

CQ6 妊娠悪阻の治療は？*Answer*

1. 少量頻回の食事摂取と水分補給を促す. (A)
2. 脱水に対して十分な輸液を行う. (A)
3. 輸液には thiamine (塩酸チアミン; ビタミン B₁) を添加して Wernicke 脳症を予防する. (A)
4. 抗ヒスタミン薬や pyridoxine (ビタミン B₆) などの薬物療法を考慮する. (C)
5. 深部静脈血栓の発症に注意する. (C)

▷ 解説

妊娠悪阻 (hyperemesis gravidarum) はつわり (nausea and vomiting of pregnancy) の重症型である。ほぼ毎日嘔吐し、尿中ケトン体陽性で、持続的に体重が減少する場合、ことに5%以上体重減少する場合には妊娠悪阻と診断する¹⁾。しかし、妊娠悪阻とつわりとの間に明確な線引きはできないので、以下では妊娠悪阻とつわりの両者について解説していく。Answerには妊娠悪阻の治療法を記載してあるが、これらはつわり治療の参考にすることもできる。

つわり (軽症) の段階での医学的介入が妊娠悪阻への進展を予防するとの成績がある²⁾。具体的には、心身の安静と休養、少量頻回の食事摂取、水分補給を促す。ショウガ粉末 (powdered ginger) が嘔気・嘔吐を緩和するとの RCT 研究成績³⁾があるが、本邦ではショウガ粉末はまだなじみが薄いので Answerには記載していない。

脱水所見が認められる場合には十分な輸液を行う。輸液を行うべき明確な基準はないが、脱水の理学的所見が認められる場合、5%以上の体重減少があり経口水分摂取ができない場合、尿中ケトン体強陽性が続く場合、などには輸液する。

つわりが妊娠9週以降に初発した場合や発熱、頭痛、神経症状を伴う場合にはつわりではなくて、他に原疾患が存在する可能性があるので慎重に対処する⁴⁾。神経症状を伴う場合には、神経疾患が嘔吐の原因である場合と、悪阻により thiamine (ビタミン B₁) が不足し、その結果 Wernicke 脳症を発症している場合とがある⁴⁾。Wernicke 脳症のトリアスは、眼球運動障害、失調、意識障害だが、トリアス以外の種々の神経症状を示す。Wernicke 脳症の予防に thiamine 投与が有効だが⁴⁾、その投与方法・量に関する比較研究はない。入院日から3日間は thiamine 100mg/日の大量投与を勧める文献⁵⁾もあるが、10~50mg/日の連日投与を勧める文献が多い。糖を含んだ電解質液中に thiamine 10~50mg 添加したものを補液することが多い。可能ならば血中電解質をチェックし、不足している電解質を補うよう配慮する。Wernicke 脳症発症が疑われる場合には内科医に相談し、大至急 thiamine を大量注射する。

pyridoxine (ビタミン B₆) 経口投与が嘔気重症度を低下させたとの RCT 成績がある。本邦では pyridoxine はまだなじみが薄いですが、欧米では経験的に pyridoxine の有効性が知られており、比較的広く使用されている。pyridoxine の有効性を示した RCT が2つあり、そのうちの母数が大きい方の成績は以下であった⁶⁾。妊娠初期妊婦 342 名を pyridoxine 30mg/3×5 日連続経口服用群とプラシーボ群に無作為割り付け。投与前日と投与中5日間での、自覚的嘔気度合と嘔吐回数とを pyridoxine vs. プラシーボとで比較。その結果、pyridoxine 群では、自覚的嘔気度合が有意に (p=0.0008) 改善された。嘔

吐回数も減少したが、有意差までは示されなかった($p=0.0552$)⁶⁾。ACOGのbulletin⁴⁾では、pyridoxine投与は「良好で一致した科学的エビデンスに基づく治療法で、推奨レベルA」と記載されている。しかし、本邦ではまだあまり一般的な治療法ではないので、本ガイドラインでは推奨レベルを落としてある。

その他の薬剤の有効性についてもいくつかのRCT成績がある。抗ヒスタミン薬のうち dimenhydrinate, hydroxyzine, meclizine, buclizine, doxylamine は症状を軽減させ、胎児奇形も増加させなかった⁴⁾⁷⁾。しかし妊婦の眠気を増強させた⁷⁾。本邦ではこれらのうち dimenhydrinate と hydroxyzine が認可販売されている。dimenhydrinate (ドラマミン[®]) は「妊婦へは有益性投与」である。hydroxyzine (アタラックス P[®]) は添付文書が改訂されて妊婦への投与が禁忌になったので本邦では使い難い。この他、悪阻治療に使用されてきた薬物としては、phenothiazine 系の promethazine があり、RCT で有効性は確認されている⁴⁾が、本邦では「妊婦へは投与しないことが望ましい」との記載である。ドパミン拮抗薬の metoclopramide は「有益性投与」で、本邦で比較的広く使用されている。児への悪影響はほぼ否定されているが有効性を示した RCT はまだない⁴⁾。メチルプレドニゾロンが嘔気・嘔吐を軽減するとの成績が散見されるが⁹⁾、メタアナリシスでは効果が確認されなかった⁷⁾。

さらに体重減少が続く場合には脂肪製剤を補液中に加えて熱量付加を考慮する。患者の希望も聞き、中心静脈栄養も考慮する。経管栄養に耐えられる患者の場合には中心静脈栄養に先んじて経管栄養を試みるのがよいとの記載もあるが⁴⁾、本疾患に対して経管栄養を行った経験のあるガイドライン作成委員は居なかった。そこで Answer には経管栄養については記載していないが、経管栄養を試みることはできる。これらの治療が考慮されるような治療抵抗性の症例は高次施設への転送も考慮する方が良いかもしれない。

悪阻は深部静脈血栓のハイリスク因子である。悪阻による脱水や長期臥床などが静脈血栓を誘発する。下肢に関する問診・触診を行い、下肢静脈血栓有無について検討しておく。

本疾患の治療とは離れるが、予防について触れておく。ビタミン A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D, E, 葉酸, ミネラルなどを含有したいわゆる「妊婦用マルチビタミン」を受精前から通常量服用するとつわりが予防できるとの複数の報告がある⁹⁾。つわりの予防効果をもたらす有効成分は未解明だが、マルチビタミンに含まれる葉酸は神経管閉鎖障害の発症頻度を減らす効果もある。前回妊娠時悪阻既往女性から相談を受けた場合には今回受精前からの「妊婦用マルチビタミン」摂取推奨を考慮する。次回妊娠時の悪阻予防法として、今回重症妊娠悪阻女性にこれを紹介してもよい。ただし、神経管閉鎖障害児出産既往女性では、その再発予防に、通常推奨量 (0.4mg/日) の 10 倍量 (4mg/日) の葉酸摂取が推奨されており、これを「妊婦用マルチビタミン」から摂取しようとするとうビタミン A などの過剰摂取を引き起こし得るので、このような特殊な場合には「妊婦用マルチビタミン」は推奨できない。予防法としてのマルチビタミン服用は、ACOG bulletin⁴⁾では、先に触れた pyridoxine 同様、「レベル A 推奨治療法」とされている。が、本邦ではまだあまり一般的ではなく普及度も低いので、今回のガイドラインでは Answer からは落とす。

文 献

- 1) Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH: Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 648—652 (II)
- 2) Brent R: Medical, social, and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: S262—S266 (III)

- 3) Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R: Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 577—582 (I)
 - 4) Authors not indicated. Nausea and vomiting of pregnancy. ACOG Practice Bulletin number 52, April 2004. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 803—815 (Bulletin)
 - 5) Levichek Z, Atanackovic G, Oepkes D, et al.: Nausea and vomiting of pregnancy. Evidence-based treatment algorithm. *Can Fam Physician* 2002; 48: 267—277 (III)
 - 6) Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R: Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 881—884 (I)
 - 7) Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4) CD000145 (Meta-analysis)
 - 8) Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, et al.: The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 921—924 (I)
 - 9) Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, et al.: The effect of periconceptional multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 1992; 251: 181—185 (I)
-