

妊娠中毒症の網膜脈絡膜変化

—第2報 眼底所見と中毒症病型の関連—

斉藤 喜博****, 大本 達也****, 木戸口公一**, 藤田 富雄**, 和田 芳直**

*大阪府立母子保健総合医療センター眼科, **大阪府立母子保健総合医療センター母性内科

大阪大学医学部眼科学教室, *関西労災病院眼科

要 約

妊娠中毒症患者30例の眼底所見を分類し、日本産婦人科学会の妊娠中毒症分類（日産婦分類）とあわせて検討した。綿花様白斑で代表される網膜循環障害型（R型）および網膜脈絡膜循環障害型（R+C型）は主に日産婦分類の混合型中毒症にみられ、黄色混濁巣、漿液性網膜剝離で代表される脈絡膜循環障害型（C型）は主に日産婦分類の純粹型中毒症にみられ、眼底分類と日産婦分類との間に有意な相関がみられた。尿蛋白、血小板、フィブリノーゲンなどの凝固系諸因子と眼底分類との間には有意な相関はみられなかった。純粹型、混合型妊娠中毒症の両者にその病態生理上の相違があることが示唆された。（日眼会誌 94：870—874, 1990）

キーワード：妊娠中毒症，混合型中毒症，高血圧，高血圧性網膜症，高血圧性脈絡膜症

The Relationship Between Ophthalmoscopic Changes and Classification of Toxemia in Toxemia of Pregnancy

Yoshihiro Saito ****, Tatsuya Omoto****, Kinichi Kidoguchi**,
Tomio Fujita** and Yoshinao Wada**

*Division of Ophthalmology, Osaka Medical Center and
Research Institute for Maternal and Child Health

**Division of Internal Medicine, Osaka Medical Center and
Research Institute for Maternal and Child Health

***Department of Ophthalmology, Osaka University Medical School

****Eye Clinic, Kansai Rosai Hospital

Abstract

Based on ophthalmoscopic findings, 30 toxemic patients were divided into three types: R-type; retinal vascular occlusion type, C-type; choroidal vascular occlusion type, R+C-type; mixed vascular occlusion type. R-type (5 cases) and R+C-type (7 cases) significantly correlated to superimposed preeclampsia. C-type (18 cases) significantly correlated to preeclampsia (pregnancy-induced hypertensive disorder: PIH). Clinical examinations (urine protein, platelet, fibrinogen, fibrin degradation product, partial thromboplastin time and prothrombin time) had no relation to the types of ophthalmoscopic classification. It was concluded that preeclampsia (PIH) and superimposed preeclampsia have different influences on the ocular fundus. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 870—874, 1990)

Key words: Toxemia of pregnancy, Preeclampsia, Hypertension, Hypertensive retinopathy Hypertensive choroidopathy

別刷請求先：553 大阪市福島区福島1-1-50 大阪大学医学部眼科学教室 斉藤 喜博
(平成元年12月14日受付，平成2年1月12日受理)

Reprint requests to: Yoshihiro Saito, MD Dept. of Ophthalmol. Osaka Univ. Medical School,
1-1-50 Fukushima, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

(Received December 14, 1989 and accepted January 12, 1990)

I 緒 言

現在妊娠中毒症の病態は慢性血液過凝固状態にともなう血管内凝固障害とも考えられ、全身各所に血管閉塞性の病変をおこし様々な症状を示しうることが理解されはじめている。重篤となると、時に明確なDICとなり、多臓器障害として急性腎不全、肝障害、心肺機能障害を発生することもある。

一方、妊娠中毒症の呼称や分類にはまだ一定したものがなく、諸外国ではToxemia of Pregnancyの他、Preeclampsia, EPH gestosis (Edema, Proteinuria, Hypertension), PIH (Pregnancy induced hypertension), などの表現があり¹⁾、日本では日本産婦人科学会が1984年に改訂した分類²⁾、さらに中林のP型(Renal type), H型(Hypertensive vascular type)の分類³⁾がみられ、統一した見解はない。

我々は前報⁴⁾において、妊娠中毒症におこる眼底変化の所見を記載し、その所見の偏在性より綿花様白斑を主体とした網膜循環障害型(R型)、黄色混濁巣や漿液性網膜剝離を主体とした脈絡膜循環障害型(C型)、およびそれらの混在する網膜脈絡膜循環障害型(R+C型)に分類し、C型の変化は高血圧性の変化というよりも妊娠中毒症に特異的なものが多く含まれている可能性を示した。ここではそれらの眼底分類と、産科学的分類との関連について検討を加え、興味深い結果を得たので報告する。

II 対象, 方法

対象は前報⁴⁾と同一であり、1980年より1988年に大阪府立母子保健総合医療センター、などで分娩前後の経過観察をした妊娠中毒症患者のうち、眼科的検査により網膜脈絡膜に変化を認めた30例とした。前報の分類に従って対象を分類すると、R型5例(38.2±3.4歳)、C型18例(29.2±4.9歳)、R+C型7例(30.9±3.4歳)であった。

30例中4例は自然、あるいは誘発による経膈分娩で、26例は母体全身症状の悪化、胎児仮死、胎盤早期剝離などにより帝王切開術を施行した。死産となったものは3例であったが、他はすべて生産であった。また帝王切開日の決定は産科学的(胎児適応)、母性内科学的判断(母体適応)で行い、眼科はその決定に参加しなかった。

これらの対象について、眼科的自覚症状の発現時期を分娩日を基準に検討した。C型で漿液性網膜剝離が

黄斑部にかかるものでは自覚症状が急激に現れることが考えられるため、眼底所見の分類に従って検討した。

次に対象を日本産婦人科学会により定義された分類²⁾(日産婦分類)により分割した。この分類は妊娠中毒症を純粋型、混合型中毒症に大別するものである。混合型妊娠中毒症は、妊娠前よりたとえば本態性高血圧、腎炎、糖尿病、膠原病などの基礎疾患をもっていることが推定されるものであり、純粋型中毒症はそのような基礎疾患をもたない妊娠中毒症である。さらにこの日産婦分類と眼底変化の分類との相関関係を検討した。

さらに対象を中林らの妊娠中毒症分類³⁾に基づいて分割した。この分類においてH型は高血圧(160/100 mmHg以上)を主徴とするもので、P型は蛋白尿(200 mg/dl以上、定性試験3+以上)を主徴とするものであり、さらにこれらの合併をP+H型とする。また高血圧、蛋白尿がその基準に満たない場合は、p, hなどと小文字であらわす。このような中林分類と眼底変化の分類との相関関係を検討した。

また対象の全身状態を妊娠中毒症に関連してもちいられることの多い検査値(蛋白尿、血小板、フィブリノーゲン、血清FDP、プロトロンビン時間、部分トロンボプラスチン時間)のうち、眼症状を呈した時期のものを用いて眼底分類との相関関係を検討した。

III 結 果

1. 眼症状の発生時期

眼に自覚症状をおこした日を分娩(経膈分娩および帝王切開)日より換算すると表1のようであった。R型で自覚症状が欠如したものは5例中2例にみられた。C型、R+C型の25例で網膜剝離を伴うものでは、剝離が黄斑にかからない場合自覚症状の欠如もありうるが、全身状態の悪化がすこしずつ進行するにつれ自覚症状が出現し、分娩当日に自覚症状を呈した5例があった。また分娩翌日などの分娩後に自覚症状が出現したのも6例みられた。この6例中5例は分娩前に眼科的検査がなされておらず、他覚的な病変の発症時期は不明であった。自覚症状としては朦視、視力低下、変視症、暗点などがみられた。

2. 眼底所見と妊娠中毒症病型の関連

対象を日産婦分類により分類すると(表2)純粋中毒症は16例(30.0±5.3歳)で、うち前回妊娠時の中毒症がみられた再発妊娠中毒症は2例であった。混合型妊娠中毒症は14例(32.4±5.4歳)で、うち再発妊娠中

表1 眼科的自覚症状の発現時期

	R型	C型	R+C型	計
分娩前7日以前	1	4	2	7
分娩前7日以内	1	4	2	7
分娩当日	1	4	1	6
分娩後3日以内	—	4	2	6
自覚症状なし	2	2	—	4
計	5	18	7	30

表2 日産婦分類による対象症例の分類

純粹型中毒症	16例 (うち再発妊娠中毒症2例)
混合型中毒症	14例
基礎疾患	本態性高血圧およびその疑い 10例 (うち再発妊娠中毒症4例)
	原発性アルドステロン症 2例
	慢性糸球体腎炎 1例
	SLE 1例
	合計 30例

毒症は4例であった。これらのなかで子癇をおこしたものは4例(純粹型3例, 混合型1例)であり, DICをおこしたものは1例(純粹型)であった。

表3に日産婦分類の純粹型中毒症および混合型中毒症と, R型, C型, R+C型との関連を示す。純粹型中毒症の16例に, C型14例, R+C型2例の眼底変化がみられ, R型はなかった。混合型中毒症ではR型5例, R+C型5例, C型4例がみられた。混合型中毒症のC型の4例は非妊娠時に軽度の血圧上昇をみた再発妊娠中毒症であった。χ²検定にてR型とC型との間に有意差(p<0.01), R+C型とC型との間に有意差(p<0.05)がみられた。

中林の分類によるH型は3例(25.7±3.1歳), P型は3例(28.7±3.3歳), P+H型22例(32.5±5.4歳)であった。他にh型(血圧140/90以上160/100未満), p+h型(hに加え尿蛋白+以上200mg/dl未満)各1例がみられた。子癇をおこした4例は, P+H型2例, H型1例, p+h型1例で, DICをおこしたものはp+h型であった。

表4に中林の分類と眼底分類との関連を示す。R型およびR+C型は全例P+H型であったのに対し, C型ではH型, P型の他にも広く分布していたが, 有意な差はみられなかった。

3. 眼底所見と臨床検査値との関連

表5に尿蛋白定性試験と眼底分類との関連を示す。

表3 日産婦分類と眼底分類との関連

	純粹型	混合型	計
R型	0	5	5
C型	14	4	18
R+C型	2	5	7
計	16	14	30

*p<0.01
**p<0.05

表4 中林分類と眼底分類との関連

	R型	C型	R+C型	計
H型	—	3	—	3
P型	—	3	—	3
H+P型	5	10	7	22
他	—	2	—	2
計	5	18	7	30

表5 尿蛋白定性試験と眼底分類との関連

尿蛋白	R型	C型	R+C型	計
—	—	1	—	1
+	—	2	—	2
+	—	2	—	2
##以上	5	13	7	25
計	5	18	7	30

尿蛋白はC型で広い分布を示したにもかかわらず, R型, R+C型では定性検査3+以上の重症型に見られなかった。

表6~9ではそれぞれ血小板, フィブリノーゲン, 血清FDP, プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間と眼底分類との関連を検討した。血小板数においては全例で正常より著明に減少し, R+C型がより減少する傾向があったが, 各群で有意差はなかった。フィブリノーゲン量は妊娠中の正常値と比較して, C型で低下していたが, R型およびR+C型では正常範囲であった。血清FDPは半数以上で正常より高値を示したが各群に差はなかった。部分トロンボプラスチン時間と眼底分類との関連ではC型, R+C型がR型に比べ延長する傾向が見られたが各群に差はなかった。プロトロンビン時間は90%近くの症例で正常より延長したが各群で差はなかった。

表6 血小板数, フィブリノーゲン量と眼底分類との関連

	症例数	血小板数 ×10 ³ /mm ³	フィブリノーゲン mg/dl
R型	5	152.2±25.1	412.8±79.7
C型	18	171.8±60.2	338.7±109.7
R+C型	7	124.4±55.8	426.0±127.9

*p<0.1

表7 血清FDPと眼底分類との関連 (一部未測定例あり)

血清FDP μg/ml	R型	C型	R+C型	計
~10	1	6	2	9
10	1	4	1	6
20~	3	4	1	8
計	5	14	4	23

表8 部分トロンボプラスチン時間(PTT)と眼底分類との関連

PTT 秒	R型	C型	R+C型	計
~30	2	6	2	10
31~40	3	11	4	18
41~	—	1	1	2
計	5	18	7	30

表9 プロトロンビン時間(PT)と眼底分類との関連

PT %	R型	C型	R+C型	計
~80	—	1	1	2
81~100	—	—	—	—
101~120	—	1	1	2
121~	5	16	5	26
計	5	18	7	30

IV 考 按

眼科的自覚症状の発症日はR型では自覚症状のないものが5例中2例みられ, これは漿液性網膜剝離などの急激な視力低下をきたす原因がなかったためと考えられる。また全身浮腫の強いものでは上眼瞼浮腫により開眼困難となっており, それによる視力低下と誤認している例もみられた。眼底変化の型により, 症状発生の日に大きな差異はみられず, 分娩前1週間から分娩後数日までの時期にもっとも多く, 全身状態の悪化に伴って眼症状が発生していることが確認できた。

妊娠による凝固線溶能の変化は凝固亢進, 低線溶状態にあるとされ, 凝固因子は第XIII因子を除いてすべ

て増加し, プロトロンビン時間, 部分トロンボプラスチン時間は短縮傾向を示し血小板凝集能は亢進し, フィブリノーゲンも増加する。また血漿量の増加が大きく水血症(希釈貧血)が生理的にみられる。妊娠中毒症の場合には, 血漿増加障害が認められ, 循環血液量の低下をきたし血液濃縮となりヘマトクリットがさらに増加する。このような過凝固の状態から血小板数の低下, 凝集能もやがて低下し, また線溶系も亢進する結果, 血清, 尿中FDPが増加していく。これが慢性DICといわれる点である。これらの変化の発現には子宮, 胎盤系の全身にたいする持続的の刺激が関与している。そのメカニズムとしてはラセン動脈内皮細胞の障害により血小板凝集や5-hydroxy tryptamineなどの放出反応がおこり, さらに血漿中第XII因子が賦活され血小板から放出される血小板第3因子(磷脂質)の作用も加わりフィブリン形成を伴う白色血栓が形成される(内因性凝固)のが端緒と考えられる。さらにこの動脈内腔の狭窄による低酸素により絨毛組織障害がおこり組織トロンボプラスチンが母体血中に遊離され, 外因性凝固系が作動して血栓(赤色血栓)が形成される⁵⁾とされている。

このような過凝固あるいは慢性DIC状態の母体において網膜, 脈絡膜のそれぞれに異なった閉塞性の変化がおこるのはなぜであろうか。網膜血管に閉塞性変化のおこるR型と脈絡膜血管におこるC型との基本的相違は, 終末動脈であり血液網膜関門を有する網膜循環と, 関門をもたず小葉単位で毛細血管管を構成する脈絡膜循環の構造的相違によることが考えられる。妊娠中毒症では血液粘度が上昇して流動性が低下しており⁶⁾, また脈絡膜血管系は動脈が急分枝, 多分枝の構造をもって突然毛細血管となる。この構造は血流が急に失速するため, DICなどの凝固亢進状態のときには血栓を形成しやすいと考えられている⁷⁾。

結果の項に記述したようにフィブリノーゲン, 外因性凝固因子のプロトロンビン時間, 内因性の部分トロンボプラスチン時間, FDPなどの検査データからはR型, C型, R+C型の分類に関して, 明瞭な分離はできなかった。中林³⁾は, P型とH型で病態が異なっておりP型は線溶系亢進が優位に働きアンチトロンビンIII, α₂プラスミンインヒビターが低下, 血小板が低下し, またH型では線溶系は変動せずカテコールアミン, レニン, アルドステロンなどの昇圧物質が関与している, とその病態を分離している。本報告での対象はP+H型の重症型が多かったが, H型3例, P型3例と両者

ともC型の眼底変化をきたし、他の軽症妊娠中毒症でもC型の変化を呈している(表4)。したがって、P、Hで表される血液性状の変化だけでも眼底変化は説明しにくいことがわかった。しかしそれにも関わらず、日産婦分類と有意の相関をもって対応を示したのは非常に重要である。

妊娠中毒症は妊娠の負荷に対しての母体の腎、血管系を主とした適応の破綻現象であると考えられており、その腎血管系に負荷に耐えにくい素因や欠陥のあるときに発症し易いことが認められる。したがって、妊娠に先行した基礎疾患のあるものが特別に混合型妊娠中毒症と定義されている¹⁾。綿花様白斑に代表される網膜の虚血は主に混合型中毒症におこり、黄色混濁巣、漿液性網膜剝離に代表される脈絡膜の虚血は純粋型中毒症にみられ、R型、R+C型が基礎疾患をもつ混合型と、C型が純粋型とよく似た分布を示したのは、眼科、産科の双方の分類が合理的であることを示していると考えられる。また日産婦分類における混合型、純粋型に血液検査上の明確な相違はみられなかったが、既存の検査では表現されない差が存在して、両方の中毒症の型がその病態生理のうえでも大きく異なっている可能性が示唆される。

このような混合型と純粋型との相違については他にも報告がみられ、藤田ら²⁾は子宮内発育遅延を伴う妊娠中毒症の帝王切開患者の子宮胎盤床の生検を行い、子宮ラセン動脈の生理的変化が欠如し、純粋型中毒症ではラセン動脈のAtherosclerosis様変化が、混合型中毒症では中皮の肥厚がみられた、とその構造的差異に言及している。

またR型、C型といった眼底所見にあらわれる妊娠中毒症の病態の相違はR型が基礎疾患をもち、やや高齢であることを考えると、その動脈硬化性の変化を考慮にいれなければならない。網膜血管と脈絡膜血管はその微細構造および血管内皮細胞のバリア機能において異なることは前述のとおりだが、基礎疾患をもつ混合型中毒症では細動脈硬化が症例ごとの程度の差はあれ、わずかでも存在することが考えられる。そのため循環障害によるanoxiaにより血管内皮などに障害があって血液網膜関門の破綻しやすい素因がすでに存在し、妊娠中毒症に伴う高血圧とともにR型変化をきたしたと推測することができる。一方で純粋型妊娠中毒症は脈絡膜の構造的、血液性状変化によりC型変化をきたすとも考えることができる。すると妊娠中毒

症そのものによる変化はむしろC型が主であって、たまたま基礎疾患を持つ混合型中毒症に高血圧性網膜症としてのR型の変化がおこった可能性も成り立つのである。一般に純粋型妊娠中毒症と考えられていたものの中には、基礎疾患が同定しえなかった、見落とし症例が含まれている可能性があり、血液学的検査のばらつきにはこれら種々の要因がバイアスとして働いているかもしれない。

これらの検討より中毒症患者の眼底所見を予測することが可能となる。混合型中毒症で血圧が高いものはR型の眼底変化を呈し、純粋型中毒症で血圧の上昇が軽度の場合はC型の変化を呈する、ということが一般的にいえる。このようにR型、C型の分類は産科的分類、母体の全身的な状態とよく相関し、眼所見よりの確な判定を可能にする有用な分類方法であることが確認された。従来学説の疾患³⁾とよばれ、混乱をきたしていた妊娠中毒症の分類に対して、眼科的な検討もその一助となると考えられる。

擲筆にあたり御校閲を賜った眞鍋禮三大阪大学教授、竹村 喬大阪府立母子保健総合医療センター顧問に深謝いたします。

文 献

- 1) 本田 洋：妊娠中毒症—その名称と分類について。周産期医学 15: 1615—1619, 1985.
- 2) 鈴木雅洲：妊娠中毒症問題委員会報告。日産婦誌 36: 983—989, 1984.
- 3) 中林政雄, 佐藤和雄, 坂元正一：妊娠中毒症の病態, 腎臓—腎病変と凝固線溶系—。産と婦 50: 1051—1056, 1983.
- 4) 斉藤喜博：妊娠中毒症の網膜脈絡膜変化, 高血圧性網膜, 脈絡膜症との関係。日眼会誌 94: 748—755, 1990.
- 5) 貝原 学, 丸本百合子, 小林卓郎：妊娠中毒症の病態と血液学。周産期医学 15: 1683—1687, 1985.
- 6) 貝原 学, 丸本百合子, 谷口一郎, 他：妊娠中毒症における血液の流動的性状の変化。須川 俊, 鈴木雅洲 編, 妊娠中毒症の病態と管理。京都, 同朋社, 101—109, 1982.
- 7) Cogan, D.G.: Ocular involvement in disseminated intravascular coagulopathy. Arch Ophthalmol 93: 1—8, 1975.
- 8) 藤田富雄, 和田芳直, 木戸口公一, 他：周産期(母性内科入門)。2. 内科的立場からみた妊娠中毒症。産婦人科治療 57: 85—88, 1988.
- 9) 吉本弘志：各種高血圧における網膜症。入野田公穂, 松山秀一 編, 眼科Mook, 6, 高血圧と眼。東京, 金原出版, 119—134, 1979.