

「本 PDF ファイル上に掲載されている情報、画像、などのコンテンツの著作権は、日本産科婦人科学会及び日本産婦人科医会にあります。これらの情報は、「私的使用」又は「引用」など著作権法上認められた場合を除き、日本産科婦人科学会及び日本産婦人科医会に無断で転載、複製、送信、翻訳などを行うことはできません。また、情報の抜粋や要約についても著作権上の問題が生じることがあります。」

産婦人科 診療ガイドライン —産科編 2008

社団法人 日本産科婦人科学会
社団法人 日本産婦人科医会

目 次

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」の 刊行にあたって	吉村 泰典	I
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」の 刊行にあたって	寺尾 俊彦	II
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」の 編纂にあたって	水上 尚典	III
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」作成委員会委員名簿		IV
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」評価委員会委員名簿		V
本書を利用するにあたって		VI
A. 妊娠の管理		
CQ001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査(定期健診)は?		1
CQ002 妊娠初期に得ておくべき情報は?		6
CQ003 妊娠初期の血液検査項目は?		8
CQ004 妊婦肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の 抽出と予防は?		10
CQ005 妊婦の耐糖能検査は?		13
CQ006 妊娠中の甲状腺機能検査は?		17
CQ007 「胎動回数減少」を主訴に受診した妊婦に対しては?		21
B. 胎児障害・形態異常に関する相談		
CQ101 妊婦・授乳婦への予防接種は可能か?		23
CQ102 妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン, 抗インフルエンザウイルス薬投与は?		25
CQ103 妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は?		27
CQ104 妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら?		31
CQ105 神経管閉鎖障害と葉酸の関係について説明を求められたら?		34
CQ106 NT(nuchal translucency)肥厚が認められた時の対応は?		37
C. 妊娠初期の異常・処置		
CQ201 妊娠悪阻の治療は?		42
CQ202 妊娠12週未満の流産診断時の注意点は?		45
CQ203 子宮外妊娠の取り扱いは?		47
CQ204 反復・習慣流産患者の取り扱いは?		50
CQ205 妊娠12週未満の人工妊娠中絶時の留意事項は?		56
D. 妊娠中期・後期の異常・処置		
CQ301 頸管無力症の取り扱いは?		58
CQ302 Rh(D)陰性妊婦の取り扱いは?		62
CQ303 切迫早産の取り扱いは?		66
CQ304 前期破水の取り扱いは?		70
CQ305 前置胎盤の診断・管理は?		73
CQ306 低置胎盤の管理は?		77
CQ307 妊娠中の羊水過多の診断と取り扱いは?		79
CQ308 妊娠中の羊水過少の診断と取り扱いは?		82
CQ309 子宮内胎児発育遅延(IUGR)のスクリーニングは?		85
CQ310 子宮内胎児発育遅延(IUGR)の取り扱いは?		88
CQ311 常位胎盤早期剥離(早剥)の診断・管理は?		91

CQ312	妊娠高血圧腎症の取り扱いは？	95
CQ313	巨大児(出生体重4,000g以上)が疑われる症例の取り扱いは？	100
E. 分娩の管理		
CQ401	分娩室または分娩室近くに準備しておく薬品・物品は？	104
CQ402	骨盤位の取り扱いは？	107
CQ403	帝王切開既往妊婦が経膈分娩を希望した場合は？	111
CQ404	微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？	113
CQ405	社会的適応による正期産分娩誘発は？	117
CQ406	吸引・鉗子分娩の適応と要約, および, 施行時の注意事項は？	120
CQ407	羊水混濁時の対応は？	125
CQ408	胎児蘇生法については (胎児低酸素状態への進展が懸念される場合は)？	127
CQ409	妊娠41週以降妊婦の取り扱いは？	130
F. 合併症妊娠		
CQ501	妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について 問われた時の説明は？	133
CQ502	妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは？	135
CQ503	子宮頸部円錐切除後の妊娠の取り扱いは？	137
CQ504	妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱いは？	138
CQ505	妊婦のう歯・歯周病治療については？	141
G. 感染症		
CQ601	妊娠中の細菌性膣症の取り扱いは？	143
CQ602	妊娠中の性器クラミジア感染の診断, 治療は？	146
CQ603	B群溶血性レンサ球菌(GBS)保菌診断と取り扱いは？	148
CQ604	妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合は？	151
CQ605	妊婦における風疹罹患の診断と対応は？	154
CQ606	妊娠中にHBs抗原陽性が判明した場合は？	157
CQ607	妊娠中にHCV抗体陽性が判明した場合は？	160
CQ608	妊娠中に性器ヘルペス病変を認めた時の対応は？	163
CQ609	サイトメガロウイルス(CMV)感染については？	167
CQ610	HIV感染の診断と感染妊婦取り扱いは？	170
CQ611	妊娠中の水痘感染の取り扱いは？	172
H. 多胎妊娠		
CQ701	双胎の膜性診断の時期と方法は？	175
CQ702	1絨毛膜双胎の取り扱いは？	179
CQ703	双胎間輸血症候群(TTTS)や無心体双胎を疑う所見は？	181
CQ704	双胎一児死亡時の対応は？	184
CQ705	双胎の一般的な管理・分娩の方法は？	186
I. その他		
CQ901	妊娠中のシートベルト着用について尋ねられたら？	189
CQ902	大規模災害や事故における女性の救護は？	191
本書発刊までの経緯		195

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」の刊行にあたって

日本産科婦人科学会理事長
吉村 泰典

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」を上梓する運びとなりました。ガイドライン作成委員会委員長の水上尚典教授ならびに評価委員会の岡井崇常務理事には、刊行にあたってひとかたならぬお世話になりました。本事業は、正しく日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同作業の賜物であり、学会と医会調整役としてご尽力いただいた川端正清委員ならびに吉川裕之委員には深甚なる謝意を申し上げますとともに、24名の作成委員および30名の評価委員の先生方には心より深謝申し上げます。産科医療は母児という複数の生命を取り扱い、かつ母児ともに無事に分娩を終了させることを義務づけられているといった特殊性から、これまでに4回ものコンセンサスミーティングを開催し、数多くの参加者の活発なご議論をいただきました。全内容を学会誌に掲載後、さらに全国の会員各位からのご意見を受けて刊行が実現いたしました。

現在、わが国の産科診療体制は複合的な要因により危機的状況にあります。過酷な労働条件による勤務医の疲弊に加えて、尾撃するがごとくの数々の刑事訴追などにより、産科診療が閉鎖されていく現状は、超少子化時代を迎えたわが国にとって深刻な問題です。厳しい状況にあっても、国民に対して良質で安全な産科医療を提供するという本学会の究極的なミッションを果たす必要性から、産科診療のためのガイドラインを作成することになりました。このガイドラインは画一的な診断や治療を強制するものではありません。しかし、学会や医会が作成したものとなれば、その責任は作成者側に生ずるものと思われませんが、ガイドラインに準拠する診療をするか否かの最終判断は、各医師の裁量権に任されていることは贅言を要しません。

本ガイドラインは、可能なかぎりランダム化比較試験に基づいたエビデンスレベルの高い臨床試験の結果を評価して作成されています。しかしながら、その内容は2008年現在コンセンサスが得られた標準的な産科の診断および治療法を示しており、3年毎の見直し、改訂作業が予定されています。また、本書は実地臨床において遭遇しやすい疾患や産科診療を対象として、しばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるように、最新の知見に基づき、可能な限りポイントを絞り、理解しやすい内容に書かれています。良いガイドラインの作成は、治療の標準化により産科医療の安全性を向上させ、結果的にトラブルや訴訟に繋がる逸脱した医療を防止することができるものと確信しております。

わが国の周産期医療の進歩は瞠目に値するものがあり、小児科との緊密な連携もあり、出生千あたりの周産期死亡率は3.3まで低下し、今や世界の最高水準の医療を国民に提供できるようになってきております。もとより産科医療の受益者は明日の社会であり、国民から信頼され、国民にわかりやすい優れた産科医療を提供することが本学会の重大な責務のひとつでもあります。本ガイドラインは会員の医学知識および医療レベルの向上を目的としても作成されており、できるかぎり産科一次医療機関における診療水準を示すよう配慮されています。臨床の現場で本書を携えることで、実践を通して得た知識を整理するためにも大いに役立てていただきたいと思います。

最後に、本ガイドラインの刊行にあられた各先生方に、改めて衷心より感謝の意を表します。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」の刊行に当たって

日本産婦人科医会会長
寺尾 俊彦

この度、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同事業として「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」が刊行される運びとなった。刊行に至る経緯については、日本産科婦人科学会雑誌59巻12月号、60巻1月号に詳細に記されているが、このガイドラインの作成が2006年4月に決定されて以来今日まで、2年の歳月をかけて精力的に作業が行われ今日に至った。

作成委員会が提示したガイドライン案に対して両会会員のコンセンサスを得ることは、極めて重要な作業である。関係各位によってこの地道な作業が着実に進められ、この度の出版に至った。水上尚典ガイドライン作成委員会委員長、岡井 崇ガイドライン評価委員会委員長、小林 高副委員長、川端正清両委員会調整役、吉川裕之両委員会調整役をはじめ両委員会の委員の方々、コンセンサス・ミーティングに参加、或いはコメントをお寄せいただいた会員諸氏、事務局の皆さんに心より厚く御礼を申し上げたい。

医学・医療の進歩は極めて速い。進歩に後れることなく最善の医療を提供するには研修が欠かせない。これまで研修は両会が住み分けて担当してきた。日本産科婦人科学会は、主として専門医養成のための教育を担当し、学会誌や学術集会を通して実践してきた。日本産婦人科医会は、主として生涯研修や母体保護指定医師としての研修を中心に担当し、研修ノートなどの発刊、指定医師講習会、学術集会を通じた研修活動を行ってきた。両会の研修用刊行物に記載された治療法についてみると、日本産科婦人科学会誌の研修コーナーには各種疾患の治療指針が述べられているが執筆者の個人的見解というきらいがあり、また、一方、日本産婦人科医会刊行の研修ノートには執筆者と多数の研修委員などによる見解が述べられているが疾患の種類が限定されるというきらいがあった。これを補う意味から、「多くの疾患」について、「多くの人のコンセンサスを得た治療指針」が示されることは意義深い。

しかし、治療法は時とともに流動的であり、治療する対象や治療する場所によっても違い、唯一絶対的な治療法は存在し得ないものである。これは医療の現場では、医師の裁量によって治療法が決められている所以である。また、昨今では医療訴訟を受けることも稀ではない。このような状況の中で、一定のガイドラインに基づく医療を求められることに反対する意見もあった。

本書発刊の目的は、現時点でコンセンサスが得られた適正な標準的産科診断・治療法を示すことによって、1) いずれの産科医療施設においても適正な標準的医療が確保、2) 産科医療の安全性が向上、3) 人的ならびに経済的負担の軽減、4) 医療従事者・患者の相互理解の助長、などを期待することであり、現時点では患者に及ぼす利益が不利益を相当程度上回り、80%以上の地域で実施可能であると判断された検査法・治療法を Answer として推奨している。

本書の推奨を実際に実践するか否かの最終判断は利用者が行うものであり、これを行わなかったことが医療訴訟に不利になるとは限らない。

また、前述のごとく、治療法は時とともに流動的であり、ここに示されたものが絶対的ではない。今後、適宜改訂し、一層優れたガイドラインに育てていくべき性質のものである。

本書は日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の合同で作成されたものであり、治療する施設や地域に左右されないよう作成されている。したがって、このガイドラインが、すべての施設の日常診療に採り入れられ、治療方針の決定やインフォームド・コンセントに役立てられることを願うものである。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」の編纂にあたって

産婦人科診療ガイドライン作成委員会

委員長 水上 尚典

日本の周産期死亡率は現在世界最低水準にある。日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会員のたゆまぬ努力が世界最高レベルの産科医療を実現した。小児科医・助産師・看護師・行政の支援と熱意と勤勉がこれを後押しした。

ところが最近大きな変化がおこっている。現在の世界最高レベルの周産期医療をこのまま提供できるか否かに疑問が投げかけられている。これにはいくつかの要因がある。1)産婦人科医数減少とともに妊産婦ケアに従事する産科医数も減少している。2)妊婦1人あたりに必要とされる医療提供量が格段に増加した。3)産科医の多くは一般産婦人科診療も担当しており、婦人科腫瘍や不妊症分野へも相当量のパワーを割いている。4)インフォームドコンセントやセカンドオピニオンに対応するために多くの時間が割かれている。5)医療安全対策等の管理業務量が格段に増加した。6)教育病院にあっては臨床教育業務量が増加している。このように、産科医の業務量は飛躍的に増加したが、その絶対数は減少した。少ない人数の産婦人科医が世界最高レベルの周産期医療をこれまで通りに提供しようと苦闘している。

医学・医療は日進月歩である。患者予後改善に寄与する可能性のある新知見・新技術は時々刻々と発表されている。情報量の多さのために選択すべき診療法について臨床現場は混乱し、それらの整理に忙殺されている。産婦人科学会・医会は、このような背景の中でも、適正な周産期医療が提供でき、本邦全体の周産期医療の質・安全性向上が図れるよう、精力を傾けて本書を編纂した。

本書には現時点でコンセンサスが得られた適正と考えられる標準的産科診断・治療法が推奨レベルとともに記載されている。が、推奨されている医療が症例によっては最適でない場合もあり得る。個々の症例の診療法選択は、患者や家族の意向を尊重し、本書も参考にしようとして、担当医師の裁量で行われる。すなわち、本書はあくまでも診療上の参考に供されるものであり、各会員が実践している医療自体に制約を加えるものではない。本書の記述内容に関しては日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会が責任を負うが、診療結果に対する責任は本書の利用者が負う。

本書の作成にあたっては、是澤副委員長、平松副委員長、川端医会・学会調整役委員、吉川学会・医会調整役委員をはじめとする作成委員全員から献身的ご尽力をいただいた。また岡井委員長をはじめとする評価委員の先生方からは重要かつ示唆に富む多数のご意見を賜った。第一回、第三回、ならびに第四回コンセンサスミーティング開催にあたっては、第59回日本産科婦人科学会学術集会丸尾会長、20thAOCOG 武谷会長、ならびに第114回日本産科婦人科学会関東連合地方部会峯岸会長から多大な便宜を賜った。評価委員会からのご意見ならびに4回にわたるコンセンサスミーティング時の多くの会員からの建設的ご意見に基づき改訂を重ねた。学会誌に全案掲載後はさらに多数のご意見が寄せられ数百カ所に及ぶ改訂が行われ最終案が完成した。また、学会・医会事務局職員の皆様には本書作成に関してかなり労働量増加を強いることになったが、献身的に対応していただいた。本書刊行は、学会員・医会員・事務局職員すべてのご支援の賜物であり、深甚な謝意を表したい。

本書が世界最高レベルの日本の産科医療を維持し、さらに発展させることに寄与することを祈念している。

追記：本書では、誤った記載混入を避けるために、発刊までに多くの手続きを踏んだ。限られた時間であったが、できるだけ異なった立場の産婦人科医の意見が反映されるように最大限配慮した。ご参考までに本書発刊までの経緯を巻末に記載しておく。

日本産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008

ガイドライン作成委員会(所属については2007年4月1日現在)

委員長

水上 尚典 北海道大学

副委員長 (五十音順)

是澤 光彦 三楽病院

平松 祐司 岡山大学

委員 (五十音順)

飯塚 美德 千葉市立海浜病院

池田 智明 国立循環器病センター

石川 浩史 神奈川県立こども医療センター

石本 人士 慶應義塾大学

大口 昭英 自治医科大学

春日 義生 足利赤十字病院

金山 尚裕 浜松医科大学

川端 正清 同愛記念病院(学会・医会調整役)

小西 郁生 信州大学

坂井 昌人 東京女子医科大学八千代医療センター

鈴木 正明 賛育会病院

関沢 明彦 昭和大学

高橋 恒男 横浜市立大学附属市民総合医療センター

塚原 優己 国立成育医療センター

徳永 昭輝 とくなが女性クリニック

濱田 洋実 筑波大学

藤井 知行 東京大学

松田 秀雄 防衛医科大学

松原 茂樹 自治医科大学

村越 毅 聖隷浜松病院

吉川 裕之 筑波大学(学会・医会調整役)

川端 正清, 吉川 裕之の両氏は2007年5月に作成委員を辞すと同時に作成委員会・評価委員会調整役を担った

日本産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008

ガイドライン評価委員会(所属については2007年4月1日現在)

委員長

岡井 崇 昭和大学

副委員長

小林 高 小林産婦人科医院

委員

(五十音順)

朝倉 啓文 日本医科大学武蔵小杉病院

石渡 勇 石渡産婦人科病院

岩下 光利 杏林大学

海野 信也 北里大学

岡村 州博 東北大学

片瀬 高 筑紫クリニック

可世木成明 可世木病院

瓦林達比古 福岡大学

久保 隆彦 国立成育医療センター

上妻 志郎 東京大学

小関 聡 小関産婦人科医院

小林 隆夫 信州大学

斎藤 滋 富山大学

佐川 典正 三重大学

下平 和久 昭和大学

鈴木 光明 自治医科大学

竹田 省 順天堂大学

千坂 泰 東北大学

千歳 和哉 千歳産婦人科

中川 公夫 中川産婦人科

中林 正雄 母子愛育会愛育病院

丹羽 国泰 丹羽病院

秦 利之 香川大学

平原 史樹 横浜市立大学

前田津紀夫 前田産科婦人科医院

升田 春夫 三枝産婦人科医院

松岡幸一郎 松岡産婦人科医院

吉田 智子 青山会吉田産科婦人科小児科医院

力武 義之 川添産婦人科

本書を利用するにあたって

1. 本書の目的

現時点でコンセンサスが得られた適正な標準的産科診断・治療法を示すこと。

本書の浸透により、以下の4点が期待される。

- 1) いずれの産科医療施設においても適正な標準的医療が確保される
- 2) 産科医療安全性の向上
- 3) 人的ならびに経済的負担の軽減
- 4) 医療従事者・患者の相互理解助長

2. 本書の対象

主に産科医療に従事する医師を対象とした。1次施設、2次施設、3次施設別の推奨は行っていない。理由は1次施設であっても技術的に高度な検査・治療が可能な施設が多数存在しているからである。「5. 本書の構成と記載内容解釈上での留意点」で記載したように自施設では実施困難と考えられる検査・治療が推奨されている場合は「それらに対応できる施設に相談・紹介・搬送する」ことが推奨されていると解釈する。本書はしばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるよう工夫されている。また、ある合併症を想定する時、どのような事を考慮すべきかについて解説してあるので助産師や看護師にも利用しやすい書となっている。

3. 責任の帰属

本書の記述内容に関しては日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会が責任を負うものとする。しかし、本書の推奨を実際に実践するか否かの最終判断は利用者が行うべきものである。したがって、治療結果に対する責任は利用者へ帰属する。

4. 作成の基本方針

2006年末までの内外の論文を検討し、現時点では患者に及ぼす利益が不利益を相当程度上回り、80%以上の地域で実施可能であると判断された検査法・治療法を Answer として推奨した。

5. 本書の構成と記載内容解釈上での留意点

本書中には日常産科臨床上、遭遇しやすい問題等を中心に計63項目の Clinical Questions(CQ)が設けられ、それに対応する Answer が数個示されている。各 Answer 末尾()内には推奨レベル(A, B, あるいはC)が記載されている。解説中には Answer 内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル(I, II, あるいはIII)が示されている。

1) Clinical Question(CQ)の留意点

CQ のなかには「---について問われた場合は？」や「---検査が陽性となった場合には？」などの形式の設問があるが、これらでは「問われる前の説明」や「スクリーニング検査実施」が必ずしも推奨されているわけではないことに注意する。例えば、「CQ105 神経管閉鎖障害と葉酸の関係について説明を求められたら?」、「CQ604 妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合は？」などが該当する。前者では非妊婦や妊婦から葉酸について問われた場合の場面を想定して Answer を設定しており、問われる前にこの説明をしなければならないとしているわけではない。後者では「トキソプラズマ抗体測定」を推奨しているわけではない。何らかの理由により測定し、結果が陽性であった場合の対応としての Answer を設定している。

2) Answer の留意点

Answer 中には産科臨床を行う上で重要と考えられる事柄が記述されているので留意する(特に A あるいは B として推奨されている場合)。本ガイドラインで最も重視される部分である。

(1) 推奨レベルは 3 段階

Answer 末尾の(A, B, C)は推奨レベル(強度)を示している。原則として以下のように解釈する。

A : (実施すること等が)強く勧められる

B : (実施すること等が)勧められる

C : (実施すること等が)考慮される(考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められているわけではない)

(2) 推奨レベル決定の方法

推奨レベルは以下 4 過程を経て決定された。

[1] 臨床的有用性, エビデンス, 浸透度, 医療経済的観点等を総合的に勘案し, 作成委員のコンセンサスを得て原案を作成。

[2] 評価委員会の意見により修正。

[3] コンセンサスマーケティング(4 回, 全会員へオープン)でのコンセンサスに応じて修正し, それを案として日産婦学会誌へ掲載。

[4] 会員から意見を求め, 一部を修正。

以上を経て, 最終的に作成委員会で決定された。作成過程では, エビデンスがある診療については十分にエビデンスを吟味した上で採用を決め, エビデンスが不足した診療においては, 何が最善かを慎重に検討し, コンセンサスを得て, 標準的診療を決定した。標準的診療を決める際には, 実行可能性や医療経済にも配慮する必要がある。したがって, エビデンスレベルと標準的診療としての推奨レベルは必ずしも一致させていない。

(3) 推奨レベル A, B の解釈について

Answer 末尾が「——を行う。(A)」となっている場合, 「——を行うことが強く勧められている」と解釈する。(B)は(A)と(C)の中間的な強さで勧められていると解釈する。

(4) 推奨レベル C の解釈と今後について

「——を行う。(C)」となっている場合, 「考慮の対象となる参考意見」と解釈する。必ずしも実施等が勧められているわけでない。予後改善に有望視されてはいるが, エビデンスが不十分な場合や, 一定のエビデンスはあるが(A)や(B)として推奨するにはコンセンサスが得られなかった場合にも(C)という推奨が用いられている。推奨レベル(C)の解釈の仕方については以下のような場合もある。Answer 中には, ある医療行為を行う場合の前提条件や確認事項を記述している場合がある。例えば, 吸引術を行う場合, 「妊娠35週以降(C)」などがそれにあたるが, この場合は「吸引術は35週以降症例に限定する」ことが望ましいが, 「35週未満での吸引術も選択肢として排除されていない」と解釈する。同様に「ある医療行為を行う場合, 以下のすべてを満たした場合にのみ行う。(C)」となっていて以下複数の条件が示されていた場合, 「すべてを満たす患者にのみ行うこと」が望ましいが, 「すべてを満たさない患者においても, その医療行為が選択肢として排除されているわけではない」と解釈する。これらは患者予後改善を期する上で, 想定される例外が比較的多いため推奨レベル(C)が用いられている。レベル(C)の Answer については今後の研究により, より高レベル推奨となる可能性, あるいは Answer から除外される可能性もあり得る。

(5) 患者が Answer 内容施行を望まない場合

A, あるいは B と推奨されている検査や治療であっても患者(とその家族)がそれらを望まない場合もあり得る。そのような場合には患者家族と相談のうえ(informed consent 後), その他の適切な対応を行う。

(6) 自施設で実施困難な場合

Answer 中には自施設では実施困難と考えられる検査・治療等が勧められている場合がある。その場合には「原則としてそれらに対して対応可能な施設に適切な時期に相談・紹介又は搬送する」という意味合いが含まれている。以下のように解釈する。

A：相談・紹介又は搬送が「強く勧められる」

B：相談・紹介又は搬送が「勧められる」

C：相談・紹介又は搬送が「考慮される(考慮の対象となるが、必ずしも相談・紹介又は搬送が勧められているわけではない)」

例1：「抗 Rh(D)抗体価上昇が明らかな場合、胎児貧血や胎児水腫徴候について評価する。(A)」

解釈：胎児貧血評価には胎児中脳動脈血流速度測定あるいは羊水穿刺が必要である。これを行うことが困難な施設では対応可能な施設に適切な時期に相談・紹介又は搬送する必要がある、それを強く勧められていると解釈する。

例2：「1 絨毛膜 1 羊膜性双胎を管理する場合、臍帯動脈血流速度波形を定期的に観察する。(C)」

解釈：臍帯動脈血流速度波形を観察できない場合はそれが可能な施設に適切な時期に相談・紹介又は搬送することが考慮の対象となるという意である。臍帯動脈血流速度波形の定期的観察は予後改善に寄与する可能性があるが、まだエビデンスが不十分であり、その実施により妊婦が受ける利益・損失について疑問がある(利益が損失を上回るとの確証が持てない)ことより(C)の推奨となっている。このように(C)の場合、必ずしも相談・紹介又は搬送が勧められているわけではない。

(7) 突発事態時の解釈

本ガイドライン Answer はすべての突発事態に対応可能とはなっていない。母体搬送について例示して説明する。「適切な時期」に相談・紹介又は搬送の時間的余裕がない場合もあり得る。例えば、CQ303の Answer 中に「——低出生体重児収容可能施設と連携管理する。(B)」とあるが、極めて短時間内に分娩が予想される場合には、低出生体重児管理可能な施設に連絡を取る時間的余裕のない事態出現も想定される。ここでいう「適切な時期」とは平均的病状進行速度を想定した場合の対応である。また、場合によっては患者(とその家族)が「相談・紹介又は搬送」を望まない場合もあり得る。そのような場合には患者家族と相談のうえ(informed consent 後)、自施設で可能な最善と考えられる対応を行う。

3) 解説の留意点

解説は CQ に関連した問題を総合的に理解し易いよう記述されている。解説中には Answer とは直接関連のない記述や Answer として挙げられていない事柄が推奨されているかのような表現(例えば——が望ましい、——を行う)で記述されている場合がある。それらについては必ずしも検査法、治療法として確立された(コンセンサスが得られた)ものではないので、本ガイドラインで推奨しているわけではない。したがって、それらについては CQ と関連する問題を理解するうえでの参考意見(そのような考え方もある、そのような検査方法、治療法も開発されつつある、という意味)と解釈する。

4) 文献の留意点

文献末尾の数字はエビデンスレベルを示しており、数字が少ない程しっかりとした研究に裏打ちされていることを示している。数字の意味するところはおおむね以下のようになっている。

I：よく検討されたランダム化比較試験成績

II：症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象

III：I、II 以外、多くは観察記録や臨床的印象、または権威者の意見

5) 保険適用外の薬剤使用や検査・処置についての留意点

添付文書に記載されていない(厚生労働大臣に承認されていない)効能・効果を目的とした、あるいは用法・用量での薬剤の使用、すなわち適用外の使用が本書中で勧められている場合がある。それらは、内外の研究報告からその薬剤のその使用法は有用であり、患者の受ける利益が不利益を相当程度上回るとの判断から、その使用法が記載されている。しかしながら、添付文書に記載されていない使用法により健康被害が起こった場合、本邦の副作用被害救済制度が適用されない等の問題点があり、十分注意が必要である。したがって、これら薬剤の使用にあたっては informed consent のもとに行う必要がある。また、保険適用となっていない検査や処置が勧められている場合もあるが、これらについても informed consent のもとに行う必要がある。これら薬剤の使用法や検査・処置については、学会・医会としては今後、適用拡大について関係者に働きかけていくことになる。

6) 妊娠時期の定義の留意点

妊娠初期、中期、後期と第1, 2, 3半期は同義語とし、～13週6日、14週0日～27週6日、28週0日～を目安としている。妊娠前半期、後半期とある場合は～19週6日、20週0日～を目安としている。

6. 改訂

今後、3年毎に見直し・改訂作業を行う予定である。また、本書では会員諸氏の期待に十分応えるだけの Clinical questions を網羅できなかった懸念がある。改訂時には、CQ の追加と本邦からの論文を十分引用したいと考えている。必要と思われる CQ 案やガイドラインに資すると考えられる論文を執筆された場合、あるいはそのような論文を目にされた場合は学会事務局までご一報いただければ幸いである。

7. 公開

本ガイドラインを冊子として出版し、広く一般にも利用されるようにする。

CQ001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査（定期健診）は？

Answer

1. 定期的に妊婦健診を行い，切迫早産，妊娠糖尿病，妊娠高血圧症候群，胎盤位置異常，胎児異常（発育遅延，胎位，羊水量等），胎児機能不全等の早期発見に努める。(A)
2. 健診ごとに，体重・子宮底長・血圧の測定，尿化学検査（糖・蛋白），児心拍確認，浮腫の評価を行う。(B)
3. 妊娠 11 週末までに 3 回程度，12～23 週末までは 4 週ごと，24～35 週末までは 2 週ごと，それ以降 40 週末までは 1 週ごとに健診を行う。(C)
4. 41 週以降は定期的に胎児 well-being 評価を含む健診を行う。(B)

▷解 説

特にリスクのない妊婦における適切な定期健診間隔・回数について十分な研究はされていない。スイスでは 3～4 回，フランスでは 7 回，オランダでは 12 回，フィンランド，ノルウェー，米国では本邦とほぼ同様な 14 回程度の健診回数が勧められている¹⁾²⁾。しかし，これら健診回数に関して明確なエビデンスがあるわけではない。適切な健診を受けた妊婦はそうでない妊婦に比して周産期予後良好であるとの観察研究³⁾⁴⁾もあるが，健診回数を減らしても周産期予後に影響を与えないという報告もある¹⁾⁵⁾⁶⁾。しかし，健診回数を減らすと妊婦の不満足度上昇や不安増大につながる可能性が指摘されている⁶⁾。健診回数と周産期予後間の用量依存関係を明らかにしたエビデンスレベルの高い研究は存在しないのが現状である。

厚生労働省は妊婦定期健診に関して，厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長による「2007 年 1 月 16 日付け雇児母発第 0116001 号」で以下のような見解を表明している。以下「 」内はその内容を示す。

「平成 8 年 11 月 20 日児発第 934 号厚生省児童家庭局長通知（母性・乳幼児に対する健康診査および保健指導実施について）では妊婦定期健診は初期より 23 週までは 4 週ごと，24 週より 35 週までは 2 週ごと，36 週以降分娩までは 1 週ごとに実施することが望ましく，これに沿って受診した場合，受診回数は 13～14 回程度になることが考えられ，公費負担についても 14 回程度行われることが望ましい。しかし，財政厳しい折，上記公費負担が困難な場合，母児の健康を考えるうえで以下の 5 回の健診時期・内容は最低限必要と考えられることから 5 回程度の公費負担実施が原則であると考えられる。（以下は原文どおり）

第 1 回

- (1) 時期 妊娠 8 週前後
- (2) 目的 妊婦の健康状態および現在の妊娠週数の確認
- (3) 項目 問診および診察，血圧・体重測定，尿化学検査，子宮頸ガン検診（細胞診），血液検査（血液型[ABO 型・Rh 型，不規則抗体]，梅毒血清反応検査，B 型肝炎抗原検査，C 型肝炎抗体検査，グルコース，貧血）

第 2 回

- (1) 時期 妊娠 20 週前後

(2) 目的 胎児の発育状態・異常の有無・胎盤の位置の確認

(3) 問診および診察, 血圧・体重測定, 尿化学検査

第3回

(1) 時期 妊娠 24 週前後

(2) 目的 胎児の発育状態・切迫早産の有無・子宮頸管の状態の確認

(3) 項目 問診および診察, 血圧・体重測定, 尿化学検査, 血液検査 (貧血)

第4回

(1) 時期 妊娠 30 週前後

(2) 目的 胎児の発育状態の確認

(3) 項目 問診および診察, 血圧・体重測定, 尿化学検査, 血液検査 (グルコース, 貧血)

第5回

(1) 時期 妊娠 36 週前後

(2) 分娩の時期・状態を確認

(3) 問診および診察, 血圧・体重測定, 尿化学検査, 血液検査 (貧血)」

以上, 2007 年 1 月 16 日付け雇児母発第 0116001 号

本邦の周産期死亡率は世界で最も低いことから (死産に関しては 28 週以降のみ含める旧定義による国際比較 2001 年では出生千当たり日本 3.6, 米国 5.6, スエーデン 5.7, ドイツ 5.9, カナダ 6.4), 児予後の観点から判断する限り, 本邦では優れた周産期医療が提供されていると考えられる。また, 上記のような厚生労働省見解が示されており, これらの点を勘案し, 本ガイドラインでは現在本邦で一般的に行われている健診間隔・回数を推奨することとした。また, 健診ごとに行われる検査として体重・子宮底長・血圧の測定, 尿化学検査 (糖, 蛋白), 児心拍確認, 浮腫の評価を推奨した。腹囲測定はその有用性に関してエビデンスが少ないことから各施設の判断 (測定の是非) に委ねることとした。なお, 子宮底長測定と浮腫の評価は妊娠 16 週頃までは省略可能である。

健診では妊娠予後に影響を与え得る合併症発症のスクリーニングが行われる。本ガイドラインでは上記厚生労働省見解, 現行の妊婦健診内容, 各種検査の一般的浸透度ならびに近年のエビデンスを十分考慮して特にリスクのない単胎妊婦に対する望ましい健診時期・内容を一覧表として示した (表 1)。多胎妊娠はハイリスク妊娠であり, 別途 CQ701~705 に示される点に注意しながら健診・管理する。以下表 1 に沿って簡単に解説する。健診により, 異常が発見された場合は適宜健診間隔を短縮したり, 必要に応じて入院等の intensive care や, それら異常に対して対応可能施設に相談・紹介・母体搬送を行うことが勧められる。

妊娠 4~12 週

妊娠が確認された場合 (初診時), その妊娠がハイリスクであるか否かのリスク査定を問診票を利用して行うことが勧められる (CQ002)。アレルギーの有無 (特に喘息や, アナフィラキシーショックの既往) は薬剤使用の際, 特に重要である。一般に産科固有合併症 (早産, 妊娠高血圧腎症, HELLP 症候群, 常位胎盤早期剥離, 巨大児等) は繰り返しやすい (再発しやすい) という特徴を有しているためこれらの既往がある場合には再発に注意する。巨大児出産既往や肩甲難産既往のある妊婦は耐糖能異常を持っている可能性が高いので特に GDM 診断のための検査が推奨される (CQ005, CQ313)。また, 初診時に風疹抗体検査 (HI 法による, CQ605) と過去 3 カ月以内の症状について問診しておく, 後に HI 高値 (≥ 256) が判明した場合の対応がより容易となる。前児が GBS 感染症であった場合には GBS 陽性として扱い, 現妊娠中の GBS 検出の有無にかかわらず現妊娠分娩時にはペニシリン系抗菌薬によ

(表1) 特にリスクのない妊婦にも勧められる検査種類とその実施時期

妊娠週数	初診時	4～12週	13～19週	20週前後	24週頃	26週頃	30週頃	33～36週	37週頃	41週～
必要な検査	初診時	4～12週	13～19週	20週前後	24週頃	26週頃	30週頃	33～36週	37週頃	41週～
問診票完成	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B								
子宮頸癌細胞診	○001, 502 解説	○001, 502 解説								
理学所見										
身長	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B
体重	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B
血圧	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B
子宮底長	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B
胎児心拍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿検査										
蛋白	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B
糖	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B	○001 解説, 002B
内診・腔鏡診	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液検査										
風疹 (HI)	○(初診時が望ましい)	○605A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
血液型 (Rh 含む)	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
不規則抗体	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
血算	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
梅毒検査	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
HBs 抗原	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
HCV 抗体	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
HIV 抗体	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
HTLV-1 抗体	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A	○001 解説, 003A
トキソプラズマ抗体	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C	○001 解説, 003C
工コー検査										
胎嚢・頭臀長	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B
胎児心拍確認	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B	○001 解説, 202B, 203B
頸管長	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説
胎児発育	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説
胎盤位置・胎位	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説
羊水量	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説
耐糖能検査	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説
随時血糖	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説	○001 解説
50gGCT	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C	○001 解説, 005C
細菌関連検査										
細菌性腔症	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説	○601 解説, 303 解説
クラミジア	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *	○602C *
GBS										
胎児 well-being 検査										

数字は対応するCQ ナンバー, A, B, Cは推奨レベル, 解説は解説中に記載があることを意味している.

* 治療が必要になることも考慮し30週ぐらいまでに行うことが勧められる

耐糖能異常スクリーニングは妊娠初期随時血糖と妊娠中期50gGCTによる二段階スクリーニングが勧められる

る母子感染予防を行う (CQ603)。静脈血栓塞栓症既往妊婦と血栓性素因のある妊婦は血栓塞栓症最高リスク妊婦に分類し、適切な血栓症予防を行う (CQ004)。動静脈血栓既往、IUGR 早産既往、早期発症妊娠高血圧症候群既往、あるいは 3 回以上の流産歴があるような場合には抗リン脂質抗体症候群の可能性もあり適切に対処する (CQ204)。

血圧測定・尿化学検査 (糖, 蛋白) も簡単な検査であるが情報量が多く、また糖尿病や妊娠高血圧症候群の診断に有用なので毎回行う。子宮頸癌細胞診を実施する場合にはこの時期に行うことが勧められる (CQ502)。低リスクと考えられる妊婦においても稽留流産 (CQ202)・子宮外妊娠 (CQ203)・胞状奇胎等は起こる。また子宮筋腫や卵巣嚢胞等の疾患を合併している場合もある。これらの鑑別のために、また多胎妊娠の診断 (絨毛膜性診断を含む, CQ701)、正確な妊娠週数把握のためにも妊娠極初期に来院した妊婦においては 11 週末までに計 3 回程度診察・評価する。また、この時期に血糖測定 (CQ005, 妊娠初期随時血糖, カットオフ値は各施設で独自に設定可) を含む妊娠初期血液検査が勧められる (CQ003)。細菌性腔症診断のための検査は必須ではない (CQ601) が、早産ハイリスク妊婦 (多胎, 早産既往妊婦, 子宮頸部円錐切除後妊婦) には行うことが望ましい (CQ303, CQ503)。患者から NT 測定実施希望があり実施可能な施設にあっては十分なカウンセリングの後、10~14 週間に NT 測定を行う (CQ106)。クラミジア検査に関しては経腔分娩時の経産道母子感染予防のために行う (CQ602)。その検査実施時期に関して一致した見解はないが治療が必要となることも考慮し 30 週ぐらいまでに評価しておくことが望ましい。

妊娠 13~19 週

細菌性腔症が判明した場合には治療が考慮される (CQ303, CQ601)。また、頸管長測定や内診・腔鏡診による子宮頸管状態の把握は流早産ハイリスク妊婦の抽出に有用である可能性があるがそのエビデンスは乏しい。

妊娠 20 週頃

発育遅延等の胎児異常ならびに胎盤位置・羊水量異常検出のためにエコー検査が勧められる (CQ305, CQ306, CQ307, CQ308, CQ309)。施設によっては胎児形態異常スクリーニングが実施される場合もある。ただし、胎児形態異常検出には実施者に対する特別な訓練が必要であり、また長時間のエコー検査が必要なので現時点では標準的検査とは考えられていない (CQ106)。前置胎盤疑い診断は重要なのでこの時期に行う (CQ305)。また、この時期の頸管長測定や内診・腔鏡診による子宮頸管状態の把握は早産ハイリスク妊婦の抽出に有用である可能性がある。

妊娠 24 週前後

この時期のエコーによる子宮頸管長測定は早産ハイリスク妊婦抽出に有効なので可能な施設にあってはエコーによる子宮頸管長測定が勧められる (CQ303)。内診・腔鏡診による子宮頸管状態観察も早産ハイリスク妊婦抽出に有効である可能性がある。

妊娠 26 週前後

妊娠初期随時血糖スクリーニングを受けてない妊婦、あるいは初期スクリーニングで非 GDM と診断された妊婦に対しては 50gGCT が勧められる (CQ005)。妊娠中に全妊婦を対象とした耐糖能異常スクリーニングが勧められるが、何らかの理由により行われなかった場合であっても、GDM ハイリスク妊婦 (糖尿病家族歴, 巨大児・Heavy for Date 児出産既往, 現妊娠で児が大きい, 肥満, 高齢 \geq 35 歳, 尿糖陽性, 原因不明羊水過多症) には耐糖能異常スクリーニングが勧められる (CQ005)。

妊娠 30 週前後

胎児発育状態ならびに胎盤位置・羊水量確認のためのエコー検査が勧められる (CQ305, CQ309)。前置・低値胎盤の診断や羊水量異常の診断 (疑いを含む)・否定を行う (CQ305,

CQ306, CQ307, CQ308). また、血算が勧められる。なお、この時期は最も血液希釈が起こっている時期である。Hb 濃度 9.6~10.5g/dL である妊婦は最も低出生体重児出産リスクや早産リスクが低く、それ以下・以上では用量依存的にこれらの危険が高くなるという報告もある⁷⁾ので極度の貧血や Hb>13.0g/dL を示す妊婦には注意する。血小板数減少はしばしば妊娠高血圧症候群発症や HELLP 症候群発症に先行して起こる⁸⁾⁹⁾ので妊娠中の血小板数推移にも注意する。

妊娠 33~36 週

この時期に腔内 GBS の有無確認を培養により行うことが勧められる (CQ603)。前児が GBS 感染症の場合、この検査を省略できるが GBS 陽性として扱い母子感染予防措置を行う。GBS 陽性妊婦には分娩中、適切な方法で抗菌薬を投与する必要があるので、カルテに朱書しておくといった工夫が求められる。

妊娠 37 週頃

子宮底長やエコーにより、巨大児の可能性 (CQ313) や胎位 (CQ402) について評価することが望ましい。血算が勧められる。血小板数に注意する。

妊娠 41 週以降

NST 等による胎児 well-being 評価と内診による頸管熟化度評価を含む健診が勧められる。健診回数に関してはエビデンスはないものの「1 週間に 2 回評価する医師が多い」という (CQ409)。

文 献

- 1) McDuffie RS Jr, Beck A, Bischoff K, et al.: Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women. *JAMA* 1996; 275: 847—851 (I)
 - 2) Some characteristics of antenatal care in 13 European countries. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 565—568 (III)
 - 3) Tyson J, Guzick D, Rosenfeld CR, et al.: Prenatal care evaluation and cohort analyses. *Pediatrics* 1990; 85: 195—204 (II)
 - 4) Mustard CA, Roos NP: The relationship of prenatal care and pregnancy complications to birth-weight in Winnipeg, Canada. *Am J Public Health* 1994; 84: 1450—1457 (II)
 - 5) Binstock MA, Wolde-Tsadik G: Alternative prenatal care: impact of reduced visit frequency, focused visits and continuity of care. *J Reprod Med* 1994; 39: 1—6 (II)
 - 6) Sikorski J, Wilson J, Clement S, et al.: A randomized controlled trial comparing two schedules of antenatal visits: the antenatal care project. *Br Med J* 1996; 312: 546—553 (I)
 - 7) Steer P, Alan MA, Wadsworth J, et al.: Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br Med J* 1995; 310: 489—491 (II)
 - 8) Minakami H, Kohmura Y, Izumi A, et al.: Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 41—45 (II)
 - 9) Minakami H, Watanabe T, Izumi A, et al.: Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611 (II)
-

CQ002 妊娠初期に得ておくべき情報は？

Answer

1. 問診票（見本を添付，妊婦自身が記入）等を用いて妊婦管理上，必要な情報の提供を求める。(B)
2. 以下の計測を行う。(B)
体重，血圧，尿中蛋白半定量，尿糖半定量

▷ 解説

妊娠初期にその妊娠のリスクを評価することは，その後の妊娠・分娩管理の第一歩となる。そのために必要な妊婦情報や基礎的計測値を得ることは重要である。

例えば，早産の最大のリスク因子は早産の既往とされており，そのような早産の既往が問診で明らかになれば，以後ハイリスク妊婦として管理していかなければならない。また他の例として，後に初期での風疹感染を否定できない場合（HI が高く IgM 陽性時），問診結果が CRS（congenital rubella syndrome, 先天性風疹症候群）リスク評価に重要となる（CQ605 参照）ので，記憶が鮮明な時期での問診結果が貴重な情報となる。ただし，これらの問診項目について，ある項目を問診した群と問診せずに管理を行った群の母児の転帰に関する厳密な RCT（randomized controlled trial）は存在しない。

本邦においては，厚生労働科学研究（主任研究者：中林正雄）として妊娠リスクスコアの作成・評価が行われ，発表されている¹⁾。また，米国のガイドライン²⁾および英国のガイドライン³⁾においては，ハイリスク妊婦を同定するために妊娠初期にチェックすべきとする項目がそれぞれ示されている。これらに加えて，専門家の意見として妊娠初期に問診すべきと考えられている項目を勘案して Answer を作成した（具体的項目は添付の問診票見本を参照）。なお，これらの項目について順に尋ねていくのもよいが，すべてを問診することは困難であることが多いので，あらかじめ妊婦自身に基本的事項について問診票に記入してもらい，必要に応じて選択的・重点的に問診することが妥当である。そのための問診票の見本を添付した。

一方，血圧，蛋白尿，尿糖の有無は簡単な検査で情報が得られ，その後の妊娠高血圧症候群の診断や腎疾患，糖尿病の診断に有用であり（初期に異常がなかったことの確認が重要となる），妊娠初期に得ておきたい情報である。

なお，厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「2007年1月16日付け雇児母発第0116001号」で各都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠8週前後の問診および診察，血圧・体重測定，尿化学検査は最低限必要な検査」である旨の見解を通知した。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業「産科領域における安全対策に関する研究」平成16年度総括・分担研究報告書 (III)
- 2) American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 5th edition. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002 (III)
- 3) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, 2003 (III)

問診票（見本）

以下の下線部には数値を、当てはまる項目は□にチェックをお願い致します

1. 記入日 _____ 年 _____ 月 _____ 日
2. 年齢 _____ 歳, 身長 _____ cm, 妊娠前の体重 _____ kg
3. 月経についてお聞きします。
最終月経開始日は? _____ 月 _____ 日に開始
周期は: □順, □不順
4. 現在, 結婚していますか?
□結婚している (_____ 歳時), □結婚していない (離婚の経験; □なし, □あり)
5. 薬剤アレルギー, 喫煙, 飲酒についてお聞きします。
薬のアレルギー: □なし, □あり (薬品名: _____)
たばこ: □吸わない, □以前吸っていた, □現在吸っている (_____ 本 / 日)
飲酒: □しない, □ときどきする, □ほぼ毎日する (_____ を / 日)
6. 喘息がありますか?
□なし, □あり (最終発作は _____ 歳)
7. 現在, 服用している薬はありますか?
□なし, □あり (薬品名: _____)
8. 過去に手術を受けたことがありますか?
□なし, □あり (_____)
9. 子宮頸部円錐切除術についてお聞きします。
□受けたことあり, □受けたことなし
10. 過去に輸血を受けたことがありますか?
□なし, □あり (_____)
11. 過去3カ月以内に以下のことはありましたか? (ありの場合チェック)
□発熱, □発疹, □頸部リンパ節の腫れ, □風疹患者との接触,
□児童との接触が多い職場での就労
12. 過去の妊娠や分娩についてお聞きします。
□今回が初めての妊娠
□過去に妊娠したことがある (当てはまる場合, すべてにチェック)
□人工流産 (_____ 回), □自然流産 (_____ 回), □子宮外妊娠 (_____ 回),
□経腔分娩 (_____ 回: うち吸引分娩 _____ 回, 鉗子分娩 _____ 回),
□帝王切開分娩 (_____ 回),
□早産, □妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症), □常位胎盤早期剥離, □ヘルプ症候群,
□分娩時大量出血
□その他 (_____)
13. 過去に分娩した児についてお聞きします。 (当てはまる場合, すべてにチェック)
□出生体重 2,500g 未満, □出生体重 3,500g 以上, □肩甲難産, □死産, □新生児死亡,
□B群溶連菌 (GBS) 感染症, □新生児仮死,
□その他 (_____)
14. 今回の妊娠成立法についてお聞きします。
□自然妊娠, □不妊症治療後妊娠,
□その他 (_____)
15. 今までに指摘されたことのある産婦人科疾患についてお聞きします。
□子宮筋腫, □子宮内膜症, □子宮腺筋症, □子宮奇形, □卵巢腫瘍,
□その他 (病名: _____)
16. 今までに指摘されたことのある病気についてお聞きします。
□高血圧, □糖尿病, □腎疾患, □心疾患, □甲状腺疾患, □肝炎, □自己免疫性疾患,
□脳梗塞, □脳内出血, □てんかん, □精神疾患, □血液疾患, □悪性腫瘍, □血栓症,
□その他 (病名: _____)
17. ご自分の両親あるいは兄弟に以下の病気を持った方がいますか?
□高血圧, □糖尿病,
□その他の遺伝性疾患 (病名: _____)

CQ003 妊娠初期の血液検査項目は？

Answer

1. 以下の項目を行う。

ABO 式血液型 (A), Rh 式血液型 (A),
 間接クームス試験 (不規則抗体スクリーニング)(A), 血算 (A),
 HBs 抗原 (A), HCV 抗体 (A), 風疹抗体 (HI)(A),
 梅毒スクリーニング (A),
 HIV スクリーニング (B),
 血糖検査 (C), HTLV-1 抗体 (C, 中期以降でも可), トキソプラズマ抗体 (C)

▷ 解説

妊娠初期の血液検査で行う項目について、高レベルエビデンスとなる研究 (ある項目を検査した群と検査しない群の転帰に関する RCT (EL : I)) は存在しない。しかしながら、上記の「A」の検査項目のうち多くについては、検査を行い、異常群に対して医学的介入を行うと母体あるいは児、もしくはその両者の予後が明らかに良くなることを示した研究、もしくは、正常群と異常群で明らかに予後に差があることを示す研究が存在する。その一例として梅毒スクリーニングについてみると、梅毒陽性妊婦に対してペニシリン治療を行うことで、98.2% の児の先天梅毒が予防されるとされ¹⁾、一方、ペニシリン治療を受けた梅毒陽性妊婦と治療を受けなかった梅毒陰性妊婦において、母体の転帰に差は全くなかったことが示されている²⁾。これらの「A」の検査項目は、米国のガイドライン³⁾および英国のガイドライン⁴⁾においても、妊娠初期のルチーン血液検査として多くが推奨されている。

ABO 式血液型については、EL : I もしくは II のエビデンスはない。しかしながら、米国や英国においては妊娠初期のルチーン血液検査として推奨されており³⁾⁴⁾、また、EU 加盟の 25 カ国のすべての国において妊娠初期に検査が施行されている⁵⁾。なお、前回の妊娠時等に ABO 式および Rh 式血液型が確認されている場合は、これらは省略しても良いと考えられる。

Rh (D) 陰性妊婦の管理、HBs 抗原陽性妊婦・HCV 抗体陽性妊婦への対応については、それぞれ別項 (CQ302, Rh (D) 陰性の管理, CQ606, HBV 感染診断, および CQ607, HCV 感染診断) を参照されたい。

風疹抗体は、日本産婦人科医会の研修ノート⁶⁾においては『妊娠初期に必要なに応じて行う検査』とされているが、本ガイドラインでは HI 法による実施を強く勧めることとした (CQ605, 風疹感染診断参照)。

HIV スクリーニングについては母子感染予防の観点から勧められる (CQ610, HIV 感染診断参照)。

耐糖能異常スクリーニングとしての血糖検査については妊娠糖尿病の予後改善の観点から勧められる (CQ005, 耐糖能検査参照)。

HTLV-1 抗体については、妊婦全員にスクリーニングをするかどうかの議論が分かれている。欧米ではこれをルチーン検査としている国はみあたらない^{3)~5)}ものの、成人 T 細胞白血病発症の経路のほとんどすべてが母子感染であるため、本邦では全例スクリーニングを勧める専門家が多い。なお、これを妊娠初期に行うかについては議論があり、日本産婦人科医会の研修ノート⁶⁾においては、『妊娠後期に必要なに応じて行う検査』とされている。したがって、施行する場合もその時期は必ずしも初期ではなくてもよいと考えられる。その際、HTLV-1 抗体保有者頻度の地域差も考慮した施設ごとの対応が望まれる。

トキソプラズマ抗体については、現時点で全例に対する妊娠初期スクリーニングを支持するレベルの高いエビデンスはなく、米国のガイドライン³⁾および英国のガイドライン⁴⁾の両者とも、全例にルチーンを行うことは推奨していない。日本産婦人科医会の研修ノート⁶⁾においては、『妊娠初期に必要な応じて行う検査』とされている。なお、妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合の対応については別項(CQ604, トキソプラズマ感染診断)を参照されたい。

その他、妊娠初期のルチーン血液検査として考えられるものとしては、サイトメガロウイルス抗体がある。しかしながら、これについては、出生児の0.3~1%が感染していて、そのうち約5%が有症状とされるものの³⁾⁷⁾、感染した児のうちどのような児が重症化するかの診断法がなく、垂直感染を予防するワクチン等の方法もなく、母体の抗体陽性者のうちどのような場合に妊娠中に児に感染が成立するかの同定法も確立されていないため⁸⁾⁹⁾、現時点では妊娠初期にルチーンに母体の抗体をスクリーニングする有用性は確立されていない(CQ609, サイトメガロウイルス参照)。

なお、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「2007年1月16日付け雇児母発第0116001号」で各都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠8週間後の血液型(ABO, Rh, 不規則抗体), 梅毒血清反応, HBs抗原, HCV抗体, 血糖値, 血算は最低限必要な検査」である旨の見解を通知した。本ガイドラインでは血糖検査の推奨レベルを(C)としたが、今後、血糖検査の浸透度向上をはかり、改訂時には推奨レベルを上げる予定である。

文 献

- 1) Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al.: Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 5—8 (II)
 - 2) Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, et al.: Syphilis in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 948—957 (II)
 - 3) American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 5th edition. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002 (米国の Guideline) (III)
 - 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, London, 2003 (英国の Guideline) (III)
 - 5) Bernloehr A, Smith P, Vydellingum: Antenatal care in the European Union: a survey on guidelines in all 25 member states of the community. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 122: 22—32 (III)
 - 6) 日本産婦人科医会：分娩管理—よりよいお産のために—(研修ノート No. 68)。東京；日本産婦人科医会, 2003, (III)
 - 7) Peckham CS, Coleman JC, Hurley R, et al.: Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1983; 1352—1355 (II)
 - 8) Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al.: Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1998; 19: 407—463, Erratum 1998; 19: 493 (III)
 - 9) Stagno S, Whitley RJ: Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1270—1274 (III)
-

トキソプラズマ抗体については、現時点で全例に対する妊娠初期スクリーニングを支持するレベルの高いエビデンスはなく、米国のガイドライン³⁾および英国のガイドライン⁴⁾の両者とも、全例にルチーンを行うことは推奨していない。日本産婦人科医会の研修ノート⁶⁾においては、『妊娠初期に必要な応じて行う検査』とされている。なお、妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合の対応については別項(CQ604, トキソプラズマ感染診断)を参照されたい。

その他、妊娠初期のルチーン血液検査として考えられるものとしては、サイトメガロウイルス抗体がある。しかしながら、これについては、出生児の0.3~1%が感染していて、そのうち約5%が有症状とされるものの³⁾⁷⁾、感染した児のうちどのような児が重症化するかの診断法がなく、垂直感染を予防するワクチン等の方法もなく、母体の抗体陽性者のうちどのような場合に妊娠中に児に感染が成立するかの同定法も確立されていないため⁸⁾⁹⁾、現時点では妊娠初期にルチーンに母体の抗体をスクリーニングする有用性は確立されていない(CQ609, サイトメガロウイルス参照)。

なお、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「2007年1月16日付け雇児母発第0116001号」で各都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠8週間後の血液型(ABO, Rh, 不規則抗体), 梅毒血清反応, HBs抗原, HCV抗体, 血糖値, 血算は最低限必要な検査」である旨の見解を通知した。本ガイドラインでは血糖検査の推奨レベルを(C)としたが、今後、血糖検査の浸透度向上をはかり、改訂時には推奨レベルを上げる予定である。

文 献

- 1) Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al.: Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 5—8 (II)
 - 2) Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, et al.: Syphilis in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 948—957 (II)
 - 3) American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 5th edition. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002 (米国の Guideline) (III)
 - 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, London, 2003 (英国の Guideline) (III)
 - 5) Bernloehr A, Smith P, Vydellingum: Antenatal care in the European Union: a survey on guidelines in all 25 member states of the community. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 122: 22—32 (III)
 - 6) 日本産婦人科医会：分娩管理—よりよいお産のために—(研修ノート No. 68)。東京；日本産婦人科医会, 2003, (III)
 - 7) Peckham CS, Coleman JC, Hurley R, et al.: Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1983; 1352—1355 (II)
 - 8) Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al.: Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1998; 19: 407—463, Erratum 1998; 19: 493 (III)
 - 9) Stagno S, Whitley RJ: Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1270—1274 (III)
-

CQ004 妊婦肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は？

Answer

妊娠中には

1. 危険因子(悪阻時の脱水, 長期安静臥床, 肥満, 高齢等)のある妊婦には下肢挙上, 膝の屈伸, 足の背屈運動, 弾性ストッキング着用などを勧める. (C)
2. 最高リスク妊婦に対しては 2004 年肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドライン(表 1)に準拠し妊娠初期からの未分画ヘパリン投与を考慮する. (C)
3. ワルファリンは催奇形性のため妊娠中は原則として使用しないが, 例外的に母体の心弁置換術既往例では考慮される. (A)
4. 未分画ヘパリン投与時には PT, APTT, 血小板数, 肝機能などを適宜測定する. とくに HIT (heparin-induced thrombocytopenia) には注意し投与開始 5~7 日目頃に血小板数測定を行う. (B)

分娩周辺期には

5. 分娩産褥期では同ガイドライン(表 1)に準拠して血栓症予防に努める. (B)
6. 分娩後に間欠的空気圧迫法を行う場合は分娩前に問診・触診を行い下肢の静脈血栓症の有無について検討しておく. (C)
7. 帝王切開は碎石位を避け, 仰臥位あるいは開脚位で行う. (C)
8. 低用量未分画ヘパリン投与はヘパリンカルシウム(有益性投与)などを用い, 帝王切開後に用いる場合は術後 6~12 時間後より(止血確認後は直後からでも可) 5,000 単位を 1 日 2 回皮下注, 3~5 日間投与する. (B)

▷解説

妊娠や手術を契機に血栓塞栓症を発症することが多いことより, また妊娠中は凝固能が亢進することより, 妊娠期間中は非妊娠期間に比して血栓塞栓症が起こりやすい. 欧米人では遺伝的背景から深部静脈血栓症(DVT, deep vein thrombosis)/肺血栓塞栓症(PTE, pulmonary thromboembolism)が多く, 妊娠産褥における DVT/PTE の頻度, リスク因子, 死亡率が大きな母集団で検討されている¹⁾. しかしながら, 本邦における妊婦褥婦での DVT/PTE の正確な発症頻度, リスク因子についての疫学調査検討は少ない. 1996 年度厚生省心身障害研究班は 1991~1992 年の 2 年間に本邦で起こった全妊産婦死亡 230 例中, 調査が可能であった 197 例について詳細な死亡原因分析を行った. PTE が原因とされた死亡例は 17 例あり, 死亡原因の第 3 位であった. また, 帝王切開分娩後 PTE は PTE による死亡例全体の 76.5%(17 例中 13 例)を占めていた. BMI について調査可能であった症例は 15 例ありうち 12 例(80%)は BMI>28 の肥満を示していた. これら調査結果は肥満妊婦の帝王切開後は特に DVT/PTE リスクが高いことを示している²⁾. 日本産婦人科新生児血液学会は全国産婦人科主要施設に対するアンケート調査を行い, 1991~2000 年における DVT の妊婦・褥婦での発症率は 0.03%, 経膈分娩後では 0.008%, 帝王切開分娩後では 0.04%, PTE の妊婦・褥婦での発症率は 0.02%, 経膈

(表 1) 産科領域における静脈血栓塞栓症予防のガイドライン^{5) &}

リスクレベル	疾患等	予防法
低リスク 中リスク	正常分娩 帝王切開（高リスク以外）	早期離床および積極的運動 弾性ストッキングあるいは 間欠的空気圧迫法 [#]
高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開	間欠的空気圧迫法 [#] あるいは 低用量未分画ヘパリン
最高リスク	最高リスク妊婦*の経膈分娩 最高リスク妊婦*の帝王切開	低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法 [#] の併用あるいは低用量未分画ヘパリンと 弾性ストッキングの併用

注 1) & : 切迫早産に伴う長期臥床例などについてはリスクレベルを上げて判定するか否かは施設の判断にまかされている。

注 2) 間欠的空気圧迫法[#]: 静脈血栓症が既に存在している場合は禁忌とされるので、装着前に下肢の視診・触診を行い、異常がないことを確認する。

注 3) 最高リスク妊婦*: 静脈血栓塞栓症既往妊婦と血栓性素因のある妊婦（先天性素因としてアンチトロンピン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症など、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群）

分娩後では 0.003%、帝王切開分娩後では 0.06% (50/87,382)、PTE による死亡率 14.5% と報告している³⁾。

DVT/PTE の予防法に関して日本人を対象とした十分なエビデンスはない。欧米における DVT/PTE に対する周術期における管理指針⁴⁾、特に予防的抗凝固療法が日本においても同様に適用できるか不明であり医療現場で混乱が生じていた。そこで関連学会が中心となり本邦における予防ガイドラインが 2004 年に出版された⁵⁾。本ガイドラインでの推奨はこれらに準拠している。2004 年のガイドライン⁵⁾では DVT を合併している場合、間欠的空気圧迫法は禁忌としている。したがって、分娩後に間欠的空気圧迫法を行う場合、分娩前に下肢について十分な問診・視診・触診を行い下肢の静脈血栓症の有無について検討しておくことが勧められる。

ヘパリンの最も重要な合併症は出血である。妊娠中より未分画ヘパリンを使用していた場合で経膈分娩を行う場合は陣痛発来後一旦ヘパリン投与を中止し(中止しなくてよいという報告もある)、分娩後止血を確認したらできるだけ早くヘパリン投与を再開し、その後ワルファリンに切り替える⁵⁾。ワルファリン投与は分娩後最低 6 週間から 3 カ月は投与する⁵⁾。予定帝王切開を行う場合には、脊椎麻酔や硬膜外麻酔が問題となる。予防的未分画ヘパリン投与下では硬膜外血腫形成の危険が非投与時に比し 3 倍となり⁵⁾、血腫による圧迫のため不可逆的神経障害を残す場合がある。それらを回避するために、脊椎/硬膜外麻酔時には以下の注意が必要である⁵⁾。

- ・ 刺入操作は未分画ヘパリン投与から 4 時間以上あける。
- ・ 未分画ヘパリン投与は、刺入操作から 1 時間以上あける。
- ・ カテーテル抜去は未分画ヘパリン投与の 1 時間前、または最終投与から 2~4 時間後に行う。

未分画ヘパリン投与患者の 2.7% に副作用として血小板減少症 (HIT, heparin-induced thrombocytopenia) が出現したとの報告⁶⁾がある。通常、投与開始 5~14 日経ってから血小板減少が始まり、HIT 患者の 89% (8/9) に血栓症が認められたとしている⁶⁾。血栓症予防のためのヘパリンがむしろ血小板を活性化し、動静脈血栓形成に促進的に作用するというもので注意が必要である。したがって、未分画ヘパリン投与開始 5~7 日目頃に血小板数測定を行い、血小板数減少の有無について確認することが勧められる。

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比し、出血以外にも HIT、アレルギー反応、骨粗鬆症などの副作

用が少ないうえ、血液凝固モニタリングの必要性が低いため欧米では日常的に使用されている⁵⁾。しかし本邦では保険適用がない。ダナパロイドナトリウムはヘパラン硫酸を主成分とする低分子ヘパリノイドで、低分子ヘパリンと同様選択的の第 Xa 因子阻害薬である。ヘパリンに比し副作用が少ない。これら低分子ヘパリン（ダルテパリンナトリウム、フラグミン[®]）やダナパロイドナトリウム（オルガラン[®]）は妊婦へも投与可能である。ただし、両者とも頻度は低いものの出血の副作用があるので注意する。また本邦ではダルテパリンナトリウムの妊婦への投与は禁忌、ダナパロイドナトリウムの妊婦への投与は原則禁忌となっているので、これらの投与は十分なインフォームドコンセント後に行う。

ワルファリンは第 1 三半期では催奇形性、第 2 三半期では神経系に対する影響の可能性から、妊娠と判明した時点より原則使用しない⁷⁾⁹⁾。ただ、例外的に母体の心弁置換術例では、ワルファリンがヘパリンと比較して抗血栓性が優れることから使用が考慮される⁹⁾。

妊娠産褥期の血液凝固マーカーの変動からハイリスク妊産婦を抽出する試みもなされているが妊娠・産褥期の高 FDP 値や高 D-dimer 値は血栓症発症を必ずしも示すものではないことが明らかとなっている。効率的にハイリスク妊産婦抽出を可能にするための研究が行われており、活性化プロテイン C に対する感受性低下はリスク上昇を示唆するという研究報告もある¹⁰⁾¹¹⁾。

文 献

- 1) James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311—1315 (II)
 - 2) 石川睦男：妊産婦死亡と肺血栓塞栓症。妊産婦死亡に関する研究，平成 8 年度厚生省心身障害研究報告書。123—128 (III)
 - 3) 小林隆夫，中林正雄，石川睦男，他：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991 年から 2000 年までの調査成績。日産婦新生児血液会誌 2005；14：1—24 (II)
 - 4) Toglia MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108—114 (II)
 - 5) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン。東京：メディカルフロントインターナショナルリミテッド 2004 (II)
 - 6) Warkentin TE, Levine MN, Horsewood P, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330—1335 (I, II)
 - 7) Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122—140 (EL II)
 - 8) Wesseling J, van Driel D, Heymans HAS, et al.: Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development in school age children. *Thromb Haemost* 2001; 85: 609—613 (EL II)
 - 9) Bates SM, Gree IA, Hirsh J, et al.: Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 627S—644S (EL I)
 - 10) Sugimura M, Kanayama N, Terao T, et al.: Detection of decreased response to activated protein C in venous thrombosis associated with pregnancy by endogenous thrombin potential-based assay. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 497—502 (II)
 - 11) Ohashi R, Sugimura M, Kanayama N, et al.: Sensitivity to activated protein C in patients with deep vein thrombosis during early puerperium period. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 799—801 (II)
-

CQ005 妊婦の耐糖能検査は？

Answer

1. 妊娠糖尿病 (GDM, gestational diabetes mellitus) スクリーニングを全妊婦に行う。(C)
2. 以下の高リスク妊婦に対しては特に GDM スクリーニングを行う。高リスク妊婦では GDM スクリーニングを省略し、最初から診断検査 (75gOGTT) を行ってもよい。(B)
 糖尿病家族歴, 巨大児・Heavy for Date 児出産既往, 現妊娠で児が大きい, 肥満, 高齢 \geq 35 歳, 尿糖陽性, 原因不明羊水過多症等
3. スクリーニングは以下に示すような二段階法を用いて行う。(C)
 - 1) 妊娠初期に随時血糖法を行う。カットオフ値は下記解説を参考に各施設で独自に設定してよい
 - 2) 妊娠中期 (24~28 週) に 50gGCT 法 (\geq 140mg/dL を陽性) を行う。その対象は妊娠初期随時血糖法で陰性であった妊婦, ならびに同検査陽性であったが 75gOGTT で非 GDM とされた妊婦
4. スクリーニング陽性妊婦には診断検査 (75gOGTT) を行うが, その結果空腹時 \geq 100mg/dL, 1 時間値 \geq 180mg/dL, 2 時間値 \geq 150mg/dL のいずれか 2 点以上を満足する場合には GDM と診断する。(A)
5. GDM 妊婦には, 分娩後 6~12 週の 75gOGTT を勧める。(C)

▷解説

A. GDM 治療は正当化されるか？

本邦の妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) 頻度は 2.92%¹⁾と報告されている。GDM では奇形, 巨大児, 出産時障害, 帝王切開率の上昇など多くの合併症が起こることがよく知られている²⁾。また, GDM 妊婦は将来糖尿病になりやすいことが知られている^{3)~9)}。しかし, 妊娠中に耐糖能スクリーニング検査を実施し, GDM が発見された場合に血糖を低下させることにより, 巨大児や出産時障害を減少させられるか否かについては知られていなかった¹⁰⁾。最近, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) の研究成果が報告された¹¹⁾。その内容の骨子は以下のとおりである。研究に参加した妊婦は 24~34 週時に行われた 75gOGTT で負荷前血糖値が \leq 140 mg/dL かつ 2 時間値が 140~198mg/dL であった 1,000 名である。無作為に 490 名は study 群 (GDM であることを告知された血糖調節管理群) に, 510 名は control 群 (GDM ではないと告げられた通常の管理群) に振り分けられ, 重篤な新生児合併症 (死亡, 肩甲難産, 骨折, 神経麻痺等) について比較された。結果は GDM に対する積極的医療介入は児の重篤な合併症を 4% (23/524, うち 5 名は周産期死亡, 16 名は肩甲難産) から 1% (7/506, うち死亡は 0, 肩甲難産 7 名) に減少させたというものであった¹¹⁾。この成果は GDM に対する医療介入 (血糖調節や分娩誘発) を正当化するものである。また, これらは GDM 診断の目的はなるべく早い週数より血糖コントロールを行い, 巨大児を少

(表 1) 妊娠初期の HbA1c と奇形の発生頻度

HbA1c (%)	奇形例数	総数	奇形の発生頻度 (%)
～ 5.9	12	1,293	0.9
6.0～ 6.9	2	37	5.4
7.0～ 7.9	4	23	17.4
8.0～	4	25	16

なくして分娩時障害を減少させることにあることを示している。

B. 妊娠初期高血糖と胎児奇形の関係

妊娠初期の血糖値と胎児奇形の関連が指摘されている。Fuhrmann ら¹²⁾は、妊娠前からの血糖調節により妊娠初期血糖値が正常化していれば奇形率は非糖尿病群と同じ 0.8% だが、妊娠後に糖尿病管理を始めた群では 7.5% であったとしている。Kitzmilller ら¹³⁾も、見逃されていた症例では奇形率が高いことより妊娠前血糖管理の重要性を指摘している。表 1 に本邦における、妊娠初期 HbA1c 値と奇形発生頻度を示す¹⁴⁾。糖尿病婦人では児奇形防止の観点から、HbA1c 7.0% 未満(理想は 6.0% 未満)到達後の計画妊娠が勧められる³⁾。

C. 効率よい GDM スクリーニング法は？

GDM では児の重篤な合併症頻度が高く、それらを防止するために GDM 治療が有効である¹¹⁾ことは既述した。したがって、GDM をどのようにして検出するかが重要となる。GDM 診断のためには 75gOGTT (GDM 診断検査) を行うが、採血回数が 3 回(負荷前、60 分後、120 分後)と多く、検査終了までに 2 時間を要する。そのため、まず、GDM 高リスク群抽出のためのスクリーニング検査を行い、陽性例に対して 75gOGTT (GDM 診断検査) を行うことが勧められる。本邦では耐糖能異常の出現頻度が高いこともあり、全妊婦を対象としたスクリーニングを勧めることとした。推奨レベルについては本ガイドラインで推奨するスクリーニング法(二段階法)の効果についての検討が十分でないことと本スクリーニング法の浸透度を考慮し、(C) とした。

以下に一般的に行われている 5 通りの耐糖能異常のスクリーニング法を示す。

1) 病歴等聴取による方法

糖尿病家族歴、巨大児・Heavy for Date 児出産既往、現妊娠で児が大きい、肥満、高齢 ≥ 35 歳、尿糖陽性、原因不明羊水過多症のいずれかがある場合は耐糖能異常高リスクであり 75gOGTT を行う¹⁵⁾との報告もある。そのため、これらがある場合には「特に GDM の可能性が高い集団」として GDM スクリーニングを勧めることとした。この方法によるスクリーニング特性(感度、特異度等)については本邦では詳しくは検討されていないが、陽性的中率が高いことが予想されるのでスクリーニングを省略し、最初から診断検査(75gOGTT)を行ってもよいことを明記した。

2) 食後血糖法

正常食(約 400～600Kcal) 後 2～4 時間の血糖値を測定し ≥ 100 mg/dL を陽性とする(下記の検討¹⁾では receiver operating curve [ROC] より初期カットオフ値 ≥ 100 mg/dL、中期カットオフ値 ≥ 95 mg/dL となった)。

3) 随時血糖法

食後時間は考慮せず血糖値を測定する方法で ≥ 100 mg/dL を陽性とする(下記の検討¹⁾では ROC より初期カットオフ値 ≥ 95 mg/dL、中期カットオフ値 ≥ 105 mg/dL となった)。

4) 空腹時血糖法

夜間絶食後の血糖値を測定する方法で ≥ 85 mg/dL を陽性とする(下記の検討¹⁾では ROC より初期、

(表 2) 各スクリーニング法の検査特性 (文献¹⁾を一部改変)

スクリーニング法	カットオフ値	陽性率	感度	特異度	陽性的中率
初期随時血糖法	≥ 95mg	16.2%	61.5%	85.1%	11.0%
初期 50gGCT 法	≥ 140mg	11.3%	66.7%	90.2%	16.0%
中期随時血糖法	≥ 105mg	12.7%	44.4%	88.0%	7.5%
中期 50gGCT 法	≥ 140mg	15.4%	87.0%	86.5%	14.0%

中期いずれもカットオフ値≥85mg/dL となった)。

5) 50gGCT (glucose challenge test) 法

食事摂取の有無にかかわらずブドウ糖 50g を飲用 1 時間後の血糖値を測定し、≥140mg/dL を陽性とする (下記の検討¹⁾では ROC より初期、中期いずれもカットオフ値≥140mg/dL となった)。

「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究 (主任研究者: 豊田長康)」¹⁾では上記の病歴等聴取による方法を除く 4 法の GDM スクリーニング特性ならびに cost performance (1 名の GDM を検出するための費用)について前方視的多施設共同研究を行った。GDM の有無判定のためにスクリーニング陽性・陰性にかかわらず全例に 75gOGTT を行った。カットオフ値は ROC により決定した。結果、スクリーニング特性は 50gGCT が初期、中期ともに最も優れていた(表 2 参照)。cost performance は初期には随時血糖法が 27,250 円と最も優れており(食後血糖法は 33,200 円, 空腹時血糖法は 50,612 円, 50gGCT 法 29,628 円), 中期には 50gGCT が 27,881 円と最も優れていた(随時血糖法 58,740 円, 食後血糖法 56,857 円, 空腹時血糖法 57,945 円)。

この研究報告¹⁾を踏まえ、本ガイドラインでは GDM スクリーニング法として初期と中期に 2 回行う二段階スクリーニング法を勧めることとした。その実際については以下に示すとおりである。

妊娠初期には随時血糖法 (カットオフ値については各施設で独自に設定してよい) を行う。随時血糖値がカットオフ値未満の陰性例と陽性 (カットオフ値以上) であったが 75gOGTT により非 GDM と診断された妊婦に対して、中期 (24~28 週) に 50gGCT 法 (カットオフ値≥140mg/dL を陽性) を行う。

仮に初期随時血糖のカットオフ値を≥95mg/dL と設定した場合には、検査 1,000 人あたり 162 名が陽性となり、75gOGTT 検査にまわることになる。75gOGTT を行った 162 名中、18 名が GDM と診断され、残り 144 名と随時血糖陰性であった 838 名の計 982 名が中期に 50gGCT 検査を受けることになる。本邦の GDM 頻度は 2.92% と報告されており、本検査のみで GDM の 62% (1.8/2.92) が検出されることになる。本来、初期のスクリーニングは妊娠成立前からの耐糖能異常の検出にある。また中期に感度が最も優れた 50gGCT によるスクリーニングが待機していることもあり、二段階スクリーニング法では初期随時血糖カットオフ値は 100mg/dL、あるいは 105mg/dL でも効果が十分期待できる可能性がある (初期随時血糖検査単独での感度は落ちるが、陽性的中率が向上し、1 名の GDM 検出のための cost performance が改善される。初期随時血糖検査での感度低下は中期 50gGCT で十分カバーできる可能性が高い)。しかし、十分なエビデンスがないので、初期随時血糖のカットオフ値については各施設独自に検討し設定してもよいこととした。

なお、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「2007 年 1 月 16 日付け雇児母発第 0116001 号」で都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠第 8 週前後と 30 週前後の血糖値検査は最低必要な検査」である旨の見解を通達した。この中にある 30 週前後の血糖検査については 24 週に変更するよう関係学会を通じ要望書を提出している。

D. 耐糖能異常妊婦管理の目標

GDM あるいは糖尿病合併妊娠では、毎食前、食後 2 時間と眠前の 1 日 7 回血糖自己測定 (SMBG) を行い、血糖管理目標を食前 100mg/dL 以下、食後 2 時間 120mg/dL 以下を目標とする。また、HbA1c は 5.8% 以下を目標にする。食事療法で管理不能の場合にはインスリンを使用する³⁾。

E. GDM 妊婦からの糖尿病発症

GDM 妊婦は将来、糖尿病発症率が高いことが知られている^{3)~9)}。GDM 妊婦 788 例に産後 3~6 カ月に 75gOGTT を行ったところ、200 名 (25.4%) に異常 (impaired fasting glucose (IFG) 46 名; impaired glucose tolerance (IGT) 82 例; IFG+IGT 29 例、糖尿病 43 例) が認められた⁴⁾。その他の報告を集計すると、産後 1 年以内に IGT+糖尿病が 6.8~57%、糖尿病が 2.6~38%⁵⁾⁷⁾に、産後 5~16 年では 17~63%⁸⁾⁹⁾に糖尿病が発症している。このようなことから GDM 妊婦では糖代謝が落ち着いてくる分娩後 6~12 週の 75gOGTT が勧められる。

文 献

- 1) 杉山 隆, 日下秀人, 佐川典正, 他: 妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究報告. 糖尿病と妊娠 2006; 6: 7-12 (II)
 - 2) 平松祐司: 妊娠糖尿病と周産期合併症. 日産婦誌 2004; 56: 1118-1123 (III)
 - 3) 平松祐司: 糖尿病合併妊婦とその取り扱い. 産婦人科治療 2006; 93: 123-128 (III)
 - 4) Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, et al.: Early Postpartum Metabolic Assessment in Women With Prior GDM. Diabetes Care 1999; 22: 1053-1058 (II)
 - 5) Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, et al.: Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 914-919 (II)
 - 6) Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al.: Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 93-98 (II)
 - 7) Dacus JV, Meyer NL, Muram D, et al.: Gestational diabetes: postpartum glucose tolerance testing. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 927-931 (II)
 - 8) Kjos SL: Postpartum care of the woman with diabetes. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 75-86 (II)
 - 9) Kim C, Newton KM, Knopp RH, et al.: Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002; 25: 1862-1868 (Review)
 - 10) Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care 1998; 21: B161-B167 (コンセンサスミーティングの結論)
 - 11) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477-2486 (I)
 - 12) Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, et al.: Prevention of congenital malformations in infant of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetes Care 1983; 6: 219-223 (II)
 - 13) Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al.: Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996; 19: 514-541 (Review)
 - 14) 和栗雅子: 妊娠糖尿病と先天奇形. 「妊娠と糖尿病」診療スタンダード. 藤田富雄, 豊田長康, 編, 京都: 金芳堂, 2002; 253-259 (II)
 - 15) 周産期委員会報告: 妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) について. 日産婦誌 1995; 47: 609-610 (III)
-

CQ006 妊娠中の甲状腺機能検査は？

Answer

1. 甲状腺機能異常を疑う症状や既往歴を有する妊婦に対しては、甲状腺機能検査 (TSH, FT3, FT4 等) を行う. (B)
2. 甲状腺機能検査で異常が認められた場合には、必要に応じて甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師に相談し、甲状腺機能正常化を図る. (A)

▷ 解説

妊娠・産褥期の甲状腺機能異常の診断

甲状腺機能異常は母児健康に大きな影響を与える場合があるため、適切な診断と対処を行うことは非常に重要と考えられている。甲状腺機能異常を疑う症状としては、甲状腺機能亢進症（主としてバセドウ病）であれば頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加、神経過敏、息切れ、易疲労感などが、甲状腺機能低下症であれば無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、記憶力低下、便秘、嘔声などが挙げられる¹⁾。これらの症状のいくつかは妊婦でも認められるものであるが、びまん性の甲状腺腫がみられたり症状がいくつかそろっている場合は、甲状腺機能異常を疑って検査を勧める必要がある。びまん性腫大は甲状腺機能異常の主な原因疾患であるバセドウ病や橋本病（慢性甲状腺炎）の大半にみられる所見である。一方、局所的・部分的な腫大（結節性甲状腺腫）の場合は、ごくまれに甲状腺機能亢進を伴うことはあっても、ふつう甲状腺機能低下症の原因にはならない。しかし妊娠中の単発性甲状腺結節のうち悪性は40%にも及ぶとの報告もある²⁾³⁾ので専門医による診断が必要と考えられる。

甲状腺機能異常を診断するためにまず行うべき検査としては血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 測定が推奨されている⁴⁾⁵⁾。また甲状腺ホルモンの多寡については、妊娠中は甲状腺ホルモンと結合するサイロキシン結合蛋白が増加するため、この蛋白の影響を受けない血中遊離サイロキシン (Free T4 ; FT4) および遊離トリヨードサイロニン (Free T3 ; FT3) の測定により評価するのが一般的である。ただしこれらは、妊娠中期以降になると生理的な下降があることを念頭に置く必要がある。TSH 低値で FT3, FT4 が高値なら (原発性) 甲状腺機能亢進症を、逆に TSH 高値で FT3, FT4 が低値なら (原発性) 甲状腺機能低下症と考えられる。

母体の甲状腺機能低下は潜在性 (TSH 高値かつ FT4 正常) であっても児の知能低下と関連するとの報告⁶⁾以来、全妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングをすべきか否かについて議論されている⁷⁾。妊娠 12 週末満の胎児脳発育には母体からの FT4 が欠かせないと考えられているからである⁷⁾。米国関連学会のコンセンサスグループは、十分なエビデンスがないため全妊婦を対象とした検査の施行を推奨することも否定することもできない、との結論を出している⁸⁾。ACOG のガイドラインでは症状や既往歴を有する妊婦に限って甲状腺機能スクリーニングを行うことを勧めている⁵⁾。2007 年 8 月に発表された北米内分泌学会のガイドラインでも同様の見解である⁹⁾。そこで、本ガイドラインでも妊婦全例を対象としたスクリーニング検査は必要ないとの立場をとることとした。妊娠初期には、ことに妊娠悪阻の患者では、ヒト絨毛性ゴナドトロピンの TSH 受容体刺激作用に由来する一過性の甲状腺機能亢進所見を呈することがあるが、多くは軽度で短期間に終わり、治療を必要としないことが多い。ACOG のガイドラインでも、明らかな甲状腺機能亢進症状を示さない限り妊娠悪阻の患者に対してルーチンで甲状腺機能検査を行うことは勧められない、としている⁵⁾。同ガイドラインでは、妊婦の甲状腺機能亢進症や機能

低下症の管理を行う際は、定期的な甲状腺機能検査は必須であるとも述べている⁵⁾。

各甲状腺疾患の診断には日本甲状腺学会の診断ガイドラインが有用である¹⁾。また甲状腺機能異常の診断が困難である場合や、甲状腺機能異常と診断して薬剤治療を開始したが症状の軽快や検査値の改善が不十分な場合、薬剤の副作用が出現した場合などは、積極的に甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師に紹介あるいは相談して診療にあたるのが重要であると考えられる。産婦人科医が日常遭遇する機会の多いバセドウ病に関して、日本甲状腺学会のガイドラインでは、「妊婦、授乳婦、および妊娠希望のバセドウ病患者の治療は、多数の因子を考慮して対処しなければならない。したがって、これに精通した甲状腺専門医（甲状腺に関し豊富な専門的知識と経験のある医師）に紹介または相談することが勧められる」と述べている¹⁰⁾。

甲状腺機能亢進症の管理

未治療の甲状腺機能亢進症では、流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、心不全などの発症リスクが高まるとされ¹¹⁾、甲状腺機能のコントロールが不可欠と考えられる。妊婦の治療においては、抗甲状腺薬の使用が主体である。放射線ヨードは胎児へ移行し胎児甲状腺に影響を与えるため禁忌とされている¹²⁾。手術療法（甲状腺亜全摘術）は、抗甲状腺薬が無効か、重篤な副作用（無顆粒球症や肝機能障害など）のため抗甲状腺薬が継続使用できない症例などに限定されて用いられることが多い。またβブロッカー（プロプラノロールなど）は、抗甲状腺薬が甲状腺ホルモンレベルを低下させるまで、頻脈などを緩和する目的で用いられることがある。

抗甲状腺薬としてはチアマゾール（別名 methimazole；MMI）とプロピルチオウラシル（PTU）があるが、妊娠中にどちらを用いるべきかについて議論がなされている。2002年のACOGのガイドラインでは、両剤のいずれも妊婦の甲状腺機能亢進症の治療に使用可能との立場をとっている⁵⁾。また妊娠中のMMI治療例とPTU治療例の新生児奇形の頻度に関しては3%程度で同等であったとする後方視的研究がある¹³⁾。MMIについては、服用者から出生した児に一般的な奇形がみられる頻度は非服用者と有意な差はみられないと報告されているが、妊娠初期（特に妊娠8週まで）のMMI使用で新生児に頭皮皮膚欠損、臍帯ヘルニア、臍腸管遺残、気管食道瘻、食道閉鎖症、後鼻孔閉鎖症等の稀な奇形があらわれたとの報告があるなどの理由で、日本甲状腺学会のガイドラインでは、妊娠を計画している患者にはMMIよりPTUを選択とする方が無難である、と述べている。ただし、MMI内服中に妊娠が判明し、既に妊娠8週以降の場合には必ずしもPTUに変更する必要はないとも述べている¹⁰⁾。北米内分泌学会のガイドラインでも、特に器官形成期は可能ならPTUを第一選択として用いることを推奨しているが、一方で、PTUが入手できない場合、何らかの理由で内服困難な場合、PTUに副作用を示す場合にはMMIを処方してよい、と述べている⁹⁾。

母体への抗甲状腺薬の不適切な投与は胎児甲状腺機能を抑制し、その結果新生児に機能低下症や甲状腺腫がみられることがあるが、ふつう一過性で治療を要することは少ない⁵⁾。しかし胎児への影響を最小限度に留めるため、妊娠中の甲状腺機能亢進症の治療目標は、一般のFT4の基準値の正常上限～軽度亢進程度に維持することが薦められている⁵⁾¹⁰⁾¹⁴⁾。バセドウ病は妊娠後期に軽快して出産後に増悪することが多い¹⁵⁾。したがって抗甲状腺薬の投与量の調節のためには頻回の甲状腺機能評価が必要となる。日本甲状腺学会のガイドラインでは、MMI、PTUの両剤の妊婦への投与に関して、「妊婦への投与は妊娠前半は通常成人と同様に行い、妊娠後半はFT4が通常基準値上限付近となるよう2～4週間ごとに検査し、投与量を増減する」と述べており¹⁶⁾、本邦の薬剤添付文書の記載とは異なるので注意を要する。例えばPTUの添付文書（2007年10月改訂）には、「正常妊娠時の甲状腺機能検査値を低下しないよう、2週間ごとに検査し、必要最低限量を投与する」とある。

また一方で、バセドウ病による甲状腺機能亢進症を無治療でいた場合のほか、手術療法やアイソトロー

ブ治療で寛解している場合も、甲状腺刺激活性を有する抗 TSH 受容体抗体 (TRAb) が胎盤を通過して胎児に移行し、甲状腺機能亢進症を惹起することがある。抗甲状腺薬治療を受けている妊婦では、分娩によって母体からの抗甲状腺薬の供給が途絶えるために、新生児が甲状腺機能亢進症に罹患することがあり、その頻度はバセドウ病の妊婦の 1~5% である¹⁷⁾。一般的にこの抗体が母体で高値であるほど新生児・胎児甲状腺機能亢進症の可能性が高くなることが知られているので、妊娠後期の TRAb (TSH 結合阻害抗体 [TBI] と刺激抗体 [TSA]) の測定は、新生児・胎児甲状腺機能亢進症の発症予測にある程度有用と考えられる。したがって新生児担当医に対しては、母体のバセドウ病治療の内容と甲状腺機能の状態と共に、これらの抗体価に関する情報提供を行うことが重要である。胎児の甲状腺機能亢進は頻脈、甲状腺腫、発育遅延をきたし得る。抗甲状腺薬で母体が管理されていれば胎児の甲状腺機能亢進は免れるものと考えられるが、ACOG のガイドラインでは、バセドウ病妊婦の管理においては、定期的に胎児心拍数の評価や胎児発育計測を行うべきだ、と述べている⁵⁾。但し、同ガイドラインでは正常胎児心拍数で胎児発育が順調であれば胎児甲状腺腫のルーチンスクリーニング検査は必要ないとも述べている⁵⁾。

MMI や PTU を服用中の産婦の授乳については、本邦の薬剤添付文書には、PTU では母乳中への移行は血清の 1/10 と考えられるとされ大量投与でない限り授乳を避けるべきとの記載はないが、MMI の母乳中への移行は血清とほぼ同等と考えられるので授乳を避けさせることが望ましい、と記載されている。しかし日本甲状腺学会のガイドラインでは、300mg/日以下の PTU、10mg/日以下の MMI であれば、授乳を行っても乳児の甲状腺機能に影響はなくすべて母乳で哺育しても安全であるとの見解を述べている¹⁰⁾。

抗甲状腺薬の稀 (発生頻度は 0.1~0.4%) ではあるが重篤な副作用に無顆粒球症がある⁵⁾。3 カ月以内の発症が圧倒的に多い。発症すれば通常扁桃炎による発熱と咽頭痛をきたすので、抗甲状腺薬を処方中の患者でこのような症状があれば、末梢血白血球分画を検査し、無顆粒球症が認められれば投薬は中止する。

甲状腺機能低下症の管理

甲状腺機能低下症は無排卵の原因となり、初期流産率を上昇させると考えられるため、顕性の甲状腺機能低下症が妊娠中期以降継続している妊娠に合併していることは少ない。しかし妊娠に合併すると、妊娠高血圧症候群、胎盤早期剥離、早産、低出生体重、児の精神発達遅延、分娩後出血などのリスクが増加する¹⁷⁾。また甲状腺ホルモンは妊娠初期から需要が増加するが、正常妊婦と異なり甲状腺機能低下症の患者ではそれに応じた甲状腺ホルモン分泌がない。したがって、一般的に妊娠中は非妊娠時に比べより多くの甲状腺ホルモンを補充する必要がある。治療の最終目標は血中 TSH レベルの正常化である。まず FT4 濃度が変化し TSH 濃度の変化はこれより遅れるので、T4 補充開始約 2 週間後には FT4 を測定し、なお低値であれば T4 補充量を増量、通常の基準値となったらその後は TSH の正常化を目標とするのも一法である。ACOG のガイドラインでは、T4 補充後 TSH レベルが変化するのに約 4 週間かかるとされるので、4 週ごとに TSH レベルを測定し T4 の投与量を調節することが勧められている⁵⁾。米国臨床内分泌学者協会 (AACE) では、投与量と症状が安定している妊婦でも TSH レベルの測定を妊娠初期・中期・後期の各三半期で行うようにとの指針を出している¹⁸⁾。

文 献

- 1) 日本甲状腺学会 甲状腺疾患診断ガイドライン作成ワーキンググループ：甲状腺疾患診断ガイドライン (第 7 次案)。 <http://thyroid.umin.ac.jp/flame.html> (Guideline)

- 2) McClellan DR, Francis GL: Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 27—48 (III)
- 3) Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553—559 (III)
- 4) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al.: American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573—1575 (Guideline)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387—396 (Guideline)
- 6) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549—555 (II)
- 7) Spong CY: Subclinical hypothyroidism: should all pregnant women be screened? *Obstet Gynecol* 2005; 105: 235—236 (III)
- 8) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228—238 (III)
- 9) Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1—47 (Guideline)
- 10) 日本甲状腺学会：特殊なバセドウ病患者 1. 妊婦・授乳婦. 日本甲状腺学会, 編. バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006, 東京：南江堂, 2006；117—126 (Guideline)
- 11) Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al.: Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63—70 (II)
- 12) Stoffer SS, Hamburger JI: Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17: 146—149 (III)
- 13) Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al.: A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 90—95 (II)
- 14) Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al.: Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986; 315: 24—28 (II)
- 15) Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S, et al.: Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 467—471 (II)
- 16) 日本甲状腺学会：抗甲状腺薬の添付文書の問題点. 日本甲状腺学会, 編. バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006, 東京：南江堂, 2006；135—144 (Guideline)
- 17) Ross DS: Overview of thyroid disease in pregnancy. *UpToDate* 2006; version 14.3 (Review)
- 18) American Association of Clinical Endocrinologists: AACE clinical practice guidelines for evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Florida: AACE, Jacksonville, 1996 (Guideline)

CQ007 「胎動回数減少」を主訴に受診した妊婦に対しては？

Answer

1. 胎動回数と胎児健康の関係について問われた場合「関連があるとする研究報告もある」と答える。(C)
2. 「胎動回数減少」を主訴に受診した妊婦に対しては胎児 well-being を評価する。(B)

▷解説

胎動減少は胎児機能不全の一徴候である可能性があり、胎動減少・消失が胎児死亡に先立つ事例が相当数報告されている。初期の研究によれば、胎児奇形のない単胎妊婦 120 人のうち胎動感正常は 108 人で、このうち未熟性により 1 名が死亡し 107 人は健常であったのに対して、胎動感減少・消失は 12 人で、うち 4 人が死亡し他の 5 人も緊急帝王切開になった¹⁾。ローリスク症例を対象にした研究で、胎動減少のみを主訴に来院した妊婦 292 人のうち、1.7% は来院時に児は死亡しており、4.4% は急速遂娩を要し、5.8% では non-reassuring FHR でフォローが必要とされた²⁾。ハイリスク妊婦 264 人を対象にした研究でも胎動減少・消失群では児死亡・罹病率が有意に高値だった(46% vs. 1.3%)³⁾。しかし、妊婦に胎動回数をカウントさせ胎動減少時に来院させる方策が周産期死亡を実際に減少させるか否かについてはまだ結論が出ていない。胎動数カウントを導入する前・後の児 outcome 比較研究では、カウント導入前には児死亡が 8.7/1,000 であったものが導入後には 2.1/1,000 にまで減少し、胎動数カウントには周産期死亡率減少効果ありと結論された⁴⁾。一方、胎動自覚カウントは児死亡率低下には貢献しない、とのデータもある⁵⁾。68,000 人以上の妊婦が 2 群に分けられ、一方は「formal」な胎動カウントを指示され、他方は「informal」に胎動について尋ねられるだけだった。周産期死亡率は両群では差がなかった⁵⁾。胎動数減少を主訴に受診した症例の多くは受診時に既に児は死亡していた⁵⁾。以上、胎動減少・消失が胎児死亡に先行する症例は存在するが、胎動カウントが周産期死亡を減少させるとの明確なエビデンスはないので Answer 1 のように記載した。

胎動数カウントには 2 法がある。ある一定時間内に感じられた胎動数を記載させる方法¹⁾³⁾と 10 回の胎動を感じるのに要した時間を記録させる方法(10 回胎動カウント法: count to ten)^{4)~6)}とである。後者は妊婦への時間的負担が少ない。胎動 10 回カウントに要する平均時間は妊娠末期で 20.9±18.1 分(mean±SD)⁴⁾と報告されている。最近の日本人妊婦を対象にした研究では、「1 日のうちで胎動が最も激しい時間帯に測定した場合」の 10 回カウント必要時間は妊娠末期で平均 14.8 分であり、その 90 パーセンタイル値は約 35 分であった⁶⁾。死亡の前兆ではなくて児の quiet phase が胎動数減少と認識されてしまう可能性もあり、胎動 10 回カウント何分以上での申告を指導すべきかについてのコンセンサスはない。「胎動が急に弱くなった場合」には申告するように、と母親学級などで妊婦に指示しておくのも一法かもしれない。

胎動減少・消失が胎児死亡に先立つ事例が相当数報告されていることから、胎動減少・消失感を主訴に受診した妊婦には胎児 well-being 評価が勧められる。評価法に関しては、NST、血流計測、羊水量計測、biophysical profile score(BPP)、CST などが考えられるが⁷⁾、どの評価方法が優れているかについての RCT はない。児 well-being 評価で異常がないが胎動減少感が続く場合に、入院監視すべきかどうかについてはコンセンサスが得られていない。CST 後に分娩誘発を考慮するとの指針もあるが⁷⁾、この方策が良いかどうかの検証はなされていない。

文 献

- 1) Pearson JF, Weaver JB: Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. *Brit Med J* 1976; 1: 1305—1307 (II)
- 2) Whitty JE, Garfinkel DA, Divon MY: Maternal perception of decreased fetal movement as an indication for antepartum testing in a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1084—1088 (II)
- 3) Leader LR, Baillie P, Schalkwyk DJV: Fetal movements and fetal outcome: A prospective study. *Obstet Gynecol* 1980; 57: 431—436 (II)
- 4) Moore TR, Piacquadio K: A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1075—1080 (II)
- 5) Grant A, Elbourne D, Valentin L, et al.: Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons. *Lancet* 1989; 8659: 345—349 (I)
- 6) Kuwata T, Matsubara S, Ohkusa T, et al.: Establishing a reference value for the frequency of fetal movements using modified "count to 10" method. *J Obstet Gynecol Res*(in press) (II)
- 7) Olesen AG, Svare JA: Decreased fetal movements: background, assessment, and clinical management. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 818—826 (Review)

CQ101 妊婦・授乳婦への予防接種は可能か？

Answer

1. 妊婦への生ワクチン接種は原則として禁忌である。(A)
2. 妊婦への不活化ワクチン接種は可能である(有益性投与)。(B)
3. 授乳婦への生ワクチン接種, 不活化ワクチン接種はいずれも可能である(有益性投与)。(B)

▶ 解説

現在本邦で接種可能なワクチンは以下の通りである¹⁾。

定期接種	生ワクチン BCG (結核ワクチン) ポリオ 麻疹風疹混合 (MR) 麻疹 (はしか) 風疹 不活化ワクチン DPT/DT * 日本脳炎 インフルエンザ (65 歳以上, 一部, 60 ~ 64 歳の対象者)
任意接種	生ワクチン 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 水痘 黄熱 不活化ワクチン B 型肝炎 インフルエンザ 破傷風トキソイド シフテリアトキソイド A 型肝炎 狂犬病 コレラ 肺炎球菌 ワイル病秋やみ

* DPT (3 種混合: シフテリア・百日せき・破傷風混合) / DT (2 種混合: シフテリア・破傷風混合)

ワクチン接種は有効性とその危険性を上回ると判断された場合に行われるが、周産期においては母体のみならず胎児または新生児への影響を考えなくてはならない。

通常妊婦への生ワクチンの接種はワクチンウイルスが胎児へ移行する理論上の危険性があるために禁忌である。もし、妊婦に対して不注意に生ワクチンが接種された場合、または生ワクチン接種後 4 週間以内(風疹ワクチンの場合は接種後 2 カ月以内)に妊娠した場合、胎児への影響について説明を求められるが、多くの場合、妊娠中断の適応にはならない²⁾³⁾。風疹ワクチンについては CQ605, 水痘ワクチンについては CQ611 にそれぞれ解説がある。黄熱病ワクチン(生ワクチン)については妊婦への安全性は確立していないが、黄熱病流行地域への旅行が避けられず、感染の危険性がある場合には接種すべき

であるとしている²⁾.

また、ポリオワクチンの接種者からポリオワクチンの接種を受けていない者等のポリオの抗体を保有していない者に、きわめてまれに二次感染を起こすことがある⁴⁾.

不活化ワクチンはその有益性が危険性を上回ると判断された場合には接種が可能である^{2)~4)}. インフルエンザワクチンについては CQ102 に解説がある.

また授乳婦に生ワクチンまたは不活化ワクチンを与えても、母乳の安全性に影響を与えない。母乳はワクチン接種に悪影響を与えず、禁忌にはならない²⁾。ただし、風疹ワクチンは母乳に分泌されることが確認されており、児に対して無症候性感染を起こす。しかし、臨床的に問題となることはなく、むしろ風疹抗体価(HI) $\leq 16\times$ 以下妊婦では産褥期でのワクチン投与が勧められる(CQ605：風疹の項参照)。

文 献

- 1) 国立感染症研究所 感染症情報センター：予防接種 (Guideline) <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/vaccine-j.html>
 - 2) Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55: 32—33 (Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm>
 - 3) ACOG Committee Opinion (No.282): Immunization during pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 101: 207—212 (Guideline)
 - 4) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン 2006年3月改訂版 (Guideline) <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/2006vagi/index.html>
-

CQ102 妊婦・授乳婦へのインフルエンザワクチン，抗インフルエンザウイルス薬投与は？

Answer

1. インフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じて極めて低いと説明し，ワクチン接種を希望する妊婦には接種してよい. (B)
2. 妊婦・授乳婦への抗インフルエンザウイルス薬投与は安全性が確認されていないので，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にだけ投与する. (C)

▷解説

インフルエンザは主に冬期に流行するインフルエンザウイルスによる感染症で，急激な 38 度以上の発熱・頭痛・関節痛・筋肉痛などの症状を認める．その症状には特徴的な臨床症状や所見はなく，確定診断にはウイルス学的検査が必要である．最近では迅速診断キットによるウイルス抗原の検出が普及している．インフルエンザに罹患した大多数は特に治療を行わなくても 1～2 週間で自然治癒するが，乳幼児・高齢者・基礎疾患がある場合には，気管支炎・肺炎などを併発し，死に至ることもある．妊婦も心肺機能や免疫機能に変化を起こすため，インフルエンザに罹患すると重篤な合併症を起こしやすいとされている．妊婦がインフルエンザ流行中に心肺機能が悪化し入院する相対的リスクは産後と比較して妊娠 14～20 週で 1.4 倍，妊娠 27～31 週で 2.6 倍，妊娠 37～42 週で 4.7 倍であり，妊娠週数とともに増加するとの報告もある¹⁾．2003 年まで CDC はインフルエンザ流行期間に妊娠 14 週以降となる医学的合併症のない妊婦（医学的合併症のある妊婦には妊娠全期間）にインフルエンザワクチン接種を勧めていた²⁾．だが現在使用されているインフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり，理論的に妊婦，胎児に対して問題はなく，約 2,000 例のインフルエンザワクチン接種後妊婦において児に異常を認めていない³⁾．そこで 2004 年の CDC ガイドラインではインフルエンザ流行期間に妊娠予定(妊娠期間に関係なく)の女性へのインフルエンザワクチン接種を推奨した⁴⁾．ACOG も CDC の勧告を支持している⁵⁾．一方，本邦の国立感染症研究所のガイドラインでは，妊婦または妊娠している可能性の高い女性に対するインフルエンザワクチン接種に関する国内での調査成績がまだ十分に集積されていないので，現段階ではワクチン接種によって得られる利益が，不明の危険性を上回るという認識が得られた場合にワクチンを接種するとしており，またインフルエンザワクチン接種とは関係なく，一般的に妊娠初期は自然流産が起こりやすい時期であり，この時期の予防接種は避けた方がよいとしている．ただしこれまでのところ，妊婦にワクチンを接種した場合に生ずる特別な副反応の報告はなく，また妊娠初期にインフルエンザワクチンを接種しても胎児に異常の出る確率が高くなったとするデータもないと報告している⁶⁾．このように妊娠初期の接種は避けたほうがよいという慎重な意見もあるが，流産・奇形児の危険が高くなるという研究報告はないため，妊娠全期間においてワクチン接種希望の妊婦には接種可能とした．

インフルエンザワクチン接種後，効果出現には約 2～3 週間を要し，その後約 3～4 カ月間の防御免疫能を有するため，ワクチン接種時期は流行シーズンが始まる 10～11 月を理想とする．また授乳婦にインフルエンザワクチンを投与しても乳児への悪影響はないため，インフルエンザワクチン接種禁忌ではない．

妊婦が妊娠初期にインフルエンザに罹患した場合，神経管閉鎖障害や心奇形などの出生児の先天奇形が増えるという報告がある一方，先天奇形と関連がないという報告もある．さらにこれらの奇形はイン

フルエンザウイルスの直接的な催奇形性ではなく、妊婦の高熱によるものであり、適切な治療（解熱剤の投与など）により奇形のリスクは上昇しないとの報告もある⁷⁾。

現在本邦では抗インフルエンザウイルス薬としてザナミビル（リレンザ[®]）およびリン酸オセルタミビル（タミフル[®]）が使用できる。抗インフルエンザウイルス薬を適切な時期（発症から48時間以内）から服用開始することにより、発熱期間は1～2日間短縮され、ウイルス排出量も減少する。これらの薬剤は動物実験では胎盤通過性と乳汁への移行が確認され、また大量投与では胎仔に骨格異常をきたすことも報告されている。しかしながら、妊婦における抗インフルエンザウイルス薬の安全性および有益性に関する臨床研究は行われておらず、CDCとACOGでは治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合の投与（有益性投与）を勧めている⁴⁾⁵⁾。ただし、2007年のCDCガイドラインでは抗インフルエンザウイルス薬を投与された妊婦および出生した児に有害事象の報告はないとの記載が追加された⁶⁾。また、抗インフルエンザウイルス薬のヒトでの乳中分泌に関する報告はないが、薬剤添付文書には授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせるとの記載もあるが、一方で抗インフルエンザウイルス薬投与と授乳は多分両立するとの記載のある教科書もある⁹⁾。いずれにしても授乳婦に抗インフルエンザウイルス薬を投与する場合には薬剤の児への潜在的リスクと母乳栄養継続による利益（母親が産生し始めた母乳中抗体の児への移行等）を十分考慮したうえで判断されるべきと考えられている。

なお、10歳以上の未成年のインフルエンザ患者においてタミフル[®]服用後の異常行動が報告されており、平成19年3月よりこの年代の患者に対する本剤の使用は原則禁止とされた。

文 献

- 1) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al.: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1094—1102 (II)
 - 2) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2003; 52 (RR08): 1—36 (Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5208a1.htm>
 - 3) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al.: Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epidemiol* 1973; 2: 229—235 (II)
 - 4) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53 (RR06): 1—44 (Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5306a1.htm>
 - 5) ACOG Committee Opinion (No.305): Influenza Vaccination and Treatment During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1125—1126 (Guideline)
 - 6) 国立感染症研究所感染症情報センター：インフルエンザ Q&A (Guideline) <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/index.html>
 - 7) Acs N, Banhidy F, Puho E, et al.: Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 989—996 (II)
 - 8) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56 (RR06): 1—54 (Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5606a1.htm>
 - 9) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005 (Textbook)
-

CQ103 妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は？

Answer

1. 被曝時期と胎児被曝線量の確認が重要であり、被曝時期は、最終月経のみでなく、超音波計測値や妊娠反応陽性時期などから慎重に決定し、説明する。(A)
2. 受精後 10 日までの被曝では奇形発生率の上昇はないと説明する。(B)
3. 受精後 11 日～妊娠 10 週での胎児被曝は奇形を発生する可能性があるが、50 mGy 未満では奇形発生率を増加させないと説明する。(B)
4. 妊娠 10～27 週では中枢神経障害を起こす可能性があるが、100mGy 未満では影響しないと説明する。(B)
5. 10mGy の放射線被曝は、小児癌の発症頻度をわずかに上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは低いと説明する。(B)

▷ 解説

胎児に対する放射線の影響は、被曝時期と被曝線量に依存している。被曝時期は、最終月経のみでなく、超音波計測値や妊娠反応陽性時期などから慎重に決定する必要がある。表 1 に ICRP 84 に掲載されている検査別の胎児被曝線量を示すが¹⁾、機種等により、同じ検査であっても被曝線量が異なる場合があるので、それらを勘案して同一検査における平均被曝線量ならびに最大被曝線量が示されている。したがって、カウンセリングの際には最大被曝線量を基に行う必要がある。しかし、表 1¹⁾に示すように、実際問題としては、診断用放射線は、通常、50mGy 以下の線量であり、誤って放射線治療を受けた場合や原発事故など特殊な場合を除き、胎児への影響は小さいと考えられる。

妊娠中の放射線被曝では、1) 催奇形性と中枢神経障害、2) 発癌性、3) 遺伝的影響、が問題となる²⁾。順に解説する。

1) 催奇形性と中枢神経障害：ともに放射線による細胞死効果によって起こる。

・催奇形性：大量の放射線は受精卵を死亡させ流産を起こす可能性があるが、流産せずに生き残った胎芽は完全に修復されて奇形（形態異常）を残すことはない。これが“all or none”の法則である。この法則があてはまる時期については、受精後 10 日目までと³⁾、受精後 13 日目まで^{4)~6)}の説がある。本ガイドラインでは安全を見込んで「受精後 10 日」を採用した。受精後 10～13 日の間での被曝妊婦からの相談も多いが、診断目的での放射線被曝線量は、以下に述べる閾値（しきい線量）よりも相当小さいので、この時期の被曝による奇形が問題になるケースは少ない。受精後 14 日を過ぎた妊娠 4～10 週になると、器官形成期であり、奇形が発生する可能性のある時期である。この時期に 100mGy (閾値) 以上の被曝を受けた場合、奇形発生率は上昇するとの報告があるが⁴⁾、100～500mGy の被曝でも奇形発生率は増加しないとする報告もある⁶⁾⁷⁾。ICRP 84 には、妊娠のどの時期であっても「100mGy 未満の胎児線量は、妊娠中絶の理由と考えるべきではない」としている¹⁾。さらに高線量の被曝 (>1Gy) では胎児発育不全・小頭症・精神発育遅滞発生が報告されている⁸⁾。本ガイドラインでは、安全を見込み、また ACOG の推奨とも適合させて、「50mGy 未満は安全」との記載にした⁹⁾。なお、「器官形成期」については、放射線被曝の場合には妊娠 10 週まで、薬物曝露については妊娠 7 週末までが採用されることが多い。そのため CQ104「妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら」の Answer・解説中の「器官形成期」とは多少記述が異なっている。

(表 1) 検査別の胎児被曝線量 (英国でのデータ¹⁾)

検査方法	平均被曝線量 (mGy)	最大被曝線量 (mGy)
単純撮影		
頭部	0.01 以下	0.01 以下
胸部	0.01 以下	0.01 以下
腹部	1.4	4.2
腰椎	1.7	10
骨盤部	1.1	4
排泄性尿路造影	1.7	10
消化管造影		
上部消化管	1.1	5.8
下部消化管	6.8	24
CT 検査		
頭部	0.005 以下	0.005 以下
胸部	0.06	0.96
腹部	8.0	49
腰椎	2.4	8.6
骨盤部	25	79

・中枢神経障害：妊娠 10～17 週の胎児中枢神経系は、細胞分裂が旺盛で、放射線被曝の影響を受けやすく、被曝は精神発育遅滞の頻度を増加させる可能性がある。この時期を過ぎた妊娠 18～27 週では中枢神経系の放射線への感受性は低下するが影響は多少残る。妊娠 10 週未満および妊娠 28 週以降の被曝は、中枢神経系に悪影響を与えない³⁾¹⁰⁾¹¹⁾。重症精神発育遅滞は、500mGy 以上の被曝で起こるとされ¹²⁾、その程度は、線量依存性であり、1Gy で 40% に、1.5Gy で 60% に重症精神発育遅滞が起こる³⁾。100mGy 以上の被曝で小頭症が増加したとの報告もある¹³⁾。放射線被曝は IQ 低下に關与するとされ、妊娠 10～17 週での 1Gy の被曝は IQ を 25～29 point 低下させるとの報告がある¹⁴⁾。IQ 低下に閾値が存在するかについての結論はでていないが、閾値は 100mGy 程度とされている⁴⁾。実際、100mGy 以下の低い線量では、被曝が妊娠のいずれの時期であっても、IQ 低下は確認されていない¹⁾。

通常の放射線診断で起こる被曝線量は 50mGy 以下である(表 1)。妊娠 2～24 週に 10～117mGy の被曝を受けた妊婦の前方視的検討でも、奇形や子宮内胎児死亡の発症は、一般頻度と同等であったと報告されている¹⁵⁾。米国放射線防御委員会のレポート (NCRP Report No. 54) では、50mGy 以下の被曝による胎児奇形のリスクは無視できる範囲であるが、150mGy 以上では実際に増加するとしている¹⁶⁾。また、ACOG のガイドラインでも、50mGy 以下の被曝は胎児奇形や胎児死亡などの有害事象を引き起こさないとしている⁹⁾。

2) 発癌性：胎児が放射線被曝を受けた場合、小児癌の発生頻度はわずかに上昇する⁹⁾。器官形成期から分娩時までいずれの時期の被曝であっても発癌効果は認められる。このうち妊娠後半期の被曝が最も発癌リスクは高く¹⁷⁾、小児期被曝とほぼ同等である⁴⁾。成人に比べて小児の放射線による発癌感受性は高いので、妊娠後半期での胎内被曝は成人が被曝した場合よりも発癌リスクは高い。しかし、実際に問題となる小児白血病を含めた小児癌発症リスクは、個人レベルではほとんど問題にならない。具体的には、10mGy の胎児被曝は、相対リスクを 1.4 に上昇させ、癌の自然発生リスクを 40% 高めることになる。これは小児癌の自然発生頻度 0.2～0.3% を、0.3～0.4% に上昇させる程度である¹⁾。計算によると被曝なしの胎児が 20 歳までに癌にならない確率は 99.7% であるが、10mGy、100mGy の胎内被曝により、それぞれ 99.6%、99.1% となり、その個人が癌になる確率はごくわずかな上昇にとどまる。このように胎内被曝は小児癌の発生頻度を上昇させるが、個人レベルでの発癌リスクは極めて低いと考

えられる¹⁾。放射線被曝による小児癌の発症を危惧する妊婦に対しては、上記の「癌にならない確率」を例示するのも一法かもしれない。もっとも社会全体では被曝により発癌率が上昇するのは事実であり、不要な妊婦被曝を抑制する努力は必要である。

3) 遺伝的な影響：放射線が生殖細胞のDNAを損傷し、生殖細胞に遺伝子変異が起こり、その影響が次世代に及ぶ可能性がある。DNA損傷リスクは、線量が増えると高まるが、損傷が起こる線量閾値は確認されていない。放射線被曝により自然発生する単一遺伝子病の頻度が2倍になるには、動物実験で0.5～2.5Gy必要との報告がある¹⁸⁾。また、1万人が10mGyを被曝した場合に、10～40個の新しい遺伝子変異が起こるという報告もあるが¹⁹⁾、放射線被曝によるヒト遺伝子変異が不都合を起こした事例は確認されていない。

文 献

- 1) Pregnancy and medical radiation. Publication 84, Ann ICRP 2000; 30 (Committee report)
 - 2) Brent RL: The effect of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. *Semin Oncol* 1989; 16: 347—368 (III)
 - 3) Hall EJ: Scientific view of low-level radiation risks. *Radiographics* 1991; 11: 509—518 (III)
 - 4) Streffer C, Shore R, Konermann G, et al.: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2003; 33: 5—206 (Committee report)
 - 5) Jankowski C: Radiation and pregnancy. Putting the risks in proportion. *Am J Nurs* 1986; 86: 260—265 (III)
 - 6) De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, et al.: Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. *Reprod Toxicol* 2005; 20: 323—329 (III)
 - 7) Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. *Teratology* 1999; 59: 182—204 (III)
 - 8) Dekaban AS: Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. I. *J Nucl Med* 1968; 9: 471—477 (III)
 - 9) ACOG Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 647—651 (Committee report)
 - 10) Schull WJ: Brain damage among individuals exposed prenatally to ionizing radiation: a 1993 review. *Stem Cells* 1997; 15: 129—133 (III)
 - 11) Yamazaki J, Schull W: Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb. Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989. *JAMA* 1990; 264: 605—609 (II)
 - 12) Miller RW: Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. *Teratology* 1999; 59: 234—235 (III)
 - 13) Blot W, Miller R: Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. *Radiology* 1973; 106: 617—619 (II)
-

- 14) Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H: A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Brain damage among the prenatally exposed. *J Radiat Res (Tokyo)* 1991; 32: 249—264 (II)
 - 15) Osei EK, Faulkner K: Fetal doses from radiological examinations. *Br J Radiol* 1999; 72: 773—780 (II)
 - 16) Medical radiation exposure of pregnant and potentially pregnant women. Report No. 54., Vol. Washington: NCRP, 1977 (Committee report)
 - 17) Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997; 70: 130—139 (III)
 - 18) Russell WL: Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1965; 54: 1552—1557 (III)
 - 19) Committee on biological effects of ionizing radiation Borer, Commission on life science, National research council. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academy Press, 1990 (Committee report)
-

CQ104 妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら？

Answer

1. 服用時期が重要である。最終月経だけでなく、超音波計測値や妊娠反応陽性時期などから服用した妊娠時期を慎重に同定する。(A)
2. 個々の薬物については表 1,あるいは専門書やインターネットの専門サイトを参照するか、「妊娠と薬情報センター」などに相談する。患者に「妊娠と薬情報センター」の存在を教えるのも良い。(B)

▷ 解説

催奇形性と機能障害（胎児毒）とを考慮する必要がある。コンサルテーションに際して、薬物服用時期同定が重要である。薬物服用時期を、1) 受精前および受精から 2 週間（妊娠 3 週末）まで、2) 妊娠 4 週以降 7 週末まで、3) 8 週以降 12 週まで、4) 12 週以降、の 4 つに分け、以下それぞれの時期における薬物服用の胎児への影響一般論と服用時期別対応法を記載していく。

1) 薬物服用が受精前あるいは受精から 2 週間（妊娠 3 週末）までならば、ごく少数の薬物を除き、胎児奇形出現率は増加しないと説明する。

受精前および受精から 2 週間（妊娠 3 週末）までの薬物服用は奇形を引き起こさない。妊娠 3 週末までに胎芽に与えられたダメージは胎芽死亡（流産）を引き起こす可能性はあるが、死亡しなければダメージは修復され奇形は起こらない¹⁾。thalidomide サリドマイドでは、受精後 20 日目（妊娠 4 週 6 日）以降の服用ではじめて奇形が起こり、それ以前の服用では奇形は起こらなかった²⁾。しかし、このデータが他の薬物にもあてはまるかどうかの証拠はないので、安全を見込んで「3 週末までは安全」と記載した。ただし、ごく一部の薬物は体内に長期間蓄積され、それ以前の服用であっても奇形を引き起こし得る。角化症治療薬の etretinate エトレチナート（ビタミン A 誘導体；チガソン[®]）²⁾、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬 ribavirin リバビリン（レベトール[®]）²⁾などである。

2) 妊娠 4 週以降 7 週末までの服用では、奇形を起こし得る薬物も少数ながら存在するので慎重に対処する。

4 週以降 7 週末までは器官形成期で、胎児は薬物に対して感受性が高く、催奇形性が理論的には問題になり得る時期だが、催奇形性が証明された薬物は比較的少ない。催奇形性が確認されているものとしては warfarin ワルファリン（鼻奇形、骨形成不全）、methotrexate メソトレキセート（種々の奇形）、抗てんかん薬（種々の奇形）などがある²⁾（表 1 参照³⁾）。

3) 8 週以降 12 週までの服用では、大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る薬物がごくわずかある、と説明する。

妊娠 8 週以降は大器官の形成は終わるが、口蓋や性器などの形成はまだ続いており、ダナゾールで女児外性器の男性化が起こるなど、形態異常を起こし得る薬物がごく少数ある²⁾。

4) 12 週以降の薬物服用では奇形は起こさないが胎児機能障害を引き起こす可能性のある薬物がわずかにある、と説明する。

この時期の薬物服用では奇形は起こり得ない。ただし、薬物服用による胎児機能障害・胎児毒を考慮しなければならない。tetracycline テトラサイクリンによる歯の黄色着色、NSAIDs による胎児動脈管収縮・閉鎖と新生児肺高血圧症、アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンギオテンシン II

(表 1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示す証拠が報告されている薬物 (注1)

一般名または薬物群名	代表的な商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
アミノグリコシド系抗結核薬	カナマイシン [®] 注, ストレプトマイシン [®] 注	非可逆的のⅧ脳神経障害, 先天性聴力障害
アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)/アンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)	カプトプリル [®] , レニベース [®] , 他/ ニューロタン [®] , バルサルタン [®] , 他	《中・後期》胎児腎障害・無尿・羊水過少, 肺低形成, 四肢拘縮, 頭蓋変形
エトレチナート	チガソン [®]	催奇形性, 皮下脂肪に蓄積されるため継続治療後は年単位で血中に残存
カルバマゼピン (注 2)	テグレトール [®] , 他	催奇形性
サリドマイド	個人輸入・治験 (多発性骨髄腫)	催奇形性: サリドマイド胎芽病 (上肢・下肢形成不全, 内臓奇形, 他)
シクロホスファミド (注 3)	エンドキサン [®] P 錠	催奇形性: 中枢神経系, 他
ダナゾール	ボンゾール [®] , 他	催奇形性: 女児外性器の男性化
テトラサイクリン系抗生物質	アクロマイシン [®] , レダマイシン [®] , ミノマイシン [®] , 他	《中・後期》歯牙の着色, エナメル質の形成不全
トリメタジオン	ミノ・アレピアチン [®]	催奇形性: 胎児トリメタジオン症候群
バルプロ酸ナトリウム (注 2)	デパケン [®] , セレニカ [®] R, 他	催奇形性: 二分脊椎, 胎児バルプロ酸症候群
非ステロイド性消炎鎮痛薬 (インドメタシン, シクロフェナクナトリウム, 他)	インダシン [®] , ボルタレン [®] , 他	《妊娠後期》動脈管収縮, 胎児循環持続症, 羊水過少, 新生児壊死性腸炎
ビタミン A (大量)	チョコラ [®] A, 他	催奇形性
フェニトイン (注 2)	アレピアチン [®] , ヒダントール [®] , 他	催奇形性: 胎児ヒダントイン症候群
フェノバルビタール (注 2)	フェノバル [®] , 他	催奇形性: 口唇裂・口蓋裂, 他
ミソプロストール	サイトテック [®]	催奇形性, メビウス症候群 子宮収縮・流早産
メソトレキセート	リウマトレックス [®] , 他	催奇形性: メソトレキセート胎芽病
ワルファリン	ワーファリン [®] , 他	催奇形性: ワルファリン胎芽病, 点状軟骨異常栄養症, 中枢神経系の先天異常

(注 1) 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

(注 2) てんかん治療中の妊婦では治療上の必要性が高い場合は投与可。妊婦へ催奇形性に関する情報を提供したうえで、健常児を得る確率が高い (抗てんかん薬全般として 90%程度) ことを説明し励ますことが必要と米国小児科学会薬物委員会より勧告されている。

(注 3) 保険適応外で、膠原病 (難治性の全身性エリテマトーデス, 強皮症に合併する肺線維症, 血管炎症候群, 他) に処方されることがあり注意が必要である。

受容体拮抗薬などによる胎児循環障害などが報告されている²⁾(表 1 参照³⁾). 機能障害・胎児毒は主に妊娠後半期での薬物服用で起こる。

かつて催奇形性が疑われた薬物のうち、その後の研究で催奇形性が否定されたものが相当数あり、逆に、催奇形性なしとされていた薬物で、催奇形性が取り沙汰された事例がある。1 例として、1st trimester にパロキセチンを服用した妊婦から先天性心疾患児が生まれたとの報告があり、製薬会社は米国 FDA の求めにより、パロキセチンの妊娠カテゴリーリスクを C から D へと変更した⁴⁾。なお、FDA カテゴリー C は「動物実験で催奇形性が認められるがヒトでは明らかでない場合、あるいは動物ヒトともに情報がない場合」であり、D は「ヒト胎児リスクありとの報告がある」である。そして、ACOG Committee Opinion では、原疾患治療の必要性なども含めた総合的見地に立ち、患者ごとに individualize (個別化)して、SSRI 投与・非投与を決定すべきだ、とした⁴⁾。また、パロキセチンについては「もしも可能ならば」投与を控えるべきだ」と結論した⁴⁾。しかし、パロキセチンの妊婦への投与はリスクよりべ

ネフィットが高い可能性があり、また休薬するにしてもその減量方法には工夫が必要で、投与・コンサルテーションには総合的判断が重要だとの専門家の意見がある⁵⁾。このように、催奇形性だけでなく妊婦ごとに当該薬物投与のメリット・デメリットを考慮する必要がある。

文献²⁾は各薬物に関する研究報告がほぼ網羅され、3～4年ごとに改訂されており有用である。海外では米国のOTIS (Organization of Teratology Information Specialists)⁶⁾、や欧州のENTIS (European Network of Teratology Information Services)⁷⁾のように催奇形性情報提供のネットワークがあり、その情報はインターネットで得ることができる。他のURL⁸⁾⁹⁾からも妊娠と薬物に関する最新情報が得られる。厚生労働省の事業として国立成育医療センター内に「妊娠と薬情報センター」¹⁰⁾ができ、今後本邦でも独自のデータが集積されるものと期待される。また、相談頻度の高い薬物については「妊娠と薬情報センター」へ妊婦自身が直接電話相談できるようになった。その具体的手順については、国立成育医療センターのホームページ¹⁰⁾からアクセスできる。

文 献

- 1) Clayton-Smith J, Donnai D: Human malformations. In: Rimoin DL, Cannor JM, Pyeritz RE, eds., Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 1996; 383 (Textbook)
 - 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 1—1858 (Textbook)
 - 3) 林 昌洋：妊婦と薬物. 日産婦誌 2006 ; 58 : N77—N85 (II, III)
 - 4) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 108: 1601—1603 (Committee Opinion)
 - 5) Einarson A, Koren G: Counseling pregnant women who are treated with paroxetine. November 2005. (in Motherisk) http://www.motherisk.org/women/updatesDetail.jsp?content_id=735 (III)
 - 6) OTIS. <http://www.otispregnancy.org/>
 - 7) ENTIS. <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK>
 - 8) Motherisk program. <http://www.motherisk.org/>
 - 9) Reprotox. <http://www.reprotox.org/>
 - 10) <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>
-

CQ105 神経管閉鎖障害と葉酸の関係について説明を求められたら？

Answer

1. 以下のように説明する。(B)

- 1) 市販のサプリメント類によって 1 日 0.4mg の葉酸を妊娠前から摂取すると、
児の神経管閉鎖障害発症リスクが低減することが期待できる。
- 2) 神経管閉鎖障害児の妊娠既往がある女性が、医師の管理下に妊娠前より 1 日 4
mg (5mg 1 錠) の葉酸を服用した場合、同胞における発症が低減することが期
待できる。

▷解説

神経管閉鎖障害 (NTDs : Neural Tube Defects) は、先天性の脳や脊柱に発生する癒合不全のことをいい、無脳症、脳瘤、二分脊椎等が含まれる。本邦 2002 年における無脳症の発症頻度(出産 1 万対)は 1.34、二分脊椎は 5.49、脳瘤は 0.9 であり¹⁾、諸外国と比較して NTDs の発症率は低いと考えられている。以前より妊娠初期葉酸不足と NTDs 発症リスクの関連が指摘されていたため、欧州を中心とした 7 カ国による二重盲検無作為割付による前方視的共同研究が行われた。1991 年に発表されたその報告では、NTDs 児妊娠既往女性が、1 日 4mg の葉酸を妊娠前から妊娠 12 週まで服用すると、NTDs 児妊娠の再発リスクが 72% 減少することが確認された²⁾。また Czeizel らは NTDs の初発防止にも、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取が同様に有効であることを示した³⁾。その後、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取が NTDs の再発、発生を予防するのに有効であることが多くの研究で確認された⁴⁾。NTDs の発症は白人に多くみられる等の人種差があるとされているが、中国における研究で、妊娠前からの 1 日 0.4mg 葉酸服用により北部の高率発生地域でも南部の低率発生地域でも発症率の低減がみられたことが報告された⁵⁾。

一連の研究を受けて、米国では 1991 年に米国疾病管理予防センター (CDC : Centers for Disease Control and Prevention) が、NTDs 児出産リスクを低減させるため、NTDs 児出産既往女性に対し 1 日 4mg の葉酸摂取を勧告し⁶⁾、翌年には妊娠可能年齢全女性に対して、1 日 0.4mg の葉酸摂取を勧告した⁷⁾。その後、英国、オランダ、ノルウェー、南アフリカ、カナダ、オーストリアなどで同様の勧告が出された。さらに米国では、シリアルなど一般の穀類加工食品に葉酸を添加することが 1998 年から法律で義務付けられている。NTDs の発症率が比較的低い本邦でも、発症率の低い中国南部における介入的研究⁸⁾を含む研究成果から、葉酸摂取により NTDs の一定のリスク低減が期待できるとして、2000 年に旧厚生省が「当面、食品からの葉酸摂取に加えて、いわゆる栄養補助食品から 1 日 0.4mg の葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨情報提供を行うこと。医師の管理下にある場合を除き、葉酸摂取量は 1 日あたり 1mg を超えるべきでないことを必ずあわせて情報提供する。」との通達を発した⁹⁾。ただし、本邦独自の「葉酸摂取と NTDs 発症リスク低減の関連」についての疫学的根拠はまだ示されていない。

神経管の閉鎖は妊娠 6 週末で完成するので妊娠に気付いてからの葉酸服用では遅すぎ、妊娠 1 カ月以上前からの服用が必要である。紅斑、掻痒等の一部の過敏症を除きサプリメントでの葉酸服用による副作用はほとんどないと考えてよく、妊娠 3 カ月を越えての服用も問題ない。むしろ妊娠中の葉酸の摂取は、早産、胎児発育遅延、常位胎盤早期剝離、妊娠高血圧症候群などの産科合併症のリスクを減少させ

る可能性があることが報告されている⁹⁾。高用量の葉酸摂取はビタミン B₁₂ 欠乏の診断を困難にするので、医師の管理下にある場合を除き、摂取量は 1 日 1mg を超えるべきでない。葉酸サプリメントは現在数多く販売されており、ドラッグストア、通販、コンビニエンスストア等で入手可能であるが、できれば薬局、薬店で薬剤師から説明を受けての購入を勧める。

NTDs 児を出産したことがある女性への NTDs 発症の低減効果は 1 日 4mg の葉酸摂取で示されており²⁾、CDC もこれを採用している⁹⁾が、用量対効果が十分に検討されたわけではない。Wald らは血清葉酸濃度より、1 日 0.4mg の葉酸摂取は、NTDs の発症率を 36% 低下させ、1 日 4mg の摂取では 82%、5mg の摂取では 85% の発症率の低下が予測されるとしている¹⁰⁾。これらから現時点では、NTDs 児を妊娠した既往のあるハイリスク女性に対しては、1 日 4～5mg の葉酸を妊娠前から妊娠 3 カ月まで摂取するように勧めるのが妥当と考えられる。また、4mg の葉酸を、葉酸を含んでいる総合ビタミン剤で摂取しようとする、催奇形性が指摘されているビタミン A などの過剰摂取になることもあり、葉酸単剤での摂取とすることが重要である。旧厚生省も NTDs 児の妊娠歴のある女性については医師の管理下での葉酸摂取が必要であるとしている⁹⁾。本邦では 1 錠 5mg の葉酸錠（フォリアミン[®]）が処方可能である（葉酸欠乏症の予防および治療以外は保険適用なし）。

注意点として、NTDs の発症要因は多因子であり、その発症に葉酸の摂取が寄与した可能性は必ずしも高くないことを説明し、NTDs 児を出産した女性が自責の念を抱かないように配慮すべきである。また葉酸を内服していても同胞間の発症をすべて防げるわけではない。

カルバマゼピンやバルプロ酸などの抗痙攣薬の多くは葉酸拮抗作用があり、NTDs などの奇形発生のリスクを上昇させ、葉酸の服用がこれらのリスクを低減する可能性が示唆されている¹¹⁾。葉酸拮抗作用のある薬剤服用者は、血中葉酸濃度低下による NTDs 発症ハイリスク女性と考えられ、妊娠前から妊娠 3 カ月まで 1 日 4～5mg の葉酸摂取を考慮する対象者と考えられる。しかし薬剤による NTDs の増加が、葉酸摂取で抑えられるという試験結果はまだ示されていない。また、4mg という用量は NTDs 再発予防の研究²⁾に基づき提案されたもので、抗痙攣薬を服用している女性での有効量のエビデンスはない。

文 献

- 1) International Clearinghouse for Birth Defects: Annual Report 2004 (with the data 2002). (<http://www.icbd.org/>) (III)
 - 2) MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131—137 (I)
 - 3) Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832—1835 (I)
 - 4) Lumley J, Watson L, Watson M, et al.: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue3, 2006 (I)
 - 5) Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al.: Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485—1490 (II)
 - 6) Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects—1983–1991. *MMWR* 1991; 40: 513—516 (III)
 - 7) Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41 (RR-14): 1 (III)
-

- 8) 厚生省児童家庭局母子保健課長, 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長通知「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」児母第 72 号・健医地生発第 78 号・平成 12 年 12 月 28 日 (III)
 - 9) Scholl TO, Johnson WG: Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Nutr* 2000; 71(suppl.): 1295S—1303S (III)
 - 10) Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al.: Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069—2073 (III)
 - 11) Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al.: Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608—1614 (III)
-

CQ106 NT(nuchal translucency)肥厚が認められた時の対応は？

Answer

1. NT が測定された状況を確認する。正確な判定には以下が必要である。
 - ・妊娠 10～14 週間での測定。(C)
 - ・超音波画像の拡大率が十分であり、胎児上半身が大きく描出されていること (図 1)。(C)
 - ・矢状断面で計測されていること (図 1)。(C)
2. 検査前から「胎児異常に関する情報提供」を希望している妊婦に対しては所見を説明する。(B)
3. 「情報提供を希望しない」妊婦もいる。「胎児異常に関する情報提供」の希望有無が確認できていない妊婦に対しては慎重に対応する。(A)
4. 上記 2, 3 いずれの場合にも倫理的側面に配慮する。(A)
5. 正確に測定された NT 値の持つ意味、今後の診断過程については以下のように説明する。(C)
 - ・NT 値が 3mm, 4mm, 5mm, および 6mm 以上の場合, trisomy21, trisomy18, あるいは trisomy13 危険率は当該患者の年齢別危険率よりも約 3 倍, 18 倍, 28 倍, および 36 倍高くなる (図 2)。
 - ・NT \geq 3.5mm でも, 児染色体正常の場合には約 70% に無病生存が期待できる。
 - ・染色体異常児の約 70% が NT 値 \geq 95 パーセンタイル値を示す。95 パーセンタイル値は週数増加 (11 週～13 週 6 日間) につれ 2.1mm から 2.7mm へと増大する。週数に関連なく 99 パーセンタイル値は 3.5mm である。
 - ・染色体異常の確定診断のためには羊水検査が必要である。

▷解 説

NT 計測値が大きいほど、胎児染色体異常の危険が高くなる (表 1)。

まず、NT が正しい条件下で計測されているか否かを確認する。特に、偶然、NT 肥厚を発見した場合には測定条件を吟味する。NT は妊娠 10～14 週間¹⁾、あるいは妊娠 11 週～13 週 6 日 (CRL が 45～84mm の時期) に測定するように勧められている²⁾。画像内に胎児頭部と胸郭上部のみが描出される程度までに拡大した画像上での測定が推奨される²⁾。胎児矢状断面で胎児頸部皮下貯留液最大幅 (図 1) を測定する。胎児が反屈位では実際より NT が大きく、逆に屈位が強いと小さく評価されることに注意する。

NT 測定は主に胎児染色体異常検出を目的とした出生前診断の一種である。NT 計測は母体血清マーカー試験と同様に「侵襲は少ないが確定診断ではない」。確定診断には羊水穿刺等の検査が必要である。母体血清マーカーと同様に、産婦人科医には、「NT 検査の存在を積極的に妊婦に知らせる義務」はない。形態の異常は体表、体内のあらゆる部分に発生しうるものであり、それらはたとえ大きな異常であっても出生前に発見できないこともあり得る。正確な NT 計測には経験や訓練が必要であり、本邦の周産期

(表1) 96,127単胎妊娠におけるNT値別胎児染色体異常頻度³⁾⁴⁾

NT 値 (mm)	胎児数	染色体異常児数 (%)
～ 3.4	95,086	315 (0.33)
3.5 ～ 4.4	568	120 (21.1)
4.5 ～ 5.4	207	69 (33.3)
5.5 ～ 6.4	97	49 (50.5)
6.5 ～	166	107 (64.5)



(図1) NT計測法

医療では標準的検査ではない。

他の出生前診断同様、NT値の説明には倫理面への配慮が欠かせない。本稿はNT測定を勧める立場、もしくは否定する立場、いずれを取るものでもない。NT計測を産婦人科医に義務付けるものでもない。「NT異常を発見した場合は？」として「発見後の解釈」を中心に記載してある。本邦では出生前診断を受けるかどうかは当該ご夫婦の希望にまかされている。胎児超音波施行前に、胎児異常が発見された場合、その異常について知らせるか知らせないかについて、すなわち「結果告知・説明」について、あらかじめ書面で希望を確認している施設もある。しかし、「NT検査を受けるかどうか」「NT異常が発見された場合の告知をどうするか」について十分な話し合いが持たれていない状態で、意図せずにNT異常が発見される場合も比較的多い。偶然にNT異常が発見された場合の対処については、施設ごとに方針をたてることができるが、以上の状況を理解する必要がある。

母体年齢が上昇するに従い染色体異常リスク (trisomy 21, 18, 13) は上昇する。また、染色体異常児は胎内死亡しやすいので、妊娠週数が進むにつれて染色体異常リスクは低下する (表2)。

次にNT値について具体的に述べていく。CRL45～84mmの時期では、妊娠週数増加につれてNTは大きくなる。96,127例のスクリーニングでは、NT中央値ならびに95パーセンタイル値はCRL45mm児においては1.2mmと2.1mmであり、CRL84mm児においてはそれぞれ1.9mmと2.7mmであった³⁾。99パーセンタイル値は週数にかかわらず3.5mmであった³⁾。

(表2) 母体年齢別・妊娠週数別 trisomy21, 18, 13 のリスク (文献²⁾を一部改変)

母体年齢	Trisomy21				Trisomy18				Trisomy13			
	妊娠週数				妊娠週数				妊娠週数			
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40
20	1,068	1,200	1,295	1,527	2,484	3,590	4,897	18,013	7,826	11,042	14,656	42,423
25	946	1,062	1,147	1,352	2,200	3,179	4,336	15,951	6,930	9,778	12,978	3,7567
30	626	703	759	895	1,456	2,103	2,869	10,554	4,585	6,470	8,587	24,856
35	249	280	302	356	580	837	1,142	4,202	1,826	2,576	3,419	9,876
36	196	220	238	280	456	659	899	3,307	1,437	2,027	2,691	7,788
37	152	171	185	218	354	512	698	2,569	1,116	1,575	2,090	6,050
38	117	131	142	167	272	393	537	1,974	858	1,210	1,606	4,650
39	89	100	108	128	208	300	409	1,505	654	922	1,224	3,544
40	68	76	82	97	157	227	310	1,139	495	698	927	2,683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2,020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1,516

表の読み方：例えば 37 歳，妊娠 16 週妊婦の trisomy21 児の確率は 1/171 であると判読する。

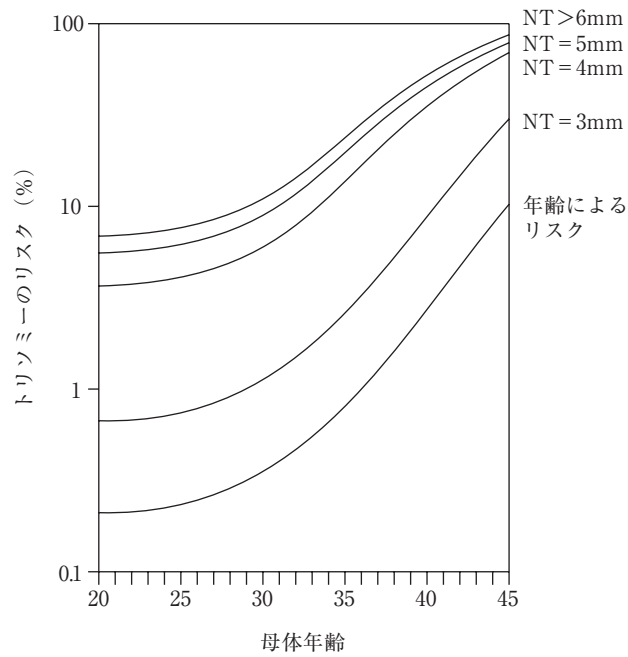
(表3) 胎児染色体異常スクリーニング検査としての NT 検査特性 (文献³⁾を一部改変)

胎児染色体	胎児数	NT > 95 パーセンタイル値の胎児数
正常	95,476	4,209 (4.4%)
異常	651	463 (71.1%)
Trisomy21	326	234 (71.8%)
Trisomy18	119	89 (74.8%)
Trisomy13	46	33 (71.7%)
ターナー症候群	54	47 (87.0%)
その他の異常	106	60 (56.7%)
計	96,127	4,672 (4.9%)

NT 計測をスクリーニング検査として取り入れた場合の異常検出率を表 3 に示す。95 パーセンタイル値をカットオフ値 (週数により異なるが 2.1~2.7mm の間) とした場合，NT 異常を示した 4,672 名 (4.9%) 中，463 名 (9.9%) が染色体異常児であった。また，染色体異常児はスクリーニング中から 0.7% (651/96,127) 出現したが，そのうちの 71% (463/651) が NT 異常を示していた。表 1 に示すように，NT が大きくなるにつれ染色体異常頻度が増すことがわかる³⁾⁴⁾。しかし，胎児染色体異常危険推定には NT 値に母体年齢を加味する必要がある。NT 値が 3mm, 4mm, 5mm, および 6mm 以上の場合，21, 18, あるいは 13 trisomy の罹患リスクは年齢別のリスクよりもさらにおよそ 3 倍，18 倍，28 倍，および 36 倍，高リスクだと報告されている¹⁾。図 2¹⁾は母体年齢と NT 値の両者から算出された胎児染色体異常危険確率を示している。

例えば，30 歳妊婦が NT 値 5mm を示した場合，trisomy 確率は約 10% であるが，NT 値 5mm であっても年齢が 45 歳であればその確率は 70% 程度に上昇することが読み取れる。これらのデータはいずれも欧米人から得られたものである。日本人を対象とした検討では，NT 異常胎児の 6.2~33% が染色体異常を有していた^{5)~9)}。

NT ≥ 3.5mm かつ染色体正常であった児 1,320 例の予後についての調査⁴⁾では以下のことが明らかにされた。200 例 (15.2%) に奇形 (心奇形が最も多く 58 例) が認められた。奇形等を理由とした妊娠中絶が 154 例 (11.7%) に行われ，68 例 (5.2%) は流産もしくは胎内死亡，18 例 (1.4%) は



(図2) NT値が3mm, 4mm, 5mm, および6mm以上の場合, 21, 18, あるいは13trisomyの罹患リスク¹⁾

(表4) NT3.5mm以上かつ染色体正常であった児の予後⁴⁾

NT (mm)	児数	人工中絶	流産死産	生後死亡	ハンディキャップ	無病生存
3.5 ~ 4.4	854	53 (6.2)	26 (3.0)	8 (0.9)	33 (3.9)	734 (85.9)
4.5 ~ 5.4	229	22 (9.6)	10 (4.4)	6 (2.6)	14 (6.1)	177 (77.3)
5.5 ~ 6.4	99	20 (20.2)	9 (9.1)	1 (1.0)	3 (3.0)	66 (66.7)
6.5 ~	138	59 (42.8)	23 (16.7)	3 (2.2)	10 (7.3)	43 (31.2)
計	1,320	*154 (11.7)	68 (5.2)	18 (1.4)	60 (4.5)	1,020 (77.3)

括弧内数字は%

*154例中102例(66%)は他の胎児形態異常合併診断後に妊娠中絶が行われた。

生後死亡した。残り1,080例(81.8%)の生存者中, 60例(4.5%)は内科的・外科的治療を要したか, あるいは知的ハンディキャップを持つが, 1,020例(77.3%)が無病生存している(NTが3.5~4.4mmでの無病生存率は85.9%, 4.5~5.4mmでは77.3%, 5.5~6.4mmでは66.7%, 6.5mm以上では31.2%)⁴⁾。このようにNT異常値が観察された胎児を「異常」と即断してはならない。また, 染色体正常であるNT異常児の最も有しやすい異常は心形態異常である。

文 献

- 1) Pandya PP, Kondylis A, Hibert L, et al.: Chromosomal defects and outcome in 1,015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 15—19 (II)
- 2) Nicolaidis KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45—67 (Review)
- 3) Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al.: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343—346 (II)

-
- 4) Souka AP, Krampf E, Bakalis S, et al.: Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9—17 (II)
 - 5) 浜口直美, 増崎英明, 石丸忠之: 一般妊婦における nuchal translucency の測定とその異常例の検討. *産婦人科の実際* 2003; 52: 1617—1622 (II)
 - 6) 深田幸仁, 河野照子, 星 和彦: 胎児 nuchal translucency 症例の予後について. *日産婦学会関東連合地方部会会報* 2004; 41: 325—332 (II)
 - 7) 広岡由実子, 三春範夫, 佐村 修: Nuchal translucency の経時的変化に関する検討. *日産婦中国四国合同地方部会雑誌* 2006; 54: 247—254 (II)
 - 8) 古俣 大, 加勢宏明, 横尾朋和, 他: 先天異常のスクリーニングとしての Nuchal translucency の有用性の検討. *日産婦新潟地方部会会誌* 2006; 96: 9—11 (II)
 - 9) 麻生麻木, 夫 律子, 高麗佳恵, 他: Nuchal translucency の意義についての検討. *産婦人科の実際* 2006; 55: 2093—2100 (II)
-

CQ201 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. ピリドキシン（ビタミン B₆）投与を考慮する。(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⁴⁷⁾。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いなかった。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するとビタミン 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 からは落とした。

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)
-

CQ202 妊娠 12 週未満の流産診断時の注意点は？

Answer

1. 子宮外妊娠の可能性を念頭に置く。(A)
2. 胎芽・胎児が確認できない稽留流産の診断は、適切な間隔をあけて複数回の診察後に行う。(B)
3. 流産診断後の取り扱いは以下のようにする。
 - 1) 稽留流産・不全流産・進行流産
待機的管理もとり得るが、外科的治療（子宮内容除去術）を原則とする。胞状奇胎、子宮外妊娠などに留意し、また子宮内容遺残による予定外の入院・手術の危険があることを説明する。(B)
 - 2) 完全流産
外科的治療（子宮内容除去術）は原則行わずに、子宮外妊娠、子宮内外同時妊娠などにも注意しながら経過を観察する。(C)

▷解説

1. 尿妊娠反応陽性の患者が受診した場合、まず超音波検査で子宮内に胎嚢を確認し子宮内妊娠の証明を行う。特に、性器出血があり胎嚢が証明できない場合、不全流産や進行流産と安易に診断することは子宮外妊娠の見逃しにつながり、患者の生命を危険にさらす可能性がある。また、ART 後妊娠を中心に子宮内外同時妊娠の頻度が上昇しているという指摘があるので注意を要する¹⁾。このような場合、子宮内妊娠流産と子宮外妊娠の合併ということもあり得る。妊娠初期流産診断時には常に子宮外妊娠の可能性を念頭に置く。

2. 胎芽・胎児が確認できない場合、ただ 1 回のみ診察での稽留流産の診断は避ける。最終月経から計算した妊娠週数に比し妊娠構造物が小さい場合、常に排卵遅れの可能性を考慮し、適切な間隔をあけて再検討し稽留流産診断の妥当性について検討することが望ましい。正常妊娠を稽留流産と誤診することは避けたい。

3. 流産診断後の取り扱い

妊娠 12 週未満稽留流産・不全流産治療法において、本邦では mifepriston, misoprostol 等の薬剤使用は認められていないため、待機的管理と外科的治療（子宮内容除去術）のいずれかが選択される。

2005 年に発表されたメタアナリシスによれば、外科的治療が待機的管理よりも子宮内容完全排出率が高い傾向 ($p=0.09$) にあった²⁾が、子宮内感染、中等量以上の出血、輸血、緊急掻爬術の頻度等には差がなかった。一方、Cochrane Review では、2006 年 4 月の段階で以下のように結論している³⁾。待機的管理は、結局外科的治療を必要とするような子宮内容遺残や出血のリスクが高い。これに対して外科的治療は感染のリスクが高い。どちらが優れた治療法であるかが不明であるとすれば、患者自身の希望は治療方針の決定に重要な役割を果たす。その後、2006 年 7 月に過去最大規模の RCT が発表された⁴⁾⁵⁾。待機的管理 398 例と外科的治療 402 例の比較であり、それによれば、いずれの管理法でも最終的には満足できる治療効果（子宮内容完全排出）が得られ、子宮内感染の発生頻度もともに低値（約 3%）で有意差は全くなかった。ただし、待機的管理群で有意に子宮内容遺残率が高く、その結果として

緊急入院率 (49% vs. 8%) や予定外手術率 (外科的治療群では再手術) (44% vs. 5%) が高かった。日常生活復帰までの期間や精神的ダメージは同等だった。なお、外科的治療では待機的管理の約 1.5 倍の社会的コストを要した。

以上の一連の結果は、稽留流産・不全流産に対して待機的管理をとり得る可能性を示すものではあるものの、待機的管理には批判もある。特に、外科的治療に比して胞状奇胎、子宮外妊娠などを見逃す可能性が高いという批判である。したがって、患者への説明の際にはこれらについて言及することが必要となる。また、出血が多くなるリスク (出血傾向、粘膜下子宮筋腫など) を有している患者は待機から除外することも重要であろう。前述の 2006 年 7 月に発表された RCT においては、待機的管理群に割り付けられた患者に対しては、24 時間電話相談体制と 24 時間診察・治療・入院可能体制が設けられた。待機的管理を選択するためにはこれも条件となろう。待機的管理は原則 2 週間を限度とすべきとする意見もある。少なくとも、最終的には経腔超音波検査による子宮内容完全排出、および臨床的な妊娠終了を確認する必要がある。

なお、外科的治療を行った場合には、除去された子宮内容の病理学的検査を行うことが望ましい。また、待機的管理によって排出された子宮内容についても、可能であれば病理学的検査を行う。

一方、妊娠 12 週未満進行流産の管理方針について高レベルエビデンスはない。専門家の意見としては、不全流産に準ずるといふものが多い。

妊娠 12 週未満完全流産管理方針についても高レベルエビデンスはない。専門家の意見としては、外科的処置を行わずそのまま経過を観察してよいといふものが多い。2 週間以内の止血確認、子宮外妊娠・子宮内外同時妊娠の否定、臨床的な妊娠終了の確認が、外科的処置を行わない場合の重要な注意点となる。

文 献

- 1) Ectopic pregnancy. Williams Obstetrics 22nd ed. McGraw-Hill Co., 2005; 253—272 (III)
 - 2) Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, et al.: Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 105: 1104—1113 (II)
 - 3) Nanda K, Pelligia A, Grimes D, et al.: Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006 Apr. (II)
 - 4) Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, et al.: Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *British Medical Journal* 2006; 332: 1235—1240 (I)
 - 5) Petrou S, Trinder J, Brocklehurst P, et al.: Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2006; 113: 879—889 (I)
-

CQ203 子宮外妊娠の取り扱いとは？

Answer

1. 妊娠反応陽性で以下の6つのうちいずれかを認める場合、子宮外妊娠を疑う。(B)
 - 1) 子宮内に胎嚢構造を確認できない
 - 2) 子宮外に胎嚢様構造物を認める
 - 3) ダグラス窩に貯留液を認める
 - 4) 循環血液量減少(貧血, 頻脈, 低血圧)が疑われる
 - 5) 流産手術後, 摘出物に絨毛が確認されない
 - 6) 急性腹症を呈する
2. 診断後の手術療法, 薬物療法, 待機療法の選択にあたっては患者全身状態, 子宮外妊娠部位, hCG値, 胎児心拍, 腫瘤径等を参考に慎重に判断する。(B)
3. 薬物療法・待機療法時には, ①腹腔内出血による緊急手術, ②外妊存続症, ③絨毛性疾患, などを念頭に置き経過観察を行う。(B)
4. 生殖補助医療による妊娠の場合は, 自然妊娠と比較して内外同時妊娠の頻度が高いので注意する。(C)

▷解説

子宮外妊娠は全妊娠の1~2%程度の頻度に発症する。子宮外妊娠の代表的症状は無月経に続く下腹痛と性器出血であるが、流産との症状の区別はつきづらく、かつては手術時に診断がされることも多かった。現在は高感度妊娠検査薬と高解像度の経腔超音波により、無症状の子宮外妊娠が早い段階で診断されるようになったとされる¹⁾²⁾。子宮外妊娠はその着床部位により、卵管妊娠、間質部妊娠、頸管妊娠、卵巣妊娠、腹腔妊娠などに分類される。また、精査を行っても着床部位が不明でhCGのみ陽性を示す着床部位不明子宮外妊娠も存在する。本ガイドラインで用いる子宮外妊娠は、主に卵管妊娠を対象としている。子宮外妊娠と診断された場合、治療の原則は手術療法であるが、条件を満たした場合は保存的手術療法や薬物療法、待機療法も考慮される。早期診断は手術療法を回避し薬物療法・待機療法の機会上昇に寄与しているとの報告もある^{3)~5)}。

通常の妊娠診断テスト(妊娠反応)は尿中hCGが25IU/L前後で陽性となるよう調整されており妊娠4週早期に陽性となる。妊娠反応陽性だが、子宮内に妊娠構造物が確認されない場合、正常妊娠、流産、子宮外妊娠の三者の鑑別が必要となる。三者の可能性のあることを患者に伝え、数日後に再度経腔超音波検査を行うことが勧められる。hCG(尿中および血中)が1,000IU/L以上の場合には通常、経腔超音波にて胎嚢が子宮腔内に確認できるとされる⁶⁾。妊娠5~6週以降に胎嚢が子宮腔内に確認できない場合は子宮外妊娠と流産を念頭にfollow-upする。子宮外に胎嚢や卵黄嚢、胎芽が確認できれば診断は確定できる。また、胎嚢が確認できなくとも卵巣とは別の付属器腫瘍(多くは不均一な超音波像を呈する)を認めた場合は子宮外妊娠を疑う根拠となる¹⁾²⁾。また、尿中もしくは血中hCGの推移観察は三者(正常妊娠、子宮外妊娠、流産)の鑑別に有用との報告もある⁷⁾。子宮外妊娠が強く疑われ、外来follow-upとする場合には緊急時における注意等の情報提供が必要である。

子宮外妊娠(特に卵管妊娠)治療の原則は手術療法であるが、着床部位(頸管妊娠など)によっては

(表 1) 子宮外妊娠における薬物療法・待機療法の選択基準 (参考)

	Methotrexate	待機療法
全身状態	良好	良好
破裂の有無	未破裂	未破裂
hCG	< 3,000 ~ 5,000 IU/L	< 1,000 ~ 2,000 IU/L
腫瘍径	< 3 ~ 4cm	< 3 ~ 4cm
胎芽	+/-	-

* 子宮外妊娠 (卵管妊娠) の治療法は原則手術療法であるが、条件を満たした場合に薬物療法および待機療法の選択も可能である

* 全身状態不良および子宮外妊娠破裂の徴候がある場合は手術療法が原則

* 胎芽を認める場合は待機療法の適応はない

* MTX 療法および待機療法ともに hCG 値が低いほど成功率が高い。MTX 療法では 3,000 IU/L 未満が良い適応とされ (RCOG guide line)¹⁵⁾、6,000 ~ 15,000 IU/L を超えないことが必要とされている (ACOG)¹⁴⁾。また、待機療法では 1,000 IU/L 未満が良い適応とされている¹⁵⁾。

* 腫瘍径についても明確な基準はないが、多くの報告は 3 ~ 4cm 以下を MTX 療法および待機療法の選択基準としている。

手術療法のリスクを回避するために薬物療法を先行させることもある。卵管妊娠においては卵管切除術 (salpingectomy) もしくは卵管切開術 (salpingostomy, salpingotomy) が選択される。いずれの術式においても術後の妊孕率に大きな差はなく^{8)~10)}、全身状態が良好であればいずれを選択してもよいが、対側卵管の状態が悪いときには卵管切開術において妊孕率が優れていると報告されているため卵管切開術も考慮される¹⁰⁾¹¹⁾。また、いずれの術式においても子宮外妊娠の反復率が 10~15% 程度存在する¹¹⁾¹²⁾。卵管切開術を施行した場合は外妊存続症 (persistent ectopic pregnancy) の可能性を念頭に管理が必要となる。母体が有症状で全身状態が悪化している場合 (貧血, 低血圧, 頻脈, 腹腔内出血, 下腹痛など) は卵管切除術により根治術が行われる。熟練した医師による腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ侵襲が少ない。保存的手術療法 (卵管温存, 卵管切開術) においては、以下の適応基準が日本産科婦人科内視鏡学会から提案されている¹³⁾。1) 挙児希望あり, 2) 腫瘍径 5cm 未満, 3) hCG < 10,000 IU/L, 4) 初回卵管妊娠, 5) 胎児心拍陰性, 6) 未破裂卵管。

母体の全身状態が良好な場合は、表 1 に示す条件を満たせば薬物療法や待機療法も選択可能であるとする意見がある¹⁴⁾。薬物療法には MTX (methotrexate) が使用される。全身状態良好, 未破裂, hCG < 3,000 ~ 5,000 IU/L, 腫瘍径 < 3 ~ 4cm のすべての条件が満たされていることが望ましい。特に、hCG < 3,000 IU/L 以下が推奨されている¹⁵⁾。卵管膨大部妊娠および着床部位不明子宮外妊娠 (pregnancies of unknown location) では 50mg/m² の全身投与により、90% 前後の成功率であるが¹⁶⁾¹⁷⁾、待機療法により軽快する症例も含まれているため注意が必要である。

卵管妊娠以外の子宮外妊娠では母体の状態や胎芽・胎児心拍の有無、血清 hCG 値を参考にし治療法 (手術療法, MTX 投与, 待機療法) を決定する。MTX による治療は、本邦では子宮外妊娠に対しては適応外使用である。

待機療法は hCG < 1,000 ~ 2,000 IU/L, 未破裂, 腫瘍径 < 3 ~ 4cm の症例に対して選択可能とされるが、hCG 値の低い方が成功率が高い。特に hCG < 1,000 IU/L 以下が推奨されている¹⁵⁾。48 時間程度の間隔をあけた hCG 検査によって hCG 値が上昇せず、かつ血清 hCG < 175 ~ 200 IU/L の場合は 88 ~ 96% に待機療法で治療が可能であると報告されている³⁾⁴⁾。一方、血清 hCG 値が 2,000 IU/L を超える場合は 20 ~ 25% 以下の成功率であり、胎芽を認める場合は待機療法の適応はない³⁾⁴⁾。血清 hCG <

1,000IU/L では待機療法の成功率が 88% であり, 1,000IU/L を超える場合の成功率 48% である⁵⁾.

薬物療法および待機療法が不成功の場合は子宮外妊娠破裂などにより母体症状が急激に悪化する可能性があるため, 常に緊急対応が可能な状態でのフォローアップが前提である.

子宮内外同時妊娠は自然妊娠では 15,000 から 30,000 妊娠に 1 回の頻度と考えられている. 近年の生殖補助医療の発達とともに症例が増加し, 生殖補助医療による妊娠の 0.15~1% 前後が子宮内外同時妊娠となると報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾ため, 生殖補助医療による妊娠の場合は子宮内妊娠を確認しても子宮外妊娠の合併を念頭に置いた精査が必要である.

文 献

- 1) Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P: Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97 (10): 904—8 (III)
 - 2) Condous G, Okaro E, Khalid A, et al.: The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005; 20 (5): 1404—9 (III)
 - 3) Elson J, Tailor A, Banerjee S, et al.: Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (6): 552—6 (III)
 - 4) Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P: Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994; 61 (4): 632—6 (III)
 - 5) Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al.: Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995; 63 (3): 469—72 (II)
 - 6) Aleem FA, DeFazio M, Gintautas J: Endovaginal sonography for the early diagnosis of intrauterine and ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 1990; 5 (6): 755—8 (III)
 - 7) Kadar N, Caldwell BV, Romero R: A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981; 58 (2): 162—6
 - 8) Silva PD, Schaper AM, Rooney B: Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 81 (5 (Pt 1)): 710—5 (III)
 - 9) Job-Spira N, Bouyer J, Pouly JL, et al.: Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in france. *Hum Reprod* 1996; 11 (1): 99—104 (III)
 - 10) Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, et al.: Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998; 13 (7): 1804—9 (III)
 - 11) Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, et al.: Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003; 110 (8): 765—70 (II)
 - 12) Yao M, Tulandi T: Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997; 67 (3): 421—33 (meta-analysis)
 - 13) 日本産科婦人科内視鏡学会. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術のガイドライン, 2007 (Guideline)
 - 14) ACOG practice bulletin. Medical management of tubal pregnancy. Number 3, December 1998. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 65 (1): 97—103 (Guideline)
 - 15) RCOG guideline No.21. In The management of tubal pregnancy, 2004 (Guideline)
 - 16) Erdem M, Erdem A, Arslan M, et al.: Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270 (4): 201—4 (III)
 - 17) Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, et al.: Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004; 81 (5): 1221—4 (III)
 - 18) Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al.: Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstet Gynecol* 2006; 107 (3): 595—604 (II)
 - 19) Svare J, Norup P, Grove Thomsen S, et al.: Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer—a Danish survey. *Hum Reprod* 1993; 8 (1): 116—8 (III)
-

CQ204 反復・習慣流産患者の診断と取り扱いは？

Answer

1. 3回以上連続する自然流産の場合，習慣流産と診断する。(A)
2. カウンセリング等の精神的・心理的支援を行いカップルの不安をできるだけ取り除く。(B)
3. カウンセリングの際，以下の説明を加える。(C)
「原因不明習慣流産患者において，女性の加齢や過去の流産回数によって次回妊娠が無治療で継続できる率は低下するが，平均すると60～70%といわれている。また，以下の精査を行っても約50%の症例で原因特定が困難である」
4. 習慣流産原因検索を行う場合，以下の検査を行う。
 - 1) 抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント，抗カルジオリピン抗体，抗カルジオリピン β 2GP1抗体)(A)
 - 2) 凝固系検査 (C)
 - 3) カップルの染色体検査 (患者およびパートナーの意志および希望の確認が必要)(B)
 - 4) 子宮形態異常検査 (経腔超音波検査，子宮卵管造影，子宮鏡など)(A)
 - 5) 内分泌学的検査など (C)
5. 習慣流産患者が抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント，抗カルジオリピン抗体，あるいは抗カルジオリピン β 2GP1抗体のいずれか)陽性を複数回示した場合，抗リン脂質抗体症候群と診断する。(A)

▷解説

臨床的に確認された妊娠の10～15%が流産となり，妊娠女性の25～50%が流産を経験している。流産の原因は多岐にわたり，染色体異常，胎児構造異常，感染症，内分泌異常，免疫異常，凝固系異常，子宮奇形などさまざまである。また，環境や薬剤（年齢，喫煙，アルコールなど）による影響も存在する。

原因の有無にかかわらず3回以上流産を繰り返す場合，習慣流産と呼び，1%程度の頻度である¹⁾。流産を反復した場合の次回流産率は上昇し，3回連続流産した場合の次回流産率は29%であるが，6回連続流産後の次回流産率は53%である²⁾。年齢因子も加味した場合，流産再発率は30歳以下で25%であるが40歳以上では52%と有意に上昇する²⁾。

3回以上流産を繰り返した場合には，原因検索および治療のために検査が勧められる。2回流産を繰り返す反復流産においても年齢や患者の強い希望などにより検査が考慮される。1) 抗リン脂質抗体，2) カップルの染色体核型分析，3) 経腔超音波検査や子宮卵管造影，子宮鏡などによる子宮形態異常の有無の検査，4) 内分泌学的検査，5) 凝固系検査などが計画される。

1) 抗リン脂質抗体

・健康保険が適用され得る抗リン脂質抗体検査は，ループスアンチコアグラント，抗カルジオリピン

抗体および抗カルジオリピン β 2GP1 抗体である。習慣流産患者がこれらのいずれかについて複数回陽性を示せば、抗リン脂質抗体症候群(APS: antiphospholipid antibody syndrome)と診断される³⁾。習慣流産患者の3~15%に抗リン脂質抗体が陽性となる^{4)~6)}。この定義によるAPS患者での流産率は90%であるとする報告もある⁷⁾。なお、抗フォスファチジルエタノラミン抗体は、上記診断基準には含まれていないが、本邦において多くの施設で検査されており、原因不明血栓症⁸⁾や初期習慣流産⁹⁾との関連を指摘されている。また、2004年の日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告において、不育症に対する一次スクリーニング項目(原因として比較的頻度が高い病態をスクリーニングする項目)として、抗フォスファチジルエタノラミン抗体が、上記の抗リン脂質抗体とともに提示されている¹⁰⁾。

・上記抗リン脂質抗体のいずれかが陽性かつ以下の既往のいずれかを認めれば習慣流産の既往がなくてもAPSと診断される³⁾。

a) 臨床的血栓症既往(動脈血栓, 静脈血栓いずれでも可), b) 妊娠10週以降の1回以上の胎児死亡, c) 妊娠高血圧腎症重症, 子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の1回以上の早産。したがって、習慣流産既往歴がなくてもa)~c)のいずれかの既往歴がある場合には抗リン脂質抗体の検査が考慮される。

・APSにおいてアスピリン, ヘパリン, プレドニゾロンなどさまざまな治療が妊娠予後改善に試みられてきたが、メタ分析の結果では低用量アスピリン+ヘパリンの組み合わせにおいてのみ有意に妊娠予後を改善できた¹¹⁾。前方視的無作為試験において低用量アスピリン+ヘパリン併用療法はAPS合併習慣流産患者の初期流産率を減少させるが¹²⁾¹³⁾、別の無作為試験においては低用量アスピリンのみで十分妊娠予後を改善でき、低用量アスピリン+低分子ヘパリンと予後に差を認めない¹⁴⁾。抗リン脂質抗体陽性の習慣流産患者に対しては、低用量アスピリン(75~100mg/day)投与もしくは、低用量アスピリン+ヘパリン(5,000~10,000単位/day)併用療法で予後改善が期待できる。

2) カップルの染色体検査

・習慣流産患者の2~4%は、カップルのどちらか一方に染色体の均衡型転座を認める¹⁵⁾。均衡型転座保因者である場合は、通常のトリソミーや倍数体による流産に加えて、不均衡型転座(部分モノソミー, 部分トリソミー)による流産等のリスクが増加する。

・カップルの染色体核型分析を行うことによりリスク評価が可能であるが、転座保因者に対する治療が存在しないため、十分な遺伝学的カウンセリング体制のもとに検査を行うことが肝要である。カップルのどちらかに転座があることを明らかにしたくない場合は、その意志は尊重されなければならない。また、出生前診断が可能なることを説明する。

・均衡型転座保因者においても次回妊娠における生児獲得率は50%前後で、染色体異常のない習慣流産患者と比較して差を認めないとする報告¹⁶⁾や、2回以上流産歴のある転座保因者においても流産率は高いものの累積成功率は83%で染色体異常のない流産患者と比較して差がないとの報告がある¹⁷⁾。均衡型転座保因者においても、ロバートソン転座の流産率は比較的強く相互転座の流産率は高いためこれらの染色体異常のタイプにより次回の流産率が異なることを説明する必要がある。また、均衡型転座保因者に対する着床前診断を行うことにより流産率を低下させるとの報告¹⁸⁾¹⁹⁾もあるが、一方では、生児獲得までの期間を短縮することはできるが最終的な生児獲得率は変わらないとする意見²⁰⁾も存在する。

3) 子宮奇形

・子宮奇形は妊娠中期以降の流産の原因となることが多い。しかし、子宮奇形の頻度は、一般の婦人科受診患者の3%に対して習慣流産患者では10~15%であることから、習慣流産に対してもリスク因子であると考えられる²¹⁾²²⁾。

・子宮鏡下および開腹手術での子宮奇形の修復術の習慣流産に対する治療効果について、前方視的な

(表 1) 抗リン脂質抗体症候群の診断基準

臨床基準：

1. 血栓症

1 回以上の動脈もしくは静脈血栓症の臨床的エピソード。血栓症は画像診断、ドプラ検査、または病理学的に確認されたもの。

2. 妊娠合併症

a) 妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の死亡、または、

b) 重症妊娠高血圧症候群、子癇または胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の形態学的異常のない胎児の 1 回以上の早産、または、

c) 妊娠 10 週以前の 3 回以上続けての他に原因のない流産

検査基準：

1. ループスアンチコアグラントが 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上陽性（国際血栓止血学会のガイドラインに沿った測定法による）

2. 抗カルジオリピン抗体（IgG 型または IgM 型）が 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上中等度以上の力価（> 40GPL[MPL]、または > 99thpercentile）で検出される（標準化された ELISA 法による）

3. 抗カルジオリピン β 2GP1 抗体（IgG 型または IgM 型）が 12 週以上の間隔を開けて 2 回以上検出される（力価 > 99thpercentile、標準化された ELISA 法による）

*臨床基準を 1 つ以上、かつ検査基準を 1 つ以上満たした場合抗リン脂質抗体症候群と診断する。したがって、検査基準を満たしても臨床基準に該当する既往がなければ抗リン脂質抗体症候群とは診断されない

無作為試験での評価はなされていない。後方視的な症例検討では双角子宮および中隔子宮に対する手術後に 70~85% の生児を得たとの報告がある²³⁾。

4) その他の検査・治療

・抗核抗体：習慣流産の 15% 程度に抗核抗体が陽性となるが、無治療でも陽性患者と陰性患者において流産率は変わらない。また、プレドニゾロンおよびアスピリンを投与した無作為試験でも妊娠帰結に差を認めていないため²⁴⁾、抗核抗体検査をルチーンに行う必要性は確定していない。

・黄体ホルモン：黄体機能不全は古くから初期流産との関連が指摘されてきたが、現在は懐疑的な意見も多い。習慣流産に対する通常黄体ホルモン補充療法や hCG 投与が妊娠率を改善する証拠は乏しい²⁵⁾²⁶⁾。

・コントロール不良の 1 型糖尿病や甲状腺機能異常、高プロラクチン血症なども流産の原因となりうる。しかし、全ての症状のない流産患者にこれらの内分泌学的検査をスクリーニング的に行う必要性は乏しい。

・血液凝固因子：protein C、protein S 欠乏症および機能異常、第 V 凝固因子ライデン変異（日本人には報告例なし）、プロトロンビン遺伝子変異 (G20210A) などの血液凝固に関する異常症は、反復流産や妊娠中期以降の胎児死亡の原因となる²⁷⁾²⁸⁾。

・子宮動脈血流検査：妊娠初期子宮動脈血流異常と初期流産の関連性も指摘されている^{29)~31)}。特に抗リン脂質抗体陽性習慣流産患者との関連を示唆するが、現状では習慣流産患者にルチーンで検査を行う根拠は乏しい。

・免疫療法：習慣流産に対するリンパ球免疫療法ないし免疫グロブリン療法の有用性は、無作為試験においては概ね否定的である³²⁾³³⁾。

・その他の検査：細菌培養、ウイルス検査、耐糖能、甲状腺機能検査などは症状のない場合はルチーン検査で行う必要性に乏しい。

約 50% の習慣流産患者の原因は不明である。しかし、原因不明習慣流産患者においても無治療で

60～70% が次回妊娠継続可能である³⁴⁾。また、習慣流産は患者に対してさまざまな精神的反応(不安, 憂鬱, 拒絶, 怒り, 喪失感, 夫婦関係の不和など)を引き起こし, 抑鬱そのものも習慣流産の原因となりうる³⁵⁾。精神的支援を行うことにより流産率を下げるとの報告もあり³⁶⁾, 習慣流産患者に対しては通常の検査治療に加えて, カウンセリングなどのサポート体制も必要であろう。

文 献

- 1) Stirrat GM: Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336 (8716): 673—675 (III)
 - 2) Clifford K, Rai R, Regan L: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12 (2): 387—389 (II)
 - 3) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295—306 (III)
 - 4) Creagh MD, Malia RG, Cooper SM, et al.: Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol* 1991; 44 (1): 45—47 (II)
 - 5) Rai RS, Regan L, Clifford K, et al.: Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10 (8): 2001—2005 (II)
 - 6) Yamada H, Atsumi T, Kato EH, et al.: Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2003; 80 (5): 1276—1278 (II)
 - 7) Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al.: High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10 (12): 3301—3304 (II)
 - 8) Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, et al.: Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001; 85 (5): 800—805 (II)
 - 9) Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al.: Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30 (4): 326—332 (II)
 - 10) 日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会：ヒト生殖のロス（習慣流産等）に対する臨床実態の調査小委員会報告. *日産婦誌* 2004; 56: 859—861 (III)
 - 11) Empson M, Lassere M, Craig JC, et al.: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (1): 135—144 (III)
 - 12) Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1584—1589 (II)
 - 13) Rai R, Cohen H, Dave M, et al.: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj* 1997; 314 (7076): 253—257 (I)
 - 14) Farquharson RG, Quenby S, Greaves M: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 408—413 (I)
 - 15) Clifford K, Rai R, Watson H, et al.: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9 (7): 1328—1332 (III)
 - 16) Carp H, Feldman B, Oelsner G, et al.: Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81 (5): 1296—1301 (II)
-
-

- 17) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, et al.: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006; 332 (7544): 759—763 (II)
 - 18) Otani T, Roche M, Mizuike M, et al.: Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006; 13 (6): 869—874 (II)
 - 19) Kyu Lim C, Hyun Jun J, Mi Min D, et al.: Efficacy and clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH for couples of reciprocal and Robertsonian translocations: the Korean experience. *Prenat Diagn* 2004; 24 (7): 556—561 (II)
 - 20) Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K: Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum Reprod* 2005; 20 (12): 3267—3270 (II)
 - 21) Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, et al.: Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5 (4): 233—237 (II)
 - 22) Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, et al.: Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (11): 1320—1321 (II)
 - 23) March CM, Israel R: Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156 (4): 834—842 (II)
 - 24) Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al.: Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337 (3): 148—153 (I)
 - 25) Clifford K, Rai R, Watson H, et al.: Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Bmj* 1996; 312 (7045): 1508—1511 (I)
 - 26) Harrison RF: Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47 (3): 175—179 (I)
 - 27) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 (9032): 913—916 (II)
 - 28) Rey E, Kahn SR, David M, et al.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9361): 901—908 (meta-analysis)
 - 29) Leible S, Cumsille F, Walton R, et al.: Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (6 Pt 1): 1587—1593 (II)
 - 30) Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, et al.: Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med* 2003; 22 (1): 27—31 (II)
 - 31) Pellizzari P, Pozzan C, Marchiori S, et al.: Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19 (4): 366—370 (II)
 - 32) Ober C, Karrison T, Odem RR, et al.: Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354 (9176): 365—369 (I)
 - 33) Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1): CD000112 (meta-analysis)
-

- 34) Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF: A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *Jama* 1995; 274 (10): 830—836 (meta-analysis)
- 35) Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, et al.: Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod* 2002; 17 (10): 2580—2584 (II)
- 36) Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A: Recurrent miscarriage--outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31 (4): 320—322 (II)

CQ205 妊娠 12 週未満の人工妊娠中絶時の留意事項は？

Answer

1. 実施前に最終月経，既往妊娠，喘息，薬剤アレルギー，服用中薬剤等の問診を行う。(A)
2. 実施前に内診と超音波断層装置で子宮内・外の状態について把握する。(A)
3. 以下の術前検査を行う。
血液型 (ABO 型, Rh 型)(B)，血算 (B)，心電図 (C, 術中の心電図モニターでも可)，感染症検査 (C)
4. 手術時，麻酔時の合併症について説明し同意を得る。(C)
5. 緊急時に備え酸素投与が可能な状態であることを確認する。(A)
6. 実施後に摘出物中の絨毛の有無を確認する。(A)
7. 実施直後に経腔超音波により子宮腔内遺残について確認する。(C)
8. 手術終了 1 週前後に経腔超音波により子宮腔内遺残の有無を確認する。(C)

▷解説

母体保護法による人工妊娠中絶は本人の同意と配偶者の同意を得た後に実施する。母体保護法に規定する「配偶者」とは 1) 民法上に記す届出によって成立した婚姻関係にあるもの，2) 届出はしていないが実質的に夫婦と同様の関係にあるものをいう¹⁾。本 CQ & Answer は妊娠 12 週未満の人工妊娠中絶時の留意事項であって，妊娠 12 週以降の人工妊娠中絶（いわゆる中期中絶）時には入院のうえ慎重に行う。

実施前に問診を行い，喘息，薬剤過敏症，特殊な薬剤服用中（ステロイド，ワルファリン，アスピリン，抗痙攣剤など）の有無について確認する。術前検査として，血液型(ABO 型, Rh 型)，不規則抗体，血算，心電図などが考慮される^{1)~3)}。Rh(D)陰性であれば，Rh 不適合妊娠予防のために術後の抗 D 免疫グロブリン投与が勧められる(CQ302, Rh(D)陰性妊婦参照)。また，絨毛遺残，穿孔，出血，頸管損傷，癒着，感染，麻酔に伴う合併症の可能性について説明して同意を得ておくことが望ましい。

手術実施にあたっては，患者取り違え防止に細心の注意を払う。問診から手術まで同じ看護師がつく方法や絶飲食確認の際，患者氏名，生年月日，手術目的の確認を同時に行うといった方法もある。手術前に内診および経腔超音波断層装置を用いて，1) 子宮の大きさ，2) 子宮の前後屈の程度，3) 初期胎盤の付着部位，4) 子宮奇形の有無，5) 子宮筋腫の有無を確認する^{1)~3)}。双角子宮や子宮筋腫（特に頸部筋腫）がある場合の子宮内容除去術は難易度が高く合併症を起こしやすい。手術前に静脈ルートを確保し，心肺監視装置（パルスオキシメータ，自動血圧計，心電計）を装着することが望ましい。また，全身麻酔器，救急器具および薬品を準備しておく⁵⁾ことが望ましい。麻酔後，子宮ゾンデを用い，子宮腔の向き，長さを確認する。子宮ゾンデは術前の内診・経腔超音波検査で確認した方向，子宮の大きさをイメージしながら挿入する。抵抗がある場合には挿入方向が正しくない可能性があるので注意する。未産婦，子宮腔部の小さい症例，分娩後長時間経過した症例では，あらかじめラミナリア，ダイラパン[®]やラミセル[®]を用いて頸管拡張しておくことが望ましい³⁾⁴⁾が，未拡張時にはヘガールにより頸管拡張を行う。子宮穿孔は頸管拡張時に起こりやすいので十分に注意しながら行う。子宮穿孔は人工妊娠中絶の

2.0% (14/706) に認められるが、穿孔が術者により気づかれた例は 14% (2/14) のみであったとの報告⁶⁾がある。ゾンデやヘガールが事前に想定された長さよりも深く挿入できた時には子宮穿孔の可能性を考慮する。

摘出物に絨毛組織が含まれていることの確認は重要である。絨毛が含まれていない場合には子宮外妊娠の可能性、あるいは完全流産後を想定する (CQ202, 流産ならびに CQ203, 子宮外妊娠参照)。さらに摘出絨毛が少ない場合や、遺残が疑われる場合には術直後に経腔超音波検査で確認しておくことが勧められる。

十分覚醒するまで意識、呼吸、脈拍、血圧、出血の監視を行う。覚醒したら、手術結果、少量出血が 7 日間程度あること、異常症状 (中等量の出血、下腹部痛、発熱など) があれば来院すること、経過良好でも 7 日目に検診に来ることなどを説明する³⁾⁵⁾。

術後 7 日目頃に行う検診においては、術後異常症状の有無確認、性器出血・子宮収縮の確認、経腔超音波による子宮内容残存の有無確認を行う。また、避妊法指導も重要であろう。

文 献

- 1) 日本産婦人科医会：指定医師必携。平成 14 年度改訂，2002；1—34 (III)
 - 2) 雨森良彦，松本智恵子：子宮内容除去術。産婦の実際 2001；50：1491—1499 (III)
 - 3) 平松祐司：子宮内容除去術。産婦治療 2006；93：219—224 (III)
 - 4) 日本産婦人科医会：流産の処置 [流産手術 (子宮内容除去術) 研修ノート] 1997；No. 57：25—30 (III)
 - 5) 日本産婦人科医会：人工妊娠中絶手術における事故防止対策。産婦人科施設における医療安全対策院内研修会資料 2006；64—66 (III)
 - 6) Kaali SG, Szigetvari IA, Bartfai GS: The frequency and management of uterine perforations during first-trimester abortions. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 406—408 (II)
-

CQ301 頸管無力症の取り扱いは？

Answer

1. 既往妊娠が頸管無力症であったと疑った場合、以下のいずれかを行う。(B)
 - ・ 頸管の短縮・開大に注意しながらの経過観察
 - ・ 予防的頸管縫縮術
2. 今回妊娠の現症から頸管無力症と診断された、または疑われた場合、以下のいずれかを行う。(A)
 - ・ 「切迫流早産」に準じた（または、と同様の）注意深い経過観察
 - ・ 治療的頸管縫縮術
3. 予防的頸管縫縮術は妊娠 12 週以降のなるべく早期に行う。(B)
4. 感染徴候（発熱、高度の白血球増多や高 CRP 血症）がある場合には、原則として感染の治療を優先する。(C)

▷ 解 説

予防的（選択的）あるいは治療的頸管縫縮術は、頸管無力症症例に対して行う。(子宮)頸管無力症は、産科婦人科用語集・用語解説集（日本産科婦人科学会編，改訂新版，2003 年）では「妊娠 16 週頃以後にみられる習慣流早産の原因のひとつである。外出血とか子宮収縮などの、切迫流早産徴候を自覚しないにもかかわらず子宮口が開大し、胎胞が形成されてくる状態である。」と記載されている。しかし諸家により頸管無力症はさまざまに定義され、確定した診断基準はないことから、現状では頸管無力症を正確に診断することは困難である。

頸管無力症のハイリスク群として原因不明の妊娠中期の流早産既往例や頸管円錐切除術既往例などがある。流早産を繰り返しても、既往流早産が妊娠高血圧症候群、抗リン脂質抗体症候群、前置胎盤、胎児側要因（IUGR, IUFD, 染色体異常，胎児奇形症候群）などによる原因のはっきりしたものである場合には頸管無力症ではない。流早産既往がなくとも頸管無力症が疑われる場合は、胎児異常や感染が明らかでないのに頸管長短縮・内子宮口開大傾向がはっきりとしている場合であり、初回妊娠であっても頸管無力症を疑う。

頸管縫縮術は、以前より頸管無力症による早産予防に関して有用とされ汎用されてきた治療法にもかかわらず、その診断が難しいため、縫縮術を行う根拠となるエビデンスは乏しい。1984 年に、欧州で行われた頸管無力症ハイリスク群の単胎妊婦を対象とした 2 つの RCT では、予防的頸管縫縮術は有意な流早産防止効果がないとの結果であった¹⁾²⁾。一方、1993 年の英国を中心とした多国籍多施設研究 (RCT) では、予防的頸管縫縮術が妊娠 33 週末満の流早産率を 17% から 13% に有意に減少させ、わずかながら流早産防止効果を示した³⁾。この研究は現時点においては最大の RCT (対象症例 1,292 例) であるが、二次解析として流早産の回数や頸部手術（円錐切除や頸管切断）歴など産婦人科既往歴に基づいてサブグループ（コホート）に分けて検討を加えた結果、3 回以上の妊娠中期以降の流早産歴がある例（107 例）では予防的頸管縫縮術が流早産防止効果（妊娠 33 週末満の流早産が 32% より 15% に減少）を示したが、それ以外のコホート（2 回以下の流早産歴の例や、頸部手術既往例など）では有意な流早産防止効果を認めなかった³⁾。ただしこの研究では、1) 全体として頸管縫縮術を行った群の産

褥感染率が6%と、非縫縮術群の3%に比べて有意に高かったこと、2) 研究対象は担当医が予防的頸管縫縮術の施行を勧めるべきかどうか迷った症例であり、古典的・典型的な頸管無力症を既往に有する症例が除外されていることなど、研究結果の解釈を行ううえで注意を要する点がある。頸管縫縮術の施行にあたっては、利益（流早産予防効果）と不利益（感染症などの合併症の増加、入院や医療的介入の増加など）のバランスを考慮する必要がある。ACOGのガイドライン（2003年）では、既往歴に基づく予防的頸管縫縮術の適応は、原因不明の妊娠中期以降の流早産歴が3回以上ある例に限定すべきであると述べている⁴⁾。しかしそれぞれのRCTでは、対象患者や効果判定基準は異なっており、流早産の病因が多岐にわたることも考慮すると、3回以上の妊娠中期以降の流早産歴のみが適応とは言い切れない面がある。また、流早産既往を対象にした後方視的診断に頼っていたのでは、前方視的に考えた場合、予防されない早産が多数起こってしまう懸念がある。したがって、本ガイドラインでは、本邦で行われている予防的・治療的頸管縫縮術の現状を是認したうえで、既往歴や現症から頸管無力症が疑われた場合の対応について、現状ではAnswerに記したような推奨を行うこととした。

予防的頸管縫縮術の施行時期に関してACOGは13~16週に施行すべきと述べているが⁴⁾、最適施行時期について明確なエビデンスはない。しかし、妊娠初期では流産の危険があることや胎児奇形が否定できない時期での縫縮術の施行には問題があり、また頸管無力症の好発時期以前での施行が望ましいこと等を勘案し、妊娠12週以後の早い時期での施行が勧められる。またACOGのガイドラインでは、明らかな胎児奇形や胎児死亡例を適応から除外すべきと述べられている⁴⁾が、妥当な見解と考える。

予防的頸管縫縮術が有効な流早産ハイリスク症例を、何らかの方法で効率的に抽出できれば、治療成績の向上（流早産率の低下や新生児死亡率・早産による新生児の疾患罹患率の低下など）が期待できる。最近の経腔超音波検査の進歩によって、明らかな頸管開大が生ずる以前の頸管変化（頸管長の短縮や内子宮口の開大など）を捉えることが可能となり、頸管長短縮や内子宮口開大と早産の関連が明らかになりつつある^{5)~9)}。しかし、経腔超音波で診断した頸管異常症例に対する予防的頸管縫縮術（このような場合は治療的頸管縫縮術とも呼ばれる）の有用性に関しては確立されてはいない。報告された小規模なRCTのほとんどで、治療的頸管縫縮術の有用性（早産率の低下など）は示されなかった^{10)~12)}。Althuisiusらの研究（CIPRACT）は例外で¹³⁾、頸管無力症のリスク因子を有する症例を主な対象に経腔超音波検査を行い、妊娠27週末満で頸管長が25mm未満となった場合に、無作為に治療的頸管縫縮術プラス安静群（10例）と安静みの群（8例）に分けて検討した。妊娠34週末満の早産率がそれぞれ10%、64%で、治療的頸管縫縮術の効果が示された。このRCTに関してCochrane Reviewでは、小規模のRCTの結果からは頸管長短縮例に対する治療的頸管縫縮術の有用性に関する結論は出せないと、慎重な見解を述べた¹⁴⁾。同様の見解がメタアナリシス研究^{15)~17)}やACOGのガイドライン⁴⁾でも述べられた。

どのような症例を対象に頸管の観察（頸管長測定を含む）を行うべきかは明らかではない。ACOGのガイドラインでは、ローリスク群に対する経腔超音波による頸管の観察は感度が低く正診率も低いので⁵⁾、現時点ではルチン検査は行うべきではなく、妊娠中期以降の流早産既往例に対象を限定すべきとした⁴⁾。また施行時期に関しては、妊娠初期では子宮体部下部和頸部の区別がつけ難いことから、妊娠16~20週に開始すべきとした。これまでの多くの研究が妊娠中期の頸管長15~30mmを頸管縫縮術の適応としてきたが、どの時期でどの程度の頸管短縮の場合に頸管縫縮術を要するのか明確ではない。また頸管無力症のローリスク症例にたまたま頸管短縮が認められた場合はどうするかについては検討されていない。RCTでは、頸管縫縮術施行群の対照に安静群をおく場合が多い¹²⁾¹³⁾。安静は流早産予防に対して必要最小限の治療としてコンセンサスを得ていると思われるが、安静自体の流早産予防効果、安静の必要期間、程度などについて十分な裏付けがあるわけではない。

予防的あるいは治療的頸管縫縮術には合併症も報告されている。予防的頸管縫縮術後4週間以内の前

期破水の発症率は 1.1~18%, 絨毛膜羊膜炎の発症率は 0.7~7.7% と報告された¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、頸管縫縮術を行わない場合に比べて増加するの否か、前段で述べた RCT の結果はまちまちであり、一定した結果は得られていない。一方、腔や頸管など局所に感染や炎症がある患者では、頸管縫縮術自体がそれらを増悪させる可能性も指摘されている。現時点ではどの程度までの局所炎症であれば頸管縫縮術が有効であるかの十分なエビデンスはないが、本邦の Sakai らは頸管短縮に対して頸管縫縮術を行った 78 例を後方視的に検討し、術前の頸管粘液中のインターロイキン-8 (IL-8) 高値例では、正常値例に比べて早産率が有意に高いことを報告し、不顕性であっても局所に感染や炎症がある例では頸管縫縮術が逆効果であることを示唆した²⁰⁾。不顕性感染や炎症の診断法が確立していない現状では、頸管縫縮術を行う前に、発熱がないこと、血液検査(白血球数や CRP など)で高度の炎症がないことを確認することになる。

頸管縫縮術の術式として McDonald 法, Shirodkar 法のいずれが優れているのか、頸管縫縮術施行時に予防的子宮収縮抑制剤や抗生剤は使用すべきか、頸管短縮例で軽度の子宮収縮を伴っている場合は頸管縫縮を実施すべきか否か、胎胞膨隆がみられるような頸管開大進行例で行う緊急頸管縫縮術は有効なのか、多胎妊娠例では予防的頸管縫縮術は流産予防に有効なのか、頸管縫縮術は妊娠のどの時期まで行うべきなのか、前期破水の際にいつ頸管縫縮糸を抜去するか、など多くの問題が未解決である。現在、頸管短縮症例に対する頸管縫縮術の有効性や術式優劣に関して RCT (多施設共同研究) が本邦でも進行中である。

文 献

- 1) Rush RW, Isaacs S, McPherson K, et al.: A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 724—730 (I)
 - 2) Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, et al.: Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 731—735 (I)
 - 3) MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage: Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516—523 (I)
 - 4) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1091—1099 (Guideline)
 - 5) Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, et al.: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859—867 (II)
 - 6) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567—572 (II)
 - 7) Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, et al.: Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 161—166 (II)
 - 8) Andrews WW, Copper R, Hauth JC, et al.: Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 222—226 (II)
 - 9) Owen J, Yost N, Berghella V, et al.: Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340—1348 (II)
-

-
- 10) Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al.: Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1098—1105 (I)
 - 11) To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al.: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849—1853 (I)
 - 12) Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE: Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1311—1317 (I)
 - 13) Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al.: Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1106—1112 (I)
 - 14) Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z: Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003253 (Meta-analysis)
 - 15) Belej-Rak T, Okun N, Windrim R, et al.: Effectiveness of cervical cerclage for a sonographically shortened cervix: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1679—1687 (Meta-analysis)
 - 16) Berghella V, Odibo AO, To MS, et al.: Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181—189 (Meta-analysis)
 - 17) Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery: meta-analysis of randomized trials. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 621—627 (Meta-analysis)
 - 18) Harger JH: Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 543—548 (II)
 - 19) Kurup M, Goldkrand JW: Cervical incompetence: elective, emergent, or urgent cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 240—246 (II)
 - 20) Sakai M, Shiozaki A, Tabata M, et al.: Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 14—19 (II)
-

CQ302 Rh(D)陰性妊婦の取り扱いとは？

Answer

1. 抗 Rh(D)抗体陰性の場合，以下の検査・処置を行う。
 - 1) 児が Rh(D)陽性かつ直接クームス試験陰性であることを確認し，分娩後 72 時間以内に感作予防のため母体に抗 D 免疫グロブリンを投与する (A)
 - 2) 少なくとも妊娠 28 週前後かつ分娩時に抗 Rh(D)抗体陰性を確認する (B)
 - 3) インフォームドコンセント後，妊娠 28 週前後に母体感作予防目的で抗 D 免疫グロブリンを投与する (C)
 - 4) 自然および人工流産後，子宮外妊娠後，羊水穿刺（絨毛生検，胎児血採取）後には感作予防のため抗 D 免疫グロブリンを投与する (B)
2. 抗 Rh(D)抗体陽性の場合，妊娠後半期は 2 週ごとに抗 Rh(D)抗体価を測定する。(B)
3. 抗 Rh(D)抗体価上昇が明らかな場合，胎児貧血や胎児水腫徴候について評価する。(A)

▷ 解説

母体が Rh(D)陰性であることが判明した際，米国では Rh(D)陰性の頻度が高いため，不必要に厳重な管理を避ける意味で，胎児が Rh(D)陽性であることを確認するためにさまざまな検査を行っている。しかし，1) 日本人では配偶者（夫）および胎児が Rh(D)陽性である可能性が極めて高い，2) 米国で行われているような胎児 Rh(D)確認の検査自体にも侵襲性や偽陽性・偽陰性などの問題がある，といった理由から，Rh(D)陰性妊婦に対してはまず Rh 不適合を念頭に置いて取り扱ってよいものと思われる。Rh(D)陰性で妊娠初診時の間接クームス試験が陰性の妊婦については，最低限妊娠 28 週前後および分娩時（直前，直後を含む）にも Rh(D)抗原に対する間接クームス試験を施行し，妊娠経過中に Rh(D)に感作していないか確認する必要があると思われる。

Rh(D)陰性産婦に対する分娩直後の抗 D 免疫グロブリン投与による Rh(D)感作予防は，分娩後の感作率，次回妊娠における胎児・新生児溶血性疾患の発生を著明に減少させた。Cochrane Review では 6 つの RCT のメタアナリシスを行い，分娩後 72 時間以内の抗 D 免疫グロブリン投与群では産褥 6 カ月時点の感作率および次回妊娠時の抗 D 抗体陽性率の著明な低下を認めている¹⁾。本ガイドラインでは Answer 1 の 1) のように推奨したが，連休，あるいは検査機器の故障その他の理由により実際には 72 時間以内の検査と投与実施が困難な事態出現も想定される。このような場合には直接クームス試験を省略しての 72 時間以内の抗 D ヒト免疫グロブリン投与も考慮されるが，これを行う場合は薬剤の適外用使用時の原則に則り十分なインフォームドコンセント後とする。至適投与量については確定していないが，ACOG（米国）では抗 D 免疫グロブリン 300 μ g の投与が²⁾，RCOG（英国）では 100 μ g の投与が勧められている³⁾。本邦では抗 D 免疫グロブリン 1 バイアル（約 250 μ g 相当）の筋注が標準的投与方法である。

また流産後や子宮外妊娠後，羊水穿刺（絨毛生検，胎児血採取）後にも胎児血が母体内に流入する可能性があり，抗 D 免疫グロブリン投与による Rh(D)感作予防が勧められている²⁾。本邦の抗 D 免疫グロ

ブリンの薬剤添付文書にも「D (Rho) 因子で未感作の D (Rho) 陰性婦人で人工妊娠中絶その他の産科的侵襲後にも投与することができる」とある。抗 D 免疫グロブリンの至適投与量に関して定まったものはないが、妊娠初期 (1st trimester) の流産や子宮外妊娠の際の投与量は 50 μ g 投与で十分との報告がある⁴⁾。また部分胎状奇胎、出血を伴う切迫流産、子宮内胎児死亡、母体の腹部外傷、妊娠中期・後期での出血、外回転術施行後などでも胎児-母体間出血により母体の Rh(D) 感作の可能性があり、抗 D 免疫グロブリン投与を考慮すべきとの見解がある²⁾。一方このような Rh(D) 感作機会のない妊娠については、妊娠 28 週以前に感作されるリスクは極めて低いとされる⁵⁾。しかし妊娠 28 週以後に関しては感作のリスクが上がると考えられるため、北米では 1970 年代から妊娠後期 (3rd trimester) における抗 D 免疫グロブリン投与による Rh(D) 感作予防が推奨されてきた。Bowman らは妊娠 28 週の抗 D 免疫グロブリン 300 μ g 単回投与により妊娠中の Rh(D) 感作率が 2% から 0.1% に減少すると報告しており⁵⁾⁶⁾、ACOG (米国) でもこのプロトコールによる妊娠中の感作予防を勧めている²⁾。一方 RCOG (英国) では妊娠 28 週と 34 週に 2 回、抗 D 免疫グロブリン 100 μ g の投与を臨床研究データ⁷⁾⁸⁾に基づき推奨している³⁾。本邦では Rh(D) 陰性の女性が約 0.5% とかなり少ないため、欧米諸国に比べて Rh(D) 不適合妊娠に関する妊娠中の管理・予防法がいまだ確立していない。例えば、本邦の抗 D 免疫グロブリンの薬剤添付文書には妊娠 28 週前後での予防的投与は記載されていない、といった問題点がある。したがって現時点で妊娠 28 週前後に抗 D 免疫グロブリン投与を行う際には、患者からインフォームドコンセントを得るべきであろう。

抗 D 免疫グロブリンは血液製剤であるため、製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策がとられているものの、感染症伝播リスクを完全には排除することができない。例えば胎児貧血や胎児水腫の原因となり得るヒトパルボウイルス B19 などのウイルスを完全に不活化・除去することは困難である。したがって抗 D 免疫グロブリン投与を行う際には、この点についても患者から十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。また不必要な血液製剤投与を避けるため事前に投与対象症例であることを十分に確認する。新生児が Rh(D) 陰性の場合や、すでに母体が Rh(D) に感作されていることが間接クームス試験 (母体) や直接クームス試験 (新生児) で明らかな場合には、抗 D 免疫グロブリン投与は不要である。妊娠中に投与する際、夫 (あるいはパートナー) が Rh(D) 陰性であれば胎児も Rh(D) 陰性と考えられ抗 D 免疫グロブリン投与は不要となるが、まれに胎児の父親が妊婦の夫 (あるいはパートナー) でない可能性もあることを考慮する必要がある。また投与した抗 D 免疫グロブリンがその後の間接クームス試験結果に影響を与えることにも注意する。抗 D 免疫グロブリンの半減期は約 24 日とされるので、例えば妊娠 28 週に抗 D 免疫グロブリンを投与された妊婦の 15~20% は分娩時、非常に低値ではあるが抗 D 抗体価を示すことになる (通常 4 倍以下)⁹⁾。妊娠中の抗 D 免疫グロブリンの投与の有無にかかわらず、分娩直後には抗 D 免疫グロブリン投与を行うのが一般的と考えられるが、妊娠中の抗 D 免疫グロブリン予防投与後 3 週間以内に分娩となった場合は、分娩後のルチーン抗 D 免疫グロブリン投与は省略可能ともいわれている。ただし分娩により著しい胎児母体間出血があった場合はこの限りではないとされる¹⁰⁾。

Rh(D) 陰性妊婦に対して、どの程度頻回に間接クームス法による抗 Rh(D) 抗体の定性検査や定量を行うべきかについて、明確に規定する根拠はない。本ガイドラインでは、妊娠初期の抗 Rh(D) 抗体陰性例では Answer 1 に示したように推奨したが、ACOG では、妊娠中の初回の検査で抗 Rh(D) 抗体価 8 倍以下 (抗体陰性例を含む) の場合には、4 週ごとの抗体価測定を提案している¹¹⁾。妊娠初期の検査で抗 Rh(D) 抗体陽性の場合や妊娠中に抗体が陽性化した場合は、より厳重な管理が必要である。一般には間接クームス抗体価 16 倍以上の場合に胎児貧血発症の可能性を考慮する。抗体価 8 倍以下でも、前回妊娠時に急激な悪化が起きている場合には慎重な経過観察が必要である。抗 Rh(D) 抗体価が、必ずしも常

に胎児貧血の程度を反映しているわけではないことにも留意する。例えば、胎児・新生児溶血性疾患の児を分娩した既往がある症例に対しては、抗 Rh(D)抗体価を頻回に測定しても、胎児の状態のモニタリングとして有用ではないとされている¹¹⁾。

胎児貧血の評価には、以前より採取羊水の 450nm での吸光度 (OD450) を用いてビリルビン値を測定し、Liley の表から胎児貧血程度を推定する方法が行われてきた¹²⁾。また胎児超音波検査による腹水や胸水など胎児水腫徴候の検出も試みられてきたが、胎児貧血がかなり重症にならないと胎児水腫徴候が出現しないという欠点がある。胎児採血は最も正確な胎児貧血評価法であるが、侵襲的であり、施行時に胎児の状態が急激に悪化する可能性もあるため、他の胎児貧血評価法で異常がみられる例に限定して行わざるを得ない場合が多い。このような背景の中で、Mari らが超音波パルスドプラ法を用いた胎児中大脳動脈最高血流速度 (MCA-PSV) 計測値が胎児ヘモグロビン値の推測に有用であると 2000 年に報告して以来¹³⁾、MCA-PSV 計測は非侵襲的で比較的正確な胎児貧血評価法として従来法に優るとする報告が相次ぎ¹⁴⁾¹⁵⁾、本法は次第に臨床応用されつつある。表 1 に Mari らのデータを示す¹³⁾。今後本邦においてもその有用性の検証を要する。

(表 1) 胎児中大脳動脈の最高血流速度 (cm/sec) の正常域

妊娠週数	中央値の倍数 (multiples of the median ; MoM)			
	1 (中央値)	1.29	1.50	1.55
		cm/秒		
18	23.2	29.9	34.8	36.0
20	25.5	32.8	38.2	39.5
22	27.9	36.0	41.9	43.3
24	30.7	39.5	46.0	47.5
26	33.6	43.3	50.4	52.1
28	36.9	47.6	55.4	57.2
30	40.5	52.2	60.7	62.8
32	44.4	57.3	66.6	68.9
34	48.7	62.9	73.1	75.6
36	53.5	69.0	80.2	82.9
38	58.7	75.7	88.0	91.0
40	64.4	83.0	96.6	99.8

中央値 (median) の 1.29, 1.50, 1.55 倍の数値が、軽度貧血, 中等度貧血, 高度貧血に該当する。通常 1.50MoM までを正常域と考える。(Mari らのデータ¹³⁾による)

文 献

- 1) Crowther CA, Middleton P: Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD000021
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 4: prevention of Rh D alloimmunization(May 1999). Int J Gynaecol Obstet 1999; 66: 63—70 (Guideline)
- 3) Statement from the consensus conference on anti-D prophylaxis. 7 and 8 April 1997. The Royal College of Physicians of Edinburgh, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Vox Sang 1998; 74: 127—128 (III)
- 4) Stewart FH, Burnhill MS, Bozorgi N: Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. Obstet Gynecol 1978; 51: 318—322 (II)

-
- 5) Bowman JM, Chown B, Lewis M, et al.: Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 623—627 (III)
 - 6) Bowman JM: The prevention of Rh immunization. *Transfus Med Rev* 1988; 2: 129—150 (III)
 - 7) Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ, et al.: The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. *Lancet* 1983; 2: 244—246 (II)
 - 8) Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, et al.: Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1987; 16: 101—111 (II)
 - 9) Moise KJ Jr. Prevention of Rh (D) alloimmunization. *Up To Date* 2006; version 14.3. (Review)
 - 10) American Association of Blood Banks. Technical Manual, 12th ed., 1996. American Association of Blood Banks: Bethesda, Maryland (III)
 - 11) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 75: management of alloimmunization *Obstet Gynecol* 2006; 108: 457—464(Guideline)
 - 12) Liley AW: Liquor amni analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1359—1370 (II)
 - 13) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9—14 (II)
 - 14) Pereira L, Jenkins TM, Berghella V: Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1002—1006 (II)
 - 15) Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al.: Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 156—164 (II)
-

CQ303 切迫早産の取り扱いは？

Answer

1. 以下の妊婦は早産ハイリスクと認識する. (A)
 現症より：多胎妊娠，細菌性膣症合併妊婦，子宮頸管短縮例
 既往歴より：早産既往妊婦，円錐切除後妊婦
2. 規則的子宮収縮や頸管熟化傾向（開大あるいは頸管長の短縮）がある場合には，切迫早産と診断し，子宮収縮抑制剤投与や入院安静等の治療を行う. (B)
3. 異常胎児心拍パターンが認められる場合は常位胎盤早期剥離との鑑別診断を行う. (B)
4. 一大原因として下部性器感染症（頸管炎，絨毛膜羊膜炎など）があるので，母体体温，白血球数，CRP 値などを適宜計測し，それらが疑われる場合には子宮内への感染波及防止のために抗菌薬投与を行う. (C)
5. 羊水感染が疑われる時には早期児娩出を考慮する. (C)
6. 切迫早産症例は必要に応じて低出生体重児収容可能施設と連携管理する. (B)
7. 妊娠 24 週以降 34 週未満早産が 1 週以内に予想される場合は以下の方法による。母体ステロイド投与（1 クール）を行う。ただし，保険適用外使用である. (B)
 - ・ベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと，計 2 回，筋肉内投与，あるいは
 - ・デキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと，計 4 回，筋肉内投与

▷解説

早産危険因子として既往早産，細菌性膣症，多胎妊娠，子宮頸管短縮例，円錐切除後，胎児性フィブロネクチン高値例などが挙げられる。早産既往があればその早産原因を可能な限り追求し，今回の妊娠においては慎重に切迫早産早期発見と早産防止に努める¹⁾。絨毛膜羊膜炎は早産の主たる原因であり，その原因として細菌性膣症や頸管炎の上行波及が考えられている。妊娠中に細菌性膣症や頸管炎を発見したら早産ハイリスク群として扱う。

子宮頸管短縮例は早産ハイリスク群である。子宮頸管長評価方法としては経膣超音波が優れている。Iams ら²⁾によると妊娠 24 週時の子宮頸管長が 40mm 以上あった群と比較した場合，同時期の子宮頸管長が 40mm 以下では 2.0 倍，35mm 以下では 2.4 倍，30mm 以下で 3.8 倍，26mm 以下では 6.2 倍，22mm 以下では 9.5 倍，13mm 以下で 14 倍，35 週未満早産の危険が高かった。Rozenberg ら³⁾は 7 日以内に早産となるかどうかを予測する指標として，Bishop score よりも子宮頸管長を頻りに測定することのほうが有効であると報告している。その他，子宮頸管長と早産の関連について数多くの報告がなされているが，感度は 68% から 100%，特異度は 44% から 78% となっている⁴⁾⁵⁾。コールドナイフや LEEP など円錐切除を行った例での妊娠は早産率が有意に高くなることが知られている⁶⁾。また膣分泌液中癌胎児性フィブロネクチン（フィブロネクチン）陽性妊婦は早産リスクが高いことが知られている。フィブロネクチンと早産に関するメタアナリシスでは 34 週未満早産予知において感度 61%，特異度 83% という結果であった。また，37 週未満早産におけるフィブロネクチンの陰性予

測値は 69% から 92% で、フィブロネクチンが陰性であった場合には、その後 14 日以内に分娩とならない確率は 95% 以上という結果が示されている⁷⁾。フィブロネクチンは絨毛膜に主に存在する細胞外マトリックス蛋白であり、これが腔内に検出されることは、絨毛膜が絨毛膜羊膜炎等で障害されていることを意味していると考えられている。多施設共同研究においてフィブロネクチン陽性かつ子宮頸管長短縮は早産の強い危険因子であることが証明されており、子宮頸管長計測、フィブロネクチン測定、あるいはそのコンビネーション計測が早産予知に有効であるとしている⁸⁾。

子宮収縮には生理的なものと病的なものがある。生理的子宫収縮は Braxton Hicks contractions と呼ばれ、切迫早産の診断においてはこれを除外しなければならない。放置すれば分娩にいたる切迫早産は頸管の変化を伴うものとされている⁹⁾。生理的・病的子宮収縮について頸管変化を考慮せず識別することは困難である。臨床的には頸管の熟化を伴う子宮収縮がある場合に切迫早産と診断する。また、常位胎盤早期剥離の初期症状として切迫早産と同様の子宮収縮を呈することがあり、異常胎児心拍パターンが認められる場合には常位胎盤早期剥離の存在を疑い鑑別診断を行う (CQ311 参照)。

既述したように早産危険因子として細菌性腔症や頸管炎がある。細菌性腔症に対しての抗菌剤投与の早産予防効果に関しては一定した結果が得られていないが、効果があったとする報告の代表的なものに妊娠 15.6 週でのクリンダマイシン (600mg, 分 2×5 日間) 投与がある¹⁰⁾。一方、切迫早産を発症したのものには抗菌剤投与は効果がみられないという報告^{11)~13)}が多い。早期早産の臨床的重要性から、細菌性腔症 (炎)、頸管炎、絨毛膜羊膜炎などの下部性器感染症が疑われる切迫早産 (特に 34 週未満) には抗菌薬投与を考慮する。なお、抗菌薬の投与方法としては経腔、経口、経静脈ルートが考えられるが至適投与方法についてはまだ一定の見解が得られていない。また早産予防法として黄体ホルモン投与も注目されている。黄体ホルモンを妊娠 18 週前後より分娩まで、あるいは 36 週まで週に 1 回投与すると投与群では早産が減少したと報告されている¹⁴⁾。早産の予防を考える際、感染のみならずホルモン環境を整えることも重要であることが明らかになってきている。

子宮収縮抑制薬としては塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムが用いられる。塩酸リトドリンは 50mg (1A) を 5% ブドウ糖 500ml に溶解し 50 μ g/分より開始し子宮収縮の状態により漸増し最大 200 μ g/分まで投与可能である。塩酸リトドリンの重篤な副作用として肺水腫、顆粒球減少症、横紋筋融解症などがある。特に投与が長期間にわたる場合は適宜血算を行い顆粒球減少症の発生に注意する¹⁵⁾。また、高アミラーゼ血症が誘発される場合があるが¹⁶⁾、この場合には投与中に自然軽快する。硫酸マグネシウムは、副作用等により塩酸リトドリンの投与が制限される場合、あるいは塩酸リトドリンで収縮が抑制されない場合に投与する。硫酸マグネシウム (商品名マグセント; 濃度 10g/100ml) は初回 40ml を 20 分以上かけてゆっくり静脈投与しその後 10ml/時間 で持続投与する。硫酸マグネシウムの投与は 48 時間を原則とし、継続して投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限って投与する。硫酸マグネシウム投与時には血中マグネシウム濃度を適宜測定しながら過剰投与に注意する。子宮収縮抑制薬や抗菌剤に治療抵抗性の場合、原因として羊水感染や胎児感染がある場合がある。これらの確定診断のために羊水穿刺が行われる場合があり、intensive care が必要となる。このような観点から治療抵抗性切迫早産症例は早期より低出生体重児管理可能な施設との連携下に管理することが望ましい¹⁷⁾。

頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性については Berghella の有名なメタアナリシスがある。それによると早産既往単胎妊婦において 35 週未満早産再発防止に頸管縫縮術が有効であった¹⁸⁾。頸管縫縮術については CQ301 を参照されたい。

ステロイドは胎児肺におけるサーファクタント産生を増加させ、脳、皮膚、消化管の成熟を促進させることが知られている。2006 年のメタアナリシスではステロイド単回 (1 クール) 投与群のコントロー

ル群に対する相対危険度は、新生児死亡率0.69 (95%CI 0.58~0.81), 新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) 罹病率0.66 (95%CI 0.59~0.73), 新生児頭蓋内出血 (IVH) 0.54 (95%CI 0.43~0.69), 壊死性腸炎(NEC)0.46 (95%CI 0.29~0.74), ICU入院および呼吸管理施行率0.80(95%CI 0.65~0.99), 生後48時間以内での感染率0.56 (95%CI 0.38~0.85)であった¹⁹⁾。また、母体ステロイド1クール投与症例児の12歳までの神経学的発達や30歳までの心血管系への問題は認められていない²⁰⁾。一方、母体ステロイド複数クール投与は1クール投与と比べ、新生児予後を改善せず絨毛膜羊膜炎発症リスクを上昇させたという報告²¹⁾や、胎児感染リスクに影響を与えなかったものの胎児副腎皮質機能を抑制したとの報告がある。本ガイドラインでは母体ステロイド投与は1クールが妥当であり、現在の標準的投与方法は2002年にACOGから推奨された「34週までの切迫早産例で1週間以内に早産するリスクが高い症例を対象とし、ベタメタゾン12mgを24時間後ごと、計2回、あるいはデキサメタゾン6mgを12時間ごと、計4回を筋肉注射する」²²⁾とした。

文 献

- 1) American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines for Prenatal Care. 4th ed, p100, 1997 (Guideline)
 - 2) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567—572 (I)
 - 3) Rozenberg P, Goffinet F, Hessabi M: Comparison of the Bishop score, of sonographic measurement of the cervical length and fibronectin determination in predicting time to delivery and the type of delivery at term. *Bulletin de Academie Nationale de Medicine* 1999; 183: 589—599 (I)
 - 4) Goldenberg RL, Andrews WW, Mercer BM, et al.: The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 625—630 (I)
 - 5) Leitich H, Brunbauer M, Kaider A, et al.: Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1465—1472 (I)
 - 6) Kyrgiou M, Kolopopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 11 ; 367: 489—98
 - 7) Leitich H, Egarter C, Kaider A, et al.: Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1169—1176 (I)
 - 8) Iams JD, Goldenberger RL, Mercer BM, et al.: The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 562—567 (I)
 - 9) Adams MA, et al.: Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA* 2000; 283: 1591—1596 (I)
 - 10) Ugwumadu A, et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983—988 (I)
 - 11) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357: 989—994 (I)
-

-
- 12) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics: ACOG practice bulletin. Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 127—135 (Guideline)
 - 13) Tara PN, Thornton S: Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. *Semin Fetal Neonat Med* 2004; 9: 481—489 (III)
 - 14) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al.: Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379—2385 (I)
 - 15) Minakami H, Itoi H, Izumi A, et al.: Ritodrine-induced agranulocytosis: case report with literature review. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1994; 4: 55—58 (Review)
 - 16) Minakami H, Takahashi T, Izumi A, et al.: Enlargement of salivary gland after ritodrine treatment in pregnant women. *BMJ* 1992; 304: 1668 (III)
 - 17) van Hoesen KH, Zamann SS, Degar RB, et al.: Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 731—744 (II)
 - 18) Berghella V, Odibo AO, To MS, et al.: Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181—189 (I)
 - 19) Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454 (Meta-analysis)
 - 20) Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al.: Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1856—1862 (I)
 - 21) Lee MJ, Davies J, Guinn D, et al.: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 274—281 (I)
 - 22) ACOG Committee Opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871—873 (Committee Opinion)
-

CQ304 前期破水の取り扱いとは？

Answer

1. 上行感染防止のため、内診は必要最少限にとどめ、腔鏡を使用した状況把握に努める。(B)
2. 子宮内感染と胎児 well-being に注意し、血算、CRP、腹部触診、NST などの諸検査を適宜行う。(A)
3. 妊娠 37 週以降では、分娩誘発を行うか、陣痛発来を待機する。臨床的に子宮内感染が疑われる場合は陣痛発来を待機せず、分娩誘発もしくは帝王切開を行う。(B)
4. 妊娠 34～36 週では妊娠 37 週以降に準ずる。(C)
5. 妊娠 33 週以前では、以下のように対応する。
 - 1) 原則として低出生体重児収容可能施設で管理するか、あるいは低出生体重児収容可能施設と連携管理する。(B)
 - 2) 抗菌薬投与下での待機を原則とするが、低出生体重児対応能力により早期の分娩を考慮してもよい。臨床的に子宮内感染が疑われる場合は陣痛発来を待機せず、分娩誘発もしくは帝王切開を行う。(C)
6. 児の肺成熟や頭蓋内出血予防を目的とした母体ステロイド投与は切迫早産時 (CQ 303 参照) に準ずる。(B)

▷解説

前期破水は陣痛開始前の破水であり、入院させての管理を原則とする。診断は、患者の自覚症状、腔内の羊水貯留、腔内貯留物の pH 検査、また最近では、腔分泌物中の胎児フィブロンネクチンや α -フェトプロテインなどの生化学物質を検出するキットなどにより行う。前期破水の管理方法は、妊娠週数、胎位、感染の有無、臍帯圧迫、それらに伴う児の状態の変化により、規定される。preterm に前期破水が起こった場合、切迫早産と児 well-being に特段の注意が必要である。子宮収縮活動と児 well-being を同時にモニター可能なノンストレステスト (NST) は極めて有用であり、連日定期的に行われることが望ましい。特に感染徴候の把握が重要で、母体の 38℃ 以上の発熱、血中白血球数の増加、CRP 上昇、子宮収縮の増加、子宮の圧痛、胎児頻脈がある場合は子宮内感染を疑う。しかし、白血球数の増加や CRP 上昇は、他に症状がない場合、特にコルチコステロイドを使用している場合には感染状況を反映していないことがあるので注意が必要である¹⁾。また、羊水穿刺による羊水感染診断は、有用性が必ずしも明らかになっていない。前期破水においては、子宮内と外界が直結しており、指診は感染のリスクを増加させる²⁾ので、診断は腔鏡診を中心に行う。また、産道に B 群溶連菌 (GBS) 感染がある場合は、新生児への感染リスクがあり、抗菌薬の母体予防投与が必要となるため³⁾、GBS 感染の確認を行う (CQ603 参照)。

妊娠 37 週以降の前期破水において、分娩誘発は、自然陣発を期待しての待機に比べ、新生児感染率や帝王切開率にほとんど差が認められないが、絨毛膜羊膜炎や分娩後の母体発熱を減少させる。したがって、分娩誘発の方が望ましいと考えられるが、分娩誘発と待機両群の違いは大きいものではなく、いずれも選択肢となる¹⁾⁴⁾⁵⁾。ただし、待機時間が長いと子宮内感染が懸念される。

正期産に近い週数(34~36週)での前期破水に対しては、分娩誘発する方が待機の方針とするより、母児の感染が少ない⁶⁾。この週数では胎児肺が成熟していることが多いので、分娩誘発を考慮する。しかし、時に胎児肺成熟が不十分のこともあり、新生児呼吸障害管理に懸念がある施設では待機(tocolysisを含む)としてもよい。また、この週数での、抗菌薬母体投与の有効性は明らかでない¹⁾。この週数における、コルチコステロイド母体投与の児に対する効果は明らかでない。

妊娠33週以前の前期破水に対しては、感染徴候がなく、児の状態が安定していれば、床上安静により羊水流出の減少と再貯留を図りつつ、待機して、妊娠期間の延長を図ることを原則とする。羊水過少の状態が持続する場合には母体感染徴候や胎児モニタリング所見と関わりなく早期に分娩させる方がよいとの報告もあるが、まだ確定的でない。抗菌薬を7~10日間母体投与することは、この週数の前期破水の母児感染リスクの軽減に有効であるが^{1)7)~9)}、長期投与についてはその効果は明らかでない。また、コルチコステロイドを1週間以内に分娩が予想される、この週数の前期破水妊婦に投与すると、新生児の呼吸不全や頭蓋内出血のリスクを軽減させる^{1)10)~13)}。しかし、コルチコステロイドは一方で、母児の感染リスクを増加させる可能性があり、初回投与後周期的に使用することに関しては有用性が証明されていない¹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。この週数の前期破水に対する子宮収縮抑制薬の予防的使用は、妊娠期間を短期間延長させる効果があるが、児予後改善に寄与するか否かについては明らかでない。子宮収縮がある患者における子宮収縮抑制薬の妊娠期間延長効果についても明らかではない^{14)~17)}。しかし、子宮収縮抑制薬の使用方法は、本邦と欧米諸国ではかなり異なっており、これらの報告をもって子宮収縮抑制薬が不要ということにはならない。早産期の前期破水に対する人工羊水注入は、有用性が明らかでない¹⁸⁾。子宮内感染の疑いがある場合には早期児娩出も考慮されるので、母体体温、末血中の白血球数、血中CRP値を定期的にモニターする。児の娩出時期に関しては、在胎週数も十分考慮して(特に妊娠28週未満等、児の未熟性が強いことが想定される場合)慎重に判断する。

文 献

- 1) Premature Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, No 80, April, 2007 (Guideline)
 - 2) Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, et al.: Management of premature rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 395—400 (III)
 - 3) ACOG Committee Opinion Number 279, December, 2002. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405—1412 (III)
 - 4) Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al.: Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996; 334: 1005—1010 (I)
 - 5) Dare MR, Middleton P, Crowther CA, et al.: Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst rev* 2006; 1: CD005302 (I)
 - 6) Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, et al.: Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 775—782 (I)
-

- 7) Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al.: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278: 989—995 (I)
 - 8) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357: 989—994 (I)
 - 9) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J: Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001058 (I)
 - 10) National Institutes of Health: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 144—150 (Guideline)
 - 11) ACOG Committee Opinion No. 273: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871—873 (Guideline)
 - 12) Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454 (I)
 - 13) Harding JE, Pang J, Knight DB, et al.: Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131—139 (I)
 - 14) How HY, Cook CR, Cook VD, et al.: Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 8—12 (I)
 - 15) Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, et al.: A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388—393 (I)
 - 16) Combs CA, McCune M, Clark R, et al.: Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1723—1728 (I)
 - 17) Wolfensberger A, Zimmermann R, von Mandach U: Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 366—373 (II)
 - 18) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1: CD000942 (I)
-

CQ305 前置胎盤の診断・管理は？

Answer

1. 前置胎盤は妊娠中期超音波検査にて「前置胎盤疑い」診断を行い、32 週頃までに経腔超音波で「前置胎盤」の診断を行う。(B)
2. 癒着胎盤の合併を考慮する。特に帝王切開の既往がある場合は注意する。既往帝王切開創が胎盤に近い場合には特に注意する。(B)
3. 予定帝王切開は妊娠 37 週末までに行うのが望ましい。(B)
4. 予定帝王切開は輸血(自己血あるいは同種血)ができる体制を整えて行う。ただし緊急帝王切開の場合には手術と並行して輸血の準備を進める。(A)
5. 輸血と子宮摘出の可能性について説明しておく。(A)

▷ 解説

前置胎盤の診断

前置胎盤診断には経腔超音波を用いるのが望ましい。経腹超音波の正診率が約 95% なのに対して経腔超音波では 99% 以上の診断が可能との報告がある¹⁾。前置胎盤は全前置胎盤 (total placenta previa) : 内子宮口が完全に胎盤で覆われている状態, 部分 (一部) 前置胎盤 (partial placenta previa) : 内子宮口の一部が胎盤で覆われている状態, 辺縁前置胎盤 (marginal placenta previa) : 胎盤の辺縁が内子宮口にある状態, の 3 分類がなされてきた。上記分類では, 子宮口開大度とは無関係に内診時点で診断し, 検査や内診を反復した場合は, 最後の所見でもって最終診断とする²⁾³⁾。現在では, 胎盤位置同定に超音波が用いられており内子宮口閉鎖状態で診断されるので, この 3 分類は実践的でなく, 「前置胎盤」と一括して取り扱われることが多い⁴⁾。以下, 3 分類にはこだわらず, 一括して述べる。

妊娠中期に超音波検査により, 胎盤付着部位について確認し前置胎盤の有無について明らかにしておくことが望ましい。しかし, 子宮増大や子宮下節伸長に伴い, 子宮口と胎盤辺縁の位置関係が変化することがある (placental migration)。妊娠 15~19 週, 20~23 週, 24~27 週, 28~31 週, 32~35 週の各期間に前置胎盤と診断された症例中, 最終的に前置胎盤と診断された症例はそれぞれ, 12%, 34%, 49%, 62%, 73% であり, 妊娠早期に前置胎盤と診断された症例ほど最終的には前置胎盤でなくなる例が多い⁵⁾。しかし, 妊娠 30 週以降に全前置胎盤と診断された症例では最終診断も変わらないことが多い⁵⁾。したがって, 妊娠中期には「前置胎盤疑い」診断に留め, その後の胎盤辺縁と内子宮口の位置関係の推移について注意深く観察する。前置胎盤合併時, 性器出血と胎児死亡頻度は, 妊娠中期から軽度上昇するが妊娠 34 週以降に急上昇する⁶⁾。また, 初回出血 (警告出血) は妊娠 34 週で最も多い⁷⁾。このように前置胎盤の診断は 30 週以降ほぼ確定すること, 妊娠 34 週以降には出血や胎児死亡頻度が上昇することの 2 点を考慮して, 前置胎盤は妊娠 32 週頃までに診断しておくことが望ましい。

前置胎盤の約 5~10% に癒着胎盤が合併する⁸⁾。癒着胎盤術前正診率向上に超音波/カラードブラ検査・MRI 検査等が寄与したとの報告^{9)~11)}もあるが, 前置癒着胎盤を確実に術前診断あるいは否定する方法は現在のところまだない。そのため癒着胎盤の術前診断技法に関しては今後の精力的研究が強く望まれている。

組織学的に癒着胎盤と診断された症例中, 79% が癒着胎盤 (placenta accreta), 14% が嵌入胎盤 (placenta increta), 7% が穿通胎盤 (placenta percreta) であったと報告されている¹²⁾。組織学的

に嵌入胎盤、穿通胎盤と癒着程度が重くなるに従い、癒着剥離が困難となり緊急子宮摘出術の必要性が増すので癒着胎盤、ことに穿通胎盤が疑われる前置胎盤予定帝王切開には周到な準備で臨むことが勧められる¹³⁾。しかし、前述したようにその正確な術前診断は困難である。癒着胎盤合併を予測するうえで帝王切開既往回数は重要である。無傷子宮での前置癒着胎盤頻度は1~5%であるのに比し、帝王切開既往回数が1回、2回、3回、4回以上である前置胎盤患者の癒着胎盤合併率はそれぞれ、14%、23%、35%、50%と報告されている¹⁴⁾。現時点では帝王切開既往患者が前置胎盤を合併した場合、癒着胎盤の存在を想定して管理・分娩にあたるのが重要であろう。

前置胎盤の管理

出血により早産を余儀なくされることがある。前置胎盤88症例の平均分娩週数は35.3±3.6週であったとの報告もある¹⁵⁾。また、帝王切開時の出血量は他合併症時の帝王切開に比し有意に多くその中央値は1,280mL、輸血は14%に必要であったとの報告がある¹⁶⁾。事前に出血・緊急帝王切開の可能性を告知し、準備をしておくのがよい。時間的地理的余裕がある場合には、早産児娩出に対応でき、帝王切開時大出血に対応できる施設で管理するのが望ましい。出血があれば入院管理とする。子宮収縮抑制剤投与は出血軽減効果がある¹⁷⁾とされるが子宮頸管縫縮術の出血予防効果は否定的である¹⁸⁾。出血多量の場合、いかなる妊娠週数であれ母体救命のために帝王切開が必要である。Rh(D)陰性妊婦では、出血が多くなった段階で抗Dグロブリン投与を考慮する。止血後の入院安静は外来管理と比較して臨床的予後に差を認めないとする報告¹⁹⁾もあるが、地域の救急体制・輸血の準備・家庭環境などを考慮して、入院管理を続けるか否かを慎重に判断することが望ましい。

米国(1989~1991年と1995~1997年)約61,000件前置胎盤単胎妊娠後方視的コホート研究⁷⁾によれば、周産期死亡率が最も低かったのは妊娠37週台(0.1%)での帝王切開であり、37週以降では周産期死亡率が増加していた。したがって、予定帝王切開は妊娠37週末までに施行するのが望ましい。胎児肺成熟が期待できる状況において中等量の出血が認められた場合²⁰⁾や、出血がない場合でも人的施設の要因を斟酌し、正期前帝王切開が行われる場合もある。

前述したように前置胎盤帝王切開は出血多量となることが多いので、予定帝王切開においては同種血輸血または自己血輸血の準備を整えて行い、複数の医師が立ち会うことが望ましい。止血困難な場合には、ガーゼによる圧迫止血が有用との報告もある²¹⁾。子宮下部をガーゼできつく圧迫し、そのまま子宮筋層を閉じ、ガーゼ一端は腔内に誘導しておき、そのガーゼを12時間程後に腔から抜去する²¹⁾。術中出血コントロールが困難な場合には子宮摘出も考慮する。前置胎盤の4.5%症例に子宮摘出が必要であったとの報告もある²²⁾。癒着胎盤を合併していた場合、出血量は前置胎盤単独の場合よりさらに増加し止血のための緊急子宮摘出頻度が増加する²²⁾²³⁾。緊急子宮摘出時の平均出血量は3,300mL、分娩から子宮摘出までの平均所要時間は3時間34分と報告²³⁾されているように癒着胎盤は母体生命を脅かす危険な合併症である。したがって、癒着胎盤が予想される場合、胎盤を避けて子宮切開し児娩出後、胎盤用手剥離を試みずに切開創を閉じ、一次的または二期的に子宮摘出を行う試みがなされている。しかし癒着胎盤の術前確定診断法が確立していない現在、術式の事前選択には困難を伴う。また、胎盤を避けて子宮切開し、胎盤用手剥離などの剥離操作をしなくても、子宮収縮に伴って胎盤の一部が自然剥離し、剥離面から大出血する場合がある。術中大出血の際には、出血を減らすために内腸骨動脈の結紮・挟鉗が有用だとする報告も散見されるが、術野の状況を考慮したうえでの術式の選択は、主治医の判断にゆだねられる。カテーテルによる子宮動脈バルーン閉塞術や塞栓術²⁴⁾なども提案されているが、現在のところ有用性に関して一致した見解は得られていない。このように、前置癒着胎盤では十分準備を整えた予定手術を行っても、出血コントロール困難例は一定頻度で存在する。したがって、前置胎盤帝王切開の最大合併症は母体死亡ということになるが、これを術前にインフォームすべきかどうかは、医療倫理面で

も種々議論があり、当ガイドライン委員会でも、これをインフォームすべきかどうか、最終結論できなかった。

文 献

- 1) Timor-Tritsch IE, Monteagudo A: Diagnosis of placenta previa by transvaginal sonography. *Ann Med* 1993; 25: 279—283 (II)
 - 2) Cazeaux P: A theoretical and practical treatise on midwifery. North American ed. from 6th French ed. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1866; 680
 - 3) 日本産科婦人科学会, 編. 産婦人科用語集・用語解説集. 東京: 金原出版 2003
 - 4) 村田雄二, 編. 産科合併症. 大阪: メディカ出版 2006:170
 - 5) Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al.: Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 692—697 (II)
 - 6) Newton ER, Barss V, Cetrulo CL: The epidemiology and clinical history of asymptomatic midtrimester placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 743—748 (II)
 - 7) Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM, et al.: The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1299—1304 (II)
 - 8) Clark SL, Koonings PP, Phelan JP: Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 89—92 (II)
 - 9) Chou MM, Ho ES, Lee YM: Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 28—35 (II)
 - 10) Palacios Jaraquemada JM, Bruno CH: Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 716—724 (II)
 - 11) Warshak CR, Eskander R, Hull AD, et al.: Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 573—581 (II)
 - 12) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM: Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 210—214 (II)
 - 13) McShane PM, Heyl PS, Epstein MF: Maternal and perinatal morbidity resulting from placenta previa. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 176—182 (II)
 - 14) Laughon SK, Wolfe HM, Visco AG: Prior cesarean and the risk for placenta previa on second-trimester ultrasonography. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 962—965 (II)
 - 15) Takayama T, Minakami H, Koike T, et al.: Risks associated with cesarean section in women with placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 375—379 (III)
 - 16) Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, et al.: Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. *J Perinat Med* 2003; 31: 209—215 (III)
 - 17) Besinger RE, Moniak CW, Paskiewicz LS, et al.: The effect of tocolytic use in the management of symptomatic placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1770—1775 (II)
 - 18) Cobo E, Conde-Agudelo A, Delgado J, et al.: Cervical cerclage: an alternative for the management of placenta previa? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 122—125 (II)
 - 19) Wing DA, Paul RH, Millar LK: Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 806—811 (I)
-

- 20) Committee on Obstetric Practice: ACOG committee opinion. Placenta accreta. Number 266, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 77—78 (Committee opinion)
 - 21) Druzin ML: Packing of lower uterine segment for control of postcesarean bleeding in instances of placenta previa. *Surg Gynaecol Obstet* 1989; 169: 543—545 (III)
 - 22) Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto FD, et al.: Emergency peripartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1443—1448 (III)
 - 23) Forna F, Miles AM, Jamieson DJ: Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1440—1444 (II)
 - 24) Dubois J, Garel L, Grignon A, et al.: Placenta percreta: balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood loss. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 723—726 (III)
-

CQ306 低置胎盤の管理は？

Answer

1. 妊娠 36～37 週時、胎盤辺縁が内子宮口から 2cm 以内の場合には帝王切開も考慮される。(C)
2. 前壁付着で帝王切開既往がある場合には癒着胎盤に注意する。(B)
3. 分娩後には（経腔分娩・帝王切開分娩ともに）子宮出血に注意する。(A)

▷解説

低置胎盤 (low-lying placenta) は日本産科婦人科学会の定義では前置胎盤には含まれない¹⁾。胎盤は内子宮口にはかからないがその近傍にある状態と認識されているが、明確に定義されてはいない。前置胎盤では帝王切開分娩が行われるのに対し、低置胎盤では経腔分娩可能例があることより臨床的に両者の鑑別は重要である。鑑別には経腔超音波が有用である。経腔超音波で 99% 以上の診断が可能とされる²⁾。

胎盤縁が内子宮口から離れているほど、経腔分娩時のトラブルが少ないことが知られている。内子宮口から胎盤縁までの距離が 2cm 以内の低置胎盤では、経腔分娩を試みた症例の 90% が帝王切開を必要としたのに比し、2.0～3.5cm のものでは 63% 以上が経腔分娩に成功したとの報告がある³⁾⁴⁾。

低置胎盤では正常位置の胎盤に比し、分娩時の出血が多いことが知られている^{3)~5)}。経腔分娩 8,025 例の分娩時出血の 90 パーセンタイル値が 615mL であった施設の検討で、経腔分娩に成功した低置胎盤 40 例中 14 例 (35%) が 615mL 以上出血し、3 例 (7.5%) が輸血を必要とした⁵⁾。また、低置胎盤は経腔分娩後に起こる出血多量の最大危険因子であると報告されている⁵⁾。したがって、低置胎盤の経腔分娩成功後には弛緩出血様の出血に注意する。

前回帝王切開の創部に胎盤がある場合、癒着胎盤の存在が危惧されるので、前置胎盤・癒着胎盤時と同様の注意 (CQ305 の前置胎盤参照) が必要である⁶⁾。

前置血管は低置胎盤に合併することが多い。前置血管頻度は全妊娠の 1/1,200～1/5,000 と極めてまれであるが、前置血管の約 20～80% は低置胎盤に合併する⁷⁾⁸⁾。また、前置血管の約 30% は分葉胎盤に合併する⁹⁾。前置血管では分娩時に臍帯断裂による出血のため児死亡が起こりやすい⁸⁾。出生前診断された前置血管での児死亡率は 3% であったが、出生前診断がなされてなかった前置血管での児死亡率は 56% であったと報告⁹⁾されている。前置血管の超音波診断精度は不明であるが、低置胎盤と診断した場合、前置血管の有無について検索することは予後改善に寄与する可能性があるが、そのエビデンスは示されていない。カラードプラを用いての臍帯付着部位の同定、内子宮口近辺での臍帯血管走行が診断の目安となる。前置血管の診断が確定した場合、予定帝王切開が施行される。

文献

- 1) 日本産科婦人科学会, 編. 産科婦人科用語集・用語解説集. 東京: 金原出版 2003
- 2) Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al.: Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 692 (II)
- 3) Bhide A, Prefumo F, Moore J, et al.: Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. *BJOG* 2003; 110: 860—864 (II)

- 4) Oppenheimer LW, Farine D, Ritchie JW, et al.: What is a low-lying placenta? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1036—1038 (II)
 - 5) Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, et al.: Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. *J Perinat Med* 2003; 31: 209—215 (II)
 - 6) Clark SL, Koonings PP, Phelan JP: Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 89—92 (II)
 - 7) Fung TY, Lau TK: Poor perinatal outcome associated with vasa previa: is it preventable? A report of three cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 430—433 (Review)
 - 8) Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al.: Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 937—942 (II)
-

CQ307 妊娠中の羊水過多の診断と取り扱いは？

Answer

1. 子宮底長が過大な場合，羊水過多を疑う。(C)
2. 羊水過多の診断は超音波断層装置を用いて，amniotic fluid index (AFI)，羊水ポケット等を計測することにより行う。(B)
3. 羊水過多を認めたら，その原因を検索する。(A)
4. 羊水過多症には母体症状軽減あるいは妊娠期間延長を目的とした羊水除去を考慮する。(C)

▷解説

羊水過多を疑った際に，その診断は現在のところ超音波断層法によるのが実際的で簡便だが，侵襲的な色素希釈法などに比べれば正確さは劣る¹⁾²⁾。超音波断層像での主観的な羊水量の印象による診断と精度に大差はないが³⁾，客観的診断のためには数量的な測定法，たとえば AFI：amniotic fluid index⁴⁾または羊水ポケット⁵⁾などを用いるのがよい。羊水ポケットに比して AFIの方がやや優れているとされる¹⁾⁶⁾。AFI \geq 24cm または AFI \geq 25cm⁷⁾，羊水ポケット \geq 8cm⁵⁾を羊水過多とすることが多い。

羊水過多のおよそ6割は原因がはっきりしない。重症であるほど原因が明らかとなる傾向がある。軽度から中等度の羊水過多では17%にしか原因が見出されないが，重症例では9割に原因がみつかるという⁸⁾。原因はさまざまに分類できるが一例としては，

- ・胎児の羊水燕下・吸収障害：消化管閉鎖，筋原性疾患，神経性疾患，胎児水腫など，染色体異常(trisomy18, trisomy21 など) など
- ・胎児尿産成過剰(高心拍出性)：双胎間輸血症候群，胎児貧血(血液型不適合妊娠，パルボウイルス感染，胎児母体輸血症候群，遺伝性貧血)，無心体双胎，胎盤血管腫など
- ・母体糖尿病
- ・多胎妊娠
- ・その他

などに分けられる。原因により予後は左右される⁹⁾。出生前の原因診断が新生児予後改善に寄与する場合があるので原因検索に努めるが，原因同定は困難なことがある。

上記診断の手がかりとなる参考所見としては，

胎児の消化管閉鎖・狭窄では，超音波断層法で通過障害部位より肛側が描出されにくく，口側の消化管が拡張するのが基本である。例えば十二指腸閉鎖では胃と十二指腸口側の拡張(double bubble sign)，近位空腸閉鎖ではtriple bubble signとなり，遠位小腸閉鎖ではmultiple bubbleとなる。胃が全く描出されなければ食道閉鎖の可能性が高いが，気管食道瘻を伴うと肺気管支からの分泌液が入り小さく胃が描出されることがあるので，胃がみえても食道閉鎖を否定できないことは知られている。筋原性疾患，神経性疾患では胎動の減少がわかることがある。また，家族歴の聴取，母体の特徴的顔貌(筋ジストロフィーなど)が診断の手がかりになることがある。原因にかかわらず胎児水腫になると，咽頭口腔とその周囲組織の浮腫により嚥下運動が阻害されることがある。口唇口蓋裂でも十分な嚥下ができず軽度～中等度の羊水過多となることがある。神経管閉鎖障害児では羊水過多や脳室拡大を合併することがあるため，それらを認めたら髄膜瘤，二分脊椎の有無を検索する。

双胎間輸血症候群は一絨毛膜双胎であること、羊水過多児と羊水過少児がいることが基本であり、一児だけの胎児発育不全とは区別される。胎児貧血はそれを疑わせる病歴を参考にし、母体の血液検査(不規則抗体、ウイルス抗体など)で情報を得る。胎児中大脳動脈血流速度は胎児 Hb 値推定に有用である(CQ302, Rh(D)陰性妊婦参照)。無心体双胎は正常ないし胎児水腫を呈する胎児の他に、頭部や上肢が正常な形として確認されにくく、心拍動のない無心体を見つけ、カラードプラ法やパルスドプラ法で無心体内、臍帯内、正常児の血流のつながりと方向を観察するのがよい(CQ703, TTTS と無心体参照)。胎盤血管腫は胎盤一部の低エコー性腫瘤として描出されることが多く、内部に豊富な血流像を認めることが多い。一般に大きいものはシャント血流量が多く、児に高拍出性心不全を来すことがある。

妊娠糖尿病の有無は一般に 75gOGTT,あるいは母体の異常高血糖により診断される(CQ005,妊婦耐糖能試験参照)。

羊水過多の原因により治療方針は異なる。原疾患の治療が容易ならそれを行う。そのうえで、重症羊水過多症には羊水穿刺による羊水除去が考慮されうる。対症療法なので、羊水除去による妊娠延長が、破水、陣痛発来、症状増悪のための児娩出より有益と考えられる場合に行う。したがって、対象は単胎妊娠重症過多症例が一般的である。例えば、胎児食道閉鎖による過多症で児成熟を待つ間に、母体症状緩和のために行う場合などである。大部分を占める軽度、中等度例では羊水除去を必要としないことが多く、自然軽快もみられる⁸⁾。経時的な羊水量変化・児 well-being 評価が、分娩時期判断と児予後改善に役立つとされる⁹⁾(双胎間輸血症候群に伴う羊水過多については CQ703 を参照)。

羊水除去にあたっては事前に破水、陣痛発来、感染、出血、血腫、胎盤早期剥離などの合併症について説明する。羊水除去量、排液速度、抗生剤の使用、子宮収縮抑制剤の使用等についてはコンセンサスが得られていない。通常、超音波断層法で穿刺部位を確認し、皮膚消毒後、18G 前後の穿刺針(先端鈍な外筒のついた留置針を利用してよい)で穿刺することが多い¹⁰⁾。その際、羊水除去により子宮が縮小するので、腹壁穿刺部位と子宮壁穿刺部位が次第にずれてくることを考慮する。

羊水過多例の分娩時には、胎位の変化、破水時の臍帯脱出、胎盤早期剥離、弛緩出血などに注意する。臍帯脱出を予防するために注射針等により破膜して徐々に羊水量を減らす方法も用いられることがある。

インドメタシンやスリンダクの母体投与により羊水過多が改善する^{10)~12)}との報告があるが、確立された治療法ではない。本邦のインドメタシン添付文書、スリンダク添付文書では妊娠中投与は禁忌となっている。

文 献

- 1) Dildy GA 3rd, Lira N, Moise KJ, et al.: Amniotic fluid volume assessment: Comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 986—994 (II)
 - 2) Magann EF, Nolan TE, Hess LW, et al.: Measurement of amniotic fluid volume: Accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1533—1537 (II)
 - 3) Magann EF, Perry KG Jr, Chauhan SP, et al.: The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 249—253 (II)
 - 4) Phelan JP, Smith CV, Bourssard P, et al.: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 week's gestation. *J Reprod Med* 1987; 32: 540—542 (II)
-

-
- 5) Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al.: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250—254 (II)
 - 6) Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, et al.: How well do the amniotic index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 164—169 (II)
 - 7) Carlson DE, Platt LD, Medearis AL, et al.: Quantifiable polyhydramnios: diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 989—993 (III)
 - 8) Hill L, Breckle R, Thomas ML, et al.: Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 21—25 (II)
 - 9) Golan A, Wolman I, Sagi J, et al.: Persistence of polyhydramnios during pregnancy—its significance and correlation with maternal and fetal complications. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 18—20 (II)
 - 10) Moise KJ Jr: Polyhydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 266—279 (III)
 - 11) Cabrol D, Landesman R, Muller J, et al.: Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 422—426 (II)
 - 12) Kramer WB, Van den Veyver I, Kirshon B: Treatment of polyhydramnios with indomethacin. *Clin Perinatol* 1994; 21: 615—630 (II)
-

CQ308 妊娠中の羊水過少の診断と取り扱いは？

Answer

1. 子宮底長が過小の場合，羊水過少を疑う。(C)
2. 羊水過少の診断は超音波断層装置を用いて，AFI，羊水ポケット等を計測することにより行う。(B)
3. 妊娠中期に羊水過少を認めたら，その原因（胎児尿路系異常，前期破水等）を検索する。(A)
4. 児の well-being に注意する。(B)

▷解説

羊水過少を疑った際に，その診断は現在のところ超音波断層法によるのが实际的で簡便だが，侵襲的な色素希釈法などに比べれば正確さは劣る¹⁾²⁾。超音波断層像での主観的な羊水量の印象による診断と比べ精度に大差はないが³⁾，客観的診断のためには数量的な測定法，たとえば AFI：amniotic fluid index⁴⁾ または羊水ポケット⁵⁾などを用いるのがよい。羊水ポケットに比して AFIの方がやや優れているとされる¹⁾⁶⁾。AFI<5cm⁴⁾，あるいは羊水ポケット<2cmを羊水過少とすることが多い。

軽度～中等度の羊水過少では，明らかな原因が見出せないものが大部分である。羊水過少はその出現時期でさまざまな原因があり対応も異なってくる。

羊水過少を原因別に分類すれば，

1) 母体側要因：妊娠高血圧症候群，抗リン脂質抗体症候群(CQ204，習慣流産参照)，膠原病，血栓症など胎盤機能不全を起こしやすい病態。母体の解熱鎮痛剤内服，ACE 阻害剤内服など。これらを念頭に置いた問診や母体の診察・検査が診断の助けになる。

2) 胎児側要因：腎無形成，腎異形成などの無機能腎や尿産生不良となる先天性胎児異常。閉鎖性尿路障害などの尿排出障害。胎児染色体異常，胎児発育不全，胎児死亡，過期妊娠など。

3) 胎盤・臍帯・卵膜の要因：破水，胎盤梗塞・血栓，双胎間輸血症候群，亜急性の胎盤早期剥離など。

4) その他，原因不明

羊水過少発現時期別に分類すれば，

1) 妊娠初期羊水過少は胎芽・胎児の大きさ（CRL 等）に比べて，胎嚢が小さいことなどで現れる。多くが予後不良で，いわゆる妊娠初期自然流産として扱われ，特別の管理指針・治療法はない。

2) 妊娠中期以降の羊水過少は児の予後評価が重要となるため，精力的に原因検索を行う。妊娠中期羊水過少は，約半数が胎児異常によるもの⁷⁾，約 3 割が前期破水，次いで胎盤早期剥離，胎児発育不全，原因不明などである⁷⁾。妊娠中期の重度羊水過少例の多くは，胎児異常をはじめとした予後不良な一群である⁷⁾。妊娠継続を期待した場合でも，半数以上は自然陣痛または母体・胎児適応で流産となっている⁸⁾。羊水穿刺により引き起こされた前期破水例では羊水流出自然停止が起こることがあり，それ以外の破水例より妊娠継続できる可能性が高い⁹⁾。

3) 妊娠後期羊水過少は前期破水や胎盤機能不全のためであることが多い。胎盤機能不全は妊娠高血圧症候群や抗リン脂質抗体症候群（CQ204，習慣流産参照）などの自己免疫疾患によるものが主で，胎児は発育不全を呈し尿産生が低下していることが多い。他には胎児異常もみられるが，原因不明も多い。妊娠末期では生理的羊水減少が起こるため，羊水過少の範疇に入る妊婦が増える。

3. 羊水過少例の予後・管理方針は羊水過少発現時期・原因によって左右される。軽度～中等度羊水過少では原因不明が多いが、児予後は良好なことも多い⁹⁾。効果が長期間持続する羊水過少の一般的治療法はない。妊娠継続が可能な場合、定期的な超音波断層法による胎児観察、発育評価、羊水量評価、ノンストレステスト、超音波胎児血流計測などを組み合わせて繰り返し検査することが予後改善に寄与する可能性があるため、これら結果と妊娠週数（胎児成熟度）を考慮しながらの娩出時期判断が勧められる。

病態により、人工羊水注入が考慮される。特に妊娠中期高度羊水過少例では、羊水過少のために超音波断層法で十分な解像度が得られず、胎児異常などの診断が困難なことがある。羊水量を増加させることで（母体経腹的な 200mL 程度の生理食塩水の注入でも）超音波診断精度は上昇する¹⁰⁾¹¹⁾。また、羊水量の一時的な増加は、破水例での羊水流出を促し破水診断を助ける可能性がある。人工羊水注入時にインジゴカルミンなどの色素注入を加え、腔内タンポン色調変化を観察すれば破水の有無診断は容易となる。ただし、インジゴカルミンの胎児への影響については十分検討されていない。さらに胎児染色体異常が疑われ染色体検査の同意が得られている例では、人工羊水注入時の採取羊水が検体となり診断確定につながる。

母体飲水促進や母体低張液（等張液では無効）点滴投与は一時的羊水量増加に効果があるとする報告¹²⁾がある。

分娩中に臍帯圧迫が生じる場合には（主に経頸管的に）人工羊水注入を行うことで、胎児徐脈の減少や帝王切開率減少が期待できるとする¹³⁾報告もあるが、羊水混濁例での人工羊水注入は臨床的効果がないとされる（CQ407, 羊水混濁参照）。

早産期破水例に対する人工羊水注入の分娩予後改善に関するエビデンスは得られていない¹⁴⁾。

過期産では羊水過少があると、臍帯圧迫が懸念され胎児心拍パターン異常や羊水混濁の頻度が増加するとされる¹⁵⁾。妊娠 36 週以前から羊水過少がある場合は、37 週以降の分娩誘発も考慮される。正期産期に羊水過少が判明した場合の取り扱いに関して一致した見解はない。羊水過少合併妊娠は非合併妊娠に比して胎児徐脈発生率、帝切率、胎便吸引症候群頻度、新生児仮死発生率が有意に高いが¹⁵⁾、羊水過少発見時の分娩誘発と待機の比較ではと予後に差がないという¹⁵⁾。小規模 RCT だが、妊娠 40 週羊水過少群での分娩誘発 vs. 経過観察間に母児転帰には大きな差は認めていない¹⁶⁾。正期産期羊水過少では、妊娠高血圧症候群など母体合併症、胎児発育不全、胎児形態異常、胎児心拍モニタリング上の胎児機能不全所見を伴う場合なども多い。それらに対してはその程度に応じて分娩の適応となりうる。それらが無い場合には胎児心拍モニタリング所見を中心に定期的に観察し、頸管熟化度・羊水量・児状態を総合的に評価して分娩の時期を判断することが勧められる。妊娠 40 週以降では「CQ409：妊娠 41 週以降妊婦の取り扱いは」の項に準ずる。

文 献

- 1) Dildy GA 3rd, Lira N, Moise KJ, et al.: Amniotic fluid volume assessment: Comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 986—994 (II)
 - 2) Magann EF, Nolan TE, Hess LW, et al.: Measurement of amniotic fluid volume: Accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1533—1537 (II)
 - 3) Magann EF, Perry KG Jr, Chauhan SP, et al.: The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin ultrasound* 1997; 25: 249—253 (II)
-

- 4) Phelan JP, Smith CV, Bourssard P, et al.: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 week's gestation. *J Reprod Med* 1987; 32: 540—542 (II)
 - 5) Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al.: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250—254 (II)
 - 6) Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, et al.: How well do the amniotic index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 164—169 (II)
 - 7) Shipp TD, Bromley B, Pauker S, et al.: Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 108—113 (II)
 - 8) Mercer LJ, Brown LG, Petres RE, et al.: A survey of pregnancies complicated by decreased amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 355—361 (II)
 - 9) Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, et al.: Conservative management of second trimester post-amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 745—747 (III)
 - 10) Pryde PG, Hallak M, Lauria MR, et al.: Severe oligohydramnios with intact membranes: an indication for diagnostic amnioinfusion. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 46—49 (II)
 - 11) Fisk NM, Ronderos-Dumit, Soliani A, et al.: Diagnostic and therapeutic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 270—278 (II)
 - 12) Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM: Maternal hydration for increasing amniotic fluid volume in oligohydramnios and normal amniotic fluid volume. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1):CD000134 (I)
 - 13) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. In the *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 4 (I)
 - 14) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000942 (I)
 - 15) Morris JM, Thompson K, Smithey J, et al.: The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: a prospective blinded observational study. *BJOG* 2003; 110: 989—994 (II)
 - 16) Ek S Andersson A, Johansson A, et al.: Oligohydramnios in uncomplicated pregnancies beyond 40 completed weeks. A prospective, randomized, pilot study on maternal and neonatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 182—185 (II)
-

CQ309 子宮内胎児発育遅延 (IUGR) のスクリーニングは？

Answer

1. IUGR のスクリーニングのため、健診ごとに子宮底長を計測する. (C)
2. リスク因子がない場合でも、妊娠 30 週頃までには超音波による胎児計測を行い、必要に応じて再検する. (B)
3. IUGR 診断には、出生時体重基準曲線ではなく、胎児体重基準値を用い、 $-1.5SD$ 値以下を診断の目安とする. そのほかの所見、あるいは再検による経時的变化の検討から、総合的に IUGR の臨床診断を行う. (C)

▷解説

妊娠中の胎児推定体重が、該当週数の一般的な胎児体重と比較して明らかに小さい場合を、子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth restriction = IUGR) と称している。一方、出生体重が該当する在胎週数の標準体重と比較して小さい新生児を light for gestational age infant (LGA 児) と称している。LGA 児は、周産期死亡率・精神発達遅延の発症率ともに非 LGA 児より高率なので、その予備軍である IUGR はハイリスク妊娠のひとつである。したがって IUGR のスクリーニングは妊婦健診の重要な目的のひとつであるが、いつどのような方法で行うのが最も効率が良いか、という検討は十分に行われていない。

ACOG Practice Bulletin¹⁾では、すべての妊婦が受けるべきルチーン IUGR スクリーニングとして子宮底長測定が推奨されている (Level C)。また、妊娠初期以外のルチーン超音波検査が周産期予後に良い影響を与えるとはいえないとの報告もされている²⁾³⁾。その背景には、諸外国では本邦のように頻回に超音波検査が行われていない事情があると推察される。しかし、本邦のような頻回の超音波検査・推定体重測定は IUGR 検出の sensitivity 上昇には寄与するが、それらと予後改善の関連は必ずしも明らかとはなっていない。妊娠 32~34 週での単回超音波スクリーニングによる IUGR 検出感度は 70~85%、特異度は 96%、それ以前では感度が低下する⁴⁾とされ、それ以降では IUGR としての管理開始が遅くなる恐れがある。IUGR 発症時期 (胎児発育鈍化が顕在化する時期) は病態によってさまざまであり、スクリーニング時期を一概に決定することは困難である。本ガイドラインでは本邦の現状を踏まえつつ、特にリスク因子⁵⁾ (耐糖能異常・甲状腺機能異常・心疾患・抗リン脂質抗体症候群・妊娠高血圧症候群などの徴候、喫煙、低栄養、LGA 児出産既往、子宮底長異常) がない場合でも、妊娠 30 週頃までの超音波計測による IUGR スクリーニング検査を勧めることとした。また必要に応じて再検するものとした。今後、本邦で IUGR スクリーニングのための適切な方法検討 (医療経済も含めて) が望まれる。

IUGR の診断基準となる各妊娠週数の体重基準値として、出生時体重基準値が使用されることがあるが、これはあくまでも新生児の出生体重を基にした統計であり、早産週数の基準値には異常妊娠・異常分娩が含まれていることに留意する必要がある。したがって、IUGR の診断には胎児体重基準値を使用する。本邦においては、日本超音波医学会の公示⁶⁾ および日本産科婦人科学会周産期委員会の報告⁷⁾ において「胎児体重の妊娠週数ごとの基準値」が示されており、これを使用することが望ましい (表 1)。

なお、この公示・報告でも、IUGR の診断基準は定められていない。新生児における LGA 児の定義については、該当する在胎週数の標準体重と比較して、出生体重が 10 パーセントイル未満の児を LGA 児とするとの WHO の定義が存在する。しかしながら、その基準をそのままスライドさせて、胎児体重

(表 1) 胎児体重の妊娠週数ごとの基準値⁶⁾⁷⁾

gestational age	EFW (g)				
	- 2.0SD	- 1.5SD	mean	+ 1.5SD	+ 2.0SD
18w + 0	126	141	187	232	247
19w + 0	166	186	247	308	328
20w + 0	211	236	313	390	416
21w + 0	262	293	387	481	512
22w + 0	320	357	469	580	617
23w + 0	386	430	560	690	733
24w + 0	461	511	660	809	859
25w + 0	546	602	771	940	996
26w + 0	639	702	892	1,081	1,144
27w + 0	742	812	1,023	1,233	1,304
28w + 0	853	930	1,163	1,396	1,474
29w + 0	972	1,057	1,313	1,568	1,653
30w + 0	1,098	1,191	1,470	1,749	1,842
31w + 0	1,231	1,332	1,635	1,938	2,039
32w + 0	1,368	1,477	1,805	2,133	2,243
33w + 0	1,508	1,626	1,980	2,333	2,451
34w + 0	1,650	1,776	2,156	2,536	2,663
35w + 0	1,790	1,926	2,333	2,740	2,875
36w + 0	1,927	2,072	2,507	2,942	3,086
37w + 0	2,059	2,213	2,676	3,139	3,294
38w + 0	2,181	2,345	2,838	3,330	3,494
39w + 0	2,292	2,466	2,989	3,511	3,685
40w + 0	2,388	2,572	3,125	3,678	3,862
41w + 0	2,465	2,660	3,244	3,828	4,023

基準値の 10 パーセンタイル未満を IUGR とするという見解は、国内外ともに一般的ではない。出生体重と胎児体重とでは、基準値の統計的特徴も、また計測誤差も異なるので（超音波計測による胎児体重測定は 15～18% の誤差があるとされる⁹⁾）、同一の基準で扱うことはできないと考えられる。また LGA 児のうち実際に周産期予後が問題となるのはほとんどが 5 パーセンタイル未満児であり、多くは 3 パーセンタイル未満児である⁹⁾。5 パーセンタイルは正規分布集団においては -1.64SD に相当する。

以上を総合的に検討した結果、本ガイドラインにおける IUGR の診断基準としては胎児体重基準値の -1.5SD を当面の目安とし、その他の所見（羊水過少の有無、腹囲の測定値など）や、再検による経時的変化の検討から、総合的に IUGR の臨床診断を行うことを勧めることとした。今後、新生児予後などの臨床データが蓄積され、臨床的に妥当性の高いカットオフ値が設定されることに期待したい。

羊水過少は IUGR を合併する頻度が高いが¹⁰⁾、羊水過少のない IUGR も多いことは念頭に置く必要がある¹¹⁾。腹囲が小さい児では、hypoxia や acidemia の頻度が高いと報告されている¹²⁾。推定体重と推定腹囲を組み合わせることにより IUGR 検出感度が上昇する可能性がある。日本人胎児の腹囲基準値も文献⁶⁾⁷⁾に示されている。

前述の通り超音波計測には誤差があるが、再検により誤差が少なくなることが期待できる。また推定体重の経時的変化を観察し、SD 値が低下する傾向がある場合には、IUGR の診断がより確実であること

を意味する¹³⁾。したがって、IUGRの診断にあたっては再検が重要である。もちろん、IUGRの程度が強い場合や、羊水過少を伴う場合、あるいはリスク因子が明らかな場合には、再検を待たずに次のステップに進んで良い。

なおIUGRを疑った場合には、まず正確な分娩予定日の算出がなされているかどうかを再度確認する必要がある。何らかの方法による排卵日の推定、あるいは妊娠8週1日～11週2日のCRL(計測値で14～41mm)が妊娠週数推定に最も有用である⁶⁾⁷⁾。それが測定されていない場合でも、妊娠5～20週の各種超音波パラメータをできるだけ参照するようにする。

IUGRと臨床的に診断された場合の対応については、次項「CQ310. 子宮内胎児発育遅延の取り扱い」にて詳説するが、原因の検索および胎児健全性に関する検査が必要になる。

文 献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin #12. January 2000 (Guideline)
 - 2) Pearce JM, Campbell S: A comparison of symphysis-fundal height and ultrasound as screening tests for light-for-gestational age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 100—104 (II)
 - 3) Duff GB: A randomized controlled trial in a hospital population of ultrasound measurement screening for the small for dates baby. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993; 33: 374—378 (I)
 - 4) Leeson S, Aziz N: Customised fetal growth assessment. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 648—651 (II)
 - 5) Ounsted M, Moar VA, Scott A: Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 226—232 (II)
 - 6) 日本超音波医学会：『超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値』の公示について。 *超音波医学* 2003; 30: J415—J440 (日本超音波医学会の意見)
 - 7) 日本産科婦人科学会周産期委員会提案：超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値。 *日産婦誌* 2005; 57: 92—117 (Consensus)
 - 8) Doubilet PM, Benson CB: Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation. *Am J Roentgenol* 1995; 164: 709—717 (III)
 - 9) McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al.: Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med* 1999; 340: 1234—1238 (II)
 - 10) Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al.: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. I. The relationship of marginal and decreased amniotic fluid volumes to perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250—254 (II)
 - 11) Divon MY, Chamberlain PF, Sipos L, et al.: Identification of the small for gestational age fetus with the use of gestational age-independent indices of fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1197—1201 (II)
 - 12) Hecher K, Snijders R, Campbell S, et al.: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 10—15 (II)
 - 13) Shinozuka N, Taguchi A: Ultrasound diagnosis and management of intra-uterine growth restriction. *Ultrasound review of obstetrics and gynecology* 2006; 6: 157—162 (III)
-

CQ310 子宮内胎児発育遅延 (IUGR) の取り扱いは？

Answer

1. 以下の検査項目を参考に，原因を検索する。
 - ・リスク因子に関する問診（妊娠高血圧症候群の既往，light for gestational age 児出産の既往，喫煙，低栄養など）(B)
 - ・胎児形態異常・胎盤臍帯異常の精査（超音波など）(B)
 - ・妊娠高血圧症候群関連検査（血圧，蛋白尿，各種血液検査など）(C)
 - ・その他母体疾患（糖尿病，甲状腺機能異常，抗リン脂質抗体症候群など）に関する検査（C）
 - ・先天感染診断のための母体血清学的検査（C）
2. 複数の，あるいは特徴的な形態異常を伴う場合，また高度な IUGR が存在する場合には，染色体異常も疑う。(B) (染色体検査については妊婦の意思を尊重する.)
3. 分娩時期の決定は，必要に応じて以下の検査の結果を参考にして行う。(B)
 - ・NST (non-stress test)，CST (contraction stress test)，BPP (biophysical profile)
 - ・超音波による胎児計測（推定体重や児頭大横径の推移）
 - ・超音波ドプラによる胎児臍帯動脈血流測定 など

▷解説

IUGR の原因は多岐にわたる。原因検索をどの範囲まで行うべきか(どの範囲まで行えば予後に良い影響があるか)を検討した研究はなく，諸家の経験的な提言を参照することになる。文献¹⁾²⁾に挙げられている項目を Answer として列挙した。基本的な目的は以下の3点である。

1) 胎児疾患の精査

IUGR の約 10% には形態異常を伴う¹⁾。とくに予後不良の可能性のある胎児疾患では，その後の方針についてのカウンセリングが必要になる。複数の，あるいは特徴的な形態異常を伴う場合，また高度な IUGR が存在する場合には，染色体異常の存在も疑われるが，妊娠中の染色体検査については十分なインフォームドコンセントを行い，患者の意思を尊重する必要がある²⁾。先天感染の検査としてはトキソプラズマ，風疹，サイトメガロウイルス，単純ヘルペスなどの抗体価検査が一般的である。

2) 母体疾患の精査

IUGR をきっかけに妊娠高血圧症候群が発見されることはまれではない。もし高血圧合併妊娠である場合，IUGR は高血圧治療で改善しないかもしれないが，それでも母体にとって高血圧治療は必要である。

なお抗リン脂質抗体症候群においては，抗凝固療法（アスピリン，またはアスピリン＋ヘパリン）が妊娠予後を改善させることが報告されているが（CQ204 習慣性流産参照），妊娠第 3 三半期に IUGR をきっかけに発見された抗リン脂質抗体症候群にも有効性があるかどうかは明らかではない。

3) 胎盤機能低下などによる胎児 well-being の評価

IUGR に対する経母体的治療（安静・栄養・酸素・アスピリン・ヘパリンなど）は一般的には有用性が

否定されている。したがって、胎児 well-being をフォローアップし、できるだけ適切なタイミングで娩出することが重要である。

胎児 well-being に関する検査には、NST、CST、BPP²⁾、推定体重の推移³⁾、羊水量、超音波ドプラーによる臍帯動脈血流や中大脳動脈測定⁴⁾などがある。これらのうち、超音波ドプラーの有用性に関する研究報告が多い。IUGR に対して臍帯動脈血流測定を週 1 回行った群では周産期死亡が 38% 減少した (95%CI 15~55%) と報告されている⁴⁾。臍帯動脈血流の途絶・逆流は予後不良との相関があるとの報告⁵⁾や、将来モニター異常が出現するような IUGR において最初に登場する所見は臍帯動脈 PI 値の異常であり、臍帯動脈血流逆流は予後不良因子であるとの報告もある⁶⁾。したがって、臍帯動脈血流の途絶まで至らなくとも、異常値を示す IUGR においては、今後胎児健常性の異常が顕在化する可能性を念頭に置き、各種パラメータの経時的な測定が必要であると考えられる。

また胎児発育の推移を経時的にフォローアップすることも重要である。三石ら⁷⁾は胎児期・新生児期に頭部発育が抑制された IUGR 児では長期予後が不良であると報告している。また、茨⁸⁾は、頭囲発育について 2 週以上観察でき、2 週間頭囲発育が認められない時点で娩出した頭囲監視群では、非監視群に比較して生命予後および脳性麻痺、てんかんを指標とした神経学的予後が有意に良好であったと報告している。このように頭部の発育停止と予後不良との関連性が指摘されている。しかし、発育停止を指標とした娩出方針に関する RCT は、現時点ではない。

これらの各種結果をどう解釈し、どのタイミングで IUGR 児を娩出するかに関しては明確なコンセンサスはないのが現状である。2004 年に報告された Growth Restriction Intervention Trial (GRIT)⁹⁾ は IUGR 管理方針に関するヨーロッパ 13 カ国共同の大規模 RCT であるが、その研究内容は以下のようである。対象は胎児健常性に疑義があるが産科医がその確証を持ってない IUGR 妊娠である。その時点での即座介入群と、確証が持てるまでできるだけ待機した群とで児予後について比較している (ただしその介入・待機の基準については明記されていない)。死産は待機群でわずかに多く、新生児・乳児死亡は即座群でやや多かった。これら両群からの児を対象とした 2 歳までの追跡調査¹⁰⁾によれば、死亡または高度障害頻度は両群間に差を認めなかったが、妊娠 31 週以前出生児の比較では即座群での成績が不良であった。すなわち迷った場合には、妊娠 32 週末満であればできるだけ待機、32 週以降であれば早めに娩出という方針が導き出されている。

経膈分娩を選択する場合にはハイリスク分娩として管理する。IUGR 児はすでに軽度ないし中程度の低酸素状態に陥っている可能性が高い¹¹⁾。分娩時の連続的胎児心拍モニターは予後改善に寄与する可能性がある¹²⁾。IUGR 児が早産週数での娩出が必要となった場合、コルチコステロイド経母体投与が有用か否かについては、現時点では結論が出ていない¹³⁾¹⁴⁾。

文 献

- 1) Mendez H: Introduction to the study of pre- and postnatal growth in humans: a review. *Am J Med Genet* 1985; 20: 63—85 (Review)
- 2) Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, et al.: Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1231—1236 (II)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. *ACOG Practice Bulletin #12* January 2000 (Guideline)
- 4) Alfievic Z, Neilson JP: Doppler ultrasonography in high risk pregnancies. Systematic review with meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1379—1387 (Review)
- 5) Ott WJ: Intrauterine growth restriction and Doppler ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2000; 19: 661—665 (II)

- 6) Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, et al.: Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240—1245 (II)
 - 7) 三石知左子, 他: 頭部発育からみた IUGR の周産期と予後. *周産期シンポジウム* 1999; 17: 85—93 (II)
 - 8) 茨 聡: IUGR の周産期管理. *産婦人科治療* 2005; 90: 286—292 (II)
 - 9) GRIT Study Group: A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27—32 (I)
 - 10) Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al.: Infant well being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513—520 (I)
 - 11) Low JA, Boston RW, Pancham SR: Fetal asphyxia during the intrapartum period in intrauterine growth-retarded infants. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 351—357 (II)
 - 12) Resnik R: Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490—496 (Review)
 - 13) Elimian A, Verma U, Canterino J, et al.: Effectiveness of antenatal steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 174—179 (II)
 - 14) Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, et al.: Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 954—960 (II)
-

CQ311 常位胎盤早期剝離（早剝）の診断・管理は？

Answer

1. 妊娠高血圧症候群，早剝既往，切迫早産（前期破水），外傷（交通事故など）は早剝危険因子であるので注意する。(B)
2. 妊娠後半期に切迫早産様症状（性器出血，子宮収縮，下腹部痛）と同時に異常胎児心拍パターンを認めた時は早剝を疑い以下の検査を行う。
 - ・超音波検査 (B)
 - ・血液検査(血小板，アンチトロンビン活性[以前のアンチトロンビン III 活性]，FDP あるいは D-dimer，フィブリノゲン，GOT，LDH など)(B)
3. 早剝と診断した場合，母児の状況を考慮し，原則，急速遂娩を図る。(A)
4. 母体に DIC を認める場合は可及的速やかに DIC 治療を開始する。(A)
5. 早剝による胎児死亡と診断した場合には，施設の DIC 対応能力や患者の状態等により以下のいずれかの方法を採用する。(B)
 - ・DIC 評価・治療を行いながらの人工破膜・オキシトシン等を用いた積極的経膈分娩促進
 - ・緊急帝王切開を行いながらの DIC 評価・治療
6. 早剝を疑う血腫が観察されても胎児心拍異常，子宮収縮，血腫増大傾向，凝固系異常出現・増悪のいずれもない場合，週数によっては妊娠継続も考慮する。(C)

▷解説

常位胎盤早期剝離（早剝）は，単胎で 1,000 分娩あたり，5.9 件，双胎で 12.2 件に発生し¹⁾，その周産期死亡率は，全体の周産期死亡率に対し 10 倍以上高い(8.2/1,000 vs.119/1,000)²⁾。また，早剝は，しばしば母体死亡の原因ともなる。本邦の 1991 年から 1992 年に起こった母体死亡 230 例のうち，その原因について詳しく調査できた 197 例の検討では，その 13 例(6.6%)が，早剝かつ DIC/出血性ショックによる死亡であった³⁾。これは早剝が極めて DIC を合併しやすいことを示している。因みに同報告のなかで前置胎盤による死亡は 7 例(4 例は癒着胎盤合併)であった。

早剝は，前回早剝既往のある妊婦に 10 倍⁴⁾，母体の妊娠中期の AFP 高値を示す妊婦に 10 倍⁵⁾，慢性高血圧で 3.2 倍⁴⁾，妊娠 24 週の子宮動脈血流波形に notch がみられる症例に 4.5 倍多く⁶⁾，また，妊娠初期に出血があった症例⁷⁾や胎児発育不全⁸⁾や妊娠高血圧症候群に多いことが報告されている。さらに，早剝は，子宮内感染例では，9.7 倍起こりやすく，前期破水でも 48 時間未満で 2.4 倍であるところが，48 時間以上経過すると 9.9 倍に発症リスクが上昇するなど，早剝と切迫早産（前期破水，絨毛膜羊膜炎）との関連も指摘されている⁹⁾。その他のリスクファクターとして，喫煙，麻薬，外傷などがある¹⁰⁾。

出血と下腹痛が，早剝の代表的な臨床症状であり，子宮筋の過緊張，触診上の子宮板状硬などが起こるとされるが，無症状の早剝も存在する。剝離部が後壁の場合には，腰痛となることもある。早剝の重症度は，胎児予後の観点からは胎盤剝離面積に相関し，50% 以上の胎盤剝離が起こると子宮内胎児死亡が高率に起こる⁹⁾。母体予後の観点からは止血・凝固能異常 (DIC) の程度が問題となる。より，早期に

(表 1) 早剥関連 DIC 診断スコア (産科 DIC スコア²⁰⁾より抜粋)

I. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	
(ア) 子宮硬直, 児死亡……………	5
(イ) 子宮硬直, 児生存……………	4
(ウ) エコーあるいは CTG 所見で診断……………	4
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
(エ) 無尿 (~0.5mL/時間)……………	4
(オ) 乏尿 (5.1mL ~ 20mL/時間)……………	3
d. 出血傾向	
(カ) 肉眼的血尿, メレナ, 紫斑, あるいは皮膚, 粘膜, 歯肉, 注射部位からの出血……………	4
e. ショック症状	
(キ) 以下, それぞれに 1 点 (例えば 2 つあれば 2 点) 脈拍数 ≥ 100 /分, 収縮期血圧 ≤ 90 mmHg, 冷汗, 蒼白	
III. 検査所見	
以下, それぞれに 1 点 (例えば 3 つあれば 3 点) 血清 FDP $\geq 10\mu\text{g/mL}$, 血小板数 ≤ 10 万/ μL , フィブリノゲン $\leq 150\text{mg/dL}$, プロトロンビン時間 ≥ 15 秒またはヘパラスチンテスト $\leq 50\%$, 赤沈 $\leq 4\text{mm}/15$ 分または赤沈 $\leq 15\text{mm}/$ 時間, 出血時間 ≥ 5 分	

注:基礎疾患, 臨床症状, 検査所見の総合点数が 8 点以上で DIC としての治療を開始できる。

例えば, エコーで早剥が疑われ (4 点), 乏尿 (3 点) と冷汗 (1 点) があれば, 血液検査結果を待たなくとも DIC 治療を開始できる。

DIC 診断を行うための産科 DIC スコアが考案されている (表 1)。この特徴は血液検査結果を待たずに DIC としての治療を開始できることにある。

診断は, 性器出血や腹痛を訴えた患者に早剥を疑うことから始まる¹⁰⁾。早剥は切迫早産と同様な症状 (性器出血, 子宮収縮, あるいは下腹部痛) で始まることもあり, 異常胎児心拍パターンが観察された場合には早剥である可能性が高くなる。徐脈と variability 消失は胎盤剥離面積と相関するとの成績も報告されている¹¹⁾。予後改善の観点から速やかな診断が要求されており, 超音波検査, 胎児心拍数モニタリング, 血液検査 (血小板, アンチトロンビン (以前のアンチトロンビン III) 活性, FDP, D-dimer, フィブリノゲン, GOT, LDH など) の 3 者を可能な施設にあっては同時進行的に行う。早剥では FDP 高値 (D-dimer 高値), フィブリノゲン低値を伴いやすいので, これらの異常は診断の助けとなるとともに DIC の重症度判定に有用である。早剥の鑑別診断時に HELLP 症候群が発見されることもあるので血小板数, アンチトロンビン活性, GOT, LDH にも注意する。超音波検査では, 出血部は検査が早期に行われた場合, 胎盤に比べ高輝度から等輝度に見え, 1 週間以内に低輝度になる。後方視的な検討で, 超音波による早剥診断は, 感度 24%, 特異度 96%, PPV88%, NPV53% と報告されており, 超音波で早剥所見を認めた場合的中率は高いが, 超音波所見がなくても早剥を否定できない¹²⁾。胎児心拍数モニタリングで, 繰り返す遅発・変動一過性徐脈や, variability の低下, 徐脈, sinusoidal pattern が認められれば早剥の可能性は高くなり¹⁰⁾, 診断はともかく児救命の観点から急速遂娩が必要になる。

胎児徐脈を伴った臨床的に明らかな早剥単胎妊娠 33 例の検討では分娩までの時間が短いと児の無障害生存機会の上昇が示唆されている¹³⁾。しかしながら, 母体 DIC が高度で, 既に出血による hypovo-

lemia が疑われる場合には、帝王切開そのものが母体生命を危険に曝す可能性がある。このような場合には、アンチトロンビン製剤 3,000 単位、新鮮凍結血漿、ならびに MAP 等を投与する母体 DIC 治療と母体状態安定化策を優先するか、あるいはこれら治療を急速遂娩と並行して行うことが勧められる。また、このような状況では高次医療施設との連携が必要となることもある。

早剥により既に児が死亡している場合、母体状態安定化策後の積極的な経膈分娩促進方針と急速遂娩方針とを比較した検討で母体合併症頻度に差がなかったとされる¹⁴⁾。また、死亡胎児ならびに剥離した胎盤の子宮内残留が母体 DIC 改善を妨げるとのエビデンスは存在しない。これらより米国や英国では、早剥による胎児死亡を発見した場合、出血が大量で外科的処置が必要と判断された例や、凝固障害が悪化し続ける症例以外では、人工破膜やオキシトシンを併用した積極的な経膈分娩が推奨されている¹⁴⁾¹⁵⁾。本邦においても経膈分娩方針のほうが優れていることを示唆する報告がある¹⁶⁾¹⁷⁾。野田ら¹⁶⁾は 1996～2001 年の 6 年間に扱った早剥胎児死亡症例 15 例すべてに経膈分娩方針で臨み、それ以前の帝王切開方針症例 7 例と比較し、経膈分娩方針で良好な結果を得たと報告している。しかしながら、「本邦では伝統的・経験的に母体合併症軽減を目的として急速遂娩を行ってきた」こと、ならびに「死亡胎児の早期娩出が母体 DIC からの早期離脱に寄与する可能性」を否定できないことを勘案し、本ガイドラインでは Answer 5 (DIC に注意しながらの積極的経膈分娩もしくは DIC に注意しながらの急速遂娩) を勧めた。なお、人工破膜は子宮内圧を低下させトロンボプラスチンや活性化凝固因子の大循環への流入低減、子宮収縮による剥離部位での出血量低減に効果が期待されているがその証明はされていない。

一方、早剥の中には胎児 well-being と母体健康が障害されない一群が存在し、それらでは妊娠継続が可能であることが示唆されている¹⁸⁾¹⁹⁾。このことは、「出血」を主訴とする比較的早期に起こった胎児 well-being を障害しない軽度の早剥患者では、母体・胎児の健康について十分モニターしながら妊娠継続する選択肢があることを示唆している。しかし、これら患者群でも 21% には分娩前に輸血が必要であったと報告されており¹⁹⁾、止血・凝固能の推移について十分な監視が必要である。

文 献

- 1) Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, et al.: Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 771—778 (II)
 - 2) Ananth CV, Wilcox AJ: Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332—337 (II)
 - 3) 武田佳彦：厚生省心身障害研究：妊産婦死亡の防止に関する研究。平成 8 年度研究報告書。1996 (II)
 - 4) Ananth CV, Savitz DA, Williams MA: Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309—318 (I)
 - 5) Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC: Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 719—726 (II)
 - 6) Harrington K, Cooper D, Lees C, et al.: Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182—188 (II)
 - 7) Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, et al.: Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 15—21 (II)
-

- 8) Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al.: Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646—1651 (II)
 - 9) Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al.: Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 71—77 (II)
 - 10) Oyelese Y, Ananth CV: Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005—1016 (Review)
 - 11) Usui R, Matsubara S, Ohkuchi A, et al.: Fetal heart rate pattern reflecting the severity of the placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 249—253 (II)
 - 12) Glantz C, Purnell L: Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837—840 (II)
 - 13) Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C: Pregnancy outcome in severe placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 679—683 (III)
 - 14) Obstetrical hemorrhage In: In Williams Obstetrics 2005; 22nd edition: 817—819 (Text book)
 - 15) Chamberlain G, Steer P: Obstetric emergencies. *BMJ* 1999; 318: 1342—1345 (III)
 - 16) 野田清史, 森 巍: 児死亡例の分娩方針. *臨床婦人科産科* 2005; 59: 194—197 (II)
 - 17) 光田信明, 天満久美子: 常位胎盤早期剥離による子宮内胎児死亡に溶血性尿毒症症候群を発症し, 経腔分娩, 子宮動脈塞栓術, 血漿交換, 人工透析にて腎機能・子宮温存し得た症例. *臨床婦人科産科* 2005; 59: 140—143 (III)
 - 18) Bond AL, Edersheim TG, Curry L, et al.: Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1989; 6: 121—123 (II)
 - 19) Towers CV, Pircon RA, Heppard M: Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1572—1578 (II)
 - 20) 真木正博, 寺尾俊彦, 池ノ上克: 産科 DIC スコア. *産婦治療* 1985; 50: 119—124 (III)
-

CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？

Answer

1. 原則として入院管理を行う。(C)
2. 早発型(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・健康状態を定期的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. 経膈分娩時は、血圧を定期的に測定するとともに、緊急帝王切開が行えるよう準備しておく。(B)

▷解説

本CQ & Answerは「妊娠高血圧腎症, preeclampsia」に関するものであり、これとは病態が異なっている可能性もある「妊娠高血圧, gestational hypertension」を対象としているものではない。妊娠高血圧症候群全般に関するガイドラインは現在、妊娠高血圧学会により作成が進められている。

2005年の定義改訂により、妊娠中毒症の病名は廃止され、それにかわる病名として、妊娠高血圧症候群(pregnancy-induced hypertension)が用いられるようになった¹⁾。その定義は以下のとおりである。「妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる偶発合併症によるものでないものをいう。」したがって、浮腫のみ、あるいは蛋白尿のみの患者は妊娠高血圧症候群とは診断されないので注意する。妊娠高血圧症候群には妊娠高血圧(高血圧のみ発症し蛋白尿を伴わない)、妊娠高血圧腎症(高血圧と蛋白尿を発症)、ならびに子癇(eclampsia; 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。以下、妊娠高血圧症候群の1病型である「妊娠高血圧腎症」について解説する。

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 ≥ 140 mmHgもしくは拡張期血圧 ≥ 90 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(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²⁾。高血圧を示した患者の約15~25%症例が妊娠高血圧腎症へと進展する²⁾³⁾。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¹⁾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²⁾。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²⁾。なお、随時尿試験紙法による尿中蛋白半定量検査は有意な蛋白尿(>300mg/日)を必ずしも正確には反映しないので、蛋白尿陽性時には随時尿での蛋白定量、あるいは適宜蓄尿を行い尿中蛋白定量後に1日当たりの尿中蛋白喪失量の評価が勧められる。

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。諸般の事情により入院が困難な場合には、週1~3回程度の外来通院も代替として考慮される。なお、妊娠高血圧に関しては外来治療が行われる場合もある。

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、あるいは、原因不明機序により、結果として「妊娠に伴う生理的血漿量増大」が少なく、循環血漿量減少(血液濃縮)が起こっている⁴⁾⁵⁾。従来の妊娠中毒症の管理方針として用いられてきた強度の食塩制限は、Na欠乏に伴う循環血漿量減少をさらに助長し、妊娠高血圧腎症に伴う胎盤や全身臓器の循環障害を悪化させる可能性が指摘されている⁶⁾。また、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ともな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160/110mmHg(重症と分類される程度の高血圧)前後と考えられている。軽症妊娠高血圧腎症での「降圧剤治療による予後改善効果」については否定的な意見が多い⁹⁾。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¹⁰⁾。どの程度まで降圧するかについてもコンセンサスはないものの、軽症血圧レベル(収縮期血圧140~160mmHg、拡張期血圧90~100mmHg)が一応の目安になるとされる。

分娩法に関してエビデンスはないが米国では軽症例では(満期まで待期して)経膈分娩を期待することが望ましいとされている。また、重症例や子癇例にあっても、経膈と帝王切開のランダム化比較試験は存在せず、いずれが優れているか結論は出ていない¹¹⁾。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。したがって、経膈分娩時には定期的血圧測定が勧められる。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¹²⁾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¹³⁾。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¹⁴⁾¹⁵⁾。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¹⁶⁾¹⁷⁾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、尿中蛋白量、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¹⁸⁾。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・分娩時管理法の概略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。本解説では薬剤の使用法や全身管理法等について細目にわたるまでの十分な記載を行っていない。現在、妊娠高血圧学会では「妊娠高血圧症候群」に関する詳細なガイドラインの発行準備を進めているので、それが発刊された後については、妊娠高血圧腎症妊婦を管理する場合、そのガイドラインもあわせて参照されたい。

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 160/110mmHg 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症時には使用できる（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 日当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 で胎児 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. 経膈分娩時の管理

- ・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 や硫酸マグネシウム (静注用マグネゾール[®]) の速やかな投与を可能にするために行う.

- ・定期的血圧測定 (血圧測定間隔に一致した見解はない)

陣痛刺激により, 急激な高度高血圧(収縮期血圧 180mmHg 以上, あるいは拡張期血圧 110mmHg 以上) 出現をみることがある. そのような場合, 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. 急激な高度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. Diazepam 5mg 静注もしくは筋注も考慮される. また, 硫酸マグネシウム (静注用マグネゾール[®]) 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 アンプル) 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) 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)
- 2) 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)

- 3) Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al.: Does gestational hypertension become pre-eclampsia? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1177—1184 (II)
- 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) Palomaki JF, Lindheimer MD: Sodium depletion simulating deterioration in a toxemic pregnancy. *N Engl J Med* 1970; 282: 88—89 (III)
- 7) Bernstein IM, Shapiro RE, Whitsel A, et al.: Relationship of plasma volume to sympathetic tone in nulliparous 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) Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al.: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review). *Cochrane database of systematic reviews* 2007, issue 1. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2 (Review)
- 10) 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)
- 11) Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *ACOG Practice Bulletin No. 33 Obstet Gynecol* 2002; 99: 159—167
- 12) Coetzee EJ, Dommissie 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)
- 13) Minakami H, Takahashi T, Izumi A, et al.: Severe maternal acidosis following eclamptic seizure. *Jichi Medical School Journal* 1992; 15: 123—128 (II)
- 14) Barry C, Fox R, Stirrat G: Upper abdominal pain in pregnancy may indicate pre-eclampsia. *Br Med J* 1994; 308: 1562—1563 (II)
- 15) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402—410 (II)
- 16) Minakami H, Kohmura Y, Izumi A, et al.: Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 41—45 (II)
- 17) Minakami H, Watanabe T, Izumi A, et al.: Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611 (II)
- 18) 水上尚典, 桑田知之, 森山郁子, 他: HELLP 症候群と乏尿. *腎と透析* 2000; 49: 573—576 (III)

CQ313 巨大児（出生体重4,000g以上）が疑われる症例の取り扱いは？

Answer

1. 巨大児分娩既往, 肩甲難産既往, あるいは今回 Heavy for Date 児が疑われる妊婦には, 妊娠糖尿病を疑い診断のための検査を行う. (B)
2. 巨大児の正確な診断は困難であることを十分に説明したうえで, 患者と相談して分娩方針を決定する. (C)
3. 分娩遷延・停止となった場合, 帝王切開術を考慮する. (C)

▷ 解説

日本産科婦人科学会では「奇形などの肉眼的異常がなく, 出生体重が 4,000g 以上の児」を巨大児と呼称している。本邦における巨大児の頻度は, 1970 年に 3% に達したことがあったが, 2000 年代に入ってから 1% 前後と減少傾向である。

巨大児においては異常分娩が増加, とくに帝王切開分娩が増加する。経膈分娩においても肩甲難産の頻度が上昇し, 新生児仮死や新生児外傷（鎖骨骨折, 腕神経叢の損傷による Erb-Duchenne 麻痺など）の危険が高い。また母体の産道損傷頻度も高まり, 分娩時出血も増加する。巨大児の危険因子として, 母体の耐糖能異常・肥満・過期産・巨大児分娩既往・片親または両親が大きい・頻産婦などが挙げられている。

耐糖能異常合併妊婦（妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠）での巨大児発生頻度は高く, 日本産科婦人科学会周産期登録データベースによればその頻度は 7.1%（対照：0.9%）に及ぶ¹⁾。また耐糖能異常合併妊婦では巨大児であるか否かに関係なく肩甲難産を起こしやすい²⁾。したがって, 全妊婦に対して GDM スクリーニング施行が望ましいが（CQ005：妊婦の耐糖能検査を参照）, 特に巨大児分娩や肩甲難産の既往がある場合, そして今回 Heavy for Dates 児が疑われる場合には, GDM スクリーニングを行う。妊娠糖尿病と診断された妊婦に積極的介入を行った場合, 巨大児および Heavy for Dates 児の頻度は減少するからである³⁾⁴⁾。

巨大児分娩既往妊婦が巨大児を反復するリスクは高く（日本の検討ではオッズ比 15 倍⁵⁾）, また肩甲難産も反復しやすい⁶⁾。これらのうち耐糖能異常合併妊婦が占める割合は明らかにされていない。しかしこれらの妊婦はたとえ耐糖能異常が否定されても, 依然としてハイリスクグループとして警戒することが必要と考えられる。

しかしながら, 巨大児の正確な診断はたいへんに困難である。14 件の文献レビュー⁷⁾によれば, 超音波胎児計測による巨大児検出の感度は 12~75%, 陽性的中率は 17~79% にすぎないとしている。巨大児予想のための各種パラメータ（腹囲測定や軟部組織計測法など）が提唱されているが, いまのところ一般的な推定体重計測法よりも優れた方法は確立していない。巨大児検出における超音波検査の精度は外診触診と大差がないという報告さえ存在する⁸⁾。仮に巨大児を正確に診断できても, 巨大児がすべて難産とは限らないし, 一方で肩甲難産などの異常分娩は非巨大児でも発生する。米国でも本邦でも, 肩甲難産の半数あるいは半数以上は非巨大児によって発生している⁹⁾¹⁰⁾。新生児外傷という側面から見ても, 鎖骨骨折・腕神経叢損傷のいずれも約半数は非巨大児である¹¹⁾。ただし, 腕神経叢損傷のほとんどは後遺症なく回復するが, 出生時体重 4,500g 以上の場合には後遺症が残る頻度が高いので¹²⁾, やはり児体重が重いほどリスクが高いのは事実である。

したがって、超音波で「巨大児疑い」と判定された場合にまず行うべきことは、巨大児の正確な診断は困難であり、肩甲難産などの異常分娩を予測することはさらに困難であることを十分に説明する、ということである。

巨大児が疑われる場合、分娩誘発も検討されるが、推定体重が4,000～4,500gの症例に対して誘発群と待機群を比較したRCTでは、帝切率・肩甲難産の頻度は両群間で有意差を認めなかったという報告¹³⁾があり、分娩誘発の効果は明らかにされていない。

巨大児を理由とした選択的帝王切開術の適応についても、結論が出ていない。介入群（非糖尿病母体でlarge-for-gestational-ageの場合と糖尿病母体で4,250g以上の場合に選択的帝王切開術を行う）と非介入群との比較で、介入群では肩甲難産が有意に減少したとの報告¹⁴⁾がある。しかし一方で、妊娠中に推定体重が4,000g以上であった経膈分娩での肩甲難産発生頻度が1.6%にすぎず、6カ月以上障害が残存した頻度は0.17%であり、費用対効果の面から選択的帝王切開術は正当化されないとの主張¹⁵⁾もある。ACOGのPractice Bulletin¹⁶⁾ではLevel Cながら非糖尿病妊婦の場合5,000g以上（糖尿病妊婦の場合4,500g以上）で選択的帝王切開術を検討してもよいとしている。本邦では、推定4,500g以上and/or CPDで選択的帝王切開術を検討¹⁷⁾、また耐糖能異常などのリスク因子を伴った妊婦の場合4,000g以上で選択的帝王切開術を考慮する¹⁸⁾などの意見がこれまで述べられている。しかし、いずれもエビデンスに基づいた意見ではない。また巨大児や肩甲難産の既往のある妊婦に対して、ルチーンに帝王切開術を選択すべきかどうかは明らかではない。しかし今回も巨大児が疑われる場合には、帝王切開術も検討せざるを得ない。このように、巨大児が疑われた場合の分娩方針については、個別に検討するしかないのが実情である。

また、肩甲難産の危険因子のひとつとして、吸引・鉗子分娩がある¹⁹⁾。肩甲難産となるような分娩では、分娩遷延・停止（とくに分娩第2期における）の頻度が高いからであるが、特に吸引分娩で頻度が高く、また中在からの吸引・鉗子分娩での頻度が高いとされている²⁰⁾。したがって巨大児が疑われる産婦が分娩遷延・停止となった場合、とりわけ分娩第2期中在以上での分娩遷延・停止となった場合には、肩甲難産の可能性のあることを念頭に置き、帝王切開術を考慮する必要があると考えられる。

このようにリスク因子をもとに警戒しても、それでも肩甲難産の発生を防ぐことはできない。肩甲難産が発生した場合の対処法については「巨大児と肩甲難産」（日本母性保護産婦人科医会研修ノートNo.55）に詳しいが、以下、要点のみを記す。過度の児頭の牽引や、クリステレル胎児圧出法は、行ってはならない¹⁷⁾。

- ・まず恥骨結合上縁部に触れる児の前在肩甲を斜め45度下方、かつ胎児胸部に向けて側方に押し下げる処置を行いながら、通常力で児頭を下方に牽引する（恥骨結合上縁部圧迫法）。この間に救援者を集めておく。

- ・娩出されない場合、助手が産婦の両下腿を把持して産婦の腹部の方へ大腿を強く屈曲させながら娩出を試みる（マクロパーツ法）。

- ・それでも成功しない場合には、努責を中止させ、術者の手を胎児の後背部に挿入し、後在肩甲を胎児の前方に押し回して回旋させ、骨盤の斜径に一致させて肩甲を解除する。逆に後在肩甲を胎児の後方に回して前在にしながら娩出する方法もある（Woodsのスクリュウ法）。やむを得ず後在上肢のまま娩出させる場合もあるが、骨折の頻度が高いことに注意する。

分娩が肩甲難産となった場合には、母体の産道損傷や分娩時出血に注意するとともに、新生児の状態についても注意を払う。ただし、仮に鎖骨骨折や腕神経叢損傷が発症していたとしても、必ずしも肩甲難産や娩出手技によるとは限らないので、説明には注意が必要である。腕神経叢損傷の約半数は肩甲難産のなかった症例であり²¹⁾、子宮内ですでに発生している可能性も指摘されている²²⁾²³⁾。

文 献

- 1) 日下秀人, 吉田 純, 村林奈緒, 他: 糖代謝異常妊娠と正常妊娠における周産期事象の検討 糖代謝異常妊娠における中毒症発症の有無による比較も含めて. 日本妊娠高血圧学会雑誌 2004; 12: 147—148 (II)
- 2) McFarland MB, Trylovich CG, Langer O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 292—295 (II)
- 3) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al.: Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477—2486 (I)
- 4) Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN, et al.: Use of fetal ultrasound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994; 17: 275—283 (II)
- 5) 大口昭英, 水上尚典: 前回巨大児分娩歴あるいは巨大児分娩家系と巨大児妊娠の関連はあるか? 周産期医学 2004; 34: s24—25 (II)
- 6) Lewis DF, Raymond RC, Perkins MB, et al.: Recurrence rate of shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1369—1371 (II)
- 7) Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al.: Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 332—346 (Review)
- 8) Sherman DJ, Arieli S, Tovbin J, et al.: A comparison of clinical and ultrasonic estimation of fetal weight. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 212—217 (II)
- 9) Langer O, Berkus MD, Huff RW, et al.: Shoulder dystocia: Should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831—837 (II)
- 10) 長瀬寛美, 春木 篤, 高橋恒男, 他: 肩甲難産のリスク因子と管理に関する検討～自験例の臨床統計も含めて. 産婦人科の実際 2005; 54: 1143—1148 (II)
- 11) Perlow JH, Wigton T, Hart J, et al.: Birth trauma. A five-year review of incidence and associated perinatal factors. *J Reprod Med*. 1996; 41: 754—760 (II)
- 12) Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ: Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 37—41 (II)
- 13) Genen O, Rosen DJ, Dolfin Z, et al.: Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 913—917 (I)
- 14) Conway DL, Langer O: Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 922—925 (II)
- 15) Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ: Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 37—41 (II)
- 16) ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: Shoulder dystocia. Number 40, November 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1045—1050 (Guideline)
- 17) 日本母性保護産婦人科医会: 巨大児と肩甲難産. 研修ノート No. 55 pp17 1996年10月 (III)
- 18) 高木耕一郎, 村岡光恵: 肥満妊婦と難産. 産科と婦人科 2003; 70: 865—869 (III)
- 19) Dildy GA, Clark SL: Shoulder dystocia: Risk identification. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 265—282 (Review)
- 20) Benedetti TJ, Gabbe SG: Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 526—529 (II)

-
- 21) Chauhan SP, Rose CH, Gherman RB, et al.: Brachial plexus injury: A 23-year experience from a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1795—1800 (II)
 - 22) Paradiso G, Granana N, Maza E: Prenatal brachial plexus paralysis. *Neurology* 1997; 49: 261—2 (III)
 - 23) Dunn DW, Engle WA: Brachial plexus palsy: Intrauterine onset. *Pediatr Neurol* 1985; 1: 367—9 (III)
-

CQ401 分娩室または分娩室近くに準備しておく薬品・物品は？

Answer

1. 表1ならびに表2に示されるような薬品・物品を装備する

(表1) 推奨レベル別母体用分娩室装備品

	(A)	(B)	(C)
医療機器	分娩監視装置 聴診器 血圧計 体温計 酸素吸入装置 吸引器 パルスオキシメーター 酸素マスク アンビューバッグ バイトブロック 心電図モニター 精密輸液装置※ 分娩用吸引器または鉗子	喉頭鏡 自動血圧計 超音波断層装置	AED（自動体外除細動器）
医薬品	子宮収縮薬 ・オキシトシン ・シノプロスト ・メチルエルゴメトリン 昇圧薬 ・塩酸ドパミン ・エピネフリン 血漿増量薬 ・ヒドロキシエチルデンプン 各種輸液用製剤 局所麻酔薬	マグネシウム製剤 降圧薬 ・塩酸ヒドララジン ・塩酸ニカルジピン 抗不安薬 ・ジアゼパム ステロイド剤	蛋白分解酵素阻害剤 ・ウリナスタチン ・メシル酸ガベキサート アンチトロンピン製剤
物品	膀胱内留置カテーテル 尿測袋 腔・子宮充填用ガーゼ 乾電池	気管挿管チューブ	経鼻挿管チューブ

※精密輸液装置：医科点数表の解釈（平成18年4月版）第6部：注射：通則4：精密持続点滴注射は、自動輸液ポンプを用いて1時間に30mL以下の速度で体内（皮下を含む）または注射回路に薬剤を注入すること。とされ、輸液ポンプ・シリンジポンプの区別はない

(表2) 推奨レベル別新生児用分娩室装備品

	(A)	(B)	(C)
医療機器	インファントウォーマー 聴診器 酸素吸入装置 バッグ&マスク装置 (90～100%濃度酸素供給が可能な装置が望ましい)	新生児用喉頭鏡	精密輸液装置
医薬品	エピネフリン 生理食塩水		
物品		新生児用気管内挿管チューブ 胃管チューブ	

▷解説

本稿の目的は分娩中、分娩後に起こりうる母体ならびに新生児の緊急事態に対して、速やかに対処(緊急帝王切開を除く)するために、必要な薬品や物品を示すことにある。分娩中は妊娠中に比し、胎児 well-being 悪化が起こりやすいので胎児 well-being をモニターできる分娩監視装置をただちに利用できる状態にしておく。超音波装置は子宮内の解剖学的異変(常位胎盤早期剥離・胎盤遺残・子宮破裂・子宮内反症など)を迅速に診断するのに有用なので分娩室に常備することが望ましい。

分娩直後に新生児蘇生が必要になることがある。新生児蘇生に必要な物品としては、新生児用聴診器、バッグ&マスク、インファントウォーマー、喉頭鏡、気管内挿管チューブ、酸素、吸引器、新生児用心電図モニター、酸素飽和度モニター等が挙げられる¹⁾。しかし、正常に経過すると判断された分娩の多くが新生児科医の立ち会いなしに行われている現状を考慮すると、これら新生児蘇生器具すべてを全分娩施設が常備することは現状では求められていないが、万一に備え、整備に努めるのが望ましい。挿管しなくても、正しいバッグ&マスクで90%以上の児は蘇生できるとする報告もある¹⁾²⁾。

本邦における母体死亡原因統計³⁾から、分娩時に起こる母体生命を脅かす母体緊急状態は、頻度的に1)出血性ショック、2)高血圧緊急症(脳内出血、子癇、高度高血圧)、3)呼吸不全(肺血栓塞栓症、羊水塞栓症)である。これらの場合いずれもバイタルサインの経時的モニターが重要であり、自動血圧計、心電図モニター、酸素飽和度モニターはそれらに有用である。

出血性ショック(血圧の低下)は頻脈を伴うのが特徴である。分娩後、中等度の出血であっても、頻脈を伴う症例はプレショック状態の可能性を考え注意が必要である。脳血流を保つための骨盤高位はショック時の体位として勧められる。クッションなどを利用して下半身を高位にすることもできる。出血原因として弛緩出血は頻度も高いので、子宮収縮薬(オキシトシン:アトニン[®]、オキシトシンF[®]等、マレイン酸メチルエルゴメトリン:メテルギン[®]、メテナリン[®]、パルタンM[®]等)、膣・子宮ガーゼ(滅菌ガーゼ)は常備しておく。速やかに静脈路を確保し、輸液を行う。血漿増量薬(ヒドロキシエチルデンプン:ヘスパンダー[®]、サリンヘス[®]等)を常備しておくこと緊急時に便利である。ショックが持続するようであればステロイド剤(ソルコーテフ[®]、サクシゾン[®]、水溶性ハイドロコト[®]等)、昇圧薬(塩酸ドパミン:カコージン[®]、イノバン[®]、カタボン[®]、エピネフリン:ボスミン[®]等)、蛋白分解酵素阻害剤(ウリナスタチン:ミラクリッド[®]など、メシル酸ガベキサート:FOY[®]、リナレス[®]など、メシル酸ナファモスタット:フサン[®]、コアヒビター[®]など)の投与も考慮されるので準備しておくことが望ましい。また、ショック時には尿量減少が観察される。カテーテル膀胱内留置と尿測袋は水分出納状態把握に有用である。

肺血栓塞栓症や羊水塞栓症時には動脈血酸素化障害・ショック・DICが短時間内に出現してくる。これらの頻度は極めて低い(肺血栓塞栓症、羊水塞栓症はそれぞれ1万分娩に1以下、すなわち万が一以下)が、迅速な気道確保と酸素投与が救命に奏効する可能性がある。酸素飽和度モニターは動脈血酸素化障害の迅速診断に有用である。酸素、ステロイド、昇圧剤投与が考慮され、迅速な高次施設との連携診療が求められる。バイトブロック、アンビュバック、喉頭鏡、気管挿管チューブ、吸引器等がそれらに必要な物品であるがこれらすべてを全分娩施設で常備すべきかについてはそれらの頻度を考慮し、否定的な意見もあるが、合併症妊娠を多数扱うような施設では常備が望ましい。

脳内出血時には瞳孔の左右不同が観察される場合があるのでペンライトを用いてその有無について判定する。脳内出血時には高血圧が認められることが多いが高血圧が出血に先行する場合と出血後の二次性高血圧として認められる場合があり、高血圧と脳内出血の因果関係については慎重な判断が必要である。また、分娩時脳内出血の頻度は約10万分の1と推定されておりその発症率は極めて低いため分娩

時の頻回の血圧測定が脳内出血頻度減少に寄与するか否かについては知られていない。

その他、大出血時には血中アンチトロンビン活性が低下している場合が多く、そのような場合、アンチトロンビン製剤（ノイアート[®]、アンスロビンP[®]、献血ノンスロン[®]等）による補充が考慮される。また、分娩時に高血圧が観察された場合、子癇や脳内出血予防のためにマグネシウム製剤（MgSO₄：マグネゾール[®]等）、抗不安薬（ジアゼパム：セルシン[®]、ホリゾン[®]等）、降圧剤（塩酸ヒドララジン：アプレゾリン[®]、ヒドラプレス[®]等、塩酸ニカルジピン：ペルジピン[®]、ニコデール[®]など）の投与も考慮される。しかし、これらの投与により、子癇や脳出血を完全に防止できるわけではない。

本稿は American Heart Association (AHA) の妊婦蘇生に対するガイドライン、American Society of Anesthesiologists の産科麻酔ガイドライン、American Academy of Pediatrics・AHA の新生児蘇生ガイドラインを参考にした⁴⁾⁵⁾。

文 献

- 1) Neonatal Resuscitation Guidelines: 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*: IV. 2005; 112: 188—195 (Guideline)
 - 2) 田村正徳, 監訳. AAP/AHA 新生児蘇生テキストブック. 東京: 医学書院, 2006; 1—26—1—7
 - 3) 国民衛生の動向 (厚生労働省編) 2004
 - 4) Cardiac Arrest Associated With Pregnancy, 2005. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*: X. 8 2005; 112: 150—153
 - 5) Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 106: 843—863
-

CQ402 骨盤位の取り扱いは？

Answer

1. 外回転に関する定説はないが、施行する場合は、以下のすべての条件を満たす症例とする。(C)
 - ・緊急帝王切開が可能である
 - ・帝王切開既往がない
 - ・児が成熟している
2. 膝位、足位、低出生体重児、早産、児頭骨盤不適合のいずれかまたはそれを疑わせる場合には帝王切開を行う。(C)
3. 骨盤位娩出術への十分な技術を有する医療スタッフが常駐する施設であって、上記以外の骨盤位の場合には、経膈分娩、帝王切開双方の、危険性と利益に関し、妊婦に十分説明したうえで、経膈分娩を選択できる。(C)
4. 分娩様式選択に際しては、文書による同意を取る。(A)
文書例を以下に示す。

〔文書例〕

骨盤位分娩の分娩様式選択に関する説明

あなたは、現在、妊娠〇〇週〇〇日、骨盤位（〇殿位）です。分娩方法として、経膈分娩と帝王切開が選択できます。この2つの分娩方法のいずれが安全であるかについては、以下のような研究報告とそれに対する議論が存在しています。

- 1) 短期予後（1歳までに赤ちゃんに不都合が起こるかどう）か）について：複数の大規模研究では、周産期死亡、新生児死亡、重篤な新生児罹病のいずれについても、帝王切開の方が経膈分娩よりも少ない（約1/3）、と報告されました。母体の罹病率（産後の発熱等）は、帝王切開の方が、わずかに高い（約1.3倍）と報告されています。
- 2) 長期予後（1歳以降の不都合）について：帝王切開でも経膈分娩でも、母児ともに差はないと報告されています。
- 3) これらの報告は多くの国での成績をまとめたものであり、批判も多く、本当に帝王切開の方の短期予後が良いのかどうかについてはまだ完全には決着がついていません。また、一度帝王切開をすると次回分娩も帝王切開になってしまう確率が高くなり、これは帝王切開のマイナスポイントだと言えます。
- 4) 経膈分娩しても良さそうな妊婦さんを厳格に吟味し（正しい適応）、習熟した医師が正しい方法で経膈分娩を行うならば、経膈分娩でも帝王切開に劣らない短期予後が得られたとの先進国の報告もあります。

このように、現在、あなたのような普通の逆子妊婦さん、つまり正期産殿位で他に合併症のない妊婦さんの場合、帝王切開がいいのか経膈分娩がいいのか、どちらがいいのかが医学的にはまだはっきりわからないのが現状です。しかし、経膈分娩の方が帝王切開よりも赤ちゃんの予後が良い、というデータはありません。

100%安全なお産はありません。帝王切開の場合も経膈分娩の場合も絶対安心というわけではありません。ここでは、帝王切開と経膈分娩についての世界からの主だった研究成績をご説明しました。どちらのお産法を選ぶにしても、十分納得してお選び下さい。選ぶにあたり足りない情報があれば主治医がさらにお話申し上げます。

▷ 解 説

2000年にLancetに発表された論文、「正期産単胎骨盤位においては、選択的帝王切開を選択した方が経膈分娩を選択するより児の周産期予後がよい」とする報告¹⁾をもとに、ACOGは2001年、「正期産単胎骨盤位は選択的帝王切開すべきであり、経膈分娩の選択はもはや適切ではない」というCommittee opinionを発表した²⁾。文献¹⁾の研究結果を含むメタアナリシス³⁾によれば、児の周産期/新生児期死亡(児奇形を除く)ならびに新生児期合併症の頻度は、選択的帝王切開群1.6%、経膈分娩群5.0%であり、前者の后者に対する相対危険度は0.33(95%CI:0.19~0.56)である。また、母体の合併症出現頻度は、分娩直後には選択的帝王切開の方が経膈分娩よりわずかに高い(選択的帝王切開群3.9~51.6%、経膈分娩群3.1~40.0%；前者の后者に対する相対危険度1.29(95%CI:1.03~1.61))³⁾が、分娩3カ月後⁴⁾、2年後⁵⁾においては、両分娩法で変わらないとされている。これらの報告、特に文献¹⁾の報告により、世界的には、骨盤位分娩は選択的帝王切開で行われることが多くなったと考えられ、実際、そのような報告もなされている⁶⁾⁷⁾。しかしながら、文献¹⁾の論文に対する批判も数多く存在する。すなわち、多くの国にまたがる複数施設で実施されたものであり、施設間の分娩管理能力や新生児管理能力を考慮していない、X線計測等の骨盤計測が行われていない症例が多い、超音波による児体重の計測などの管理方法が規定されておらず、施設間の差が大きい、分娩前に胎位の評価がなされておらず、分娩開始後振り分けが行われた症例が多くふくまれている、あるいは逆に振り分け後分娩までの時間が長すぎるものも多い^{8)~10)}などである。経膈選択群の周産期死亡率も1.3%と高い。母体の2年後合併症の評価項目にしても、次回妊娠の帝王切開率が入っていないという問題がある。また、分娩2年後においては、母体だけでなく、児についても、児死亡や合併症の頻度に両分娩法で差がないとわかっている¹¹⁾。さらに、RCTではないものの、厳密な適応を守れば、児合併症の頻度は、選択的帝王切開群と経膈群で差がなかったとする先進国の前方視的¹²⁾、後方視的¹³⁾¹⁴⁾観察研究も報告されている。以上の議論を踏まえ、ACOGは2006年、2001年のCommittee opinionを一部変更し、十分な骨盤位経膈分娩の管理技術を有する産科医が減少していることから、多くの産科医にとっては帝王切開を選択することが望ましいとしながらも、経膈分娩の適応と管理に関する施設ごとのガイドラインに従うならば、経膈分娩を選択することは理に適しているとするCommittee opinionを新たに発表した¹⁵⁾。本邦は、周産期死亡率が低く、分娩管理能力が整っている施設が多く、かつ施設間の格差も少ない。したがって、厳密な適応と条件を守り¹⁶⁾¹⁷⁾、十分な技術を有する医療スタッフが常駐し、かつ文書による同意を得ているという条件がそろえば、骨盤位経膈分娩を選択することが可能と考えられる。しかし、それ以外の場合は、選択的帝王切開が望ましい。

また、外回転については、妊娠37週以降に行うと、非頭位の分娩と帝王切開が減少し¹⁸⁾、さらに妊娠37週より前に実施したほうが、非頭位の分娩を減少させる効果が高い¹⁹⁾ことがわかっており、臨床的意義があると考えられる。しかし、一方で、児の周産期予後は変わらず¹⁸⁾、また、胎盤早期剥離や胎児心拍の悪化といった副作用もあり、操作前後の胎児心拍モニター実施に加え、緊急帝王切開が可能な施設であること、十分なインフォームドコンセントが取れることが必要である²⁰⁾。また、未熟児出産の可能性を考え、操作は胎児が成熟する週数以降に実施することが望ましい²⁰⁾。早期に外回転を実施する場合には、

もし出産となった場合でも自施設でその児の管理が可能であることを確認する。また、帝王切開既往である場合、外回転成功率は変わらないが、操作に伴う子宮破裂のリスクが明らかでないため、外回転は避けるべきと考えられる。また、外回転操作時に、子宮収縮抑制剤を使用することは、少なくとも初産婦については意義があり、推奨されると考えられる²⁰⁾。

文 献

- 1) Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, et al.: Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomized multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet* 2000; 356: 1375—1383 (I)
 - 2) ACOG committee opinion: number 265, December, 2001: Mode of term single breech delivery. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 1189—1190 (III)
 - 3) Hofmeyr GJ, Hannah ME: Planned caesarean section for term breech delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1: CD000166 (I)
 - 4) Hannah ME, Hannah WJ, Hodnett ED, et al.: Term Breech Trial 3-Month Follow-up Collaborative Group: Outcomes at 3 months after planned cesarean vs planned vaginal delivery for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *JAMA* 2002; 287: 1822—1831 (I)
 - 5) Hannah ME, Whyte H, Hannah WJ, et al.: Term Breech Trial Collaborative Group: Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 917—927 (I)
 - 6) Hogle KL, Kilburn L, Hewson S, et al.: Impact of the international term breech trial on clinical practice and concerns: a survey of centre collaborators. *J Obstet Gynaecol Can* 2003; 25: 14—16 (III)
 - 7) Rietberg CC, Elferink-Stinkens PM, Visser GH: The effect of the Term Breech Trial on medical intervention behaviour and neonatal outcome in The Netherlands: an analysis of 35,453 term breech infants. *BJOG* 2005; 112: 205—209 (III)
 - 8) Comment on *Lancet* 2000. 356:1375—83: *Lancet* 2001; 357: 225—228 (III)
 - 9) Hauth JC, Cunningham FG: Vaginal breech delivery is still justified. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1115—1116 (III)
 - 10) Glezerman M: Five years to the term breech trial: the rise and fall of a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 20—25 (III)
 - 11) Whyte H, Hannah ME, Saigal S, et al.: Term Breech Trial Collaborative Group: Outcomes of children at 2 years after planned cesarean birth versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the International Randomized Term Breech Trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 872—873 (I)
 - 12) Goffinet F, Carayol M, Foidart JM, et al.: PREMOMA Study Group: Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1002—1011 (II)
 - 13) Alarab M, Regan C, O'Connell MP, et al.: Singleton vaginal breech delivery at term: still a safe option. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 407—412 (III)
 - 14) Guilliani A, Scholl WM, Basver A, et al.: Mode of delivery and outcome of 699 term singleton breech deliveries at a single center. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1694—1698 (III)
 - 15) ACOG Committee Opinion: number 340, July, 2006: Mode of term single breech delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 235—237 (III)
-

- 16) Williams Obstetrics 22nd Edition. 571—572 (III)
 - 17) プリンシプル産科婦人科学 2 [改訂版]. 564 (III)
 - 18) Hofmeyr GJ, Kulier R: External cephalic version for breech presentation at term. Cochrane Database Syst Rev 1996; 1: CD000083 (I)
 - 19) Hutton EL, Hofmeyr GJ: External cephalic version for breech presentation before term. Cochrane Database Syst Rev 2006; 1: CD000084 (I)
 - 20) External cephalic version. ACOG Practice Bulletin, No 13, February, 2000 (Guideline)
-

CQ403 帝王切開既往妊婦が経膣分娩を希望した場合は？

Answer

1. リスク内容を記載した文書によるインフォームドコンセントを得る. (A)
2. 以下の条件をすべて確認後に経膣分娩を行う. (C)
 - 1) 頭骨盤不均衡がないと判断される
 - 2) 緊急帝王切開および子宮破裂に対する緊急手術が可能である
 - 3) 既往帝王切開数が 1 回である.
 - 4) 既往帝王切開術式が子宮下節横切開で術後経過が良好であった.
 - 5) 子宮体部筋層まで達する手術既往あるいは子宮破裂の既往がない
3. 分娩誘発あるいは陣痛促進の際に、プロスタグランジン製剤を使用しない. (B)
4. 経膣分娩選択中は、分娩監視装置による胎児心拍数モニターを行う. (A)
5. 経膣分娩後は、母体のバイタルサインに注意する. (B)

▷ 解 説

帝王切開既往妊婦における経膣分娩の安全性に関するレベルの高いエビデンスは存在しない。こうした中 ACOG Practice Bulletin (2004 年)¹⁾は、帝王切開既往妊婦に対し経膣分娩を選択してよい条件を、①子宮下節横切開による 1 回の帝王切開の既往、②児頭骨盤不均衡がないこと、③帝王切開以外の子宮創または子宮破裂既往がないこと、④分娩中、医師が継続監視可能で緊急帝王切開ができること、⑤緊急帝王切開のための麻酔医やスタッフがいること、とした。また、既往帝王切開が下節縦切開の場合も、創が体部に及んでいなければ、経膣分娩成功率は下節横切開の場合と変わらず、母児のリスクも変わらないので、経膣分娩選択の候補になりうるとしている。ACOG Practice Bulletin では触れられていないが、既往帝王切開の下節創の縫合が 1 層縫合であった場合の 2 層縫合に対する子宮破裂オッズ比 (odds ratio (OR))は、3.95 (95% confidence interval (CI) 1.35~11.49) になるというコホート観察研究があり²⁾、既往帝王切開が 1 層縫合であった場合に経膣分娩を選択する時は、さらに注意が必要である。子宮体部に対する手術既往で、筋層内子宮筋腫核出、間質部妊娠楔状切除、hysterotomy など、子宮筋層に創が及ぶ手術既往の場合は、既往帝王切開創にプラスする子宮創があるということであり、経膣分娩選択を避ける。しかし、有茎性漿膜下筋腫の切除、有茎性粘膜下筋腫やポリープの子宮鏡下切除など、子宮筋層に及ばない手術の既往は、経膣分娩選択の禁忌とはならない。

帝王切開既往妊婦に対する分娩誘発あるいは陣痛促進は禁忌ではない³⁾。しかし、予定帝王切開を選択した場合を 1 とした子宮破裂の相対リスク (relative risk (RR))は、自然陣痛発来 3.3 (95%CI 1.8~6.0)、プロスタグランジン以外を用いた陣痛誘発 4.9 (95%CI 2.4~9.7)、プロスタグランジンを用いた陣痛誘発 15.6 (95%CI 8.1~30.0) であり⁴⁾、分娩誘発あるいは陣痛促進の際にプロスタグランジン製剤の使用は避ける。このことは、ACOG Practice Bulletin も同様に述べている。

帝王切開既往妊婦に経膣分娩を選択する際には、子宮破裂の徴候を少しでも早く捉えるように、分娩監視装置による胎児心拍数モニタリングが必要となる。子宮破裂の際には、分娩第 1 期、第 2 期いずれにおいても胎児徐脈の出現頻度が増加する。しかし、変動一過性徐脈や遅発一過性徐脈、遷延性徐脈、胎児頻脈、子宮収縮の消失の頻度は変わらないので、注意する⁵⁾。

経膣分娩が成功した場合には、入院期間の短縮、出血量と輸血使用量の減少、感染の減少、分娩後血栓症発生の減少が図れるが、不成功の場合には、母体では子宮破裂、子宮摘出などの手術、感染や輸血が増加し、児では臍動脈血 pH の低下、アプガースコアの悪化、感染が増加する。経膣分娩選択の場合、子宮破裂率（子宮癒着離開を含む）は 0.4～0.5%^{6)~9)}で、危険性は予定帝王切開を選択した場合の約 2 倍と報告された (RR 1.88, 95%CI 1.45～1.22⁶⁾; OR 2.10, 95%CI 1.45～3.05⁸⁾; RR 2.07, 95%CI 1.29～3.30⁹⁾)。ただし、母体死亡に至るのは少なく、0～0.01% と報告された⁷⁾⁸⁾。児死亡率は 0.5～0.6%⁸⁾⁹⁾で、危険性は予定帝王切開の約 1.7 倍 (OR 1.71, 95%CI 1.28～2.28⁸⁾; RR 1.74, 95%CI 1.17～2.60⁹⁾)、アプガースコア 7 点未満の児の頻度は 2.2% で、危険性は予定帝王切開の約 2.2 倍 (OR 2.24, 95%CI 1.29～3.88) と、報告されている⁸⁾。なお、児死亡例がすべて子宮破裂例というわけではない。他方、経膣分娩選択では、手術によるリスクは減少し、発熱の危険性は 0.6～0.7 倍に (OR 0.7, 95%CI 0.64～0.77⁸⁾; RR 0.65, 95%CI 0.55～0.77⁹⁾)、輸血は約 0.6 倍 (OR 0.57, 95%CI 0.42～0.76) に減少する⁸⁾。また、予定帝王切開を選択すると、その後の妊娠に際して前置胎盤や癒着胎盤の発生が増加する¹⁾。分娩方針決定の際には、いずれの場合もリスクがあることを十分に説明する。

子宮破裂による母体死亡を避けるために分娩後 1 時間程度は血圧、脈拍数の変化に注意する。本邦 1991～1992 年の妊産婦死亡 230 例中 13 例（帝王切開既往妊婦は 1 例のみ）が子宮破裂によるものであった。これら 13 例の特徴は、全例が経膣分娩（69% が分娩誘発、陣痛促進されており、46% が吸引・鉗子分娩）に成功したものの、分娩直後～40 分以内にショックないし持続する外出血が顕在化していたことである¹⁰⁾。したがって、帝王切開既往妊婦経膣分娩選択時の重要な注意事項のひとつとして経膣分娩成功後 1 時間程度の母体状態監視が挙げられる。外出血量に見合わない低血圧・頻脈は子宮破裂による腹腔内出血を意味することがあり、開腹止血することが母体救命に重要となる場合がある。

文 献

- 1) Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice Bulletin, No 54, July, 2004(Guideline)
- 2) Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, et al.: The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1326—1330 (II)
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点. 2006;7月 10—11(Guideline)
- 4) Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, et al.: Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345: 3—8 (II)
- 5) Ridgeway JJ, Weyrich DL, Benedetti TJ, et al.: Fetal heart rate changes associated with uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 506—512 (II)
- 6) Gregory KD, Korst LM, Cane P, et al.: Vaginal birth after cesarean and uterine rupture rates in California. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 985—989 (II)
- 7) Kieser KE, Baskett TF: A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 749—753 (II)
- 8) Mozurkewich EL, Hutton EK: Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1187—1197 (II)
- 9) Rageth JC, Juzi C, Grossenbacher H: Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. Swiss Working Group of Obstetric and Gynecologic Institutions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 332—337 (II)
- 10) 水上尚典: VBAC とインフォームドコンセントの実際. *産婦の実際* 2003; 52: 213—218(III)

CQ404 微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？

Answer

1. 脱水を補正する。経口水分摂取を勧める。あるいは輸液する。(B)
2. 薬剤による陣痛促進はインフォームドコンセント後に行う。(A)
3. 陣痛促進薬使用にあたっては使用法を遵守し、母体の循環動態の変動、過強な子宮収縮に注意して以下を行う。
 - 1) 母体の血圧、脈拍などのバイタルサインを適宜(1時間ごと程度)チェックする。(B)
 - 2) 原則として分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録する。(A)
 - 3) 医師の裁量により一時的に分娩監視装置を外すことは可能である。(A)
4. モニター監視は助産師・医師、もしくは良く訓練された看護師が定期的に行う。(A)
5. 既破水、38度以上発熱など感染が懸念される場合は抗菌薬を投与し、早期娩出を図る。(B)
6. 分娩後は弛緩出血に注意する (B)

▷解説

遷延分娩の原因は多岐にわたるが本稿では微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩について解説する。本稿は遷延分娩と診断された妊婦のみならず、遷延分娩が懸念される妊婦への対応も含んだ、CQ and Answer、解説と理解頂きたい。

1. 遷延分娩の診断

分娩開始後、すなわち陣痛周期が10分以内になった時点から、初産婦では30時間、経産婦では15時間経過しても児娩出に至らないものを遷延分娩という(産科婦人科用語集)。上記時間を経過していても、初産30時間、経産15時間以内に分娩にならないと予想される場合には「遷延分娩」発生が懸念される¹⁾。

1) 分娩第1期での診断

頸管開大速度は遷延分娩を予測するうえで参考になる。初産経産を問わず、子宮口開大が3~4cm以上となった時点以降(活動期: active phase以降)では、1時間あたりの子宮口開大速度が1.0cm未満の場合には遷延分娩が懸念される。なお、欧米圏を中心に、第1期遷延に関しては以下の用語が用いられることが多いので読者の便宜のために(注)として記載しておく。

2) 分娩第2期での診断

子宮口全開大後、初産婦で2時間以上、経産婦で1時間以上児が娩出されない場合には第2期遷延・分娩停止である。硬膜外麻酔による無痛分娩時には分娩第2期は延長するので、初産2時間、経産1時間に替えて、それぞれ3時間、2時間が採用されている²⁾。

2. 遷延分娩への対応

1) 脱水補正

子宮口開大(内径)2.5cm以下の分娩第1期初期遷延時では、水分摂取・食事摂取・睡眠が可能なことも多く、胎児の健康状態に問題がなければ病的意義は少ない。胎児モニターと母体休養・精神的サポー

(注)

分娩第1期活動期遷延：Protracted Active phase (PAP)
 Protraction Disorder
 ・頸管開大速度：初産婦で1.2cm/h未満，経産婦で1.5cm/h未満
 ・下降期における胎児先進部下降速度：初産婦で1.0cm/h未満，
 経産婦で2.0cm/h未満
 Arrest Disorder
 ・頸管開大：初・経産婦 2時間以上停止
 ・胎児先進部下降：初・経産婦 1時間以上停止
 なお，Protraction Disorderとは分娩進行が遅いがまだ多少は進行している状態を，Arrest Disorderとは分娩進行が停止してしまった状態をいう。

トに努める。しかし、陣痛による痛みのため水分摂取・食事摂取・睡眠が困難となった後の遷延分娩は分娩予後に悪影響を及ぼす可能性がある。脱水・エネルギー摂取不足が微弱陣痛の原因となるか否かについての十分なエビデンスはないが、水分摂取は遷延分娩回避に重要であると考えられている。帝王切開可能性に応じて経口水分摂取を勧めるか、輸液を選択するのかを決定するのが良いが、実際問題としては帝王切開の予測は困難なことが多い。そこで、Answer 1では「脱水補正」を初出させた。電解質、糖分の補給³⁾や精神的サポートも円滑な分娩に重要と考えられている。

2) 人工破膜

よく管理されていない遷延分娩（未開発地域で多くみられる）は母児罹病率を押し上げることが知られていた。そのため、人工破膜は分娩時間短縮効果を期待されて長年伝統的に行われてきた。しかし、2007年の報告（メタアナリシス）⁴⁾によれば人工破膜は分娩第1期時間を有意に短縮させることはなく、有意ではないものの、帝王切開分娩率上昇と関連があったことより、著者はルーチンに人工破膜することは勧められない、と結論した。しかし、著者も効果的破膜タイミングは存在する可能性を認めており、破膜時期などをそろえた症例に対する研究が今後必要だ、としている⁴⁾。人工破膜には理論上、臍帯脱出や感染率上昇の危険があり、実際、絨毛膜羊膜炎頻度上昇を示唆する報告⁵⁾もあるので、人工破膜実施にあたっては慎重に判断する。

3) 陣痛促進薬使用

ACOGは2003年に遷延分娩に関するガイドラインを発表した。その中では、活動期以降の子宮収縮回数が10分間に3回未満の場合、他の遷延分娩原因排除後の陣痛促進を勧めている²⁾。微弱陣痛による分娩遷延が懸念される場合オキシトシン等の陣痛促進薬投与が考慮されるがその投与時間に関しては、従来2時間程度としていたものを4時間以上投与続行すると経腔分娩率が上昇するとした²⁾。また、分娩第2期の時間が延長していても、分娩進行が認められれば吸引・鉗子分娩の適応はないとしている²⁾。さてこのガイドラインでは、第2期分娩停止が診断された場合の産科医の取りうる選択肢として以下の3とおりを示し、これらのいずれを選択すべきかは母児の状態ならびに産婦人科医の技術や経験を基に判断すべきであるとしている²⁾。

(1) 観察のみ

(2) 吸引・鉗子分娩

(3) 帝王切開

3. 遷延分娩が産科予後に及ぼす影響

20時間以上の分娩第1期、あるいは2時間以上の分娩第2期は児死亡率と関連がある⁶⁾という古い報告がある。途上国妊婦を対象とした研究では現在もこの傾向が認められた。WHOは発展途上国におい

て遷延分娩(頸管開大 3cm 以降で、子宮口開大速度が 1cm/時間以下の状態が 4 時間以上続いた場合)に対する医療介入(陣痛強化、帝王切開、観察、支持療法)の効果について検証した⁷⁾。結果は医療介入を支持するものであり、医療介入を行った場合、18 時間以上の遷延分娩率、オキシトシンによる陣痛促進率、帝王切開率ならびに児死亡率が減少したと 1994 年に報告している⁷⁾。しかし、近年のよく管理された症例では分娩第 2 期遷延と児予後の関連は否定されている⁹⁾。6,401 例(55%に硬膜外麻酔施行)の初産婦を対象とした「分娩第 2 期遷延と児予後」の検討では、分娩第 2 期 3 時間以上症例が 26%であったが、第 2 期遷延症例で 5 分後アプガースコア低値、新生児痙攣、ならびに NICU 収容のリスクは増大していなかった⁹⁾。

4. 陣痛誘発あるいは陣痛促進時の分娩監視装置による連続モニタリングについて

分娩時の胎児心拍連続モニタリングが間欠的胎児心音聴診法に比較して産科予後を大きく改善したとのエビデンスは存在しない^{9)~11)}。同様に陣痛促進薬使用例において連続モニタリングが間欠的胎児心音聴診法に比較して優れているというエビデンスは乏しい。しかし、本ガイドラインでは以下の理由から「原則として分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録する。医師の裁量により一時的に分娩監視装置を外すことは可能である。」とし推奨レベルは A とした。

1) ACOG の Practice Bulletin (1999)には、陣痛誘発あるいは促進において、ハイリスクの症例に限定してはいるものの、陣痛発来後に分娩監視装置によるモニタリングを行うことが望ましいと記載されている。

2) カナダの SOGC のガイドラインでは連続モニタリングが推奨されている。

3) 間欠的聴診法による胎児心拍の観察は、患者と看護師 1 : 1 の対応で、頻繁に聴診を行う(分娩第 1 期 15 分ごと、第 2 期 5 分ごと)ことが求められており、実際問題としては連続モニタリングの方が患者側・医療者側双方の負担軽減につながると予想される。

本邦における陣痛誘発・促進に関わる医療訴訟で医療側が敗訴となった事例では、モニタリングの不備が指摘されることが非常に多い。

5. 陣痛促進薬の使用法¹²⁾

1. オキシトシン：インフュージョン・ポンプを用いたオキシトシン静脈内注入法

オキシトシン	開始時投与量	維持量	安全限界
		1 ~ 2mIU/分	5 ~ 15mIU/分
5IU を 5% 糖液 500mL に溶解 (10.0 mIU/mL)	6 ~ 12mL/時間	30 ~ 90mL/時間	120mL/時間

*増量：1 ~ 2mIU/分、30 ~ 40/分ごと

2. プロスタグランジン F2 α ：インフュージョン・ポンプを用いた PGF2 α 静脈内注入法

PGF2 α	開始時投与量	維持量	安全限界
		0.5 ~ 2.0 μ g/分	6 ~ 15 μ g/分
2,000 μ g を 5% 糖液 500mL に溶解 (4 μ g/mL)	7.5 ~ 30mL/時間	90 ~ 225mL/時間	375mL/時間
3,000 μ g を 5% 糖液 500mL に溶解 (6 μ g/mL)	5.0 ~ 20mL/時間	60 ~ 150mL/時間	250mL/時間

*増量：1.5 μ g/分、15 ~ 30 分ごと

3. プロスタグランジン E2 錠(経口)の使用法

プロスタグランジン E2	1 回 1 錠/時間 6 回まで(1 日総量 6 錠以下)
--------------	-------------------------------

注意点：PGF2 α 製剤は PGE2 製剤のような頸管熟化作用は有さないため、オキシトシン製剤同様、頸管熟化の不良な症例に使用する場合、Bishop score 7 点以下の症例では頸管の熟化を図り、Bishop score 8 点以上熟化してから誘発を開始するのが望ましい。

文 献

- 1) Cohen W, Friedman EA (eds.): Management of Labor. Baltimore, University Park Press, 1983 (Textbook)
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Dystocia and the augmentation of labor. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1445—1454 (ACOG Practice Bulletin, No. 49)
- 3) Watanabe T, Minakami H, Sakata Y, et al.: Effect of labor on dehydration, starvation, coagulation and fibrinolysis. *J Perinat Med* 2001; 29: 528—534 (III)
- 4) Smyth RMD, Alldred SK, Markham C: Amniotomy for shortening spontaneous labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD006167. DOI: 10.1002/14651858. CD006167. pub2. (Meta-analysis)
- 5) Rouse DJ, McCullough C, Wren AL, et al.: Active-phase labor arrest: a randomized trial of chorioamnion management. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 937—940 (I)
- 6) Hellman LM, Prystowsky H: The duration of the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 1223 (I)
- 7) World Health Organization partograph in management of labour: World Health Organization Maternal Health and Safe Motherhood Programme. *Lancet* 1994; 343: 1399—1404 (I)
- 8) Menticoglou SM, Manning F, Harman C, et al.: Perinatal outcome in relation to second-stage duration. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 906—912 (II)
- 9) MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, et al.: The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 524—539 (I)
- 10) Grant A, O'Brien N, Joy MT, et al.: Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. *Lancet* 1989; 8674: 1233—1236 (I)
- 11) Grant A: Epidemiological principles for the evaluation of monitoring programs—the Dublin experience. *Clin Invest Med* 1993; 16: 149—158 (III)
- 12) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点 (2006: 7月) (III)

CQ405 社会的適応による正期産分娩誘発は？

Answer

1. 本人・家族から要請がある場合、あるいは本人・家族が分娩誘発の利害得失について理解し同意した場合、分娩誘発を行ってもよい。(B)
2. 薬剤は本邦で認可されたものを使用し、投与量・投与法を遵守する。(A)
3. 頸管熟化程度を考慮しながら行う。(B)
4. 陣痛促進薬使用中の注意は CQ404 (遷延分娩) の Answer 3 および 4 と同様とする。(B)

▷解説

本稿では妊娠 37 週から 40 週までの分娩誘発について述べる。妊娠 41 週以降については CQ409 を参照されたい。周産期臨床上、産科医・小児科医のマンパワー不足は周産期予後に関して大きな危険因子であることが指摘されている。よくモニターされた分娩誘発には大きな利点、すなわち、「分娩時期を予め設定できる」がある。分娩時期がある程度予想される場合はその期間にマンパワー集約化が可能となる。分娩誘発のもうひとつの利点は「妊娠週数依存性に、ある一定の確率で起こる子宮内胎児死亡¹⁾²⁾」を未然に防止する可能性があることである。考えられる患者不利益は誘発に要する入院期間の延長、薬剤使用機会頻度の上昇、人工操作による不快感、不適切な器具・薬剤使用による副作用の可能性等がある。また医療者側に潜在的にある不利益は、誘発入院期間中の「誘発とは直接関係ない胎児突然死亡」に対しても、その責任を追及される可能性があること等が考えられる。

従来陣痛誘発によって引き起こされてきたと考えられた諸問題（帝王切開危険が高くなる、吸引・鉗子分娩危険が高くなる等）に関しては Randomized Controlled Trial はなく、誘発そのものに起因するものであるか否かは現在もなお不明である。自然陣痛発来初産婦においては分娩時期が 37 週から 42 週にかけて週を経るごとに吸引・鉗子分娩率、帝王切開率、分娩後異常出血頻度、異常胎児心拍パターン出現頻度、羊水混濁率、仮死児頻度が上昇することが知られている³⁾。仮に 37 週で分娩誘発を行い、分娩週数を早くしてもその妊婦個人に内在していた危険（自然陣痛を待っていれば仮に 41 週陣発となり吸引分娩や帝王切開になる危険）を減少させられないという事象を「陣痛誘発のため」としていた可能性がある。

近年、日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会から陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点が出版された⁴⁾。文献⁵⁾に従い、陣痛誘発もしくは促進の適応を表 1 に示す。また、陣痛促進薬の禁忌と慎重投与を表 2 に示す。また、同書のなかでは、頸管が熟化している症例に陣痛誘発を施行すべきこと⁵⁾⁶⁾、母児の状態が適切にモニターできる条件で施行すべきこと⁷⁾が提唱されている。

分娩誘発の医学的適応を厳密に規定することはエビデンスが希薄であり、困難である。一般に「既に児が胎外生活可能なほど成熟しており、胎内環境悪化が懸念される場合」が適応となる。特にリスクのない妊婦においても真摯な誘発の要請があれば、子宮頸管熟化を十分考慮した、インフォームドコンセント後の分娩誘発は認められるとするのが妥当である。本邦妊婦の場合、平均で単胎では 39～40 週、双胎では 37～38 週で胎内での死亡危険と胎外での死亡危険の逆転（胎内に比して胎外のほうが児生命にとって安全）が起こる⁸⁾。しかし、37～40 週妊婦に対しての誘発が待機に優るとのエビデンスは存在しないので、37～40 週の分娩誘発には医学的に証明された正当性はない。したがって、これらの誘

(表 1) 分娩誘発もしくは促進の適応

<p>医学的適応</p> <p>胎児側の因子によるもの</p> <p>児救命のために児に対して外科的処置が必要な場合、胎盤機能不全、過期妊娠、糖尿病合併妊娠、子宮内胎児死亡、Rh 不適合妊娠、子宮内胎児発育遅延、絨毛膜羊膜炎、巨大児など</p> <p>母体側の因子によるもの</p> <p>前期破水、妊娠高血圧症候群、羊水過多症、母体の内科的合併症、妊娠継続が母体の危険をまねくおそれのあるもの、墜落分娩既往など</p> <p>非医学的適応</p> <p>妊産婦側の希望</p>

(文献⁴⁾より引用)

(表 2) 陣痛促進剤の禁忌と慎重投与

<p>禁忌</p> <p>前置胎盤、前置血管、胎位異常（横位）、臍帯下垂、古典的帝王切開既往、性器ヘルペス活動期、骨盤の変形、児頭骨盤不均衡、進行子宮頸癌、子宮内腔に達する筋腫核出既往</p> <p>慎重投与</p> <p>多胎妊娠、羊水過多症、妊娠高血圧症候群、母体心疾患、必ずしも緊急帝王切開を要さない胎児心拍数パターン異常、骨盤位、既往帝王切開、児先進部が骨盤入口部より上部に位置する場合、児頭骨盤不均衡が疑われる場合、</p> <p>慎重投与例の対応</p> <p>緊急帝王切開可能な状態で行う。母体のバイタルサインを頻繁に測定し、変化が認められる場合は慎重に評価を行う。子宮収縮、胎児心拍数は連続的にモニターする。</p>
--

(文献⁴⁾より引用)

発は利害得失に関してのインフォームドコンセント後に施行すべきであるということになる。無痛分娩を併用する陣痛誘発についても同様である。ただし、麻酔併用の利害得失についての説明が別途必要となる。

本邦で認可されていない薬剤による頸管熟化・陣痛促進について、個人輸入などで試用することは、大学などの研究施設において倫理委員会の承認のもとで適正な説明と選択を得られた症例にのみ許容されると考えられ、濫用は厳に慎むべきである。陣痛誘発剤の使用法は学会・医会で定めた方法を遵守し、その副作用・緊急時の処置について習熟したうえで施行するのが望ましい。

文 献

- 1) Minakami H, Izumi A, Tsukahara T, et al.: Still birth risk in Japan. Lancet 1993; 341: 1603—1604 (II)
 - 2) Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. JAMA 1996; 275: 1432—1434 (II)
 - 3) Saunders N, Paterson C: Effect of gestational age on obstetric performance: when is “term” over? Lancet 1991; 338: 1190—1192 (II)
 - 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 編: 子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点. 2006; 7月 (III)
-

- 5) Induction of labor. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline 2001 (Guideline)
 - 6) Induction of labor at term. Maternal Fetal Medicine Committee and Clinical Practice Obstetrics Committee. SOGC clinical practice guideline 2001 (Guideline)
 - 7) Induction of labor: ACOG Practice Bulletin # 10. American College of Obstetricians and Gynecologists 1999 (Guideline)
 - 8) Minakami H, Kimura H, Honma Y, et al.: When is the optimal time for delivery? —purely from fetuses' perspective. *Gynecol Obstet Invest* 1995; 40: 174—178 (II)
-

CQ406 吸引・鉗子分娩の適応と要約、および、施行時の注意事項は？*Answer*

1. 吸引・鉗子は原則としてその手技に習熟した医師本人，あるいは習熟した医師の指導下で医師が行う。(B)
2. 吸引・鉗子による分娩中は可能な限り胎児心拍モニターを行う。(C)
3. 以下の場合，吸引・鉗子分娩の適応がある。(B)
 - ・分娩第2期遷延例や分娩第2期停止例
 - ・母体合併症（心疾患合併など）や母体疲労が重度のため分娩第2期短縮が必要と判断された場合
 - ・胎児機能不全（non reassuring fetal status）例
4. 吸引・鉗子分娩術を実施する場合は以下を満たすことを条件とする。
 - ・35週以降（C）
 - ・児頭骨盤不均衡の臨床所見がない（A）
 - ・子宮口全開大かつ既破水（B）
 - ・児頭が嵌入し，十分に下降している（B）
5. 原則として陣痛発作時に吸引・鉗子牽引する。(B)
6. 吸引分娩における総牽引時間（吸引カップ初回装着時点から複数回の吸引分娩手技終了までの時間）が20分を超える場合は，鉗子分娩あるいは帝王切開を行う（吸引分娩総牽引時間20分以内ルール）。(C)
7. 吸引分娩総牽引時間20分以内でも，吸引術（滑脱回数も含める）は5回までとし，6回以上は行わない（吸引分娩術回数5回以内ルール）。(C)
8. 鉗子分娩は出口部，低在（低位），低い中在（中位）において，かつ，前方後頭位で矢状縫合が縦径に近い場合（母体前後径と児頭矢状径のなす角度が45度未満）においての施行を原則とする。回旋異常に対する鉗子や高い中在の鉗子は，特に本手技に習熟した者が施行または指導することが必要である。(B)

▷ 解 説

吸引・鉗子の実施にあたっては原則としてその手技に習熟した医師本人，あるいは習熟した医師の指導下で医師が行う。しかし，本邦においては約8,000名の産婦人科医師が約3,000の産科施設で24時間体制で分娩ケアにあっている（習熟した医師のみで当直を行うことは不可能である）。したがって，産科当直医師が必ずしも吸引・鉗子術に習熟しているわけではない。一方，胎児機能不全例では一刻も早い分娩が患者利益にかなう。非習熟者であっても要約を遵守した吸引・鉗子術では緊急帝王切開に比し早期の児娩出が期待できる。胎児機能不全例のような場合，吸引・鉗子に習熟した医師の応援を依頼し，その医師の到着を待っての吸引・鉗子は患者利益を損なう可能性がある。これらより，吸引・鉗子を実施する医師の習熟度は高いことが望ましいが例外もあり得るということで推奨レベル(B)とした。

記述が前後するが、このことは Answer8 にもあてはまり、児頭下降が充分でない場合の鉗子分娩はある程度の経験を要するが、個別の医師、個別の症例について「individualize」して、緊急帝王切開と吸引・鉗子分娩との利害得失が判断されなければならない。

また、吸引・鉗子術中には児頭の下降により臍帯圧迫等が生じ、正常であった胎児心拍パターンが胎児機能不全を疑わせるものに変化する場合があるので、できる限り胎児心拍パターンをモニターする。

分娩第 2 期停止の診断基準は初産婦では第 2 期所要時間が 2 時間以上、経産婦では 1 時間以上経過した場合、である。ただし、硬膜外麻酔等による無痛分娩中は各々 3 時間以上、2 時間以上がその診断目安になる¹⁾(CQ404 参照)。ただし、初産 2 時間、経産 1 時間を超えていなくても、児頭下降度などの点から分娩進行が認められないか、あるいは進行が正常に比して遅くて、第 2 期分娩停止が予想される場合(第 2 期遷延)には吸引・鉗子を選択し得る。逆に 2 時間・1 時間の基準を超えていても、分娩進行が認められる場合には陣痛促進薬投与あるいは経過観察としてもよい。このように、2 時間・1 時間については、その時間でただちに吸引・鉗子を選択しなければならない、というのではなく、ひとつの目安だと考えておく。また、胎児適応として胎児機能不全(non reassuring fetal status, NRFS)時にも吸引あるいは鉗子分娩が考慮される¹⁾。

米国のガイドライン²⁾³⁾では吸引・鉗子遂娩術施行するための以下の最低 6 条件(要約)が示されている。

- 1) 子宮口全開大
- 2) 児頭が骨盤内に嵌入している
- 3) 児頭と骨盤との間に大きさの不調和(児頭骨盤不均衡)がない
- 4) 破水している
- 5) 帝王切開へ移行できる準備がある
- 6) 急速遂娩術に習熟している

しかし、吸引分娩は双胎第 2 児の娩出時や経産婦で頸管の展開が良好で、柔らかい場合にかぎり、例外的に子宮口全開大を必要条件とはしていない²⁾。34 週までの吸引分娩は脳内出血の危険が高まるので、比較的禁忌とされる。したがって 35 週以降を原則とするが、35 週未満であっても緊急的対応として帝王切開よりも吸引・鉗子分娩が適切な場合がありうる。回旋異常による分娩第 2 期遷延時にも吸引分娩は有効な場合がある¹⁾。児頭骨盤不均衡があれば吸引・鉗子分娩は成功しない。したがって児頭骨盤不均衡がないかどうかを臨床所見で判断する。しかし、骨盤 X 線撮影は不必要な放射線曝露を避ける意味ならびに児頭骨盤不均衡予測に有用でないとの報告も多いので、児頭骨盤不均衡の診断のための必要条件とはしない。吸引適位については十分なコンセンサスは得られていないのが現状である。そのため、本ガイドラインでは「児頭が嵌入し、十分に下降している」ことを条件とした。

吸引分娩は鉗子分娩に比較して操作が容易であるが、児娩出力は劣る。また、現時点では「確実に吸引分娩成功を予測する方法」は存在しない。そのため、複数回の吸引術を必要とする場合やクリステル胎児圧出法併用を余儀なくされる場合がある。クリステル胎児圧出法に関しては胎盤循環の悪化、子宮破裂、母体内臓損傷などの副作用も報告されているが、吸引術の娩出力補完に有効である。クリステル法の功罪についてはエビデンスが乏しいのが現状であり、今後検討されるべき課題である。

吸引術は陣痛発作にあわせて行うことを原則とするが、初回カップ装着から分娩までの所要時間、あるいは初回カップ装着から複数回吸引手技終了までの時間(総牽引時間)が 30 分を超えると、児の頭蓋内出血危険性が指数関数的に増加する⁴⁾。そのため安全性を考慮し、総牽引時間は 20 分以内(吸引分娩総牽引時間 20 分以内ルール)とし、20 分を超えて児娩出に至らない場合は、鉗子適位であるなら鉗子分娩、あるいは帝王切開を行う⁵⁾。分娩第 2 期の 1 回の陣痛発作は発作持続時間約 1 分、間欠持続時

間約 2~4 分合計約 3~5 分程度である。したがって、陣痛にあわせて吸引手技を行うと 20 分以内に吸引手技を 4~6 回程度可能である。しかし、20 分以内であっても、吸引手技は 5 回（滑脱回数を含める）までとし（吸引分娩術回数 5 回以内ルール）、十分な吸引にもかかわらず胎児下降が認められない場合、あるいは滑脱を複数回繰り返す場合には吸引分娩に固執せず、鉗子適位なら鉗子分娩、または、帝王切開に切り替える。常に、胎児心拍モニターにて遂娩中の児の状態を把握しながら施行することが重要である⁵⁾。吸引分娩から鉗子分娩または帝王切開へ方針変更となった症例では母体損傷の頻度増加、児の帽状腱膜下血腫、頭蓋内出血増加が報告されている⁶⁾。しかし、早期に吸引を断念し鉗子や帝王切開に切り替えれば、これら合併症は増加しないという報告もある⁷⁾⁸⁾。

吸引分娩は鉗子分娩に比べて母親への危険性が少ないことや、操作が容易であることより、最近、一般に普及している⁹⁾。Cochrane Library (2006 年)によれば、吸引分娩は鉗子分娩に比較して経膈分娩成功率は有意に低いが、母体の重篤な産道損傷が有意に少ない。妊娠 35 週以降で吸引分娩成功の可能性が高いと判断された場合には母体損傷を最小限にするため、吸引使用が勧められる。しかし、吸引分娩は鉗子分娩に比較して、胎児の網膜出血の増加や 5 分後の低アプガースコア頻度上昇傾向が報告されており、吸引と鉗子の優劣に関しては結論が出ていない。吸引分娩における合併症である頭蓋内出血で児死亡に至ることは稀である¹⁰⁾。このように吸引 vs. 鉗子の優劣については結論がでていない。当該医師が手慣れた方法を用いれば良い。

【参考】

最後に児下降度の表現についてまとめて述べる。ACOG の下降度の表現と本邦の下降度の表現に差異が認められるので、その混乱を避ける意味で下段の表を掲載した。ACOG の結論は掲載表を参考に理解されたい。

表 鉗子分類と児頭下降度の目安

本邦の児頭最大周囲径の位置による分類	Station 分類 (センチメートル)	ACOG 分類 (1988) との対応
中在 (中位) 鉗子	(+ 1)* + 2 (~+ 3)	(Mid forceps)* Low forceps
低在 (低位) 鉗子	+ 3 ~+ 4	Low/Outlet forceps
出口部鉗子	+ 5	Outlet forceps

*：本ガイドラインでは推奨しないもの

ACOG は 1988 年に鉗子分娩を胎児先進部下下降度 (ステーションで表現) と回旋の程度により以下の 3 つに分類し、それらの安全性について再検討した¹¹⁾。

1) 出口部鉗子 (outlet forceps)：陰唇を広げなくとも頭皮が陰門に認められる。矢状縫合が前後径か、やや斜径での鉗子 —— 比較的安全

2) 低位鉗子 (low forceps)：児の頭蓋先進部がステーション $\geq +2$ (+2 またはそれより低位) のときの鉗子。以下の 2 つに亜分類。

a) 矢状縫合回旋が母体前後径から 45 度未満低位鉗子 —— 比較的安全

b) 矢状縫合回旋が母体前後径から 45 度以上低位鉗子 —— 比較的危険

3) 中位鉗子 (mid forceps)：児頭は嵌入しているが、頭蓋先進部がステーション $< +2$ (+2 より高位) であるときに行う鉗子 —— 比較的危険

このように出口部鉗子と 45 度未満低位鉗子は比較的安全に行えるが¹¹⁾が、45 度以上低位鉗子や中位鉗子では、母体膀胱損傷、直腸損傷、胎児顔面神経麻痺、ならびに角膜損傷などに注意する必要がある

るとしている¹²⁾.

一方、本邦においてはドイツ産科学の影響で、鉗子分娩における児頭の下降度はステーションではなく、児頭周囲径の下降度による高在（高位）、中在（中位）、低在（低位）、出口部と表現してきた。すなわち、midforceps, low forcepsなどはステーションで定義されるが、中位鉗子、低位鉗子は児頭周囲径の下降度で定義される。本邦の論文においては中在を中位、低在を低位と同義語として用いていることが多い。ステーションとの対応は参考として記載されている。本邦の中在（中位）鉗子、低在（低位）鉗子は、米国式「midforceps, low forceps」とは異なることに注意する必要がある。日産婦研修コーナー¹³⁾では、中位、低位の用語を用い、日母研修ノート¹⁴⁾では、中在、低在の用語を用いているが、ステーションとの対応は両者においてそれぞれ+2, +3ないし+4と説明している（ACOGのmidforcepsは<+2, low forcepsは $\geq +2$ ）。低在は児頭最大周囲径が座骨棘を含む面を通過していることからステーション+2はあり得ず、+3ないし+4とすることが妥当であり適切な定義である。すなわち、中在（中位）、低在（低位）の鉗子は、米国式定義に合わせれば、low~outlet forcepsとなることを意味している（表参照）。矢状縫合が縦に近い斜めに相当する低い中在（中位）は、ACOGでいう比較的安全なlow forcepsに含まれる。本邦において、鉗子分娩は「全く使用しない医師」と「児が下降している場合のみ使用する医師」と「かなり児が高い位置であっても使用する医師」の3つに分かれていることがガイドライン作成過程で推察された。「かなり高い位置での使用」も症例によっては許容される場合がある。しかし、普通用いられるネーグリ鉗子は、出口部と低在（低位）・中在（中位）の前方後頭位あるいはそれに近い傾きにおいて用いることを原則とした。後方後頭位（前方前頭位）、低在横定位などの回旋異常がある場合や矢状縫合が横の高い中在（中位）鉗子（ステーション+2に相当）については適応の範囲内ではあるが、使用する鉗子にかかわらず、特に習熟した医師が行うか、特に習熟した医師の指導のもとに行うこととした。

吸引分娩の安全性を高めるためには、鉗子適位に関する下降度を参考に、吸引適位についても今後十分に検討をすすめていく必要がある。吸引分娩、鉗子分娩の手技に関して文献⁵⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が参考となる。

文 献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists: Operative vaginal delivery. ACOG Practice Bulletin No. 17, June 2000; (Guideline)
 - 2) Elisabeth KW, Ira MB: Operative vaginal delivery. Up to Date 2006; (Guideline)
 - 3) Hankins GD, Rowe TF: Operative vaginal delivery year 2000. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 275—284 (Guideline)
 - 4) Iffy L, Lancet M: The vacuum extractor. Operative Perinatology 1984; 582—593 (III)
 - 5) Hayashi RH: Vacuum delivery. Operative obstetrics 1995; 173—190 (III)
 - 6) Gardella C, Taylor M, Benedetti T: The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 896—902 (II)
 - 7) Revah A, Ezra Y: Failed trial of vacuum or forceps maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 200—204 (II)
 - 8) Zenagu LC, Kakaria R: Sequential use of instruments at operative vaginal delivery: Is it safe? Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1446—1449 (II)
 - 9) Meniru GI: An analysis of recent trends in vacuum extraction and forceps delivery in the United Kingdom. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 168—170 (II)
-

- 10) Johanson RB, Menon BK: Vacuum extraction versus forceps for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000224 (Cochrane Review)
 - 11) Hagadom AS, Yeomans ER, Hankins GDV: Validation of the 1988 ACOG forceps classification system. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 356—360 (II)
 - 12) Camona F, Martinez RS, Manau Detc: Immediate maternal and neonatal effects of low forceps delivery according to the new criteria of the ACOG compared with spontaneous vaginal delivery in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 78: 55—59 (I)
 - 13) 日本産科婦人科学会：産婦人科研修の必修知識. 2007；309—313 (III)
 - 14) 日本母性保護産婦人科医会：急速遂娩術. 研修ノート. 1998；58：37—42 (III)
 - 15) Philip C Dennen:Dennen's Forceps Deliveries, 水野正彦, 監訳, Third edition 1991, 41—60 (III)
-

CQ407 羊水混濁時の対応は？

Answer

1. 破水後は羊水混濁の有無に注意する. (B)
2. 羊水混濁を認めたら, 分娩監視装置を使用する. (B)
3. 胎児心拍数パターンに異常がないときは, 特別の処置を必要としない. (B)
4. 出生後, 呼吸障害 (新生児仮死や MAS の発生など) に注意する. (B)

▷ 解説

胎児が子宮内で胎便を排出して起こる羊水混濁は, 平均 14% (6~25%) もの分娩で認められる¹⁾. 早産ではまれで妊娠 38 週以前では少なく, 妊娠 42 週を超えると 23~30% に増加する²⁾. 胎便の誤嚥により発生する胎便吸引症候群 (Meconium aspiration syndrome ; MAS) は, 新生児の重大な合併症である. 羊水混濁群で, 周産期死亡率が上昇しアシドーシスの胎児が有意に増えるという Nathan らの報告³⁾のように, 羊水混濁があると周産期罹病率や死亡率が上昇するとの多くの見解がある.

羊水混濁は, 胎児の低酸素状態が腸管の蠕動運動を亢進し, 肛門括約筋の弛緩を起こし発生すると考えられていた. しかし, その後, 羊水混濁は胎児の低酸素状態を表すという考え方に疑問が投げかけられ, 羊水混濁の有無で, 胎児・新生児血 pH に差がないこと⁴⁾, 胎児心拍数パターンが正常な場合, 少なくとも酸塩基平衡状態に関しては羊水混濁の有無により差がない⁵⁾ ことなどが報告された. Yeomans らは⁶⁾, 臨床的 MAS と胎児血 pH に有意な相関がないことを示し, 正常な pH でも MAS の可能性は除外できず, MAS を合併した多くの新生児はアシドーシスではないことを報告した. 羊水混濁は, 内分泌あるいは神経的制御下にある胎児の胃腸の正常な生理的成熟を示しているにすぎないという考え方⁷⁾や一過性の臍帯圧迫による迷走神経刺激誘発腸管蠕動運動亢進によるもの考え方⁸⁾が提示された. 実際, 羊水混濁は先に述べたように分娩の 6~25% にも認められ, 現在では低酸素状態やアシドーシス自体は, 羊水混濁の原因とはならないとする考えが優位である. しかし胎児心拍パターン異常と羊水混濁を同時に合併した症例では, アシドーシスや蘇生を必要とする新生児が増えることも認められている⁴⁾.

Ramin らは 8,000 例の羊水混濁を合併した児の臍帯血を解析し, 純粋な代謝性アシドーシスに比して P_{CO_2} が異常に上昇していることから MAS が急性の出来事であるとした⁹⁾. そして高二酸化炭素血症が胎児獣において「あえぎ」(gaspig) を誘発し羊水吸引を増加させることから, 胎児の高二酸化炭素血症が胎便吸引に促進的に作用し, アシドーシスが二次的に肺損傷を引き起こすとの仮説を立てた. しかし, MAS の約半数は出生時にアシドーシスを示さず, この理論ですべての MAS を説明することはできない.

羊水混濁の多くは胎児成熟を反映したものであり, 低酸素によるものは極めて少ないと考えられる. しかし, 低酸素と胎便吸引は胎児肺損傷を招く可能性があり, 羊水混濁は胎児がアシドーシスになった時には危険な環境となる. したがって, 破水後は羊水混濁の有無に注意を払い, 羊水混濁を認めた時は, 胎児の低酸素状態発見のため, 分娩監視装置装着が勧められる. 胎児心拍数パターンに異常が無いときは, 特別の処置は必要としない.

羊水混濁がある場合, 児の頭部娩出後, 肩が出る前に胎児の気道の胎便を吸引する方法(分娩中吸引)が MAS の予防に効果的との考えがあったが, 大規模多施設間無作為試験で効果が認められず, 分娩中, ルーチンの口咽頭あるいは鼻咽頭の吸引は現在では推奨されていない¹⁰⁾. 正常の呼吸努力と正常の筋緊

張を認め、そして心拍数が100/分以上である場合(元気な新生児)は、気管挿管をしての胎便の吸引は利益がなく¹⁰⁾、吸引カテーテルなどで単に口腔内および鼻腔内から分泌物やすべての胎便を除去することによりよい。出生時に羊水混濁を認め、かつ児の呼吸が抑制され、筋緊張が低下し、and/or心拍数が100/分未満である場合、器材や技術のある人が得られれば、出生直後、児が呼吸する前に直接気管吸引を行う¹⁰⁾。

羊水混濁時、MASや帝王切開回避目的で人工羊水注入が試みられる場合がある。最近Fraserら¹¹⁾はその効果について多施設共同で行った単胎頭位36週以降の羊水混濁症例1,998名振り分け試験の結果について報告した。人工羊水注入群(986名)vs.対象群(989名)での児死亡and/orMAS頻度は4.5%vs.3.5%、児死亡は両群とも5名、帝王切開率は31.8%vs.29.0%であったことより、羊水混濁症例への人工羊水注入は効果がないと結論している。

文 献

- 1) Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 955—981 (Review)
 - 2) Steer PJ, Eigbe F, Lissauer TJ, et al.: Interrelationships among abnormal cardiocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, and Apgar scores. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 715—721 (II)
 - 3) Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ III, et al.: Meconium: A 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 329—332 (II)
 - 4) Miller FC, Sacks DA, Yeh S-Y, et al.: Significance of meconium during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 573—580 (II)
 - 5) Baker N, Kilby MD, Murray H: An assessment of the use of meconium alone as an indication for fetal blood sampling. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 792—796 (II)
 - 6) Yeomans ER, Gilstrap LC, Leveno KJ, et al.: Meconium in the amniotic fluid and fetal acid-base status. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 175—178 (II)
 - 7) Matthews TG, Warshaw JB: Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979; 64: 30—31 (II)
 - 8) Hon EH, Bradfield AH, Hess OW: The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 291—300 (III)
 - 9) Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MS, et al.: Amniotic fluid meconium: A fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 181—184 (II)
 - 10) American Heart Association, American Academy of Pediatrics: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics* 2006; 117: 1029—1038 (Guideline)
 - 11) Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, et al.: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 909—917 (I)
-

CQ408 胎児蘇生法については（胎児低酸素状態への進展が懸念される場合は）？

Answer

1. 効果が必ず得られる胎児蘇生法はないと認識する。(B)
2. 陣痛促進薬（オキシトシン等）使用中であればその投与中止を検討する。(B)
3. 効果が得られるとは限らないが、以下の諸法を試してもよい。(C)
 - ・ 左（右）側臥位への母体体位変換
 - ・ 酸素投与（10L～15L/分）
 - ・ 側臥位での塩酸リトドリン（50mg/500mL を 300mL/時間で投与等）等，子宮収縮抑制薬の投与
 - ・ 乳酸リンゲル液の急速輸液（500mL/20分）
 - ・ 人工羊水注入
4. 胎児低酸素状態への進展が不可避と考えられる場合には急速遂娩を行う。(A)

▷解説

現在、胎児低酸素状態を正確に診断する非侵襲的検査法はない。分娩監視装置による胎児心拍数モニターは胎児機能不全の存在を推測する方法として広く使用されているが、胎児低酸素状態の予測には偽陽性率が高いのが特徴である。分娩監視装置は主に分娩時の低酸素脳症による脳性麻痺の予防目的に開発されたが脳性麻痺の予測にも極めて偽陽性率が高い。Nelsonら¹⁾による population-based study によれば、単胎正期産分娩 100,000 例あたり、約 9,300 例(9.3%)が遅発性徐脈もしくは variability の減少を示すが、これら 9,300 例中、児が脳性麻痺に至る例は 18 例（517 例に 1 例）で偽陽性率は 99.8% (9,282/9,300) になるという。また、本邦における検討では経膈分娩可能と判断された low risk 妊娠であっても約 20% の妊婦が分娩中に胎児心拍数図上、中等度変動性徐脈以上の異常所見を示し、これらを示した妊婦中、実際に緊急帝王切開が必要であったのは 20% 以下と報告されている²⁾。そのため、分娩中に異常胎児心拍パターンに遭遇した場合、経膈分娩を継続するか否かは分娩進行度にも影響される産科臨床で、最も困難な判断のひとつである。胎児心拍モニター上、胎児低酸素状態への進展が懸念される場合、取りあえず胎児蘇生法を試みるという行為は日常的に行われている。個々の症例において異常胎児心拍パターン原因を特定することは困難だが、以下に記述する方法は胎児血酸化に有利に働く可能性があり、試してみる価値があると考えられている。しかし、以下に記述する方法が帝王切開回避に有効であるとか、出生児の pH 低化に予防的であったとのエビデンスは存在しない。したがって、対処の有無いかんにかかわらず、異常胎児心拍パターンが継続し、胎児低酸素状態への進展が避けられないと判断された場合には急速遂娩術を行う。

急速遂娩法には吸引・鉗子分娩と緊急帝王切開術があるが前者に関しては CQ406 を参照されたい。緊急帝王切開術はその判断から帝王切開開始までの時間が短いほど、児予後には好影響を与えると信じられている。本邦における帝王切開決断から帝王切開開始までの時間は以下のように報告されている。「平成 17 年度の病院における帝王切開実施までにかかる時間は平均 47.7 分であり、実施開始までに 1 時間以上かかる病院は 5 割近くに及んでいた。施設別にみると総合周産期センターでは 32.8 分であ

るが、総合病院では 52.9 分である」[In 日医総研ワーキングペーパー：産科医療の将来に向けた調査研究. WP No.141 平成 19 年 4 月 27 日].

1. リトドリン等の子宮収縮抑制薬の投与

子宮収縮時には胎盤循環血液量減少による胎児血酸素化能減少や臍帯圧迫が起こりやすいことより異常胎児心拍パターンが起こりやすい。オキシトシン等の陣痛促進薬使用中の胎児機能不全徴候出現に際してはその投与中止を検討する。子宮収縮と関連がある異常胎児心拍パターンが認められた場合にはリトドリン等による tocolysis (子宮収縮抑制) が異常胎児心拍パターン解消に効果的であるとの報告がある^{3)~6)}。投与量・投与法については 6~10mg (1 アンプル 50mg/5mL なので 0.5mL が 5mg に相当)を 10mL 程度の生理食塩水で希釈し、 ゆっくり(数分かけて)した速度での静注が報告されている。しかし、これらの投与法では副作用としての母体の心拍数増加(心悸亢進)が 100% 近くに起こる。一方、50mg(1 アンプル)を 5% 糖液 500mL に加え、300mL/時間で投与した場合には母体頻脈の頻度は低かったが胎児徐脈改善に有効であったとの報告がある⁶⁾。なお、仰臥位での子宮収縮抑制剤の投与は子宮弛緩(子宮重量増大)による、仰臥位低血圧症候群—胎盤血流減少誘発の懸念があり、側臥位で投与することが勧められる。

ニトログリセリン 60~90 μ g 静注は tocolysis 作用が強く子宮収縮に関連する胎児徐脈改善に極めて有効で即効性がありかつ半減期が短いので安全に使用できるとの報告がある^{7)~9)}。ただし、20~40% 程度に収縮期血圧 90mmHg 前後に達する低血圧が起こる^{7B)}。そのような場合にはエフェドリン 5mg 静注が有効であるという⁷⁾。しかし、ニトログリセリンは産婦人科医にとって不慣れかつ緊急時の使用であり、また安全に使用できたとの報告も本邦婦人に比して体重の大きい欧米妊婦を対象としたものであることから、本邦において使用する場合は事前に十分投与法に関して検討しておくことが望ましい(保険適用外)。患者状態を十分観察しながら 1~3 分程度かけて 60~90 μ g を点滴静注するのが安全かもしれない。

2. 母体の体位変換(仰臥位から側臥位へ)

分娩中は増大した子宮による大動脈、下大静脈圧迫による心拍出量低下、それに伴う胎盤循環不全を防止する意味から仰臥位を避け、側臥位が勧められている。胎児血酸素飽和度の観点から分娩中の体位は左側臥位が最も優れ、仰臥位は好ましくないことが複数の報告で一致している^{10)~12)}。これらの研究は正常胎児心拍パターンを示している妊婦における研究であり、仰臥位で異常心拍パターンを示した妊婦を対象とした側臥位への体位変換の影響を検討したものではない。しかし、異常胎児心拍パターンを示した妊婦が仰臥位であった場合には左側臥位あるいは右側臥位を試してみる価値はあることを示している。

3. 母体酸素投与

正常妊婦(徐脈を示していない妊婦)において、母体酸素投与が胎児血酸素飽和度を上昇させることが報告されている^{12)~14)}。酸素投与をする場合、実際の吸気酸素濃度が重要である。吸気酸素濃度が 27% (酸素 15L/分の流量の通常酸素マスク)でも効果があり 100% ではさらに効果があったとの報告もあるが¹³⁾、40% では有意の胎児血酸素飽和度の上昇はなかったとする報告もあり¹⁴⁾、その報告¹⁴⁾においても 100% では効果があったと報告している。吸気酸素濃度がおよそ 80~100% になる回路で投与した時には胎児血酸素飽和度上昇が確認されている¹²⁾。したがって、胎児血酸素飽和度上昇が強く望まれる場合には 10~15L/分で酸素を流し、吸気時に麻酔用密着型マスクを強く押し当て、呼気時にはマスクをはずすというような操作を繰り返す必要があるかもしれない(呼気ガスは低酸素濃度であり高濃度酸素ガスが薄められてしまうのを防止)。

4. 輸液の効果

乳酸リンゲル液 500mL あるいは 1,000mL を 20 分間かけて静注した場合の胎児血酸素飽和度に

及ぼす影響が正常妊婦において検討されている¹²⁾。500mL/20分でも胎児血酸素飽和度の上昇は認められたが有意の上昇ではなかった。一方、1,000mL/20分では有意の上昇が認められた¹²⁾。胎児機能不全徴候があり、帝王切開が急がれるような場合、麻酔導入前の急速輸液は胎児血酸素飽和度上昇に寄与している可能性がある。本邦妊婦は欧米妊婦に比し体重が少ないことや妊娠高血圧腎症時の肺水腫合併危険等を考慮し、Answerでは「500mL/20分」の急速輸液を推奨した。

5. 人工羊水注入

人工羊水注入は分娩時胎児心拍異常パターン出現時や羊水混濁時に、MASや帝王切開回避目的で試みられる場合がある。しかし、Fraserら¹⁵⁾の多施設共同前方視的検討(単胎頭位36週以降の羊水混濁症例1,998名振り分け試験)結果によれば、人工羊水注入群(986名)vs.対象群(989名)での児死亡and/orMAS頻度は4.5%vs.3.5%、児死亡は両群とも5名、帝王切開率は31.8%vs.29.0%であった。以上より人工羊水注入の帝王切開回避効果については否定的である。しかし、一時的な胎児心拍パターン改善効果についてはまだ結論が出ていない状況なので試してもいいかもしれない。

文 献

- 1) Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, et al.: Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. *N Engl J Med* 1996; 334: 613—618 (II)
- 2) Sameshima H, Ikenoue T, Ikeda T, et al.: Unselected low-risk pregnancies and the effect of continuous intrapartum fetal heart rate monitoring on umbilical blood gases and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 118—123 (II)
- 3) Mendez-Bauer C, Shekarloo A, Cook V, et al.: Treatment of acute intrapartum fetal distress by beta 2-sympathomimetics. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 638—642 (II)
- 4) Sheybany S, Murphy JF, Evans D, et al.: Ritodrine in the management of fetal distress. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 723—726 (II)
- 5) 川鱈市郎, 操 良, 三鴨廣繁, 他: 胎児仮死に対するリトドリン 10mg 静注の効果. *産科と婦人科* 1991; 58: 351—355 (II)
- 6) Palomaki O, Jansson M, Huhtala H, et al.: Severe cardiotocographic pathology at labor: effect of acute intravenous tocolysis. *Am J Perinatol* 2004; 21: 347—353 (II)
- 7) Mercier FJ, Dounas M, Bouaziz H, et al.: Intravenous nitroglycerin to relieve intrapartum fetal distress related to uterine hyperactivity: a prospective observational study. *Anesth Analg* 1997; 84: 1117—1120 (II)
- 8) O'Grady JP, Parker PK, Patel SS: Nitroglycerin for rapid tocolysis: development of a protocol and a literature review. *J Perinatol* 2000; 20: 27—33 (II)
- 9) Chandraran E, Arulkumaran S: Acute tocolysis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005; 17: 151—156 (Review)
- 10) Aldrich CJ, D'Antona D, Spencer JAD, et al.: The effect of maternal posture on fetal cerebral oxygenation during labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 14—19 (II)
- 11) Carbonne B, Benachi A, Leveque M-L, et al.: Maternal position during labor: effect on fetal oxygen saturation measured by pulse oximetry. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 797—800 (II)
- 12) Simpson KR, James DC: Efficacy of intrauterine resuscitation techniques in improving fetal oxygen status during labor. *Obstet Gynecol* 2005; 405: 1362—1368 (II)
- 13) McNamara H, Johnson N, Lilford R: The effect on fetal arteriolar oxygen saturation resulting from giving oxygen to the mother measured by pulseoximetry. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 446—449 (II)
- 14) Dildy GA, Clark SL, Loucks CA: Intrapartum fetal pulse oximetry: the effects of maternal hyperoxia on fetal arterial oxygen saturation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1120—1124 (II)
- 15) Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, et al.: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 909—917 (I)

CQ409 妊娠 41 週以降妊婦の取り扱いは？

Answer

1. 妊娠初期の胎児計測値などから妊娠週数が正しいことを再確認する。(A)
2. 胎児 well-being を定期的にモニターする。(B)
3. 妊娠 41 週 0 日～41 週 6 日では頸管熟化度を考慮した分娩誘発を行うか、陣痛発来待機する。(B)
4. 妊娠 42 週 0 日以降では分娩誘発を考慮する。(B)

▷ 解説

妊娠 42 週 0 日（満 294 日）以降の妊娠を過期妊娠という。妊娠初期の超音波計測値、ことに妊娠 7～10 週内外の CRL と 12～15 週内外の BPD を確かめ分娩予定日を再確認する。以下に 41 週以降妊婦の取り扱いについて述べていくが、この案件に関して、本邦から出た RCT はない。そこで、以下では、主に欧米ことに米国とカナダから出た RCT とメタアナリシスによるデータを根拠に記述していく。本邦では、子宮収縮剤使用への妊婦サイドからの抵抗が比較的強いこと、米国で許可されている頸管熟化薬のうち本邦では許可されていないものがあること、の 2 点を本邦実地臨床では考慮する必要がある。このことも考慮して Answer 3, 4 の推奨レベルは B としてある。

41 週以降の胎児 well-being 評価が児予後を向上させた証拠はないが、児罹病率は妊娠 40 週以降週数と共に上昇する¹⁾²⁾ので胎児 well-being 評価を行うのが良い。評価法の優劣は不明だが、NST、羊水量計測、CST、BPP などが採用されている¹⁾。評価頻度について ACOG は「1 週間 2 回評価をする医師が多い」と述べており¹⁾、どのような間隔でどのような検査を施行すると児予後が向上するのかは解明されていない。もっとも、NST については、過期産だけに限らず、週 1 回の検査よりも週 2 回の検査の方が、児死亡率が減少した、との成績がある³⁾。また、過期産では NST が reactive であっても 1 週間後の児 well-being は保証されない⁴⁾ので、CST を積極的に採用した方が良い、との報告がある⁴⁾。

41 週 0 日から 41 週 6 日までは頸管熟化度を考慮した分娩誘発するか陣痛発来待機するかを判断する。待機中は胎児 well-being を監視し、その所見に応じて分娩誘発や帝王切開などの産科的介入をする。ことに胎児心拍数異常と羊水量減少は要注意所見である。頸管熟化度別に解説する。

1) 頸管熟化不良例

最も議論の多い部分であろう。41 週以降妊娠では誘発が待機よりも母児への利益が大きいと結論した RCT 成績と 2 つのメタアナリシスがある。最大母数の RCT は Hannah ら⁵⁾による 3,407 例の頸管熟化不良例を対象にした検討で、誘発群 (routine induction) では待機群 (selective induction; 陣発待ちで適応発生時に介入) に比べて帝切率が低く (21.2% vs. 24.5%, $p=0.03$)、児罹病率には両群間で差がなかった。次に、誘発 vs. 待機の優劣比較 13 RCT に対する Cochrane メタアナリシス (N=6,073 例)⁶⁾が行われた。誘発は待機に比して帝切率は低く (OR 0.87, 95%CI 0.77～0.99)、周産期死亡率は低く (OR 0.23, 95%CI 0.06～0.90)、羊水混濁頻度も有意に低かった。MAS 発症、鉗子・吸引分娩、胎児心拍パターン異常、新生児痙攣なども誘発群で低かったが有意差までは出なかった。その後追加された 3 個の RCT と上記 Cochrane Review 13 論文⁶⁾を合計した 16 RCT に対するメタアナリシス (N=6,508)⁷⁾では、誘発群では待機群に比し、帝切率は有意に低く (OR 0.88, 95%CI 0.78～0.99)、周産期死亡率、NICU 入院率、MAS、APGAR 低値率はいずれも誘発群で低かったがや

はり有意差は出なかった。Cochrane Review 13 論文の対象には頸管熟化不良例と良好例とが混在しているが、このうち Hannah の論文⁵⁾を含む合計 5 論文では対象は頸管熟化不良例に限定されており、これは Cochrane Review の全症例 6,073 例中の 3,995 例 (66%) を占めている。さらに、誘発による帝王切開頻度低下効果は頸管熟化状態にかかわらず認められた⁶⁾。ただ、これらメタアナリシスでは 41 週以降誘発是非を問題にしており、41 週 0 日から 41 週 6 日妊娠だけに絞って誘発 vs. 待機の優劣を比較したものではなく、ここが弱点である。この案件については参考になる別の研究がある。41 週で誘発された妊婦と誘発されずに 41 週 6 日まで分娩にならなかった妊婦との帝切率が多変量解析された。その結果、有意差は出ないものの誘発群で帝切率はやや低かった⁹⁾。以上をまとめると 41 週以降妊娠では、頸管熟化不良例でもまた良好例でも誘発が待機に比べて帝王切開率は有意に低下させる。誘発では待機に比して児罹病率も低下したが、これについては一貫した有意差がでていないとまでは言い難い。ACOG も以上述べて来た大規模 study やメタアナリシス成績を重視しつつも、「この案件には相反するデータもまだある」と判断し、2004 の Recommendation で、「42 週以降の頸管熟化不良例では誘発でも待機でもどちらでも良い」と記述した¹⁾。42 週以降ですら誘発 vs. 待機「どちらでも良い」とされており、ましてや 41 週に限定した高度推奨レベルのガイドライン提出は困難であった。また本案件に関する本邦独自のデータはなく、さらに使用できる頸管熟化促進剤が本邦では米国に比して少ないことも考慮しなければならない。そこで、Answer 3 ではこれら種々成績をすべて斟酌して「頸管熟化度を考慮した分娩誘発を行うか、陣痛発来待機する」と記載した。「誘発」方針採用の場合には陣痛促進剤使用のコンセントを得る。「待機」方針の場合には胎児 well-being を定期的にモニターする。また、熟化促進を考慮しても良い。本邦で使用可能な熟化促進法としては、プラステロン硫酸ナトリウム（マイリス[®]）、乳頭刺激、卵膜剥離、ラミナリア、メトロイリントル、などがあるがそれらの熟化促進効果をはっきりと証拠だてた RCT はまだない。なお、頸管熟化不良とは何を指すかについての明確な線引きはできないが、これまで述べてきた RCT では Bishop Score 4 点、5 点、6 点、7 点以下、あるいは子宮口開大 3cm 未満³⁾を熟化不良として取り扱っている。一部繰り返しになるが、41 週台、ことに 41 週台の頸管成熟不良例への誘発 vs. 待機に関して、どちらが児予後を良くするかについての議論にはまだ決着がついていない。誘発例の方が待機に比して帝王切開率が低下することはほぼ確からしいが、帝王切開率低下よりも児予後向上こそが目指されるべき目標であり、この問題を解決するには今後本邦での RCT が期待される。

2) 頸管熟化良好例

頸管熟化良好妊婦では誘発分娩成功率が高いので、ACOG では「42 週以降の頸管熟化例では陣発は待たずに分娩誘発するよう」推奨している¹⁾が 41 週 0 日から 41 週 6 日も 42 週以降と同様に誘発しても良いかどうかについては記載がない¹⁾。前項で述べた RCT の多くでは、割り付け時点での頸管熟化良好例は研究対象からはずされた⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。また「待機」に割り付けられた妊婦が観察中に頸管熟化を示した場合、その時点で「誘発」に切り替えられた⁹⁾¹⁰⁾。これらからは「41 週台の頸管熟化良好例は 42 週以降熟化良好例に準じて誘発しても良い」との文脈が強く読み取れる。また、前述したように Cochrane Review では頸管熟化状態に関係なく 41 週以降では誘発が待機に比して帝王切開率を低めると結論された⁶⁾。しかし、41 週台の頸管熟化良好例に絞った誘発是非検証の RCT はないことを斟酌し、本ガイドライン Answer 3 では「41 週台の頸管熟化良好例では誘発すべき」とは記載せず「頸管熟化度を考慮した分娩誘発を行う」との表現にとどめた。

妊娠 42 週以降では児死亡率は急上昇する¹⁾²⁾。胎盤機能不全、MAS、子宮内感染症などが児死亡率を引き上げている¹⁾。先に述べた誘発是非検証メタアナリシス⁷⁾ 16 個の RCT のうち、待機群に割り付けられた妊婦が分娩にいたらぬ時、「43 週までそのまま待機する」のが 4 個、「44 週まで待機する」も 4

個あった。「帝切してでも分娩させるのは何週か」に関する evidence-based 推奨案はまだない。ACOG でも 42 週以降「頸管熟化良好なら即誘発」「頸管熟化不良ならば誘発・待機どちらでも良い」と記載しているが¹⁾、何週までに分娩させるべきかについては述べられていない。頸管熟化良不良にかかわらず 41 週以降の誘発は待機に比較して母児罹病率が低い可能性が高いこと、42 週（過期妊娠）は異常妊娠と位置付けられていること、本邦では初期超音波実施率が高く、浅い週数の妊婦を 42 週以降だと誤認する可能性がかなり低いこと、の 3 点を考慮し、本ガイドラインでは、42 週以降は「誘発分娩を考慮する」と結論した。待機方針を取る場合には 1) 胎児 well-being を監視する、2) 42 週以降は児罹病率が急上昇することを妊婦・家族にインフォームする、の 2 点が必要である。

文 献

- 1) Authors not indicated: ACOG Practice Bulletin, number 55: Management of postterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 639—646 (Bulletin)
 - 2) Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA* 1996; 275: 1432—1434 (II)
 - 3) Boehm FH, Salyer S, Shah DM, et al.: Improved outcome of twice weekly nonstress testing. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 566—568 (III)
 - 4) Miyazaki FS, Miyazaki BA: False reactive nonstress test in postterm pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 269—276 (III)
 - 5) Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, et al.: Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. A randomized controlled trial. The Canadian Multicenter Post-term Pregnancy Trial Group. *N Engl J Med* 1992; 326: 1587—1592 (I)
 - 6) Crowley P: Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. *Cochrane Database Syst Rev* 1997, Issue 1. Art. CD000170 (Cochrane Library Issue 3, 2006) (Meta-analysis)
 - 7) Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, et al.: Labor induction versus expectant management for postterm pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1312—1318 (Meta-analysis)
 - 8) Caughey AB, Nicholson JM, Cheng YW, et al.: Induction of labor and cesarean delivery by gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 700—705 (II)
 - 9) Dyson DC, Miller PD, Armstrong MA: Management of prolonged pregnancy: Induction of labor versus antepartum fetal testing. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 928—934 (I)
 - 10) Authors not indicated: A clinical trial of induction of labor versus expectant management in post-term pregnancy. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 716—723 (I)
-

CQ501 妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について問われた時の説明は？

Answer

1. 以下の事項を話す.

- 1) 妊娠予後は比較的良好であるが、妊娠中は切迫流早産、妊娠末期の胎位異常、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、羊水量の異常、妊娠高血圧症候群、前期破水の頻度が増加する。(B)
- 2) 約 20% の妊婦が筋腫部位に一致した疼痛を一過性 (1~2 週間) に経験する。(B)
- 3) 分娩時には陣痛異常、異常出血、帝王切開の頻度が増加する。(B)
- 4) 妊娠中および帝王切開時の筋腫核出術の利益・不利益についてはまだ十分検討されていない。(C)
- 5) 産褥に、筋腫変性、高度感染により子宮全摘術を行う可能性がある。(C)

▷ 解説

本邦における子宮筋腫合併妊娠の頻度は、0.45~3.1%^{1)~5)}と報告されており、このうち 20% の症例では妊娠中に筋腫が増大するとの報告がある⁶⁾。また、妊婦の 12.6~28% が筋腫部位に一致した強い疼痛、あるいは下腹部痛を経験する⁵⁾⁶⁾。その機序として筋腫変性が考えられており、疼痛時には CRP 上昇を伴いやすく疼痛消失後は CRP も正常化することが多い⁵⁾。疼痛の持続期間は多くの場合 1~2 週間程度である。鎮痛のためにペンタゾシンが必要となることもある。抗菌薬については経験的に使用される場合もあるが、その必要性や効果については十分検討されていない。

妊娠予後は比較的良好であり、分娩週数、児体重に差はみられず⁵⁾、5cm 以上の筋腫に限った検討でも同様の報告がある⁷⁾。しかし、筋腫の存在により各種合併症の頻度は上昇し、切迫流産 17.1~25.9%²⁾⁸⁾⁹⁾、切迫早産 16.3~39.9%³⁾⁹⁾、前期破水 7.3%³⁾、早産 9.3~20%⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾、流産、常位胎盤早期剥離⁵⁾⁹⁾、子宮内胎児発育遅延⁹⁾等が報告されている。その他、血栓症、肺塞栓、子宮内胎児死亡なども頻度上昇の可能性が指摘されているが必ずしも筋腫との因果関係については明らかではない。Coronado ら¹¹⁾の筋腫合併妊娠 2,065 例と非合併妊娠 4,243 例を比較した検討では、筋腫合併例での各種合併症のオッズ比は 1st trimester での出血 1.82、前置胎盤 1.76、常位胎盤早期剥離 3.87、羊水過少症 1.80、羊水過多症 2.44、妊娠高血圧症候群 1.50、前期破水 1.79、陣痛異常 1.90、分娩時大量出血 1.58、骨盤位 3.98、帝王切開 6.39 と報告されている。筋腫と胎盤が接している場合には、流産、早産、常位胎盤早期剥離、産後出血量が増すとの報告もある⁸⁾¹²⁾。

諸症状は筋腫が 5cm 以上あるいは 200cm³ 以上のとき出現しやすく⁵⁾⁷⁾⁸⁾、胎位異常や産道狭窄が起こりやすくなり帝王切開の頻度は高くなり、帝王切開は 20.5~58%^{5)7)~10)}の頻度で実施されている。また、5cm 以上の筋腫では特に陣痛発来前の帝王切開の危険性が増す⁷⁾。一方、Koike ら⁵⁾は筋腫合併 102 例中 76 例 (75%、最大径 7.4±4.0cm) に経膈分娩を試み、筋腫群 76 例と筋腫のない対照群 115 例との間に帝王切開率 (17% vs. 13%)、ならびに経膈分娩した妊婦群間の平均出血量 (397±296 mL vs. 349±273mL) に有意差はなかったが、500mL 以上の出血量を示した妊婦は筋腫群で多かつ

たとしている（経腔群：32% vs. 17%, 帝王切開群：54% vs. 33%）。

妊娠中に例外的に筋腫核出術が行われることがある⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾が現状では利益・不利益についてよく検討されておらず、標準的治療にはなっていない。その適応として、1)出血、疼痛などの切迫流産徴候のとれないもの、2)急激な腫瘍の増大、あるいは変性を認めるもの、3)過去に子宮筋腫が原因と思われる流産既往のあるもの、4)子宮筋腫の存在が妊娠継続の障害となると判断されるもの、5)筋腫茎捻転、血管断裂、変性による疼痛を繰り返すなどの急性症状のある等が提唱されている¹³⁾¹⁴⁾。妊娠中の子宮筋腫核出術の最大のメリットは87%の患者において術前にみられた筋腫に伴う症状が消失することにある¹⁴⁾が、保存的療法と手術療法の優劣に関しては今後 randomized study が必要である。帝王切開時の筋腫核出術は勧められないとするのが一般的である。「出血量増大をまねきやすい」のが理由なので、比較的容易に摘出でき出血量増大につながらない筋腫に関してはそのかぎりではない。

文 献

- 1) 木川源則：妊娠に合併した子宮筋腫とその手術適応. 産と婦 1991 ; 49 : 895—898 (III)
 - 2) 浮田昌彦：子宮筋腫合併妊婦の管理法. 産婦治療 1983 ; 47 : 433—437 (III)
 - 3) 高島英世：妊娠と子宮筋腫. 産婦治療 1989 ; 59 : 183—187 (III)
 - 4) 杉本充弘, 中川潤子：子宮筋腫. 産と婦 2001 ; 38 : 590—596 (III)
 - 5) Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al.: Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. J Obstet Gynaecol Res 1999; 25: 309—313 (II)
 - 6) Phelan JP: Myomas and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22: 801—805 (II)
 - 7) Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al.: Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. Obstet Gynecol 2007; 109: 410—414 (II)
 - 8) Exacoustos C, Rosati P: Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 82: 97—101
 - 9) 久保 武, 重光貞彦, 沖 明典：妊娠と子宮筋腫の保存療法. 産婦実際 1992 ; 41 : 1903—1907 (III)
 - 10) 杉本充弘, 中川潤子：妊娠合併子宮筋腫の取り扱い. Hormone Frontier in Gynecology 2003 ; 10 : 187—193 (III)
 - 11) Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM: Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. Obstet Gynecol 2000; 95: 764—769 (II)
 - 12) Winer-Muram HT, Muram D, Gillieson MS: Uterine myomas in pregnancy. J Can Assoc Radiol 1984; 35: 168—170 (III)
 - 13) 平松祐司, 工藤尚文：妊娠に合併した子宮筋腫に対する手術療法. 産婦治療 1998 ; 76 : 13—18 (III)
 - 14) 平松祐司, 増山 寿, 水谷靖司, 洲脇尚子, 工藤尚文：妊娠時, および帝王切開時の子宮筋腫核出術. 生殖外科学会誌 2002 ; 15 : 55—64 (III)
 - 15) 平松祐司：子宮筋腫合併妊婦の管理. 日産婦誌 2007 ; 59 : N-545—N-550 (III)
-

CQ502 妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは？

Answer

1. 細胞診がクラス III 以上の場合はコルポスコピーと組織診を行う。(B)
2. 組織診が上皮内癌までであり、細胞診で浸潤癌を疑う所見がない場合、円錐切除せずに経過観察できる。(B)
3. 以下の場合は円錐切除術を施行する。(A)
 - 1) 組織診が微小浸潤癌の場合
 - 2) 組織診は上皮内癌までであるが、細胞診で浸潤癌を疑う所見がある場合
 - 3) 組織診が上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ) の場合
4. 円錐切除標本が Ia1 期までで、脈管侵襲陰性であれば経過観察できる。上皮内腺癌の場合もこれに準ずる。(B)
5. 妊娠継続した場合は定期的に細胞診を施行する。(A)
6. 妊娠継続の条件を満たす妊婦は経膈分娩可能である。(A)
7. 分娩 4~8 週後に再び細胞診、コルポスコピー、組織診等を施行する。(B)

▷ 解説

妊婦における子宮頸癌スクリーニングに関しては、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長が「2007年1月16日付け雇児母発第0116001号」で各都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠8週前後の子宮頸癌検診（細胞診）は最低限必要な検査」である旨の見解を通知しているので、妊娠初診時等に子宮頸部細胞診を行うことが望ましい。

1. 細胞診異常が認められた場合の取り扱いは、原則として、非妊時と同様である。妊娠中は扁平円柱上皮境界 squamocolumnar junction (SCJ) が外方に移動するためコルポスコピー観察が容易であり、細胞診と組織診の精度は高い¹⁾²⁾。なお、細胞診クラス IIIa の場合にコルポスコピーのみで病変を評価し、組織診を行わずに経過観察を行うこともある。

2. 異形成および上皮内癌の病変 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) が妊娠中に浸潤癌に進展する頻度は低く、分娩後に自然退縮する場合も報告されている¹⁾³⁾。したがって、CIN であれば経過観察し、分娩後に治療を行ってよい³⁾⁴⁾。一方、上皮内癌と診断した場合でもその中に微小浸潤癌以上の病変が含まれ得ることを重視し、妊娠中も非妊時と同様に診断的円錐切除を行うこともある^{5)~7)}。

3. 妊娠中に円錐切除が必要なのは微小浸潤癌の場合である^{4)~7)}。浸潤病変の存在が疑われる場合、すなわち組織診は CIN であっても細胞診クラス V など浸潤癌を疑う所見がある場合は原則として円錐切除が必要である。また円錐切除により、妊娠継続が不可能な Ia2 期以上の病変、上皮内腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS) に隣接する浸潤腺癌などを除外診断する。なお、AIS の場合、妊娠中の円錐切除により良好な転帰が報告されている⁸⁾。

円錐切除の時期は妊娠 14 週以降が望ましい⁹⁾。妊娠中は SCJ の移動で病変の多くが ectocervix に存在すること、円錐形の深い切除は流早産や出血の危険性を高めることから、深い“cone” biopsy ではなく、cone 高の低い“coin” biopsy と呼ばれる切除を行う⁹⁾。頸管搔爬は施行しない。ただし、切除後の病変遺残の頻度は高い¹⁰⁾。同時に頸管縫縮術を施行することもあるが¹¹⁾、その効果に関する一定の

見解はない。

なお、Ib 期以上の浸潤癌の場合、基本的な治療方針は非妊時と同じであるが、臨床進行期や妊娠週数により個々に対応を考慮する¹²⁾。児が成熟するまで治療開始を待機できる期間について一定の見解はない。

4. Ia1 期で脈管侵襲陰性であればリンパ節転移のリスクは極めて低いことから妊娠継続可能と考えられる⁷⁾。Ia1 期で脈管侵襲陽性の場合や Ia2 期の場合、一般的には妊娠継続は不可能と考えるべきだが、妊娠 20 週以降に診断が確定した場合などで生児が得られる可能性がある場合には、インフォームドコンセント後の妊娠継続もありうる。

5. 妊娠中 2~4 カ月ごとに細胞診、必要に応じてコルポスコピーを施行し、病変の進展がないことを確認する^{1)4)~7)}。

6. 病変が CIN であれば経膈分娩が広く行われており、特に問題はないとされている^{1)~5)}。

7. CIN に対して妊娠中には治療を行わず経過観察することは、患者が分娩後もフォローアップ可能であることを前提としている⁴⁾。分娩後に必ず再評価を行い、治療方針を決定する。

文 献

- 1) Economos K, Perez Veridiano N, Delke I, et al.: Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 915—918 (III)
 - 2) Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Phillippe E: Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy.: A cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 31—36 (III)
 - 3) Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, et al.: Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359—362 (II)
 - 4) Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al.: American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 295—304 (III)
 - 5) Connor JP: Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1998; 25: 331—342 (III)
 - 6) Ueki M, Ueda M, Kumagai K, et al.: Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasias during pregnancy. *Int J Gynecol Pathol* 1995; 14: 63—69 (III)
 - 7) 久布白兼行, 野澤志朗: 妊娠を合併した子宮頸癌の取り扱い. 新女性医学大系 34. 子宮頸部の悪性腫瘍, 東京: 中山書店 2000; 363—370 (III)
 - 8) Lacour RA, Garner EI, Molpus KL, et al.: Management of cervical adenocarcinoma in situ during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1449—1451 (III)
 - 9) Bidus MA, Elkas JC: Cervical and Vaginal cancer. In: Berek's and Novak's Gynecology 14 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1437—1438 (III)
 - 10) Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG: Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 153—155 (III)
 - 11) Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D: Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 577—580 (III)
 - 12) Diagnosis and, treatment of, cervical carcinomas: ACOG Practice bulletin No. 35. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 855—867 (III)
-

CQ503 子宮頸部円錐切除後の妊娠の取り扱いは？

Answer

1. 早産ハイリスク群と認識する. (A)
2. 早産徴候（頸管長短縮，子宮収縮等）に注意して管理する. (B)
3. 症例によっては頸管縫縮術を考慮する. (C)

▷ 解説

円錐切除後の妊娠では早産率が8～15%であり，対照群の1.5～3倍と有意に高くなることが報告されている^{1)~4)}。これはメスを用いたコールドナイフ法，レーザー法，LEEP (loop electrosurgical excision procedure) 法でも差異はなく，切除した頸部組織が大きいほど早産率が高まる²⁾⁵⁾⁶⁾。児が低出生体重児となる頻度も約2～4倍増加する³⁾⁴⁾。一方，レーザー蒸散法による局所治療では早産率の増加は報告されていない。円錐切除後妊娠に対して全例に頸管縫縮術を施行しても早産予防効果はないという報告が多いが，症例によっては頸管縫縮が有効であるという意見もある^{7)~9)}。頸管長との関連性については，円錐切除後妊娠では16～24週で頸管長25mm以下の場合に有意に早産率が高いという報告¹⁰⁾，頸管長が30mm以上の場合には頸管縫縮術は不要であるという意見¹¹⁾がある。なお，コールドナイフによる円錐切除術後には分娩時に頸管裂傷の頻度が7倍増加するという報告がある¹²⁾。

文 献

- 1) Crane JM: Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1058—1062 (II)
- 2) Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al.: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100—2106 (II)
- 3) Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al.: The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325—332 (II)
- 4) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (II)
- 5) Leiman G, Harrison NA, Rubin A: Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 14—18 (III)
- 6) Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, et al.: Related Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 109—112 (II)
- 7) Zeisler H, Joura EA, Bancher-Todesca D, et al.: Prophylactic cerclage in pregnancy. Effect in women with a history of conization. *J Reprod Med* 1997; 42: 390—392 (III)
- 8) Kalitsaris A, Paschopoulos M, Paraskevaidis E, et al.: Fertility and pregnancy after conization. *Ann Ostet Gynecol Med Perinat* 1991; 112: 257—261 (III)
- 9) 岩田 卓，塚崎克己，野澤志朗，他：頸管縫縮術の適応と問題点：円錐切除後妊娠における適応と問題点。 *臨床婦人科産科* 2002; 56: 858—861 (III)
- 10) Berghella V, Pereira L, Garipey A, et al.: Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1393—1397 (III)
- 11) 平松祐司：円錐切除は頸管無力症の原因となるか。 *臨床婦人科産科* 2002; 56: 960—963 (III)
- 12) Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al.: Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 604—607 (II)

CQ504 妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱いは？

Answer

1. 卵巣嚢胞の有無および良悪性の評価には超音波検査を行う。妊娠中に頻度の高い黄体化卵胞嚢胞（ルテイン嚢胞）の診断のため、複数回の検査で嚢胞径の変化を観察する。(A)
2. ルテイン嚢胞や子宮内膜症性嚢胞などの類腫瘍病変が疑われる場合、経過観察を行う。(B)
3. 良性腫瘍が疑われる場合、直径が6cm以下の場合は経過観察、10cmを越える場合は手術を考慮する。6～10cmの場合、単房嚢胞性腫瘍は経過観察、それ以外は手術を考慮する。手術時期は妊娠12週以降が望ましい。(C)
4. 悪性または境界悪性腫瘍が疑われる場合、大きさや週数にかかわらず手術を行う。(B)
5. 強い疼痛等があり、捻転、破裂、出血などが疑われる場合、良悪性や妊娠週数にかかわらず手術を行う。(A)

▷解説

1. 卵巣嚢胞の合併頻度は全妊娠の1～4%である¹⁾²⁾。卵巣嚢胞の発見および良悪性の診断には超音波検査が第一選択であり、経膈および経腹超音波を適宜使用する。悪性を疑う所見としては、壁の肥厚や結節、内腔への乳頭状隆起、充実性部位の存在が重要である³⁾。カラードプラについては、良悪性の鑑別に有効であるという報告⁴⁾と有効性は低いという報告⁵⁾の両者がある。MRIは安全に行えるが、National Radiation Board of Great Britain等の勧告により妊娠14週以降に行うのが望ましい。一般に造影MRIは妊娠中には使用しない。MRIの診断精度は超音波検査を超えないと報告されているが⁶⁾、嚢胞内容の質的評価により成熟嚢胞性奇形腫および内膜症性嚢胞の診断に有用であり、また超音波観察が困難な部位にも適用される。CTは一般に妊娠中は禁忌である。CA125、AFP、hCGなどの腫瘍マーカーは妊娠中に生理的に上昇するので有効でない。

2. 妊娠に合併する卵巣嚢胞の約半数がルテイン嚢胞を初めとする機能的嚢胞であり、次いで、成熟嚢胞性奇形腫、漿液性嚢胞腺腫、粘液性嚢胞腺腫、子宮内膜症性嚢胞、悪性腫瘍の順である¹⁾⁷⁾⁸⁾。ルテイン嚢胞や子宮内膜症性嚢胞など類腫瘍病変と考えられる場合は原則として経過観察とする。特に直径が5cm以下の場合は約80%が黄体嚢胞などの機能的嚢胞であり、妊娠16週までには消失する。一方、5cmを越えると真性腫瘍の割合が増加し、自然退縮の頻度も低下する⁷⁾⁸⁾。まれにovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)に類似した両側性の大きな多発卵胞嚢胞を形成することがある(hypereactio luteinalis)。また、子宮内膜症性嚢胞の場合、妊娠に伴う異所性内膜の脱落膜化により内腔の結節像を呈し、悪性腫瘍との鑑別が困難な場合がある⁹⁾。

3. 良性腫瘍と考えられる場合、手術適応条件は確立されていないが、径6cm以下の場合には捻転の危険性も低く悪性腫瘍の可能性も低い¹⁰⁾ため経過観察を、直径が10cmを越える場合は破裂や分娩時障害の頻度、悪性腫瘍の可能性が高まるので手術を勧める報告が多い¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾。径6～10cmでは、単房嚢胞性の場合には経過観察を、隔壁や小結節などを認める場合や成熟嚢胞性奇形腫の場合には手術を考慮す

る¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾。手術時期は胎盤からのプロゲステロン分泌が確立される妊娠 12 週以降が望ましく、それ以前の手術では流産予防のためのプロゲステロン補充が必要な場合がある¹⁾。

良性腫瘍と考えられる場合の手術方法については、近年、腹腔鏡下手術が行われる頻度が増加してきている。しかし、腹腔鏡下手術の母体や胎児に対する影響に関してはいまだ一定した見解が示されていない¹⁰⁾。

良性腫瘍に対して手術を行った場合も、分娩方法は原則として経膣分娩である¹⁾²⁾。経過観察中の場合も経膣分娩が基本であり、分娩後に卵巢腫瘍の取り扱いを検討する。腫瘍による分娩遷延や他の産科的適応があれば、帝王切開術と腫瘍摘出術を同時に行う。

4. 妊娠に合併する卵巢腫瘍のうち卵巢がん(悪性および境界悪性腫瘍)が 1~3% を占める。進行期は大部分が I 期である。組織分類では、表層上皮性腫瘍が 50~70%、未分化胚細胞腫などの胚細胞腫瘍が 20~40% である。また表層上皮性腫瘍のうち境界悪性腫瘍が約 80% を占める¹⁾²⁾⁷⁾。

手術時期では、悪性が疑われる場合、原則として妊娠週数にかかわらずただちに手術を行う。境界悪性腫瘍が強く疑われる場合は、腫瘍発育が比較的緩徐であるため妊娠 12 週以降に手術を考慮する。

悪性腫瘍に対する治療法は基本的に非妊娠時と同様であり¹⁾²⁾、卵巢がん治療ガイドライン 2007 を参考に¹¹⁾。妊娠中の卵巢悪性腫瘍はほとんどが I 期であるため、基本的に妊娠を継続する方針で臨む。開腹術により、まず患側の卵巢腫瘍の手術を行い、迅速病理診断にて組織型を決定する。Surgical staging として、必ず腹腔洗浄細胞診を行い、必要に応じて腹膜生検、大網切除、骨盤および傍大動脈リンパ節の評価(触診または生検)を行う。対側卵巢の生検は肉眼的に異常がなければ省略する。腫瘍が片側性の場合の標準術式は患側付属器切除術である¹²⁾。卵巢以外に腫瘍が認められる II 期以上では腫瘍減量術 cytoreductive surgery の適応となる。

術後、摘出標本の病理組織学的検討により、進行期 Ia 期で組織分化度 grade 1 の腫瘍は化学療法を行わないが、それ以外は化学療法の適応となる。第一選択のレジメンは、上皮性卵巢癌では TC (paclitaxel+carboplatin) 療法、悪性胚細胞腫瘍では BEP (bleomycin+etoposide+cisplatin) 療法である¹¹⁾。化学療法が妊娠中期~後期に行われる場合は胎児への影響は軽微であるとされる¹³⁾。しかし、これら薬剤の多くは妊婦には禁忌となっているので、十分なインフォームドコンセント後に投与する。

付属器切除術後の分娩方法は経膣分娩が選択される。化学療法が施行された際には骨髄抑制の時期を避けるため、分娩前 2 週間には化学療法を終了させておくことが望ましい¹⁴⁾。上皮性卵巢癌で進行期が Ia 期を越えていた場合、分娩後に標準術式を施行することも考慮する。

5. 良性と考えられる場合には腹腔鏡下手術の適応があるが、悪性の可能性がある場合には開腹手術が基本である。緊急手術では予定手術よりも切迫流早産や破水の頻度が高くなるという報告¹⁵⁾と差異はないという報告の両者がある¹⁶⁾。

文 献

- 1) Swensen RE, Goff BA, Koh W-J, et al.: Cancer in the pregnant patient. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, et al.: editors. Principle and Practice of Gynecologic Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005; 1279—1294(III)
- 2) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al.: Williams Obstetrics. 22 nd ed, NewYork, McGraw-Hill, 2005, 964—966 (III)
- 3) Bromley B, Benacerraf B: Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. J Ultrasound Med 1997; 16: 447—452 (III)

- 4) Guerriero S, Alcazar JL, Coccia ME, et al.: Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1105—1111 (II)
- 5) Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K: Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 425—433 (III)
- 6) Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, et al.: Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999; 212: 19—27 (II)
- 7) Leiserowitz GS: Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 463—470 (III)
- 8) 小室順義, 川嶋正成, 高倉 聡, 他: 良性卵巣腫瘍合併妊娠の手術適応とその手術時期について. *産婦人科手術* 1992; 3: 90—98 (III)
- 9) Sammour RN, Leibovitz Z, Shapiro I, et al.: Decidualization of ovarian endometriosis during pregnancy mimicking malignancy. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1289—1294 (III)
- 10) Al-Fozan H, Tulandi T: Safety and risks of laparoscopy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 375—379 (III)
- 11) 日本婦人科腫瘍学会: 卵巣癌治療ガイドライン. 2007年版 東京: 金原出版 2007(Guideline)
- 12) Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al.: Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 1—7 (II)
- 13) Ebert U, Loffler H, Kirch W: Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207—220 (III)
- 14) Oehler MK, Wain GV, Brand A: Gynaecological malignancies in pregnancy: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 414—420 (III)
- 15) Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, et al.: Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1029—1034 (III)
- 16) Sherard GB 3rd, Hodson CA, Williams HJ, et al.: Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 358—362 (III)

CQ505 妊婦のう歯・歯周病については？

Answer

1. 妊娠中は歯科疾患が進行しやすいので、う歯・歯周病について相談を受けたら歯科医受診を勧める。(B)
2. 歯周病が早産や子宮内胎児発育遅延に関与するという報告もあるが、治療効果については一定の結果が得られていないと認識する。(C)

▷解説

妊娠は内分泌環境の変化、唾液の分泌低下、つわり時の歯磨きの困難さなどのために歯周病の増悪因子となりうるということが報告されている。またそれらによる、口腔内 pH 低下がう歯の進行因子となることが報告されているので、妊娠初期に歯科医師による検診を受け、必要な場合は治療を受けることが望ましい¹⁾。妊娠自体は歯科治療の適応を制限しないが、胎児への影響が懸念される妊娠初期は救急性の高い歯科疾患治療に限定する。中期以降も抗菌剤・消炎鎮痛剤については、胎児に対する安全性の高いものを選択して使用することが望ましい(CQ104 参照)。具体的にはアミノグリコシド系、テトラサイクリン系抗菌剤の使用は避ける。ペニシリン系やセファロスポリン系抗菌剤は安全に使用できるがアナフィラキシーに注意が必要なので薬剤過敏症について十分問診した後に使用する。鎮痛剤としては妊娠中も比較的安全に使用できるアセトアミノフェンが勧められる。妊娠後期には治療中の仰臥位低血圧症候群に注意する。

近年、歯周病と全身疾患との関連が注目されている。歯周病はⅡ型糖尿病や虚血性心疾患の増悪因子であるとする報告や、歯周病合併妊婦では早産あるいは子宮内胎児発育遅延による低出生体重児出産の危険が高いという報告がある^{2)~4)}。その機序として、歯周病に関与する細菌 (Porphyromonas gingivalis や Actinomyces sp, 等) の LPS エンドトキシンが直接的に、あるいは母体免疫系活性化を介した胎盤障害や、PGE2 を介した子宮平滑筋収縮の可能性が指摘されている⁵⁾⁶⁾。しかし歯周病治療の早産予防効果については、スクレーピングやルートプレーニングにより歯周病を治療すると、早産リスクが 1/5 に減少できたという報告⁷⁾⁸⁾と歯周病自体は改善しても早産予防にはつながらなかった⁹⁾¹⁰⁾と相反する報告があり、一定の見解が得られていない。したがって、現時点では妊婦歯周病治療が早産予防や低出生体重児減少に寄与するか否かについては不明とした。

文献

- 1) Boggess KA, Burton LE: Oral Health in Women During Preconception and Pregnancy: Implications for Birth Outcomes and Infant Oral Health. *Matern Child Health J* 2006; 10: 169—174
- 2) Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al.: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103—1113
- 3) Dasanayake AP: Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol* 1998; 3: 206—212
- 4) Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, et al.: Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 875—880

- 5) Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, et al.: Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233—250
 - 6) Moutsopoulos NM, Madianos PN: Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1088: 251—264
 - 7) Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, et al.: Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001; 109: 34—39
 - 8) Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J: Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002; 73: 911—924
 - 9) Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, et al.: OPT Study: Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355: 1885—1894
 - 10) Klebanoff M, Searle K: The role of inflammation in preterm birth-focus on periodontitis. *BJOG* 2006; 113: 43—45
-

CQ601 妊娠中の細菌性膣症の取り扱いは？

Answer

1. 早産既往などの早産ハイリスク妊婦には、細菌性膣症スクリーニング検査が考慮されるが、一般妊婦にスクリーニングをすることの有用性は認められていない。(C)
2. 細菌性膣症の症状のある妊婦には治療を行う。(B)
3. 治療の早産防止効果は証明されていないが、治療を考慮してもよい。(C)

▷解説

細菌性膣症は何らかの原因により乳酸桿菌が減少する一方ガードネラ (*Gardnerella vaginalis*)、嫌気性菌、マイコプラズマ (*Mycoplasma hominis*) 等が増殖することによって腔内正常細菌叢が崩れた状態をさす。50% 以上は無症状である。妊婦での頻度は約 20% 弱と推測され、三分の一は妊娠中に自然治癒する。症状は性交渉後に特に著明となる魚くさい不快な帯下とされ、灰色がかかった希薄で均質な性状を呈する。掻痒感はない。炎症所見に乏しく膣炎ではなく膣症と表現される。上行性感染により子宮内膜炎、産褥熱、子宮摘出後膣断端炎が引き起こされることがあり、また骨盤内炎症との関連も示唆されている¹⁾²⁾。産科領域においては早産のリスクが 2 倍以上上昇し (OR 2.19)、流産のリスクも明らかに上昇する (OR 9.91)³⁾。他、HIV、HSV-2、淋菌、クラミジア感染のリスクファクターでもある。診断は臨床的には Amsel の診断基準によってなされる。これは①灰白色均質な帯下、②4.5 を越える腔内 pH、③アミンテスト陽性、④クルーセルの存在のうちいずれか 3 つが満たされることにより細菌性膣症と診断される¹⁾。より簡便で客観的な診断方法としては、グラム染色標本から得られる Nugent score があり信頼性も高い⁴⁾。

妊娠の有無にかかわらず不快な症状に対しては治療が必要となる⁵⁾。また早産、流産のリスクが上昇するという複数の疫学的研究も存在し³⁾、産褥子宮内膜炎、帝王切開後感染症の原因となることもあり、治療すべきとされている⁵⁾。ただし妊娠中は帯下の増量および性状の変化がしばしばみられ紛らわしい。

多くの研究で、37 週末満の無症状の全妊婦を対象とした細菌性膣症のスクリーニング検査および陽性例に対しての抗生剤投与 (メトロニダゾール、クリンダマイシンの全身または局所投与) により早産が減少したことは示されていない。またいずれのメタアナリシスでも全妊婦に対するスクリーニング検査の有用性は示されていない^{6)~8)}。したがって、無症候性の妊婦全員にスクリーニング検査を行う正当性は現時点では認められない。ただ、平均 15 週からのクリンダマイシン内服が流産率を減少させたとの報告が近年なされ、スクリーニング時期や抗生剤の種類や投与方法によっては早産減少に寄与する可能性が指摘されている⁹⁾。

早産既往のようなハイリスク例 (CQ303 参照) に対する介入では、スクリーニング検査と治療が preterm PROM と早産を減少させた報告がある^{10)~12)}。一方、無効とする報告もなされている⁷⁾⁸⁾。Cochrane Review では 5,300 名の妊婦を含む 13 の試験で、抗生物質による治療を行うと細菌性膣症は治癒するが、早産率は減少せず preterm PROM も減少しなかったと報告している⁶⁾。しかし、早産既往のある女性では、早産は減少しなかったが、2 つの試験で preterm PROM と低出生体重児が有意に減少していたと報告している⁶⁾。このメタアナリシスは、早産減少に治療が無効であったという文献⁷⁾の大規模試験 (n=1,953、ハイリスク早産；n=210) のデータに大きく影響されている。細菌性膣症合併妊婦の早産予防に関してはさまざまなスタディデザイン、相反する結果が入り乱れており、この分野でのエビ

デンスは混沌としているのが現状である。米国疾病管理予防センター（CDC：Centers for Disease Control and Prevention）⁵⁾や United States Preventive Service Task Force¹³⁾も早産既往のあるハイリスク妊婦へのスクリーニング検査と治療の有用性の可能性を認めているものの、根拠は不十分であるとしている。日常の臨床に応用するにあたっては、まだ根拠不十分といえ、症例ごとに考慮されよう。

本邦では通常、局所療法がなされており、クロラムフェニコール（クロロマイセチン[®]）膣錠（100 mg 含有）、1日1回7～10日間投与が行われる¹⁴⁾。その他、保険適用はないがメトロニダゾール（フラジール[®]）膣錠（250mg 含有）1日1回7～10日間投与が行われている。しかしこれらの投与方法が早産率の減少効果に有効かどうかは明らかになっていない。

CDCは、早産予防に有効であったというスタディから、妊婦での細菌性膣症の治療には、メトロニダゾール500mg、1日2回7日間内服またはメトロニダゾール250mg、1日3回7日間内服⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹⁵⁾、またはクリンダマイシン300mg、1日2回7日間内服を推奨している⁵⁾⁹⁾。ただし本邦においてはこれらの治療方法は保険適用がない。現時点ではメトロニダゾールの催奇形性は否定的と考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾が本邦においては、妊娠3カ月以内は禁忌とされている。

文 献

- 1) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al.: Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med* 1983; 74: 14—22 (II)
 - 2) Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et al.: Vulvovaginal symptom in women with Bacteria vaginitis. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 267—272 (II)
 - 3) Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al.: Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 139—147 (Meta-analysis)
 - 4) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 297—301 (II)
 - 5) Workowski KA, Berman SM: Centers for Disease Control and Prevention; Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55 (RR-11): 1—94 (Guideline)
 - 6) McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2006 (Meta-analysis)
 - 7) Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al.: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000; 342: 534—540 (I)
 - 8) Okun N, Gronau KA, Hannah ME: Antibiotics for bacterial vaginosis or trichomonas vaginalis in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 857—868 (Review)
 - 9) Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, et al.: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983—988 (I)
 - 10) Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al.: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732—1736 (I)
-

-
- 11) Morales WJ, Schorr S, Albritton J, et al.: Effect of metronidazole in patient with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis. *Am J Gynecol* 1994; 171: 345—349 (I)
 - 12) McDonald HM, O'loughlin JA, Vigneswaran R, et al.: Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnella vaginalis*): a randomized, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1391—1397 (I)
 - 13) Berg AO: Screening for bacterial vaginosis in pregnancy. Recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001; 20: 59—61 (Recommendation)
 - 14) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン 2006；細菌性膣症. *日本性感染症会誌* 2006；17 (1 suppl.)：56—57 (Guideline)
 - 15) Yudin MH, Landers DV, Meyn L, et al.: Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 523—534 (I)
 - 16) Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al.: Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525—529 (Meta-analysis)
 - 17) Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186—192 (II)
-

CQ602 妊娠中の性器クラミジア感染の診断，治療は？

Answer

1. 母子感染を予防するために妊娠中のクラミジア検査を行う。(C)
2. 子宮頸管のクラミジア検査法は，同部位の分泌物や擦過検体を用い，核酸増幅法，核酸検出法，EIA 法，分離同定法などを行う。(B)
3. 治療には，アジスロマイシン (1,000mg×1/日，1 日間)，もしくはクラリスロマイシン (200mg×2/日，7 日間) を用いる。(B)

▷ 解説

1. 診断の実際と留意点

クラミジア・トラコマティスによる性器クラミジア感染症は，本邦の性感染症の中で最も患者数が多い。本邦同様クラミジアが若者の間で蔓延している米国では，25 歳以下の性生活を営む女性，25 歳以上でもパートナーを変えた女性，複数のパートナーと性交渉がある女性などは年 1 回のクラミジアスクリーニングが勧められている¹⁾²⁾。

母子感染予防を目的とした性器クラミジア感染妊婦に対する治療は，新生児クラミジア感染症を減少させ³⁾，妊婦に対する性器クラミジア感染スクリーニング検査も新生児クラミジア感染症を減少させる⁴⁾と報告されている。産道感染による新生児クラミジア結膜炎，咽頭炎，肺炎などの新生児クラミジア感染症発症を未然に防ぐためには，妊娠中に臨床症状が乏しいクラミジア子宮頸管炎のスクリーニング検査を行い，陽性者は分娩前にこれを治療しておくことが考慮される。クラミジア検査実施時期に関して一致した見解はないが，検査に要する日数や陽性者の治療期間を踏まえ妊娠 30 週頃までに評価しておくことが望ましい。子宮頸管へのクラミジア感染の診断は血清抗体検査のみでは困難であり，検査に際しては子宮頸管の分泌物や擦過検体からクラミジア・トラコマティスの検出を行うことが望ましい。分離同定法，核酸増幅法，核酸検出法，EIA 法があるが，なかでも核酸増幅法 (TMA 法，PCR 法，SDA 法など) が高感度である。感度は劣るが，EIA 法や核酸検出法も用いられている⁵⁾⁶⁾。

妊娠中の性器クラミジア感染は，絨毛膜羊膜炎を惹起し，流早産の原因となることもある⁵⁾。しかし，流産防止を目的とした妊娠初期クラミジアスクリーニングの有用性については，否定的な研究結果が報告されている⁷⁾⁸⁾。

2. 感染妊婦取り扱いの実際と留意点

妊婦に対する性器クラミジア感染症治療薬として，日本性感染症学会は「性感染症診断・治療ガイドライン 2006」の中で，現在本邦で用いられているアジスロマイシン (ジスロマック[®]錠)，クラリスロマイシン (クラリス[®]錠等)，ミノサイクリン (ミノマイシン[®]錠等)，ドキシサイクリン (ビブラマイシン[®]錠等)，レボフロキサシン (クラビッド[®]錠等)，トスフロキサシン (オゼックス[®]錠等)，ガチフロキサシン (ガチフロ[®]錠) の中から，胎児に対する安全性を考慮しアジスロマイシン，クラリスロマイシン (いずれも本邦の添付文書では有益性投与) が投与可能としている⁵⁾。しかしながら，米国 CDC はニューキノロン系，テトラサイクリン系を禁忌とし，妊婦に対する選択薬としてエリスロマイシン (エリスロシン[®]錠等) (FDA Pregnancy Category B：動物実験では危険性はないがヒトでの安全性は不十分，もしくは動物では毒性があるがヒト試験では危険性なし)，アモキシシリン (オーグメンチン[®]錠等) (同 B，本邦ではクラミジアに保険適用なし)，アジスロマイシン (同 B) を推奨している²⁾。

クラリスロマイシンは、動物実験で胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）が報告されており、胎児に対する安全性は上記3抗生薬より1ランク下のFDA Pregnancy Category C（動物実験で毒性がありヒト試験での安全性は不十分だが、有益性が危険性を上回る可能性あり）に位置づけられている。一方、動物実験の結果に頼らざるを得ないのはヒトでの臨床経験の少ない期間であり、ヒトでの臨床経験が積まれた薬剤であればその経験を優先すべきという考え方もある。これに基づけば発売から20年近く経った両薬剤（クラリスロマイシンとアジスロマイシン）（アジスロマイシンも海外では1991年販売開始）ともに比較的安全な抗生薬といえよう。ただし欧米諸国のなかには、クラリスロマイシンの添付文書に妊娠中の投与について胎児毒性を警告あるいは禁忌として記載されている国も多く、特に妊娠初期の使用に際しては、慎重な配慮とインフォームドコンセントが望ましい。

治癒の判定には、治療3～4週間後に核酸増幅法、EIA法などを用い病原体の陰転化を確認する⁵⁾。血清抗体検査だけでの治癒判定は困難である。また合わせて、クラミジア陽性妊婦のパートナーにも検査・治療を受けることを勧めることが望ましい⁵⁾。

文 献

- 1) ACOG committee opinion: Number 301, Sexually transmitted diseases in adolescents. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 891—898 (Committee opinion)
 - 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. 2002; *MMWR* 51: RR-6 (Guideline)
 - 3) Alary M, Joly JR, Moutquin JM, et al.: Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. *Lancet* 1994; 344: 1461—1465 (I)
 - 4) Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, et al.: Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. *N Engl J Med* 1989; 320: 769—772 (II)
 - 5) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2006. *日性感染症会誌* 2006; 17: 40—43 (Guideline)
 - 6) Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al.: The accuracy and efficacy of screening tests for *Chlamydia trachomatis*: a systematic review. *J Med Microbiol* 2002; 51: 1021—1031 (Meta-analysis)
 - 7) Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al.: Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. *BMJ* 2002; 325: 1334 (II)
 - 8) Osler S, Persson K: Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 137—141 (II)
-

CQ603 B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) 保菌診断と取り扱いは？

Answer

1. 妊娠 33～37 週に腔周辺の培養検査を行う。(B)
2. 以下の妊婦には経腔分娩中，ペニシリン系薬剤静注による母子感染予防を行う。(B)
 - ・前児が GBS 感染症（今回のスクリーニング陰性であっても）
 - ・GBS 陽性妊婦（破水/陣痛のない予定帝王切開中の予防は必要ない）
3. スクリーニングを行っている施設にあって，未検査あるいは検査結果が判明していない妊婦は原則として GBS 陽性妊婦として取り扱う。(C)

▷解説

B 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*, group B *Streptococcus*, 以下 GBS) は約 10～30% の妊婦腔/大便中から検出され^{1)~3)}，母児垂直感染症（肺炎，敗血症，髄膜炎等）の原因となる。新生児 GBS 感染症は生後 7 日未満に発症する早発型と 7 日以降に発症する遅発型に分類され，いずれにも上行性子宮内感染/産道感染が関連しており児死亡もしくは後遺症の原因となる⁴⁾。英国では 1,000 出生あたり 3.6 名程度 (0.36%) の早発型 GBS 感染症発症が推定されている⁵⁾。したがって，GBS 保菌母体から感染児が出生する確率は 2% 前後と推定される。その頻度は決して低くはなく，また死亡や髄膜炎等による後遺症など，その重篤性を考慮して米国では universal screening（全妊婦に対する検査）が勧められている⁴⁾。本邦の早発型 GBS 感染症は欧米に比して少ないと考えられていたが，欧米と同程度に存在する可能性が指摘されている³⁾⁶⁾。Usui ら³⁾は本邦妊婦 11% の腔内から GBS が検出されたことを報告している。Yamada ら⁶⁾は 1996～2002 年間に出生した 2,364 名の児中，症状があり感染症が疑われた児全例において GBS 感染の有無検索を行ったところ，5 名の臍帯血 (0.21%) ならびに 3 名の咽頭もしくは胃液より GBS が検出 (0.13%) されたことより，本邦においても英国と同様の率で新生児 GBS 感染症が起こっている可能性を指摘した。保科ら⁷⁾は本邦早発型 GBS 感染症 172 例の検討でその予後について死亡 19 例 (11.0%)，後遺症残存例 10 例 (5.8%) と報告している。

検体採取は一本の綿棒で腔入口部の検体採取後（できれば腔鏡を用いない），同綿棒もしくはもう一本の綿棒を用いて肛門内あるいは肛門周辺部からも採取することが望ましい。

培養検査施行時期については 33～37 週を推奨した。妊娠初期，中期には GBS 検出を目的とした培養検査を行う必要はない。もし，妊娠中に偶然 GBS 保菌が判明した場合であっても妊娠中の除菌（抗菌剤による）は必要なく，分娩中にのみ抗菌剤を投与する。妊娠中に除菌した場合でも，分娩中の抗菌剤投与を省略するためには 33～37 週時に再度培養検査を行い，GBS 陰性を確認する必要がある。したがって，妊娠初期・中期に腔・肛門部から一度でも GBS が検出された場合は GBS 陽性として扱うことが現実的である。ただし，妊娠末期に再度培養を行い陰性が確認された場合は陰性として扱う⁴⁾。

前児が GBS 感染症の場合は GBS 陽性として扱い腔培養検査を省略できる⁴⁾。今回の妊娠で GBS 陰性が確認されても前児が GBS 感染症であった場合には分娩中に抗菌剤を投与する。

抗菌剤の種類・投与方法に関しては米国では表 1 のように推奨されている。本邦でこれに則って予防投与を行った場合，抗菌薬投与量が保険適用範囲を超える場合がある。今後，関係者に理解を求める必要がある。現時点では，適用範囲を超えた用量を用いる場合はインフォームドコンセント後に行うことが

(表 1) GBS 母児垂直感染予防に用いられる薬剤の用法・用量 (文献⁴⁾を一部改変)

ペニシリン過敏なし	・ ampicillin を初回量 2g 静注, 以後 4 時間ごと 1g を分娩まで静注
ペニシリン過敏症あり	
アナフィラキシー危険が低い妊婦	・ cefazolin を初回量 2g 静注, 以後 8 時間ごと 1g を分娩まで静注
アナフィラキシー危険が高い妊婦	
GBS が clindamycin に感受性あり	・ clindamycin 900mg を 8 時間ごとに分娩まで静注
GBS が clindamycin に抵抗性あり	・ vancomycin 1.0g を 12 時間ごとに分娩まで静注

注意：ペニシリン投与歴について聴取し、ペニシリン投与後ただちに過剰反応を示した既往のある妊婦はアナフィラキシー危険が高い妊婦と判断する。発熱等があり、臨床的に絨毛膜羊膜炎が疑われる場合は広域スペクトラムを持ち、GBS に対しても効果のある薬剤を用いる。

望ましい。また、本邦妊婦は米国妊婦に比して平均体重が少ないことより、適宜、投与間隔をあける、あるいは投与量を減らすといった対応も考慮される。ただし、用量を減らした場合の効果については検証されていない。

GBS 陽性妊婦分娩中の抗菌剤投与は新生児 GBS 感染症予防に有効である⁹⁾ことは 1980 年代に示されたが臨床の場で GBS スクリーニングとその予防が一部ルチーン化されるようになったのは 1996 年の American Academy of Pediatrics や ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) のガイドライン発行⁹⁾以降である。このガイドライン発行後に顕著な早発型新生児 GBS 感染症減少があった (1,000 出生あたり 1.7 人から 0.6 人へ、1993 年と 1998 年を比較)¹⁰⁾ことが報告され、分娩中抗菌剤投与による予防の有効性が証明された。しかし、1996 年のガイドラインでは妊婦全例への培養検査 (universal screening) を勧めたわけではなかった (培養検査を行わないで臨床的に危険群を同定しその群に対して予防的に抗菌剤使用を勧めるという選択肢を残しておいた)。その後、全例スクリーニングのほうが優れていることが判明した¹¹⁾。

米国では全例でのスクリーニングが推奨されているが、ACOG Committee Opinion⁴⁾冒頭に記載されているように「スクリーニング実施と陽性妊婦やハイリスク群全例に予防的抗菌剤投与を行っても新生児 GBS 感染症を絶滅できるわけではない」ことを承知しておくべきである。Yamada ら⁹⁾の早発型新生児 GBS 感染症 8 症例中 5 例では分娩中抗菌剤投与が行われていた。

文 献

- 1) Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ: Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978; 137: 524—530 (II)
- 2) Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP: The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. *Vaginal infections and Prematurity Study Group. Obstet Gynecol* 1991; 77: 604—610 (II)
- 3) Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, et al.: Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002; 30: 458—466 (II)
- 4) ACOG Committee Opinion (No. 279): Prevention of early-onset group B Streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405—1412
- 5) Luck S, Torny M, d'Agapeyeff K, et al.: Estimated early-onset group B streptococcal neonatal diseases. *Lancet* 2003; 361: 1953—1954 (III)

- 6) Yamada H, Cho K, Yamada T, et al.: Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. 北海道産科婦人科学会誌 2005; 48: 20—22 (II)
 - 7) 保科 清, 仁志田博司, 鈴木葉子, 他: 最近のB群溶血性レンサ球菌感染症の動向. 日新生児会誌 2001; 37: 11—17 (II)
 - 8) Boyer KM, Gotoff SP: Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986; 314: 1665—1669 (I)
 - 9) American Academy of Pediatrics committee on Infectious Diseases, committee on Fetus and Newborn, Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics 1997; 99: 489—496
 - 10) Schrag SJ, Zywicki S, Faraley MM, et al.: Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15—20 (II)
 - 11) Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al.: A population based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med 2002; 347: 233—239 (II)
-

CQ604 妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合は？

Answer

1. 特異的 IgG, IgM 抗体検査を行い感染時期の推定を行う. (B)
2. IgM 抗体が長期間持続すること (persistent IgM) があるので, IgM 抗体陽性は必ずしも過去数カ月以内の感染を意味しない. したがって, IgM 陽性妊婦への対応は慎重に行う. (B)
3. 妊娠成立後の感染と考えられる場合には, アセチルスピラマイシンの投与を行う. (B)
4. 胎児感染が強く疑われる場合は妊娠 16~27 週の間, スルファドキシシン・ピリメタミン (ファンシダアール[®]) 投与を考慮する. (C)

▷解説

トキソプラズマに感染後, 血清特異的 IgG, IgM 抗体は 2 週間以内に上昇する. IgG 抗体が陽性の場合, 感染を意味するが, 感染時期の推定は出来ない. IgG 抗体価が 4 倍以上上昇する場合には, 初感染を疑うが, IgM 抗体価の変化とあわせ総合的に判断する. IgG 抗体陽性で IgM 抗体陰性の場合, 少なくとも 4 カ月以上前の感染と考える. しかし, IgM 抗体は, 感染後 2 年以上陽性であることがあるため¹⁾, IgM 抗体が低力価で陽性の場合には, IgG 抗体・IgM 抗体とも陽性であっても感染時期の特定が難しい. そのような場合, IgG avidity の測定で感染時期の推定が可能と報告されている³⁾. IgG avidity は, 抗体の抗原との親和性が感染から時間が経つとともに高まることを利用したもので, avidity が高値の場合, 感染後 4 カ月以上経過していると推定できる²⁾. 小島らは, IgM 抗体陽性妊婦の 74% が avidity の測定の結果, 妊娠前の感染と考えられたと報告している³⁾. したがって, IgM 抗体陽性が必ずしも最近の感染を意味しているわけではないので, IgM 陽性妊婦への対応は慎重に行う. 妊娠初期のトキソプラズマ抗体検査は, 必要に応じて行う検査に分類されており (CQ003 参照), スクリーニングは, 受身赤血球凝集反応 (PHA), 間接赤血球凝集反応 (IHA), ラッセクス凝集反応 (LA) で行う. トキソプラズマ IgG・IgM 抗体検査は, ELISA 法が用いられる. IgG Avidity の測定は, SRL で可能であるが, 研究用検査という位置づけで行われている (自費検査).

これらの検査で, 感染が妊娠前からと考えられた場合には, 先天性トキソプラズマ症は発症しない. 表 1 に示すように母体の初感染により胎児感染の起こる確率は, 妊娠時期に大きく影響を受ける. 胎児感染率は妊娠 8 週では 2% 程度であるが妊娠後期には 81% にまで上昇する. しかし, 先天性トキソプラズマ症の臨床症状の出現は妊娠初期の感染ほどリスクが高い⁴⁾. 妊娠後に母体が初感染した場合, アセチルスピラマイシン (1.2g 分 4/day, 21 日間投与, 2 週間休薬を分娩まで繰り返す) を投与し, 胎児への感染を予防する (保険適用外). スピラマイシン投与は, 60% の垂直感染を予防する効果があるとされている⁵⁾.

トキソプラズマに特異的な遺伝子を PCR 法で羊水中に同定した場合, 胎児感染と診断できる. しかし, 診断の感度 64%, 陰性的中度 87.8% と検査結果が陰性であっても胎児感染を否定できないため⁶⁾, その診断法は一般化していない. 胎児感染が確認できた場合には, pyrimethamine (50mg/day)-sulfadiazine (4g/day) 投与を勧める報告⁷⁾がある. ピリメタミンには催奇形性があるため第 1 三半期には投与しない. また, 妊娠 28 週以降はビリルビンと競合してアルブミンと結合するため, 新生児に

(表 1) 感染時期による胎児感染率, 先天性トキソプラズマ症発症率の変化*

抗体陽性化の時期 (weeks)	経胎盤感染率 (%)**	臨床症状出現リスク (%)***
12	6	75
16	15	55
20	18	40
24	30	33
28	45	21
32	60	18
36	70	15
40	80	12

*文献⁴⁾より改定

**羊水穿刺を行い評価

***胎児感染し, 生後3歳以内にトキソプラズマ症の臨床症状が出現するリスク

核黄疸を起こすことがあり, 妊娠 16~27 週の薬剤使用が推奨されている. 本邦では, pyrimethamine (50mg/day)-sulfadiazine (4g/day) は入手困難なので, 代替としてスルファドキシン・ピリメタミン (ファンシダール[®]) 1錠/日連続投与を考慮する. ただし添付文書では妊婦には禁忌となっているので, インフォームドコンセントが必要である. 妊娠中の薬剤投与は, 胎児感染を予防できないが, 児の臨床症状の重症化を予防するとともに, より早期からの治療が重症化の予防に繋がるとされる⁹⁾. しかし, 近年ヨーロッパで行われた 1,208 例を対象とした研究では, 薬剤 (spiramycin or pyrimethamine-sulfadiazine) の有用性は確認されていない⁹⁾. ただ, この研究では, コントロール群 (非治療群) に妊娠後半期の感染例が多く存在する問題点が指摘されており, 妊娠中のトキソプラズマ初感染に対して薬物治療を中止する根拠にはなっていない¹⁰⁾.

胎児感染が起こった場合, 超音波検査で, 異常所見が見られることは少ないが, 脳内石灰化, 脳室拡大, 肝腫大, 腹水, 胎盤肥厚などが見られることがある¹¹⁾. 米国では, 胎児超音波検査で水頭症, 中枢神経系の奇形, 対称性胎児発育不全, 非免疫性胎児水腫が見られた場合, トキソプラズマ感染を疑うよう推奨されている¹²⁾. 新生児の先天性トキソプラズマ症の症状は, 水頭症, 小頭症, 脳内石灰化, 網脈絡膜炎, 失明, てんかん, 精神運動発達遅延, 血小板減少に伴う点状出血, 貧血などある. 先天性トキソプラズマ症の 3 主徴は, 網脈絡膜炎, 脳内石灰化, 水頭症とされているが, 臨床的に揃うことは稀である¹³⁾. 妊娠中に母体が感染した症例で, 出生時に 4% の児しか症状を示さないが, 髄液検査・CT 検査・脳超音波検査・眼科的検査を行うことで, 40% の症例に異常所見を認めたとの報告もある¹⁴⁾. また, 出生時何の症状もみられなかった児の 85% に 3.5~11.2 歳の間に繰り返す網脈絡膜炎, IQ 低下, 適応不全が見られたという報告もある¹⁵⁾.

先天性感染の診断は, 臍帯血中の IgM 抗体が陽性であること, あるいは IgG 抗体の臍帯血/母体血比 4 以上であることで行い, 児が 1 歳になった時点で IgG 抗体が陽性であることで診断確定する. 新生児に IgM 抗体が陽性の場合には 1 年間 pyrimethamine-sulfadiazine による治療を行う. より早期から治療を行うことで重症の神経学的および眼科的な合併症の発症率を下げるのが可能である¹⁴⁾.

文 献

- 1) Gras L, Gilbert RE, Wallon M, et al.: Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 541—8 (II)
- 2) Pelloux H, Brun E, Vernet G, et al.: Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMerieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 69—73 (II)
- 3) 小島俊行, 野田俊一, 佐藤俊則, 他: トキソプラズマの母子感染の診断・予防に関する研究. 周産期シンポジウム 1999; 18: 9—19 (II)
- 4) Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829—33 (II)
- 5) Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al.: Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, Vol. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 205—346 (III)
- 6) Romand S, Wallon M, Franck J, et al.: Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 296—300 (II)
- 7) Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al.: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271—5 (II)
- 8) Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al.: Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410—5 (II)
- 9) Gilbert R, Gras L: Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Bjog* 2003; 110: 112—20 (II)
- 10) Montoya JG, Liesenfeld O: Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965—76 (III)
- 11) Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, et al.: Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn* 2003; 23: 558—60 (III)
- 12) ACOG Practice Bulletin: Number 20, September 2000 (replaces educational bulletin number 177, February 1993). Perinatal viral and parasitic infections. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76 (1): 95—107.43 (Committee Report)
- 13) Swisher CN, Boyer K, McLeod R: Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group. *Semin Pediatr Neurol* 1994; 1: 4—25 (III)
- 14) Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al.: Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional Toxoplasma Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858—63 (II)
- 15) Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al.: Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; 66: 767—74 (III)

CQ605 妊婦における風疹罹患の診断と対応は？

Answer

1. 妊娠初期に、風疹抗体価（HI）測定を行う。（A）
2. 妊娠初期問診項目に過去 3 カ月以内の以下の 4 点の有無を加える。（B）
発疹，発熱，頸部リンパ節腫脹，小児との接触が多い職場環境。
3. 以下の場合は問診とともに風疹感染診断検査を行う。（B）
 - 1) 風疹様症状（発疹，発熱，リンパ節腫脹）があった場合。
 - 2) 風疹患者と明らかな接触があった場合。
 - 3) 妊娠初期の検査で HI 抗体価 256 倍以上。
4. 感染診断検査はペア血清 HI 抗体価および風疹特異的 IgM 抗体価測定を行う。（B）
5. 風疹 HI 抗体価が 16 倍以下の妊婦には，産褥早期の風疹ワクチン接種を勧める。（C）

▷ 解 説

妊娠初期の女性が風疹に罹患すると，胎児感染により白内障や緑内障などの眼症状，先天性心疾患，感音性難聴などの症状を呈する先天性風疹症候群（CRS：congenital rubella syndrome）を引き起こすことがある¹⁾。4 つの研究をまとめた報告では CRS 発症のリスクは妊娠週数が進むにつれ減少し：妊娠 4～6 週では 100%，7～12 週では 80%，13～16 週では 45～50%，17～20 週では 6%，20 週以降では 0% である²⁾。最終月経前の発症では CRS は認められない³⁾。不顕性感染が 15% 程度あると考えられ，不顕性感染でも CRS は発生する。また抗体測定歴やワクチン接種歴があっても，再感染による CRS はまれに生じうる⁴⁾。

個人的防御策として妊娠する前に女性はワクチン接種により風疹に対する免疫を獲得しておくこと，社会的防御策としてワクチン接種を徹底し，風疹の流行を制御し妊婦がウイルスに曝されないようにすることが重要である。

1. 妊娠のなるべく早い時期（できれば妊娠の初診時）に，風疹 HI 抗体価を測定する⁵⁾。その目的は以下ようになる：①抗体陰性または低抗体価（HI 抗体価 16 倍以下）妊婦に対し，人ごみや子供の多い場所を避け同居家族への風疹ワクチン接種を勧奨するなどの生活指導を行い風疹罹患予防に努めることができる。また，産褥あるいは流産後の風疹ワクチン接種を勧奨できる⁵⁾，②ウイルスに最も影響を受けやすい妊娠初期での感染診断・否定のための有用な情報となり，追加検査（ペア血清採取）が必要な妊婦の抽出に役立つ。抗体価は年次を経て徐々に低下するため，抗体測定歴やワクチン歴がある妊婦に対しても抗体を測定することが望ましい。

風疹抗体価の検査方法は，抗体価絶対値の意味づけについて既によく検討されている HI（Hemagglutination Inhibition Test：赤血球凝集抑制試験）法が推奨されている⁵⁾。抗体検査には他に IgG 抗体などがあるが，検査値の解釈に一定した基準がないため，可能な限り HI 法で検査する。

2. 前記の抗体測定に際し問診の確認（周囲での風疹流行，明らかな風疹患者との接触，発疹など風疹を疑わせる症状の有無）が重要である。風疹の患者数が低く抑えられている現在では，それらのいずれもない場合，胎児感染の可能性は極めて低い⁶⁾。また問診にあたっては，その年，その地域の風疹流行状

況に配慮し、妊婦の職業（小児との接触が多い職業か？職場で流行がないか？）について問診を心がけることも重要である。妊娠初期問診表の中にあらかじめ過去3カ月以内の発疹、リンパ節腫脹、発熱、児童との接触の機会が多い職場環境の有無をいれておくことが備忘のために勧められる。

3. および 4. ①発疹や発熱、頸部リンパ節腫脹などの症状を有し風疹罹患が疑われる場合、②風疹患者との明らかな接触があった場合は、初回から HI 抗体価および IgM 抗体を同時に測定し⁵⁾⁶⁾、1~2 週間後に再検査(可能ならペア血清)し、HI 抗体価が 4 倍以上上昇し IgM 抗体が陽性化した場合は風疹罹患の可能性が高い。ただしこの時点で胎児感染の有無は不明である。羊水や臍帯血の風疹ウイルス検出⁶⁾はごく一部の研究施設でのみ可能である。不顕性感染では感染から日数が経過すると HI 抗体価はむしろ下降してくる場合もあり、不顕性感染の抗体価評価は非常に難しい。

HI 抗体価が 256 倍以上の場合に高値と判断されるが、HI 抗体価は個人差があり、感染後、早期でなくても 1,024 倍以上を示すこともまれではない。HI 抗体価が高値であってもただちに最近の風疹罹患であるとはいえない⁶⁾。HI 抗体価 256 倍以上の場合も 1~2 週間後に HI 抗体価を再検査し、IgM 抗体価を同時に測定し判定する。

IgM 抗体は、初感染後 4 日間で全例陽性となり、1~2 週間でピークとなり、数カ月で陰性化するようカットオフ値が設定されている⁷⁾⁸⁾が、長期間にわたって IgM 抗体が低いレベルで陽性を示す persistent IgM 抗体の例が存在することが知られている⁷⁾⁸⁾。したがって、IgM 抗体が陽性であっても最近の風疹罹患を示すとは限らず、低レベルの陽性であれば、問診を詳細に聴取し何もなければ胎児感染はまず否定的である。発疹を伴う明らかな風疹罹患でない場合、血清学的診断のみでは CRS のリスク評価は困難であり問診結果が非常に重要となる⁵⁾。Persistent IgM について厳密な定義はないが 1) 低レベル、2) 1~2 カ月後の再検でも大体同じ値で検出される、3) 高い IgG 抗体が検出される、の 3 点を満たした場合とする識者の意見がある。

風疹罹患（疑い含む）妊婦の対応診療指針として、各地区ブロックごとの相談窓口（2 次施設）との間で症例検討・情報交換を行うこと、また 2 次施設でのカウンセリング要請、胎児診断等の希望がある場合には、2 次施設への紹介が研究班より提言されている⁵⁾。HI 抗体価が高い例や 4 倍以上上昇した例、IgM 抗体の陽性例などについては、必要に応じ 2 次施設への紹介を考慮する。最新の 2 次施設情報は国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ (<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>) の「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言 (pdf 版)」から入手可能である。

5. 抗体陰性または低抗体価妊婦には、次回の妊娠における風疹罹患のリスク減少、および社会全体の抗体陽性率上昇に貢献する目的で産褥早期の風疹ワクチン接種が勧められる⁵⁾⁹⁾。産褥期風疹ワクチン接種は、すでに米国等で導入されており、小児に比べ関節痛の頻度が高い以外に特別な問題は指摘されていない。母乳中にワクチンウイルスが検出される場合があるが、それにより新生児が感染することはなく授乳中でも差し支えない⁹⁾。米国では MMR (麻疹ムンプス風疹) 混合ワクチンが使用されており⁹⁾、風疹ワクチンが入手困難な場合、麻疹風疹 (MR) 混合ワクチンを使用してもよい。

産褥期以外の女性に対しても、抗体検査や予防接種の機会を積極的に提供し、ワクチン接種後 2 カ月間の避妊を指導する。ただし、風疹ワクチン接種後に妊娠が判明したり、避妊に失敗したりしても世界的にこれまで風疹ワクチンによる CRS の報告はない⁹⁾。

文 献

- 1) 国立感染症研究所 感染症情報センター：風疹の現状と今後の風疹対策について。2003；(<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rubella.html>) (III)

- 2) Ghidini A, Lynch L: Prenatal diagnosis and significant of fetal infection. *West J Med* 1993; 159: 366—373 (III)
 - 3) Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, et al.: Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988; 1: 1445—1446 (III)
 - 4) Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P: Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. *Clin Pediatr* 2000; 39: 113—116 (III)
 - 5) 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班：風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言. (<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408.pdf>) (III)
 - 6) 種村光代：風疹—妊娠中の風疹罹患への対応. *周産期医学* 2002；32：849—852 (III)
 - 7) 日本母性保護産科婦人科医会. 研修ニュース No.6, 妊娠とウイルス感染. 1999：2—16 (III)
 - 8) 加藤茂孝, 干場 勉：風疹 IgM 抗体はいつまで検出されるか. *臨床とウイルス* 1995；23：36—43 (III)
 - 9) Rubella vaccination. ACOG committee opinion, No. 281 December 2002 (III)
-

CQ606 妊娠中に HBs 抗原陽性が判明した場合は？

Answer

1. HBe 抗原・肝機能検査を行い，母子感染のリスクを説明する。(A)
2. 内科受診を勧める。(C)
3. 出生児に対して「B 型肝炎感染防止対策」を行う。(A)
4. 「B 型肝炎感染防止対策」を行えば授乳を制限する必要はない旨を説明する。(B)

▶ 解説

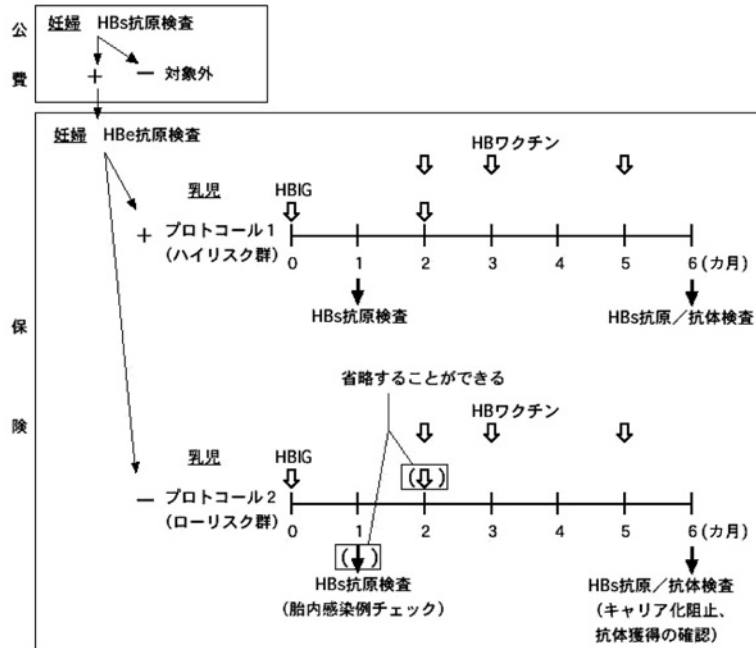
B 型肝炎ウイルス (HBV) は直径 42nm の球形をした DNA 型ウイルスでヘパドナウイルス科に属する。ウイルス粒子は外被 (エンベロープ) とコアの二重構造を有しており，外被を構成する蛋白が HBs 抗原である。HBe 抗原は感染した肝細胞の中で HBV が増殖する際に過剰に作られ，HBV のコア粒子を構成する蛋白とは別個に血液中に流れ出した可溶性の蛋白であり，HBe 抗原が陽性ということは血中のウイルス量が多く，感染力が強いことを意味する。

B 型肝炎は血液を介した HBV の感染によって起こり，感染様式には 2 種類ある。つまり，感染してから数カ月の後に身体からウイルスが排除され，その後に免疫ができる「一過性感染」と，長期にわたってウイルスが肝臓にすみついてしまう「持続感染」(キャリア状態) がある。本邦では成人が初感染して肝炎を発症した例 (急性肝炎) のほとんどは一過性感染で，持続感染に移行することはほとんどない。HBV 持続感染者 (キャリア) のほとんどは母子感染により，また一部は 3 歳以下の小児期の水平感染から生じると考えられている。

スクリーニング検査で HBs 抗原陽性と判定された人はほとんどが HBV キャリアである。なお，厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「2007 年 1 月 16 日付け雇児母発第 0116001 号」で各都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠 8 週前後の HBs 抗原検査は最低限必要な検査」である旨の見解を通知した。妊婦が HBV キャリアの場合，感染防止策をとらずに放置すると児の約 30% が HBV キャリアとなるが，児が HBV キャリアになるか否かは妊婦の HBe 抗原が関係している¹⁾。すなわち，HBe 抗原陽性妊婦 (ハイリスク群) から出生した児を放置した場合のキャリア化率は 80~90% とされている。一方，HBe 抗原陰性の妊婦 (ローリスク群) から出生した児はキャリアになることはほとんどないが，10% 程度に一過性感染が起こり急性肝炎や劇症肝炎が発生する。

妊婦の HBs 抗原陽性率は約 1% であり，HBs 抗原陽性妊婦の HBe 抗原陽性率は約 25% である。母子感染は通常分娩時に起こるとされているが，胎内感染 (5% 以下：生後 1 カ月の HBs 抗原が陽性) が成立する場合もある。分娩時の感染は感染防止策をとることにより母子感染を防ぐことはできるが，胎内感染をした場合，児のキャリア化を防ぐことはできない。母乳に関しては母乳栄養児と人工栄養児との間でキャリア化に差が認められないことより母乳栄養を禁止する必要はない。

現在の「B 型肝炎母児感染防止対策」は HBs 抗原陽性の妊婦より出生したすべての児が対象となっている²⁾。ただし，本邦で行っている B 型肝炎母児感染防止プロトコールは諸外国で行われている米国 CDC 方式 (生後直後に HBIG 筋注と HB ワクチン接種，その後 6 カ月の間に HB ワクチンを 2 回接種) のそれとは異なっており²⁾，吉澤は HBe 抗原陽性から出生した児のキャリア阻止率は 1987~1989 年では 94~97% であったのに 1991 年からは 90% 以下に低下していると述べている⁴⁾。近年日本において B 型肝炎母児感染防止処置が適切に行われずにキャリア化児となった症例が報告された²⁾。そ



B型肝炎母子感染防止対策のプロトコール（文献²⁾より抜粋）

- HBs 抗原陽性の妊婦に対して HBe 抗原検査を必ず行い、母子感染の危険度を的確に把握するとともに妊婦の健康管理を行う。
- 出生直後（できるだけ早く、遅くとも 48 時間以内）、抗 HBs ヒト免疫グロブリン（HBIG）1.0mL を児に筋肉内注射を行う。（0.5mL ずつ大腿前外側または臀筋に筋注）（ヒト血漿製剤であることを両親に伝え、同意を得る）
注意：1995 年 3 月の改訂により、臍帯血または出生直後の児の HBs 抗原検査は中止となる。
- 生後 1 カ月、児の HBs 抗原検査を行う。（HBe 抗原陰性妊婦：ローリスク群から出生した児は省略することができる）HBs 抗原陽性であれば胎内感染と診断する。
- 生後 2 カ月、HBIG1.0ml を児に筋注。（HBe 抗原陰性妊婦：ローリスク群から出生した児は省略することができる）
- 生後 2 カ月、B 型肝炎ワクチン（HB ワクチン）0.25mL を児に皮下注射。HBIG と同時投与は可能。
- 生後 3 カ月、HB ワクチン 0.25mL を児に皮下注射。
- 生後 5 カ月、HB ワクチン 0.25mL を児に皮下注射。
- 生後 6 カ月、児の HBs 抗原検査、HBs 抗体検査を行う。
- HBs 抗原が陽性となった場合は予防措置が成功しなかったと判断し、以後の HB ワクチンの接種は行わない。生後 6 カ月で HBs 抗体陽性であれば予防措置は成功したと考えてよい。もし HBs 抗体陰性もしくは低値であれば HB ワクチンの追加接種またはワクチンを替えて接種を行う。

の理由として本邦のプロトコールは CDC のそれと比べて煩雑であることが指摘されており、今後の再検討が望まれる⁵⁾。

文 献

- 1) Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al.: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med 1976; 294: 746—749 (II)

-
- 2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長：B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について. 雇
児母発 2004；第 0427002 号 (III) http://www.jsog.or.jp/kaiin/html/infomation/info_27apr2004.html
 - 3) ACOG Educational Bulletin (No. 248) Viral hepatitis in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet
1998; 63: 195—202 (Guideline)
 - 4) 吉澤浩司：肝炎ウイルス (HBV と HCV) の母子感染と対策. 肝胆膵 2007；55：237—244
(III)
 - 5) 稲葉憲之：B型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討. 日産婦誌 2005；57：N460—N464
(III)
-

CQ607 妊娠中に HCV 抗体陽性が判明した場合は？*Answer*

1. HCV-RNA 定量検査と肝機能検査を行う. (A)
2. HCV-RNA 定量検査が「検出せず」であれば母子感染の心配はないと説明する. (B)
3. HCV-RNA 定量検査が「検出」の場合には母子感染のリスクを説明するとともに内科受診を勧める. (B)
4. HCV-RNA 定量検査が「検出」されても母子感染予防目的のために授乳を制限する必要はないと説明する. (C)
5. HCV-RNA 量高値群の妊婦の分娩様式を決定する際には、本邦における分娩様式による母子感染率を提示し、患者・家族に選択させる. (C)

▷ 解 説

C型肝炎はC型肝炎ウイルス（HCV：一本鎖RNAウイルス）の血液を介した感染により起こる。HCV抗体陽性にはHCV持続感染者（キャリア）と感染既往者が含まれ、それらを鑑別するにはHCV-RNA定量検査（従来はHCV-RNA定性検査）を行う。持続感染者（キャリア）はHCV-RNA定量検査が「検出」またはHCV-RNA定性検査陽性である。一方、HCV感染既往者はHCV-RNA定量検査が「検出せず」またはHCV-RNA定性検査陰性である。従来、HCV-RNA測定方法は測定可能範囲がそれぞれ限られていたために複数の測定方法（アンプリコア定性法、アンプリコア定量オリジナル法、アンプリコア定量ハイレンジ法、DNAプローブ法）が存在した。しかし、新しい測定方法であるHCV-RNA定量検査（リアルタイム（TaqMan）PCR法）は従来検査に比べ、高感度かつ広範囲に測定が可能であり、近日中に従来の測定系から代わる予定である。なお、リアルタイムPCR法の測定結果はHCV増幅反応シグナルが「検出せず」または「検出」で示され、「検出」された場合は測定範囲が $15\sim 6.9\times 10^7$ IU/mlと広範囲のため、実数値ではなく対数値（ $1.2\sim 7.8\text{LogIU/ml}$ ）で示される（ $1,000\text{コピー/ml}\doteq 1\text{KIU/ml}=3\text{LogIU/ml}$ ）。

また一般妊婦のHCV抗体陽性率は0.3～0.8%であり、その70%がHCV-RNAが「検出」される。HCVは肝炎の中で肝硬変、肝癌の移行が最も高率であり、長期予後は極めて悪い。HCVの輸血感染がほぼ防止できた現在、感染の主な経路は母子感染（分娩時の母体から児への血液移行が原因とされている）となり、その対策が強く望まれている。

平成16年12月、厚生労働科学研究白木班は3年間にわたる前方視的研究を行い、HCV母子感染の自然史を明らかにするとともにキャリア妊婦と出生児の管理、指導基準を策定した¹⁾（測定法変更のため、一部改変）。これらについて以下に記述する。

1. HCV抗体陽性妊婦について

1) AST/ALTなどの肝機能検査とHCV-RNA定量検査を行い、肝臓専門医を紹介し受診を勧める。なお日本肝臓学会では肝臓専門医に関する情報をホームページ（<http://www.jsh.or.jp/>）上に公開している。

2) HCV-RNA「検出」の場合の母子感染率は約10%であり、HCV-RNA陰性の場合、感染は成立しない。NIHのreviewではHCV-RNA陽性の母子感染率は4～7%²⁾。

3) 母子感染危険因子として明らかになっていることはHIV重複感染と血中HCV-RNA量高値であ

(表 1) 白木班による多施設前方視的分娩様式による HCV-RNA 陽性妊婦の母子感染率⁶⁾

帝王切開分娩児	経膣分娩児	P < 0.05
0/21 (0%)	17/100 (17.0%)	

(表 2) HCV-RNA 陽性妊婦の分娩様式別にみた母子感染率⁵⁾

	帝王切開分娩児	経膣分娩児
母体 HCV-RNA 陽性	0/14 (0.0%)	5/36 (13.9%)
母体 HCV-RNA 高値	0/8 (0.0%)	5/13 (38.5%)

HCV-RNA 最高値群: 2.5×10^6 コピー/ml (リアルタイム PCR 法で約 6.4LogIU/ml) 以上

る (注: 10^6 コピー/ml (リアルタイム PCR 法では約 6.0LogIU/ml) 以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少なくない)。

4) 血中 HCV-RNA 量高値例において予定帝切は経膣分娩・緊急帝切に比して HCV 母子感染率を明らかに低くする可能性がある^{3)~6)}。ただし、帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない。

5) 母乳哺育、妊婦の輸血歴、肝疾患歴、妊娠中の異常、HCV の genotype と母子感染率とは関連がない。

2. HCV RNA 「検出」妊婦からの出生児の管理

1) 母乳は原則として禁止しない。

2) 出生後 3~4 カ月に AST, ALT, HCV-RNA 定量を検査する。HCV-RNA 「検出」の場合は生後 6 カ月以降半年ごとに AST, ALT, HCV-RNA 定量, HCV 抗体を検査し、感染持続の有無を確認する。HCV-RNA 「検出せず」化例でも乳児期に再度陽性化することもあるので、数回の検査を行うとともに、HCV 抗体 (母親からの移行抗体) が陰性化することを確認する。母子感染例の約 30% は 3 歳頃までに血中 HCV-RNA が自然に消失するので、原則として 3 歳までは治療を行わない。

3. HCV 抗体陽性かつ HCV-RNA 「検出せず」の妊婦からの出生児の管理

1) HCV-RNA 「検出」妊婦からの出生児に準ずるが、出生~生後 1 年までの検査は省略し、生後 18 カ月以降に HCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。

白木班の上記管理指導指針では「帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない」としているが、異なる意見も存在する⁷⁾。表に示すように、帝王切開は母子感染に関して予防的に働いている可能性がある。

これらのことより、以下に示すような HCV 母子感染ならびに帝王切開分娩に関する情報を提供し、分娩様式に関しては患者家族の意思を尊重すべきとの意見⁷⁾があり、本ガイドラインでもその意見を採用した。

1) HCV-RNA 「検出」でしかも RNA 量高値の妊婦では予定帝王切開により母子感染を減少させる可能性がある。

2) もし母子感染したとしても、母子感染児の 3 割は 3 歳ごろまでに陰転化し、陽性児にはインターフェロン療法で半数は HCV を排除できる。

3) HCV が臨床で問題となるのは数十年後であるので、母子感染したとしても今後治療法が開発される可能性がある。

4) 帝王切開分娩, 経膈分娩にはおのこの長所と短所があり, いずれが優れているとはいいがたい面が多々あるが本邦分娩の約 20% 弱は帝王切開術で安全に行われている.

文 献

- 1) 厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班：C型肝炎ウイルス（HCV）キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針（平成16年12月）日本小児科学会雑誌 2005;109:78—79（ガイドライン）http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/pdfdir/HCV_guideline_050531.pdf
 - 2) NIH Consensus Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 (III) <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm>
 - 3) Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al.: Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14: 195—199 (II)
 - 4) Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904—907 (II)
 - 5) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al.: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: High virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511—1514 (II)
 - 6) 厚生労働科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究（主任研究者：白木和夫）」平成14～16年度総合研究報告書. 2005年3月 (III)
 - 7) 厚生労働科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究（主任研究者：大戸齊）」平成17年度総括分担研究報告書. 2006年3月 (III)
-

CQ608 妊娠中に性器ヘルペス病変を認めた時の対応は？

Answer

1. 妊娠初期には、性交を禁止しアシクロビル軟膏塗布を行う。(B)
2. 妊娠中期・後期の初発では、抗ウイルス療法が勧められる。(B)
3. 以下の場合には帝王切開分娩を選択する。
 - 1) 分娩時にヘルペス病変が外陰部にある、あるいはその可能性が高い。(A)
 - 2) 初感染発症から1カ月以内に分娩となる可能性が高い。(C)
 - 3) 再発または初発非初感染発症から1週間以内に分娩となる可能性が高い。(C)
4. 新生児ヘルペスの発症（解説中に諸症状を示す）に注意する。(B)

▷解説

単純ヘルペスウイルス（HSV-1, HSV-2）感染による性器ヘルペスは、諸外国では感染した HSV の型と型特異抗体を測定し、

- ①初感染型（ヘルペスウイルスに対する抗体を保有しない）
- ②非初感染初発型（他の型のヘルペスウイルスに対する抗体を保有する）
- ③再発型（同型のウイルスに対する抗体を持つ）

の3型に分類している。

一方本邦では、型特異的抗体の測定ができないため、実用的な臨床分類として、初発と再発に分けたのち、さらに初発を①初感染（抗体を持たない）と、②非初感染（抗体を持つ）とすることを川名は提唱している。本ガイドラインでは、川名の提唱する分類を用いて解説するが、妊娠中の性器ヘルペスの取り扱いに関しては、ランダム化比較試験に基づくエビデンスが少ないことに留意する必要がある。

性器ヘルペス様の病変を認めた時には、診断が非常に重要である。

- ①病原診断により性器ヘルペスであることを確認
- ②抗体の測定により初感染か再発（または再活性化）を知る

単純ヘルペスウイルス感染の検査としては、分離培養検査が最も確実であるが、検査可能な施設が身近に必要で、結果が出るまでに4～21日と多くの日数を要し、保険診療適用外である。蛍光標識モノクローナル抗体を用いた検査法は型判別ができ、保険診療適用であるが感度が低い。核酸増幅法によるDNA同定は、特異性があり非常に感度が高いが、感染性のない単純ヘルペスウイルスDNAの断片を検出している可能性やコンタミネーションなどにより偽陽性が増え、臨床的意義に対する判断が困難なことがある。また、保険診療適用外である¹⁾。初感染であるか否かについては、血清抗体測定（ELISA）によりIgG, IgMを測定し、決定することができる。いずれにせよ、性器ヘルペスでは臨床症状による判断が非常に重要である。

妊娠中の性器ヘルペスで重要なことは

- ①分娩時期近くでの妊婦の感染を予防すること
- ②分娩中に児がウイルスに曝露するのを避けること

の2点である。

妊娠後期には性器ヘルペスの可能性のあるハイリスクパートナーとの性交を避けること、口唇や口腔内にヘルペス病変のある場合には口唇を使用した性的接触を避ける。しかし、妊娠中に新たに単純ヘル

ペスウイルスに感染した母体の70%が無症状か、あるいは症状を自覚していないと報告されており²⁾、上記の注意によって気づかずに産道感染を起こすリスクを減少させる可能性はあるが、母子感染の完全な予防は現時点では困難である。

抗ウイルス療法としてのアシクロビル投与は、局所のウイルス量を減らし、病巣の治癒を促進する。アシクロビル(米国FDA分類B)母体投与の胎児に対する安全性は、完全には証明されていないが、現在までにアシクロビルによる胎児の障害は報告されていない³⁾。妊娠中初発の重症感染例では入院の上、アシクロビル静脈内投与を行うことも考慮する(注射用アシクロビル5mg/kgを1時間以上かけて、8時間ごとに2~5日間投与)。保険診療適用の投与方法は1回200mgを5回/日内服、5~10日間である。バラシクロビル(FDA分類B)の保険診療適用の投与方法は1回500mgを2回/日内服、5~10日間投与である⁴⁾⁵⁾。

再発型では妊娠36週以後、分娩までアシクロビルを1回400mg3回/日投与することにより再発の防止を試みたところ、結果として帝王切開の率を下げたという報告があり、米国では広まりつつあるが、再発型による新生児ヘルペス発症率は低いので、おしなべてこの方法を行うかに関して結論は出ていない⁶⁾。

妊娠初期の感染では、性交を禁止するとともに、局所のアシクロビル軟膏塗布を行う。

妊娠末期の産道感染による母子感染率は、初感染型では50%、非初感染初発型33%、再発型0~3%といわれている(外国型分類)。初発初感染での母子感染率が高率であるのは、病変部におけるウイルス量が多く、子宮頸管からのウイルス分離陽性が50~60%になり、さらに母体の中和抗体が産生されていないため移行抗体が乏しいことが背景にあると考えられる。

再発型で垂直感染率が低いのは、ウイルス量が少なく排泄期間も短く、母体の抗体が胎児に移行するためといわれている⁷⁾。この観点から、分娩が初感染発症から1カ月以内である場合には、母体からの抗体移行が十分でない可能性があるため、帝王切開を選択することが多いが⁸⁾、発症後3~4週を経ていて抗ウイルス療法の結果外陰病変が消失し、ウイルス分離検査が陰性で、母体のIgG抗体が陽性である場合には経膈分娩も考慮される。

性器ヘルペス既往歴があっても、分娩時外陰部にヘルペス病変を認めない場合や、再発または初発非初感染で発症から1週間以上経過して、外陰病変が消失している場合には、帝王切開分娩とする理由はない⁹⁾。発症から1週間以内の場合、アシクロビル投与等により外陰病変が完治し、ウイルス分離も陰性の場合には経膈分娩も選択肢とはなるが、児が感染した場合の危険性を考慮すると現在の時点では帝王切開分娩が選択される。さらに、性器ヘルペス既往があり、外陰痛、灼熱感のようなヘルペス病変出現の強い予兆がある時は、帝王切開分娩を選択することも考慮される。

予定日近くの前期破水で初感染ヘルペス病変のある場合は、可及的速やかに帝王切開を行う。ヘルペス病変を持つ妊婦がpreterm PROMを合併した場合、問題は複雑であり、胎児の未熟性と単純ヘルペスウイルス感染による危険性とを、勘案する必要がある。予定日よりはるかに早い時期で再発型であれば、抗ウイルス療法下に待機をするという選択肢もある。

分娩時の病変については、臨床的に判断せざるを得ず、結果として不要な帝王切開が増加する危険性は、迅速かつ正確な検査がない現在は避けることができない。

生後28日までに発症したものを新生児ヘルペスといい、その多くは生後1週間以内に、30%は生後1日で症状が出現するとされる¹⁰⁾。これら新生児ヘルペスには胎内感染、産道感染、分娩後の水平感染が含まれ、感染ルートの特異性が困難な場合がある。また、本Questionの主旨とは若干異なるが、外陰にヘルペス病変を認めない妊婦から生まれた新生児が新生児単純ヘルペス感染症に罹患することがあり、産科施設退院後に症状発現してくる例もある。新生児ヘルペスの頻度については本邦でのデータは

ほとんどない。米国での大規模研究成績⁹⁾があり参考になる。結論として3,100出生に1例が新生児ヘルペスを発症した。その研究成績を紹介する。米国ワシントン州で1982～1999年に生児を出産した58,362名の妊婦から、結果的に18名の新生児単純ヘルペス感染症が発症した(18/58,362=1/3,100)。58,362名のうち、40,023名が陣痛発来時に子宮頸部と外陰部から検体採取され、うち202名から単純ヘルペスウイルスが分離され、残り39,821名からは分離されなかった(ウイルス分離率0.5%)。この両群(分離 vs. 非分離)からは新生児単純ヘルペス発症数はそれぞれ、10例(発症率5%) vs. 6例(発症率0.02%)だった。なお、単純ヘルペス分離産婦202名中、帝王切開85例中1例(1.2%)が、経膈分娩117名中の9例(7.7%)が新生児ヘルペスと診断された。本邦での大規模研究成績はまだないが、本邦各種著作では本邦新生児単純ヘルペス感染症発症率は1/3,100よりもかなり低頻度だとするものが多い。本邦における発症頻度については今後の研究が待たれる。新生児ヘルペスの病型は、①皮膚、眼、口限局型、②中枢神経型、③全身感染、に分類され、その死亡率は①ではほとんどないが、②になると15%、③では治療にもかかわらず57%となる。②、③では生命が救われても後遺症を残す可能性があるため(②では2/3に重篤な神経学的後遺症が発生)、産道感染を予防する必要がある¹⁰⁾。

なお、出産時にヘルペス病変がある妊婦からの、あるいは感染が懸念される妊婦からの新生児に対しては、出生時に眼、口腔内、耳孔内、鼻腔内、性器から検体を採取し、ウイルスの分離検査とPCR法を行い、下記の症状を参考にして慎重に経過観察することが望ましい。分離培養検査では、結果が出るまでに4～21日かかる場合があるので、結果を待たずに臨床症状で判断しなければならない場合もある。感染が強く疑われる場合には、とりあえずアシクロビルを投与し、検査結果が陰性であればその時点で中止することになる。

【参考】

新生児ヘルペスの臨床症状(ヘルペス性の皮疹の存在は有力な診断の助けにはなるが20～40%には皮疹がみられず、非特異的症状が主である)

- ①皮膚、眼、口限局型：発熱、水疱。
- ②中枢神経型：発熱、痙攣、脳炎、髄膜炎症状。
- ③全身感染：生後10日くらいまでに発症する。発熱、哺乳力弱く、不活発など。皮膚症状はない。多臓器不全を起こす。

文 献

- 1) Stellrecht KA: Nucleic acid amplification technology for the diagnosis of genital herpes infection. *Expert Rev Mol Diagn* 4 2004; 4: 485—493
- 2) Brown ZA, Gardella C, Wald A, et al.: Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 845—856 (III)
- 3) Pregnancy outcomes following systemic acyclovir exposure. June 1, 1984-June 30, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 806—809 (III)
- 4) Baker DA: Antiviral therapy for genital herpes in nonpregnant and pregnant women. *Int J Fertil* 1998; 43: 243—248
- 5) 川名 尚：母子感染各論 単純ヘルペスウイルス。産婦人科の実際 周産期感染症ハンドブック 2006；403—411 (III)

- 6) Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al.: Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: A systemic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396—1403 (III)
 - 7) Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al.: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203—209 (II)
 - 8) 日本産婦人科医会：妊娠と感染症， 母子感染各論 3. 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus: HSV). 研修ノート 2004 ; 70 : 62—64 (III)
 - 9) Roberts SW, Cox SM, Dax J, et al.: Genital herpes during pregnancy: no lesions, no cesarian. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 261—264 (II)
 - 10) Whitley R, Arvin A, Prober C, et al.: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections. The National Institute of Allergy and infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl Med* 1991; 324: 450—454 (III)
 - 11) Dinulos JGH, Darmstadt GL: Herpes simplex infection. In *Avery's Neonatology pathophysiology and management of the newborn*, p1495 6th ed(eds) MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MML, Lippincott Williams, Wilkins 2005 Philadelphia (textbook)
-

CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染については？

Answer

1. 児予後改善のための母体 CMV 抗体スクリーニング検査の有用性は確立されていないと認識する。(C)
2. 超音波検査で IUGR, 脳室拡大, 小頭症, 脳室周囲の高輝度エコー, 腹水, 肝脾腫等を認めた場合, 胎児感染を疑ってもよい。(C)
3. 母体 CMV 抗体検査を行った場合の解釈については以下を参考にする。(B)
 - 1) 妊娠初期母体 CMV IgG 陰性であったものが, 妊娠中に IgG 陽性になった場合, 妊娠中初感染と判断する.
 - 2) 妊娠初期母体 CMV IgG 陽性 (妊娠以前の感染) でも母子感染は起こりうるが, その頻度と胎児への影響は初感染に比し少ない.
 - 3) 母体 CMV IgM 陽性の場合, 最近の感染を疑うが IgM 陽性が長期間持続する現象 (persistent IgM) が知られているので注意する.
4. 「胎児治療については現時点で確立されたものはない」と説明する。(B)
5. CMV 感染胎児は分娩時に心拍パターン異常を示しやすいので注意する。(C)
6. 臍帯血 CMV IgM 陽性, もしくは生後 2 週以内の新生児尿から CMV が分離された場合, 胎児感染が起こったものと判断する。(B)
7. 胎内感染児については聴覚機能の長期フォローアップを専門医に依頼する。(B)

▷ 解説

1. 疫学

ヒトサイトメガロウイルス (以下 CMV) 感染症は, TORCH 症候群 (Toxoplasmosis, 梅毒 (Others), Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex virus) のひとつである. 先天性 CMV 感染症あるいは巨細胞封入体症とも呼ばれる. 症状は重篤なものから軽症まであり, 低出生体重, 小頭症, 脳室周囲石灰化, 黄疸, 出血斑, 肝臓・脾臓腫大, 聴力障害, 視力障害 (脈絡膜炎), 知能障害など多彩である. また, 出生時には無症状で, 後に難聴や神経学的後遺症を発症する場合もあるので, 診断と早期発見が望まれる. したがって, 先天感染児においては聴覚機能のフォローアップが必要である. 風疹やトキソプラズマと異なっている点は, 妊娠中初感染だけでなく妊娠成立以前の感染でも胎児感染を起こし得ることである. しかし, 再感染 (妊娠成立時点ですでに CMV IgG を保有している) では児の障害は軽度であり¹⁾²⁾, 初感染による胎内感染の場合, 新生児の 18% に何らかの症候があるのに比し, 再感染では新生児に症状が発見されることは極めてまれ (0% に近い) である¹⁾. 4.7 歳時点で, 初感染からの児の場合にはなにがしかの後遺症 (難聴, 脈絡膜炎, 脳性麻痺, IQ 低下等) を 25% の児が有するのに比し, 再感染からの児では 8% であったとする報告¹⁾がある. 米国 (本邦より CMV IgG 保有率が低く欧米では 40~60% と報告されている) では妊娠初期 CMV IgG 陰性妊婦の 3.0% が, また妊娠初期 CMV IgG 陽性妊婦の 1.0% が先天性 CMV 感染児を出産していると報告されている²⁾. 本邦 1,000 名の妊婦の検討 (22~26 週に母体 CMV IgG と IgM 測定, 母体 IgM 陽性だった場合には臍帯血 IgG, IgM, な

らびに新生児尿中 CMV-DNA 検査³⁾では、母体の CMV IgG 陽性率は 79% (24 歳以下では 73%, 35 歳以上では 91%, 年齢上昇につれ抗体保有率上昇) で、妊娠中期の母体 CMV IgM 陽性率は 0.7% (7 名) であった。これら 7 名の母親から 3 名の先天感染児 (0.3%) が出生したがいずれも無症候性であった。また、7 名の母親にも妊娠中に感染を示唆する症状はなかったと報告されている。これらより本邦では 0.5~1.0% 程度の頻度で先天性 CMV 感染児が出生していることが推定される。本邦では、従来 90% 以上といわれていた抗体保有率が、妊娠可能年齢女性で 70% 台に減少していることが報告されており³⁴⁾、妊娠中初感染の危険が高まっている。特に若い女性では抗体保有率が低い³⁾ので先天性 CMV 感染児出産の危険が高い。しかし、感染妊婦検出と児予後改善のための母体 CMV 抗体スクリーニング検査の有用性については、児障害程度の予測が困難、有効な胎児治療法が確立されていない、ワクチンがない、感染児の 90% は出生時、無症状であり明確な治療適応がない等により疑問視されており、現時点ではスクリーニングの必要はないと考えられている。

2. 感染の診断

思春期以降に初感染した場合、発熱、肝機能異常、頸部リンパ節腫脹、肝臓・脾臓腫大などの症状がでることが多いとされるが、無症状で経過する場合がある³⁾。したがって、妊娠中に seroconversion (CMV IgG 陰性から陽性への転換) した場合に妊娠中初感染したものと判断する。IgM 陽性の場合、初感染、再発、あるいは persistent IgM (長期間、IgM 陽性が持続する現象) の 3 つがあり得る。この記載順で母子感染を起こしやすいと考えられるので、感染時期を特定することが望まれる。avidity を測定することにより感染時期を絞り込むことが可能であるが、avidity 測定はまだ臨床的に広く利用可能となっているわけではない。CMV 感染スクリーニング検査は標準的検査ではない (CQ003, 妊娠初期血液検査参照) ので、妊娠中に胎児の異常所見 (IUGR, 脳室拡大, 小頭症, 脳室周囲の高輝度エコー, 腹水, 肝脾腫等) を認めた場合に CMV 母子感染を疑い⁵⁾、これら異常を示す疾患群の鑑別診断のひとつとして CMV を考慮することになる。妊娠中母子感染の診断は羊水中に CMV を検出することにより行われる⁵⁾⁶⁾。ただし、PCR 法による羊水からの CMV DNA 検出は母体からの混入のためか偽陽性例が多く specificity 63%, positive predictive value 29% であったと丸山⁵⁾は報告しているので、PCR 法による CMV 検出時の母子感染診断には注意を要する。また、生後に新生児尿から CMV が検出されるかあるいは臍帯血 CMV IgM が陽性ならば、母子感染だと診断できる。ただし、先天感染児でもしばしば臍帯血 CMV IgM 陰性を示す³⁾ので、臍帯血 CMV IgM 陰性は母子感染を否定することにはならない。

先天性 CMV 感染児は脳性麻痺等の後遺障害を有しやすいが、Kaneko ら⁷⁾は CMV 感染児は分娩中に異常心拍パターンを示しやすいことを示し、分娩中に異常心拍パターンを示した新生児に中枢神経障害が疑われる場合にはその原因鑑別診断として CMV 胎内感染を加え、分娩中の低酸素脳障害との鑑別には生後早期の CMV 検出が重要であろうとしている。保存臍帯中から CMV を検出することが可能な場合がある。新生児の状態に異変を認めた場合、その原因検索の一環として臍帯の一部保存や新生児尿中 CMV 検出検査も考慮される。

3. 胎児治療の可能性

胎児治療の可能性についてはいくつかの報告がある⁵⁾⁶⁾⁹⁾。Negishi ら⁸⁾は CMV 感染胎児腹腔内への γ グロブリン (高力価の抗 CMV 抗体を含有するもの) の注入が胎児治療として有効である可能性を指摘している。また、Nigro ら⁶⁾は初感染母体に高力価 γ グロブリンを投与し、その治療効果を示唆している。しかし、これら治療法の効果については検討段階であり、確立された治療法とはいえない。妊娠中に母子感染と診断された場合でも、症状や後障害を軽減化するための胎児治療法で、その有益性がエビデンスとして確立されたものはない。

4. 初感染の予防

CMV IgG 抗体陰性妊婦が感染予防の対象となる。感染経路には、産道感染・母乳感染、尿・唾液から、性行為による感染等がある。妊婦初感染は水平感染により起こる。感染を受けた乳幼児はほとんどが不顕性感染で症状が認められないが、数年にわたって尿や唾液中にウイルスを排泄する。このため、乳幼児からの水平感染が起こりやすい。児は保育所や幼稚園のように子供同士で密接な接触をする場で感染を受けることが多い。手洗いの励行や乳幼児との接触を避けることは感染予防になる可能性がある。しかし、性行為の制限が有効であるか否かは明らかになっていないので、「性行為制限等の指導」は慎重に判断する。

文 献

- 1) Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al.: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326: 663—667 (II)
 - 2) Fowler KB, Stagno S, Pass RF: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1011 (II)
 - 3) Yamashita M, Kobayashi T, Yonezawa M, et al.: A prospective study on congenital cytomegalovirus infection. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1996; 6: 67—74 (II)
 - 4) 干場 勉：妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下。 *日本臨床* 1998 ; 56 : 193—196 (III)
 - 5) 丸山有子：サイトメガロウイルス胎内感染症の出生前管理。 *日産婦誌* 2007 ; 59 : 1089—1100 (III)
 - 6) Nigro G, Adler SP, LaTorre R, et al.: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350—1362 (II)
 - 7) Kaneko M, Sameshima H, Ikeda T, et al.: Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1257—1262 (II)
 - 8) Negishi H, Yamada H, Hirayama E, et al.: Intraperitoneal administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalo-infected fetus. *J Perinatol* 1998; 18: 466—469 (III)
 - 9) Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K, et al.: Intrauterine therapy for a cytomegalovirus-infected symptomatic fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 2004; 111: 756—757 (III)
-

CQ610 HIV 感染の診断と感染妊婦取り扱いは？

Answer

1. 妊婦には HIV スクリーニング検査を勧める。(B)
2. スクリーニング検査陽性の場合、以下を行う。(A)
 - ・「偽陽性が多いので、本検査陽性であっても 95% の妊婦は感染していない」と説明する
 - ・ウェスタンブロット法や RT-PCR 法により感染確認検査を行う
3. HIV 感染の疑いがある場合は、各地域の HIV/AIDS 拠点病院に相談する。(C)
4. HIV 感染妊婦には母子感染予防を目的に、①妊娠中の抗 HIV 薬投与②選択的帝王切開術③人工栄養④新生児に抗 HIV 薬予防投与のすべてを行う。(B)

▷解説

有効性の高いさまざまな抗 HIV 薬の開発と多剤併用療法 (Highly Active Antiretroviral Therapy : HAART) の導入により、現在では長期間にわたり HIV 感染者の AIDS (後天性免疫不全症候群) 発症を抑制できるようになった³⁾。さらに HIV 母子感染も、妊娠中から予防対策を講じることで回避可能となった²⁾⁵⁾⁷⁾⁸⁾。したがって、HIV 感染の早期発見・早期治療と母子感染予防の観点から、妊娠中の HIV スクリーニング検査が勧められる^{1)4)~6)}。

1. 診断の実際と留意点

最初にスクリーニング検査を行い、陽性の場合にはウェスタンブロット法 (HIV 抗体価精密測定) や PCR 法 (HIV 核酸増幅定量精密検査) による確認検査を行う⁴⁾¹⁰⁾。

HIV 感染妊婦が極めて少ない本邦では、妊婦スクリーニング検査陽性集団中、確認検査陽性例 (すなわち感染例) の占める割合 (陽性的中率) が 3.8~7.7% と極めて低率なため⁷⁾⁸⁾、妊婦の HIV 感染の診断には確認検査が殊更必須である¹⁰⁾ (現在汎用されているスクリーニング検査キットでは、0.2~0.3% 程度の偽陽性が生じる⁷⁾⁸⁾が、本邦の妊婦集団における HIV 感染発生率は約 0.01% と、検査キット偽陽性発生率より著しく低率なためこのように陽性的中率が低率となっている)。

確認検査前の説明に際しては、陽性を告知された妊婦の心理的重圧に配慮し、スクリーニング検査陽性例の約 95% が偽陽性 (すなわち陰性) であることを伝えた後、確認検査に進むようにする⁷⁾⁸⁾¹¹⁾。

確認検査陽性例の取り扱いに関しては、各地域の産婦人科標榜 HIV/AIDS 診療体制拠点病院などとも相談されたい¹¹⁾。妊婦を HIV/AIDS 拠点病院に紹介する際には、正しい病名と、既に致死性の疾患ではなく慢性の経過を取る感染症であることを事前に妊婦に伝え、感染者の心理的重圧に配慮しながらも確実に紹介先を受診するよう指導する¹¹⁾。

2. 感染妊婦取り扱いの実際と留意点

妊娠中から母体に AZT を中心とした抗 HIV 薬を投与することで母子感染率は減少する⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾。分娩方法に関しては、本邦ならびに欧米の多くの大規模調査結果が、選択的帝王切開術により母子感染が減少する⁷⁾⁸⁾¹²⁾¹³⁾と報告しており、現時点では選択的帝王切開術が勧められる。ウイルス量が少ない例では経膈分娩と帝王切開術で母子感染率に差はないという報告も散見されるが、結論は得られていない。帝王切開術に伴う合併症発生率が低いなどの本邦独自の医療事情を踏まえ、分娩方法は帝王切開術が勧められている¹¹⁾。哺乳に関しては人工乳により母子感染率が減少するため⁷⁾⁸⁾¹⁵⁾、出生直後より人工栄養哺育が勧

められる。また上記 3 項目に新生児期の抗 HIV 薬投与を加えた 4 項目を完遂することが母子感染予防に有効と考えられており、副作用等の問題がなければ出生後 6 週間 AZT シロップを投与する⁷⁾⁸⁾¹¹⁾¹⁴⁾。

昨今の HIV 治療は多数の抗 HIV 薬の種々の組み合わせによる多剤併用療法が主流であり、その組み合わせは複雑多岐にわたる⁹⁾。重篤な副作用に関する厳重な注意も喚起されており²⁾³⁾、妊娠中の抗 HIV 薬投与に際しても感染症専門医の意見を参考に¹¹⁾。

感染妊婦が極めて少ない現状では、HIV/AIDS 診療拠点病院など HIV 感染者の診療経験を有する施設での妊娠・分娩管理が望ましい。

文 献

- 1) CDC The Department of Health and Human Services: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 4, 2006 (Guideline)
 - 2) WHO Technical Consultation on behalf of the UNFPA/UNICEF/WHO/UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV: New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications. Conclusions and recommendations. 2000; October 11—13 (Recommendation)
 - 3) 平成 16 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班：平成 16 年度研究報告書，2005 (II)
 - 4) 平成 17 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班：平成 17 年度研究報告書，2006 (II)
 - 5) CDC Public Health Service Task Force: Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 2005; November 17 (Recommendation)
 - 6) ACOG committee opinion: number 304, Prenatal and perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing: Expanded recommendations. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1119—1124 (Committee opinion)
 - 7) CDC The Department of Health and Human Services: Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. And Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR* 2001; 50: RR-19 (Guideline)
 - 8) 日本産科婦人科学会周産期委員会：妊婦健診時の HIV 抗体検査推奨に関するお知らせ。 *日産婦誌* 2002; 54: 136—140
 - 9) 日本エイズ学会：HIV-1/2 感染症の診断法 2003 版（日本エイズ学会推奨法）。 *日本エイズ学会誌* 2003; 5: 136—140 (Guideline)
 - 10) 平成 17 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班：HIV 母子感染予防対策マニュアル 第 4 版，2006 (Manual)
 - 11) Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al.: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1996; 335: 1621—1629 (I)
 - 12) Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet* 1999; 353: 1714 (I)
 - 13) The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med*; 340: 977—987 (Meta-analysis)
 - 14) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al.: Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167—1174 (I)
 - 15) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2006。 *日性感染症会誌* 2006; 17: 70—77 (Guideline)
-

CQ611 妊娠中の水痘感染の取り扱いは？

Answer

1. 水痘に関して問われたら以下のように答える。
 - ・水痘感染既往なく，ワクチン接種歴のない妊婦は，水痘患者との接触を避ける。(A)
 - ・20 週未満感染では約 2% に先天奇形が起こるとする報告がある。(B)
 - ・妊娠前 3 カ月以内に，あるいは誤って妊娠中にワクチン接種をうけた場合，現在までの報告では先天性水痘症候群あるいはワクチン接種に起因する奇形の報告はない。(B)
2. 妊婦に対して水痘ワクチン接種は行わない。(A)
3. 過去 2 週以内に水痘患者と濃厚接触（顔を 5 分以上合わせる，同室内に 60 分以上等）があり，かつ「抗体がない可能性が高い妊婦」においては予防的ガンマグロブリン静注（2.5g～5.0g）を行う。ただし，保険適用はない。(C)
4. 感染妊婦には母体重症化予防を目的としてアシクロビルを投与する（有益性投与）。(C)
5. 母親が分娩前 5 日～産褥 2 日の間に発症した例では以下の治療を行う。
 - ・母体にアシクロビル投与（B）
 - ・新生児へのガンマグロブリン静注（B）
 - ・児が発症した場合は児へのアシクロビル投与（B）
6. 入院中母親が発症した場合，他の妊婦への感染に配慮し個室管理等を行う。(C)

▷解説

約 95% の妊婦は小児期に水痘罹患し抗体を有しており問題ない。しかし，未罹患妊婦が水痘罹患すると非妊娠時より重症化しやすく，妊娠末期では肺炎の合併が増し，死亡率は 2～35% と報告されている¹⁾²⁾。また，水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）は，経胎盤的に胎児に移行し，その時期により種々の影響がでる。水痘感染期間は発疹出現 2 日前から発疹出現後 5 日までで，特に発疹出現 1～2 日前から発疹出現当日までが感染力が強い。感染経路は空気感染と水疱内容物の接触感染である。感染リスクは，顔を合わせた濃厚な接触では 5 分，同室にいた場合は 60 分以上で高まる¹⁾。潜伏期間は水平感染では接触後通常 14～16 日，垂直感染では妊婦の症状出現後 9～15 日である。妊婦に帯状疱疹がでることもあるが，帯状疱疹を発症した妊婦からは一般的に VZV は垂直感染しないとされている。

症状としては発熱，発疹（紅斑，丘疹，水疱，膿疱，痂皮が混在）が特徴的であり，臨床像から診断可能である。ウイルス学的には，血清 VZV-IgM 抗体の検出，血清抗体価の上昇，VZV 抗原の検出，水疱からのウイルス分離などにより確定できる。

感染リスクの高い接触があった場合は varicella zoster immune globulin（VZIG）投与が有効である²⁾が，本邦では販売されていない。このため妊婦に 2.5～5g の静注用ガンマグロブリン（IVIg）の投与が考慮される³⁾。いずれのメーカーの IVIg を用いても 100mg/kg を用いると理論上感染予防は可能

(表 1) 先天性水痘症候群の主な症状 (文献⁵⁾より引用)

1) 感覚神経の障害 皮膚症状：皮膚の瘢痕，色素脱出	4) 中枢神経系障害 小頭症 水頭症 脳内石灰化
2) 視覚原器の障害 小眼球症 網脈絡膜炎 視神経萎縮	5) その他 低出生体重児 体重増加不良
3) 頸髄と腰仙髄の障害 四肢の低形成 指趾の無形性 運動・知覚障害 深部腱反射の喪失 瞳孔不同，ホルネル症候群 肛門括約筋・膀胱括約筋の機能障害	

と考えられている³⁾。ただし，保険適用はない。アシクロビル (ACV) (米国 FDA 分類 B) は水痘に有効であるが，母体投与の胎児に対する安全性は完全には証明されてはいない。米国の追跡調査⁴⁾では妊婦への ACV 投与により 1st trimester で 3.3% (19/581) の胎児障害がみられている。全妊娠期間では胎児障害は 2.6% (27/1,044) の頻度でみられているが，その 67% (18/27) は 1st trimester での投与である。このため効果が副作用を超えると考えられる場合に使用する (有益性投与) のが望ましいが，妊婦水痘の重篤性を考慮して ACV 点滴静注 (10mg/kg を 1 日 3 回) を勧める報告²⁾³⁾⁵⁾もある。また，妊娠末期の感染では母体の重症化，分娩前 5 日～分娩後 2 日の罹患では児水痘の重症化のリスクが高いため ACV 投与を考慮する。しかし，水痘ワクチンは生ワクチンのため妊婦への接種は禁忌である²⁾³⁾。

母体水痘罹患の児への影響は，妊娠 20 週以前の罹患では 2% に四肢低形成，四肢皮膚瘢痕，眼球異常などが出現する (表 1)。妊娠 20 週～分娩 21 日前までに妊婦が水痘に感染すると，出生した児の 9% は水痘に感染することなく乳幼児期に帯状疱疹を発症する。分娩前 21 日～分娩前 6 日の罹患では生後 0～4 日に児に水痘が発症しても母体からの移行抗体のために軽症で済む。分娩前 5 日～分娩後 2 日の罹患では 30～40% の児に生後 5～10 日に水痘を発症し重症化することがあり，死亡率は 30% である⁶⁾。このため，この期間に罹患した母親から出生した児に対しては，出生直後の IVIG (200mg/kg 以上) 投与と，水痘発症した場合は ACV 投与が勧められる⁶⁾。また妊娠末期に妊婦が水痘を発症した場合，新生児重症化防止目的のために保険適用はないが子宮収縮抑制剤を投与し妊娠期間延長を図る場合もある。

ワクチン接種後は CDC ガイドライン (1996)⁶⁾では 1 カ月，発売元の Merk 社は 3 カ月間妊娠を避けることが望ましいとされているが，この期間あるいは妊娠判明前にワクチン接種を受けていることがある。Shiels らの研究⁷⁾では，妊娠中あるいは妊娠前 3 カ月以内にワクチン接種を受けた場合，現在までの報告では先天性水痘症候群 (表 1) あるいはワクチン接種に起因する奇形の発生はない。彼らの報告では，1st & 2nd trimester に 58 名の患者がワクチン接種を受けているが，56 名生産し 2 名が流産に至っている。2 名に奇形があり多指症とファロー四徴症であったが先天性水痘症候群とは考えられなかったと報告している。

文 献

- 1) Nathwani D, Maclean A, Conway S, et al.: Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox on behalf of the British Society for the Study of Infection. *J Infect.* 36 Suppl 1998; 1: 59—71 (Review)
- 2) McCarter-Spaulding DE: Varicella infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2001; 30: 667—673 (Review)
- 3) 庵原俊昭：水痘・带状疱疹ウイルス. 産婦実際, 特集 周産期感染症ハンドブック 2006 ; 55 : 413—421 (III)
- 4) Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al.: Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 159—163 (I)
- 5) 中野貴司：水痘の母児感染と対策. 産婦人科治療. 増刊：女性診療のための感染症のすべて 2005 ; 90 : 600—604 (III)
- 6) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly report*, 1996; 45 (RR-11), 1—25 (Guideline)
- 7) Shields KE, Galil K, Seward J, et al.: Varicella Vaccine Exposure During Pregnancy: Data from the First 5 Years of the Pregnancy Registry. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 14—19 (II)

CQ701 双胎の膜性診断の時期と方法は？

Answer

1. 双胎の絨毛膜性診断は妊娠 10 週ごろまでに行う。(A)
2. 超音波検査により，絨毛膜および，羊膜の数を数えることにより行う。(A)
 - 1) 絨毛膜の数と胎囊の数は等しいため，胎囊が 2 つ確認できれば 2 絨毛膜双胎と診断し，胎囊が 1 つであれば 1 絨毛膜双胎と診断する。
 - 2) 両児を隔てる隔膜が厚いとき（絨毛膜）は 2 絨毛膜双胎と診断する。
 - 3) 1 絨毛膜の場合，両児を隔てる薄い隔膜（羊膜）が確認できれば 1 絨毛膜 2 羊膜双胎と診断する。
 - 4) 1 絨毛膜の場合，両児を隔てる薄い隔膜（羊膜）が確認できなければ 1 絨毛膜 1 羊膜双胎を疑い繰り返し精査する。
3. 妊娠 14 週以降など絨毛膜と羊膜が癒合し直接膜の数を数えることができない場合は，隔膜の子宮壁からの起始部の形状，胎盤の数，性別などを参考に膜性を診断する。(B)
4. 膜性診断が困難な場合，原則として 1 絨毛膜性として取り扱う。(C)

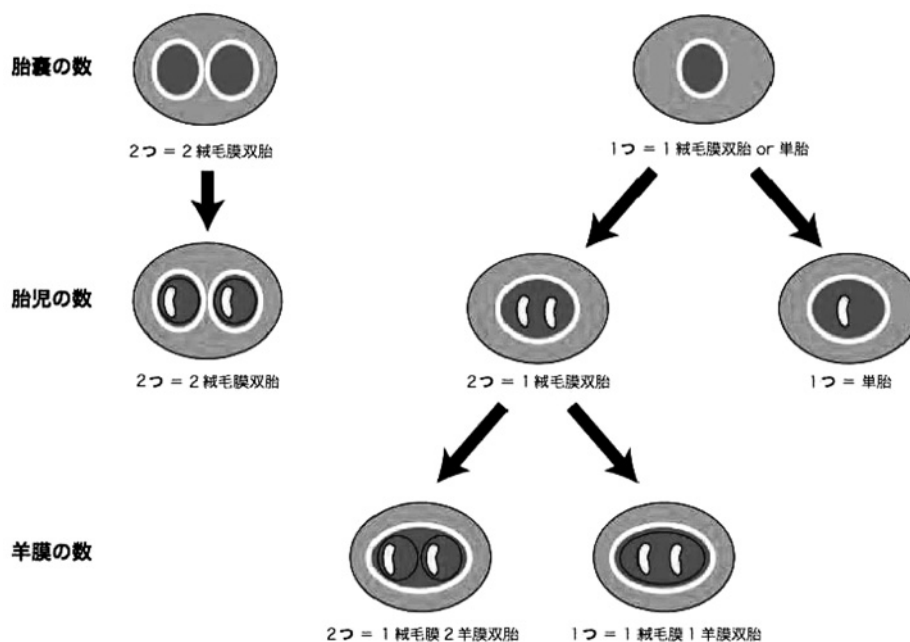
▷解説

一卵性双胎 (monozygotic twin) の 70～75% は 1 絨毛膜 (monochorionic)，残りの 25～30% は 2 絨毛膜 (dichorionic) 双胎であり，二卵性双胎 (dizygotic twin) はほぼ 100% が 2 絨毛膜双胎である。双胎妊娠管理においては 1 絨毛膜と 2 絨毛膜を妊娠早期に鑑別しておくことは極めて重要である。特に 1 絨毛膜双胎においては双胎間輸血症候群 (10～15%)，discordant twins (5～10%)，一児死亡 (3～5%) など 2 絨毛膜双胎に比較して予後不良の疾患頻度が高く，一児死亡に至った後の管理および予後にも膜性により大きな違いがある¹⁾²⁾。周産期死亡率は 2 絨毛膜双胎の 1.7～1.8% に比較して 1 絨毛膜 2 羊膜双胎では 4.4～7.5% と 3～4 倍の頻度であり，神経学的後遺症も 2 絨毛膜双胎の 1.7～2.4% に対して 1 絨毛膜 2 羊膜双胎では 5.5～16.4% と 3～9 倍のリスクとなる。特に 34 週未満においては 1 絨毛膜 2 羊膜双胎における脳性麻痺 8%，神経学的後遺症 15% は，2 絨毛膜双胎の 1%，3% に比較すると極めて高値である³⁾。

また，1 絨毛膜双胎の場合，両児を隔てる隔膜が存在するか否か (2 羊膜または 1 羊膜) の診断も重要である。特に，1 羊膜双胎では臍帯相互巻絡が起こりやすく胎児突然死の原因となる。詳細は本ガイドラインの別項 (CQ704) を参照されたい。

双胎の診断および膜性診断は妊娠初期 (第 1 三半期：1st trimester) に行う。絨毛膜と胎囊の数は等しいため，胎囊が確認できる時期 (5 週以降) であれば胎囊が 2 つ確認できることにより 2 絨毛膜と診断が可能である。また，胎芽が確認できる時期以降 (7 週以降) であれば，1 つの胎囊に 2 つの胎芽が確認できれば 1 絨毛膜双胎と診断してよい (図 1)。

正確な膜性診断は，絨毛膜と羊膜の数を直接数えることで可能となる。妊娠 8 週以前では羊膜が薄いため超音波診断ではみえづらいことがしばしばあり，妊娠 14 週以降では羊膜と絨毛膜が癒合し分離していないため膜性診断が困難 (不正確) となる。そのため妊娠 10 週前後で超音波診断において絨毛膜



(図1) 双胎膜性診断のステップ

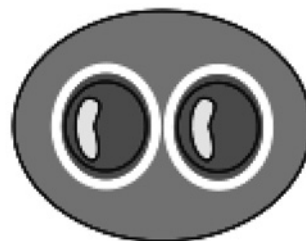
および羊膜の数を直接数えることで正確な膜性診断が可能である。経腹超音波でも膜性診断は可能であるが、経腔超音波を用いることでより詳細に胎児（胎芽）および絨毛膜・羊膜を描出できる。

絨毛膜は超音波検査では胎嚢の外周に白く厚い線状の構造として描出される。胎児（胎芽）と胎児（胎芽）の間に絨毛膜が存在すれば2絨毛膜双胎である（図2a）。また、初期に胎嚢が2つ確認できれば2絨毛膜と診断して良い（絨毛膜の数＝胎嚢の数）。羊膜は絨毛膜に比較して薄い膜様の構造であり、絨毛膜の内側に細い線様のエコー像として描出される。適切な週数（10週前後）で診断することが大切である。胎児（胎芽）と胎児（胎芽）の間に厚く白い絨毛膜が存在せず、薄い羊膜のみが存在すれば1絨毛膜2羊膜双胎である（図2b）。胎児（胎芽）間に隔膜が存在せず、両児を取り囲むように羊膜と絨毛膜が確認できれば1絨毛膜1羊膜双胎と診断できる（図2c）。羊膜の走行が確認しづらい場合でも、卵黄嚢が1つしか確認できなければ1羊膜双胎の可能性が高く、臍帯相互巻絡が確認できれば間違いなく1羊膜双胎である。

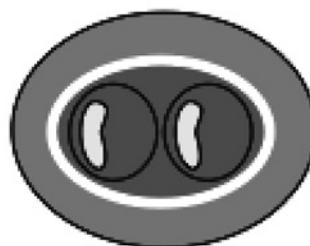
従来、卵黄嚢の数と羊膜の数は一般的には一致している⁴⁾と考えられていたが、1絨毛膜双胎の15%程度に卵黄嚢の数と羊膜の数が一致しない症例があるとの報告⁵⁾もあり、卵黄嚢の数は膜性診断の補助として利用するととどめ正確な膜性診断は膜の数を数えることが原則と考えるべきであろう。

妊娠14週以降で絨毛膜と羊膜が癒合し分離していない場合の膜性診断は、膜の起始部の形態（λサイン、ツインピークサイン、Tサイン）、膜の厚さ、胎盤の数、児の性別などを考慮し推定することが可能である^{6)~9)}（表1）。隔膜の起始部を確認し、厚く白い絨毛膜がなだらかに隔膜へ移行していれば（λサイン、ツインピークサイン）2絨毛膜を疑い、薄い隔膜が絨毛膜から角をもって移行していれば（Tサイン）1絨毛膜2羊膜を疑うサインである。また、性別が異性であったり胎盤が明らかに2つ（分離）存在すれば、2絨毛膜双胎と診断してよい。しかし、これらのサインが確認できず膜性診断ができない場合は、临床上は1絨毛膜双胎として取り扱う。

三胎以上の多胎妊娠においては双胎の膜性診断の組み合わせで慎重に判断する。例えば三胎妊娠においては、3絨毛膜3羊膜、2絨毛膜3羊膜、1絨毛膜3羊膜、2絨毛膜2羊膜、1絨毛膜2羊膜、1絨毛膜1羊膜の膜性診断が存在する。



a. 2 絨毛膜 2 羊膜 (DD: dichorionic diamniotic) 双胎



b. 1 絨毛膜 2 羊膜 (MD: monochorionic diamniotic) 双胎



c. 1 絨毛膜 1 羊膜 (MM: monochorionic monoamniotic) 双胎

(図 2) 超音波による妊娠初期の膜性診断

(表 1) 2nd trimester 以降での膜性診断

	2 絨毛膜 2 羊膜	1 絨毛膜 2 羊膜
性別	異性 or 同性	同性
胎盤	分離 (2 つ) or 癒合 (1 つ)	癒合 (1 つ)
隔膜の起支部	λ-sign, twin-peak sign	T-shape
隔膜の厚さ	厚い	薄い

文 献

- 1) Minakami H, Honma Y, Matsubara S, et al.: Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999; 44: 595—600 (II)
- 2) 村越 毅, 上田敏子, 松本美奈子, 他: 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005; 41: 750—755 (II)
- 3) Adegbite AL, Castille S, Ward S, et al.: Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 156—163 (II)
- 4) Bromley B, Benacerraf B: Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 415—419 (III)
- 5) Shen O, Samueloff A, Beller U, et al.: Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 53—55 (III)
- 6) Monteagudo A, Timor-Tritsch IE: Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000; 45: 476—480 (II)
- 7) Scardo JA, Ellings JM, Newman RB: Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1376—1380 (II)
- 8) Kurtz AB, Wapner RJ, Mata J, et al.: Twin pregnancies: accuracy of first-trimester abdominal US in predicting chorionicity and amnionicity. *Radiology* 1992; 185: 759—762 (III)
- 9) Mahony BS, Filly RA, Callen PW: Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. *Radiology* 1985; 155: 205—209 (III)

CQ702 1 絨毛膜双胎の取り扱いは？

Answer

1. 高次施設に紹介するか、または連携しながら診療する。(B)
2. TTTS や無心体双胎の可能性を念頭に管理し、妊婦や家族にもそのリスクについて説明する。(B)
3. 妊娠 14 週頃までに、2 羊膜 (MD) か 1 羊膜 (MM) かの鑑別をする。(B)
4. 2 羊膜 (MD) では羊水量不均衡と胎児発育に注意し、少なくとも 2 週間ごとの超音波検査を行う。(B)
5. 1 羊膜 (MM) では臍帯相互巻絡による胎児突然死危険について妊婦や家族にも説明する。(C)

▷解説

1 絨毛膜双胎では双胎間輸血症候群 (TTTS : twin-twin transfusion syndrome) や一児発育遅延、一児死亡、無心体双胎など胎盤上での両児間血管吻合に起因する特徴的な疾患群が存在し、これらを合計すると 1 絨毛膜 2 羊膜 (MD : monochorionic diamniotic) 双胎の 20~25% 程度がハイリスク群となる (TTTS : 10~15%, TTTS を伴わない一児発育遅延 : 8%, TTTS を伴わない一児死亡 : 3%)。そのため、MD 双胎では周産期死亡率が 4.4~7.5%、神経学的後遺症が 5.5~16.4% と 2 絨毛膜 2 羊膜 (DD) 双胎のそれら、1.7~1.8%、1.7~2.4% と比較して有意にハイリスクである¹⁾²⁾。このように 1 絨毛膜双胎は予後不良であり、これら合併症のため早期児娩出を余儀なくされる場合もある。エコーによる注意深い観察や病態の把握、それに伴う適切な対応等が予後改善に寄与する可能性もあるので、1 絨毛膜と診断した場合は早期に低出生体重児収容可能な施設等に紹介、あるいはそれら施設と緊密な連携を取りながらの管理が勧められる。

発育差のある双胎を discordant twin と表現し、不均衡の程度は、 $[\text{discordance} = (\text{larger baby} - \text{smaller baby}) / (\text{larger baby})]$ で表される。一般的に discordant twin は全双胎の 10~12% 程度に発生し、MD 双胎では TTTS に起因するものとしめないものがある。推定体重に 25% 以上の discordance がある場合に周産期予後が不良である^{3)~6)}。また、smaller twin 臍帯動脈の拡張期途絶逆流 (特に間欠的拡張期途絶逆流) は smaller twin のみならず larger twin の予後不良因子と報告されている⁷⁾⁸⁾。

ひとつの羊水腔内に二児が共存している場合、1 絨毛膜 1 羊膜 (MM : monochorionic monoamniotic) 双胎と診断される。二児を隔てる隔膜が存在しないため、MM 双胎では両児の臍帯が互いに絡み合う現象 (臍帯相互巻絡) による胎児突然死が起こりやすい。そのため MM 双胎は特にハイリスクである。1 羊膜か 2 羊膜かの診断は超音波検査によってなされるが、妊娠 8 週以前では羊膜が非常に薄いため MD 双胎においても MM 双胎と間違われることがあり 10 週前後以降の診断が確実である。しかし、TTTS となった場合は、隔膜が供血児に張り付いてみえにくくなるため、隔膜の有無による MM 双胎と MD 双胎の鑑別は困難となる。また、TTTS は早いものでは 16 週頃には発症するため、1 絨毛膜双胎においては 14~15 週頃までに羊膜による隔膜の有無により MM 双胎と MD 双胎の鑑別を行うことが望ましい。

従来、MM 双胎の周産期死亡率は 40~60% とされてきたが、近年の報告では 20% 前後程度と改善

してきている^{9)~11)}。その理由としては、経膈超音波などの普及により妊娠初期に正確な膜性診断や臍帯相互巻絡の診断ができるようになり MM 双胎をより慎重に管理するようになったことや新生児管理スキル向上が考えられている。MM 双胎において、予防的入院管理と頻回の胎児モニターが予後改善に寄与したとの報告がある^{9)~11)}。予防的管理入院時期に関する統一した見解はないが、新生児管理可能週数(22~26 週頃)からの入院がひとつの目安となろう。娩出時期についても統一の見解はないが個々の症例を慎重に観察し、intact survival が期待できる週数(30~34 週頃)に娩出されることが多い。胎児 well-being 評価に加えて、臍帯相互巻絡の程度、臍帯血流なども娩出時期決定の参考となろう。

TTTS および MD 双胎一児死亡は周産期予後が不良であり慎重な管理が要求されるが、詳細は本ガイドラインの別項(CQ703 と CQ704)を参照されたい。

文 献

- 1) Minakami H, Honma Y, Matsubara S, et al.: Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999; 44: 595—600 (II)
 - 2) 村越 毅, 上田敏子, 松本美奈子, 他: 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005; 41: 750—755 (II)
 - 3) Blickstein I, Keith LG: Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 170—174 (II)
 - 4) Adegbite AL, Castille S, Ward S, et al.: Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 156—163 (II)
 - 5) Cohen SB, Elizur SE, Goldenberg M, et al.: Outcome of twin pregnancies with extreme weight discordancy. *Am J Perinatol* 2001; 18: 427—432 (II)
 - 6) Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, et al.: Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004; 103: 71—76 (II)
 - 7) Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al.: Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 456—460 (II)
 - 8) Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, et al.: Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 689—696 (II)
 - 9) DeFalco LM, Sciscione AC, Megerian G, et al.: Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol* 2006; 23: 205—211 (III)
 - 10) Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al.: Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 96—101 (II)
 - 11) Roque H, Gillen-Goldstein J, Funai E, et al.: Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 13: 414—421 (II)
-

CQ703 双胎間輸血症候群 (TTTS) や無心体双胎を疑う所見は？

Answer

1. 一児に羊水過多傾向, 他児に羊水過少傾向を認めたら TTTS 発症を疑い精査する.
(B)
2. 双胎一児死亡と診断されていた児に発育が認められるときは無心体双胎を疑い精査する.(B)

▷解説

双胎間輸血症候群(TTTS: twin-twin transfusion syndrome)は1絨毛膜2羊膜(MD: monochorionic diamniotic)双胎の10~15%に発症し, 1絨毛膜1羊膜(MM: monochorionic monoamniotic)双胎での発症は希である. 無心体双胎はMD双胎およびMM双胎のいずれにも発症するが頻度は1絨毛膜双胎の1%程度である. TTTS および無心体双胎は胎盤上での吻合血管の存在が必須であるために2絨毛膜2羊膜(DD: dichorionic diamniotic)双胎での発症はまずない. 早期発症TTTSは放置すれば極めて予後不良なので, 発症有無確認のために1絨毛膜双胎では頻回の外来受診(少なくとも2週間に1回以上)が勧められる. また, 一部の無心体双胎においては健常双胎の心不全(無心体双胎の循環を負担することによる)防止・治療に内科的・外科的治療が奏効する場合があるのでTTTS同様に早期の診断が求められている.

TTTSは妊娠16週未満にも発症し, 一旦発症すると一方の児には多尿による羊水過多(膀胱が大きい)と, もう一方の児には乏尿による羊水過少(膀胱が小さい)が認められる. したがって, 健診時には胎児体重とともに羊水量ならびに膀胱サイズにも注意する. 羊水過多児の最大羊水深度>8cmと羊水過少児の最大羊水深度<2cmが同時に認められた場合TTTSと診断する¹⁾. 羊水過多・過少をきたす疾患(胎児消化管閉鎖, 泌尿器系疾患, 前期破水など)は除外される.

なお, TTTSと診断された場合は, Quinteroのstage分類(表1)^{1)~3)}により重症度の判定が行われている.

また, 妊娠26週未満TTTSにおいて, 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術は羊水除去による治療に勝っていることが児予後の観点から明らかにされた. 羊水除去治療による成績は児生存率60%, 脳神経画像異常所見は25%である⁴⁾. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術は神経学的後遺症を5%前後へと有意に低下させた²⁾⁵⁾. また, 前方視的無作為試験でもStage I~IVにおいて生存率を上昇させ, 神経学的後遺症を減少させた⁶⁾. 本邦においても26週未満TTTSに対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が限られた施設で行われており, 生存率80%, 流産率5%, 神経学的後遺症5%前後と良好な成績である^{7)~10)}. 本邦における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の適応と要約を表2に示した^{7)~10)}. 適応は病態の厳密な評価後に決定され, 病態の評価は超音波・ドプラ検査に習熟した施設で行われ, 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術施行可能な施設への紹介はそれら施設を介して行われている.

一方, 無心体双胎は1絨毛膜双胎において一児の心臓が欠損(もしくは痕跡心臓)しているが, 吻合血管(動脈-動脈吻合)により健常児からの血流で無心体が栄養されている状態である. 死亡と考えられた双胎一児の発育が認められるときに無心体双胎を疑い, 血流ドプラ検査にて無心体臍帯動脈が通常とは逆行性(胎盤から無心体への血流)であることが確認されると診断できる(Twin reversed arterial perfusion sequence).

(表 1) TTTS の Stage 分類 (Quintero)

Stage 症状	I	II	III		IV	V
			classical	atypical		
羊水過多過少	+	+	+	+	+	+
供血児の膀胱がみえない	- (みえる)	+ (みえない)	+ (みえない)	- (みえる)	+ or -	+ or -
血流異常	-	-	+	+	+ or -	+ or -
胎児水腫	-	-	-	-	+	+ or -
胎児死亡	-	-	-	-	-	+

注 1: Stage I は, 「供血児の膀胱がみえること」かつ「血流異常がないこと」.

注 2: 血流異常は, 1) 臍帯動脈拡張期途絶逆流, 2) 静脈管逆流, 3) 臍帯静脈の連続する波動のいずれかを, 供血児および受血児のどちらか一方に認めれば, Stage III と診断してよい.

注 3: 血流異常を認めるが供血児の膀胱がみえるものは, Stage III atypical と亜分類し, 膀胱がみえない Stage III classical と区別する.

注 4: 供血児および受血児のどちらか一方に胎児水腫を認めれば Stage IV と診断する. 血流異常や供血児の膀胱の確認は問わない.

注 5: 供血児および受血児のどちらか一方が胎児死亡となったものは Stage V と診断する. 血流異常, 胎児水腫の有無, 膀胱の確認は問わない.

(表 2) 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) の適応と要約

適応

TTTS である (MD 双胎, 羊水過多 > 8cm, 羊水過少 < 2cm)
妊娠 16 週以上, 26 週未満である
Stage I ~ IV である

要約

未破水である
羊膜穿破・羊膜剥離がない
明らかな切迫流早産兆候がない (頸管長 20mm 以上を原則とする)
重篤な胎児奇形がない
母体が手術に耐えられる (重篤な合併症がない)
母体感染症がない (HIV は禁忌)
研究的治療であることを納得し同意している

(Japan Fetoscopy Group)

なお, 羊水過多症例や健常児の心不全が出現したものは予後不良であり^{11)~13)}, 生存率は 25~50% 程度とされる. 無心体双胎においても, 無心体への血流遮断術(ラジオ波, バイポーラー, レーザーなど)を行うことにより一部症例での予後改善が期待されている. 妊娠 20 週頃までに無心体への血流が自然に消失するものは待機療法での予後が十分期待できるが¹²⁾, 1) 無心体の腹囲が健常児より大きい, 2) 羊水過多, 3) 血流異常, 4) 胎児水腫, 5) MM' 双胎などのリスク因子を認めるものは予後不良であるため, 胎内での血流遮断術が考慮される^{13)~15)}. これら手術適応の評価も超音波・ドプラ検査に習熟した施設で行われることが望ましいとされている.

文 献

- 1) Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al.: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550—555 (III)
- 2) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al.: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333—1340 (II)
- 3) Murakoshi T, Quintero RA, Bornick PW, et al.: In vivo endoscopic assessment of arterioarterial anastomoses: insight into their hemodynamic function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14: 247—255 (III)
- 4) Mari G, Roberts A, Detti L, et al.: Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 708—715 (II)
- 5) Hecher K, Plath H, Bregenzler T, et al.: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717—724 (II)
- 6) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al.: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136—144 (I)
- 7) 村越 毅, 松本美奈子, 上田敏子, 他: 双胎間輸血症候群における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の有用性・合併症に関する臨床的検討. *周産期新生児誌* 2004; 40: 823—829 (III)
- 8) 村越 毅, 上田敏子, 松本美奈子, 他: 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005; 41: 750—755 (II)
- 9) 左合治彦, 林 聡, 千葉敏雄, 他: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の現状と将来. *周産期医学* 2005; 35: 961—965 (III)
- 10) 中田雅彦, 日下恵美子, 村田 晋, 他: 多胎妊娠胎児治療. *周産期新生児誌* 2005; 41: 736—740 (III)
- 11) Moore TR, Gale S, Benirschke K: Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 907—912 (III)
- 12) Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, et al.: The management of acardiac twins: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1310—1313 (III)
- 13) Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, et al.: Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 982—991 (III)
- 14) Tan TY, Sepulveda W: Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409—419 (III)
- 15) Hecher K, Lewi L, Gratacos E, et al.: Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 688—691 (III)

CQ704 双胎一児死亡時の対応は？

Answer

1. 2 絨毛膜双胎の場合，母体 DIC に注意しながら待機的管理を行う。(B)
2. 1 絨毛膜双胎の場合，児の貧血と well-being に注意しながら待機的管理を行う。(C)
3. 1 絨毛膜双胎の場合，最善を尽くしても生存児の神経学的後遺症・周産期死亡のリスクが高いことを，妊婦および家族に説明する。(C)

▷解説

2 絨毛膜双胎の一児が死亡しても，1 絨毛膜双胎と異なり胎児間の輸血が発生しないため，急速遂娩を考慮する必要はないと考えられている¹⁾。Saito らは，2 絨毛膜双胎一児死亡となった妊娠コホート 10 例において，胎児死亡，新生児死亡あるいは神経学的後障害を呈した例は，1 例の奇形による胎内死亡例を除き，全く認めなかったと報告している¹⁾。また，双胎一児死亡 28 例の観察研究においては，DIC の発生は 1 例も認められておらず，母体の DIC 発生が危惧されるものの，その発生頻度は非常に低いと考えられている²⁾。ACOG practice bulletin (2004) においても，2 絨毛膜双胎一児死亡例は，生存児の状態が正常であれば急速遂娩の必要はなく，フィブリノゲンと FDP を分娩まで定期的にモニターし，DIC が認められない限り待機的に管理することを推奨している³⁾。

一絨毛膜双胎胎盤では，ほぼ 100% に両児間血管吻合を認める³⁾。このため，1 絨毛膜双胎一児死亡の瞬間に圧勾配による生存児から死亡児への急速な血液移動が発生し，生存児に低血圧・貧血・血栓形成が起こる可能性が指摘されている⁴⁾⁵⁾。1 絨毛膜双胎一児死亡後の他児予後は約 50% が intact survival, 約 50% が死亡もしくは脳障害を有すると推定されている⁶⁾。一児死亡確認後の生存児急速遂娩が生存児予後改善に寄与するとのエビデンスは存在しない。ACOG Practice bulletin (2004) では，生存児が未熟な場合，胎児心拍モニタリング，胎児血流，あるいは胎児心機能に異常を認めない場合はすぐに娩出する有益性はなく，むしろ待機的妊娠継続が生存児の出生後合併症発生リスクを減少させるかもしれないと考察している³⁾。1995，1996 年の日本産科婦人科学会周産期委員会による全国調査(予後が明らかである 1 絨毛膜双胎一児死亡 68 例が検討対象)では，一児死亡診断後の即娩出群 31 例 vs. 待機的管理群 37 例に児予後に差を認めなかった⁷⁾。したがって現時点では，1 絨毛膜双胎一児死亡の場合，児の貧血・well-being に注意しながらの待機的管理が勧められる⁸⁾。ただし，生存児が既に成熟している場合，早期娩出の有益性に関するエビデンスはないものの早期娩出も考慮される。1 絨毛膜双胎一児死亡においても 2 絨毛膜双胎同様，母体 DIC 発生が危惧されるものの，その発生頻度は非常に低いと考えられている²⁾。

胎児貧血のモニターであるが，胎児 Hb 値の推定には胎児中脳動脈の最大血流速度 (middle cerebral artery peak systolic velocity, MCA-PSV) 測定が有用である⁹⁾¹⁰⁾。Senat らは MCA-PSV を用いて，一児死亡後に発生する生存児の重症貧血を感度 90%，特異度 90% で同定できたと報告している¹⁰⁾。胎児 MCA-PSV は胎児採血とは異なり非侵襲的検査であり，かつ，偽陰性率，偽陽性率が非常に低いことから，胎児貧血のスクリーニング法として優れた検査法と報告されている。この検査法(CQ 302, Rh (D) 陰性妊婦参照)と胎児採血・胎児輸血の組み合わせは生存児予後をさらに改善させる可能性がある。

Answer では述べていないが，インフォームドコンセントの際，重要と思われる次の 2 つの問題：

(1) TTTS において、受血児が胎内死亡した場合と供血児が胎内死亡した場合で、生存児の予後に差があるか？(2) 1 絨毛膜双胎において、妊娠 22 週以前一児死亡例でも生存児脳障害発生はあるか？について以下解説する。

Bajoria ら¹¹⁾の検討では、受血児が先に胎内死亡した 16 症例 vs. 供血児が先に胎内死亡した 10 例の生存児予後比較において、その後の IUFD (9/16 vs. 0/10, $p < 0.001$), 出生児の頭蓋内病変 (6/7 vs. 2/10, $p < 0.001$) いずれも供血児が先に胎内死亡した症例で予後良好であった。Ohkuchi ら⁵⁾は、妊娠 26 週 TTTS において、供血児胎内死亡直前に認められた受血児の強い心不全徴候が供血児死亡後に速やかに改善した症例を観察し、受血児から死亡供血児への血液移動が受血児心負荷改善に寄与した可能性を考察している。

妊娠 22 週以前の 1 絨毛膜双胎一児死亡例における生存児脳障害発生の可能性であるが、妊娠 12 週一児死亡後の生存児多嚢胞性脳軟化症発生の報告がある¹²⁾。このことから、妊娠初期に発生した 1 絨毛膜双胎一児死亡であっても、生存児脳障害の危険性はないとはいえない。しかし、その頻度は相当程度低いと考えるのが妥当である。

文 献

- 1) Saito K, Ohtsu Y, Amano K, et al.: Perinatal outcome and management of single fetal death in twin pregnancy: a case series and review. *J Perinat Med* 1999; 27: 473—477 (II)
 - 2) Petersen IR, Nyholm HC: Multiple pregnancies with single intrauterine demise. Description of twenty-eight pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 202—206 (II)
 - 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee: ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869—883 (III)
 - 4) Fusi L, Gordon H: Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 511—516 (III)
 - 5) Ohkuchi A, Minakami H, Shiraishi H, et al.: Intrauterine death of one twin, with rescue of the other, in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 293—296 (III)
 - 6) 水上尚典：双胎一児死亡の取り扱い。周産期医学 2005；35：978—981 (Systematic review)
 - 7) 泉 章夫, 佐藤郁夫：双胎一児死亡。新女性医学体系 23 異常妊娠。東京：中山書店, 1998；223—224 (II)
 - 8) 水上尚典, 森川 守, 山田 俊：双胎一児死亡後の待機管理の是非。日本周産期・新生児医学会誌 2007；43：1004—1007 (Review)
 - 9) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9—14 (II)
 - 10) Senat MV, Loizeau S, Couderc S, et al.: The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1320—1324 (II)
 - 11) Bajoria R, Wee LY, Anwar S, et al.: Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999; 14: 2124—2130 (II)
 - 12) Weiss JL, Cleary-Goldman J, Tanji K, et al.: Multicystic encephalomalacia after first-trimester intrauterine fetal death in monochorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 563—565 (III)
-

CQ705 双胎の一般的な管理・分娩の方法は？

Answer

1. 妊娠後半期においては早産徴候について十分注意する。(A)
2. 妊娠後半期には、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、血栓症等の発症率が高いので、それらを考慮して検査等を行う。(C)
3. 37 週以降双胎は同時期単胎よりも胎児 well-being に注意する。(B)
4. 分娩様式について定説はないが胎位により以下の方法を参考とする。(C)
 - 1) 両子が頭位：経膈分娩
 - 2) 第一子が頭位・第二子が非頭位：単胎骨盤位分娩法に準じる
 - 3) 第一子が非頭位：予定帝王切開
5. 経膈分娩時には、両児の心拍数モニタリングを行う。(B)
6. 経膈分娩の際には、第一子分娩後の第二子心拍数と胎位を確認する。(B)
7. 分娩後出血と周産期血栓塞栓症発症に注意する。(C)

▷解説

多胎妊娠では単胎妊娠に比して切迫早産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝、子宮内胎児発育遅延等のリスクが高い¹⁾。ことに妊娠 20 週以降はこれら合併症・疾患頻度が高くなるので単胎よりも母児の管理を厳重に行いこれら異常の早期発見に努める。例えば、妊娠 22 週双胎が 1 週以内に分娩となる確率は同時期単胎に比して約 6 倍以上高く、この比は 34 週まで上昇し続け、34 週双胎が 1 週以内に分娩となる確率は同時期単胎に比して約 13 倍高くなる²⁾。早産に十分注意することが予後改善に寄与するか否かについてのエビデンスはない。しかし、双胎では早産に十分注意する必要があることを示している。双胎妊娠の切迫早産管理では、子宮収縮抑制剤・ステロイド・補液の同時投与は肺水腫発生リスクを高めるので注意する¹⁾。双胎子宮内胎児発育遅延の診断は単胎妊娠に準じて行う。

双胎妊娠では単胎妊娠に比して HELLP 症候群の発症率が高い。さらに、双胎妊娠においては単胎妊娠と比較して、血小板数低下、肝機能障害、尿酸値上昇、アンチトロンビン（以前のアンチトロンビン III）活性低下の発生頻度が高く、またこれらの検査異常は HELLP 症候群にしばしば先行する^{3)~6)}。妊娠後半期では、これら検査を適宜行い、肝機能障害が新たに出現するか増悪して、HELLP 症候群の発生リスクが高いと判断される場合は、原則急速遂娩とすることで予後改善に寄与する可能性がある³⁾。

双胎妊娠の周産期死亡率は 37~38 週が最も低く、その後は増加する⁷⁾⁸⁾。また、37 週以降分娩双胎児の周産期死亡率は 40 週以降分娩単胎児に比して 6 倍以上高い⁹⁾。そのため、双胎妊娠 37 週以降は単胎よりも胎児 well-being に注意する必要がある。38 週以降に誘発分娩すべきか否かについてはデータがまだ十分ないが⁹⁾、誘発分娩を行うか否かを決定する際には、当ガイドライン「CQ409, 41 週以降妊婦取り扱い」に記載されている誘発分娩の適応が参考になる。

双胎分娩の分娩様式についてまだ定説はない。2004 年の ACOG practice bulletin でも、この点については明確に述べられていない¹⁾。単胎骨盤位の推奨分娩様式がまだ完全に決着されていないので、双胎の胎位別分娩様式についても決定的推奨案が作成しにくい。また、推定体重が 1,500g 未満あるいは

妊娠 33 週末満の双胎においては、分娩方法を比較した対照臨床試験データはなく¹⁰⁾、このような体重の小さい児に対する胎位別推奨分娩様式を当委員会では現時点ではできなかった。

実際問題としては、両児とも頭位（頭位・頭位）の場合には経膣分娩を行う施設が多い。ただし、頭位・頭位に対して予定的帝王切開をした場合と、経膣トライアルをした場合の児死亡率を比較したデータによれば、経膣トライアル 1,000 件につき 1 例だけ予定帝切に比較して新生児死亡が増加した¹¹⁾¹²⁾。第一児経膣分娩後に胎児機能不全のために第二児を急速遂娩せざるを得ない例があり、これが経膣トライアルの場合に新生児死亡率を少しだけ押し上げた¹¹⁾¹²⁾。

推定体重が 1,500g 以上あるいは在胎週数 32 週以上の双胎妊娠において、双胎第一子が頭位・第二子が非頭位（頭位・非頭位）の場合、予定帝王切開と経膣分娩との間に、周産期死亡率、アプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率、および新生児罹患率に有意差を認めていない¹⁰⁾。しかし、頭位・非頭位の経膣分娩では、第一子娩出後の第二子緊急帝切発生リスクが約 23% と、頭位・頭位の経膣分娩での第一子分娩後の第二子緊急帝切発生リスク（約 7%）に比べて約 3.5 倍高い¹³⁾。当ガイドライン「正期産単胎骨盤位分娩法」において、膝位、足位、低出生体重児、早期産・過期産、児頭骨盤不均衡のいずれかまたはそれを疑わせる場合には選択的帝王切開術が勧められると記載されている。基本的には満期あるいは満期近くの頭位・骨盤位ではこの「単胎骨盤位ガイドライン」に準ずるのが良い。

推定体重が 1,500g 以上あるいは在胎週数 32 週以上の双胎妊娠において、第一子が非頭位の双胎に対する選択的帝王切開術では、同条件の経膣分娩に比較して、周産期死亡や新生児罹患率に有意差を認めないが、児のアプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率が低かった（2.1% vs. 7.1%）¹⁰⁾。現在、単胎骨盤位への経膣分娩様式の是非が論議されている。単胎骨盤位と第一子が骨盤位の双胎（骨盤位・骨盤位/骨盤位・頭位）のどちらが経膣分娩リスクが高いかの比較研究はなく、したがってエビデンスに基づいた推奨案は出せなかった。実際問題としては、第一子が骨盤位の双胎は予定帝王切開を採用する施設が多い。しかし、「単胎骨盤位」に記した基準をクリアし、かつ熟練した産科医が常勤し、複数の蘇生にたけた新生児医の応援が常時得られ、さらに、妊婦が経膣分娩を強く希望する場合には、経膣分娩禁忌、とまではいけない。第一子が骨盤位の双胎での経膣トライアルでは単胎骨盤位経膣トライアル以上の慎重さが求められる。

経膣分娩に際しては双胎用分娩監視装置で、あるいは単胎用分娩監視装置 2 台を同時に用いて、胎児心拍モニタリングを行うのが望ましい。単胎用分娩監視装置で交互に双胎児の胎児心拍モニタリングを行う際は、超音波断層装置で胎児の心臓部位を確認後にモニタリングするなど、同一児を重複してモニターしていないことを度々確認することが重要である¹⁴⁾。

双胎妊娠の経膣分娩に際しては、分娩室に超音波断層装置を設置する（あるいは必要に応じて他の場所から超音波断層装置を持ってくる）ことが推奨される。第二子が当初頭位であっても、第一子分娩後に第二子の胎位が骨盤位になることがあり、骨盤位胎児牽引術が 0.8~3.9% の症例で必要となる¹⁴⁾。また第一子娩出後、1.3% の症例に臍帯脱出が発生する¹³⁾。このため、第一子娩出後、第二子の胎位と心拍数を大至急エコーで確認することが推奨される。徐脈が持続すれば急速遂娩が必要である¹⁵⁾。このように、双胎分娩は分娩直前~分娩時は第二子のリスクが高くなりやすいことから、双胎の経膣分娩時には産科医と新生児科医のベットサイドでの待機が必須という意見もある¹⁵⁾。

ACOG Practice Bulletin(2004)によれば、多胎妊娠では周産期血栓塞栓症発症リスクが高い¹¹⁾¹⁶⁾。また、双胎妊娠分娩時は、子宮の過伸展、微弱陣痛が起こりやすく、胎盤付着面積が大きいなどの理由から、弛緩出血が起こりやすい¹⁷⁾。

文 献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee: ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869—883 (Guideline)
- 2) Minakami H, Kosuge S, Fujiwara H, et al.: Risk of premature birth in multifetal pregnancy. *Twin Res* 2000; 3: 2—6 (II)
- 3) Minakami H, Watanabe T, Izumi A, et al.: Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611 (II)
- 4) Tsunoda T, Ohkuchi A, Izumi A, et al.: Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 840—845 (II)
- 5) Morikawa M, Yamada T, Kataoka S, et al.: Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies. *Semin Thromb Hemos* 2005; 31: 290—296 (II)
- 6) Morikawa M, Yamada T, Turuga N, et al.: Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med* 2006; 34: 392—397 (II)
- 7) Luke B: Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1996; 45: 333—348 (II)
- 8) Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA* 1996; 275: 1432—1434 (II)
- 9) Dodd JM, Crowther CA: Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003582 (I)
- 10) Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, et al.: Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 220—227 (Meta-analysis)
- 11) Wen SW, Fung KF, Oppenheimer L, et al.: Neonatal morbidity in second twin according to gestational age at birth and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 773—777 (II)
- 12) Wen SW, Fung KF, Oppenheimer L, et al.: Neonatal mortality in second twin according to cause of death, gestational age, and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 778—783 (II)
- 13) Wen SW, Fung KF, Oppenheimer L, et al.: Occurrence and predictors of cesarean delivery for the second twin after vaginal delivery of the first twin. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 413—419 (II)
- 14) Barrett JFR, Ritchie WK: Twin delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 43—56 (III)
- 15) 水上尚典: 双胎妊娠と帝王切開. *産科と婦人科* 2007; 74: 132—137 (III)
- 16) Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al.: Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56—60 (II)
- 17) 進 純郎: 多胎妊娠分娩と母体の出血管理. 進 純郎著: 実地臨床に役立つ双胎管理のすべて. 大阪: MC メディカ出版, 2006; 131—132 (III)

CQ901 妊娠中のシートベルト着用について尋ねられたら？

Answer

1. 「斜めベルトは両乳房の間を通し、腰ベルトは恥骨上に置き、いずれのベルトも妊娠子宮を横断しない」という正しい装着により交通事故時の障害を軽減化できると説明する。(B)

▷解説

本邦の交通事故による死傷者数は依然として多く、その中に含まれる妊婦の数も相当数が見込まれる。しかしながら、本邦の人口統計・警察統計ともに妊婦の交通事故死傷者数を明らかにしていないので、実態は不明である。村尾ら¹⁾²⁾は、交通事故に遭遇する妊婦数を試算し、日本では年間約1~7万人の妊婦が交通事故により負傷し、約千人から1万人の胎児が流・早産し、年間40人程度の妊婦が死亡することになると報告している(表1)。一方、平成17年度の交通事故統計を利用し、乗車中の事故に関して以下のような試算(涌井之雄会員からの私信)も可能である。

平成17年妊婦交通事故負傷者(歩行中によらない)推定

$$\begin{aligned} &= \text{平成17年交通事故負傷者総数(16~49歳)} \times (1 - \text{歩行中の事故発生の割合}) \\ &\times \text{男女比率} \times \text{妊娠月数/1年} \times \text{平成17年出生数/平成17年再生産年齢人口(15~44歳)} \\ &= 628,674 \times 0.93 \times 0.5 \times 9/12 \times 1,062,530 / 24,042,000 = 9,690 \end{aligned}$$

平成17年妊婦交通事故死者(歩行中によらない)推定

$$\begin{aligned} &= \text{平成17年交通事故死者総数(16~49歳)} \times (1 - \text{歩行中の事故発生の割合}) \\ &\times \text{男女比率} \times \text{妊娠月数/1年} \times \text{平成17年出生数/平成17年再生産年齢人口(15~44歳)} \\ &= 2,375 \times 0.694 \times 0.316 \times 9/12 \times 1,062,530 / 2,404,2000 = 17 \end{aligned}$$

すなわち、年間約1万人の妊婦が乗車中に交通事故に遭遇し、約20人弱の妊婦が死亡すると推定される。これらの数字は、現在の妊産婦死亡・周産期統計の水準から考えると無視できない大きさである。

Schiffら³⁾の報告では、交通事故による母体死亡の77%がシートベルトを着用していない状況で発生している。Wolfら⁴⁾は妊婦がシートベルトを着用していない場合、交通事故時の胎児死亡相対危険度はシートベルトを着用していた場合の4.1倍になると指摘している。妊婦のシートベルト着用積極的推奨は母児を守ることに寄与すると考えられている⁵⁾。

先進国の多くが妊婦のシートベルト着用を義務づけている(表2)のに比し、本邦でのシートベルト着用義務規定における妊婦の取り扱い文言は一部曖昧で罰則規定がないなど解釈・運用の混乱がみられる。1970年代の腰ベルト一本のみの二点固定式シートベルトの場合には、事故衝撃時の母体強度屈曲により妊娠子宮破裂が懸念されたが、平成6年(1994年)からは後部座席でも三点固定式シートベルトが義務化された。この三点固定式シートベルトの正しい装着(表3)は母児の安全性を高めると考えられている。産婦人科医は、妊婦に対して「斜めベルトは両乳房の間を通し、腰ベルトは恥骨上に置き、いずれのベルトも妊娠子宮を横断しない」という正しいシートベルト着用方を指導することが望ましい。産婦人科医が妊婦のシートベルト着用をより強く推奨することにより、本邦母体死亡総数を減らせる可能性がある。しかし、「不慮の事故を含む外因」による妊婦死亡は本邦妊産婦死亡統計に含まれていないので、本邦の妊娠関連死亡(Pregnancy-related death: ICD-10, WHO, 1990)数は不明である。

(表1) 本邦における妊婦交通事故死傷者数の試算

交通事故負傷者数/生殖可能年齢(16～45歳)
 $222,000/25,300,000 = 1/114$
 年間出生数 $\times 1/114 = 10,500$
 (妊婦交通事故負傷者推定)
 交通事故死者数/生殖可能年齢(16～45歳)
 $915/25,300,000 = 1/27,700$
 年間出生数 $\times 1/27,700 = 43$
 (妊婦交通事故死者推定)

(表2) 妊婦シートベルトの法制度

通常人と同様、一律にベルト装着を義務づけている国
 カナダ、アメリカ、スウェーデン、フィンランド、ベルギー、オーストリア、ギリシャ、スペイン、イスラエル、オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール
 原則として装着義務があるものの、ベルトを免除する旨の医師の診断書を携帯している者のみ例外としている国
 イギリス、ドイツ、イタリア、オランダ、スイス

(表3) 妊婦のシートベルト装着方法

1. 常に肩ベルトと腰ベルトの両方を装着する。
2. 腰ベルトは妊娠子宮の膨らみを足側に避けて、腰骨の最も低い位置、すなわち両側の上前腸骨棘～恥骨結合を結ぶ線に通す。腰ベルトは妊娠子宮の膨らみを、決して横切ってはならない。
3. 肩ベルトは妊娠子宮の膨らみを頭側に避けて、胸骨前すなわち両乳房の間を通して側腹部に通す。肩ベルトは妊娠子宮の膨らみを、決して横切ってはならない。また、頭側にずれて首をこすこともないように留意する。
4. ベルトが緩むことなく、ぴったりと心地よく身体にフィットするよう調節する。必要があれば、ベルトが適切に装着できるよう、座席シート自体の位置や傾きを調整する。
5. 妊娠子宮の膨らみとハンドルの間には若干の空間ができるよう、座席シートの位置を前後に調節する。

文 献

- 1) 村尾 寛, 金城国仁, 他: 妊婦交通外傷 43 例の臨床的検討. 日産婦誌 1999; 51: 293—297 (III)
- 2) 村尾 寛, 仲本 哲, 他: 妊婦交通外傷 80 例の臨床的検討. 日産婦誌 2000; 52: 1635—1639 (III)
- 3) Schiff M, Albers L, Mcfeely P: Motor vehicle crashes and maternal mortality in New Mexico: The significance of seat belt use. West J Med 1997; 167: 19—22 (II)
- 4) Wolf ME, Alexander BH, Rivara FP, et al.: A retrospective cohort study of seatbelt use and pregnancy outcome after a motor vehicle crash. J Trauma 1993; 34: 116—119 (II)
- 5) ACOG educational bulletin: Obstetric aspects of trauma management. Number 251, September 1998 (replaces Number 151, January 1991, and Number 161, November 1991). American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1999; 64: 87—94 (ACOG Educational Bulletin)

CQ902 大規模災害や事故における女性の救護は？

Answer

1. Triage (トリアージ, 負傷者救護優先順位分類), Transportation (搬送), Treatment (処置) において, 女性の要救助者が妊婦である可能性を考慮する. (B)
2. 二次トリアージ施設では超音波装置または児心音聴取可能な装置 (ドブラ聴音器) を設置し妊婦・非妊婦識別を行う. (C)
3. 妊婦が破水, 性器出血, 腹痛, 胎児死亡のいずれかを示した場合, 第一優先順位 (赤タブ) とする. (B)

▷解説

本邦の人口動態調査において, 災害時の妊婦・胎児の統計はなされていない. 阪神淡路大震災においても妊婦の被災 (死亡・外傷) の実数は明らかではない. しかしながら, 兵庫県産科婦人科学会の努力により震災の影響が報告されているので, その詳細な内容から震災時における妊産婦の状況を推量することは可能である. 抜粋すると, 1) 震災後 0~4 日目までは出生率に差がない. 2) 震災後 5 日目以降, 被害の大きい地区で出生率は激減, 軽被害地区・他府県では出生率が増加した. 3) 激甚被害地区において産科施設の 50% 以上が半壊以上の被害, 4) 激甚被害地区の 70%, 強被害地区の 40% の産科施設が休診, 5) 激甚被害地区では震災後 2 カ月で 9% の児が出生場所不明とされている¹⁾. したがって, 5 日目以降に出産した妊婦は周辺地区に避難・分娩できたが, 震災後 0~4 日目までは避難もままならなかった可能性が高く, さらに, 激甚被害地区では高く見積もって 9% の母児が大きな傷害を受けた可能性がある.

このように, 大規模被災における救助現場では妊産婦が相当数存在することが見込まれるが, 現存の救助手順 (triage トリアージ) には女性要救助者が妊婦である可能性について考慮されていないので改変が求められている.

災害現場で行われるべき救護活動を整理すると 3 つの T にまとめることができる. すなわち, Triage (トリアージ, 負傷者救護優先順位分類), Transportation (搬送), Treatment (処置) である. 被災者が妊婦であった場合, 1) 母体のみならず胎児 (多胎もありうる) も救助の対象となること, 2) 一見健康にみえる母体であっても, 子宮内環境が激変することにより突如として状態が急変し, 場合によっては母児ともに死に至ることがあるということを救助する側は認識する必要がある²⁾.

被災者が妊婦であることによるトリアージの注意点

本邦では START³⁾ と Triage Sieve⁴⁾ の折衷案がよく使用される⁵⁾⁶⁾. 本邦で使用されるトリアージ区分を表 1 に示す. 一次トリアージの基準は, 1) 医療備品を携行しないこと, 2) 短時間に行えること, 3) 講習を受けていれば一般の人でも行えること, 4) under-triage をなくし, over-triage を許容することである. したがって, 一次トリアージにおいては, 被災者が妊婦であることは問題にせず, 生理学的な評価指標で行われる.

二次トリアージにおいて要救助者が女性であった場合, 妊婦・非妊婦識別が望ましい. したがって, 二次トリアージ応急救護所には簡単な腹部超音波機器または胎児心音聴取機材 (ドブラ聴音器など) の整備が望ましい. 表 1 における緊急治療群 (赤) と準緊急治療群 (黄) は応急救護所において再度トリアージ (二次トリアージ) が行われる. ここでの目的は緊急度の再評価, 搬送順位, ならびに搬送先決

(表1) トリアージの区分

順位	名称	色	番号	定義
第1優先順位	緊急治療群	赤	I	ただちに治療すれば救命の可能性が高いもの
第2優先順位	準緊急治療群	黄	II	治療の必要性はあるが緊急性の低いもの
第3優先順位	待機群	緑	III	傷は存在するが待機の可能なもの
第4優先順位	死亡群	黒	0	すでに死亡しているか救命の可能性が低いもの

(表2) 妊娠22週以降妊婦であることが疑われた場合のトリアージ変更

破水	性器出血	腹痛	胎児死亡	変更後トリアージ	理由
○	—	—	—	赤	母体・胎児緊急
—	○	—	—	赤	母体・胎児緊急
—	—	○	—	赤	母体・胎児緊急
—	—	—	○	赤	母体緊急
×	×	×	×	黄色	産科緊急とはいえない

○：あり，×：なし，—：○または×にかかわらず

(表3) 妊娠週数と新生児予後

妊娠週数（妊娠月数）	BPD（mm：日本人）	平均体重（g） （日本人男/日本人女）	新生児予後
22（6カ月）	55		NICUで生存することがある
24（7カ月）	62	700/650	NICUで生存が可能
28（8カ月）	72	1,240/1,170	NICUで生存
32（9カ月）	81	1,860/1,770	後遺症の発生が有意に減少
34	85	2,200/2,100	自力肺呼吸が可能となり
36	88	2,600/2,500	自力肺呼吸の成立 成熟児とほぼ同等

*BPD：児頭大横径 *NICU：新生児集中治療室

定である。妊娠が確認されれば、緊急度や搬送先決定に大きな影響を与える。要救助者が妊婦であることが判明した場合の二次トリアージの要点を表に示す。妊婦であることが判明した場合、一次トリアージでの救護優先順位を破水の有無、腹痛の有無、性器出血の有無、胎児心拍の有無を考慮して上げる（下げることはしない）。いずれも異常のない場合にのみ、一次トリアージ分類に留め、いずれかに異常があれば「赤」に分類する（表2）。超音波検査で週数を推定する場合はBPD（biparietal diameter：児頭大横径）が緊急の場合実際的である。日本人の場合、22週で55mmが基準である（表3）。

妊婦 Transportation（搬送）の注意点

妊婦の搬送先は産科および新生児科の整備された病院が望ましい。妊婦はできる限り直接的に後方支援病院に搬送されることが望まれる。妊娠週数が22～35週の場合にはMFICU（母体胎児集中治療室）とNICU（新生児集中治療室）両方が完備している病院が最良である。

妊婦 Treatment（処置）の注意点

(1) 性器出血がひどい場合

十分な補液と子宮内処置・手術が必要である。できるだけ早急に後方支援病院に搬送する。

(2) 下腹痛がひどい場合

子宮収縮抑制剤（ β_2 agonist：ウテメリン[®]、ブリカニール[®]等、喘息用のもので代用してもよい）筋

注が考慮される。子宮破裂や胎盤早期剥離の可能性もありできるだけ早急に後方支援病院に搬送する。

(3) 外傷の場合

妊産婦、褥婦（分娩から42日間の産褥期にある女性）は易感染性状態にある。破傷風ワクチンは妊婦でも積極的に投与してよい。抗生物質も基本的に積極的に使用してよい（ペニシリン、セフェム系が望ましいが、救命のための短期間使用ならば、ほとんどの薬剤で催奇形性の問題はない）。また、循環器・呼吸器・泌尿器系薬剤も母体生命優先的に使用してよい。向不安薬・向精神薬・睡眠薬も短期間使用ならば問題にならない（diazepam：セルシン[®]・ホリゾン[®]等は日常臨床で胎児麻酔にも使用される）。鎮痛薬はアセトアミノフェンが望ましい。NSAIDは胎児に有害とされるのでできるかぎり用いない。Pentazocine hydrochloride（ペンタジン[®]など）は使用可能である（ペンタジン[®]は子宮収縮作用があるので、胎盤早期剥離や陣痛の場合は注意が必要である）。モルヒネ等も使用可能である（無痛分娩で使用された経験がある）。

(4) 破水（卵膜の破綻による羊水流出）が認められた場合

破水は胎児にとっても母体にとっても危険な状況である。迅速な抗生剤投与が必要で、できるだけ早急に後方支援病院に搬送する。

(5) 長期避難を余儀なくされる場合

妊婦・褥婦がトリアージで緑と分類され、かつ長期避難を余儀なくされる場合は、栄養・清潔に関して優先的に配慮される。また、細菌感染症はもちろん、麻疹・水痘・リンゴ病などのウイルス性感染症は母児生命を脅かす場合があるので妊婦は感染症から優先的に隔離保護されなければならない。

なお陸上自衛隊では激甚災害により電気・水道などのライフラインが途絶した野外を含む非医療施設での分娩を余儀なくされる場合を想定し、可搬式分娩装置と画像転送システムを研究中である⁷⁾。

文 献

- 1) 兵庫産科婦人科学会，編：阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした影響に関する疫学的調査。1996
 - 2) 松田秀雄：Textbook of Defense Medicine 防衛医学：特論4. 災害と母子保健医療，1. 災害時の母子保健。(財)防衛医学振興会 2007
 - 3) Garner A, Lee A, Harrison K, et al.: Documentation and tagging of casualties in multiple casualty incidents. Emerg Med 2003; 15: 475—479
 - 4) Advanced life support group: Major incident medical management and support. 2nd ed. London: BMJ 2002
 - 5) 日本外傷学会・日本救急医学会，監修：改訂2版 外傷初期診療ガイドライン（JATEC）。2004; 197—204, 221—229
 - 6) 外傷病院前救護ガイドライン編集委員会，監修：外傷病院前救護ガイドライン（JPTEC）2005; 120—123, 210—211
 - 7) 早田英二郎，水本賀文，村上充剛，他：大規模災害に現場で分娩を支援する簡易分娩装置の作成。日本集団災害医学会誌 2006; 11: 201
-

本書発刊までの経緯

- 1) 2006年4月、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同事業としての「産婦人科診療ガイドラインー産科編」作成が決定された。作成委員24名は学会と医会から招集され、武谷学会前理事長・坂元医会前会長連名の委嘱状が交付された。以後、2006年度中に学会事務所会議室・医会事務所会議室で計8回のガイドライン作成委員会が開催され(審議時間は計22.1時間)、また作成委員会メーリングリストを活用した長時間の検討が常時行われ、ガイドライン仮案が2007年3月に完成した。
- 2) 第一回コンセンサスミーティング(2007年4月16日、京都国際会館、午後3時～午後6時、176名参加)、第9回ガイドライン作成委員会(4月27日、学会事務所会議室、午前10時30分～午後9時)を経て作成委員会は「産婦人科診療ガイドラインー産科編(案)2007年5月17日版」を作成した。
- 3) 2007年5月に作成委員会とは独立したガイドライン評価委員会(委員長、岡井 崇氏)が結成された。評価委員30名は学会と医会から招集され、吉村学会理事長・寺尾医会会長連名の委嘱状が交付された。学会・医会調整役として作成委員会に参加していた川端委員ならびに吉川委員は2007年5月に作成委員を辞すと同時に作成委員会・評価委員会連絡調整役となった。評価委員による5月17日版の審議・評価は評価委員会メーリングリストと評価委員会(全体会議は6月1日と7月21日の2回開催)で行われ、7月31日に評価委員会意見書が作成委員会に送付された。評価委員会意見書を基に作成委員会は5月17日版を改訂し、2007年8月10日版(案)を作成した。
- 4) 8月10日版は第二回(9月1日、東京、麹町、弘済会館、午前11時～午後6時15分、80名参加)、第三回(9月23日、東京、新宿京王プラザホテル、午後1時30分～午後6時30分、133名参加)、ならびに第四回(10月14日、前橋市、群馬県民会館、午後1時～午後4時、152名参加)コンセンサスミーティングで検討された。円滑なミーティングのために、予め学会と医会会員専用ホームページに学術集会長提供コンセンサスミーティング用資料(第一回用資料)として2007年3月15日にCQ9項目、第二回コンセンサスミーティング用資料として8月16日にCQ27項目、第三回コンセンサスミーティング用資料として9月4日にCQ18項目(うち2項目、「CQ53: NSTの読み方」と「CQ60: 妊産婦死亡」はガイドライン2008には掲載しないことがミーティング時に決定)、第四回コンセンサスミーティング用資料として9月26日にCQ11項目を掲載した。これらでの議を経て、ガイドライン作成委員会は2007年11月1日版(案)を作成した。
- 5) 2007年11月1日版(案)に対する全会員からの意見を求めるため、日本産科婦人科学会雑誌2007年12月号(CQ35項目)と2008年1月号(CQ28項目)の2回に分けて、全案を掲載した。
- 6) 学会誌掲載後、会員からの多くの意見を受けて慎重に検討を重ね、数百カ所に及ぶ改訂を行い2008年2月末に最終案を作成した。学会ならびに医会からの発刊承認後、刊行の運びとなった。

【 無断転載，引用を禁じます。転載等される場合には，日本産科婦人科学会事務局内
ガイドライン委員会にお諮り下さい。】

産婦人科診療ガイドライン—産科編2008
定価 5,000円（税込み）

編集・監修 社団法人 日本産科婦人科学会
社団法人 日本産婦人科医会
発行所 社団法人 日本産科婦人科学会事務局
〒113-0033 東京都文京区本郷2-3-9 ツインビュー御茶の水3階
電話 03-5842-5452
FAX 03-5842-5470
印刷所 〒114-0024 東京都北区西ヶ原3-46-10 株式会社 杏林舎
乱丁・落丁本はお取り替えいたします。