

CQ48 妊娠高血圧腎症の取り扱いとは？*Answer*

1. 原則として入院管理を行う。(C)
2. 早期(32週未満)発症例は低出生体重児収容可能施設と連携管理を行う。(B)
3. 母体の理学所見・血液検査所見と胎児の発育・健康状態を頻回に評価し適切な分娩時期を決定する。(B)
4. 腹痛(上腹部違和感)や頭痛を訴えた場合、血圧を測定し子癇発症予防に努めるとともにHELLP症候群・常位胎盤早期剥離にも注意し、検査(血液検査, NST, 超音波検査)を行う。(B)
5. 経陰分娩時は、緊急帝王切開が速やかに行えるよう準備しておく。(B)

▷解説

1. 妊娠高血圧腎症一般について

妊娠20週以降に初めて高血圧(収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ もしくは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$)が発症し、かつ蛋白尿を伴うもので分娩後12週までに正常に復する場合、妊娠高血圧腎症と診断する。加重型妊娠高血圧腎症と診断されるものは以下の3者である。

- ・妊娠20週以前より高血圧があり、20週以降に蛋白尿が出現した場合
- ・妊娠20週以前より高血圧と蛋白尿があり、20週以降それらの一方もしくは両者の増悪が認められた場合
- ・妊娠20週以前より蛋白尿があり、20週以降に高血圧が出現した場合

妊娠高血圧腎症は妊娠高血圧症候群の1病型であり、妊娠高血圧症候群には妊娠高血圧腎症以外に妊娠高血圧(蛋白尿を伴わないもの)と子癇(痙攣があり、てんかんや二次性痙攣でないもの)が含まれる。

妊娠高血圧腎症(高血圧と蛋白尿を合併)の頻度は2~3%である。妊娠高血圧腎症には高血圧が先行する例、蛋白尿が先行する例、ならびに同時期に両者を発症する例がある¹⁾。高血圧を示した患者の約15~25%の症例が妊娠高血圧腎症へと進展する¹⁾²⁾。妊娠中に蛋白尿のみを示している時期は妊娠高血圧症候群とは分類されない³⁾が、蛋白尿を示した患者は高血圧を示した患者以上に妊娠高血圧腎症へと進展しやすいことが示唆されている¹⁾。妊娠高血圧腎症において高血圧のみ、あるいは蛋白尿のみである期間は平均2~3週間で、妊娠高血圧腎症の診断基準を満たしてから分娩までの期間は平均2週間前後と報告されている¹⁾。

妊娠高血圧腎症は胎盤機能不全、胎児機能不全、IUGR/IUFD、早産、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、子癇、DIC、急性腎不全等、母児生命を危うくする重篤な合併症を併発しやすい。入院管理はこれらの早期診断・早期治療に有用であると考えられている。

妊娠高血圧腎症では血管内皮機能不全による血管透過性亢進(血漿成分が血管外に漏出しやすくなる)のため、妊娠中に生理的に起こる血漿量増大が少なく、循環血漿量減少(血液濃縮)が起こっている⁴⁾⁵⁾。Dextran 溶液等の血漿量増大効果がある輸液製剤を静脈内投与すると血圧下降、血液濃縮改善が確認されている⁵⁾⁶⁾が予後改善に寄与するか否かについては知られていない。循環血漿量不足はむしろ高血圧に

傾きやすいことが示唆されている⁷⁾。血管透過性亢進は分娩まで改善することなく徐々に悪化するのが普通である。妊娠高血圧腎症における腎機能悪化は循環血漿量減少に伴う腎血流量低下に伴うものであり、胎盤機能不全も同様な機序により引き起こされている可能性が高い。

血管内皮機能障害は止血凝固能に大きな影響を与え、それらの結果として血小板やアンチトロンビンの過消費が起こり、血小板数やアンチトロンビン（以前のアンチトロンビンⅢ）活性低下が起こりやすくなる。また、血圧上昇機序にも血管内皮機能障害が密接に関与している⁸⁾。

妊娠中に降圧剤投与が考慮される血圧カットオフ値に関してはコンセンサスが得られていないが本邦では160/100mmHg前後と考えられている。急激な血圧降下は胎盤循環不全を招来する可能性があり、また長期間の降圧剤使用は胎児発育不全との関連が示唆されている⁹⁾。

分娩法に関してエビデンスはないが米国では、満期妊娠高血圧腎症軽症では経膈分娩が推奨されている¹⁰⁾。妊娠高血圧腎症の分娩管理の目的は血圧のコントロールと子癇の予防である。MgSO₄の投与（最初の1時間は4g/時間、引き続いて1～2g/時間）は子癇予防に有効¹¹⁾であるが降圧剤が子癇予防に効果があるかについては結論が出ていない。子癇後にはアシドーシス、PaO₂低下が高率に認められる¹²⁾。したがって、妊娠高血圧腎症妊婦経膈分娩にあたって子癇発作、引き続く急速遂娩に備え、絶飲食とし静脈ラインを確保し、脱水を防止するための輸液を行う。

HELLP症候群・子癇・常位胎盤早期剥離患者の初発臨床症状が（右）上腹部痛・上腹部違和感であることがある¹³⁾¹⁴⁾。血圧測定、エコー検査・NST・血液検査がそれらの否定・診断に有用である。近縁疾患と考えられているHELLP症候群や急性妊娠脂肪肝発症（GOT/LDH上昇）に先行して血小板数やアンチトロンビン活性の減少が認められる場合がある¹⁵⁾¹⁶⁾ので血小板数とアンチトロンビン活性測定はこれらのハイリスク群同定に有用である。また血圧、蛋中蛋白量、体重の推移等と同様に血小板数やアンチトロンビン活性の推移も分娩時期決定の際に参考となる。

乏尿（<500mL/日）は分娩前後に気づかれることが多いが腎性（腎実質に問題がある、acute tubular necrosis等）ではなく腎前性（循環血漿量不足による腎血流量低下）であることが多い。輸液量増量は腎血流量増加に効果がある。肺水腫は血管透過性亢進の結果として起こり、分娩当日・翌日に最もその危険が高い¹⁷⁾。SpO₂、PaO₂のモニターは肺水腫の早期発見に有用である。

以下に示す管理法・分娩時期設定法・分娩時管理法はエビデンスに基づいたものではないが、励行することにより予後改善に寄与する可能性がある。

2. 入院後の管理

・利尿剤投与ならびに水分摂取制限は行わない。

妊娠高血圧腎症では循環血漿量減少がある。Ht値上昇が持続するような場合は要注意である。利尿剤投与は血液濃縮・循環血漿量減少を加速させ、むしろ高血圧を助長し、胎盤循環に悪影響を与える。

・血圧測定：3回/日

血圧160/100mmHg前後が複数回観察される場合には降圧剤投与を考慮。汎用される降圧剤と投与法は以下のとおりである。

メチルドーパ：初期投与量250～750mg/日（分1～3）、効果がでるまでに数日ごとに250mgずつ増量、2,000mgまで増量可（経口投与）

ヒドララジン：初期投与量30～40mg/日（分3～4）、効果をみながら漸次増量、200mgまで増量可（経口投与）

上記両剤を併用することも可能である。

ニフェジピン、ラベタロール、ニカルジピンの経口投与も妊娠高血圧腎症時の降圧に有効で妊婦にも比較的安全に使用できる。しかし、保険適用はなく添付文書中では妊婦への投与は禁忌となっている。

したがって、これら薬剤はインフォームドコンセント後に使用する。ニカルジピン注射薬は高血圧緊急症に適用があり、妊婦に対しても高血圧緊急時には使用できる(後述)。

血圧低下は妊娠高血圧腎症改善を意味するものではないので、他の指標(血液検査結果、尿中蛋白量、体重推移)にも十分注意する。

- ・体重測定：連日

浮腫の量その他覚的評価に有用で急激な体重増加(>2.0kg/週)は高度血管透過性亢進を示唆。Ht 値推移と合わせて評価することにより血管透過性亢進程度が推定可能である。

- ・NST, BPP (biophysical profile), 臍帯動脈血流速度波形：適宜
- ・エコーによる児推定体重評価：1 回/週

- ・血液検査：1 回以上/週

血算、血小板数、アンチトロンビン活性、GOT/GPT/LDH、尿酸、BUN、クレアチニン、FDP、APTT, etc.の評価、特に血小板数ならびにアンチトロンビン活性の経時的変化に注意する。

- ・尿量測定(蓄尿、連日)と尿検査(1 回以上/週)

蓄尿より尿検査を提出し1日あたりの尿中蛋白喪失を評価する。2.0g/日以上で蛋白尿重症と診断される。徐々にあるいは急激に増加する場合が多く、病勢の進行度を評価するのに有用である。

3. 分娩時期の設定

上記検査はすべて妊娠高血圧腎症進行度を評価するのに有用で「適切な時期での分娩」は母児に起こりうる不可逆性変化防止に役立つと考えられている。以下の場合には分娩(ターミネーション)が考慮される。

- ・調節困難な高度高血圧(180/110mmHg 前後)出現
- ・体重増加が顕著(>3.0kg/週)
- ・尿中蛋白喪失量増大(>5.0g/日)
- ・NST, BPP で fetal well-being の悪化傾向
- ・胎児発育の2週間以上の停止
- ・血小板数減少傾向が明らかでありかつ以下のいずれかがある場合

血小板数<10万/ μ L、もしくは GOT/LDH の異常値出現

- ・アンチトロンビン活性減少傾向が明らかでありかつ以下のいずれかがある場合

アンチトロンビン活性<60%、もしくは GOT/LDH の異常値出現

4. 経陰分娩時の管理

- ・絶飲食

緊急帝王切開が速やかに行えるよう double set-up とする。

- ・静脈ラインの確保と輸液

絶飲食による脱水の予防と子癇発作が起こった場合、diazepam や $MgSO_4$ の速やかな投与を可能にするために行う。

- ・頻回の血圧測定(血圧測定間隔に一致した見解はない)

陣痛刺激により、急激な高血圧出現をみることがある。降圧剤投与・増量が勧められるが降圧剤投与により子癇や脳出血を防止できるか否かについては知られていない。急激な高血圧出現をみたらヒドララジン1アンプル(20mg)を生理食塩水200mLに溶解し、約1時間かけて点滴静注する(20mg/時間)。降圧効果発現までに20~30分かかる。もしくはニカルジピン10mgを5%糖液500mLに溶解し、100mL/時間の速度で点滴静注する(体重60kg妊婦では0.56 μ g/kg/分の投与速度に相当)。ニカルジピン注射薬は高血圧緊急症で保険適用があり、妊婦へは有益性投与となっている。Diaze-

pam 5mg 静注もしくは筋注も考慮される。また、 MgSO_4 の持続点滴静注(最初の1時間は4g/時間、引き続いて1~2g/時間)も考慮される。短時間内の分娩が困難と判断された場合は緊急帝王切開に切り替える。

5. 帝王切開時の管理

- ・循環血漿量減少があることを想定する。

脊椎麻酔下では下半身の末梢血管床増大(末梢血管の拡張)が起こるためベースに循環血漿量減少があるとより強い相対的 hypovolemia が起こり高度の低血圧をきたすことがある。乏尿の原因は循環血漿量減少による腎血流量低下のためであることが多い。

・帝王切開後乏尿に対しては肺水腫に注意しながら輸液を行う。フロセミド(ラシックス®)投与は十分な輸液後に行い、5mg(1/4アンブル)投与して反応を観察する。高度の循環血漿量減少がない場合にはよく反応する(反応しない場合は輸液が足りない)。

・血管透過性亢進は多くの場合、分娩36時間以内に正常化する。その後は間質に逃げていた水(浮腫)が血管内に戻ってくるため、尿量増大が観察される。

文 献

- 1) 森川 守, 山田 俊, 山田秀人, 他: 妊娠中の暫定的診断「妊娠性蛋白尿」の病的意義. 腎と透析 2006; 61: 717—723 (III)
- 2) Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al.: Does gestational hypertension become pre-eclampsia? Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1177—1184 (II)
- 3) 佐藤和雄: 新しい“妊娠中毒症”(妊娠高血圧症候群)の定義・分類試案(2004). 日産婦誌 2004; 56: 13—32 (Review)
- 4) Silver HM, Seebeck MA, Carlson R: Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 87—93 (II)
- 5) Gallery EDM, Mitchell MDM, Redman CWG: Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): why does it occur? J Hypertens 1984; 2: 177—182 (II)
- 6) Sehgal N, Hitt JR: Plasma volume expansion in the treatment of pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1980; 138: 165—168 (II)
- 7) Bernstein IM, Shapiro RE, Whitsel A, et al.: Relationship of plasma volume to sympathetic tone in multiparous women. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 938—942 (II)
- 8) Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al.: The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 1989; 321: 351—356 (I)
- 9) Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al.: Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 87—92 (Meta-analysis)
- 10) Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG Practice Bulletin No. 33 Obstet Gynecol 2002; 99: 159—167
- 11) Coetzee EJ, Dommisse J, Anthony J: A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 300—303 (I)