊水過少(AFI<5.0cm、最大pocket<2.0cm)

参考

① 母体適応によるターミネーション

① 高血圧がコントロールできない場合

収縮期血圧170mmHg以上または拡張期血圧が110mmHg以上の場合は母児双方の予後がきわめて悪いとの報告<sup>1)</sup>があり、また収縮期血圧が160mmHg以

上、拡張期血圧が110mmHg以上の場合は降圧治療の適応となると報告<sup>2)</sup>されている。一般的に重症PIH、すなわち収縮期血圧が160mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上の場合は降圧治療を開始すべきである。また、降圧薬投与にもかかわらず収縮期血圧が180mmHg以上、拡張期血圧が110mmHg以上の場合はターミネーションを考慮すべきである。

さらに、血圧が安定せず(収縮期血圧160mmHg以下かつ拡張期血圧110mmHg以下で血圧の変動が少なく安定していれば、母児双方のリスクは少ない)これが原因で胎児胎盤循環不全となり、non-reassuring fetal status(NRFS)となる場合もターミネーションを考慮すべきである。

10年間で423例(10万分娩当たり6.1例の頻度)の妊娠頭蓋内出血例を調べたところ、高血圧合併妊娠、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、および加重型妊娠高血圧腎症のいずれの病型も正常血圧例より頭蓋内出血発生が有意に高いという成績<sup>3)</sup>がある。妊娠の高血圧は頭蓋内出血に深く関与することが示唆されている。

## ②子癪

母児のmortality, morbidityが高いことから、子癇発症をもってターミネーションの適応とすることは妥当と考えられる<sup>4,5)</sup>。

なお子癇については、その発症がきわめて切迫していることを示す症状、すなわち、強い頭痛、眼症状(盲など)が持続する場合もターミネーションの適応と考えてよい<sup>5)</sup>。

## ③HELLP症候群：溶血、肝機能障害、血小板減少

一般に、HELLP症候群は速やかなターミネーションの適応と考えられている<sup>4,5)</sup>。しかし一方では、HELLP症候群に対する待機的管理を試みた研究がある。Visserら<sup>6)</sup>によれば、34週未満のHELLP症候群例(n=128)とpreeclampsia症例(n=128)をそれぞれ待機的に管理したところ、母児予後には差がなかったうえ、HELLP症候群の43%で検査所見が回復した。また、van Pampusら<sup>7)</sup>は、同様の検討でHELLP症候群のほうがpreeclampsiaよりも母体合併症や緊急帝王切が多いが、児予後は出生週数によって決まり、HELLP症候群の有無とは関係ないとしている。ただし、HELLP症候群だけを対象にして待機管理と積極娩出管理を多数例で比較検討した成績はない。待機的管理による児予後改善の可能性は今後さらに検討を要するが、少なくとも母体にとっては明確なbenefitはない<sup>8)</sup>。そのため、現時点ではHELLP症候群と診断された場合は、速やかなターミネーション適応とすべきである。

一方、HELLP症候群の三徴候のうち1つないし2つ

を呈するいわゆるpartial HELLP症候群についても重症病型として認識する必要がある<sup>9)</sup>。しかし、HELLP症候群に比べpartial HELLP症候群では母体DIC発症や輸血の頻度、あるいは帝王切の頻度は有意に低いとの成績<sup>9)</sup>もあるので、厳重な経過観察体制の下でターミネーションの時期を検討することも可能かもしれない。

## ④常位胎盤早期剥離

## ⑤肺水腫、高度の胸・腹水

これらの病態を速やかなターミネーションの適応とすることの明確なエビデンスはない。しかし、肺水腫や、高度の胸・腹水の原因は血圧上昇、血管透過性亢進、膠質浸透圧バランスの崩れ<sup>10)</sup>などであるため、妊娠継続下では改善が期待できない。さらには、ガス交換能障害に伴い胎児環境がきわめて悪くなると考えられるため、ターミネーションが妥当である。ただし、分娩前後には母体の呼吸・循環状態を十分に評価し、厳重な全身管理が求められる。

## ⑥眼底出血、浮腫性網膜剥離

頻度は少なく、まとまった症例検討の報告はないが、いずれも母体視力の温存という立場から、また、疾患の重症度を反映するものであることからも、ターミネーション適応と考えられる。

## ⑦腎不全、DIC

腎不全は妊娠高血圧腎症でよく遭遇する病態であるが、分娩前に症状の現れることは少ない。背景にDICの関与していることが多い<sup>11)</sup>ので、腎機能低下例ではFDPやTATの上昇など検査異常を検索しておく必要がある。

## 2 胎児適応によるターミネーション

### ①胎児の状態と未熟性

一般的には、単胎は妊娠28週または1,000gを超えると長期予後良好例が増加する(双胎の場合は妊娠32週以降)。したがって、母体の状態が許される限り、単胎の場合は妊娠28週、双胎の場合は妊娠32週を第一目標とする。

妊娠34週以降は肺成熟が完成するので、臨床症状が重症化し、わずかでも母体に危険があればためらわずにターミネーションすべきである。

妊娠28~34週の間は、母体症状の重症度や臓器障害の程度と胎児の未熟性をてんびんにかけ、胎児の未熟性のリスクのほうが大きい場合は妊娠継続とし、母体症状の重症度や臓器障害の程度のほうのリスクが大きい場合はターミネーションを考えるべきである。

#### ・胎児の状態(児発育や羊水量など)

妊娠28週未満では児の未熟性のためNSTによる児の状態の評価ができない。この時期は羊水量、児発育で評価する。児発育が2週間以上みられない場合はターミネー

ションすべきである。preterm PROMのように羊水がまったくなくなることは重症PIHでない。羊水量の減少はターミネーション時期決定の参考とすべき所見である。

妊娠28週以降はbiophysical Profile Score (BPS) を評価し、必要に応じて超音波パルスドプラ法による臍帯動脈や胎児中大脳動脈のresistant index (RI), pulsatility index (PI)などを測定し参考にする。原則としてはBPSの解釈に従うが、母体の状態が悪化している場合はBPSの得点が悪くなくてもターミネーションを考慮しなければならない場合がある。

## ② 胎児機能不全

胎児機能不全と診断された症例をターミネーションとすることについては異論がないと考える。しかし、その診断の根拠については必ずしも一定していない。例えば、分婏時に胎児機能不全(non-reassuring fetus status)などの所見が得られた場合、IUGR児では正常発育児に比ベアシドーシスが有意に進んでいるとの後方視的研究の成績<sup>12)</sup>などは、胎児心拍モニタリングは一律に解釈するのではなく、児の発育程度など個別要因も含めて判定すべきことを示している。

胎児機能不全の診断の詳細は、本ガイドラインで論じるべき内容の範囲を超えていたため、他書に委ねる。各担当医師には、現時点で確立された胎児診断学の手法について十分に精通しておかれたいたい。

## ③ IUGRを伴う場合の管理

一般にIUGRは予後不良であり、10パーセンタイル以下のIUGRでは発育障害が強くなるに従い児予後不良になりやすい<sup>13)</sup>。また、IUGRはpreeclampsiaの病態の重度とも関連することから妊娠継続待機療法がすすめられていない<sup>14)</sup>。特に、胎児発育障害が<5パーセンタイルの重症preeclampsia例の妊娠継続待機療法を行う是非に関するエビデンスは少ないが、妊娠継続を行っても、経過中に胎児適応にて分娩誘導を余儀なくさせられ、AFD児の症例に比し妊娠延長期間は短く、しかも、IUGR例における妊娠継続と積極的分娩誘導の新生児予後に差がみられないことから、早発重症例に対しbetamethasoneの効果発現の48時間を越えてまでの妊娠継続待機療法を行う利点は少ない<sup>14)</sup>。同じく、2007年Habibら<sup>15)</sup>の、24～33GWの重症preeclampsiaのIUGR<5% (58例)とそうでない181例における待機療法の結果、それぞれの妊娠延長期間は5日、分娩週数もおよそ妊娠30週で、母体予後にも差がみられないが、IUGR<5%では児死亡(OR=6.4, CI=1.05～39.35, p=0.4)が多くみられた(p.154表1)。しかし、<妊娠30週では、IUGRそのものが児予後に大きな影響をもたらすより、むしろ妊娠週数が強く影響することから、

妊娠25～30週までの妊娠継続待機療法はIUGRにかかわらず考慮される<sup>16)</sup>。しかし、それ以降の著しいIUGR(<5パーセンタイル)は分娩誘導が(-1.64SDに相当)勧められる<sup>17)</sup>。

## [参考]

児が未熟な時期の重症妊娠高血圧腎症で、降圧薬ほかの治療により母体生理機能は安定し胎児がreassuringと考えられる場合、いつまで分娩を待機すべきか？という問題について多くの臨床試験がなされている<sup>17～23)</sup>。これらのほとんどは、妊娠34週を超えた妊娠継続のメリットは認められないとの考え方で研究が進められ、結論として妊娠34週までの待機療法が積極的分娩の方針よりも児の良好な転帰をもたらしたことを報告している。しかし一方では、24～33週の重症妊娠高血圧腎症妊婦239人を待機療法(妊娠延長期間2～35日)で管理したところ、24%の児に5パーセンタイル未満の高度発育不全が認められ、しかも胎児死亡となる頻度が有意に高い<sup>24)</sup>、IUGR症例は待機療法中より早くターミネーションを余儀なくされる<sup>25)</sup>などの報告がある。IUGRを伴う重症PIH例の待機療法については、妊娠34週未満であっても早期娩出を考慮したより慎重な観察が必要だといえる。

## ④ 胎児発育停止

胎児の発育停止は胎児への酸素と栄養の慢性的な供給障害と考えられるため、胎内にとどめておくことにより、脳神経の発育障害に進展することが懸念される。そこで胎児発育停止をターミネーションとする方針は妥当といえるが、発育停止の診断基準のエビデンスは十分ではない。日産婦における1990年のターミネーション適応指針では2週間を超える場合と規定されている<sup>4)</sup>。一方、Sibaiは5パーセンタイル未満(-1.64SD未満に相当)でターミネーションするとの基準を提唱している<sup>2,17)</sup>。

また、妊娠時期の問題も重要である。胎児脳発育は、妊娠末期には髓鞘化やシナプス形成など出生後も引き続き起こる事象が中心であるのに対し、妊娠早期は神経細胞増殖が中心である。したがって、早い時期の劣悪な胎児環境ほど児の神経学的予後に悪いと考えられる。それを裏付けるデータとして、IUGRかつ早産であった児は非IUGR児よりも学童時期に多動的であった<sup>24)</sup>、妊娠27週未満のIUGR児は妊娠32週以後に出生したIUGR児より生命ならびに神経学的予後が悪い<sup>26)</sup>、BPDが-1.5 SDより小さくかつ頭部発育停止が7日間以上持続した場合、妊娠26週以上であればターミネーションする方針のほうが待機するよりも神経学的予後とintact survivalが良好<sup>25)</sup>などの成績がある。

医療介入すべき発育停止の期間を1週間とするか2週間とするか現時点では明確なエビデンスはないものの、発育がみられない胎児については妊娠週数にとらわれず積極的分娩策が考慮されるべきであろう。(日高敦夫、三宅良明、関 博之、山崎峰夫、中本 收、中林正雄、江口勝人、松田義雄、高木健次郎、鈴木佳克)

## 文 献

- 1) 日高敦夫, 中本 收: 各種降圧剤の効果と副作用, 並びに至適降圧レベル. 妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へ—過去から未来へ-, 日本妊娠高血圧学会編. メジカルビュー社, 東京, 2005, p274-81 (レベルⅢ)
- 2) Sibai BM : Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 181-92 (レベルⅣ)
- 3) Bateman BT, Schumacher HC, Bushnell CD : Intracerebral hemorrhage in pregnancy : frequency, risk factors, and outcome. *Neurology* 2006 ; 67 : 424-9 (レベルⅢ)
- 4) 中山道男: 妊娠中毒症における妊娠のterminationの適応指針(1990年妊娠中毒症問題委員会報告). *日産婦誌* 1990 ; 46 : N914 (レベルⅣ)
- 5) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy : Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : S1-22 (レベルⅣ)
- 6) Visser W, Wallenburg HCS : Temporizing management of severe preeclampsia with and without the HELLP syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 ; 102 : 111-7 (レベルⅢ)
- 7) van Pampus MG, Wolf H, Westenberg SM, et al : Maternal and perinatal outcome after expectant management of the HELLP syndrome compared with pre-eclampsia without HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998 ; 76 : 31-6 (レベルⅢ)
- 8) Sibai BM : Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet counts. *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 981-91 (レベルⅣ)
- 9) Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, et al : Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 460-4 (レベルⅢ)
- 10) Zlatnik MG : Pulmonary edema : etiology and treatment. *Semin Perinatol* 1997 ; 21 : 298-306 (レベルⅣ)
- 11) Alexopoulos E, Tambakoudis P, Bill H, et al : Acute renal failure in pregnancy. *Ren Fail* 1993 ; 15 : 609-13 (レベルⅢ)
- 12) Lin CC, Moawad AH, Rosenow PJ, et al : Acid-base characteristics of fetuses with intrauterine growth retardation during labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 137 : 553-9 (レベルⅢ)
- 13) Manning FA : Fetal medicine : Principal and practice. Norwalk(CT). Appleton & Lange, 1995, p317(レベルⅢ)
- 14) Chammas MF, Nguen TM, Li MA, et al : Expectant management of severe preterm preeclampsia : is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery? *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 183 : 853-8 (レベルⅡ)
- 15) Hubbard B, Kayem G, Deis S, Sibai BM : Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management if severe preeclampsia in the presence of growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 196 : 237.e1-5 (レベルⅡ)
- 16) Shear RM, Reinfert D, Leduc L : Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction? *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1119-25 (レベルⅢ)
- 17) Sibai BM, Mercer BM, Shiff E, et al : Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation : A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 818-22 (レベルⅡ)
- 18) Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, et al : Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990 ; 76 : 1070-5 (レベルⅡ)
- 19) Olah KS, Redman CWG, Gee H : Management of severe, early preeclampsia : is conservative management justified? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993 ; 51 : 175-80 (レベルⅡ)
- 20) Visser W, Wallenburg HC : Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 conservative patients with severe preeclampsia remote from term. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 ; 63 : 147-54 (レベルⅢ)
- 21) Hall DR, Odendaal HJ, Kirsten GF : Expectant management of early onset, severe preeclampsia : perinatal outcome. *Brit J Obstet Gynaecol.* 2000 ; 107 : 1258-64 (レベルⅢ)
- 22) Paulino Vigil-De Gracia, Carlos Montufar-Rueda, Juan Ruiz : Expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension between 24 and 34 weeks' gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ; 107 : 24-7 (レベルⅡ)
- 23) Haddad B, Deis S, Goffinet F, et al : Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 190 : 1590-7 (レベルⅢ)
- 24) Robertson CM, Etches PC, Kyle JM : Eight-year school performance and growth of preterm, small for gestational age infants : a comparative study with subjects matched for birth weight or for gestational age. *J Pediatr* 1990 ; 116 : 19-26 (レベルⅢ)
- 25) 中林正雄, 井植慎一郎, 村岡光恵, ほか : 妊娠中毒症とIUGR. *日新生児誌* 1996 ; 32 : 550-6 (レベルⅢ)
- 26) 茨 聰 : IUGRの出生直後の状態と予後. *日新生児誌* 1990 ; 26 : 39-48 (レベルⅢ)

## A 分娩のタイミングと様式、ならびに妊娠継続とターミネーションの条件

## 3. 分娩様式を決定するための条件①

## CQ 1 分娩様式を決定するための条件は(主として重症例) ?

推奨

重症PIHそれ自体では帝王切開の適応にならないが、ターミネーションすべきリスクが緊迫している場合は、早急に分娩を終了する。そのためには説明と同意のうえ、選択的帝王切開分娩を行なう。(グレードB)

## 解 説

妊娠34週までに発症した重症妊娠高血圧腎症(severe preeclampsia)に対し、経産分娩を試みても、胎児適応によって約半数は帝王切開分娩(C/S)が行われている。しかし、選択的C/Sを行っても母児合併症の軽減がみられないことから産科的適応がない場合は重症妊娠高血圧腎症だけでは帝王切開の適応にならないとの報告<sup>1)</sup>がある。妊娠34週以前に発症した重症妊娠高血圧腎症306例の成績では、48%の症例で経産分娩が成功し、その際、Bishopスコアが経産分娩の可能性の予測因子として有用であったとする報告<sup>2)</sup>もある。つまり、早発例で頸管未熟症例など分娩誘導が困難な症例、IUGRを伴う症例、さらに病態増悪のための分娩誘発に時間的余裕がない症例などでは、C/Sが選択されることが一般的であろう。しかし、個々の症例の分娩方法は、病態増悪度、頸管熟化度、IUGRの有無、妊娠週数などを勘案し、説明と同意のうえ症例ごとの検討に委ねられる。

さらに、分娩誘発するか帝王切開するかの判断は次の諸条件を考慮に入れて個々に決定されるべきであり、同じ医学的条件であっても施設により方針が異なるのは当然である。

## I. 医学的条件

- 1) 重症度：血圧、検査異常、母体の諸症状の重症化
- 2) 胎児の状態：成熟度、児体重
- 3) 子宮頸管の条件：NHBPEP報告<sup>3)</sup>は、通常は分娩誘発を行い、24時間以内に娩出されなければ帝王切開術を考慮するという方針を勧めている。

## II. 社会的条件

- 1) 看護（特に、「時間外」の監視体制）

## 2) 新生児管理：新生児科専門医の有無

## 3) 手術施行：麻酔専門医の有無、何分で緊急帝王切開が可能か？

以上の条件に応じて、方針を決定する。

他方、原則として、妊娠34週未満は、帝王切開を選択すべきであるとの意見もある。重症高血圧の状態で経産分娩を試みると、多くの場合さらに血圧が上昇し、子癇、脳出血、脳浮腫などのリスクが増加する。一方、胎児の胎内環境が悪化している場合に経産分娩を試みると容易にnon-reassuring fetal statusを惹起する。したがって、帝王切開が選択される。ただし、ターミネーションを決定したときに、短時間(1~2時間以内)に経産分娩が期待できるほど子宮口が開大し、良好な子宮収縮が起こっている場合は、胎児心拍モニタリングで異常がなければ経産分娩を行ってよい。

妊娠34週以降では児の未熟性は除外できるが、重症PIHでは母体の重篤な臨床症状や胎児胎盤循環不全は継続して存在していると考えられ、経産分娩を試みた場合母児双方に前述したトラブルが起こると予想されるので、帝王切開が選択されることが多い。経産分娩を試みる条件は、自然陣発し、母体の血圧上昇や胎児心拍モニタリングの異常が認められない場合である。経産分娩が試みられていても、母児のどちらか一方あるいは双方に異常が出現すれば直ちに帝王切開を行う。経産分娩を試みる場合は、いつでも帝王切開ができるよう術前検査をあらかじめ行っておくべきである。いわゆるダブルセットアップの状況で経産分娩を行うことが強く推奨される。

(日高敦夫、三宅良明、閔 博之、山崎峰夫、中本 收、中林正雄、江口勝人、松田義雄、高木健次郎、鈴木佳克)

## 文 献

- 1) Coppage HK, Polzin WJ : Severe preeclampsia and delivery outcome : Is immediate cesarean delivery beneficial ? Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 921-3 (レベルⅢ)
- 2) Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, et al : Severe preeclampsia remote from term : Labor induction or elective cesarean delivery? Am J Obstet Gynecol 1999 ; 179 : 1210-3 (レベルⅢ)
- 3 ) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy : Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-22 (レベルⅣ)

### 3. 分娩様式を決定するための条件②

**CQ 2** 児が成熟していると期待できる軽症高血圧症例はいつ分娩を誘発すべきか？

推奨

子宮頸管が分娩誘発に適した熟化をきたすまで待機してよい。(グレードC)

## 解 説

児の胎外生活がほぼ安全と考えられる時期の軽症高血圧を呈する妊娠高血圧症候群(PIH)症例をいつターミネーションすればよいか？に関し、子宮頸管が分娩誘発に適した熟化状態になるまで注意深く母児を観察しながら待機するほうが、帝切に伴うリスクよりも小さいという見解がある<sup>1)</sup>。2000年の米国NHBPEPの報告<sup>2)</sup>では、軽症型で子宮頸管熟化状態のよい場合は38週で分娩を考慮してよい、重症型では

妊娠32～34週を超えるべく分娩させるべきである、すべての妊娠高血圧腎症preeclampsia症例は40週になれば分娩させるべき、としている。また、Sibaiは重症preeclampsiaは妊娠34週以後ならばすべて分娩させるべきであることは普遍的合意であるとさえ述べている<sup>3)</sup>。ただ、これらの判断に関するエビデンスは示されていない。

(山崎峰夫、日高敦夫、三宅良明、関 博之、中本 收、中林正雄、江口勝人、松田義雄、高木健次郎、鈴木佳克)

## 文 献

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al : Hypertensive disorders in pregnancy. Williams Obstetrics, 22nd ed. McGraw-Hill, New York, 2005, p761-808 (レベルⅣ)
- 2) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy : Report of the National High Blood Pressure Education

Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-22 (レベルⅣ)

- 3 ) Sibai BM : Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 181-92 (レベルⅣ)

## B 分娩時の管理と麻酔

## 1. 分娩時の血圧管理と降圧目標①

## CQ 1 経腔分娩時の血圧管理上の注意点と降圧開始基準は？

推奨

1. 血圧管理目標と降圧開始基準は、妊娠中と変化はない。陣痛間欠時には重症高血圧 160/110mmHgを上回らないように管理できることが望ましい。血圧重症度と分娩の進行度に応じて定期的な血圧測定間隔の指示が必要となる。(グレードB)
2. 妊娠高血圧症候群症例や高血圧症合併妊娠症例では、子宮収縮時(陣痛発作時)には、子宮収縮間欠時に比し著明に血圧が上昇することがある。陣痛発作時の血圧にも留意することが望ましい。(グレードB)
3. 子宮収縮発作時の明確な降圧開始基準はないが、高血圧緊急症としての収縮期血圧 180mmHg以上か拡張期血圧120mmHg以上に至るきわめて重症の高血圧が一過性でなく長時間反復する場合には、積極的な降圧か疼痛緩和治療、または急速分娩・帝王切開による妊娠終結を図ることが望ましい。(グレードB)

## 解説

妊娠高血圧症候群(PIH)症例では、早期の妊娠終結、ターミネーションを考慮しなければならない場合が多いが、経腔分娩が可能であれば、帝王切開よりも好ましい。しかしながら分娩の所要時間が予測しきれること、血圧の変動が、子宮収縮や陣痛による疼痛によって大きく変動するため、陣痛時、分娩時にも厳重な監視が必要となる。

子宮収縮によって、子宮内に存在した血液はいったん静脈に灌流され全身に再分配される。PIH妊娠の場合、末梢血管抵抗が亢進しており、後負荷も増大してくることから、急性の静脈灌流の増大は血圧上昇を示すこととなる。さらに陣痛発作に伴う疼痛は交感神経を緊張させ、より血圧を上昇させる要因となる<sup>1)</sup>。さらに分娩の進行に応じて陣痛間隔が短縮化してくることにより、血圧が上昇してくる期間が長時間化することが予測される。

PIH妊娠における分娩時の降圧治療開始基準は、重症高血圧(160/110mmHg)を基準としてよいが、分娩の進行に応じて、陣痛の疼痛による交感神経緊張が加わり、そして分娩第2期では娩出のための怒責も交感神経をさらに緊張させ血圧上昇要因となることから、陣痛の進行度に応じて適切な血圧監視間隔の指示を行うことが望ましい。

また陣痛時、分娩時にはこのように子宮収縮時に

おける血液の再配分や交感神経緊張の増加が関与するため、PIH病態における血圧の管理指標としては、子宮収縮間欠時の血圧を用いる。

ところで陣痛発作時には自動血圧計が正確な測定を行えない場合もあるため、適宜聴診法による手動血圧計測も考慮する。

分娩時のみについて、重症高血圧と母体の脳卒中発症などの重大な母体合併症についての検討はない。ただし2005年の米国の報告では、脳卒中(急激に発症した脳血管障害)のうち10%が分娩前、40%が分娩時、50%が分娩後または退院後に発生しており、分娩時と分娩後の脳卒中発症の危険が示されている<sup>2)</sup>。

また、重症高血圧に対応する場合、高血圧緊急症の病態が参考になる。高血圧緊急症は、高度な血圧上昇(一般的には180/120mmHg以上)によって、脳・心・腎・大血管などの標的臓器に急速に障害が生じる切迫した病態とされている<sup>3,4)</sup>。

直ちに降圧を図るべき狭義の緊急症(emergency)と、数時間以内に降圧を図るべき切迫症(urgency)に分類され<sup>5)</sup>、切迫緊急症では急性進行性/悪性高血圧が知られている。

悪性高血圧は、1974年の厚生省研究班による診断基準では、

[A群]

1. 拡張期血圧：治療前、常に130mmHg異常を示す。
2. 眼底：Keith-Wagener分類4度の乳頭浮腫および

網膜出血を示す。

3. 腎機能障害：急激に進行し、放置すれば腎不全に至る。
4. 全身症状：急激な増悪を示し、特に体重減少、脳症状や心不全を伴うことが多い。

#### [B群]

1. 披張期血圧：130mmHg未満であるが、120mmHg以上のもの。
2. 眼底：Keith-Wagener分類3度のもの。
3. 腎機能障害：障害はあるが、腎不全に至らないもの。
4. 以上のいずれかであって、A群1～3の3条件を満たすもの。

と示され、披張期血圧120～130mmHg以上の持続が重大な臓器障害をもたらす危険性を指摘している。

米国合同委員会第5次報告JNC-V<sup>⑥</sup>でもsevere hypertension重症高血圧として180～210/110～120mmHg、そしてvery severe hypertensionと極めて重症の高血

圧として210～120～mmHgと定義している。このような重症高血圧が、子宮収縮発作時において瞬間的であっても反復する場合は、母体に急性の脳血管障害や高血圧性脳症(子癇)を発症する可能性が否定できない。

NHBPEPでは分娩時などの急性の重症高血圧で、降圧治療を行う基準として160/105～110mmHgを示しているが、陣痛発作時を明確に区別していない<sup>④</sup>。陣痛発作時の血圧上昇に対して160/105～110mmHgから降圧治療を開始した場合、陣痛間欠時がかえって過度な降圧反応をきたしてしまう可能性がある。

少なくとも陣痛発作時においても180～210/120mmHgを超える血圧が反復して持続していないいか、特にPIH妊婦そして高血圧症合併妊婦の分娩時の管理に際しても留意する必要があると推奨される。

(中本 收)

## 文 献

- 1) Cardeyro-Barcia R, Poseiro JJ : Physiology of the uterine contraction. Clin Obstet Gynecol 1960 ; 3 : 386 (レベルⅢ)
- 2) James AH, Bushnell CD, Jamison MG, Myers ER : Incidence and risk factors for stroke in pregnancy and the puerperium. Obstet Gynecol 2005 Sep ; 106 (3) : 509-16 (レベルⅡ)
- 3) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2004. ライフサイエンス出版 2004, p66-9 (レベルⅣ)
- 4) Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure : The Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Arch Intern Med 1997 ; 157 : 2413-46 (レベルⅣ)
- 5) Kaplan NH : Hypertensive crises. In : Clinical Hypertension, 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2002, p339-56 (レベルⅣ)
- 6) Pogue VA, Ellis C, Michel J, FCK : New Staging System of the Fifth Joint National Committee Report on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-V) Alters Assessment of the Severity and Treatment of Hypertension. Hypertension 1996 ; 28 : 713-8 (レベルⅠ)

## 1. 分娩時の血圧管理と降圧目標②

### CQ 2 経腔分娩時の高血圧時の降圧目標は？

推薦

1. 降圧目標は子宮収縮間欠時で軽症域（140～160/90～110mmHg）が望ましい。（グレードB）
2. 子宮収縮発作時がきわめて重症の高血圧を反復して認める場合は、血圧が高血圧緊急症発症のリスクとなる180/120mmHgを超えないようにすることが理想的であるが、急激な降圧を行わないよう注意して管理することが望ましい。（グレードB）

## 解説

分娩時の降圧目標は、妊娠中と変化はなく、子宮収縮間欠時において軽症レベル(140~160/90~110mmHg)を基準とする。妊娠中と同様に急激で過度な降圧は子宮胎盤循環の低下を招き、胎児機能不全を惹起させる可能性がある。

一方、陣痛時、分娩時には疼痛や妊婦の体動、体位(仰臥位、側臥位など)の変動、陣痛間隔の短縮化などによって、正確な血圧をモニタリングすることは困難であることも事実である。

陣痛に伴う疼痛が血圧上昇の主因であれば、疼痛緩和により子宮収縮発作時の血圧を下降させることができる可能性があるが、ほかの末梢血管抵抗を増加させる要因(子宮収縮やPIH病態による末梢血管抵抗の増加)による子宮収縮時の血圧上昇が進行性の場合、きわめて重症の高血圧に至る場合がある。

その際、子宮収縮時の血圧も軽症レベルまで降圧目標として設定してしまうと、子宮収縮間欠時の血圧が過度な降圧に陥ってしまう可能性もあり、子宮収縮時の血圧と間欠時の血圧が乖離している場合は理想的な高血圧管理が困難な場合も多い。

子宮収縮発作時の降圧目標として、降圧開始基準で考査したのと同様に高血圧緊急症の治療基準も参考となる。

一般的に高血圧緊急症の治療として2004年の日本高血圧学会高血圧治療ガイドラインでは以下のように記載されている<sup>1)</sup>。

高血圧緊急症とは、単に血圧が異常に高いだけの状態ではなく、血圧の高度の上昇(多くは180/120mmHg以上、特に240/140mmHg<sup>2)</sup>)によって、脳、心、腎、大血管などの標的臓器に急速に障害が生じる切迫した病態とされている。緊急症には高血圧性脳症、急性大動脈解離を合併した高血圧、肺水腫を伴う高血圧性左心不全、重症高血圧を伴う急性心筋梗塞や不安定狭心症、褐色細胞腫クリーゼ、子癇などが該当する。

高血圧緊急症では、入院治療が原則で緊急な降圧治療が原則であるが、必要以上の過度な降圧は臓器灌流

圧の低下によって、脳虚血、脳梗塞、心筋虚血、心筋梗塞<sup>3)</sup>、腎機能障害、また産科領域では子宮胎盤循環障害に伴う胎児機能不全を引き起こす可能性がある。

成人一般の高血圧緊急症における、一般的な降圧目標は、はじめの1時間以内に平均血圧で25%以上は降圧させず、次の2~6時間で160/100~110mmHgとされる<sup>4)</sup>。

したがって、PIH妊娠の陣痛管理における子宮収縮間欠時の血圧は軽症レベル140~160/90~110mmHgとしつつ、子宮収縮発作時の血圧は、高血圧緊急症発症のリスクとなる180/120mmHgを子宮収縮ごとに反復して超えないように管理することが望ましいと考えられる。

しかしながら、PIHでも分娩子癇発症時(当然脳内出血、脳梗塞は否定されていることが前提であるが)には異なった対応が必要となる。子癇、皮質盲は高血圧性脳症に関連したRPLS・PRES病態と捉えることもできる。高血圧性脳症は、急激な血圧上昇と脳血管の自動性が破綻することによる脳血流の増加によって脳浮腫が生じる状態である。一般成人での既存の高血圧症では220/110mmHg以上、正常血圧では160/100mmHgで発症しうるとされている<sup>1,5)</sup>。

ところが妊娠高血圧腎症重症例では、血管内皮障害も併発していることが予測され、より低い血圧でも併発する可能性もある。皮質盲併発後、妊娠終結と降圧治療に伴い皮質盲軽快後、140/90mmHgで皮質盲が再燃した症例も報告されており<sup>6)</sup>、脳虚血を伴わない症例での降圧目標は130/80mmHg台(130~140/80~90mmHg)と考えられる。しかしながら、同病態では脳血管autoregulationが破綻しているため、急激な降圧はかえって脳虚血に陥りやすいことから、脳虚血の診断が確定しないとき(頭部diffusion MRIによる精査が行いえないとき)は、最終降圧目標は理想的には安定的な140/90mmHgの維持が推奨される。

したがってPIH病態での分娩子癇はきわめて厳重な降圧管理が求められ、迅速な分娩が完遂できない場合は、降圧管理の限界と考えられ、緊急帝王切開と術中、術後の厳密な降圧管理が望ましい<sup>6)</sup>。

(中本 收)

## 文 献

- 1)日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会編：高血圧治療ガイドライン2004. ライフサイエンス出版、2004, p66-9 (レベルIV)
- 2)Vidaeff AC, Carroll MA, Ramin SM : Acute hypertension in pregnancy. Crit Care Med 2005 ; 33[Suppl.] : S307-12 (レベルIV)
- 3)厚生労働省：医薬品副作用情報No.138. 1996/08/01 (レベルIV)
- 4)Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S,

Wright JT, Roccella EJ : National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee : Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003 ; 42 : 1206-52 (レベルIV)

5)Vaughan CJ, Delanty N : Hypertensive emergencies. Lancet 2000 ; 356 : 411-7 (レベルIV)

6)中本 收ほか：重症妊娠中毒症HP型の高血圧治療における母児の安全限界の差異に関する検討. 腎と透析 2001 ; 51 : 664-71 (レベルIII)

## 1. 分娩時の血圧管理と降圧目標③

### CQ 3 経腔分娩時の重症高血圧に対する降圧薬治療法は？

推奨

1. 降圧薬としてhydralazine(アプレゾリン<sup>®</sup>)の静脈注射が検討される。用法は1回bolus injectionによる。ただし胎児移行性があること、薬剤の半減期が比較的長く遷延性の降圧反応を示すことがあることに留意する。(グレードB)
2. 高血圧緊急症と判断されるときは、nicardipine(ペルジピン<sup>®</sup>)注の微量持続投与を考慮してよい。(グレードB)
3. 硫酸マグネシウムの分娩時の投与は、子癇の予防や血管壁弛緩作用による降圧効果を見込める可能性があるが、重症高血圧に対する治療効果は乏しい。また陣痛の抑制は必発ではないが注意する。(グレードB)
4. 妊娠中と同様に、急激な降圧によって子宮胎盤循環が阻害され、胎児機能不全を惹起させる可能性があるため、母体・胎児のモニタリングと適切な輸液管理も必要となる。(グレードB)

### 解 説

治療薬剤は、産科領域では一般的にhydralazine(アプレゾリン<sup>®</sup>注)が用いられるが、同剤は必ずしも調節性が高いとはいえない。11件の検討による570例のmeta-analysis of 11では、ほかの薬剤に比し母体の低血圧が有意に多く発生していた<sup>1)</sup>。また重症高血圧に対する妊婦使用でも第一選択薬としては有益性が乏しいと報告されている<sup>2)</sup>。半減期は長い傾向があり、点滴静注を行う場合、薬剤の蓄積性が高く、いったん降圧反応がみられると、遷延性に血圧の下降がみられやすい。また胎児への移行も認められている。また頭蓋内圧を上昇させるため、高血圧性脳症、脳浮腫症例では投与に際しては注意が必要である。

一方、nicardipine注射製剤は調節性が高く、経胎盤的な胎児への移行も乏しいとされている<sup>3)</sup>。また、カルシウムチャネル拮抗薬であるが、添付文書上妊娠禁忌ではない(注：経口nicardipine錠は妊娠禁忌)。nicardipineは本邦開発の薬剤であるが、早発型、重症例の妊娠高血圧腎症の降圧薬として有用であったとの海外の報告もみられるようになった<sup>4)</sup>。

妊娠高血圧腎症では、血管内脱水の状態にあることも指摘されている。したがって、いくら調節性が高い薬剤であっても、急速な降圧反応がみられやすい可能性があることに留意する。

double set-upとして帝王切開も考慮されている結果

絶食、絶飲下で管理されている場合や、陣痛のため十分な食事摂取も行われていない場合も多い。さらに全身浮腫合併症例では輸液制限も行われていることがある。降圧剤使用に際してはこれらの状況から適切な輸液管理、尿量・体重の監視を行う必要がある。

nicardipineの場合、 $0.5 \sim 15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与量が一般的な投与量であるが、体重50kgとして最小投与量は $1.5\text{mg}/\text{hr} = 1.5\text{ml}/\text{hr}$ (原液シリンジポンプで使用)になる。妊娠中の場合は上記の血管内脱水の危険因子、過度な降圧に伴う胎児機能不全の危険因子を考慮して、 $0.5 \sim 1.0\text{mg}/\text{hr} = 0.5 \sim 1.0\text{ml}/\text{hr}$ で開始し、30分おき程度に $0.5 \sim 1.0\text{mg}/\text{hr} = 0.5 \sim 1.0\text{ml}/\text{hr}$ 增量していくことが安全である。

nitroglycerinの投与も検討されるが、RPLS(PRES)が増悪したという症例報告もみられる<sup>5)</sup>。hydralazine、nitroglycerine、nicardipineは脳血管拡張作用も有するため、頭蓋内圧亢進時には使用に注意が必要となる。

いずれの降圧薬を用いるにしても、妊娠中は過度な降圧は子宮胎盤循環を障害し胎児機能不全を惹起させる可能性があること、そして分娩時には子宮収縮発作時と間欠時の血圧が異なることを留意のうえ、継続的で陣痛の進行度に応じた血圧測定が欠かせない。そして陣痛に伴う水分・食事摂取の減弱や、帝王切開も考慮した絶飲・絶食環境にも注意し、血管内脱水による降圧薬の過剰反応を招かないために、

適切で定常的な輸液管理にも配慮が望ましい。

硫酸マグネシウムは、直接的な降圧薬ではないが、子癇の予防、治療薬(本法の添付文書上では治療のみ)として認可されている。同薬は平滑筋弛緩作用も有しており、一定の降圧作用も期待できるため<sup>6,7)</sup>、PIH症例の分娩管理においても併用を考慮できる。しかしながら、重症高血圧における硫酸マグネシウムの効果は乏しく<sup>8)</sup>、分娩時の重症高血圧に対する硫酸マグネシウムのみによる降圧管理は困難である。

また、硫酸マグネシウムは子宮収縮弛緩作用の観点から陣痛を減弱させないか危惧され、55例の妊娠高血圧腎症と176例の非妊娠高血圧腎症例の比較で、硫酸マグネシウムが分娩誘発不成功の要因となるという報告も存在する<sup>9)</sup>。

一方、妊娠高血圧腎症の分娩時にphenytoin(26例)と硫酸マグネシウム(28例)のrandomized studyでは、両者に分娩誘発時間に有意な差がなく帝王切開の有意な増加もみられなかつたと報告されている<sup>10)</sup>。4,083例の正常血圧と154例の妊娠高血圧腎症の初産婦の検討でも、分娩第1期が12時間以上を要する有意な要因として、硬膜外麻酔、oxytocin(分娩促進)、後方後頭位で、妊娠高血圧腎症や硫酸マグネシウムは関連がなかつたとも報告されている<sup>11)</sup>。

分娩時の薬物治療薬としての硫酸マグネシウムは、子癇の予防・治療の観点からは有効であるが、重症高血圧に対する降圧薬としての意義はきわめて限定的であると結論できる。

(中本 收)

## 文 献

- 1) Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P : Fortnightly review : management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999 ; 318 : 1332 (レベルIV)
- 2) Magee LA, Cham C, Waterman EJ, et al : Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. BMJ 2003 ; 327 : 955 (レベルI)
- 3) Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W : Nicardipine in pre-eclamptic patients : placental transfer and disposition in breast milk. BJOG 2007 Feb ; 114(2) : 230-3, Epub 2006 Dec 12 (レベルIII)
- 4) Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, Roofthooft DW, Bijvank BN, Steegers EA, Visser W : Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. J Hypertens 2005 Dec ; 23(12) : 2319-26 (レベルIII)
- 5) Finsterer J, Schläger T, Kopsa W, Wild E : Nitroglycerin-aggravated pre-eclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). Neurology 2003 ; 61 : 715-6 (レベルIII)
- 6) Landau R, Scott JA, Smiley RM : Magnesium-induced vasodilation in the dorsal hand vein. BJOG 2004 May ; 111(5) : 446-51 (レベルIII)
- 7) 中本 收, 周藤雄二, 日高敦夫ほか : 症例から見た妊娠中毒症重症高血圧治療薬としての硫酸マグネシウムの有効性について. 産科と婦人科 1998, 5 ; 97 : 646-57 (レベルIII)
- 8) Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S : Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2006 Jul 19 ; 3 : CD001449 (レベルI)
- 9) Park KH, Cho YK, Lee CM, Choi H, Kim BR, Lee HK : Effect of preeclampsia, magnesium sulfate prophylaxis, and maternal weight on labor induction : a retrospective analysis. Gynecol Obstet Invest. 2006 ; 61(1) : 40-4, Epub 2005 Sep 21 (レベルIII)
- 10) Atkinson MW, Guinn D, Owen J, Hauth JC : Does magnesium sulfate affect the length of labor induction in women with pregnancy-associated hypertension? Am J Obstet Gynecol 1995 Oct ; 173(4) : 1219-22 (レベルII)
- 11) Szal SE, Croughan-Minihane MS, Kilpatrick SJ : Effect of magnesium prophylaxis and preeclampsia on the duration of labor. Am J Obstet Gynecol 1999 Jun ; 180 (6 Pt 1) : 1475-9 (レベルII)

## B 分娩時の管理と麻酔

## 2. PIH妊婦に対する積極的分娩誘発法

## CQ 分娩誘発の方法と注意点は？

推奨

- 分娩誘発には子宮頸管熟化が良好であることが求められる。(グレードB)
- 分娩誘発の適否は、妊娠高血圧症候群(PIH)の病態重症度、妊娠週数・胎児成熟度、母体臓器障害の有無、胎児機能不全の出現可能性などの患者個別条件、ならびに新生児医療レベルや緊急帝王切開への対応力などの施設条件に応じて決定する。(グレードA)
- 母体の観察項目として、血圧の頻回測定や尿量のチェックとともに、意識レベルの変容や自覚症状（頭痛、上腹部・心窓部痛、眼症状）の評価が重要。(グレードA)
- 分娩中は、持続的な胎児心拍モニタリングを行う。(グレードA)
- 病的新生児に対する対応を準備しておく。(グレードA)
- 重症妊娠高血圧腎症の分娩に際しては、硫酸マグネシウムを誘発開始時から分娩後24時間まで持続的に静脈内投与する。(グレードB)

## 解 説

PIH妊婦が妊娠のターミネーションの適応となった場合、教科書的にはまず分娩誘発を考慮するべきとされているが、現実には分娩誘発を行っても結果的には帝王切開に終わる頻度が正常妊娠に比べ高いと考えられる。Parkら<sup>1)</sup>の報告によれば、55名の妊娠高血圧腎症例と176名の非妊娠高血圧腎症妊婦でprostaglandin E<sub>2</sub>とoxytocinを併用した分娩誘発の結果を比べると、妊娠高血圧腎症群のほうが有意に高い帝王切開率であった。ただし、多変量解析によれば分娩誘発失敗に関する独立した危険因子は硫酸マグネシウム使用、母体体重増加、子宮頸管熟化不全であり、妊娠高血圧腎症そのものの関与ではないと考察されている<sup>1)</sup>。また、初産で頸管が未熟化のsevere preeclampsia 145例に対し、prostaglandin E<sub>1</sub>の腔内投与による頸管熟化法を併用した分娩誘発を行った成績の報告では、経腔分娩成功例は全体では66%であったが、妊娠34週未満、34～36週、37週以降ではそれぞれ55%、69%、73%と、妊娠週数が進むにつれて成功率が高かった<sup>2)</sup>。

一方、分娩週数や子宮頸管熟化状態をマッチさせた正常血圧の妊婦68人と、妊娠高血圧腎症妊婦68人において、prostaglandinを用いた分娩誘発の開始から分娩までの時間を比べたところ、妊娠高血圧腎症

群のほうが有意に長かったとの成績があり<sup>3)</sup>、「PIH妊婦では分娩が早く進む」とはいえないことが示されている。

これらの成績は、PIH妊婦においても正常妊婦と同等以上に開始時の頸管熟化度が分娩誘発の成否にかかわる重要な因子と認識すべきことを示唆している。

ただし、頸管熟化度の評価にはBishopスコアの点数を用いるのが一般的であるが、熟化ありとの具体的な基準を設定するのは難しい。教科書の記述「Bishopスコアが9点あれば分娩誘発が成功する確率が高い<sup>4)</sup>」、あるいは「正常妊婦においては一般にBishopスコアが5点以下の未産婦の症例では結果的に帝王切開となる頻度が高い<sup>5)</sup>」などを参考にしながら個々に評価するしかない。

諸外国では、十分な子宮頸管熟化が得られていないPIH妊婦に対しては、oxytocin単独による方法よりも子宮頸管熟化作用の強いprostaglandin E<sub>2</sub>やE<sub>1</sub>の局所投与による単独での分娩誘発または子宮頸管熟化処置が広く使用されているが、わが国ではprostaglandin製剤の局所投与は認可されていないため、laminariaなどの子宮頸管拡張器やメトロイントル、あるいは卵膜剥離法、人工破膜のような物理的方法によって子宮頸管熟化を期するしかない。これらの方法を適用しにくい場合には、分娩誘発を絶ずに帝王切開を選択するのはやむをえない。

重症の妊娠高血圧症の分娩時には、血圧の異常上昇と子癇発症を警戒する必要がある。したがって、10～60分ごとの血圧測定と、子癇の前駆症状といわれる頭痛、上腹部・心窓部痛、眼症状や意識の変容がないかについて常時観察が求められる。また、HELLP症候群の発症を早期に診断するため、血液学的検査や生化学的検査を必要に応じて実施するようしたい。

子癇予防策としての硫酸マグネシウム投与は、わが国の保険診療上は認められていないが、高いレベルのエビデンスに裏付けられた有効な手段である。

詳しくはp.70「子癇の診断と管理」の項を参照されたい。

PIH妊娠の分娩進行中は、心拍モニタリングなどにより継続的に児を観察し、胎児機能不全の発生に備え、さらには、出生直後の新生児に対する初期のケアが十分に行えるよう機材やスタッフを整備して分娩に臨む必要がある。

なお、PIH妊娠の分娩で無痛分娩としての硬膜外麻酔は有用であるとされている<sup>6,7)</sup>。ただし、硬膜外麻酔の実施に十分熟練したスタッフが必要であることはいうまでもない。

(山崎峰夫)

## 文 献

- 1) Park KH, Cho YK, Lee CM, et al : Effect of preeclampsia, magnesium sulfate prophylaxis, and maternal weight on labor induction : a retrospective analysis. *Gynecol Obstet Invest* 2006 ; 61(1) : 40-4 (レベルⅢ)
- 2) Berkley E, Meng C, Rayburn WF : Success rates with low dose misoprostol before induction of labor for nulliparas with severe preeclampsia at various gestational ages. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007 ; 20 : 825-31 (レベルⅢ)
- 3) Griffiths AN, Hikary N, Sizer AR. Induction to delivery time interval in patients with and without preeclampsia : a retrospective analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ; 81 : 867-9 (レベルⅢ)
- 4) Cunningham FG, Jeveno KJ, Bloom SL, et al : Induction of labor. *Williams Obstetrics*, 22th, ed. McGraw-Hill, New York, 2005, p535-45 (レベルⅣ)
- 5) Battista LR, Wing DA : Abnormal labor and induction of labor. *Obstetrics, normal and problem pregnancies*, 5th ed, Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, eds Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, 2007, p322-43 (レベルⅣ)
- 6) Head BB, Owen J, Vincent RD Jr, et al : A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynaecol* 2002 ; 99 : 452 (レベルⅡ)
- 7) Dyer RA, Piercy JL, Reed AR : The role of the anaesthetist in the management of the pre-eclamptic patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007 Jun ; 20(3) : 168-74 (レベルⅢ)

## B 分娩時の管理と麻酔

## 3. PIH妊婦に対する帝王切開術の注意点

CQ 帝王切開を施行する際の麻酔法の選択は？

推奨

麻酔法に優劣はなく、すべての処置を用心深く行えば、どの方法も同等である。(グレードC)

## 解 説

これまで、妊娠高血圧症候群(PIH)に対する麻酔法として、脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔は避けられていた<sup>1)</sup>。その理由として、PIHでは循環血液量の低下が存在するために、降圧薬投与によって交感神経系のブロックが生じたために引き起こされる低血圧、あるいはその改善を目的とした昇圧薬の投与や急速輸液により、かえって肺水腫のような新たなリスクが生じることが懸念されるからである<sup>2,3)</sup>。さらに、交感神経遮断によって引き起こされた低血圧は子宮胎盤血流を減少させる<sup>4)</sup>ので、胎児の安全性が脅かされることにもつながる。また、その低血圧を改善するために投与される昇圧薬は、PIH患者には非常に感受性の高い薬剤である。

気管内挿管に伴う重篤な高血圧は、さらに肺水腫、脳浮腫あるいは脳出血を引き起こすことが懸念され<sup>5)</sup>、またPIHによる気道の浮腫のため、挿管が煩雑になることもある<sup>6)</sup>。

Wallaceら<sup>7)</sup>が行ったrandomized trial 80例では、重症PIHで帝王切開に至った症例を全身麻酔と硬膜外麻酔あるいは脊髄くも膜下一硬膜外麻酔に分けた。重篤な母体、胎児の合併症はどの麻酔でも起らなかった。結論として、いずれの方法を選択するにせよ、すべての処置を用心深く行えば、同等に行いうると結論した。DyerらもPIHでnonreassuring FHR tracingを示した70例に対して検討したところ、同様の結果を得ている<sup>8)</sup>。表1に各種麻酔法の利点、欠点、禁忌と合併症を示す<sup>9)</sup>。

麻酔施行に際しては、直前の血小板を評価する。また、硫酸マグネシウム投与例では、麻酔薬や筋弛緩薬の作用が増強されるので、適切なモニタリングを行う<sup>10)</sup>。Newsomeらは、水分制限をしない群に比べて、輸液群では肺きつ入圧の上昇がみられることを示し<sup>11)</sup>、Cottonらもそのような患者では、特に分娩後72時間以内に肺水腫の発生が多いことに警告している<sup>12)</sup>。

(松田義雄)

▶表1 各種麻酔法の利点、欠点と合併症

硬膜外麻酔	脊髄クモ膜下麻酔
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 利点           <ul style="list-style-type: none"> <li>・母親が出産に参加でき、手術などに対するストレス反応を減らす。</li> <li>・脊髄クモ膜下麻酔と比較して、母体の低血圧の発生頻度が少なく程度も軽く、硬膜穿刺がないため頭痛の発生も少ない。</li> <li>・カテーテルを留置することで麻酔を長時間維持することができる。</li> <li>・血圧低下が緩徐で血行動態が安定している。</li> <li>・術中追加投与や術後鎮痛に使用できる。</li> </ul> </li> <li>● 欠点           <ul style="list-style-type: none"> <li>・手技に熟練が必要であり、脊髄クモ膜下麻酔と比較して麻酔効果の発現が遅い。</li> <li>・局所麻酔薬やオピオイド必要量が多くなり、血管内やクモ膜下誤注入に対する注意が欠かせない。</li> <li>・ブロックの強さが不十分になりやすい。</li> </ul> </li> <li>● 禁忌           <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の拒否、穿刺部位または全身の感染、出血性ショックによる低血圧、凝固止血能異常がある場合。脊髄由来の神経障害、ある種の心疾患や易感染状態。</li> </ul> </li> <li>● 合併症           <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血圧               <ul style="list-style-type: none"> <li>・クモ膜下注入、血管内注入</li> <li>・硬膜穿刺</li> <li>・神経、脊髄損傷</li> <li>・硬膜外血腫</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 利点           <ul style="list-style-type: none"> <li>・母親が出産に参加でき、手術などに対するストレス反応を減らす。また手術に必要な麻酔が速やかに得られ、確実性が高い。</li> <li>・手技が比較的容易で成功率が高い。</li> <li>・硬膜外麻酔と比較すると仙骨領域のブロック、運動神経のブロックの程度が強い。</li> </ul> </li> <li>● 欠点           <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血圧の危険性が高く、嘔気、嘔吐もみられる。</li> <li>・硬膜穿刺後頭痛の可能性や作用時間に限度がある。</li> <li>・術中に追加投与ができない。</li> </ul> </li> <li>● 禁忌           <ul style="list-style-type: none"> <li>・（絶対禁忌）出血傾向、脊髄腫瘍や炎症、穿刺部位の感染、頭蓋内圧の上昇、二分脊椎など。</li> <li>・（相対禁忌）下肢の神経学的障害、低血圧、ショック、心機能低下、絞扼性イレウス、流出路狭窄を伴う心疾患など。</li> </ul> </li> <li>● 合併症           <ul style="list-style-type: none"> <li>・低血圧</li> <li>・硬膜穿刺後頭痛</li> <li>・馬尾症候群</li> <li>・髄膜炎</li> </ul> </li> </ul>
	全身麻醉
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 利点           <ul style="list-style-type: none"> <li>・脊髄クモ膜下麻酔、硬膜外麻酔と比較すると、導入から娩出までの時間が短く、低血圧を避けることができる。</li> <li>・麻酔効果が確実で、麻酔深度の調節性がある。</li> </ul> </li> <li>● 欠点           <ul style="list-style-type: none"> <li>・母体の誤嚥の危険性、気管挿管失敗による低酸素症、導入から娩出までの時間が長い場合、母体に投与した麻酔薬によって新生児が抑制される危険性がある。</li> </ul> </li> <li>● 合併症           <ul style="list-style-type: none"> <li>・誤嚥（メンデルソン症候群）、術中記憶。</li> </ul> </li> </ul>

## 文 献

- 1) Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al : Hypertensive disorders in pregnancy. Williams Obstetrics, 22nd. McGraw-Hill, New York, 2004, p628 (レベルⅢ)
- 2) Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, et al : Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. AM J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1096-101 (レベルⅢ)
- 3) Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, et al : Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia : Analysis of thirty-seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 1174-8 (レベルⅢ)
- 4) Montan S, Ingemarsson I ; Intrapartum fetal heart rate patterns in pregnancies complicated by hypertension. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 283-7 (レベルⅢ)
- 5) Lavies NG, Meiklejohn BH, May AE, et al : Hypertensive and catecholamine response to tracheal intubation in patients with pregnancy-induced hypertension. Br J Anaesth 1989 ; 63 : 429-54 (レベルⅢ)
- 6) Chadwick HS, Easterling T : Anesthetic concerns in the patients with preeclampsia. Semin Perinatol 1991 ; 15 : 397-402 (レベルⅢ)
- 7) Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, et al :
- Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1995 ; 86 : 193-200 (レベルⅡ)
- 8) Dyer RA, Els I, Farbas I, et al : Prospective, randomized trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with a nonreassuring fetal heart trace. Anesthesiology 2003 ; 99 : 561-9 (レベルⅡ)
- 9) 照井克生 : 産科周術期管理の全て. 産科麻酔 : 種類と注意点, 木下勝之, 竹田 省編. メジカルビュー社, 東京, 2005, p103-27 (レベルⅢ)
- 10) 照井克生 : MFICU母体・胎児マニュアル : 第8章 産科麻酔・無痛分娩. メディカ出版, 大阪, 2008, p445-51 (レベルⅢ)
- 11) Newsome LR, Barmwell RS, Curling PE : Severe preeclampsia : Hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. Anesth Analg 1986 ; 65 : 31-9 (レベルⅢ)
- 12) Cotton DB, Jones MM, Longmire S, et al : Role of intravenous nitroglycerine in the treatment of severe pregnancy-induced hypertension complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 154 : 91-6 (レベルⅢ)

## B 分娩時の管理と麻酔

## 4. PIH妊婦に対する麻酔：帝王切開術について、無痛分娩としての硬膜外麻酔

CQ 無痛分娩を施行する際の有効性は？

推奨

無痛分娩は有効である。(グレードB) (注：報告が少ないため、グレードCかもしれない)

## 解説

経腔分娩時の無痛分娩の有効性を検討した報告はそれほど多くない。Lucasら<sup>1)</sup>は、硬膜外麻酔と患者の自己調節に委ねたmeperidineの静脈内投与を比較したところ、硬膜外麻酔では血圧が有意に減少する

(25 vs 13 mmHg) ものの、母体と新生児の予後は同じであったと報告している<sup>1)</sup>。また、Headら<sup>2)</sup>も116例のrandomized clinical trialで同様の結果を得ている。硬膜外麻酔で9%に低血圧のためephedrineを使用したが、pain reliefは上回っていた。肺水腫を含む母児の合併症の頻度に差はみられなかった<sup>2)</sup>。(松田義雄)

## 文献

- 1) Lucas MJ, Sharma S, McIntire DD, et al : A randomized trial of the effects of epidural analgesia on pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 970-8 (レベルⅡ)

- 2) Head BB, Owen J, Vincent RD, et al : A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. Obstet Gynecol 202 ; 99 : 452-9 (レベルⅡ)

## C 分娩直後（早期産褥：分娩後3日まで）の管理

## 1. 観察すべき症候および必要検査項目①

## CQ 1 観察すべき期間は？

推奨

- 妊娠高血圧症候群(PIH)の分娩後は、直ちに症状が軽快するとは限らない。(グレードB)
- 特に分娩後早期も、子癇、妊娠高血圧症候群の母体合併症や深部静脈血栓症と共に伴う肺梗塞の併発リスクが予測され、分娩直後から24時間は全身状態を慎重に観察する。また重症度と経過に応じて24時間以降も分娩後2~3日の早期産褥期の慎重な観察を検討する。(グレードB)

## 解説

PIHは、通常妊娠終結によって軽快に向かうと考えられているが、特に重症、早発型では直ちに症状が軽快に向かうものではない。とりわけ分娩後早期当日は慎重な管理と監視が必要であり、重症度に応じて分娩後早期(当日から分娩後3日程度)は慎重な管理と監視が望ましい。

PIHの分娩後の管理について研究された報告は少ないが、Matthysら<sup>1)</sup>は、分娩によっても妊娠高血圧腎症とその合併症のリスクは減弱しないと報告している。

一般的に妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症は、子癇、皮質盲に進展する場合がある。Leitchら<sup>2)</sup>は、子癇の50%が分娩後に発症していると報告している。またChamesら<sup>3)</sup>は、痙攣の26%が分娩後48時間以降に発症していると報告している。特に注意すべき高血圧症合併妊娠においても高血圧性脳症、脳血管障害を併発する危険がある。

同様にPIHは、母体において網膜剥離、肺水腫、高血圧性心不全、肝機能障害、肝梗塞、腎機能障害、

腎不全、腸管運動障害、胸水貯留、高度腹水が併発する危険が知られているが、分娩後においても直ちにその危険がなくなるわけではない。

妊娠高血圧腎症は血管内皮障害に基づく病態であることが推定されていることや、catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS)にも至りうるmicroangiopathic antiphospholipid-associated syndrome (MAPS)の病態として捉えることができるとの考え方もあり、全身の動・静脈血栓症の一病型とも推定されつつある<sup>4,5)</sup>。

また重症例や早発型は、母体・胎児の安全限界から帝王切開の頻度が多いことが避けられないが、帝王切開という開腹術は、術中術後の急激な血圧変動、開腹自体による生体のストレスや腎障害、抗生物質や麻酔薬、鎮痛薬の薬物曝露、術中術後の安静期間の長時間下による深部静脈血栓症リスクの増加などがあり、妊娠終結後も直ちに母体のリスクが軽減するわけではないことに留意する必要がある。またその発症リスクは妊娠中のどの期間よりも分娩後に最も重大となると報告されている<sup>6)</sup>。

(中本 收)

## 文 献

- Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM : Delayed postpartum preeclampsia : An experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1464-6 (レベルⅢ)
- Leitch CR, Cameron AD, Walker JJ : The changing pattern of eclampsia over a 60-year period. BJOG 1997 ; 104 : 917-22 (レベルⅢ)
- Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM : Late postpartum eclampsia : A preventable disease? Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 1174-7(レベルⅢ)
- Gómez-Puerta JA, Cervera R, Espinosa G, Bucciarelli S, Font J : Pregnancy and puerperium are high susceptibility periods for the development of catastrophic antiphospholipid syndrome. Autoimmunity Reviews 2006 ; 6 : 85-8 (レベルⅣ)
- Asherson RA, Cervera R : Microvascular and microangiopathic antiphospholipid -associated syndrome ("MAPS") Semantic or antisemantic? Autoimmunity Reviews 2008 ; 7 : 164-7 (レベルⅣ)
- Sibai BM : Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 181-92 (レベルⅣ)

## 1. 観察すべき症候および必要検査項目②

### CQ 2 観察すべき症候および必要検査項目は？

推奨

1. 血圧、心拍、経皮酸素モニター、尿量、尿中蛋白量、分娩後の体重の定期的観察が必要であり、CBC・電解質・腎機能・肝機能・凝固線溶系検査を含む血液検査、胸部・腹部X線検査も病態に応じて適宜実施が必要となる。(グレードB)
2. 観察項目として、重症度に応じて、神経学的異常、胸部・腹部の異常、全身浮腫、下肢の異常の症状と徵候に注意する。(グレードB)

#### 解説(表1)

重症妊娠高血圧症候群(PIH)においては、分娩後も母体合併症の併発リスクを考慮し、PIHにおいては、分娩様式にかかわらず、少なくとも24時間前後の血圧モニター、心拍モニター、経皮酸素モニター、尿量チェックの慎重な観察が必要となる。重症度に応じて観

察決定は変動するが、分娩直後の数時間は1時間、またはそれ未満が望ましい。その後重症度や母体全身状態に応じて観察間隔を決定するが、可能であれば24時間の厳重な監視が望ましい。24時間または分娩翌日以降も、症状に応じて観察間隔を決定する。

また軽症PIHにおいても、重症病態ほどの管理は不要と考えられるが、定期的な観察が必要であり、分

▶表1 PIH術後において観察に留意される項目

観察項目	背景となる病態	症 候	徵 候
中枢神経	子癇 皮質盲 脳血管障害 (脳梗塞、頭蓋内出血、クモ膜下出血、脳静脈洞血栓、脳幹部梗塞または出血) 高血圧性脳症	高度な頭痛 意識障害 眼内閃光 視野・視力異常 眩暈 聴覚障害 呂律異常 嚥下障害	意識障害 項硬直 眼球運動の異常、眼振 瞳孔異常（縮瞳、散瞳、瞳孔不同） 瞳孔反射の異常 四肢の痙攣
四肢の神経学的異常	脊髄神経の血栓 脊髄硬膜下血腫 脳血管障害	四肢の知覚異常	四肢の筋力異常（麻痺）、歩行障害 腱反射の亢進、低下
頸部	うっ血性心不全 高血圧性心不全 輸液量の過剰		甲状腺腫の有無（二次性高血圧の原因） 頸静脈の怒張
心肺系	うっ血性心不全、高血圧性心不全 肺水腫 肺梗塞	胸内苦悶 起座呼吸 突然の胸痛	呼吸数の急速な増加、過呼吸 突然の頻脈・徐脈 突然のsPO <sub>2</sub> の下降
腹部	HELLP症候群 肝梗塞 腸管運動麻痺 腎不全 DIC 腹腔内出血	心窩部痛 右季肋部痛 腹部膨満	腸蠕動音の低下 濃縮尿、血尿、乏尿、無尿
皮膚	腎不全の進行 MRSAなどの耐性菌感染症		高度な全身皮下浮腫 皮疹（葉疹、細菌性毒素による中毒疹）
下肢および骨盤内深部静脈の異常	深部静脈血栓症	疼痛	腫脹、発赤

娩後も重症化する場合は監視を強化する必要がある。

臨床検査は、分娩翌日に、凝固線溶系検査を含む血液検査が求められる。血圧や症状の急変、血圧の重症化の持続症例、尿産生が不良な症例、頻脈症例、経皮酸素モニターが不良な症例は、分娩当日からの血液検査や胸部・腹部X線検査が求められる。

肺水腫症例では、特に経皮酸素モニター、胸部X線検査の必要性が求められる。

母体全身の観察項目は、子癇・高血圧性脳症・脳血管障害を早期発見するため、神経学的所見に注意する。また肺水腫や高血圧性心不全に対する心肺機能微候、HELLP症候群併発に対する心窓部痛、右奇肋部痛の症状に注意する。さらに特に帝王切開症例では深部静脈血栓症に起因する下肢の腫脹・発赤、疼痛の訴えにも注意が必要となる。

(中本 收)

### 1. 観察すべき症候および必要検査項目③

#### CQ 3 分娩後早期の血圧管理は？

推奨

- 分娩後の重症高血圧に対する降圧目標は、原則として妊娠中と同一であり、軽症高血圧以下を管理目標とする。分娩直後の降圧薬として、妊娠中と同じくnicardipine注射薬は調節性に優れている。(グレードB)
- 子癇や皮質盲などの高血圧性脳症を伴う症例では、軽症高血圧を下回る血圧を管理目標とするが、過度な降圧はかえって脳梗塞の危険因子となる場合がある。(グレードB)
- 分娩後24時間以降で症状の軽症化がみられる症例では、血圧監視を継続しつつ出生児への母乳投与も考慮し降圧治療の中止や母乳投与が可能な降圧薬(methyldopa)の選択も検討する。(グレードB)

#### 解説

分娩後の降圧目標は、妊娠中の管理と同一でよく、重症高血圧(160/110mmHg以上)については降圧薬による降圧を検討する。降圧目標は軽症血圧レベル(140～160/90～110mmHg)でよいが、胎児の循環動態を考慮しなくともよいため、高血圧性脳症や重要臓器障害の予防の観点から、正常血圧域で監理できるにこしたことはない。

降圧管理に際しては、血圧が重症化するたびに降圧剤の頓用使用をするのではなく、血圧の重症化を招かないように安定的な降圧薬投与が望ましい。この観点からnicardipine注の持続点滴投与が用いやすい(表1)<sup>1)</sup>。アダラート<sup>®</sup>舌下錠は簡便であるが過度な降圧と血圧の再上昇、リバウンドを招きやすい<sup>2)</sup>。

一方、分娩後は新生児管理の観点から母乳栄養も考慮していく必要がある。特に早産児、極小未熟児の場合は早期からの母乳投与も望まれるため、降圧

目標は、早期産褥期以降については、母体合併症に注意しながら緩和することを検討する。

分娩後でも重症高血圧が持続すれば、強力なカルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARB薬の投与も考慮されなければならないが、分娩後の急性期2～3日を経過し、母体に重症高血圧や、産褥子癇や腎不全、HELLP症候群、DIC微候などの重篤な合併症がなければ、一定の管理目標を設定のうえ母乳栄養を優先してもよい。この観点からの血圧管理に関するエビデンスはないが、また妊娠前の重症高血圧症例では、米国合同委員会JNC-IV分類での重症高血圧(180/110mmHg)を超えない程度であれば、血圧を慎重に管理しつつ母乳栄養を優先することを考慮してもよい。文献上、母乳栄養が可能な降圧薬はアルトメットであるが、同薬でも添付文書上は授乳を中止させることと記載されている。

一方、高血圧性能症や、脳梗塞を伴わない子癇や皮質盲を妊娠中または分娩後に併発した症例は正常

▶表1 nicardipine(ペルジピン<sup>®</sup>)注(1mg/ml)を用いた産科領域降圧治療方針の一例

○降圧目標、投与増減量、血圧測定間隔は、患者病態、慢性高血圧の有無およびその程度などに応じて変更される。

○原液のみの投与は行ってはならない。必ず補液と併用するように。

○臓器障害治療の観点から拡張期血圧について降圧目標を設定している。

### 1. PIHにおける妊娠中の降圧管理：子宮胎盤血流保持を優先とする降圧管理

降圧目標(拡張期血圧)	110mmHg以下	ペルジピン <sup>®</sup> 注原液シリソニンポンプ
①拡張期血圧	110mmHg以上のとき	0.5ml/hrより開始
②開始後、增量、減量後30分以上経過後、以下のとき増量		
拡張期血圧	110mmHg以上のとき	+0.5ml/hr増量
拡張期血圧	120mmHg以上のとき	+1.0ml/hr増量
降圧目標が維持できているときの血圧測定間隔		30分
③以下のとき、減量または中止		
拡張期血圧	90mmHg以下のとき	-1.0ml/hr減量
拡張期血圧	80mmHg以下のとき	中止、NST
④中止後30分以上経過後、以下のとき再開		
拡張期血圧	110mmHg以上のとき	0.5ml/hrより再開
⑤投与量が以下のとき、主治医に連絡	投与量	2.0ml/hr

### 2. PIH重症型における分娩後の降圧管理

降圧目標(拡張期血圧)	100mmHg以下	ペルジピン <sup>®</sup> 注原液シリソニンポンプ
①拡張期血圧	100mmHg以上のとき	1.0ml/hrより開始
②開始後、增量、減量後30分以上経過後、以下のとき増量		
拡張期血圧	100mmHg以上のとき	+1.0ml/hr増量
拡張期血圧	110mmHg以上のとき	+2.0ml/hr増量
降圧目標が維持できているときの血圧測定間隔		60分
③以下のとき、減量または中止		
拡張期血圧	80mmHg以下のとき	-2.0ml/hr減量
拡張期血圧	70mmHg以下のとき	中止
④中止後30分以上経過後、以下のとき再開		
拡張期血圧	100mmHg以上のとき	1.0ml/hrより再開
⑤投与量が以下のとき、主治医に連絡	投与量	6.0ml/hr

### 3. 子癇発作、中枢神経症障害の降圧管理：中枢神経保護のため積極的降圧治療

降圧目標(拡張期血圧)	90mmHg以下	ペルジピン <sup>®</sup> 注原液シリソニンポンプ
①拡張期血圧	90mmHg以上のとき	1.0ml/hrより開始
②開始後、增量、減量後30分以上経過後、以下のとき増量		
拡張期血圧	90mmHg以上のとき	+1.0ml/hr増量
拡張期血圧	100mmHg以上のとき	+2.0ml/hr増量
降圧目標が維持できているときの血圧測定間隔		60分
③以下のとき、減量または中止		
拡張期血圧	70mmHg以下のとき	-2.0ml/hr減量
拡張期血圧	60mmHg以下のとき	中止
④中止後30分以上経過後、以下のとき再開		
拡張期血圧	90mmHg以上のとき	1.0ml/hrより再開
⑤投与量が以下のとき、主治医に連絡	投与量	6.0ml/hr

「3.」の場合は、基本的に妊娠終結が必要となる。「3.」の降圧目標を妊娠中に実施する場合には、子宮胎盤循環が障害され、胎児心拍上において胎児健康不確定所見が出現する可能性を予測しなければならない。

●nicardipine(ペルジピン<sup>®</sup>)がhydralazaine(アブレゾリン<sup>®</sup>)に比し有効な点

1) 胎児移行性がない(アブレゾリン<sup>®</sup>は胎児移行する)。

2) 調節性に優れている(アブレゾリン<sup>®</sup>は蓄積性があり、目標となる血圧まで降圧すると、さらに降圧してしまう性格を有している)。

3) 内科、麻酔科領域でも高血圧性緊急症治療薬として最も頻用されている。

注：ペルジピン<sup>®</sup>注は妊娠禁忌ではないが、高血圧緊急症が適応となっているため、血圧測定間隔を短く設定している。特に分娩後の管理においては血圧が安定化してくれれば、測定間隔を適宜延長しても構わない。

(大阪市立総合医療センター産科)(文献1より)

血圧域(140/90mmHg未満)の管理が考慮される。子癇、皮質盲の再発性もあることから、このような病態の場合は母体の安全を優先し、少なくとも分娩後早期2～3日間、降圧薬を中止した場合、血圧の上昇がみられる場合は7～10日の血圧監視と、必要に応じた安定的な降圧治療が望ましい<sup>3)</sup>。

脳梗塞を伴う症例では、過度な降圧によってかえって脳梗塞部位の脳循環不全をもたらすため、脳神経外科医と緊密に連携して降圧目標を設定する。

また万一、突然の高度な頭痛を訴えた場合は、ク

モ膜下出血も疑う必要がある。クモ膜下出血自体は脳動脈瘤が基礎病態にあることが多い、重症高血圧のみで発症するわけではないので、ことさらクモ膜下出血を予見しなければならない根拠はないが、クモ膜下出血の場合は、必ずしも意識障害を伴わないことに注意しておく。

逆に重症高血圧であっても、頭重感を訴えることはあっても、頭痛を訴えるとは限らない。症状の訴えに頼るのではなく、定期的な血圧測定による監視が望まれる。

(中本 收)

## 文 献

- 1) 中本 收ほか：Ⅱ 妊娠中の合併症 7.腎疾患. 産科と婦人科2005；72(suppl)：56-64（レベルIV）
- 2) 中本 收ほか：重症妊娠中毒症HP型の高血圧治療における母児の安全限界の差異に関する検討. 腎と透析

2001；51：664-71（レベルIII）

- 3) 本久智賀ほか：本邦における子癇症例の検討から見た発作と後遺症の予防策. 妊高誌 2005；13：17-21（レベルIII）

## C 分娩直後（早期産褥：分娩後3日まで）の管理

## 2. 薬物および輸液療法①

## CQ 1 薬物および輸液療法についての管理は？

推奨

- 全身浮腫を理由とした過度な輸液制限は、血液濃縮をもたらし、血栓塞栓症や腎不全の併発リスクを高める可能性があり、管理された適切な輸液管理を考慮する。（グレードB）
- 分娩後も妊娠高血圧症候群（PIH）の病態は進行している可能性がある。帝王切開術後早期であっても、腎不全や肺水腫等の併発に対し注意し、尿量の確保を図るために治療を検討しておく。（グレードB）
- 重症例では子癇の予防対策として分娩後24時間（重症度に応じて24時間以降も）硫酸マグネシウムの投与を検討してよいが、腎不全症例では高マグネシウム血症にも注意する。（グレードB）

## 解説

分娩後、帝王切開術後の輸液管理は、特に全身浮腫症例、肺水腫症例ではむしろ輸液制限を行うべきとの考え方方が存在する。PIHの場合、妊娠終結によって病態は速やかに回復に向かうという前提で、細胞外に滲出した浮腫は、血管壁が修復に向かい、やがて血管内に戻るため、過剰な輸液は不要であるという考え方もある。

しかしながら特に重症例においては、分娩後も速やかに症状の軽快があるとは限らないこと、分娩後も子癇や、肺・肝・腎などの重要臓器の機能不全を併発すること、深部静脈血栓症のリスクも存在していることから、帝王切開術後は適切な輸液管理、少なくとも絶飲・絶食状態にある患者の輸液量を維持することが必要となる。一方、PIHでは腎機能障害も重症例であれば高度となり、輸液に対応する尿量確保が求められる。

このためPIHでも、腎機能障害症例（血清クレアチニン値1.4mg/dl以上、時間尿量50ml/hr未満）や高度浮腫症例、肺水腫、胸水・高度腹水貯留症例、漿液性網膜剥離症例、子癇・皮質盲症例、HELLP症候群症例、産科的DIC徵候またはこれが疑われる症例では、分娩後早期から利尿薬の投与も検討する。

Ascarelliら<sup>1)</sup>は、70例の妊娠高血圧腎症重症例の分娩後早期からfurosemideの投与により、血圧の正常化によって、分娩後病態の回復の促進がみられたと報告している。しかしながら降圧薬投与の必要性の

減少、入院期間の減少や分娩後の合併症の減少には寄与していないかったとも述べている。

いったん細胞外の浮腫が血管内に戻ってくると、全身浮腫症例は改善に向かい、尿量も輸液量に比べ著明にout balanceに傾く。このためPIHの体液量と輸液量のbalanceは評価しにくく、体重の測定や頸静脈圧測定または推定法によって行う。

少なくとも、肺水腫併発例や高度浮腫症例では、out balance下で強力な利尿薬投与が求められる。

硫酸マグネシウムは、妊娠中の子癇の予防や降圧効果も期待されるが、重症PIHの分娩後にも考慮される。しかしながらもともとPIHが交感神経緊張状態にあることが多く、腸管が麻痺しやすい傾向にあることから、特に帝王切開術後の開腹術に伴う腸管運動麻痺と硫酸マグネシウムによる平滑筋弛緩作用によって腸管運動障害が高度になり、術後の腹部膨満、弛緩性イレウスの障害になる場合も念頭に入れておく必要がある。また肺水腫症例において硫酸マグネシウムはこれを増悪させる因子になる。

一方、24時間の硫酸マグネシウム投与によって、分娩後に有意に肺水腫を軽減させたとの報告<sup>2)</sup>もあり、特に重症PIHの分娩後の硫酸マグネシウムの投与は推奨される。

硫酸マグネシウムの投与期間について、妊娠高血圧腎症重症例で、24時間の硫酸マグネシウム投与50例と利尿開始までの硫酸マグネシウム投与48例の比較では、利尿開始までの投与期間は507±480分と有意に低かったが、血圧値、子癇を含む合併症、24時

間後の尿量、降圧薬の必要性に差はなかったと報告されている<sup>3)</sup>。

また、妊娠高血圧腎症軽症について12時間と24時間の硫酸マグネシウムの投与を比較した検討でも、12時間の短期間投与でも合併症に差はなかったと報告されている。しかしながら高血圧症やinsulinが必要な糖尿病症例では分娩後の高血圧が高くなる危険があると報告されている<sup>4)</sup>。

これらの報告は、より短期間の硫酸マグネシウム

の投与であっても、子癇などの重症病態に至ることはなかったとの報告であるが、randomized trialであるものの子癇の発症頻度からみれば検討症例が少數であり、今後の検討も記載されている。分娩後3～6日には血圧が再上昇することも指摘され<sup>5)</sup>、分娩後3日で妊娠高血圧腎症の再燃と重症化をみたとの報告もあり、重症度に応じて3日程度までは、高マグネシウム血症の副作用に注意しながら投与を検討してもよい<sup>6)</sup>。

(中本 收)

## 文 献

- 1) Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN : Postpartum preeclampsia management with furosemide : a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 29-33 (レベルⅡ)
- 2) Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM : Delayed postpartum preeclampsia : An experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1464-6 (レベルⅢ)
- 3) Fontenot MT, Lewis DF, Frederick JB, Wang Y, DeFranco EA, Groomer LJ, Evans AT prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia : use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 195 : 1788-94 (レベルⅡ)
- 4) Ehrenberg HM, Mercer BM : Abbreviated postpartum magnesium sulfate therapy for women with mild preeclampsia. A randomized control trial. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 833-8 (レベルⅡ)
- 5) Walters BNJ, Walters T : Hypertension in the puerperium. Lancet 1987 ; 2 : 330 (レベルⅣ)
- 6) Andrus SS, Wolfson AB : Postpartum preeclampsia occurring after resolution of antepartum preeclampsia. J Emerg Med 2008, in press (レベルⅣ)

## 2. 薬物および輸液療法②

### CQ 2 授乳中の薬物投与についてどのように対応するか？

推奨

降圧薬の母乳への移行についてはmethyldopaが少ないとの報告もあるが議論のあるところで、投与に際して授乳婦から十分なインフォームド・コンセントを得たうえで行うべきである。(グレードB)

#### 解 説

JNC-VII Stage I の高血圧合併妊娠については、授乳のため、数カ月薬剤投与を中断できる。重症妊娠では分娩後も引き続き降圧薬の投与が必要となることが多く、母乳栄養を希望される場合も多いが、降圧剤は、母乳中に移行するが、長期的な影響についての特別な検討は行われていない。軽症高血圧であれば降圧薬を中止して数カ月は母乳を継続させてもよい。

ほとんどの降圧薬は母乳に移行するが、母乳濃度/血中濃度比(M/P)は薬剤によって異なる。できるだけ蛋白結合能が高く、M/P比の低い薬剤が推奨される。短期間の使用であればmethyldopa, hydralazine, labetalol, propranolol, nifedipine(アダラートL<sup>®</sup>)の母乳栄養児への影響はほとんどないものと考えられている。Ca拮抗薬の母乳移行についてもほとんど研究されていないが、明らかな副作用はないとしている。

妊娠高血圧症候群における高血圧緊急症にも有用な降圧薬となるnicardipine注についても経胎盤移行、経母乳移行が少ないことも報告されている<sup>1)</sup>。10例のpreeclampsia症例でnicardipine注を投与したところ、胎児の臍動脈、臍静脈血中濃度は、母体血中濃度の0.05～0.22および0.023～0.22ng/mlであった。最も臍帶血中濃度が高かったのは18ng/mlで母体に4.5mg/hrの投与を行っていたが、その臍帶血中濃度は治療域を下回る濃度であった。7例の母乳濃度を34検体で検討したが82%は検出感度以下であった。ほかの4症例の

6検体では母体に1～6.5mg/hrで投与していた時に5.1～18.5ng/mlで検出された。新生児が暴露される可能性のある最大濃度は300ng/dayと推定され、新生児で治療に用いられる有意な濃度領域ではなかった。以上から、nicardipine注投与時の経胎盤的な胎児暴露、母乳を介する新生児暴露は低いと報告されている。

ACE阻害薬、angiotensin II受容体拮抗薬、利尿剤は避ける<sup>2～4)</sup>。また長期的な降圧薬の授乳への影響は特に検討されていない。ACE阻害薬やARBは、乳汁移行は低いが、新生児の腎機能に影響を与えるので授乳は中止すべきである。methyldopaは、母乳移行が少なく最も安全とされている<sup>5,6)</sup>。

$\beta$ ブロッカーは母乳に濃縮されるが、 $\alpha\beta$ ブロッカーは低濃度とされている。利尿薬の乳汁中濃度は低いとされているが乳汁産生を減少させると報告されている。結論として現在、methyldopaが授乳婦への第一選択の降圧治療薬としてあげができる。ただしmethyldopaでも添付文書上は、薬剤が母乳中に移行するため授乳を中止させることと記載されているため、十分なインフォームド・コンセントを得る必要がある。特に分娩後も持続する重症高血圧に対する有効な降圧薬投与の必要性と母乳哺育の有益性（特に未熟児やNICU収容児）の双方を勘案し、どちらかを優先するのか、またどの時期まで母乳哺育を優先し、その後確実な降圧治療に移行していくかを決定することは、産科医（周産期科医）に求められる。

(三宅良明、中本 收)

#### 文 献

- 1) Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W : Nicardipine in pre-eclamptic patients : placental transfer and disposition in breast milk. BJOG 2007 Feb ; 114(2) : 230-3, Epub 2006 Dec 12 (レベルIII)
- 2) Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED : Excretion of antihypertensive medication into human breast milk; a systematic review. Hypertens Pregnancy 2002 ; 21 : 85 (レベルII)
- 3) Working group report on high blood pressure in pregnancy NIH. Washinton DC, 2000 (レベルIV)

4) Hale TW : Medication and mothers'milk, 9th ed. Pharmasoft.Amarillo,Texas, 1999 (レベルII)

5) Hauser GJ, Almog S, Tirosh M, Spirer Z : Effect of alpha-methyldopa excreted in human milk on the breast-fed infant. Helv Paediatr Acta 1985 Apr ; 40 (1) : 83-6 (レベルIII)

6) White WB, Andreoli JW, Cohn RD : Alpha-methyldopa disposition in mothers with hypertension and in their breast-fed infants. Clin Pharmacol Ther 1985 Apr ; 37 (4) : 387-90 (レベルIII)

## 1. 産褥3日目以降1ヶ月目までの管理

**CQ** 産褥3日目以降1ヶ月目までの管理法と注意点は？

**推奨**

- 原則的には妊娠中と同じ管理（「[ I ] 妊娠時[A] PIH管理の基本」の項p.44～100を参照）を行う。高血圧and/or蛋白尿の程度が重症の場合は入院管理、軽症の場合は外来follow upでよい。ただし、退院1～2週間に高血圧and/or蛋白尿の程度を外来で評価する。（グレードB）
- 重症例の妊娠高血圧症候群（PIH）では循環血液量が減少している場合があり、水分出納バランスには十分に注意をはらう必要がある。（グレードB）
- 分娩後約1週間は、子癇や血小板減少、肝逸脱酵素上昇などの合併症が起こりやすい時期であるので、注意深い観察が必要である。（グレードB）

### 解説

通常、PIHは分娩が終了すると軽快する。しかし、分娩後24～48時間後に子癇を発症することはしばしばみられ注意を要する<sup>1,2)</sup>。禁忌の降圧薬（ACE II 阻害剤やARBなど）や利尿薬も必要な場合は投与可能であるが、その場合は母乳栄養の継続の可否を検討する必要がある。

高血圧の程度が軽症域に入れば、降圧薬を投与したまま退院し外来follow upは可であるが、自宅に戻ると育児などの負担のため心身の安静が保てなくなり、高血圧が悪化する場合もあるので、必ず退院後1～2週間の時点で高血圧や蛋白尿などの評価を行うことが重要である。

妊娠中に発症したPIHの高血圧や蛋白尿がいつまで持続するか、すなわちいつ消失するかは加重型か否かを鑑別するうえで大変重要である。特に重症PIH症例は少なくとも症状が軽症の程度になるまでは入院管理し、軽症の状態になったら外来follow upとする。退院後2～4週間に一度の割で来院させ、降圧薬などを使用しなくても正常化するまで外来で管理する。新定義・分類にも明記されているように、少なくとも産褥12週までfollow upすることは加重型か否かを鑑別するうえで大変重要である。

### 1 産褥期の生理的変化

#### ①心血管系

分娩直後には循環血液量は約1,000ml失われるが、分娩後3日目までには細胞外から血管内への体液の移

動により、血漿量は900～1,200ml増加する。結果的に循環血液量は分娩前に比べ約16%減少する。赤血球量は分娩後8週までに正常に回復する<sup>3)</sup>。心拍出量は分娩後8～10週に測定すると正常に回復したとする報告がある<sup>4)</sup>一方で、分娩後1年たっても心拍出量は高いままであるとする報告もある<sup>5)</sup>。

#### ②血液凝固系

血小板数は分娩後2週間目では増加し、fibrinogen濃度は分娩後2週間で徐々に低下し、正常化する<sup>3)</sup>。

#### ③腎泌尿器系

腎機能を分娩後1年にわたって観察した報告<sup>6)</sup>では、妊娠中に増加していた糸球体ろ過率とクレアチニンクリアランスは分娩後8週までに正常に回復する。腎血漿量は妊娠初期に増加し、中期には50～70%の増加、そして妊娠末期に減少傾向を示す。この減少は分娩後24週まで続き、50～60週までによく正常に回復するといわれている。妊娠中にみられていた尿路系の拡張が元に戻るには数週間以上かかり、12週間以上持続することもある<sup>7)</sup>。

### 2 PIHにおける産褥期の生理的変化

正常の妊娠にみられる循環血液量の増加は、PIHの主な病態である血管内皮細胞障害による血管透過性亢進のため、重症例では増加傾向は抑制される。妊娠・分娩の終了により血管外に漏出していた血漿成分が血管内に戻る現象が分娩後3～7日にみられるので、重症例においては安易に補液することによりかえって肺水腫の危険性は増す。その一方で、乏尿が統ばれば分娩後腎不全のリスクが出てくるので、水分

出納バランスには十分に注意をはらう必要がある<sup>8)</sup>。

さらに、分娩後3～5日は血小板減少、肝逸脱酵素上昇などの合併症が起こりやすい時期でもあるので、注意深い観察が必要である。特に早発型や重症例、HELLP症候群、肝腎機能障害を示した症例では、血

圧、検尿、尿量以外に肝・腎などの検査を頻回に測定(4～6時間ごと)する。特に母体適応で娩出となつた症例では、娩出してもすぐには改善しない。子嚢も分娩後によくみられることにも注意し、決して油断してはいけない<sup>9)</sup>。

(関 博之、松田義雄)

## 文 献

- 1 ) Brown CEL, Cunningham FG, Prichard JA : Convulsions in hypertensive, proteinuric primiparas more than 24 hours after delivery : eclampsia or some other course? J Reprod Med 1987 ; 32 : 499-503 (レベルIV)
- 2 ) Lubarsky SL, Barton JR, Friedman SA, Nasreddine S, Ramadan MK, Sibai BM : Late postpartum eclampsia revisited. Obstet Gynecol 1994 ; 83 : 502-5 (レベルIII)
- 3 ) Gabbe SG, Niebyl JR, Simpspn JL : Postpartum Care. Obstetrics Normal and Problem Pregnancies 4th edition. Churchill Livingston, New York, 2002, p704-6 (レベルIV)
- 4 ) Walters BNJ, Thompson ME, Lea E, DeSwiet M : Blood pressure in the puerperium. Clin Sci 1986 ; 71 : 589-98 (レベルIII)
- 5 ) Clapp JF III, Capeless E : Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. Am J Cardiol 1997 ; 80 : 1469-76 (レベルIII)
- 6 ) Sims EAH, Krantz KE : Serial studies of renal function during pregnancy and the puerperium in normal women. J Clin Invest 1958 ; 37 : 1764-72 (レベルIII)
- 7 ) Davison JM : Overview ; Kidney function in pregnant women. Am J Kidney Dis 1987 ; 9 : 248-52 (レベルIII)
- 8 ) Brown MA, hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, et al : The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust N Z J Obstet Gynecol 2000 ; 40 (2) : 139-55 (レベルIV)
- 9 ) Douglas K, Redman CW : Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994 ; 309 : 1395-400 (レベルIV)

## 2. 産褥1ヶ月より分娩後12週までの管理

**CQ** 産褥1ヶ月より分娩後12週までの注意点は？

推奨

- 妊娠高血圧症候群(PIH)を発症した婦婦はそのfollow upを産褥1ヶ月で終了せず、産褥12週までfollow upする。(グレードA)
- PIHは母体の長期予後に重篤な影響を与えてるので、長期間の観察が必要である。(グレードB)

### 解説

#### 1 臨床症状の予後

##### ① 高血压

正常妊婦は、分娩後5日間は一時的に血圧が上昇するが、これは妊娠中に浮腫として間質に蓄積された細胞外液が血管内に戻ってくるためと説明されており、このような場合、通常治療は必要ない<sup>1)</sup>。一方、PIHでも産褥3~6日目に血圧の上昇がみられ、正常妊婦と同様に分娩後に起こる細胞外液の移動が関与している可能性が考えられる<sup>2)</sup>。PIHに伴う高血圧は通常分娩後1週間以内に軽快するが、重症PIHの場合分娩後さらに重症化したり、2~4週間高血圧が持続する場合がある<sup>2)</sup>。また、Ferrazzaniら<sup>3)</sup>は高血圧が正常化するまでの時間は、妊娠高血圧(gestational hypertension)が $6 \pm 5.5$ 日(0~25日)、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)が $16 \pm 9.5$ 日(0~50日)で妊娠高血圧腎症より妊娠高血圧のほうが早く正常化すると報告している。さらに、妊娠高血圧が正常化するまでの時間は尿酸値と、妊娠高血圧腎症が正常化するまでの時間は分娩週数、尿酸値、尿素窒素値と有意の相関がみられた。このような妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症との相違は病態生理の相違による可能性が高い。Ferrazzaniらの報告<sup>3)</sup>では、ほとんどの症例が産褥42日までに高血圧が正常化する。したがって、産褥42日以上持続する高血圧は、基礎疾患の有無も含め厳重なfollowが必要となってくる。

日本での産褥6週における高血圧遺残の頻度は、HP型、Hp型、H型では2.5~15.4%にみられ、hp型、h型でも2.7~5.3%にみられ、重症で高血圧遺残が多くあった。また、明らかに早発型より遅発型に多い傾

向がみられた。また、妊娠中の収縮期血圧が高いほど高血圧遺残がみられやすい傾向がみられた。一方、拡張期血圧にそのような相関はみられなかった<sup>4)</sup>。

##### ② 蛋白尿

蛋白尿は高血圧と比較すると症状が遺残している期間が長い。周藤ら<sup>5)</sup>は重症PIHで産褥42日目に蛋白尿を残しやすいのは、より早期に蛋白尿を認め、いずれも重症化した症例であると報告している。すなわち、妊娠中の尿中蛋白量が重症化するほど、蛋白尿の遺残頻度が高いが産褥6~9ヶ月以降は全例が陰性化したと報告しているし、産褥3~6ヶ月で蛋白が遺残している群は尿中蛋白量が平均6g/dayを示す一方、消失群は平均4g/dayと有意に低値を示したと報告している<sup>5)</sup>。したがって、蛋白尿は少なくとも3~6ヶ月はfollowし、それ以上症状が遺残する場合は腎疾患などの基礎疾患の存在の有無も含め、内科医と連携をとり、厳重なfollow upが必要となってくる。

産褥3ヶ月経過しても症状が正常化しない場合は、循環器内科や腎臓内科など疑われる基礎疾患を扱う診療科に紹介する。このように、PIHの患者では分娩後12週の時点における評価は非常に重要である<sup>6,7)</sup>。

妊娠および分娩経過は正常でも、産褥期にPIHが発症することもあるので留意すべきである。産褥期に発症するPIHに関する報告は、わが国では皆無で外国でもきわめて少なく、Matthysら<sup>8)</sup>の報告がみられるのみである。それによると、産褥期に診断されたPIHの発症頻度は5.7%で、このうちの66%が退院後に再入院している。そして、産褥6週までに高血圧またはPIHの診断を受けた151例における合併症は、子癇が24例(15.9%)、肺水腫が9例(5.9%)、子宮内膜炎が6例(3.9%)、血栓性塞栓症が2例(1.3%)、母体死亡が1例(0.7%)であった。産褥PIHがいつごろ発症するか

に関する報告はない。しかし、経験的には産褥1～2週間の間に発症することが多い印象がある。入院中は血圧や尿所見を経時的に評価していくので、産褥PIHが発症すれば早期に診断できるが、退院後に発症する場合は、高血圧や蛋白尿の出現に伴う典型的な

自覚症状が乏しいため、患者の早期の自主的な来院を期待することは難しい。したがって、1ヵ月健診が重要となる。正常経過をたどった場合でも、退院時に産褥PIHについて説明し、注意を喚起しておくべきである。

(関 博之、松田義雄)

## 文 献

- 1) Walters BN, Walters T : Hypertension in puerperium [Letter]. Lancer 1987 ; 2 : 330 (レベルⅢ)
- 2) Walters BNJ, Thompson ME, Lea E, DeSwiet M : Blood pressure in the puerperium. Clin Sci 1986 ; 71 : 589-98 (レベルⅢ)
- 3) Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, et al : The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women : Relationship with renal impairment and week of delivery. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 506-12 (レベルⅢ)
- 4) 日高敦夫, 中本 収, 江口勝人, 古橋信晃, 山口賢二：重症妊娠中毒症の産褥6週目における高血圧、蛋白尿の遺残. 日本妊娠中毒症学会誌 1998 ; 6 : 194-202(レベルⅡ)
- 5) 周藤雄二, 中本 収, 三橋玉枝, ほか：重症妊娠中毒症の後遺症(特に蛋白尿)についての検討. 日本妊娠中毒症学会誌 1996 ; 4 : 85-6 (レベルⅢ)
- 6) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, et al : The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy : full consensus statement. Aust N Z J Obstet Gynecol 2000 ; 40 (2) : 139-55 (レベルⅣ)
- 7) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy : Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-22 (レベルⅣ)
- 8) Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, et al : Delayed postpartum preeclampsia : An experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1464-6 (レベルⅢ)

### 3. 長期予後

**CQ** PIH既往は患者の長期予後に影響するか？

推奨

PIH既往女性のlater life(中高年)は、高血圧、脳・心血管障害やメタボリックシンドローム、その他、腎疾患などを発症しやすい。(グレードB)

### 解説

PIHは妊娠・分娩のみでなく、その後の身体的健康(later health in life)に影響を及ぼす。PIHに罹患した妊婦はその後数十年を経て、高血圧、脳血管障害、虚血性心疾患を始め、糖尿病、高脂血症などのメタボリックシンドローム(代謝異常症候群)、さらには腎疾患などを発症しやすい<sup>1~7)</sup>。これを長期予後(long term prognosis)という。したがって、診療科を問わず予防的介入が必要である。

PIH既往女性の分娩後長期にわたる管理としては高血圧と蛋白尿はもちろん、糖や脂質代謝などの推移を重要項目とする。

#### ① PIH既往に関連した中高年の疾病

##### ①高血圧

中高年女性の高血圧発症はPIHの既往、高血圧家系、現在のBMI(body mass index)の3つが重要因子であり、現在高血圧に罹患している女性の約半数にPIHの既往があった<sup>8)</sup>。特に、PIHに罹患した妊婦が、その後肥満因子が加わると更年期以降になって高率に高血圧が発症する<sup>8)</sup>。同じく、わが国の中高年高血圧女性の母子手帳の検討から、約70%の高率に妊娠時高血圧既往がみられた<sup>9)</sup>。

初回妊娠が重症PIHであった症例で、次回の妊娠が正常であった群と、再びPIH重症となった群の両者の長期予後を比較すると、前者では高血圧発症は8%であるのに対して後者では72%と9倍に達した<sup>10)</sup>。特に、早発型(early onset type)は遅発型(late onset type)に比べて、その後も高血圧(chronic hypertension)に罹患する率が高い<sup>11)</sup>。

諸外国の初期の報告に、1976年、Chesleyら<sup>12)</sup>は270例の子癪の既往女性において、later lifeの高血圧や腎障害との関連性を認めていない。しかし、最近

の大規模調査の成績はわが国と同様に、妊娠高血圧腎症既往女性はlater lifeに高血圧が発症しやすいとされている。

また、273例のmatched cohort研究にて、妊娠高血圧腎症(PE)と妊娠高血圧(GH)は対照に比し、later chronic hypertensionの発症が45% vs 14%(p<0.001)を認めた<sup>13)</sup>。さらに、PE/Eclampsia(1,199例)とGH(1,197例)、そして、対照(1,197例)において、PE/EclampsiaとGHはlater lifeでの高血圧発症と関連し、GHのadjusted ORは2.47(1.74~3.51)、PE/Eclampsiaのadjusted ORは3.98(2.82~5.61)を示し、いずれも明らかにリスクが高い<sup>14)</sup>。したがって、PIHの既往女性はlater lifeでの高血圧が発症しやすい。

##### ②虚血性心疾患(IHD)

スコットランドにおける初産婦129,920例のlater lifeの検討から、PEの既往女性のIHDによる死亡、あるいは、入院は正常血圧妊婦に比しadjust hazard ratio(AHR=RRでリスクが時間により一定でない場合、経時的な生存率などに用いる)は2.0(1.5~2.5)と2倍のリスクを、さらに、IUGRと早産、そして、PEの3因子でのAHR=7(3.3~14.5)を示し、きわめてリスクが高い<sup>15)</sup>。また、デンマークの初産婦626,272例から、PE既往歴のIHDによる死亡に関し、PEの早産ではrelative hazard rateは8.12(4.31~15.33)、正期産では1.65(1.01~2.70)を示した<sup>11)</sup>。したがって、PE既往婦人はlater lifeにおいて虚血性心疾患に罹患しやすい傾向にある。

##### ③脳血管障害(CVD)

一般に高血圧は脳血管障害の主な原因である。PE既往婦人のlater lifeでは、CVD発症のリスクとならない(RR=1.39(0.89~2.16))が、PIHの既往のない経産婦は未産婦よりCVDのリスクが低い<sup>15)</sup>。しかし、デンマークの626,272例のcohort studyから、PEで早産既往例は5倍のstroke発症リスクがある(relative

hazard rate = 5.08(2.09~12.35) ものの、正期産のPE既往例ではリスクは高くない(RHR = 0.98(0.50~1.91))。なお、PE発症歴がなくても、早産歴だけでもリスクが高い<sup>16)</sup>。

さらに、PE既往女性はGH既往女性よりCVD発症リスクが高い。すなわち、CVDによる死亡は、PE既往女性でのadjusted incident rate ratioは3.59(1.04~12.4)を、一方、GH既往女性のadjusted incident rate ratioは2.89(0.81~10.2)を示し、そして、要入院もPE既往女性でのadjusted incident rate ratioは2.1(1.02~4.32)、GH既往女性でのadjusted incident rate ratioは1.53(0.72~3.27)を認めた<sup>14)</sup>。したがって、PIH既往のlater lifeでは脳血管障害(CVD)がみられやすく、特に、PEはGHよりも高リスクである。

#### ④腎疾患

また、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)を発症し、かつ低体重児(1,500g以上2,500g未満)を出産した女性は、正常妊娠に比べて、将来腎生検を必要とするRRが4.5倍であった。さらに、妊娠高血圧腎症に超低体重児(1,500g未満)の出産という因子が加わった場合、そのリスクは17倍と高くなる。同じ妊娠高血圧腎症でも、IUGRを伴うか否かが母体の長期予後、特に腎障害に大きな影響を及ぼす<sup>4)</sup>。

### 2 妊娠高血圧症候群とlater lifeでの脳・心血管系病変との関連性

#### ①妊娠の高insulin血症、高脂血症

正常妊娠でも、一過性の軽度metabolic syndromeの状態にある。つまり、妊娠は高insulin血症の状態にあるが、glucagon、glucocorticoidなどinsulin拮抗物質やヒト胎盤ラクトゲン(human placental lactogen; hPL)などによって血糖値は一定に調節されている。さらに脂質代謝も亢進しており、妊娠の血中

脂質(中性脂肪、コレステロール、リン脂質)濃度が高く、高脂血症の状態になっている。しかし、これらは胎児の成長・発育を目的とした母体の代謝適応現象と考えられる。

一方、PIHはこれらに対する適応破綻を招き、さまざまな病態・臨床像を呈する。すなわち、高血圧のほかに、高脂血症、肥満などinsulin抵抗性が病態として存在し、さらにpoor placentationによるhypoxiaなどに起因したproinflammatory cytokinesの活性化が生じており、メタボリックシンドロームと共に通する部分が多い<sup>5)</sup>。

#### ②妊娠高血圧症候群における炎症とinsulin抵抗性

最近、PIHの病態に炎症の関与を考えられている。主に胎盤を中心に炎症が起り、種々のサイトカインが増加するが、そのなかでもTNF- $\alpha$ が重要である。TNF- $\alpha$ はinsulin受容体におけるinsulin作用を減弱させる作用があるので、insulin抵抗性が生じる。その他、IL-6、接着因子であるVCAM-1、ICAM-1の上昇、さらには凝固線溶系の活性化を伴い、標的組織の血管内皮細胞の障害を招く。正常妊娠では、こうしたmetabolicとinflammatoryの負荷に対し十分な適応力を持ち合っている。しかし、こうした負荷の絶対的・相対的過剰、あるいは、肥満などの後天的要因、さらには遺伝的素因などにより適応不全を招き、やがてPEが発症する可能性を推察できる。

さらに、こうしたPE発症に伴う負荷は、later lifeに発症する脳・心血管系病変である脳梗塞や、虚血性心疾患などと共にした病態負荷として認識できる。つまり、later lifeでは、加齢に伴う血管内皮の老化、肥満や喫煙などの後天的増悪因子、さらには遺伝的素因などが絡み、妊娠から十数年あるいは二十数年を経て高血圧を始め、脳梗塞、虚血性心疾患などが発症するものと考察できる。

(江口勝人)

## 文 献

- 1) Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, et al : Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia : Population based cohort study. BMJ 2001 ; 323 : 1213-7 (レベルⅡ)
- 2) Linderberg SN, Hanson U : Hypertension and factors associated with metabolic syndrome at follow-up at 15 years in women with hypertensive disease during first pregnancy. Hypertension in Pregnancy 2000 ; 19(2) : 191-8 (レベルⅢ)
- 3) Wolf M, Hubel CA, Lam C, et al : Preeclampsia and future cardiovascular disease : potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89(12) : 6239-43 (レベルⅢ)
- 4) Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, et al : Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 837-45 (レベルⅢ)
- 5) Laivuori H, Tikkanen MJ, Ylikorkala O : hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. J Clin Endocrinol Metab, 1996 ; 81(8) : 2908-11 (レベルⅢ)
- 6) Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, et al : Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension 2004 ; 4 : 825-31 (レベルⅢ)
- 7) Hubel CA, Sunaedal S, Ness RB, et al : dyslipoproteinemia in postmenopausal women with a history of eclampsia. Br J Obstet Gynecol 2000 ; 107 : 776-84 (レベルⅢ)

- 8) 村岡光恵, 黒島淳子, 中林正雄, ほか: 妊娠中毒症の母児の予後, 母体の長期予後. 周産期医学 1995; 25(12): 1653-857 (レベルⅢ)
- 9) 日高敦夫: 高血圧家系(素因)と妊娠中毒症. 周産期医学 2000; 30: 229-35 (レベルⅢ)
- 10) 飯沼博朗: 妊娠中毒症follow upの意義. 産婦人科治療 1998; 76(5): 5768 (レベルⅢ)
- 11) 江口勝人: 妊娠高血圧症候群のすべて, 保健指導・妊婦管理へのアドバイス. メディカ出版, 2007 (レベルⅣ)
- 12) Chesley LC: Remote prognosis after eclampsia. Hypertension in Pregnancy, Lindheimer LC, et al, ed. Wiley Medical, New York, 1976, p31-40 (レベルⅢ)
- 13) Marine R, Gorostidi M, Portal CG, et al: Long-term prognosis of hypertension in pregnancy. Hypertension Pregnancy 2000; 19: 199-209 (レベルⅢ)
- 14) Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al: Hypertensive disease of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ 2003; 326: 845-56 (レベルⅡ)
- 15) Hannaford P, Ferry S, Hirsch S: Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. Heart 1997; 77: 154-8 (レベルⅢ)
- 16) Smith GC, Pell JP, Walsh D: Pregnancy complications and maternal risk of ischemic heart disease: a retrospective cohort study of 129290 birth. Lancet 2001; 357: 2002-6 (レベルⅡ)