

クリニカル・カンファレンス

5. 妊娠中毒症の周産期管理

2) 治療

奈良県立医科大学
助教授
山崎 峰夫

座長：日本大学教授
山本 樹生

妊娠中毒症の原因治療は妊娠の中断でしかない。しかし、児の未熟性や子宮頸管未熟化の故に妊娠継続が望まれることは少なくない。そこで、母体臓器障害や合併症、あるいは胎児の低酸素症を回避するという条件を満たしながら適切な時期まで分娩の待期を図ることに意義がある。そのための病態緩和策として、安静、食事療法などの非薬物的療法と薬物療法が実施される。なお、本稿においては妊娠中毒症のうち高血圧を含む病型のみを対象として述べる。

妊娠中毒症妊婦管理を開始するに際しての留意事項

a. 鑑別診断

高血圧を呈する妊婦については、褐色細胞腫、ループス腎炎、大動脈炎症候群あるいは甲状腺機能亢進症などの二次性高血圧合併妊娠(二次性高血圧を基礎疾患とした混合型妊娠中毒症を含む)、あるいは本態性高血圧合併妊娠と純粋型妊娠中毒症との鑑別を要する。気づかれず放置された二次性高血圧合併妊娠は母体のリスクがきわめて高いため、各疾患に特徴的な徴候を充分認識したうえで診察にあたるべきである。

b. 管理施設の問題

高血圧+蛋白尿の病型はすべて、高血圧単独でも臓器障害を示唆する症状や検査所見を有するもの、あるいは胎児が non-reassuring pattern を呈するものは急激な病態の悪化に備えて、血圧の程度を問わず入院管理あるいは高次施設への転医を考慮する。

妊娠中毒症の食事療法

a. 脂肪酸の問題

著者らの検討では、重症妊娠中毒症患者の血中および赤血球膜それぞれの脂質における脂肪酸構成比は正常妊娠よりも飽和脂肪酸の割合が有意に高く、多価不飽和脂肪酸(PUFA)の割合は有意に低い。また、アラキドン酸(n-6系 PUFA)に対するエイコサペンタエン酸(n-3系 PUFA)の比率は有意に低い¹⁾²⁾。細胞膜構成脂質における PUFA 含量の

Management of Preeclampsia : Nonpharmacological and Pharmacological Treatment

Mineo YAMASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Nara

Key words : Preeclampsia · Magnesium sulphate · Salt restriction · Fatty acids · Antihypertensive therapy

減少は、例えば赤血球においては変形能の低下による物質交換能減弱をきたすなど細胞膜機能低下の原因となる。また、n-3系 PUFA/n-6系 PUFA の低下はプロスタサイクリン/トロンボキサン活性比低下から微小循環障害をきたす。したがって、妊娠中毒症妊婦における脂肪酸代謝動態は病態の悪化に関与する可能性があり、食事内容において適正な脂肪酸構成比の摂取を考慮することが望ましい。

b. 食塩の問題

本態性高血圧患者への食塩制限は降圧効果があるとされている³⁾。また、妊娠中毒症でも食塩制限が管理上有用であると前世紀初頭から提唱されていたが、その後、欧米ではこの考えに否定的な報告が多い⁴⁾。我が国での十分な成績はないため、著者らは軽度の食塩制限(1日7g)下で正常妊婦、軽症および重症妊娠中毒症妊婦を5日間入院管理したときの血圧、尿量、諸検査値の変動を観察した。その結果、重症型妊娠中毒症では降圧効果がなく、ヘマトクリットや血清尿酸値の上昇、腎機能低下など病態悪化を示唆する変化が高頻度に見られた。軽症型妊娠中毒症では降圧効果があるものの尿量減少が見られたことから必ずしも母体の病態生理の改善に結びつくとはいえなかった(水田裕久ら、未発表)。すなわち妊娠中毒症妊婦に対する食塩制限療法の意義はきわめて限定ものであると考えられる。

妊娠中毒症の薬物療法

a. 降圧薬療法の一般的考え方

高血圧が重症ではない妊娠中毒症妊婦に対する降圧薬療法は、高血圧の重症化を有意に抑制するものの、児周産期死亡、早産およびIUGRの発生率は低下しないとの成績があり⁵⁾、母体保護の観点でのみ有用であると考えられる。一方、児の未熟な時期(妊娠28~33週)の重症妊娠中毒症については、ステロイド投与後48時間で娩出させるという早期娩出の方針よりも、母児の状態が許す限り降圧薬療法により分娩を待期(妊娠34週まで)する方針のほうが児の罹患率が有意に低く、しかも母体の転帰には差がないという報告がある⁶⁾⁷⁾。

降圧療法の際の最重要点は、子宮胎盤血流維持のために急激な降圧を避けることで、一般的には平均血圧で20%減以内がよいとされている(実際の血圧値の例:180/120mmHg→145/95mmHg, または160/110mmHg→135/85mmHg)。なお、著者らの検討によれば、妊娠中毒症例における降圧薬治療開始12時間以内の血圧低下が平均血圧で20%以内であった22例と一回でも20%を超えた6例における胎児 non-reassuring パターンによる帝王切開の頻度は、それぞれ2例(9%)、1例(17%)であった。

b. 降圧薬使用の実際

i) 妊婦への投与の歴史が長く、長期予後も含めて児への悪影響がないとされているもの

- ・ヒドララジン(アプレゾリン®など): 血管拡張剤であるが、その機序の詳細は不明である。経口薬と静注製剤があり、特に後者は速やかな降圧を要するときの first choice と考えられる。しかし、長期使用により交感神経活動度が亢進して Na 貯留傾向の生じることがある。この場合は降圧効果が減弱するので他剤併用が必要である。使用量: 経口では60~120mg/日、点滴静注では20~80μg/分。
- ・メチルドーパ(アルドメット®): 脳幹部 α₂受容体に働き中枢性の交感神経抑制作用により降圧をきたす。効果発現には経口投与後最低6時間を要する。高血圧合併妊婦に対する妊娠初期からの降圧薬としても頻繁に用いられる。副作用としての肝障害に注意が必要。使用量: 250~750mg/日。

(表 1) 子癇予防・治療における硫酸マグネシウム使用の実際

商品名マグネゾール：	1A (20ml) 中硫酸マグネシウム ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) 2g を含有
初回投与量：	20ml を 3 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 中毒の際の拮抗薬：	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) Mg 中毒症状の初期症状は倦怠感、脱力感、腱反射消失であり、必ず低 Ca 血症を伴う 3) 降圧薬 (特に Ca 拮抗剤) と相乗効果を起こす可能性があり、過度の降圧に注意する 4) 全身麻酔の際に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 (拮抗薬投与を考慮) 5) 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 (注 1)

注 1 Mg の子癇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 と狭く、高い。したがって、血中濃度が高くなりすぎない限り、分娩遷延や産後出血増量の可能性は少ない。

ii) 妊婦に対する使用の歴史は浅いが、薬剤添付文書上妊婦への投与が禁止されていないもの (緊急の降圧が必要で i) の薬剤が無効なときに有用)

- ・ニカルジピン (ペルジピン®) 静注製剤：カルシウム拮抗薬で子宮収縮抑制作用を有するため、分娩中や産褥期の投与には注意が必要である。使用量：2～10μg/kg/分 で血圧をモニターしながら点滴静注。
- ・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拡張作用をきたす。比較的安全であるが、高頻度に頭痛をきたす。使用量：手術時の異常高血圧の緊急処置として、0.5～5μg/kg/分 で開始、5～15分ごとに 0.1～0.2μg/kg/分 ずつ増量する。維持量として 1～2μg/kg/分 を投与する。

iii) 内外の多くの文献により妊娠中毒症に対する有用性・安全性が支持されているが、我が国において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)

- ・メトプロロール (ロプレゾール・セロケン®)、アテノロール (テノーミン®)：心臓の交感神経 β_1 受容体を選択的に抑制する経口薬。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：(メトプロロール) 40～80mg/日、(テノーミン®) 50mg/日。
- ・ラベタロール (トランデート®)：交感神経 α, β 受容体拮抗薬。心拍への影響は小さいが末梢血管抵抗減少作用があり、心拍出量は増大するため、 β_1 拮抗薬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。しかし、IUGR との関連は否定できていない。日本では静注製剤は未発売。使用量：150mg/日。
- ・ニフェジピン (アダラート®)：ニカルジピン静注製剤と同様カルシウム拮抗薬であるが、胎仔アシドーシス・低酸素をきたす、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た。また、従来頻用されていた舌下投与は、予期し難い強い降圧と心悸亢進の可能性から現在は禁止されている。なお、降圧目的の使用では分娩遅延や産褥出血増強をきたすとの確証はない。使用量：1回 5～10mg, 3回/日。

c. 硫酸マグネシウム療法

子癇の治療・予防薬としての硫酸マグネシウムの意義はすでに大規模な比較対照試験に

よりほぼ確立している⁸⁾⁹⁾。Mg イオンの薬理作用としては、中枢神経抑制、神経筋接合部における神経伝達抑制、血管平滑筋弛緩、血管内皮細胞におけるプロスタサイクリン産生亢進、血小板活性化抑制などがあげられる。

著者らの検討によれば、妊娠中毒症妊婦においては正常妊婦に比べ、血中 Mg イオン濃度の低下、細胞内総 Mg および Mg イオン濃度の低下、尿中 Mg 排泄の亢進が認められる¹⁰⁾。つまり、妊娠中毒症母体においては Mg が相対的欠乏となっている可能性が示唆され、子癇治療における硫酸マグネシウムの特異的な有用性との関連が推察される。表 1 に硫酸マグネシウム使用の実際についてまとめる。

《参考文献》

- 1) 田中あゆみ, 森川 肇, 山崎峰夫, 他. 妊娠中毒症妊婦における血中脂質代謝異常と血管内皮細胞障害に関する研究. 日内分泌会誌 1996 ; 72 : 185—194
- 2) 西島光浩, 山崎峰夫, 田中あゆみ, 他. 妊娠中毒症における母児赤血球膜脂肪酸組成の変化と胎児発育. 日新生児会誌 1998 ; 34 : 565—575
- 3) Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CMT, et al. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure. A Meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1996 ; 275 : 1590—1597
- 4) 山崎峰夫. 妊娠中毒症と食塩. 産婦進歩 2000 ; 52 : 677—682
- 5) Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 1, 2003 ; Oxford : Update Software.
- 6) Sibai BM, Mercer BM, Schiff 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—822
- 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—1075
- 8) Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 1995 ; 333 : 201—205
- 9) No authors listed. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995 ; 345 : 1455—1463
- 10) 榎田充彦, 山崎峰夫, 阪本義晴, 他. 妊娠中毒症妊婦における細胞内 Mg イオン濃度の動態. 妊中誌 1999 ; 7 : 1—4