

子癇の薬物療法

1) 周産期に痙攣発作を起こした19症例の検討

- 子癇, 脳出血, 非発作重症妊娠中毒症の比較 -

2) 重症妊娠中毒症例の眼動脈, 脳内酸素飽和度に対するNO放出剤の影響

Management of eclampsia

1. Clinical course of preeclampsia, eclampsia, and intracranial hemorrhage
2. Effects of an NO donor on the ophthalmic arterial blood flow and O₂ saturation in the brain of preeclamptic patients

岡山大学医学部 産科婦人科
中塚幹也 高田雅代 工藤尚文

Department of Obstetrics and Gynecology, Okayama University Medical School
Mikiya NAKATSUKA, Masayo TAKATA, Takafumi KUDO.

緒言

周産期の痙攣発作には, 子癇を含め, 脳出血, 脳梗塞, 脳腫瘍などがある。このうち脳出血は, 脳動脈瘤, 脳動静脈奇形, 脳腫瘍などに伴い偶発合併症の性格が濃いのに対して, 子癇発作は妊娠中毒症により発生した痙攣発作であることから, 産科的な管理が重要となる。子癇の発生は非常に稀であるが, 母児の予後に関わり予測や適切な対処が必要である。子癇は痙攣発作の発生した時期により, 妊娠子癇, 分娩子癇, 産褥子癇に分類される。今回, 私達は, それぞれの治療法を中心に特徴, 経過を検討した。

また, 眼動脈は脳血流を反映するとされるが, 子癇発作の予備群と考えられる重症妊娠中毒症で眼動脈血流の変化をパルス・ドップラーにより評価し, 降圧剤であるNO(Nitric Oxide)放出剤による影響を検討した。

< 研究 1 > 周産期に痙攣発作を起こした19症例の検討 — 子癇, 脳出血, 非発作重症妊娠中毒症の比較 —

対象・方法

過去10年間に当科で経験した周産期に痙攣発作を起こした19症例を, 子癇群(n=16)[妊娠子癇群(n=6), 分娩子癇群(n=4), 産褥子癇群(n=6)]と脳出血群(n=3)に分類し, また, 重症中毒症群(n=19)とともに検討した(表1)。血圧は各群とも重症高血圧であり有意差はなかった(表2)。

表1. 患者背景

	子癇群	脳出血群	重症中毒症群
年齢(歳)	28.7±4.4	32.0±6.6	28.8±4.4
身長(cm)	157.0±5.6	155	154.4±5.8
非妊時体重	52.7±20.9	54.7±10.2	55.5±11.2
非妊時BMI	21.7±7.9	17.9	23.3±4.6
分娩時体重	62.1±14.2	64.7±5.9	65.3±12.1
分娩時BMI	25.2±5.0	24.1	27.3±4.9
初産の率	68.8%	66.7%	52.6%

表2. 血圧(最高値)

	収縮期血圧	拡張期血圧	脈圧
子癇群	176±23	110±21	65±17
妊娠子癇群	174±30	109±22	65±19
分娩子癇群	170±12	113±5	57±9
産褥子癇群	182±24	109±29	72±20
脳出血群	177±31	110±10	67±21
重症中毒症群	180±24	110±14	70±16

表3. 妊娠中毒症発症時期と発作・分娩時期

	中毒症発症	痙攣発作	分娩(w)
子癇群	32.8±5.2	35.5±4.2	35.8±3.9
妊娠子癇群	31.8±3.7	34.2±3.4	34.7±2.7
分娩子癇群	38.8±3.2 ^a	41.0±1.4	41.0±1.4 ^a
産褥子癇群	29.2±3.8	33.0±1.9	32.8±1.9
脳出血群	36.7±4.0 ^b	37.0±4.4	37.7±3.2
重症中毒症群	29.4±6.8		33.8±3.5

重症妊娠中毒症群に比較して a:p<0.01, b:p<0.1

年齢, 身長, 非妊時体重, 非妊時BMI, 分娩時体重, 分娩時BMI, 初産の率について各群に有意差はなかった(表3)。これらの症例の予後, 臨床経過, 治療法について検討した。

研究成績

母体の重症度の指標としてICUへの収容率を見ると、子癇群全体では81.3%で、妊娠子癇群100%、分娩子癇群100%、産褥子癇群50%であった。また、脳出血群も100%(全て死亡)であったのに対し、重症中毒症群では15.8%であった。

子癇群のうちでも妊娠子癇では、重症妊娠中毒症群と同様に、IUGR発生が半数に見られ、また、痙攣発作後には胎児仮死が全例(うち1例は胎児死亡)に見られた(表4)。また、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群の発生率は、重症妊娠中毒症群と比較して高く、DICの発生率も高かった(表5)。また、産褥子癇でも妊娠中毒症は重症の率が高く、IUGR、胎児仮死の発生率は重症妊娠中毒症群と比較して低かったものの、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、DICの発生率は高かった。

これらに比較して、分娩子癇、脳出血は臨床経過に大きな違いが見られた。分娩子癇症例の特徴は、妊娠中毒症の発生時期は遅発型で、妊娠中毒症の程度も、正期産まで待機でき、(痙攣のため、結局帝王切開となつてはいるが)経膈分娩のtrialも可能な程度であり、IUGR、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、DICも見られなかった。

表4. 胎児発育・胎児仮死・帝王切開術

	IUGR (%)	胎児仮死(%) (胎児死亡)	帝王切開率 (%)
子癇群	25.0	62.5	87.5
妊娠子癇群	50.0	100(死亡1例)	83.3
分娩子癇群	0	25.0	75.0
産褥子癇群	16.7	16.7	83.3
脳出血群	0	66.7	100
重症中毒症群	52.6	52.6	78.9

表5. 早剥・HELLP症候群・DIC

	早剥 (%)	HELLP 症候群(%)	DIC (%)
子癇群	25.0	25.0	31.3
妊娠子癇群	33.3	50.0	50.0
分娩子癇群	0	0	0
産褥子癇群	33.3	16.7	33.3
脳出血群	0	0	0
重症中毒症群	21.1	5.3	10.5

また、脳出血症例では、妊娠中毒症の発生は見られないか、あっても遅発型で、やはり、IUGR、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、DICは見られなかった。

妊娠中毒症発症から発作までの期間は、妊娠子癇で平均2.3週、産褥子癇で3.6週、分娩子癇では2.3週であったのに対して、脳出血では0.3週と短く、さらに、重症高血圧(160/100mmHg以上)発症から発作までの期間は、妊娠子癇で平均9.7日、産褥子癇で6.6日であったのに対して、分娩子癇では0.8日、脳出血では0.3日と短かった。分娩子癇、脳出血では、痙攣発作以前には妊娠中毒症は診断されていないか、軽症であり、陣痛などを機に急激に血圧が上昇していた。

妊娠子癇は重症妊娠中毒症と中毒症発症時期、程度などの背景に差はなかった。しかし、重症妊娠中毒症では、降圧剤、MgSO₄の使用率が各42.1%、21.1%で、52.6%の症例がいずれかの治療を受けていたが、妊娠子癇では降圧剤、MgSO₄の使用率が各16.7%、0%で、治療を受けていた症例は16.7%と低率であった。

産褥子癇の分娩から発作までの時間は、9.4±4.7(mean±S.D.)時間であり、全て帝王切開後24時間以内に起き、特に12時間以内に高率であった。重症中毒症群の帝王切開例(n=15)と比較し、術中出血は同等であったが、術中・術後の輸液量は有意に少なかった。また、産褥子癇症例では、妊娠中の降圧剤、MgSO₄の使用率が各50%、50%で、66.7%の症例が治療を受けていたが、術後に降圧剤は継続されていたが、MgSO₄は全て中止されていた。

<研究2> 重症妊娠中毒症例の眼動脈、脳内酸素飽和度に対するNO放出剤の影響

対象・方法

同意の得られた正常妊婦、重症妊娠中毒症妊婦の眼動脈をパルス・ドップラー法にて検査した。また、産褥子癇の1症例で発作後の眼動脈血流の変動を測定した。さらに、降圧剤であるNO

放出剤 (Isosorbide Dinitrate : ISDN) 20mg/日を経皮的に投与したときの眼動脈血流速度波形や脳内酸素飽和濃度に及ぼす影響を検討した。眼動脈は、5分以上の安静仰臥位の後、5.0MHzプローブを使用し Aloka SSD-2200 にて測定した。私達は、妊娠中毒症に特徴的な眼動脈血流速度波形を定量化するため、Peak Ratio を第2ピーク速度の第1ピーク速度に対する比(b/a)として定義した¹⁾(図1)。また、脳内酸素飽和度は、INVOS 3100A オキシメーターにて測定した。

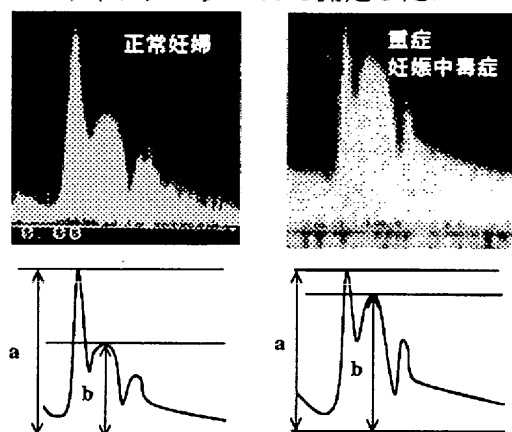


図1. 眼動脈血流速度波形

研究成績

眼動脈血流速度波形における各種Indexは、いずれも正常妊婦と重症妊娠中毒症との間に有意差が見られた(表6)。

産褥子癇症例の眼動脈血流速度波形の Pulsatility index は、発作後の1.743から軽快時(5日後)の2.226へと上昇、Resistance index も0.769から0.829へと上昇、また、Peak ratio は0.635から0.424へと低下していた。

降圧剤 (ISDN) を使用したときの血圧は、収縮期血圧 179.3 ± 6.9 (mean $\pm$ S.D.) mmHg, 拡張期血圧 107.8 ± 5.0 mmHgから、各 166.6 ± 7.2 mmHg, 94.8 ± 9.8 mmHgへと有意に低下した(各 Wilcoxon signed-ranks test; $p < 0.03$)。また、ISDN 投与により、眼動脈血流速度波形における各種Indexは変化した、特に Peak ratio は有意に上昇した(図2)。また、脳内酸素飽和濃度も ISDN 経皮的投与により上昇が見られた(図3)。

表6. Pulsed Doppler Ultrasonography in Ophthalmic Artery

Indexes	Normal pregnancy	Preeclampsia	Statistical analysis
Pulsatility index	2.33 ± 0.44	1.67 ± 0.53	$p < 0.04$
Resistance index	0.836 ± 0.051	0.742 ± 0.074	$p < 0.01$
Peak systolic velocity (cm/sec)	43.3 ± 9.2	51.1 ± 8.0	$p < 0.07$
End-diastolic velocity (cm/sec)	10.4 ± 2.0	13.9 ± 2.1	$p < 0.02$
Time-averaged mean peak velocity (cm/sec)	20.3 ± 3.6	24.6 ± 3.8	$p < 0.04$
Peak ratio	0.434 ± 0.08	0.848 ± 0.08	$p < 0.002$

Statistical analysis was performed by Mann-Whitney's U test.

図2. ISDNの眼動脈 peak ratioへの影響

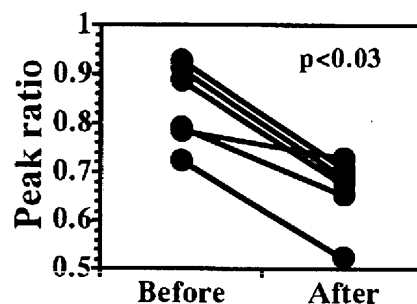
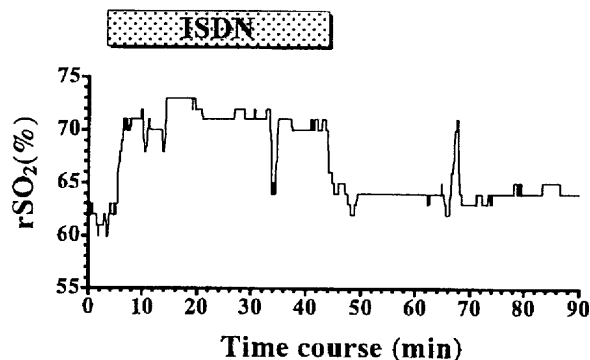


図3. NO 放出剤の脳内酸素飽和度に与える影響



考察

子癇治療は、痙攣抑制と血圧コントロールが主体で、合併するDICや乏尿に対する治療が併用される。

妊娠子癇症例は、重症妊娠中毒症症例と臨床的背景には大きな違いは見られなかったが、降圧剤、MgSO₄の使用頻度が低く、これらの薬剤が痙攣発作の予防に有効であることが推測された。また、妊娠子癇では、重症妊娠中毒症群と比較して、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、さらにDICの発生率も高いためDICの発生を念頭においた検査、予防的治療が必要であると考えられる。

分娩子癇では、発作前後の最高血圧は重症高血圧に属するが、このような状態になるのは分娩開始後であり、分娩前は軽症妊娠中毒症であり、このため経膈分娩が選択されていた。このように、軽症妊娠中毒症でも分娩開始後は、血圧のモニターが重要である。また、血圧上昇や、頭痛、嘔気、眼症状などが見られた場合は、降圧剤やMgSO₄の使用や、帝王切開術も含めた急速遂娩も考慮すべきであると考ええる。

産褥子癇の発生に関して、妊娠中毒症例では分娩後(特に12時間以内)も注意が必要である。また、産褥期も24時間以上のMgSO₄による治療継続が必要であると考ええる。

脳出血でも分娩時に発生した例ではやはり、血圧モニターの重要性が示唆されるが、自宅で突然、痙攣、意識不明となった症例もあり、予測・予防は困難である。また、治療によっても予後は不良である。

脳出血ほどではないとしても子癇発作も予測は困難な場合が多く、予防的治療の適応を決定する指標が求められる。そこで、私達は、今回、脳血流の推測、降圧剤の効果の指標としての眼動脈血流波形モニタリングの有用性を検討した。

眼動脈血管抵抗は妊娠中はほとんど変化しないか、妊娠週数とともにやや低下するとされる²⁾。今回の検討でも示されたように、妊娠中毒症では眼動脈血管抵抗の変化が見られる^{3,4)}。特に私達の定義したPeak Ratio¹⁾は、超音波検査中に波形を見ただけで直感的に判断しやすく、しかも、他のindexに比較して正常妊婦と妊娠中毒症妊婦との間で差異が大きく、有用なIndexであると考えられる。子癇の予備群である重症妊娠中毒症では、眼動脈の血管抵抗低下と拡張終期血流速度の上昇、Peak Ratioの上昇が見られ、HyperemiaまたはHyperperfusionを示すものであると考えられる。産褥子癇症例において、発作後に計測した眼動脈血流速度波形は、やはり、眼動脈の血管抵抗低下と拡張終期血流速度の上昇、Peak

Ratioの上昇が特徴的であり、血管収縮よりも拡張優位の状態であった。脳血流も、これと同じ変化であるかどうかは、今後の検討が必要であるが、子癇発作では血管攣縮が主たる変化とされるが、少なくとも眼動脈においては、その基礎には血管虚脱のような調節能の破綻があると考えられる。NO放出剤は妊娠中毒症症例の子宮動脈などには血管拡張作用を示す^{5,6)}が、眼動脈に対しては、直接的か間接的かは不明であるが、Hyperemiaを改善する方向で作用している可能性がある。また、脳内の循環にも影響していると考えられ、NO放出剤投与中、脳内酸素飽和濃度の上昇が見られた。子癇発作症例では発作前に眼症状を伴うことも多く、子癇発作の病態解明や予測の観点からも、ベッドサイドで測定できる眼動脈血流の検討は有用であると考ええる。

文 献

1. 中塚幹也, 高田雅代, 工藤尚文. 妊娠中毒症・IUGRにおける血管内皮障害—子宮動脈・眼動脈・上腕動脈の血流動態の変化—. 産婦の世界 2000 (印刷中)
2. Hata T, Senoh D, Hata K, et al.: Ophthalmic artery velocimetry in pregnant women. Lancet 1992; 340: 182-3.
3. Hata T, Senoh D, Hata K, et al.: Ophthalmic artery velocimetry in preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 1995; 40: 32-35.
4. Ohno Y, Kawai M, Wakahara Y, et al.: Ophthalmic artery velocimetry in normotensive and preeclamptic women with and without photophobia. Obstet Gynecol 1999; 94: 361-363.
5. 中塚幹也, 高田雅代, 多田克彦ほか. 妊娠中毒症・羊水過少症に対するNO放出剤の長期経皮投与による治療法の検討. 日本妊娠中毒症学会誌 6巻, 17-24, 1998.
6. Nakatsuka M, Tada K, Kimura K, et al. Clinical experience of long-term transdermal treatment with NO donor for women with preeclampsia. Gynecol. Obstet. Invest. 47:13-19, 1999.