

E. 妊娠中毒症における栄養管理・薬物療法に関する研究

福 田 透
須 川 侑
高 木 繁 夫
一 条 元 彦
中 山 道 男
鈴 木 正 彦

妊娠中毒症の根治的療法は妊娠の中絶に依るしかない。従って食餌・薬物療法は何れも病態の悪化を防ぐ手段としての管理に留まらざるを得ない。

本細分課題に関する研究は、本症の基本的管理である安静療法とともに栄養管理に関する見解を纏めてきたが、本年度は薬物療法の現況を調査し、その問題点を明らかにするとともに、過去にみられた母体中心の薬物療法から、母児両面よりみた安全管理としての薬物療法の在り方を検討すべく作業を行った。

1. 中毒症における薬物療法の意義

中毒症の本態については今日も尚不明である。従って多彩な病態を示す中毒症に対する薬物療法は、必然的に中毒症の増悪に最も関連すると考えられる3大症状（浮腫、蛋白尿、高血圧）の改善に“まと”をしぼらざるを得ない。また胎児や胎児をとりまく環境の改善法にきめ手を欠くことから、薬物療法施行例では常に如何なる時期に妊娠を中断し母、児の安全を計るかを念頭におくことも必要である。

2. 薬物療法についての一般的見解

今日の世界における重症例に関する対応の趨勢を眺めると、薬物では硫酸マグネシウム(MgSO₄)とヒドララジン系降圧剤(アプレゾリン)をベースとするものが最も多い。

本研究の一端として最近実施した薬物療法に関するアンケート調査成績(全国50余施設より得た)をまとめると

① 中毒症の軽症例に対しても治療を施行する施設は半数以下(高血圧例に対するものが主体)

である。

② 症状別では、浮腫に対しては90%、蛋白尿では90%、高血圧に対しては10%の施設が薬物療法を実施しないとしている。

③ 高血圧に対してはアプレゾリンを主体とするところが圧倒的に多く、次いでアルドメット、MgSO₄などが採られている。

④ 子癇症例に対してはMgSO₄を使用するところが最も多く、他にジアゼパム、フェノバル、クロールプロマジンが使用されている。

⑤ MgSO₄療法の適応としては子癇、重症例(特に高血圧関与例)が挙げられており、また多くが単独使用である。

これらの事から、我が国でも欧米と同じ傾向にあることが推測されるほか、浮腫、蛋白尿に対しての薬物療法は軽症例に関しては実施しないという施設が急増している事が興味深い点である。

3. 研究成績概要

以下(A)母体を中心としたものと、(B)胎児を中心としたものに大別して成績概要を記述する。

(A)(1) 3大症状についての検討

① 浮腫:

浮腫の中毒症における意義については、浮腫のみの場合にはあまり重大な影響がみられないこと(但し重症例では肺浮腫の合併に留意)より重視の必要なしとの見解をとる人が最近では少くなく、又現実にも入院安静と食事療法により大部分が消失する。

従って嘗ては極めて積極的に使用された利尿剤や利尿降圧剤の投与は慎重に行うべきとの見解に変わって来ている。実際的にも血液量は正常妊娠例

に比して明らかに低下し、また血液が濃縮してその為赤血球やヘマトクリット値の上昇がみられることが多い。特に重症例ではその変化度が強く、かかる場合に利尿剤を投与すると循環血液量が一段と減少し、胎児仮死 (fetal distress) や電解質のアンバランス状態が招来されることなどを示唆する所見が多く、慢性DIC状態を増悪させる可能性のあることも指摘されている。

妊娠前から利尿剤が使用されている合併症妊婦への使用は止むを得ないが、使用に際しては母・児 (胎盤機能を含む) の観察、監視を厳重にする事が大切である。

㊤ 蛋白尿：

胎盤などの観察所見でも蛋白尿を主徴とするものではその変化状況を異にする面があり、また胎児の発育に問題のある症例が多い。

蛋白尿そのものに対する薬物療法については、内科領域でも見るべきものが無く、たとえば副腎皮質ホルモン剤の効果も一過性に過ぎないことが多い。

従ってむしろ胎児をとりまく環境を改善する対応に専ら焦点をしばらざるを得ない実状であり、これに関しての一条らの成績を後述する。

㊤ 高血圧：

高血圧の発症機転に関しても極めて多くの原因や誘因があげられており、近年では更にPGsやCa⁺⁺の移送の問題も取りあげられてきている。

一般的にはアンギオテンシンIIに対する血管感受性の増加、R-A-A系やK-K系の低下、PGs (PG_E, PG_I₂, PGF₂α, TXA₂の妊娠変化に伴う不均衡状態など) やDICによる微小血管循環障害などの関与についても検討が進められ、薬物療法への応用も試みられている。

今後とも次々と新たな製剤の登場をみる事と思われるが、本研究班では中山らは最も代表的なアプレゾリンについての以下の様な研究を行っている。すなわち中毒症重症 (血圧は収縮期圧160 mmHg以上、拡張期血圧110 mmHg以上の基準を満たす) の42症例 (初産11例、経産31例で、純粋型は29例、混合型は13例) を対象とした。投与法は経口投与40~120 mg/日を3~7日間、または20~40 mgを静注或いは点滴にて3~7日間投与 (アプレゾリン投与中は他剤は全く使用しない) し、

表1に示す基準により効果を判定したが、成績は表2~3に示す如くである。すなわち病型別では純粋型では著効及び有効例は、不変及び悪化例に比して有意に多く、また混合型の著効及び有効例に比して約1.7倍の有効率を認めた。混合型では期待通りの効果が得られなかったが、これは純粋型が一般に妊娠末期に発症して急速に症状が進行する症例 (いわゆる急性タイプ) が多いことが一因としている。

また発症時期を28週以前、29~36週、37週~42週の3期に分けてみると、著効・有効例は発症時期の遅いものに多い傾向がみられた。このことは症状の存続期間についても同様で、発症から分娩迄の期間における投与時期についての考慮も必要であり、更に症状が長く続いたもの程薬剤効果が薄く、また腎機能や胎盤機能にも障害が強く出る可能性があるとしている。

以上を纏めると

1. 重症例では、母体症状の改善 (殊に高血圧) は70~80%に期待できる。
2. 純粋型でかつ発症時期の遅い症例に対してその効果は大きい。
3. 腎機能および胎盤機能は特に混合中毒症では期待できない。

須川は各種鎮静降圧剤並びに入院安静の効果 (降圧効果と児の予後) などにつき検討した。入院安静によっても降圧効果が認められない場合にはフェノバルビタールをまず投与し、更にクロールプロマジンやイソクスプリン、アプレゾリン、MgSO₄なども使用している。成績概要は、入院安静により40%に降圧効果 (以前の降圧利尿剤の効果は22%) を認めた事は注目すべきとしている。しかし効果のみられた症例は入院前の高血圧の持続が2週間以内のもので、しかも治療開始迄の期間の短いものに多く、3週間以上の持続例では薬物療法に抵抗を示す傾向があると中山らと同様の成績を得ている。児の予後については、安静やフェノバルビタールに反応するものでは良好であり、血圧の下降がみられなかった症例は早期産やSFD児の出生や低アプガースコア児が多く、積極的療法への切り換えのタイミングについて示唆に富む成績を得ている。

また胎盤機能への影響についての入院安静効果

の検討では、3週間以上の外来管理例においてオキシトシン・チャレンジ試験（OSS T法）で子宮胎盤機能不全（U.P.I）パターンをみる例が多く、尿中E₃も低値を認めている。また子宮内圧上昇と症状発生との関連については以下の動物実験を行っている。すなわち実験動物（妊娠犬や妊娠家兎）の子宮内に温めた生理的食塩水を注入して内圧上昇により高血圧を作成し、各種鎮静剤を投与して母獣の血圧、子宮血流、腎血流、子宮内圧への影響につき検討した。その成績ではペントバルビタール、クロールプロマジン、アプレゾリンなどが効果的で、特にMgSO₄とβ刺激剤で著明な効果を認めている。

また実際臨床で容易に妊婦自身が施行できる側臥位の効用（特に胎児への影響）についても検討を試みた。すなわち妊娠中～後期に左側臥位より仰臥位に体位変換を行った時の血圧の変動は、対照群では35%に血圧上昇（20 mm Hg以上）がみられたのに対し、既に高血圧のある症例では95%と高率に認められた。また体位変換時の子宮頸部血流量（交叉熱電対法により測定）は仰臥位で血圧上昇時に減少する事を認めた。更にPulse Doppler法により胎児の大動脈や臍帯動脈の血流及びそのA/B ratioを測定した結果、仰臥位に変換すると血流の減少とA/B ratioの増大（側臥位に変換するとの逆）を認め、血管抵抗の強まりを確認している。

この様に安静と側臥位は母・児にとって好ましい環境であり、中毒症やIUGRの予防と管理に有用で、これを基盤として子宮内環境の平静化と母体血管の攣縮の防止を目的とした薬物療法が実施されるべきとしている。

(2) 鎮静剤についての検討

前項でも安静や鎮静についての重要性の一端について触れたが、薬物療法による検討に関し略述する。鎮静剤は後述の子癇症例についての対応の基盤を成すものであることはいふ迄もない。

今日迄MgSO₄をはじめとしてフェノバルビタール、ジアゼパム、クロールプロマジン、イソクスプリン等々多くの薬剤が実際臨床で使用されて来た。近年の胎児並びに胎児環境に関する情報の入手の可能化に伴い、これらの薬剤についての胎児への影響が見直され、その結果ジアゼパム、ク

ロールプロマジンなどは、胎児が生存する場合には注意が必要であることが明らかにされるに至った。その結果今日では世界的にMgSO₄が再び注目される様になって来たが、しかしMgSO₄には云う迄もなく降圧効果は期待薄である事を忘れてはならない。

① MgSO₄は、神経筋接合部でアセチルコリンの放出を減少して筋線維の興奮性を低下させるほか、血管運動中枢を抑制し、軽度の末梢血管抵抗の減少を来すことが知られている。この様な面から子宮筋の収縮抑制（ひいては子宮内圧上昇の防止）としての効果も期待されている。

高木は20%MgSO₄ 20 ml（4 g）を15～20分で投与（急速飽和量は5～10分で4 gを静注）し、維持量は5～10 gを4時間毎或いは1～2 gを1時間毎に静注しMg⁺⁺レベルの変動やMAPの変動につき検討し図1～2の様な結果を得ている。Mg⁺⁺レベルの治療域は4～6 mEq/l（正常域は1.6～2.1 mEq/l）で7～10 mEq/lになると膝蓋腱反射の減弱や消失がみられる様になり、更に10～15 mEq/lでは呼吸障害が出現する様になる。

福田らは、MgSO₄の生体内機序については尚多くの不明な点があることから、まず正常妊婦並びに中毒症例の妊娠経過に伴う血清中及び尿中Mg値の推移につき検討した。すなわち原子吸光度分析法で測定した成績は図3の如くで、一般に正常非妊婦に対して妊婦では低値傾向を示し、月数別では妊娠8カ月に正常妊婦では最低値をとり、この値はヘマトリット値と連動することを認めた。しかも興味あることは中毒症妊婦では9カ月、10カ月とMg値が減少傾向にあることを認めた。しかし尿中濃度でのMg値のバラツキはかなり大きく、血中濃度を一定にするホメオスタジスの為ではと考えられた。従って現時点では実際臨床でMgSO₄療法を施行する場合の尿中或いは血中Mg値の推移からの管理は問題点があり、従来より指摘されている臨床症状に十分配慮してゆく事が肝要との成績を得ている。すなわち、尿量減少（30 ml/時以下）、膝蓋腱反射消失或いは減弱、呼吸数の低下（14回/分以下）、不整脈の出現などのチェックである。

子癇発作時のMgSO₄の使用法については、

Gantらは初回量4~6gを10~20分かけて注入ポンプにより静注し、以後は毎時1~2gを維持量として使用している。Williamsの治療方針もMgSO₄が中心となっており、降圧剤や鎮静剤(フェノバルビタール)の追加が必要な症例では6~24時間内に分娩誘発或いは帝王切などにふみ切っている。

我が国では常用量は1回1~2gで、急を要する場合には10%マグネズール20mlをゆっくり静注し、状況により追加投与(1日50mlが極量)が試みられている。子癇発作時には高木は4gをゆっくり静注し、尚かつ痙攣が持続する場合はSodium Amytal 0.25gなどを静注するとしている。

MgSO₄療法は確かに一つの基盤とされるものであるが、しかし前述の様に副作用のあることをはじめ、胎児への移行や腎よりの排泄のあることに留意すべきである。特に副作用の発生に備えて必ず拮抗剤である10%Ca-gluconateを常備し、必要時には10ml/3~5分で静注する。

④ その他の鎮静剤としては、バルビツール誘導体(フェノバル)もよく使用されるものの一つであり、10%溶液1管を皮注又は筋注し、経過により追加するところが多い。

ジアゼパム、クロールプロマジンも重症例や胎児娩出後の症例に限定する施設が漸増している様に思われる。

(3) 凝固線溶療法(仮称)についての検討

妊婦の血液性状は非妊婦に比して過凝固、低線溶状態にあり、特に中毒症の重症例ではその変化がより顕著化する(慢性DIC)ことが、最近の研究により裏付けられている。その結果各種の影響のみられる(IUGR、胎盤機能低下、子癇など)ことが指摘され、中毒症に対しても凝固線溶療法が試行されている。

福田らも中毒症重症例13例に対し、12時間絶食後にヘパリン200u/kgを1日2回12時間おきに腹壁の皮下に投与し、その影響につき検討した。ヘパリンの至適治療域は0.1~0.7μ/mlとされているが3時間後のヘパリン濃度は0.32±0.11μ/ml、24時間後0.37±0.27μ/mlと非妊婦、非中毒症妊婦の中間の値を示し、24時間後ではむしろ高値を示した。尚PT、APTT

などの推移は表4の様である。APTTは中毒症妊婦では非中毒症妊婦に比して、特に血中ヘパリンの高濃度のところであまり延長しない傾向がみられた。これは中毒症妊婦では、ヘパリンのco-factorであるAT-IIIが有意に低下していることがその原因の一つと考えられ、今後のAT-III製剤の登場と相俟って興味ある研究課題の一つと云えよう。

鈴木は12例の軽症例(蛋白尿例7例、高血圧例5例)と5例の重症例(蛋白尿が重症範囲1例、蛋白尿と高血圧の両者が重症範囲が4例)にウロキナーゼ(UK)を投与し検討した。UKは48,000単位をワンショット静注した後に同単位を6%マルトース500mlに溶解し2時間で点滴静注(1日量96,000単位)し、全量としては288,000~1,320,000単位迄使用した。食事療法を同時に実施しておりその内容は1日1800kcal、たん白質70g、食塩3~5gである。12項目(血小板、PT、APTTなど)につき投与前、投与中(2~5日目)、投与終了後第1日目に検討し、3大症状の改善と併せて観察した。

(B) 胎児環境の改善に関する検討

現在行われている保存療法は薬物療法をも含めて、母体症状の改善に主眼をおく対応療法と云っても過言ではない。

一条らは、中毒症における子宮内環境の悪化より胎児を救出することを探るべく、エストロゲン(プレマリン)、テオフィリン療法につき検討した。

プレマリンの効用は、基礎的には図4の様に妊娠羊の総内腸骨動脈血液量(QCLLA)、子宮動脈血液量(QMVA)が1.0μg/kgのエストラジオール-17β投与で著明に増量し、その際羊の母体平均血圧(MBP)、心拍数が左程影響を受けない事から、妊娠中毒症に限らず、一般に子宮胎盤血流の悪化した症例に適応すると考えられた。

臨床例では、高血圧を主徴とする妊娠中毒症10例にプレマリン1μg/kgを投与すると有意に胎児心拍のaccelerationが増加した。また、fetal distressを呈した妊婦24例にプレマリン1mg/kgを投与したところ表5の如くdecelerationは54.2%に消失、33.2~37.5%に減少を認めた。

テオフィリンについては妊娠ラットにおいて、

子宮胎盤血流の増加，子宮筋の弛緩，胎児発育の促進等の作用を有し，かつボタロー管に対する収縮作用の無いことを確認した後，臨床治験を施行したが，元来テオフィリンはしばしば気管支喘息妊婦の治療に用いられて来た薬剤であり，母体安全性は既に一応認められている。

胎児心拍数図あるいは児頭pH値でfetal distressと診断した25例の妊婦に対してネオフィリン250mgを投与した観察したところ，図5の如くdecelerationは 2.6 ± 1.7 回/10分から 0.8 ± 1.1 回/10分に有意に減少し，decelerationのmaximum depthは62.9bpmから22.3bpmに有意に低下した。また図6の如くdecelerationのmean depthは50.1bpmから19.5bpm，mean durationは86.4secから19.5bpm，mean durationは86.4secから20.9secにそれぞれ有意に減少した。以上は胎児心臓に対するネオフィリンの直接作用も含めての効果であるが，子宮胎盤血流の改善によるものと考えている。

テオフィリンは急速作用，エストロゲンは緩徐持続的作用をもつから両者を併用すると良好な治療効果が期待できる。残された課題はヒト子宮胎盤血流の直接的測定系において上記の理論が成立するかを検討し，且つ，多数症例について試行し，効果，副作用の実態を集積することであろうとしている。

この様な子宮胎盤血流量の増加方法は β_2 -スタイムラントによる管理(須川ら)の報告が既になされているが，これらの研究は今後IUGRなどの対応にも臨床的応用を為し得るものと思われる。

4. 子癇の薬物療法

子癇は胎児のみならず母体にも致命的な影響を及ぼし，中毒症の中で最も警戒すべき疾患である。その病態は最近では多臓器不全(MOF)として捉え得るとの意見もある。

幸いその発症率は我々の調査では図7の様で必ずしも高率ではない(0.1~0.2%前後)が，軽症例からも突発することや脳血管障害との鑑別を如何にするかが問題点となっている。

蛋白尿の著明な症例や血圧の変動する症例に好発する傾向があり，また分娩子癇が最も多い事も

臨床上重要な点である。

薬物療法としては，子癇発作の防止(できれば初発をおさえることであるが，発作のみられた症例では反覆の防止)が主眼となるが，脳血管障害の有無は治療面からも極めて重要である。

鎮座・鎮静剤と共に降圧剤などが中毒症重症例に準じて強力に投与されるが，脳血管障害の疑いのある場合(強い頭痛，片まひ，昏睡時間が長い，高熱など)には脳神経専門科との共同管理が望ましく，頭部CTなどの所見によっては積極的な治療や妊娠中断が施行されることも今日では稀ではない。

5. 出産後の薬物療法

中毒症後遺症の診断名は今回の分類からは除外されることとなった。しかし1カ月を経ても何らかの症状遺残が認められることがある。高血圧，蛋白尿が多いが，もはや出産後であることから胎児への影響を顧慮することなく，一般内科で行われる安静，食事療法と共に状況により降圧・利尿剤などを使用し管理する。

6. 薬物療法の今後の課題

中毒症の薬物療法は，これ迄も母体や胎児の救命に或る面では役立って来た事は間違いの無い事実である。

しかし医療の進歩や中毒症の全面的な見直し，病態の解明に伴って漸次薬物療法も変遷せざるを得ないことは云う迄もない所である。また現在も市販されている多くの薬剤の有用性などにつき再検討が続行されている。

特に目立つのは利尿剤であり中毒症例では限定した症例にのみ慎重に使用すべきであるとの見解をとる人が急増しつつあり，今回のアンケートでもその傾向がかなりはっきり浮かび上がっていると云えよう。

しかし一挙に抜本的な改革を行うことは返って混乱につながる場合があり，また一般の医師や患者とのコンセンサスをとりながら改変してゆく慎重さが必要であろう。

現在までの中毒症の仮説や病態と現在よく実施されている薬物療法をシェーマで示すと図8の様であり，また中山は今後の課題を表6の様に一括

している。
 今後は更に母体中心的な考え方から一步前進し

て胎児や胎児環境改善に更に一段の努力と考究が
 必要である。

表1 効果判定基準

1. 症状の改善 (G I が 2 点以上下降したもの)
 2. 分娩で生児を得、Apgar 4 点以上のもの
 3. 腎機能 (GFR, 10ml/分) または胎盤機能 (E_3 , 5mg/日) の改善
- 著効…… 3 項目すべてに該当したもの
 有効…… 1、2 に該当するもの
 不変…… 生児を得たが、1、3 が不変または改善しなかったもの
 悪化…… 1、2 の悪化、死産、新生児死亡をきたしたものの

表2 病型と薬剤効果

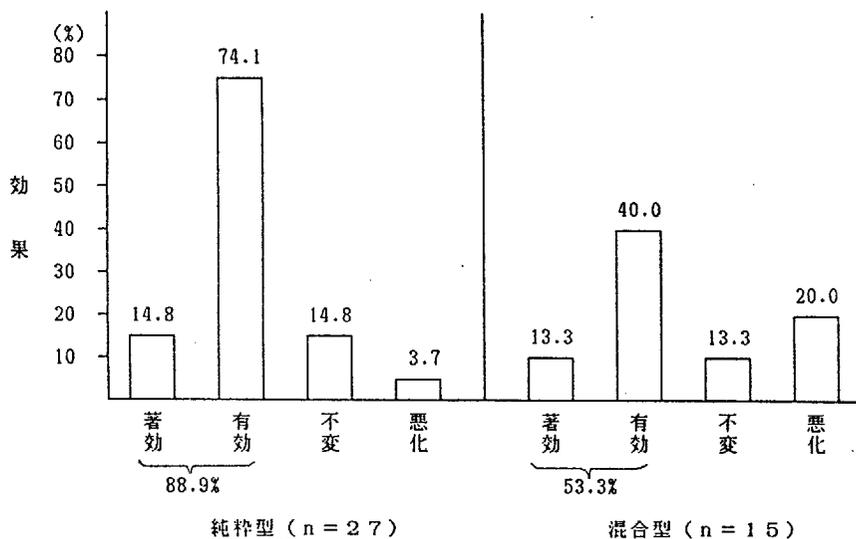


表3 発症時期と薬剤効果(42例)

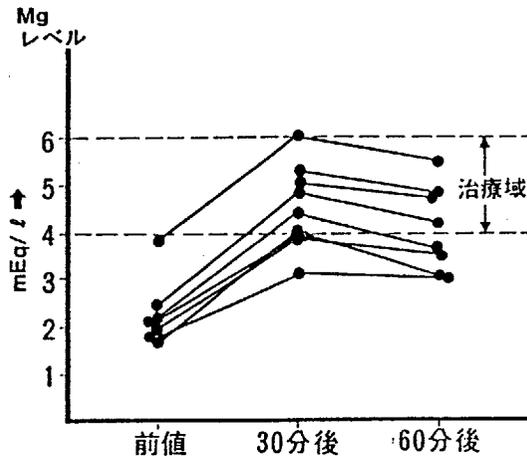
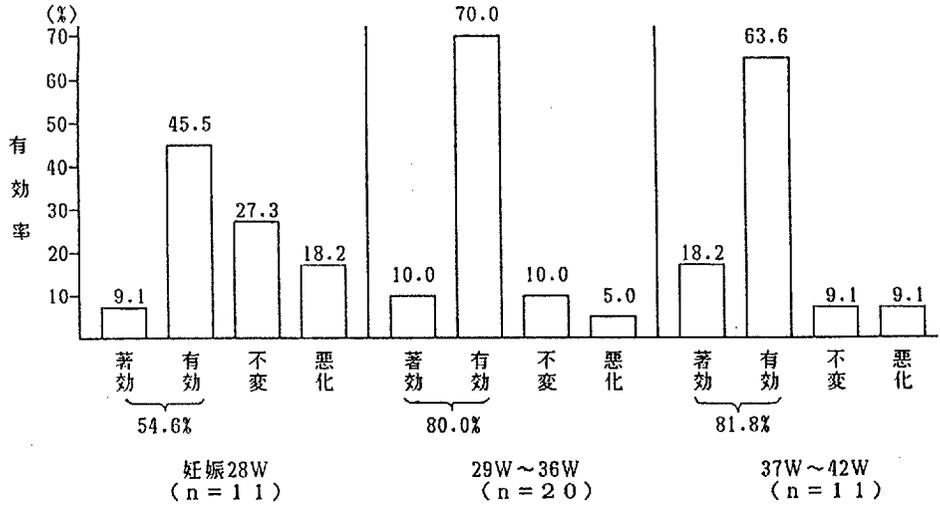


図1. MgSO₄投与後Mg⁺⁺レベルの変動

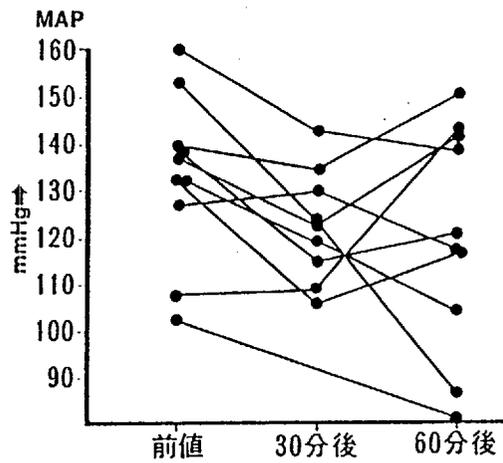


図 2. Mg SO⁴ 投与後のMAPの変動

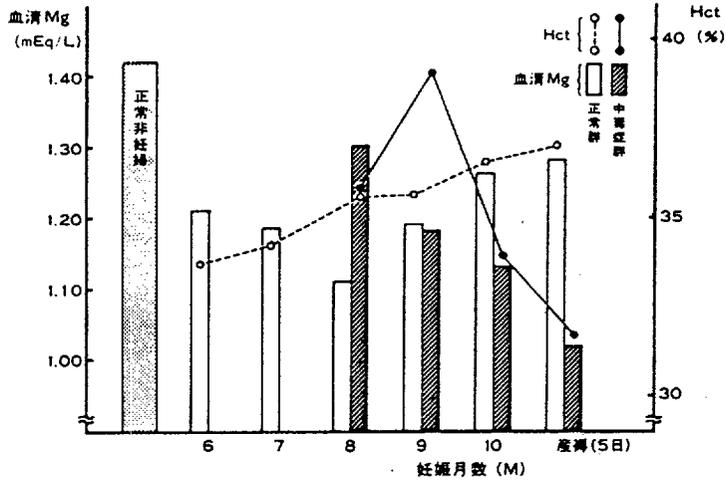


図 3. 正常妊婦と中毒症妊婦の比較

表 4. Changes after Heparin Administration (toxemic Women. n=13)

		before	3H after	24H after
PT	(sec)	10.4±0.5	11.3±0.7***	10.8±0.4*
APTT	(sec)	29.3±2.0	50.8±18.5***	48.1±15.8***
Fibrinogen	(mg/dl)	321±66	331±60	337±60
Anti-thrombin III	(mg/dl)	25.5±6.0	25.5±5.1	24.1±4.1
Plasminogen	(mg/dl)	14.4±2.1	14.0±2.4	13.7±2.3
FDP	(μg/ml)	≥16(4/13)	≥16(2/13)	≥16(2/13)
Platelet Count	(10 ⁹ /ml)	24.0±5.3	24.0±5.8	24.1±6.3
Heparin	(U/ml)	—	0.32±0.11	0.37±0.27
Cholesterol	(mg/dl)	282±70	287±76	283±70
Triglyceride	(mg/dl)	389±114	324±124***	333±96***
HDL-Chol	(mg/dl)	63±17	70±20***	70±19**

*P < 0.05 **P < 0.025 ***P < 0.005

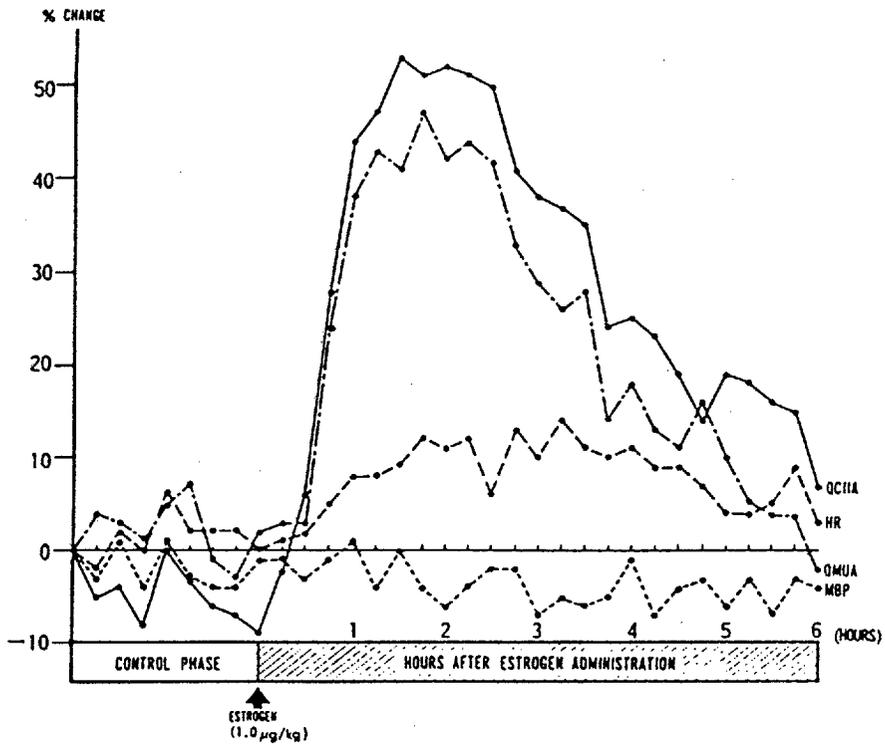
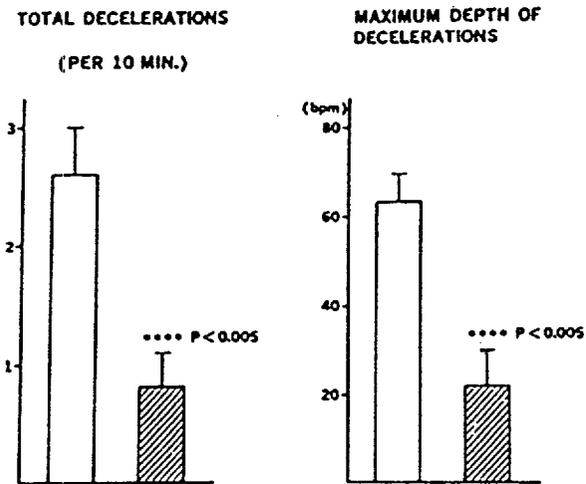


図4. THE EFFECT OF ESTROGEN ON UTERINE CIRCURATION

表5 PREMARINの DECELERATION に及ぼす影響

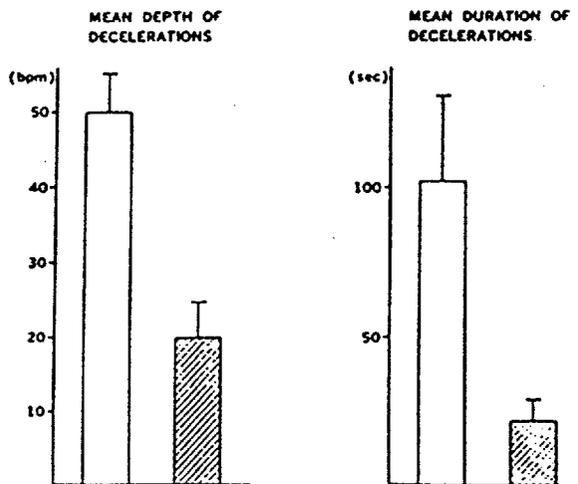
()内% n=24

	DECELERATION・数	DECELERATION・振幅	DECELERATION・時間
消失	13 (54.2)	13 (54.2)	13 (54.2)
減少	8 (33.3)	8 (33.3)	9 (37.5)
不変	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.2)
増加	0 (0)	2 (8.3)	1 (4.2)



⊗ 5.

EFFECT OF THEOPHYLLINE ON FETAL DISTRESS(N=25)



⊗ 6.

EFFECT OF THEOPHYLLINE ON FETAL DISTRESS(N=25)

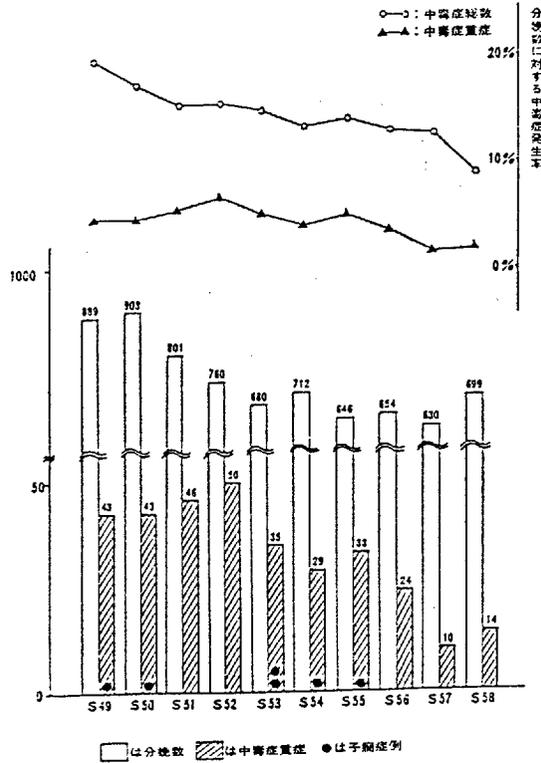


図7. 中毒症、子癇の発生状況(信州大学)

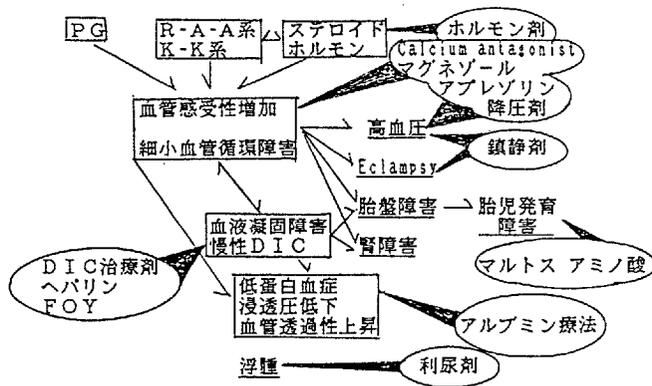


図8. 中毒症の病態(仮説)よりの薬物療法

表6 中毒症薬物療法の将来

1. Chronic DIC の立場から
Heparin 療法
Urokinase
2. 循環障害の立場から
血管拡張剤 (Xanthinol-Nicotinate)
平滑筋弛緩剤 (Ritodrine-Hydrochloride)
3. 各種ホルモン不均衡の立場から
ホルモン療法, Prostaglandin E, I ₂
4. 特殊中毒症の治療
ICU の進歩 (肺水腫, 脳出血, その他)
5. 胎児発育障害の立場から
マルトース点滴
アミノ酸剤+5炭糖
テオフィリン

(中山)

↓ **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

妊娠中毒症の根治的療法は妊娠の中絶に依るしかない。従って食餌・薬物療法は何れも病態の悪化を防ぐ手段としての管理に留まらざるを得ない。

本細分課題に関する研究は、本症の基本的管理である安静療法とともに栄養管理に関する見解を纏めてきたが、本年度は薬物療法の現況を調査し、その問題点を明らかにするとともに、過去にみられた母体中心の薬物療法から、母児両面よりみた安全管理としての薬物療法の在り方を検討すべく作業を行った。