

B. 妊娠中毒症発症の背景因子に関する調査研究

関 場 香 (岡山大学医学部産婦人科)
本 多 洋 (三井記念病院産婦人科)
望 月 真人 (神戸大学医学部産婦人科)
日 高 敦 夫 (大阪市立大学医学部産婦人科)

はじめに

近年、産科学の進歩により我が国の周産期死亡率は急激に減少し、国際的にも優れた成績として評価されるようになったことは周知の通りである。しかしその死因を詳細に検討すると、子癇を含めた妊娠中毒症と早産に関するものが大半を占めており、特に前者では心身障害児発生との関連から最近注目を浴びている子宮内胎児発育遅延 IUGR の頻度も極めて高い。

一方、我が国の妊産婦死亡率も過去 20 年間で約 1/6 に減少し、妊産婦管理の向上がうかがわれる。しかるに、国際的には欧米諸国に比べるとそれでもなお 2 倍程度の高頻度であり、しかもその死亡原因の約 1/3 は妊娠中毒症に関連するものである。またたとえ死亡までには至らずとも後遺症が残ってその後の母体の予後に影響を及ぼすことが考えられ、このような症例も少なからず存在することであろう。

このように妊娠中毒症は母子保健上最も重要な疾患のひとつであるが、産科学の進んだ今日においてもなお「学説の疾患」の域を出ず、その成因や病態は判然としない。それでも概念的にみれば、妊娠中毒症の発症には個体の体質的条件あるいは素因(環境条件も含む)と、妊孕現象にともなう母体の腎、血管系を中心とする負荷の大小、言い換えれば胎児を受け入れる側としての母体の適応能力 capacity of adaptation が関与していると考えられており、その意味では個体の発病条件を認識することが必須であり、今回妊娠中毒症の臨床的背景の把握、あるいはハイリスク因子の抽出というテーマで病因疫学的調査、さらには妊娠中毒症発症の予知に関する研究を行った。

I. 妊娠中毒症発症の背景因子

従来から、妊娠中毒症の発病誘因については種

種のもものが挙げられ論じられてきたが、大体次の 6 項目に大別することができると考えられる。すなわち

- ① 高血圧の遺伝的素質
- ② 母体年齢
- ③ 腎、血管系の疾患
- ④ 栄養状態
- ⑤ 就労、心理的ストレス
- ⑥ その他の産科的条件

などである。このうち栄養状態は低栄養と過剰栄養とが、その他産科学的条件は多胎や経産回数などが特に問題になると考えられる。このような臨床的背景因子を検討し危険因子を抽出することは、妊娠中毒症の予防治療や予知にも役立つものであり、実地臨床上大変重要であると考えられる。

表 1 は岡山大学医学部附属病院産科における昭和 51 年から昭和 58 年までの 8 年間の妊娠中毒症発症の臨床統計である。腎疾患合併あるいは既往、高血圧の既往、多胎妊娠、高年初産、さらには当然のことながら前回妊娠中毒症の項目で有意差が認められた。また、母体年齢別妊娠中毒症発症率をさらに詳しく検討すると、30 歳以上の妊娠は 30 歳未満に比べて有意に高頻度であった。本多は図 1 に示す如く、年齢とともに妊娠中毒症の発症率は上昇し、35~39 歳で 19.8%、40 歳以上になると実に 31.3%にも達し、妊娠中毒症の発症は母体の年齢 (aging) に依存性があることを認めた。最近の社会的傾向として高年齢妊娠の増加が指摘されており、妊娠中毒症と母体年齢の関係は大変重要な臨床的事実であると思われる。

今回の調査では高血圧家系の項目で有意差が認められなかったが、これは高血圧家系の定義が明確でないことによるもので、一般には高血圧家系の妊婦では妊娠中毒症が高率に発現すると考えられている。また、糖尿病や甲状腺機能亢進症を合

併した妊娠においても、妊娠中毒症発現率に著明な差が認められなかった。このことは、糖尿病や甲状腺機能亢進症など内科的疾患を専門医で十分コントロールすれば、妊娠中毒症発症を予防できることを示唆するものである。

肥満と妊娠中毒症の問題も重要であるが、妊婦の肥満に関する定義は明確ではない。つまり、非妊時の一般婦人の基準をそのまま当てはめることには無理があるからである。このことに関して、本多は次の如く主張している。すなわち、妊娠時の母体体重は非妊時体重と妊娠時の体重増加量との総和であり、妊娠中毒症が水分の体内貯留を病態のひとつとする以上、妊娠末期体重と妊娠中毒症発症との因果関係を論ずることは意味を持たず、非妊時（妊娠前）の体重で検討すべきである。図2は単胎分娩であったもののうち、初産婦は妊娠前体重55 kg以上、40～54 kg、40 kg未満、経産婦では妊娠前体重を60 kg以上、45～59 kg、45 kg未満とそれぞれ3群に分け、妊娠中毒症症状の発現がどの位の割合にみられたかを調査したものである。但し、妊娠中毒症の3大症状のうち2症状以上発現したもののみを妊娠中毒症とし、3症状とも認められたものを重症、2症状のみのものを軽症として便宜上取り扱った。

それによると、初産婦では55 kg以上の群からは26例、19.0%、40～54 kgの群からは107例、15.7%、40 kg未満の群からは3例、12.0%の妊娠中毒症がみられ、経産婦では60 kg以上の群から10例、21.3%、45～59 kgの群からは61例、11.5%、45 kg未満の群からは6例、5.4%の発現率であった。この結果は、妊娠中毒症の発症誘因として少くとも妊娠前からの母体の体重がかなり大きな部分を占めることを示唆するものと考えられる。そして、おそらく過大体重は肥満を意味するとすれば、肥満が妊娠中毒症発症を促進するものと結論してよさそうである。

II. 妊娠中毒症、特に妊娠高血圧発症の臨床的背景及びその予知

妊娠中毒症の3大症状のうち、高血圧を主徴とするタイプが最も重篤であるため、特に妊娠高血圧発症という観点からその臨床的背景を検索し、次いで高血圧発症の予知として分娩時血圧上昇の

予知について検討した。

まず妊娠中毒症の症状別発症頻度について、妊娠24週以降の単胎分娩4612例を対象として検討したところ、蛋白尿・浮腫を示すのは30%、高血圧軽症は11%、重症は0.6%の発症頻度であった。特に高血圧の発症頻度は経産婦より初産婦に有意に高かった。一般に正常妊婦血圧の変動は、図3の如く妊娠中期にやや低下し、妊娠末期分娩発来に向かって漸次上昇し、分娩第1期後半にピークを迎え、産褥に再びもとのレベルに復帰するが、この傾向は経産婦より初産婦に著明であった。つまり、正常妊娠でも分娩発来の約1週間前から血圧は上昇することを示しており、妊娠末期は高血圧発症の準備状態となっているとも解釈される。初産婦で妊娠高血圧が発症し易いのはこのためであると考えられる。

一方、今回の妊娠中毒症例1879例のうちretrospectiveにみて何らかの産科的合併症を呈した症例は表2の如く21%であり、そのうちでは特に切迫早産が多かった。また、多胎妊娠の頻度が一般には1/80程度であることを考えると、中毒症例では多胎妊娠の占める割合が2%と高率であった。事実、妊娠経過にともなう平均血圧の変動をみても、多胎妊娠では単胎妊娠の妊娠中毒症高血圧症例よりもさらに高いというデータを得ている。従って、やはり多胎妊娠では高血圧型妊娠中毒症が発症し易いといえる。

次いで、母体年齢と妊娠初期の血圧について1650例から検討したところ、やはり加齢とともに妊娠初期の収縮期血圧、拡張期血圧とも高く、しかも妊娠初期の血圧が高ければ高い程妊娠中毒症発症時の血圧は有意に収縮期も拡張期もともに高くなることがわかった。

また、分娩時高血圧発症の予知法についても検討したところ、OSST(Oxytocin Step Stress Test)施行例119例において、そのときの最高平均血圧と、その症例が分娩時子宮収縮の際に示した最高平均血圧との間には有意に正の相関関係が得られた。さらに、OSST施行時のもとの血圧から最高平均血圧への増加率と分娩時子宮収縮の際の最高平均血圧への増加率の間にも正の相関関係が得られた。そして、OSST施行時ならびに分娩時の血圧の増加率と最高平均血圧を正常

血圧症例と高血圧症例とで比較すると、初産婦でも経産婦でも、血圧の増加率、最高平均血圧の程度は高血圧症例の方が大きかった。すなわち、分娩前に施行したOSSTでの血圧の程度と上昇率が、分娩時高血圧発症の予知法となり得ると考えられた。

Ⅲ. 妊娠中毒症発症予知に関する内分泌的検討

近年、事前にその発症を察知しようとして、ロールオーバーテストや、アンギオテンシンⅡ昇圧反応などが検討、論議され、また、種々の生化学的な検索を基にしたり、種々の発症因子を総合的に評価し、スコアリングする様な方法も見つけられるようになってきた。

すでに報告してきた妊娠時のレニン、アンギオテンシン・アルドステロン系に関する種々の分析データを基にして、retrospectiveな立場から妊娠中毒症発症予知に関する検討を試みてみた。

方法は次の如くである。すなわち、PRA(血漿レニン活性)、PA(血中アルドステロン濃度)はそれぞれダイナボット社のRIAキットを使用して測定した。NaCl負荷テストとしては、安静仰臥位の妊婦に100 mlの生理食塩水を3分間で点滴静注後、経時的にPRA、PAおよび血圧の同時測定を行った。

アンギオテンシンⅡ負荷テストとしては、Gantらの方法に準じて、安静仰臥位の妊婦に2ng/kg/minの点滴速度より開始し、拡張期圧が20mmHg上昇するまで各5分毎に2ng/kg/minずつ増量し、その時のアンギオテンシンⅡ点滴速度をEPD(effective pressor dose)とし、それまでの各5分毎のPRA、PAおよび血圧を測定記録した。

成 績

1. PRA値と妊娠高血圧

妊娠28週までの正常妊婦を対象に、妊娠12週より2週毎にPRAの測定を行い、そのうち一回でも、明らかな高値を示したことのある群と、全く正常値のまま経過した群とに於ける、妊娠末期での妊娠高血圧の発症頻度につき比較検討した。

対象は両群とも53例ずつであるが、高PRA群では31例(38.5%)が、正PRA群では11例(20.

5%)が妊娠末期に妊娠高血圧を発症していた。この両群間における発症率に関しては危険率0.001で有意差が認められた。また、両群での信頼率を検討すると、高PRAの妊娠高血圧発症に対するものが58.5%であったのに比し、正PRAの正常妊娠維持に対するものは79.2%であった。

2. 経時的PRA動態と妊娠中毒症の発症

妊娠33週から36週までに妊娠中毒症を発症した3症例につき、その経時的なPRAの変化を分析すると、図4に示す如くである。つまり、斜線で示した正常妊娠では、PRAレベルは妊娠初期から上昇し、妊娠32週にかけピークを示すパターンであるが、妊娠中毒症例では既に妊娠28週頃より正常パターンとは逆に低下傾向を示しはじめ、ほぼ4週後に明らかな低値となった時点で妊娠中毒症が発症するという興味ある成績を得た。

3. ロールオーバーテスト陽性妊婦におけるNaCl負荷テストと妊娠高血圧

妊娠28週でのロールオーバーテスト陽性妊婦に対し、NaCl負荷テストを行い、その際のPRAの反応態度に関して、妊娠末期に妊娠高血圧となった症例とならなかった症例との相違を分析した。

ロールオーバーテスト陰性の正常妊婦にNaCl負荷テストを行うと、血圧は全く不変で、PRAは負荷後60分に基礎値の2倍のピーク値を示したが、120分後には基礎値へと復帰した。

ロールオーバーテスト陽性であったが、妊娠末期に妊娠高血圧発症をみなかった症例では、同様のNaCl負荷テストを行っても、血圧およびPRAの変化は先述の正常妊婦とほぼ同様のパターンであった。

しかし、ロールオーバーテスト陽性で、かつ妊娠高血圧を発症した症例では図5に示す如くNaCl負荷後に、血圧の変化はなかったものの、PRAは30分でピークを示し、かつ、そのレベルは基礎値の3倍に達し、両群間でNaCl負荷に対する明らかな反応性の相違が認められた。

4. アンギオテンシンⅡ負荷テストと妊娠高血圧

Gantらの方法に準じたアンギオテンシンⅡ単独の投与と、これに続くアンギオテンシンⅡと生理食塩水との複合投与による場合のEPDと妊娠高血圧発症との関係につき分析を加えた。

まず、妊娠28週から32週の正常妊婦にアンギ

オテンシンⅡ単独で負荷テストを行い、EPDが8 ng/kg/min以上の12名の群と8 ng/kg/min以下の12名の群における妊娠高血圧の発症率を比較した。

EPDが8 ng/kg/min以下の群では妊娠高血圧となったものが7名(58.3%)であったのに対し、EPDが8 ng/kg/min以上の群では3名(25%)であり、両群間には有意差が認められた。また、EPDが8 ng/kg/min以下の群の妊娠高血圧発症に対する信頼率は58.3%であったのに対し、EPDが8 ng/kg/min以上の群の正常妊娠維持に対するそれは75%であった。

これら両群の計24例にアンギオテンシンⅡと生理食塩水の複合投与を行い、同様の分析を行うと、表3に示す如く、EPDが8 ng/kg/min以下の群は15名となり、そのうち妊娠高血圧を発症したものは9名(60%)であったが、一方EPDが8 ng/kg/min以上の群は9名であって、そのうち妊娠高血圧を発症したものは、わずかに1名(11.1%)にすぎなかった。これら両群間には危険率0.003で有意差が認められた。またEPDが8 ng/kg/min以下の群の妊娠高血圧発症に対する信頼率がアンギオテンシンⅡ単独投与時の58.3%から60%へとあまり変化しなかったのに対し、EPDが8 ng/kg/min以上の群の正常妊娠維持に

対するそれはアンギオテンシンⅡ単独投与時の75%から88.9%へと増加が認められた。また、妊娠中毒症発症の予知法として、また胎児胎盤機能検査法として、高速液体クロマトグラフィーによる妊婦血中エストロゲン4分画の同時定量も試みている。図6はそのクロマトグラムのひとつであり、この方法は迅速、且つ多数の検体を処理できる点ですぐれており、現在臨床応用めざして検討しているところである。

参 考 文 献

- 1) 関場香, 他: 妊娠中毒症発症の臨床的背景「妊娠中毒症の病態と管理」同朋舎, 1982.
- 2) 関場香, 他: 妊娠中毒症と肥満, 産婦人科の実際, 29: 945, 1980.
- 3) 本多洋: 妊娠中毒症発症の臨床的背景「妊娠中毒症の病態と管理」同朋舎, 1982.
- 4) 日高敦夫, 他: Oxytocin Step Stress Testによる胎児胎盤系予備能の判定と陣痛発来時期の予測に関する研究, 日産婦誌, 28: 385, 1976.
- 5) 望月真人, 他: 妊娠中毒症とRenin・Angiotensin・Aldosterone系—特にAngiotensinⅡ負荷テストの知見「妊娠中毒症の病態と管理」同朋舎, 1982.

表1

妊娠中毒症発症の臨床的背景(1)

	今回中毒症			中毒症発症 頻度	
	-	+	計		
前回中毒症	1426	89	1515	5.9	$x^2=101.93$
	72	35	107	32.7	$p < 0.005$
腎疾患既往合併	2666	267	2933	9.1	$x^2=21.4$
	93	26	119	21.8	$p < 0.005$
高血圧既往	2743	277	3020	9.2	$x^2=60.81$
	16	16	32	50.0	$p < 0.005$
高血圧家系	2459	254	2713	9.4	$x^2=1.59$
	300	39	339	11.5	
多胎	2742	286	3028	9.4	$x^2=10.67$
	17	7	24	29.2	$p < 0.005$
30才未満	1956	188	2144	8.8	$x^2=5.74$
30才以上	803	105	908	11.6	$p < 0.025$
初産	1261	169	1430	11.8	$x^2=15.25$
経産	1498	124	1622	7.6	$p < 0.005$
高年初産	2551	254	2805	9.1	$x^2=11.86$
	208	39	247	15.8	$p < 0.005$
その他の合併症	2520	252	2772	9.1	$x^2=9.03$
	239	41	280	14.6	$p < 0.005$
糖尿病	2727	290	3017	9.6	$x^2=0.04$
	32	3	35	8.6	
甲状腺機能亢進症	2737	389	3026	9.6	$x^2=1.01$
	22	4	26	15.4	

岡山大学 昭和51~58年

(関場)

表2

今回の妊娠における産科的合併症

なし 79% (n=1879)
あり 21%

		診断時期 GW	中毒症発症時期との関連	
			前	後
切迫早産	17% (319/1879)	27±7	68%(H) 72%(P) 78%(E)	32%(n=179) 28%(n=138) 22%(n=198)
多胎妊娠	2% (38/1879)		100%(H) 100%(P) 100%(E)	
羊水過多症	0.5% (10/1879)	30±7	100%(H) 100%(P) 100%(E)	(n=5) (n=4) (n=7)
前置胎盤	0.25% (5/1879)	35±4	25%(H) 25%(P) 25%(E)	75%(n=4) 75%(n=4) 75%(n=4)
胎盤早期剝離	0.6% (12/1878)	36±3	9%(H) P E	91%(n=10) 100%(n=8) 100%(n=10)

(近畿産科婦人科学会統計資料より)

(日高)

表 3

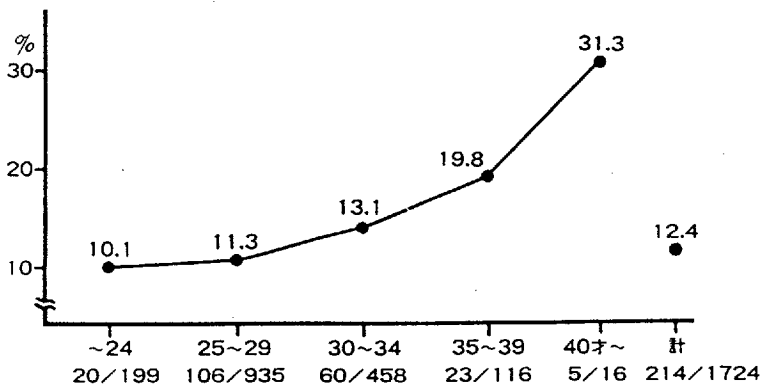
A-IIと生食複合投与試験の成績
と妊娠中毒症発症率との関係

	No. of cases tested by angiotensin II +NaCl	No. developing pregnancy induced hypertension	accuracy%
dose response under 8 ng/kg/min	15	9 (60%)	60.0
dose response over 8 ng/kg/min	9	1 (11.1%)	88.9

significance level : 0.0333

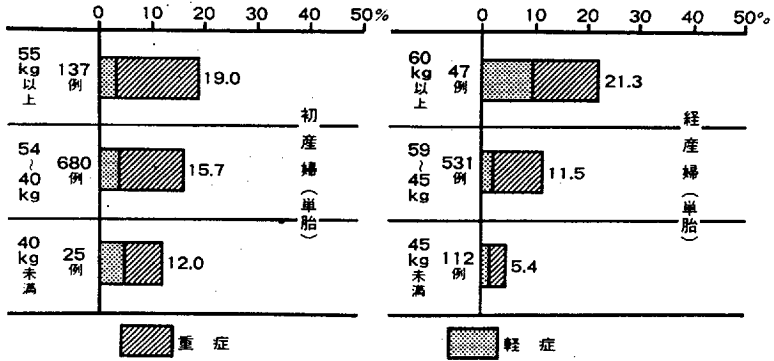
(望月)

年齢別妊娠中毒症発現率



(本多)

図 1

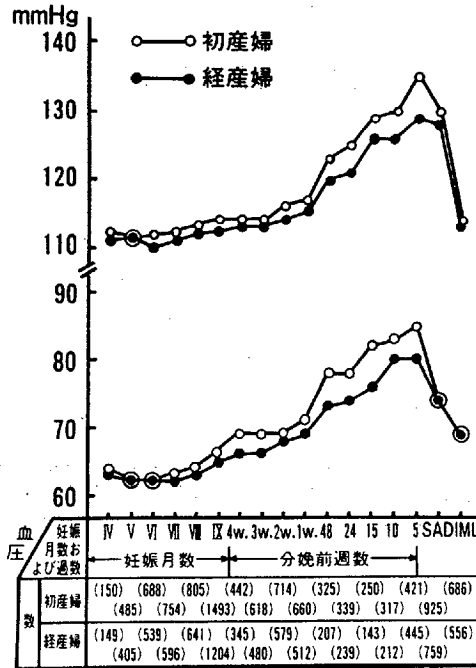


妊娠前体重と妊娠中毒症

(本多)

図 2

妊娠経過による母体血圧の変動
(上：収縮期圧 下：拡張期圧)

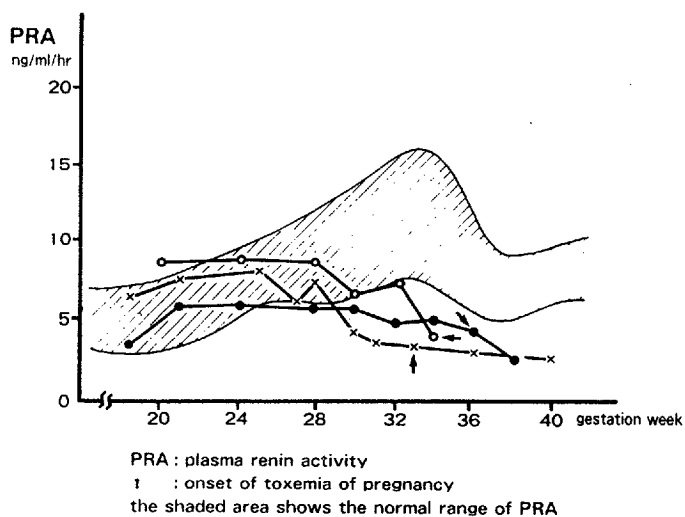


SAD: 分婏直後
IML: 産褥一ヵ月

(日高)

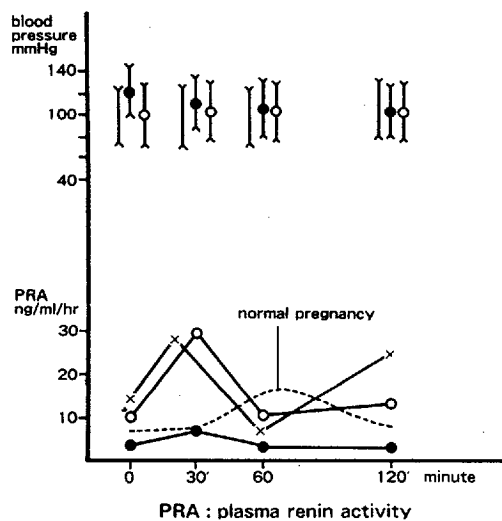
図 3

妊娠中毒症と発症した例での経時的 PRA 変化



(望月)

図 4

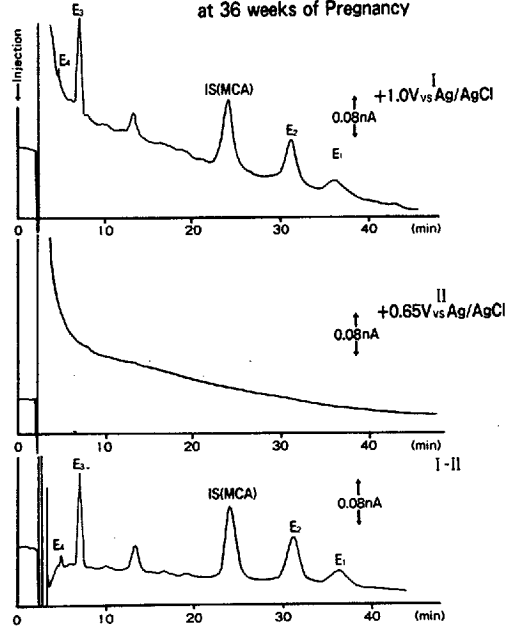


ロールオーバーテスト陽性で、妊娠中毒症を発症した例での
 28週における食塩負荷テストの成績

(望月)

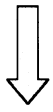
図 5

Chromatogram obtained from a Maternal Serum (0.5ml)
at 36 weeks of Pregnancy



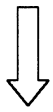
(関 場)

図 6



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



はじめに

近年,産科学の進歩により我が国の周産期死亡率は急激に減少し,国際的にも優れた成績として評価されるようになったことは周知の通りである。しかしその死因を詳細に検討すると,子癇を含めた妊娠中毒症と早産に関するものが大半を占めており,特に前者では心身障害児発生との関連から最近注目を浴びている子宮内胎児発育遅延 IUGR の頻度も極めて高い。

一方,我が国の妊産婦死亡率も過去20年間で約1/6に減少し,妊産婦管理の向上がうかがわれる。しかるに,国際的には欧米諸国に比べるとそれでもなお2倍程度の高頻度であり,しかもその死亡原因の約1/3は妊娠中毒症に関連するものである。またたとえ死亡までには至らずとも後遺症が残ってその後の母体の予後に影響を及ぼすことが考えられ,このような症例も少なからず存在することであろう。

このように妊娠中毒症は母子保健上最も重要な疾患のひとつであるが,産科学の進んだ今日においてもなお「学説の疾患」の域を出ず,その成因や病態は判然としない。それでも概念的にみれば妊娠中毒症の発症には個体の体質的条件あるいは素因(環境条件も含む)と,妊孕現象にともなう母体の腎,血管系を中心とする負荷の大小,言い換えれば胎児を受け入れる側としての母体の適応能力 capacity of adaptation が関与していると考えられており,その意味では個体の発病条件を認識することが必須であり,今回妊娠中毒症の臨床的背景の把握,あるいはハイリスク因子の抽出というテーマで病因疫学的調査,さらには妊娠中毒症発症の予知に関する研究を行った。