

## 名誉理事長・佐藤和雄先生と

### “妊娠中毒症-妊娠高血圧症候群”街道を共に歩んだ一人として

#### 日高敦夫

日本妊娠高血圧学会 名誉会員、元；学術委員長、監事

元；大阪市立大学助教授、

元；大阪市立総合医センター副院長 兼 大阪市大客員教授

元；皇學館大學生命科学教授

今を去ること36年前、昭和62年1987第8回妊娠中毒症研究会（会長：新潟大・竹内正七教授）の委員会末席を汚していた私は（当時、大阪市大・助教授）、「古くから妊婦の内臓や胎盤からの“toxins”が原因となる病態として呼称されて来た“妊娠中毒症”の用語や、診断のトリアスである浮腫の意義などに違和感を覚えていた」。つまり、これまでの研究成績に基づく「主病態である子宮胎盤循環不全が誘因となり血圧が上昇する」持論から、名称改変の妥当性を提案した。同席されていた金岡 毅先生（福岡大教授）から支持が得られたが、会長からは「むしろ産婦人科医を混乱に陥れる」という理由から残念にも却下された。しかし、その念は捨てきれず綿々と燃え続いた。

この信念は、更に遡り昭和55年1980の第1回妊娠中毒症研究会発足（代表世話人：鈴木雅州・東北大教授、当番世話人：古谷 博・順天堂大教授）の前身である日本産婦人科学会の【妊娠中毒症問題委員会】や厚生省班研究【妊娠中毒症】の頃から燻り始め、時を同じくして、佐藤和雄先生（東大）を始め、助教授・講師クラスの血気盛んな妊娠中毒症に興味ある先生方ともお会いする機会が増えて来た。

昭和63年1988第40回日本産科婦人科学会総会（会長：須川 侑・大阪市大教授）シンポジウム「妊娠中毒症－その病態論的アプローチ」にて「母児循環動態に関する基礎的臨床的研究」と題し、多くの研究仲間の協力により得られた成績の分析と統合から、妊娠後期高血圧発症を分娩発来機序との関連で捉え、持続的に発育増大しようとする子宮内容物とそれを包含する“子宮筋許容力限界とのバランスに失調”を来す時、特に初妊婦の子宮壁張力はたかぶり易く、さらに、仰臥位での妊娠子宮による腹部大静脈血管圧迫による水門現象や、上肢血圧上昇を伴う大動脈血管圧迫などによる子宮胎盤血流量の減少がもたらされ、やがて血管内皮細胞からのEDRF (NO) 産生障害と血管平滑筋でのTxA2合成亢進を伴い、次いで正常妊娠での昇圧物質に対する血管不応性が鈍化し、遂に血管抵抗がたかぶり高血圧を招くものと考察した。つまり、発育旺盛な胎児を育ててきた子宮（特に初妊婦、双胎妊娠）はやがて“子宮内許容力の限界”（2014、Redman CWも同様な報告）への接近に伴い子宮胎盤乏血が惹起され、血管壁の易収縮性を招くいわゆる“母体適応不全”

として捉え、その結果、早産や分娩の発来に至るが、さもなくば、母体警告サインとして血圧が上昇する“異説”を唱えた。勿論、佐藤先生からは適切なるご質問と賛同を頂いた。従って、“妊娠中毒症”の用語や、トリアスである“浮腫”の意義と分類に関し矛盾を募らせていた。

国際的にも「Toxemia of pregnancy」の呼称が1940年 American Committee on maternal Welfare (ACMW) (Bell et al)、同じく1952年ACMW(Eastman et al)の分類に用いられていた。また、一世紀以上にわたり今もなお読み継がれているWilliamsの“OBSTETRICS”の初版に「妊娠中毒症はtoxinにより、その病態は微小血管に血栓をみる」と記載されている。しかし、1972年ACOG(Hughes)の分類が基本となり、1987年WHO、1990年NHBPEP、1996年NIH、1993と2000年のASSHP、1988と2001年ISSHPなどでは“Toxemia”を廃止、代わりに「Classification of hypertension in pregnancy」が総称として用いられた。こうした背景には、二十世紀半ば過ぎから、妊娠時高血圧発症には胎盤乏血との関連性が報告され、高血圧を主徴とする定義・分類の在り方が国際的な趨勢として使用されるに至った。

本邦に於ける“妊娠中毒症”の分類・定義の骨子は1952年ACMW(Eastman et al)のそれを参考とし、昭和35年1962妊娠中毒症委員会(真柄正直・日医大教授)により改変作成された。更に、昭和56年と58年(第2次と第3次)に日本産婦人科学会中毒症問題委員会(鈴木雅州委員長・東北大教授)により改めて作成された分類・定義が基本となり、昭和60年(第4次)同問題委員会(須川 侑委員長・大阪市大教授)、そして、昭和62年(第5次)と平成1年(第6次)同問題委員会(中山道男委員長・琉球大教授)にて一部改変されたが、依然として妊娠中毒症は高血圧、蛋白尿、浮腫を3主徴として診断されてきた。なお、この委員会でも“妊娠中毒症”という名称を使用する事の是非について議論がなされ、“妊娠中毒症”用語の使用は必ずしも妥当としない意見が散見された。しかし、ここでも変更することによる混乱が危惧され、暫定的に“妊娠中毒症”が使用された。さらに、平成4年1992周産期委員会(一条元彦委員長・奈良医大教授)、平成9年1997同委員会(神保利春委員長)でも検討された。何れにせよ、このままでは国際的に、わが国の臨床統計や研究成果に齟齬を招き兼ねず、世界の蚊帳の外に置き去りにされる懸念を払拭できず、その後も名称・定義分類の改変をせひ成し遂げるべく機が熟すのを窺っていた。

ところで、わが国の“妊娠中毒症”研究は、加来(1952)、真柄(1960)両教授の胎盤からの物質による病因論に関する論戦が高く評価された。その後は暫く“妊娠中毒症”の研究が低迷し、限られた極少数の医師のみにより継続されていた。やがてこれが火種となり20年後の1980年前後には“妊娠中毒症”への関心が炎と化し、「日本産婦人科学会中毒症問題委員会」と共に昭和55年1980「第1回妊娠中毒症研究会」の発足に至った。当時の“妊娠中毒症”の研究を焚き付けた若き情熱的学兄に(当時としては各々の上司である教授の鞆持ちとして実務に励んでいた)、佐藤和雄(東大)、松浦俊平(京大)、望月真

人（神大）、古橋信晃（東北大）、相良祐輔（岡大）、江口勝人（岡大）、飯沼博朗（信大）、伊藤昌春（熊大）、森山郁子（奈良医大）、森川肇（神大）、中林正雄（東大）氏ら、そして私（大阪市大）も含めて頂き、各位が誠を追求する姿形が少しずつ薄らぎつつあるが、今もなお私の記憶に甦ってくる。

折しも、平成5年9月1993「第14回妊娠中毒症研究会」が「日本妊娠中毒症学会」として再び歩み始めると同時に初代の常任理事・学術担当を拝命して以来、また、平成8年9月1996に、1年毎の会長制を廃し理事長制（佐藤和雄・日大教授）が執られ（神保利治教授からの批判もあった）、さらに、平成17年2005に「日本妊娠中毒症学会」が「日本妊娠高血圧学会」に改名され、なおも継続して常任理事・学術委員長を任せられた。以後、監事役（2009）を拝する迄の17年間にわたり佐藤和雄・常任理事／理事長を始め、望月真人、相良祐輔、中林正雄、森川 肇、木下勝之氏ら各常任理事、並びに、江口勝人幹事長らのご助言と御協力が得られ、数多くの企画・調査が許された。その結果、幸いにも学会発展に僭越ながら寄与することができ、自ずと何物にも代え難い財産を得ることができた。

この学術担当・常任理事の拝命は正に千載一遇のチャンス、これまで混乱を招いてきた“妊娠中毒症”の用語、並びに定義・分類の改訂に向け、何としても母児予後改善に通じる定義・分類の作成に情熱を注いだ。就中にpreeclampsiaに関する病因・病態と適切な管理の在り方に勢力を注ぎ込む姿には、傍から見ると、それを丸でmaniacと称し嘲笑する御仁もおられた様だ。特筆すべきは、平成7年1995年に施行した学術委員会（日高敦夫委員長、中本 収、江口勝人、古橋信晃、山口賢二先生の各学術担当幹事）による「重症妊娠中毒症ケースカード調査」にて全国36施設1466例の回答が得られ（妊中誌6：155-214, 1998）、その後の本邦の「妊娠高血圧症候群」に至る分類・定義の基礎となる資料が得られた事、重ねて関係各位に謝意を表します。改訂作業の手始めに、平成9（1997）年6月28日、岡山にて「重症妊娠中毒症ケースカード調査」成績を参考に「妊娠中毒症の分類、定義に関する問題検討小委員会」（日高敦夫・学術担当常任理事、中林正雄・常任理事、江口勝人・幹事長、幹事の古橋信晃と中本 収）を立ち上げ、これまでの本邦の定義・分類と国際学会のそれとの比較検討し、その上、今回の調査資料をすり合わせ、派生する新たな問題点の整理を行った。その後、これを基に、改めて平成13（2001）年7月21日日本妊娠中毒症学会に「妊娠中毒症定義・分類小委員会（佐藤和雄・理事長、日高敦夫・学術担当常任理事、中林正雄・会計担当常任理事、高木健次郎・小委員長、江口勝人・幹事長、並びに小林隆夫、関 博之、杉本充弘、友田昭二、中本収、藤森敬也、古橋信晃、三宅良明、山崎峰夫の各幹事）を設け、第15回平成15（2003）年11月22日に至るまでの計15回の委員会を東京にて開いた。先ず初めに、岡山での問題検討小委員会資料を参考に新しい定義・分類の叩き台を提示した。そして、委員会毎に討議・改変を加えながら試案を作成した。なお、当初この委員会に於いても、長きに渡り人口に膾炙（かいしゃ）して来た“妊娠中毒症”用語の変更にはかなりの抵抗が

あった。特に、佐藤和雄理事長は多岐亡羊にわたる思考から、単純な人間である私とは違い、改変には極めて慎重であった。しかし、回を重ねるごとに各委員同士の理解が深まり、“妊娠中毒症”に代わる用語として“妊娠高血圧症候群”、“妊娠高血圧症候群”、“妊娠高血圧蛋白尿症候群”、“妊娠適応不全症”、“子癇前症関連疾患”等が、そして、英語名には“Hypertension in pregnancy”、“Preeclampsia related disorders”、“Pregnancy induced hypertension”等が提案され、結局「妊娠高血圧症候群 Pregnancy induced hypertension」が採択された。しかし、この新分類・定義にも問題が残されていた。つまり、今後さらなる検討課題として、病態解明の進歩と共に妊娠高血圧腎症preeclampsiaは血管攣縮を初めとするmultisystem disordersとして捉えられることから、その診断は高血圧に蛋白尿、頭痛、視力障害、腹痛、血小板減少、そして肝機能障害などの一つ以上を伴う場合（“Inclusive”；ASSHP）とする定義と、従来から用いられて来た高血圧に蛋白尿を伴う（“Restrictive”；NHBPEP/ISSHP）場合の2つに分かれた。当時は暫くの間、後者を用いることとしたが、次世代への宿題となった。また、理事長の意見として、高血圧症（chronic hypertension）の診断が病型・分類から外れ付記とされたが、preeclampsiaと同等な管理体制が求められた。それには、高血圧症は疾患として独立したentityである事が付記にする背景となった。何れにせよ、付記の事項は軽視される可能性が無きにも非ず、むしろ本疾患の合併はリスクが高く、したがって、管理する上で本来の分類・定義の項目に含めるべきではなかろうか？気を揉んだが、後に分類・定義に含まれる事になる。こうした問題点を踏まえながら、2004年「新しい“妊娠中毒症”（妊娠高血圧症候群）の定義・分類試案」として日産婦学会に答申し、翌年の日産婦総会にて審議承認され学会の統一見解となった。この間における日産婦学会との駆け引きの隠し技として、日産婦学会から諮問された形の方が、より日産婦学会で採択、審議され易いとの考えから、佐藤理事長が日産婦学会に働きかけ、日産婦学会が日本妊娠中毒症学会による妊娠中毒症の定義・分類の改変を下命・指導した形を執った。なお、2016年英文用語“Pregnancy induced hypertension”が「Hypertensive disorders of pregnancy」に改められた。

エピソードを紹介したい。こうした“妊娠中毒症”の改変と定義・分類の作成に当たり、平成16年第25回本学会（中林正雄会長・愛育会病院院長）の会長招宴にて光栄にも坂元正一先生（東大名誉教授）（本疾患に関する研究会の立ち上げのリーダーとして御尽力されました）の隣席に恵まれ、“妊娠中毒症”の名称、並びに定義・分類の改変に就いてのご意見をお伺いしたところ、大いなる賛同と勇気を頂きました。ただし、“急がずに慎重に事を運ぶように”と助言された。ついでに、兼ねてより憧れ聞き惚れていた話術の極意をお尋ねしたところ、予想とは違い、包み隠す事無く、事前にそれなりの努力をされていたそうです。先生は旧制・神戸一中（現：神戸高校）御卒業で、大阪人には親しみやすい存在でした。しかし昨今では、あの隠し味の効いた含蓄ある爽やかな話しぶりに接し得ないのは誠に寂しい限りです。なお、先生には第9回FIGOのセミナー「Management of

perinatal distress」 “Conservative methods of intrauterine resuscitation of the fetus during labor” の発表機会を与えられました。また、先生直筆の挿絵で説明された子宮がん手術方法を毎回手術前日に愛読しました。

その後、日本妊娠高血圧学会から2005年「妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へー過去から未来へ」(MEDICAL VIEW)、そして、2009年「妊娠高血圧症候群管理ガイドライン2009」(MEDICAL VIEW)が出版された。ガイドライン作成では、2005年3月第1回ガイドライン作成委員会から2008年10月第28回委員会の計28回、東京にて延べ約90時間に亘り手弁当で精力的に討議されガイドラインが作成された(編集委員長;佐藤和雄理事長、委員;日高敦夫学術委員長、中林正雄常任理事、松田義雄理事、江口勝人幹事長、そして、関博之、三宅良明、山崎峰夫、高木健次郎、中本収、鈴木佳克氏の各幹事)。当時の佐藤理事長をはじめ各委員の切磋琢磨する情熱は今もなお目に焼き付き、脳裏から離れない。後に、佐藤理事長も私も共に今まで経験した事がない程の情熱を覚え、然も、白熱した議論を相互に交わした事が互いの語り草になりました。その苦労話は佐藤理事長によりガイドライン2009の末尾の「ガイドライン作成にあたって(頁196~216)」に記される。

中毒症以外にも、佐藤先生とは共にゴルフを興ずる仲間であり、ゴルフはその人の性格を覗かせると言われていますが、芝生の上では、学会や会議のあの厳しさは微塵も感じられず、名前の示す如く“和”をかもす“和さん”でした。

この様に“和さん”とは長い道のりを共に不撓不屈の精神で歩いて来ましたが、この先を見据えて、次世代への願いとして“過去の記録は破るもの”。近年の急速に進歩する医学探求を踏まえ、さらに、妊娠時高血圧発症の病因・病態に則った管理と治療にとってより適切な新しい定義・分類を模索して欲しい。ところで、これ程までに面白い学問研究としてのpreeclampsiaに勝るものはない。例えば、早期発症型の成因にpoor placentation、それ以前の着床時の問題など、つまり、胎盤での絨毛細胞の脱落膜やラセン動脈へのinvasionの障害が関与し、これはあたかもがん細胞の浸潤に酷似し、まさしく分子レベルで似ている機序を思わせる。したがって、生体の発育・増殖のメカニズムは妊娠時高血圧発症機序とは異質のものでなく、何処かで極めて多くの共通点が存在することを改めて痛感する。ことに後期発症型は分娩発来機序とも関連し、“母体適応不全のアラームサイン”として高血圧の発症を捉えるのもあながち間違いではなさそうである。近未来、若い力に依ってやがては分娩発来機序も解明されるであろう。是非ともお好みの角度からpreeclampsiaの奥を覗いては如何なものか。

終わりに、此度の裏話は十数年から半世紀前にもさかのぼり、あせていく回想的記憶を基に、悲痛な面持ちから佐藤和雄名誉理事長を偲びつつ“妊娠中毒症-妊娠高血圧症候群”街道を綴らせて頂きました。何彼と失礼の段をご容赦下さい。衷心より佐藤和雄先生のご冥福をお祈りしつつ筆を置く。

2023年7月