

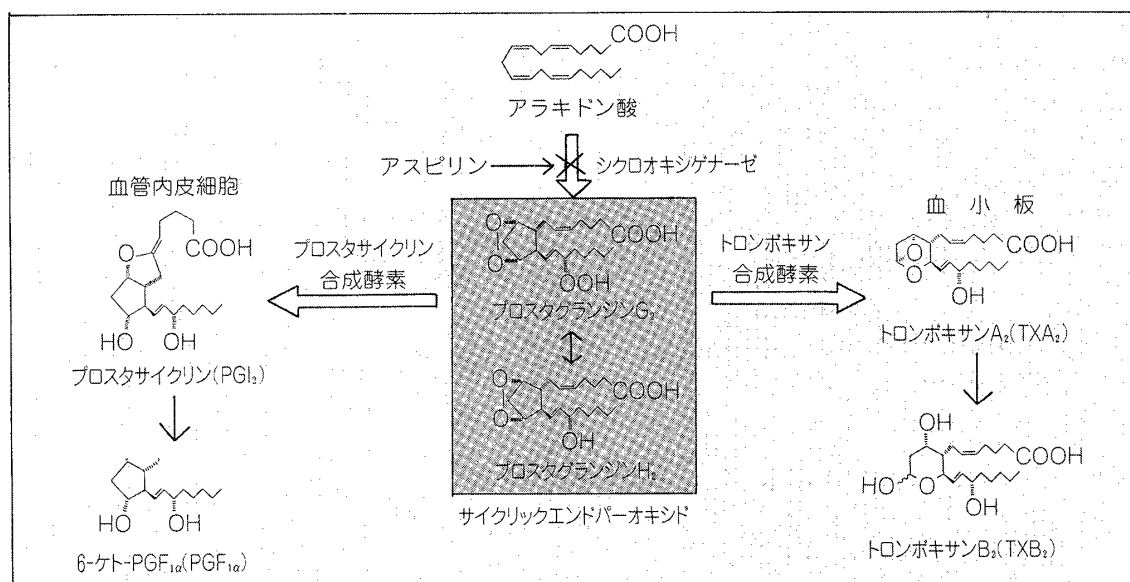
低用量アスピリンと妊娠中毒症

大阪府立母子保健総合医療センター
企画調査部長
林 昭

アスピリンは、今世紀はじめに解熱・鎮痛・抗炎症薬としてバイエル社から発売され、現在では世界的にも最も広くなじまれた大衆薬の一つである。この薬剤が、約20年余り前からその抗血小板効果の発見とともに、新しく、しかもはるかに重要な役割を果たすべく再登場してきた。

アラキドン酸代謝とアスピリン

プロスタグランジンは、アラキドン酸に始まる複雑な代謝経路を介して合成され、多彩で、しかも強力な血管に対する生物活性を示す物質群である。1970年頃にこの代謝経路上の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼが、アスピリンおよびその類縁物質により強力な阻害を受けることが見出されて以来アスピリンとの関係が注目されるようになった。図1に示すごとく、アラキドン酸のシクロオキシゲナーゼにより代謝される経路を眺めると、血小板ではトロンボキサン A_2 (TXA_2) が、血管内皮細胞ではプロスタサイクリン (PGI_2) が、それぞれ重要な働きをしている主要代謝物である。この TXA_2 は、生体内でも最も強力な血管収縮作用を持ち、血小板凝集を促進する働きを示すことから、血栓形成という面からは悪玉としての役割を果たしている。一方 PGI_2 の方は、この TXA_2 と全く対照的な働きをもつ善玉で、ある特定の組織でのこの両者のバランスは、微妙で、かつきわめて重要な働きをしていることが明らかになってきた¹⁾。



(図1) アラキドン酸代謝のシクロオキシゲナーゼ経路

妊娠中毒症の成因をめぐる最近の話題

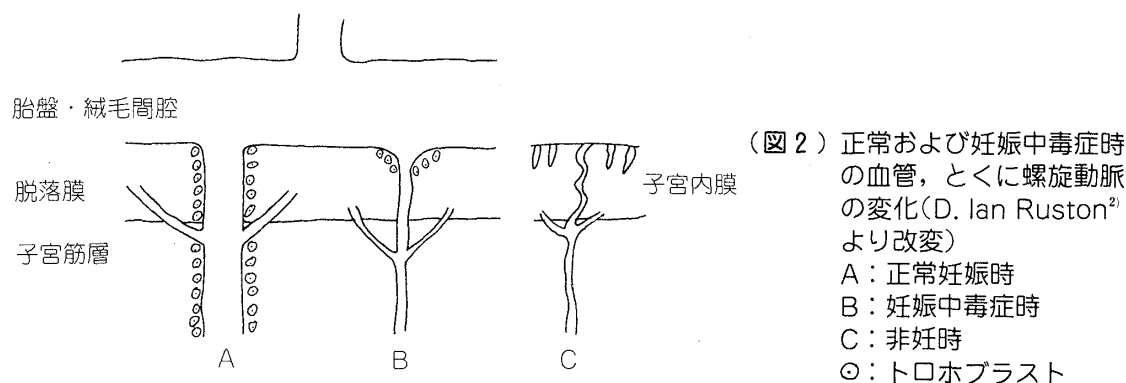
〔I. 妊娠中毒症とは〕

成因を異にする種々の疾患群の集まりと考えられるが、臨床的には純粋型と混合型に大

別され、高血圧、蛋白尿および浮腫を主徴とする。それぞれ成因、または誘因は異なっても完成された疾病像は共通して過凝固（凝固亢進状態）と表現される。その結果発生する胎盤梗塞により胎盤への循環血液量が低下し、子宮内発育不全(IUGR)や胎内死亡(IUFD)をおこしやすい。

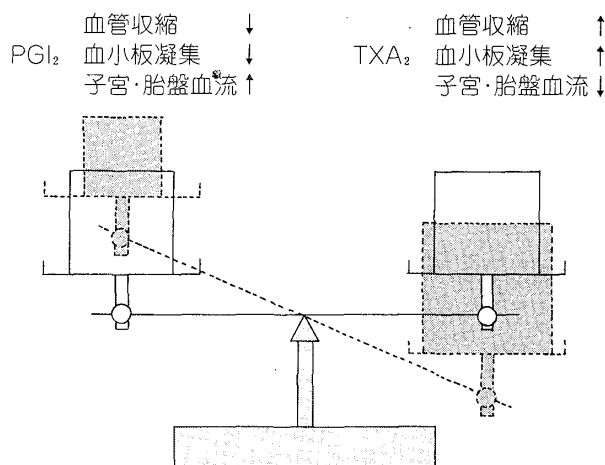
〔Ⅱ．胎盤の病理所見から²⁾〕

妊娠、それに続く胎児の発育に欠くことのできないのは、妊娠週数に伴う子宮・胎盤循環血液量の増加で、正常妊娠の場合その増加量は最終的に200倍以上にも達する。この正常な適応過程で主役を演ずるのは、胎児側の細胞であるトロホプラストで、舞台は螺旋動脈壁およびその周辺部である。すなわち、図2に示すごとく、妊娠8週頃より始まるトロホプラストの浸潤は、脱落膜から子宮筋層に、さらに螺旋動脈壁におよび、動脈壁そのものの一部を構成し、その結果螺旋動脈が拡張し、血管抵抗が低下するとともに血流量の増大がおこる（図2-A）。ところが、妊娠中毒症では、子宮・胎盤血管をめぐる環境がトロホプラストの浸潤・増殖を許さないために、正常な螺旋動脈の拡張がおこらない（図2-B）。そのため、急性アテローム変性（acute atherosclerosis）、虚血性変化、さらに梗塞へと発展し、IUGRからIUFDに至る。



〔Ⅲ．妊娠中毒症とアラキドン酸代謝〕

前述のアラキドン酸代謝に関する研究の進歩とともに、産科領域でも本格的な研究が進み始めた。その結果、とくに妊娠中毒症に関して明らかになったことは、最近血管代謝の面から注目を浴びているTXA₂/PGI₂比の不均衡説である。すなわち、正常胎盤ではこの比が低くほぼ1.0に近いが、妊娠中毒症（とくに子癇前症）では異常に高く、悪玉であるTXA₂が優位にあり、虚血性変化や、子宮・胎盤循環血液量低下の発生が示唆される（図3）³⁾。



(図3) 正常(実線)および妊娠中毒症時(点線)のTXA₂/PGI₂

低用量アスピリンによる妊娠中毒症予防の実際

〔Ⅰ．調査モデル：アスピリンによる心筋梗塞の予防〕

低用量のアスピリンが心筋梗塞の予防に効果があるのではないかという話は1970年代

から言われ始めていたが、決定的な結論がでたのは比較的最近である。すなわち、1984年から米国医師会に所属する内科医（男性）が、自からを対象に5年がかりの調査研究を開始し、1988年には異例の予報を、次いで1989年には最終的な結論を出した⁴⁾。その結果は驚くべきもので、325mgのアスピリンを1日おきに内服した結果5年間に心筋梗塞の発生が約44%低下したというものである。しかも、この計画に先立って英国医師会が実施した調査研究と比較して、内服するアスピリン量を少なくする方が予防効果が大きいということも明らかになってきた。

〔Ⅱ. 低用量アスピリンによる妊娠中毒症、とくに IUGR の予防〕

1984年頃より、当センターでは流産・死産を反復する妊婦（その大部分が妊娠中毒症関連）に対する抗凝固療法の一環としてヘパリンの長期持続点滴療法により健康児を生ませることに成功してきたが、対象患者が増えるにつれて長期入院の不可能な患者も増えてきた。そこで、挙児希望のとくに強い妊婦を選び、十分な説明と了解を得たうえで1985年頃より低用量アスピリンによる抗血小板療法を開始した。

アスピリン内服量

妊娠という特殊事情を十分考慮したうえで、文献上有効と考えられる量のさらに1/2量である30mgを毎日頓服せしめた。

服用開始時期

螺旋動脈に不可逆性変化の出現する前、すなわち妊娠12～15週頃より開始した。服用期間は、分娩時の出血を考慮して出産予定日の1カ月前に服用を中止した。

対象患者

子癇前症を含む純粋型妊娠中毒症に限らず、IUGRを合併する高血圧症や慢性腎炎、あるいは原因不明の習慣性流産・死産を経験した妊婦、さらに抗カルジオリピン抗体（ループス抗凝集素を含む）陽性妊婦にも扱われた。

服用効果

アスピリン内服療法開始初期の一例を挙げると表1のごとくで、前回妊娠でIUGRを示した中毒症妊婦に対して次回妊娠時に内服せしめたところ、出生児体重に関する指数はいずれも著明な改善を示した。とくに子癇前症の発現は激減し、IUFDも消失した⁵⁾。現在までに内服妊婦の数は500例近くにも達し、その大部分に著明な効果が認められている。

副作用

325mgのアスピリンを1日おきに内服せしめた米国医師会心筋梗塞予防調査⁴⁾では20%を越える出血症状のほか消化器症状がみられたが、当センターでの内服量はその1/5以下と少量のため副作用は事実上ほとんどない。ただし、分娩直前まで内服を続けると明らかに分娩時の出血量が多くなることが確認されているので出血には細心の注意を払い分娩1カ月前に中止した方がよい。

出生児の経過

厳密な評価はされていないが、すでに5年以上を経過した現在、正常出生児とほとんど異なるところはない。

（表1）IUGR*1を経験した32症例について
次回妊娠での低用量アスピリン*2効果

出生児	前回妊娠	次回妊娠
出生体重（標準偏差）		
SD ≤ -3	9	0
-3 < SD ≤ -1	23	12
-1 < SD	0	20
平均標準偏差	-2.35	-0.83
平均出生体重	1,665g	2,572g
子癇前症	14	6
子宮内胎児死亡	8	0

*1 IUGR；-1.0 SD未満

*2 低用量アスピリン；30mg/日

アスピリン効果のメカニズムに関する作業仮説²⁾

上述のごとく、心筋と胎盤梗塞の間には種々の類似点があるが、なかでも低用量アスピリンによる著明な予防効果は成因の面からとくに注目される点である。

心筋梗塞については、まず環境要因としてのコレステロールの役割が、ついで遺伝要因としての低比重リポ蛋白 (LDL) 受容体の異常が、さらに最近ではマクロファージ細胞膜のスカベンジャー受容体の構造と機能が明らかにされ、血管壁のアテローム変性への過程がほぼ明らかになった。この過程の成立には比較的長期間を必要とする。また、胎盤梗塞にも比較的短時間に進行するアテローム変性が存在し、病理学的にも心筋梗塞との共通点が見出されている。

一方、予防効果の主役を演ずるアスピリンは、アラキドン酸代謝の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼをアセチル化することによりその活性を不可逆的に抑制する。その結果、 PGI_2 と TXA_2 の産生が同時に抑制されることになるが、アスピリンに対する感受性は血小板シクロゲナーゼの方が血管内皮細胞のそれよりも高く、核を持たない血小板では新しい細胞の出現まで TXA_2 の産生が停止することになる。ところが血管内皮細胞ではアスピリンに対する感受性が低く PGI_2 の産生が持続するから、低用量のアスピリンをうまく使い分ければ、善玉である PGI_2 の産生を抑制せずに悪玉である TXA_2 のみを阻害できることになる。

このように、成因に関する最近の知見、とくにアテローム変性とこのアスピリン効果に関する作業仮説の間にはなお埋めなければならない空白が存在するが、実際にわれわれの目にする素晴らしい効果からは、アスピリンが妊娠中毒症の成因の謎を解く鍵を握っていることはほぼ間違いないと考えている。

おわりに

市販の安価な、しかも mg 単位の大衆薬アスピリンが、一方では高齢化社会において心筋梗塞の予防を通して“Quality of Life”に寄与し、他方では小産小死時代の期待にこたえて健康な子づくりに役立ちつつある。この事実は、製薬学界のみならずわれわれ医師にとっても驚きを通り越してショックですらあったが、患者にとってはこれくらいありがたいことはない。このような雰囲気の中で、わが国でははじめ何となくこの事実に触れたがらない感触すらうかがえたが、国際的には最近の TIME 誌 (No. 50, Dec. 16, 1991) なども積極的に取上げており、今や大変なトピックになりつつあることを付記しておきたい。

《参考文献》

- 1) Moncada, S. & Vane, J.R.: Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood-vessel walls. *N.Engl. J. Med.* 300 : 1142, 1979.
- 2) Rushton, D.I.: Placenta as a reflection of maternal disease, In *pathology of the placenta*, edited by Perrin, E.V.D.K. Churchill Livingstone, 57, 1984.
- 3) Walsh, S.W.: Physiology of low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia. *Seminars in Perinatology*, 14 : 152, 1990.
- 4) Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group: Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. *N.Engl. J. Med.* 321 : 129, 1989.
- 5) 藤田富雄: 不育症に対する内科的治療. *大阪大学医学雑誌*, 41 : 555, 1989.