

【ワークショップⅢ:「妊娠中毒症の診断基準」】

HP型重症妊娠中毒症の管理から見た蛋白尿重症度診断基準

The significance of the severity of proteinuria
in the management of severe preeclampsia

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 収¹⁾, 周藤 雄二²⁾, 日高 敦夫³⁾, 本久 智賀¹⁾, 中村 博昭¹⁾, 松尾 重樹¹⁾, 松本 雅彦¹⁾
 Osamu Nakamoto¹⁾, Yuji Sutoh²⁾, Atsuo Hidaka³⁾, Chika Motohisa¹⁾, Hiroaki Nakamura¹⁾,
 Shigeki Matsuo¹⁾, Masahiko Matsumoto¹⁾

The Department of Obstetrics, Osaka City General Hospital¹⁾, Osaka, Japan,
 the Department of Obstetrics and Gynecology, Hamada Hospital²⁾, Osaka, Japan,
 and the Institute of Life Science, the Department of Social Welfare, Kogakukan University³⁾, Mie, Japan

目的

妊娠中毒症とりわけ重症高血圧と重症蛋白尿を合併するHP型重症妊娠中毒症は母児の予後が不良であり, 重症高血圧についてはその病態や降圧治療の意義について多くの報告がある. しかしながら重症蛋白尿については, 重症高血圧に対する降圧治療のような有効な薬物治療はなく, また蛋白尿重症化がもたらす母児への影響についての具体的かつ数量的な指標は乏しい. 著者らは今回HP型重症妊娠中毒症を対象としてその重症蛋白尿に着目し, 1日尿中蛋白量を蛋白尿重症度の指標として母児への影響を case-control study から検討した.

対象および方法

当院で管理した純粋型 HP 型重症妊娠中毒症 66例を対象とした. 重症高血圧は妊娠20週以降に発症し, 収縮期血圧 160mmHg 以上または拡張期血圧 110mmHg 以上を認めた症例とした. 重症蛋白尿は持続して蛋白尿定性で(++)以上を認めた症例とし, 妊娠経過中にH型とP型の症状がともに認められた症例とした. 浮腫の有無については検討しなかった. 純粋型は, 妊娠前または妊娠 20 週未満で高血圧を認めず (140/90mmHg 未満), 蛋白尿も陰性であり, 慢性腎炎や糖尿病などの蛋白尿を来たしうる内科合併症がない症例とした. 一方分娩後42日以降の高血圧や蛋白尿の遺残は考慮しなかった. 分娩後腎生陰によって腎炎が証明された症例も除外した. 分娩時, 産褥時に発症した H,P は考慮しなかった. 発症時期は32週未満の発症をEO(early onset), 以降を LO(late onset) とした.

症例は, 少なくとも重症妊娠中毒症の発症が診断された時点で入院安静と減塩食(5-7g/日)治療を行った. 重症高血圧に対し, MgSO₄(硫酸マグネシウム)持続点滴(16-25g/日)を行った. 重症高血圧が持続する症例は nifedipine tablets, labetalol taplets の投与を行った. 蛋白尿に対する積極的治療は行わなかった. 切迫早産徴候を認めるときは塩酸リトドリンの持続点滴も併用した.

以上の管理下で原則として母児の安全限界まで治療を行った. 母体の安全限界は重症高血圧の持続、蛋白尿の増加(10g/日以上), 腎機能の低下, 肝機能の低下, 進行性の血小板減少(100×10³/mm³以下), HELLP症候群, 胸水・腹水の貯留, 肺水腫, 心肥大などの心不全徴候, 漿液性網膜剥離などの網膜病変, 子癇発作などの中枢神経異常所見である. 胎児の安全限界はNST上の心拍異常(反復する遅発性徐脈や高度変動性徐脈), 臍動脈血流波形の悪化(ただし妊娠30週未満で拡張期血流の途絶や逆流があっても経過を観察した), および児発育の停止によった.

妊娠34週以降は積極的な妊娠延長策はとらずに, 母児の安全限界を考慮しつつ妊娠中毒症病態の経過に応じ安全な方法で分娩方法をとった. 分娩様式は母時の安全限界まで妊娠継続しているため, 陣痛発来症例を除き帝王切開としたが, 妊娠34週以降は経膈分娩の可能性も模索した.

妊娠中毒症の重症度は妊娠中の高血圧および蛋白尿の peak 値とし, 蛋白尿は1日尿中蛋白量を用い, 3g/日未満から10g/日以上の群に1gおきに細分類した.

検討症例を拡張期血圧の重症度から分類する

表 1. 今回検討した HP 型重症妊娠中毒症の臨床的事象.

拡張期血圧重症度から見た分類	d-A (100-110mmHg)	d-B (110-120mmHg)	d-C (120- mmHg)	Total
n	12	29	25	66
年齢	29.5±4.39	29.2±3.99	31.2±4.75	30±4.47
初産率	0.33	0.45	0.48	0.44
Kaup指数	21.2±2.35	21.7±3.13	21.8±3.73	21.7±3.25
EO(early onset)頻度	0.75	0.59	0.44	0.56
拡張期発症週数(w)	30.5±4.92	32.7±4.1	33.3±4.73	32.5±4.57
高血圧peak時の週数(w)	30.8±5.16	32.7±4.21	33.2±3.87	32.6±4.37
peakの収縮期血圧(mmHg)	170.2±6.82	184.5±15.44	188.1±14.3	183.3±15.21
peak時の拡張期血圧(mmHg)	102.2±2.97	111.7±2.38	126.8±9.18	115.7±11.11
peak時の蛋白尿量(g/day)	5.7±2.221	6.585±6.092	6.776±5.135	6.48±5.202
胎児仮死診断の頻度	0.58	0.34	0.52	0.45
分娩週数(w)	32.8±4.14	33.7±3.93	34.1±3.7	33.7±3.91
生下時体重(g)	1214±595.2	1659±774.1	1612±663.6	1560±722.2
Apgar 1'	6.3±1.88	5.9±2.78	5.8±2.6	5.9±2.57
Apgar 5'	8.3±1.23	7.7±1.57	7.6±2.02	7.8±1.72
児発育度(SD)	-2.15±0.628	-1.34±1.085	-1.59±0.81	-1.58±0.962

とそれぞれのEO症例の比率, 蛋白尿重症度に有意な差は認められなかった(表1).

そしてHP型重症妊娠中毒症の病態予後を検討するため, 産科的母体合併症, 分娩後の高血圧, 蛋白尿の遺残, 新生児の合併症の各発症について検討した. まず, 産科的母体合併症として, 腎機能障害(持続的な血清BUN値20mg/dl以上, Cre値1.2mg/dl以上, 血清K値5.5mEq/l以上), 肝機能障害(AST値およびAST値75IU/l以上), 血小板減少($100 \times 10^3/\text{mm}^3$ 未満), 凝固線溶系異常(FDP値20 $\mu\text{g/ml}$ 以上, AT-III値70%以下), HELLP症候群(肝機能障害と血小

板減少をともに満たしLDH値300IU/l以上), 胎盤早期剥離, 子癇・皮質盲などの中枢神経障害, 腹水, 胸水, 肺水腫, 心肥大などの母体の浮腫徴候, 漿液性網膜剥離などの網膜病変として検討した. 分娩後の合併症として, 分娩後1.5-3ヶ月, 3-6ヶ月, 6-9ヶ月, 9-12ヶ月における蛋白尿(定性+以上)および高血圧(収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上)として検討した.

新生児の合併症としてPVL, 脳実質の出血・梗塞, 心肥大所見や, 新生児死亡, およびCP, MR, epilepsyの合併として検討した.

今回は48時間以上の待機的治療を行った症例について, 以上の各要因が独立に, どの程度の蛋白尿重症度に関連しているかをcase-control studyに基づくodds ratio(OR)から検討した. また95%confidence intervals(95%CI)も示した.

次に, 蛋白尿の重症化と, 高血圧重症度, 蛋白尿重症度, 蛋白尿の発症時期, および母体年齢, 肥満度(Kaup指数), 初産率, 分娩週数, 児

次, 蛋白尿の重症化と, 高血圧重症度, 蛋白尿重症度, 蛋白尿の発症時期, および母体年齢, 肥満度(Kaup指数), 初産率, 分娩週数, 児

表 2. 48 時間以上の待機的治療を行った症例における母体の中枢神経異常および浮腫徴候の発症と各蛋白尿重症度および拡張期血圧重症度との関連.

EO+LO 基準	中枢神経異常 以上	未満	OR	95%CI	p=	EO 基準	中枢神経異常 以上	未満	OR	95%CI	p=
3g	8% n=36	0% n=7	1.567	0.07290-33.689	1.000	3g	5% n=21	0% n=5	0.805	0.02861-22.644	1.000
4g	10% n=30	0% n=13	3.436	0.1653-71.457	0.542	4g	6% n=18	0% n=8	1.457	0.05349-39.691	1.000
5g	12% n=25	0% n=18	5.756	0.2789-118.78	0.253	5g	7% n=14	0% n=12	2.778	0.1032-74.757	1.000
6g	15% n=20	0% n=23	9.400	0.4551-194.14	0.092	6g	8% n=13	0% n=13	3.240	0.1304-87.196	1.000
7g	13% n=15	4% n=28	4.154	0.3442-50.130	0.275	7g	10% n=10	0% n=16	5.211	0.1923-141.2	0.385
8g	9% n=11	6% n=32	1.500	0.1225-18.374	1.000	8g	0% n=7	5% n=19	0.822	0.02997-22.561	1.000
9g	17% n=6	5% n=37	3.500	0.2659-46.075	0.370	9g	0% n=2	4% n=24	3.133	0.06879-99.380	1.000
10g	20% n=5	5% n=38	4.500	0.3296-61.437	0.316	10g	0% n=2	4% n=24	3.133	0.06879-99.380	1.000
dBP						dBP					
110mmHg	10% n=31	0% n=10	2.579	0.1225-54.306	0.564	110mmHg	7% n=15	0% n=8	1.759	0.06412-48.233	1.000
120mmHg	8% n=13	7% n=28	1.083	0.08923-13.153	1.000	120mmHg	25% n=4	0% n=19	16.714	0.5591-499.66	0.174
EO+LO 基準	腹水, 胸水, 肺水腫, 心肥大の発症 以上	未満	OR	95%CI	p=	EO 基準	腹水, 胸水, 肺水腫の発症 以上	未満	OR	95%CI	p=
3g	19% n=36	0% n=7	3.814	0.1950-74.597	0.577	3g	19% n=21	0% n=5	2.829	0.1306-61.274	0.555
4g	23% n=30	0% n=13	8.617	0.4552-163.10	0.082	4g	22% n=18	0% n=8	5.276	0.2517-110.59	0.277
5g	28% n=25	0% n=18	15.000	0.7969-282.34	0.030	5g	29% n=14	0% n=12	10.714	0.5148-222.98	0.100
6g	30% n=20	4% n=23	9.429	1.023-86.905	0.038	6g	31% n=13	0% n=13	12.789	0.6129-266.86	0.096
7g	27% n=15	11% n=28	3.030	0.5780-15.887	0.215	7g	30% n=10	6% n=16	6.429	0.5631-73.395	0.264
8g	18% n=11	16% n=32	1.200	0.1973-7.259	1.000	8g	14% n=7	16% n=19	0.889	0.07666-10.307	1.000
9g	17% n=6	16% n=37	1.033	0.1017-10.502	1.000	9g	0% n=2	17% n=24	0.911	0.03699-22.441	1.000
10g	0% n=5	18% n=38	0.382	0.01895-7.635	0.572	10g	0% n=2	17% n=24	0.911	0.03699-22.441	1.000
dBP						dBP					
110mmHg	23% n=31	0% n=10	6.429	0.3354-123.23	0.165	110mmHg	27% n=15	0% n=8	6.652	0.3138-141.03	0.257
120mmHg	31% n=13	11% n=28	2.872	0.5596-14.738	0.226	120mmHg	75% n=4	5% n=19	54.000	2.609-1117.7	0.009

表 3.48 時間以上の待機策を行った症例での、分娩後の蛋白尿遺残と妊娠中の蛋白尿重症度との関連。

EO 分娩後1.5-3Mの蛋白尿の遺残							LO 分娩後1.5-3Mの蛋白尿の遺残						
基準	以上	未満	OR	95%CI	p=		基準	以上	未満	OR	95%CI	p=	
3g	38% n=24	17% n=6	3	0.3004-29.957	0.633		3g	44% n=18	0% n=7	12.143	0.6028-244.60	0.057	
4g	45% n=20	10% n=10	7.364	0.7788-69.621	0.101		4g	54% n=13	8% n=12	12.833	1.261-130.59	0.030	
5g	53% n=15	13% n=15	7.429	1.226-45.025	0.050		5g	54% n=6	8% n=11	12.833	1.261-130.59	0.030	
6g	50% n=14	19% n=16	4.333	0.8444-22.239	0.122		6g	67% n=9	13% n=16	14	1.840-106.52	0.010	
7g	40% n=10	30% n=20	1.556	0.3184-7.600	0.690		7g	86% n=7	11% n=18	48	3.645-632.16	0.001	
8g	38% n=8	32% n=22	1.286	0.2373-6.966	1.000		8g	80% n=5	20% n=20	16	1.380-185.52	0.024	
9g	33% n=3	33% n=27	1	0.07959-12.565	1.000		9g	80% n=5	20% n=20	16	1.380-185.52	0.024	
10g	33% n=3	33% n=27	1	0.07959-12.565	1.000		10g	67% n=3	27% n=22	5.333	0.4050-70.240	0.231	
EO 分娩後3-6Mの蛋白尿の遺残							LO 分娩後3-6Mの蛋白尿の遺残						
基準	以上	未満	OR	95%CI	p=		基準	以上	未満	OR	95%CI	p=	
3g	35% n=20	17% n=6	2.692	0.2604-27.837	0.628		3g	25% n=16	0% n=7	5.4	0.2533-115.11	0.273	
4g	37% n=19	14% n=7	3.5	0.3461-35.392	0.375		4g	27% n=11	8% n=12	4.125	0.3595-47.333	0.317	
5g	36% n=14	25% n=12	1.667	0.3032-9.161	0.683		5g	27% n=11	8% n=12	4.125	0.3595-47.333	0.317	
6g	38% n=13	23% n=13	2.083	0.3779-11.487	0.673		6g	33% n=9	7% n=14	6.5	0.5543-76.222	0.260	
7g	33% n=9	29% n=17	1.2	0.2117-6.804	1.000		7g	29% n=7	13% n=16	2.8	0.3070-25.538	0.557	
8g	43% n=7	26% n=19	2.1	0.3428-12.864	0.635		8g	40% n=5	11% n=18	5.333	0.5261-54.063	0.194	
9g	33% n=3	30% n=23	1.143	0.08834-14.786	1.000		9g	40% n=5	11% n=18	5.333	0.5261-54.063	0.194	
10g	33% n=3	30% n=23	1.143	0.08834-14.786	1.000		10g	33% n=3	15% n=20	1.667	0.05557-49.989	1.000	

発育度、待機策の有無との相互の関連を検討するためlogistic regression analysisを用いた検討を行った。即ち、腎機能障害、肝機能障害、血小板減少、凝固線溶系異常、HELLP症候群、胎盤早期剥離、子癇・皮質盲などの中枢神経障害、腹水、胸水、肺水腫、心肥大などの母体の浮腫徴候、網膜病変のいずれかを発症した母体合併症、およびPVL、脳実質の出血・梗塞、心肥大所見や、新生児死亡、CP、MR、epilepsyのいずれかを認めた新生児合併症、そして3-6ヶ月の分娩後蛋白尿遺残について解析を行った。解析はSPSS v10.1を用いた。P<0.05を統計学的有意としたが、p<0.10も関連性を示唆するとした。

結果

1. 蛋白尿重症度が各産科的合併症に及ぼす影響

48時間以上の入院待機策を行った症例について肝機能の低下は10g/日未満の症例が0%(n=38)であったのに比し、10g/日以上で20%(n=5)とOR 25.7 (95%CI 0.9-729.4, p=0.12)と高い頻度で認め、EO症例のみでみると9g/日未満で0%(n=24), 9g/日以上で50%(n=2)とOR49.0 (95%CI 1.3-1795.3, p=0.08)とEO症例で9g/日以上の蛋白尿の重症化と肝機能の低下の関連が示唆された。LO症例では認められなかった。

一方、待機策を行った症例の腎機能障害や凝固線溶系異常、HELLP症候群、胎盤早期剥離の発

症と蛋白尿重症度との関連を認めなかった。EO、LO別に検討しても有意な関連は認めなかった。

待機策を行った症例の中枢神経異常の発症は6g/日未満で0%(n=23)に比し6g/日以上で15%(n=20)とOR9.4 (95%CI 0.5-194.1, p=0.09)と、6g/日以上で中枢神経異常の発症の関連例が示唆された(表2)。また、これはEO症例で関連を認めず、むしろLO症例で、6g/日未満が0%(n=10)に比し6g/日以上で33%(n=6)とOR11.7(95%CI 0.5-295.4, p=0.13)でより強い関連が示唆された。

待機策を行った症例の母体の浮腫徴候の発症は、5g/日未満で0%(n=18)に比し5g/日以上で28%(n=25)とOR15.0 (95%CI 0.8-282.3, p=0.03)と有意に発症頻度が高かった。EO症例では5g/日以上でOR10.7 p=0.100, LO症例ではOR6.07 p=0.25と有意差は認められなかったがEO症例で母体の浮腫徴候と関連性が認められた(表2)。

待機策を行った症例の網膜病変の発症は、6g/日未満で4%(n=23)に比し、6g/日以上で20%(n=20)とOR5.5 (95%CI 0.6-54.0, p=0.17), 6g/日以上で網膜病変の発症と関連が示唆された。

ただし待機策を行ったEO症例について母体の浮腫徴候の発症は、妊娠中の拡張期血圧120mmHg未満の症例が5%(n=19)であったのに比し、120mmHg以上では75%(n=4)とOR 54.0 (95%CI 2.6-1117, p=0.009)と蛋白尿重症

表 4. HP 型重症妊娠中毒症における妊娠中毒症重症度と産科的母体合併症発症との関連.

蛋白尿重症度は6g/日と7g/日の両基準に基いて,それぞれ別個にlogistic regression analysisを用いて検討した. 産科的母体合併症は,腎機能障害,肝機能障害,血小板減少,凝固線溶系異常,HELLP症候群,胎盤早期剥離,子癇・皮質盲などの中枢神経障害,腹水,胸水,肺水腫,心肥大などの母体の浮腫徴候,網膜病変のいずれか一つ異常を認めたものとした.

母体合併症 要因		6g/日			7g/日		
		OR	95%CI	p=	OR	95%CI	p=
年齢		0.816	0.656-1.015	0.068	0.807	0.642-1.014	0.066
初経産	初産	0.055	0.005-0.555	0.014	0.064	0.007-0.632	0.019
Kaup指数	26以上	0.037	0.001-2.124	0.110	0.030	0-2.224	0.110
尿中蛋白量	6g/日 以上 7g/日 以上	5.254	0.879-31.399	0.069	7.400	1.039-52.695	0.046
収縮期血圧	180mmHg未満 180-210mmHg 210mmHg以上	1.000 0.423 0.869	 0.058-3.063 0.061-12.336	 0.394 0.918	1.000 0.362 0.880	 0.048-2.734 0.064-12.08	 0.324 0.924
拡張期血圧	110mmHg未満 110-120mmHg 120mmHg以上	1.000 81021.352 151362.985	 0-1.7E+41 0-3.3E+41	 0.791 0.780	1.000 152130.208 227295.950	 0-2.9E+41 0-4.4E+41	 0.779 0.772
蛋白尿の発症週数	32週未満 32-28週 28週未満	1.000 1.220 1.344	 0.179-8.333 0.169-10.666	 0.839 0.780	1.000 1.224 1.063	 0.176-8.5 0.127-8.899	 0.838 0.955
待機的治療		2.385	0.417-13.638	0.329	3.680	0.611-22.154	0.155

logistic regression analysis

n=57

度に比し拡張期血圧の重症化がより関連していた. 同様に EO 症例の網膜病変の発症も 120mmHg 未満が 5%(n=19) に比し 120mmHg 以上で 50%(n=4) と OR18.0 (95%CI 1.1-299, p=0.067) と蛋白尿重症度より関連性が示唆された.

2. 蛋白尿重症度が分娩後の蛋白尿, および高血圧に及ぼす影響

待機策を行った症例の分娩後 1.5-3ヶ月での蛋白尿の遺残(+以上)は5g/日未満で11%(n=27)に比し, 5g 以上で 54%(n=28) と OR9.2 (95%CI 2.3-37.9, p=0.001) と 5g/日以上で有意な蛋白尿の遺残を認めた. EO 症例のみで見ると 5g/日未満で 13%(n=15), 5g/日以上で 53%(n=15) と OR7.4 (95%CI 1.2-45.0, p=0.05), LO 症例で 7g/日未満で 11%(n=18) に比し 7g/日以上で 86%(n=7) OR48.0 (95%CI 3.6-632.2, p=0.001) で有意な蛋白尿の遺残を認めた(表 3).

一方待機策を行った症例の分娩後 3-6ヶ月で見ると 4g/日未満で 11%(n=19) に比し, 4g/日以上で 33%(n=30) OR4.3 (95%CI 0.8-22.1, p=0.095), 分娩後 6-9ヶ月では, 4g/日未満で 0%(n=16), 4g/日以上で 15%(n=27), OR6.3 (95%CI 0.3-125.6, p=0.28) と分娩後の経過に従い蛋白尿遺残の頻度と蛋白尿重症度との関連は乏しくなった. EO 症例, LO 症例別にみても同

様に蛋白尿重症度との関連は乏しくなった(表 3). さらに分娩後 9-12ヶ月では, 蛋白尿の遺残そのものが見られなくなった.

また, 分娩後の高血圧(拡張期血圧 90mmHg 以上)は分娩後 1.5-3ヶ月, 3-6ヶ月, 6-9ヶ月のいずれも蛋白尿の重症化との関連性を認めなかった.

3. 蛋白尿重症度が新生児の合併症, 予後に及ぼす影響

待機策を行った症例の新生児期の PVL, 脳実質の出血・梗塞, 心肥大所見や, 新生児死亡, および CP, MR, epilepsy の合併と蛋白尿の重症度と有意な関連性は認められなかった.

一方, 同じ症例について在胎週数 28,30,32週を基準として検討したところ, CP, MRはそれぞれ妊娠 30週以上で 0%, 3%(n=33)に比し 30週未満で 40%, 40%(n=5) と, OR47.9 (95%CI 1.9-1210, p=0.01), OR21.3 (95%CI 1.5-3102, p=0.04) と有意に CP, MRの発症が高く認められた. また, EO 症例のみについてみても, 妊娠 30週未満の症例の CP, MR 発症がともに OR27.9 (95%CI 1.1-713, p=0.04) と有意に高いことが認められた. 新生児死亡についても妊娠 32週以上で 0%(n=30) に比し妊娠 30週未満で 43%(n=7) と OR47.4 (95%CI 2.1-1080, p=0.005) と有意に高い頻度を認めた. EO 症例のみについてみても

表5. HP型重症妊娠中毒症における母体背景, 妊娠中毒症重症度, 胎児発育度, 分娩週数と新生児合併症との関連.

新生児合併症はPVL, 脳実質の出血・梗塞, 心肥大所見や, 新生児死亡, およびCP, MR, epilepsyの合併のいずれか一つ以上を認めたものとした.

新生児合併症

要因		n	頻度	OR	95% CI	p=
年齢				0.938	0.678-1.296	0.697
初経産	初産	31	54%	0.216	0.011-4.289	0.315
Kaup指数	26以上	4	7%	0.015	0-5.634	0.166
収縮期血圧	180mmHg未満	22	39%	1.000		
	180-210mmHg	29	51%	3.219	0.084-122.731	0.529
	210mmHg以上	6	11%	128.586	0.524-31548.868	0.084
拡張期血圧	110mmHg未満	12	21%	1.000		
	110-120mmHg	26	46%	0.675	0.031-14.843	0.803
	120mmHg以上	19	33%	10.315	0.151-703.194	0.279
尿中蛋白量	2g/日未満	6	11%	1.000		
	2-4g/日	15	26%	0.084	0-22.736	0.387
	4-6g/日	12	21%	0.448	0.004-45.976	0.734
	6g/日以上	24	42%	0.128	0.001-19.164	0.422
蛋白尿の発症週数	32週以上	28	49%	1.000		
	32-28週	15	26%	44.674	0.653-3054.682	0.078
	28週未満	14	25%	14.270	0.204-997.894	0.22
待機的治療		41	72%	1.446	0.065-32.222	0.816
児発育度	[-2.0SD]未満	21	37%	3.050	0.243-38.278	0.388
分娩週数	32週以上	40	70%	1.000		
	28-32週	11	19%	8.652	0.404-185.415	0.168
	28週未満	6	11%	179.037	1.861-17224.921	0.026*

logistic regression analysis n=57

OR25.7 (95%CI 1.1-594 p=0.02) と妊娠 30 週未満で有意に高かった.

4. 産科的合併症の発症における妊娠時の各交絡因子と蛋白尿重症度

蛋白尿重症度を, 母体年齢, 初経産, Kaup 指数, 収縮期血圧重症度, 拡張期血圧重症度, 蛋白尿の発症週数, 待機的治療の有無の各要因を交絡因子として蛋白尿重症度が産科的母体合併症の発症とどの程度関連性を有するかを検討した. 母体合併症の発症は蛋白尿 7g/日以上のみが調整 OR 7.40 (95%CI 1.0-52.7p=0.046) と有意に高い関連性を認め, 他の因子の有意な差は認めなかった(表4). 拡張期血圧の重症化(110mmHg 以上)も極めて高い調整 OR を示したが有意ではなかった(表4).

5. 分娩後の蛋白尿と妊娠時の各交絡因子と蛋白尿重症度

同様に分娩後 3-6ヶ月の蛋白尿遺残について検討したところ, 蛋白尿 6g/日以上で調整 OR7.5 (95%CI 1.0-55.3, p=0.049) と有意に高い蛋白尿遺残との関連が認められたが, 血圧重症度, 蛋白尿の発症週数などとは蛋白尿遺残との関連を認めなかった.

また蛋白尿遺残については産褥 1 週間目の蛋白尿も考慮に入れると, 産褥1週間目の蛋白尿 4g/日以上で OR 28.3 (95%CI 0.8-1058, p=0.07) と有意に高い関連が認められ, 妊娠中の血圧, 蛋白尿, 待機的治療との関連は認められなくなった.

6. 新生児合併症と妊娠時の各交絡因子と蛋白尿重症度

新生児合併症は, 蛋白尿重症度との関連は乏しく, むしろ収縮期血圧 210mmHg 以上で調整 OR128.6, 拡張期血圧で調整 OR10.3, 蛋白尿の発症週数 32-28 週で調整 OR44.7, 28 週未満で 14.3 を認めたがいずれも有意ではなかった. 一方, 分娩週数 28 週未満では調整 OR179.0 (95%CI 1.9-17224, p= 0.03) と有意に高い関連性を認めた(表5).

考察

重症妊娠中毒症, とりわけ重症高血圧と重症蛋白尿をともに合併する HP 型がもっとも母児の予後が不良であるが, 臨床的管理の多くは血圧の重症化とその治療が注目されている^{1) 2)}. 確かに血圧の重症化, 特に拡張期血圧の重症化が母児に与える影響が高いことは著者らも報告してきた¹⁾. しかし重症高血圧に対する降圧管理は, 子宮胎盤循環の保持をいかに確保するかという問題点はあるものの, 有効な降圧剤が多く存在し管理の方法が存在する^{1) 2)}. ところが重症蛋白尿に対する有効な治療法は存在していない. にもかかわらず蛋白尿の重症化がどの程度母児の予後に影響するかについての検討は少ない^{3) 4)}.

著者らは蛋白尿の重症度を1日尿中蛋白量で検討してきたが、今回66症例のHP型重症妊娠中毒症について検討した。

まず、産科的母体合併症、母体の蛋白尿遺残、新生児の合併症と予後の各要因について、それぞれの単独の要因と、蛋白尿の重症度との関連を検討した。48時間以上の待機的治療を行った症例について、蛋白尿の重症度は3g/日から10g/日の各基準に分け、それぞれの基準について個別に検討した。重症妊娠中毒症では胎児仮死や高度な重症高血圧、子癇発作などの理由で入院時に妊娠終結となった症例が見られることから、これらの症例を除去して、特に各母体合併症の発症と蛋白尿重症度との関連をより正確に検討するため、待機的治療を行った症例に限定して検討した。

待機的治療に伴う母体合併症の発症については、腹水、胸水、肺水腫、心肥大などの浮腫徴候が蛋白尿5g/日以上になると発症する危険性が認められ(OR 15.0, $p=0.03$)、特にEO症例で関連が示唆された。また、網膜病変が6g/日以上で関連性が示唆された。ただしこれらの母体合併症の発症は拡張期血圧の重症化(120mmHg以上)のほうがより関連性が強いことも認められた。また、肝機能障害は特にEO症例で高度な蛋白尿(9-10g/日)と関連が示唆されたが有意ではなかった。

一方、蛋白尿の重症化と腎機能障害や血小板減少、凝固線溶系異常、HELLP症候群の発症、胎盤早期剥離は蛋白尿の重症化と関連性が乏しかった。

分娩後の蛋白尿の遺残は、分娩後1.5-3ヶ月の短期間で見ると、EO症例、LO症例ともに妊娠中の蛋白尿5g/日以上重症化が蛋白尿遺残と関連していた。しかし3-6ヶ月の蛋白尿遺残では有意差がないものの4g/日以上重症化が蛋白尿遺残と関連が示唆され、分娩6ヶ月以降の蛋白尿遺残は妊娠中の蛋白尿重症化と関連性を認めなくなった。分娩後3ヶ月までの視点で見れば蛋白尿の遺残は妊娠中の蛋白尿の重症化と関連しているといえるが、6-12ヶ月の長期的な蛋白尿遺残を防止する観点から見れば妊娠中の蛋白尿の重症化を考慮しなくてもよいことが言

える。また分娩後の高血圧の遺残とも関連がないことも認められた。

新生児合併症として、新生児期のPVL、脳実質の出血・梗塞、心肥大所見や、新生児死亡、およびCP, CM, epilepsyの発症を検討したが、蛋白尿の重症化とは関連しておらず、むしろ児の未熟性が大きく関連していることが示される。また血圧の重症化とも関連していないことも報告してきた¹⁾。すなわち少なくとも妊娠中毒症病態では特にEO症例についてみれば児の予後は妊娠週数に依存しており、待機的治療の意義が存在していることが認められる¹⁾。

以上の検討は、蛋白尿重症度と個別の産科的要因との関連を見ているだけで、血圧重症度や母体年齢、肥満度などの要因が交絡している。これらの要因の中で蛋白尿重症度が、産科的合併症や、蛋白尿遺残、新生児合併症の発症についてどのように位置づけられるかについてlogistic regression modelを用いて検討した。その結果、母体合併症の発症は蛋白尿の重症化7g/日以上が他の血圧重症化、蛋白尿の発症の早発化などに比べ有意に高い関連例を持つことが示された。

また、分娩後3-6ヶ月の蛋白尿遺残は、妊娠中の6g/日以上蛋白尿と、分娩後1週間の4g/日以上蛋白尿の遺残を認めることが、他の高血圧の重症度などに比し高い関連性が認められた。

一方、新生児合併症の発症は、血圧重症化も要因の一つと考えられたが、在胎週数の低下が最も有意な原因であった。

以上の結果から、妊娠中の蛋白尿の重症化は、母体の蛋白尿の遺残を6ヶ月以上の経過で見れば関連はないものの、6g/日以上で分娩後6ヶ月未満の蛋白尿遺残と関連しており、また母体合併症については7g/日以上で有意な関連が認められ、特に待機策治療では母体の浮腫性病変：胸水、腹水、肺水腫、心不全徴候や網膜病変の発症と関連性があることが示された。

さらに分娩後の蛋白尿遺残は特に重症妊娠中毒症例については分娩後3-6ヶ月の経過を見る必要も提言される。ただし蛋白尿の重症度にかかわらず分娩後6-12ヶ月では多くの症例で蛋白尿が消失しており、妊娠中の蛋白尿の重症化をことさら分娩後の蛋白尿の遺残に関連付ける意義

は少ないことも認められた。

ところで著者らの施設では4g/日以上 of 蛋白尿の領域になればほぼ連日の1日尿中蛋白量の測定を行っている。連日の測定は血圧を毎日測定することと相補的であり、今回の検討における各症例の蛋白尿重症度のpeak時の値の正確度を高めている。そして蛋白尿に関しては10g/日の領域を妊娠終結の基準として管理したことから、少なくとも10g/日未満の蛋白尿重症度と母児の合併症の発症についての検討の鋭敏度は高い。

そして蛋白尿の重症化の危険レベルがlogistic regression analysis から6-7g/日に存在していることが証明された。この基準は臨床的な母児の予後を検討した管理指標であるが、米国のpreeclampsiaの蛋白尿重症の基準である5g/日⁵⁾よりやや高い値である。

HP型重症妊娠中毒症では蛋白尿の重症化は仮に血圧が治療によって軽症化されていたとしても進行し、また急速に進行することが今回の検討の多くの症例で認められた。この観点から安全率を見込めば5g/日の基準の意義が存在する。

さらに母体の浮腫性徴候や網膜病変を独立で検討すれば5g/日以上で、特にEO症例でその発症リスクが高いことも認められた。即ち臨床管理上の警戒領域がEO症例における5g/日以上であり、そしてEO症例とLO症例を含めた危険領域が7g/日以上であると提言できる。

ところで最も最近のhypertensive disorders of pregnancyに対する分類と診断に関する提言では、臨床管理上mildであってもsevereに移行する可能性は常に存在しているという観点からsevereの定義が明確化されなくなっている。そのため高度な蛋白尿を示した症例の場合、明確な管理指標が存在しなくなっている^{6,7)}。これはevidenceに基づくsevereの意義を検討した報告が乏しいことも一因と考えられ、今回の検討が新たな臨床的evidenceを提供したとも言える。

今回の検討の意義は、このような臨床的管理における蛋白尿重症度の危険領域をHP型症例について統計学的に明らかにしたことと、高度な蛋白尿が認められたとき具体的な母体合併症

の併発が浮腫性病変にあることを示したことである。

一方新生児合併症併発の観点から見れば、特にEO症例については、高血圧の重症化¹⁾、蛋白尿の重症化よりは、児の未熟性が重要な因子となっていることが明らかであり、HP型重症妊娠中毒症であっても母体の浮腫性病変の併発に留意しながら、新生児予後の改善を目的とした待機的治療の意義が認められる。

まとめ

重症妊娠中毒症HP型における蛋白尿重症度を1日尿中蛋白量から検討し、母体合併症予知および分娩後6ヶ月までの蛋白尿遺残の観点から蛋白尿6-7g/日以上が待機的治療における危険領域にあることを示した。

またLO症例に比しEO症例のほうが蛋白尿の重症化と母体合併症、特に肺水腫などの浮腫性徴候や網膜病変の発症と関連が高いことが認められる。

一方、新生児合併症の予防の観点から、蛋白尿の重症化と新生児合併症の発症との関連は乏しく、むしろ児の未熟性が新生児合併症発症の最大の要因となっており、特にEO症例における妊娠中毒症の待機的治療の意義が認められた。

文献

- 1) 中本 収, 周藤 雄二, 日高 敦夫, 松尾 重樹, 松本 雅彦. 妊娠重症高血圧への対応とその限界. 日本妊娠中毒症学会雑誌 2000;8:119-125
- 2) 中本 収, 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(5):664-671
- 3) 周藤 雄二, 中本 収, 日高 敦夫ほか. 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雑誌 1996;4:85-86
- 4) 中本 収, 周藤 雄二, 日高 敦夫. 重症妊娠中毒症と腎機能障害. 腎と透析 1997;43(5):685-693
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists Technical Bulletin, 1986;#91, February
- 6) 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-S22
- 7) Brown MA, Lindheimer MD, deSwiet M, VanAssche A and Moutquin J-M. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy(ISSHP). Hypertension in pregnancy 2001;20(1),ix-xiv