

## C. 妊娠中毒症の病型別・重症度別にみた 母児障害の発症に関する調査研究

須 川 信 信  
古 橋 信 晃  
鈴 木 正 彦  
貝 原 学  
高 木 繁 夫

本細分課題では、過去2年間、妊娠中毒症の三症状とその重症度別にみた母児障害の発現を母体随伴症状、児発育および分娩時胎児仮死発症等の面より約2000例の症例をもとに調査検討してきた。また重症度をスコアとして表現したときの母体高血圧の遺残や胎児発育障害(IUGR)の発症頻度をretrospectiveに検討してきた。

一方、最近では本症患者における血液性状の検討から、中毒症の重症度ならびに児発育と密接な関連が認められているが、本研究班においてその成績をまとめ、母児の安全管理の資料として整理した。

### 〔I〕 前年度までのまとめ

1. 妊娠中毒症患者の随伴症状の発現は、高血圧、特に拡張期血圧の上昇が最も強く影響し、それに浮腫・蛋白尿が伴うと、この影響は更に修飾されて増強する。
2. 胎児仮死や胎児死亡の発症は、高血圧発症時期、増悪時の血圧値と密接な関連を示す。
3. 高血圧の程度により妊娠中毒症を軽症、重症に分類しているが、高血圧の持続期間も母児に与える影響は大きく、分娩前の高血圧持続期間が3週以上の例では早産、IUGR、分娩時胎児仮死、子癇等の発症が高率にみられ、一方高血圧持続期間が約2週間の例ではLFD出産頻度が高い。
4. 血液凝血学的検討では、重症群において過凝固、低線溶の状態が考えられ、子癇例では特に血小板、fibrinogenの減少が著明であり、DICの発症を疑わせる症例も存在する。
5. 母体の凝血学的変動は、子宮内胎児発育に重要な役割を演じていないように思われる。

### 〔II〕 妊娠中毒症と母体血液性状ならびにプロスタグランディンに関する研究

#### 1. 妊娠中毒症の重症度と母体の血液性状ならびに児の発育について(貝原 学)

正常妊娠と妊娠中毒症(軽症ならびに重症)の妊婦におけるヘマトクリット値と児の出生体重および予後について検索したところ、次のような所見が認められた。

##### a. 母体のヘマトクリット値と児の出生体重

正常産をした正常妊婦571例、軽症妊娠中毒症204例および重症妊娠中毒症37例を対象として、妊娠28週および36週における母体のヘマトクリット値(Ht)と児の出生体重との関係について検索した。

正常妊娠における母体のHt値と児の出生体重との関係をみると、Htが28.0~31.9%の値を示した妊婦から生まれた児の体重が最も大きく、Htが32.0%以上を示す場合には、Ht値が大きい妊婦群ほど児体重は有意に小さくなった。

軽症妊娠中毒症の場合には、母体のHt値と児体重との間には、Htが大きくなるほど児体重は減少するというような正常妊娠でみられた如き関係を認めることはできなかった。Htが36.0%以上の高い値を示す場合には、軽症妊娠中毒症における児体重は正常妊娠に比較して有意に高値を示した。

重症妊娠中毒症の場合には、児体重は正常妊娠に比較して有意に小さく、妊娠36週では、母体のHt値が大きい群ほど児体重は小さくなる傾向が認められた。(表I, II)

##### b. 重症妊娠中毒症における血液濃縮と母児の予後

妊婦のHt値が正常平均値+3/2SD以上を示

す場合を血液濃縮とすると、その値は妊娠28週で36%以上、36週で37%以上となる。重症妊娠中毒症61例(早産や子宮内胎児死亡を含む)について、血液濃縮の有無と母児の予後について検索すると、図1に示すように、血液濃縮群の予後は非濃縮群に比較して明らかに不良であることが判明した。

c. 重症妊娠中毒症における胎児発育障害の発生時期について

産褥ではじめて出現した重症妊娠中毒症20例(妊娠時正常6例, 妊娠時に軽症中毒症14例)について、出生時の児体重を正常妊婦と比較すると有意に低値を示した(図2)。このことは、妊娠中毒症における児の発育障害は、症状が出現する以前に既に発生していることを示唆するといえる。

2. 妊娠中毒症妊婦の血液性状の変化と胎児発育(須川 俊)

中毒症妊婦の血液性状の変化を検討することから、本症と循環血液量の変動ならびに胎児発育状態との関連について調査したので報告する。なおHb値が9.5g/dl以下の例は対象から除外した。

① 妊娠中毒症例の妊娠経過に伴う血液性状の変化(図1)

循環血液量の間接的な指標としてHbやHtを用い、妊娠経過に伴う推移を検討したところ、対照群も含め高血圧、蛋白尿、浮腫群とも妊娠3ヵ月から8ヵ月に向かいHb, Ht値は減少し、10ヵ月には再度増加することが認められた。なかでも妊娠末期において高血圧が3週間以上持続した症例のHb, Ht値は妊娠8ヵ月でも他の群に比し高値を示し、10ヵ月ではより一層高い値を示した。

表1. 妊娠28週における母体のHt値と児の出生体重

Ht (%)	正常妊娠	妊娠中毒症	
		軽症	重症
- 27.9	3054.2±251.5 (12)	3200.0±166.3 (4)	3010
28.0 - 31.9	3240.8±362.7 (194)	3273.2±387.4 (63)	2657.9±541.1** (9)
32.0 - 35.9	3145.5±370.5 (295)	3164.3±355.7 (98)	2780.1±450.3**(15)
36.0 -	3054.9±376.9 (69)	3237.8±363.0* (37)	2808.1±283.1*** (12)

正常妊娠と比較して有意差あり(\*P<0.02 \*\*P<0.001 \*\*\*P<0.05)

表2. 妊娠36週における母体のHt値と児の出生体重

Ht (%)	正常妊娠	妊娠中毒症	
		軽症	重症
- 27.9	3151.1±240.0 (9)	3410.0±251.0 (5)	
28.0 - 31.9	3231.4±353.5 (149)	3267.4±428.7 (43)	3022.0±309.0 (12)
32.0 - 35.9	3171.3±359.6 (296)	3208.2±337.3 (114)	2892.5±336.2**(12)
36.0 -	3014.3±366.2 (117)	3153.6±373.3* (42)	2522.2±443.2*** (13)

正常妊娠と比較して有意差あり(\*P<0.05 \*\*P<0.02 \*\*\*P<0.001)

図 1.

重症妊娠中毒症における血液濃縮の母児におよぼす影響

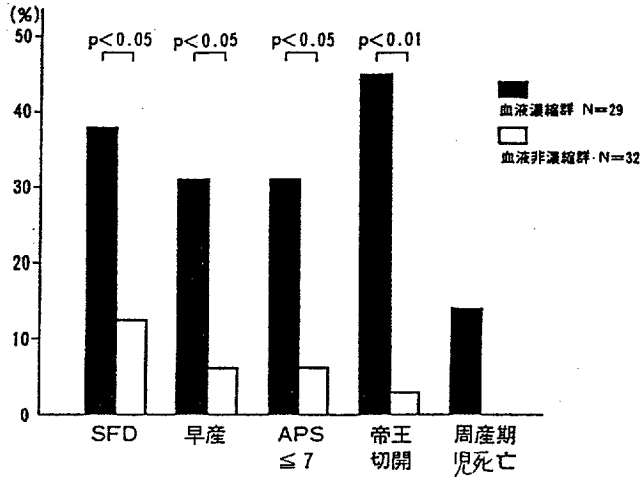
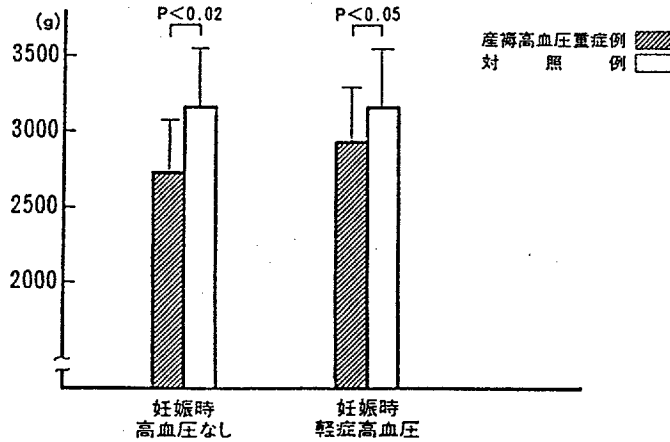


図 2.

産褥高血圧重症例における児の出生体重



## ② 妊娠経過に伴う血圧の変動

高血圧症例であっても高血圧の持続期間が2週以内と3週間以上持続した症例の血液性状の変化に相違がみられたことから、妊娠初期からの両者の血圧の変動について検討を加えた。妊娠末期において高血圧が3週間以上持続した症例の血圧は、妊娠の全期間を通じて有意に高いという結果が得られた。そして妊娠3カ月及び8カ月での血圧と妊娠末期における高血圧発症との関連についても、各時期で血圧の高い症例ほど、末期での高血圧の発症頻度が高くなる傾向がみられた。

さらに妊娠3カ月の血圧と3月から8カ月までのHt減少率の関係については、血圧の高い例ほどHt減少率は小さく、そして妊娠8カ月の血圧と8月から10カ月にかけてのHt増加率の関係については、血圧の高い例ほどHt増加率は大きい傾向がみられた。特に平均血圧が90mmHg以上の症例にこの傾向が顕著であった。

## ③ 血液性状の変化と胎児発育の関連

妊娠経過に伴うHb, Ht値の変化率と胎児発育の関連については、妊娠8カ月の向かってのHb, Ht減少率が大きいほど児体重(正期分娩例)が重く、8月から10カ月にかけてのHb, Ht増加率が大きいほど児体重が軽いという傾向が認められた(図2)。

さらに8月から10カ月にかけてのHb, Ht増加率と、その間における児発育状態(超音波計測による)との関係についても、Hb, Ht増加率が大きいほど、BPD増加率やAPTD×TTD(腹囲)増加率が小さいという傾向がみられた。

## ④ 血液性状の変化と胎児胎盤機能との関連

児発育に最も影響を与える胎盤機能との関係については、8月から10カ月に向かってのHb, Ht増加率が大きい症例ほど、CSTの一つであるOSSTによるUPI patternの発現頻度が高い傾向が認められた。

## ⑤ 血液性状の変化と母体腎機能との関連

妊婦貧血は循環血液量の増加によるhemodilutionによりもたらされるものである。そこで、この循環血液量に影響される腎機能についても検討を加えた。その結果、8カ月に向かってのHb, Ht減少率が大きい例ほど腎機能は良好な成績を示し、8月から10カ月に向かってのHb, Ht

増加率が大きい例ほど腎機能の低下傾向が認められ、hemoconcentrationによる影響が示唆された。

## ⑥ まとめ

母体Hb, Ht値は妊娠後期に向かって減少し、その減少率が著しい症例ほど児発育は良好である。一方、妊娠末期に向かってはhemoconcentrationの傾向がみられるが、高血圧が長期間(3週間以上)持続した症例においては早期よりhemoconcentrationの傾向がみられ、またその程度も著しく、胎児胎盤機能や母体腎機能の低下傾向が出現し、結果としてIUGRや早産、分娩時胎児仮死等の発症が高率に認められるものと考えられた。

なお妊娠末期におけるhemoconcentrationの程度と母体血圧上昇とに関連がみられたことから、おそらくhemoconcentrationは母体血管収縮の結果として発現してくるものと推察される。

## 3. 妊娠中毒症の病型別・児体重別血液凝固線溶動態(鈴木正彦)

妊娠中毒症の病因に関して、血液凝固線溶学的に様々な検討がなされており、妊娠中毒症による血液性状の変化がさらに、病態を修飾している可能性が充分考えられる。今回我々は、妊娠中毒症を病型別、出生体重別に分類し、母体の凝血的変動が児の発育におよぼす影響について検討した。

### ① 対象および方法

対象は、1981年～1985年の5年間に、当科にて入院分娩した重症妊娠中毒症50例である。また、凝血的検査は分娩に最も近い時点で施行し、検査項目は、フィブリノーゲン、血小板、血清FDP、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン、 $\alpha_2$ -マクログロブリン、アンチトロンビンⅢ、プラスミノーゲン、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターについて測定を行なった。

妊娠中毒症は、パラメーターとしてEPH scoreを用いて分類し、出生体重は東北大方式に基づきSFD群、AFD群に分類し、比較検討した。

### ② 結果

(イ) 重症妊娠中毒症50例におけるEPH score

図 1. 妊娠中毒症例におけるHt値の推移

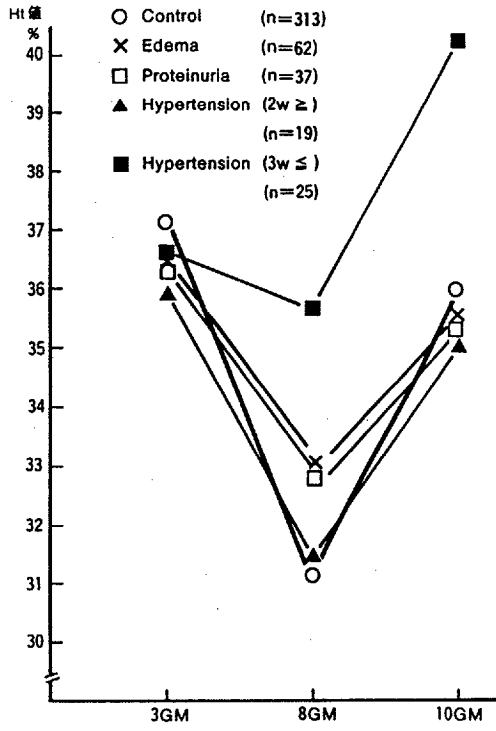
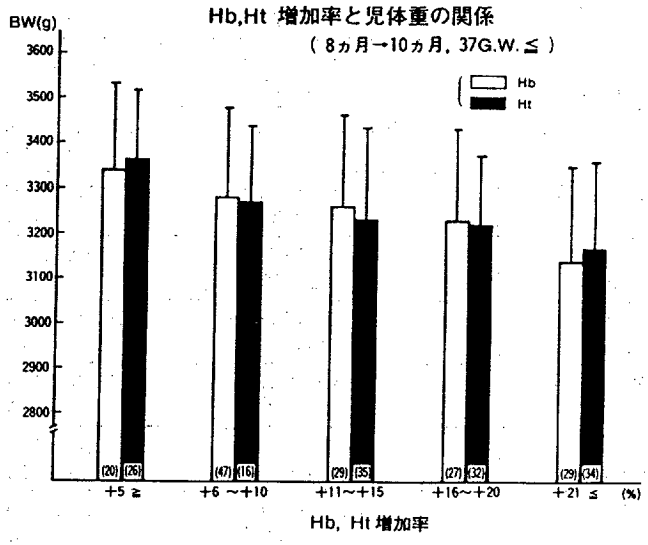


図 2.



ごとのSFD, AFDの割合

EPH score 6点以上の群は26例で、そのうちSFDは19例(73.1%)に認められ、EPH score 5点以下の群では24例中SFDは、8例(33.3%)に認められた。なお、重症妊娠中毒症50例中、SFDは27例(54%)であった。

(ア) APTTの比較

EPH score 4点以下では、APTTの延長傾向が認められたものの、SFD群、AFD群の間に有意差は認められなかった。

(イ) 血小板数の比較

SFD群で、血小板数の減少が認められた。

(ロ) フィブリノーゲン量

SFD群とAFD群の間に有意差は認められなかった。

(ハ)  $\alpha_1$ -アンチトリプシンおよび $\alpha_2$ -マクログロブリン

SFD群で減少傾向がみられたものの、AFD群との間に有意差は認められなかった。

(ニ) プラスミノーゲン量

SFD群とAFD群の間に有意差は認められなかった。

(ホ) 血清FDP

EPH score 6点のAFD群で増加傾向が認められたが、SFD群との間に有意差は認められなかった。

(ヘ)  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターおよびアンチトロンビンⅢ

SFD群とAFD群の間に有意差は認められなかった。

③ まとめ

重症妊娠中毒症50例における血液凝固線溶学的変化をSFD群、AFD群で比較すると表1に示すごとく、APTT、フィブリノーゲン、血清FDP、 $\alpha_1$ -アンチトリプシン、 $\alpha_2$ -マクログロブリン、プラスミノーゲン、アンチトロンビンⅢ、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターにおいては、有意の差は認められず、血小板数においてのみ、SFD群に有意な減少傾向が認められた。

表1 Comparison of Coagulation and Fibrinolytic studies in Toxemia

	SFD	AFD
APTT (sec)	36.27 ± 10.57 (n=26)	34.28 ± 7.55 (n=20)
Platelet (x10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	19.40 ± 5.25# (n=25)	23.23 ± 9.21 (n=21)
Fibrinogen (mg/dℓ)	380.96 ± 117.86 (n=26)	427.4 ± 114.03 (n=20)
Serum-FDP (μg/ml)	13.5 ± 10.08 (n=26)	19.47 ± 14.80 (n=19)
$\alpha_1$ -AT (mg/dℓ)	415.58 ± 107.14 (n=12)	450 ± 123.61 (n=12)
$\alpha_2$ -MG (mg/dℓ)	296.5 ± 119.36 (n=12)	290.5 ± 79.43 (n=12)
Plasminogen (mg/dℓ)	14.46 ± 2.13 (n=7)	14.78 ± 1.76 (n=5)
AT-III (mg/dℓ)	24.66 ± 7.50 (n=14)	23.73 ± 7.35 (n=13)
$\alpha_2$ -P I (%)	87.7 ± 12.46 (n=5)	94.55 ± 7.06 (n=4)

#P<0.1

#### 4. 妊娠中毒症の症状別、重症度別にみた尿中プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)動態

(古橋信晃, 鈴木雅洲)

妊娠中毒症とプロスタグランジン(以下PGと略す)については、プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>), プロスタグランジンF<sub>2α</sub>(PGF<sub>2α</sub>), プロスタサイクリン(PGI<sub>2</sub>), トロンボキサンA<sub>2</sub>(TXA<sub>2</sub>)に対して種々の報告がなされてきた<sup>1)</sup>。しかし、今回、我々は採取時の人為的PG放出が少なく、しかも腎臓におけるPG生成を反映している<sup>2)</sup>といわれている尿中PGE<sub>2</sub>を測定し、妊娠中毒症における尿中PGE<sub>2</sub>動態についてその各症状の因子(収縮期血圧, 拡張期血圧, 蛋白尿, 浮腫)別の検討を行い、PGの妊娠中毒症における役割について考察した。

##### a. 対象

高血圧を伴う純粋型妊娠中毒症36例(重症28例, 軽症8例)を対象とした。明らかな妊娠偶発合併症のあるものは除外した。コントロールとしての正常血圧妊娠は妊娠経過が順調で内科偶発合併症のないものであり、妊娠前期(妊娠20週未満)7例, 妊娠中期(妊娠20週~31週)6例, 妊娠後期(妊娠32週以降)18例であった。検体とする尿は24時間蓄尿の一部を採取したもので、測定まで-80℃にて冷凍保存した。

##### b. 測定方法(図1)

PGE<sub>2</sub>の抽出にはFlölich<sup>2)</sup>の変法を用いた。抽出率は平均54%であった。PGE<sub>2</sub>の測定にはNew England Nuclear社のProstaglandin E<sub>2</sub>[<sup>125</sup>I] Radioimmunoassay Kitを用いた(図1)。

測定結果の統計学的解析は、student's t-testおよびlinear regression解析をMicro-computer TRS-80(Radio-Shack, Fortworth, Texas, U.S.A.)を使用して行った。

##### c. 結果

###### a) 正常妊娠の尿中PGE<sub>2</sub>値

正常妊娠を前期(妊娠20週未満), 中期(妊娠20~31週), 後期(妊娠32週以降)に分けて尿中PGE<sub>2</sub>値を検討した。妊娠前期(7例)は947±128 ng/day (mean±S.E.), 妊娠中期(6例)は881±339 ng/day, 妊娠後期(18例)は1033±80 ng/dayであり、妊娠経過中、

特に有意の差は認められなかった。

###### b) 妊娠中毒症における尿中PGE<sub>2</sub>値(図2)

対象を妊娠中毒症36週以降に限って、正常妊娠と妊娠中毒症を比較した。正常妊娠(13例)は1039±85 ng/day, 軽症高血圧型妊娠中毒症(8例)は1025±140 ng/day, 重症高血圧型妊娠中毒症(8例)は616±91 ng/dayであり、正常妊娠と軽症高血圧型妊娠中毒症との間にはほとんど差がなかったが、重症高血圧型妊娠中毒症は正常妊娠(P<0.005), 軽症高血圧型妊娠中毒症(P<0.03)に比較して有意の低値を示した。産褥5日目(13例)の平均値は694±104 ng/dayであり、分娩前の値と有意の差は認められなかった。

###### c) 高血圧因子と尿中PGE<sub>2</sub>値

収縮期血圧, 拡張期血圧をそれぞれ重症と軽症に分けて比較した。収縮期血圧では重症例は595±72 ng/day (n=23)であり, 軽症例(n=8, 1003±154 ng/day)と比較して有意(P<0.02)に低値を示した。また, 拡張期血圧でも重症例(n=19, 484±60 ng/day)は軽症例(n=13, 999±105 ng/day)と比べて有意(P<0.001)の低値を示した(図3)。次に尿中PGE<sub>2</sub>と血圧の相関を検討した。尿中PGE<sub>2</sub>値は平均血圧(MBP: Mean Blood Pressure)と有意(P<0.02)の負の相関を示した(n=33, r=0.429)。尿中PGE<sub>2</sub>値と収縮期血圧(n=33, r=-0.362, P<0.05), 尿中PGE<sub>2</sub>値と拡張期血圧(n=33, r=-0.593, P<0.001)においてもそれぞれ有意の負の相関を示したが, 拡張期血圧の方が収縮期血圧と比較して尿中PGE<sub>2</sub>値と強い相関を示した。

###### d) 蛋白尿と尿中PGE<sub>2</sub>値(図4)

蛋白尿はベーパーテストで2回以上検査を行い、連続して2回以上陽性の場合を蛋白尿陽性とし、(-)~(+)群, (++)以上群に分けて、尿中PGE<sub>2</sub>値を検討した。(-)~(+)群(10例)の尿中PGE<sub>2</sub>値は979±130 ng/day, (++)以上群(22例)557±70 ng/dayであり, (++)以上群が(-)~(+)群に比較して有意(P<0.02)に低値を示した。しかし, 重症高血圧型のみに限定して検討すると, 19/24(79%)が蛋白尿(++以上)であり, しかも(-)~(+)群と(++以上群)との間に有意の差が認められなかった。

e) 浮腫と尿中PGE<sub>2</sub>値(図5)

浮腫を(-)~(+)群, (++)以上(全身浮腫)群とに分けて検討した。(-)~(+)群(10例)の尿中PGE<sub>2</sub>値は833±87 ng/day, (++)以上群(22例)では414±72 ng/dayであり, (++)以上群は(-)~(+)群に比較して有意(P<0.002)に低値を示した。重症高血圧症例のみに限定して検討しても, 程度は低くなるものの, 有意(P<0.04)の差を示した。

まとめ

- (1) 妊娠中毒症症例の尿中プロスタグランジンE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)値を測定し, 正常妊娠との比較, および妊娠中毒症の各症状別の検討を行った。
- (2) 尿中PGE<sub>2</sub>値は, 重症高血圧型妊娠中毒症症例で有意の低値を示した。
- (3) 尿中PGE<sub>2</sub>値は, 平均血圧, 収縮期血圧, 拡張期血圧と各々有意の負の相関を示し, 特に拡張期血圧と強い負の相関を示した。

図1. 尿中PGE<sub>2</sub>値測定法

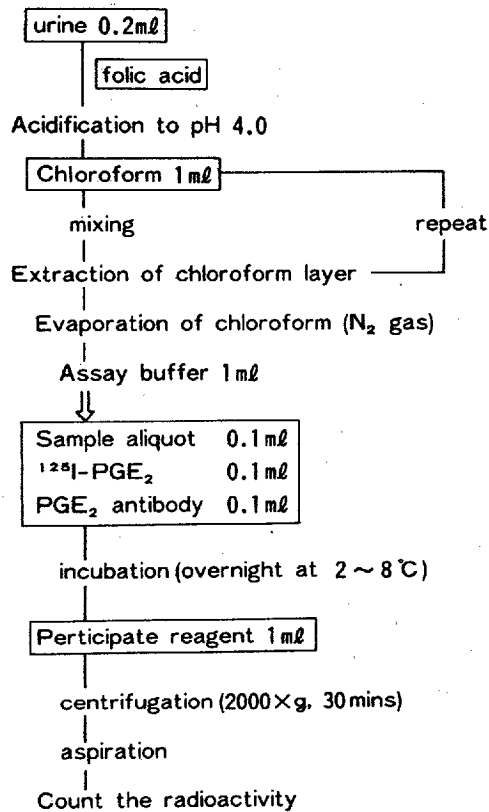




図 2. 妊娠中毒症 (高血圧型) における尿中 PGE<sub>2</sub> 値

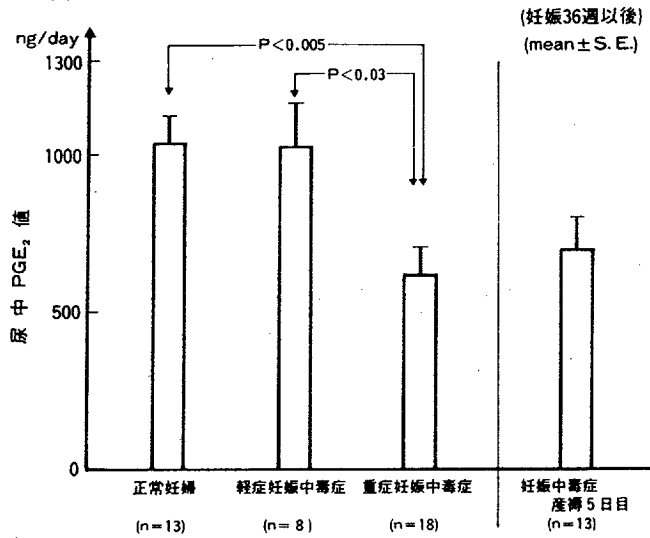


図 3. 軽症・重症高血圧症状と尿中 PGE<sub>2</sub> 値

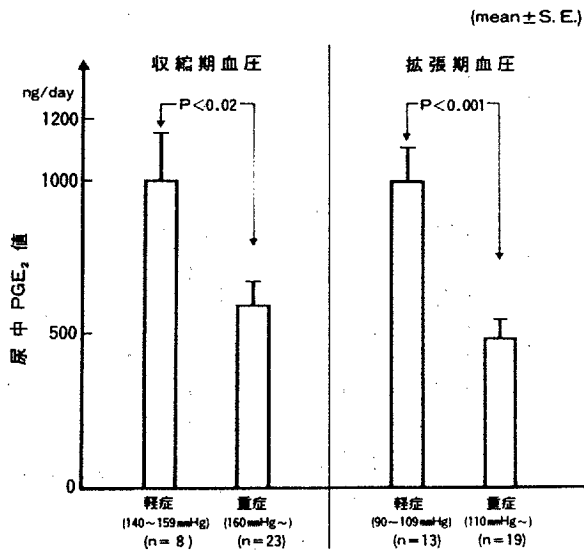


図 4. 妊娠中毒症(高血圧型)における尿蛋白症状と尿中 PGE<sub>2</sub> 値  
(mean±S.E.)

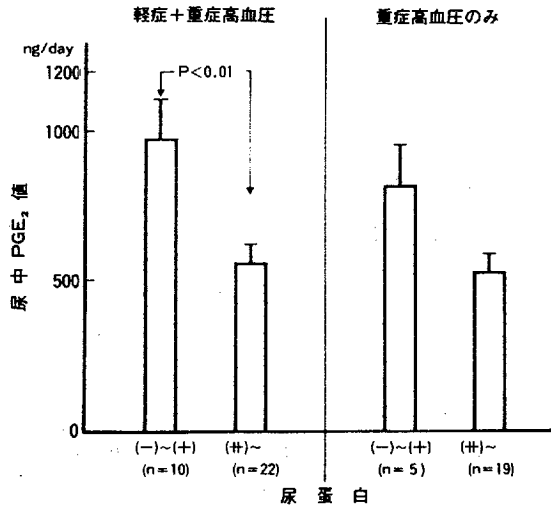
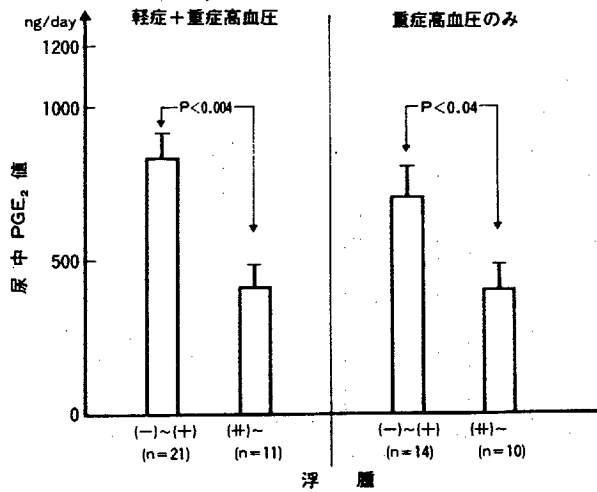


図 5. 妊娠中毒症(高血圧型)における浮腫症状と尿中 PGE<sub>2</sub> 値  
(mean±S.E.)



↓ **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

本細分課題では、過去2年間、妊娠中毒症の三症状とその重症度別にみた母児障害の発現を母体随伴症状、児発育および分娩時胎児仮死発症等の面より約2000例の症例をもとに調査検討してきた。また重症度をスコアとして表現したときの母体高血圧の遺残や胆児発育障害(IUGR)の発症頻度を retrospective に検討してきた。

一方、最近では本症患者における血液性状の検討から、中毒症の重症度ならびに児発育と密接な関連が認められているが、本研究班においてその成績をまとめ、母児の安全管理の資料として整理した。