Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

日本妊娠中毒症学会雑誌　第8巻，119-125頁，2000年

妊娠重症高血圧への対応とその限界

Antihypertensive therapy for the severe preeclampsia with mainly use of magnesium sulfate, and its obstetrical and neonatal outcomes.

大阪市立総合医療センター 産科[1)]，愛賛会浜田病院 産婦人科[2)]，皇學館大學[3)]
中本 收[1)]，周藤 雄二[2)]，日高 敦夫[3)]，松尾 重樹[1)]，松本 雅彦[1)]
Osamu Nakamoto[1)], Yuji Sutoh[2)], Atsuo Hidaka[3)], Shigeki Matsuo[1)], Masahiko Matsumoto[1)]
The Department of Obstetrics, Osaka City General Hospital[1)], Osaka, Japan,
the Department of Obstetrics and Gynecology, Hamada Hospital[2)], Osaka, Japan,
and the Institute of Life Science, the Department of Social Welfare, Kogakukan University[3)], Mie, Japan

はじめに

妊娠中毒症でも最も母児への予後が不良とされるHP型重症妊娠中毒症に対し待機的治療策として降圧治療を行いその意義を検討した．即ちHP型重症妊娠中毒症に対しMgSO4持続点滴を主体とする待機的治療を行い，早発遅発別や収縮期および拡張期の高血圧細分類別，待機的治療の有無別と，産科的合併症の頻度や新生児合併症の発症率との関連をcase control studyによって検討した．また降圧治療経過における収縮期血圧，拡張期血圧の変化を降圧に伴うCTG上の胎児仮死徴候発症の有無別に検討し，妊娠重症高血圧に対する胎児にとっての至適降圧レベルを検討した．

これらの検討から純粋型HP重症妊娠中毒症の臨床管理としての待機的薬物治療における有効性，留意点を明らかにするとともに，胎児，母体における至適降圧レベルとその限界を解明しようとした．

対象および方法

1994年から2000年9月までに当院で管理した純粋型HP重症妊娠中毒症58例について検討した．純粋型HP重症妊娠中毒症は浮腫の有無を考慮しなかった．また妊娠前及び妊娠20週までに高血圧，蛋白尿を認めなかったと判断された症例で，定義上混合型に分類される分娩後42日以降の症状(高血圧，蛋白尿)の遺残があっても純粋型とした．分娩時，産褥時に発症したH,Pは考慮しなかった．そして，前回妊娠中毒症があっても，今回妊娠直前および妊娠20週未満で高血圧，蛋白尿を呈さなかった症例も純粋型とした．HP型症例は，32週を境界とした早発型(EO)，遅発型(LO)に分類するとともに，peak時の収縮期血圧，拡張期血圧について以下のように細分類を行った．拡張期血圧90-99mmHg;d-M群，100-110mmHg;d-A群，110-119mmHg;d-B群，120mmHg以上;d-C群，収縮期血圧s-M群;140-159mmHg s-A群;160-179mmHg，s-B群;180-210mmHg，s-C群;210mmHg以上の各categoryに分類した[1)]．

これらのHP型症例は，入院安静下，減塩食事(5-7g)下で，重症域の高血圧に対し収縮期血圧s-M(140-160mmHg)，拡張期血圧d-M領域(90-100mmHg)を目標とした降圧治療を少なくとも妊娠34週まで行った．治療が有効なときには妊娠34週以降も治療を継続したが，積極的な妊娠継続策はとらず適切な分娩様式を模索した．

治療薬の選択はMgSO4を第一選択として持続点滴を行った．開始時のbolus injectionは急激な血行動態の変化を避ける観点から行わず20g/dayからとし，母体腎機能や血圧重症度に応じ適宜使用量の増減(10-40g/day)を行った．MgSO4使用開始時，増量時は血中Mg濃度をmonitoringした．

治療に抵抗性の場合は，αβblocker(labetalol p.o.150mg/day)またはCa blocker(niphedipine long-acting tablet p.o. 10mg-30mg/day)を併用した．Labetalol，niphedipineの妊娠中の使用時には患者，家族の同意を得た．他院からの搬送例などで当初からCa blockerやhydralazineを使用している症例も存在している．子宮収縮(切迫早産)が存在していた場合は，子宮胎盤循環の改善の観点から子宮収縮抑制剤(ritodirneまたはisoxsuprineの持続点滴)も併用した．

待機的治療および降圧治療は母児の安全限界と判断されるまで行った．母児の安全限界は以下の徴候を認めた時とした．即ち，妊娠中毒症各徴候の増悪(高血圧については降圧治療治療抵抗性または治療後の再増悪で，s-C，d-C領域の極めて高度

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

表1 母体および胎児背景と入院治療期間. (Peak ProU daily:mg/day, 入院期間の単位:週, mean ± SD)

	EO			LO		
	dA	dB	dC	dA	dB	dC
	100-109mmHg	110-119mmHg	120- mmHg	100-109mmHg	110-119mmHg	120- mmHg
n	(6)	(14)	(6)	(3)	(12)	(16)
分娩時母体年齢	30.7±5.4	30.3±4.7	27.5±2.4	30±2.8	28±3.2	32.9±4.3
初産の比率	2 33.3%	6 42.9%	3 50.0%	1 33.3%	7 58.3%	9 56.3%
Peak sBP	171.3±6.3	180.2±11.2	184.7±14	170±8.2	186±15.9	189.7±15.1
Peak dBP	102.5±3.5	111.6±2.4	126.7±9.4	102±2.8	111.7±2.2	125.6±7.3
Peak ProU daily	6825.9±2274.9	4870.9±3556.3	6092.8±2941.9	4985.3±1937.9	4665.5±3103.3	4719.4±2933
Kaup指数	22.7±2	21.6±2.6	23.5±5.3	19.8±0.9	22.3±3.6	21.1±2.8
dBP>90mmHg発症から分娩までの期間	5.19±2.60	2.58±2.03	3.02±2.86	0.76±0.07	1.43±1.25	1.82±2.26
入院管理から分娩までの期間	3.57±1.54	1.48±1.28	1.00±1.35	0.81±0.13	0.92±0.63	0.67±0.59
降圧治療から分娩までの期間	2.39±1.99	1.26±1.18	1.07±1.61	0.43±0.00	0.62±0.65	0.61±0.59
帝王切開率	80.0%	100.0%	100.0%	30.0%	60.0%	90.0%
在胎週数	32.3±2.7	30.9±2.7	29±2.2	37.5±2.1	36.9±1.3	36.4±1.8
生下時体重	1082.3±350.7	1124.9±419.1	769.2±295.7	1996±375.3	2252.4±550.2	1982.9±463
児発育度	-2.432±0.588	-1.604±0.692	-2.08±0.87	-1.976±0.553	-0.967±1.25	-1.389±0.737
APGAR 1'	6.5±1.7	4.7±2.7	2.7±1.5	6.7±0.9	7.3±2.2	6.9±2.2
APGAR 5'	8.3±0.9	7.1±1.7	5.5±2.4	9±0	8.5±0.9	8.3±1.4
胎児仮死発症率	3 50%	8 57%	5 83% p=0.2353	2 67%	1 8%	6 38% p=0.0775

な重症高血圧の持続とした．蛋白尿については1日尿中蛋白量6g以上を継続して認めるときは警戒領域とし，連日の1日尿中蛋白量を計測し，進行性の増加または10g/day以上を継続して認める時とした．)，腎機能の増悪，凝固線溶系の増悪，HELLP症候群の発症，心肺機能の異常，胎児仮死徴候，児発育の停止のいずれかであり，これらの安全限界点を認めたときには妊娠終結策をとった．分娩様式は安全限界まで妊娠を継続しているため原則として34週未満を帝王切開，34週以降は経膣分娩トライアルとしたが，妊娠34週以降も病態の重症化の程度によって帝王切開を選択した．

以上の管理基準に基づいて，待機的治療策の期間と産科的合併症の発症との関連，待機的治療を行った症例の新生児予後と妊娠中毒症重症度と早産因子との関連，胎児仮死徴候と新生児予後との関連をcase control studyによってodds比を求め検討した．

さらに降圧治療に伴い胎児仮死徴候を示した群と示さなかった群の血圧変化を検討し胎児にとっての至適降圧レベルを検討した．一方，母体にとっての至適降圧レベルを高血圧性脳症を呈した高血圧緊急症症例から考察した．

結果

1．HP型症例の早発度および血圧重症度からみた細分類における産科的臨床背景の特性．

母体の産科的臨床背景のうち母体年齢，初産比率，Kaup指数に差を認めなかった．一方胎児背景からは，早発型で在胎週数の有意な低下，児発育度の低下，APGAR scoreの低下，胎児仮死発症の増加がみられ，HP型の母体合併症，新生児予後を検討する上で早発度分類の必要性が認められた(表1).

2．待機的治療の期間．

病態の発症から分娩まで，入院治療開始から分娩まで，薬物治療開始から分娩までの各期間を早発度別，拡張期血圧重症度別に検討したところ，EO群での入院期間，薬物療法期間は血圧重症度の重症化に伴い短縮したが平均で7-14日の妊娠延長であった(表1).

3．待機的治療策における各産科的合併症発症odds比．

48時間以上の待機策を行い得た37症例と48時間未満で妊娠終結に至った17症例にわけ産科的母体合併症として，肝機能異常，血小板減少，HELLP症候群，子癇，肺水腫腹水，漿液性網膜剥離の発症を中心とした網膜病変，胎盤早期剥離の各要因が待機策に伴って発症したと関連付けられるかを検討した．

その結果肺水腫腹水の発症がp=0.09，odds比8.05，網膜病変の発症がp=0.15，odds比6.60と有意差はないが待機策との高い関連性を認めた．その他の合併症発症は待機策との関連を認めなかった(表2).

次にこれら待機策症例が，EO,LO別の拡張期血圧重症化に伴い各産科的合併症発症と関連しているかを検討した．

待機的治療策にもかかわらず発症した肺水腫腹水病変，網膜病変の発症は特にEO症例で拡張期血圧の重症化を背景としていることが示された．また子癇発作もEO型拡張期血圧の重症化と関連していた(表3).

さらに血圧重症度との関連を検討したが収縮期血圧の重症化に比べ拡張期血圧の重症化に比しそのodds比は低かった(表3).

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

表2 待機的治療の有無(48時間を基準)からみた産科的母体合併症発症との関連.

OR:odds ratio, 95%CI:95%信頼区間

	待機的治療		待機的治療無し		OR	95%CI	p=
肝機能低下	2	5%	0	0%	2.75	0.1253-60.177	0.5435
血小板減少	1	3%	0	0%	1.60	0.06225-41.264	1.0000
HELLP症候群	2	5%	3	16%	0.30	0.04628-2.007	0.3237
子癇	3	8%	2	11%	0.75	0.1142-4.925	1.0000
肺水腫,腹水	6	16%	0	0%	8.05	0.4288-151.03	0.0857
網膜病変	5	14%	0	0%	6.60	0.3455-126.06	0.1547
胎盤早期剥離	1	3%	2	11%	0.24	0.01998-2.790	0.2632
産科的合併症	15	41%	7	37%	1.17	0.3737-3.656	1.0000
PP1.5-3M ProU(+)	14	48%	3	25%	2.80	0.6271-12.502	0.2964
PP3-6M ProU(+)	6	33%	4	44%	0.63	0.1212-3.223	0.6831

表3 48時間以上の待機的治療を行った症例のEO, LO別血圧重症度と産科的母体合併症発症との関連.

待機策による治療を行ったときの発症		120mmHg以上		119mmHg以下		OR	95%CI	p=	収縮期血圧180mmHg以上でのOR
治療後の肝機能障害	EO	0	0%	1	7%	1.38	0.04574-41.697	1.0000	6.82
	LO	0	0%	1	11%	0.30	0.01065-8.354	1.0000	0.15
治療後の血小板減少	EO	0	0%	1	7%	1.38	0.04574-41.697	1.0000	0.59
	LO	0	0%	0	0%	-	-	-	-
治療後のHELLP症候群	EO	0	0%	1	7%	1.38	0.04574-41.697	1.0000	0.59
	LO	1	11%	0	0%	3.35	0.1197-93.912	1.0000	1.70
治療後の子癇発症	EO	1	33%	0	0%	18.60	0.5793-597.17	0.1667	6.82
	LO	0	0%	2	22%	0.16	0.006537-3.814	0.4706	3.10
治療後の肺水腫,腹水	EO	3	100%	0	0%	217.00	3.636-12950	0.0012	25.00
	LO	1	11%	2	22%	0.44	0.03228-5.930	1.0000	4.79
治療後の網膜病変	EO	2	67%	1	7%	28.00	1.207-649.31	0.0564	5.50
	LO	1	11%	1	11%	1.00	0.05283-18.929	1.5294	3.10
治療後の胎盤早期剥離	EO	0	0%	1	7%	1.38	0.04574-41.697	1.0000	0.59
	LO	0	0%	0	0%	-	-	-	-
治療後の産科的合併症発症	EO	3	100%	4	27%	17.89	0.7605-420.82	0.0429	6.00
	LO	3	33%	5	56%	0.40	0.05918-2.703	0.6372	7.00
PP1.5-3M ProU(+)	EO	1	33%	6	43%	0.67	0.04834-9.195	1.0000	1.17
	LO	4	31%	5	50%	0.44	0.08036-2.458	0.4173	5.14
PP3-6M ProU(+)	EO	1	33%	3	43%	0.67	0.03936-11.293	1.0000	1.00
	LO	4	50%	2	25%	3.00	0.3610-24.932	0.6084	9.00
PP6-9M ProU(+)	EO	0	0%	1	14%	1.44	0.03713-56.186	1.0000	3.86
	LO	0	0%	2	40%	0.11	0.003958-2.930	0.1818	2.69

4.HP型重症妊娠中毒症における新生児合併症.

HP型症例のCP, MR発症の有無と, 妊娠中毒症発症の早発化, peak時の血圧, 蛋白量, 分娩週数, 児発育度, 血圧蛋白尿の持続期間との関連を検討した(表4).

その結果,CP発症例での妊娠32週未満の分娩がp=0.08,odds比14.2と高い関連性が認められた. 早発化も比較的高い関連性が示唆されたが, 血圧の重症化, 蛋白尿の重症化, またそれぞれの持続期間との関連は乏しかった.

PVL,PVE,脳内出血性病変, 心肥大, 新生児死亡の各要因についての関連性についても妊娠中毒症病態としての血圧蛋白尿の重症化よりも早発化と分娩週数が早いことと関連性が強く認められた.

5.降圧治療に伴う胎児仮死徴候発症症例と新生児合併症のodds比.

母体降圧薬物治療に伴う母体血圧の下降や, 薬剤使用に伴う胎児仮死徴候(一過性遅発性徐脈, 胎児除脈の発症)の発症と新生児合併症について検討した.収縮期血圧の130 mm Hg以下の低下所見(odds比4.0, p=0.13)や, 胎児仮死徴候の発症(odds比3.5, p=0.16)が新生児心肥大と関連していた.

新生児死亡との関連でも同様のことが言えたが,さらにMgSO4の使用に伴う胎児仮死徴候(FD)との強い関連が認められた.しかし単独使用では新生児死亡が見られず他剤との併用例であった(表5).

降圧薬剤の複数併用と新生児死亡との関連について検討するとp=0.07, odds比14.60と高い関連性を認めた(表5).

一方PVLや脳内出血,CP,MRの発症とは降圧治療の変化との関連は乏しかった.

6.降圧治療に伴うCTG上の胎児仮死徴候の発症

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

表4 HP型重症妊娠中毒症の早発化，重症化，娩出時期，児発育度，病態の持続期間と新生児のCP，MR発症との関連.

	CP					MR				
	(+)	(−)	OR	95%CI	p=	(+)	(−)	OR	95%CI	p=
sEO	10%	0%	7.051	0.3202-155.29	0.1862	10%	4%	2.737	0.2308-32.450	0.5738
dEO	11%	0%	8.429	0.3819-186.01	0.1516	11%	3%	3.294	0.2771-39.162	0.554
pEO	9%	0%	5.93	0.2696-130.44	0.2243	9%	4%	2.286	0.1931-27.063	0.6011
Peak sBP >210mmHg	0%	5%	1.545	0.06528-36.587	1	20%	5%	5.25	0.3857-71.467	0.2812
Peak sBP >180mmHg	3%	6%	0.5667	0.03325-9.657	1	6%	6%	1.172	0.09871-13.925	1
Peak dBP >120mmHg	0%	7%	0.2923	0.01328-6.432	0.5153	5%	7%	0.7778	0.6559-9.223	1
Pakd dBP >110mmHg	3%	11%	0.2051	0.01157-3.636	0.3367	5%	11%	0.45	0.03666-5.524	0.4805
ProU >10g/day	0%	5%	2.257	0.08947-56.941	1	33%	5%	9.75	0.5987-158.77	0.1951
ProU >8g/day	13%	3%	4.5	0.2535-79.879	0.3565	25%	3%	11.667	0.9087-149.79	0.0803
ProU >6g/day	11%	0%	8.03	0.3622-178.03	0.1617	17%	0%	11.968	0.5785-247.57	0.0616
ProU >4g/day	8%	0%	3.776	0.1707-83.521	0.5053	0%	12%	0.1815	0.008804-3.741	0.2579
分娩週数 <26週	−	4%	−			−	6%	−		
分娩週数 <28週	50%	2%	46	1.523-1389.3	0.0808	50%	4%	22.5	1.000-506.24	0.1199
分娩週数 <32週	14%	0%	14.2	06366-316.73	0.0774	14%	3%	5.667	0.4700-68.323	0.1926
分娩週数 <34週	11%	0%	8.514	0.3870-187.28	0.149	11%	3%	3.75	0.3151-44.626	0.5457
Fetal grwoth rate<-2.0SD	13%	0%	12.778	0.5747-284.11	0.0893	13%	3%	5.077	0.4229-60.952	0.2185
Fetal grwoth rate<-1.5SD	8%	0%	5.667	0.2579-124.49	0.2347	8%	4%	2.182	0.1846-25.789	0.6092
	−	−				−	−			
sBP>140mmHg暴露 >14日	5%	4%	1.5	0.08799-25.570	1	11%	4%	3.176	0.2669-37.802	0.5571
sBP>140mmHg曝露 >28日	17%	2%	8	0.4296-148.97	0.2414	17%	5%	3.9	0.2969-51.228	0.3426
dBP>90mmHg 曝露 >14日	0%	6%	0.4345	0.01957-9.646	1	0%	10%	0.3005	0.01453-6.214	0.5441
dBP>90mmHg曝露 >28日	0%	5%	1.473	0.06216-34.890	1	0%	7%	1.026	0.04644-22.668	1
ProU >(+)曝露 >14日	4%	5%	0.8	0.04701-13.613	1	4%	10%	0.38	0.03201-4.511	0.5791
ProU >(+)曝露 >28日	9%	3%	3.5	0.2004-61.129	0.4172	9%	6%	1.7	0.1392-20.762	0.5597

OR:odds ratio, 95%CI:95% confidence intervals

表5 HP型重症妊娠中毒症の早発化，重症化，娩出週数，および降圧治療に伴う血圧変化，降圧薬剤の併用と新生児死亡との関連.

新生児死亡に関連した要因

	新生児死亡(+)		新生児死亡(−)		OR	95%CI	p=
sEO	3	11.1%	0	0.0%	8.714	0.4290-177.01	1.000
dEO	3	12.0%	0	0.0%	10.111	0.4973-205.60	0.079
ProU EO	3	10.3%	0	0.0%	7.528	0.3708-152.85	0.237
Peak sBP >210mmHg	0	0.0%	3	5.8%	1.286	0.05838-28.316	1.000
Peak sBP >180mmHg	1	2.9%	2	9.1%	0.294	0.02503-3.456	0.553
Peak dBP >120mmHg	2	9.5%	1	2.8%	3.684	0.3131-43.347	0.548
Peak dBP >110mmHg	3	6.4%	0	0.0%	1.652	0.07907-34.504	1.000
ProU >10g/day	0	0.0%	2	4.2%	2.657	0.1056-66.880	1.000
ProU >8g/day	0	0.0%	2	4.7%	0.977	0.04288-22.236	1.000
ProU >6/day	0	0.0%	2	6.3%	0.313	0.01424-6.874	0.523
分娩週数 <26週	2	3.9%	0	−	−		
分娩週数 <28週	1	33.3%	1	2.1%	23.500	1.045-528.43	0.115
分娩週数 <28週	2	15.4%	0	0.0%	16.739	0.7483-374.46	0.061
acute decrease sBP<130mmHg	1	9.1%	0	0.0%	10.714	0.4057-282.97	0.229
acute decrease sBP<140mmHg	1	5.6%	0	0.0%	5.229	0.2017-135.51	0.375
acute decrease dBP<80mmHg	1	9.1%	0	0.0%	10.714	0.4057-282.97	0.229
acute decrease dBP<85mmHg	1	5.6%	0	0.0%	5.229	0.2017-135.51	0.375
	1	8.3%	0	0.0%	9.261	0.3521-243.61	0.255
drug use acute decrease to FD							
MgSO4使用とFD併発	2	20.0%	0	0.0%	17.353	0.7575-397.54	0.061
Ca blocker使用とFD併発	0	0.0%	0	0.0%	−		
MgSO4を含む併用治療とFD併発	2	28.6%	0	0.0%	5.909	0.2308-151.27	0.462
MgSO4単独治療とFD併発	0	0.0%	0	0.0%	−		
降圧薬剤の併用	2	100.0%	12	25.0%	14.600	0.6549-325.49	0.074

と血圧変動.

降圧に伴うCTG上胎児仮死徴候の発症の有無にわけ，降圧治療を行ったときの血圧変動を検討した．収縮期血圧では，血圧の重症度にかかわらず，胎児仮死発症例は140 mm Hg以下を示したが胎児仮死徴候費発症例は平均で140mmHg，sA categoryを示し，安全率を見込んだ+1.5SD値はsA群155mmHg，sBC群で160 mm HgとsB categoryを示した．また，Day2以降の中長期的な血圧管理はほぼsA categoryで管理し得た(図1上段).

拡張期血圧では胎児仮死徴候発症例は90 mm Hg以下を示した．胎児仮死徴候非発症例の平均は110-120 mm Hgを示したdB群，120mmHg以上を

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

表6 待機策をとったHP型重症妊娠中毒症の妊娠終結理由と蛋白尿の重症化例との関連.

待機策をとった時	>=6g/day	<6g/day	OR	95%CI	p=
高血圧の増悪	9 56%	3 16%	6.8570	1.412-33.302	0.0298
蛋白尿の増悪 蛋白尿の増悪:>2g/w	8 50%	3 16%	5.3330	1.103-25.777	0.0652
腎機能の増悪	1 6%	3 16%	0.3556	0.03321-3.807	0.6081
CTG上の異常	3 19%	4 21%	0.8654	0.1627-4.604	1.0000
PD上の異常	3 17%	2 10%	1.8000	0.2648-12.233	0.6525

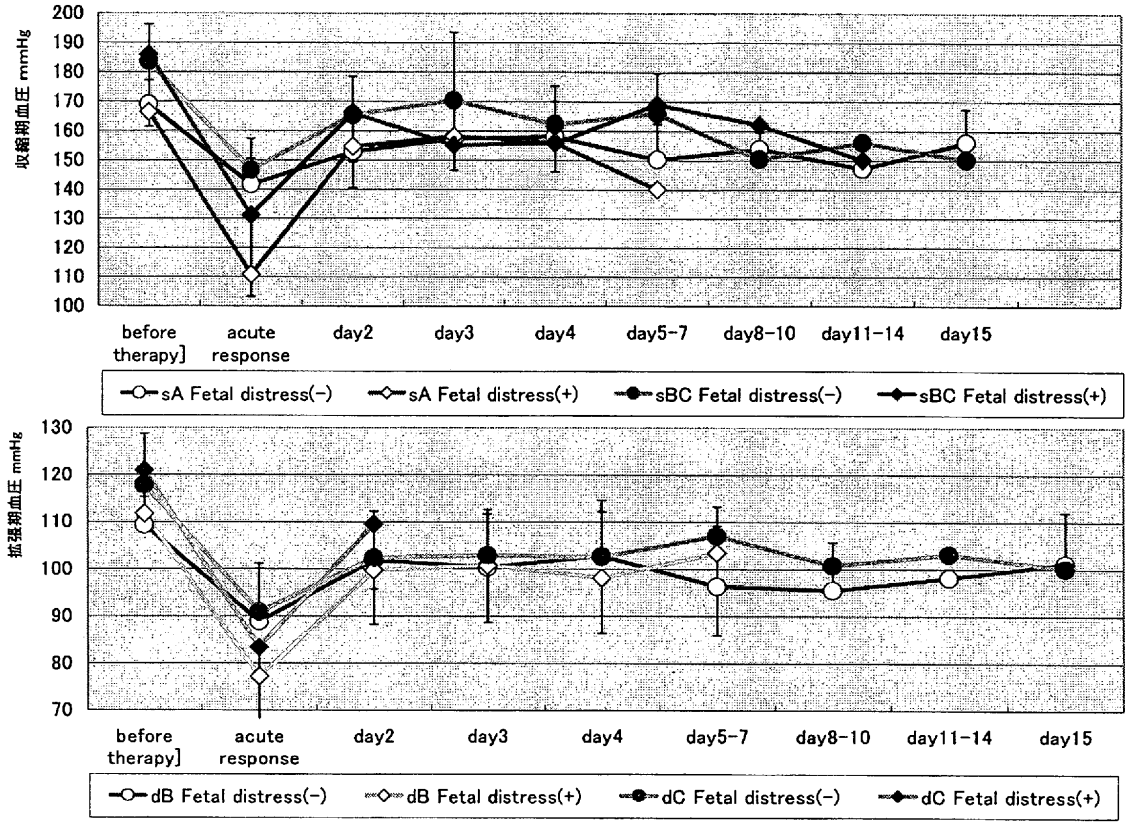

図1 HP型重症妊娠中毒症の降圧薬物治療時の収縮期血圧(上段), 拡張期血圧(下段)の変化. 降圧薬物治療に伴うCTG上の胎児仮死徴候の有無と血圧重症度別から見た比較.

示したdC群ともに90mmHgを示した. 安全率を見込んだ+1.5 SD値はいずれも106mmHgとdA categoryであった. Day2以降の中長期的な血圧管理はdB群ではdA categoryに管理し得たが,より重症なdC群ではdB category程度しか管理し得なかった(図1下段).

MgSO4単独使用においても良好な収縮期, 拡張期血圧の降圧特性を示した.しかし210mmHg以上を示したsC群の降圧効果に限界が見られた.

7.急性の重症高血圧発症時(高血圧緊急症発症時)での至適降圧レベル.

HP型重症妊娠中毒症で高血圧緊急症を呈した症例を提示する.症例は妊娠32週で突然で重症妊娠中毒症を発症した.搬送時血圧は208/145mmHgを示し, 高度の頭痛と, 軽度の失見当, そして光覚も含めた完全な視力の喪失を認めた.迅速で調節性の高い降圧剤としてnicardipineを使用し母体の降圧を図るとともに帝王切開の準備を行った.

Nicardipine持続点滴投与によって重症高血圧は125/70 mmHgにまで降圧が見られたが, 視力の回復, 頭痛の改善は見られなかった.

術後も積極的な降圧を行い,病態発症後約30時間, 術後の血圧100-110/50-60mmHgの降圧管理後約12時間で視力の回復が可能となった.

その後過度な降圧が見られたためnicardipineを中止したところ約12時間で再び血圧が上昇,収縮期血圧140-150mmHg, 拡張期血圧が90-100

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

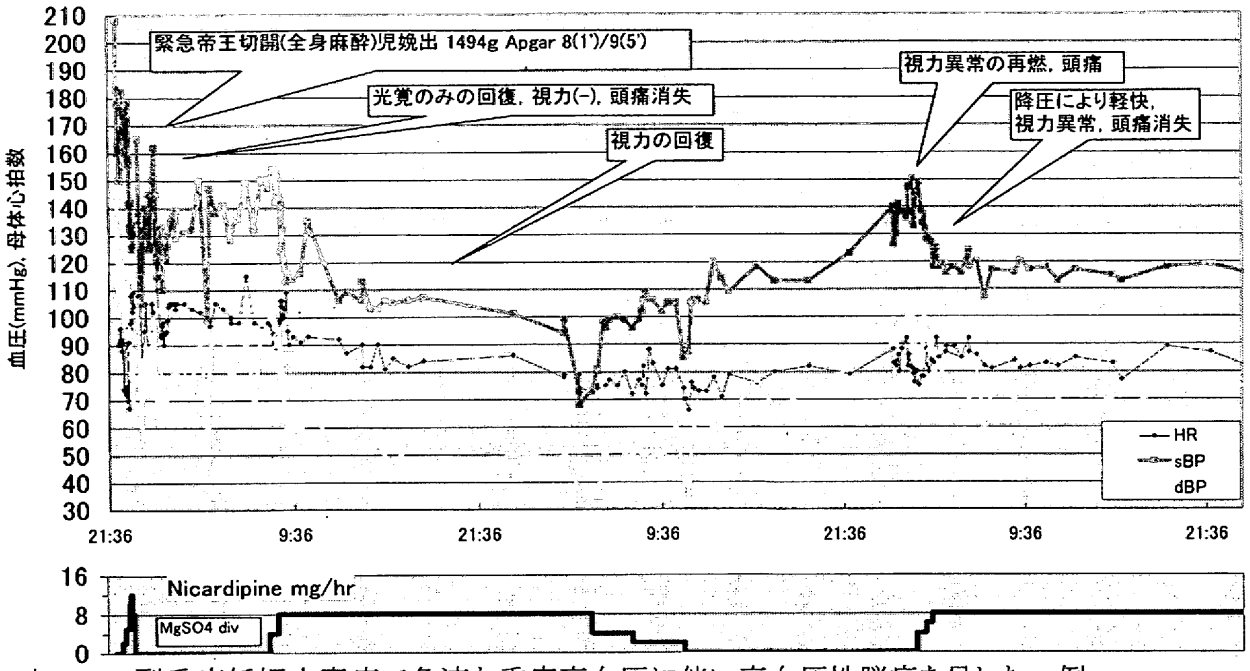

表 2 HP 型重症妊娠中毒症で急速な重症高血圧に伴い高血圧性脳症を呈した一例.

30 才 初産，家族歴なし，既往歴なし．31 週 105/71 尿蛋白(-)，32 週 4 日 131/63 尿蛋白(4+)，
妊娠 32 週 6 日早朝より頭痛，嘔吐，下腹部痛，午後になり視力喪失，意識混濁．21 時になり前医受診後当科に搬送．
入院時血圧 208/145，再検後 183/108 完全な視力喪失(光覚なし)，頭痛，軽度の失見当識．
CT にて脳内出血性病変なく，眼底の網膜剥離所見なし．CTG 所見は陣痛様子宮収縮と variable decelerations.

mm Hg を示すに至り再び視力の欠損が見られるようになった．降圧を再開血圧 110/70mmHg まで降圧したところ速やかな視力の回復が見られた(図 2).

8．蛋白尿から見た待機的治療の限界．

2g/w 以上の増加率を基準にして蛋白尿の増悪と規定すると，蛋白量が6g / day以上の例の重症蛋白尿を呈した症例は 6g/day 未満であった症例に比し，p=0.07, odds 比 5.33 と高い危険度で蛋白尿の増悪を示すことが示され妊娠終結策を余儀なくされる要因となっている(表 6).

考察

純粋型 HP 型重症妊娠中毒症 58 症例について待機策と降圧薬物療法を行う管理方針に基づいて検討した．重症妊娠中毒病態の待機策を否定する見解も見られる一方，積極的待機，降圧治療を図る方策もある．著者らは，HP 型重症妊娠中毒症例においても妊婦重症高血圧に対し待機的降圧治療策をとってきた．しかしながら，第一選択約として hydralazine や Ca blocker などの強力な降圧治療薬の選択はあえて避けた．降圧剤の使用によっては予期しない降圧を示す症例があり，むしろ緩徐な平滑筋弛緩作用を有する MgSO4 の持続点滴を用いた．

一般的には MgSO4 は鎮痙薬として子癇発作治療薬として分類されており，降圧剤としての位置付けは乏しい．しかしながら今回の検討からも極めて重症の収縮期血圧に対する有効性は乏しいもの中等度の妊娠高血圧の治療効果が認められた．

MgSO4 の使用の積極的選択の他の理由としては子癇発作の予防効果も期待できるとともに，子宮筋の弛緩作用も有していることから妊娠中毒症例の多くに見られる子宮収縮の増加や切迫早産徴候に対する治療といった側面も有している．さらには子宮筋の弛緩によって子宮胎盤循環の改善作用も見込める効果も期待できる．

Mg イオンは胎児にも移行し[2]，新生児高マグネシウム血症による筋力の低下などの副作用が危惧されるが，その一方脳の保護作用[3]や肺血管の拡張作用[4]も示唆されており特に EO 型で早期に娩出に至った児への有効性が示唆される．

そして，著者らのこうした管理基準では HP 型重症妊娠中毒症の薬物治療期間は EO 型で7－14日であった(表 1).LO 型ではむしろ治療期間は短縮したが，児の成熟が十分見込める妊娠 34 週以降の積極的な妊娠継続を行わなかったためであると考えられる．

NII-Electronic Library Service

Japan Society for the Study of TOXEMIA OF PREGNANCY

待機的治療の選択，薬物治療の選択などに対してrandomized, double blind prospective studyは行っていないため，本研究ではHP型重症妊娠中毒症を単独の疾患群と捉え，病態の重症度に基づいた分類を行いcase control studyによる検討を行った．

その結果，HP型重症妊娠中毒症における新生児の合併症についてCPやMR，PVL,PVE,脳内出血，新生児の心肥大，新生児死亡は，高血圧や蛋白尿の重症度，曝露期間に関連を認めず，妊娠中毒症発症の早発化と早産(32週未満)因子に認められた(表4).

また，妊娠中の産科的合併症は，待機策によって浮腫性病態関連すると考えられる合併症，すなわち子癇，肺水腫，腹水，網膜病変(漿液性網膜剥離)の発症要因が高まる傾向を認めた(表2).

EO型ではこのような合併症は，特に拡張期血圧の重症化と関連していた(表3).

以上の結果は，特にHP型重症妊娠中毒症のEO型でも，母児の予後を改善させる目的で待機的降圧治療の意義を証明するものであるが，母体管理においても待機的治療策をとるときの留意点として浮腫性病変の発症に注意することが示された．

さらに，新生児死亡症例や，新生児心肥大徴候を認める症例は，降圧治療経過中に収縮期血圧が130mmHg以下に至った症例や胎児仮死徴候の発症と関連していた．また新生児死亡例が降圧剤の複数併用との関連が強く認められ，降圧治療において収縮期血圧の過度な下降や薬剤併用が新生児予後に危険因子となることが示唆された(表5).

そこで降圧剤投与に伴いCTG上で胎児仮死徴候を示した症例と示さなかった症例の血圧下降を血圧重症度別に検討したところ，降圧治療は収縮期血圧が140mmHgまで，拡張期血圧が90mmHgまでにとどめる必要性が認められた.また＋1.5 SDを安全率として見込んだ降圧治療開始時の初期降圧目標は140-160/100-110 mmHgが適当と考えられた(図1).

一方，視力の欠損を呈し高血圧性脳症に至った重症妊娠中毒症例の一例から，母体の至適降圧レベルが胎児胎盤循環からみた降圧限界よりもさらに下方に存在していることが示された(図2). 子癇，高血圧性脳症といった特殊な病態では少なくとも拡張期血圧を90mmHg以下に管理する必要性がある．このことは胎児胎盤循環から見た至適降圧レベルと，母体から見た至適降圧レベルに差異があることを示すもので降圧治療の限界，妊娠中毒症治療の限界が認められる．

さらにpeak時に6g/day以上を示した蛋白尿の重症化した症例では待機的治療にもかかわらず蛋白尿の増加がみられやすく，HP型の重症妊娠中毒症管理の限界が重症蛋白尿の増悪にも存在している．

まとめ

HP型重症妊娠中毒症においてMgSO4持続点滴を基本とした待機的治療策をとって管理した．

待機的治療策によって肺水腫，腹水，網膜病変などの浮腫性病変に留意する必要があるが，胎盤早期剥離やHELLP症候群など重篤な産科的合併症と待機的治療策との関連は乏しかった．

また新生児予後も早産因子が新生児合併症と関連しており，妊娠中毒症の重症化との関連は乏しかった．収縮期血圧の低下や薬剤の併用は新生児の予後悪化と関連する可能性が示唆され，胎児仮死徴候発症予防のための初期降圧治療目標として140-160 mm Hg/100-110mmHg，即ち著者らの高血圧重症度分類でsA,dA categoryが適切と考えられた．そして血圧管理指標との観点からも妊婦重症高血圧の再分類の意義が認められる．

一方，母体で高血圧性脳症を呈した急性の高血圧緊急症病態では，拡張期血圧90mmHg以下のより積極的な降圧が求められ，胎児と母体での至適降圧レベルに差異が存在することが示され，重症妊娠中毒症管理における待機的降圧治療策の限界点も示された．

文献

1)中本 收，周藤 雄二，三橋 玉枝，津田 浩史，康 文豪，川端 政實，松尾 重樹，李 東満，山本 久美夫，松本 雅彦，日高 敦夫：高血圧型妊娠中毒症の再分類による病態論的検討．日本妊娠中毒症学会雑誌 4:39-44,1996

2)中本 收，日高 敦夫，周藤 雄二，前田 恭子，中村 博昭，川端 政實，松尾 重樹，松本 雅彦：妊娠中毒症HP型の高血圧重症度からみたターミネーション．日本妊娠中毒症学会雑誌 6:63-69, 1998

3)Rouse DJ, Hauth JC, Nelson KG, Goldenberg RL:The feasibility of a randomized clinical perinatal trial: maternal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol. Sep;175(3 Pt 1): 701-5, 1996

4)Tolsa JF, Cotting J, Sekarski N, Payot M, Micheli JL, Calame A: Magnesium sulphate as an alternative and safe treatment for severe persistent pulmonary hypertension of the newborn.Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.May;72(3):F184-7, 1995

NII-Electronic Library Service