

会員各位

産婦人科診療ガイドラインー産科編 2014 作成委員会
委員長 水上 尚典

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ー産科編 2014」（以下、本書）の作成が進められており、2014年4月刊行が予定されています。2014年版では2011年版中の既存CQ&A87項目見直し、ならびに「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」の見直しとCQ&A化（CQ415-1～CQ415- 3）を行ない、さらに、CQ415-1～CQ415- 3以外に新CQ&A, 14項目を追加致しました。解説記事の volume reductionをはかり、利用者の便宜をはかるため解説はAnswer番号順（Answerと解説番号を一致させた）としました。また、Answer末尾動詞に関して「認識する」、「考慮する」等を可能な限り少なくし、「検討する」あるいは「説明する（尋ねられたら）」を増やしました。「検討する」となっていた場合には、検討結果をカルテ等に記載することが期待されています。2011年版 CQ&A 87項目中ならびに「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」中の記述で、今回大きく変更された部分と追記された部分には下線を付しました。

2014年版には計104項目のCQとそれに対するAnswerが示される予定ですが、これら104項目中第一回～第三回コンセンサスミーティングにおいて検討された**26項目（案）**についてこの度、日本産科婦人科学会誌10月号に掲載し、会員の皆様方からのご意見を頂くことになりました（なお、これらについては日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会ホームページに2013年9月2日に掲載致しました）。つきましては今回示されるCQ&A案に関してご意見がある場合には**2013年11月15日**までに所定の用紙をコピーして使用し、産婦人科診療ガイドライン係（Fax:03-5842-5470）までFax、あるいはメール（kym@jsog.or.jp）にてお願い致します。

本案は「2013年9月版（案）」であり、今後発刊までに加筆修正される可能性があります。2011年版中のCQ&Aについても大部分のCQ&Aが改訂されており、大きな改訂が行われたCQ&A改定案についてはすでに日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会ホームページに2013年9月2日に掲載されておりますが、日本産科婦人科学会誌11月号に掲載し、ご意見を頂く予定としております。

FAX:03—5842—5470

産婦人科診療ガイドライン係（11月15日締め切り）

FAX 送信者氏名

ご所属

ご連絡先 FAX 番号

ご意見欄

「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014」（案，2013年9月版）抜粋
（104項目中，26項目のCQ & A）

- CQ004-1 妊娠中の静脈血栓塞栓症（VTE）の予防は？
- CQ004-2 分娩後の静脈血栓塞栓症（VTE）の予防は？
- CQ104-1 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？
- CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？
- CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？
- CQ104-4 添付文書上いわゆる有益性投与※※の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？
- CQ104-5 授乳中に服用している薬物の児への影響について尋ねられたら？
- CQ106-1 胎児異常の有無（出生前診断）について問われたら？
- CQ106-2 超音波検査を実施する上での留意点は？
- CQ106-3 NT (nuchal translucency)肥厚が認められた時の対応は？
- CQ106-4 胎児大腿骨長（FL）の短縮が疑われた場合には？
- CQ106-5 出生前診断としての染色体検査・遺伝子検査の実施上の留意点は？
- CQ309-1 妊娠高血圧腎症の診断と取り扱いは？
- CQ309-2 子癇の予防と対応については？
- CQ404 微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？
- 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？
- CQ411 胎児心拍数陣痛図の評価法とその対応は？
- CQ412 分娩誘発の方法とその留意点は？
- CQ415-1 子宮収縮薬（オキシトシン、プロスタグランジン F2 α 、ならびにプロスタグランジン E2 錠の三者）投与開始前に確認すべき点は？
- CQ415-2 子宮収縮薬使用中にルチーンに行うべきことは？
- CQ415-3 子宮収縮薬使用中の胎児心拍数陣痛図評価後に行うべきことは？
- CQ506 稀な予後不良合併症は？
- CQ603 B 群溶血性レンサ球菌（GBS）保菌診断と取り扱いは？
- CQ604 トキソプラズマ感染については？
- CQ609 サイトメガロウイルス（CMV）感染ハイリスク妊娠については？
- CQ903-1 突然発症した妊産婦の心停止（状態）への対応は？

CQ004-1 妊娠中の静脈血栓塞栓症（VTE）の予防は？

Answer

1. 表 004-1 の第 1 群に対して、妊娠期間中に予防的抗凝固療法を行う。 (B)
2. 表 004-1 の第 2 群に対して、妊娠期間中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。 (B)
3. 表 004-1 の第 3 群に対して、妊娠期間中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。 (C)
4. 表 004-1 の第 2 群に対して、妊娠期間中の手術後には予防的抗凝固療法を行う。 (B)
5. 表 1 に示すリスク因子を有する妊娠女性には発症リスクを説明し、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)
6. 妊娠中の抗凝固療法には未分画ヘパリンを用いる（外科手術後には低分子ヘパリン使用可能）。 (C)
7. 手術後以外に低分子ヘパリンを用いる場合には文書による同意を得る。 (B)
8. 分娩・手術前には、未分画ヘパリンを 3-6 時間前までに中断する (B)
9. ヘパリン（未分画/低分子量）投与時には有害事象に注意し以下を行なう。
 - 1) PT, APTT, 血小板数, 肝機能などを適宜測定・評価する。 (B)
 - 2) 重篤な有害事象として HIT (heparin-induced thrombocytopenia) があるので、血小板数推移に注意する。 (B)
 - 3) 硬膜外麻酔などの刺入操作/カテーテル抜去には適切な時間間隔を設ける（解説参照）。 (B)
10. 妊娠前からワルファリンが投与されている場合はすみやかに未分画ヘパリンに切り替える（解説 10 参照）。 (A)

表 004-1：妊娠中の VTE 危険因子

第 1 群. 妊娠中に抗凝固療法が必要な女性

- 1) 妊娠成立前より VTE 治療（予防）のための抗凝固療法が行われている。
- 2) VTE 既往 2 回以上。
- 3) VTE 既往は 1 回、かつ以下のいずれかがあてはまる。
 - a) 血栓性素因†がある
 - b) 既往 VTE は i) 安静・脱水・外科手術と無関係、ii) 妊娠中、あるいは iii) エストロゲン服用中
 - c) 両親のいずれかに VTE 既往がある

第 2 群. 「妊娠中の抗凝固療法」を検討すべき女性

- 1) VTE 既往が 1 回あり、安静、脱水、手術などの一時的危険因子によるもの。
- 2) VTE 既往はないがアンチトロンビン欠損症（あるいは欠乏症）、抗リン脂質抗体中高力価持続陽性(CQ204 抗リン脂質抗体症候群診断基準参照)があるもの
- 3) VTE 既往はないが血栓性素因†（プロテイン C 欠損症[欠乏症]、プロテイン S 欠損症[欠乏症]）があるもの

4) 以下のような疾患(状態)の存在(妊娠期間中、あるいは一時期)

心疾患、肺疾患、SLE(免疫抑制剤服用中)、悪性腫瘍、炎症性消化器疾患、多発関節症、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症(日本人には稀)

第3群. 以下の危険因子を3つ以上有している女性(妊娠期間中、あるいは一時期)

≥35歳、BMI>30kg/m²、喫煙者、表在性静脈瘤が顕著、全身感染症、四肢麻痺・片麻痺等、妊娠高血圧腎症、脱水、妊娠悪阻、卵巣過剰刺激症候群、多胎妊娠、両親にVTE既往歴、安静臥床

血栓性素因†: アンチトロンビン欠損症(欠乏症)、プロテインC欠損症(欠乏症)、プロテインS欠損症(欠乏症)(プロテインS活性は妊娠中低下するため非妊時に評価する)、ならびに抗リン脂質抗体(aPTTとRVVTによるループスアンチコアグラント陽性、抗カルジオリピン抗体か抗カルジオリピン□□GPI複合体抗体中高力価陽性が12週間以上持続する)の4者。

VTE既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中/産褥期VTE予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

解説

Royal College of Obstetricians and Gynecologists Guideline (RCOG)¹⁾とAmerican College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (ACCP2012)²⁾を参考にして、妊娠中の抗凝固療法検討対象となる女性の目安を表004-1(妊娠中)に示した¹⁾。静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism, VTE)は欧米人に高頻度であり、妊娠/分娩/産褥はVTEのリスク因子である。妊娠中/産褥期の1,000妊婦あたりの深部静脈血栓症(DVT, deep vein thrombosis)/肺血栓塞栓症(PTE, pulmonary thromboembolism)頻度は35歳未満では0.6/0.3、35歳以上では1.2/0.7と報告された³⁾。帝王切開、ことに緊急帝王切開はハイリスクである²⁾。本邦では1991~2000年の妊婦・褥婦のDVT発症率(経膈後0.008%、帝王切開後0.04%)、PTE発症率(経膈後0.003%、帝王切開後0.06%)、PTEによる死亡率14.5%という報告がある⁴⁾。

1. 米国での検討によればVTE既往歴は最も強い危険因子とされ、VTE既往女性125名の妊娠中VTE再発率は2.4%であった(血栓性素因のない44例では0.0%、血栓性素因がある、あるいは特発性VTE既往女性では5.9%)⁵⁾。RCOGは安静、脱水、手術など一時的な危険因子による場合を除いたVTE既往歴のある女性(表中第1群)には妊娠中の予防的抗凝固療法を勧めている¹⁾。ACCP2012²⁾も第1群については抗凝固療法を勧めている。米国、英国いずれでも妊娠中の抗凝固療法には低分子ヘパリンの使用を推奨している¹⁾²⁾。

2, 3. RCOGおよびACCP2012では表中の第2群と3群女性に関しては、複数名の医師で妊娠中の予防的抗凝固療法の必要性について検討することを推奨している。血栓性素

因の有無や過去の VTE が何故起こったかにより、再発リスクが異なることが指摘されている⁵⁾⁶⁾。RCOG は第 2 群についても予防的抗凝固療法の検討対象としている。ACCP2012 は第 2 群に対しては「注意深い観察」を推奨している。さらに血栓性素因についても大危険因子（アンチトロンビン欠損症[欠乏症]、抗リン脂質抗体）と小危険因子（プロテイン C、あるいは S 欠損症 [欠乏症]）とに区別している²⁾。本ガイドラインでは複数の医師による協議が困難な施設もあるため個々の判断とした。第 3 群の危険因子について、RCOG は 3 つ以上あれば、抗凝固療法の検討対象としている（第 1 群 3 点、第 2 群 2 点、第 3 群 1 点とし、3 点以上が妊娠中抗凝固療法検討対象としている）。一方 ACCP2012 では「厳密な 1 週間以上の安静」は第 2 群に相当する危険因子としている。

4. 第 2 群女性の妊娠中手術後に関しては、一時的な予防的抗凝固療法を勧めた。外科侵襲は妊娠とともに代表的 VTE 危険因子である。RCOG は妊娠中の外科的侵襲単独でも予防的抗凝固療法の検討対象としている。

5. 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は下半身からの静脈血還流に好影響を与え、DVT 予防に有効である可能性がある。

6. 低分子ヘパリンの血栓予防に対する本邦の保険適用は手術後に限られている。低用量未分画ヘパリン（5000U を 12 時間ごとに皮下注射）を推奨する。血栓傾向が強い場合には、中用量・用量調節未分画ヘパリンも考慮されるが、投与量の調節に専門的な知識を必要とし、有害事象発現頻度増加も懸念されるため、専門施設での治療を推奨する。ACCP2012 で勧められている投与法は下記に示す²⁾。

- ・予防的未分画ヘパリン：未分画ヘパリン 5000U を 12 時間ごとに皮下注射。
- ・中用量未分画ヘパリン：抗 Xa 活性が 0.1-0.3U/ml となるように用量を調節して 12 時間ごとに皮下注射。
- ・用量調節未分画ヘパリン：aPTT が治療範囲となるように用量を調節して 12 時間ごとに皮下投与。

7. 未分画ヘパリンによる有害事象等のために、例外的に低分子ヘパリンが妊娠中に用いられる場合がある（欧米では低分子ヘパリンが標準的治療）。この場合には、予め文書による同意を得る（本邦では認可されていない使用法のため。冒頭「本書を利用するにあたって」中、5.5）「保険適用外の薬剤使用や検査・処置についての留意点」参照）。

8. ヘパリンの副作用「出血」を少なくするため、陣痛発来後一旦ヘパリンを中止（中止しなくてよいという報告もある）する。低分子ヘパリンを用いているときには分娩 24 時間以上前に中断する²⁾。

9. 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がある⁷⁾。通常、投与開始 5~14 日経つ

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⁸⁾。HIT は死亡例や下肢切断例の報告もある重篤な副作用であり、血小板数の 50%以上の低下や血栓症状に十分注意する⁹⁾。また、肝機能（凝固因子は肝臓で産生、有害事象として肝機能異常）や腎機能（ヘパリンは腎から排泄される）についても注意が必要である。

脊椎麻酔や硬膜外麻酔時には硬膜外血腫形成の危険が非投与時に比し 3 倍となり¹⁰⁾、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、刺入操作等時には以下の注意が必要である¹⁰⁾。低分子ヘパリン使用時には特に注意し、添付文書等の指示に従う。

- ・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静注では最終投与から 2~4 時間以上、皮下注では効果が十分減弱してから（最終投与から通常 6 時間~10 時間程度）行う。

10. 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、妊娠と判明したらヘパリンに変更する^{11) 12)}。母体の心弁置換術例であって、血栓傾向が極めて強い場合、あるいはそれ以外であっても血栓傾向が極めて強くヘパリンでの調節が困難と判断された場合には、ワルファリン使用を例外的に継続する（ワルファリンは抗血栓性が強い）¹³⁾。

参考

1. 低分子ヘパリンについて

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比し、出血、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、RCOG も ACCP も未分画ヘパリンよりも低分子ヘパリンを推奨している^{1) 6)}。本邦で利用できる低分子ヘパリンにはエノキサパリン（クレキサン®、妊婦には有益性投与）とダルテパリンナトリウム（フラグミン®、妊婦には禁忌）がある。フォンダパリヌクス（アリクストラ®、妊婦には有益性投与）は合成第 Xa 因子阻害剤であり、エノキサパリン同様、腹部手術後の血栓塞栓症予防薬としての保険適用がある。ダナパロイドナトリウム（オルガラン®、妊婦には禁忌）はヘパリン硫酸を主成分とする低分子ヘパリノイドで、フォンダパリヌクスと同様選択的 Xa 因子阻害薬である。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®）も妊婦へ投与可能であるが、本邦では禁忌あるいは原則禁忌となっているので、これらを妊婦に使用する場合は十分なインフォームドコンセント後に行う。フォンダパリヌクス（アリクストラ®）に関しては妊娠中の使用経験が少ない⁶⁾。

2. アンチトロンビン欠損症（欠乏症）妊婦へのアンチトロンビン製剤補充について
アンチトロンビン欠乏症妊婦が妊娠中に VTE を発症した場合には、アンチトロンビン製剤の補充を考慮する。

文献

1) Royal College of Obstet Gynecol. Reducing the risk of thrombosis and embolism during

- pregnancy and the puerperium. RCOG Green-top Guideline 2009. (Guideline)
- 2) Bates SM, et al: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141:691-736. PMID: 22315276 (Guideline)
 - 3) Macklon NS, et al. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996; 41:83–86 PMID:8807703 (III)
 - 4) 小林隆夫, 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)
 - 5) Brill-Edwards P, et al, for the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group: safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343:1439–1444 PMID:11078768 (II)
 - 6) James AH, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. Am J ObstetGynecol 2006; 194: 1311—1315 PMID:16647915 (II)
 - 7) Warkentin TE, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia in patientstreated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med1995; 332: 1330—1335 PMID:7715641 (II)
 - 8) Samama CM, et al:Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics:clinical practice guidelines.Eur J Anesthesiol 2006; 23: 95—116 PMID:16438749 (II)
 - 9) Warkentin TE, et al: American College of Chest Physicians.Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).Chest. 2008;133(6Suppl):340S-380S. PMID:18574270 (Guideline)
 - 10) 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)
 - 11) Hall JG, et al: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 1980; 68: 122—140 PMID:6985765 (II)
 - 12) Wesseling J, et al.: Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development in school age children. Thromb Haemost 2001; 85:609—613PMID:11341493 (II)
 - 13) Bates SM, et al.: Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004 ;126: 627S—644S PMID:15383488 (I)

CQ004-2 分娩後の静脈血栓塞栓症 (VTE) の予防は？

Answer

1. 早期離床を勧める。(C)
2. 表004-2の第1群女性に対して、分娩後抗凝固療法を行う。(B)
3. 表004-2の第2群女性に対して、「分娩後抗凝固療法」あるいは「間欠的空気圧迫法」を行う。(B)
4. 表004-2の第3群女性に対して、「分娩後抗凝固療法」あるいは「間欠的空気圧迫法」を行う。(C)
5. 表004-2に示すリスク因子を有する女性には発症リスクを説明し、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)
6. 低分子ヘパリン等は、分娩後 24 時間以降より開始する。(B)
7. 未分画ヘパリンは分娩後 6~12 時間後 (止血確認後は直後からでも可) から開始し、5,000 単位を 1 日 2 回皮下注する(低分子ヘパリンに比し早期開始可能)。(B)
8. 抗凝固療法の変更 (ヘパリン等からワルファリンへ) 時は、両薬剤併用期間を設ける。(B)
9. 間欠的空気圧迫法については、以下のように行う。
 - 1) 分娩前に問診・触診で下肢静脈血栓症の有無を検討しておく。(C)
 - 2) 手術中 (帝王切開や産褥期の他の手術) より開始する。(C)
 - 3) 歩行可能となるまで行う。(B)
 - 4) 抗凝固療法併用時には歩行開始時に中止してよい。(B)
 - 5) 経膈分娩後では歩行困難な期間のみ使用する。(B)
10. 帝王切開は碎石位でなく、仰臥位あるいは開脚位で行う。(C)
11. ワルファリンおよびヘパリンは授乳中の女性に投与することができる。(A)
12. ヘパリン投与時の血液検査や硬膜外麻酔カテーテル抜去などに関してはCQ004-1を参照する。(B)

表 004-2 : 分娩後の VTE 危険因子

第 1 群. 分娩後抗凝固療法が必要な女性

- 1) VTE 既往が 1 回以上ある
- 2) 妊娠中に VTE 予防 (治療) のために長期間抗凝固療法が実施された

第 2 群. 分娩後抗凝固療法 (通常、3 日間以上) あるいは間欠的空気圧迫法が必要な女性

- 1) 血栓性素因[†]があり、3 群に示す危険因子を有している
- 2) BMI > 40 kg/m²
- 3) 以下のような疾患 (状態) を有している

心疾患、肺疾患、SLE (免疫抑制剤服用中)、悪性腫瘍、炎症性消化器疾患、多発関節症、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症 (日本人には稀)

第 3 群. 分娩後抗凝固療法 (通常、3 日間以上) あるいは間欠的空気圧迫法が考慮される女性

1) 以下の危険因子を2つ以上有している。

帝王切開、 ≥ 35 歳、 $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ 、3回以上経産婦、喫煙者（1日に10本以上）、
分娩前安静臥床 ≥ 2 週間、表在性静脈瘤が顕著、全身性感染症、四肢麻痺・片
麻痺等、産褥期の外科手術、妊娠高血圧腎症、分娩所要時間 ≥ 36 時間、
輸血を必要とする分娩時出血、両親のいずれかにVTE既往

血栓性素因 \dagger ：アンチトロンビン欠損症（あるいは欠乏症）、プロテインC欠損症（欠乏症）、プロテインS欠損症（欠乏症）（プロテインS活性は妊娠中低下するため非妊時に評価する）、ならびに抗リン脂質抗体（aPTTとRVVTによるループスアンチコアグラント陽性、抗カルジオリピン抗体か抗カルジオリピン $\beta 2 \text{ GPI}$ 複合体抗体中高力価陽性が12週間以上持続する）の4者。

VTE既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中/産褥期VTE予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

プロテインC、S欠損症（欠乏症）では皮膚壊死のリスクのためワルファリンを避ける。

解説

Royal College of Obstetricians and Gynecologists Guideline (RCOG)¹⁾とAmerican College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines (ACCP2012)²⁾を参考にして、産褥期のVTE予防対策検討対象となる女性の目安を表004-2に示した。

1. 産褥期は最もVTEが発生しやすく、早期離床はVTE予防に有効と考えられている。
2. 表004-2中、第1群女性に対しては分娩後の抗凝固療法を勧める。RCOGとACCP2012では通常、6週間以上の抗凝固療法を推奨している。

米国でのVTE既往女性における検討によれば、産褥期にはヘパリン/ワルファリンが投与されVTE再発率は2.5%だった³⁾。産褥期に予防投与が実施されなかった場合の再発率は6-8%だった^{4,5)}。

3. 4. 表中、第2群、第3群女性に対して、「分娩後抗凝固療法」あるいは「間欠的空気圧迫法」を勧める。

RCOGでは第2群に対しては7日以上低分子ヘパリンを推奨している。VTE家族歴のない先天性血栓性素因（アンチトロンビン欠損症[欠乏症]、プロテインC欠損症[欠乏症]、ならびにプロテインS欠損症[欠乏症]の3者）の有無はVTEに関して有意な危険増加を認めなかった⁶⁾が、家族歴が加わった場合にはその危険が2-3倍となった⁸⁾。そのためACCP2012では血栓性素因のみでは妊娠中/産褥期の抗凝固療法勧めていない。しかし、先天性血栓性素因とともにVTE家族歴がある女性には分娩後入院中の低分子ヘパリンもしくはワルファリン投与を推奨している²⁾。

ACCP2012では産褥期VTE危険因子をMajor（1因子のみで、VTE危険が3%以上）とMinor（2因子以上、あるいは1因子に緊急帝王切開が加わった場合にVTE危険が3%以上）とに分類している(表2)。

表 2：産褥期 VTE 危険因子－ACCP ガイドライン 2012

Major	Minor
1 週間以上の絶対安静	BMI>30 kg/m ² 、多胎、分娩時出血>1000mL
1000mL 以上の手術時の出血	喫煙（10 本以上/日）、胎児発育不全
VTE 既往、SLE、心疾患、輸血	プロテイン C 欠損症（欠乏症）、
胎児発育不全を伴う妊娠高血圧腎症	プロテイン S 欠損症（欠乏症）
アンチトロンビン欠損症（欠乏症）	妊娠高血圧腎症
感染	

リスクのない帝王切開後のVTE頻度は低分子ヘパリン、未分画ヘパリン、ならびに偽薬の3者間に差はなかったとするレビューもある⁹⁾。RCOG¹⁾では2群-3)と3群女性に対して経膈分娩後も7日間の予防的低分子ヘパリンを推奨しているが、ACCP²⁾は帝王切開後、1つのMajorもしくは2つ以上のMinor危険因子がある時に低分子ヘパリンもしくは理学療法（弾性ストッキング、もしくは空気圧迫法）による予防を入院中に行うことを推奨している。

さらに多くの危険因子がある場合には低分子ヘパリン、理学療法を併用してもよい。

5. 妊娠中の指導を継続する。

6. 7. 本邦では低分子ヘパリン（クレキサン®）ならびに選択的Xa因子阻害薬（アリクストラ®）の血栓予防に対する保険適用は原則として手術後24時間以降に限られているが、海外ではより術後早期からの投与が一般的である¹⁰⁾。ただし、フォンダパリヌクス（アリクストラ®）は授乳中の使用経験が少ないためACCPでは使用しないことが推奨されている²⁾。
経膈分娩後の低分子ヘパリン予防投与に関しては保険適用がないので、文書による同意取得後に投与する。

8. 分娩後の長期抗凝固療法にはワルファリンが用いられるが、効果が得られるまでに（目標INR、2-3）時間がかかるため、INRが2.0に到達するまで未分画ヘパリンもしくは低分子ヘパリン等を併用する²⁾。

9. 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・触診を行う。下肢に静脈血栓症があれば間欠的空気圧迫法は禁忌となっている。

10. 砕石位では、下半身からの静脈還流速度低下とそれに伴う血栓傾向が懸念される。

11. ワルファリンは母乳に移行しないため授乳中の投与は安全であることが判っている^{11) 12)}。また、未分画ヘパリンも授乳中の投与は安全である。低分子ヘパリン（クレキサン®）は添付文書に「本剤投与中は授乳を避けることが望ましい」と記載されているが、ACCPでは授乳の継続を推奨している²⁾。

文献

- 1) Royal College of Obstet Gynecol. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. RCOG Green-top Guideline 37a 2009. (Guideline)
- 2) Bates SM, et al: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (9th Edition). Chest 2012; 141:691-736. PMID:22315276 (Guideline)
- 3) Brill-Edwards P, et al, for the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group: safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343:1439–1444 PMID:11078768 (II)
- 4) Pabinger I et al. Risk of pregnancy-associated recurrent venous thromboembolism in women with a history of venous thrombosis. Thromb Haematol 2005; 3: 949-954 PMID:15869590 (III)
- 5) De Stefano V, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in pregnancy and puerperium without antithrombotic prophylaxis. Br J Haemost 2006; 135: 386-391 PMID:16984390 (III)
- 6) Robertson L, et al. Thrombosis risk and economic assessment of thrombophilia screening study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol 2005; 132: 171-196 PMID:16398652 (I)
- 7) Biron-Andereani C, et al. Factor V Leiden mutation and pregnancy-related venous thromboembolism: what is the exact risk? Results from a meta-analysis. Thromb Haemost. 2006; 96: 14-18 PMID:16807645 (I)
- 8) Bezemer ID, et al. The value of family history as a risk indicator for venous thrombosis. Arch Intern Med 2009; 169: 610-615. PMID:19583818 (II)
- 9) Tooher R, et al. Prophylaxis for venous thromboembolic disease in pregnancy and the early postnatal period. Cochrane Database Syst Rev 2010; 5: CD001689 PMID:20464719 (I)
- 10) Bergqvist D et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 2002; 346: 975-80 PMID: 11919306 (I)
- 11) Orme ML, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? BMJ 1977; 1:1564–1565 PMID:871666 (III)
- 12) McKenna R, et al. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? J Pediatr 1983; 103:325–327 PMID:6410034 (III)

CQ104-1 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問されたら？

Answer

1. 最終月経、超音波計測値、妊娠反応陽性時期などから医薬品が投与された妊娠時期を推定する。(A)
2. 胎児への影響は、ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度 (3~5%) との比較で説明する。(B)
3. 胎児への影響とともに、その医薬品の有益性・必要性などについても説明する。(B)
4. 個々の医薬品については本 CQ 表 1、表 2、CQ104-2~CQ104-4、専門書などを参照して説明する。(B)
5. Answer 2・3 の対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの存在を教える。(B)

解説

1. 医薬品の妊娠中投与による胎児への影響を考える場合、医薬品投与時期同定がきわめて重要であり、慎重に推定する必要がある。そのうえで、その時期に応じた説明を行う。以下にそれぞれの時期における投与医薬品の胎児への影響一般論と時期別対応法を記載していく。

1) 受精前あるいは受精から 2 週間 (妊娠 3 週末) まで

ごく少数の医薬品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) までの医薬品投与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⁾²⁾。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³⁾。しかし、このデータが他の医薬品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、ごく一部の医薬品は体内に長期間蓄積され、それ以前の投与であっても催奇形の可能性が完全には否定できない。角化症治療薬の etretinate エトレチナート³⁾、C 型肝炎治療用抗ウイルス薬 ribavirin リバビリン³⁾などである。

2) 妊娠 4 週以降 7 週末

奇形を起こし得る医薬品も少数ながら存在するので慎重に対処する。

妊娠 4 週以降 7 週末までは器官形成期で、胎児は医薬品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医薬品は比較的少ない。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 (ワルファリン胎芽病)、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³⁾⁴⁾ (表 1・2 参照)。

3) 妊娠 8 週以降 12 週末

大奇形は起こさないが小奇形を起こし得る医薬品がごくわずかある、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、DNA 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医薬品がごく少数ある³⁴⁾。

4) 妊娠 13 週以降

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医薬品がわずかにある、と説明する。

この時期の医薬品投与では奇形は起こり得ない。ただし、医薬品による機能障害・胎児毒性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牙着色、非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) による胎児動脈管収縮と新生児肺高血圧症、アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) およびアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) などによる胎児循環障害などが報告されている³⁴⁾ (表 1・2 参照)。機能障害・胎児毒性は主に妊娠後半期での医薬品投与で起こる。

2. ヒトの出生時に確認できる形態異常の頻度は 3~5%とされており、その原因は多岐にわたる (CQ106-1 参照) が、そのほとんどで妊娠初期の医薬品投与は認められない。医薬品の胎児への影響を説明する際には、ヒトが本来持っているこうしたベースラインリスクと比較して、その医薬品投与によりそのリスクが上昇するかどうか、上昇するとしたらどのくらい上昇するのか、という説明の仕方をしなくてはならない。

3. 妊娠中、たとえ器官形成期であっても、医薬品を投与しなければ母体のみならず胎児に悪影響を及ぼすことも少なくない。そのため、胎児への悪影響だけを心配して医薬品を単純に中止・減量した場合、母児を逆に危険にさらす可能性もある。したがって、医薬品の妊娠中投与による胎児への影響について質問された場合には、胎児への悪影響だけを説明するのではなく、そうした医薬品投与の有益性・必要性についても十分に説明し理解を得る必要がある。他科の主治医から投与された医薬品については、その主治医からその有益性・必要性について十分に説明を受けるようにアドバイスするもよい。

4. 個々の医薬品については、適切な情報源をもとに最新の情報を患者に提供しなければならない。本 CQ の表 1、表 2、CQ104-2~CQ104-4 の内容についても、常に最新の情報を得る努力が望まれる。文献 3 は専門書として各医薬品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。なお、海外では米国の OTIS (Organization of Teratology Information Specialists)⁵⁾、や欧州の ENTIS (European Network of Teratology Information Services)⁶⁾ 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 Web サイト⁷⁸⁾からも妊娠と医薬品に関する最新情報が得られるので、これらを参照してもよい。

5. 厚生労働省事業として妊娠と医薬品に関する内外のデータを網羅的に集積している国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」には、患者である女性自身が相談を申し込むことができるため、その存在を教えることを考慮する。なお、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も受け付けている。相談の具体的手順についてはホームページ⁹⁾を参照してもらうようにする。あるいは、電話番号<03-5494-7845 (平日 10:00~12:00、13:00~16:00)>を教える。また、虎の門病院「妊娠と薬相談外来」(完全予約制)を教えるもよい。患者である女性自身に電話で予約 (電話番号<03-3588-1111 (内線 3410) (平日

8 : 30～17 : 00) >) をとってもらおう。「妊娠と薬情報センター」と同様に、妊娠後のみならず妊娠前からの相談も受け付けている。

文献

- 1) 林 昌洋、他 (編) : 実践妊娠と薬 第2版. 東京, じほう, 2010 (III)
- 2) 伊藤真也、他 (編) : 薬物治療コンサルテーション : 妊娠と授乳. 東京, 南山堂, 2010 (III)
- 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011 (III)
- 4) 林 昌洋 : 妊婦への投薬に際して注意すべき薬物群. 薬事 2011 ; 53 : 1085-9 (III)
- 5) OTIS. <http://www.otispregnancy.org/> [accessed 2013 2 6]
- 6) ENTIS. <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK> [accessed 2013 2 6]
- 7) Motherisk program. <http://www.motherisk.org/prof/index.jsp> [accessed 2013 2 6]
- 8) Reprotox. <http://www.reprotox.org/Default.aspx> [accessed 2013 2 6]
- 9) 妊娠と薬情報センター. <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html> [accessed 2013 2 6]

(表 1) ヒトで催奇形性・胎児毒性を示すあきらかな証拠が報告されている代表的医薬品

<本表の注意点>

- 1) これらの医薬品のそれぞれの催奇形性・胎児毒性については、その発生頻度は必ずしも高いわけではない。
- 2) これらの医薬品のそれぞれと同じ薬効の、本表に掲載されていない医薬品を代替薬として推奨しているわけではない。
- 3) これらの医薬品を妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）、臨床的に有意な胎児リスク上昇があるとは限らない。
- 4) 抗悪性腫瘍薬としてのみ用いる医薬品は本表の対象外とした。

表 1-1 妊娠初期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
エトレチナート	チガソン	催奇形性（皮下脂肪に蓄積して継続治療後は年単位で血中に残存）
カルバマゼピン	テグレートル、他	催奇形性
サリドマイド	サレド	催奇形性：サリドマイド胎芽病（上下肢形成不全、内臓奇形、他）
シクロホスファミド	エンドキサン	催奇形性
ダナゾール	ボンゾール、他	催奇形性：女児外性器の男性化
チアマゾール	メルカゾール	催奇形性：MMI 奇形症候群
トリメタジオン	ミノアレ	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	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
ビタミン A (大量)	チョコラ A、他	催奇形性
フェニトイン	アレビアチン、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	フェノバル、他	催奇形性：口唇・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、流産
メソトレキサート	リウマトレックス、他	催奇形性：メソトレキサート胎芽病
ワルファリンカリウム	ワーファリン、他	催奇形性：ワルファリン胎芽病、点状軟骨異栄養症、中枢神経系異常

表 1-2 妊娠中・後期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	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	胎児毒性：非可逆的第 VIII 脳神経障害、先天性聴力障害
アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I)	カプトプリル、レニベース、他	胎児毒性：胎児腎障害・無尿・羊水過少、肺低形成、Potter sequence
アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB)	ニューロタン、バルサルタン、他	
テトラサイクリン系抗菌薬	アクロマイシン、レダマイシン、ミノマイシン、他	胎児毒性：歯牙の着色、エナメル質形成不全
ミソプロストール	サイトテック	子宮収縮、流早産

表 1-3 妊娠後期

一般名または医薬品群名	代表的商品名	報告された催奇形性・胎児毒性
非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) (インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、他)	インダシン、ボルタレン、他	胎児毒性：動脈管収縮、胎児循環遺残、羊水過少、新生児壊死性腸炎

(文献⁴⁾を一部改変・加筆)

(表 2) 証拠は得られていないもののヒトでの催奇形性・胎児毒性が強く疑われる医薬品

一般名または医薬品群名	代表的商品名	催奇形性を強く疑う理由
アリスキレン	ラジレス	ACE-I、ARB と同じくレニン-アンジオテンシン系を阻害する降圧薬
リバビリン	コペガス、レベトール	生殖試験で強い催奇形性と胎仔毒性
レナリドミド	レブラミド	サリドマイドの誘導体、生殖試験で催奇形性

(文献⁴⁾を一部改変・加筆)

CQ104-2 添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品のうち、特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される代表的医薬品は？

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある

- ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
- ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。

2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

Answer

1. 表 1 に示す医薬品は各々特定の状況下では妊娠中であっても投与が必須か、もしくは推奨される。(B)

表 1

医薬品＜一般名＞	投与する状況
アザチオプリン シクロスポリン タクロリムス水和物（免疫抑制薬）	臓器移植後 ステロイド単独では治療効果が不十分な膠原病
ワルファリンカリウム（クマリン系抗凝血薬）	人工弁置換術後 ヘパリンでは抗凝固効果が調節困難な症例
イトラコナゾール（抗真菌薬）	深在性真菌症、全身性真菌症
添付文書上いわゆる禁忌※の抗悪性腫瘍薬	悪性腫瘍

解説

医薬品の添付文書は、薬事法の規定に基づき、医師、歯科医師及び薬剤師に対して必要な情報を提供する目的で、当該医薬品の製造業者又は輸入業者が作成する文書である。このうち医療用医薬品の添付文書には、「使用上の注意」の項の中に「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」という独立した項目が設けられており、妊婦、産婦、授乳婦等への医薬品の投与にあたっては、その記載に留意する必要がある。この「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項目の記載内容が、添付文書における「妊娠と薬」に関する情報のすべてである。なお、この「使用上の注意」の記載要領は各都道府県知事あて厚生省薬務局長通知（平成9年4月25日付け薬発第607号）に定められている。

このように添付文書は「妊娠と薬」に関する重要な情報源であるものの、その内容に対しては様々な問題が指摘されている¹⁾。そうした問題のひとつとして、「添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品の多くは、胎児への有害作用がヒトで証明されている医薬品（CQ104-1 参照）ではなく、動物実験で示唆されるもののヒトでは胎児有害作用が否定的な医薬品、より安全性が高いと確認されている代替医薬品の選択枝がある医薬品、さらには製造業者又は輸入業者が妊婦に投与してもらわないと判断しただけの医薬品などである」というものがある。その結果、わが国の添付文書では米国やオーストラリ

アのそれと比較して、妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品が極端に多い²⁾。そして、その妊婦自身の健康維持のために必須である医薬品や、胎児への有害作用の可能性はあるものの特定の状況下ではそれを上回る母体への利益が考えられる医薬品の中に、添付文書上妊婦禁忌と読み取れる医薬品が含まれてしまっている。こうした医薬品については妊婦に対してもインフォームドコンセントを得て投与すべきと考えられ、特にそれらの中で必ずしも代替医薬品が存在しないものについて、表1を作成した。

表1の医薬品のうち、アザチオプリン³⁾とシクロスポリン⁴⁾については、ヒトでのデータはまだ限られているものの、例えば臓器移植後妊娠においては、わが国の添付文書とは正反対にこれらが維持量で投与されていることが欧米の妊娠許可基準とされており⁵⁾⁶⁾、投与の有益性が危険性を上回ると考えられている。タクロリムス水和物については、比較的多くあるヒトでのデータにおいて胎児への有害作用は証明されておらず⁷⁾、前2剤と同様にその維持量投与が妊娠許可の基準である⁵⁾⁶⁾。ステロイド(グルココルチコイド)単独では治療効果が不十分な膠原病についても、これら3剤の使用が母児の転帰を良くする場合が多い。

人工弁置換術後妊娠等におけるワルファリンカリウムについてはCQ004-1を参照されたい。

抗真菌薬や抗悪性腫瘍薬については、それぞれ深在性真菌症・全身性真菌症や悪性腫瘍に対しては母体を優先して投与が行われる。抗真菌薬のうち、イトラコナゾールについては添付文書上いわゆる禁忌ながら、ヒトにおいて胎児への有害作用は証明されていない⁸⁾。その他の深在性真菌症・全身性真菌症治療に用いられる抗真菌薬は、胎児への有害作用が疑われている、もしくは否定できないものが多い。一方抗悪性腫瘍薬については、そのほとんどの医薬品でヒトでのデータは限定的であり、またブスルファン⁹⁾のようにヒトで催奇形性の証拠がある医薬品も含まれる。この表1に載せた意味は、「悪性腫瘍合併妊娠の場合に、その医薬品が添付文書上禁忌と読み取れたとしても、それだけをもって妊娠したままの投与という治療方針を排除するものではない」という意味であり、その妊娠中の投与については個々の症例において慎重に判断することが求められる。

文献

- 1) 濱田洋実：日本における医薬品添付文書の記載要領と問題点．薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳，伊藤真也、他（編），東京，南山堂，2010：59-68. (III)
- 2) 濱田洋実：医薬品添付文書とFDA分類、オーストラリア分類との比較．産と婦2007；74(3)：293-300. (II)
- 3) AZATHIOPRINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 120-2. (III)
- 4) CYCLOSPORINE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 351-3. (III)
- 5) EBP Group on Renal Transplantation: European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant

2002; 17(Suppl 4): 50-5. PMID: 12091650 (Guideline)

6) McKay DB, et al.: Pregnancy in recipients of solid organs - Effects on mother and child. N Engl J Med 2006; 354(12): 1281-93. PMID: 16554530 (III)

7) TACROLIMUS. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 1381-5. (III)

8) ITRACONAZOLE. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 781-3. (III)

9) BUSULFAN. In: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 175-6. (III)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

CQ104-3 添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品のうち、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）でも、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい医薬品は？

※ 「添付文書上いわゆる禁忌」とは、添付文書の記載として以下のいずれかをいう。

- 1) 『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に以下の記載がある
 - ・投与を避けること。 ・使用しないこと。 ・投与しないこと。
 - ・投与しない。 ・絶対に投与しないこと。
- 2) 妊婦または妊娠している可能性のある婦人は禁忌、あるいは原則禁忌との追記がある

Answer

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断する。(B)
2. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与中止可能な医薬品については中止する。(B)
3. 表 1 に示す医薬品のうち、服用・投与が不可欠な医薬品については、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する。(B)
4. 表 1 に示す以外の添付文書上いわゆる禁忌※の医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、その胎児リスクは個々に判断する。(B)

表 1

医薬品＜一般名＞	分類
アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス水和物	免疫抑制薬
オフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシン、トスフロキサシントシル酸塩、ノルフロキサシン、レボフロキサシン、ロメフロキサシン塩酸塩	ニューキノロン系抗菌薬
スルファメトキサゾール・トリメトプリム [ST 合剤]	抗菌薬
イトラコナゾール、ミコナゾール	抗真菌薬
ヒドロキシジン塩酸塩	抗ヒスタミン薬
ニフェジピン、アムロジピンベシル酸塩、ニカルジピン塩酸塩（経口錠）	降圧薬
インドメタシン、ジクロフェナクナトリウム、スリンダク、メロキシカム	非ステロイド系抗炎症薬
ハロペリドール、ブロムペリドール	ブチロフェノン系抗精神病薬
メトホルミン塩酸塩	経口血糖降下薬（ビグアナイド系）
グリベンクラミド	経口血糖降下薬（スルホニルウレア薬）
ドンペリドン	制吐薬
オキサトミド、トラニラスト、ペミロラストカリウム	抗アレルギー薬
センナ、センノシド	緩下薬
風疹ワクチン、水痘ワクチン、流行性耳下腺炎ワクチン、麻疹ワクチン	生ワクチン
その他 女性ホルモン（卵胞ホルモン・黄体ホルモン）薬、低用量ピル ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩 ニコチン置換療法薬 [禁煙補助薬]	

解説

CQ104-2 の解説にあるように、「妊娠と薬」に関する情報源としての医薬品添付文書には様々な問題が指摘されている。そのひとつが、『妊娠と薬』に関する情報が、あくまで『使用上の注意』としてのみ記載されているだけで、妊娠と知らずに投与された場合、いわば偶発的な使用に対する情報が全くない」という点である。妊婦に対する「使用上の注意」とは、妊娠診断されている女性に対して新たに医薬品を投与しようとするときに注意すべき内容であって、医薬品投与中の女性が新たに妊娠と診断された場合の対応のための情報にはなり得ない。

しかしながら、現実にはこの添付文書の「使用上の注意」の情報をもとに偶発的使用の事後対応が決定されることが多く、そのため添付文書上妊婦に対して使用禁忌と読み取れる医薬品を使用中に妊娠が判明した場合、安易に人工妊娠中絶が選択される可能性が否定できない。こうした人工妊娠中絶の可能性を減らして、母児を守るためにこの CQ&A は作成された。

1. 表 1 の各医薬品は、そのエビデンスレベルには差異があるものの、いずれもヒトにおいては妊娠初期に投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていない¹⁾²⁾³⁾。したがって、これらの医薬品については妊娠と知らずに服用・投与された場合、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい。もちろん、CQ104-1 にもあるように、ヒトには出生時 3～5%程度の先天形態異常のベースラインリスクがあり、これとの比較としての判断であることをわかりやすく時間をかけて患者に説明することが重要である。生ワクチンについては CQ101 も参照のこと。なお、OTC (Over The Counter) 薬 [一般用医薬品] についても、その添付文書にたとえ「妊婦または妊娠していると思われる人は使用しないこと/相談すること」と記載されているものであっても、表 1 の各医薬品と同様に、いずれもヒトにおいては妊娠初期に投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていない¹⁾²⁾³⁾。

2～4. 表 1 の各医薬品を服用・投与中に妊娠が判明した場合、ただちにこれらの医薬品の継続について判断しなければならない。服用・投与中止可能な医薬品については妊娠判明後ただちに中止する。母体の健康の維持に服用・投与が不可欠な医薬品の場合には、より胎児に安全で治療効果が同等の代替薬があればその医薬品に変更し、そうした代替薬がない場合には継続に伴う胎児リスクを説明した上で投与を継続する必要がある。重要なことは、ヒトにおいて妊娠初期に服用・投与されても胎児への催奇形性や胎児毒性は証明されていないからといって、評価を行わずに漫然と服用・投与を続けてはならないということである。例えば、表 1 にあげられている非ステロイド系抗炎症薬は、妊娠初期には臨床的に有意な胎児リスク上昇はないものの、妊娠後期になると胎児毒性を示すことが知られている (CQ104-1 参照)。継続に伴う胎児リスクについては、CQ104-1 に示した専門書¹⁾²⁾³⁾などの情報を参考に判断するが、そうした対応ができない場合は、患者に国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」や虎の門病院の「妊娠と薬相談外来」などの存在を教えてもよい (CQ104-1 参照)。なお、表 1 に示す以外の添付文書上禁忌と読み取れる医薬品については、妊娠と知らずに服用・投与された場合、胎児リスクは個々に判断せざるを得ないが、この際にもこうした専門書などの情報を参考にするか、患者に上記施設の存

在を教えて対応する。添付文書の情報のみで決して判断してはならない。もちろん、これらを通じて CQ104-1 に示されている通り、服用・投与された妊娠時期の同定が重要であることは言うまでもない。

なお、添付文書上いわゆる有益性投与とされる医薬品の妊娠初期の偶発的使用の事後対応については CQ104-4 の解説を参照されたい。

文献

- 1) 林 昌洋、他（編）：実践妊娠と薬 第2版. 東京, じほう, 2010 (III)
- 2) 伊藤真也、他（編）：薬物治療コンサルテーション：妊娠と授乳. 東京, 南山堂, 2010 (III)
- 3) Briggs GG, et al.: Drugs in Pregnancy and Lactation 9th ed., Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011 (III)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ薬

CQ104-4 添付文書上いわゆる有益性投与**の医薬品のうち、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意が必要な医薬品は？

** 「添付文書上いわゆる有益性投与」とは、添付文書における『使用上の注意』の『妊婦、産婦、授乳婦等への投与』項目に、CQ104-2 および CQ104-3 で示した「添付文書上いわゆる禁忌」に相当する記載以外の記載がなされているものをいう。

<記載例>

- ・投与しないことを原則とするが、やむを得ず投与する場合に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のみ投与する。
- ・投与しないことが望ましい。
- ・投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること。
- ・治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
- ・慎重に投与する。
- ・大量または長期間投与しないこと。 など

Answer

1. 表 1 に示す医薬品は、妊娠中の投与に際して胎児・新生児に対して特に注意する。(B)

表 1

医薬品	注意が必要な点
チアマゾール (抗甲状腺薬)	催奇形性
パロキセチン (選択的セロトニン再取り込み阻害薬 SSRI)	催奇形性 中止による母体疾患への影響
添付文書上いわゆる有益性投与**の抗てんかん薬	催奇形性 新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与**の精神神経用薬	新生児薬物離脱症候群
添付文書上いわゆる有益性投与**の非ステロイド系抗炎症薬	妊娠後期の胎児毒性 (動脈管早期閉鎖)
アテノロール (降圧薬・抗不整脈薬)	胎児発育不全 新生児 β 遮断症状・徴候
アミオダロン (抗不整脈薬)	胎児甲状腺機能低下・甲状腺腫
ジソピラミド (抗不整脈薬)	妊娠後期の子宮収縮 (オキシトシン様) 作用
添付文書上いわゆる有益性投与**の抗悪性腫瘍薬	催奇形性をはじめ情報が少ない

解説

CQ104-2 の解説にあるように、「妊娠と薬」に関する情報源としての医薬品添付文書には様々な問題が指摘されている。そのひとつとして、「妊婦、産婦、授乳婦等への使用上の注意でありながら、『治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する』といった、医師が医薬品を患者に投与する際の大原則がただ述べられているにすぎない医薬品が多い」という問題がある。こうしたいわゆる有益性投与の医薬品のほとんどは、

限られたデータに基づくものの、ヒトにおいて催奇形性・胎児毒性を示すあきらかな証拠は認められていない。しかしながら、一部には催奇形性・胎児毒性などに関して留意すべき医薬品があり、特に胎児・新生児に対して注意が必要であるため、それを表 1 として呈示した。これらの医薬品については、まさに治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。また、こうした医薬品の投与を受けている児希望のある非妊娠女性に対しては、その医薬品の胎児への影響のみならず、有益性や必要性などについても十分に理解してもらうとともに（CQ104-1 参照）、可能であれば医薬品の減量や中止、あるいは変更後の計画妊娠についても検討する価値があるだろう。

チアマゾールの催奇形性については CQ006 を参照されたい。

パロキセチンをはじめとした選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）については、2005 年よりその催奇形性をはじめとした胎児への有害作用が指摘されている。現時点まで様々な研究が行われ、少なくともパロキセチンには一定の催奇形性やその他の胎児リスクが存在すると考えている専門家が現状では多いものの、その詳細については結論が出ていない¹⁾。その理由のひとつとして米国産科婦人科学会および米国精神医学会は、母体の原疾患の状態をはじめとした児の転帰に影響を与えるその他の因子について、すべての研究が考慮しきれていない点を指摘している²⁾。また、その胎児リスクは母体の原疾患を適切に治療しない場合の母児のリスクと釣り合うと考えられている¹⁾。さらに、特にパロキセチンは投与中止（特に突然の中止）又は減量により、重症な諸症状（めまいや知覚障害、睡眠障害、不安など）をもたらす医薬品として知られており、投与を中止する際は患者の状態を見ながら数週間又は数ヵ月かけて徐々に減量することが求められている。米国産科婦人科学会および米国精神医学会は、「パロキセチン投与を受けている女性が妊娠した場合、他の SSRI に変更すべきか？」という問いに対して、「すべての患者に適応できる普遍的なベストの答えはない」と述べている²⁾。少なくとも、こうしたパロキセチンをはじめとした SSRI の問題については十分な注意が必要であり、最新の情報を得る努力をするとともに、患者ごとに精神科・心療内科の主治医を交えて相談をすべきだろう。

抗てんかん薬の多くが催奇形性を持つことはよく知られている。添付文書上はトリメタジオンが妊婦禁忌とされているが、それ以外はいわゆる有益性投与である。一般論として、可能であれば単剤にすること、トリメタジオンは使用せず、バルプロ酸もできるだけ避けることが推奨され、多剤併用の場合、一部の特定の組合せにより催奇形性が高まることに注意すべきとされている³⁾。一方、ガバベンチンやラモトリギンなどのいわゆる新規抗てんかん薬がわが国でも使用されるようになってきており、妊娠中の抗てんかん薬の投与にあたっては個々の症例に応じた最新の情報を得るようにしたい。なお、抗てんかん薬の問題を含め、てんかん合併妊娠の管理については様々なガイドライン³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾が参考となる。

精神神経用薬については、その多くが妊婦に対していわゆる有益性投与である。そうした精神神経用薬（抗てんかん薬を含む）では、その妊娠後期の使用による新生児薬物離脱症候群にも注意が必要である。なお、本症候群については厚生労働省より対応マニュアル⁸⁾が示されており、本症候群発症の可能性のある主な母体投与医薬品のリストも掲載されている。

非ステロイド系抗炎症薬については、妊娠後期の使用による胎児動脈管の早期収縮が特

に問題となる。添付文書上は、妊娠全期間を通じて禁忌としているもの、いわゆる有益性投与で妊娠後期（あるいは妊娠末期）のみ禁忌としているもの、妊娠全期間を通じていわゆる有益性投与のものがある。このうち注意が必要なものは、メフェナム酸などの妊娠全期間を通じていわゆる有益性投与となっているものである。こうした医薬品は禁忌期間がないからといって胎児動脈管の早期収縮作用が否定されているわけではなく、十分注意しなければならない。内服薬だけでなく貼付薬でも胎児動脈管の早期収縮が報告されており、同様の注意が必要である。なお、アニリン（非ピリン）系解熱鎮痛薬であるアセトアミノフェンについて、近年妊娠後期使用による胎児動脈管早期収縮の注意喚起があったが⁹⁾、エビデンスはまだ非常に弱く、現時点では否定的と考える専門家が多い。

β 遮断薬であるアテノロールには、その第2三半期以降の投与による胎児発育不全の可能性がある。また、分娩前に投与を受けた場合、その新生児については生後24～48時間はその β 遮断症状・徴候に注意する必要がある¹⁰⁾。

抗不整脈薬であるアミオダロン200 mg中には75 mgのヨウ素が含まれる。このヨウ素のために、胎児の甲状腺機能低下や甲状腺腫を引き起こす可能性があり十分な注意が必要である¹¹⁾。

ジソピラミドも抗不整脈薬であるが、これについては妊娠後期の使用により子宮収縮（オキシトシン様）作用が疑われている¹²⁾。エビデンスとしてはそれほど強くないが、注意が必要である。

抗悪性腫瘍薬については、CQ104-2の解説にあるように、そのほとんどの医薬品でヒトでのデータは限定的である。いわゆる有益性投与となっているものについても同様であり、その妊娠中の投与については個々の症例において慎重に判断することが求められる。

なお、表1のうち催奇形性に注意が必要な医薬品については、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）、その胎児リスクは個々に判断せざるを得ない。それらを除いて、添付文書上いわゆる有益性投与の医薬品については、妊娠初期に妊娠と知らずに服用・投与された場合（偶発的使用）、臨床的に有意な胎児リスク上昇はないと判断してよい。

文献

- 1) PAROXETINE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 1113-24. (III)
- 2) Yonkers KA, et al.: The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 703-13. PMID: 19701065 / *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(5): 403-13. PMID: 19703633 (III)
- 3) 日本神経学会「てんかん治療ガイドライン」作成委員会（編）：てんかん治療ガイドライン 2010. 東京, 医学書院, 2010 (<http://www.neurology-jp.org/guidelinem/tenkan.html> [accessed 2013 2 6]) (Guideline)
- 4) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : I. Obstetrical complications and change in

seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1229-36. PMID: 19496807 / *Neurology* 2009; 73(2): 126-32. PMID: 19398682 (Guideline)

5) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1237-46. PMID: 19507301 / *Neurology* 2009; 73(2): 133-41. PMID: 19398681 (Guideline)

6) Harden CL, et al.: Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review) : III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009; 50(5): 1247-55. PMID: 19507305 / *Neurology* 2009; 73(2): 142-9. PMID: 19398680 (Guideline)

7) Aguglia U, et al.: Italian consensus conference on epilepsy and pregnancy, labor and puerperium. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl 1): 7-23. PMID: 19125842 (Guideline)

8) 厚生労働省 : 重篤副作用疾患別対応マニュアル「新生児薬物離脱症候群」2010. <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm1003004.pdf> [accessed 2013 2 6] (III)

9) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 : アセトアミノフェン含有製剤 (医療用) の「使用上の注意」の改訂について. http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_120426_1.pdf [accessed 2013 2 6] (III)

10) ATENOLOL. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 105-11. (III)

11) AMIODARONE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 56-60. (III)

12) DISOPYRAMIDE. In: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 9th ed. Briggs GG, et al. (ed), Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011: 433-5. (III)

CQ104-5 授乳中に服用している薬物の児への影響について尋ねられたら？

Answer

1. 例外はあるが、「授乳婦が服用している薬物が児に大きな悪影響を及ぼすことを示したエビデンスはない」と説明する。(B)
2. 児への悪影響が懸念される薬物を服用している授乳婦に対しては、児の哺乳状況（飲み具合、眠り方、機嫌、体重増加など）を観察するように勧める。(C)
3. 個々の薬物については、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの専門サイトや専門書を参照する。(C)

解説

母乳栄養には多くの利点がある。児の感染症罹病を低下させ、児の認知能力発達を促す^{1,3)}。授乳期間は長期に亘ることが多く、この間に種々の薬物服用の必要性に迫られることがある。間違った情報に基づき、授乳婦が必要薬物服用を拒否・中止したり、授乳を中止したりすることがないように、正確な情報を与えなければならない。ただし、母乳哺育するかどうかは、授乳婦自身が主体的に決定すべきである。医療者は正しい情報を提供し、その決定へのお手伝いをする。

ほとんどすべての薬剤は、程度に差異はあるが、母乳中へ分泌され、児は母乳を通じて薬物を摂取する^{1,4)}。薬物安全性評価では、経母乳的に摂取される総薬物量と「当該薬物の児への投与常用量」とを比較検討する^{1,4)}。薬物の種類にもよるが、「児への常用投与量」に比して、はるかに少量、たとえば、10%をはるかに下回る量しか、児へ摂取されないような薬物の場合には、児への影響は少ないと見積もられる^{1,4)}。一方、常用投与量の10%を大きく越える場合には、相当の注意が必要である。常用投与量との比較（理論）と、これまでの観察研究（経験）とのデータに基づいて、薬物安全性が検討されてきている^{1,4)}。

1. 観察研究によれば、多くの薬物については、授乳婦が服用しても児への悪影響はほとんどない^{1,2,4)}。ただ、これら観察研究は少数の症例報告の集積であり、長期予後を含めた「絶対安全性」がエビデンスとして示されているわけではない¹⁾。一方、以下の薬物は授乳婦へは投与すべきではない、あるいは慎重に投与すべき、と結論されている^{1,4)}。以下に代表例をA, B, Cに分類して示す。

A 授乳婦への投与禁止

1) 抗がん剤。少量であってもcytotoxicであり、抗がん剤服用中は授乳は原則禁止すべきである。ただ、抗がん剤を服用しながら授乳をした場合に、実際に児にどのような事象が観察されたかのデータは非常に少ない。抗癌剤服用中で授乳を強く希望する場合には個別に検討する。

2) 放射性ヨードなど、治療目的の放射性物質。診断用の放射線物質は核種によって対応が異なるので、専門書を参照するか、専門家に意見を仰ぐ。

B 慎重投与

1) 抗てんかん薬：phenobarbital, ethosuximide（ザロンチン，エピレオプチマル），primidone（プリミドン）では，児の摂取量が「常用投与量」の10%，あるいはそれ以上に達する．他剤への変更を考慮する．

2) 抗うつ薬とリチウム：三環系抗うつ薬とSSRIの児の摂取量／常用投与量比は一般に10%以下であり，児への大きな悪影響は見込まれない．ただ，fluoxetine（プロザック）とdoxepin（ドキセピン）（共に日本で未市販、ネット購入可能）で，児への有害事象（腹痛発作と傾眠傾向）発生の症例報告がある．リチウムは児での血中濃度が高くなりやすい．低体温，チアノーゼの症例報告もあり，授乳禁止が無難．

3) 抗不安薬：児が傾眠傾向を示す可能性がある．具体的には，diazepam（セルシン）長期投与において，児の傾眠傾向と体重増加不良が報告．alprazolam（コンスタン，ソラナックス）の突然の中止で，児のwithdrawal syndromeが報告．抗うつ薬，抗不安薬，抗精神病薬について，「児への不都合の症例報告は非常に少ないが，長期投与の場合には，注意が必要である」と米小児科学会は記述した（Pediatrics 2001; 108: 776）．この論文は撤回されてしまったが，記載自体は正しいとする専門家の意見があるので参考にできる．

C 乳汁分泌を低下させてしまう薬剤

cabergoline カベルゴリン（カバサル），ergotamine エルゴタミン（カフェルゴットは2008年3月で発売中止，クリアミンは販売継続），bromocriptine ブロモクリプチン（パロデルなど）、経口避妊薬、など．これら薬剤は，母乳分泌を低下させてしまう．

日本医薬品集（添付文書）では，多くの薬物に対して「母乳への移行が報告されているので授乳は控えることが望ましい」などと記載されている．前段で述べた通り，ほとんどすべての薬物は程度の差こそあれ，乳汁中へ分泌されるので，この記載を厳守すると，授乳婦へ投与できる薬は限られてしまう．国立成育医療研究センターのサイト⁵⁾には「安全に使用できると思われる薬」が99薬剤，「授乳中の治療に適さないと判断される薬」が4薬剤掲載されている．この4薬剤とは，ヨウ化ナトリウム（¹³¹Iと¹²³I），コカイン，アミオダロン（抗不整脈薬）である．

2. Bに属する薬剤を服用中の妊婦が，授乳を強く希望した場合は以下のように対応する．

1) 当該薬物に関するデータをお話する．

2) 起こり得る児の症状（傾眠傾向，飲みの低下，機嫌が悪い，体重増加不良など）有無を観察し、それらが認められたら医師に相談するよう指導する．

3) 授乳させ，その直後に服薬させる（授乳後服薬）．服薬後に母乳中の薬物濃度は上昇するので，高濃度薬物包含の母乳を飲ませない．ただし，この方法がどのくらい有効かに関するデータは少ない．児が母乳を欲する時間が予想できないこともあり得るから，“授乳後服薬”を過度に強調すると母親が過敏になってしまう可能性もあり，“授乳後服薬”を厳密に求めるのは行き過ぎだ，との意見もある．

4) 母乳中，あるいは児血中薬物濃度を計測し，それらが危険域にないことを確認する．抗てんかん剤やリチウムの場合に採用されている方法である．3と4の採用については，薬剤部や臨床薬理学部門の協力を要請するか，あるいは，国立成育医療研究センターなど専門機関へのコンサルト，などを考慮してもよい．

3. 発売されてから長年月を経た薬物は、新しい薬物に比して、ある程度その安全性が確認されているといえる。薬物選択余地に幅がある場合には、古くからの薬物で、高頻度に処方されている薬物を選択する。

ただ、古くからの薬物であっても安心できない場合がある。「常用量のコデイン内服授乳婦からの新生児が生後 13 日目に死亡した症例」が報告された⁶⁾。コデインは代謝されてモルヒネになる。ある遺伝子型（薬物代謝酵素 P450 2D6 コード遺伝子型の変異）の人においては、コデイン→モルヒネ変換が急速大量に起こってしまい（ultra-rapid metabolizer of codeine），通常量のコデイン投与でも血中および乳汁中のモルヒネ濃度が異常高値を示し（期待値の数十倍），母乳栄養児にモルヒネ中毒が起こる。本邦では、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインは主に鎮咳薬として、一部鎮痛薬や抗下痢薬として使用されている。総合感冒薬の中にも含有されているものが多い。リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインの添付文書は改訂され「投与中は授乳を避けさせる」になった。なおカナダでは会陰切開疼痛除去、帝王切開術後疼痛除去目的にコデイン 30mg が投与されている。カナダの Practice Guideline⁷⁾では、1) 児の飲みが悪い、ぐったりしている、寝てばかり、体重増加不良、apnea 気味、の時、2) ふらふらしたり、眠気が強いなどの CNS 抑制症状を母自身が示す場合、にはドクターにコンサルトするように、と記載されている。ただ、コデイン使用は禁止にはなっておらず、授乳する時には「そのリスクについて教育すべきだ」と記載されている。

このように、本分野では、新しい情報が追加されているので、最新の情報にアクセスできるようにしておくことが望ましい。実際の処方にあたっては、専門書^{4,8)}やインターネットの専門サイト^{5,9,10)}を参照する。Lactmed⁹⁾は改変スピードが早い。国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」のサイト⁵⁾は有用である。

文献

- 1) Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343: 118—126 PMID: 10891521 (Review)
- 2) 日本産婦人科医会：乳房疾患の管理研修ノートNo 81. 2009 ; 1—106
- 3) Kramer MS, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. Arch Gen Psychiatry. 2008;65:578-584. PMID:18458209 (I)
- 4) 伊藤真也、村島温子（編）妊娠と授乳 2010 南山堂
- 5) 国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」：
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/index.html> [2012.10.24]
- 6) Koren G, et al. : Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006; 368: 704 PMID: 16920476 (III)
- 7) Madadi P, et al. Guidelines for maternal codeine use during breastfeeding. Can Fam Physician. 2009; 55:1077-8. PMID: 19910591(Guideline)
- 8) Briggs GG, et al. Drugs in Pregnancy and Lactation. 9th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2011 (Textbook)

9) Lactmed, <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT> [2012. 10.24]

10) Motherisk program, <http://www.motherisk.org/women/breastfeeding.jsp> [2012.10.24]

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

CQ106-1 胎児異常の有無（出生前診断）について問われたら？

Answer

1. 以下のような認識を持って回答する。(B)
 - 1) 異常発見時には、種々の精神的葛藤が予想され、検査実施前のカウンセリングやインフォームドコンセント（告知範囲等についての）が重要
 - 2) 約3～5%の児は何らかの異常を持って生まれる
 - 3) 出生前診断には、確定的検査（診断がほぼ確定）と非確定的検査（正確な診断には確定的検査がさらに必要）との2つがある。両者とも一部の施設で実施されている（CQ106-2～5 参照）

解説

1. 「胎児異常の有無（出生前診断）について問われる」ことは日常しばしば経験する。出生前診断（しゅっせいぜん、しゅっしょうぜん）とは、胎児健康状態の評価を行う妊娠中に実施する一群の診断や検査（通常の超音波検査等も含む）のことを指し、検出される異常には胎児発育異常、胎児形態異常、ならびに遺伝性疾患などが含まれる。その目的は、疾病罹患児の予後向上にある。しかし、“命の選別”につながるとの考え方もあり、社会的・倫理的に留意すべき点が多々ある。日本産科婦人科学会員と日本産婦人科医会員は妊婦家族の希望に基づき、本邦の法律と倫理が規定するルールにのっとり出生前診断を行う。出生前診断には種々の解決されていない問題があることを理解し、CQ106-2～106-5も参考に、以下のような認識を持って適切に回答する。
 - 1) 出生前診断により、胎児に疾病が発見された場合、当該夫婦ないしカップル（以下夫婦と表記）は種々の深刻な問題に直面することになるが、最も深刻な問題は“命の選別”についての判断であろう。したがって、発見された疾病罹患児の予後、治療の効果、生後社会から受けられる支援等について専門的知識を有した医療スタッフによる事前（診断検査実施前の）カウンセリングが重要となる。また、絨毛検査や羊水検査には流産などの重大な危険を伴うため、事前のインフォームドコンセントが必須である（CQ106-5 参考）。
 - 2) 出生時に確認できる形態上の異常（胎児奇形）頻度は、3～5%とされ^{1, 2)}、その原因は多岐にわたる。染色体異常は胎児疾患原因の約25%である³⁾。
 - 4) 出生前診断のための検査法には、あくまでも胎児疾患の可能性の高さを推測する非確定的検査（広い意味で通常の超音波検査もこれに含まれる）や、ほぼ確実に胎児疾患を診断できる確定的検査がある。表1に狭義の出生前診断各検査法の長所ならびに短所について示す。超音波検査は、非確定的検査（ソフトマーカーを用いた検査）にも確定的検査（専門家が行った胎児形態異常を診断するための精密検査）にもなりうる特徴がある。施行時期について、母体血を用いた胎児染色体検査は、胎児由来 cell-

free DNA 断片量は妊娠週数とともに上昇するため、妊娠 10 週以降に実施可能となる⁴⁾。絨毛採取は、妊娠 11 週未満に実施した群では、それ以降に実施した群と比較して、四肢欠損などの胎児奇形の発症率が有意に上昇するため妊娠 11 週以降に行う。羊水採取は、妊娠 14 週以前に実施した群では、それ以降に実施した群と比較して、四肢弯曲などの胎児奇形の発症率や流産率が有意に上昇するため妊娠 15~16 週以降に行う⁵⁾。非確定的検査結果の解釈として、これらによって得られる染色体異常の確率が羊水検査の流産リスク (1/200~1/300) を上回る際に羊水検査が行われることが多い。また、絨毛採取、羊水穿刺など侵襲的な検査 (胎児検体を用いた検査を含む) は、表 2 に該当する場合に、夫婦からの希望があり、検査の意義について十分な遺伝カウンセリングによる理解の後、同意が得られた場合に実施する⁶⁾。「その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合」とは、超音波検査により胎児に形態的または機能的異常が認められ、遺伝学的検査が考慮される場合を指す。

これら出生前診断法の一部は限られた施設のみで実施されている。夫婦から真摯な出生前診断の希望が表出され、自施設でのその検査実施が困難な場合には、それが可能な施設に紹介する。

表1 各検査の特徴

		対象となる 胎児疾患	施行時期	検査感度*	長所	短所
非確定的検査	血清マーカー (クアトロ検査)	胎児染色体異常	15～20週	81% ⁷⁾	検査が陰性の場合には、羊水検査を回避できるかもしれない 胎児二分脊椎の診断につながるかもしれない	確定診断ではない 対象となる染色体異常は、18・21トリソミー（13トリソミーは対象ではない）
	母体血を用いた胎児染色体検査 [‡]	胎児染色体異常	10週以降	99% ⁴⁾	検査が陰性の場合には、羊水検査を回避できるかもしれない	確定診断ではない 対象となる染色体異常は、13・18・21トリソミー
	ソフトマーカーを用いた超音波検査（妊娠初期）	胎児染色体異常	11～13週	64～70% ⁷⁾	検査が陰性の場合には、羊水検査を回避できるかもしれない	確定診断ではない
	ソフトマーカーを用いた超音波検査（妊娠中期）	胎児染色体異常	18週	50～75% ⁸⁾	検査が陰性の場合には、羊水検査を回避できるかもしれない	確定診断ではない
	形態異常検出を目的とした超音波検査	胎児疾患一般	全週数	36～56% ⁹⁾ ¹⁰⁾	胎児に対して非侵襲的 確定的検査にもなりうる	検査者によって、発見率が異なる 発見率は決して高くない
確定的検査	絨毛検査	胎児染色体異常・ 遺伝子異常	11週以降	ほぼ100%	早い週数に検査が可能	手技が困難 胎盤限局性モザイクが約1%に認められる 検査に伴う流産 1%
	羊水検査	胎児染色体異常・ 遺伝子異常	15～16週 以降	ほぼ100%	ほぼ100%で染色体異常がわかる 手技が容易	羊水検査に伴う流産 0.3～0.5%
	臍帯血検査	胎児染色体異常・ 遺伝子異常 胎児貧血など	18週以降	ほぼ100%	胎児感染、貧血も診断可能	手技が困難 検査に伴う胎児死亡 約1.4%

* 検査感度：実際に異常であった被検査者中、検査で異常と識別された被験者の割合であって、陽性的中率（検査で陽性と判定された被験者中、実際に異常である率）とは異なる。陽性的中率は、検査を受けた母集団の有病率（発生率）に依存するため、35歳妊婦では80%程度とされる。

‡ 2013年春に、臨床試験（そのためのガイドラインが日本産科婦人科学会より示され、遺伝カウンセリングが必須とされた）として一部の認可施設で開始された。検査限界等についてはCQ106-5参照

(表2) 羊水穿刺、絨毛採取の適応⁶⁾

1. 夫婦のいずれかが、染色体異常の保因者である場合
2. 染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
3. 高齢妊娠の場合
4. 妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合
5. 夫婦の両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合
6. 夫婦の一方もしくは両者が、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合
7. その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

参考文献

1. Cunningham F. Williams Obstetrics: 23rd Edition: McGraw-Hill Professional; 2009. (TextBook)
2. Brent RL, et al. Environmental teratogens. Bull N Y Acad Med 1990;66(2):123-63. PMID:2194610 (Review)
3. Nussbaum R. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 7 edition Saunders; 2007. (TextBook)
4. Palomaki GE, et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med;14(3):296-305. PMID:22281937 (II)
5. Mastroiacovo P, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. Am J Med Genet 1992;44(6):856-64. PMID:1481865 (II)
6. 日本産科婦人科学会倫理委員会. 「出生前に行われる検査および診断に関する見解」. 2011. (Guideline)
7. Malone FD, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 2005;353(19):2001-11. PMID:16282175 (I)
8. ACOG. Screening for fetal chromosome abnormalities. Practice Bulletin 2007;77. PMID:17197615 (Guideline)
9. Grandjean H, et al. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. Am J Obstet Gynecol 1999;181(2):446-54. PMID:10454699 (I)
10. Crane JP, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. Am J Obstet Gynecol 1994;171(2):392-9. PMID:8059817 (I)

CQ106-2 超音波検査を実施する上での留意点は？

Answer

1. 超音波検査は「広義の出生前診断の一つ」と説明する(尋ねられたら)。(CQ106-1 参照)
(A)
2. 超音波検査には、「妊婦健診時に行われる『通常超音波検査』と、「胎児形態異常診断を目的とした『胎児超音波検査』の2つがある説明する(尋ねられたら)。(B)
3. 「通常超音波検査」と「胎児超音波検査」のいずれであっても、目的、意義および異常発見時の告知範囲等についての事前インフォームドコンセントを得る。(C)
4. 「通常超音波検査」の目的は以下と説明する(尋ねられたら)。(B)
 - 1) 妊娠初期
 - ・異所性妊娠、枯死卵、子宮内胎児(胎芽)死亡、絨毛性疾患等の異常妊娠の有無(CQ203、204 参照)
 - ・妊娠週数決定の補助診断(CQ009 参照)
 - ・胎児数の確認と多胎時の膜性診断(CQ701 参照)
 - ・子宮および付属器異常の有無(CQ504 参照)
 - 2) 妊娠中期・後期
 - ・胎児発育の評価(CQ001、CQ307-1 参照)
 - ・胎位・胎向の評価(CQ001 参照)
 - ・胎児付属物の評価(胎盤の位置、羊水量)(CQ001、CQ304、CQ305、CQ306-1、CQ306-2 参照)
 - ・子宮頸管長の評価(CQ301、CQ302 参照)
5. 「胎児超音波検査」については以下のように認識する
 - 1) インフォームドコンセント後に実施する。(C)
 - 2) 全妊婦を対象とした標準検査ではない。(B)
 - 3) 二段階で実施される(スクリーニングと精密検査)場合がある。(C)
 - 4) スクリーニングの至適時期は、妊娠 10-13 週、妊娠 18-20 週および妊娠 28-31 週とする報告が多い。(B)
 - 5) 染色体異常検出に関しては非確定的検査である(CQ106-1 参照)。(A)
 - 6) 胎児染色体異常の診断を目的とした精密検査では、実施前(後)に遺伝カウンセリングを行う。(C)

<解説>

超音波断層検査(以下、超音波検査)は広く用いられており、本稿では超音波検査の目的と用途に関して整理して記述した。同じ装置を用いても検査の目的や実施時期によって観察すべき項目が異なり、日本産科婦人科学会ではすでに妊娠中の超音波検査を5項目に分類し、各々の目的について提示・概説した経緯がある。これを踏まえて、本ガイドラインでは一般の妊婦健診時に妊娠経過の正常・異常の鑑別を目的に行う超音波検査を「通常超音波検査」、胎児形態異常の検出を目的とした超音波検査を「胎児超音波検査」と定義し、両者を区別する必要があることを明記した。また、「胎児超音波検査」は、すでに一般の産科医療機関で広く行われているものの、妊婦全例を対象とした健診項目には含まれておらず、標準的観察手順法についても明示されていないことを認識して検査を行う。

1. 超音波検査では意図せずに胎児形態異常が発見される場合があり、広義の出生前診断検査の1つである。したがって、実施時には他の出生前診断に関連する諸検査[1](CQ106-1 参照)と同様、出生前診断法の一つと認識する。

2. 超音波検査には、一般産科健診で実施される「通常超音波検査」(CQ001 表1 参照)、ならびに胎児形態異常検出・診断を目的とした「胎児超音波検査」の両者がある。「通常超音

波検査」はリスクの有無にかかわらず実施されるのが普通である。一方、「胎児超音波検査」には以下 1)～5) の特徴があり、「通常超音波検査」と大きく異なっている。1) 原則として妊婦・家族の希望に基づき実施されること、2) 倫理的配慮が重要であること、3) 実施者に対する特別な訓練が必要であること、4) 長時間の検査が必要であること、および 5) 保険診療上、限定された施設（胎児心疾患などの限定された形態異常のみ）のみが保険請求可能であること [2]。

3. 出生前診断には、まだ解決されていない倫理的問題がある。胎児は一定の確率で形態異常を有するため (CQ106-1)、「通常超音波検査」でも胎児形態異常が発見される場合がある。したがって、「胎児超音波検査」、「通常超音波検査」のいずれであっても、目的、検査意義、発見され得る異常および発見された場合の告知範囲などに関して事前インフォームドコンセントが勧められる。胎児形態異常検出を目的とした妊娠中期「胎児超音波検査」精度に関する meta-analysis では、胎児疾患発見率（感受性）は平均 40%（13～83%）であった[3]。ローリスク妊娠例における「胎児超音波検査」の有用性（予後改善や cost-benefit など）に関しては肯定的[4-6]、否定的[7-9]いずれの報告もあり、見解の一致をみていない。図 1 に超音波検査に関する説明と同意文章例を示した。(CQ106-2 も参照)

4. 妊娠初期における「通常検査」で観察すべき項目（カッコ内は疑うべき異常あるいは目的）は以下の通りである。子宮体部腔内胎児（胎芽）の認識（子宮内膜に囲まれた胎嚢を確認できるか）（異所性妊娠）、胎芽像の確認（枯死卵）、児心拍の確認（子宮内胎児（胎芽）死亡、絨毛性疾患）（CQ203、204 参照）、頭殿長計測（妊娠週数決定のための補助診断）（CQ009 参照）、胎児数の確認と膜性診断（単胎・多胎の診断）（CQ701 参照）、子宮および付属器異常の有無（子宮奇形、子宮腫瘍、付属器腫瘍）（CQ504 参照）。各項目の詳細については該当 CQ を参照されたい。

妊娠中期・後期における「通常検査」の目的は、胎児発育の評価（CQ001、CQ307-1 参照）、胎位・胎向の評価（CQ001 参照）、胎児付属物の評価（胎盤の位置、羊水量）（CQ001、CQ304、CQ305、CQ306-1、CQ306-2 参照）、子宮頸管長の評価（CQ301、CQ302 参照）などである。各項目の詳細については該当 CQ を参照されたい。

5. 胎児超音波検査は出生前診断の 1 つであり、インフォームドコンセント後に実施する。したがって、妊婦全例を対象とするような標準検査ではない。胎児超音波検査は施設によっては二段階で行われる場合がある（スクリーニング検査とスクリーニング陽性者に対する精密検査）。スクリーニング検査の至適時期に関しては、妊娠 10-13 週、妊娠 18-20 週あるいは妊娠 28-31 週とする報告が多い[4,10-13]。表 1 に、参考として文献的に報告されたスクリーニング観察項目、異常所見および疑われる疾患を示す。

胎児染色体異常に起因する可能性の高い児の形態異常を検出した場合でも、胎児超音波検査は非確定的検査であり、確定診断には確定的検査（CQ106-1 参照）が必要であることを認識する。胎児染色体異常が強く疑われる例において胎児超音波精密検査を施行する場合には、実施前（後）に遺伝カウンセリングを行うことが望ましい。

妊娠中の超音波検査について

超音波検査は妊婦健診時に子宮内の赤ちゃん（胎児）環境を観察する方法として最も広く用いられています。以下に、これから行われる「通常超音波検査」の意味や特徴についてご説明します。なお、胎児形態異常検出診断のための「胎児超音波検査」については「通常超音波検査」とは異なることをご承知おき下さい。

● 通常超音波検査では：

赤ちゃんの生死、多胎かどうか、発育の状態、胎位（頭が下なのか、逆子なのか）、胎盤の位置、羊水の量、お母さんの子宮や卵巣に異常がないか、などの確認などを行います。推定児体重を計測するときもあります。また、以下についてご理解とご協力お願い致します。

赤ちゃんの形態異常（疑いを含む）が見つかる場合もあります

通常検査でも偶然、赤ちゃんの形態異常が発見されることがあります。多くの赤ちゃんは元気に異常なく生まれてきます。しかしながら、中には生まれながらに病気を持つ赤ちゃんがいます。その病気のうち形に異常（奇形）が有る場合を先天性形態異常（約2-5%）と言います。先天性形態異常の種類はとても多く、また、重症なものから医学的には問題のない（個性の範囲）軽微なものまで程度も様々です。現在の医療水準では治療困難なものもありますが、病気の種類によっては胎児期に診断されていると出生後（もしくは胎児期から）にスムーズに治療を開始でき、その子にとってよりよい結果が期待できる病気もあります。

妊娠による変化をとらえます

子宮や胎児は妊娠期間を通じ変化していきます。妊娠初期に分からなかったものが妊娠中期や後期になると分かってくることもあります。したがって、適切な時期に検査を行い判断する必要があります。

病変の大きさや検査条件による影響を受けます

病変が小さい場合、赤ちゃんの向き、羊水量、母体体形などにより異常があっても見つかからない場合もあります。

形態異常を伴わないタイプの胎児疾患が見つかることは極めて稀です。

超音波検査は形を見て判断する検査です。そのため、形の異常が明らかでない病気を見つけるのは困難です。たとえば、染色体の数異常による病気（ダウン症など）は、超音波検査のみで診断を確定することはできません。また、遺伝子異常の病気（血友病や筋ジストロフィーなど）は形態異常を示さないため、超音波検査では見つけることができません。

超音波検査結果のお知らせについて

1. 胎児形態異常以外の結果について

超音波検査結果情報の一部（羊水量、胎盤位置、胎位、胎児発育の程度など）に関しては、特別に申し出がないかぎり、それらの異常を発見した場合、お知らせ致します。

2. 胎児形態異常や染色体異常を疑う形態異常などが偶然発見された場合

出生前に御両親が「赤ちゃんに関する形態異常や染色体異常を示唆する形態異常の存在」を知った場合、ご両親に様々な葛藤が生ずることが知られています。そのため、御両親にはそれら情報に関して「知る権利」とともに、「知らない権利」があるとされています。

一方、私どもはできるだけご両親のご意向に沿い、検査結果を説明したいと考えています。そのため、ご両親には検査を行う前に、まず、知りうる赤ちゃんの情報を全て知りたいのか、限定的に知りたいのか、逆に一切知らせて欲しくないのかなどのお考えをあらかじめ示して頂くことが必要です。この機会に、ご夫婦でこのことについて十分ご相談頂き、以下のご質問に事前にお答えいただきたく思います。情報提供についてはそのご意思に沿って対応させていただきます。なお、本用紙を提出した後で、それを修正したい場合はいつでも直接、医師または助産師にお伝えください。

産婦人科担当医 殿

超音波検査で得られた赤ちゃんの情報について

- 赤ちゃんについてすべて知らせてほしい
- 赤ちゃんの異常について、以下に限定し、知らせてほしい
 - 疑われる疾患名
 - 染色体異常の可能性

(ただし、超音波検査で染色体異常の診断をすることはできません)

- 致死性（生きていくことが出来ない重度の病気）またはその疑いがあるか
- 妊娠中に、または、生後直ちに治療することで赤ちゃんを助けることが可能な疾患かどうか
- その他 ()

赤ちゃんについての情報は知らせてほしくない

平成 年 月 日

本人 _____
親族（続柄） _____ ()

図1 妊娠中の超音波検査に対する説明と同意に関する文章例

表 1 胎児形態異常スクリーニング検査における観察項目、異常所見および疑われる形態異常
(文献[2, 3, 7, 10]より引用、一部改変)

観察項目	異常所見	疑われる形態異常(あるいは状態)※
●妊娠初期(妊娠 10-13 週)		
<ul style="list-style-type: none"> ・頭殿長は妊娠週数相当か ・胎児が羊膜腔にいるか ・頭部は半球状で不整はないか ・頭・頸・胸・腹部に異常な液体貯留像はないか ・四肢は 4 本みえるか 	<ul style="list-style-type: none"> 週数に比し長い 週数に比し短い 胎児が羊膜腔外 頭部の不整 液体貯留像 四肢が無い/見えにくい 	<ul style="list-style-type: none"> 妊娠週数の誤り(補正要) 妊娠週数の誤り(補正要)、胎児染色体異常 body-stalk anomaly, limb-body-wall complex 無頭蓋症、無脳症、脳瘤 著明な NT、リンパ管腫、胎児水腫、Prune-belly 症候群 上肢あるいは下肢欠損、その他の骨形成不全
●妊娠中期(妊娠 18-20 週)		
<ul style="list-style-type: none"> ・BPD は、妊娠週数相当か ・頭蓋内は左右対称で異常像はないか ・頭蓋外に突出する異常像はないか ・口唇裂はないか ・心の位置と軸は左に寄っているか ・左右心房心室の大きさのバランスはよいか ・胸腔内に異常な像はないか ・大動脈と肺動脈がラセン状に走行しているか ・大動脈と肺動脈の太さはおおむね同じか ・胃胞は左側か ・胃、膀胱、胆嚢以外に嚢胞はないか ・腹壁(臍部)から臓器の脱出はないか ・椎体と棘突起が欠損無く並んでいるか ・背中・臀部に異常な隆起はないか ・十分な長さの四肢はあるか ・羊水過多も過少もないか 	<ul style="list-style-type: none"> 週数に比し長い 週数に比し短い 測定できない 左右非対称 異常像 突出像 口唇裂 位置・軸が右 バランス異常 胸腔内異常像 両血管の走行異常 大動脈>肺動脈 肺動脈>>大動脈 大血管が 1 本 胃胞が右側 胃胞が見えない 他の嚢胞像 臓器脱出像 欠損あり 異常な隆起 四肢が短い 羊水過多 羊水過少 	<ul style="list-style-type: none"> 水頭症、水無脳症 小頭症、脳瘤 無頭蓋症、無脳症 孔脳症 水頭症、脈絡膜嚢胞 脳瘤 口唇裂、口唇口蓋裂 内臓逆位、錯位(無脾症、多脾症)、横隔膜ヘルニア、 1 CCAM、肺分画症、各種の心形態異常 各種の心形態異常 横隔膜ヘルニア、CCAM、肺分画症、胸水 大血管転位症(完全・修正) 肺動脈狭窄症、ファロー四徴症、右心(右室)低形成、 三尖弁閉鎖症、大動脈弁狭窄症 大動脈狭窄症、左心(左室)低形成、大動脈縮窄・離断症 肺動脈閉鎖症、総動脈幹遺残症 内臓逆位、錯位(無脾症、多脾症) 横隔膜ヘルニア、先天性食道閉鎖症 臍帯ヘルニア、腹壁破裂 二分脊椎(脊髄髄膜瘤を含む) 二分脊椎(脊髄髄膜瘤を含む)、腰・仙尾部奇形腫、総排泄腔 各種の四肢短縮性骨系統疾患 嚥下障害をきたす胎児形態異常、皮膚欠損をきたす胎児形態異常、 多尿をきたす胎児内分泌性疾患、胎児水腫、胎盤腫瘍 (形態異常以外の原因検索要) 腎尿路系疾患(腎無形成、多嚢胞腎、嚢胞性多嚢腎、尿路閉塞) (形態異常以外の原因検索要)
●妊娠後期(妊娠 28-31 週)		
<ul style="list-style-type: none"> ・頭蓋内は左右対称で異常像はないか 	<ul style="list-style-type: none"> 左右非対称 	<ul style="list-style-type: none"> 孔脳症

・胸腔内に異常な像はないか	異常像	水頭症、脈絡膜嚢胞
・心臓の位置と軸は左に寄っているか	胸腔内異常像 位置・軸が右	横隔膜ヘルニア、CCAM、肺分画症、胸水 内臓逆位、錯位（無脾症、多脾症）、横隔膜ヘルニア、 CCAM、肺分画症、各種の心形態異常
・左右心房心室の大きさのバランスはよいか	バランス異常	各種の心形態異常
・本肺静脈が左房につながるか	肺静脈のつながり不明	総肺静脈還流異常症
・上行大動脈が下行大動脈までつながるか	つながり不明	大動脈縮窄・離断症
・胃、膀胱、胆嚢以外に嚢胞はないか	他の嚢胞像	各種の腹部嚢胞性疾患（肝、胆道、腎、卵巣、尿管など）
・大腿骨長は、正常か	大腿骨長が短い	各種の四肢短縮性骨系統疾患
・羊水過多も過少もないか	羊水過多	嚥下障害をきたす胎児形態異常、皮膚欠損をきたす胎児形態異常、 多尿をきたす胎児内分泌性疾患、胎児水腫、胎盤腫瘍 (形態異常以外の原因検索要)
	羊水過少	腎尿路系疾患（腎無形成、多嚢胞腎、嚢胞性多嚢腎、尿路閉塞） (形態異常以外の原因検索要)

※本表には、Bモード経腹超音波断層法を用いた胎児形態スクリーニング検査としての観察項目を掲げた。観察項目として「正常像の観察ポイントを疑問形で箇条書き」し、記載された正常像が確認できない場合に、想定される（頻度あるいは重要性から）胎児疾患名を掲げた。

<文献>

- [1] 「出生前に行われる検査および診断に関する見解」日本産科婦人科学会 平成 23 年 6 月 25 日(平成 25 年 5 月更新予定) (Guideline)
- [2] 里見元義、他：胎児心エコー検査ガイドライン．日本小児循環器学会雑誌 22:591-613,2006 (Guideline)
- [3] Levi S: Ultrasound in prenatal diagnosis: polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. Prenat. Diagn. 2002;22:285-295. PMID:11981909 (II)
- [4] Saari-Kemppainen A, et al.: Ultrasound screening and perinatal mortality. The Helsinki Ultrasound Trial. Lancet 1990;336:387-391. PMID:1974940 (II)
- [5] Eik-Nes SH, et al.: Ultrasound screening in pregnancy: A randomized controlled trial. Lancet 1984;1:1347. PMID:6145038 (II)
- [6] Waldenstrom U, et al.: Effects of routine one-stage ultrasound screening in pregnancy: A randomized controlled trial. Lancet 1988;2:585-588. PMID:2900977 (I)
- [7] Ultrasonography in pregnancy. ACOG Practice Bulletin. 2009:101 (Guideline)
- [8] Ewigman B, et al.: A randomized trial of routine prenatal ultrasound. Obstet.Gynecol. 1990;76:189-194. PMID:2196496 (II)
- [9] Ewigman BG, et al.: Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. N.Engl.J.Med. 1993;329:821-827. PMID:8355740 (I)
- [10] ACR Practice Guideline: Practice guideline for the performance of obstetrical ultrasound. In: ACR Practice Guideline, 2007. (Guideline)
- [11] Canadian Task Force Periodic Health Examination 1992 Update: 2. Routine prenatal ultrasound screening. Can.Med.Assoc.J. 1992;147:627-633. (Guideline)
- [12] American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Patterns, No.5. Washington DC, 1997. (Guideline)
- [13] Johnson J-AM: Overview of obstetric sonography. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW

(eds.) Diagnostic Ultrasound. 3rd. Ed. St. Louis MO., Elsevier, 2005,
pp1038-1058. (Textbook)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

CQ106-3 NT (nuchal translucency) 肥厚が認められた時の対応は？

Answer

1. 出生前診断（非確定的検査、CQ106-1参照）と位置づけられていることに留意し、「NT肥厚」告知に関しては倫理的側面に十分配慮する。（A）
2. 正確な判定には以下の3点が必要であり、NTが測定された状況を確認する。（C）
 - 1) 妊娠 11週0日～13週6日での測定
 - 2) 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）
 - 3) 矢状断面で計測されていること（図1）
3. 正確に測定されたNT値の持つ意味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、21トリソミー、18トリソミー、あるいは13トリソミーの確率は当該患者の年齢別確率よりも約3倍、18倍、28倍、および36倍高くなる（図2）。
 - ・ NT \geq 3.5mmかつ染色体正常で出生した児は、90%強の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。
4. 染色体異常の確定診断のためには羊水検査（場合によっては絨毛検査）が必要と説明する（尋ねられたら）。（A）

<解説> 図表に変更なし

1: NT肥厚と胎児形態異常とは関連がある（NT肥厚が確認された児では染色体異常や心形態異常頻度が高い）ため、出生前診断（非確定的検査、CQ106-1参照）としての意味合いがあることに留意する。すなわち、積極的NT値計測は主に胎児染色体異常検出を目的とした出生前画像検査法の一つである。そのため、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。NT計測は確定的検査ではないため、確定診断には羊水穿刺等の検査が必要である(CQ106-1参照)。本稿はNT測定を勧める、もしくは否定する立場のいずれでもなく、「発見後の解釈」を中心に記載している。意図せずにNT肥厚が発見される場合があり、「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況でNT異常が発見された場合の対処については、施設ごとに方針を立てることになるが、遺伝カウンセリングが可能な施設に紹介することも考慮する。本ガイドラインでは、このような混乱を避けるため、超音波検査全般にわたって事前に検査の目的、意義および異常発見時の告知範囲等について事前インフォームドコンセントを勧めた（CQ106-3参照）。

2: NT値と疾病の関連について考慮する場合、正しい条件下で計測されていることが重要である。NTは妊娠11週～13週6日に測定する[1,2]。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。

3. 母体年齢が上昇するほど、またNT計測値が大きいほど、胎児染色体異常（trisomy21, 18, 13）の確率が高くなる（表1）。また、染色体異常児は胎内死亡することも多いため、妊娠週数が進むにつれて染色体異常の確率は低下する（表2）。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]。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、胎児染色体異常確率推定には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13trisomyの確率は年齢別の確率よりもさらにおよそ3倍, 18倍, 28倍, および36倍, 高いと報告されている[1]。図2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確率を示している[1]。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 \geq 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%) に先天異常 (先天性心疾患が最も多く58例) が認められた。胎児形態異常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]。この調査結果をNT \geq 3.5mmかつ染色体正常であり、出生に至った児1,098名のうち1,020名 (92.9%) が無病生存しており、NT値別の無病生存率は3.5~4.4mmで94.7% (734/775) 4.5から5.4mmで89.8%

(177/197), 5.5~6.4mmで94.3% (66/70), 6.5mm以上で76.8% (43/56) であったと読み取ることも出来る。このようにNT異常値が観察された胎児を「異常」だと即断してはならない。また、染色体正常であるNT異常児の最もしやすい異常は心形態異常である。

4. NT計測は染色体異常、形態異常いずれの点からも非確定的検査であり、染色体異常の有無を確定するためには羊水検査 (場合によって絨毛検査) が必要であることを認識する。

(CQ106-1, CQ106-5参照)

<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) PMID:7850583
- 2) Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, et al: ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2013;41:102-113 (Guideline) PMID:23280739
- 3) Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al.: UK multicenter 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) PMID:9717920
- 4) Souka AP, Krampl 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) PMID:11489218
- 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)

CQ106-4 胎児大腿骨長 (FL) の短縮が疑われた場合には？

Answer

1. 胎児四肢長管骨のすべて (大腿骨, 脛骨, 腓骨, 上腕骨, 橈骨, 尺骨) を計測し, 平均からの偏差 (SD) で短縮の程度を評価する (C)
2. FL が-3~-4SD 以下の短縮を認める場合は, 胎児発育不全, 染色体異常, 骨系統疾患も想定し, 高次施設に紹介する (C)
3. 精密検査と正確な鑑別診断が可能な施設は現状では限られていることを考慮して対応する (B)

解説

1. 妊婦健診では日常的に胎児計測が行われており, 大腿骨長 (FL) 短縮はしばしば認められる. 大腿骨短縮を認めた場合, 他四肢長管骨もすべて計測する. 長管骨の短縮の程度を「何週相当の発育の遅れ」と示すこともおおいが, 客観的に評価するために基準値からの標準偏差 (SD) を用いる.

大腿骨長 (FL) については日本超音波学会 (JSUM) からだされた日本人の基準値¹⁾がある. それ以外の四肢長管骨の長さについてはこれまで欧米で報告されたもの^{2) 3)}しか存在せず, 実際の臨床所見から乖離することが少なくなかったが, このたび日産婦周産期委員会から日本人胎児の四肢長管骨の基準値 (表1) が発表された⁴⁾.

2. FL が-3~-4SD 以下の短縮を認める場合は, 胎児発育不全, 染色体異常, 胎児骨系統疾患の可能性も想定し (正常胎児である場合もあるが), 高次施設に紹介する (それら鑑別は困難なことも多いので).

FL 短縮の超音波所見は, 胎児発育不全 (fetal growth restriction, FGR), 染色体異常, 骨系統疾患といった病的状態を示唆するが, 実際には正常胎児であることが最も多い⁵⁾. 文献的には胎児長管骨長が-2SD 未満であれば, 骨系統疾患のリスクがある. 妊娠中期に FL が-2SD 未満を示した胎児の観察研究⁶⁾によれば 86 例中, 正常が 28 例 (33%), FGR が 18 例 (21%), 染色体異常が 16 例 (19%), 骨系統疾患以外の奇形が 13 例 (15%), 骨系統疾患は 11 例 (13%) のみという結果であった. FL が-2~-4SD (16 例) 群と-4SD 未満 (12 例) 群を比較した研究⁷⁾では, -2SD~-4SD 群では 10 例が正常胎児 (1 例に骨系統疾患, 1 例に染色体異常) だったが, -4SD 未満群では全例に胎児異常を認め, 10 例が骨系統疾患であった. FL が-3SD より長ければ, ほとんどが FGR をふくむ正常胎児との報告⁸⁾もある. 以上より, 骨系統疾患を含む胎児異常を疑う場合, その基準を-3~-4SD 未満におくのが適切と考えられる (FL 短縮を-2SD 未満とおくと偽陽性が多く実用的ではない).

胎児骨系統疾患で長管骨短縮が軽度 (FL が-3SD より長いもの) な例外的疾患としては, 骨形成不全症の軽症例, 屈曲肢異形成症などがある. 骨形成不全症の大多数例は四肢骨折所見を契機として, 屈曲肢異形成症では大腿骨の左右対称性彎曲を契機として出生前に疑われる. いずれも超音波所見としてとらえることが可能である.

FGR では, いわゆる symmetrical/asymmetrical の区別にかかわらず, FL の短縮をみとめることが多い. さらに超音波所見上, 骨系統疾患によく似た所見を呈する FGR が存在することが知られている^{9) 10)}. これらの例は重度の発育遅延を示し, 妊娠 24 週以前から FL の伸びが遅延し, 最終的には-4~-5SD 程度の短縮を呈するが, FGR と長管骨短縮以外に異常を特に認めない. これら症例では胎児骨系統疾患との鑑別が特に困難である.

染色体異常例には FL 短縮顕著例や, 四肢の奇形例がある. メタアナリシス¹¹⁾によれば, FL 短縮時の 21 トリソミー相対危険率は 2.7 程度とされる. しかし, 21 トリソミー一例での FL 短縮は骨系統疾患よりやや軽度で, 妊娠後期でも-4SD より短くなることは少ない.

3. 上記のような詳細な病態鑑別には超音波精密検査, 羊水染色体検査, 胎児 CT などが実施される. そのため, これら精密検査と正確な鑑別診断が可能な施設は現状では限られている. 「胎児骨系統疾患フォーラム」では骨系統疾患の出生前診断や周産期ケアのコンサルテーションを受けている (murotsuki@yahoo. co. jp).

参考文献

- 1) 「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. 日超医誌 2003;30:J414-450 (Guideline)
- 2) Jeanty P, et al: A longitudinal study of fetal limb growth. Am J Perinatol 1984;1:136-144. PMID: 6335042 (II)
- 3) Merz E, et al: Mathematical modeling of fetal limb growth. J Clin Ultrasound 1989;17:179-185. PMID: 2494228 (II)
- 4) Murotsuki et al, in preparation
- 5) Nyberg DA: May all your femurs be long! Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:489-492. PMID: 18432601 (Review)
- 6) Todros T, et al: Fetal short femur length in the second trimester and the outcome of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 2004;111:83-85. PMID: 14687057 (II)
- 7) Kurtz AB, et al: Usefulness of a short femur in the in utero detection of skeletal dysplasias. Radiology 1990;177:197-200. PMID: 2399317 (II)
- 8) 室月淳: 胎児大腿骨の短縮を認めるとき何をかんがえるのか. 西村玄他編: 骨系統疾患-出生前診断と周産期管理. メヂカルビュー社, 東京, 2011, pp89-94 (Review)
- 9) Pattarelli P, et al: Intrauterine growth retardation mimicking skeletal dysplasia on antenatal sonography. J Ultrasound Med 1990;9:737-739. PMID: 2277405 (III)
- 10) Bromley B, et al: Short femur length associated with severe intrauterine growth retardation. Prenat Diagn 1993;13:449-452. PMID: 8372070 (III)
- 11) Smith-Bindman R, et al: Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. JAMA 2001;285:1044-1055. PMID: 11209176 (meta-analysis)

表 1 : 長管骨基準値 (単位は mm) (Murotsuki et al, in preparation)
上腕骨長 (Hum)

週数	mean	SD	-2SD	-3SD	-4SD
16-0	18.49	1.83	14.83	13.00	11.17
17-0	21.26	1.87	17.52	15.65	13.78
18-0	23.93	1.92	20.10	18.18	16.26
19-0	26.50	1.96	22.57	20.61	18.65
20-0	28.96	2.01	24.95	22.94	20.93
21-0	31.33	2.05	27.22	25.17	23.12
22-0	33.60	2.10	29.40	27.30	25.20
23-0	35.78	2.14	31.49	29.35	27.21
24-0	37.86	2.19	33.49	31.30	29.11
25-0	39.86	2.23	35.39	33.16	30.93
26-0	41.77	2.28	37.21	34.93	32.65
27-0	43.60	2.32	38.95	36.63	34.31
28-0	45.34	2.37	40.60	38.23	35.86
29-0	47.00	2.41	42.17	39.76	37.35
30-0	48.59	2.46	43.67	41.21	38.75
31-0	50.10	2.51	45.09	42.58	40.07
32-0	51.54	2.55	46.44	43.89	41.34
33-0	52.90	2.60	47.71	45.11	42.51
34-0	54.20	2.64	48.92	46.28	43.64
35-0	55.44	2.69	50.07	47.38	44.69
36-0	56.61	2.73	51.14	48.41	45.68
37-0	57.72	2.78	52.16	49.38	46.60
38-0	58.77	2.82	53.12	50.30	47.48
39-0	59.76	2.87	54.03	51.16	48.29
40-0	60.70	2.91	54.88	51.97	49.06
41-0	61.59	2.96	55.67	52.71	49.75

尺骨長 (Ulna)

週数	mean	SD	-2SD	-3SD	-4SD
16-0	16.30	1.81	12.68	10.87	9.06
17-0	19.26	1.87	15.53	13.66	11.79
18-0	22.07	1.93	18.22	16.29	14.36
19-0	24.72	1.98	20.76	18.78	16.80
20-0	27.23	2.04	23.15	21.11	19.07
21-0	29.60	2.09	25.41	23.32	21.23
22-0	31.85	2.15	27.55	25.40	23.25
23-0	33.97	2.21	29.56	27.35	25.14
24-0	35.98	2.26	31.46	29.20	26.94
25-0	37.89	2.32	33.26	30.94	28.62
26-0	39.70	2.37	34.95	32.58	30.21
27-0	41.42	2.43	36.56	34.13	31.70
28-0	43.05	2.49	38.08	35.59	33.10
29-0	44.61	2.54	39.53	36.99	34.45
30-0	46.11	2.60	40.91	38.31	35.71
31-0	47.54	2.65	42.23	39.58	36.93
32-0	48.92	2.71	43.50	40.79	38.08
33-0	50.25	2.77	44.72	41.95	39.18
34-0	51.55	2.82	45.90	43.08	40.26
35-0	52.81	2.88	47.06	44.18	41.30
36-0	54.05	2.93	48.19	45.26	42.33
37-0	55.28	2.99	49.30	46.31	43.32
38-0	56.50	3.05	50.41	47.36	44.31
39-0	57.72	3.10	51.51	48.41	45.31
40-0	58.94	3.16	52.63	49.47	46.31
41-0	60.18	3.21	53.76	50.55	47.34

橈骨長 (Rad)

週数	mean	SD	-2SD	-3SD	-4SD
16-0	14.31	1.57	11.17	9.60	8.03
17-0	17.18	1.64	13.91	12.27	10.63
18-0	19.87	1.71	16.45	14.74	13.03
19-0	22.38	1.78	18.83	17.05	15.27
20-0	24.73	1.85	21.04	19.19	17.34
21-0	26.92	1.91	23.09	21.18	19.27
22-0	28.97	1.98	25.00	23.02	21.04
23-0	30.89	2.05	26.78	24.73	22.68
24-0	32.68	2.12	28.43	26.31	24.19
25-0	34.36	2.19	29.97	27.78	25.59
26-0	35.93	2.26	31.41	29.15	26.89
27-0	37.41	2.33	32.75	30.42	28.09
28-0	38.81	2.40	34.01	31.61	29.21
29-0	40.14	2.47	35.20	32.73	30.26
30-0	41.40	2.54	36.32	33.78	31.24
31-0	42.61	2.61	37.39	34.78	32.17
32-0	43.78	2.68	38.42	35.74	33.06
33-0	44.91	2.75	39.42	36.67	33.92
34-0	46.02	2.82	40.39	37.57	34.75
35-0	47.13	2.89	41.35	38.46	35.57
36-0	48.23	2.96	42.31	39.35	36.39
37-0	49.33	3.03	43.28	40.25	37.22
38-0	50.46	3.09	44.27	41.18	38.09
39-0	51.62	3.16	45.29	42.13	38.97
40-0	52.81	3.23	46.35	43.12	39.89
41-0	54.06	3.30	47.45	44.15	40.85

腓骨長 (Fib)

週数	mean	SD	-2SD	-3SD	-4SD
16-0	13.93	1.59	10.75	9.16	7.57
17-0	17.05	1.65	13.74	12.09	10.44
18-0	20.02	1.72	16.58	14.86	13.14
19-0	22.85	1.78	19.29	17.51	15.73
20-0	25.55	1.84	21.87	20.03	18.19
21-0	28.13	1.91	24.31	22.40	20.49
22-0	30.58	1.97	26.64	24.67	22.70
23-0	32.91	2.03	28.84	26.81	24.78
24-0	35.13	2.10	30.94	28.84	26.74
25-0	37.25	2.16	32.93	30.77	28.61
26-0	39.27	2.22	34.82	32.60	30.38
27-0	41.19	2.29	36.62	34.33	32.04
28-0	43.03	2.35	38.33	35.98	33.63
29-0	44.78	2.41	39.95	37.54	35.13
30-0	46.45	2.48	41.50	39.02	36.54
31-0	48.05	2.54	42.97	40.43	37.89
32-0	49.59	2.60	44.38	41.78	39.18
33-0	51.06	2.67	45.73	43.06	40.39
34-0	52.48	2.73	47.02	44.29	41.56
35-0	53.85	2.79	48.27	45.48	42.69
36-0	55.18	2.86	49.47	46.61	43.75
37-0	56.47	2.92	50.63	47.71	44.79
38-0	57.72	2.98	51.76	48.78	45.80
39-0	58.95	3.04	52.86	49.82	46.78
40-0	60.16	3.11	53.94	50.83	47.72
41-0	61.35	3.17	55.01	51.84	48.67

脛骨長 (Tib)

週数	mean	SD	-2SD	-3SD	-4SD
16-0	15.58	1.61	12.36	10.75	9.14
17-0	18.61	1.67	15.26	13.59	11.92
18-0	21.51	1.74	18.04	16.30	14.56
19-0	24.31	1.80	20.71	18.91	17.11
20-0	26.99	1.86	23.27	21.41	19.55
21-0	29.57	1.92	25.72	23.80	21.88
22-0	32.04	1.98	28.07	26.09	24.11
23-0	34.41	2.04	30.32	28.28	26.24
24-0	36.68	2.11	32.47	30.36	28.25
25-0	38.86	2.17	34.52	32.35	30.18
26-0	40.94	2.23	36.48	34.25	32.02
27-0	42.94	2.29	38.35	36.06	33.77
28-0	44.84	2.35	40.14	37.79	35.44
29-0	46.67	2.41	41.84	39.43	37.02
30-0	48.41	2.48	43.46	40.98	38.50
31-0	50.08	2.54	45.00	42.46	39.92
32-0	51.67	2.60	46.47	43.87	41.27
33-0	53.20	2.66	47.87	45.21	42.55
34-0	54.65	2.72	49.20	46.48	43.76
35-0	56.04	2.79	50.47	47.68	44.89
36-0	57.37	2.85	51.67	48.82	45.97
37-0	58.63	2.91	52.82	49.91	47.00
38-0	59.84	2.97	53.90	50.93	47.96
39-0	61.00	3.03	54.94	51.91	48.88
40-0	62.11	3.09	55.92	52.83	49.74
41-0	63.17	3.16	56.86	53.70	50.54

CQ106-5 出生前診断としての染色体検査・遺伝子検査の実施上の留意点は？

Answer

4. 染色体検査・遺伝子検査は、遺伝カウンセリング・インフォームドコンセント後に実施する。(C)
5. 絨毛、羊水、および臍帯血検査はそれぞれ確定的検査となり得ると説明する(CQ106-1表1参照)。(B)
6. 母体血清マーカー検査および母体血を用いた胎児染色体検査は、非確定的検査と説明する(CQ106-1表1参照)。(B)
7. 母体血を用いた胎児染色体検査の対象疾患は、現時点では21トリソミー、18トリソミー、および13トリソミーに限定されていると説明する。(C)
8. マイクロアレイ解析法などの網羅的遺伝子解析の結果には、臨床的に診断意義が不確定なものが存在すると説明する(C)。

解説

1. 胎児染色体異常・胎児遺伝子異常検出を目的とした出生前に行う検査(CQ106-1表1参照)は、十分な専門知識を持った医師により実施される。加えて適切な遺伝カウンセリング体制が必要である。検査を受ける妊婦は検査前に「検査の意義」、「診断限界」、「母体・胎児に対する危険性」、ならびに「検査結果判明後の対応等」について医師より説明されており、理解・同意している必要がある。遺伝カウンセリングは遺伝医学の基礎的・臨床的知識のある専門職(例えば臨床遺伝専門医など)が行う^{1),2)}。検査結果判明後に妊婦・家族が「その後の対応」を選択する際には、殊に遺伝カウンセリングをとおしての正確な情報が極めて重要となる。したがって、妊婦が胎児の染色体検査あるいは遺伝子検査を希望し、自施設で遺伝カウンセリングの実施が困難な場合には、遺伝カウンセリングの提供が可能な施設へ紹介する。

実際の遺伝カウンセリングでは、以下の説明がなされる。

- 1) 検査内容の詳細(診断意義、方法、検査実施に伴う可能性のある有害事象など)
 - 2) 判明する可能性のある異常(疾患名)の詳細(疾患の治療と予後等)
 - 3) 疾患の自然史と支援体制に関する情報(多くの場合、産婦人科医のみで説明することは困難であり、小児科医など他領域の医師や遺伝カウンセラーと連携して行う)。その際には、夫婦が希望すれば、患者会と連携してピアカウンセリングの機会を設けるなど、妊婦とその家族を支援する体制も必要である。
 - 4) 胎児の遺伝子検査に対しては、国内での診断には検査実施施設の確保が重要である。
2. 染色体異常あるいは遺伝子異常に対して、羊水検査、絨毛検査ないし臍帯血検査は確定診断のための検査である。出生前診断において、いずれの検査法を用いるのかについては、診断の対象となる疾患と妊婦の妊娠週数を考慮して、適切な遺伝カウンセリングのもとで選択される(CQ106-1参照)。また、妊婦が確定診断を希望するときは、下記の検査時期と診断に要する時間を考慮して診断の実施が可能な施設へ紹介する。

羊水検査は、妊娠15~16週以降に羊水穿刺して、G-バンド法による胎児染色体診断には約2-3週間を要する。また、検査に伴う破水の危険性は約1/100、流産のそれは約1/200-400である。絨毛検査は、妊娠11-14週に絨毛採取を行い、G-バンド法による胎児染色体診断には約1-2週間を要する。しかし、検査に伴う破水あるいは流産の危険性は、羊水検査のそれと比較して同等以上であり、国内では実施可能な施設が少ないため、全ての地域で実施しうる診断技術ではない。また、絨毛検査で染色体異常を認めた場合には、約1%の確率で胎児の染色体は正常のことがある(confined placental mosaicism, 末尾参照参照)。胎児も絨毛組織と同一の異常を有しているかについては、羊水検査による確認を行う必要がある。

臍帯血検査は、妊娠 18 週以降に臍帯穿刺を行い、G-バンド法による胎児染色体診断には約 1 週間を要する。

3. 胎児染色体異常検出に関して、母体血清マーカー検査および母体血を用いた胎児染色体検査は、いずれも確定診断のための検査ではなく、罹患の危険性を推測するための検査である（非確定的検査）。いずれの検査も、妊婦本人が熟慮の上で判断・選択するものであり、妊婦に対して通常の妊婦健診で安易に勧めたり、指示的に説明するべきではない。

妊娠初期から母体血漿中に流入している胎児由来 cell-free DNA を利用した「母体血を用いた胎児染色体検査」は、染色体異常のハイリスク妊婦を対象にした場合の陽性適中率（「陽性（異常）」という結果の適中率）は高いが（偽陽性が少ない）、ローリスク妊婦を対象にした場合のそれは低い²⁾。したがって、母体血を用いた胎児染色体検査は、胎児染色体異常（21トリソミー、18トリソミー、あるいは13トリソミー）のハイリスク妊婦（表1）に対して陽性適中率が高い検査であり、陽性例の診断確定のためには絨毛検査あるいは羊水検査による侵襲的検査が必要になる^{2),3)}。一方、陰性という結果は、必ずしも異常のない妊娠を保証するものではない^{2),3)}。

同様に胎児由来 cell-free DNA を利用した胎児遺伝子診断（主に胎児の性別診断、Rh 型診断など）も臨床的レベルに達しつつある。母体血を用いた胎児遺伝子診断は、母体が有していない胎児 DNA を標的とした確定的検査であり、X 連鎖性疾患の出生前診断における胎児の性別診断や Rh 不適合妊娠の診断に研究として応用されている⁴⁾。

4. 母体血を用いた胎児染色体検査が検出する対象疾患は、現時点では 21 トリソミー、18 トリソミー、および 13 トリソミーに限定されている^{2),3),5-8)}。したがって、予めそれ以外の染色体異常（モザイク例や不均衡型転座例も含む）の可能性が推定される場合には、母体血を用いた胎児染色体検査の対象とはならない。また、母体血を用いた胎児染色体検査には、様々な原理の検査法が報告されており、いずれの検査法が最も優れているのか結論は出ていない。

本検査は、認定された施設で実施される（施設認定・登録は、日本医学会臨床部会運営委員会「遺伝子・健康・社会」検討委員会「母体血を用いた出生前遺伝学的検査」施設認定・登録部会で行われる）。また、「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」（日本産科婦人科学会倫理委員会および母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する検討委員会により策定）を順守して行われる²⁾。これによれば、表1のような妊婦が本検査の対象となる。

米国での母体血を用いた胎児染色体検査の運用経験に基づいて、検査実施の注意点を以下に記す^{3),5)}。

- ・ 本検査は 21 トリソミーおよび 18 トリソミーの検出には有用であるが、13 トリソミー検出への有用性はやや劣る。性染色体異常の検出についての有用性は、現時点では低い。
- ・ いずれの検査法が最良なのか現時点では判断できない。
- ・ 本検査は非確定的検査であり、確定診断である羊水検査あるいは絨毛検査の代替にはなり得ない。
- ・ 本検査の有効性は、ハイリスク妊婦を対象に確認され、ローリスク妊婦を対象とした本検査の有効性は不明である。
- ・ 一児がトリソミーで他児が正常核型の多胎妊娠に対して本検査の有効性は確認されていない。また、本検査の結果は、vanishing twin においても不正確と思われる。
- ・ CPM を含むモザイク例においても、本検査の結果は不正確と考えられる。
- ・ 本検査には、検体中の cell-free DNA 量が不十分あるいはその他の理由で検査結果が得られない可能性もある。その際は、再検査が必要になることがある。
- ・ 本検査は各検査施設で品質管理されており、標準化されていない。

- ・ 全ての妊婦を対象とした本検査の有用性は示されていない。
5. 最近の DNA 診断技術の進歩により、全ゲノム領域を対象にした遺伝子解析が可能になり、マイクロアレイ解析法などの網羅的遺伝子解析による微細染色体異常の検査はすでに臨床応用されている。しかし、網羅的遺伝子解析は、原因不明の多発胎児奇形症候群の原因同定に寄与することもある一方、病的なのか否か判断できない染色体微細欠失領域や遺伝子多型が見つかる可能性も考えられる⁸⁻¹¹⁾。それ故、出生前診断への網羅的遺伝子解析の臨床応用に際しては、検査の前後に妊婦が適正な判断を行えるような遺伝カウンセリングを行い、また検査対象を病的異常と確定しうるものとするなど、運用に向けての議論が必要である。

参考：Confined placental mosaicism (CPM)

CPM とは、胎児は正常核型であるにも関わらず胎盤にのみ染色体異常を認める病態であり、直接的には染色体異常に伴う胎盤機能不全、間接的には胎児の uniparental disomy (UPD) あるいはインプリンティング異常のため fetal growth restriction (FGR) をきたす可能性が指摘されている¹²⁾。また、原因不明の severe FGR には、しばしば CPM が認められ、原因不明の FGR50 例のうち 8 例 (16%) に CPM が検出されたとの報告もある¹³⁾。

表 1. 母体血を用いた胎児染色体検査の対象となるハイリスク妊婦
(出典文献番号 2), 3)

-
1. 胎児超音波検査で胎児が染色体数的異常を有する可能性が示唆された者。
 2. 母体血清マーカー検査で、染色体数的異常を有する可能性を示唆された者。
 3. 染色体数的異常を有する児を妊娠した既往のある者。
 4. 高齢妊娠。
 5. 両親のいずれかが均衡型ロバートソン転座を有していて、胎児が 13 トリソミーまたは 21 トリソミーとなる可能性が示唆される者。
-

参考文献

- 1) 「出生前に行われる検査および診断に関する見解」(改定案) 日本産科婦人科学会 平成 25 年 3 月 (Guideline)
- 2) 「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」日本産科婦人科学会倫理委員会・母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する検討委員会 平成 25 年 3 月 9 日 (Guideline)
- 3) Committee opinion no. 545: noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. Obstet Gynecol. 2012;120:1532-1534. PubMed PMID: 23168792.
- 4) Miura K et al. Clinical application of fetal sex determination using cell-free fetal DNA in pregnant carriers of X-linked genetic disorders. Journal of Human Genetics 2011;56:296-299. PMID: 21307866 (II)
- 5) Benn P et al. Position Statement from the Aneuploidy Screening Committee on Behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis, Draft6 10/05/2012. (Guideline)
- 6) Palomaki GE et al. DNA sequencing of maternal plasma reliably identifies trisomy 18 and trisomy 13 as well as Down syndrome: an international collaborative study. Genet Med. 2012;14:296-305. PubMed PMID:22281937. (II)

- 7) Norton ME et al. Non-Invasive Chromosomal Evaluation (NICE) Study: results of a multicenter prospective cohort study for detection of fetal trisomy 21 and trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207:137.e1-8. PubMed PMID: 22742782. (II)
- 8) Bianchi DW et al. Source to Accurately diagnose fetal aneuploidy (MELISSA) Study Group. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012;119:890-901 PubMed PMID: 22362253. (II)
- 9) Dugoff L. Application of genomic technology in prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367:2249-2251. PubMed PMID:23215562. (III) (Guideline)
- 10) Talkowski ME et al. Clinical diagnosis by whole-genome sequencing of a prenatal sample. *N Engl J Med.* 2012;367:2226-2232. PubMed PMID: 23215558. (II)
- 11) Wapner RJ et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2175-2184. PubMed PMID: 23215555. (II)
- 12) Kalousek DK, Dill FJ. Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions. *Science.*1983;221:665-667. PMID:6867735 (II)
- 13) Miura K et al. Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A.* 2006;140A:1827-33. PMID:16892301 (III)

CQ309-1 妊娠高血圧腎症の診断と取り扱いは？

Answer

診断について

1. 以下の場合、随時尿中の蛋白とクレアチニンを定量し蛋白/クレアチニン比を求める. (C)
 - 1) 高血圧妊婦に試験紙法で蛋白尿 $\geq 1+$ が検出された場合
 - 2) 正常血圧妊婦に試験紙法で蛋白尿 $1+$ が連続2回あるいは、 $\geq 2+$ が検出された場合
2. 蛋白/クレアチニン比 > 0.27 は24時間尿中蛋白量 $> 0.3g$ に相当すると説明する (尋ねられたら). (C)
3. 蛋白尿 ($\geq 1+$) が検出されている妊婦に、高血圧 (収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$) を認めたら、0~48時間後に血圧再検と蛋白尿定量検査 (随時尿中の蛋白/クレアチニン比あるいは24時間蓄尿中の蛋白定量) を行う. (C)

管理 (診断後) について

4. 原則として入院管理する. (B)
5. 血圧, 母体体重, 血液検査 (血算, アンチトロンビン活性, AST/LDH, 尿酸) 結果, 尿検査結果, 胎児発育, ならびに胎児well-beingを定期的に評価する. (B)
6. 早発型 (32 週未満発症例) は低出生体重児収容が可能な施設と連携管理する. (B)
7. 腹痛 (上腹部違和感), 嘔気嘔吐, 頭痛, 眼華閃発などを訴えた場合, 以下を検査する.
 - 1) 血圧測定 (A)
 - 2) NST (A)
 - 3) 以下のすべてを含む血液検査 (B)
血小板数、血中アンチトロンビン活性、AST/ALT/LDH
 - 4) 超音波検査 (C)
8. 36週以降の軽症の場合, 分娩誘発を検討する. (B)
9. 経膈分娩時は, 血圧を定期的に測定するとともに, 緊急帝王切開に備えて, 飲食を制限し, インフォームドコンセントを得ておく. (B)
10. 分娩中は分娩監視装置を用いて連続的胎児心拍数モニタリングを行う. (B)
11. 降圧薬使用に関しては表 2 を参考にする. (B)

▷解説

妊娠高血圧腎症の診断は「妊娠 20 週以降, 分娩後 12 週までの間に高血圧が出現し, 有意の蛋白尿を伴い, 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場合」なされる。有意の蛋白尿は「尿中蛋白喪失量 $>0.3g/\text{日}$ 」に相当し, 「高血圧」は「収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ もしくは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ 」時に診断される。

妊娠高血圧腎症には蛋白尿が先行する例があり, 蛋白尿 ($>0.3g/\text{日}$) を示した患者の約50%が2~3 週後に高血圧も合併し妊娠高血圧腎症となる¹⁾。非特定多数を対象として疾患を発見しようとする場合、まずスクリーニング検査、その陽性者に対して精密検査と進むのが一般的である。妊娠高血圧腎症診断のためには、有意の蛋白尿 ($\geq 0.3g/\text{日}$) 検出が必要である。蛋白尿に関して試験紙法 (テストテープ) はスクリーニング検査であり、陽性 ($1+$ 以上) の場合には次ステップである精密・確認検査 (24時間蓄尿検査) に進むことが求められている。しかし、問題点が2つある。1) 試験紙法による随時尿半定量検査結果 $1+$ は必ずしも蛋白濃度 $\geq 30\text{mg}/\text{dL}$ を意味しないし (偽陽性が多い)、たとえ $\geq 30\text{mg}/\text{dL}$ であって有意の蛋白尿 ($\geq 0.3g/\text{日}$) を意味しているわけではない。2) 24時間蓄尿検査は時間がかかりすぎる、また正確に蓄尿される保証がない。これら2つの理由が、正確な蛋白尿 ($\geq 0.3g/\text{日}$) 診断の妨げとなっており、正確な妊娠高血圧腎症診断の隘路となっている。そのため、精密・確認検査 (24時間蓄尿検査の代替として) として簡便な随時尿中蛋白/クレアチニン比測定

(随時尿中の蛋白ならびにクレアチニンの定量) が英国ならびに豪州では推奨されている2)
3) .

1. テストテープ (蛋白尿) 1 + を健診中 (30週以降の) 少なくとも1回以上示す妊婦は最終的に妊娠高血圧腎症とされなかった妊婦の30%近くへのぼり、テストテープ (蛋白尿) 1 + の有意の蛋白尿 ($\geq 0.3\text{g}/\text{日}$) 正診率は極めて低い。しかし、引き続き2回の健診で蛋白尿1 + を認めた場合の蛋白尿 (蛋白/クレアチニン比 >0.27) 正診率 (陽性的中率) は30%であり、それら女性の妊娠高血圧腎症発症確率は14%である4)。したがって、蛋白尿1 + を連続2回、あるいは $\geq 2+$ を認めた場合には、次ステップの定量検査 (随時尿の蛋白/クレアチニン比あるいは24時間蓄尿中の蛋白定量) を行う。いずれも蛋白濃度定量 (前者ではクレアチニン濃度定量も必要) が必要だが、簡便さから、蛋白/クレアチニン比が優れる。既に高血圧が確認されている場合には、試験紙法で1+単回検出でも、定量検査を行なう。

2. クレアチニン尿中排泄量は体重 (筋肉量) の影響を受けるが約 $1,000\text{mg}/\text{日}$ ($18\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)
なので、随時尿中の蛋白/クレアチニン比 $=1.0$ は尿中蛋白喪失 $1,000\text{mg}/\text{日}$ にほぼ相当する。また、随時尿中の蛋白/クレアチニン比 >0.27 は尿中蛋白喪失 $>300\text{mg}/\text{日}$ にほぼ相当する5)。英国と豪州では24時間蓄尿検査の代替としての価値を認め随時尿中の蛋白/クレアチニン比 >0.27 を有意の蛋白尿診断のカットオフ値として推奨している2, 3)。

3. 血圧は変動するので、一過性に高血圧を示すことがある。高血圧 (収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$) を認めたら安静後に再検する。蛋白尿 ($\geq 1+$) が検出されている妊婦に高血圧を認めた場合は妊娠高血圧腎症である確率が高く、0~48時間後に血圧を再検するとともに、蛋白尿の定量検査 (蛋白/クレアチニン比、あるいは24時間蓄尿中蛋白定量) を行う。ただし、有意の蛋白尿 (蛋白/クレアチニン比 >0.27 、あるいは24時間尿中蛋白量 $>0.3\text{g}$) が既に確認されている妊婦については蛋白尿定量を省略することができる。

4~5. 妊娠高血圧腎症は胎盤機能不全、胎児機能不全、FGR/IUFD、早産、常位胎盤早期剝離、HELLP症候群、急性妊娠脂肪肝、子癇、DIC、急性腎不全など母児生命を危うくする重篤な合併症を併発しやすい。入院管理ならびに適切に実施された検査はこれらの早期診断・早期治療に有用である。したがって、妊娠高血圧腎症と診断した場合には、原則入院管理とする。やむを得ない事情で診断当日の入院が困難な場合であっても数日以内には入院管理とするよう努力する。欧米でも蛋白尿を合併しない妊娠高血圧は高血圧が重症でないかぎり外来管理可能としているが、妊娠高血圧腎症の場合には入院管理が必要としている5)。妊娠高血圧腎症時の浮腫は血管透過性亢進の結果であり、循環血液量は減少している6)7)。したがって、水分摂取制限や利尿剤投与は行わない。妊娠高血圧腎症は分娩が終了するまで軽快しない。適切な時期での分娩 (termination of pregnancy) は重篤な合併症回避に有効と信じられている。表1に示す検査スケジュールならびに早期分娩考慮基準はエビデンスに基づいたものではないが、これらを参考に各施設において入院中管理基準を設定する。なお、英国では週2回以上の血液検査が勧められている3)。

(表1) 検査スケジュールと早産期(妊娠<37週)分娩考慮基準

- 1) 血圧測定: 3回/日 調節困難な高度高血圧(180/110mmHg 前後)出現
- 2) 体重測定: 連日 急激な体重増加(>3.0kg/週)
- 3) NST, BPP (biophysical profile), 臍帯動脈血流速度波形: 適宜
胎児 well-being の悪化傾向
- 4) エコーによる児推定体重評価: 1回/週 胎児発育の2週間以上の停止
- 5) 血液検査(血小板数, アンチトロンビン活性, AST//LDH, 尿酸を含む): 1回/週
 - ・血小板数減少傾向が明らかであり, 血小板数<10万/Lあるいは GOT/LDH の異常値出現(CQ313参照)
 - ・アンチトロンビン活性減少傾向が明らかであり, アンチトロンビン活性<60%, あるいは GOT/LDH の異常値出現(CQ313参照)
- 6) 尿量測定(蓄尿, 適宜)と尿検査(1回/週)
尿中蛋白喪失量増大(>5.0g/日)あるいは蛋白/クレアチニン比増大(>5.0)

6. 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週間前後である1)。したがって、早発型では早期に低出生体重児収容可能施設に転院させるか、あるいはこれら施設と連携して管理する。遅発型(32週以降発症)であっても、早産やFGRが想定される場合は早めの転院を勧める。

7. 常位胎盤早期剥離・HELLP症候群・急性妊娠脂肪肝・子癇はいずれも妊娠高血圧腎症患者に起こりやすく、これらの異常発見につながる臨床症状には持続性下腹部痛、出血、胎動減少、上腹部痛、上腹部違和感、嘔気嘔吐、頭痛、眼華閃発、羞明などがある8)9)。これらの合併症診断・否定に、血圧測定・NST・血液検査・エコー検査が有用である(CQ308, 309-2, 313参照)。

8. 妊娠高血圧腎症における早期分娩誘発の予後改善効果についてevidenceが示された。妊娠36週以降妊娠高血圧症候群患者(収縮期血圧<170mmHg, 拡張期血圧<110mmHg, ならびに蛋白尿<5g/日)における「分娩誘発の母体合併症回避効果」について検討された(多施設共同ランダム化比較試験、誘発群377例 vs 待機群379例)10)。誘発は高血圧重症患者を減らすなど、待機に比し上記目的に関して優れていた。本ガイドラインではこれらを受け、36週以降妊娠高血圧症候群患者(収縮期血圧<170mmHg, 拡張期血圧<110mmHg, ならびに蛋白尿<5g/日)では分娩誘発を検討することを推奨した。36週未満症例での早期分娩考慮基準に関しては表1を参考にする。検討結果についてはカルテ等に記載するようにする。なお、重症例での分娩誘発の是非や適切な分娩法(選択的帝王切開が適切であるかについては)についてはevidenceがなく、case by caseで慎重に対応する。

9. 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(CQ309-2参照)。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投与(初回量として4gを20分以上かけて静脈内投与、引き続いて1~2g/時間の持続点滴静注)は子癇予防に有効9)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。各施設において、医師へ報告すべき基準血圧値(例えば、収縮期160mmHg以上、拡張期110mmHg以上なら報告する等)を予め決めておくことが勧められる。また、経膈分娩時には胎児機能不全などの緊急帝王切開も想定し、飲食の制限や早めのインフォームドコンセントが勧められる。

10. 胎盤機能不全による胎児機能不全も起こりやすいと考えられるので、分娩中は分娩監視装置を用いて連続監視する(CQ410参照)。

11. 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(11, 12)。「高血圧緊急症 (CQ309-2参照)」時には薬剤を用いて降圧する。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(13)。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、軽症高血圧レベル (収縮期血圧 140~159mmHg, 拡張期血圧 90~109mmHg) が一応の目安になる。降圧剤使用に関しては表 2 を参考にする。

(表 2) 降圧剤使用法と注意点(主に妊娠高血圧腎症の場合)

1. 妊娠中

- 1) 降圧剤投与は高血圧重症レベル(160/110mmHg)で開始し、降圧目標は高血圧軽症レベル(140~159/90~109mmHg)とする。
 - 2) 高血圧は妊娠高血圧腎症の重症度を示す 1つの徴候であって、血圧の適正化は妊娠高血圧腎症の改善を意味しない。適切な分娩時期を決定するにあたっては、血圧以外の母体理学所見(体重推移、浮腫の程度、訴え等)や血液検査所見(Ht値・血小板数・アンチトロンビン活性値・尿酸値・AST・LDH値推移)、胎児の発育・健康状態も参考にする。
 - 3) 降圧剤は以下の 4薬剤を単独あるいは併用で使用する。
 - ・メチルドーパ (250~2,000mg/日)
 - ・ヒドララジン(30~200mg/日)
 - ・ニフェジピン (10~30mg/日) (妊娠20週以降使用可、2011年に妊婦禁忌条項削除)
 - ・ラベタロール (150~450mg/日) (2011年に妊婦禁忌条項削除)
 - 4) ACE阻害薬とARBは胎児発育不全、羊水過少、先天奇形、ならびに新生児腎不全の危険を高めるので使用しない。
2. 分娩中の急激な血圧上昇(> 160/110mmHg)時
- 子癇(CQ315参照)か危惧されるのでMgSO₄を投与する(初回量として4gを20分以上かけて静脈内投与、引き続いて1~2g/時間の持続点滴静注)。場合により以下のいずれかを併用する。
- ・ヒドララジン(注射用, 1アンプル中 20mg)
- 1アンプル(20mg)を筋注、あるいは 1アンプルを徐々に静注(1/4アンプルを bolusで、その後 20mg/200mL 生理食塩水を1時間かけて点滴静注)。
- ・ニカルシピン(注射用, 2mg, 10mg, 25mgの製剤あり)
- 10mg/100mL生理食塩水を 0.5 μg/kg/分(60kg妊婦では 18mL/時間)で投与開始する。

文献

- 1) Morikawa M et al. : Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. J Perinat Med 2008; 36: 419-24 PMID 18605971 (II)
- 2) Brown MA et al. : The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. Aust NZ J Obstet Gynaecol 2000; 40:133-8. (Consensus statement)
- 3) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. (NICE Clinical Guideline, January 2011)
- 4) Chiba K et al. : Clinical significance of proteinuria determined with dipstick test, edema, and weekly weight gain ≥500 g at antenatal visit. Preg Hypertens, in press

- 5) Cote A-M et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for pteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ 2008; 336; 1003-6 PMID: 18403498 (Review)
- 6) Silver HM, et al: Comparison of total blood volume I normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 87—93 PMID: 9704770 (II)
- 7) Gallery EDM, et al: Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia) : why does it occur ? J Hypertens 1984; 2: 177—82 PMID: 6533186 (II)
- 8) Barry C et al: Upper abdominal pain in pregnancy may indicate pre-eclampsia. BMJ 1994; 308: 1562—3 PMID: 8019319 (II)
- 9) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105: 402—10 PMID: 15684172 (II)
- 10) Koopmans CM et al. : Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT) : a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 979— 88 PMID: 19656558 (I)
- 11) Coetzee EJ et al: 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 PMID: 9532990 (I)
- 12) Abalos E et al. : Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) . Cochrane database of systematic reviews 2007, sissuel. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858. CD002252. pub2 (Review)
- 13) Von Dadelszen P et al. : Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. Lancet 2000; 355: 87— 92 PMID: 10675164 (Meta-analysis)

CQ 309-2 子癇の予防と対応については？

Answer

1. 妊婦が分娩のために入院した時には血圧測定と尿中蛋白半定量検査を行なう。(B)
2. 妊娠高血圧症候群妊婦、蛋白尿陽性妊婦、ならびに入院時に高血圧を示した妊婦においては、陣痛発来後は定期的に血圧を測定する。(B)
3. 各施設において、医師への報告義務血圧値を事前に設定しておく。(B)
4. 以下は子癇のハイリスクと認識する：子癇既往妊婦、妊娠高血圧症候群合併妊婦（特に10代妊婦）、HELLP症候群、妊娠蛋白尿、多胎、アンチトロンビン活性低下症例。(C)
5. 分娩中に頭痛、視覚異常、あるいは上腹部痛等を訴えた場合には血圧を測定する。(B)
6. 分娩時に高血圧重症（収縮期 $\geq 160\text{mmHg}$ あるいは拡張期 $\geq 110\text{mmHg}$ ）が確認されたら、 MgSO_4 を使用する、あるいは MgSO_4 と降圧剤を併用する（特に急激な血圧上昇を認める場合）。降圧目標は高血圧軽症レベル（ $140\text{-}159/90\text{-}109\text{mmHg}$ ）とする（CQ309-1参照）。(C)
7. 収縮期血圧 $\geq 180\text{mmHg}$ あるいは拡張期血圧 $\geq 120\text{mmHg}$ が認められたら「高血圧緊急症」と診断し、降圧治療を開始する(B)
8. 痙攣確認直後には以下のすべてを行なう。(B)
 - 1) バイタルチェック、静脈ルート確保、気道確保、酸素投与
 - 2) ジアゼパム（ $5\text{-}10\text{mg}$ 静注）あるいは MgSO_4 （初回量として 4g を20分以上かけて静脈内投与、引き続いて $1\text{-}2\text{g/時間}$ の持続点滴静注）投与
 - 3) 痙攣再発予防のために MgSO_4 の24時間持続静注開始（ $1\text{-}2\text{g/時間}$ ）
9. 痙攣確認後には以下を行う。(B)
 - 1) 子癇とみなしての治療開始（Answer 8の1、2、4が該当する）
 - 2) 脳卒中（出血/梗塞）との鑑別診断（FAST，解説参照）
 - 3) 血液検査（血小板を含む血算、AST、ALT、LDH、FDPあるいはD-dimer、アンチトロンビン活性、動脈血ガス分析）
 - 4) 必要と判断された場合にはCT/MRI検査
10. 母体の状態安定化後には胎児well-beingに留意し、児の早期娩出をはかる。(B)

【解説】

子癇は「妊娠20週以降に初めて痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるもの」と定義される。子癇発症頻度は、先進国において $1/2000$ 例（ 0.05% ）～ $1/3700$ 例（ 0.03% ）、本邦において $126/322599$ 例（ 0.04% ）との報告がある[1-4]。本邦の 322599 分娩対象調査における子癇発症時期は妊娠中 17% 、分娩中 40% 、産褥期 43% との報告がある[4]。

1. 子癇発症前1週以内の妊婦健診時に高血圧を示していた子癇患者は 47% [1]、蛋白尿のみを示していた子癇患者は $8\%\text{-}10\%$ であった [1, 2]。分娩子癇の $25\%\text{-}30\%$ は発症前に高血圧、蛋白尿いずれも認められていない[2, 3]。本邦54例の検討では、子癇発作に先行して高血圧を認めたのは 44% であった[5]。これらは、現在の妊婦管理下で子癇発症へと至る妊婦は高血圧発症より子癇発症までの期間が極めて短いことを示唆しており、分娩直前に初めて高血圧や蛋白尿を示した妊婦は子癇危険が高いことを示唆している。そこで、分娩のための入院

時には全例において血圧測定と尿中蛋白半定量検査を勧めた。

2. 子癇例では子癇発作発症直後に測定された血圧は高血圧を示すことが多い。子癇発作直前にも発作後と同様な高血圧を示していたかについては知られていないが、発作前に急激な血圧上昇を示す例があることより、血圧のモニターは子癇予知に有効である可能性がある。そこで、定期的血圧測定を勧めた。ただし、分娩Ⅰ～Ⅱ期における血圧測定が子癇や脳出血回避あるいは予後改善につながるかについては知られていない。妊娠中に妊娠高血圧症候群を認めなかった妊婦 1013 例中、75%は分娩Ⅰ～Ⅱ期陣痛間欠時収縮期血圧<140mmHg で推移したが、7%は収縮期血圧 \geq 160mmHg を示した[6]。

3. 前述した理由により、分娩中の血圧上昇は子癇や脳出血危険因子の可能性があり、医療介入が必要となる場合がある。高血圧（予め設定された）が確認されたらただちに医師に伝えさせる。報告義務血圧カットオフ値は各施設において事前に設定しておく。医師は医療介入の要否について判断することになるが、これら一連の対応が子癇や脳卒中に予防的であるかについては evidence がない（CQ309, 解説 9 参照）。

4. 子癇の危険因子として、初産婦[3, 5, 7]、10 歳代妊娠[2, 5]、子癇既往妊婦[8]、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群[6]、妊娠蛋白尿[7]、双胎[5]などがある。子癇頻度は 10 代妊娠では他の年代の 3.0 倍であった[2]。本邦 10 代妊娠高血圧症候群合併妊婦では 1/28 の確率で子癇を合併していた[9]。また、アンチトロンビン活性が 65%以下症例ではそれ以上である症例に比し 50 倍以上子癇になりやすいことが示唆された[10]。したがって、10 代妊婦が妊娠高血圧症候群を合併した場合やアンチトロンビン活性<65%の妊婦では、特に子癇に注意する。子癇既往妊婦の約 25%は次回、妊娠高血圧腎症になり、約 2%が子癇を再発する[7]。初産婦は経産婦に比し約 6 倍～9 倍子癇になりやすい[3, 5, 7]。

5. 子癇の前駆症状として、頭痛、視覚異常（霞んで見える、チラチラする）、上腹部痛等の訴えが 60～75% の患者に認められ[8]。したがって、これら症状を訴えた時には血圧を測定する。しかし、これら症状の子癇発症予測因子としての sensitivity については知られていない。子癇症例の 38%が前駆症状を伴わず発症するとの報告もある[11]。脳卒中の可能性を示唆するような神経学的異常症状（顔面非対称、上下肢麻痺、言語障害、意識障害など）を認めた場合も、血圧を測定する。

6. 降圧が必要な血圧カットオフ値に関しては明確なコンセンサスが得られていないが、160/110mmHg 以上の場合には、MgSO₄ を用いた痙攣予防や降圧剤による高血圧軽症レベル（140～159mmHg/90～109mmHg）までの降圧を考慮する（CQ309-1 参照）。降圧剤の子癇予防効果は確認されていないが、MgSO₄ の子癇予防効果は確認されている[8]。

7. 国内外において、脳心腎大血管急性障害の進行が推測される血圧の急激な高度上昇（180/120mmHg 以上）を「高血圧緊急症」と定義している[12-16]。そのため、速やかな降圧治療開始が勧められている。しかし、これらでは脳血流量自動調節能障害が指摘されており急激で大きな降圧は脳虚血を誘発する可能性がある。したがって、容量を調節しやすい静

脈注射薬（持続静脈注射）で治療を開始する。降圧剤としてニカルジピン持続静注（10mg/100mL 生理食塩水を 0.5 μg/Kg/分で開始：体重 60Kg であれば 18mL/時、最高 6 μg/Kg/分）あるいはヒドララジン（20mg を筋肉注射あるいは徐々に点滴静注：1/4 アンプルを静脈注射後、20mg/200mL 生理食塩水を 1 時間かけて点滴静注）などが推奨されるが、ヒドララジンは頭蓋内圧上昇作用があるため脳出血未止血時の使用は控える[14]。適切な降圧を図り脳卒中発症を予防すると同時に、早期の児娩出を考慮する。ただし、これらの対応が子癇予防につながる、あるいは脳卒中の未然防止につながるとのエビデンスは存在しない。なお、ここでの「高血圧緊急症」は保険病名「高血圧切迫症」に相当する。

8. 痙攣合併時の管理は、母体救急処置を最優先し、人手確保、バイタルチェック、気道確保、静脈ルート確保、酸素投与、分娩前の場合に胎児心拍数の確認を行う。適切な抗痙攣治療と降圧治療を開始する。以下は研究者の多くが勧める方法である。速やかに痙攣を抑制するためにジアゼパム 5mg~10mg のワンショット静注あるいは MgSO₄（初回量として 4g を 20 分以上かけて静脈内投与、引き続いて 1~2g/時間の持続点滴静注）を投与する。子癇の再発予防には MgSO₄ がジアゼパム（発作時に 10mg 静注、その後 40mg/500mL 生理食塩水、24 時間かけて持続静注）より優れている [17]が、初回痙攣を速やかに抑制するにはジアゼパムのほうが優れているという意見[18]がある。痙攣重積中のバイトブロックの使用に関しては、賛否両論あり、今回はその使用を求めなかった。引き続いて子癇の再発予防のために MgSO₄ を 24 時間程度（1~2g/時間）持続静注する。口腔内を十分吸引し誤嚥を防止しつつ酸素投与を行う。

9. 妊産婦が痙攣を発症した場合には子癇として治療を開始する。同時に脳卒中（脳出血や脳梗塞）との鑑別診断が極めて重要であるが両者の鑑別は必ずしも容易ではない。脳卒中の診断は FAST（迅速さ）が要求される。Face（顔面の非対称）、Arm（上肢が上がらない）、Speech（うまく話せない）などの臨床神経症状が、痙攣発作消失後も持続して認められる場合には、Timely（時間失せず）に脳卒中を疑う。したがって、痙攣消失後には上下肢の麻痺、失語や呂律不全などの言語障害、顔面の非対称などの有無を観察する[19, 20]。

高頻度に HELLP 症候群（7.1%[2]~26%[5]）、凝固障害（8.6%）[2]を合併するので、血液検査（血小板を含む血算、AST、ALT、LDH、FDP あるいは D-dimer、アンチトロンビン活性）を行う。子癇発作後は高頻度に母体アシドーシスが認められる[6]。必要に応じて頭部 CT あるいは頭部 MRI などを行う。子癇に特徴的な MRI 所見は、一過性脳浮腫であり、局在は大脳皮質下、被殻、視床、橋などがある[4, 21-23]。鑑別疾患として、脳出血、脳梗塞、てんかん、低血糖などの内分泌代謝疾患、過呼吸発作、無痛分娩時の局所麻酔薬中毒[24]等も考慮する。脳卒中の可能性がある場合、脳神経外科などとの共同管理を考慮する。

10. 子癇発作後には胎児機能不全に陥りやすい[5, 25]ので胎児 well-being に十分留意し、母体の状態安定化後には適切な方法（子宮口開大度により緊急帝王切開あるいは経膈分娩）により児の早期娩出を図る。胎児除脈が遷延あるいは反復して出現する場合は常位胎盤早期剥離の合併も考慮する。

【文献】

- 1) Knight M, et al: Eclampsia in the United Kingdom 2005. Br J Obstet Gynaecol 2007; 1471-1528 PMID:17617191 (II)
- 2) Douglas KA, et al: Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J 1994; 309:1395-1400 PMID:7819845 (II)
- 3) Kullberg G, et al: Eclampsia in Sweden. Hypertens Preg 2002; 21:13-21 PMID:12044340 (II)
- 4) Ohno Y, et al: Questionnaire-based study of cerebrovascular complications during pregnancy in Aichi Prefecture, Japan. Hypertens Res Preg 2013; 1: 40-45 (III)
- 5) 日本産科婦人科学会周産期委員会報告 (水上尚典, 他) . 早剥, HELLP 症候群, ならびに子癇に関して. 日産婦誌2009 ; 61 : 1539-1567 (III)
- 6) Ohno Y, et al: Management of eclampsia and cerebrovascular diseases during pregnancy. 日産婦誌 2012; 64: 1406-1414 (III)
- 7) Minakami H, et.al : Current presentation of eclampsia. 日本産婦人科新生児血液学会誌1992 ; 2 : 1-5 (III)
- 8) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105: 402-410 PMID:15684172 (III)
- 9) Morikawa M, et al: Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009. Int J Gynecol Obstet 2012; 117: 66-68 PMID:22257769 (III)
- 10) Yamada T, et al: Risk factors of eclampsia other than hypertension: Pregnancy-induced antithrombin deficiency and extraordinary weight gain. Hypertens Pregnancy 2011; 31: 268-77 PMID:22149018 (III)
- 11) Munro PT: Management of eclampsia in the accident and emergency department. J Accid Emerg Med 2000; 17: 7-11 PMID:10658982 (II)
- 12) Chobanian AV, et al: Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-1252 PMID: 14656957 (I)
- 13) Guidelines Committee: 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1011-1053 PMID: 12777938 (I)
- 14) Vaughan CJ, et al: Hypertensive emergencies. Lancet 2000; 356: 411-417 PMID: 10972386 (III)
- 15) The Joint National Committee: The fifth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). Arch Intern Med 1993; 153: 154-183 PMID: 8422206 (III)
- 16) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン (2009年改訂版) 日本高血圧学会、東京 ; ライフサイエンス、2009; 90-95 (Guideline)
- 17) The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. Lancet 1995; 345: 1455-1463 PMID:7769899 (I)
- 18) Fox R, et al: Prefer diazepam for initial control of pre-eclamptic fits. BMJ 1995; 311: 1433 PMID:8520290 (III)
- 19) Kothari RU, et al: Cincinnati prehospital stroke scale: reproducibility and validity. Ann Emerg Med 1999; 33: 373-378 PMID: 10092713 (II)
- 20) Hurwitz AS, et al: Directed use of the Cincinnati prehospital stroke scale by laypersons. Prehosp Emerg Care 2005; 9: 292-296 PMID: 16147478 (III)
- 21) Hinchey J, et al: A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. N Engl J Med 1996; 334: 494-500 PMID:8559202 (II)

- 22) Thomas SV: Neurological aspect of eclampsia. J Neurological Science 1998; 155: 37-43 PMID:9562320 (III)
- 23) Matsuda H, et al: Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. J Perinat Med 2005; 33: 199—205 PMID:15914341 (III)
- 24) Yoshida M, et al: Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine: a case report. Arch Gynecol Obstet 2008; 277: 91-94 PMID:17639437 (III)
- 25) Paul RH, et al: Changes in fetal heart rate-uterine contraction patterns associated with eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1978; 130: 165-169 PMID:619657 (III)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

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か、あるいは輸液する。(B)
2. 薬剤による陣痛促進時はCQ415-1～CQ415-3を順守し、以下を行う。(A)
 - 1) 使用に関するインフォームドコンセントを得る。
 - 2) 子宮収縮薬2剤を同時併用しない。
 - 3) 開始時投与速度、増量法、ならびに最高投与速度に関して例外を設けない。
 - 4) 静注する場合には輸液ポンプ等を使用し、増量には30分以上の間隔をあける。
 - 5) 原則として投与開始前から分娩監視装置を装着し、子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録する。
 - 6) 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。
 - 7) 分娩監視装置による監視は助産師・医師、もしくは良く訓練された看護師が定期的に行う。
 - 8) 子宮収縮薬使用中に異常胎児心拍数パターンが出現した場合には、子宮収縮薬の投与継続の可否について検討する。
 - 9) 母体の血圧と脈拍数を適宜(原則2時間ごと)評価する。
3. 人工・自然にかかわらず破水時には臍帯脱出が起こりえるため、人工破膜を実施する場合には「児頭固定確認」後に行う。(B)
4. 母体発熱(≥38.0度)下での分娩中は連続的胎児心拍数モニターを行う(CQ304解説参照)。(B)
5. 分娩後は弛緩出血に注意する。(B)
6. 分娩後子宮収縮促進を目的としたプロスタグランジンF2αの子宮筋層内局注は、原則として行わない。(A)

解説

1. 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。脱水は血栓症発症を助長することが指摘されている。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1)。この時点での帝王切開の予測は困難なことが多く、帝王切開の可能性に応じて経口水分摂取を勧めるか、輸液をするのか選択することになる。医療従事者による産婦の精神的サポートは産痛の緩和や子宮収縮薬による陣痛促進使用率の減少、帝王切開や吸引・鉗子分娩率の減少に寄与するとともに、児のアプガール・スコア5分値が上がるなど経膈分娩を完遂する上できわめて有効である。分娩経過中は積極的な精神的サポートを行い、経膈分娩を助けることが望ましい2)。

2. 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回未満の場合には遷延分娩の原因となりうる他の要因を排除した後陣痛促進を勧めている2)。

子宮収縮薬による陣痛促進時は「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」を順守し、あわせてCQ412(分娩誘発法)を参照する。

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3)～5)。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（CQ410参照）。

1) ACOGのPractice Bulletin 2)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（The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada）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、実際の臨床で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。

異常波形パターン出現時の胎児蘇生法などの対応はCQ408、411を参照。

3. 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）6)は「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、ルチー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、「効果的破膜タイミング存在の可能性については認めており、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6)。一方、人工破膜やオキシトシンによる陣痛促進を含めた積極的分娩管理群では、対照群（待機群）に比し帝王切開率が低かったとの報告7)もある。このように人工破膜に関してはその評価が一定していない。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8)や臍帯脱出例がある。臍帯脱出が起こった場合、急速遂娩を行っても児は重篤な状態となりやすい。したがって人工破膜は児頭が固定していること（児頭固定はステーション -2より児頭が下降している状態と考えられる）を内診により確認後に行う（CQ406 解説参照）。なお、双胎第2子例（児頭浮動のまま、分娩が進行せず胎児well-beingが懸念される場合）や羊水過多例（自然破水により臍帯脱出の危険が高い）などでは、児頭固定前の人工破膜が例外として用いられる。しかし、この場合にも22Gの注射針などで穿刺するなど、羊水流出が短時間に大量とならないよう一定の工夫が求められる。一旦臍帯脱出を確認したら急速遂娩を行うが、それまでの間、臍帯圧迫が軽度となるよう、妊婦には胸膝位などの骨盤高位となるような体位をとらせ、用手経膈的に児頭を上方に圧排し続ける。しかし、本処置が有効であるとのエビデンスはない。また、人工破膜前のエコー検査は臍帯先進検出に有効である可能性がある。9,10) なお、安全のために子宮内圧を測定する場合など、例外的に児頭固定前の人工破膜が認められる場合もある。しかし、このような場合にも臍帯脱出の可能性を想定し、極めて慎重に行うことが求められる。

4. 分娩中の母体発熱は原因不明脳性麻痺児出生の危険因子である11)。母体発熱は胎児酸素需要量増加と引き続く相対的胎児低酸素状態に関連している可能性があり、分娩中は連続的胎児心拍数モニターを行う（CQ304解説参照）。ただし、連続的胎児心拍数モニターが脳性麻痺回避に有効であるとのエビデンスはない。

5. 「遷延分娩」や「薬剤による陣痛促進」は弛緩出血のリスク因子である12)。したがって、分娩後は子宮収縮状態や出血量の評価を適切に行い、大量出血の場合には、CQ316を参考に速やかに対処する。

6. PG F2 α の副作用に高血圧、ショック、心室性期外収縮、心停止等の重篤な副作用が挙げられている。PG F2 α の子宮筋層内への投与は適用外使用法であり、短時間に高用量が使用されることもあり有害事象が起こりやすい可能性がある。4文献中13)～16)に8例の帝王切開中の心室性期外収縮（1例は心停止にいたる15)）が報告されている（2例が双胎、

5例が腰椎麻酔，3例は全身麻酔). 全例でPG F2 α 1,000 μ g 子宮筋層内局注後に高血圧を伴った心室性期外収縮が起こっていた(4例ではメテルギン メテナリン静注が併用されていたが，残り4例ではそれらの併用なし). 5例に心室性期外収縮抑制のためにリドカイン40~50mg が静注され，心停止例も含めた8例全例でその後正常化した. したがって，分娩後子宮収縮促進を目的としたPG F2 α の子宮筋層内局注は原則行わない(ルチーンにこれを行ってはならない). 前置・低置胎盤分娩後や弛緩出血，常位胎盤早期剥離等で早急な子宮収縮が母体生命維持に重要と考えられるような場合には，オキシトシン子宮筋層内投与(あるいはPG F2 α 点滴静脈投与)を行う。これらによっても止血が得られない場合には，PG F2 α 子宮筋層内局注も考慮される.なお，他診療科からもPG F2 α 静注(術後1日目患者と術後2日目の患者，腸管蠕動促進を目的とした8~16 μ g/分の投与)後の再現性のある心室性期外収縮が報告されている(17).

文献

- 1) Watanabe T, et al.: Effect of labor on dehydration, starvation, coagulation and fibrinolysis. J Perinat Med 2001; 29: 528—534 PMID:11776684(III)
- 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)(Guideline)
- 3) MacDonald D, et al.: The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. Am J Obstet Gynecol 1985; 152: 524—539 PMID:3893132(I)
- 4) Grant A, et al.: Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. Lancet 1989; 8674: 1233—1236 PMID:2573757(I)
- 5) Grant A: Epidemiological principles for the evaluation of monitoring programs—the Dublin experience. Clin Invest Med 1993; 16: 149—158 PMID:8513615(III)
- 6) Smyth RMD, et al.: Amniotomy for shortening spontaneous labour. Cochrane Database of Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD006167. PMID:17943891(Review)
- 7) Brown HC, et al.: Package of care for active management in labor for reducing caesarean section rates in low-risk women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8;(4):CD004907 PMID:18843671(Review)
- 8) Rouse DJ, et al.: Active-phase labor arrest: a randomized trial of chorioamnion management. Obstet Gynecol 1994; 83: 937—940 PMID:8190435(I)
- 9) Lange IR, et al.: Cord prolapse: is antenatal diagnosis possible? AJOG 1985; 151: 1083—5. PMID:3885744(III)
- 10) Ezra Y, et al.: Does cord presentation on ultrasound predict cord prolapse? Gynecol Obstet Invest. 2003; 56: 6—9. PMID:12867760(II)
- 11) Nelson KB.: Causative factors in cerebral palsy. Clin Obstet Gynecol 2008; 51: 749—62 PMID:18981800(III)
- 12) ACOG Practice Bulletin, Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2006; 108: 1039—1047 (Guideline)
- 13) 株丹浩二，他：帝王切開術中プロスタグランジンF2 α 子宮筋内投与により心室性不整脈を来した2症例. 麻酔1994；43：392—394(III)
- 14) 管桂一，他：帝王切開麻酔中に多源性心室性期外収縮を来した3症例. 臨床麻酔1990；14：723—724(III)
- 15) 小野健二，他：帝王切開中にプロスタグランジンF2 α によると思われる血圧上昇，不整脈をきたした2症例. 日臨床麻酔誌1990；10：95—98(III)
- 16) 藤木豊，他：帝王切開術中，子宮収縮剤(メテルギン，プロスタルモンF)の使用により心停止が誘発された2症例. 日産婦関東連会報1995；32：349—354(III)
- 17) 速水弘，他：プロスタグランジンF2 α によって誘発された心室性期外収縮—2症例の経験一. ICU とCCU 1988；12：61—66(III)

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. 吸引手技ならびに鉗子手技は急速遂娩法として実施する。(A)
2. 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)
3. 吸引・鉗子による分娩中は可能な限り胎児心拍数モニターを行う。(C)
4. 以下の場合，吸引・鉗子分娩の適応がある。(B)
 - ・分娩第2期遷延や分娩第2期停止
 - ・母体合併症（心疾患合併など）や母体疲労のため分娩第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）
5. 吸引手技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）
 - ・児頭が嵌入している（解説参照）（B）
6. 原則として陣痛発作時に吸引・鉗子牽引する。(B)
7. 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。(B)
8. 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。(B)
9. 鉗子分娩は出口部，低位（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（表は2011年版に同じ）

吸引・鉗子分娩の頻度は，総分娩数の約7%前後といわれている^{1) 2)}。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^{3) 4)}。しかし，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。Cochrane Library（2010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⁴⁾。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有意差は認められていないが，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⁴⁾。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⁴⁾。なお，子宮底圧迫法（クリステレル胎児圧出法）に関して，その実施上の留意点を解説末尾に【参考1】として新たに記述したので参照されたい。

1. 吸引・鉗子分娩は分娩第2期における急速遂娩術の1方法である。したがって，これらを実施し，分娩に至らない場合は緊急帝王切開を行う。
2. 吸引分娩による帽状腱膜下血腫等の事故の多発を受け，1998年FDAは，「これらの防止のため，吸引分娩にあたっては，産道方向に沿って一定の力で牽引し，前後左右に揺り動かしたり（rocking），回転させる（torque）動きは危険である」との警告を発している（from URL: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/PublicHealthNotifications/ucm062295.htm>）。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たっている（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・鉗子分娩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順守した吸引・鉗子分娩では緊急帝王切開に比し早期の児娩出が期待できる。

3. 吸引・鉗子分娩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。
4. 吸引・鉗子を実施する前に医学的適応について確認する。胎児側理由（胎児機能不全）⁵⁾、母体側理由（母体合併症や母体疲労のため分娩第 2 期短縮が必要）、あるいは分娩進行上理由（分娩第 2 期停止あるいは遷延）から急速遂娩が必要と判断され、かつ Answer 5 ならびに 6 の条件を満たす場合には吸引・鉗子分娩を実施できる。分娩第 2 期停止の診断基準は第 2 期所要時間が初産婦では 2 時間以上、経産婦では 1 時間以上である。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 時間以上が目安となる⁵⁾。ただし、これら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・鉗子分娩を選択し得る。逆にこれら基準値を超えていても、分娩進行が認められる場合には胎児 well being を確認しながら経過観察としてもよい。
5. 吸引・鉗子分娩実施にあたっては Answer 4 に示した条件をすべて満たしていることを確認する。米国ガイドライン⁶⁾⁷⁾は吸引・鉗子分娩のための条件として以下 9 点をあげている（要約、以前は 6 条件）。
 - 1) 子宮口全開大
 - 2) 破水している
 - 3) 児頭が骨盤内に嵌入している
 - 4) 先進部、胎位ならびに不整軸進入などが判明している。頭位である
 - 5) 児の大きさが推定されている。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
 - 6) 母体の麻酔が十分である
 - 7) 母体の膀胱が空虚である
 - 8) インフォームドコンセントが得られている
 - 9) 帝王切開へ移行できる準備がある

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⁹⁾。児頭骨盤不均衡に関しては臨床所見で判断する（骨盤 X 線撮影による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⁷⁾も多い）。

吸引適位についてコンセンサスは得られていない。そのため本ガイドラインでは「児頭が嵌入（ステーション 0）している」ことを条件とした⁸⁾一般に、「児頭固定」は内診・外診などで、児頭を移動できない状態（内診指で児頭を押し上げることができない）で、ステーション -2 より下降した状態で認められる。「児頭嵌入」は児頭がさらに下降しステーション 0（座骨棘の高さまで先進部が下降）に達した状態を指す。したがって、吸引分娩を行う場合には児頭下降度（ステーション）を評価し、ステーション 0 以下に下降していることを確認後に行う。吸引分娩に成功しない場合には緊急帝王切開が必要となる。したがって、より成功が見込める児頭位置（ステーション +2 より下降）での吸引が望ましい。

6. 速やかな胎児娩出には圧出力（陣痛による）と牽引力（吸引・鉗子による）がともに有効に働く必要がある。そのため、吸引・鉗子分娩は陣痛発作にあわせて行うことを原則とする。
7. 推奨レベルがBとなったことに注意する。吸引分娩において、吸引分娩総牽引の制限時間や何回まで牽引が可能であるか、滑脱の許容範囲は何回までか等についてのエビデンスはない⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。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¹²⁾。また、急速遂娩術の施行時間は、十分な根拠に基づくものではないが、一般的に15～30分程度が妥当であるとされている⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾。フランス産婦人科学会におけるガイドラインでは、20分を超えて吸引分娩をすべきではないと提唱している（professional consensus）⁹⁾。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¹⁴⁾。
8. 推奨レベルがBとなったことに注意する。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。Johansonらによれば、吸引分娩例中66～75%は1回もしくは2回の牽引で娩出され、88～96%は3回以下の牽引で分娩となっている¹¹⁾。Cohnらは、76%が4回以下の牽引、2回未満の滑脱回数で分娩となっていることを報告している（牽引3回以内、滑脱2回未満を吸引分娩成功とすると、成功率は74%）¹⁵⁾。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。フランス産婦人科学会におけるガイドラインにおいても、吸引分娩の回数が3回を超えた場合にはその後の吸引分娩は失敗に終わることを認識し、吸引分娩を断念すべきであるとしている（professional consensus）⁸⁾⁹⁾。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¹⁶⁾。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¹⁷⁾¹⁸⁾。
9. 適切でない鉗子分娩実施は母体の重篤な産道損傷をまねく懸念がある。熟練者あるいは熟練者の指導下で厳密な適応ならびに要約下で実施される。

【参考1】

子宮底圧迫法（クリステレル胎児圧出法）は急速ついで娩法の一方法として、単独で、あるいは吸引・鉗子の補完として実施される場合がある。「クリステレル胎児圧出法」はKristellerが1867年に初めて提唱した手技であり、分娩第2期において、子宮の収縮力と子宮内圧を高めるために使用されている¹⁹⁾²⁰⁾。この手技（オリジナル）は、子宮底に両手の手掌をおいて子宮をマッサージすること、ならびに産道の長軸方向に向かって短時間に何度も押すことを意味していた。現代では提唱された当時とは異なった手技がクリステレル胎児圧出法として理解されている¹⁹⁾²⁰⁾。用語「クリステレル胎児圧出法」は、産婦人科用語集・用語解説集 改訂第2版（2008年）から削除されている。PubMedでは、fundal pressureあるいはuterine fundal pressureと表現されているため²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾、本ガイドラインではfundal pressureを「子宮底圧迫法」と記載している。本ガイドラインで用いられている「子宮底圧迫法」は「現在、クリステレル胎児圧出法として理解されている手技」と同義語と理解されたい。子宮底圧迫法は子宮底を“gentle”、“firm” and/or “steady”に圧をかけることは承認されているが、明確な定義や適応については正式には述べられていない²⁰⁾²³⁾²⁴⁾。

子宮底圧迫法は娩出力（陣痛による）補完として有効である場合があるがエビデンスはない²⁰⁾。しかし、胎盤循環の悪化、子宮破裂²⁵⁾、母体内臓損傷、母体肋骨骨折²²⁾などの有害事象も報告されているので、その実施にあたっては慎重に判断する。実施にあたって、以下5点のチェックは有害事象低減に有効である可能性がある（エビデンスはない）。

1) 急速遂娩が必要と判断される

2) 子宮口全開大、かつ先進部がステーション +4～+5に達している、あるいは「吸引・鉗子分娩時の補助として必要」と判断される

3) 双胎第一子ではない

4) 手技者は分娩台のかたわらに立ち実施する

5) 陣痛発作に合わせて実施

6) 実施回数は5回以内

子宮底圧迫法は陣痛発作に合わせて実施する²⁴⁾²⁵⁾（1陣痛時に陣痛に合わせて行った子宮底圧迫を子宮底圧迫法手技実施1回と数える）。子宮底圧迫法の回数については明確なエビデンスや定義はないが¹⁹⁾²²⁾²⁴⁾、単独あるいは吸引・鉗子の補助、いずれの場合であっても最大5回までとする。この5回という数字は1分娩中に実施される子宮底圧迫法の総回数であって、仮に子宮底圧迫法単独で2回実施したが分娩に至らず、その後に吸引分娩を併用する場合、吸引分娩補助としての子宮底圧迫法回数は3回までに制限される（計5回まで）。なお、双胎第一子に対しては子宮底圧迫法は用いない（CQ705参照）。子宮底圧迫法では、過度な圧力とならないよう工夫が求められる（内臓損傷や産道損傷を防止するため）。手技者が分娩台にあがっての実施は過度の圧力がかかりやすい可能性があるため避ける。手技者は分娩台のかたわらに立ち（分娩台が高い、あるいは手技者の身長が低い等の場合には適宜足台を使用）、この手技を実施する。

2013年に実施された子宮底圧迫法実施状況実態調査（全国周産期医療連絡協議会メーリングリスト参加167施設でのアンケート調査、回答施設は総合周産期母子医療センター61施設、地域周産期母子医療センター36施設、その他6施設の計103施設）によれば、以下のことが明らかにされた。93施設（90.3%）で実施（吸引・鉗子と併用する場合のみ46施設、単独で娩出されない場合はその後吸引・鉗子と併用31施設）されていた。疲労等による努責不良時、胎児機能不全時、ならびに硬膜外無痛分娩時をそれぞれ実施時の理由（適応）として84施設（90%）、73施設（78%）、22施設（24%）が挙げていた。子宮底圧迫法によると考えられる有害事象を7施設（7.5%）が経験ありと回答し、その大部分が産道裂傷であった。

【参考2】

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。ACOGは1988年に鉗子分娩を胎児先進部下降度（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²⁶⁾。

1) 出口部鉗子（outlet forceps）：陰唇を広げなくとも頭蓋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———比較的危险

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———比較的危险

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¹⁷⁾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としている¹⁸⁾。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、mid forceps, 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「mid forceps, 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⁸⁾²⁷⁾では、中位、低位の用語を用い、日母研修ノート⁹⁾²⁸⁾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 mid forceps は<+2, low forceps は \geq +2^{6) 29)}。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^{14) 28)30)}が参考となる。

(表 1) 分娩誘発もしくは促進の適応

医学的適応
胎児側の因子によるもの 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
母体側の因子によるもの 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
非医学的適応
妊産婦側の希望

(文献⁴⁾より引用)

(表 2) 陣痛促進剤の禁忌と慎重投与

禁忌
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, 進行子宮頸痛, 子宮内腔に達する筋腫核出既往
慎重投与
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,
慎重投与例の対応
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。

(文献⁴⁾より引用)

文献

- 1) Clark SL, et al.: Valiation in the rates of operative delivery in the United States. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 526e1—526e5 PMID: 17547880 (II)
- 2) Ben Haroush A, et al.: Predictors of failed operative vaginal delivery: a single-center experience. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 308.e1—308.e5 PMID: 17826432 (II)
- 3) 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 PMID: 8616135 (II)

- 4) O'Mahony F, et al.: Choice of instruments for assisted vaginal delivery. Cochrane Database of Syst Rev. 2010 Nov 10;(11):CD005455. doi: 10.1002/14651858.CD005455.pub2. PMID: 21069686 (Cochrane Review)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists: Operative vaginal delivery. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. American College of Obstetrics and Gynecology. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74:69-76 PMID: 11480404 (Guideline)
- 6) Elisabeth KW, et al.: Operative vaginal delivery. Up to Date (This topic last updated 12 14 2012.); (Guideline)
- 7) Pattinson RC : Pelvimetry for fetal cephalic presentation at or near term. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2): CD000161. PMID: 10796162 (Cochrane Review)
- 8) Hankins GD, et al.: Operative vaginal delivery year 2000. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 275—284 PMID: 8765242 (Guideline)
- 9) Vayssière C, et al.: Instrumental delivery: clinical practice guidelines from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;159:43-48. PMID: 21802193 (Review)
- 10) Miksovsky P, et al.: Obstetric vacuum extraction: state of the art in the new millennium. Obstet Gynecol Surv. 2001 Nov;56(11):736-51. PMID: 11711908 (Review)
- 11) 日本母性保護産婦人科医会 : 急速遂娩術. 研修ノート. 1998 ; 58 : 11—24 (III)
- 12) Iffy L, et al.: The vacuum extractor. In Leslie Iffy, et al. Operative Perinatology, New York, Macmillan Pub. Co., 1984; 582—593 NLM ID 8310254 (III)
- 13) Murphy DJ, et al.: Cohort study of the decision to delivery interval and neonatal outcome for emergency operative vaginal delivery. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 145. e1-7. PMID: 17306658 (II)
- 14) Teng FY et al.: Vacuum extraction: does duration predict scalp injury? Obstet Gynecol. 1997;89:281-5. PMID: 9015036
- 15) Cohn M, et al.: A multicentre randomized trial comparing delivery with a silicone rubber cup and rigid metal vacuum extractor cups. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 545-551. PMID: 2667629 (II)
- 16) Gardella C, et al.: 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 PMID: 11641674 (II)
- 17) Revah A, et al.: Failed trial of vacuum or forceps maternal and fetal outcome. Am J Obstet Gynecol 1997; 176: 200—204 PMID: 9024114 (II)
- 18) Zenagu LC, et al.: Sequential use of instruments at operative vaginal delivery : Is it safe? Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1446—1449 PMID: 10368486 (II)
- 19) Waszyński E.: [Kristeller's procedure--Expressio fetus, its genesis and contemporary application]. Ginekol Pol. 2008;79:297-300. PMID: 18592869 (III)
- 20) Acanfora L, et al. An inflatable ergonomic 3-chamber fundal pressure belt to assist vaginal delivery. Int J Gynaecol Obstet. 2013 ;120:78-81. PMID: 23083494 (II)
- 21) Verheijen EC, et al: Fundal pressure during the second stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2009; (4): CD006067 PMID: 19821352 (Cochrane Review)
- 22) Matsubara S, et al. Maternal rib fracture after manual uterine fundal pressure. Rural Remote Health 2012;12:2062 PMID: 22812647 (III)
- 23) Tongate S, et al.: Nurses, physicians and disagreements about fundal pressure: how we used evidence to change practice. Nurs Womens Health. 2010 Apr;14(2):137-42. PMID: 20409137 (III)
- 24) Simpson KR, et al.: Fundal pressure during the second stage of labor. MCN Am J Matern Child Nurs. 2001;26:64-71 PMID: 11265438 (III)
- 25) 公益財団法人 日本医療機能評価機構 産科医療保障制度 再発防止委員会 : 第2回 産科医療保障制度 再発防止に関する報告書 ～産科医療の質の向上に向けて～. 2012 ; 1-97 (III)
- 26) Hagadom AS, et al. : Validation of the 1988 ACOG forceps classification system. Obstet Gynecol 1991; 77: 356—360 PMID: 1992398 (II)

- 27)日本産科婦人科学会：産婦人科研修の必修知識. 2007；309—313（III）
- 28)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）
- 29)Camona F, et al.: 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 PMID: 7631727 (I)
- 30)Philip C Dennen:Dennen's Forceps Deliveries, 水野正彦, 監訳, Third edition 1991, 41—60 (III)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

CQ411 胎児心拍数陣痛図の評価法とその対応は？

Answer

1. 心拍数基線 (FHR baseline) と基線細変動 (baseline variability) が正常であり、一過性頻脈があり、かつ一過性徐脈がないとき、胎児は健康であると判断する。 (A)
2. 以下のいずれかが認められる場合、胎児well-being は障害されているおそれがあると判断する。 (B)
 - ・ 基線細変動の消失を伴った、繰り返す遅発一過性徐脈
 - ・ 基線細変動の消失を伴った、繰り返す変動一過性徐脈
 - ・ 基線細変動の消失を伴った、遷延一過性徐脈
 - ・ 基線細変動の減少または消失を伴った高度徐脈
3. 基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせに基づいた胎児心拍数波形のレベル分類の3～5 (異常波形軽度、中等度、高度) の場合、「胎児機能不全」と診断する。 (B)
4. 胎児心拍数波形のレベル分類1～5の場合、表IIIを参考に対応 (経過観察、監視の強化、保存的処置、急速遂娩準備、急速遂娩) する。 (C)
5. 分娩中にレベル3 ないしレベル4 が持続する場合 (表IIIを参考に対応する場合)、分娩進行速度と分娩進行度 (子宮口開大ならびに児頭下降度で判断) も加味し、定期的に「経膈分娩続行の可否」について判断する。 (B)
6. 上記Answer5 において、「経膈分娩困難」と判断した場合には早期に緊急帝王切開を行う。 (B)

▷解説 (表 I, II, IIIは2011年版と同じ、ただし表IIIの波形レベル2の「A: 経過観察」と「B: 連続監視, 医師に報告する」の間に「または」を挿入)

正確な判読のためにはノイズの少ない、きれいに記録された胎児心拍数陣痛図が必要である。したがって、心拍プローブ・陣痛プローブは、きれいな記録となるよう正しく装着する。本ガイドラインでは日本産科婦人科学会周産期委員会が推奨する指針^{1) 2)} を基にAnswer 案を用意した。

1. と2. 1997年に発表された、米国National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) のリサーチガイドライン³⁾ は、胎児健康度に関する評価に対して、2つの極端な例のみしか言及していない。「心拍数基線、基線細変動が正常であり、一過性頻脈があり、一過性徐脈が無いとき、胎児は健康である」と「基線細変動の消失を伴った、繰り返す遅発一過性徐脈や高度変動一過性徐脈、または、高度遷延一過性徐脈や高度徐脈が出現するとき、胎児well-being は障害されている恐れがあると判断する」の2点である。

3. 日本産科婦人科学会周産期委員会が推奨する指針 (一部改変)^{1) 2)} は以下のようになる。

I. 胎児心拍数波形の分類

胎児心拍数波形を、心拍数図の諸要素 (基線、一過性徐脈、基線細変動) の組み合わせから、胎児の低酸素・酸血症などへのリスクの程度を推量するために表I に示す5つのレベルに分類する。

II. 胎児心拍数波形分類の判定

胎児心拍数波形のレベル分類は、10分区分ごとに胎児心拍数陣痛図を判読し、表II-1～5 および付記に基づき判定する。複数レベルが出現している場合は最も重いレベルとする。なお、本波形分類に基づく「胎児機能不全」は、胎児心拍数波形のレベル分類3～5 (異常波形軽度、中等度、高度) を当てる。すなわち、「まだ軽症」と考えることができる時点 (レベル3) より、「胎児機能不全」の診断を可能にし、「監視強化」以上の対応を求めている。これは、重症化予測の困難な分娩中胎児状態に即応できるようにとの配慮からである。

4. 推奨レベルはCだが、対応と処置は以下のようになる。 胎児心拍数波形が1～5 のレベルと判定されたとき、表III に示すA～D の対応と処置を行う。波形レベル3, 4 では、10 分ごとに波形分類を見直し対応する。対応と処置の実行に際しては、妊娠週数、母体合併症、胎児の異常、臍帯・胎盤・羊水の異常、分娩進行状況などの背景因子、経時的変化および施設の事情（緊急帝王切開の準備時間等）を考慮する。なお、これらの対応と処置が適用される妊娠週数は32 週以降である。32 週未満症例に関しては個々の症例ごとに判断する。

対応（経過観察、監視の強化、保存的処置、急速遂娩準備、急速遂娩の5 種類）に関しては、エビデンスが乏しい中での推奨であることを考慮して幅をもたせてあるのが特徴である。例えば、レベル3（異常波形軽度）時の対応は監視強化、保存的処置、あるいは急速遂娩準備のいずれかを行うよう推奨している。しかし、この対応は絶対的なものではなく、対応の決定に際しては、妊婦の背景ならびに施設の諸事情を考慮することを求めている。また「刺激による一過性頻脈の誘発」⁴⁾ や、児頭採血⁵⁾ は胎児心拍数陣痛図の持つ高い偽陽性率（異常パターンが出現しても、実際に、胎児は正常に酸素化されている率）を補う際に有用である。対応と処置の実施内容については、表III を参考に、各施設において具体的なルールを定めることが望ましく、医療機関の裁量権に委ねられる。ただし、レベル5 では急速遂娩の実行と新生児蘇生の準備がもとめられていることに留意する。

5. 表IIIを参考に対応を行う場合、Answer 5. は推奨レベルがBとなったことに注意する。 分娩中の波形レベルが3 ないし4 であっても、その持続時間によっては胎児血酸素化不全状態が重篤化する可能性がある。したがって、分娩中にレベル3～4 が持続する場合には分娩進行速度や分娩進行度（子宮口開大ならびに児頭下降度で判断）も考慮し、「経膈分娩続行」の可否について定期的に判断する。定期的判断の間隔については波形レベル、持続時間、分娩進行度によっても異なるが、10 分～60 分ごとが目安となる（内診による分娩進行度の評価は妊婦の苦痛を考慮し、必ずしもこの間隔では要求されない）。

6. 表IIIを参考にAnswer 5. の対応を行なった場合、Answer 6. は推奨レベルがBであることに留意する。 「分娩中の胎児機能不全持続時間長と胎児血pHとの間に負の相関」が示唆されている。「レベル3～4 が持続」、かつ「経膈分娩困難と判断」した場合には早期に緊急帝王切開を行う。

参考1：レベル分類について

本ガイドラインでは周産期委員会の提案どおり、「基線細変動の減少を伴った」場合にはそれらが正常である場合より表II-2 に示すように、一部例外を除いて、レベル分類を1 段階上昇させている。また、「基線細変動消失」の場合にはどのような一過性徐脈が出現してもそのみでレベル分類5（異常波形高度）としている。基線細変動増加例では、基線細変動正常例に比べて、一部レベル分類が上がっていることにも注意する。

NICHD で示された極端な2 つの例以外に関しては、一致した意見をみていなかった。しかし、分娩監視装置が広く普及していることを鑑みると、上記2 つの極端例以外のパターンに関しても、胎児wellbeing評価と臨床的対応の標準化を早急に確立する必要がある。英国、カナダ、さらに米国において、心拍数パターンを中心とした所見と胎児健康度の解釈および臨床的対応に対してガイドラインが提案された。それぞれ、3 段階（3-tier system）に分類されているが、中間分類が広すぎる欠点がある。そこで、わが国においては独自に5 段階（5-tier system）の評価が推奨^{1) 2)} された。

この分類に対する根拠として、8 文献を検討した報告⁶⁾ は以下の結論を得ている。①基線細変動が正常であれば、98% にアシドーシス（pH<7.10）がない。②基線細変動が減少または消失すれば、その23% にアシドーシスがある。この結論を考慮すると臨床現場においては、基線細変動は胎児well-being を予測するうえで最重要視すべき項目と考えられる。

また、遅発一過性徐脈（late deceleration）と変動一過性徐脈（variable deceleration）

は、徐脈の程度や徐脈持続時間に規定される重症度が増すにつれて、有意の胎児血pH 低下が観察されている^{7) 8)}。すなわち、遅発一過性徐脈においては、一過性徐脈の心拍数下降度が45bpm 以上、15～45bpm、15bpm 未満と軽度になるに従って、胎児血pH が上昇する。また、変動一過性徐脈においては、高度（持続時間60 秒以上、かつ最下点70bpm 未満）、中等度（持続時間60 秒以上、かつ最下点70～80bpm、持続時間30～60 秒、かつ最下点70bpm 未満）、そして軽度（それ以外の変動一過性徐脈）になるに従って胎児血pH が上昇する（遅発一過性徐脈も変動一過性徐脈も、周産期委員会の指針では、中等症は高度に含められている）。文献的報告はないが、遷延一過性徐脈（prolonged deceleration）においても同様であると推定される。

Sadakaら⁹⁾は、波形レベル（本邦の5段階評価）と臍帯動脈血pHに有意の相関が認められたことより、5段階評価法は産科医療従事者にとって共通認識に立脚した標準化された治療を行うのに有用であると結論している。

参考2：胎児心拍数図波形の定義¹⁰⁾

A. 胎児心拍数基線FHR baseline

胎児心拍数基線は10 分の区画におけるおおよその平均胎児心拍数であり、5 の倍数として表す。

注：152bpm、139bpm という表現は用いず、150bpm、140bpm と5bpm ごとの増減で表す。判定には

1. 一過性変動の部分
2. 26bpm 以上の胎児心拍数細変動の部分を除く。

また

3. 10 分間に複数の基線があり、その基線が26bpm 以上の差をもつ場合は、この部分での基線は判定しない。

10 分の区画内で、基線と読む場所は少なくとも2 分以上続かなければならない。そうでなければその区画の基線は不確定とする。この場合は、直前の10 分間の心拍数図から判定する。

もし胎児心拍数基線が110bpm 未満であれば徐脈（bradycardia）と呼び、160bpm を超える場合は頻脈（tachycardia）とする。

B. 胎児心拍数基線細変動FHR baseline variability

胎児心拍数基線細変動は1 分間に2 サイクル以上の胎児心拍数の変動であり、振幅、周波数とも規則性がないものをいう。sinusoidal pattern はこの細変動の分類には入れない。

細変動を振幅の大きさによって4 段階に分類する。

1. 細変動消失（undetectable）：肉眼的に認められない。
2. 細変動減少（minimal）：5bpm 以下
3. 細変動中等度（moderate）：6～25bpm
4. 細変動増加（marked）：26bpm 以上

この分類は肉眼的に判読する。Short term variability, long term variability の表現はしない。

（注）サイナソイダルパターンsinusoidal pattern は心拍数曲線が規則的でなめらかなサイン曲線を示すものをいう。持続時間は問わず、1 分間に2～6 サイクルで振幅は平均5～15bpm であり、大きくても35bpm 以下の波形を称する。

C. 胎児心拍数一過性変動periodic or episodic change of FHR

1) 一過性頻脈acceleration

一過性頻脈とは心拍数が開始からピークまでが30 秒未満の急速な増加で開始から頂点までが15bpm 以上、元に戻るまでの持続が15 秒以上2 分間未満のものをいう。32 週未満では心拍数増加が10bpm 以上、持続が10 秒以上のものとする。

遷延一過性頻脈prolonged acceleration

頻脈の持続が2 分以上、10 分未満であるものは遷延一過性頻脈（prolonged

acceleration) とする。10 分以上持続するものは基線が変化したものとみなす。

2) 一過性徐脈 deceleration

一過性徐脈の波形は、心拍数の減少が急速であるか、緩やかであるかにより、肉眼的に区別することを基本とする。その判断が困難な場合は心拍数減少の開始から最下点に至るまでに要する時間を参考とし、両者の境界を 30 秒とする。対応する子宮収縮がある場合には以下の4つに分類する。対応する子宮収縮がない場合でも変動一過性徐脈と遷延一過性徐脈は判読する。

i) 早発一過性徐脈 early deceleration

早発一過性徐脈とは、子宮収縮に伴って、心拍数が緩やかに減少し、緩やかに回復する波形で、一過性徐脈の最下点が子宮収縮の最強点と概ね一致しているものをいう。

ii) 遅発一過性徐脈 late deceleration

遅発一過性徐脈は、子宮収縮に伴って、心拍数が緩やかに減少し、緩やかに回復する波形で、一過性徐脈の最下点が子宮収縮の最強点より遅れているものをいう。多くの場合、一過性徐脈の開始・最下点・回復が、おのおの子宮収縮の開始・最強点・終了より遅れる。

iii) 変動一過性徐脈 variable deceleration

変動一過性徐脈とは、15bpm 以上の心拍数減少が急速に起こり、開始から回復まで 15 秒以上 2 分未満の波形をいう。その心拍数減少は直前の心拍数より算出される。子宮収縮に伴って発生する場合は、一定の形を取らず、下降度、持続時間は子宮収縮ごとに変動することが多い。

iv) 遷延一過性徐脈 prolonged deceleration

遷延一過性徐脈とは心拍数減少が 15bpm 以上で、開始から回復まで 2 分以上 10 分未満の波形をいう。その心拍数減少は直前の心拍数より算出される。10 分以上の心拍数減少の持続は基線の変化と見なす。

(日本産科婦人科学会周産期委員会)

文献

- 1) 岡井崇, 他: 周産期委員会, 委員会提案. 胎児心拍数波形の分類に基づく分娩時胎児管理の指針 (2010 年版). 日産婦誌2010 ; 62 : 2068—2073 (III) (Guideline)
- 2) Okai T, et al.: Intrapartum management guidelines based on fetal heart rate pattern classification. J Obstet Gynecol Res 2010; 36: 925—928 PMID:21058434 (III) (Guideline)
- 3) Electronic fetal heart rate monitoring: Research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health Planning Workshop. Am J Obstet Gyencol 1997; 177: 1385—1390 PMID:9423739 (Guideline)
- 4) Clark SL, et al.: The scalp stimulation test: a clinical alternative to fetal scalp blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 274—277 (II) 5) Paul WM, et al.: Assessment of fetal scalp sampling in labor. Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 745—753 PMID:6695974 (II)
- 6) Parer JT, et al.: Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns: Is there evidence of an association? J Mat Fet & Neo Med 2006; 19: 289—294 PMID:16753769 (II)
- 7) Paul RH, et al.: Clinical fetal monitoring. VII. The evaluation and

significance of intrapartum baseline FHR variability. Am J Obstet Gynecol 1975; 123: 206—210 PMID:1172373 (II)

8) Kubli FW, et al.: Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. Am J Obstet Gynecol 1969; 104: 1190—1206 PMID:5807980 (II)

9) Sadaka A, et al.: Observation on validity of the five tier system for fetal heart rate pattern interpretation proposed by Japan Society of Obstetrics and Gynecologists. J Matern Fetal Neonatal Med 2011; 24: 1465-1469 PMID:21923306 (II)

10) 日本産科婦人科学会：胎児心拍数図に関する用語・定義（改訂案）．日産婦誌2002；54：4（III）（Guideline）

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

(表 I) 胎児心拍数波形のレベル分類

レベル表記	日本語表記	英語表記
レベル 1	正常波形	normal pattern
レベル 2	亜正常波形	benign variant pattern
レベル 3	異常波形 (軽度)	mild variant pattern
レベル 4	異常波形 (中等度)	moderate variant pattern
レベル 5	異常波形 (高度)	severe variant pattern

(表 II-1) 基線細変動正常例

一過性徐脈 心拍数基線	なし 早発		変動		遅発		遷延	
			軽度	高度	軽度	高度	軽度	高度
正常脈	1	2	2	3	3	3	3	4
頻脈	2	2	3	3	3	4	3	4
徐脈	3	3	3	4	4	4	4	4
徐脈 (< 80)	4	4		4	4	4		

(表 II-2) 基線細変動減少例

一過性徐脈 心拍数基線	なし 早発		変動		遅発		遷延	
			軽度	高度	軽度	高度	軽度	高度
正常脈	2	3	3	4	3*	4	4	5
頻脈	3	3	4	4	4	5	4	5
徐脈	4	4	4	5	5	5	5	5
徐脈 (< 80)	5	5		5	5	5		

3* 正常脈+軽度遅発一過性徐脈：健常胎児においても比較的頻繁に認められるので「3」とする。ただし、背景に胎児発育不全や胎盤異常などがある場合は「4」とする。

(表 II-3) 基線細変動消失例

薬剤投与や胎児異常など特別な誘因がある場合は個別に判断する

一過性徐脈 心拍数基線に かわらず	なし 早発		変動		遅発		遷延	
			軽度	高度	軽度	高度	軽度	高度
	4	5	5	5	5	5	5	5

* 薬剤投与や胎児異常など特別な誘因がある場合は個別に判断する

* 心拍数基線が徐脈(高度を含む)の場合は一過性徐脈のない症例も「5」と判定する

(表Ⅱ-4) 基線細変動増加例

一過性徐脈	なし	早発	変動		遅発		遷延	
			軽度	高度	軽度	高度	軽度	高度
心拍数基線にかかわらず	2	2	3	3	3	4	3	4

*心拍数基線が明らかに徐脈と判定される症例では、表Ⅱ-1の徐脈（高度を含む）に準じる。

(表Ⅱ-5) サイナソイダルパターン

一過性徐脈	なし	早発	変動		遅発		遷延	
			軽度	高度	軽度	高度	軽度	高度
心拍数基線にかかわらず	4	4	4	4	5	5	5	5

付記：

- i. 用語の定義は日本産科婦人科学会 55 巻 8 月号周産期委員会報告による(末尾参照).
- ii. ここでサイナソイダルパターンと定義する波形はiの定義に加えて以下を満たすものとする
 - ①持続時間に関して 10 分以上.
 - ②滑らかなサインカーブとは short term variability が消失もしくは著しく減少している.
 - ③一過性頻脈を伴わない.
- iii. 一過性徐脈はそれぞれ軽度と高度に分類し、以下のものを高度、それ以外を軽度とする。
 - ◇遅発一過性徐脈：基線から最下点までの心拍数低下が 15bpm 以上
 - ◇変動一過性徐脈：最下点が 70bpm 未満で持続時間が 30 秒以上、または最下点が 70bpm 以上 80bpm 未満で持続時間が 60 秒以上
 - ◇遷延一過性徐脈：最下点が 80bpm 未満
- iv. 一過性徐脈の開始は心拍数の下降が肉眼で明瞭に認識できる点とし、終了は基線と判定できる安定した心拍数の持続が始まる点とする。心拍数の最下点は一連の繋がりを持つ一過性徐脈の中の最も低い心拍数とするが、心拍数の下降の緩急を解釈するときは最初のボトムを最下点として時間を計測する。

(表Ⅲ) 胎児心拍数波形分類に基づく対応と処置 (主に 32 週以降症例に関して)

波形 レベル	対応と処置	
	医師	助産師**
1	A: 経過観察	A: 経過観察
2	A: 経過観察 または B: 監視の強化, 保存的処置の施行および原因検索	A: 経過観察 / または B: 連続監視, 医師に報告する.
3	B: 監視の強化, 保存的処置の施行および原因検索 または C: 保存的処置の施行および原因検索, 急速遂娩の準備	B: 連続監視, 医師に報告する. または C: 連続監視, 医師の立ち会いを要請, 急速遂娩の準備
4	C: 保存的処置の施行および原因検索, 急速遂娩の準備 または D: 急速遂娩の実行, 新生児蘇生の準備	C: 連続監視, 医師の立ち会いを要請, 急速遂娩の準備 または D: 急速遂娩の実行, 新生児蘇生の準備
5	D: 急速遂娩の実行, 新生児蘇生の準備	D: 急速遂娩の実行, 新生児蘇生の準備

〈保存的処置の内容〉

一般的処置: 体位変換, 酸素投与, 輸液, 陣痛促進薬注入速度の調節・停止など

場合による処置: 人工羊水注入, 刺激による一過性頻脈の誘発, 子宮収縮抑制薬の投与など

** : 医療機関における助産師の対応と処置を示し, 助産所におけるものではない。

CQ412 分娩誘発の方法とその注意点は？

Answer

1. 子宮収縮薬を使用する場合には CQ415-1～CQ 415-3 を順守する。(A)
2. 頸管熟化が非常に不良な場合には原則として子宮収縮薬は用いない。(B)
3. 器械的頸管熟化処置時（吸湿性頸管拡張材による）には以下を行う。
 - 1) 適応，方法，主な有害事象について説明し、当該処置へのインフォームドコンセントを得る。(B)
 - 2) 入院後あるいは入院時に実施する。(B)
 - 3) 感染徴候に十分注意し，前期破水例に対しては，血液検査等を適宜行い，抗菌薬使用も考慮する。(B)
4. 子宮内用量 40mL 以下のメトロイリントール手技時には，Answer 3 の各項に加えて以下を行う。
 - 4) 挿入前に臍帯下垂がないことを確認する。(B)
 - 5) 陣痛発来時にはすみやかに分娩監視装置を装着する。(B)
 - 6) 破水時，膣外脱出時には，臍帯下垂・脱出の有無を速やかに確認する。(B)
5. 子宮内用量 41mL 以上のメトロイリントール手技時には，Answer 3 ならびに 4 の各項に加えて，以下を行う。
 - 7) 使用による利益とともに臍帯脱出などの危険についても説明してインフォームドコンセントを得る。(A)
 - 8) 分娩監視装置による監視を行う。(B)
 - 9) 頭位の場合には注入量は 150mL 以下とする。(B)
 - 10) 緊急帝王切開術が行えることを確認しておく。(C)
6. 臍帯脱出時には，緊急帝王切開までの間，用手経膣的に児頭を挙上し続ける。(C)
7. 子宮収縮薬は器械的頸管熟化処置やプラスチック硫酸ナトリウムと同時に併用投与しない。(A)
8. メトロイリントールと子宮収縮薬を併用する場合には，メトロイリントール挿入時から 1 時間以上分娩監視装置による観察を行った後に必要に応じて投与を開始する。(B)
9. フォーリーカテーテルを器械的頸管熟化処置に使用する際には，インフォームドコンセントに目的外使用であることを加え，使用上の注意はミニメトロの添付文書に準じる。(C)

▷解説

本項では分娩誘発の方法，とくに頸管熟化不良例の取り扱いについて述べる。主に頭位の場合（しかも胎児が生存している場合）について記述しているが、骨盤位でメトロイリントールを使用する場合は 41mL 以上を用いる（ただし、フジメトロ、オバタメトロ、ネオメトロの添付文書では骨盤位に対しては禁忌となっている）。

1. 子宮収縮薬（オキシトシン，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ，プロスタグランジン E_2 錠）を使用する際には CQ415-1～415-3 を参照されたい。分娩誘発の適応については，該当する各 CQ（前期破水：CQ304，FGR：CQ310，妊娠高血圧腎症：CQ312，社会的適応：CQ405，妊娠 41 週以降：CQ409）を参照する。
2. 子宮頸管熟化不良例では，分娩誘発が不成功になりやすい¹⁾。したがって、「頸管熟化は非常に不良」と判断した場合には子宮収縮薬は原則用いない。しかしプロスタグランジン E_2 錠には頸管熟化作用があるため²⁾，頸管熟化不良例に対する使用も考慮される。頸管熟化の統一基準はなく頸管熟化の判断は各人に委ねられるが，Bishop score 6 点以下を頸管熟化不良として扱うことが多い³⁻⁶⁾。器械的頸管熟化によって，誘発成功率が上昇するかは明らかではないが⁷⁾，初産婦では器械的頸管熟化処置後の Bishop score は誘発成功率と関係はないものの，経産婦では関係するとの報告もある⁸⁾。

3. 吸湿性頸管拡張材（ラミナリア桿，ダイラパン[®]，ラミセル[®]）を使用する場合には、取り扱い説明書を参照する（抜去する際に捻ったり、マーカー糸を引っ張らない等）。海外のガイドラインでは頸管熟化促進には、薬剤（海外では使用可能のプロスタグランジン E₂ゲルやミソプロストールなど）が第一選択として推奨されていることが多い⁹⁾。吸湿性頸管拡張材による器械的頸管熟化処置では、薬剤（プロスタグランジン E₂ゲルやミソプロストールなど）によるそれに比し、過強陣痛が起きにくいという利点がある⁷⁾。最近の報告によれば、薬剤（プロスタグランジン E₂ゲルあるいはミソプロストール）と器械的頸管熟化処置（フォーリーカテーテルによる）には、有効性^{10,11)}と帝王切開率¹²⁾には差がなく、有害事象は器械的頸管熟化処置で少なかった¹¹⁾。器械的頸管熟化処置時には感染リスク上昇¹³⁻¹⁵⁾が懸念されるので、これらの有害事象も含めたインフォームドコンセントを行い入院管理のもとで体温を測定するなど感染徴候に注意しながら実施する。前期破水例における器械的頸管熟化処置の是非については現時点では結論が出ていないため¹⁵⁾、本ガイドラインは前期破水例に対する器械的熟化処置も、考慮の対象から除外しなかった。前期破水例では、特に感染徴候に注意し、血算、CRP 測定等を適宜行い、必要に応じて抗菌薬の併用も考慮する。

以上の処置による頸管熟化後、必要に応じて子宮収縮薬を用いる。

4. メトロイリントール（フォーリーカテーテルを含む）を使用する場合には、取り扱い説明書を参照する（内子宮口に留置されていることを確認すること、排水してから抜去すること等）。ガイドライン 2011 ではメトロイリントールについて用量で分類したが、その後子宮内および腔内に留置するダブルバルーン（COOK 子宮頸管拡張バルーン^{®16)}、エムハヤシメトロ[®]が発売されたことより、子宮内用量で分類することとした。メトロイリントールは臍帯脱出との関連が懸念され、効果・有害事象について検討した大規模研究は少ないものの、子宮内用量 150mL でのメトロイリントール使用中・使用後の臍帯脱出頻度は 0.13%（1/753）という報告もある¹⁷⁾。さらに分娩中の事象により発生したと考えられる脳性麻痺 56 例を検討では、メトロイリントールの使用は臍帯脱出関連脳性麻痺のリスク因子であった¹⁸⁾。ただし、メトロイリントール使用後の臍帯脱出関連脳性麻痺頻度は約 1/8000 程度と推定された¹⁸⁾。一旦臍帯脱出が起これば児状態は急速に悪化するため、子宮内用量 40mL 以下のメトロイリントール時にも挿入前に臍帯下垂がないことを確認し、破水後ならびにメトロイリントール脱出後には速やかに臍帯下垂や脱出がないことを確認する。また、子宮内用量 40mL 以下のメトロイリントールは骨盤位には使用しない。さらにメトロイリントール使用後に人工破膜を行う場合もあるが、破膜前に児頭固定（ステーション-2 以下）を確認する（CQ404, Answer 3 参照）。また破膜前のエコーによる臍帯位置確認は臍帯脱出予防に寄与する可能性がある。陣痛発来後は分娩監視装置を装着し連続監視する。ただし、臍帯下垂がなくても臍帯脱出は起こりえる¹⁹⁾。臍帯脱出はメトロイリントール未使用例にも起こりえるので完全な臍帯脱出予防法については知られていない。

5. 分娩誘発の利益については CQ405 解説を参照する。可能性のある主な不利益には感染ならびに使用中・後の臍帯脱出がある。ミニメトロ[®]の添付文書には有害事象として臍帯脱出の記載があるものの、40mL 以下のメトロイリントールの場合、未使用例に比較して臍帯脱出や感染危険が高くなるかについては不明である¹⁰¹¹⁾。しかし、子宮内用量が多いと臍帯脱出が起こりやすくなることも報告されており²⁰⁾、子宮内用量 41mL 以上用メトロイリントール使用時には、使用中・使用後に臍帯脱出が発症し、児に神経学的後障害を伴った例が複数存在することを含めたインフォームドコンセントを得る。臍帯脱出時には胎児心拍パターンに変化が認められるので、子宮内用量 41mL 以上用メトロイリントール使用時には臍帯脱出早期発見のために分娩監視装置により胎児心拍数の連続モニタリングを行う。また、緊急帝王切開が可能な状況にあることを確認して使用することが望ましい。骨盤位分娩時のメトロイリントールに関しては、臍帯下垂予防のために使用される性質上、通常 150mL 以上の注入量が用いられるが、頭位時には 150mL 以下とする。

6. 臍帯脱出を確認した場合ただちに急速遂娩（緊急帝王切開、例外的に吸引分娩など）を行う²¹⁾。その準備が整うまで、できるだけ臍帯圧迫が軽度となるよう、妊婦には胸膝位などの骨盤高位となるような体位をとらせ、用手経膈的に児頭を挙上し続ける。ただし本処置が有効とのエビデンスはない。臍帯還納の試みは失敗しやすく、時間の浪費との意見もある。

7. 器械的頸管熟化処置は通常、「頸管熟化は極端に不良」と判断された場合に行なわれる。したがって、器械的頸管熟化処置時には子宮収縮薬は用いない。同様の趣旨でプラステロン硫酸ナトリウム（レボспа®等）と子宮収縮薬の併用も行なわない。

8. メトロイリンテルの添付文書は過強陣痛懸念のため、子宮収縮薬との併用には慎重な対応を求めている。フジメトロ®の添付文書（2012年10月24日改訂第7版）には「陣痛誘発させる初期の段階で、本品と陣痛促進剤（オキシトシンなど）との併用は避けてください [過強陣痛を起こす恐れがあるため]」と記されている。したがって、併用する場合には、メトロイリンテル挿入後1時間以上分娩監視装置で観察した後に、必要に応じて子宮収縮薬投与を開始する。

9. 本邦では、フォーリーカテーテルが泌尿器用として発売されているため、目的外使用であることを含めたインフォームドコンセントを得ること、またその際の使用上の注意は、ミニメトロ®の添付文書に準じることとした。

文献

- 1) Arulkumaran S, et al.: Failed induction of labour. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1985; 25: 190-193 PMID: 3866556 (II)
- 2) 千村哲朗, 他: Conjugated Estrogens・DHA-S・PGE2 の頸管熟化作用に対する比較検討. 産科と婦人科 1981; 48: 994-998 (II)
- 3) Vroenenraets FP, et al.: Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol 2005; 105 (4): 690-697 PMID: 15802392 (II)
- 4) Nielsen PE, et al.: Comparison of elective induction of labor with favorable Bishop scores versus expectant management: a randomized clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 18: 59-64 PMID: 16105793 (I)
- 5) Practice Bulletin #107: Induction of labor. August 2009 PMID: 19623003 (Guideline)
- 6) SOGC Clinical Practice Guideline: Induction of labour at term. J Obstet Gynaecol Can 2001; 107: 1-12 (Guideline)
- 7) Jozwiak M, et al.: Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 14: CD001233 PMID: 22419277 (I)
- 8) 大塚純一, 他: 器械的拡張併用による分娩誘発の成績—分娩誘発 177 症例の後方視的検討 関東連合産科婦人科学会誌 2012; 49: 495-502 (II)
- 9) 伊東宏晃: 我が国における分娩誘発に備えた子宮頸管熟化促進方法と諸外国における標準治療との比較 周産期委員会報告 日産婦誌 2013; 65; 1392-2002. (III)
- 10) Fox NS, et al.: Intravaginal misoprostol versus Foley catheter for labour induction: a meta-analysis. BJOG. 2011; 118: 647-654. PMID: 21332637 (I)
- 11) Jozwiak M, et al.: Foley catheter versus vaginal prostaglandin E2 gel for induction of labour at term (PROBAAT trial): an open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2011; 378(9809):2095-2103. PMID: 22784599 (I)
- 12) Vaknin Z, et al.: Foley catheter balloon vs locally applied prostaglandins for cervical ripening and labor induction: a systematic review and metaanalysis. Am J

- Obstet Gynecol. 2010; 203: 418-429. PMID: 20605133 (I)
- 13) Kazzi GM, et al.: Efficacy and safety of laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. Obstet Gynecol 1982; 60: 440-443 PMID: 7121931 (II)
- 14) Krammer J, et al.: Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. Obstet Gynecol 1995; 85: 614-618 PMID: 7898843 (I)
- 15) Heinemann J, et al.: Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 177-188 PMID: 18674661 (Review)
- 16) Salim R, et al. Single-balloon compared with double-balloon catheters for induction of labor: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2011; 118: 79-86. PMID: 21691166 (I)
- 17) 鈴木貴士、他 分娩誘発時におけるメトロイリントールにおける臍帯脱出の検討 日本周産期新生児医学会雑誌 2012; 48: 36-40 (II)
- 18) Yamada T, et al.: Labor induction by transcervical balloon catheter and cerebral palsy associated with umbilical cord prolapse. J Obstet Gynaecol Res doi:10.1111/jog.12036 PMID: 23551955 (II)
- 19) 臍帯脱出について 第1回産科医療補償制度 再発防止に関する報告書. 東京, 日本医療機能評価機構 2011, 54-61.
- 20) Yamada T, et al.: Umbilical cord presentation after use of a trans-cervical balloon catheter. J Obstet Gynaecol Res 2013; 39: 658-62. PMID: 23003562 (II)
- 21) Huang JP, et al. Term pregnancy with umbilical cord prolapse. Taiwan J Obstet Gynecol. 2012; 51: 375-80. PMID: 23040920 (II)

CQ415-1 子宮収縮薬（オキシトシン、プロスタグランジン F2 α 、ならびにプロスタグランジン E2 錠の三者）投与開始前に確認すべき点は？

Answer

1. 表 1 ならびに表 2 の適応/禁忌項目を確認する. (A)
2. 文書によるインフォームドコンセントを得る. (B)
3. 投与開始前から分娩監視装置を装着する. (A)
4. プロスタグランジン E2 錠の場合、分娩監視装置を外すのは最終内服時点から 1 時間以上経てからにする. (A)
5. 経静脈投与時には精密持続点滴装置（輸液ポンプ等）を用いる. (A)
6. 以下 3 点のいずれとも同時併用は避ける. (A)
 - 1) 吸湿性頸管拡張材（ラミナリアなど）
 - 2) プラストン硫酸ナトリウム（マイリス®、レボスパ®、アイリストーマ®等）
 - 3) 他の子宮収縮薬
7. プロスタグランジン E2 錠に引き続いて他子宮収縮薬を用いる場合、あるいは静注後にプロスタグランジン E2 錠を用いる場合には、非投与期間（最終投与から他の薬剤開始までの期間）を 1 時間以上設ける. (A)
8. メトロイリントールと併用する場合にはメトロイリントール挿入後 1 時間以上経てから投与を開始する. (A)
9. 基準範囲内量（表 3、4、5 参照）で投与を開始する. (A)

解説

本 CQ&A のルーツ：日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会は、2006 年 7 月に「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」を発売し、2011 年に「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂 2011 年版」を発売した。本 CQ&A、CQ415-2、ならびに CQ415-3 はこれらの「留意点：改訂 2014 年版」に相当する。したがって、「留意点：改訂 2011 年版」中の記述は失効する。

1. 薬剤使用に関しては原則添付文書どおりに行なう。本邦には薬剤による被害救済制度があり、添付文書記載以外の用量用法での被害は原則救済されない(本書を利用するにあたって参照)。そのため、添付文書に記載のない用法用量での使用時は特にインフォームドコンセントが必要である。例外は学会等がガイドライン等をつうじて、当該使用法を勧めている場合にかぎられる。

表 1 と表 2 は原則添付文書に基づいているが、より安全性を考慮し、一部独自の制限（添付文書に記載のない）が設けられている。

2. 子宮収縮薬（プロスタグランジン E2 錠も含むことに注意）使用を考慮する場合、「子宮収縮薬を使用しない」という選択肢も有り得ることが大半である。そのため、使用に際してはインフォームドコンセントを文書による同意を得ることと、有害事象を最低限に抑制することが求められている。

3. 子宮収縮薬の有害事象は、多くの場合、過強陣痛（CQ415-2, Answer 4.参照）により引き起こされる。子宮内圧測定を用いない場合、過強陣痛を正確に評価することは困難であるが、分娩監視装置で連続モニターすることにより、過強陣痛による有害事象を未然に防止できる可能性がある。そのため投与開始前に分娩監視装置を装着し、投与中は分娩監視装置による連続的モニタリングを行なう。

4. いわゆる“陣痛の本格化”は、プロスタグランジン E2 の場合、最終内服後から観察されることがある。したがって、プロスタグランジン E2 錠による分娩誘発時、分娩監視装置を外すのは最終内服時点から 1 時間以上経てからとする。この間に子宮収縮が増強してく

るようであれば、引き続き分娩監視装置で連続モニターする。他の子宮収縮薬静脈内投与後も子宮収縮減弱（収縮周期延長）確認後に分娩監視装置を外す。

5. 投与（量）速度を正確に設定できるよう精密持続点滴装置（輸液ポンプ等）を用いる。

6. 過強陣痛を避けるために重要な注意事項である。 頸管が極端に未熟な場合は、他の方法により頸管熟化を図った後に子宮収縮薬を使用する（CQ412 参照）。ラミナリア、プラスチック硫酸ナトリウム（マイリス®、レボスパ®、アイリストーマ®等）は頸管が未熟な場合に用いられる。したがって、これらと子宮収縮薬同時併用は避ける。複数子宮収縮薬の同時併用は過強陣痛の原因となるので避ける。

7. プロスタグランジン E2 錠に引き続いて他の子宮収縮薬を使用する場合には 1 時間の休業期間（最終投与から他子宮収縮薬開始までの期間）を設ける。過強陣痛防止のためである。その反対の場合（子宮収縮薬静注後にプロスタグランジン E2 錠服用を開始する場合）も 1 時間以上の休業期間を設ける（表 2 参照）。

8. 過強陣痛防止のために、メトロイリント挿入後 1 時間は子宮収縮薬使用を避ける。

9. オキシトシンについては例外的に高用量（4 ミリ単位/分）で開始される場合がある（表 3、脚注参照）。認可されていない（添付文書に記載のない）用法であるが、有害事象を増加させず、分娩時間短縮に寄与する可能性が指摘されているためである [1-3]。ただしこれらの研究は十分な監視のもとでなされている。すなわち、オキシトシンについては半減期が短く、厳重監視下であれば仮に過強陣痛が生じても迅速に対処することにより有害事象が未然に防止される可能性がある。したがって高用量で開始する場合には特に監視を強め、過強陣痛を早期に検出する必要がある（CQ415-2, Answer 4.参照）。また、これら研究では患者の苦痛と患者満足度に関しては検討されていないことに留意する。また、添付文書に記載のない投与方法であることから、もし有害事象が発生しても「薬剤による被害救済制度」の対象とならない可能性がある。したがって、「オキシトシン高用量法」を用いる可能性がある場合には「その旨(薬害救済制度の対象外)を記した文書によるインフォームドコンセント」を予め得ておく。

10. その他：添付文書に記載のない溶解液への変更について

欧米では陣痛促進などで子宮収縮薬を用いる場合、水中毒を防止するために溶解液として乳酸リンゲルや生理食塩水の使用を勧めている[4]（電解質を含まない糖液は水中毒の危険を高めるとしている）[5]。本ガイドラインは、5%糖液に加えて乳酸リンゲル液あるいは生理食塩水での溶解を勧めた。

表 1. 陣痛誘発もしくは促進の適応となりうる場合

医学的適応

- | | |
|--------|---|
| 胎児側の因子 | 1 児救命等のために新生児治療を必要とする場合
2 絨毛膜羊膜炎
3 過期妊娠またはその予防
4 糖尿病合併妊娠
5 胎児発育不全
6 巨大児が予想される場合
7 子宮内胎児死亡
8 その他、児早期娩出が必要と判断された場合 |
|--------|---|

- | | |
|--------|---|
| 母体側の因子 | 1 微弱陣痛
2 前期破水
3 妊娠高血圧症候群
4 墜落分娩予防
5 妊娠継続が母体の危険を招くおそれがある場合 |
|--------|---|

非医学的適応

- | | |
|--|-----------------------|
| | 1 妊産婦側の希望等 (CQ405 参照) |
|--|-----------------------|

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

表 2. 子宮収縮薬（オキシトシン、PGF₂α、PGE₂）の禁忌と慎重投与

子宮収縮薬 禁忌 慎重投与

三薬剤共通

- | | |
|--|--------------------|
| 1 当該薬剤に過敏症 | 1 児頭骨盤不均衡が疑われる場合 † |
| 2 帝王切開既往 2 回以上 † | 2 多胎妊婦 |
| 3 子宮体部に切開を加えた帝王切開既往
(古典的帝切、T 字切開、底部切開など) † | |
| 4 子宮筋全層もしくはそれに近い子宮切開 †
(子宮鏡下筋腫核出術含む) † | |
| 5 他の子宮収縮薬との同時使用 | |
| 6 プラステロン硫酸 (マイリス®、レポスパ®等) との併用 †
7 メトロイリントル挿入後 1 時間以内 † | |
| 8 吸湿性頸管拡張材 (ラミナリア等) との同時使用 † | |
| 9 前置胎盤 | |
| 10 児頭骨盤不均衡が明らかな場合 | |
| 11 骨盤狭窄 | |
| 12 横位 † | |
| 13 常位胎盤早期剥離 (胎児生存時) ¶ | |
| 14 重度胎児機能不全 (CQ411, Answer 2 の場合) † | |
| 15 過強陣痛 † | |

オキシトシン

- | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|
| 1 PGE ₂ 最終投与から 1 時間以内 † | 1 異常胎児心拍数図出現 (CQ411 参照)
2 妊娠高血圧症候群 |
| | 3 胎位胎勢異常による難産 |
| | 4 心・腎・血管障害 |
| | 5 帝王切開既往回数 1 回 |
| | 6 禁忌にあるもの以外の子宮切開 † |
| | 7 常位胎盤早期剥離 (胎児死亡時) ¶ |

PGF₂α

- | | |
|------------------------------------|---------------------------|
| 1 PGE ₂ 最終投与から 1 時間以内 † | 1 異常胎児心拍数図出現 (CQ411 参照) † |
| 2 帝王切開既往 (単回も)・子宮切開既往 ‡ | 2 高血圧 |
| 3 気管支喘息・その既往 | 3 心疾患 |
| 4 緑内障 ‡ | 4 急性骨盤腔内感染症・その既往 |
| 5 骨盤位等の胎位異常 | 5 常位胎盤早期剥離 (胎児死亡時) ¶ |

PGE₂

- | | |
|----------------------------|-------|
| 1 子宮収縮薬静注終了後 1 時間以内 † | 1 緑内障 |
| 2 帝王切開既往 (単回も)・子宮切開既往 † | 2 喘息 |
| 3 異常胎児心拍数図 (CQ411 参照) 出現 † | |
| 4 常位胎盤早期剥離 (胎児死亡時でも) ¶ | |
| 5 骨盤位等の胎位異常 | |

注：ここに記載されている禁忌あるいは慎重投与の対象は主に胎児が生存している場合を想定している。したがって、常位胎盤早期剥離 ¶ で示したように胎児死亡時には異なった基準が考慮され、禁忌対象への子宮収縮薬使用があり得る。しかし、このような場合にも子宮収縮薬使用のための条件や使用法は順守する。

† 本書で特に追加したもの； ‡ ジノプロストロメタミン (プロナルゴン F®) 添付文書による； ¶ 常位胎盤早期剥離はオキシトシンならびに PGF₂α 添付文書では原則禁忌で PGE₂ 添付文書では禁忌となっている。本書では胎児生存時にはいずれの子宮収縮薬も禁忌、胎児死亡時にはオキシトシンならびに PGF₂α は慎重投与 (CQ311 参照)、PGE₂ は胎児死亡時であっても禁忌とした；胎児機能不全はオキシトシンならびにジノプロスト (プロスタルモン F®) 添付文書では原則禁忌、ジノプロスト

ロメタミン（プロナルゴン F®）ならびに PGE₂ 添付文書では禁忌となっている。本書は重度胎児機能不全（CQ411, Answer 2）の場合はいずれの子宮収縮薬においても禁忌とした。また、異常胎児心拍数図（CQ411 参照）出現時は PGE₂ は禁忌、オキシトシンならびに PGF₂α は慎重投与とした（CQ408 参照）；経産婦はいずれの子宮収縮薬添付文書でも慎重投与となっているが、本書はいずれの子宮収縮薬の慎重投与対象からも外した；オキシトシン添付文書では高年初産婦と軟産道強靱が慎重投与となっているが、本書は慎重投与対象から両者を外した；PGF₂α はジノプロストプロメタミン（プロナルゴン F®）添付文書では多胎、急性骨盤腔内感染症・その既往、ならびに多産婦が禁忌となっているが、本書は前 2 者については慎重投与とし、後者については慎重投与対象からも外した；子宮収縮薬の「メトロイリントル挿入後 1 時間以内」の使用、「PGE₂ 最終内服から 1 時間以内」の静脈内投与、「プラステロン硫酸（マイリス®、レポスパ®等）との併用」、ならびに「吸湿性頸管拡張材（ラミナリア等）との同時使用」に関しては CQ412 を参照。このように禁忌対象が増加したので、子宮収縮薬投与の際には本表参照を勧める。帝王切開既往経膈分娩時には CQ403 参照。

表 3：オキシトシンの使用法

（5 単位を 5%糖液、乳酸リンゲルあるいは生理食塩水 500mL に溶解[10 ミリ単位/mL]）

	開始時投与量	維持量	最大投与量
低用量法	1~2 ミリ単位/分 (6~12 mL/時間)	5~15 ミリ単位/分 (30~90 mL/時間)	20 ミリ単位/分 (120 mL/時間)

増量法：30 分以上経てから時間当たりの輸液量を 6~12mL (1~2 ミリ単位/分) 増やす。

以下の場合、例外的に、より高用量（4 ミリ単位/分）で投与開始される場合がある。ただしこの場合であっても、増量法は同じとする。また、4 ミリ単位/分で開始する場合には、あらかじめ「薬害被害救済制度対象外である可能性について記した文書によるインフォームドコンセント」を取得する。

- 1) 子宮口全開大後 2 時間以上経ており、第二期遷延原因として微弱陣痛と判断された場合。
- 2) オキシトシンに対する感受性が極めて低いことが 48 時間以内に確認されている場合。
- 3) 双胎第一子分娩後であって、第二子分娩のための陣痛が微弱と判断された場合。

表 4：プロスタグランジン F2α の使用法

（3000 μg を 5%糖液、乳酸リンゲルあるいは生理食塩水 500mL に溶解[6 μg/mL]）

	開始時投与量	維持量	最大投与量
	1.5~3.0 μg/分 (15~30 mL/時間)	6~15 μg/分 (60~150 mL/時間)	25 μg/分 (250 mL/時間)

増量：30 分以上経てから、時間当たりの輸液量を 15~30mL (1.5~3.0 μg/分) 増やす

表 5：プロスタグランジン E2 錠の使用法

1 回 1 錠、次回服用には 1 時間以上あける。1 日最大で 6 錠まで

分娩監視装置は初回内服前に装着し、連続的モニタリングを行なう。最終内服時点より 1 時間は分娩監視装置で子宮収縮の消長について観察する。

文献

1. Wei S-Q et al. High-dose vs low-dose oxytocin for labor augmentation: a systematic review. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 296-304 PMID: 20451894 (III)
2. Zhang J et al. Oxytocin regimen for labor augmentation, labor progression, and perinatal outcomes. Obstet Gynecol 2011; 118: 249-56 PMID: 21775839 (III)
3. Mori R et al. High dose versus low dose oxytocin for augmentation of delayed labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10. Art. No.: CD007201. DOI: 10.1002/14651858.CD007201.pub2. PMID: 21975767 (Review)
4. Williams Obstetrics. 23rd ed. The McGraw-Hill Co, Inc. New York etc., chapter 22, 2010 (Textbook)
5. Sanchez-Ramos L. Induction of labor. Obstet and Gynecol Clin North Am 2005; 32: 181-200 PMID: 1589935 (III)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

CQ415-2 子宮収縮薬使用中にルチーンに行うべきことは？

Answer

1. 血圧と脈拍数を定期的にチェックし、その間隔は 2時間以内とする。(B)
2. 分娩監視装置を用いて子宮収縮と胎児心拍数を連続的にモニターする。(A)
3. 5～15分ごとに胎児心拍数陣痛図を確認・評価する。(C)
4. 以下のいずれかがあれば過強陣痛を疑う。(B)
 - 1) 子宮収縮回数 > 5回/10分
 - 2) レベル3以上の異常波形 (CQ411 参照、軽度異常波形) 出現

解説

1. 子宮収縮薬 (オキシトシン、プロスタグランジン F2 α ならびにプロスタグランジン E2 錠) 添付文書には高血圧と子宮破裂が可能性のある有害事象として記述されている。早期に高血圧や腹腔内 (あるいは後腹膜腔内) 出血を検出するために定期的に血圧と脈拍数を測定するが、その間隔は 2時間以内ごととする。ただし、バイタルサイン測定間隔と有害事象低減との関連についての研究報告はない。なお、脳内出血と子宮収縮薬の因果関係については否定的である[1]。薬剤による分娩誘発群での羊水塞栓症 Odds ratio は 1.8 (95%信頼限界、1.3 - 2.7)であった (カナダにおける後方視的調査) [2]。

2. (CQ415-1 解説 3. 参照)。子宮収縮薬による有害事象の早期発見ならびに胎児 well-being 確認のためにトイレ歩行時以外は連続的モニタリングを行なう。妊婦の利便性も当然考慮されるが、子宮収縮薬使用中はより安全性に重きが置かれる。

3. 子宮収縮薬使用中は 5～15分ごとに胎児心拍数陣痛図を確認・評価する (CQ410, Answer 7 参照)。

4. 以下 2点のいずれか出現時には過強陣痛を疑う。ただし、子宮収縮薬使用がレベル 3以上の胎児心拍数図異常波形の出現頻度を増加させるか否かについては知られていない。

- 1) 子宮収縮回数 > 5回/10分
- 2) レベル 3以上の異常波形 (CQ411 参照、軽度異常波形) 出現

2008年の National Institute of Child Health and Human Development のワークショップでは、子宮の収縮は 30分以上の区画の平均回数を計算し、10分間の収縮回数で表すとし、正常は 5回以下の収縮回数で、5回を超える収縮回数を過剰収縮回数(tachysystole)と定義することを決定した[3]。米国でもこれを採用している[4]。陣痛発作持続時間が、オキシトシンより長い特徴を持つ PGF2 α 使用の場合は、過強陣痛予防のための安全な子宮収縮回数が異なる可能性があることに留意する必要がある。

文献

6. Yamada T, et al. Do uterotrophic drugs increase the risk of fatal hemorrhagic brain stroke? J Perinat Med 2011; 39: 23-6 PMID: 20954850 (III)
7. Kramer MS et al. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. Lancet 2006; 368: 1444-1448 PMID: 17055946 (II)
8. Macones GA, et al. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development Workshop Report on Electronic Fetal Monitoring. Obstet Gynecol 2008; 112: 661-666 PMID:18757666 (Guideline)
9. Induction of labor. ACOG Practice Bulletin (No. 107). Obstet Gynecol 2009; 114: 386-97 PMID: 19623003 (Guideline)

CQ415-3 子宮収縮薬使用中の胎児心拍数陣痛図評価後に行うべきことは？

Answer

1. 以下の要件をすべて満たしている場合に増量（静脈内投与時）できる。（B）
 - 1) 子宮収縮が不十分と判断される
 - 2) 胎児心拍波形がレベル 1（正常波形、CQ411 参照）もしくは 2（亜正常波形）
 - 3) 前回増量時から 30 分以上経過している
 - 4) 最大投与量（CQ415-1 表 3、表 4 参照）に達していない
2. 子宮収縮回数>5 回/10 分が出現した場合には以下を検討する。（B）
 - 1) プロスタグランジン E2 錠使用中では以後の投薬を避ける。
 - 2) 静脈内投与中では、一旦 1/2 量以下に減量する。
3. レベル 3 以上の異常波形出現した場合には以下とする。（B）
 - 1) プロスタグランジン E2 錠内服中では、以後は投薬しない。
 - 2) 静脈内投与中では、減量（1/2 以下量への）、あるいは投与中止を検討する。
4. 上記 2. ならびに 3. の 2) において、検討結果は速やかにカルテに記載する。（B）
5. 妊婦が異常に強い痛みを訴える場合には、減量・投与中止を検討する。（C）

解説

1. 子宮収縮薬（オキシトシン、プロスタグランジン F2 α ならびにプロスタグランジン E2 錠）に対する感受性は個人により大きく異なる。したがって、子宮収縮薬を投与しても、子宮収縮が不十分な状態はしばしば観察される。そのような場合であって、胎児心拍波形がレベル 1 もしくは 2（CQ411 参照）時には、増量も考慮する。ただし、前回増量から 30 分以上経過していること確認する。また、最大投与量（CQ415-1 表 3、表 4 参照）を超えての増量は避ける。増量間隔 15 分の報告も散見される[CQ415-1 中の文献 1-3]が、これら研究は増量間隔に的を絞った研究ではないので、15 分間隔でも安全との結論は得られていない。したがって、現時点では前回増量時から 29 分以内での増量は避ける。
2. プロスタグランジン E2 錠の場合、オキシトシンやプロスタグランジン F2 α に比し、調節性に欠ける。そのため、過強陣痛が疑われる場合（CQ415-2 Answer 3 参照）には以後の投薬中止を検討する。静脈内投与中に子宮収縮回数>5 回/10 分が出現した場合には、一旦 1/2 量以下への減量を検討する。一旦中止し、安全を確認し静脈投与を再開する場合には中止時の 1/2 量で始める。吸引分娩などの急速分娩に移行する場合は、例外的に子宮収縮薬（静脈内投与の場合）の投与継続を考慮して良い。これは Answer 3、ならびに 4. でも同様である。
3. プロスタグランジン E2 錠の場合、レベル 3（CQ411 参照）以上の異常波形が出現したら、以後の投薬は中止とする。静脈内投与中にレベル 3（CQ411 参照）以上の異常波形が出現したら、一旦 1/2 量以下に減量、あるいは投与中止を検討する。投与再開は解説 2 と同様とする。
4. 子宮収縮回数>5 回/10 分、あるいはレベル 3（CQ411 参照）以上の異常波形が出現した場合、減量や投薬中止を検討するが、その結果については速やかにカルテに記載する。特に、静脈内投与中の場合であって、検討した結果が「減量・投与中止しない」の場合は特にこの点について留意する（検討したことの証明を記録として残しておくこと）。

5. 妊婦が過度と判断される強い痛みを訴える場合には子宮破裂が懸念される。妊婦とよく相談し、投与中止も考慮する。これら妊婦で実際に子宮破裂危険が高いかについては知られていないが、妊婦の意見を尊重する姿勢は信頼関係醸成に重要である。

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

CQ 506 稀な予後不良合併症は？

Answer :

- 1 劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症、劇症 I 型糖尿病、大動脈解離、QT 延長症候群、肺血栓塞栓症、羊水塞栓症、周産期心筋症などがあると認識する。(C)
2. 以下の特徴的な経過が早期診断の端緒となる可能性があるとして認識する。(C)
 - 1) 劇症型 A 群溶血性連鎖球菌感染症：インフルエンザ様症状に引き続いておこる胎盤早期剥離に似た腹痛と胎児機能不全
 - 2) 劇症 I 型糖尿病：数日間持続した口渇、多飲および多尿に引き続く、インフルエンザ様症状
 - 3) 大動脈解離：妊娠後期～産褥期に突発する強い胸痛や背部痛
 - 4) QT 延長症候群：原因不明の不整脈や失神発作
 - 5) 肺血栓塞栓症：分娩後に突然起こる呼吸困難感や胸痛
 - 6) 羊水塞栓症：破水後や分娩後の心肺虚脱（血圧低下や呼吸困難）と止血困難な子宮出血
 - 7) 周産期心筋症：妊娠末期あるいは産褥 6 ヶ月以内の呼吸困難、起坐呼吸、咳、浮腫

▷解説

この CQ&A は、妊産褥婦の重篤な合併症のうち、1) 急激発症であること、2) きわめて稀な疾患であること、3) 本邦で妊産婦死亡の原因になっていることを満たす疾患とそれらに認められやすい症状を列挙している。産婦人科医が一生に一度も経験しないか、経験したとしても数例程度の疾患である。Answer に示した症状は早期診断の端緒となり得るが、これらの症状と疾患の連想についての臨床的有用性（sensitivity や specificity）に関しては不明である。また仮に早期診断に至っても、その臨床的有用性（予後改善に寄与するか否か）に関しては不明であり今後の研究課題である。これらについては、産科医の一般的知識として記憶にとどめることを促す目的で作成された CQ&A ではなく、将来の予後改善にむけての研究促進を目的としている。

- 1) 劇症型 A 群溶連菌感染症（年間 1～2 例程度の母体死亡がこの原因に拠る）：妊娠後期の経産婦、春の発症例が多いが¹⁾、産褥期発症も報告されている。典型例では、インフルエンザ様の高熱と倦怠感に続き、子宮に強い痛みを感じる。約半数に下痢や嘔吐などの消化器症状も伴う²⁾。早期より敗血症性ショック（早期剥離のような四肢冷感を伴わない）を呈することが多く、子宮は板状硬のように触れることもあり、常位胎盤早期剥離との鑑別を要する。過剰な子宮収縮により、胎児死亡や NRFS を呈することも多い。また過半数が産科 DIC を合併している。本疾患の症例レビューでは、本疾患を疑ったら抗ショック療法などの支持療法とともに、早期より ABPC 1 日 12 g などの抗菌薬大量投与とガンマグロブリン投与を勧めている¹⁾。抗菌薬投与前に血液培養を行うこと診断のためには有用であるが、血液培養検体の塗抹検査でグラム陽性球菌が認められたら、早期診断に近づく可能性がある。
- 2) 劇症 I 型糖尿病（年間 2 例程度の母体死亡がこの原因に拠る）：日本人に多く、急激に発症するため、妊娠初期の血糖値に正常である場合も多い。典型例では妊娠末期あるいは産褥期に数日間の多飲・多尿の症状を経て、インフルエンザ様の発熱と倦怠感を呈し、ケトン臭を放ち意識障害を起こすなどのケトアシドーシスの症状を呈する³⁾。検査所見では極端な高血糖、高カリウム血症、代謝性アシドーシスを示すが、血糖値と HbA_{1c} 値との乖離がみられる。また高アミラーゼ血症を示すことも報告されている⁴⁾。死亡例は発症後 24 時間以内が多いため、診断されたら直ちにインスリンと生理食塩水によるケトアシドーシスの治療を開始する。胎児の予後は極めて不良で、多くが胎児死亡となっ

ているが、NRFS で発見されて、緊急帝王切開後に本疾患が診断された例も報告されている⁵⁾。

- 3) 大動脈解離 (年間 2 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 妊娠末期から産褥期にかけて、突然の胸部痛、背部痛で発症するため、発症時間を正確に記憶していることが多い。典型例では解離の進展とともに、疼痛部位が移動する。約半数が Marfan 症候群を合併しているが⁶⁾、高血圧の合併やリスク因子のない妊婦でも発症し、40 歳未満発症女性の半数が妊娠関連である⁷⁾。上行大動脈解離の存在の有無で Stanford A 型、B 型に分類される。妊娠関連の大動脈解離は A 型が多く、A 型大動脈解離では発症直後死亡率が 1 時間あたり 1%の割合で増加する。血圧の左右差、大動脈逆流音の聴取などが理学所見の特徴である。胸部レントゲン写真で上縦隔陰影の拡大や心血管エコーでの大動脈内の解離フラップを認める。確定診断には経食道超音波あるいは造影 CT が必要で、急性 A 型解離は緊急手術を行う⁸⁾。
- 4) QT 延長症候群 (2 年間で 1 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 不整脈や心室頻拍による失神発作を初発症状とすることが多い。遺伝性と二次性があり、一般に家族歴のある遺伝性のほうが若年発症であるため、運動、精神的興奮、緊張、驚愕などで失神を来した例では本疾患を疑うことが重要で、心電図、家族内の突然死や失神の有無などを参考に診断する⁹⁾。妊娠中に発症が増加するかは不明であるが、心室頻拍などの心イベントがわずかに増加するとされており、また産褥期・授乳期は有意に増加する¹⁰⁾。非発作時の 12 誘導心電図による QT 間隔の延長、torsade de pointes (TdP)(図 1)、交代性 T 波などが診断上重要になる。ただし、頻脈では QT 延長が見られない場合もあり必須の所見ではない。TdP は自然停止する場合と持続して心室細動に移行する場合がある。TdP の停止と急性再発予防には硫酸マグネシウムの静注 (2g を数分で静注) が有効である¹¹⁾。アジスロマイシン (ジスロマック[®]) の副作用に QT の延長や心室頻拍が記載されており¹²⁾、投与後に心停止を起こした妊婦では本疾患との関連が検討されている。QT 延長症候群妊婦の胎児 (児も QT 延長症候群だった場合) は心拍数基線が低い (120bpm 以下) 場合がある¹³⁾。
- 5) 肺血栓塞栓症 (PTE) (年間 4 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 深部静脈血栓症は妊娠・産褥期のいずれにも発症するが、PTE は産褥期の発症が多く¹⁴⁾、肺血栓塞栓症の予防策を講じていても発症を完全に防止することはできない¹⁵⁾。典型的初発症状は、産褥後特に帝王切開後の初回歩行時に呼吸困難感 (72-76%)・胸痛 (43-48%) 等である。また頻呼吸・頻脈が高頻度に見られる。繰り返して発症し、急変する例も少なくない。妊産褥婦では正常でも D-dimer は上昇するが、PTE 発症例では 20mg/dL 以上の高値を示すとの報告もある¹⁶⁾。PTE を疑う所見がみたら、心電図、経皮的酸素飽和度、動脈血ガス等をベッドサイドで行う。画像診断では肺動脈造影、肺シンチグラフィ、造影 CT などが用いられているが、本邦では 86%の急性肺血栓塞栓症の診断に CT が使用されている¹⁷⁾。しかし循環虚脱あるいは心肺停止状態では、経皮的心肺補助装置の装着が優先され、また急性肺血栓塞栓症が強く疑われる場合や確定診断までに時間が掛かる場合には、疑診段階でも未分画ヘパリン (まず 80 単位/kg, あるいは 5,000 単位を単回静脈投与) による初期治療を開始してよいとされている¹⁷⁾。
- 6) 羊水塞栓症(年間 18 例程度の母体死亡がこの原因に拠る): 羊水塞栓症の典型的な症状としては、分娩後 (あるいは破水後) の肺塞栓による呼吸困難感から始まる心肺虚脱であるが、これ以外にも子宮局所での羊水塞栓やアナフィラキシー様反応による、DIC 型後産期出血を呈すると報告されている^{18,19)}。このタイプでは早期より凝固因子が枯渇して (フィブリノゲン < 150mg) 出血した血液は凝血塊を形成しなくなるため、膿盆等に溜まった血液がサラサラになることが特徴である。SpO₂ の低下はみられず、急激なバイ

タルサインの変化や止血困難な子宮出血の持続がみられるため、子宮収縮薬の投与、子宮底マッサージ・冷罨法など子宮収縮を促すだけでなく、双手圧迫、子宮腔内ガーゼ挿入、子宮腔内メトロイリント挿入などの緊急一次止血処置が必要となる。治療には抗DIC療法も必要で、産科危機的出血対応ガイドラインに沿った管理とともに、迅速な凝固因子の補充（FFPやアンチトロンビン製剤など）を考慮する。

- 7) 周産期心筋症(Peripartum cardiomyopathy, PPCM) (年間1例程度の母体死亡がこの原因に拠る)：日本での発症頻度は1/20,000例、分娩・産褥診断例が69%であり、特に分娩中～産褥1週間以内の診断例が全体の1/3を占めると報告されている。子宮収縮抑制薬、双胎、妊娠高血圧症候群が危険因子であり、帝王切開分娩後の発症が多い[20]。初発症状は呼吸困難、起坐呼吸、咳、浮腫などであり、胸部X線で心肥大、血管陰影増強が認められ、早期診断が重要で心エコーで左室不全(Ejection fraction<45%)が証明される。米国では1/3,000～4,000例に発症し、うち10%程度が死亡している[21]。本邦でも心エコーによる機能評価を広く行くと、診断例が増加する可能性がある。

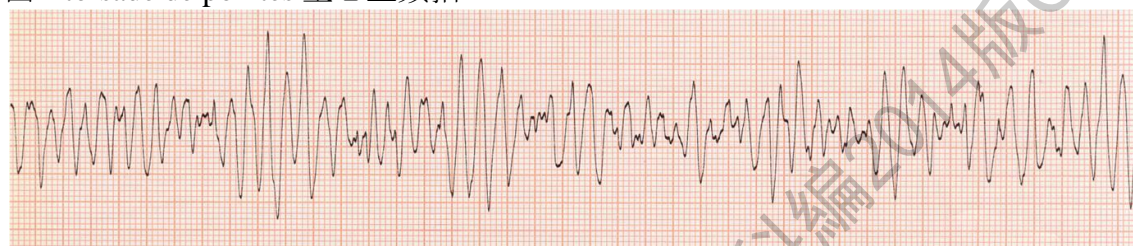
文献

- 1) Yamada T, et al. Invasive group A streptococcal infection in pregnancy. *J Infect* 2010; 60:417-424. PMID: 20359498 (III)
- 2) Udagawa H, et al. Serious group A streptococcal infection around delivery. *Obstet Gynecol* 1999; 94:153-157. PMID: 10389739 (III)
- 3) Hanafusa T et al. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nature Clin Prac Endocrinol Metab* 2007; 3; 36-45. PMID: 17179928 (III)
- 4) Inagaki T. et al. Fulminant diabetes mellitus associated with pregnancy: case report and literature review. *Endocr J* 2002; 49; 319-322. PMID: 12201215 (III)
- 5) Yamada K, et al. Fulminant type 1 diabetes mellitus acutely emerged during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36; 424-427. PMID: 20492400 (III)
- 6) Yuan SM. Aortic dissection during pregnancy: A difficult clinical scenario. *Clin Cardiol*. 2013 Jul 10. doi: 10.1002/clc.22165. [Epub ahead of print] PMID: 23843107 (III)
- 7) Zeebregts CJ, et al. Acute aortic dissection complicating pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1997; 64; 1345-1348. PMID: 9386702 (III)
- 8) Laura H, et al. Complicated postpartum type B aortic dissection and endovascular repair. *Obstet Gynecol* 2012; 119; 480-483. PMID: 22270446 (III)
- 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。心臓突然死の予知と予防法のガイドライン(2010年改訂版)(<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf>)
- 10) Drake E, et al. Anesthetic implications of long QT syndrome in pregnancy. *Can J Anesth* 2007; 54; 561-572. PMID: 17602043 (III)
- 11) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。QT延長症候群(先天性・二次性)とBrugada症候群の診療に関するガイドライン。 *Circ J* 2007; 71, Suppl. IV 1205-1253. (ガイドライン)
- 12) ファイザー株式会社 ジスロマック錠 250mg 添付文書
- 13) Ishikawa S, et al. Fetal presentation of long QT syndrome-Evaluation of prenatal risk factors: A systematic review. *Fetal Diag Ther* 2012 DOI: 10.1159/000339150 PMID: 22776830 (Review)
- 14) James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29: 326-331. PMID: 19228606 (Review)
- 15) 黒岩政之 他. 2008年周術期肺血栓塞栓症発症調査結果から見た本邦における周術期肺血栓塞栓症の特徴—(社)日本麻酔科学会安全委員会肺血栓塞栓症ワーキンググループ報告—. *麻酔* 2010; 59; 667-673. (III)
- 16) Morikawa M, et al. Changes in D-dimer levels after cesarean section in women with singleton and twin pregnancies. *Thromb Res*. 2011; 128; e33-38. PMID: 21645918 (III)
- 17) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診

断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）(<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010aizawa.h.pdf>) (ガイドライン)

- 18) Clark SL, et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1158-1169. PMID: 7726251 (III)
- 19) 金山尚裕. 羊水塞栓症-DIC型後産期出血との関連について. 産科と婦人科 2009; 9: 1091-1096. (III)
- 20) Kamiya CA, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. Circ J. 2011;75:1975-1981. PMID: 21617320 (III)
- 21) Sliwa K, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 2010; 12: 767-778. PMID : 20675664 (声明)

図1 torsade de pointes型心室頻拍



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 週に培養検査を行う。(B)
2. 検体は膣入口部ならびに肛門内から採取する。(C)
3. 以下の妊婦には経膣分娩中あるいは前期破水後、ペニシリン系薬剤静注による母子感染予防を行う。(B)
 - 1) 前児が GBS 感染症（今回のスクリーニング陰性であっても）
 - 2) 膣周辺培養検査でGBS 検出（破水/陣痛のない予定帝王切開の場合には予防投与は必要ない）
 - 3) 今回妊娠中の尿培養でGBS検出
 - 4) GBS 保菌状態不明かつ以下のいずれかの場合
 - ・妊娠37週未満分娩
 - ・破水後18時間以上経過
 - ・発熱あり（38.0度以上）
4. GBS 陽性妊婦や GBS 保菌不明妊婦の早産期前期破水時、GBS 除菌のために抗菌薬を3日間投与する。(C)

▷解説（表1は2011年版に同じ、ただし、文献3を一部改変とする）

1. 厚生省によれば、妊娠中の B 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*, group B Streptococcus, 以下 GBS) に関する検査は標準検査である（平成 21 年 2 月 27 日付け雇児母発第 0227001号）。分娩時の産道内GBSの存在予測のためにはなるべく妊娠後期の検体採取が望ましい（初期・中期での検査では分娩時GBS存在陽性的中率や陰性的中率が低くなる）1）。米国では35週以降の検体採取が勧められている。妊娠33週未満にGBS陰性を確認しても、GBS陰性として扱うためには33週以降に再度培養し陰性を確認する。

2. 検体採取は綿棒で膣入口部の検体採取後（できれば膣鏡を用いない）、同綿棒（もしくはもう一本の綿棒で）を肛門内にも挿入し肛門内部からも検体を採取する。なお、肛門内部からの検体採取に関しては、次回改訂（2017年予定）時には推奨レベルBとなる可能性がある。

3. GBS陽性妊婦分娩中の抗菌薬投与は早発型新生児GBS感染症予防に有効である1. 2)。前児がGBS感染症の場合はGBS陽性として扱う3)。尿培養GBS陽性患者では、膣肛門の保菌量が多いと推定されている1)ので、妊娠中の尿培養（何らかの理由で実施した場合）で一度でも陽性となった場合（週数を問わず）にはGBS陽性として扱う。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薬を投与する。したがって、前児がGBS感染症の場合、培養検査を省略できる。

GBS検査はAnswer 1にあるように全例に実施するが、何らかの理由により検査結果不明（培養検査結果の確認困難あるいは培養未実施）であっても、「正期産」、「破水後18時間未満」、ならびに「発熱なし（38度未満）」の3条件を満たしている場合には、予防的抗菌薬投与を省略できる。一方、これら三者のいずれがあればGBS陽性として扱う1)。これらの改訂は「抗菌薬多用と薬剤耐性菌出現頻度上昇の問題」に対応するものである。英国ではGBSの universal screeningは実施されていない。これらを勘案し、保菌不明時であっても抗菌薬投与を省略できる条件を設定した（2011年版では、これら条件がなかった）。しかし今回の改訂目的は、これら条件を満たさない場合の抗菌薬投与を阻むものではない。

4. 早産期前期破水患者（GBS状態不明）において、妊娠継続を図る場合があるが、このような場合にGBS陰性となるまでの抗菌薬投与期間について検討した報告がある。連日GBS培養検査を行い、またGBS陽性患者と同様な抗菌薬投与を行った場合、入院時にGBS陽性であった33名中、抗菌薬1日間投与で29名（88%）が、2日間投与で32名（97%）が、3日間投与で全33

名（100%）がGBS陰性となった4）。したがって、早産期前期破水患者においてGBS陽性、あるいはGBS保菌不明の場合にはGBS陽性として扱い、その除菌のためにはGBS陽性患者分娩時と同様な方法により3日間抗菌薬を投与する。その間に分娩となった場合、分娩後の投与は必要ない。

[参考]

GBSは約10～30%の妊婦臍・便中から検出され5)～7)、母児垂直感染症(肺炎、敗血症、髄膜炎等)の原因となる。予防法を行わない場合、英国では1,000出生あたり0.5名程度6, 7)、米国では1,000出生あたり1.7名程度の早発型GBS感染症発症(生後7日未満発症)があるとされている8)。一方、本邦のそれは～0.2/1,000出生程度と推測する報告もある9)。本邦の全国調査では、早発型GBS感染症の発症は、出生当日が圧倒的に多い10)。また、培養で証明された早発型GBS感染症児87例の予後については、死亡13例(14.9%)、後遺症残存例5例(5.7%)と報告されている9, 10)。一旦発症した場合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8)。

抗菌薬

抗菌薬の種類・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3)。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。

諸外国の対応

全例検査後の米国では早発型GBS感染症が0.32/1,000出生までに低下し、早産児で危険が高いこと(0.73/1,000 vs 0.26/1,000)、しかし全GBS感染症児の74%は正期産児であること、また全GBS感染症児の61%は妊娠中のGBS検査陰性であったことが報告されており7)、この傾向は本邦の調査結果と一致している11)。一方で、英国では全例スクリーニングは勧められていない6)。本邦では発症頻度が欧米と比較して低い可能性がある9, 11)ものの、早発型GBS感染症児の発症者を少しでも減少させる介入方法として、本ガイドラインではuniversal screening(全妊婦に対する検査)を勧めている。universal screening導入による効果判定(早発型GBS感染症児の発症率や死亡率の低下等)のためには今後、全国調査が必要である。

文献

- 1) Verani JR, et al.: Division of Bacterial Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of perinatal group B streptococcal disease--revised guidelines from CDC, 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59 (RR-10):1-36. (Guideline)
- 2) Boyer KM et al. Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986; 314: 1665-9 PMID: 3520319 (I)
- 3) ACOG Committee Opinion (No. 279): Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. Obstet Gynecol 2002; 100: 1405—1412 PMID: 12468196 (Guideline)
- 4) Alvarez JR, et al: Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 390.e1—4 PMID: 17904972 (III)

- 5) Usui R, et al. : Vaginal lactobacilli and preterm birth. J Perinat Med 2002; 30: 458—466 PMID: 12530101 (II)
- 6) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The prevention of early-onset neonatal Group B streptococcal disease. Green-top guideline no. 36. 2nd edition, July 2012. (Guideline)
- 7) Colbourn T, et al. : An overview of the natural history of early onset group B streptococcal disease in the UK. Early Hum Dev 2007; 83: 149-156 PMID: 17300884 (II)
- 8) Van Dyke MK, et al. : Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. N Engl J Med 2009; 360: 2626—2636 PMID: 19535801 (II)
- 9) 松原康策: 早発型・遅発型 B 群溶連菌感染症の特徴と垂直感染予防方法の考察. 日本小児科学会雑誌 2010 ; 114 : 1681—1691. (Review)
- 10) 保科 清、他: 最近6年間のB群レンサ球菌 (GBS) 感染症についてのアンケート調査結果. 日本周産期新生児医学会雑誌 2006 ; 42 : 7-11. (II)
- 11) Matsubara K, et al. Early-onset and late-onset group B streptococcal disease in Japan: a nationwide surveillance study, 2004-2010. Int J Infect Dis 2013; 17; e379-e384. (II)

CQ604 トキソプラズマ感染については？

Answer

1. 妊婦には感染防止のための情報を提供する（表 1, 2 参照）. (C)
2. 抗体陽性判明時には特異的IgGと特異的IgM抗体を測定する（感染時期推定を目的として）. (B)
3. IgM抗体陽性が長期間持続すること（persistent IgM）があるので、IgM陽性妊婦に対しては慎重に対応する. (B)
4. 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を投与する. (B)
5. 胎児感染が強く疑われる場合は妊娠16～27週の間、ピリメタミンとスルファジアジンの投与を考慮する（解説末尾参照）. (C)

解説

トキソプラズマ(*Toxoplasma gondii*)は、ネコ科動物を終宿主とし、ヒトを含む哺乳動物や鳥類などの恒温動物を中間宿主とする人畜共通寄生虫の一つである。日本におけるトキソプラズマ抗体の陽性率は、近年、低下傾向にあり、妊婦での抗体陽性率は7.1%との報告がある¹⁾。妊娠中の初感染は先天性トキソプラズマ症の発症につながる。日本で典型的な症状を有する先天性トキソプラズマ症は年間5～10例報告され、近年増加傾向にある。妊婦の初感染率（約0.13%）と出生数から、年間1000～10000人の妊婦が妊娠中に初感染し、思春期から成人までの発症例を含め年間130～1300人の先天性トキソプラズマ症児の出生が推定される²⁾。

先天性トキソプラズマ症の発症予防や児の予後改善のための母体のトキソプラズマ抗体スクリーニング検査(全妊婦対象の universal screening)の有用性は確立していない。胎児感染診断への手順や方法が標準化されていないことが、スクリーニング実施の妨げとなっている。トキソプラズマ感染のスクリーニングには、受身赤血球凝集反応法 (PHA) などが用いられているが、IgG、IgM抗体をELISA法で測定する方法も用いられている。

1. 妊娠初期検査で抗体陰性の妊婦は、妊娠中初感染の危険がある。抗体検査を行い陰性の場合には、初感染防止のために表1・表2を参考にして説明する。トキソプラズマ抗体の保有率が低いことを考えると、妊婦全体に広く感染防止の情報を提供することが考慮される。生肉にはトキソプラズマが含まれていたり、付着している場合があるため、十分に加熱調理が必要である一方、調理器具の洗浄にも気を配る必要がある。猫はトキソプラズマの終宿主であり、野良猫、特に子猫が危険といわれている。しかし、国内の調査では猫のトキソプラズマ感染率は10%程度との報告もあり、感染して2週間以内の猫が排菌するので、妊娠中に新しい猫を飼い始めない、生肉をエサで与えない、飼い猫を外飼いしない、猫用トイレは毎日清掃する（手袋・メガネを装着して）、清掃は可能なら行わない(妊婦自身は)、手洗いをこまめにする、など推奨される。
2. 抗体陽性者中には妊娠中初感染と妊娠前からの感染者が含まれる。したがって、抗体陽性が判明した場合には特異的 IgG、IgM 抗体を検査し感染時期を推定する。トキソプラズマに感染した場合、IgM 抗体は多くは2週間以内に、遅れて IgG 抗体が上昇する。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。IgG、IgM 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まず発症しない。
3. IgM 抗体は、感染後2年以上陽性であること(persistent IgM)があり³⁾、感染時期の特定は難しく、IgM 陽性妊婦への対応は慎重に行う。このような場合、IgG avidity (抗体結合力の測定で感染時期の推定が可能との報告がある¹⁾。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⁴⁾。IgG avidity の測定（自費検査）は、株式会社エスアールエルと札幌イムノ・ダイアグノスティック・ラボラトリー（TEL: 011-762-3610）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。

胎児感染の診断は PCR 法で羊水中にトキソプラズマ特異的な遺伝子を同定した場合になされる。胎児感染の羊水 PCR 検査の感度は 92.2%，陰性的中率 98.1%，陽性的中率 100%であり、精度は高いが偽陰性も起こる検査である⁵⁾。羊水 PCR 検査（自費検査）はラボコープ・ジャパン（連絡先：03-6226-0900）、（株）ジェネティックラボ（連絡先：011-644-7333）、千葉大学大学院医学研究院・感染生体防御学（連絡先：043-226-2073）が検査の相談に応じている。

IgG avidity 測定により、IgM 抗体陽性妊婦の 74%が妊娠前の感染と推定できたとの報告がある¹⁾。また、IgM 抗体陽性/ボーダーライン妊婦 146 例中で、IgG avidity は 51 例が低値 (<30%)、15 例が境界域 (30-35%)、80 例が高値 (>35%) を示し、IgG avidity 低値であった 9 例で羊水 PCR にて特異的遺伝子を同定し、その中の 3 例が先天性トキソプラズマ症を発症したとの報告もある⁶⁾。

- 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（表 3）⁷⁾。妊娠中初感染が強く疑われる場合、アセチルスピラマイシン(acetylspiramycin)を投与し、胎児への感染を予防する（保険適用外）。1.2g 分 4/day, 21 日間投与, 2 週間休薬を分娩まで繰り返す方法がわが国では一般的である。一方、欧米ではスピラマイシン 3g/day (8 時間毎 1g 投与)を分娩まで連続投与する方法が推奨されているが⁸⁾、日本では同薬剤は保険収載されていない。
- 羊水 PCR 検査で、胎児感染が確認できた場合には、ピリメタミン (pyrimethamine, 50mg/day) とスルファジアジン (sulphadiazine, 4g/day) の投与が勧められている⁹⁾。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。さらに、サルファ剤であるスルファジアジンは、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、新生児に核黄疸を起こすことがあり、妊娠 16~27 週での薬剤使用が推奨されている。また、ピリメタミンは葉酸の合成阻害作用を有するので、治療中は葉酸（フォリアミン®5~10mg またはロイコボリン®10~50mg）を経口投与する。本邦では、ピリメタミン・スルファジアジンは入手できないので、薬剤が必要な場合の対応については解説末尾（注）を参照する。

備考 1) 母体への薬物治療の効果について

スピラマイシン投与には、60%の垂直感染予防効果があるとされている⁸⁾。また、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の予防効果があり、より早期からの治療が重症化の予防に繋がるとの報告がある¹⁰⁾。母体の薬物療法に、児の重症な神経学的後遺症の発生抑制効果があるかについての多施設研究(EMSCOT)では、妊娠中に感染と診断された 293 例を前方視的に観察し、189 例で治療が行われ、23 例に重症の神経学的後遺症を認めた。重症の神経学的後遺症の発症率は、妊娠 10 週に感染して治療した場合に 25.7%であり、治療によって 34.3%の症例に重症化予防効果があったと推定された。同様に 20 週/30 週では 18.5%/5.7%の症例に重症化予防効果があったと推定された¹¹⁾。Meta-analysis では、感染成立後 8 週以上過ぎて治療開始した症例に比較し、3 週間以内に治療開始した症例では胎児感染がオッズ比 0.48 (95%CI : 0.28-0.80)と有意に低率であった一方、治療群と非治療群で児の臨床症状発現率に差を認めなかった¹²⁾など、治療効果は限定的との意見もある。

備考 2) 胎児感染での臨床所見・先天性トキソプラズマ症児の予後

妊婦が感染した場合、胎盤に好んで感染し、冬眠型の嚢子を形成して持続感染するが、胎

盤には感染防御機構があり、多くの症例で胎児感染は阻止されている。しかし、胎児感染しなくとも胎盤感染による胎盤機能低下が起こり、胎児発育不全の原因となることなど報告されている²⁾。

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¹³⁾。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¹⁴⁾。新生児の先天性トキソプラズマ症の症状は、水頭症、脳内石灰化、網脈絡膜炎の3主徴の他に、小頭症、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、貧血などあるが、臨床的にこれらが揃うことは稀である¹⁵⁾。母体感染した676妊娠の調査では、10例が重度奇形(水頭症)のため妊娠中断を行い、5例が子宮内胎児死亡となった。661妊娠の666児中、112例に先天感染が確認され、うち90例はピリメサミンとスルファジアジン治療、22例はスピラマイシン治療を受けていた。先天感染して経過観察(平均107±65カ月)された107例では、79例(74%)は無症候性、28例(26%)は脈絡網膜炎を発症した¹⁷⁾。妊娠後期の超音波検査で6例に異常所見を認めたが、ともに、スピラマイシンに引き続きピリメサミンとスルファジアジンでの治療を受けていた。その内の2例は胎児発育不全、4例は側脳室の拡大所見を認め、脳室拡大の1例に生後の言語発育の遅れとてんかんの臨床症状が出現したと報告されている¹⁶⁾。

備考3) 先天性感染の診断とその後の対応

先天性感染は、臍帯血中のIgM抗体が陽性であること、または、臍帯血中のIgM抗体が陰性であっても児が1歳になった時点でIgG抗体が陽性であることで診断する。新生児にIgM抗体が陽性の場合には1年間ピリメサミンとスルファジアジンによる治療を行う。より早期から治療を行うことで重症の神経学の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¹⁶⁾。

注) ピリメサミンとスルファジアジンの処方が必要な場合は、国立国際医療研究センター病院 国際感染症センター 国際感染症対策室 (TEL: 03-3202-7181) で相談が可能である。

文献

- 1) 小島俊行他: 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)
- 2) 矢野明彦他. 先天性トキソプラズマ症. 矢野明彦編. 日本におけるトキソプラズマ症. 九州大学出版会福岡 2007: 25-67 (III)
- 3) Gras L, 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. PMID: 15188723 (II)
- 4) Pelloux H, et al.: Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMérieux). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 69—73. PMID: 9823527 (II)
- 5) Wallon M, et al.: Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 727—33. PMID: 20308831 (III)
- 6) Yamada H, et al. Prospective study of congenital toxoplasmosis screening with use of IgG avidity and multiplex PCR methods. *J Clin Microbiol.* 2011; 49: 2552-2556. PMID: 21543572 (II).
- 7) Dunn D, et al.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829—33. PMID: 10359407 (II)
- 8) Remington JS, et al.: Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, Vol. 6th ed. Philadelphia: WBS aunders, 2006: 947—1091 (III)
- 9) Daffos F, et al.: Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271—5. PMID: 3336419 (II)
- 10) Foulon W, 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. PMID: 9988811 (II)
- 11) Cortina-Borja M, et al. Prenatal Treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. PLoS Med 2010, 7(10): e1000351. PMID: 20967235(II)
 - 12) The SYROCOT study group: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet 2007;369: 115-22. PMID: 17223474 (I)
 - 13) Gay-Andrieu F, et al.: Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis:necessity of an ultrasound follow-up. Prenat Diagn 2003; 23: 558—60. PMID: 12868082 (III)
 - 14) ACOG Practice Bulletin: Number 20, September 2000 (replaces educational bulletin number 177, February 1993) . Perinatal viral and parasitic infections. Int J Gynecol Obstet2002; 76 (1): 95—107.43. PMID: 11905409 (Committee Report)
 - 15) Swisher CN, et al.: Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis StudyGroup. Semin Pediatr Neurol 1994; 1: 4—25. PMID: 9422215 (III)
 - 16) Berrebi A, et al. Long-term outcome of children with congenital toxoplasmosis. Am J Obstet Gynecol 2010; 203: 552.e1-6.PMID: 20633868(II)

表 1. 妊娠初期トキソプラズマ抗体陰性妊婦での注意事項 (新規の表)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">● <u>野菜や果物はよく洗って食べる</u>● <u>食肉は十分に加熱して食べる</u>● <u>ガーデニングや土や砂に触れるときは手袋をする</u>● <u>猫との接触に注意する</u>● <u>猫の糞尿処理は可能なら避ける</u> |
|--|

表2. 赤ちゃんとお母さんの感染予防対策5ヶ条

(日本周産期・新生児医学会・日本産科婦人科学会 2013;

<http://www.jspnm.com/topics/data/topics20130515.pdf>)

風疹ウイルス、サイトメガロウイルス、B型肝炎ウイルス、トキソプラズマなどの微生物は、妊娠中、分娩中、または産後に、お母さんから赤ちゃんに感染して、赤ちゃんに病気を起こすことがあります。感染予防対策について、正しい知識を身につけておくことが大切です。

1. 妊娠中は家族、産後は自分にワクチンで予防しましょう！

風疹、麻疹、水痘、おたふくかぜは、ワクチンで予防できます。ただし、妊娠中はワクチンを接種できません^(注1)。特に風疹は、妊娠中に感染すると、胎児に先天性風疹症候群を起こすことがあります。妊婦健診で、風疹抗体を持っていない、あるいは抗体の値が低い場合^(注2,3)は、同居の家族に麻しん風しん混合ワクチン(MRワクチン)を接種してもらいましょう。(麻疹は流産の可能性あります)

注1：妊娠中でもインフルエンザ不活化ワクチンは安全かつ有効とされています

注2：HI法で16倍以下、EIA法で8 IU/ml未満

注3：妊娠中の麻疹、水痘、おたふくかぜの感染の赤ちゃんへの影響はまだ分かっていません。妊娠前や産後に抗体を検査し、抗体を持っていない、または抗体の値が低いときは、ワクチンを接種することで感染を予防できます

2. 手をよく洗いましょう！

手洗いは感染予防に重要です。特に、食事の前にしっかり洗いましょう。調理時に生肉を扱う時、ガーデニングをする時、動物(猫など)の糞を処理する時などは、使い捨て手袋を着けるか、その後、丁寧に手を洗いましょう。

3. 体液に注意！

尿、だ液、体液などには感染の原因となる微生物が含まれることがあります。ご自分のお子さんのおむつでも使い捨ての手袋を着けて処理するか、その後で、丁寧に手を洗いましょう。また、家族でも歯ブラシ等は共有せず、食べ物の口移しはやめましょう。妊娠中の性生活ではコンドームを着用し、オーラルセックスは避けましょう。

4. しっかり加熱したものを食べましょう！

生肉(火を十分に通していない肉)、生ハム、サラミ、加熱していないチーズなどは感染の原因となる微生物が含まれることがあります。妊娠中は食べないようにしましょう。生野菜はしっかり洗いましょう。

5. 人ごみは避けましょう！

風疹、インフルエンザなどの飛沫で感染する病気が流行している時は、人ごみは避け、外出時にはマスクを着用しましょう。子どもはいろいろな感染症にかかりやすく、子どもを介して感染する病気もあります。特に熱や発疹のある子どもには注意しましょう。

表3. 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* (前回と同じ)

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

* [5]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

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版COE

CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染ハイリスク妊娠については？

Answer

1. CMV IgG陰性が確認された場合、妊娠中初感染ハイリスク群と認識する。(B)
2. 妊娠中初感染ハイリスク群に対しては、感染予防法等について説明する。(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)
CMV IgG陰性であったものが、妊娠中に IgG陽性になった場合、妊娠中の初感染と判断する。
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。
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（persistentIgM）が知られているので注意する。
4. 超音波検査で胎児発育制限、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、先天性CMV感染を疑う。(C)
5. 胎児治療については現時点で確立されたものはないと認識する。(B)
6. 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)
7. 生後 2週以内の新生児尿、臍帯血や出生直後の末梢血からCMVが検出された場合やこれら血液でCMV IgM陽性の場合、先天性CMV感染と診断する。(A)
8. 先天感染児については、発達や聴覚の長期フォローアップを専門医に依頼する。(A)

▷解説

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あるが、無症状で経過する場合も多い。胎児サイトメガロウイルス（以下 CMV）感染症は、TORCH 症候群（Toxoplasma, 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、水頭症、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。米国では CMV ワクチンの開発が進められているが、まだ実用化に至っていない¹⁾。経胎盤感染以外のヒト感染経路には、産道感染・母乳感染、輸血・臓器移植、尿・唾液や性行為による感染等がある。

全妊婦を対象とした CMV 抗体スクリーニング検査の有用性に関しては、まだ一定のコンセンサスが得られていない。しかし、一連の検査（母体 CMV 抗体スクリーニング検査、妊婦初感染例同定、新生児精査）により同定された「先天感染児が抗ウイルス薬治療の対象」となることが最近判明している。厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究」平成 24 年度総括・分担報告書（2013 年 3 月）によれば、症候性先天性感染児のうち、抗ウイルス薬治療を行った 10 例では死亡・障害発生 70%で、治療を行わなかった 7 例では死亡・障害発生 100%であった。

1. 抗体陰性妊婦では妊娠中初感染の危険が高い。本邦では従来90%以上といわれていた妊婦の抗体保有率が、最近ではほぼ70%に減少しており²⁾、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ので先天性CMV感染児出産の危険が高いことが推測される。

2. CMV IgG陰性妊婦が感染予防の対象となる。母体CMV感染は乳幼児からの飛沫・水平感染で起こりやすい。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。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。「乳幼児の尿や唾液との接触を避けること」や「尿や唾液に触れた時の手洗いの励行」が初感染予防に寄与する可能性がある。したがって、年長児を持つ抗体陰性のハイリスク妊婦へはこれらに関する注意喚起が初感染予防に寄与する可能性がある。厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス（CMV）感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析：エビデンスに基づく治療指針の基盤策定」（平成 20～22年度）によれば、21,272人を対象とした新生児尿検査において、0.31%の先天性CMV感染が確認され、およそ新生児300人にひとりの頻度であった。症候性の先天性感染は、新生児1000人の1人の頻度であった。先天性感染児ではSGAの割合（18.2%）や、同胞（年長児）がいる割合（63.6%）が非感染児よりも多かった。感染児と同胞のCMV遺伝子解析によって、同胞から母親が感染し先天性感染児出生に至る症例が多いことが示された。³⁾

3. 妊娠中に seroconversion（CMV IgG陰性から陽性への転換）を認めた場合、妊娠中初感染したものと判断する。CMV IgM陽性の場合、初感染、再感染ないし再活性化、persistent IgM（長期間、IgM陽性が持続する現象）の3つがあり得る。avidityを測定することにより感染時期を絞り込むことがある程度可能であるが、臨床的に広く利用可能な（標準化された）検査とはいえない。先天性感染の出生前診断は羊水中にCMVを検出することにより行われる^{4) 5)}。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が多く specificity63%, positive predictive value29%との報告⁴⁾や妊娠21週未満の検査では偽陰性が多い(sensitivity 45%, specificity 100%)⁵⁾とされるので、羊水PCR法による先天性感染の出生前診断には注意を要する。

CMV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（この点、風疹やトキソプラズマと異なっている）。初感染に比べて、再感染ないし再活性化（妊娠成立時点ですでにCMV IgGを保有している）では先天性感染児の障害は軽度である^{7) 8)}。初感染による胎内感染の場合、新生児の32%に何らかの症候があるのに比し、再感染ないし再活性化では新生児に症状が発見されることはまれ（1.4%）である⁷⁾。4.7歳時点で、初感染からの児の25%は何らかの後遺症（難聴、脈絡膜炎、脳性麻痺、IQ低下等）を有するのに比し、再感染ないし再活性化からの児では8%であったとする報告⁷⁾もある。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⁸⁾。本邦妊婦（2005年からの5年間）2,865名の検討では、妊娠初期CMV-IgM検査において、21名（0.73%）が陽性だったが、うち羊水中CMV-DNAが陽性だったのは1名（0.03%）であった⁹⁾。一方、CMV IgM陽性の妊婦50人の検討では9人が先天性CMV感染であり、IgG avidity低値は先天性感染と関連する因子であった¹⁰⁾。したがって、母体CMV IgM陽性やIgG

avidity低値は先天性CMV感染を疑う所見とされる。

4. 妊娠中に胎児の異常所見（FGR，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，鑑別診断のひとつとしてCMV胎児感染を考慮する⁴⁾。

5. 胎児治療の有効性が示唆されている^{5)11) 12)}。Nigro et al.⁵⁾は，免疫グロブリン母体静脈内投与による胎児治療法（症例によっては羊水腔内，臍帯内投与併用）を発表した。羊水中CMVが確認された母体への免疫グロブリン投与によって，症候性先天性感染の発生率は3% (1/31)で，無治療群は50% (7/14)であった。本邦では症候性の先天性CMV感染に対する免疫グロブリン胎児腹腔内・母体静脈内投与が行われ，生存率は83% (10/12)，発達遅滞42% (5/12)，正常発達25% (3/12)，片側難聴のみ17% (2/12)であった。正常発達ないし片側難聴のみは42% (5/12)で，胎児治療として有効である可能性を示唆した¹³⁾。しかし，これらの研究は二重盲検比較ではなく，まだ有効性が確立された治療法ではない。

6. CMV感染児は分娩中に異常心拍パターンを示しやすい¹⁴⁾。したがって、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、その原因鑑別診断としてCMV胎内感染を加える。低酸素性脳症との鑑別には生後早期のCMV検出が重要である。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，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検査も考慮される。

7. 生後2週以内の新生児尿，臍帯血や出生直後の末梢血からCMVが検出された場合やこれら血液でCMV IgM陽性の場合，先天性CMV感染と診断できる。ただし，先天性CMV感染児でもおよそ半数で臍帯血CMV IgM陰性を示す³⁾ので，臍帯血CMV IgM陰性によって先天性感染を否定することはできない。

8. 先天性CMV感染児は出生時には無症状でも後に発達障害や難聴が明らかとなる場合もある。先天性感染児においては発達ならびに聴覚機能の長期フォローアップが必要であり、専門医に依頼する。

文献

- 1) Pass RF, et al.: Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2009; 360: 1191–1199 PMID: 19297572 (I)
- 2) 東 寛，他. 1996年から2009年における妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の推移について. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2010; 46 (4), 1273-1279.
- 3) Koyano S, et al. Screening for the Japanese Congenital Cytomegalovirus Study Group. Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper: Feasibility and outcomes from a multi-centre study. BMJ Open, doi:10.1136/bmjopen-2011-000118, 2011. PMID: 22021766. (II)
- 4) 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)
- 5) Nigro G, et al.: Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2005; 353: 1350—1362 PMID: 16192480 (II)

- 6) Donner C, et al. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 1994;14(11):1055-59, PMID: 7877953 (II)
- 7) Kenneson A, et al. :Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007; 17(4): 253-76 PMID: 17579921 (I)
- 8) Fowler KB, et al: Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289: 1011 PMID: 12597753 (II)
- 9) Yoshida M, et al. Can measurement of maternal anti-cytomegalovirus immunoglobulin-M antibody levels be used to screen for cytomegalovirus infection in embryos and fetuses? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39(1): 166-169 PMID:22672496 (III)
- 10) Sonoyama A,et al. Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality were predictive of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Virol,* 2012;84:1928-1933. PMID: 23080498 (III)
- 11) Negishi H, et al.: Intraperitoneal administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalo-infected fetus. *J Perinatol* 1998; 18: 466— 469 PMID: 9848763 (III)
- 12) Matsuda H, et al.: Intrauterine therapy for a cytomegalovirusinfected symptomatic fetus. *BJOG* 2004; 111: 756—757 PMID: 15198769 (III)
- 13) Japanese Congenital Cytomegalovirus Infection Immunoglobulin Fetal Therapy Study Group. A trial of immunoglobulin fetal therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Reprod Immunol.* 2012 Sep;95(1-2)73-9. Doi:10.1016/j.jri.2012.05.002 PMID: 22884280. (III)
- 14) Kaneko M, et al.: Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1257—1262 PMID: 15507950 (II)

CQ903-1 突然発症した妊産婦の心停止（状態）への対応は？

Answer

1. 心停止が切迫した妊産婦では、心停止を防ぐために以下の処置を行う。(C)
 - 1) 子宮が大きい場合、側臥位にするか、子宮を用手的に左へ圧排する。
 - 2) 酸素を投与する。
 - 3) 静脈路を横隔膜より頭側で確保し、補液する。
 - 4) 病態の原因を考え、必要な検査・治療を行う。
2. 心停止を起こした妊産婦では、以下の蘇生措置を行う。(C)
 - 1) 子宮が大きい場合、子宮を用手的に左へ圧排する。
 - 2) 通常の胸骨圧迫部位よりやや頭側（胸骨中心付近）で胸骨圧迫を行う。
 - 3) 速やかに気道確保して人工呼吸を開始する。
 - 4) 心室細動や脈拍の触れない心室頻拍を認め、かつ必要な機器を利用できる場合には除細動（電気ショック）を行う。
 - 5) 静脈路を確保した上で、アドレナリンを投与する。
 - 6) 上記の母体蘇生処置に反応しない場合には帝王切開術（死戦期帝王切開）を行う。

解説

最も大規模な疫学調査報告である The Confidential Enquiries into Maternal and Child Health (CEMACH)によると英国の妊産婦死亡率は 13.95/100,000 人である(1)。妊婦の心肺停止率は 1/20,000 と増加傾向にあるが、心肺停止した妊婦の死亡率は 6.9%であり、90%以上は蘇生可能であったと報告されている。

急な呼吸停止や意識消失を起こした人に対して、1次救命処置（Basic Life Support: BLS）や2次心肺蘇生法（Advanced Cardiovascular Life Support, ACLS）が必要になるが、妊婦には生理的な特色があり、心肺蘇生においても妊婦の特殊性を理解した処置が必要になる。実際に妊産婦に心肺蘇生が必要になった際、迅速に対応できるように、妊婦の心肺蘇生法の特色に習熟するとともに、各施設内で連携して対応できるように事前に準備しておくことが重要である。

妊婦の蘇生の手順は、基本的には JRC（日本版）ガイドライン 2010 一次救命処置（BLS）(2)、成人の 2次救命処置（ALS）(3)に則って行われ、その中に、妊婦の心停止についての対応も記載されている。また、日本産婦人科医会から研修ニュースとして「妊産婦死亡の回避のために」としてその手順について解説した冊子を発刊している(4)。

1. 心停止が切迫した妊産婦への対応

妊産婦が心肺停止の切迫した状態にあると判断した場合、まず、人員の確保が重要であり、大声を出すなどして応援を求めると同時に、蘇生用の器材を持ってくるように要請する。同時に、左側臥位（子宮左方圧排でもいい）とした上で、気道確保を行い、100%酸素の投与を行う。静脈ラインは横隔膜より上方で確保し、補液を行う。収縮期血圧が 100mmHg 未満、もしくは血圧が 80%以上低下している場合には、晶質液（ラクテック®などの細胞外液）・人工膠質液（サリンヘス®など）を投与することで循環血液量を確保する。また、心電図モニターの装着、経皮動脈血酸素飽和度モニターの装着を行うと同時に、表 1を参考に原因を推定し、その改善のために必要な検査・治療を行う。

2. 心停止（頸動脈の脈拍の非触知）の妊産婦への対応

意識がなく、呼吸がないかまたはあえぎ呼吸(gaspig)が認められる場合には、心停止と判断する。妊産婦が心停止した場合、図 1のフローチャートに沿った対応を行う。

心停止の状況では、まず、人員の確保が重要であり、大声を出すなどして応援を求めると

同時に、蘇生用の器材を持ってくるように要請する。同時に、仰臥位として子宮左方圧排（または 27~30° の左側臥位）とした上で、胸骨圧迫(心臓マッサージ)を開始する。同時に、自己膨張式バックなどを用いた人工呼吸、除細動の装着・実施を順次行う。また、蘇生に反応しない場合の対応としての帝王切開術（死戦期帝王切開）を考慮した対応を行う。

さらに、胸骨圧迫(心臓マッサージ)と人工呼吸、除細動を行いながら、原因となる病態の検索・治療、静脈路の確保、アドレナリンの投与、気管挿管を順次行う。各処置についての解説を以下に示す。

1) 子宮左方圧排

大きな子宮は下大静脈を圧迫し、心臓への血液還流を障害する可能性がある。子宮が臍高になる妊娠20週頃以降の妊婦では、子宮が循環障害の原因となることがあるため、子宮を左方に圧排することにより、母体胎盤での循環改善効果が期待できる。妊産婦の心停止が切迫した状況では側臥位に、また、心停止した場合や胸骨圧迫・人工呼吸などの蘇生措置が必要な場合には仰臥位として子宮を用手的に左方圧排するか、体幹を左側に27~30° 傾ける体位(左側臥位)をとることが重要である。

2) 胸骨圧迫(心臓マッサージ)

意識がなく、呼吸がないかまたはあえぎ呼吸(gasping)が認められ心停止と判断した場合、頸動脈で脈拍が触れない場合には直ちに胸骨圧迫が必要である。胸骨圧迫開始の判断に心電図モニターは必要ない。胸骨圧迫の部位は、一般成人では胸骨の下半分であるが、子宮が大きくなるに従って縦隔が頭側に偏移するため、妊娠半ばを過ぎた女性では胸骨の中心付近を圧迫する。両掌を胸骨中心部に重ね、肘を曲げずに胸骨を5cm以上力強く押し下げる。1分間に100回以上の速さで行う。人工呼吸をしながら胸骨圧迫を行うときには、胸骨圧迫30回と人工呼吸2回を交互に行う。

3) 気道確保・人工呼吸・酸素投与

呼吸停止やあえぎ呼吸（しゃくりあげるような不規則な呼吸）がみられる場合、高濃度酸素を投与しても自発呼吸では動脈血酸素飽和度が十分に上がらない場合には、気道確保と人工呼吸が必要になる。

気道確保の代表的な方法として、用手による方法と気管挿管がある。用手の方法は、頭部を後屈させて顎先を挙上させる。器具がなくてもすぐに行える方法である。気管挿管は、最も確実な気道確保の方法である。妊娠中は気道粘膜に変化が起こり、気道が狭くなっているため、気管挿管チューブの内径は6.5~7.0mmが適している。挿管操作に慣れない場合や挿管を試みて上手くいかない場合は、用手の気道確保を行う。気道確保後には自己膨張式バッグなどを用いて人工呼吸を開始する。吸気時に胸郭が挙上することを必ず確認する。自己膨張式バッグは酸素配管のないところでも人工呼吸が可能であり、リザーバーを接続して酸素流量を10L/分とすると、100%近い濃度の酸素を投与することができる。心停止の場合は可能な限り高濃度酸素の投与が勧められる。人工呼吸は12~16回/分の頻度で行う。ただし、人工呼吸をしながら胸骨圧迫も同時に行うときには、胸骨圧迫30回と人工呼吸2回を交互に行う。

4) 除細動（電気ショック）

心室細動（VF）や脈拍の触れない心室頻拍（無脈性VT）のときには、除細動（電気ショック）を行う。除細動器には、自動除細動器（AED）とマニュアル除細動器の2種類がある。除細動が必要かどうかを判断するため、AEDの自動解析を待つか、心電図波形を確認する。除細動を行うときには、胎児心拍数モニターをはずす。除細動の方法は妊婦も一般成人も同様である。標準的な方法で行えば、通電が胎児に及ぼす影響はわずかと考えられる。除細動で心拍再開すれば、頸動脈で脈拍が触知可能になる。

5) 輸液・輸血

胸骨圧迫・人工呼吸と同時並行で除細動装置の装着、静脈路の確保を行い、急速輸液を行う。静脈路の確保は横隔膜より中枢側に行う。上肢に静脈確保できない場合には内頸静脈を考慮する。さらに、病態に応じて昇圧薬の使用を考慮する。

心拍数増加と収縮期血圧低下がみられたときには、出血や敗血症、アナフィラキシー

ショックなど急速輸液を必要とする場合が多い。このような状況で、急速輸液に適した製剤は細胞外液型のいわゆるリンゲル液（ラクテック®、ヴィーンF® など）と人工膠質液（サリンヘス®など）である。人工膠質液のほうが循環血液量増加の効果が大きい。ブドウ糖を含む輸液を急速に投与すると高血糖になりやすいので、ブドウ糖を含まないか、含んでも1%以下のものを選択する。必要輸液量は病態やその程度によって大きく異なる。出血時のリンゲル液ならば出血量の3~4倍、人工膠質液ならば1~2倍の輸液が目安になる。敗血症やアナフィラキシーショックが原因の場合にも1,000mLを超える輸液が必要なことが多く、まず500~1,000mLを輸液して状態の変化を観察する。

出血に対しては、産科危機的出血への対応ガイドライン(5)と危機的出血への対応ガイドライン(6)を順守する（分娩・産褥期の大量出血への対応についてはCQ316を参照）。出血量は過少評価されることが多いため、ショックインデックス(SI)を参考に輸血の適応を決める。SIが1を超えたら輸血を考慮し、SIが1.5を超えたらただちに輸血を開始する。出血傾向があり、SIが1.5以上の場合には新鮮凍結血漿を投与する。産科出血は凝固障害をきたしやすく、出血量が少なくても凝固因子の補充が必要となりやすい。

6) 昇圧薬

心停止状態の循環虚脱で胸骨圧迫や人工呼吸を行っても反応が見られない場合には除細動とともに、エピネフリン製剤（ボスミン®：1mg/A）を原液のまま静注する。心停止でない場合にはボスミン®1Aを10mL中に希釈して血圧の変化をみながらゆっくり静注することも考慮される。

また、心停止に至らない低血圧の場合には、昇圧薬としては、塩酸エフェドリン注射液（40mg/Aを10mL中に希釈し、1-2mLずつ使用する）・塩酸フェニレフリン注射液（ネオシネジンコーワ注®1mg：1mg/Aを10mL中に希釈し、0.5-1mLずつ使用する）を使用する。持続的な昇圧が必要になった場合にはドパミン・ドブタミン・ノルアドレナリンなどの昇圧薬を用いる。

7) 死戦期帝王切開術 (Perimortem cesarean section)

妊婦が心停止に陥り、一次蘇生に反応しない場合には、母体の蘇生処置としての帝王切開術（死戦期帝王切開術）を考慮する。その目的は、子宮を縮小させることで母体の血行動態を改善させることにある。実際には、子宮の大きな妊婦が心停止に陥ったらただちに死戦期帝王切開術を考慮し、その準備にとりかかる。準備の間に心肺蘇生処置や心停止の原因検索を進め、他の心肺蘇生処置を4分行っても心拍の回復がない場合には死戦期帝王切開術の施行の判断をする。児の予後も考慮すると、母体心停止後5分程度のうちに娩出が行われることが望ましい。死戦期帝王切開術の施行を判断する際の考慮点として、a. 母体救命の可能性ががあると思われる、b. 母体救命目的の帝王切開では胎児の生死は問わない、c. 妊娠子宮が血行動態を悪化させていると思われる、d. 子宮底が臍に達する程度（妊娠20週以降）である、ことがあげられている。

死戦期帝王切開術38例（母体心停止後、児娩出までの時間は、5分以内11例、6-10分が4例、11-15分が2例、15分以上7例）のレビューによれば、蘇生可能性のあった母体20例中13例が救命され、良好な経過で退院した(7)。児娩出後に血行動態の明らかな回復が12例に認められ、母体心停止後15分以上の症例でも循環動態改善や心拍再開が確認された。児生存は38例中34例であった。児予後が確認できた21例中では、6例に神経学的後遺障害、1例に呼吸器障害を残したが、14例は後遺障害がなく発育している。母体心停止後15分以上経過して出生した7例でも4例の児には後遺障害がなかった(7)。

しかし、死戦期帝王切開術の施行には、産婦人科・救急科・麻酔科・新生児科などの連携が不可欠であり、実際にその施行が困難で、経験のない施設が大部分である。この現状から判断すると常日頃から多診療科間で連携を図り、死戦期帝王切開術についての周知を図ることがまず必要な段階と考える。

参考文献

1. Vanden Hoek TL, et al.: Part 12: cardiac arrest in special situations: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010 Nov 2;122(18 Suppl 3):S829-61. PMID: 20956228 (Review)
2. JRC (日本版) ガイドライン2010 一次救命処置 (BLS) :日本蘇生協議会/ 日本救急医療財団 ガイドライン作成合同委員会 http://jrc.umin.ac.jp/pdf/BLS0615_c.pdf (ガイドライン)
3. JRC (日本版) ガイドライン2010 成人の2次救命処置 (ALS) :日本蘇生協議会/ 日本救急医療財団. ガイドライン作成合同委員会 http://jrc.umin.ac.jp/pdf/G2010_02_ALS.pdf (ガイドライン)
4. 妊産婦死亡回避のために：異常の早期発見と初期対応:研修ニュース (No. 16) 日本産婦人科医会 2011 (III)
5. 産科危機的出血への対応ガイドライン:日本産科婦人科学会他4学会作成 2010. <http://www.jspnm.com/topics/data/topics100414.pdf> (ガイドライン)
6. 危機的出血への対応ガイドライン:日本麻酔科学会他作成 2007 <http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/kikitekiGL2.pdf> (ガイドライン)
7. Katz V et al.: Perimortem cesarean delivery: were our assumptions correct? *Am J Obstet Gynecol*. 192, 1916-21, 2005. PMID: 15970850 (III) 【構造化抄録】

図 1. 妊産婦の心停止への対応のフローチャート

(参考文献4より引用)

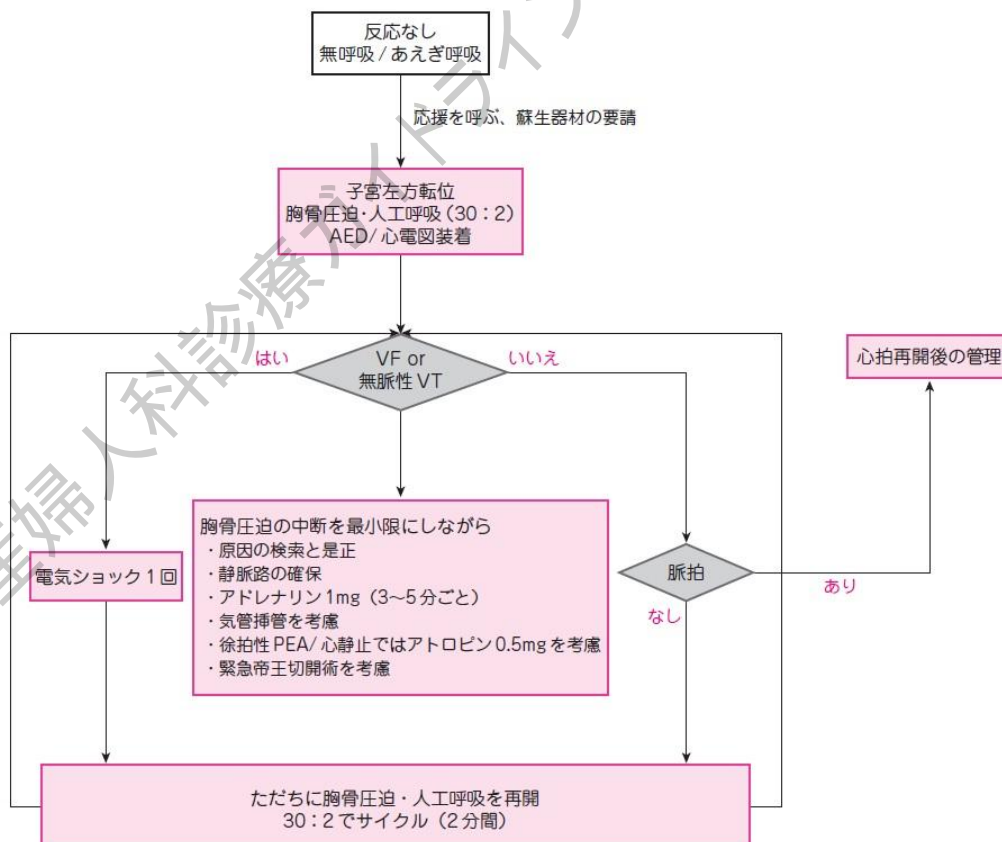


表1. 妊産婦の心停止の主な原因・病態（参考文献4より引用）

羊水塞栓症	肺血栓塞栓症	脳血管病変
循環血液量減少	敗血症	低カリウム血症
低酸素血症	心筋症	心筋梗塞
大動脈解離・破裂	高マグネシウム血症	麻酔関連の合併症

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案