

## Hyperemesis Gravidarum

### Associated disorders

- Hyperthyroidism
- Hyperparathyroidism
- Liver dysfunction
- Altered lipid metabolism
  - ↑ cholesterol
  - ↑ phospholipids

## 妊娠悪阻

### 関連疾患

- 甲状腺機能亢進症
- 副甲状腺機能亢進症
- 肝機能障害
- 脂質代謝異常
  - ↑ コレステロール
  - ↑ リン脂質

Transient elevations in serum thyroxine levels, especially the serum level of free thyroxine, have been documented in as many as 70% of pregnancies complicated by HEG.<sup>8</sup> This hyperthyroid state is usually without significant symptoms and resolves spontaneously without treatment at the same time HEG resolves. The pathogenesis of the hyperthyroid is not completely understood, although some authors believe that hCG or some variant of hCG is responsible. HEG usually occurs in the first trimester when levels of hCG are high and peak levels of hCG have an inherent thyroid stimulating effect equivalent to 3-10 mcgU/ml.<sup>8</sup>

Other associated disorders include hyperparathyroidism, liver dysfunction, and altered lipid metabolism.

血清チロキシン、特に血清中の遊離型チロキシンの一時的上昇は、妊娠悪阻による妊娠への悪影響の70%で見られると文献で示されています。この甲状腺機能亢進状態では、通常、注目すべき兆候はなく、妊娠悪阻の回復とともに治療を施さなくても自然治癒します。甲状腺機能亢進症の病因は全く知られていませんが、何人かの文献の著者は、hCG、あるいは変異hCGが関係しているとしています。妊娠悪阻は通常hCGが高値を示し、ピークに達する妊娠1期に見られ、先天的な甲状腺亢進症に等しい3~10mcgU/mlの値を示す。他の関連疾患としては、副甲状腺機能亢進症、肝機能障害、脂質代謝の変化が挙げられます。

## Hyperemesis gravidarum Complications

### Maternal

- Esophagitis
- Mallory-Weiss tear
- Retinal hemorrhage
- Wernicke's encephalopathy
- Pancreatitis
- Hepatic damage

### Fetal

- No increase in malformations
- No increase in premature births
- No increase in LBW unless weight loss continues after 20 weeks

## 妊娠悪阻 合併症

### 妊婦

- 食道炎
- マロリー・ワイス裂傷
- 網膜の出血
- ウエルニッケ脳症
- 膵臓炎
- 肝障害

### 胎児

- 形成異常は増加しない
- 早産は増加しない
- 妊娠20週後体重の減少が持続しない限りLBWは増加しない

Maternal complications include esophagitis from reflux of stomach contents. Other complications include Mallory-Weiss tears, linear mucosal tears at the cardio-esophageal junction with hematemesis, acid aspiration, and metabolic alkalosis. If dehydration and electrolyte derangements are not treated promptly they can lead to renal and hepatic damage. If the woman has been unable to eat for a prolonged period of time, vitamin deficiencies can occur and Wernicke's encephalopathy has been reported.<sup>9</sup>

Fortunately, HEG is not harmful to the fetus unless maternal weight loss continues after the 20<sup>th</sup> week of gestation. HEG is not associated with an increase in fetal malformations or premature birth.<sup>10</sup>

妊娠の合併症には胃内容物の逆流による食道炎も含まれます。他の合併症には、マロリー・ワイス裂傷、嘔吐を伴う胃の噴門と食道の接合部での線状の粘膜裂傷、酸の吸引や代謝性アルカローシスが含まれる。脱水や電解質異常をすぐに治療しなかった場合、腎や肝障害の原因となります。もし、長期間食事を摂取しなかった場合、ビタミン不足が生じ、ウエルニッケ脳症となることが報告されています<sup>9</sup>。

幸いなことに、妊娠20週後の母体の体重が減少し続けない限り、妊娠悪阻は、胎児に対する有害性はありません。妊娠悪阻は、胎児の形成異常または早産の増加には関係していないと言われていません<sup>10</sup>。

## Therapy of HEG Patient counseling

- Reassurance
- Explanation of causes & duration
- Recommend keeping journal
- Dietary recommendations
- Explain therapy step by step
- Encourage questions

## 妊娠悪阻の治療 患者カウンセリング

- 安心
- 原因と期間の説明
- 日記をつけることを勧める
- 食事療法を勧める
- ゆっくりと治療することを説明する
- 質問を促す

Reassurance and counseling are an important part of therapy. Patients are often frustrated and depressed and it is helpful for them to understand the disease and realize they are not the first one to suffer from HEG. A diary of times of the day when vomiting occurs and certain triggers, such as foods, odors, and activities or events is beneficial. The drug therapy should be explained including reassurance about the safety of the medications during pregnancy. Small frequent meals should be recommended to avoid being either too hungry or too full. High carbohydrate foods are best tolerated such as baked potatoes, crackers, breads, rice, and pasta. These foods also contain essential B vitamins. The patient should be encouraged to ask questions and these should be answered thoughtfully.

安心とカウンセリングは、治療の重要な部分を占めます。患者は、しばしば失望したり憂鬱になったりしています。病気を理解することと自分が妊娠悪阻になる最初の人ではないことを理解することは患者の助けとなります。嘔吐が起きた回数、そして食物、匂い、行動又は出来事の確かな誘因が書かれた日記は、有益です。患者へは、妊娠期間の薬物治療の安全性についての安心を含めて説明すべきです。少ない量の瀬回の食事は、とても空腹になるか、とても満腹になるかどちらかにならないよう勧めなければなりません。焼いたポテト、クラッカー、パン、米、パスタのような高炭水化物の食事は、最も食べやすいものです。これらの食事は、さらに、必須のビタミンB群を含みます。患者には、質問を行うよう促さなければなりませんし、その質問に対して、私たちは親切に答えなければなりません。

## Therapy of HEG

### Goals of therapy

- |   |                           |
|---|---------------------------|
| Correction of fluid & electrolyte disorders   | Weight stabilization      |
| • D5/45NS with KCl @ 125 ml/hr                | • Slowly reintroduce food |
| • D5/LR @ 125 ml/hr                           | • Small frequent meals    |
| • Add MVI Q day                               | • Complex carbohydrates   |
| • Thiamine 100mg IV Q day X3 may be necessary | • Low fat                 |
|   | • Separate food & fluids  |
|   | • Consult dietician       |

## 妊娠悪阻の治療

### 治療の目標

- |                                     |                 |
|-------------------------------------|-----------------|
| 体液と電解質異常の補正                         | 体重を安定させる        |
| • KClを加えたD5/45NSを125 ml/hr毎         | • ゆっくりと再び食べ物をとる |
| • D5/LRを125 ml/hr毎                  | • 少ない量で頻回の食事    |
| • 1日1回 MVI (複合ビタミン剤)を加える            | • 炭水化物が含まれるもの   |
| • チアミン100 mg/日、3日間の静脈投与が必要となるかもしれない | • 低脂肪           |
|                                     | • 食べ物と飲み物を区別する  |
|                                     | • 栄養士に相談する      |

For the woman who is dehydrated, correction of fluid and electrolyte disturbances is imperative. Intravenous fluids such as 5% dextrose in lactated ringers solution will provide electrolytes. Multivitamins should be added once a day if available. If IV multivitamins are not available, thiamine and pyridoxine should be added. Many patients will stop vomiting after rehydration occurs. If the patient has not eaten for one to two weeks, thiamine 100mg IV daily for three days should be administered to prevent Wernicke's encephalopathy.

Small frequent meals to avoid being either too hungry or too full may be effective. High carbohydrate foods are best tolerated such as baked potatoes, crackers, breads, rice, and pasta.<sup>4</sup> These foods also contain essential B vitamins. Fatty foods should be avoided as they slow gastric emptying. The patient should wait about 30 minutes after eating before drinking fluids. Avoidance of offensive food odors helps some women. Consulting a dietitian is helpful in difficult cases to ensure proper nutritional intake.

脱水状態の女性に対しては、体液と電解質異常の補正は避けられません。乳酸リンゲル液の5%ブドウ糖のような静注用輸液は、電解質の補給になります。利用できるならマルチビタミンを、1日1回加えるべきです。もしも、マルチビタミンの静脈投与ができないなら、チアミンとピリドキシンは加えるべきです。再び水分補給が行われた後は、多くの患者の嘔吐は止まります。患者が、1~2週間ずっと食事をすることができなかった場合は、ウエルニッケ脳症を防ぐために、3日間毎日、チアミンを静脈投与すべきです。

とても空腹になるか、または、とても満腹になるかどちらかにならないようにするための少ない量で頻回の食事は、おそらく効果的です。焼いたポテト、クラッカー、パン、米、そしてパスタのような高炭水化物の食べ物は、もっとも耐容性があります<sup>4</sup>。これらの食べ物は、必須ビタミンB群も含まれます。脂肪性の食物は胃内容物の排出を遅くするので、避けるべきです。飲み物を飲む前、食事後約30分間待つべきです。食物の悪臭の回避は、幾人かの女性には有効です。栄養士に相談することは、適正な栄養摂取の難しい場合に役立ちます。

## Therapy of HEG Antihistamines

- Meclizine (Bonine, Antivert)
- Dimenhydrinate (Dramamine)
- Diphenhydramine (Benadryl)
- Hydroxyzine (Vistaril, Atarax)
- Doxylamine (Unisom)

Component of Bendectin: withdrawn 1983  
Doxylamine 10mg, dicyclomine 10mg, Pyridoxime  
10mg

## 妊娠悪阻の治療 抗ヒスタミン薬

- メクリジン (ボニン、アンチバート)
- ジメンヒドリナート (ドラマミン)
- ジフェンヒドラミン (ベナドリル)
- ヒドロキシジン (ビスタリル、アタラックス)
- ドキシラミン (ユニゾン)

ベンデクチンの構成成分：1983年に回収された  
ドキシラミン 10 mg、ジシクロミン 10 mg、  
ピリドキシン 10 mg

For patients that fail to respond to fluids alone, pharmacologic therapy may be necessary. Many physicians are reluctant to use drugs in the first trimester since organogenesis is occurring during this period. However, several medications have been prescribed for HEG for decades and are known to be safe in pregnancy

Certain antihistamines such as dimenhydrinate (Dramamine) and its active moiety diphenhydramine (Benadryl) are very effective antiemetics. These agents antagonize the central action of acetylcholine and decrease stimuli going to the chemoreceptor trigger zone (CTZ) and vomiting center. Doxylamine, one of the components of Bendectin the only drug ever approved for nausea and vomiting of pregnancy which was withdrawn from the market in 1983, is available today in the over-the-counter sleep aid Unisom tablets. It does carry a warning against its use in pregnancy on the package and this should be explained to the pregnant women if it is recommended as an antiemetic.

輸液の単独投与に応答しない患者には、薬理的な治療が必要となります。多くの医師は、器官形成が起こっている妊娠1期(妊娠の最初の3ヶ月間)には、薬物を使いたがらない。しかしながら、ここ10年間、妊娠悪阻患者にいくつかの薬物が処方されてきており、妊娠期間中でも安全だということが知られています。

ジメンヒドリナート(ドラマミン)やその活性成分のジフェンヒドラミン(ベナドリル)のようなある種の抗ヒスタミン薬は鎮吐にはとても効果的です。これらの薬物はアセチルコリンの中樞作用に拮抗し、化学受容器引き金帯(CTZ)や嘔吐中枢への刺激を抑制します。ベンデクチンの成分の一つであるドキシラミンは今までに吐き気や妊娠悪阻への適応が認可された唯一の薬物でしたが、1983年に市場から回収されました。しかし、今日では催眠作用のあるユニゾン錠としてOTCで販売されています。ドキシラミンはその有用性に反して妊娠期間では胎児に悪影響を与えます。もしドキシラミンを鎮吐薬として勧めるのであれば、この悪影響は妊婦に説明すべきです。

**Antispasmodics**  
Not recommended in HEG

- Scopolamine, belladonna, atropine
- Mechanism: Block central muscarinic receptors in afferent pathways of the vomiting reflex. Decrease GI motility
- Side effects:
  - drowsiness            confusion
  - blurred vision        palpitations

**鎮痙薬**

妊娠悪阻には勧められない

- スコポラミン、ベラドンナ、アトロピン
- 作用機序：嘔吐反射の求心性経路での中枢性ムスカリン受容体の遮断。胃腸の運動性の低下
- 副作用：眠気、錯乱、かすみ、動悸

Antispasmodics such as scopolamine, belladonna, and atropine are often used to treat motion sickness. However, these agents slow gastric emptying and prolong GI transit time. Since slowed gastric emptying is part of the etiology of HEG, these agents are inappropriate for HEG.

スコポラミン、ベラドンナ、アトロピンのような鎮痙薬はしばしば吐き気の治療に使用されています。しかしながら、これらの薬物は胃内容排出を遅らせ、胃腸の通過時間を延長します。胃内容排出の遅れは妊娠悪阻の原因の一部になりますので、これらの薬物は妊娠悪阻には不適當です。

## Phenothiazines: antidopaminergics

- Promethazine, prochlorperazine, chlorpromazine, haloperidol, droperidol,
- Mechanism: Block postsynaptic dopamine receptors in hypothalamus & limbic system. Act on D<sub>1</sub> & D<sub>2</sub> receptors in CTZ
- Side effects
  - Drowsiness      extrapyramidal symptoms
  - Dystonic reactions

## フェノチアジン系薬： 抗ドパミン作用薬

- プロメタジン、プロクロルペラジン、クロルプロマジン、ハロペリドール、ドロペリドール、
- 作用機序：視床下部と大脳辺縁系の後シナプスドパミン受容体を遮断。CTZのD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>受容体に作用する。
- 副作用
  - 眠気、錐体外路症状
  - ジストニー（筋緊張症）

The phenothiazines promethazine (Phenergan) and prochlorperazine (Compazine) are effective antiemetics that work by central antagonism of dopamine in the CTZ. Young women are particularly susceptible to dystonic reactions and extrapyramidal side effects caused by these agents. Antihistamines such as diphenhydramine prophylax against these side effects. Therefore, it is important to include an antihistamine with the phenothiazines not only for their antiemetic action, but to prevent adverse drug reactions.

フェノチアジン系薬のプロメタジン（フェナルガン）やプロクロルペラジン（コンパジン）はCTZの中枢性ドパミン受容体アンタゴニストとして作用する効果的な鎮吐薬です。特に若い女性はこれらの薬物によってジストニーや錐体外路症状が起こりやすいと言われています。ジフェンヒドラミンのような抗ヒスタミン薬はこれらの副作用を防止します。従って、フェノチアジン系の薬物に抗ヒスタミン薬を併用することは抗ヒスタミン薬による鎮吐作用が得られるだけでなく、フェノチアジン系薬物の副作用を防ぐためにも重要でとなります。

**Therapy of HEG**  
Antireflux medications

**H2 Antagonists**

- Cimetidine (Tagamet)
- Ranitidine (Zantac)
- Famotidine (Pepcid)

**Prokinetic agents**

- Metoclopramide (Reglan)

**Antacids**

**妊娠悪阻の治療**  
抗反射薬物療法

**H<sub>2</sub>拮抗薬**

- シメチジン  
(タガメット)
- ラニチジン  
(ザンタック)
- ファモチジン  
(ペブサイド)

**運動亢進薬**

- メトクロプラミド  
(レگران)

**制酸薬**

Metoclopramide (Reglan) increases lower esophageal sphincter pressure, decreasing gastroesophageal reflux. It accelerates gastric emptying and acts directly on the CTZ. Like the phenothiazines, metoclopramide can cause dystonic reactions and extrapyramidal side effects. Therefore, it is important to include an antihistamine to counteract these effects.

Histamine-2 blockers such as ranitidine (Zantac) are also useful in gastroesophageal reflux that occurs in HEG. They reduce gastric acid production by competitive blockade of H<sub>2</sub> receptors in gastric parietal cells. These agents provide symptomatic relief of heartburn and esophagitis. Ranitidine, cimetidine (Tagamet), and famotidine (Pepcid) are all pregnancy category B and are considered safe to use during pregnancy.

メトクロプラミド (レگران) は下部食道括約筋圧を高め、胃と食道の反射反応を減らします。また、胃内容排出を促進すると同時にCTZへの作用もあります。フェノチアジンと同様にジストニー作用と錐体外路への影響があります。その結果、それらの作用を妨げる抗ヒスタミン薬を投与することは重要です。

ラニチジン (ザンタック) のようなH<sub>2</sub>ブロッカーもまた妊娠悪阻の胃食道の反射反応に有効です。これらは胃壁細胞のH<sub>2</sub>受容体を拮抗阻害することで胃酸の生成を抑えます。これらの薬物によって胸やけや食道炎が改善されます。ラニチジン、シメチジン (タガメット)、ファモチジン (ペブサイド) はすべて妊娠範囲Bに入っており、妊娠中に使用しても安全であると考えられています。



### Therapy of HEG serotonin-3 antagonists

- Ondansetron (Zofran)
- Granisetron (Kytril)
- Dolasetron (Anzemet)

### 妊娠悪阻の治療 H T<sub>3</sub>拮抗薬

- オンダンセトロン (ゾフラン)
- グラニセトロン (カイトリル)
- ドラセトロン (アンゼメット)

Ondansetron (Zofran) is a selective serotonin-3 receptor antagonist usually reserved for the most highly emetogenic cancer chemotherapy due to its extremely high cost. Published literature in pregnancy is limited so it is considered a last line agent in HEG when all other pharmacologic therapy has failed.<sup>11-14</sup> Sullivan et.al. randomized 30 women with HEG to receive either IV ondansetron or promethazine in a double-blind manner. They found no difference in relief of nausea, weight gain, or length of hospitalization between the two drugs.<sup>14</sup> In my own experience, I have not found ondansetron to be effective in the treatment of HEG.

オンダンセトロン (ゾフラン) はH T<sub>3</sub>受容体選択性拮抗薬であり、大変高価であるため、通常は癌の化学療法における嘔吐の苦痛に対して使用されています。文献によると妊婦には使用は制限されています。そのため、妊娠悪阻に対してすべての薬物治療が失敗した時の切り札と考えられています<sup>11-14</sup>。

Sullivanらは、ランダムに選んだ妊娠悪阻の30人の女性に二重盲検法でオンダンセトロンかプロメタジンのどちらかを服用してもらった結果、二薬間で吐き気の改善、体重の増加、入院期間の長さには差は認められなかったと報告しています。私自身の経験からも、オンダンセトロンに妊娠悪阻に対する効果が認められたことはありません。

## Therapy of HEG Alternative therapies

- Ginger
- Pyridoxine (Vitamin B6)
- Acupuncture
- Acupressure bracelets
- Sensory Afferent Stimulation Device  
ReliefBand

## 妊娠悪阻の治療 代替療法

- 生姜
- ビリドキシン (ビタミンB<sub>6</sub>)
- 鍼療法
- 指圧
- 求心性神経の刺激  
ReliefBand (レリーフバンド)

Despite counseling and discussion of the risks and benefits of HEG and pharmacologic therapy, some women refuse to take any drugs during pregnancy. For these women interventions may include dietary and life-style changes. Sahakian et.al. demonstrated in a double-blind placebo-controlled study of 59 hyperemetic pregnant women that pyridoxine 25 mg every 8 hours significantly reduced vomiting.<sup>15</sup>

Other alternative therapies include ginger and herbal teas. Fisher-Rasmussen et.al. conducted a double-blind placebo controlled crossover study of powdered ginger root for HEG.<sup>16</sup> Capsules containing 250 mg ginger or placebo were given to 30 women four times a day for 4 days. After a two day washout the groups switched for 4 more days. The powdered ginger root provided more significant relief of vomiting than placebo.<sup>16</sup> Ginger ale may be a more acceptable and readily available form of ginger and the carbonation may be helpful. Herbal teas that have been promoted for nausea and vomiting include raspberry leaf tea and chamomile tea.<sup>4</sup>

Treatment of HEG in Chinese literature focuses on acupuncture. Effective points of stimulation are the P6 or Neiguan point and the ears. The Neiguan point is 5 cm from the distal wrist crease, between the tendons of the flexi carpi radialis and palmaris longus.<sup>17,18</sup> For women that refuse to take medications of any kind during pregnancy, acupressure bracelets may be an alternative. These are sold in boating stores and by auto clubs to treat motion sickness. Their mechanism of action is based on acupuncture principles. They consist of an elastic band with a large plastic button on one side which is placed over the above mentioned tendons.

妊娠悪阻の薬物治療についてそのリスクと有益性についてカウンセリングや話し合いをしても、何人かの妊娠中の女性は薬を飲むことを拒絶します。これらの女性たちのために、食事療法と生活スタイルの改善を指示しています。Sahakianらは、嘔吐の激しい妊婦59人による二重盲検プラセボコントロール試験によって、25 mg ビリドキシンを8時間毎に投与することで、嘔吐が有意に軽減されたことを示しています<sup>15</sup>。

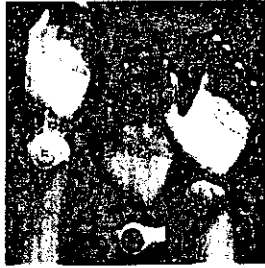
生姜やハーブティーを用いる代替療法もあります。F. Rasmussenらは二重盲検プラセボ交叉試験により妊娠悪阻に対する生姜根粉の効果を評価しています。250 mgの生姜あるいはプラセボを含むカプセルを30人の女性に1日4回4日間投与し、2日間のwash outの後、グループの薬を入れ替えて、4日間ののんでもらいました。その結果、生姜根粉はプラセボよりもはるかに嘔吐を改善除去する作用を示しました<sup>16</sup>。

ジンジャーエールは簡単に手に入れられる生姜飲料です。また、これに含まれる炭酸も助けになるかもしれません。しかし、ラズベリー茶やカモミール茶などのハーブティーには嘔吐を促進させてしまいます<sup>4</sup>。

中国での妊娠悪阻の治療の中心は鍼療法です。効果のあるポイントはP6もしくはNeiguanポイントと耳です。Neiguanポイントとは手関節の末端から5センチの所で、手首と掌の間です<sup>17,18</sup>。妊娠中に薬を服用したくない女性にとって指圧グッズは代替治療になるかもしれません。指圧グッズはボートショップやオートクラブの近くに酔い止めとして売られています。この作用機序は鍼を基本としています。それは大きなプラスチックのボタンにゴムバンドが片一方についていて、腱の上に装着するようになっています。

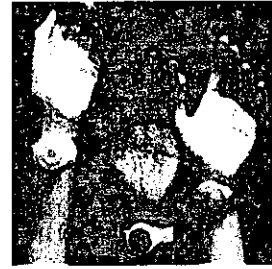
## The ReliefBand®

- Indications
  - Chemotherapy
  - Motion sickness
  - Pregnancy
- Worn on ventral side of wrist
  - Acupuncture point  
Pericardium 6 (P-6) or  
Neiguan point
- Only side effect is rare skin irritation



## ReliefBand® (レリーフバンド)

- 適応症
  - 化学療法
  - 乗り物酔い
  - 妊娠
- 手首の腹側に装着
  - 鍼療法の点  
心膵6(P-6)あるいは  
Neiguan ポイント
- 副作用はまれにかゆみ



Another treatment option which combines acupuncture principles with transcutaneous electrical stimulation is called the RELIEFBAND.<sup>19</sup> Its indications are for nausea and vomiting related to motion sickness, chemotherapy, and pregnancy. The ReliefBand® device, is a watch-like sensory afferent stimulating (SAS) device. It is a small, battery-powered product worn on the underside of the wrist that delivers mild electrical stimulation to peripheral nerves located in this area. A continuous stream of signals triggers the nerves to send an abundance of normal nerve signals through the central nervous system. It is thought that this flow of signals interferes with the nausea and vomiting messages and helps to provide relief.

鍼療法と経皮的な電気刺激を結合した代替療法はレリーフバンドと呼ばれています<sup>19</sup>。その適応症は乗り物酔い、化学療法や妊娠による悪心や吐き気止めです。レリーフバンド装置は、腕時計のような形をした感覚神経刺激(SAS)装置です。それは小さく、手首の裏側に装着し、やわらかな電気刺激を手首の神経周辺に送り、電池で動くものです。連続的な信号の流れは、中枢神経系を通じて多くの正常な神経信号を神経に送る引き金となっています。この信号の流れは、悪心や吐き気を起こす神経信号の流れを阻害し、症状を軽減する手助けとなります。

## Therapy of HEG Nutrition support

### Tube feedings

- Overcoming negative attitude
- Aspiration

### Parenteral nutrition

- Last resort
- Potential complications

## 妊娠悪阻の治療 栄養管理

### 経管栄養

- 不自然な姿勢の克服
- 肺への吸い込み

### 静脈栄養

- 最後の手段として
- 合併症が起こり得る

For patients with severe malnutrition in whom pharmacologic therapy has failed, tube feedings or total parenteral nutrition (TPN) may be necessary.<sup>20,21</sup> Many authors have advocated iso-osmolar tube feeding by a small-bore nasogastric feeding tube.<sup>22-24</sup> Risks with this method include tube displacement and pulmonary aspiration and experience at our institution shows poor patient acceptance.

著しい栄養不良状態の患者への薬物療法は、なかなか困難です。従って、経管栄養かTPN（完全静脈栄養）が必要になります<sup>21,22</sup>。多くの患者は、小さな内腔からの鼻腔胃栄養管によって、等張な栄養液を補給しています<sup>23,24</sup>。この方法に伴い生ずるチューブ交換の危険や肺への吸い込みに対する危険性や、その他私たちの施設で経験することは、本方法が患者側に受け入れられ難いことを示しています。

### TPN complications in pregnancy

- Catheter complications
  - Pneumothorax
- Catheter sepsis
- Thrombophlebitis
- Extravasation
- Radiculopathy
- Refeeding syndrome
- Wernicke's encephalopathy

### 妊娠中のTPN(完全静脈栄養) 合併症

- カテーテル合併症
  - 気胸症
- カテーテル敗血症
- 血栓静脈炎
- 血管外漏出
- 神経根症
- 再栄養補給症候群
- ウェルニッケ脳症

Many physicians initiate home TPN without an adequate trial of medications and fail to realize the serious risks involved. Life-threatening complications of catheter insertion such as pericardial tamponade, pneumothorax, and subclavian artery laceration have been described in the nutrition and surgical literature.<sup>25</sup> Metabolic and infectious complications of parenteral nutrition are not uncommon. TPN should be reserved for hyperemetic women only when medical management has failed an adequate trial and the patient is severely malnourished.

At our institution we rarely use TPN for HEG. We have seen three cases of line sepsis, a subclavian thrombosis, and a case of severe cellulitis at the site of a PICC line, which required surgical debridement. The latter patient experienced reflex sympathetic dystrophy that required narcotic analgesics for a prolonged period of time, which resulted in narcotic dependence in both the mother and the infant. We have found that a common misconception among obstetricians that refer patients to OSU is that TPN is safer than antiemetic medications in the first trimester.

多くの内科医師は、十分な薬物療法の検討や深刻な危険が伴うことを理解せず、在宅TPNを始めます。心臓タンポナーデ、気胸症、鎖骨下動脈裂傷というカテーテル挿入の際の生命をおびやかす合併症は、栄養学や外科学の文献中に記述されています。注射による栄養摂取が原因の代謝症や感染症はまれではありません。従って、TPNは適切な薬物投与計画に失敗した悪阻（過度の嘔吐を特徴とする）の女性や著しい栄養不良状態の患者におこなうべきです。

普段、私の施設では妊娠悪阻のためにTPNはめったに行いません。私たちは外科的な創面切除が必要な、敗血症、鎖骨下動脈血栓症、PICCによる重篤な蜂巣炎の3症例にのみ適用しました。最後の患者は長期間麻薬性鎮痛剤が必要な反射性自律神経失調症を経験し、母子とも麻薬依存となりました。

OSU (オハイオ州立大学) へ患者を委託する産婦人科医が、妊娠1期では、制吐剤による薬物療法よりもTPNのほうが安全であるという共通の誤解をしている医師がいることを私たちは知りました。

### Pharmacist-initiated HEG protocol Goals

- Provide a rational combination of medications to effectively treat HEG
- Minimize adverse drug reactions
- Provide patient education on HEG, medications and diet
- Initiate oral diet as soon as possible
- Decrease the need for TPN

### 薬剤師による妊娠悪阻治療計画 目標

- 妊娠悪阻を効果的に治療するために合理的な薬物療法を提供
- 副作用を最小限に抑える
- HEG、その薬物療法や食事療法について患者教育を行なう
- できるだけ経口的な食事療法の勧め
- TPNの必要を減らす

The goals of the pharmacist-initiated HEG protocol were to provide a rational cost-effective combination of medications that would effectively treat HEG and have minimal adverse effects. A second goal was to introduce enteral feedings as soon as possible and avoid the use of parenteral nutrition. The third goal was to provide patient education about HEG, its treatment, and diet recommendations.

薬剤師による妊娠悪阻治療計画の目標は、第一に合理的、経済的な薬物療法を提供することです。これは妊娠悪阻を効果的に治療でき、かつ副作用も最小のすることです。

第二は、出来るだけ経腸的な食事を勧め静脈栄養の使用をさけることです。

第三は患者教育で、妊娠悪阻とその治療、食事についてのアドバイスを提供することです。

### Pharmacist-initiated HEG protocol Methods

- Physician education: Pharmacist lectured on treatment of HEG at OB Grand Rounds
- All patients admitted with diagnosis of HEG from 1/95-6/95 were entered on the Pharm.D-initiated HEG protocol
- Protocol patients compared to patients admitted from 1/93-7/94 who received standard therapy

### 薬剤師による妊娠悪阻治療計画 方法

- 医師教育：薬剤師による産科での妊娠悪阻治療に関する講義
- 1995年1月から6月までに妊娠悪阻で入院したすべての患者にPharm. Dによる妊娠悪阻治療計画を実施。
- 1993年1月から1994年7月までに妊娠悪阻で入院し、従来の治療を受けた患者と比較

The specialty practice pharmacist for women and infants was invited to give a lecture on the treatment of hyperemesis gravidarum at the Department of Obstetrics Grand Rounds. The pharmacist emphasized using drugs that worked by mechanisms that would relieve the pathology of HEG and discouraged those that would aggravate the condition such as scopolamine. Medications with a proven track record of safety in pregnancy that work synergistically and prevented side effects were stressed. The risks of TPN therapy were reviewed and advised to be used only as a last resort when pharmacologic therapy fails.

As a result of the Grand Rounds presentation, a cost-effective protocol was developed for treating patient with HEG which included counseling and a written patient education pamphlet.

All patients admitted with the diagnosis of hyperemesis gravidarum from January 1995 through June 1995 were entered on the pharmacist-initiated HEG protocol. The comparison group was patients admitted with the diagnosis of hyperemesis gravidarum from January 1993 through July of 1994 who received obstetrician-prescribed therapy. The obstetricians had no predictable or set protocol of medications to treat HEG. Each obstetrician ordered a different combination of drugs to treat HEG.

妊婦と胎児のために、専門薬剤師が産科を訪れ妊娠悪阻治療に関する講義を行ないます。薬剤師は妊娠悪阻の症状を緩和する薬の使用を強調し、スコポラミンのような病状を悪化させる薬は勧めません。妊娠時には、相乗的に働き副作用防止の安全性が確立されている薬物療法を勧めます。TPN治療の危険性が論じられているので薬物療法がうまくいかなかったとき最後の手段としてのみ行うようにアドバイスします。

産科での説明の結果、妊娠悪阻患者治療のためにカウンセリングや、患者教育用のパンフレットも含む経済的な治療計画が開発されました。

1995年1月から6月までに妊娠悪阻で入院した患者すべてに、薬剤師による妊娠悪阻治療計画が実施されました。対照群として1993年1月から1994年7月妊娠悪阻のため入院し、産科の規定された治療を受けた患者を設定しました。産科医は妊娠悪阻治療の際、予測可能でセットされた薬物療法計画を持ってはいませんでした。個々の産科医は、治療に用いる薬物は様々でした。

### Pharmacist-initiated HEG protocol

- IV fluids with electrolytes to correct dehydration & electrolyte imbalance
- Medications
  - Diphenhydramine 25 mg IV Q 6 hr
  - Promethazine 12.5 mg IV Q 6 hr
  - Metoclopramide 10 mg IV Q 6 hr
  - Ranitidine 50 mg IV Q 6 hr
- Patient education by pharmacist
  - Stressed importance of diet despite N&V

### 薬剤師による妊娠悪阻治療計画

- 脱水症状や電解質のインバランスを改善する電解質を含む静注輸液
- 処方
  - ジフェンヒドラミン 25 mg IV 6 hr 毎
  - プロメタジン 12.5 mg IV 6 hr 毎
  - メトクロプラミド 10 mg IV 6 hr 毎
  - ラニチジン 50mg IV 6 hr 毎
- 薬剤師による患者教育
  - 吐き気、嘔吐に関わらず食事の重要性を強調

The pharmacist-initiated HEG protocol consisted of intravenous fluids with electrolytes to correct dehydration and electrolyte disturbances. Pyridoxine 50 mg was added to the IV fluids once daily. The drug therapy included diphenhydramine 25 mg, promethazine 12.5 mg, metoclopramide 10 mg, and ranitidine 50 mg all given IV push every 6 hours. As soon as the patient stopped vomiting, all medications were switched to the oral route and a diet of complex carbohydrates was ordered generally beginning with a baked potato. When caloric intake was sufficient, the patient was discharged on the same four drug regimen. The pharmacist-initiated HEG protocol was printed onto small cards that fit into the physicians' pocket (appendix 1).

Another important part of the protocol was patient education and encouragement by the pharmacist. This included information about HEG, possible causes, and treatment with medications. It also stressed the importance of continuing to try to eat despite nausea and occasional vomiting. Diet recommendations were suggested which included complex carbohydrates such as breads, cracker, rice and potatoes and lean meats and eggs.

薬剤師による妊娠悪阻治療計画は、脱水症状や電解質のインバランスを改善する電解質輸液が与えられます。ピリドキシン50 mgを1日1回輸液に添加して投与。薬物療法として、すべて静脈内投与として6時間毎にジフェンヒドラミン 25 mg、プロメタジン 12.5 mg、メトクロプラミド 10 mg、ラニチジン 50 mgが与えられます。嘔吐がおさまった直後に全ての薬を経口投与に切り替え、炭水化物などの食事を摂取させます。通常、焼いたポテトなどからはじめます。カロリーを十分に摂取されるようになってから上記4種の薬を中止します。薬剤師による妊娠悪阻治療計画は医師のポケットサイズくらいの小さなカードに印刷しています(付録1)。

この治療計画のもうひとつの重要な点は薬剤師による患者教育と励ましです。これは妊娠悪阻の原因、薬物治療に関する情報を提供することが含まれます。また、吐き気や、時には嘔吐がある場合でも食事をする努力を続けることが重要なことを強調します。食事内容はパン、クラッカー、ポテトなどの炭水化物や、赤身の肉、卵などと組み合わせて摂るようアドバイスします。



### Pharmacist-initiated HEG protocol Outcomes

- Cessation of vomiting within 24 hr
- Avoiding the need for or discontinuing total parenteral nutrition (TPN)
- Occurrence of adverse drug reactions (ADRs)
- Inappropriate drug prescribing

### 薬剤師による妊娠悪阻治療計画 評価する基準

- 24時間以内の嘔吐の停止
- TPNの回避あるいは中止
- 有害な薬物反応の発生
- 不適切な薬物処方

Outcomes that were monitored included the length of time until vomiting subsided, whether TPN could be avoided or discontinued, and how soon enteral feedings could be introduced. Occurrence of adverse drug reactions was also documented. The evaluation of the obstetrician-prescribed medications for hyperemesis gravidarum included whether inappropriate combinations of medications were used, such as using more than one phenothiazine at the same time or prescribing drugs that exacerbated the condition such as scopolamine.

モニターされる結果は、嘔吐が静まる時間の長さ、TPNを控えるか、中止するか、どれだけ早く経腸栄養を開始できるかという点を含みます。

有害な薬物反応もまた記録しました。悪阻を伴う妊婦に対する産婦人科医の処方薬の評価は、同時に1剤以上のフェノチアジン系薬剤を使用しているか。あるいはスコポラミンのようなコンディションを悪化させる薬物を処方しているかなど、不適切な薬剤使用が行われているかどうかを含んでいます。

Pharmacist-initiated HEG protocol  
Patient demographics

	Standard therapy	HEG protocol
# of patients	17	12
Age (years)	18-39 (25.4)	18-29 (24)
Gravida	1-5 (2.2)	1-4 (1.9)
Gestational age (wk)	6.5-24 (13.4)	10-22 (14.5)
Weight loss (kg)	2-15.5 (7.2)	2.7-11(8.1)
Obesity (#of pt)	5	4
Hyperthyroid	1	3

薬剤師による妊娠悪阻治療計画  
患者の特徴

	従来の治療	妊娠悪阻治療計画
患者数	17	12
年齢(年)	18-39 (25.4)	18-29 (24)
妊娠	1-5 (2.2)	1-4 (1.9)
妊娠期間(週)	6.5-24 (13.4)	10-22 (14.5)
体重減少(kg)	2-15.5 (7.2)	2.7-11(8.1)
肥満患者数	5	4
甲状腺機能亢進症	1	3

The 12 patients entered on the pharmacist-initiated HEG protocol were compared to the previous 17 patients treated by the obstetric service. Ages of the women ranged from 18 to 39 (mean 25.4) years in the obstetrician-prescribed group and 18 to 29 (mean 24) in the HEG protocol group. The average weight loss was 8.1 kg in the protocol group and 7.2 kg in the standard therapy group. The gestational age of the pregnancies ranged from 6.5 to 24 (mean 13.4) weeks in the first group and 10 to 22 (mean 14.5) weeks in the protocol group. There were 5 obese patients in the standard group and 4 in the protocol group. Three patients in the protocol group and only one patient in the standard group were hyperthyroid.

薬剤師による妊娠悪阻治療計画を受けた12人の患者と以前に治療を受けた17人の患者とを比較した結果です。産科医が処方した妊婦の年齢の範囲は18から39才(平均25.4才)で、妊娠悪阻治療計画群(計画群)は、18から29才(平均24才)でした。体重の減少は、計画群は8.1 kgで従来群は7.2 kgでした。妊娠期間の範囲は、従来群を受けた群(従来群)は、6.5から24(平均13.4)週で、計画群は10から22(平均14.5)週でした。従来群では5人、計画群では4人が肥満した患者でした。計画群の3患者と従来群1患者が甲状腺機能亢進症でした。

Pharmacist-initiated HEG protocol  
Results

	Standard therapy	HEG protocol
Vomiting stopped within 24 hr of admission (enteral feeds initiated)	4 (24%)	8 (75%)
TPN avoided/DC'd	1	6
Required TPN >7 days	5	0
ADR to phenothiazines	3	0
Inappropriate Rx	4	0

薬剤師による妊娠悪阻治療計画  
結果

	従来の治療	妊娠悪阻治療計画
24時間以内に嘔吐がおさまった	4 (24%)	8 (75%)
TPN を回避できた	1	6
TPN が7日間以上必要	5	0
フェノチアジン系薬剤の副作用	3	0
不適切な処方	4	0

The protocol proved to be very effective since 8 of 12 (75%) patients stopped vomiting within 24 hours of entering the hospital. The remaining 4 patients stopped vomiting by 48 hours. Only 4 of 17 (24%) patients in the standard group stopped vomiting within 24 hours. While the only complaint in the HEG protocol group was drowsiness, there were three adverse drug reactions (ADRs) in the other group. Most ADRs were due to more than one phenothiazine being prescribed concomitantly resulting in dystonic reactions. TPN was either discontinued or avoided entirely in 6 of the 12 patients in the protocol group, whereas, 5 patients in the standard group were on prolonged TPN therapy. Inappropriate therapy in the standard group included 3 patients who were prescribed more than one phenothiazine concomitantly and one patient who was prescribed scopolamine.

計画群では、2人中8人75%に24時間以内に嘔吐がおさまるという効果を示しました。残りの4人の患者は48時間までに嘔吐がおさまっています。従来群では17人中4人の患者が24時間以内に嘔吐がおさまっています。計画群では1人だけ眠気を訴えたが、従来群では3人の患者に有害反応がみられました。最も重篤な副作用は、同時にフェノチアジン系薬が処方され失調症を起こしたものです。TPNを中止するか控えるのは、計画群では12人中6人で、従来群では(6人中)5人の患者がTPN治療を長期行ることが必要になりました。従来群では、3患者が同時にフェノチアジン系薬を処方され、1患者がスコポラミンを処方されていました。

### Pharmacist-initiated HEG Protocol

- Provided effective, low-cost therapy
- Prevented adverse drug reactions
- TPN avoided or stopped in all cases
- TPN related complications avoided
- Enteral diet stressed and started as soon as vomiting subsided

### 薬剤師による妊娠悪阻治療計画

- 効果的で低コストな治療法を提案した
- 副作用を防いだ
- 多くの場合、TPNを避けるかあるいは止めた
- TPNが関係する合併症を回避した
- 嘔吐が鎮まるとすぐに経管栄養食に重点がおかれ開始した

The pharmacist initiated HEG protocol provided rational, effective therapy that generally relieved vomiting within 24 hours. This protocol combination of medications prevented adverse drug reactions. Diphenhydramine, while having its own anti-emetic action, also provides prophylactic therapy for phenothiazine and metoclopramide-induced dystonic reactions. The medications were administered by IV push since this was the most inexpensive method. Home medications were always given by the oral route or by rectal suppository when vomiting prevented using the oral route rather than by expensive and risky methods such as ondansetron or the metoclopramide continuous IV pump.

この妊娠悪阻治療計画は、24時間以内に嘔吐を和らげる合理的で効果的な治療を提供したといえます。この計画は薬の併用によって薬の副作用も防止しました。ジフェンヒドラミンは、この薬自身が制吐作用を持っていますが、フェノチアジン系薬やメトクロプラミドによるジストニーの予防効果もあります。治療薬は静脈内投与により投与されています。この治療において静脈内投与が最も安価な方法であるからです。オングランセトロンやメトクロプラミドのように静脈内投与ポンプを続けるような高価で危険な方法より、むしろ経口薬を使うことで嘔吐を防ぐことができます。家庭薬は、いつも経口あるいは坐薬として与えられています。