

## 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)**については、すでに日本産科婦人科学会誌10月号に掲載致しました。残りの78項目中、比較的重要な改訂内容を含む**26項目**について、このたび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52項目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12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までFax(Fax:03-5842-5470)、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（12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11月版）抜粋  
（104項目中，26項目のCQ & A）

- CQ003 妊娠初期の血液検査項目は？
- CQ005-2 妊娠糖尿病（GDM），妊娠時に診断された明らかな糖尿病，  
ならびに糖尿病（DM）合併妊婦の管理・分娩は？
- CQ006 妊娠中の甲状腺機能検査は？
- CQ202 妊娠12週未満の流産診断時の注意点は？
- CQ203 異所性妊娠の取り扱いは？
- CQ204 反復・習慣流産患者の診断と取り扱いは？
- CQ205 妊娠12週未満の人工妊娠中絶時の留意事項は？
- CQ301 頸管無力症の取り扱いは？
- CQ302 切迫早産の取り扱いは？
- CQ304 前置胎盤の診断・管理は？
- CQ306-1 妊娠中の羊水過多の診断と取扱いは？
- CQ306-2 妊娠中の羊水過少の診断と取扱いは？
- CQ308 常位胎盤早期剥離の診断・管理は？
- CQ311-1 産後の過多出血（PPH、その原因と対応は？
- CQ313 HELLP症候群・臨床的急性妊娠脂肪肝の早期発見法は？
- CQ314 授乳に関する注意点は？
- CQ315 産褥精神障害の取り扱いは？
- CQ605 妊婦における風疹罹患の診断とその後の児への対応は？
- CQ606 妊娠中にHBs抗原陽性が判明した場合は？
- CQ607 妊娠中にHCV抗体陽性が判明した場合は？
- CQ705 双胎の一般的な管理・分娩の方法は？
- CQ801 出生直後の新生児呼吸循環管理・蘇生については？
- CQ802 生後早期から退院までの新生児管理における注意点は？
- CQ803 在胎期間34～36週の早産（late preterm）児の新生児管理および退院後の注意点は？
- CQ901 妊娠中のシートベルト着用、および新生児のチャイルドシート着用について  
尋ねられたら？
- CQ902 大規模災害や事故における女性の救護は？

### CQ003 妊娠初期の血液検査項目は？

#### Answer

##### 1. 以下を行う。

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

#### 解説

Rh (D) 陰性時には CQ008-2 を、不規則抗体スクリーニング陽性時には CQ008-1 を、HBs 抗原陽性時には CQ606 を、HCV 抗体陽性時には CQ607 を、風疹抗体 (HI) に関しては CQ605 を、梅毒に関しては CQ613 を、HIV に関しては CQ610 を、血糖検査に関しては CQ005-1 および CQ005-2 を、HTLV-1 抗体に関しては CQ612 を、トキソプラズマ抗体に関しては CQ604 を参照されたい。HIV スクリーニングが推奨レベル A となった。なお HIV 検査に関してはインフォームドコンセント後に実施することが望ましい。

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

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

トキソプラズマ抗体については、現時点で全例に対する妊娠初期スクリーニングを支持するレベルの高いエビデンスはなく、米国のガイドライン<sup>3)</sup>および英国のガイドライン<sup>4)</sup>の両者とも、全例にルチーンに行うことは推奨していない。日本産婦人科医会の研修ノート<sup>6)</sup>においては、『妊娠初期に必要な応じて行う検査』とされている。

その他、妊娠初期のルチーン血液検査として考えられるものとしては、サイトメガロウイルス抗体検査がある。しかしながら、妊娠女性の抗体保有の有無を同定し児の予後を改善するための妊娠中の母体スクリーニング検査の有用性は、現時点では確立していない (CQ609、サイトメガロウイルス参照)。

なお、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「平成 21 年 2 月 27 日付け雇児母発第 0227001 号」で、各都道府県・政令市・特別区母子保健主管部 (局) 長宛に「妊婦健診における標準的な医学的検査の例として、妊娠初期に 1 回、血液型 (ABO 血液型・Rh 血液型、不規則抗体)、

血算、血糖、B型肝炎抗原、C型肝炎抗体、HIV抗体、梅毒血清反応、風疹ウイルス抗体の検査、および子宮頸がん検診（細胞診）を実施する。」との見解を、さらに「平成22年10月6日付け雇児母発1006第1号」で、「(前述の項目に加えて)妊娠30週頃までにHTLV-1抗体検査を実施する。」との見解を通知した。

#### 文献

- 1) Alexander JM, et al.: Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 5-8. PMID: 9916946 (II)
- 2) Watson-Jones D, et al.: Syphilis in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes. *J Infect Dis* 2002; 186: 948-57. PMID: 12232835 (II)
- 3) American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 7th ed. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2012. (米国の Guideline) (III)
- 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, London, 2008. (英国の Guideline) (III)
- 5) Bernloehr A, et al.: Antenatal care in the European Union: a survey on guidelines in all 25 member states of the community. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 122: 22-32. PMID: 16154036 (III)
- 6) 日本産婦人科医会: 分娩管理-よりよいお産のために- (研修ノート No. 68) . 日本産婦人科医会, 東京, 2003. (III)

CQ005-2 妊娠糖尿病（GDM）、妊娠時に診断された明らかな糖尿病、ならびに糖尿病（DM）合併妊婦の管理・分娩は？

### Answer

1. 耐糖能異常合併妊婦では、まず食事療法/運動療法を行い、目標血糖を達成できない場合にはインスリン療法を行う。(B)
2. 早朝空腹時血糖 $\leq 95\text{mg/dL}$ 、食前血糖値 $\leq 100\text{mg/dL}$ 、食後2時間血糖値 $\leq 120\text{mg/dL}$ を目標に血糖を調節する。(C)
3. 妊娠32週以降は胎児well-beingをNST、BPS(biophysical profile score)などで適宜評価し、問題がある場合は入院管理を行う。(C)
4. 妊娠37週以降は胎児well-beingを適宜評価するとともに以下のいずれかを行う。(B)
  - 1) 頸管熟化を考慮した分娩誘発
  - 2) 自然陣痛発来待機
5. 血糖コントロール不良例、糖尿病合併症悪化例および巨大児疑い例では分娩時期・分娩法を個別に検討する。(B)
6. 遷延分娩、陣痛増強を必要とした分娩、あるいは吸引分娩では肩甲難産に注意する。(C)
7. 糖尿病合併妊婦分娩中においては連続的胎児心拍数モニタリングを行う。(B)
8. 分娩時の母体血糖コントロールの目標値は70~120mg/dLとする。(C)
9. 分娩後はインスリン需要量が著明に減少する。インスリン使用例では低血糖に注意し、血糖値をモニタリングしながらインスリンを減量もしくは中止する。(B)
10. 39週未満あるいは予定日不詳の帝王切開例と、血糖コントロール不良例では、新生児呼吸窮迫症候群に注意する。(C)
11. 授乳期間中の必要カロリー量について問われた場合、「妊娠前よりも増加する」と説明する。(B)

### ▶解説

本CQ&AはGDM、妊娠時に診断された明らかな糖尿病(overt diabetes in pregnancy)、ならびに糖尿病合併妊娠の管理に関する記述であり、これらの診断についてはCQ005-1を参照されたい。

1. GDM診断基準変更によりGDMと診断される女性は2.7倍~4.4倍に増加する<sup>1)2)</sup>、これに伴いより軽度の耐糖能異常がGDMと診断されることになる。そのために増加するGDM例の多くは食事療法で十分であると考えられる。耐糖能異常妊婦に対しては、助産師や栄養士と協力し、適切な保健指導・栄養指導を行う。胎児発育や羊水量等に注意する。巨大児防止のためなるべく早期に保健指導・栄養指導を開始する。特に肥満合併のGDM女性や75g OGTTで2ポイント以上陽性のGDM女性には注意する。糖尿病やovert diabetes in pregnancyの女性では、血糖自己測定(SMBG; self-monitoring of blood glucose,食前、食後2時間、入眠前の1日7回を基本とする)を行う。GDMには糖尿病に準じた食事療法を行う。いずれの場合でも、食事療法や運動療法で上記目標血糖を達成できない場合にはインスリン使用を考慮する。SMBGはインスリン使用症例と、インスリン非使用例でもovert diabetes in pregnancyあるいはhigh risk GDM(診断はCQ005-1表

1註2参照)に保険が適用される。一日の平均血糖値が105mg/dL以上の場合はlarge for gestational age infant (LGA)が増加し、87mg/dL未満であるとSGAが増す<sup>3)</sup>。SMBGで管理すると児の出生時体重は減少し、巨大児の頻度も減少するというRCTも報告されている<sup>4)</sup>。しかし、厳格な血糖コントロールによる低血糖の頻度増加にも注意し、適宜分割食や超速効型インスリンを導入して血糖管理を図る必要がある<sup>5)6)</sup>。過去1カ月間の血糖調節状態を反映したHbA1cが血糖管理指標として使用される場合もあり、その際の目安はHbA1c(NGSP)≤6.2% [HbA1c(JDS)≤5.8%]となる。また過去2週間の血糖調節状態を反映するグリコヘモグロビン(GA)の方がより直近の血糖を反映し、治療に伴う血糖推移と並行するため有用との報告もある<sup>7)</sup>。

耐糖能異常妊婦に塩酸リトリンを用いる場合、血糖上昇に注意する。代替薬として硫酸マグネシウムの使用も考慮する。

#### 1) 妊娠時の食事療法<sup>8)</sup>

わが国では2型糖尿病が多いため、食事療法が中心となる。以下に食事療法の例を示すが、付加量については施設により多少異なり、また妊娠時期により付加量を変える方法もある。

非肥満妊婦(非妊時BMI<25): 標準体重\* × 30 + 200kcal

肥満妊婦(非妊時BMI≥25): 標準体重\* × 30kcal

\*標準体重 = 身長(m) × 身長(m) × 22

妊娠中の食事は、高血糖を予防し、血糖の変動を少なくするために4~6分割食にする。すなわち、3回の食事をほぼ半分に分け、毎回各種栄養分が均等に摂取できるようにするが、食前血糖が正常化したにもかかわらず、食後血糖が高い場合は、その分割の比率を変更する。また、特に1型糖尿病では、夜間の低血糖防止のために、就寝前に0.5~1単位の間食をとるなどの工夫を行う。食事・運動療法だけで血糖管理が困難な場合は、インスリンを使用する。

#### 2) インスリン療法<sup>5)6)</sup>

妊娠中はインスリン抵抗性が増し、外因性インスリン需要量が増すため、インスリン療法導入に際し不安を抱かないよう指導することが大切である。妊娠中は特に厳格な血糖コントロールが必要であり、インスリンの基礎量と追加量を補充する強化インスリン療法すなわちインスリンの頻回注射療法やインスリン持続皮下注入療法などが推奨されている。

2. GDM, overt diabetes in pregnancy, 糖尿病合併妊娠いずれにおいても、早朝空腹時血糖≤95mg/dL, 食前血糖値≤100mg/dL, 食後2時間血糖値≤120mg/dLを目標<sup>8)</sup>として、食事療法、運動療法(妊娠中は制限される)を行い、コントロール不良の場合はインスリン療法を行う。妊娠32週までの良好な血糖コントロールを目標とする。ただし、これら目標値に確かなエビデンスがあるわけではない。

3. 耐糖能異常合併妊娠では32週以降、子宮内胎児死亡(IUFD, intra uterine fetal death)の危険が高まる<sup>9)10)</sup>。血糖コントロールが良好かつ集中的胎児監視を実施した妊娠糖尿病の検討でも、IUFD危険は合併症のない一般妊婦の1.6倍との報告<sup>11)</sup>もあるが、コントロール良好例、あるいは軽度のGDMではIUFD危険は増加しないとの報告<sup>12)13)</sup>もある。したがって、特に血糖コントロールが良好でない症例においては、妊娠32週以降は胎児well-beingについてNSTなどを用いて適宜評価し、異常を認めた場合は早期入院管理を考慮する。ただし、耐糖能異常合併妊娠時のIUFDに先行する胎児well-beingに関する特異的異常所見については知られていない。また、定期的胎児well-being評価がIUFD予防に寄与するか否かについても知られていない。

4. 血糖コントロール良不良にかかわらず、週数増加につれ巨大児が増加するため、早期分娩誘発の効果が検討されているが、その効果はまだ示されていない<sup>14)15)</sup>。積極的管理群(妊娠38週での分娩誘発)と、待機群(児推定体重が4,200gに達する、あるいは42週まで待機)のランダム化比較試験では、積極的管理群でLGA児は低頻度(10%vs 23%,  $p=0.02$ )であったものの、帝切率、肩甲難産、新生児低血糖、周産期死亡率には差が認められなかった<sup>15)</sup>。積極的管理法により巨大児と肩甲難産発症の潜在的低下が期待できるとする観察研究<sup>16)~18)</sup>もあるが帝切率低下には寄与しないようである。これらの報告のように、誘発すべきか否か、またその至適週数についてもコンセンサスがないのが現状である。一方で、前述したように32週以降は血糖コントロール良好例においてもIUFDの危険が高まる可能性があり、妊娠37週以降は頸管熟化度を考慮した分娩誘発が行えらした。ただし、これを積極的に支持するエビデンスはない。したがって、胎児well-beingを適宜評価しての自然陣痛発来待機も1つの管理方針とした。この場合、妊娠41週以降の妊婦の取り扱いがCQ409と同様とする。ガイドライン2011年版のAnswer 4では、胎児well-beingに問題ない場合でも41週以降の待機的管理は認めないと解釈される表現であったことから、2014年版のAnswer 4の表記を変更した。

5. 血糖コントロール不良例、糖尿病合併症悪化例および巨大児疑い例での至適分娩法と至適分娩週数は知られていない。児推定体重4,250g以上で選択的帝王切開を勧めるとする意見<sup>19)20)</sup>や、児推定体重4,500g以上で選択的帝王切開を勧める米国産婦人科学会(ACOG)<sup>21)</sup>の見解があるが、本邦婦人でのこの点に関する検討は少ないので、実際にどのようなカットオフ値(選択的帝王切開を勧める児推定体重に関して)が予後改善に寄与するのかは知られていない。至適分娩法と至適分娩週数は血糖コントロール不良程度、糖尿病合併症悪化程度、巨大児可能性程度にも影響を受けることが推測される。したがって、これら症例での分娩時期・分娩法については個別に検討する。

6. 耐糖能異常合併妊婦では巨大児の危険が高く(糖尿病合併例3.2%[50/1,539]vs 非合併例0.5%[406/73,984])<sup>19)</sup>、巨大児は肩甲難産、腕神経麻痺、骨折等の危険が高い。肩甲難産は児体重増加とともに増加するが、同じ児体重であっても糖尿病合併例では非合併例に比し数倍その危険が高い(4,000g未満で2.6倍、4,000g以上で3.6倍)<sup>19)</sup>。すなわち、耐糖能異常そのものが肩甲難産の危険因子である。その他、肩甲難産の危険因子として肥満母体、母体の過度な妊娠中体重増加、過期妊娠、肩甲難産既往、巨大児分娩既往、扁平骨盤・狭骨盤、遷延分娩、吸引・鉗子分娩、陣痛促進剤使用が挙げられている<sup>22)</sup>ので、耐糖能異常妊婦での遷延分娩、陣痛促進、吸引分娩時には特に肩甲難産に注意する。また、分娩誘発時(陣痛促進剤が使用される)にも肩甲難産の危険について注意する。巨大児や肩甲難産時の対処法についてはCQ310を参照されたい。

7. 糖尿病合併妊娠はハイリスク妊娠のため、原則として連続的胎児心拍モニタリングを行う(CQ410参照)。  
なお、GDMは糖尿病合併に含めない。

8. 5%ブドウ糖液100mL/時間の輸液を行い、1~3時間おきに血糖値を測定し、血糖値70~120mg/dLを目標に維持する。必要に応じ速効性インスリンを使用する。また、分娩が長引くと母児ともケトーシスに傾きやすいので注意が必要である。



9. インスリン需要量は分娩後急速に低下するので、分娩後は低血糖に十分注意し、適宜インスリンの減量、あるいは投与中止を行う。通常、出産直前の1/2～2/3のインスリン量、あるいは妊娠前の使用量に戻すことが多い。ただ、個人差があるためSMBGの値をみながら調整する。

10. 児の呼吸窮迫症候群(RDS, respiratory distress syndrome)は耐糖能異常妊婦に発症しやすい。ACOG Practical Bulletin<sup>23)24)</sup>は、耐糖能異常妊婦の早期分娩時や血糖コントロール不良例には羊水穿刺による胎児肺成熟検査を行うことを推奨しているが、34週以降例(500余例を検討)では1例のRDSも発生しなかったという報告<sup>25)</sup>や、37週以降耐糖能異常妊婦で、羊水穿刺未施行群(1,457例)と、施行群(713例)でRDS発症に差を認めなかった(0.8% vs 1.0%)とする報告<sup>26)</sup>もある。これらより、本ガイドラインは正期産のルチーン胎児肺成熟検査(羊水検査)は勧めない。ただし、39週未満あるいは予定日不詳の帝切例と、血糖コントロール不良例とでは児の呼吸窮迫症候群発症に注意する。

11. 授乳のための付加カロリーが必要である。妊婦1日当たりのカロリー摂取量は、健常かつ普通の体格妊婦においては非妊娠時に比し初期には+50カロリー、中期には+250カロリー、後期には+450カロリー、授乳中には+350カロリー(肥満者は個別対応)が目安とされている<sup>27)</sup>。

## 文献

- 1) 増本由美, 他. 新しい妊娠糖尿病診断基準採用による妊娠糖尿病の頻度と周産期予後への影響. 糖尿病と妊娠, 2010;10: 88-91 (II)
- 2) Morikawa M, et al.: Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. Diabetes Res Clin Pract, 2010; 90: 339—342. PMID: 20954850 (II)
- 3) Langer O, et al.: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1036—1046. PMID: 8166187 (I)
- 4) Murphy HR, et al.: Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008; 337: a1680. PMID: 18818254 (I)
- 5) 和栗雅子: 強化インスリン療法. 藤田富雄, 他編, 「妊娠と糖尿病」治療スタンダード, 金芳堂, 2002; 81—86 (III)
- 6) 平松祐司, 他: 糖尿病・妊娠糖尿病合併妊娠. 産婦人科ホルモン療法マニュアル. 産科と婦人科2008 増刊, 2008; 101—108 (III)
- 7) Hiramatsu Y, et al.: Determination of reference intervals of glycosylated albumin and hemoglobin A1c in healthy pregnant Japanese women and analysis of their time courses and influencing factors during pregnancy. Endocrine Journal 2012; 59: 145-51. PMID: 22166921 (II)
- 8) 平松祐司: 糖尿病合併妊娠, 妊娠糖尿病管理の留意点—産科的立場から. 糖尿病の栄養指導2007, 診断と治療社, 2007; 173—177 (III)
- 9) Mondestin MAJ, et al.: Birth weight and fetal death in the United States: The effect of maternal diabetes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 922—926. PMID: 12388978 (I)
- 10) Kodama Y, et al.: Regional population-based study on pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus in Japan. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 45—48. PMID: 17212665 (II)

- 11) Girz BA, et al.: Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. *J Perinatol* 1992; 12: 229—233. **PMID:** 1432278 (II)
- 12) Crowther CA, et al.: Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005; 352: 2477—2486. **PMID:** 15951574 (I)
- 13) Landon MB, et al.: A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1339—1348. **PMID:** 19797280 (I)
- 14) Witkop CT, et al.: Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 206—217. **PMID:** 19104376 (Review)
- 15) Kjos SL, et al.: Insulin-requiring diabetes in pregnancy: A randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 611—615. **PMID:** 8372870 (I)
- 16) Conway DL, et al.: Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: Reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 922—925. **PMID:** 9609560 (II)
- 17) Lurie S, et al.: Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13: 293—296. **PMID:** 8863948 (II)
- 18) Lurie S, et al.: Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1992; 9: 484—488. **PMID:** 1418162 (II)
- 19) Langer O, et al.: Shoulder dystocia : should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831—837. **PMID:** 1951539 (II)
- 20) Lipscomb KR, et al.: The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 558—564. **PMID:** 7898833 (II)
- 21) Cunningham FG, et al.: Shoulder dystocia *Willams Obstetrics* 23th edition. New York, McGraw-Hill, 2009; 482—483 (Textbook)
- 22) 平松祐司: 肩甲難産. 藤田富雄, 他編, 妊娠と糖尿病診療スタンダード, 京都: 金芳堂, 2002; 261—268 (III)
- 23) ACOG Practice Bulletin: Number 30: Gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 525—538. **PMID:** 11547793 (Guideline)
- 24) ACOG Practice Bulletin: Number 60: Pregestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 675—685. **PMID:** 15738045 (Guideline)
- 25) Kjos SL, et al.: Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 898—903. **PMID:** 2144951 (II)
- 26) Kjos SL, et al.: Prospective delivery of reliable dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: comparison to historical control. *J Matern-Fetal Neonat Med* 2002; 12: 433—437. **PMID:** 12683657 (II)
- 27) 厚生労働省健康局.: 日本人の食事摂取基準 (2010年版) .2010 .(報告書)

## CQ006 妊娠中の甲状腺機能検査は？

### Answer

1. 甲状腺機能異常を疑う症状や甲状腺機能異常の既往歴を有する妊婦に対しては、甲状腺機能検査（TSH, FT3, FT4 等）を行う。（B）
2. 甲状腺機能検査で異常が認められた場合には、必要に応じて甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師に相談し、甲状腺機能正常化を図る。（B）
3. 抗甲状腺薬は通常量であれば服用中の授乳は差支えないと回答する（尋ねられたら）。（A）

### ▷解説

甲状腺機能異常は母体健康に大きな影響を与え、胎児発育に大きな影響を与えるため、適切な診断と対処を行うことが重要である。甲状腺機能異常の診断が困難である場合や、甲状腺機能異常と診断して薬剤治療を開始したが症状の軽快や検査値の改善が不十分な場合、薬剤の副作用が出現した場合などは、積極的に甲状腺疾患に豊富な知識・経験のある医師に紹介あるいは相談して診療にあたる。

#### 1-1. 甲状腺機能異常の症状

下記1)～4)のいずれかを認める場合、甲状腺機能異常を疑う1)

- 1) 頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加、神経過敏、息切れ、易疲労感などの甲状腺中毒症所見、眼球突出または特有の眼症状：バセドウ病に代表される甲状腺機能亢進症を疑う。
- 2) 無気力、易疲労感、眼瞼浮腫、寒がり、体重増加、動作緩慢、嗜眠、記憶力低下、便秘、嚙声など：甲状腺機能低下症を疑う。
- 3) びまん性の甲状腺腫大：びまん性腫大はバセドウ病や橋本病（慢性甲状腺炎）の大半に認められる。
- 4) 局所的・部分的な腫大（結節性甲状腺腫）：悪性腫瘍である場合があり、数10%に及ぶとの報告もある2)3)。

未治療の甲状腺機能亢進症では、流産、死産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、心不全などの発症リスクが高まる4)

#### 1-2 甲状腺機能異常診断のための検査

甲状腺刺激ホルモン（TSH）、遊離トリヨードサイロニン（Free T3 ; FT3）、ならびに血中遊離サイロキシン（Free T4 ; FT4）の3者を測定する5)6)。

TSH 低値でFT3, FT4 が高値なら（原発性）甲状腺機能亢進症を、逆にTSH 高値でFT3, FT4 が低値なら（原発性）甲状腺機能低下症である可能性が高くなる。各甲状腺疾患の診断には日本甲状腺学会の診断ガイドラインが有用である1)。

## 2. 甲状腺疾患の管理指針

産婦人科医が日常遭遇する機会の多いバセドウ病に関して、日本甲状腺学会のガイドラインでは、

「妊婦、授乳婦、および妊娠希望のバセドウ病患者の治療は、これらに対する専門的知識と経験のある医師に紹介または相談することが勧められる」とある<sup>7)</sup>。したがって、甲状腺機能異常症の管理に関して、治療に関して十分な効果が得られない場合など、必要と判断された場合には専門家（豊富な経験のある医師）に相談する。

#### 甲状腺機能亢進症の管理（抗甲状腺薬）

抗甲状腺薬使用が主体となる。抗甲状腺薬にはチアマゾール（別名methimazole；MMI）とプロピルチオウラシル（PTU）があるが、妊娠中にどちらを用いるべきかについて議論がなされている。2002年のACOGのガイドラインでは、両剤のいずれも妊婦の甲状腺機能亢進症の治療に使用可能との立場をとっている<sup>6)</sup>。一般的な先天奇形の頻度や児の知的発達は、妊娠中にPTUないしMMIを内服した場合と健常妊娠女性とで差はないとされる。ただし、ある種の児形態異常（後鼻孔閉鎖症、気管食道瘻、食道閉鎖症、臍腸管遺残、臍帯ヘルニア、頭皮欠損など）は胎芽期でのMMI暴露との関連が疑われている<sup>8) 9) 10)</sup>。現在日本で進められている前向き研究（POEM Study）中間報告では、MMI群での関連形態異常発生頻度上昇が示唆された<sup>11)</sup>。日本甲状腺学会は現時点では催奇形性の観点から妊娠初期、少なくとも妊娠4-7週はMMIを使用しないほうが無難である、妊娠を計画的にするように勧め、MMIは催奇形性の有無の結論が出ていないこと、PTUは効果と副作用（肝障害、抗好中球細胞質抗体ANCA関連血管炎症候群など）の点でMMIより劣ることを説明し、どちらの薬剤を選択するかは患者の意向を踏まえて決めるとしている<sup>7)</sup>。北米内分泌学会の国際ガイドラインは、器官形成期は可能ならPTUを第一選択として用いることを推奨しているが、一方で、PTUが入手できない場合、何らかの理由で内服困難な場合、PTUに副作用を示す場合にはMMIを処方してよい、と述べている<sup>12)</sup>。

母体への抗甲状腺薬の不適切な投与は胎児甲状腺機能を抑制し、その結果新生児に機能低下症や甲状腺腫がみられることがあるが、ふつう一過性で治療を要することは少ない<sup>6)</sup>。胎児への悪影響を最小限度に留めるため、めざすべきFT4値はFT4正常上限～軽度亢進値程度に維持することが薦められている<sup>6) 7) 13)</sup>。バセドウ病は妊娠後期に軽快して出産後に増悪することが多い<sup>14)</sup>。日本甲状腺学会ガイドラインでは、MMI、PTU両剤の妊婦への投与に関して、「妊婦への投与は妊娠前半は通常成人と同様に行い、妊娠後半はFT4が非妊娠時の基準値上限かやや高値付近となるよう2～4週間ごとに検査し、投与量を増減する」、「妊娠を計画している患者および妊娠4週—7週の妊婦にMMIを投与する場合は催奇形性の観点から慎重に投与する」としており<sup>15)</sup>、本邦の薬剤添付文書の記載とは異なるので注意する。MMIの添付文書の改訂（2007年11月）において投与開始後2ヶ月以内の重篤な無顆粒球症の警告が加わった。少なくとも投与開始後2ヶ月間は、原則として2週に1回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置をおこなうこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意することと記載されている<sup>15)</sup>。

放射性ヨードは胎児へ移行し胎児甲状腺に影響を与えるため禁忌とされる<sup>16)</sup>。手術療法（甲状腺亜全摘術）は、抗甲状腺薬が無効か、重篤な副作用（無顆粒球症や肝機能障害など）のため抗甲状腺薬が継続使用できない症例などに限定されて用いられる。またβブロッカー（プロプラノロールなど）は、抗甲状腺薬が甲状腺ホルモンレベルを低下させるまで、頻脈などを緩和する目的で用い

られることがある。

### 甲状腺機能亢進症の児への影響

治療下であっても甲状腺機能亢進症では、甲状腺刺激活性を有する抗TSH受容体抗体（TRAb：TSH結合阻害抗体〔TBII〕と刺激抗体〔TSAb〕）が胎盤を通過し、胎児甲状腺機能亢進症を惹起することがある。また、抗甲状腺薬使用例では出生後に母体由来抗甲状腺薬供給が途絶えるために、新生児に一過性甲状腺機能亢進症が認められることがあり、その頻度はバセドウ病妊婦の1～5%である（13）。母体TRAbが高値であるほど新生児・胎児甲状腺機能亢進症頻度が高くなるので、妊娠後期のTRAbの測定は、新生児・胎児甲状腺機能亢進症の発症予測に有用と考えられている。胎児甲状腺機能亢進は胎児頻脈、胎児甲状腺腫、発育遅延の原因となる。抗甲状腺薬で母体が管理されていれば胎児の甲状腺機能亢進は免れるものと考えられるが、ACOGのガイドラインでは、「バセドウ病妊婦の管理においては、定期的に胎児心拍数の評価や胎児発育計測を行うべき」している。但し、同ガイドラインでは「正常胎児心拍数で胎児発育が順調であれば胎児甲状腺腫のルーチンスクリーニング検査は必要ない」としている（6）。

### 甲状腺機能低下症の管理

甲状腺機能低下症例における甲状腺ホルモン補充療法は流産率・早産率低下に寄与する（17）。妊娠中は非妊娠時に比し多量の甲状腺ホルモンが必要となることが多い。治療の最終目標は血中TSHの正常化（正常下限値までの）にある。FT4濃度上昇に呼応してTSH濃度低下が起こるので、T4補充開始約2週間後にはFT4を測定し、なお低値であればT4補充量を増量する。米国甲状腺学会ガイドラインでは、「妊娠20週までは4週ごとに、妊娠20週から36週までの間に一回はTSHレベルを測定しT4の投与量を調節する」ことを勧めている（5）。

### 3. 抗甲状腺薬と授乳

服用者における乳汁中濃度/血中濃度はPTUでは0.1、MMIでは1とされる。乳汁中への分泌量、乳児の甲状腺機能を調べ、PTU服用50-300mg/日の母乳で哺育された児に異常が認められなかったとの報告やMMI 5-10mg/日服用中の母乳で哺育された児に問題が起こらなかったとの報告があり、日本甲状腺学会ガイドラインは、「300mg/日以下のPTU、10mg/日以下のMMIであれば、授乳を制限する必要はない」としている（7）。

### 4. その他（甲状腺ホルモンの重要性：胎児発育との関連において）

母体の甲状腺機能低下は潜在性（TSH高値かつFT4正常）であっても児の知能低下と関連するとの報告（18）以来、全妊婦を対象とした甲状腺機能スクリーニングについて議論された。米国関連学会のコンセンサスグループは、十分なエビデンスがないため全妊婦を対象とした検査の施行を推奨することも否定することもできない、との結論を出している（19）。ACOGガイドラインは症状や既往歴を有する妊婦に限って甲状腺機能スクリーニングを行うことを勧めている（6）。北米内分泌学会（2007年）、米国甲状腺協会（2011年）のガイドラインでも同様の見解である（8）（5）。本ガイドラインも妊婦全例を対象としたスクリーニング検査は必要ないとの立場をとる。妊娠初期には、ことに妊

娠悪阻の患者では、ヒト絨毛性ゴナドトロピンのTSH 受容体刺激作用に由来する一過性の甲状腺機能亢進所見を呈することがあるが、多くは軽度で短期間に終わり、治療を必要としない。ACOG のガイドラインでも、明らかな甲状腺疾患や甲状腺腫大がない限り妊娠悪阻の患者に対してルーチンで甲状腺機能検査を行うことは勧められない、としている6)。

妊娠初期に何らかの理由により発見された甲状腺機能低下症（妊娠中に治療された場合）が、児に悪影響をおよぼすかについては否定的論文や意見があるので<sup>20)</sup>、相談を受けた場合にはその旨（否定的意見がある）回答をする。

## 文献

- 1) 日本甲状腺学会：甲状腺疾患診断ガイドライン2010 (Guideline)
- 2) McClellan DR. et al. : Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 27—48 (PMID:8907679) (Ⅲ)
- 3) Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553—559 (PMID:8426623) (Ⅲ)
- 4) Davis LE. et al. : Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63—70 (PMID:2912104) (Ⅱ)
- 5) American Thyroid Association 2011:Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum. (PMID:21787128) (Guideline)
- 6) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387—396 (PMID:12166417) (Guideline)
- 7) 日本甲状腺学会：特殊なバセドウ病患者。妊婦・授乳婦。日本甲状腺学会，編。バセドウ病薬物治療のガイドライン2011，東京：南江堂，2006；123—134 (Guideline)
- 8) 荒田尚子ほか：妊娠初期のチアマゾール(MMI)暴露との関連が疑われる先天奇形3例の報告。日本内分泌学会雑誌 2005；81:37-40 (Ⅲ)
- 9) Barbero P. et al. :Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: a case-control study. Am J Med Genet 2008;146A:2390-2395 (PMID:18698631) (Ⅲ)
- 10) Yoshihara A. et al. :Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation J.Clin Endocrinol Metab. 2012;97:2396-2403 (PMID:22547422) (Ⅱ)
- 11) POEM study :妊娠初期に投与された抗甲状腺薬の妊娠結果に与える影響に関する前向き研究中間報告 2011年 11月 <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/> (Ⅰ)
- 12) Abalovich M. et al. : Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(8):2543-2565 (PMID:22869843) (Guideline)

- 13) Momotani N. et al. : Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Engl J Med 1986; 315: 24—28 (II) (PMID:2423874) (Ⅱ)
- 14) Nakagawa Y. et al. : Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 2002; 57: 467—471 (PMID:12354128) (Ⅱ)
- 15) 日本甲状腺学会 : 抗甲状腺薬の添付文書の問題点. 日本甲状腺学会, 編. バセドウ病薬物治療のガイドライン2011, 東京 : 南江堂, 20011 ; 143—153 (Guideline)
- 16) Stoffer SS. et al. : Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. J Nucl Med 1976; 17: 146—149 (PMID:1245878) (Ⅲ)
- 17) Thangaratnam S et al. : Association between thyroid auto antibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence BMJ 2011, 342:d2616 (Ⅱ)
- 18) Haddow JE. et al. : Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341: 549—555 (PMID:10451459) (Ⅱ)
- 19) Surks MI. et al. : Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. JAMA 2004; 291: 228—238 (PMID:14722150) (Ⅲ)
- 20) 百瀬尚子ほか : 母体の妊娠初期甲状腺機能低下と児の神経発達・知能との関係 日本甲状腺学会雑誌 2010 ; 1 : 35-38 (review)

## CQ202 妊娠 12 週未満の流産診断時の注意点は？

### Answer

1. 異所性妊娠（子宮内外同時妊娠を含む）の否定に努める。（A）
2. 胎芽・胎児が確認できない場合、適切な間隔をあけて複数回診察した後で、稽留流産と診断する。（B）
3. 流産診断後の取り扱いは以下のようにする。
  - I. 稽留流産・不全流産・進行流産
    - 1) 待機的管理、あるいは外科的治療（子宮内容除去術）を行う。（A）
    - 2) 胎状奇胎にも留意し、また子宮内容遺残による予定外の入院・手術の危険があることを説明する。（B）
  - II. 完全流産は外科的治療（子宮内容除去術）を行わずに経過を観察する。（C）

### 解説

1. 尿妊娠反応陽性の患者が受診した場合、まず超音波検査で子宮内に胎嚢を確認し子宮内妊娠の証明を行う。特に、性器出血があり胎嚢が証明できない場合、不全流産や進行流産と安易に診断することは異所性妊娠の見逃しにつながり、患者の生命を危険にさらす可能性がある。また、生殖補助医療（ART, Assisted Reproductive Technology）後妊娠を中心に子宮内外同時妊娠の頻度が上昇しているという指摘があるので注意を要する。このような場合、子宮内妊娠流産と異所性妊娠の合併ということもあり得る。否定できたと考えても、実際には異所性妊娠（子宮内外同時妊娠を含む）であることはしばしばあり、異所性妊娠の診断は困難な場合がある（CQ203 参照）。

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

### 3. 流産診断後の取り扱い

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

2005 年に発表されたメタアナリシスによれば、外科的治療が待機的管理よりも子宮内容完全排出率が高い傾向（ $p=0.09$ ）にあった<sup>2)</sup>が、子宮内感染、中等量以上の出血、輸血、緊急掻爬術の頻度等には差がなかった。その後、2006 年 7 月に過去最大規模の RCT が発表された<sup>3)</sup>。待機的管理 398 例と外科的治療 402 例の比較であり、それによれば、いずれの管理法でも最終的には満足できる治療効果（子宮内容完全排出）が得られ、子宮内感染の発生頻度もともに低値（約 3%）で有意差は全くなかった。ただし、待機的管理群で有意に子宮内容遺残率が高く、その結果として緊急入院率（49% vs. 8%）や予定外手術率（外科的治療群では再手術）（44% vs. 5%）が高かった。日常生活復帰までの期間や精神的ダメージは同等だった。なお、外科的治療では待機的管理の約 1.5 倍の社会的コストを要した。この研究はその後さらに継続され次の妊娠への影響が検討されたが、流産治療法による次回妊娠率の差はなく、約 80%の女性が流産後 5 年以内に生児を得ることができたという<sup>5)</sup>。

こうした研究をはじめとした様々な研究の結果から、Cochrane Review では 2012 年 3 月の段階で以下のように結論している<sup>6)</sup>。待機的管理は、結局外科的治療を必要とするような子宮内容遺残や出血、その結果としての輸血のリスクが高い。感染リスクや心理社会的なダメージは両者で同等である。一方コストは待機的管理の方が少ない。どちらが明らかに優れた治療法であるかが不明であるとすれば、患者自身の希望は治療方針の決定に重要な役割を果たす。

以上の一連の結果は、稽留流産・不全流産に対して待機的管理、外科的治療のどちらもとり得る



可能性を示している。ただし、待機的管理は外科的治療に比して胞状奇胎、異所性妊娠などに気づきにくいという懸念がある。また、出血リスク（出血傾向、粘膜下子宮筋腫など）を有している患者は待機的管理から除外することも考慮する。前述の RCT においては、待機的管理群に割り付けられた患者に対しては 24 時間電話相談体制と 24 時間診察・治療・入院可能体制が設けられた<sup>34)</sup>。待機的管理は原則 2 週間を限度とすべきとする意見もある。少なくとも、最終的には経膈超音波検査による子宮内容完全排出、および臨床的な妊娠終了を確認する必要がある。待機的管理時にはこれらについて患者に説明する。

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

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

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

#### [参考：死産証書発行について]

死産証書は妊娠 12 週以降の死産の際に発行しなければならないと規定されている（昭和 21 年厚生省令第 42 号「死産の届出に関する規程」）。したがって、妊娠 12 週未満流産において死産証書の発行の必要はない。また、たとえその子宮内容の娩出が妊娠 12 週以降となったとしても、妊娠 12 週未満に流産（子宮内胎児死亡）と診断していた場合は死産証書は発行しない。

なお、本 CQ&A とは直接関係はないが、死亡した胎児を含む子宮内容が妊娠 12 週以降に娩出され、かつ妊娠 12 週未満に一度も胎児の死亡が確認されていない場合は、娩出された胎児が妊娠 12 週以降に相当すると担当医が判断した場合に限り死産証書を発行する。双胎妊娠胎内一児死亡の場合にも同様とする（CQ704、解説参照）

#### 文献

- 1) Ectopic pregnancy. Williams Obstetrics 23rd ed., pp. 238-56. McGraw-Hill Co., 2010 (III)
- 2) Sotiriadis A, et al.: Expectant, medical, or surgical management of first-trimester miscarriage: a meta-analysis. Obstet Gynecol 2005; 105: 1104-13. PMID: 15863551 (II)
- 3) Trinder J, et al.: Management of miscarriage: expectant, medical, or surgical? Results of randomised controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). BMJ 2006; 332: 1235-40. PMID: 16707509 (I)
- 4) Petrou S, et al.: Economic evaluation of alternative management methods of first-trimester miscarriage based on results from the MIST trial. BJOG 2006; 113: 879-89. PMID: 16827823 (I)
- 5) Smith LFP, et al.: Incidence of pregnancy after expectant, medical, or surgical management of spontaneous first trimester miscarriage: long term follow-up of miscarriage treatment (MIST) randomised controlled trial. BMJ 2009; 339: b3817. PMID: 19815581 (I)
- 6) Nanda K, et al.: Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012 Mar. PMID: 22419288 (II)

## CQ203 異所性妊娠の取り扱いは？

### Answer

1. 妊娠反応陽性で以下のいずれかを認める場合、異所性妊娠を疑う。(B)
  - 1) 子宮腔内に胎嚢構造を確認できない(妊娠5～6週以降)
  - 2) 子宮腔外に胎嚢様構造物を認める
  - 3) ダグラス窩に貯留液を認める
  - 4) 循環血液量減少(貧血, 頻脈, 低血圧)が疑われる
  - 5) 流産手術後, 摘出物に絨毛が確認されない
  - 6) 急性腹症を示す
2. 診断後の治療方針(手術療法, 薬物療法, 待機療法)は患者全身状態, 異所性妊娠部位, hCG値, 胎児心拍, 腫瘍径等を参考に慎重に判断する。(B)
3. 卵管妊娠に対する手術療法は症例や施設の状況によって開腹手術あるいは腹腔鏡手術のいずれかを選択する。(B)
4. 薬物療法・待機療法時には, ①腹腔内出血による緊急手術, ②異所性妊娠存続症, ③絨毛性疾患, などを念頭に置き経過観察する。(B)
5. 卵管温存手術療法, 薬物療法および待機療法を選択したときは, hCGが非妊時レベルになるまでモニターする。(C)
6. 生殖補助医療による妊娠の場合は, 自然妊娠と比較して子宮内外同時妊娠の頻度が高いため注意する。(C)

**解説:** 表1は2011年版と同様である。

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

1. 妊娠反応陽性だが、子宮腔内に胎嚢が確認されない場合、正常妊娠、流産、異所性妊娠の三者の鑑別が必要となる。三者の可能性のあることを患者に伝え、1～2週間後に経膈超音波検査を行うことが勧められる。通常の妊娠診断テスト(妊娠反応)は尿中hCGが25 IU/L前後で陽性となるよう調整されており妊娠4週早期に陽性となる。また、hCG(尿中および血中)が1,000～2,000 IU/L以上の場合には通常、経膈超音波にて胎嚢が子宮腔内に確認できるとされる<sup>6, 7)</sup>。そのため、妊娠4～5週では正常妊娠でも経膈超音波検査で子宮腔内に胎嚢が確認できないこと

もあり、この時期における無症状の異所性妊娠診断は困難である。妊娠5～6週以降に胎嚢が子宮腔内に確認できない場合は異所性妊娠と流産を念頭に follow-up する。子宮腔外に胎嚢や卵黄嚢、胎芽が確認できれば診断は確定できる。胎嚢が確認できなくとも卵巣とは別の付属器腫瘍(多くは不均一な超音波像を呈する)を認めた場合は異所性妊娠を疑う根拠となる<sup>1, 2)</sup>。また、尿中もしくは血中 hCG の推移観察は三者(正常妊娠, 異所性妊娠, 流産)の鑑別に有用との報告もある<sup>8)</sup>。異所性妊娠が強く疑われ、外来 follow-up とする場合には緊急時における注意等の情報提供が必要である。

2. 異所性妊娠(特に卵管妊娠)治療の原則は手術療法であるが、患者の全身状態や着床部位、hCG 値、胎児心拍の有無、腫瘍径、妊孕性の有無などを参考にして薬物療法や保存療法の適否を判断する。卵管妊娠以外の異所性妊娠では母体の状態や胎芽・胎児心拍の有無、血清 hCG 値を参考にし治療法(手術療法, 薬物療法, 待機療法)を決定する。MTX による薬物療法は、本邦では異所性妊娠に対しては適応外使用である。また、着床部位(頸管妊娠など)によっては手術療法のリスクを回避するために薬物療法を先行させることもある。

3. 異所性妊娠(卵管妊娠)における開腹手術と腹腔鏡手術を比較した試験(RCT)<sup>9-13)</sup>による metaanalysis<sup>14)</sup>では、術後の卵管疎通性に差はなく(RR 0.89, 95% CI 0.74-1.1)、挙児希望患者の次回妊娠率にも差を認めなかった(RR 1.2, 95% CI 0.88-1.15)。また、腹腔鏡手術において異所性妊娠反復率が低い傾向にあった(RR 0.43, 95% CI 0.15-1.2)。全身状態が安定している場合は、施設の腹腔鏡手術への対応状況や術者の熟練度にて両者のいずれかを選択する。熟練した医師による腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ侵襲が少ない。

卵管妊娠の手術療法では、卵管切除術(salpingectomy)もしくは卵管切開術(salpingostomy, salpingotomy)が選択される。いずれの術式においても術後の妊孕率に大きな差はなく<sup>15-17)</sup>、全身状態が良好であればいずれを選択してもよい。対側卵管の状態が悪いときには卵管切開術が卵管切除術に比較して妊孕率が優れていると報告されているが<sup>17, 18)</sup>、対側卵管の状態が正常であれば卵管切開術が卵管切除術に対して妊孕性が優れているという明らかな根拠はない。また、いずれの術式においても異所性妊娠の反復率が10-15%程度存在する<sup>18, 19)</sup>。卵管妊娠における保存的手術療法(卵管温存, 卵管切開術)の適応基準は日本産科婦人科内視鏡学会から以下の6項目が提案されている<sup>20)</sup>。1) 挙児希望有り, 2) 腫瘍径5cm未満, 3) hCG < 10,000 IU/L, 4) 初回卵管妊娠, 5) 胎児心拍陰性, 6) 未破裂卵管。

母体が有症状で全身状態が悪化している場合(貧血, 低血圧, 頻脈, 腹腔内出血, 下腹痛など)は卵管切除術により根治術が行われる。施設の対応状況や術者の術者の熟練度によるが、大部分の施設では開腹手術が選択される。

4. 母体の全身状態が良好な場合は、表1に示す条件を満たせば薬物療法や待機療法も選択可能であるとする意見がある<sup>14, 21)</sup>。薬物療法にはMTX(methotrexate)が使用される(異所性妊娠に対しては保険適用外)。全身状態良好, 未破裂, hCG < 3,000~5,000 IU/L, 腫瘍径 < 3~4cm のすべての条件が満たされていることが望ましい。特に, hCG < 3,000 IU/L 以下が推奨されている<sup>14)</sup>。卵管膨大部妊娠および着床部位不明異所性妊娠(pregncancies of unknown location)では50 mg/m<sup>2</sup>の全身投与により, 90%前後の成功率である<sup>22, 23)</sup>。また, hCG > 5,000 IU/L 以上ではMTXの複数回投与が推奨される<sup>21, 24, 25)</sup>。

待機療法はhCG<1,000 IU/L, 未破裂, 腫瘍径<3~4cmの症例に対して選択可能とされるが, hCG値の低い方が成功率が高い<sup>14)</sup>. 48時間程度の間隔をあけたhCG検査によってhCG値が上昇せず, かつ血清hCG<175~200 IU/Lの場合は88~96%に待機療法で治療が可能であると報告されている<sup>3, 4)</sup>. 一方, 血清hCG値が2,000 IU/Lを超える場合は20~25%以下の成功率であり, 胎芽を認める場合は待機療法の適応はない<sup>3, 4)</sup>. 血清hCG<1,000 IU/Lでは待機療法の成功率が88%であり, 1,000 IU/Lを超える場合の成功率は48%である<sup>5)</sup>. 卵管温存療法(開腹もしくは腹腔鏡による手術療法, 薬物療法)が成功した場合の将来の妊孕性, 異所性妊娠反復率, および卵管通過性はいずれの治療法でも同程度である<sup>21, 26)</sup>.

薬物療法および待機療法が不成功の場合は卵管妊娠破裂などにより母体症状が急激に悪化する可能性があるため, 常に緊急対応が可能な状態でのfollow-upが前提である.

5. 卵管温存手術療法(卵管切開術), 薬物療法および待機療法を選択した場合は異所性妊娠継続症(persistent ectopic pregnancy)の可能性を念頭にhCGが非妊時のレベルとなるまでの管理が必要である<sup>21)</sup>. 腹腔鏡による卵管温存手術は開腹術によるものと比較して異所性妊娠継続症のリスクが増加する<sup>26)</sup>.
6. 子宮内外同時妊娠は自然妊娠では15,000から30,000妊娠に1回の頻度と考えられている. 近年の生殖補助医療の発達とともに症例が増加し, 生殖補助医療による妊娠の0.15~1%前後が子宮内外同時妊娠となると報告されている<sup>27, 28)</sup>ため, 生殖補助医療による妊娠の場合は子宮腔内の妊娠を確認しても異所性妊娠の合併を念頭に置いた精査が必要である.

本ガイドラインにおいては, 診断や方針決定のための時間的余裕がある場合を想定して記述してある部分が多い. ただ, 異所性妊娠の破裂・流産においては, 当該部位の血管損傷部位程度等に応じた対応が追いつかない程の急速大量出血を示す例もある. 異所性妊娠流産・破裂は妊婦死亡を招き得る疾患であることを再認識しておきたい.

(表1) 異所性妊娠における薬物療法・待機療法の選択基準(参考)

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

- \* 異所性妊娠(卵管妊娠)の治療法は原則手術療法であるが、条件を満たした場合に薬物療法および待機療法の選択も可能である
- \* 全身状態不良および異所性妊娠破裂の徴候がある場合は手術療法が原則
- \* 胎芽を認める場合は待機療法の適応はない
- \* MTX療法および待機療法ともにhCG値が低いほど成功率が高い。MTX療法では3,000 IU/L未満が良い適応とされる(RCOG guideline)<sup>14)</sup>。5,000 IU/Lを超える場合は複数回のMTX投与が推奨される(ACOG)<sup>21)</sup>。また、待機療法では1,000 IU/L未満が良い適応とされている<sup>14)</sup>。
- \* 腫瘍径についても明確な基準はないが、多くの報告は3~4cm以下をMTX療法および待機療法の選択基準としている。

## 文献

1. Cacciatore B, et al. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). Br J Obstet Gynaecol 1990;97(10):904-8. PMID:2223681 (III)
2. Condous G, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005;20(5):1404-9. PMID:15695311 (III)
3. Elson J, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23(6):552-6. PMID:15170794 (III)
4. Korhonen J, et al. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1994;61(4):632-6. PMID:8150103 (III)
5. Trio D, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1995;63(3):469-72. PMID:7851572 (II)
6. Aleem FA, et al. Endovaginal sonography for the early diagnosis of intrauterine and ectopic pregnancies. Hum Reprod 1990;5(6):755-8. PMID:1701442 (III)
7. Kadar N, et al. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. Fertil Steril 1994;61(6):1016-20. PMID:8194610 (I)
8. Kadar N, et al. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. Obstet Gynecol 1981;58(2):162-6. PMID:6454867 (III)
9. Murphy AA, et al. Operative laparoscopy versus laparotomy for the management of ectopic pregnancy: a prospective trial. Fertil Steril 1992;57(6):1180-5. PMID:1534771 (II)

10. Vermesh M, et al. Management of unruptured ectopic gestation by linear salpingostomy: a prospective, randomized clinical trial of laparoscopy versus laparotomy. *Obstet Gynecol* 1989;73(3 Pt 1):400-4. PMID:2464777 (II)
11. Lundorff P, et al. Laparoscopic surgery in ectopic pregnancy. A randomized trial versus laparotomy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991;70(4-5):343-8. PMID:1836087 (I)
12. Lundorff P, et al. Fertility outcome after conservative surgical treatment of ectopic pregnancy evaluated in a randomized trial. *Fertil Steril* 1992;57(5):998-1002. PMID:1572493 (I)
13. Gray DT, et al. A cost-effectiveness study of a randomised trial of laparoscopy versus laparotomy for ectopic pregnancy. *Lancet* 1995;345(8958):1139-43. PMID:7723545 (I)
14. RCOG guideline No.21: The management of tubal pregnancy. 2010. (guideline)
15. Silva PD, et al. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81(5 ( Pt 1)):710-5. PMID:8469458 (III)
16. Job-Spira N, et al. Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in france. *Hum Reprod* 1996;11(1):99-104. PMID:8671168 (III)
17. Mol BW, et al. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13(7):1804-9. PMID:9740428 (II)
18. Bangsgaard N, et al. Improved fertility following conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. *BJOG* 2003;110(8):765-70. PMID:12892689 (II)
19. Yao M, et al. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1997;67(3):421-33. PMID:9091325 (meta-analysis)
20. 日本産科婦人科内視鏡学会. 卵管妊娠に対する腹腔鏡下手術のガイドライン. 2007. (guideline)
21. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008;111(6):1479-85. PMID:18515537 (guideline)
22. Erdem M, et al. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270(4):201-4. PMID:12955534 (III)
23. Lipscomb GH, et al. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004;81(5):1221-4. PMID:15136080 (III)
24. Menon S, et al. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. *Fertil Steril* 2007;87(3):481-4. PMID:17173905 (meta-analysis)
25. Barnhart KT, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. *Obstet Gynecol* 2003;101(4):778-84. PMID:12681886 (meta-analysis)
26. Hajenius PJ, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD000324. PMID:17253448 (meta-analysis)
27. Clayton HB, et al. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. *Obstet Gynecol* 2006;107(3):595-604. PMID:16507930 (II)
28. Svare J, et al. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer--a Danish survey. *Hum Reprod* 1993;8(1):116-8. PMID:8458912 (III)

## CQ204 反復・習慣流産患者の診断と取り扱いは？

### Answer

1. 3 回以上連続する自然流産を習慣流産と診断する。 (A)
2. 精神的・心理的支援を行いカップルの不安をできるだけ取り除く。 (B)
3. 習慣流産患者が検査を求めた場合以下を説明する。 (B)
  - 1) 加齢と既往流産回数増大は次回妊娠成功率を低下させる。
  - 2) 特に高齢ではない既往流産が3-4回女性の場合、次回妊娠が無治療で継続できる率は60~70%である。
  - 3) 原因不明流産に対する確立された治療法はない。
  - 4) 以下の検査を行っても50%以上の症例で原因は特定できない。
4. 習慣流産原因を検索する場合には以下の検査行う。
  - 1) 抗リン脂質抗体 (ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, 抗カルジオリピン $\beta$ 2GP1 抗体) (A)
  - 2) カップルの染色体検査 (患者およびパートナーの意志および希望の確認が必要) (B)
  - 3) 子宮形態異常検査 (経膈超音波検査, 子宮卵管造影, 子宮鏡など) (A)
  - 4) 流産 (子宮内容, 流産胎児) 物の染色体検査 (C)
5. 抗リン脂質抗体 (ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, あるいは抗カルジオリピン $\beta$ 2GP1 抗体のいずれか) 陽性を複数回示した習慣流産患者は抗リン脂質抗体症候群と診断する。 (A)
6. 夫リンパ球免疫療法の有効性については否定的意見が多い。 適応 (解説参照) を十分吟味し、実施する場合には放射線照射後夫リンパ球を使用する。 (A)

表 1 は 2011 年版と同じだが、

2011 年版 (表 1) 脚注に以下「」内記載を追記する。

「国際血栓止血学会のガイドラインに沿ったループスアンチコアグラント測定法は委託検査ではループスアンチコアグラント (希釈ラッセル蛇毒時間法) とループスアンチコアグラント (リン脂質中和法) が該当する。」

各検査の健常人の 99 パーセント値は以下のとおりであり、検査会社の報告書に記載された基準値とは異なっている。

	BML 社 99 パーセント値	SRL 社 99 パーセント値	三菱化学
ループスアンチコアグラント(希釈ラッセル蛇毒時間法)	1.2	1.3	健常人の測定を行っていないため不明
ループスアンチコアグラント(リン脂質中和法)	6.2	1.59 秒	
抗 CL・β2GPI 複合体抗体	1.9U/ml かつ β2GPI 依存性抗体 > β2GPI 非依存性抗体の時陽性と判断する	1.8U/ml かつ β2GPI 依存性抗体 > β2GPI 非依存性抗体の時陽性と判断する	
抗カルジオリピン抗体 IgG	14 U/ml	10.2 U/ml	
抗カルジオリピン抗体 IgM	9 U/ml	9.0 U/ml	

#### ▶解説

1. 臨床的に確認された妊娠の 15% が流産となり、妊娠女性の 38% が流産を経験している<sup>1)</sup>。原因の有無にかかわらず 3 回以上流産を繰り返す場合、習慣流産と呼び、1% 程度の頻度である<sup>1)2)</sup>。古典的には連続する 3 回以上の自然流産歴が精査対象だったが、米国生殖医学会は「2回以上の妊娠の失敗」を「recurrent pregnancy loss」と定義している。

2. 習慣流産は患者にさまざまな精神反応（不安、憂鬱、拒絶、怒り、喪失感、夫婦関係の不和など）を引き起こし、精神的支援を行うことにより流産率を下げるとの報告もあり<sup>3)</sup>、患者の言葉に傾聴し、気持ちを理解するように努めることも必要であろう。

3. 女性の加齢は最も重要な流産危険因子であり、40代では40%が流産する<sup>4)</sup>。反復流産においても胎児染色体異常が50%を占める<sup>5)</sup>。加齢、既往流産回数増加と共に出産の可能性は低下するが、31歳で過去3回であれば約70%の出産が期待できる<sup>5)</sup>。累積的に83-85%の患者が出産に至る<sup>6)7)</sup>。約50%以上が原因不明であり、原因不明習慣流産の場合、確立された治療法はない<sup>2)</sup>。原因不明習慣流産患者において無治療でも既往流産2回では80%、3回では70%、4回では60%、5回では50%が次回妊娠継続可能である<sup>8)9)</sup>。原因不明習慣流産患者において夫リンパ球免疫療法<sup>10)11)</sup>、アスピリン療法、アスピリン・ヘパリン併用療法<sup>12)</sup>、免疫グロブリン療法<sup>13)</sup>の有用性はおおむね否定的である。

4. 最近の N Engl J Med 総説では一般臨床家が行う検査として 1)~4) が推奨されている<sup>2)</sup>。

1) 抗リン脂質抗体



習慣流産患者の3～15%に抗リン脂質抗体が証明される<sup>2)</sup>。抗リン脂質抗体の測定法は凝固時間を用いたループスアンチコアグラントLAとELISA法によって抗体価を測定する方法に分類できる。抗リン脂質抗体の真の対応抗原はβ2glycoprotein I、prothrombin, kininogen, annexin, protein C, protein Sなどであることが報告され、測定系は多岐にわたる<sup>14)</sup>。偽陽性が多いため12週間以上持続することを基準としている<sup>15)</sup>。LA試薬はaPTT, RVVTが推奨されている<sup>15)</sup>。本邦で委託可能な検査は数種類あるが、血栓症との関係から基準値が設定されており、陽性だと習慣流産を起こすことが検証されているものは少ない。β2glycoprotein I依存性抗カルジオリピン抗体陽性(基準値、1.9)は、子宮内胎児死亡、胎児発育制限、妊娠高血圧症候群の危険因子と報告されている<sup>16)</sup>。抗カルジオリピン抗体、抗フォスファチジルエタノラミン(PE)抗体は妊娠高血圧症候群の危険因子と報告されているが<sup>17)</sup>、抗PE抗体は反復初期流産においては偽陽性が多いことも示され、抗PE抗体が習慣流産の危険因子であるかについては証明されていない<sup>18)</sup>。抗リン脂質抗体症候群診断のための国際基準(表参照)値は健常人の99パーセンタイル以上の中高力価としている<sup>15)</sup>。

## 2) カップルの染色体検査

習慣流産患者の2～4%は、カップルのどちらか一方に染色体の均衡型転座を認める<sup>2)6)19)</sup>。均衡型転座保因者である場合は、不均衡型転座(部分モノソミー、部分トリソミー)による流産等のリスクが増加する。

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

習慣流産を発端に両親のいずれかに均衡型転座が見つかった場合、児が不均衡転座の際にはおおむね流産するが、不均衡児を妊娠継続する場合もある(最も多い報告で2.9%<sup>19)</sup>)。

均衡型転座保因者において次回自然妊娠による生児獲得率は32～63%と報告されている<sup>19)</sup>。染色体正常の場合よりも流産率はおおむね高い。累積生児獲得率は68～83%と報告されている<sup>6)19)</sup>。核型から次回の流産率を予測することは困難であり患者への説明は臨床遺伝専門医などにゆだねることが望ましい。着床前診断は流産率を低下させるが、それでも13%程度の流産は起こり、妊娠継続率はおおむね体外受精の妊娠率に依存し、採卵あたり6.2-47.2%である<sup>20)</sup>。自然妊娠と着床前診断後妊娠の生児獲得率を直接比較した報告はない。

## 3) 子宮奇形

子宮奇形は妊娠中期以降の流産の原因となることが多い。診断方法、治療は確立されていない。大奇形(双角子宮、中隔子宮、重複子宮、単角子宮)の頻度は婦人科受診患者における頻度よりも高いため反復流産の関与が考えられる<sup>21)</sup>。弓状子宮の頻度は変わらないとする報告が多い<sup>21)</sup>。双角子宮、中隔子宮を持つ患者の自然妊娠では正常子宮よりも生児獲得率は低いとする報告がある<sup>6)</sup>。子宮形成術の流産予防効果について、ランダム化比較試験はなされていない。双角子宮、中隔子宮に対する手術後に65-85%に生児を得たとの報告があるが、対照の設定はない<sup>21)</sup>。一方、2回以上の流産歴をもつ子宮奇形患者に対して手術を行わなくても78%に生児を得たとの報告もある<sup>6)</sup>。

#### 4) 胎児染色体検査

流産手術の際に絨毛組織を用いて胎児染色体核型分析をすると反復流産においても50%にトリソミーなどの異常がみられる<sup>5)</sup>。遺伝学的手法によってさらに多くの胎児異常の関与が示されている。胎児染色体異常は原因不明流産の多くを説明する可能性があり、今回の流産で胎児染色体異常が見つかった場合、今回胎児正常染色体だった場合に比して次回妊娠時の生児獲得率が高いという報告がある<sup>5)</sup>。2回目の流産において胎児染色体検査を行い、不均衡転座をみつけたら夫婦の染色体検査を、胎児が正常核型であれば他の原因精査を行い、胎児に数的異常があれば原因精査をしないことにより患者負担を軽減できるという報告がある。

#### 5) その他の検査

抗核抗体：反復流産の15%程度に抗核抗体が陽性となるが、無治療でも陽性患者と陰性患者において流産率は変わらない<sup>22)</sup>。抗核抗体検査をルチーンに行う必要性は確定していない。

黄体ホルモン：黄体機能不全は古くから初期流産との関連が指摘されてきたが、現在は懐疑的な意見も多い。習慣流産に対する通常の黄体ホルモン補充療法やhCG投与が妊娠率を改善する証拠は乏しい<sup>23) 24)</sup>。

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

血液凝固(抑制)因子：先天性血栓性疾患 protein S欠乏症は反復流産、散発死産と関係するというメタアナライシスがあるが横断研究である<sup>25)</sup>。反復初期流産に関してprotein S低下は危険因子でなく、XII因子活性低下は危険因子であるという前方視的研究がある<sup>26)</sup>。XII活性低下は危険因子であるが、遺伝子多型は関与していない<sup>27)</sup>。これらは遺伝的関与ではなく、抗体の関与が疑われている。まだ研究が不十分であり、検査の必要性は確定していない<sup>2)</sup>。

#### 5. 抗リン脂質抗体症候群の診断(表参照)(健康保険適応を記載)

国際抗リン脂質抗体学会の抗リン脂質抗体症候群診断基準を表にしめす<sup>15)</sup>。この定義による抗リン脂質抗体症候群患者での流産率は90%であるとする報告もある<sup>28)</sup>。抗リン脂質抗体症候群においてアスピリン、ヘパリン、プレドニゾロンなどさまざまな治療が妊娠予後改善に試みられてきたが、メタ解析は、低用量アスピリン(～100mg/day)とヘパリン(5000～10000単位/day)の併用療法によってのみ有意に妊娠予後を改善した<sup>29)30)</sup>。

#### 6. 免疫療法

夫リンパ球免疫療法に関しては、ごく限られた症例に対し有効性を示す報告はあるが<sup>8)31)</sup>、おおむね否定的である<sup>9)10)</sup>。米国ではFDAが研究的な場合のみ実施を承認している。また、輸血療法であることを認識し、移植片対宿主病(GVHD)予防のために夫リンパ球に必ず放射線照射を行う(日本産科婦人科学会、会員へのお知らせ、2010年2月16日)。

## 文献

1. Sugiura-Ogasawara M et al. Frequency of recurrent miscarriage and its influence on further marital relationship and illness: The Okazaki Cohort Study in Japan. J Obstet Gynaecol Res in press 22889462.

2. Branch DW et al. Clinical Practice: Recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 363: 1740-1747 PMID:20979474 (review)
3. Liddell HS et al.: Recurrent miscarriage—outcome after supportive care in early pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31: 320—322 PMID:1799343 (II)
4. Nybo Anderson AM et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320: 1708-1712 PMID:10864550 (II)
5. Ogasawara et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. Fertil Steril 2000; 73: 300-304 PMID:1068553 (II)
- 6. Sugiura-Ogasawara M et al.: Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. Fertil Steril 2010; 93: 1983—1988 PMID:19249757 (II)
7. Franssen et al.: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. BMJ 2006; 332: 759—763 PMID:16495333 (II)
8. Jeng GT et al.: A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. JAMA 1995; 274: 830—836 PMID:7650808 (Meta-analysis)
9. Katano K et al. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. Fertil Steril im press.
10. Ober C et al.: Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages:a randomised trial. Lancet 1999; 354: 365—369 PMID:10437864 (I)
11. Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2003 (1) : CD000112 (Meta-analysis)
- 12. Kaandorp SP et al.: Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 362: 1586—1596 PMID:20335572 (I)
13. Porter TF, et al. Immunotherapy for recurrent miscarriage. Cochrane Database Syst Review 2006; 2: CD000112.(meta-analysis).
14. Roubey R. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulants and other “antiphospholipid” autoantibodies. Blood 1994; 84: 2854-2864 PMID:7949161 (Review)
15. Miyakis S et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4: 295—306 PMID:16420554 (III)
16. Katano et al. beta 2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. Hum Reprod. 1996;11: 509-512 PMID:8671255 (II)
17. Yamada H et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. J Reprod Immunol 2009; 79: 188-195 PMID:19211151 (II)
18. Obayashi et al.: Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be an independent risk factor for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol 2010; 85: 186—192 PMID:20462639 (II)
- 19. Sugiura-Ogasawara et al.: Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Fertil Steril 2004; 81:367—373 PMID:14967375 (II)

20. Otani T et al.: Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 869—874 [PMID:17169213](#) (III)
21. Saravelos et al. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. *Hum Reprod Update* 2008; 14(5): 415–429. [PMID: 18539641](#) (Review)
22. Ogasawara et al. Are antinuclear antibodies predictive of recurrent miscarriage? *Lancet* 1996; 347: 1183-1184 [PMID:8609779](#) (II)
23. Clifford K et al.: Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *BMJ* 1996; 312: 1508—1511 [PMID:8646142](#) (I)
24. Harrison RF. Human chorionic gonadotrophin ( hCG ) in the management of recurrent abortion;results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47: 175—179 [PMID:1294401](#) (I)
25. Rey E et al.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9361): 901—908 [PMID:12648968](#) (meta-analysis)
26. Ogasawara M et al. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor XIII as a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001; 75: 916-919 [PMID:11334902](#) (II)
27. Sotiriadis A et al. Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2007;109:1146-55 [PMID:17470597](#) (Review)
28. Rai R et al.: High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301—3304 [PMID:8822463](#) (II)
29. Rai R et al.: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314 : 253—257 [PMID:9022487](#) (I)
30. Ziakas PD et al. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 ;115:1256-62 [PMID:20502298](#) (meta-analysis)
31. Nonaka et al.: Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions—prospectice non-randomized cohort sutdy. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 530—536 [PMID:17997752](#) (II)

(表1) 抗リン脂質抗体症候群の診断基準

臨床基準：

1. 血栓症

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

2. 妊娠合併症

a) 妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の死亡、または、

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

c) 妊娠 10 週以前の 3 回以上続けての他に原因のない流産

検査基準：

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

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

3. 抗カルジオリピン  $\beta 2\text{GP1}$  抗体（IgG 型または IgM 型）が 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上検出される（力価  $> 99^{\text{th}}$  percentile、標準化された ELISA 法による）

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

「国際血栓止血学会のガイドラインに沿ったループスアンチコアグラント測定法は委託検査ではループスアンチコアグラント(希釈ラッセル蛇毒時間法)とループスアンチコアグラント(リン脂質中和法)が該当する。」

CQ205 妊娠 12 週未満の人工妊娠中絶時の留意事項は？

**Answer**

1. 手術の実施にあたっては、母体保護法を順守する。(A)
2. 実施前にできるだけ正確な妊娠週数を診断し、既往妊娠歴、喘息、  
薬剤アレルギー、服用中薬剤等の情報を収集する。(A)
3. 実施前に内診や超音波検査等で子宮内・外の状態を確認する。(A)
4. 以下の術前検査を行う。  
血液型(ABO 型、Rh 型) (B)、血算 (B)、心電図(C、術中の心電図モニターでも可)、感染症検査(C)
5. 手術時・麻酔時の合併症について説明し同意を得る。(C)
6. 緊急時に備え酸素投与が可能な状態であることを確認する。(A)
7. 子宮損傷や感染の回避に努める。(A)
8. 実施後に摘出物中の絨毛の有無を確認する。(A)
9. 手術直後および術後約 1 週に、経膈超音波等により子宮腔内遺残  
有無を確認する。(C)

**解説**

**▶解説**

本CQ&Answerは妊娠12週未満の人工妊娠中絶時の留意事項であり、妊娠12週以降の人工妊娠中絶(いわゆる中期中絶)時には入院のうえ慎重に実施する。

1. 人工妊娠中絶は母体保護法に基づき指定医師により、あるいは指定医師の監督下で医師により実施される手術である。手術の実施にあたっては母体保護法を順守する。以下3点が求められている。  
①法に定められた手術の適応を十分に理解すること。②本人と配偶者の同意(配偶者の同意に関しては例外条項あり)を得た後に実施すること。③手術後に規定の届出を遺漏なく行うこと。  
母体保護法に規定する「配偶者」は、1) 民法上に記す届出によって成立した婚姻関係にあるもの、2) 届出はしていないが実質的に夫婦と同様の関係にあるものをいう。
2. 手術の実施前に最終月経の確認や超音波検査による児計測などで正確な妊娠週数を診断しておく。また、問診などの情報から喘息、薬剤過敏症、特殊な薬剤服用中(ステロイド、ワルファリン、アスピリン、抗痙攣剤など)の有無について確認する。
3. 手術前に内診および経膈超音波診断装置を用いて、1) 子宮の大きさ、2) 子宮の前後屈の程度、3) 初期胎盤の付着部位、4) 子宮奇形の有無、5) 子宮筋腫の有無を確認する<sup>1)~3)</sup>。帝王切開既往婦人では着床部位を確認する。極めて稀だが、帝王切開創部妊娠(Cesarean scar pregnancy)では、

手術時の大出血原因となる。また頸管妊娠でも同様の危険が指摘されている。

4. 術前検査として、血液型（ABO 型、Rh 型）、不規則抗体、血算、心電図などが考慮される<sup>1) ~3)</sup>。Rh (D) 陰性であれば、Rh 不適合妊娠予防のために術後の抗 D 免疫グロブリン投与が勧められる（CQ008-2 参照）。
5. 絨毛遺残、穿孔、出血、頸管損傷、癒着、感染、麻酔に伴う合併症などが起こり得るので、事前にそれらの可能性について説明し、同意を得ておく。
6. 手術前に静脈ルートを確保し、心肺監視装置（パルスオキシメータ、自動血圧計、心電計等）を装着することが望ましい。また、全身麻酔器、救急器具および薬品を準備しておく<sup>5)</sup> ことが望ましい。手術後は十分覚醒するまで意識、呼吸、脈拍、血圧、出血の監視を行う。
7. 子宮穿孔や感染に特に注意する。麻酔後、子宮ゾンデを用い、子宮腔の向き、長さを確認する。子宮ゾンデは術前の内診・経膈超音波検査で確認した方向、子宮の大きさをイメージしながら挿入する。抵抗がある場合には挿入方向が正しくない可能性があるので注意する。未産婦、子宮腔部の小さい症例、分娩後長時間経過した症例では、あらかじめラミナリア、ダイラパン®やラミセル®を用いて頸管拡張しておくことが望ましい<sup>3) 4)</sup> が、未拡張時にはヘガールにより頸管拡張を行う。子宮穿孔は頸管拡張時に起こりやすいので十分に注意しながら行う。子宮穿孔は人工妊娠中絶の 2.0% (14/706) に認められるが、穿孔が術者により気づかれた例は 14% (2/14) のみであったとの報告<sup>6)</sup> がある。ゾンデやヘガールが事前に想定された長さよりも深く挿入できた時には子宮穿孔の可能性を考慮する。手術実施にあたっては、患者取り違え防止に細心の注意を払う。問診から手術まで同じ看護師がつく方法や絶飲食確認の際、患者氏名、生年月日、手術目的の確認を同時に行うといった方法もある。
8. 摘出物中の絨毛組織を確認する。絨毛が含まれていない場合には異所性妊娠の可能性、あるいは完全流産後を想定する（CQ202、CQ203 参照）。
9. 遺残に注意する。摘出絨毛が少ない場合には術直後に経膈超音波検査で確認する。術後7日目頃に行う診察においても子宮内容残存の有無確認を行う。覚醒後に、手術結果、少量出血が7日間程度あること、異常症状（中等量の出血、下腹部痛、発熱など）があれば来院すること、経過良好でも7日目頃に受診することなどを説明する<sup>3) 5)</sup>。術後7日目頃の診察においては、避妊法等について指導する。

## 文献

- 1) 日本産婦人科医会：指定医師必携．平成14 年度改訂，2002；1—34（III）
- 2) 雨森良彦：子宮内容除去術．産婦の実際2001；50：1491—1499（III）
- 3) 平松祐司：子宮内容除去術．産婦治療2006；93：219—224（III）

- 4) 日本産婦人科医会：流産の処置〔流産手術（子宮内容除去術）研修ノート〕 1997 ; No. 57 : 25—30 (III)
- 5) 日本産婦人科医会：人工妊娠中絶手術における事故防止対策．産婦人科施設における医療安全対策院  
内研修会資料2006 ; 64—66 (III)
- 6) Kaali SG, et al. : The frequency and management of uterine perforations during first-trimester abortions. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 406—408, 2527465 (II)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案



## CQ301 頸管無力症の取り扱いは？

### Answer

1. 既往妊娠が頸管無力症であったと疑った場合、以下のいずれかを行う。(B)
  - ・ 頸管の短縮・開大に注意しながらの経過観察
  - ・ 予防的頸管縫縮術
2. 今回妊娠の現症から頸管無力症と診断された、または疑われた場合、以下のいずれかを行う。(A)
  - ・ 「切迫流早産」に準じた（または、と同様の）注意深い経過観察
  - ・ 治療的頸管縫縮術
3. 予防的頸管縫縮術は妊娠 12 週以降のなるべく早期に行う。(B)
4. 感染徴候（発熱、高度の白血球増多や高 CRP 血症）がある場合には、原則として感染の治療を優先する。(C)
5. 黄体ホルモン療法は、注意深い経過観察あるいは縫縮術の補助療法として有効性が期待されると認識する。(C)
6. 黄体ホルモン療法を実施する場合にはその利益と危険性についてインフォームドコンセントを得る。(B)

### ▷解説

予防的（選択的）頸管縫縮術（以下予防的縫縮術）あるいは治療的頸管縫縮術（以下治療的縫縮術）は、頸管無力症症例に対して行う。（子宮）頸管無力症は、産科婦人科用語集・用語解説集（日本産科婦人科学会編、改訂新版、2003 年）では「妊娠 16 週頃以後にみられる習慣流早産の原因のひとつである。外出血とか子宮収縮などの、切迫流早産徴候を自覚しないにもかかわらず子宮口が開大し、胎胞が形成されてくる状態である。」と記載されている。しかし諸家により頸管無力症はさまざまに定義され、確定した診断基準はないことから、現状では頸管無力症を正確に診断することは困難である。本ガイドラインでは、頸管無力症が疑われ、子宮口開大も頸管長短縮もしていない状態で行う縫縮術を予防的縫縮術、すでに開大または短縮している頸管無力症症例に対する縫縮術を治療的縫縮術とした。

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

1. 縫縮術は、以前より頸管無力症による早産予防に関して有用とされ汎用されてきた治療法にもかかわらず、頸管無力症の診断が難しいため、縫縮術を行う根拠となるエビデンスは乏しい<sup>1)</sup>。1993 年の英国を中心とした多国籍多施設研究（RCT）では、予防的頸管縫縮術が妊娠 33 週未満の流早

産率を 17% から 13% に有意に減少させ、わずかながら流早産防止効果を示した 2)。この研究では、全体として頸管縫縮術を行った群の産褥感染率が 6% と、非縫縮術群の 3% に比べて有意に高かったこともあり予防的縫縮術を強く推奨するエビデンスとはならない。さらにこの研究を含んだ予防的ならびに治療的縫縮術の効果に関するシステマティックレビューでは、やはり縫縮術群の早産は有意に低率であったものの、周産期死亡率、新生児罹患率には差がなく、帝王切開は有意に高率であった 3)。そこで本ガイドラインでは、本邦で行われている縫縮術の現状を是認したうえで、頸管無力症が疑われた場合の対応について、Answer 1 に記したような推奨を行うこととした。

2. 経膈超音波検査の進歩によって、明らかな頸管開大が生ずる以前の頸管変化（頸管長の短縮や内子宮口の開大など）を捉えることが可能となり、頸管長短縮や内子宮口開大と早産の関連が明らかになりつつある 4) 5)。しかし、経膈超音波で診断した頸管異常症例に対する治療的縫縮術の有用性に関しては相反した成績が報告されている 6~10)。17-33 週での流早産既往があり、16-22 週での頸管短縮例(<25 mm)に対する治療的縫縮術は、35 週未満の早産を減少させ、さらに新生児死亡率も減少させることがこれら 5 つの RCT メタ解析で報告された 11)。一方、早産既往のない症例に対する治療的縫縮術の効果はまだ明らかではない 12)。胎胞形成例に対する縫縮術の効果は、小規模 RCT では妊娠延長効果があるとしているものの、対照群にはないインドメタシンを併用している 13)。治療的縫縮群では絨毛膜羊膜炎や胎児炎症反応症候群(FIRS)の合併が多いことも指摘されている 14)。このように治療的縫縮術が適応となる患者選択は極めて困難（明らかにされていない）であり、Answer 2 のような対応を示した。さらに単縫縮と二重縫縮を比較した試験でも、二重縫縮の有用性は認めていない 15)。なお 2011 版で引用された ACOG Practice Bulletin は、差し替え版がないまま現在削除されている。

どのような症例を対象に頸管の観察（頸管長測定を含む）を行うべきかは明らかではないが、施行時期に関しては、妊娠初期では子宮体部下部和頸部の区別がつけ難いことから、妊娠 16~20 週開始が妥当かもしれない。RCT では、頸管縫縮術群の対照に安静群をおく場合が多い 6) 8) が、安静自体の流早産予防効果について十分な裏付けがあるわけではない。さらに縫縮術には合併症も報告されている。予防的縫縮術後 4 週間以内の前期破水の発症率は 1.1~18%，絨毛膜羊膜炎の発症率は 0.7~7.7% と報告されている 16) 17)。しかし、縫縮術を行わない場合に比べてこれらが増加するの否か、一定した結果は得られていない。

3. 予防的縫縮術の施行時期に関して最適施行時期について明確なエビデンスはない。しかし、妊娠初期では流産の危険があること、頸管無力症の好発時期以前での施行が望ましいこと等を勘案し、妊娠 12 週以後の早い時期での施行が勧められる。

4. 膈や頸管など局所に感染や炎症がある患者では、縫縮術自体がそれらを増悪させる可能性が指摘されている。Sakai et al. は、頸管粘液中のインターロイキン-8 (IL-8) 濃度と妊娠予後の関係を後方視的に検討し、治療的縫縮術を行った術前 IL-8 高値例では、無施行例に比べて、早産率が有意に高いことを報告し、不顕性であっても局所に感染や炎症がある例では縫縮術が逆効果であることを示唆した 18)。不顕性感染や炎症の診断法が確立していない現状では、縫縮術を行う前に、発熱

がないこと、血液検査（白血球数や CRP など）で高度の炎症がないことを確認することになる。さらに術後の CRP 値高値例に早産が多いことも示されている 19)。

縫縮術術式として McDonald（マクドナルド）法、Shirodkar（シロッカー）法のいずれが優れているのか 20)、縫縮術施行時に予防的子宮収縮抑制剤や抗菌薬は使用すべきか 21)、前期破水の際にいつ頸管縫縮糸を抜去するか 22)、など多くの問題が未解決である。

5. 早産予防・治療法として、黄体ホルモン療法（腔内プロゲステロン投与ならびにヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル筋注）が報告されている。妊娠 20-25 週の頸管短縮例(≤15mm) に対して、連日プロゲステロンカプセル 200mg 腔内挿入による治療法は、34 週未満早産率ならびに新生児罹患率を低下させ 23)、メタ解析でもこの効果が確認された 24)。一方早産既往妊婦に対して行う、妊娠 16-20 週からのヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル 250mg 週 1 回筋注による予防法は（添付文書記載用法・用量は、通常成人週 1 回 65~125mg)、早産率を低下させた 25)。Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)診療ガイドラインでもこの治療は推奨されているが 26)、既往早産歴のない頸管短縮例に対する大規模 RCT ではその有効性を認めていない 27)。「頸管短縮例に対する縫縮術 vs.黄体ホルモン療法のシステマティックレビュー 28)」、「治療的縫縮術後の黄体ホルモン療法の RCT 29)」、「双胎妊娠に対する黄体ホルモン療法のメタアナリシス 30)」、「子宮収縮抑制剤使用後の黄体ホルモン療法の RCT 31)」では、いずれも黄体ホルモン療法の有効性を認めていない。黄体ホルモン療法を行う際には、その効果が確認された対象（腔内プロゲステロン投与は妊娠中期の頸管短縮、ヒドロキシプロゲステロンカプロン酸エステル筋注は早産既往)、通常用法・用量、投与経路およびその効果・有害事象（副作用）を添付文書で確認し、その利益と危険について妊婦に十分説明した上で、同意を得てから施行する。

参考：塩酸イソクスプリン（ズファジラン®）について

子宮収縮抑制薬として塩酸リトドリン（子宮収縮抑制を目的として）を使用できない場合がある。適用外投与法（添付文書では筋注のみ）ではあるが塩酸イソクスプリン（ズファジラン®）の点滴静注が慣習的に用いられている（筋注より静注のほうが頻用されている可能性がある）。

文献

- 1) Abbott D, et al.: Cervical cerclage: A review of current evidence. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012 Feb 15. PMID: 22335473 (I)
- 2)MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage: Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 516-523 PMID: 8334085 (I)
- 3)Alfirevic Z, et al.: Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub2. Review. PMID: 22513970 (I)
- 4) Iams JD, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567-572 PMID: 8569824 (II)

- 5) Owen J, et al.: Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340-1348 PMID: 11560539 (II)
- 6) Althuisius SM, et al.: Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1106-1112 PMID: 11717642 (I)
- 7) Rust OA, et al.: Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1098-1105 PMID: 11717641 (I)
- 8) Berghella V, et al.: Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1311-1317 PMID: 15507959 (I)
- 9) To MS, et al.: Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 1849-1853 PMID: 15183621 (I)
- 10) Owen J, et al.: Multicenter randomized trial of cerclage for preterm birth prevention in high-risk women with shortened midtrimester cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 375: 1-8 PMID: 19788970 (I)
- 11) Berghella V, et al.: Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 117: 663-71 PMID: 21446209 (I)
- 12) Drakeley, AJ, et al.: Cervical stitch (cerclage) for preventing pregnancy loss in women. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, issue 2 2010 PMID: 12535466 (I)
- 13) Althuisius SM, et al.: Cervical incompetence prevention randomized cerclage trial: emergency cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 907-910. PMID: 14586323 (I)
- 14) Cockwell HA, et al.: Cervical incompetence and the role of emergency cerclage. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; 27:123-129. PMID: 15937588 (I)
- 15) Giraldo-Isaza MA, et al.: Comparison of 2 stitches vs 1 stitch for transvaginal cervical cerclage for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov 28. doi:pii: S0002-9378(12)02178-3. 10.1016/j.ajog.2012.11.039. [Epub ahead of print] PMID: 23201330 (II)
- 16) Harger JH: Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 543-548 PMID: 7001296 (II)
- 17) Kurup M, et al.: Cervical incompetence: elective, emergent, or urgent cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 240-246 PMID: 10454663 (II)
- 18) Sakai M, et al.: Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 14-19 PMID: 16389005 (II)
- 19) Kobayashi M, et al.: C-reactive protein levels at pre-/post-indicated cervical cerclage

- predict very preterm birth. *J Perinat Med.* 2011; 39:151-5 PMID: 21309632 (II)
- 20) Odibo AO, et al.: Shirodkar versus McDonald cerclage for the prevention of preterm birth in women with short cervical length. *Am J Perinatol.* 2007;24:55-60. PMID: 17195146 (I)
  - 21) Flood K, et al.: Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012 ;17:58-63. PMID: 21893439 (II)
  - 22) Giraldo-Isaza MA, et al.: Cervical cerclage and preterm PROM. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:313-20. PMID: 21508701 (III)
  - 23) Fonseca EB, et al.: Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007; 357: 462–469. PMID: 17671254 (I)
  - 24) Romero R, et al.: Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:124.e1-19. PMID: 22284156 (I)
  - 25) Meis PJ, et al.: Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379-85. PMID: 12802023 (I)
  - 26) Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, with assistance of Vincenzo Berghella. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 376 -386. PMID: 22542113 (I)
  - 27) Grobman WA, et al. 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in nulliparas with cervical length less than 30mm. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: e1-8. PMID: 23010094 (I)
  - 28) Conde-Agudelo A, et al.: Vaginal progesterone vs cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208: e1-e18. PMID: 23157855 (I)
  - 29) Berghella V, et al.: 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202: e1-6. PMID: 20350641 (I)
  - 30) Norman JE, et al.: Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373: 2034-2040. PMID: 19523680 (I)
  - 31) Rozenberg P, et al.: Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206:e1-9. PMID: 22381603 (I)

## CQ302 切迫早産の取り扱いは？

### Answer

1. 以下の妊婦は早産ハイリスクと認識する (A)  
既往歴より：早産既往妊婦，円錐切除後妊婦  
現症より：多胎妊娠，細菌性膣症合併妊婦，子宮頸管短縮例
2. 全妊婦を対象として，妊娠 18 週～24 週頃に子宮頸管長を測定する。 (C)
3. 規則的子宮収縮や頸管熟化傾向（頸管開大や短縮）がある場合には，切迫早産と診断する (B)。
4. 胎児心拍数パターン異常が認められる場合は常位胎盤早期剥離を鑑別（診断）する。(B)
5. 診断後は子宮収縮抑制薬投与や入院安静等を考慮する。(B)
6. 必要に応じて低出生体重児収容が可能な施設と連携管理する。(B)
7. 妊娠 22 週以降 34 週未満早産が 1 週以内に予想される場合はベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと，計 2 回，筋肉内投与する。(B)
8. 母体体温，白血球数，CRP 値などを適宜計測し，頸管炎，絨毛膜羊膜炎が疑われる場合には，抗  
菌薬を投与する。(C)
9. 羊水感染が疑われる場合には早期児娩出を考慮する。(C)

### ▶解説

1. ハイリスクと認識することが早産率を低下させるという明確なエビデンスはないが<sup>1)</sup>，切迫早産治療を成功へと導くためには，ハイリスク群の早期同定と適切な時期での適切な治療が必要である。早産既往妊婦の早産率は 15-50%以上と高く<sup>2)</sup>，原因を可能な限り検索する<sup>3)</sup>。円錐切除例（CQ503 参照）では早産率が高い。喫煙（CQ108），BMI<18.5（CQ010），長時間労働，ならびに重労働も早産と関連している<sup>2)</sup>。多胎（CQ705）ならびに細菌性膣症（CQ601）では早産率が高い。妊娠中の出血は早産危険因子であり<sup>2)</sup>，早産率が 4.2 倍（95%CI 1.2-13.9）高まるとの報告もある<sup>4)</sup>。
2. Iams らの報告<sup>5)</sup>では，妊娠 24 週時の子宮頸管長が 40mm 以上群と比較した場合，26mm 以下では 6.2 倍，22mm 以下では 9.5 倍，13mm 以下で 14 倍，と短くなるにつれ，35 週未満早産の危険が高くなる。全妊婦に対する子宮頸管長 screening の有用性に関しては結論が得られていないが，18-24 週頃の screening<sup>6)</sup>が考慮される。
3. 子宮収縮は早産に先行する。また，子宮頸管の熟化（頸管開大や短縮）は早産を予測する。臨床的には早期頸管熟化症例あるいは過度の子宮収縮症例に切迫早産と診断する。また膣分泌液中癌胎児性フィブロネクチン（フィブロネクチン）陽性妊婦は早産リスクが高いことが知られている<sup>7)</sup>。多施設共同研究においてフィブロネクチン陽性かつ子宮頸管長短縮は早産の強い危険因子であった<sup>8)</sup>。フィブロネクチン陽性妊婦では切迫早産診断を考慮する<sup>9)</sup>。
4. 常位胎盤早期剥離の初期症状と切迫早産の症状は類似している。切迫早産が疑われる妊婦に異常胎児心拍数パターンが認められたら常位胎盤早期剥離を疑い鑑別のための検査を進める（CQ308 参照）。
5. 診断後は，子宮収縮抑制薬を投与する。また，入院安静を考慮する。ただし，入院安静が早産防止に有効であるという十分なエビデンスはない。入院安静中は，CQ004-1 を参照し DVT 発症に留意す

る<sup>10)</sup>。子宮収縮抑制薬としては塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムが用いられる。いずれの薬剤も添付文書上の投与方法、投与量に従う。塩酸リトドリンの重篤な副作用として肺水腫、顆粒球減少症、横紋筋融解症などがある。特に投与が長期間にわたる場合は適宜血算を行い顆粒球減少症の発生に注意する<sup>11) 12)</sup>。また、高アミラーゼ血症が誘発される場合があるが<sup>13)</sup>、この場合には投与中に自然軽快する。硫酸マグネシウム投与時には血中マグネシウム濃度を適宜測定しながら過剰投与に注意する。硫酸マグネシウムの母体に対する副作用としては頭痛、腱反射低下、脱力感などがあり投与中は注意深く観察する。また、FDAより「7日以上投与は児に低カルシウム血症や骨減少症の危険がある」との警告がだされた<sup>14)</sup>。長期投与による児への副作用が国内でもいくつか報告されている<sup>15) 16)</sup>。しかし、日本における評価はまだ十分とはいえ今後注意深い観察研究が必要である。長期投与が必要な場合には、高次施設で管理し、妊娠継続による有益性が投与のリスクより上回るかを慎重に判断する。一方、硫酸マグネシウムは脳性麻痺児予防に寄与している可能性が示されている<sup>17) 18)</sup>。しかし、これらの報告では新生児死亡率や早産率には改善が認められていない<sup>19)</sup>。

6. 早産児や低出生体重児は新生児集中管理治療を必要とすることが多い。したがって、治療抵抗性切迫早産症例は早期より低出生体重児管理可能な施設との連携下に管理することが望ましい<sup>20)</sup>。

7. 経母体ステロイド投与は新生児呼吸窮迫症候群（IRDS）予防に有効である。2006年のメタアナリシスではステロイド単回（1クール）投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率0.69(95%CI 0.58~0.81)、IRDS罹患率0.66(95%CI 0.59~0.73)、新生児頭蓋内出血（IVH）0.54(95%CI 0.43~0.69)、壊死性腸炎（NEC）0.46(95%CI 0.29~0.74)、ICU入院および呼吸管理施行率0.80(95%CI 0.65~0.99)、生後48時間以内での感染率0.56(95%CI 0.38~0.85)であった<sup>21)</sup>。1クール投与症例では児の12歳までの神経学的発達や30歳までの心血管系への問題は認められていない<sup>22)</sup>。ACOGでは、「24-34週までの切迫早産例で1週間以内に早産するリスクが高い症例を対象とし、ベタメタゾン12mgを24時間ごと、計2回、あるいはデキサメタゾン6mgを12時間ごと、計4回の筋肉注射1クールとして行う（2011年ACOG推奨）」<sup>23)</sup>としているが、ベタメタゾン（リンデロン®）が保険承認されたことより、本ガイドラインではAnswer 6を推奨した（添付文書にはリンデロンを用いる場合、高次医療施設での周産期管理が可能な状況において投与することとされている）。1週間以内に早産とならなかった場合、さらに1クールの追加投与も考慮される<sup>23)</sup>が、複数クール投与の副作用として、絨毛膜羊膜炎発症リスク上昇<sup>24)</sup>や、胎児発育への懸念<sup>25)</sup>や脳性麻痺発症懸念<sup>26)</sup>がある。児の長期予後に関するデータに乏しい現在、本ガイドラインでは1クール治療を勧めた。最近の大規模観察研究は、22-23週でのステロイド投与（n=7796）は非投与（n=2732）に比して、分娩週数が23-25週であった児の新生児死亡率、IVH、PVL、ならびにNECの有意な減少を観察した<sup>27)</sup>。この成績は22-23週でのステロイド投与の有効性を示唆するが、エビデンスレベルは低く、今後も調査が必要である。

8. 32週未満の早産例の約50%に絨毛膜羊膜炎が認められ<sup>28)</sup>、これら症例では感染が早産原因と考えられている。早産に至る前の「適切な時期」での「適切な抗菌薬による治療」はそれら症例での早産予防に寄与すると理論上考えられている。しかし、「適切な時期」と「適切な抗菌薬の選択法」はまだ知られておらず、切迫早産例における抗菌薬投与の有効性は確認されていない<sup>29) 30) 31)</sup>。しかし、抗菌薬投与は「羊水感染防御に有効」と信じられており、早期早産の臨床的重要性から、絨

毛膜羊膜炎などの感染が疑われる切迫早産例には抗菌薬投与を考慮する<sup>32)</sup>。臨床的絨毛膜羊膜炎の診断および管理法（34週未満の対応，26週未満の対応）についてはCQ303を参照する。

9. 子宮収縮抑制薬や抗菌剤に治療抵抗性の場合，絨毛膜羊膜炎から羊水感染や胎児感染に進展する場合がある<sup>33)</sup>。羊水感染例では新生児予後不良との報告もあり<sup>28)</sup>，羊水感染が疑われる時には早期の児娩出を考慮する。羊水感染診断のために羊水穿刺が行われる場合があるが，その臨床的有用性についてはコンセンサスが得られていない。

## 文献

- 1) Whitworth M, et al. : Specialised antenatal clinics for women with a pregnancy at high risk of preterm birth (excluding multiple pregnancy) to improve maternal and infant outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD006760. PMID: 21901705 (meta-analysis)
- 2) Goldenberg RL, et al. : Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008; 371(9606):75-84. PMID: 18177778 (Review)
- 3) McManemy J, et al. : Recurrence risk for preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 576.e1—576.e7. PMID: 17547902 (I)
- 4) Yoneyama K, et al. : Clinical predictive factors for preterm birth in women with threatened preterm labour or preterm premature ruptured membranes? Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2009; 49:16-21. PMID: 18177778 (II)
- 5) Iams JD, et al. : The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. N Engl J Med 1996; 334: 567—572. PMID: 8569824 (I)
- 6) SMFM clinical guideline: Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. Am J Obstet Gynecol. 2012; 206(5): 376-386. PMID: 22542113 (Guideline)
- 7) Leitich H, et al. : Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1169—1176. PMID: 10329873 (I)
- 8) Iams JD, et al. : The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 562—567. PMID: 9609580 (I)
- 9) Adams M, et al. : Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA 2000; 283: 1591—1596. PMID: 10735396 (I)
- 10) Sciscione AC. : Maternal activity restriction and the prevention of preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202: 232.e1-5. PMID: 19766979. (Review)
- 11) Minakami H, et al. : Ritodrine-induced agranulocytosis: case report with literature review. Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 1994; 4: 55—58. (Review)
- 12) Kikkawa M, et al. : Granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of



- ritodrine-induced neutropenia. J Obstet Gynaecol Res 2008; 34: 286—290. PMID: 18412800 (III)
- 13) Minakami H, et al.: Enlargement of salivary gland after ritodrine treatment in pregnant women. BMJ 1992; 304: 1668. PMID: 1378771 (III)
- 14) FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies.  
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM353> (Committee Opinion)
- 15) Matsuda, Y et al.: Effect of magnesium sulfate treatment on neonatal bone abnormalities.  
Gynecol Obstet Inv 1997; 44: 82-88. PMID: 9286718 (II)
- 16) Yokoyama, et al.: Prolonged maternal magnesium administration and bone metabolism in neonates. Early Hum Dev 2010; 86:187-91. PMID: 20226604 (II)
- 17) Rouse DJ, et al.: A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med 2008; 359: 895—905. PMID: 18753646 (I)
- 18) Doyle LW, et al.: Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD004661. Review. PMID: 19160238 (meta-analysis)
- 19) Committee Opinion No. 455: Magnesium sulfate before anticipated preterm birth for neuroprotection. Obstet Gynecol. 2010; 115: 669-71 PMID: 20177305 (Committee Opinion)
- 20) 吉田幸洋:母体搬送の適応. 日産婦誌 2006;58 : N168-172(III)
- 21) Roberts D, et al.: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 3 : CD 004454 PMID: 16856047 (Meta-analysis)
- 22) Dalziel SR, et al.: Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. Lancet 2005; 365: 1856-1862. PMID: 15924982 (I)
- 23) ACOG Committee Opinion No. 475: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation.  
Obstet Gynecol. 2011 Feb;117(2 Pt 1):422-4. PMID: 21252775 (Committee Opinion)
- 24) Lee MJ, et al.: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. Obstet Gynecol 2004; 103: 274— 281 PMID: 14754695 (I)
- 25) Murphy KE, et al.: Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. Lancet. 2008;372(9656):2143-51. PMID: 19101390 (I)
- 26) Wapner RJ, et al.: Long-term outcomes after repeat doses of antenatal corticosteroids.  
N Engl J Med 2007;357:1190-8. PMID: 17881751 (I)
- 27) Kyser KL, et al.: Improving survival of extremely preterm infants born between 22 and 25 weeks of gestation. Obstet Gynecol. 2012 Apr;119:795-800. PMID: 22433343 (II)
- 28) Rovira N, et al.: Impact of histological chorioamnionitis, funisitis and clinical chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome of preterm infants. Early Hum Dev 2011; 87: 253-7 PMID: 21354722 (II)
- 29) Kenyon SL, et al.: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE

II randomised trial. ORACLE Collaborative Group. Lancet 2001;357: 989—994. PMID: 11293641 (I)

30) Tara PN, et al.: Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. Semin Fetal Neonat Med 2004; 9: 481—489. PMID: 15691786 (III)

31) Hutzal CE, et al.: Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2008; 199: 620.e1-8. PMID: 18973872 (meta-analysis).

32) Fishman SG, et al.: Evidence for the clinical management of chorioamnionitis. Semin Fetal Neonatal Med. 2012; 17: 46-50. PMID: 21962477 (review)

33) van Hoesven KH, et al.: Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. Pediatr Pathol Lab Med 1996; 16: 731-744. PMID: 9025872 (II)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版

## CQ304 前置胎盤の診断・管理は？

### Answer

1. 前置胎盤は妊娠中期超音波検査にて「前置胎盤疑い」診断を行い、31週末までに経膈超音波で「前置胎盤」の診断を行う。(B)
2. 「自院では緊急時の対応困難」と判断した場合は31週末までに他院を紹介し、32週末までに他院受診が完了するようにする。(C)
3. 「自院で管理」とした場合は 早い週数での夜間緊急帝王切開も可能なように準備しておく。(C)
4. 癒着胎盤の合併を考慮する。特に帝王切開の既往がある場合は注意する。既往帝王切開創が胎盤に近い場合には特に注意する。(B)
5. 予定帝王切開は妊娠 37週末までに行う。(B)
6. 予定帝王切開は輸血（自己血あるいは同種血）ができる体制を整えて行う。ただし緊急帝王切開の場合には手術と並行して輸血の準備を進める。(A)
7. 輸血と子宮摘出の可能性について説明しておく。(A)

### ▷解説

前置胎盤は全前置胎盤 (total placenta previa) : 内子宮口が完全に胎盤で覆われている状態, 部分 (一部) 前置胎盤 (partial placenta previa) : 内子宮口の一部が胎盤で覆われている状態, 辺縁前置胎盤 (marginal placenta previa) : 胎盤の辺縁が内子宮口にある状態, の 3 分類がなされてきた。上記分類では, 子宮口開大度とは無関係に内診時点で診断し, 検査や内診を反復した場合は, 最後の所見でもって最終診断とするとされてきた。しかし, 日本産科婦人科学会編産科婦人科用語集・用語解説集 (2008 年改訂) では, 「内子宮口が閉鎖した状況での超音波断層法による診断では, 組織学的内子宮口を覆う胎盤の辺縁から同子宮口までの最短距離が 2cm 以上の状態を全前置胎盤, 2cm 未満の場合を部分前置胎盤, ほぼ 0 の状態を辺縁前置胎盤と暫定的に定義する」とした。現在では, 胎盤位置同定に超音波が用いられており「前置胎盤」と一括して取り扱われることが多い<sup>5)</sup>。以下, 3 分類にはこだわらず, 一括して述べる。

1. 経腹超音波に比し経膈超音波の診断精度は有意に高い<sup>1)</sup>。妊娠中期に超音波検査により, 胎盤付着部位について確認し前置胎盤の有無について明らかにしておく。しかし, 子宮増大や子宮下節伸長に伴い, 子宮口と胎盤辺縁の位置関係が変化することがある (placental migration)。妊娠早期に前置胎盤と診断された症例ほど最終的には前置胎盤でなくなる例が多い<sup>2)</sup>。したがって, 妊娠中期には「前置胎盤疑い」診断に留め, その後の胎盤辺縁と内子宮口の位置関係の推移について注意深く観察する。前置胎盤では妊娠 28 週以降に性器出血頻度が徐々に増加し<sup>3)</sup>、そのため人為的早産となりやすい。したがって, 妊娠 31 週末までには前置胎盤あるいは非前置胎盤を診断する。

2. 出血等により早期娩出が必要となることが多い。前置胎盤の平均分娩週数は 34~35週との報告が多い<sup>4) 5)</sup>。帝王切開時の出血量は他合併症時の帝王切開に比し有意に多く輸血は14%に必要であっ

たとの報告がある<sup>6)</sup>。「36週まで継続できれば自院で帝王切開するが、それ以前に出血等のために緊急帝王切開が必要となった場合にはその時点で母体搬送する」といった方針は受け入れ病院の準備等の問題があり、たいへん危険である。したがって、診断後はなるべく早期に分娩施設を決定し、他院に管理を依頼する場合には依頼を受けた病院の準備等の時間を考慮し 32週末までに紹介受診が完了するようにする。

3. 自院で管理するとした場合には 早い週数での夜間緊急帝王切開も想定した準備（出血・緊急帝王切開可能性の告知，自己血・同種血の用意，他科医師との事前協議など）を行う。出血があれば入院管理とする。子宮収縮抑制剤投与は入院から分娩までの妊娠期間延長，児の出生体重増加に効果があるものの出血回数の減少や分娩後輸血量の減少の効果については明らかでない<sup>7)</sup>。子宮頸管縫縮術の効果については（妊娠期間延長や輸血量減少に関する）エビデンスが乏しく<sup>8)</sup>、積極的にこれを勧める根拠は現在のところ希薄である。出血多量の場合，いかなる妊娠週数であれ母体救命のために帝王切開が必要である。Rh (D) 陰性妊婦では，出血が多くなった段階で抗Dグロブリン投与を考慮する。前置胎盤の予防的入院効果については一定していない<sup>9)</sup> <sup>10)</sup>。入院管理とすかどうかは地域の救急体制，輸血の準備，家庭環境などを考慮して慎重に判断する。

4. 前置胎盤の約5～10%が癒着胎盤を合併する<sup>16)</sup>。前置癒着胎盤頻度は手術既往のない子宮で3%，帝王切開既往回数が1回で11%，2回で39%，3回以上で60%と報告されている<sup>4)</sup>。癒着胎盤術前正診率向上に超音波/カラードプラ検査・MRI検査等が寄与したとの報告<sup>17)</sup>もあるが，前置癒着胎盤を確実に術前診断あるいは否定する方法は現在のところ確立していない。現時点では帝王切開既往患者が前置胎盤を合併した場合，癒着胎盤の存在を想定して事前の検査・管理・分娩にあたり，ことに胎盤が既往帝王切開創を覆っている場合には，癒着胎盤を想定する。

5. 米国（1989～1991と1995～1997）約 61,000件の前置胎盤単胎妊娠後方視的コホート研究<sup>11)</sup>によれば，周産期死亡率が最も低かったのは妊娠 37週台（0.1%）での帝王切開であり，38週以降では周産期死亡率が増加していた。したがって，予定帝王切開は妊娠 37週末までに施行する。胎児肺成熟が期待できる状況においては，出血がない場合でも人的施設的要因を斟酌し，正期前帝王切開が考慮される場合もある。

6. 前置胎盤帝王切開は出血多量となることが多いので，予定帝王切開においては同種血輸血または自己血輸血の準備を整えて行い，複数の医師が立ち会う。出血のための緊急帝王切開では手術と並行して輸血の準備を進める。

7. 前置胎盤の3.5%症例に子宮摘出が必要であったとの報告がある<sup>12)</sup>。このように帝王切開時、止血のために子宮摘出が必要となることがあり、そのような場合には輸血も必要となる。したがって、術前にこれらの危険に関して説明しておく。Cesarean hysterectomy（帝王切開時の子宮摘出）時の出血量は緊急帝王切開群で有意に多い<sup>13)</sup>。前置胎盤時，局所麻酔は全身麻酔に比し出血量が少ない<sup>14)</sup>。緊急手術時には全身麻酔が選択されやすいが，全身麻酔そのものが出血量を増加させてい

る可能性も指摘されている。しかし、全身麻酔は麻酔導入から加刀までの時間が最も短く、状況（胎児徐脈、子宮破裂、大量出血や重症常位胎盤早期剥離）に応じて選択される<sup>15)</sup>。

#### 参考：癒着胎盤

癒着胎盤中、79%が癒着胎盤 (placenta accreta), 14%が嵌入胎盤 (placenta increta), 7%が穿通胎盤 (placenta percreta) である<sup>18)</sup>。癒着胎盤が強く疑われる症例は特に術前の周至な準備が必要であり、ACOGは以下の5点を提唱している<sup>19)</sup>。

- 1 患者に対して子宮全摘術と輸血の可能性に関する説明をする
- 2 輸血や血液製剤を確保する
- 3 可能であればセルセーバーの用意を考慮する
- 4 分娩の適切な場所と時期に外科的対応が可能な人員と設備が整っていることを確認する
- 5 術前に麻酔科学的な評価をする

前置癒着胎盤の理想的な手術週数は母児ともに妊娠34週であるという報告が見られる<sup>20)</sup>。前置癒着胎盤の場合、止血のための cesarean hysterectomy が増加するが、この場合の出血量は 3,000～5,000mL で cesarean hysterectomy 時には 90%を上回る症例に輸血が必要である<sup>21)</sup>。癒着胎盤が疑われる場合には 35～37 週を分娩時期としている報告が多いが、緊急帝王切開を避けるために娩出時期の前倒しも考慮される。英国の一施設からの報告では、前置胎盤における麻酔は、近年 80%以上が脊椎麻酔や硬膜外麻酔のような部分麻酔となっており、部分麻酔は全身麻酔に比し骨盤内操作がしやすく弛緩出血が起こりにくいため胎盤剥離面からの出血量が少ないとするものがある<sup>21)</sup>。

癒着胎盤が予想される場合、出血量を最小限とするため帝王切開時には工夫が求められる。皮膚切開は視野確保のため正中縦切開とし、児娩出のための子宮切開は胎盤縁から離れた部分を横・縦切開し胎盤を傷つけないようにする（この際、術中超音波を使用すると胎盤縁を同定できる）。胎盤剥離部位からは強出血をきたす場合があるので、子宮前壁からの膀胱剥離が容易であることの確認以前には胎盤剥離は行わない。膀胱剥離が困難と考えられる場合には、胎盤を剥離せず、十分な準備

（輸血用血液の確保や総腸骨動脈バルーンリング、内腸骨動脈血流一時遮断など）後に腹式子宮全摘出術、あるいは一旦閉腹し二期的な子宮摘出が考慮される<sup>22)</sup>。子宮摘出術式についてもいくつか提案があるが<sup>23)</sup>、まだエビデンスとして確立されていない。膀胱切開を行い、膀胱子宮窩腹膜血管を可及的に触れないようにして子宮全摘するなどの方策も考案されている<sup>24)</sup>が、まだ一般的ではない。

腸骨動脈結紮、カテーテルによる動脈バルーン閉塞術<sup>25)</sup>あるいは動脈塞栓術<sup>26)</sup>の安全性や有用性について確立されているわけではなく、また種々の手術法・手技の有用性が確立されているわけでもないので注意が必要である。胎盤を避けて子宮切開し、胎盤用手剥離などの剥離操作をしなくても、子宮収縮に伴って胎盤の一部が自然剥離し、剥離面から大出血する場合がある。2012年における米国産科婦人科学会のcommittee opinionでは、「一般的には胎盤剥離をせず、満期産以前に帝切後子宮全摘を予定するのが望ましいが、外科的手法は施設別患者別に個別に検討してもよいと考えられる」としている<sup>27)</sup>。「産科危機的出血 (CQ311-2参照)」は母体（・胎児）生命維持にとって脅威である。

IVR (interventional radiology) の有効利用は救命に有効である可能性がある。IVR施行時の留意点などについては日本IVR学会編「産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン

2012」([http://www.jsivr.jp/guideline/guideline\\_kara/2012sanka\\_GL1015.pdf](http://www.jsivr.jp/guideline/guideline_kara/2012sanka_GL1015.pdf))に記載されている。  
また同学会のHP ([http://www.jsivr.jp/guideline/guideline\\_2012sanka.html](http://www.jsivr.jp/guideline/guideline_2012sanka.html))にはIVR施行可能な施設が地区別にリストアップされておりIVRを考慮する場合に参考になる。

前置癒着胎盤では十分準備を整えた予定手術を行っても、出血コントロール困難例は一定頻度で存在する。前置胎盤帝王切開の最大合併症は母体死亡ということになるが、これを術前にインフォームすべきかどうかは、医療倫理面でも種々議論がある<sup>28)</sup>。

---

文献

- 1) Smith RS, et al. : Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9: 22 PMID: 9060125 (II)
- 2) Dashe JS, et al. : Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. *Obstet Gynecol* 2002; 99 (5 pt 1): 692—697 PMID: 15370075 (II)
- 3) Newton ER, et al. : The epidemiology and clinical history of asymptomatic midtrimester placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148 (6): 743—748 PMID: 6702943 (II)
- 4) Grobman WA, et al. : Pregnancy Outcomes for Women With Placenta Previa in Relation to the Number of Prior Cesarean Deliveries. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1249—1255 PMID: 18055717 (II)
- 5) Takayama T, et al. : Risks associated with cesarean section in women with placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 375—379 PMID: 9311180 (III)
- 6) Ohkuchi A, et al. : Effect of maternal age on blood loss during paruturition: a retrospective multivariate analysis of 10, 053 cases. *J Perinat Med* 2003; 31: 209—215 PMID: 12825476 (III)
- 7) Besinger RE, et al. : The effect of tocolytic use in the management of symptomatic placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172 (5): 1770— 1775 PMID: 7778631 (II)
- 8) Cobo E, et al. : Cervical cerclage: an alternative for the management of placenta previa? *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (1): 122—125 PMID: 9704776 (II)
- 9) D'Angelo LJ, et al. : Conservative management of placenta previa: a cost-benefit analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 320—326 PMID: 6731509 (II)

- 10) Wing DA, et al. : Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. *Am. J. Obstet Gynecol* 1996; 175 (4 pt 1): 806—811 PMID: 8885726 (I)
- 11) Ananth CV, et al. : The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population based study in the United States, 1989 through 1997.  
*Am J Obstet Gynecol* 2003, 188 (5): 1299—1304 PMID: 12748502 (II)
- 12) Zelop CM, et al. : Emergency peripartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168 (5): 1443—1448 PMID: 8498425 (III)
- 13) O'Brien JM, et al: The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1632—1638 PMID: 8987952 (II)
- 14) Parekh N, et al: Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. *Br J Anaesth* 2000; 84: 725—730 PMID:10895745 (II)
- 15) American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia: Practice guidelines for obstetric anesthesia: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiology* 2007; 105: 843—863 PMID: 17413923 (Guidelines)
- 16) Clark SL, et al: Placenta previa /accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol* 1985; 66 (1): 89—92 PMID: 4011075 (II)
- 17) Warshak CR, et al. : Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 573—581 PMID: 16946217 (II)
- 18) Miller DA, et al. : Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177 (1): 210—214 PMID: 9240608 (II)
- 19) ACOG practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006 : postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1039—1047 PMID: 17012482 (Guidelines)
- 20) Robinson BK, et al. : Effectiveness of timing strategies for delivery of individuals with placenta previa and accreta. *Obstet Gynecol.* 2010 Oct; 116(4) : 835-42. PMID: 20859146 (III)
- 21) Parekh N, et al: Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. *Br J Anaesth* 2000; 84: 725—730 PMID: 10895745 (II)
- 22) Oyelese Y, et al. : Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 927—941 (II) PMID: 16582134
- 23) Matsubara S, et al. Important surgical measures and techniques at cesarean hysterectomy for placenta previa accreta. *Acta Obstet Gynecol Scand* (in press) PMID? (III)
- 24) Matsubara S, et al. : Opening the bladder for cesarean hysterectomy for placenta previa percreta with bladder invasion. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 359—363 PMID: 19335801

(III)

25) Shrivastava V, et al.: Case-control comparison of cesarean hysterectomy with and without prophylactic placement of intravascular balloon catheters for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 402.e1—5 PMID: 17904978 (II)

26) Sumigama S, et al.: Placenta previa increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course.

*J Obstet Gynaecol Res* 2007; 33: 606—611 PMID: 17845316 (II)

27) Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 529: placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(1): 207-11. PMID:22914422 (committee opinion)

28) Matsubara S. Should mortality be informed for cesarean hysterectomy for placenta accreta *J Obstet Gynaecol Res* 2013;39:466-467 PMID:22672702(III)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版Q案



## CQ306-1 妊娠中の羊水過多の診断と取扱いは？

Answer

1. 子宮底長が過大のとき羊水過多を疑い，超音波断層装置により AFI，羊水ポケット等を計測して評価する． (B)
2. 羊水過多を認めたら，その原因を検索する． (A)
3. 羊水過多症には母体症状軽減あるいは妊娠期間延長を目的とした羊水除去を考慮する． (C)

解説

1. 羊水過多を疑った際に，その診断は現在のところ超音波断層法によるのが実際的で簡便だが，侵襲的な色素希釈法などに比べれば正確さは劣る<sup>1) 2)</sup>．超音波断層像での主観的な羊水量の印象による診断と精度に大差はないが<sup>3)</sup>，客観的診断のためには数量的な測定法，たとえば AFI：amniotic fluid index<sup>4)</sup> または羊水ポケット法<sup>5)</sup> などを用いる．羊水ポケット法に比して AFI の方がやや優れている<sup>1) 6)</sup>． $AFI \geq 24\text{cm}$  または  $AFI \geq 25\text{cm}$ <sup>7)</sup>，羊水ポケット  $\geq 8\text{cm}$ <sup>5)</sup> を羊水過多とする．

2. 羊水過多の原因はさまざまに分類できるが，例としては，
- ・胎児の羊水嚥下・吸収障害：消化管閉鎖，神経筋疾患，中枢神経系奇形，胎児水腫など，染色体異常 (trisomy18, trisomy21 など) など
  - ・胎児尿産成過剰 (高心拍出性)：双胎間輸血症候群，胎児貧血 (血液型不適合妊娠，パルボウイルス感染，胎児母体輸血症候群，遺伝性貧血)，無心体双胎，胎盤血管腫，胎児 Bartter 症候群など
  - ・母体糖尿病
  - ・多胎妊娠
  - ・その他

などに分けられる．原因により予後は左右される<sup>8) 9)</sup>．出生前の原因診断が新生児予後改善に寄与する場合があるので原因検索に努めるが，原因同定は困難なことがある．

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

胎児貧血はそれを疑わせる病歴を参考にし，母体の血液検査 (不規則抗体，ウイルス抗体など) で情報を得る．胎児中大脳動脈血流速度は胎児 Hb 値推定に有用である (CQ008-2, Rh (D) 陰性妊婦

参照)。無心体双胎は正常ないし胎児水腫を呈する胎児の他に、頭部や上肢が正常な形として確認されにくく、心拍動のない無心体をみつけ、カラードプラ法やパルスドプラ法で無心体内、臍帯内、正常児の血流のつながりと方向を観察するのがよい (CQ703, TTTS と無心体参照)。胎盤血管腫は胎盤一部の低エコー性腫瘤として描出されることが多く、内部に豊富な血流像を認めることが多い。一般に大きいものはシャント血流量が多く、児に高拍出性心不全を来すことがある。

羊水過多のおよそ6割は原因が不明で、重症ほど原因が発見されやすい。軽度～中等度羊水過多では17%に、重症例では90%に原因が見つかる<sup>8)</sup>。出生前に原因不明の場合、経過とともに羊水過多程度が軽減・正常化例 (transient polyhydramnios) では羊水過多継続例に比し児予後が良好である。糖尿病合併妊娠や妊娠糖尿病が否定されても羊水過多では large for date (LFD) と巨大児頻度が高い<sup>10)</sup>。妊娠後期発症原因不明羊水過多 LFD 児の予後は良好 (0/19 例に児異常) だが、妊娠中期発症原因不明羊水過多で、羊水過多継続非 LFD 児の予後は不良である (56% [10/18] に児異常)<sup>11)</sup>。原因不明羊水過多継続例の20% (2/10 例) に生後に児染色体異常が判明したのに対し、後期に軽快した例では児染色体異常は有意に低値だった (0/31 例)<sup>12)</sup>。原因不明羊水過多継続例には原因が同定されにくい児異常例 (胎児 Bartter 症候群や形態異常のみつからない児染色体異常など) が含まれることに注意する。特発性とされた羊水過多88例中、25例 (28.4%) に生後1年以内に児異常が判明し、この25例中の5例 (5/88, 5.7%) が死亡したとの報告もある<sup>11)</sup>。

羊水過多の管理では経時的な羊水量変化・児 well-being 評価が、分娩時期判断と児予後改善に役立つとされる<sup>8) 9)</sup>。

3. 原因により治療方針は異なる。原疾患の治療が容易ならそれを行う。そのうえで、重症羊水過多症には羊水穿刺による羊水除去が考慮されうる。対症療法なので、羊水除去による妊娠延長が、破水、陣痛発来、症状増悪のための児娩出より有益と考えられる場合に行う。例えば、胎児食道閉鎖による過多症で児成熟を待つ間に、母体症状緩和のために行う場合などがある。軽度～中等度例では羊水除去を必要としないことが多く、自然軽快もみられる<sup>5) 8)</sup>。

羊水除去にあたっては事前に破水、陣痛発来、感染、出血、血腫、胎盤早期剝離などの合併症について説明する。羊水除去量、排液速度、抗生剤の使用、子宮収縮抑制剤の使用等についてはコンセンサスが得られていない。通常、超音波断層法で穿刺部位を確認し、皮膚消毒後、18G 前後の穿刺針 (先端鈍

な外筒のついた留置針を利用してもよい) で穿刺することが多い<sup>13)</sup>。その際、羊水除去により子宮が縮小するので、腹壁穿刺部位と子宮壁穿刺部位が次第にずれてくることを考慮する。

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

インドメタシンやスリンダク<sup>13) ~15)</sup>の母体投与により羊水過多が改善するとの報告があるが、確立された治療法ではない。本邦のインドメタシン添付文書、スリンダク添付文書では妊娠中投与は禁忌となっている。

## 参考文献

- 1) Dildy GA 3rd, et al: Amniotic fluid volume assessment: Comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 986—994. PMID:1415438 (II)
- 2) Magann EF, et al: Measurement of amniotic fluid volume: Accuracy of ultrasonography techniques. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1533—1537. PMID:1471660 (II)
- 3) Magann EF, et al: The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 249—253. PMID:9314106 (II)
- 4) Phelan JP, et al: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 week's gestation. *J Reprod Med* 1987; 32: 540—542. PMID:3305930 (II)
- 5) Chamberlain PF, et al: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250—254. PMID:6385714 (II)
- 6) Magann EF, et al: How well do the amniotic index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 164—169. PMID:14749654 (II)
- 7) Carlson DE, et al: Quantifiable polyhydramnios: diagnosis and management. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 989—993. PMID:2188185 (III)
- 8) Hill L, et al: Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence and neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 21—25. PMID:3540761 (II)
- 9) Golan A, Wolman I, Sagi J, et al: Persistence of polyhydramnios during pregnancy—its significance and correlation with maternal and fetal complications. *Gynecol Obstet Invest* 1994; 37: 18—20. PMID:8125402 (II)
- 10) Sohaey R, et al: Idiopathic polyhydramnios: association with fetal macrosomia. *Radiology* 1994; 190: 393—396. PMID:8284386 (II)
- 11) Dorleijn DMJ, Cohen-Overbeek TE, Groenendaal F, et al.: Idiopathic polyhydramnios and postnatal findings. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22: 315—320 (II)
- 12) Glantz JC, et al: Significance of idiopathic midtrimester polyhydramnios. *Am J Perinatol* 1994; 11: 305—308. PMID:7945628 (II)
- 13) Moise KJ Jr: Polyhydramnios. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 266—279. PMID:9199839 (III)
- 14) Cabrol D, et al: Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 422—426. PMID:3113251 (II)
- 15) Kramer WB, et al: Treatment of polyhydramnios with indomethacin. *Clin Perinatol* 1994; 21: 615—630. PMID:7982337 (II)

## CQ306-2 妊娠中の羊水過少の診断と取扱いは？

Answer

1. 子宮底長が過小のとき羊水過少を疑い，超音波断層装置により AFI，羊水ポケット等を計測して評価する． (B)
2. 妊娠中期に羊水過少を認めたら，その原因（胎児尿路系異常，前期破水等）を検索する． (A)
3. 児の well-being に注意する． (B)

解説

1. 羊水過少を疑った際に，その診断は現在のところ超音波断層法によるのが実際的で簡便だが，侵襲的な色素希釈法などに比べれば正確さは劣る<sup>1) 2)</sup>．超音波断層像での主観的な羊水量の印象による診断と比べ精度に大差はないが<sup>3)</sup>，客観的診断のためには数量的な測定法，たとえば AFI : amniotic fluid index<sup>4)</sup> または羊水ポケット法<sup>5)</sup> などを用いる．羊水ポケット法に比して AFI の方がやや優れている<sup>1) 6)</sup>．AFI < 5cm<sup>4)</sup>，あるいは羊水ポケット < 2cm を羊水過少とする．

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

[羊水過少原因別分類]

- 1) 母体側要因：妊娠高血圧症候群，抗リン脂質抗体症候群（CQ204，習慣流産参照），膠原病，血栓症など胎盤機能不全を起こしやすい病態．母体の解熱鎮痛剤内服，ACE 阻害剤内服など．
- 2) 胎児側要因：腎無形成，腎異形成などの無機能腎や尿産生不良となる先天性胎児異常．閉鎖性尿路障害などの尿排出障害．胎児染色体異常，胎児発育不全，胎児死亡，過期妊娠など．
- 3) 胎盤・臍帯・卵膜の要因：破水，胎盤梗塞・血栓，双胎間輸血症候群，亜急性の胎盤早期剝離など．
- 4) その他，原因不明

[羊水過少発現時期別分類]

### 1) 妊娠中期以降

児の予後評価が重要となるため，精力的に原因検索を行う．妊娠中期羊水過少は，約半数が胎児異常によるもの<sup>7)</sup>，約 3 割が前期破水，次いで胎盤早期剝離，胎児発育不全，原因不明などである<sup>7)</sup>．妊娠中期の重度羊水過少例の多くは，胎児異常をはじめとした予後不良な一群である<sup>7)</sup>．妊娠継続を期待した場合でも，半数以上は自然陣痛または母体・胎児適応で流産となっている<sup>8)</sup>．羊水穿刺による前期破水例では羊水流出自然停止が期待でき，自然破水例より妊娠継続できる可能性が高い<sup>9)</sup>．

### 2) 妊娠後期以降

羊水過少は前期破水や胎盤機能不全のためであることが多い．胎盤機能不全は妊娠高血圧症候群や抗リン脂質抗体症候群（CQ204，習慣流産参照）などの自己免疫疾患によるものが主で，胎児は発育

不全を呈し尿産生が低下していることが多い。他には胎児異常もみられるが、原因不明も多い。妊娠末期では生理的羊水減少が起こるため、羊水過少の範疇に入る妊婦が増える。

3. 羊水過少例では児の well-being に注意する。予後・管理方針は羊水過少発現時期・原因によって左右されるが、軽度～中等度羊水過少例では予後良好も多い（原因不明は多い）<sup>8)</sup>。妊娠継続が可能な場合、定期的な超音波断層法による胎児観察、発育評価、羊水量評価、ノンストレステスト、超音波胎児血流計測などを組み合わせて繰り返し検査することが予後改善に寄与する可能性がある。

[参考：管理について（人工羊水については CQ312 参照）]

効果が長期間持続する羊水過少の一般的治療法はない。病態により、人工羊水注入が考慮される。特に妊娠中期高度羊水過少例では、羊水過少のために超音波断層法で十分な解像度が得られず、胎児異常などの診断が困難なことがある。羊水量を増加させることで（母体経腹的な 200mL 程度の生理食塩水の注入でも）超音波診断精度は上昇する<sup>10) 11)</sup>。また、羊水量の一時的な増加は、破水例での羊水流出を促し破水診断を助ける可能性がある。人工羊水注入時にインジゴカルミンなどの色素注入を加え、腔内タンポン色調変化を観察すれば破水の有無診断は容易となる。ただし、インジゴカルミンの胎児への影響については十分検討されていない。さらに胎児染色体異常が疑われ染色体検査の同意が得られている例では、人工羊水注入時の採取羊水が検体となり診断確定につながる。母体飲水促進や母体低張液（等張液では無効）点滴投与は一時的羊水量増加に効果があるとする報告<sup>12)</sup>がある。早産期破水例に対する人工羊水注入の分娩予後改善に関するエビデンスは得られていない<sup>13)</sup>。

過期産では羊水過少があると、臍帯圧迫が懸念され胎児心拍パターン異常や羊水混濁の頻度が増加するとされる<sup>14)</sup>。妊娠 36 週以前から羊水過少がある場合は、37 週以降の分娩誘発も考慮される。正期産期に羊水過少が判明した場合の取り扱いに関して一致した見解はない。羊水過少合併妊娠は非合併妊娠に比して胎児徐脈発生率、帝切率、胎便吸引症候群頻度、新生児仮死発生率が有意に高いが<sup>14)</sup>、羊水過少発見時の分娩誘発と待機の比較ではと予後に差がないという<sup>14)</sup>。小規模 RCT だが、妊娠 40 週羊水過少群での分娩誘発 vs.経過観察間に母児転帰には大きな差は認めていない<sup>15)</sup>。羊水過少のため陣痛誘発を行う場合がある。AFI を用いた場合、羊水ポケットを用いた場合に比して誘発率（診断率）が高くなるが児予後には差が認められない<sup>16)</sup>。

#### 参考文献

- 1) Dildy GA 3rd, et al: Amniotic fluid volume assessment: Comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 986—994. PMID:1415438 (II)
- 2) Magann EF, et al: Measurement of amniotic fluid volume: Accuracy of ultrasonography techniques. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1533—1537. PMID:1471660 (II)
- 3) Magann EF, et al: The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. J

- Clin ultrasound 1997; 25: 249—253. PMID:9314106 (II)
- 4) Phelan JP, et al: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 week' s gestation. J Reprod Med 1987; 32: 540—542. PMID:3305930 (II)
  - 5) Chamberlain PF, et al: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. Am J Obstet Gynecol 1984; 150: 250—254. PMID:6385714 (II)
  - 6) Magann EF, et al: How well do the amniotic index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 164—169. PMID:14749654 (II)
  - 7) Shipp TD, et al: Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 7:108—113. PMID:8776235 (II)
  - 8) Mercer LJ, et al: A survey of pregnancies complicated by decreased amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 355—361. PMID:6731513 (II)
  - 9) Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, et al.: Conservative management of second trimester post-amniocentesis fluid leakage. Obstet Gynecol 1989; 74: 745—747 (III)
  - 10) Pryde PG, et al: Severe oligohydramnios with intact membranes: an indication for diagnostic amnioinfusion. Fetal Diagn Ther 2000; 15: 46—49. PMID:10705214 (II)
  - 11) Fisk NM, et al: Diagnostic and therapeutic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios. Obstet Gynecol 1991; 78: 270—278. PMID:2067774 (II)
  - 12) Hofmeyr GJ, et al: Maternal hydration for increasing amniotic fluid volume in oligohydramnios and normal amniotic fluid volume. Cochrane Database Syst Rev 2002;(1):CD000134. PMID:11869566 Systemic review
  - 13) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev 2000;(2):CD000942. PMID:10796224 Systemic Review
  - 14) Morris JM, et al: The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy : a prospective blinded observational study. BJOG 2003; 110: 989—994. PMID:14592583 (II)
  - 15) Ek S, et al: Oligohydramnios in uncomplicated pregnancies beyond 40 completed weeks. A prospective, randomized, pilot study on maternal and neonatal outcomes. Fetal Diagn Ther 2005; 20: 182—185. PMID:15824494 (II)
  - 17) Nabhan AF, Abdelmoula YA: Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jul 16;(3):CD006593. PMID:18646160 Systematic Review

## CQ308 常位胎盤早期剝離の診断・管理は？

### Answer

1. 妊娠高血圧症候群，早剥既往，子宮内感染（絨毛膜羊膜炎），外傷（交通事故など）は早剥危険因子なので注意する。（B）
2. 初期症状（出血/腹痛/胎動減少）に関する情報を30週頃までに妊婦へ提供する. (C)
3. 妊娠後半期に切迫早産様症状（性器出血，子宮収縮，下腹部痛）と同時に異常胎児心拍パターンを認めた時は早剥を疑い以下の検査を行う。
  - 超音波検査 (B)
  - 血液検査（血小板，アンチトロンビン活性 [以前のアンチトロンビンIII 活性]，FDPあるいはD-dimer，プロトロンビン時間，フィブリノゲン，AST/LDH,など） (B)
4. 腹部外傷では軽症であっても早剥を起こすことがあるので注意する。特に，子宮収縮を伴う場合，早剥発症率は上昇するので，胎児心拍数陣痛図による継続的な監視を行う。（C）
5. 早剥と診断した場合，母児の状況を考慮し，原則，早期に児を娩出する。（A）
6. 早剥を疑う血腫が観察されても胎児心拍数異常，子宮収縮，血腫増大傾向，凝固系異常出現・増悪のいずれもない場合，妊娠継続も考慮する. (C)
7. 母体にDIC を認める場合は可及的速やかにDIC 治療を開始する。（A）
8. 早剥による胎児死亡と診断した場合，DIC 評価・治療を行いながら，施設のDIC対応能力や患者の状態等を考慮し，以下のいずれかの方法を採用する。（B）
  - オキシトシン等を用いた積極的経膈分娩促進
  - 緊急帝王切開

### ▶解説

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

国内での242,715万件の分娩を解析したcase-cohort studyでは，早剥の発生リスクは分娩時35歳以上で1.20倍 (95%信頼区間:1.09-1.38)，喫煙1.37倍(1.26-2.00)，IVF・ET妊娠1.38倍 (1.01-1.90)，高血圧合併妊娠2.48倍(1.53-4.03)，妊娠高血圧症候群4.45倍 (3.68-5.38)，早産1.63倍 (1.44-1.84)に増加すると報告されている<sup>4)</sup>。その他、前回早剥既往のある妊婦で10 倍<sup>5)</sup>，妊娠24 週の子宮動脈血流波形にnotch がみられる症例で4.5 倍<sup>6)</sup>，子宮内感染例で9.7 倍，48 時間未満の前期破水で2.4 倍，48 時間以上の前期破水で9.9 倍と発症リスクは上昇する<sup>7)</sup>。また、腹部外傷との関与も指摘されている<sup>8)</sup>。

2. 本邦の分娩前・中の低酸素に起因すると判定された脳性麻痺児107例 (本邦7.5ヶ月間に発生した症例数と推測)の原因では早剥が最も多く (4例に1例、28例)、28例中22例が入院時 (平均36週)に胎児機能不全を示していた。これら22症例は発症時全例30週以降であり、症状 (強い腹

痛または性器出血) 出現より入院までに平均で159分要していた<sup>9)</sup>。早剥に関する全妊婦への情報提供は来院までの時間の短縮に寄与する可能性があるため、妊娠30週以前に、すべての妊婦に早剥に関する情報を提供することが必要であるとの指摘がある<sup>9)</sup>。今後、パンフレット等を用いた情報提供法等についての検討が必要である。

3. 早剥では子宮筋の過緊張、触診上の子宮板状硬などが起こるとされるが、無症状の早剥も存在する。また、早剥で脳性麻痺になった症例についてのretrograde調査において、胎動減少・消失が腹痛や出血に先行するかあるいは同時に起こる例が報告されており、胎動減少が早剥の自覚サインの1つである可能性がある。早剥の重症度は、胎児予後の観点からは胎盤剝離面積に相関し、50%以上の胎盤剝離が起こると子宮内胎児死亡が高率に起こる<sup>10)</sup>。母体予後の観点からは止血・凝固能異常(DIC)の程度が問題となる。より早期のDIC診断のために産科DICスコア(表1)が考案されている<sup>11)</sup>。この特徴は血液検査結果を待たずにDICとしての治療を開始できることにある。診断は、性器出血や腹痛を訴えた患者に早剥を疑うことから始まる<sup>8)</sup>。また、一旦、検査などで早剥を否定した後も常にその発症を念頭においた観察が望まれる。切迫早産様症状(性器出血、子宮収縮、あるいは下腹部痛)に異常胎児心拍数パターンが観察された場合には早剥の可能性が高くなる。速やかな診断のため、超音波検査、胎児心拍数モニタリング、血液検査(血小板、アンチトロンビン(以前のアンチトロンビンIII)活性、FDP、D-dimer、フィブリノゲン、プロトロンビン時間、AST/LDHなど)の3者を可能な施設にあっては同時進行的に行う。早剥ではFDP高値(D-dimer高値)、フィブリノゲン低値、プロトロンビン時間延長を伴いやすいので、これらの異常は診断の助けとなるとともにDICの重症度判定に有用である。早剥ではHELLP症候群を合併しやすいので血小板数、アンチトロンビン活性に加え、AST、LDHにも注意する。超音波検査では、出血部は検査が早期に行われた場合、胎盤に比べ高輝度から等輝度に見え、1週間以内に低輝度になる。後方視的な検討で、超音波による早剥診断は、感度24%、特異度96%、陽性的中率88%、陰性的中率53%と報告されており、超音波で早剥所見を認めた場合的中率は高いが、超音波所見がなくても早剥を否定できない<sup>12)</sup>。胎児心拍数モニタリングで、繰り返す遅発・変動一過性徐脈や、基線細変動の減少、徐脈、sinusoidal patternが認められれば早剥の可能性は高くなり<sup>8)</sup>、診断はともかく児救命の観点から急速遂娩が必要になる。
4. 早剥は、腹部の鈍的な外傷によって発症することがあり、外傷の直後に顕在化する場合と数時間おいて診断される場合がある。早剥は、腹部の重症な鈍的外傷の40%、また、子宮に圧力がかかるような軽い外傷でも3%に起こると報告されており、外傷後には、早剥を念頭に入れた管理が必要になる<sup>13)</sup>。早剥の診断には、超音波検査と胎児心拍数モニタリングが用いられるが、特に遅れて発症するタイプの早剥を診断するためには、胎児心拍数モニタリングが有用である。受傷後の胎児心拍数モニタリングをどの位の時間行うかについては、前方視的な検討の報告はない。受傷後、4時間観察し、胎児心拍数モニタリングが正常で、10分に1回未満の子宮収縮しない症例では早剥は起こらないとの報告がある<sup>14) 15)</sup>。しかし、10分に1回以上の子宮収縮があった妊婦では20%に早剥が起こっており<sup>14)</sup>、子宮収縮などの臨床症状のある妊婦においては継続的な監視が必要である。ACOG Educational Bulletin<sup>16)</sup>にも腹部外傷後の胎児心拍数モニタリングの継続時間について4時間継続すべきという見解<sup>14) 17)</sup>と2~6時間との見解<sup>18)</sup>が併記されている。しかしながら、2~6時間経過し、子宮収縮や胎児心拍数モニタリング上の



NRFS 所見，性器出血，子宮の圧痛，破水などがみられない場合には，胎児心拍数モニタリングを中止しても良いと考えられる．現実的には，腹部外傷で早剥の危険があると判断した場合，最低 2 時間は胎児心拍数モニタリングを行うことが勧められる．

5. 早剥は幅広い臨床像を持つ疾患であるが、胎児心拍数パターンの異常などを合併する臨床的に明らかな早剥の治療は、急速遂娩が原則である．胎児徐脈を伴った臨床的に明らかな早剥単胎妊娠33例の検討では分娩までの時間が短いと児の無障害生存機会上昇が示唆されている<sup>19)</sup>．
6. 早剥の中には慢性的な経過をたどり胎児well-being と母体健康が障害されない一群が存在し、それらでは妊娠継続が可能であることが示唆されている<sup>24) 25)</sup>．このことは、「出血」を主訴とする比較的早期に起こった胎児well-beingを障害しない軽度の早剥患者では、母体・胎児の健康状態について十分に観察しながら妊娠継続する選択肢があることを示唆している．青木らは中央値29.2週（最小23.7－最大33.0週）で発症した6例の慢性早剥症例に子宮収縮抑制薬の投与を行い、中央値18.5日（3－64日）の妊娠延長が可能であったことを報告している<sup>26)</sup>．しかし、保存的な管理を行った患者の21% に分娩前の輸血が必要であったとの報告もあり<sup>25)</sup>、止血・凝固能の推移について十分な監視が必要である．
7. 早剥で母体DIC が高度で、既に出血によるhypovolemia が疑われる場合には、帝王切開そのものが母体生命を危険にさらす可能性がある．このような場合には、アンチトロンビン製剤3,000単位，新鮮凍結血漿，ならびにRCC 等による母体DIC 治療と母体状態安定化策を優先するか，あるいはこれら治療を急速遂娩と並行して行うことが勧められる．また、このような状況での妊産婦の管理は、母体搬送を含めた高次医療施設との連携のもと行うことが必要なこともある．日本産科婦人科学会周産期委員会調べ<sup>20)</sup>によれば早剥の22%（124/556）に輸血が行われ、子宮内胎児死亡（IUFD）合併例では非合併例に比し高頻度に輸血が行われていた（50% [58/115] vs 15% [66/441]）．
8. 早剥により既に児が死亡している場合、母体状態安定化策後の積極的な経膈分娩促進方針と急速遂娩方針とを比較した検討では、母体合併症頻度に差がなかったとされる<sup>19)</sup>．また、死亡胎児ならびに剥離した胎盤の子宮内残留が母体DIC 改善を妨げるとのエビデンスは存在しない<sup>21)</sup>．さらに、胎児死亡時、発症から分娩までの時間より、適切な補液や輸血を行っていたかどうか母体予後にとって重要とされている<sup>21)</sup>．これらのことから、米国や英国では、早剥による胎児死亡を発見した場合、大量の出血があり、多量の輸血によってさえ十分に補いきれない場合以外では、人工破膜やオキシトシンを併用した積極的な経膈分娩が推奨されている<sup>21) 22)</sup>．本邦においても野田ら<sup>23)</sup>は1996～2001年の6年間に扱った早剥胎児死亡症例15例すべてに経膈分娩方針で臨み、それ以前の帝王切開方針症例7例と比較し、経膈分娩方針で良好な結果を得たと報告している．しかしながら、「本邦では伝統的・経験的に母体合併症軽減を目的として急速遂娩を行ってきた」こと、ならびに「死亡胎児の早期娩出が母体DIC からの早期離脱に寄与する可能性」を否定できないことを勘案し、本ガイドラインではAnswer 6（DIC の評価・治療を行いながらの積極的な経膈分娩もしくは帝王切開）を勧めた．積極的な経膈分娩においては、周期的な子宮収縮が発来していない状況ではオキシトシンによる陣痛促進を通常用量から行う．オキシトシンの使用によってトロンボプラスチンの母体循環への流入増加，凝固因子の消費促進，羊水塞栓症の発症増加を証明するエビデンスはない<sup>23)</sup>．また，人工破膜にも分娩に促進的な効果が期待される．しかし，人工破膜に

は子宮内圧を低下させトロンボプラスチンや活性化凝固因子の母体循環への流入低減、子宮収縮による剝離部位での出血量低減に効果が期待されているが、その効果についても証明されていない<sup>2)</sup><sup>1)</sup>。また、胎児が未成熟の場合、人工破膜しない方がスムーズな頸管開大に繋がりがやすいとの指摘もある<sup>2)</sup><sup>1)</sup>。早剥では、胎盤床脱落膜内の出血により、子宮・胎盤のうっ血が起こり、その出血、組織変性・壊死が子宮漿膜面にまで及びCouvelaire 兆候を示すことがある。このような症例では、胎児胎盤娩出後に子宮収縮が不良となりやすく、十分な子宮収縮薬の投与や子宮双手圧迫などが必要になる。その際、子宮収縮促進を目的とした子宮筋層内プロスタグランジンF2 $\alpha$ 局注は極力これを行わない(CQ404 参照)。もし、緊急避難的に行う場合には高血圧、不整脈、ショック等の出現に十分に注意する。これらによっても子宮収縮が不良で、出血が続く場合には母体救命のために子宮摘出も考慮される。

#### 参考文献

1. Ananth CV, *et al.*: Placental abruption among singleton and twin births in the United States: risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 771–778. PMID:11296149 (II)
2. Ananth CV, *et al.*: Placental abruption and perinatal mortality in the United States. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 332–337. PMID:11207150 (II)
3. 武田佳彦：厚生省心身障害研究：妊産婦死亡の防止に関する研究。平成8 年度研究報告書，1996 (II)
4. Matsuda Y, *et al.* Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa: Case-cohort study. *J Obstet Gynecol Res* 37, 538-546. PMID:21375675 (II)
5. Ananth CV, *et al.*: Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes: a methodologic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 309–318. PMID:8692522 (I)
6. Harrington K, *et al.*: Doppler ultrasound of the uterine arteries: the importance of bilateral notching in the prediction of pre-eclampsia, placental abruption or delivery of a small-for-gestational-age baby. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 182–188. PMID:8705410 (II)
7. Ananth CV, *et al.*: Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 71–77. PMID:15229003 (II)
8. Oyelese Y, *et al.*: Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005–1016. PMID:17012465 (Review)
9. Yamada T, *et al.*: Clinical features of abruption placentae as a prominent cause of cerebral palsy. *Early Hum Dev* 2012; 88: 861-864. PMID: 22805996 (II)
10. Ananth CV, *et al.*: Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646–1651. PMID:10553791 (II)
11. 真木正博，寺尾俊彦，池ノ上克：産科DIC スコア。産婦治療1985；50：119–124 (III)
12. Glantz C, *et al.*: Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental

- abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837–840. PMID:12164566 (II)
13. Brown HL: Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 147–160. PMID:19546773 (Review)
  14. Pearlman MD, *et al.*: A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1502–1510. PMID:2360584 (II)
  15. Dahmus MA, *et al.* Blunt abdominal trauma: are there predictive factors for abruption placentae or maternal-fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1054–1059. PMID:8238119 (II)
  16. ACOG Educational Bulletin. Number 251, September 1998. Obstetric aspects of trauma management. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jan; 64 (1): 87–94. PMID:10190681 (Committee Report)
  17. Pearlman MD, *et al.*: Blunt trauma during pregnancy. *New Engl J Med* 1990; 323: 1609–1613. PMID:2233950 (Review)
  18. ACOG Guideline for Perinatal Care 6th Ed. October 2007. Chapter 6. Obstetric and Medical Complications. <http://www.acog.Org/publications/guidelinesForPerinatalCare/> (Committee Report)
  19. Kayani SI, *et al.*: Pregnancy outcome in severe placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 679–683. PMID:12842059 (III)
  20. 日本産科婦人科学会周産期委員会報告 (水上尚典, 久保隆彦, 竹田省他). 早剥, HELLP 症候群, ならびに子癩に関して. *日産婦誌* 2009;61:1539–1567 (III)
  21. Placental Abruption. *Williams Obstetrics*, 23rd edition, McGraw-Hill Co, 2010, 761–769 (Text book)
  22. Chamberlain G, *et al.*: ABC of labour care: Obstetric emergencies. *BMJ* 1999; 318: 1342–1345. PMID:10323825 (III)
  23. 野田清史, 森巍 : 児死亡例の分娩方針. *臨床婦人科産科*2005 ; 59 : 194–197 (II)
  24. Bond AL, *et al.*: Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation. *Am J Perinatol* 1989; 6: 121–123. PMID:2712908 (II)
  25. Towers CV, *et al.*: Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1572–1578. PMID:10368505 (II)
  26. Aoki S, *et al.*: Retrospective study of pregnant women placed under expectant management for persistent hemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2013; published online PMID:23887880 (II)

(表 1) 早剥関連 DIC 診断スコア (産科 DIC スコア<sup>11)</sup> より抜粋)

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

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

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

## CQ 311-1 産後の過多出血 (PPH), その原因と対応は?

### Answer

1. 産後の過多出血 (PPH: postpartum hemorrhage) とそれに引き続く産科危機的出血は妊産婦死亡の一大原因と認識する. (B)
2. PPH 予防のために分娩第 3 期の積極的管理を行う (C)
3. 産後出血量が 500mL(帝王切開では 1000mL)を超えた場合は PPH を疑い, 初期治療を開始する. (311-2 参照) (C)
4. PPH 時には, 弛緩出血, 産道損傷, 胎盤遺残, 子宮内反症, 子宮破裂, ならびに羊水塞栓症などによる血液凝固異常等を想定し, 系統的原因検索を行う. (C)
5. 大量出血および出血性ショック時には産科危機的出血の対応(CQ311-2)を参照し治療する. (B)

### 解説

産後の過多出血 (PPH: postpartum hemorrhage) は一般に経膈分娩では産後 24 時間以内に 500mL を超えるもの、帝王切開では 1,000mL を超えるものと定義されており<sup>1,2)</sup>、症状を伴いやすい。通常の出血量計測では本来の出血量の半分程度しか推定できないとされており、そのため産後出血量が 500ml を超えた場合は PPH として母体に対する注意が必要である<sup>2)</sup>。PPH の頻度は全分娩の 3%程度とされるが、本邦における産後出血量 (羊水込み) の 90%tile 値は経膈分娩で 800mL、帝王切開で 1,500mL であり<sup>3)</sup>、この定義にしたがうと 10%以上の妊婦が PPH と診断される。PPH の全てが産科危機的出血に移行するわけではないが、出血量が 500mL (帝王切開では 1000mL) を超えた場合は PPH およびそれに引き続く産科危機的出血を懸念し系統的原因検索および治療を行うことが安全な母体管理につながる可能性がある。

1. 英国における産後の出血 ( PPH および産科危機的出血) が原因と推測される妊産婦死亡は 1980 年代の 0.9 人 (分娩 10 万あたり) から近年では 0.4 人と減少している<sup>4)</sup>。本邦における妊産婦死亡数は分娩 10 万あたり 3~5 人であり、うち 30%が産後の出血が原因と推測される<sup>5)</sup>ので、本邦での産後の出血が原因による妊産婦死亡 (1.0~1.5 人/分娩 10 万あたり) は減少させられる可能性がある。

2. PPH の予測は困難であり Low Risk 妊婦からも発症するため全ての妊娠に対して分娩第 3 期の注意深い観察が必要である。分娩第 3 期 (児娩出後から胎盤娩出まで) の遷延は母体出血を増加させ (分娩第 3 期時間の 97%tile 値は 30 分<sup>6)</sup>)、分娩第 3 期の積極的管理は PPH 予防に寄与する<sup>7)</sup>。積極的管理には、児娩出後 (肩甲娩出後) の子宮収縮薬投与 (オキシトシンが第一選択)、子宮マッサージ、正しい手技による臍帯牽引 (CCT: controlled cord traction) が含まれる<sup>8)</sup>。オキシトシンの投与は 5~10 単位の筋注もしくは 10~40 単位を晶質液 1000mL に混注し 10mL/min で開始し 1-2mL/min へ減量する<sup>8,9)</sup>、もしくは 20~40 単位を晶質液 1000mL に混注し 150mL/hr で投与す

る<sup>10)</sup>など、いくつかの方法が推奨されている。CCTはBrandt-Andrews法などが推奨される。一方、不適切に行われた臍帯牽引は子宮内反症等のリスクを増加させる可能性がある。母体腹部からの子宮触診は子宮収縮程度確認に必要なため、全ての妊婦で勧められる。また、帝王切開においても子宮収縮薬（オキシトシンなど）投与とCCTは推奨される<sup>8)</sup>。

PPHのリスク因子には、初産、肥満、巨大児（large baby）、双胎、羊水過多、分娩遷延、分娩促進、短時間の分娩、器械分娩、妊娠高血圧症候群、臨床的絨毛膜羊膜炎、早産などがある。

3. 産後出血が500mLを超えた場合はPPHを疑う。PPHを疑った場合は、初期治療を開始する。人手を確保しながら、直ちに子宮マッサージや双手圧迫を（子宮が硬くなるまで）持続的に行う。同時に晶質液による補液および子宮収縮薬の投与を行う。子宮収縮薬はオキシトシンが第一選択とされるが、他にエルゴメトリンおよびプロスタグランジン F2 $\alpha$ （PGF2 $\alpha$ ）も使用される<sup>2)</sup>。ただし、それぞれの合併症に注意して使用する（高血圧の既往や冠動脈疾患に対してのエルゴメトリンは危険であり、喘息、緑内障に対してPGF2 $\alpha$ は禁忌である）。PPHに使用する薬剤を表に示したが、本邦での保険収載量を超えている薬剤や、産後出血に対して適用外使用の薬剤もあるので注意が必要である。特にミソプロストールはPGE1誘導体であり強力な子宮収縮作用があるためPPHの予防（600 $\mu$ g経口）や治療（800 $\mu$ g舌下もしくは経直腸投与）に有用である<sup>11, 12)</sup>（分娩後の使用に限られる）。弛緩出血によるPPH時に静脈ルートがなくても投与可能であるためオキシトシンが使用できないときなどに推奨されている<sup>8, 10)</sup>。しかし、本邦では適用外使用かつ適用外投与経路であることに加えて、発熱（22%）や悪寒振戦（37%）などの副作用も少なくない<sup>12)</sup>ため注意が必要である。

4. 上記治療と並行して、原因検索を積極的かつ網羅的に行う。原因として子宮収縮不良、産道損傷、胎盤遺残、子宮内反症、子宮破裂および羊水塞栓症などによる血液凝固異常等を想定する。腔鏡診や触診などを併用し、腔壁および頸管裂傷の有無を確認する。胎盤遺残は娩出された胎盤の母体面および胎児面に欠損がないこと、超音波検査にて子宮腔内に遺残がないことを確認する。また、必要に応じて用手的に子宮内に遺残がないか確認する。子宮内反症診断には視診（腔鏡診で子宮筋腫分娩様に見える）、触診（子宮底が触れにくい）、超音波検査（子宮底の変形）が有用である。外出血量に見合わないバイタイルサイン悪化（持続的SI>1.0など）は子宮破裂などによる腹腔内出血を想定する（診断にはCT検査が有用）。難治性のPPHでは上記疾患以外にも羊水塞栓症を疑う。出血がサラサラとしており凝血塊ができない場合や、子宮収縮薬に反応しない弛緩出血ではDICを疑いFFP補充を早期に行う。血液検査は血算（血小板を含む）、フィブリノゲン、PT、APTT、FDPもしくはd-dimer、アンチトロンビン活性、血液型（自施設で行っていなければ）、不規則抗体、AST/LDHを含めて行う（HELLP症候群が確認されることもある）。

原因別治療は以下となる。産道（頸管および腔壁）裂傷は縫合止血を行う。胎盤遺残などでは出血が増量している場合は用手剥離や胎盤鉗子などにより遺残組織の娩出を試みる。子宮内反症に対しては用手整復を試みるが、吸入麻酔薬やニトログリセリンなど子宮筋弛緩作用のある薬剤を用いることで整復の成功率が上昇すると報告されている。全身状態に応じて輸血を行うが、凝固異常時にはDIC治療（FFP投与など、CQ311-2参照）を行う。治療抵抗性の弛緩出血にはトラネキサム

酸（トランサミン<sup>®</sup>）投与が有効との報告がある<sup>13)</sup>。さらに治療抵抗性の場合には、子宮腔内タンポナーデ（ガーゼパッキング、Bakri バルーン、フォーリーカテーテル、Sengstaken-Blakemore チューブ、Rush バルーンなど）<sup>14)</sup>や動脈塞栓術（IVR: interventional radiology）が考慮される。子宮破裂を疑う場合やコントロール困難な出血の場合は遅滞なく手術療法（止血、子宮動脈結紮、B-Lynch-suture<sup>15)</sup>などのcompression suture<sup>16-18)</sup>、子宮全摘術）を選択する。IVR 施行時の留意点などについては日本IVR学会編「産科危機的出血に対するIVR施行医のためのガイドライン2012」<sup>19)</sup>に記載されている。また同学会のHP ([http://www.jsivr.jp/guideline/guideline\\_2012sanka.html](http://www.jsivr.jp/guideline/guideline_2012sanka.html)) にはIVR 施行可能な施設が地区別にリストアップされておりIVR を考慮する場合に参考になる。

5. 産科危機的出血時にはCQ311-2を参照する。

表. PPH 治療に使用する薬剤（参考）<sup>2, 8, 9, 11, 12, 20-22)</sup>

薬剤	投与方法/投与量	投与間隔	コメント
オキシトシン	筋注：5～10 単位 点滴静注：10～40 単位 /1,000mL 生理食塩水 or リンゲル、ブドウ糖など	持続投与	希釈せず大量投与すると低血圧を誘発する
エルゴメトリン	筋注：0.2mg	2～4 時間毎	高血圧および冠疾患患者への投与は避ける
PGF2 $\alpha$	筋注：250 $\mu$ g	15～90 分毎 最大量：2000 $\mu$ g	喘息および緑内障患者への投与は避ける 肝疾患、腎疾患、心疾患患者への投与は注意が必要 下痢、発熱、頻脈の副作用がある
トラネキサム酸	点滴静注：4g/50～100mL 生理食塩水 1 時間で投与、その後1g/hr で6時間	持続投与	
ミソプロストール	経口、舌下、経直腸：600～1,000 $\mu$ g	単回投与	発熱、悪寒振戦などの副作用がある

\* 上記の使用法は海外のガイドライン、教科書および論文による。

\* 投与量は本邦での保険収載量を超えているものがある

\* ミソプロストールの PPH に対する使用は保険適用外である

\* 上記以外の使用法（投与経路および投与量）も本邦では行われている

## 参考文献

1. 産科婦人科用語集・用語解説集. 2版 ed. 東京: 金原出版; 2008. (text book)
2. Obstetrical Hemorrhage. In: Cunningham FG, editor. Williams Obstetrics. 23rd ed. Stanford: Appleton & Lange; 2010. p. 757-803. (text book)
3. 岡井崇, et al. 周産期委員会報告. 日本産科婦人科学会雑誌 2009;62(7):1543-1567. (III)
4. Cantwell R, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. BJOG 2011;118 Suppl 1:1-203. PMID:21356004 (report)
5. 日産婦死亡症例検討評価委員会, et al. 母体安全への提言 2011; 2012. (report)
6. Combs CA, et al. Prolonged third stage of labor: morbidity and risk factors. Obstet Gynecol 1991;77(6):863-7. PMID:2030858 (III)
7. Begley CM, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. Cochrane Database Syst Rev 2011(11):CD007412. PMID:22071837 (meta-analysis)
8. Dept of Reproductive Health and Research W. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage; 2012. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75411/1/9789241548502_eng.pdf) (guideline)
9. Normal Labor and Delivery. In: Cunningham FG, editor. Williams Obstetrics. 23rd ed. Stanford: Appleton & Lange; 2010. p. 374-409. (text book)
10. Leduc D, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. J Obstet Gynaecol Can 2009;31(10):980-93. PMID:19941729 (guideline)
11. Tuncalp O, et al. Prostaglandins for preventing postpartum haemorrhage. Cochrane Database Syst Rev 2012;8:CD000494. PMID:22895917 (meta-analysis)
12. Blum J, et al. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. Lancet 2010;375(9710):217-23. PMID:20060162 (I)
13. Ducloy-Bouthors AS, et al. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. Crit Care 2011;15(2):R117. PMID:21496253 (I)
14. Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. BJOG 2009;116(6):748-57. PMID:19432563 (review)
15. B. Lynch C, et al. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. Br J Obstet Gynaecol 1997;104(3):372-5. PMID:9091019 (III)
16. Matsubara S, et al. Uterine compression suture for postpartum homorrhage: An overview. Acta Obstet Gynecol Scand in press. (review)
17. Cho JH, et al. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. Obstet Gynecol 2000;96(1):129-131. PMID:10928901 (III)
18. Hayman RG, et al. Uterine compression sutures: surgical management of postpartum hemorrhage.



Obstet Gynecol 2002;99(3):502-6. PMID:11864681 (III)

19. 日本 IVR 学会編. 産科危機的出血に対する IVR 施行医のためのガイドライン 2012; 2012. [http://www.jsivr.jp/guideline/guideline\\_kara/2012sanka\\_GL1015.pdf](http://www.jsivr.jp/guideline/guideline_kara/2012sanka_GL1015.pdf) (guideline)
20. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2006;108(4):1039-47. PMID:17012482 (guideline)
21. Crawford JT, et al. Third stage of labor. In: Berghella V, editor. Obstetric Evidence Based Guidelines. London: Informa; 2007. p. 61-66. (text book)
22. Crawford JT, et al. Abnormal third stage of labor. In: Berghella V, editor. Obstetric Evidence Based Guidelines. London: Informa; 2007. p. 180-182. (text book)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

## CQ313 HELLP 症候群・臨床的急性妊娠脂肪肝の早期発見法は？

### Answer

1. 上腹部症状（食欲不振、悪心・嘔吐、痛み、上腹部違和感、極度の倦怠感）出現時には HELLP 症候群・臨床的急性妊娠脂肪肝を疑う。（C）
2. 以下の場合、血小板数、アンチトロンビン(以後、AT) 活性、ならびに AST/LDH を測定する。
  - 1) 妊娠高血圧腎症妊婦 (B)
  - 2) 妊娠 33 週以降双胎妊婦 (C)
  - 3) 妊娠 30 週以降に上腹部症状（食欲不振、痛み、違和感）を訴えた妊婦 (C)
  - 4) 蛋白尿 ( $\geq 2+$ ) 示した妊婦 (C)
  - 5) 異常体重増加、あるいは減少を示した妊婦 (C)
3. 妊娠性血小板減少症 ( $< 13$  万/ $\mu$ L、解説参照) や妊娠性 AT 欠乏症 (活性 $< 65\%$ 、解説参照) では HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝発症に注意する。(C)
4. 上記 3. のいずれかが確認された妊婦においては以下の項目を含む血液検査を適宜実施する。(C)  
血小板数、AT 活性、AST/ALT/LDH、尿酸
5. AST 高値 ( $> 45$  IU/L)、LDH 高値 ( $> 400$  IU/L) の両者を満たし、さらに以下の基準を満たす場合、HELLP 症候群あるいは臨床的急性妊娠脂肪肝を疑う。(C)
  - 1) 血小板数 $< 12$  万/ $\mu$ L: HELLP 症候群
  - 2) AT 活性  $< 60\%$ 、かつ血小板数 $\geq 12$  万  $\mu$ L : 臨床的急性妊娠脂肪肝

### 解説

HELLP 症候群（血液検査結果による診断名）・急性妊娠脂肪肝（もともとは、肝組織診に基づく診断名）は予後改善のために急速遂娩が必要であるが、いずれにも国際的コンセンサスの得られた診断基準はない。しかし、LDH $> 600$  IU/L、AST $> 70$  IU/L、ならびに血小板数 $< 10$  万/ $\mu$ L の 3 者が認められた場合、HELLP 症候群と診断されることが多い [1,2]。また、AST $> 40$  IU/L、ならびに血小板数 $< 15$  万/ $\mu$ L の 2 者が認められた場合 (LDH 値は問わず)、Partial HELLP syndrome とされることがある [1]が、これらには急性妊娠脂肪肝患者がかなり含まれる。

1. 食欲不振、悪心・嘔吐、痛み、上腹部違和感、極度の全身倦怠感などの臨床症状出現後の血液検査で両疾患は発見されることが多いが両疾患に特異的臨床症状はない [3]。これら症状は腸管など腹部臓器への血流不全、あるいは血流不全による腸管麻痺のためと考えられている[4]。HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝、妊娠高血圧腎症の 3 者には共通の病態として血管内皮細胞機能不全による血管透過性亢進、引き続く循環血液量減少が想定されており、これら病態は肝機能異常出現に先行して存在している。HELLP 症候群は高血圧を合併していることが多いのに比し、急性妊娠脂肪肝では約 80%が高血圧を欠くので[3, 5]、その異常に気づかれにくく、臨床症状出現時の AT 活性はしばしば 40%未満といった極端な低値を示す[3, 6-11]。
2. 英国では妊娠高血圧腎症の場合、入院のうえ、週 2 回（血圧が 140/90～149/99mmHg の場合）な

いし3回（血圧が150/100mmHg以上）の血液検査が勧められている（内容は腎機能、電解質、血算、肝機能、ビリルビン）[12]。妊娠高血圧症候群妊婦ならびに双胎（多胎）妊婦は高率にHELLP症候群や急性妊娠脂肪肝を合併する[3, 13-15]。多胎妊婦では妊娠高血圧症候群の有無と関係なく血小板数低下/AT活性低下が高率に起こるので、入院中にある場合は33週以降、外来通院中にある場合は35週以降、適宜スクリーニング検査として血小板数とAT活性を測定する。胎児数増加につれAT活性や血小板数はより早期に減少しやすくなるので、品胎などではより早期でのスクリーニングを考慮する[3]。体重の異常増減（血管透過性異常亢進の結果として起こる）や蛋白尿は血管内皮細胞機能不全の結果として起こるので、高血圧がなくともこれらが認められた場合には血小板数とAT活性を測定する。しかし、これら測定のスクリーニング検査としての特性（感度や特異度）は知られていない。

3. 妊娠中に徐々に血小板数減少を示す妊婦が存在する（妊娠性血小板減少症）[16-18]。同様に徐々にAT活性減少を示す妊婦が存在する（妊娠性AT欠乏症）[9,16,17,19]。これら妊婦では高率（妊娠性血小板減少症妊娠性AT欠乏症を示さない妊婦に比して）にHELLP症候群・急性妊娠脂肪肝へと進展するので、妊娠性血小板減少症（ $<13$  万/ $\mu$ L）や妊娠性AT欠乏症（活性 $<65\%$ ）ではASTやLDH値の推移に注意する[16,20]。

4. 経膈分娩可能と判断された特に大きな異常を有しない妊婦の陣痛発来等入院時のAT活性3~97パーセントイル値は69-113%、血小板のそれは $140-354 \times 10^9/L$ である[21]。血小板数 $<13$  万/ $\mu$ Lが確認された場合（単胎での頻度は約3%弱、双胎での頻度は約15%程度）、妊娠初期の血小板数を確認する。妊娠初期も同様な低値であれば特発性血小板減少性紫斑病を想定するが、初期血小板数正常だった場合には妊娠性血小板減少症を想定し、HELLP症候群発症への懸念を強め、1週以内を目処に血小板数・AT活性、肝機能、LDH、尿酸等の測定を行なう。また、過去1週以内の体重増減についても検討する（異常値を示していることが多い）。AT活性 $<65\%$ が確認された場合（単胎では1.5%程度、双胎では15%程度）、先天性AT欠損症（異常症）と妊娠性AT欠乏症を想定する。頻度的には圧倒的に妊娠性AT欠乏症が多い。妊娠性AT欠乏症（活性 $<65\%$ ）では急性妊娠脂肪肝発症への懸念を強め、1週以内を目処に血小板数・AT活性、肝機能、LDH、尿酸等の測定を行なう。これらの値の推移や過去1週以内の体重増減（異常値を示していることが多い）も考慮して鑑別する。AST/ALT上昇が確認されれば、急性妊娠脂肪肝である可能性が高くなる。AST/ALTはHELLP症候群・急性妊娠脂肪肝の初期ではAST $>$ ALTであるが、数日以内にALT $>$ ASTとなる。

5. 諸外国ではAT活性測定が一般的でないため、HELLP症候群と急性妊娠脂肪肝の診断に関して混乱が起こっている[1, 3, 5, 22]。両者の臨床症状・血液検査所見は酷似しているが、急性妊娠脂肪肝の場合、測定されたAT活性は例外なく極端に減少している[3, 6-11]。HELLP症候群においても、進行した状態ではAT活性減少が認められる[23]。肝生検は侵襲的かつ有用性が低い[24]ので、Answer 5条件を満たし、AT活性 $<60\%$ （かつ血小板数 $\geq 12$  万/ $\mu$ L）が認められた場合は臨床的急性妊娠脂肪肝を疑う（あるいは暫定的に診断する。急性妊娠脂肪肝に気づかれた時点での血小板数は約半数例で12万/ $\mu$ L以上である[3, 5, 25, 26]）。しかし、HELLP症候群、急性妊娠脂肪肝いずれであっても、進行

した状態では AT 活性<60%と血小板数<12万/ $\mu$ Lを満たすことがある [3] ので、その場合には便宜上、HELLP 症候群とすることが考えられる。血小板数 (<12万/ $\mu$ L) もしくは AT 活性 (<60%)、AST (>45 IU/L)、LDH (>400 IU/L)の3基準値中、血小板数 (<12万/ $\mu$ L) もしくは AT 活性 (<60%)を含む2基準値のみを満たす場合には、HELLP 症候群・臨床的急性妊娠脂肪肝への進展を想定し監視を強めるか、妊娠週数なども勘案し早期の分娩を考慮する。なお、これらの検査は1回のみではなく経時(日)的に行い、その変化を観察することが診断において大切である。

#### 参考文献

1. Ch'ng CL, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002; 51: 876–880. PMID: 12427793 (II)
2. Sibai BM. management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count, *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-91 PMID: 1512157 (III)
3. Minakami H et al. Differentiation of acute fatty liver of pregnancy from syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet counts. *J Obstet Gynaecol Res*, in press (Review)
4. Minakami H et al. Candidates for the determination of antithrombin activity in pregnant women. *J Perinat Med* 2011; 39: 369-74 PMID: 21627490 (Review)
5. Knight M, et al. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008; 57: 951–956. PMID: 18332072 (II)
6. Mosvold J, et al. Low antithrombin III in acute hepatic failure at term. *Scand J Haematol* 1982; 29: 48–50. PMID: 6812211 (III)
7. Hellgren M, et al. Severe acquired antithrombin III deficiency in relation to hepatic and renal insufficiency and intrauterine fetal death in late pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1983;16:107–118. PMID: 661827(III)
8. Matsuda Y, et al. Pregnancy complicated by liver dysfunction: possible pathogenesis of vasospasm. *Obstet Gynecol* 1994;84:678–679. PMID: 9205446 (III)
9. Castro MA, et al. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 211–216 PMID: 857200 (III)
10. Vigil-De Gracia P, et al. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 72:193–195. PMID: 11166756 (II)
11. Aso K, et al. Three cases of acute fatty liver of pregnancy: postpartum clinical course depends on interval between onset of symptoms and termination of pregnancy. *J Matern Fetal Neonat Med* 2010; 23: 1047–1049. PMID: 20718581 (II)
12. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guidelines 2011 (Guideline)
13. Day MC, et al. The effect of fetal number on the development of hypertensive conditions of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106: 927–931. PMID: 16260508 (II)
14. Malone FD, et al. Maternal morbidity associated with triplet pregnancy. *Am J Perinatol* 1998;15: 73–77. PMID: 9475692 (II)

15. Albrecht L, et al. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1551–1556. PMID: 9065128 (II)
16. Minakami H et al. Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603-11 PMID: 10207801 (II)
17. Tsunoda T et al. Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 840-5 PMID: 12225299 (II)
18. Minakami H et al. Gestational thrombocytopenia and pregnancy-induced antithrombin deficiency: progenitors to the development of the HELLP syndrome and acute fatty liver of pregnancy. *Semin Thromb Hemos* 2002; 28: 515-8 PMID: 12536342 (Review)
19. Morikawa M et al. Pregnancy-induced antithrombin deficiency. *J Perinat Med* 2010; 38: 379-85 PMID: 20443661 (II)
20. Yamada T et al. Coagulation/fibrinolysis and laboratory characteristics of pregnant women with severely depressed antithrombin activity. *Hypertens Preg*, 2013; Early Online: 1–10 Copyright © Informa Healthcare USA, Inc. ISSN: 1064-1955 print/1525-6065 online  
DOI: 10.3109/10641955.2013.792346 (II)
21. Morikawa M et al. Antithrombin activity, platelet count, hemoglobin concentration and hematocrit value determined immediately before vaginal delivery among healthy women. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2012; 87: 141-6 PMID: 23016265 (II)
22. Goel A et al. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut* 2011; 60:138–139. PMID: 20938054 (III)
23. Van Dam PA, et al. Disseminated intravascular coagulation and the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 97–102. PMID: 2909047 (II)
24. Minakami H et al. Pre-eclampsia: a microvesicular fat disease of the liver ? *AJOG* 1988; 159:1043-7 PMID: 3189435 (II)
25. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: an experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1342–1347. PMID: 7977544 (II)
26. Pereira SP, O'Donohue J, Wendon J, Williams R. Maternal and perinatal outcome in severe pregnancy-related liver disease *Hepatology* 1997;26:1258–1262. PMID: 9362370 (II)

## CQ314 授乳に関する注意点は？

### Answers

1. 直接授乳が困難な場合は、搾母乳を勧める。(C)
2. 以下の場合、授乳中止を勧める。(B)
  - 母親がアルコール依存症、HIV 感染症あるいは活動性結核
  - 新生児がガラクトース血症  
(断乳を考慮する母親服用薬剤については CQ104-5 参照)
3. 断乳には乳汁分泌抑制薬を使用することができる。(C)
4. 乳房腫脹、疼痛、発熱などを訴えた場合、乳房緊満、乳腺炎、あるいは乳腺膿瘍の可能性を考える。(B)
5. 乳房緊満に対しては
  - 予防には、直接授乳を行い、乳汁分泌を促す。(C)
  - 乳房緊満が持続する場合は、乳管閉塞部位や痛みのある場所をマッサージする。(C)
6. 乳腺炎に対しては
  - 搾乳や消炎鎮痛剤投与等を行う。(C)
  - 24 時間以内に症状が改善しない場合や、急速に症状が悪化する場合には、抗菌薬を投与する。(B)
  - 長時間乳腺炎症状が持続した場合や症状が強い場合は、細菌培養を行う。(B)
7. 乳腺膿瘍に対しては
  - 穿刺あるいは皮膚切開で排膿する。(B)
  - 難治性の乳腺炎、乳腺膿瘍の場合、MRSA 感染症や悪性腫瘍の可能性を検討する。(B)

### 解説

#### はじめに

母乳育児支援 (CQ802: Answer 12)、授乳中の新生児・乳児へのビタミン K 投与 (CQ802: Answer 7)、授乳中に服用している薬物の児への影響 (CQ104-5: Answer 1)、HTLV-1 キャリアの場合の栄養方法の選択肢 (CQ612: Answer 5) については、授乳に関連があるが、各 CQ&A を参照していただきたい。上記との重複を避け、授乳に関する注意点について、Answer 順に以下記述する。

#### 各論

1 新生児が NICU に入院するなど、何らかの理由により母子が分離されてしまい、直接授乳が困難な場合は、それが一時的なものであれば母乳産生を保つために搾母乳を勧めることを考慮する<sup>1)</sup>。搾乳の手技に関して文献<sup>2)</sup>が参考となる。

2 授乳を中止しなければいけないのは、母親が麻薬、抗ガン剤、診断的あるいは治療的な放射性同位元素を服用している場合、アルコール依存症の場合、HIV または活動性結核の場合、児が古典的ガラクトース血症 (ガラクトース 1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症) の場合、母親が単純ヘルペスにかかっているその病変が乳房にある場合などである<sup>1)</sup>。母親が次のような状況では、母乳育児が可能であることがわかっている: HBs 抗原陽性、C 型肝炎、発熱、低レベルの環境化学物質への曝露<sup>1)</sup>。サイトメガロウイルス抗体陽性の場合、正期産児なら母親が抗体陽性化したばかり

でなければ授乳は問題ないが、極低出生体重児に母乳育児するかどうかは母乳の利益と感染リスクを考慮して決める必要がある<sup>1)</sup>。喫煙、少量のアルコールなら母乳育児に影響しない<sup>1)</sup>。黄疸を呈している高ビリルビン血症の新生児に対しても、ほとんどの場合母乳育児を継続できる<sup>1)</sup>。

3 産褥性乳汁分泌抑制目的で、薬物を使用することができる。カバサール® (カベルゴリン) 1mg を1回<sup>3)</sup>、テルロン® (テルグリド) 0.5mg を2錠分2で14日間、またはパーロデル® (プロモクリプチン) 2.5mg を2錠分2で14日間投与すると、乳汁分泌が停止することが多い。カバサール®は心臓弁に異常のある女性、妊娠高血圧症候群婦人には用いない。

4-7 乳房腫脹、疼痛、発熱などを訴えた場合、乳房緊満、乳腺炎、あるいは乳腺膿瘍の可能性を考える。

#### 【乳房緊満について】

乳房緊満 (breast engorgement)は、産褥早期に発生することが多く、溢乳、乳房痛、39.0℃までの発熱がみられる<sup>4,5)</sup>。乳房緊満は乳汁の排出不全が原因で、乳管が開通して乳汁分泌がスムーズに行われるようになると症状は軽快する<sup>4)</sup>。しかし、乳房緊満の治療法として有効性が証明された方法はまだない<sup>4)</sup>。乳房緊満に対して、乳管マッサージを行い乳管開口部の閉塞を予防し、直接授乳が成功しない場合は、搾乳による乳汁排出を行う。さらに、乳房緊満による疼痛が強い場合は、消炎鎮痛剤を服用し、冷湿布を併用する。

#### 【乳腺炎について】

乳腺炎が、24時間以内に症状が改善しない場合や、急速に症状が悪化する場合には、抗菌剤を投与する。授乳婦が悪寒、38.5℃以上の発熱を訴えた場合、乳腺炎 (mastitis)を鑑別する必要があるが、乳房うっ滞と乳腺炎との間に明確な線引きはできない。例えば、Academy of Breastfeeding Medicine (ABM)では、乳腺炎を臨床的に次のように定義している：「圧痛、熱感、腫脹のあるくさび型をした乳房の病変で、38.5℃以上の発熱、悪寒、インフルエンザ様の身体の痛みや全身性の疾患としての症状を伴うもの」<sup>5)</sup>。乳腺炎は乳房緊満の程度がより強い状態と考えることもできるが、乳腺炎の一部には細菌感染を併発している場合がある。このため、乳腺炎に対する一般的な治療は、搾乳、鎮痛剤、抗菌剤投与とされている<sup>4,5)</sup>。

現在日本では、授乳、乳頭ケア、乳房緊満の予防についての指導は主に助産師が受け持っており、退院後も助産師が引き続き窓口となっているところが多い。一施設の統計であるが、退院後31%の産褥婦が乳房・乳頭トラブル、授乳相談、哺乳量や児体重についての相談などのために助産師による「おっぱい外来」を受診していた<sup>6)</sup>。そして、その受診理由の内訳を見てみると、乳腺炎は82/841件(9.8%)、乳房緊満(乳管閉塞、乳房痛)は298/841件(35%)であり、退院後に乳房緊満や乳腺炎の症状を訴える妊婦は少なくない<sup>6)</sup>。産後に助産師が乳房疾患を担当している施設においては、症状の重症度を適切に判断し、医師と連携が取れるような体制を作っておく必要がある。

長時間乳腺炎の症状が持続し、症状が強い場合は、乳汁培養と感受性検査を行う<sup>5)</sup>。乳腺炎の症状があまり強くなく、発症から24時間未満の場合には、保存的な対処で十分であるが<sup>4-5)</sup>、24時間以内に症状が改善しない場合や、急速に症状が悪化する場合には、抗菌薬による治療を行うのがよい<sup>5)</sup>。ただし、乳腺炎に対して抗菌剤が有効かどうかについてエビデンスは乏しい<sup>7)</sup>。本領域に関する質の高いRCTが早急に計画される必要がある<sup>7)</sup>。以前は、乳腺炎を起こしている乳房からの授乳を禁止する指導が広く行われていたが、現在では、乳腺炎治療中の授乳継続は児に有害な影響はなかったと報告されている<sup>8)</sup>。

#### 【乳腺膿瘍について】

乳腺炎に対して、抗菌薬を使用して数日経ても治療効果が表れない場合は、膿瘍形成の可能性を考える<sup>5)</sup>。適切な対処にもかかわらず、乳房に、固くて赤い、圧痛にある限局した境界明瞭な領域が残る場合には、膿瘍が疑われる<sup>5)</sup>。乳腺膿瘍と診断した場合、(エコーガイド下で) 穿刺あるいは切開排膿して創部からのドレナージを行う<sup>5)</sup>。創部に清潔なガーゼを緩く詰め込み、24時間毎に徐々に小さいサイズのものとの交換しながら、内部からの肉芽形成を待つ。併せて起炎菌に対応した抗菌薬を処方する<sup>5)</sup>。ただし、乳腺膿瘍であっても抗菌薬投与のみで保存的に対処できる場合もあるが、膿瘍がとてもしばしば大きかったり、多発性に併存したりする場合には、外科的ドレナージが望ましい<sup>5)</sup>。

これらの処置を行っても、乳腺炎、乳性膿瘍が難治性である場合、MRSA 感染症、悪性腫瘍の可能性を検討し、感染症専門医あるいは乳腺外科医へコンサルトする<sup>9,10)</sup>。

## 文献

1. SECTION ON BREASTFEEDING. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-41. PMID: 22371471 (III)
2. 搾乳の2種類の方法についての解説：NPO 法人日本ラクテーション・コンサルタント協会 [http://jalc-net.jp/FAQ\\_ANS2.html](http://jalc-net.jp/FAQ_ANS2.html) (III) (2012/4/29 確認)
3. Single dose cabergoline versus bromocriptine in inhibition of puerperal lactation: randomised, double blind, multicentre study. European Multicentre Study Group for Cabergoline in Lactation Inhibition. *BMJ* 1991; 302: 1367-1371. PMID: 1676318 (I)
4. Mangesi L, et al. Treatments for breast engorgement during lactation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (9): CD006946. PMID: 20824853 (I)
5. ABM 臨床指針第4号 乳腺炎 2008年5月改訂版 <http://www.bfmed.org/Media/Files/Protocols/Japanese%20Protocol%204%20revised.pdf> (III) (2012/4/29 確認) (Original article: Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol #4: mastitis. Revision, May 2008. *Breastfeed Med* 2008; 3: 177-180. PMID: 18778213)
6. 戸崎敦代・他. 当院におけるおっぱい外来の現状—過去3年間のおっぱい外来を振り返る—. *栃木母性衛生* 2009; 36: 37-41. (III)
7. Jahanfar S, et al. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD005458.pub3. PMID: 23450563 (I)
8. WHO: Department of Child and Adolescent Health and Development. Mastitis cause and management. Publication Number WHO/FCH/CAH/00.13. Geneva. WHO, pp25. [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.13.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.13.pdf). (III) (2012/4/29 確認)
9. Chen CY, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections may not impede the success of ultrasound-guided drainage of puerperal breast abscesses. *J Am Coll Surg* 2010; 210: 148-154. PMID: 20113934 (II)
- 10. Kamal RM, et al. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009; 15: 367-380. PMID: 19496780 (II)



## CQ315 産褥精神障害の取り扱いは？

### Answer

1. 産褥期は精神障害が起こりやすいので注意する。 (B)
2. 診断・治療に際しては、精神疾患に関する知識・経験が豊富な医師に必要な応じて相談し、精神面への継続的支援体制の構築（医療・行政を含めた）を検討する。 (C)
3. 薬剤の大半は授乳可能（CQ104-5参照）だが、母乳育児が原疾患悪化（寝不足等により）を来す可能性が高い場合には断乳を勧める (C)。

### <解説>

1. 産褥期には、「産褥精神障害」あるいは「産褥精神病」と総称される特有の精神障害が非妊娠時に比して多発する。産褥早期（分娩後 2 週以内）には多くの褥婦が一過性に「マタニティ・ブルーズ」と呼称される軽うつ状態を示す。「マタニティ・ブルーズ」は、他の産褥精神障害とは区別される。

2. 症状が長引く場合、あるいは明らかに精神症状を示している時には適宜、精神疾患に豊富な知識・経験のある医師に相談する。一部の精神障害では育児 neglect や虐待につながる可能性も指摘 [1]されているので、医療・行政面を巻き込んだ継続的な精神面支援体制や育児支援体制を検討する。以下に産褥精神障害の主な病型と対応を示す。

1) **マタニティ・ブルーズ**：産褥 3-10 日の間に生じる一過性の情動不安定な状態である。主症状は軽度の抑うつ感、涙もろさ、不安感あるいは集中力低下などで、特に涙もろいことが最も重要な症状である。本症の出現頻度は 30%程度とされ [2]、妊娠合併症を有する群、胎児あるいは新生児異常、長期入院患者あるいは母子隔離群などがリスク因子である [3, 4]。症状は通常、2 週間ほどの短期間に消失するため、とくに治療を要しないことが多い。しかし、本症の約 5%が産後うつ病に移行したとの報告 [4]もあり、とくに 2 週間以上にわたって症状が残存する場合には注意する。客観的診断法としてはマタニティ・ブルーズ日本版評価尺度が用いられる (表 1)。本症の管理にあたっては、本症が一過性情緒障害であり、大部分が短期間に消失する旨を伝えた上で、家族の協力を依頼するとともに、症状の改善にあわせて徐々に育児に参入させながら退院に導くようにする。本症が 2 週間以上遷延する場合には、産褥精神障害の発症を鑑別する必要がある、念のために退院後も外来観察を行うことが望ましい。

2) **産後うつ病**：産褥精神障害のなかでもっとも多い病型であり、本邦では褥婦の 5-10%に認められる [3]。北村ら [5]が 1300 人の産褥婦を対象に行った検討によれば、産後 1 ヶ月、6 か月および 1 2 ヶ月における本症の頻度は各々、12%、17%および 14%であった。本症には抑うつ気分、不安、焦燥、不眠などが認められ、自責（母親としての責務を果たせないことや子供や夫に対して愛情が湧いてこないことに対する）や育児に対する不安・恐怖などを訴える。重症度はさまざま（軽うつ状態～ほとんど何もできなくなる）である。さらに重症化すると非定型精神病への移行や自殺の危険性などもあること、さらに将来的な育児 neglect や虐待との関連も指摘されている [1]ので、十分な注意と監視を要する。リスク因子として過去の精神疾患罹病歴、望まない・望まれない妊娠、疾病保有新生児などが報告されている [1, 3, 5]。本症スクリーニング法としてはエジンバラ産後うつ

病質問票（EPDS）（表2）が利用される。同質問票で9点以上（欧米では10～13点以上）の場合には産後うつ病の疑いと判断し、必要に応じて精神疾患に豊富な知識・経験のある医師に相談するとともに、医療・行政面を含めた継続的な精神面支援体制を検討することが必要である。本質問票はあくまでもスクリーニング検査であり、大うつ病、小うつ病を含めた客観的な確定診断は専門医に委ねる。患者が明らかに精神症状を発現している場合には、速やかに精神科医の診断を仰ぐ。そのうえで、その後の治療方法、育児方法の立案、保健師等による育児支援システム構築等について症例の状況に応じて慎重に検討する。

**3）神経症：**不安や抑うつなどの精神症状が中心で、これに疲労感、頭痛、不眠、動悸などの神経衰弱様症状を合併する。元来神経質な性格であったものに、育児や家族とのトラブルなどの心理的ストレスが重畳して発症する状態と考えられている。

**4）非定型精神病：**不眠、焦燥、抑うつなどを前駆症状として、急激に幻覚（実在しないものを知覚する）あるいは妄想（訂正不可能な確信）を生じたり、意識変容を伴う錯乱やせん妄をきたす。症状は変化しやすく、不安・困惑を伴う情動不安がみられる。さらに病像が進行すると興奮、昏迷あるいは夢幻様状態に陥ることもある。統合失調症に比較して発症が急激であること、対人接触が良好で人格が保たれていること、妄想や幻覚が浮動的であること、治療に反応しやすいなどの特徴を有するため、統合失調症と区別して非定型精神病と呼ばれる。病像としては、うつ状態が増悪した状態と考えられ、実際に回復期にはうつ状態が続くこともある。また、錯乱を主にした精神症状は数日から2～3ヶ月の間に緩解し、その後はほぼ元の人格に復する。このように、一般的には本症の予後は良好であるが、一部には意識障害が極めて強い場合や、経過が長期にわたる場合もある。

**5）器質的疾患：**下垂体の虚血性壊死に起因する Sheehan 症候群がよく知られているが、この他にも産褥期に視床下部一下垂体機能低下をきたす症例は少なくないと考えられている。さらに、橋本病の悪化などが精神症状として顕性化していることもある。上述の2）～4）に該当する精神症状とともに何らかの身体症状が観察される場合には、器質的疾患の可能性も念頭に置くことが重要である。

3. 向精神薬は母乳に移行するが、乳児に移行する量は少なく、乳汁／血漿薬物濃度比：Milk-to-Plasma drug concentration ratio (M/P比) などを用いた研究では、大半の薬剤では乳汁による新生児の暴露は治療量の1/10以下とされる。日本医薬品集では、多くの向精神薬に「授乳婦への投与を控えることが望ましい」との記載があるが、薬剤の減量や断乳を強く勧めることは、母親の精神障害に悪影響をおよぼす場合がある。また、一部の薬剤を除いて（CQ104-5参照）向精神薬による母乳栄養児への著明な副作用はみられず、その後の発達の経過も正常であるとの報告[1, 8]も多く、薬物療法と母乳栄養は両立する（国際的コンセンサスとなっている）。したがって、精神障害の治療に用いられる薬剤の大半で断乳する必要はない。しかし、母乳育児が原因で不眠や精神状態の悪化が強く懸念される場合や乳児の肝腎機能が不十分の場合（黄疸などの小児科的基礎疾患や低出生体重児など）は、精神科医、小児科医とも連携をとりながら個別に断乳の判断を行う。

<参考文献>

[1] Kokubu M, et al.: Postnatal depression, maternal bonding failure, and negative attitudes towards pregnancy: a longitudinal study of pregnant women in Japan. Arch Womens Ment Health. 15:211-216,2012.

PMID:22526407 (II)

[2] 中野 仁雄. 妊産婦の精神面支援とその効果に関する研究. 平成6年度厚生省心身障害研究報告書. p7,1994. (III)

[3] Kitamura T, et al.: Multicentre prospective study of perinatal depression in Japan: incidence and correlates of antenatal and postnatal depression. Arch Womens Ment Health. 9:121-130,2006. PMID:16547826 (II)

[4] 岡野禎治, 他: Maternity Blues と産後うつ病の比較文化的研究. 精神医学. 33:1051,1991. (II)

[5] 北村俊則: 妊産婦におけるうつ病の出現頻度とその危険要因-周産期の各時期における心理社会的うつ病発症要因-. 平成8年度厚生省心身障害研究報告書. pp25, 1996. (III)

[6] Stein G: The maternity blues. In: Motherhood and Mental Illness, Brockington, pp119, Academic Press, London, 1982. (Textbook)

[7] 吉田 敬子: 母子と家族への援助 金剛出版.2000. (Textbook)

[8] Yoshida K, et al. : Fluoxetine in breast-milk and developmental outcome of breast-fed infants. Br J Psychiat 172:175-179,1998. PMID:9519072 (II)

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ集



表2 エジンバラ産後うつ病質問票 (EPDS) (文献[7]より引用)

ご出産おめでとうございます。ご出産から今までの間どのようにお感じになったかをお知らせください。今日だけでなく、過去7日間にあなたが感じられたことに最も近い答えにアンダーラインを引いてください。必ず10項目に答えて下さい。

[質問]

1. 笑うことができるし、物事のおもしろい面もわかる。  
(0) いつもと同様にできる。 (1) あまりできない。  
(2) 明らかにできない。 (3) まったくできない。
2. 物事を楽しみにして待つことができる。  
(0) いつもと同様にできる。 (1) あまりできない。  
(2) 明らかにできない。 (3) まったくできない。
3. 物事がうまくいかない時、自分を不必要に責める。  
(3) 常に責める。 (2) 時々責める。  
(1) あまり責めることはない。 (0) まったく責めない。
4. 理由もないのに不安になったり、心配する。  
(0) まったくない。 (1) ほとんどない。  
(2) 時々ある。 (3) しょっちゅうある。
5. 理由もないのに恐怖に襲われる。  
(3) しょっちゅうある。 (2) 時々ある。  
(1) めったにない。 (0) まったくない。
6. することがたくさんある時に、  
(3) ほとんど対処できない。 (2) いつものようにうまく対処できない。  
(1) たいていうまく対処できる。 (0) うまく対処できる。
7. 不幸せで、眠りにくい。  
(3) ほとんどいつもそうである。 (2) 時々そうである。  
(1) たまにそうである。 (0) まったくない。
8. 悲しくなったり、惨めになる。  
(3) ほとんどいつもある。 (2) かなりしばしばある。  
(1) たまにある。 (0) まったくない。
9. 不幸せで、泣けてくる。  
(3) ほとんどいつもある。 (2) かなりしばしばある。  
(1) たまにある。 (0) まったくない。
10. 自分自身を傷つけるのではないかという考えが浮かんでくる。  
(3) しばしばある。 (2) ときたまある。  
(1) めったにない。 (0) まったくない。

※各質問とも4段階の評価で、10項目を合計する。

CQ605 妊婦における風疹罹患の診断とその後の児への対応は？

**Answer**

1. 妊娠初期に、風疹抗体価 (HI) 測定を行う。 (A)
2. 妊娠初期問診項目に以下の5点 (過去3ヶ月以内の) を加える。 (B)  
小児との接触が多い就労、風疹患者との接触、発疹、発熱、頸部リンパ節腫脹
3. 以下の場合には問診とともに風疹感染診断検査を行う。
  - 1) 風疹患者と明らかな接触があった場合 (B)
  - 2) 風疹様症状 (発疹、発熱、リンパ節腫脹) があった場合 (B)
  - 3) 妊娠初期の検査でHI 抗体価256 倍以上 (C)
4. 感染診断検査はペア血清HI 抗体価および風疹特異的IgM 抗体価測定を行う。 (B)
5. 風疹HI 抗体価が16 倍以下の妊婦には、産褥早期の風疹ワクチン接種を勧める。 (C)
6. 「妊娠中風疹感染」の診断には至らなかったが、その疑いが残る場合には臍帯血、新生児咽頭拭い液、新生児唾液などを用い先天感染診断を行う。 (C)
7. 先天性風しん症候群が強く疑われる場合には最寄りの保健所に相談するとともに「先天性風しん症候群と診断」した場合には最寄りの保健所に届け出る。 (A)

▷解説 (表1、2は2011年版に同じ、ただし表1脚注に「本邦2003 年1 月～2006 年6 月間の検査」を加える)

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

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

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

やワクチン投与歴がある妊婦に対しても抗体を測定することが望ましい。

風疹抗体価の検査方法は、抗体価絶対値の意味づけについて既によく検討されているH I (Hemagglutination Inhibition Test : 赤血球凝集抑制試験) 法が推奨されている<sup>5)</sup>。抗体検査には他にEIA法によるIgG 抗体がある。HI抗体とEIA法によるIgGの換算法は以下となる。HI価16倍以下はIgG価8.0未満、HI価256倍以上はIgG価45.0以上、ならびにHI価4倍以上の上昇はIgG価2倍以上の上昇を目安とする

(<http://www.nih.go.jp/niid/images/idsc/disease/rubella/RubellaHI-EIAtiter.pdf>)

2. 前記の抗体測定に際し問診の確認 (Answer 2にある5項目) が重要である。風疹の患者数が低く抑えられている現在では、それらのいずれもない場合、胎児感染の可能性は極めて低い<sup>6)</sup>。また問診にあたっては、その年、その地域の風疹流行状況に配慮する。

3. ①風疹患者との明らかな接触があった場合、②発疹や発熱、頸部リンパ節腫脹などの症状を有し風疹罹患が疑われる場合、あるいは③HI抗体価が256×以上時には、風疹疑いとし、風疹感染診断検査を行う。ただし、HI 抗体価には個人差があり、感染後、早期でなくても1,024 倍以上を示すこともまれではない (HI 抗体価256 倍以上の妊婦は約17% との報告<sup>7)</sup> あり、表1)。HI 抗体価が高値であってもただちに最近の風疹罹患であるとはいえない<sup>6)</sup>。HI抗体価256倍以上であった妊婦全例に感染診断が必要かについては、再検討の余地があり、その地域での風疹の流行が無く、問診により感染の可能性が低いと考えられる場合、感染診断は必要ないとの意見が多い。そのため、危険因子 (患者との接触や臨床症状、地域での流行など) がない場合の HI抗体価256×単独の場合、推奨Cとした。なお、表1中の2,733 名からの児にCRS は認められなかった<sup>7)</sup>。

4. 感染疑い妊婦では、HI抗体とともにIgMの検査を行う。HI 抗体価およびIgM 抗体を同時に測定し<sup>5) 6)</sup>、1~2 週間後に再検査 (可能ならペア血清) し、HI 抗体価が4 倍以上上昇しIgM 抗体が陽性化した場合は風疹罹患の可能性が高い。ただし妊婦感染は胎児感染を意味しないので注意する。

IgM 抗体は、初感染後4 日間で全例陽性となり、1~2 週間でピークとなり、数カ月で陰性化するようカットオフ値が設定されている<sup>8) 9)</sup> が、長期間にわたってIgM 抗体が低いレベルで陽性を示す persistent IgM 抗体の存在が知られている<sup>7) ~9)</sup>。したがって、IgM 抗体が陽性であっても最近の風疹罹患を示すとは限らず、低レベルの陽性であれば、問診を詳細に聴取し何もなければ胎児感染はまず否定的である。発疹を伴う明らかな風疹罹患でない場合、血清学的診断のみではCRS のリスク評価は困難であり問診結果が非常に重要となる<sup>5)</sup>。Persistent IgM について厳密な定義はないが

1) 低レベル、2) 1~2

カ月後の再検でも大体同じ値で検出される、3) 高いIgG 抗体が検出される、の3 点を満たした場合とする識者の意見がある。

5. 抗体陰性または低抗体価妊婦には、次回の妊娠における風疹罹患のリスク減少、および社会全体の抗体陽性率上昇に貢献する目的で産褥早期の風疹ワクチン接種が勧められる<sup>5) 10)</sup>。母乳中に

ワクチンウイルスが検出される場合があるが、それにより新生児が感染することはなく授乳中でも差し支えない<sup>10)</sup>。抗体陰性者へのワクチン接種効果（抗体陽性率）は、ほぼ100% であるが、HI 抗体価が16 倍である妊婦への産褥期風疹ワクチン接種では、次回妊娠時までには抗体価がほぼ元のレベルまで復する例が指摘されている<sup>7)</sup>。HI 抗体価16 倍である妊婦への産褥期風疹ワクチン接種が有効については、今後の検討課題である。米国ではMMR（麻疹ムンプス風疹）混合ワクチンが使用されており<sup>10)</sup>、風疹ワクチンが入手困難な場合、麻疹風疹（MR）混合ワクチンを使用してもよい。

産褥期以外の女性に対しても、抗体検査や予防接種の機会を積極的に提供し、ワクチン接種後2 カ月間の避妊を指導する。ただし、風疹ワクチン接種後に妊娠が判明したり、避妊に失敗したりしても全世界的にこれまで風疹ワクチンによるCRS の報告はない<sup>10) 11)</sup>。

なお、厚生労働省健康局結核感染課長は各都道府県（保健所設置市、特別区）衛生主管部（局）長宛に、先天性風疹症候群予防の観点から以下「」内容の通知を発した（健感発0129第1号、平成25年1月29日）。

「妊婦への感染を抑制するため、特に、

1. 妊婦（抗体陰性又は低抗体価の者に限る）の夫、子ども及びその他の同居家族
2. 10代後半から40代の女性（特に、妊娠希望者又は妊娠する可能性の高い者）
3. 産褥早期の女性

のうち、明らかに風疹にかかったことがある、予防接種を受けたことがある又は抗体陰性若しくは低抗体価でないと確認ができた者を除いた者に対して、任意での予防接種をうけることについて検討いただくよう、周知を図ること。」

6. HI 抗体価が 256×以上ならびに風疹 IgM 陽性が確認されたが、感染診断にいたらなかった場合や風しん感染を疑わせる症状があったが、血液検査等が実施されなかった場合（特に未受診妊婦の場合など）については以下を参考に CRS について検索を進める。

臍帯血（新生児血液）から抗風疹 IgM が検出された場合（臍帯血あるいは新生児血液の IgM が陰性でも先天感染を否定することはできない、感染していても IgM 陰性の場合がある）や、以下の検体から風疹ウイルス RNA が検出された場合には CRS と診断される：新生児咽頭拭い液、新生児唾液、臍帯血（新生児血液）、新生児尿、胎盤絨毛、羊水検体。新生児咽頭拭い液、新生児唾液からは風疹ウイルス RNA が検出されやすいとされている。CRS 診断のための PCR 検査については、最寄りの保健所に相談する。各都道府県にはこれらが実施できる衛生研究所（あるいは保健所があるか、それらを通じて全国いずれかの施設で実施できることになっている）がある。CRS は全例届け出が必要な感染症になっており、各保健所はその診断に関しても相談義務を負っている。もし、白内障手術で水晶体が摘出された場合、水晶体からも風疹ウイルス RNA 検出が可能。また脳脊髄液からも検出されやすい。

CRS が強く疑われた（あるいは診断された）場合には、感染児を他の新生児（他の母親）と隔離する（生後6ヶ月間程度、児はウイルスを排出し続けるとされてる）。心構造異常、聴覚、視覚異常に関する専門医によるフォローアップが必要なので、その体制を整える、あるいは家族にその必要性について説明する。



7. 「先天性風しん症候群」は全数報告対象（5類感染症）であり、診断した医師は7日以内に最寄りの保健所に届け出る。先天感染の診断（PCR検体の種類、PCR実施等）についても保健所は相談にあずかることになっている。

#### 参考

風疹罹患（疑い含む）妊婦の対応診療指針として、2次施設への紹介が研究班より提言されている<sup>5)</sup>。HI抗体価が高い例や4倍以上上昇した例、IgM抗体の陽性例などについては、必要に応じ国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ

(<http://idsc.nih.gov/jp/disease/rubella/index.html>)の「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言(pdf版)」から得られる各地区ブロックごとの相談窓口(2次施設)への相談・紹介を考慮する。羊水や臍帯血の風疹ウイルス検出<sup>6)</sup>に関しては、各都道府県の保健所(あるいは上記2次施設)が実施可能な施設を把握している。その際には、表2を予め完成させる。相談を受けた2次施設は、風疹罹患の可能性が高い場合には「羊水による胎児感染診断の必要性」について判断し、妊婦の希望があり必要と認めた場合にはPCR検査実施可能な施設との仲介を務める。それらに関する費用については、予め妊婦家族と相談する。

#### 文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：風疹の現状と今後の風疹対策について。2003；  
(<http://idsc.nih.gov/jp/disease/rubella/rubella.html>) (III)
- 2) Ghidini A, et al. : Prenatal diagnosis and significant of fetal infection. West J Med 1993; 159: 366—373 PMID:8236979 (III)
- 3) Enders G, et al. : Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet 1988; 1: 1445—1446 PMID:2898593 (III)
- 4) Bullens D, et al. : Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. Clin Pediatr 2000; 39: 113—116 PMID:10696549 (III)
- 5) 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班：風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言。(http://idsc.nih.gov/jp/disease/rubella/rec200408.pdf) (III)
- 6) 種村光代：風疹—妊娠中の風疹罹患への対応。周産期医学2002；32：849—852 (III)
- 7) Okuda M, et al. : Positive rates for rubella antibody in pregnant women and benefit of post-partum vaccination in a Japanese perinatal center. J Obstet Gynaecol Res 2008; 34, 168—173 PMID:18412777 (II)
- 8) 日本母性保護産科婦人科医会：研修ニュースNo.6, 妊娠とウイルス感染1999；2—16 (III)
- 9) 加藤茂孝, 他：風疹IgM抗体はいつまで検出されるか。臨床とウイルス1995；23：36—43 (III)
- 10) Rubella vaccination. ACOG committee opinion, No. 281 December 2002 (III)
- 11) Badilla X, et al. : Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 830—835 PMID:17721380 (III)

(表1) HI抗体価分布とHI抗体価別IgM陽性頻度(文献7)を改変)

HI抗体価	人数(頻度)	IgMの状況	
		擬陽性(0.8~0.1)	陽性(>1.20)
<×8	185(6.8%)	1/122	0/122
×8	107(3.9%)	0/66	0/66
×16	266(9.7%)	0/155	0/155
×32	515(18.8%)	4/295(1.4%)	0/295
×64	637(23.3%)	5/418(1.2%)	2/418(0.5%)
×128	554(20.3%)	3/382(0.8%)	3/382(0.8%)
×256	319(11.7%)	6/277(2.2%)	4/277(1.4%)
×512	120(4.4%)	0/106	2/106(1.9%)
×1,024	30(1.1%)	0/28	0/28
計2,733名		19/1849(1.0%)	11/1849(0.6%)

注: これら2,733名から先天性風疹症候群児の出生は認められなかった

「本邦2003年1月~2006年6月間の検査」

(表2) 妊娠中風疹感染が疑われる症例(患者ID番号)

年齢	__歳
風疹感染既往(記憶でよい)	あり, なし, 不明
風疹ワクチン接種歴	あり, なし, 不明
子どもの有無	いない, いる( __歳, __歳, __歳)
前回妊娠時(もし妊娠歴があれば)の風疹HI抗体価	_____
今回妊娠前後の状況	
・発疹	なし, あり( __月 __日, 妊娠 __週頃)
・頸部リンパ節腫脹	なし, あり( __月 __日, 妊娠 __週頃)
・発熱(37.5度以上)	なし, あり( __月 __日, 妊娠 __週頃)
・風疹患者との接触	なし, あり( __月 __日, 妊娠 __週頃)
・児重(自分の子ども以外)との接触機会	少ない, 多い
・居住地域での風疹流行	あり, なし, 不明
・職業( _____ )	
__月 __日(妊娠 __週 __日)	HI抗体価 _____ IgM _____
__月 __日(妊娠 __週 __日)	HI抗体価 _____ IgM _____
__月 __日(妊娠 __週 __日)	HI抗体価 _____ IgM _____

注: 風疹感染について相談する場合にはこの表をあらかじめ完成してから相談する

CQ606 妊娠中にHBs抗原陽性が判明した場合は？

**Answer**

1. 検査結果を、配偶者・家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。 (B)
2. HBe 抗原・肝機能検査を行い、母子感染のリスクを説明する。 (A)
3. 内科受診を勧める。 (C)
4. 小児科と連携して出生児に対して「B 型肝炎母子感染防止対策」を行う。 (A)
5. 「B 型肝炎母子感染防止対策」を行えば授乳を制限する必要はない旨を説明する。 (B)

▷解説

図1は産婦人科診療ガイドライン産科編2011と同じ図である。

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

B型肝炎は血液を介したHBVの感染によって起こり、感染様式には「一過性感染」(感染既往者)と「持続感染」(キャリア)の二種類がある。以前、我が国においてはHBVキャリアのほとんどは母子感染により、また一部は3歳以下の小児期の水平感染から生じていた。その理由は、HBVの遺伝子型 (genotype) の多くがBまたはCであったためであり、成人が初感染して肝炎を発症した例 (急性肝炎) のほとんどは一過性感染で、持続感染に移行することはほとんどなかった。しかし、我が国でも最近では国際交流が盛んになり、性行為等の水平感染による遺伝子型AのHBV感染が増えてきており、成人期の感染であっても急性肝炎発症後に10%程度がキャリア化している。

1.

家族への説明は妊婦本人が希望した場合にのみ行うのが原則であるが、HBVは血液や性行為で感染し、HBV未感染者 (HBs抗体陰性者) はB型肝炎ワクチン (HBワクチン) 接種により感染が防げることを説明する。

2.

厚労省によれば、妊婦健診において妊娠8週前後のHBs抗原検査は最低限必要な検査である (2007年1月16日付け雇児母発第0116001号)。この検査においてHBs抗原陽性と判定された人のほとんどはHBVキャリアである。妊婦がHBVキャリアの場合、母子感染防止対策をとらずにいると児の約30%がHBVキャリアとなるが、児がHBVキャリアになるか否かは妊婦のHBe抗原が関係している<sup>1)</sup>。すなわち、HBe抗原陽性妊婦 (ハイリスク群) から出生した児を放置した場合のキャリア化率は80~90%とされている。一方、HBe抗原陰性の妊婦 (ローリスク群) から出生した児はキャリアになることはほとんどないが、10%程度に一過性感染が起こり急性肝炎や劇症肝炎が発生する。

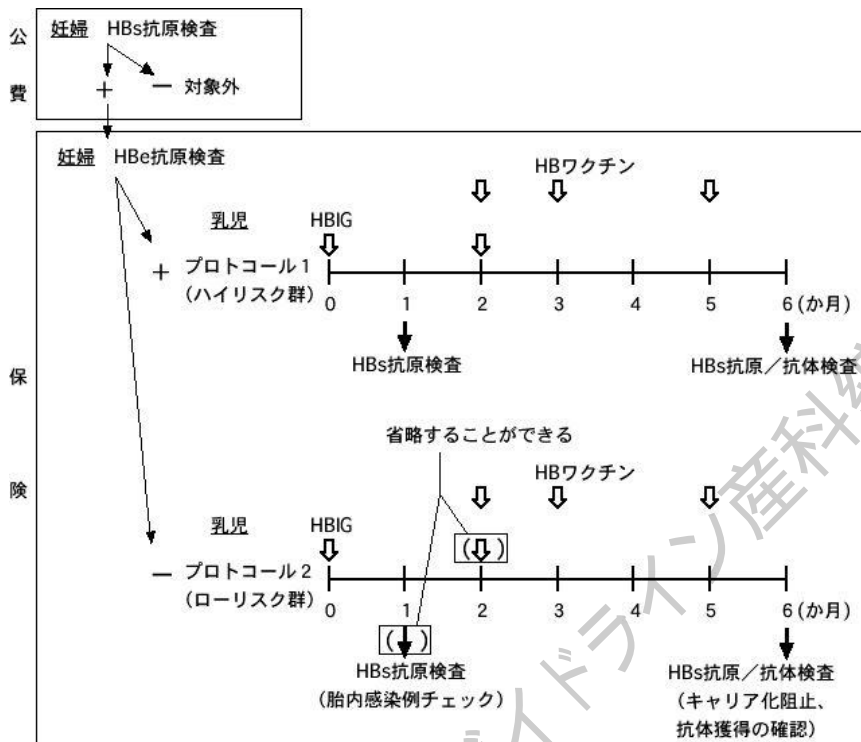
わが国の妊婦のHBs抗原陽性率は約0.2~0.4%であり、HBs抗原陽性妊婦のHBe抗原陽性率は約25%である。母子感染は通常分娩時に起こるとされているが、胎内感染 (5%以下: 生後1カ月のHBs抗原が陽性) が成立する場合もある。

3.

HBVキャリアの多くは自覚症状がないため、肝臓専門医を紹介し受診を勧める。なお、日本肝臓学会では肝臓専門医に関する情報をホームページに (<http://www.jsh.or.jp/>) 上に公開している。

4.

現在の「B型肝炎母子感染防止対策」はHBs抗原陽性の妊婦より出生したすべての児が対象となっている<sup>2)</sup>。プロトコールは以下の通りである。



(図1) B型肝炎母子感染防止対策のプロトコール (文献2より抜粋)

1. HBs抗原陽性の妊婦に対してHBe抗原検査を必ず行い、母子感染の危険度を的確に把握するとともに妊婦の健康管理を行う。

2. 出生直後(できるだけ早く、遅くとも48時間以内)、抗HBsヒト免疫グロブリン(HBIG)200単位(1.0mL)を児に筋肉内注射を行う。(0.5mLずつ大腿前外側または臀筋に筋注)(ヒト血漿製剤であることを両親に伝え、同意を得る)

注意:1995年3月の改訂により、臍帯血または出生直後の児のHBs抗原検査は中止となった。

3. 生後1カ月、児のHBs抗原検査を行う。(HBe抗原陰性妊婦:ローリスク群から出生した児は省略することができる)HBs抗原陽性であれば胎内感染と診断する。

4. 生後2カ月、HBIG200単位(1.0mL)を児に筋注。(HBe抗原陰性妊婦:ローリスク群から出生した児は省略することができる)

5. 生後2カ月、B型肝炎ワクチン(HBワクチン)5 $\mu$ g(0.25mL)を児に皮下注射。HBIGと同時投与は可能。

6. 生後3カ月、HBワクチン5 $\mu$ g(0.25mL)を児に皮下注射。

7. 生後5カ月、HBワクチン5 $\mu$ g(0.25mL)を児に皮下注射。

8. 生後6カ月、児のHBs抗原検査、HBs抗体検査を行う。

9. HBs抗原が陽性となった場合は予防措置が成功しなかったと判断し、以後のHBワクチンの接種は行わない。生後6カ月でHBs抗体陽性であれば予防措置は成功したと考えてよい。もしHBs抗体陰性もしくは低値であればHBワクチンの追加接種またはワクチンを替えて接種を行う。

近年日本においてB型肝炎母子感染防止処置が適切に行われずにキャリア化児となった症例が報告されている<sup>2)</sup>。HBs抗原陽性の妊婦より出生した児のフォローアップを小児科医に要請する場合には「HBV キャリア妊婦からの児」であることを明確に伝える。

現在厚生労働省では B 型肝炎母子感染の新しいプロトコルが検討されている。そのプロトコルは児が出生したら 12 時間以内に HBIG 100 単位(0.5 ml)の筋肉注射と HB ワクチン 5  $\mu$ g(0.25 ml)の皮下注射を同時に行い(ただし、注射部位は変える)、さらに生後 1, 6 ヶ月に HB ワクチン 5  $\mu$ g(0.25 ml)を接種するものである。このプロトコルは以前より欧米諸国で用いられているもので、HB ワクチンを新生児期から開始しているため、現在のプロトコルと比較してコンプライアンスに優れ完遂度が高くなることが期待されている。

5.

母乳に関しては母乳栄養児と人工栄養児との間でキャリア化に差が認められないことより母乳栄養を禁止する必要はない。

文献

○1) Okada K, et al.: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med 1976; 294: 746—749 PMID: 943694 (II)

2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長:B 型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について。雇児母発2004; 第0427002 号 (III) <http://www.jaog.or.jp/JAPANESE/jigyo/boshi/HBs/index.htm> [2012. 4. 22]

3) ACOG Practice Bulletin (No. 86) Viral hepatitis in pregnancy. Obstet Gynecol 2007;110: 941—955 PMID: 17906043 (Guideline)

CQ607 妊娠中にHCV 抗体陽性が判明した場合は？

**Answer**

1. 検査結果を、配偶者・家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従う。 (B)
2. HCV-RNA 定量検査と肝機能検査を行う。 (A)
3. HCV-RNA 定量検査が「検出せず」であれば母子感染の心配はないと説明する。 (B)
4. HCV-RNA 定量検査が「検出」の場合には母子感染のリスクを説明する。 (B)
5. HCV-RNA 定量検査が「検出」の場合には内科受診を勧める。 (C)
6. HCV-RNA定量検査で「検出」の場合でも、「母児感染予防目的の授乳制限は必要ない」と説明する。 (C)
7. HCV-RNA 量高値群の妊婦には、本邦の分娩様式別母子感染率を示し、妊婦・家族の意思（分娩様式について）を尊重する。 (C)

▷解説 表1は産婦人科診療ガイドライン産科編2011と同じ表である。

C型肝炎はC型肝炎ウイルス(HCV:一本鎖RNAウイルス)の血液を介した感染により起こる。HCV抗体陽性にはHCV感染既往者とHCV持続感染者(キャリア)が含まれ、それらを鑑別するにはHCV-RNA定量検査を行う。現在のHCV-RNA定量検査はリアルタイム(TaqMan)PCR法のため、その結果はHCV増幅反応シグナルが「検出せず」または「検出」で示され、「検出」された場合は測定範囲が $15\sim 6.9\times 10^7$  IU/mLと広範囲のため、実数値ではなく対数値(1.2~7.8LogIU/mL)で示される(1,000コピー/mL $\div$ 1KIU/mL=3LogIU/mL)。HCV感染既往者はHCV-RNA定量検査が「検出せず」である。一方、持続感染者(キャリア)はHCV-RNA定量検査が「検出」である。一般妊婦のHCV抗体陽性率は0.3~0.8%であり、その70%でHCV-RNAが「検出」される。

HCVは肝炎の中で肝硬変、肝癌への移行率が最も高いとされ、内科医による長期間のフォローアップが予後改善のために必要である。HCVの輸血感染がほぼ防止できた現在、感染の主な経路は母子感染(分娩時の母体から児への血液移行が原因とされている)となり、その対策が強く望まれている。

平成16年12月、厚生労働科学研究白木班は3年間にわたる前方視的研究を行い、HCV母子感染の自然史を明らかにするとともにキャリア妊婦と出生児の管理、指導基準を策定した<sup>1)</sup>。測定方法変更のため、一部改変してあるが、これらに基づき解説する。

1. HCV抗体陽性という検査結果は直接妊婦本人に通知し、配偶者、家族などへ説明するか否かは妊婦本人の意思に従うことが勧められている<sup>1)</sup>。
2. AST、ALTなどの肝機能検査とHCV-RNA 定量検査を行う<sup>1)</sup>。
3. HCV-RNA 「検出せず」の場合、母子感染は成立しない<sup>1)</sup>。
4. HCV-RNA 「検出」の場合、母子感染率は約10%である<sup>1)</sup>。母子感染危険因子として明らかになっていることはHIV 重複感染と血中HCV-RNA 量高値である(注:  $10^6$  コピー/mL(リアルタイムPCR法では約6.0LogIU/mL)以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少なくない)。

5. HCV-RNA「検出」の場合には、肝臓専門医を紹介し、受診を勧める。なお日本肝臓学会では肝臓専門医に関する情報をホームページ (<http://www.jsh.or.jp/>) 上に公開している。

6. 母乳哺育と母子感染率とは関連がないとされる<sup>1)</sup>。したがって、母子感染予防目的のために授乳を制限する必要はない。なお、妊婦の輸血歴、肝疾患歴、妊娠中の異常、ならびにHCVのgenotypeと母子感染率との間にも関連は認められない<sup>1)</sup>。

7. 予定帝王切開がHCV母子感染を防止できるか否かについては否定的な意見<sup>2)~4)</sup>と肯定的な意見<sup>5)~7)</sup>があり、白木班の上記管理指導指針では「帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない」としている。2006年のコクランレビューにおいてもランダム化比較試験成績がない時点でHCVキャリア妊婦に帝王切開を勧めるべきでないとしている<sup>8)</sup>。

しかし、HCV母子感染ならびに帝王切開分娩に関する情報を提供し、分娩様式に関しては患者家族の意思を尊重すべきとの意見<sup>9)</sup>があり、本ガイドラインでもその意見を採用した。

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

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

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

4) 帝王切開分娩、経膣分娩にはおのおの長所と短所があり、いずれが優れているとは言いがたい面が多々あるが本邦分娩の約20%弱は帝王切開術で安全に行われている。

(表1) HCV-RNA陽性妊婦の分娩様式別にみた母子感染率<sup>10)</sup>

	帝王切開分娩児	経膈分娩児	
母体HCV-RNA陽性	1/21 (0.05%)	9/51 (17.6%)	p=0.2624
母体HCV-RNA高値	0/12 (0.0%)	8/20 (40.0%)	p=0.0135

HCV-RNA量高値群：2.5×10<sup>6</sup>コピー/mL（リアルタイムPCR法で約6.4LogIU/mL）以上

#### 参考

- HCV-RNA「検出」妊婦からの出生児の管理<sup>1)</sup>

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

- HCV 抗体陽性かつHCV-RNA「検出せず」の妊婦からの出生児の管理<sup>1)</sup>

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

#### 文献

- 1) 厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班:C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針 (平成16年12月) 日本小児科学会雑誌2005;109:78—79(ガイドライン)

[http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/pdfdir/HCV\\_guideline\\_050531.pdf](http://www.vhfj.or.jp/06.qanda/pdfdir/HCV_guideline_050531.pdf) [2012. 4. 29]

- 2) [Tajiri H, et al. : Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. \*Pediatr Infect Dis J.\* 2001;20:10-14. PMID:11176560 \(II\)](#)

- 3) [European Paediatric Hepatitis C Virus Network. : A significant sex-but not elective cesarean section-effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. \*J Infect Dis.\* 2005;192:1872-1879. PMID:16267757 \(II\)](#)

- 4) [Mok J, et al. : When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? \*Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.\* 2005;90:F156-60. PMID:15724041 \(II\)](#)

- 5) [Paccagnini S, et al. : Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. \*Pediatric Infectious Disease Journal\* 1995; 14: 195-199 PMID: 7761184 \(II\)](#)

- 6) [Gibb DM, et al. : Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. \*Lancet\* 2000; 356: 904-907 PMID:11036896 \(II\)](#)

- 7) [Okamoto M, et al. : Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: High virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. \*J Infect Dis\* 2000; 182: 1511-1514 PMID:11023474 \(II\)](#)



○8) McIntyre PG, et al.:Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD005546. PMID: 17054264 (Cochrane Review)

9) 厚生労働科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究（主任研究者：白木和夫）」平成14～16年度総合研究報告書. 2005年3月（III）

10) 厚生労働科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究（主任研究者：大戸齊）」平成17年度総括分担研究報告書. 2006年3月（III）

産婦人科診療ガイドライン産科編2014版CQ案

## CQ705 双胎の一般的な管理・分娩の方法は？

### Answer

1. 妊娠後半期には早産徴候について注意する。(A)
2. 33 週以降には、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、血栓症等に注意し、血液検査（血小板数、アンチトロンビン活性等）を行う（CQ313 参照）。 (C)
3. 37 週以降では同時期単胎よりも胎児 well-being に注意する。(B)
4. 分娩様式について定説はないが、以下を参考にする。(C)  
分娩前の胎位が、
  - 1) 両子が頭位：経膈分娩
  - 2) 第一子が頭位・第二子が非頭位：単胎骨盤位分娩法に準じる
  - 3) 第一子が非頭位：予定帝王切開
5. 経膈分娩時には、両児の心拍数モニタリングを行う。(B)
6. 経膈分娩の際には、第一子分娩後の第二子心拍数と胎位を確認する。(B)
7. 産後の過多出血（postpartum hemorrhage, PPH）と周産期血栓塞栓症発症に注意する。 (C)

### ▷解説

1. 妊娠 22 週双胎が 1 週以内に分娩となる確率は同時期単胎に比して約 6 倍以上高く、この比は 34 週まで上昇し続け、34 週双胎が 1 週以内に分娩となる確率は同時期単胎に比して約 13 倍高くなる<sup>1)</sup>。早産に十分注意することが予後改善に寄与するか否かについてのエビデンスはないが、頻回の子宮頸管長測定は、切迫早産の診断を容易にし、妊娠期間延長に効果があるかもしれない<sup>2)</sup>。双胎妊娠の切迫早産管理では、子宮収縮抑制剤・ステロイド・補液の同時投与は肺水腫発生リスクを高めるので注意する<sup>3)</sup>。
2. 双胎妊娠では単胎妊娠に比して妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝、子宮内胎児発育遅延等のリスクが高い<sup>3)</sup>。HELLP 症候群の危険は単胎妊娠の 10 倍以上である可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。さらに、双胎妊娠においては単胎妊娠と比較して、血小板数低下、肝機能障害、尿酸値上昇、アンチトロンビン（以前のアンチトロンビン III）活性低下の発生頻度が高く（単胎に比しより早い週数で起こる）、またこれらの検査異常は HELLP 症候群にしばしば先行する<sup>5)~8)</sup>。単胎よりも母児の管理を厳重に行いこれら異常の早期発見に努める(CQ313 参照)。 双胎子宮内胎児発育遅延の診断は単胎妊娠に準じて行う。
3. 双胎妊娠の周産期死亡率は 37~38 週が最も低く、その後は増加する<sup>9) 10)</sup>。また、37 週以降分娩双胎児の周産期死亡率は 40 週以降分娩単胎児に比して 6 倍以上高い<sup>10)</sup>。そのため、双胎妊娠 37 週以降は単胎よりも胎児 well-being に注意する。双胎を何週で誘発すべきかについてはデータがまだ充分にない<sup>11)</sup>。
4. 双胎分娩の分娩様式についてまだ定説はない<sup>3)</sup>。推定体重が 1,500g 未満あるいは妊娠 33 週未

満の双胎においては、適切な分娩方法についてコンセンサスは得られておらず<sup>12)</sup>、また、調査時点で予定帝王切開と経膣トライアルを比較したシステマティックレビューやメタアナリシスがなく、このような体重の小さい児に対する胎位別推奨分娩様式を当委員会では現時点ではできなかつた。

実際問題としては、分娩開始前の胎位が両児とも頭位（頭位・頭位）の場合には経膣分娩を行う施設が多い。ただし、頭位・頭位に対して予定帝王切開をした場合と、経膣トライアルをした場合の児死亡率を比較したデータによれば、経膣トライアル 1,000 件につき 1 例だけ予定帝切に比較して新生児死亡が増加した<sup>13) 14)</sup>。第一児経膣分娩後に胎児機能不全のために第二児を急速遂娩せざるを得ない例があり、これが経膣トライアルの場合に新生児死亡率を少しだけ押し上げた<sup>13) 14)</sup>。

推定体重が 1,500g 以上あるいは在胎週数 32 週以上の双胎妊娠において、双胎第一子が頭位・第二子が非頭位（頭位・非頭位）の場合、予定帝王切開と経膣分娩との間に、周産期死亡率、アプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率、および新生児罹患率に有意差を認めていない<sup>12)</sup>。しかし、頭位・非頭位の経膣分娩では、第一子娩出後の第二子緊急帝切発生リスクが約 23% と、頭位・頭位の経膣分娩での第一子分娩後の第二子緊急帝切発生リスク（約 7%）に比べて約 3.5 倍高い<sup>15)</sup>。当ガイドライン「正期産単胎骨盤位分娩法」において、膝位、足位、低出生体重児、早期産・過期産、児頭骨盤不均衡のいずれかまたはそれを疑わせる場合には選択的帝王切開術が勧められると記載されている。基本的には満期あるいは満期近くの分娩開始前の胎位が頭位・骨盤位の場合には、この「単胎骨盤位ガイドライン」(CQ402)に準ずるのが良い。

推定体重が 1,500g 以上あるいは在胎週数 32 週以上の双胎妊娠において、第一子が非頭位の双胎に対する選択的帝王切開術では、同条件の経膣分娩に比較して、周産期死亡や新生児罹患率に有意差を認めないが、児のアプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率が低かつた（2.1% vs. 7.1%）<sup>12)</sup>。現在、単胎骨盤位への経膣分娩様式の是非が論議されている。単胎骨盤位と第一子が骨盤位の双胎（骨盤位・骨盤位骨盤位・頭位）のどちらが経膣分娩リスクが高いかの比較研究はなく、したがってエビデンスに基づいた推奨案は出せなかつた。実際問題としては、分娩開始前に第一子が骨盤位の双胎は予定帝王切開を採用する施設が多い。しかし、「単胎骨盤位」に記した基準をクリアし、かつ熟練した産科医が常勤し、複数の蘇生にたけた新生児医の応援が常時得られ、さらに、妊婦が経膣分娩を強く希望する場合には、経膣分娩禁忌、とまではいけない。第一子が骨盤位の双胎での経膣トライアルでは単胎骨盤位経膣トライアル以上の慎重さが求められる。

5. 経膣分娩に際しては双胎用分娩監視装置で、あるいは単胎用分娩監視装置 2 台を同時に用いて、胎児心拍モニタリングを行うのが望ましい<sup>16)</sup>。単胎用分娩監視装置で交互に双胎児の胎児心拍モニタリングを行う際は、超音波断層装置で胎児の心臓部位を確認後にモニタリングするなど、同一児を重複してモニターしていないことを度々確認することが重要である。

6. 双胎妊娠の経膣分娩に際しては、分娩室に超音波断層装置を設置する（あるいは必要に応じて他の場所から超音波断層装置を持ってくる）ことが推奨される<sup>16)</sup>。第二子が当初頭位であっても、第一子分娩後に第二子の胎位が骨盤位になることがあり、骨盤位胎児牽引術が 0.8~5.2% の症例で必要となる<sup>16)</sup>。また第一子娩出後、1.3% の症例に臍帯脱出が発生する<sup>15)</sup>。このため、第一子娩出

後、第二子の胎位と心拍数を大至急エコーで確認することが推奨される。徐脈が持続すれば急速遂娩が必要である<sup>17)</sup>。このように、双胎分娩は分娩直前～分娩時は第二子のリスクが高くなりやすいことから、双胎の経膈分娩時には産科医と新生児科医のベットサイドでの待機が必須という意見もある<sup>17)</sup>。

7. ACOG Practice Bulletin (2004)によれば、多胎妊娠では周産期血栓塞栓症発症リスクが高い<sup>3)18)</sup>。また、双胎妊娠分娩時は、産後の過剰出血(postpartum hemorrhage, PPH)が起りやすく<sup>19)20)</sup>、特に妊娠 39 週以降の双胎経膈分娩においてその傾向が強い<sup>21)</sup>。

#### 文献

- 1) Minakami H, et al. Risk of premature birth in multifetal pregnancy. *Twin Res* 2000; 3: 2-6 PMID: 10808233 (II)
- 2) Gibson JL, et al. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:561-566 PMID: 15170796 (II)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869-883 PMID: 15458915 (Guideline)
- 4) 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 : 1559-1567
- 5) Minakami H, et al. Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603-611 PMID: 10207801 (II)
- 6) Tsunoda T, et al. Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 840-845 PMID: 12225299 (II)
- 7) Morikawa M, et al. Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies. *Semin Thromb Hemos* 2005; 31: 290-296 PMID: 16052399 (II)
- 8) Morikawa M, et al. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med* 2006; 34: 392-397 PMID: 16965226 (II)
- 9) Luke B. Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1996; 45: 333-348 PMID: 9013999 (II)
- 10) Minakami H, et al. Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA* 1996; 275: 1432-1434 PMID: 8618370 (II)
- 11) Dodd JM, et al. Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003582 PMID: 12535480 (I)

- 12) Hogle KL, et al. Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 220-227 PMID: 12548221 (Meta-analysis)
- 13) Wen SW, et al. Neonatal morbidity in second twin according to gestational age at birth and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 773-777 PMID: 15467539 (II)
- 14) Wen SW, et al. Neonatal mortality in second twin according to cause of death, gestational age, and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 778-783 PMID: 15467540 (II)
- 15) Wen SW, et al. Occurrence and predictors of cesarean delivery for the second twin after vaginal delivery of the first twin. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 413-419 PMID: 14990400 (II)
- 16) Barrett JFR, et al. Twin delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 43-56 PMID: 11866496 (III)
- 17) 水上尚典. 双胎妊娠と帝王切開. *産科と婦人科* 2007 ; 74 : 132-137 (III)
- 18) Simpson EL, et al. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56-60 PMID: 11213005 (II)
- 19) Sosa CG, et al. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1313-1319. PMID: 19461428 (II)
- 20) Combs CA, et al. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991;77:69-76. PMID: 1984230 (II)
- 21) Suzuki S, et al. Risk factors for postpartum hemorrhage after vaginal delivery of twins. *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 414-417 PMID: 18084135 (II).

## CQ801 出生直後の新生児呼吸循環管理・蘇生については？

### Answer

1. 「全出生児の約1%が本格的な蘇生手段を必要とする」ので、医師、助産師、ならびに看護師は新生児蘇生に関する知識・手技の習得に努める。(A)
2. 生直後に以下の3点について評価する。(A)  
成熟児か？呼吸・啼泣は？筋緊張は？
3. 上記2. の3点すべて正常の場合には、ルーチンケア(表1)を行う。(B)
4. 上記2. のいずれかに異常を認める場合には、「蘇生初期処置：保温・体位保持・気道開通(胎便除去を含む)・皮膚乾燥と刺激(表2参照)」を行う。(B)
5. 「蘇生初期処置」以降の蘇生「バッグ・マスクによる人工呼吸(気管挿管よりも優先される)・胸骨圧迫・酸素投与・CPAP・パルスオキシメーター装着、など」は分娩室に張り紙(図1)等して適切に行う。(C)
6. アプガースコア 1分値と 5分値を判定し記録する。(B)
7. 臍動脈血ガス分析を行い記録する。(C)
8. 蘇生終了後も新生児の体温保持に注意する。(B)
9. 新生児の健康に不安がある場合、新生児医療に経験のある医師に相談する。(B)
10. 「早期母子接触」は、「早期母子接触実施の留意点」を参考に十分な説明と同意後に実施する。(C)

▷解説 (図1、2と表1～10は2011年版に同じ)

蘇生教育の標準化と向上を目的とする国際的学術団体(International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR)の心肺蘇生の基本的枠組み「Consensus2010」を基に、本邦においても「Consensus 2010に基づく新生児のための蘇生法テキスト」<sup>2)</sup>が発刊された。現在、日本周産期・新生児医学会が中心となり、日本産婦人科医会等の協力を得て、産科医師、小児科医師、助産師、看護師、救急救命士等を対象として新生児蘇生法の講習会活動が行われている。本ガイドラインは「日本版救急蘇生ガイドライン2010に基づく新生児蘇生法テキスト」中で勧められている検査・手技、それらの優先順位等を踏襲し、ガイドライン化したものである。尚、新生児蘇生法は約5年毎に定期的に改訂されるので、改訂された内容については日本周産期・新生児医学会を通じて産婦人科医会より周知文書が発行される予定である。

### 1. 新生児蘇生について

全出生児の1%が救命のために本格的な蘇生手段(胸骨圧迫、薬物治療、気管挿管)を必要とし、適切な処置を受けなければ、死亡するか、重篤な障害を残すとされる<sup>1)</sup>。したがって、分娩に立ち会う医師・助産師・看護師は新生児蘇生に関する知識・手技の習得に努める。以下、図1に沿って蘇生手順等の要点について解説する。

### 2. 出生直後の評価

出生直後に「成熟児か否か?」「筋緊張は正常か?」「呼吸・啼泣は正常か?」の3点について評価する。いずれも正常である児に対してはルーチンケア(表1)を行い、いずれかに異常を認めた場合、蘇生処置を開始する。

### 3. ルーチンケア

保温に配慮(インファントラジアントウォーマーを用いても良い)し、気道を確保する体位をとらせ、皮膚の羊水を拭き取る。以上を行ってから皮膚色を評価する。鼻や口の分泌物はガーゼ等で拭えばよい。

蘇生処置はアプガースコア1分値評価前に開始されるべきなので、アプガースコアを蘇生必要性の判断基準にはしない。すなわち、アプガースコアは児の状態の評価が目的であり、上記3点は蘇生が必要か否かの判断に必要な観察項目とされるものである。備忘のため、この3点について大書したポスターを分娩室に貼る等の工夫が勧められる。蘇生開始の判断基準に皮膚色が含まれていないことが特徴である。

### 4. 蘇生初期処置

蘇生初期処置(表2)の目標は保温しながら自発呼吸誘発を目指すことにある。Consensus2005に基づくガイドラインでは新生児仮死を伴う羊水混濁の場合には気管吸引が推奨されていたが、Consensus2010では気管吸引してもMAS(meconium aspirationsyndrome)の発症予防となる証拠が不十分であるという理由でルーチン処置からは外された。しかし、胎便を高濃度に混じた泥状羊水混濁の場合には、「自発呼吸誘発」前に「気道からの胎便除去」を行うことは合理的であろう。気道の吸引は口腔内、鼻腔内の順で行う。鼻腔内吸引は自発呼吸を誘発しやすいので、口腔内吸引の前に行うと口腔内分泌物を誤嚥する危険がある。

新生児は体温低下をきたしやすい。低体温は酸素消費量を著しく増大させ、低酸素症、アシドーシス、肺血管抵抗増大、循環不全を増悪させて悪循環に陥らせる。インファントラジアントウォーマー下、温かく乾いたタオルで身体表面の水分を拭き取る。

次いで気道が確保されるよう仰臥位の適切な体位を取る(図2)。

第一呼吸は種々の皮膚刺激により誘発される。乾いたタオルで皮膚を拭くことは、低体温防止だけでなく、呼吸誘発のための皮膚刺激ともなる。あらかじめ温めておいた吸収性のよいタオルを用いて児の背部、体幹、あるいは四肢を優しくこする。これで不十分な場合には足底を平手で2,3回叩く、あるいは指で弾く等する。これらで不十分な場合はただちにバック・マスクによる人工呼吸を開始する。

以下に記述する蘇生処置については、分娩立ち会いの医師、助産師、あるいは看護師のいずれかが、迅速かつ正確に行えることが望ましいが、一部新生児管理を専門とする医師以外ではまだ一般化していない知識・技術である。これら手技の普及活動は緒に着いたばかりであり、これらを迅速に実施できるようになることが全分娩施設の今後の到達目標となる。分娩に携わる全職員が講習を完了した場合に、2度仮死の新生児のアプガー5分値が有意に上昇したとの報告がある<sup>3)</sup>。

### 5. 「蘇生初期処置」以降の蘇生

(1) 蘇生初期処置効果判定と酸素投与、人工呼吸については、図1を参考に適切に行う。蘇生初期処置効果判定(呼吸、心拍数、皮膚色)を蘇生初期処置30秒後に行うが、あえぎ呼吸は換気効果がほとんどないので無呼吸と解釈する。心拍数は6秒間カウントし、それを10倍し1分間の心拍数とする。心拍数の確認は聴診器を使用する。聴診器ほど正確では無いが、出生直後の児では臍帯付け根部分を指で挟むと拍動を触知できる。

「無呼吸」あるいは「徐脈 $<100$  /分」のいずれかを認めたら、直ちにバッグ・マスクによる人工呼吸を開始する。この場合、空気または酸素ブレンダーによる酸素濃度調節を行った吸気を行い、100%酸素は極力避ける。

「呼吸あり」、「心拍数 $\geq 100$ /分」だが「中心性チアノーゼあり」の場合、空気によるCPAP(持続陽圧呼吸)または酸素投与を考慮する。皮膚色は中心性チアノーゼ(顔面や体幹のチアノーゼを指す。四肢末端のチアノーゼは低酸素状態を反映しない)の有無を評価する。ただ肉眼的な評価は信頼性が乏しいので、Consensus2010では仮死の児ではパルスオキシメーターを右手に装着して $SpO_2$ をモニターすることが強く勧められている。右手に装着するのは、動脈管を介した右 $\rightarrow$ 左シャントの影響を受けにくいからである。新生児用プローベを右手掌か右手首に装着するとよい。

#### (2) 「人工呼吸」の効果判定と次の処置(胸骨圧迫)

バッグ・マスクによる人工呼吸が適切に行われた場合、通常速やかな心拍数増加、筋緊張改善、皮膚色改善、自発呼吸の改善が認められる。しかし、30秒間の空気または酸素濃度を調節した吸気を用いたバッグ・マスクによる人工呼吸(30秒後に心拍数確認)でも、心拍数 $<60$  /分であれば人工呼吸(酸素の強制投与の意)と「胸骨圧迫(心臓マッサージの意)(表3)」を1対3比率で30秒間行う(30秒間の人工呼吸回数は15回で胸骨圧迫回数は45回)。また、この場合には気管挿管を検討する。ただし、90%の仮死児はバッグ・マスクによる人工呼吸で回復するので、自信が無いのに無理に気管挿管する必要は無い。



	2005	2010	相違点
出生直後チェックポイント	早産児 弱い呼吸 筋緊張低下羊水混濁	早産児 弱い呼吸 筋緊張低下	・羊水混濁が削除
ルーチンケア	保温 気管開通 皮膚乾燥 さらなう評価	保温 気管開通 皮膚乾燥 さらなう評価 母親のそばで慎重なケアを行う	・母親のそばで慎重なケアを行う
蘇生の初期処理	・保温 胎児保持 気道開通 皮膚乾燥 刺激・羊水混濁があり「活気がない場合」でもルーチンに気管内吸引する	・保温 胎児保持 気道開通 皮膚乾燥 刺激・羊水混濁があり「活気がない場合」でもルーチンに気管内吸引をする必要は無い	・気管開通の一つとして吸引による胎便除去も含まれる。・羊水混濁があり「活気がない場合」でもルーチンに気管内吸引をする必要は無い。・心拍数チアノーゼの評価のためにパルスオキシメータの右手への装着を強く推奨
蘇生初期処置後の評価	呼吸 心拍（臍帯拍動触知を第一選択）皮膚色	呼吸 心拍（胸部聴診を第一選択）パルスオキシメータ（経皮酸素飽和度モニター）	・肉眼的な皮膚色は評価項目から外されパルスオキシメータを右手に装着
自発呼吸がありかつ心拍数100回 /分以上	・自発呼吸と心拍数が共に十分な場合努力呼吸・チアノーゼの確認をおこなう・次の蘇生処置は 100%酸素投与	・自発呼吸と心拍数が共に十分な場合努力呼吸・チアノーゼの確認をおこなう・100%酸素投与ではなく空気を使用して CPAPを推奨	・パルスオキシメータを右手に装着・努力呼吸や中心性チアノーゼの場合は第一選択として100%酸素投与ではなく空気を使用して CPAPを推奨・C PAPができない場合はフリーフロー酸素投与（酸素の過剰投与に気をつける）
自発呼吸がないあるいは心拍数が 100回 /分未満（C PAPあるいは酸素投与を行っても努力呼吸あるいはチアノーゼが改善しなかった場合）	100%酸素投与によるバック・マスク	空気を利用する人工呼吸	・マスクバック人工呼吸は空気で行う・流量調節式バックを使用している施設では圧縮空気の配管またはボンベが必要・酸素ブレンダー（酸素濃度調節器）の機器設置が必要
30秒間人工呼吸をした後に心拍数が 60回 /分以上100回 /分未満である場合	マスク・バック人工呼吸が適切に行われているかを確認するかを確認し必要があれば気管挿管を考慮	マスク・バック人工呼吸が適切に行われているかを確認するかを確認し必要があれば気管挿管を考慮	
30秒間人工呼吸をした後に心拍数が 60/分未満である場合	胸骨圧迫を人工呼吸に加える（3：1 1サイクル 2秒間）	胸骨圧迫を人工呼吸に加える（3：1 1サイクル 2秒間）心肺停止が心原性であると考えられた場合にはより高い比率（1 5：2）を推奨	心肺停止が心原性であると考えられた場合にはより高い比率（1 5：2）を推奨
人工呼吸と胸骨圧迫をした後に心拍が 60回 /分未満である場合	アドレナリン投与（経臍静脈カテーテル・経気管投与）	アドレナリン投与（経臍静脈カテーテル・経気管投与）	・経気管投与（0.05～0.1mg/kgに増量）骨髄針を利用した経骨髄投与を追加・生理食塩水などの循環血液増量剤は失血が疑われる場合のみに限定しての適応
蘇生を必要とした児の中で中等度から重度の低酸素虚血性脳症が疑われる児	記載なし	低体温療法が考慮されるべき	低体温療法が考慮されるべき
改定に伴い新たに準備しなくてはならない機器		パルスオキシメータと新生児用プローベ（必須）圧縮空気の配管あるいは圧縮空気ボンベ（推奨）酸素ブレンダー（推奨）	パルスオキシメータと新生児用プローベ（必須）圧縮空気の配管あるいは圧縮空気ボンベ（推奨）酸素ブレンダー（推奨）

(3) 「人工呼吸」＋「胸骨圧迫」の効果判定と次の処置（薬物投与）（表4）

「人工呼吸」＋を 30秒間施行後、心拍数を評価し、徐脈<60 /分が持続する場合、「胸骨圧迫」「人工呼吸」＋「胸骨圧迫」を継続しながらアドレナリンの投与を中心とした薬物投与を行う。この際には、

臍帯カテーテルなどでの静注が望ましいが、静注ラインの確保が容易でない場合は、気管挿管の上で気管内に注入しても良い。

## 6. アプガースコアについて

新生児の出生時の状態を評価する 1つの方法として、1953年に麻酔科医の Virginia Apgarが発案した評価法である<sup>4)</sup>が、現在でも一般的に使用されている。アプガースコア 7点未満が「新生児仮死」であり、0～3点を「第 2度仮死」とし、4～6点を「第 1度仮死」とする。5分値は児の神経学的予後と相関があるとされるので必ず評価する。また、5分値が 7点未満の場合には 5分ごとに 20分まで記録するのが望ましい。

## 7. 血液ガスについて

分娩直後の臍帯動脈血ガス分析結果は分娩前・分娩中胎児の血液酸素化程度を反映する<sup>5)</sup>。この評価は「分娩中胎児血酸素化が障害されていなかったことの証明」に極めて重要であり、可能な限り採取・評価・記録が望ましい。臍帯動脈血採取が困難な場合には臍帯静脈血で準用し記録する。

## 8. 新生児の体温保持について

新生児は体温調節可能温度域が狭いため、環境温度の変化によって容易に低体温になりやすい。低体温になると、呼吸・循環動態の異常のみならず、電解質異常、低血糖、血小板減少、凝固異常が誘発される。特に早産児・低出生体重児にはこの傾向が強い。「沐浴」は体温放散・低体温につながりやすいので、出生直後の「かけ湯」「沐浴」は行わず、呼吸状態が安定した後、生後 6時間以上経ってから行う。B型肝炎や HIV感染妊婦からの児などでは保温に十分注意して「沐浴」などを行い、体表に付着した血液を除去する。体温が正常でも保育器等使用により体温管理が必要となる状態を表 5に示す。

## 9. 新生児の健康に不安がある場合

新生児の健康に不安がある場合には、新生児医療に経験のある医師に相談する。日本産婦人科医会(旧日本母性保護産婦人科医会,平成 12年 1月)から出版されたこれらに関する記述抜粋を示す<sup>6)</sup>(表6～9)。

## 10. 早期母子接触について

出生直後は胎児から新生児へと呼吸・循環の適応がなされる時期である。この時期の循環動態は卵円孔・動脈管などのシャントが残り、寒冷刺激、アシドーシス、低体温などで容易に肺高血圧から右左シャントが惹起される不安定な時期にあたる。母子が出生直後より直接肌を触れ合い、交流を行う「早期母子接触」の効用については「「早期母子接触」実施の留意点」<sup>8)</sup>(日本周産期新生児医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会、日本未熟児新生児学会、日本小児外科学会、日本看護協会、日本助産師会編)を参照されたい。早期母子接触では以下4点が求められている。

- ①「早期母子接触」実施にあたっては事前説明と同意(効用と有害事象に関する)
- ②「早期母子接触」中、児状態を見守る人員の配置と経過の記録
- ③児体温保持のための工夫
- ④パルスオキシメーター等による呼吸監視。

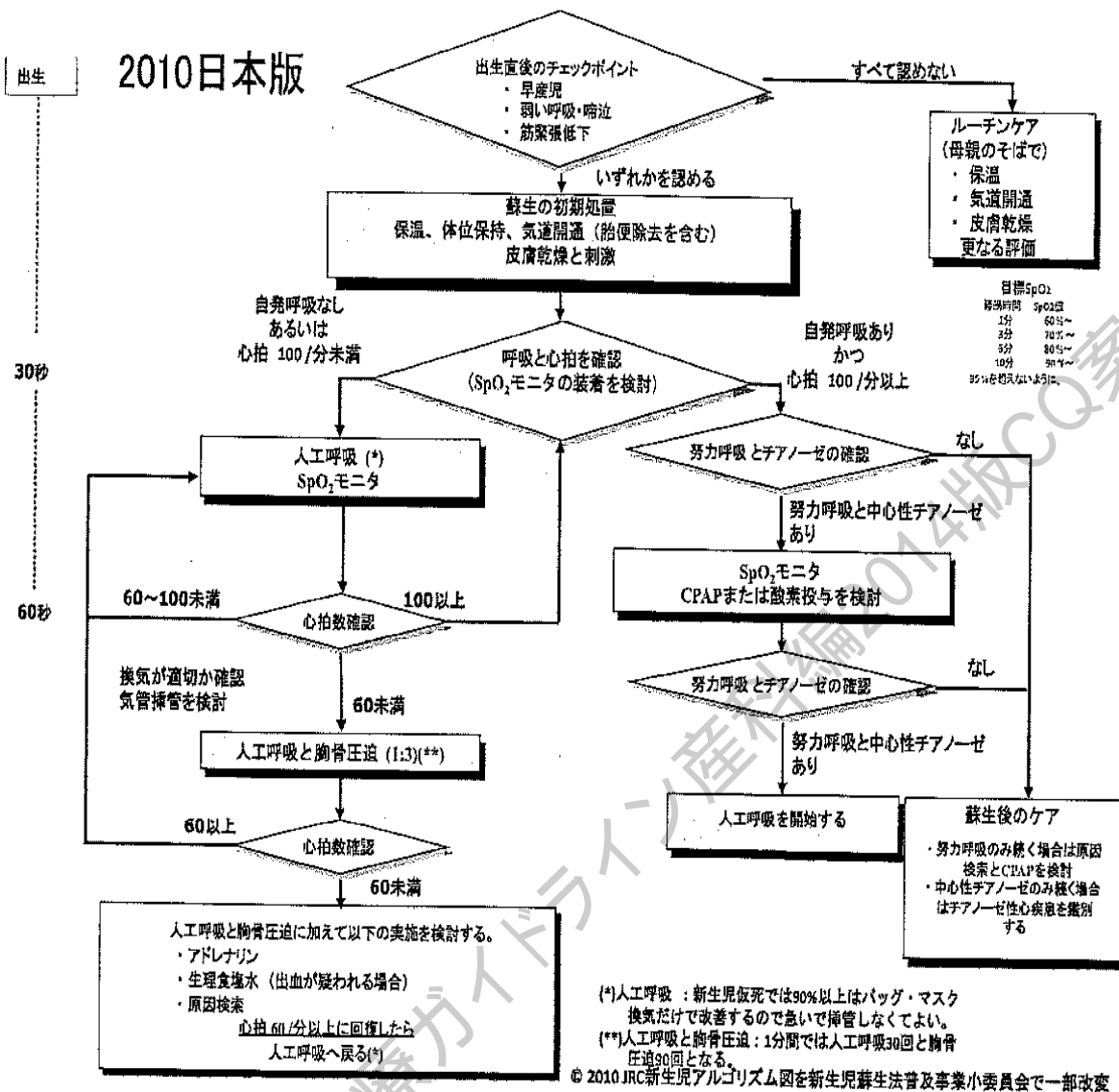
- 1) Textbook of Neonatal Resuscitation, 5<sup>th</sup> Edition, The American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2006
- 2) 田村正徳監修：Consensus2010に基づく新生児蘇生法テキスト，東京：メジカルビュー，2010
- 3) 吉永洋輔，他：産科病棟における新生児蘇生法プログラム完全実施による出生直後の新生児への影響．日本周産期・新生児医学会雑誌2010；46：784—787
- 4) Apgar V: Infant resuscitation. 1957. Conn Med 2007 Oct; 71 (9): 553—555 PMID: 17966726 (III)
- 5) Victory R, et al.: Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. Am J Obstet Gynecol 2004 Dec; 191 (6): 2021—2028 PMID: 15592286 (II)
- 6) 社団法人日本母性保護産婦人科医会医事紛争対策委員会編，これからの産婦人科医療事故防止のために〔4〕新生児蘇生，2000；1—10
- 7) コンセンサス 2010に準じたガイドライン改訂について <http://www.ncpr.jp/>
- 8) 「早期母子接触」実施の留意点．日本周産期・新生児医学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本小児科学会、日本未熟児新生児学会、日本小児外科学会、日本看護協会、日本助産師会．2012．  
[http://www.jaog.or.jp/news/pdf/sbsv12\\_1.pdf](http://www.jaog.or.jp/news/pdf/sbsv12_1.pdf)

☆JRCガイドライン前文

- ・日本蘇生協議会ホームページより  
[http://jrc.umin.ac.jp/pdf/20101019/guideline4\\_NE0.pdf](http://jrc.umin.ac.jp/pdf/20101019/guideline4_NE0.pdf)
- ・日本救急医療財団ホームページより 2010  
[http://www.qqzaidan.jp/pdf\\_5/guideline4\\_NE0.pdf](http://www.qqzaidan.jp/pdf_5/guideline4_NE0.pdf)

☆NCPRガイドライン 2010

- ・日本周産期・新生児医学会ホームページより <http://www.ncpr.jp/>



(図1) コンセンサス2010に準じたガイドライン改訂について <http://www.ncpr.jp/> のアルゴリズム

(表1) ルーチンケア

- ・ 保温に配慮 (インファントラジアントウォーマーを用いてもよい)
  - ・ 気道を確保する体位をとらせる (図2)
  - ・ 皮膚の羊水を拭き取る
- 以上を行ってから皮膚色を評価
- ・ 鼻や口の分泌物はガーゼ等で拭えばよく、必ずしも吸引は不要

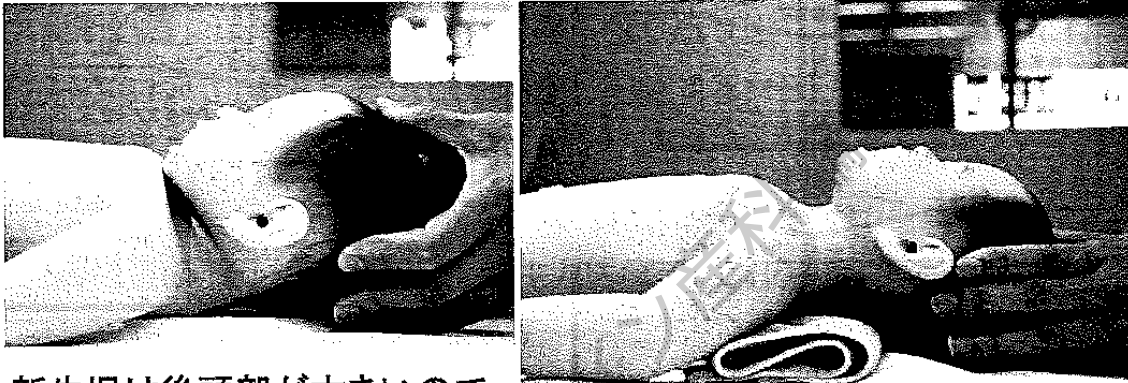
上記処置は母親のそばで行うことが推奨された。

ルーチンケア後は母親の胸部に肌と肌が触れ合うように抱かせその上をバスタオルで覆うというような早期母子接触も可能。ただし、その間も観察者もしくはパルスオキシメーターで児の呼吸等に注意を払う。このような早期母子接触は愛着形成に有効とされる。

(表2) 蘇生初期処置 (目的は保温しながらの自発呼吸誘発)

- ・気道を確保する体位をとらせる (図2)
- ・保温に配慮 (インファントラジアントウォーマー下が望ましい)
- ・乾いた、温めたタオルで皮膚の羊水を拭き取る
- ・呼吸誘発のため、温めた吸収性のよいタオルを用いて優しく皮膚刺激 (児の背部、体幹、四肢) する。それで呼吸誘発が不十分の場合、足底を平手で数回たたく、あるいは指で弾く
- ・必要に応じて気道の吸引 (成熟児の場合、カテーテルサイズは8~10Fr 羊水混濁がある場合は、12~14Fr)
- ・蘇生初期処置効果判定 (呼吸、心拍数ならびに皮膚色の評価する)

注：出生数分間に後咽頭を強く刺激すると徐脈や無呼吸の原因となる迷走神経反射が誘発される場合があるので、吸引操作は口腔内5秒、鼻腔内5秒程度にとどめる。吸引圧は100mmHgを超えないようにする。



新生児は後頭部が大きいので  
前屈位になりやすい

気道確保には肩枕が有用

(図2) 気道の確保

(表3) 胸骨圧迫 (体外式心臓マッサージ) の方法 (サム法、胸郭包み込み両母指圧迫法)

- ・手技者は両母指を新生児前胸壁にあて、他の4指は児の背部を把持する
- ・胸骨上両側乳頭を結ぶ線のすぐ下方部分を圧迫する (圧迫位置が低すぎると肝破裂する危険あり)
- ・圧迫時には胸郭前後径が1/3ほどへこむ強さで圧迫する。圧迫解除期も指は胸壁から離さない
- ・90回/分の頻度で圧迫・圧迫解除を行う
- ・この間、人工呼吸/胸骨圧迫回数比は1/3となるようにする

(表4) 「人工呼吸」 + 「胸骨圧迫」 を継続しながらの薬物投与による蘇生

- ・気管挿管を検討する
- ・投与ルートは臍帯静脈、挿管チューブ内、末梢静脈のいずれか
- ・アドレナリン調整液の準備  
(ボスミン1アンプル1mLを生食で10倍希釈し10mLに)
- ・上記調整アドレナリン液を成熟児には、0.5mL (0.1 ~ 0.3mL/Kg) を静脈内投与、あるいは1.0 ~ 2.0mL (0.5 ~ 1mL/Kg) を挿管チューブ内投与する

注：ボスミン10倍希釈液の静注時は誤投与（過量投与）を避けるため、1mLシリンジに用意する。投与後は生食でフラッシュする。

(表5) 体温管理が必要になる場合

活気がない  
末梢循環不全  
無呼吸  
低血糖  
チアノーゼ  
高血糖  
呼吸障害  
アシドーシス  
低血圧

以上の場合通常体温に問題がなくとも体温管理が必要になることがある

(表 6) NICU がない施設における新生児搬送の対象となる徴候

早産児	母体搬送が間に合わない場合
低出生体重児	栄養の確立、無呼吸発作の発生の有無等につき観察が必要
新生児仮死	アプガースコアが回復しても呼吸障害や皮膚蒼白が遷延する場合、大泉門膨隆を認める場合
分娩外傷	外傷による障害程度が強いと疑われたとき
呼吸障害	別表「新生児呼吸障害の原因」「搬送すべき呼吸障害の症状」を参照
無呼吸発作	原因検索（感染・低血糖・体温以上・黄疸・頭蓋内出血など）
チアノーゼ	還元ヘモグロビンの上昇（5g/dL 以上）による低酸素の症状と認識し、先天性心疾患・多血症・呼吸器疾患等の検索・治療
筋緊張低下	外科的疾患・頭蓋内出血・髄膜炎・敗血症・代謝異常等の鑑別
痙攣	低酸素脳症・頭蓋内出血・核黄疸等の鑑別が必要
大奇形	生活に支障をきたす場合・合併奇形の可能性
多発奇形	合併奇形の検索・新生児期治療の可能性
特異顔貌	染色体異常・奇形症候群の鑑別
哺乳障害	多岐にわたる原因の早急な検索が必要
嘔吐	初期嘔吐や胃軸捻転以外の原因の検索が必要。特に胆汁を含む吐物、下痢、血便を伴う場合は緊急搬送を考慮
腹部膨満	腸回転異常・小腸閉鎖などの鑑別
発熱	皮膚温 37.5℃ 以上の場合には直腸温などの深部温を測定し原因を検索
低体温	皮膚温 35.5℃ 以下の場合、体温管理が必要になるか否か検討する（別表「体温管理が必要になる場合」）
黄疸	早発黄疸、光線療法に抵抗する黄疸、症状を伴う黄疸では原因検索・治療が必要（別表「病的黄疸の目安」参照） 吐血・下血：アプトテストで児血によるものと確認された場合 心雑音・不整脈：原因の検索が必要

各施設の新生児管理状況を考慮し過大評価を許容する

(表 7) 新生児期の呼吸障害の原因

先天奇形	肺低形成・肺リンパ管拡張症・後鼻孔閉鎖・先天性疾患など
感染症	肺炎・敗血症・髄膜炎など
新生児仮死	胎便吸飲症候群・気胸・心不全・横隔神経麻痺など
早産児	呼吸窮迫症候群など
中枢神経障害	頭蓋内出血・髄膜炎など
代謝異常	高アンモニア血症など
多血症	脱水など
高体温	低酸素性脳症など
腹部膨満	腹部疾患
新生児一過性多呼吸	

(表 8) 搬送を考慮すべき呼吸障害の症状

多呼吸	呼吸数が毎分 60 回以上、1 回換気量の不足を数で補い分時間気量を保つための努力
陥没呼吸	胸骨剣状突起下や肋間に吸気性の陥没を認める。気道狭窄や肺のコンプライアンスが低い場合に 1 回換気量を増やす努力
呻吟	呼吸時の喉頭喘鳴、声帯を閉じて気道の陽圧を高め末梢気道の虚脱を防ぐ努力

(表 9) 病的黄疸の目安

早発黄疸（生後 24 時間以内の可視黄疸）
血清ビリルビン値の上昇速度が 6mg/dL/日以上
血清ビリルビン値が 17mg/dL 以上
遷延性黄疸（生後 2 週間以上）
血清直接ビリルビン値が 3mg/dL 以上

CQ802 生後早期から退院までの新生児管理における注意点は？

**Answer**

1. 結膜炎を予防するために生後早期に抗菌点眼薬を使用する。(B)
2. 先天異常・分娩時外傷・四肢麻痺・頭血腫などの有無を確認する。(B)
3. 体温, 体重, 呼吸状態, 哺乳状況, 活動性, 皮膚色(黄疸・チアノーゼ等)を定期的に観察する。(B)
4. 「何となく活気がない, 皮膚色が悪い, 多呼吸(無呼吸)などで新生児異常が発見されることが多い」と認識する。(B)
5. 上記4. のいずれかに異常(施設内基準を設定できる)を認める場合, 感染症, 低血糖, 先天性心疾患, 消化器疾患, 溶血性疾患, 先天性代謝疾患等を疑う。(B)
6. ビタミンKの予防投与を行う(解説参照、一ヶ月健診時にも)。(B)
7. インフォームドコンセント後, 新生児マススクリーニングと聴覚検査を実施し、母子手帳に結果を記載する。(C)
8. 先天性胆道閉鎖症早期発見のために、新生児の便色変化について母子手帳を用いて啓蒙する。(C)
9. 生後3日以内の新生児退院は黄疸, 脱水等による再入院率が高いと認識する。(C)
10. 必要に応じて地域保健師や児童相談所に連絡するとともに、退院後1週間ないし2週間程度で児の発育状態・養育状態を確認する。(C)
11. 生後早期からの母子同室と母乳育児を支援する。(C)
12. 乳児用調製粉乳を使用する場合は表2を参考に安全な調乳・保存・取り扱いに努める。(B)

▷解説 (表1、2は2011年版に同じ)

出生直後は健常と思われた児であっても、その後に異常が明らかとなる場合がある。生後早期から適切な観察・検査・処置を行うことにより予後改善が期待できる疾患もある。異常発見後、対応が自院で困難な場合には専門医に相談・新生児搬送を行うことにより予後改善が期待できる。児退院までの一般的管理について以下記述する。

1. 予防的抗菌薬点眼

予防的抗菌薬点眼液の投与は淋菌およびクラミジア結膜炎等の予防に効果的とされている<sup>1)</sup>。この際に眼球に先天的な異常がないか観察する。また、退院までのあいだに眼球の動きなどに異常が無いか観察する。

2. 先天異常・分娩時外傷・四肢の麻痺・頭血腫の確認

外表奇形について視診・触診を行い、その有無を確認する。口唇裂を合併しない単独の口蓋裂は、見逃されやすいので新生児の口を開けて視診する。構音障害予防のために早期診断が重要である。髄膜瘤については排尿・排便と下肢の動きに注意するとともに背骨に沿った膨隆の有無について視診・触診する。尿閉や下肢の麻痺は髄膜瘤診断の助けとなる。鎖肛については生後早期の直腸温測



定により容易に発見できる。48時間以内に排便を認めない場合、鎖肛を疑う。大動脈縮窄症の場合、大腿動脈拍動は触知しにくい。生後早期に大腿動脈拍動を触知し、触知しない場合には専門医に相談することで大動脈縮窄症を合併した児の予後を改善する可能性がある。頭血腫の有無や両上肢の動きに注意して上腕の麻痺の有無についても入院中に確認する。モロー反射の左右差が発見に繋がることが多い。肩甲難産や吸引分娩後には、上肢の動きや頭血腫に注意する。

### 3. 定期的観察における着目点

定期的に体温・呼吸数を測定し、体温36.5～37.5℃、呼吸数40～60回 /分であることを確認する。体重変動が生理的範囲内であることを確認する。多呼吸の場合は呼吸器疾患または心疾患の可能性を念頭に置く<sup>1) 2)</sup>。その他、高体温、代謝性アシドーシスも多呼吸の原因となる。活動性（活気があるか否か）、黄疸の程度、哺乳状況等についても定期的に観察し記録する。排尿・排便の回数、便色にも注意を払い記録する。

### 4. 新生児の異常発見

新生児異常は、何となく活気がない、皮膚色が優れない、あるいは無呼吸の観察等で発見される場合が多いので、多呼吸とともに無呼吸にも注意する。これらの観察は低血糖、感染症、溶血性疾患、代謝異常症などの早期発見につながる場合がある。低血糖は脳障害を引き起こす可能性が指摘されており、何となく活気がない、哺乳が悪い等ある場合には低血糖も想定して血糖値を測定する。正常出生体重の正期産児では低血糖が問題となることは少ないが、子宮内胎児発育不全（IUGR）があった児、巨大児、耐糖能異常、ならびにリトドリン等のβ刺激薬の投与を受けていた妊婦から出生した児は低血糖を起こしやすいとされる<sup>3)</sup>。新生児細菌感染症では発熱を認めることは稀であり、低体温、体温の不安定、末梢冷感を認めることが多い。

### 5. 新生児の異常と発見される頻度が高い疾患について

感染症、低血糖、先天性心疾患、消化器疾患、溶血性疾患、先天代謝異常などが新生児期に発見される場合がある。生後24時間以内の黄疸は原因検索が必要な病的黄疸なので専門医に相談する。バセドウ病妊婦の児では児の甲状腺機能亢進症に注意し、易刺激性、多動、高体温、脈拍数等に注意する。新生児けいれんは、「微細発作」の形をとることが多い（全身性の強直間代性けいれんは少ない）。微細発作は、自転車のペダルをこぐような下肢の動き、ボクシングのような上肢の動き、律動的な瞬目や持続的な開眼、律動的な吸啜、ガムを噛むような口の動きなどの奇異な動きとしてとらえられる。

### 6. ビタミンKの予防的投与

日本小児科学会のビタミンK欠乏性新生児出血予防のためのガイドラインは以下のとおりである。

<合併症をもたない正期産新生児への予防投与>  
推奨されている3回投与は以下のとおりである。

①第 1回目：出生後、数回の哺乳によりその確立したことを確かめてから、ビタミン K2シロップ 1mL (2mg) を経口的に 1回投与する。なお、ビタミン K2シロップは高浸透圧のため、滅菌水で 10 倍に薄めて投与するのほひとつの方法である。

②第 2回目：生後 1週または産科退院時のいずれかの早い時期に、ビタミン K2シロップを前回と同様に投与する。

③第 3回目：1カ月健診時にビタミン K2シロップを前回と同様に投与する。

#### ④留意点等

(1) 1カ月健診の時点で人工栄養が主体（おおむね半分以上）の場合には、それ以降のビタミン K2シロップの投与を中止してよい。

(2) 前文で述べたように、出生時、生後 1週間（産科退院時）および 1カ月健診時の 3回投与では、我が国および EU諸国の調査で乳児ビタミン K欠乏性出血症の報告がある。この様な症例の発生を予防するため、出生後 3カ月までビタミン K2シロップを週 1回投与する方法もある。

(3) ビタミン Kを豊富に含有する食品（納豆、緑葉野菜など）を摂取すると乳汁中のビタミン K含量が増加するので、母乳を与えている母親にはこれらの食品を積極的に摂取するように勧める。母親へビタミン K製剤を投与する方法も選択肢のひとつであるが、現時点では推奨するに足る十分な証左はない。

(4) 助産師の介助のもと、助産院もしくは自宅で娩出された新生児についてもビタミン K2シロップの予防投与が遵守されなければならない。

### 7. 新生児マススクリーニングと聴覚検査

先天代謝異常スクリーニング（新生児マススクリーニング）は、日齢 5頃に採血して行う。聴覚障害については、早期の診断・早期介入がコミュニケーション能力・QOL向上につながると考えられている<sup>5)</sup> ため、一部施設においては機器を用いた聴覚スクリーニングが行われている。これを行っていない施設においては、以下の検査を退院前に実施する。新生児の耳より適切な距離（30～50cm 程度）をおいて拍手を打ち（近すぎると鼓膜に障害を与える危険あり）、児の反応（目をパチクリする等）を観察する。しかし、この方法による診断には熟練が必要とされている。もし、複数回の検査でも反応がみられない場合には専門医に相談する。一カ月健診を行う場合には聴覚についての問診を行う。平成24年度の母子手帳改正により省令ページの中に（医療機関による記入が推奨されているページ）先天代謝異常と新生児聴覚検査の施行日の記載欄が設けられたので、記載に努める。なお、その場合、新生児聴覚検査の内容と客観性の提示を求められること、結果の記載には親の同意が必要であることに留意する。

### 8. 新生児の便色変化について母子手帳の活用（胆道閉鎖症の早期発見）

平成24年度の母子手帳改正により省令ページの中に胆道閉鎖症早期発見のための便色カラー写真が掲載された。このページを供覧し、退院後も便色に注意する重要性について啓蒙する。

### 9. 早期退院は再入院率が高い

本邦では正常新生児の入院および退院についての法律はないが、米国等では経膈分娩で 48時間、

帝王切開で 96時間の観察が必要であると定められている<sup>6)</sup>。米国では入院期間が長いほど再入院率と救急受診率が下がるという報告がある<sup>7) 8)</sup>。生後 3日以内の早期新生児退院には黄疸、脱水・授乳不足による再入院率が高いことを認識する。

#### 10. 地域保健師や児童相談所の活用と退院後のフォローアップ

本邦の多くの施設ではこれまで産後一ヶ月まで児の観察は親または養育者に委ねられてきたが、退院時に体重増加が良好とはいえない児や、健康や養育環境に不安がある児については積極的に児の観察・診察の機会を設ける。特に産後一カ月までの間は、①育児不安が強い時期である、②産後うつ病の好発時期である、③母児愛着形成と児童虐待の懸念が強い時期である、④頻回の新生児健康診断が有利と考えられる児が存在する、⑤本邦における全児童虐待死の約半数は1歳までであるがその半数は産後一ヶ月までである（平成24年度厚労省調べ <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002fxos-att/2r9852000002fxqi.pdf>）、などの理由から注意が必要である。育児に不安を覚える妊婦はマタニティーブルーや産後うつ病の危険が高い。育児不安が強い妊婦については地域保健師に依頼し家庭訪問等を実施してもらう。育児放棄の危険がある場合には適宜児童相談所への相談を行うなど新生児保護に努める。

#### 11. 生後早期からの母子同室と母乳育児支援

生後早期からの母子同室と母乳育児支援は、母子ケアの基本である。AAPとACOGのGuidelines for perinatal care (6<sup>th</sup> ed)<sup>1)</sup> は「生直後から新生児の全身状態が落ち着く生後2時間までは児の状態をよく観察し、その後は母子同室が至適なケアである」と述べている。WHOは、最適な乳児の成長、発達および健康を達成するためには、生後 6カ月間は母乳のみで育てることが好ましいとしている。その後、2歳あるいはそれ以上まで母乳を続ける場合は栄養上の要件を満たすため、栄養的に適切かつ安全な、補助的な食品を与える必要があるとしている<sup>9)</sup>。1989年、WHO/UNICEF (WHO: World Health Organization世界保健機構, UNICEF: United Nations International Children's Fund国連児童基金) は「母乳育児を成功させるための 10カ条」を発表した(表1)。母乳による育児を支援し、乳児に対する母乳効用の普及は重要である。しかし、母乳に固執するあまり、極端な体重増加不良や脱水など、児の健康を損なっては本末転倒となる。児の健康を守るうえで母乳による育児が適切ではない場合(母親のある種薬剤服用, HIV感染など)もあり、そのような場合には適切な代替乳が必要である<sup>10)</sup>。

#### 12. 安全な乳児用調製粉乳の調乳・保存・取り扱い

調製粉乳による栄養確立を目指す場合には、2007年の WHO/FAO (FAO: Food and Agriculture Organization国連食糧農業機関) から発表された「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存および取り扱いに関するガイドライン」が参考となる(表2)。

1. American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; Guidelines for Perinatal Care, 6<sup>th</sup> Ed, American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians, Elk Grove Village, IL, 2007
2. American Academy of Pediatrics: Overview and principles of resuscitation. In: Kattwinkel J(ed.), Textbook of Neonatal Resuscitation, 5<sup>th</sup> ed, American Academy of Pediatrics 2006
3. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002776 (I)
4. 日本小児科学会新生児委員会ビタミン K投与法見直し小委員会：新生児・乳児ビタミン K欠乏生出血症に対するビタミン K製剤投与のガイドライン. 日小児科学会誌2010; 114: 1263—1270 (Guideline)
5. Erenberg A, et al.: Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. Pediatrics 1999; 103: 527 PMID: **9925859** (I)
6. Liu Z, et al.: Effect of drive-through delivery laws on postpartum length of stay and hospital charges. J Health Econ 2004; 23: 129 PMID: **15154691** (II)
7. Datar A, et al: Impact of postpartum hospital-stay legislation on newborn length of stay, readmission, and mortality in California. Pediatrics 2006; 118: 63 PMID: **16818550** (I)
8. Meara E, et al.: Impact of early newborn discharge legislation and early follow-up visits on infant outcome in a state Medicaid population. Pediatrics 2004; 113: 1619 PMID: **15173482** (I)
9. World Health Organization, UNICEF Protecting, promoting and supporting breast-feeding. The special role of maternity services. 1989.  
<http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241561300/en/>
- 10) 世界保健機関/国連食糧農業機関共同作成乳児用調製粉乳の安全な調乳，保存及び取り扱いに関するガイドライン． 2007（国連機関勧告・ガイドライン） [http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/pif\\_guidelines\\_jp.pdf](http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/pif_guidelines_jp.pdf)
- 11) 厚生労働省：乳児用調製粉乳の安全な調乳，保存及び取り扱いに関するガイドラインホームページ（厚生労働省勧告） [http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/qa/07060\\_4-1.html](http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/qa/07060_4-1.html)

(表1) 母乳育児を成功させるための10カ条  
 “Protecting, Promoting and Supporting Breast-feeding” (国連児童基金訳)

1. 母乳育児の方針をすべての医療に関わっている人に、常に知らせること
2. すべての医療従事者に母乳育児をするために必要な知識と技術を教えること
3. すべての妊婦に母乳育児の要点とその方法を知らせること
4. 母親が分娩後30分以内に母乳を飲ませられるように援助すること
5. 母親に授乳の指導を十分にし、もし、赤ちゃんから離れることがあっても、母乳の分泌を維持する方法を教えてあげること
6. 医学的に必要がないのに母乳以外のもの、水分、糖水、人工乳を与えないこと
7. 母子同室にすること、赤ちゃんが母親が1日中24時間一緒に居られるようにすること
8. 赤ちゃんが欲しがるときに欲しがるままの授乳を勧めること
9. 母乳を飲んでいる赤ちゃんにゴムの乳首やおしゃぶりを与えないこと
10. 母乳育児のための支援のグループを作って援助し、退院する母親に、このようなグループを紹介すること

(表2) WHO/FAO 共同作成訳 乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存および取り扱いに関するガイドライン (2007年) 抜粋

- ・乳児が母乳哺育でない場合、特に高リスクの乳児の保育者に対しては、「PIFは無菌製品ではなく、重篤な疾病を引き起こす病原菌に汚染されている可能性があること」を常に注意喚起する必要があり、そうしたリスクを減少させ得る方法について情報を提供すべきである。
- ・乳児が母乳哺育でない場合、特に高リスクの乳児の保育者に対しては、可能な限り、市販の滅菌済みである液体調製粉乳が、効果的な汚染除去手順によって調乳された調製乳（例えば、熱湯を用いて溶解する、もしくは溶解した粉乳を加熱する）の使用を奨励すべきである。
- ・調乳場所を清掃・消毒する。石鹸と水で手を洗い、清潔な布で水を拭き取る。
- ・哺育および調乳器具の洗浄と滅菌：煮沸または次亜塩素酸ナトリウム専用容器。
- ・調乳：沸騰水または沸騰後70℃以上に保った飲用水を30分以内に使用すること。調乳後2時間以内に消費されなかった調製粉乳は廃棄すること。
- ・事前調乳：5℃以下の専用の冷蔵庫で保存し、24時間以上経過した場合廃棄する。
- ・再加温：直前に冷蔵庫から取り出し、15分を超えて加熱しない。電子レンジは使用しない。2時間以内に消費されなかった場合は廃棄する。
- ・運搬：運搬する直前に冷蔵庫から取り出し低温状態で運搬する。30分以上かかる場合は冷蔵状態での運搬あるいはクールバッグの使用が望ましい。
- ・保存および授乳時間：調乳後は冷蔵庫（5℃以下）で24時間まで保存できる。授乳は室温で2時間以内とすることが望ましい。

PIF：powdered infant formula 乳児用調製粉乳

CQ 803 在胎期間34～36週の早産 (late preterm) 児の新生児管理および退院後の注意点は？

**Answer**

1. 出生直後に蘇生の初期処置を行う (CQ801参照). (B)
2. Late preterm児は正期産児に比べ、低血糖が起こりやすいので、児の血糖測定を行う. (C)
3. Late preterm児は正期産児に比べ、無呼吸発作がおきやすいので、児の呼吸を監視する. (C)
4. 36週未満(34週, 35週)出生児については、退院前にRSV (Respiratory Syncytial Virus) 感染症に関する以下の情報を提供する. (C)
  - RSVに感染すると重症化しやすい.
  - 予防的薬剤をRSV 感染流行期に投与すると症状軽減が期待できる.
  - 予防的薬剤の投与可能施設.

▷解説

表2は産婦人科診療ガイドライン産科編2011と同じである。

在胎34週0日～36週6日の出生児に対してLate Preterm児という呼称が2005年、NICHD (the National Institute of Child Health and Development) により提唱された。Late Preterm児は、解剖・生理・代謝学的など種々の点において未熟にもかかわらず、出生後も特別な医療的介入を必要としないことが多い。そのため、出生直後に呼吸障害や新生児仮死がなければ、小児科医や新生児科医の診察等なしに、正期産児と同様に正常新生児として産科診療施設より退院する可能性がある。本CQは産科医師がLate preterm児を取り扱う際の注意点を取り上げた。

1. Late Preterm児は出生時より呼吸障害が現れる可能性が高いことを念頭において、蘇生の初期処置 (保温, 体位保持, 気道開通, 皮膚乾燥と刺激) を行う (CQ801のコンセンサス2010に基づく新生児のための蘇生法を参照).

出生したLate Preterm児の健康に不安がある場合には新生児医療に経験のある医師に相談する。

2-3. Late preterm児は正期産児に比べ、低血糖, 黄疸, 低体温, 無呼吸発作, 哺乳障害がおきやすい (表1) <sup>1)</sup>. 新生児室でLate preterm児を管理する際にはCQ802のAnswer4の体温, 体重, 呼吸状態, 哺乳状況, 活動性, 皮膚色 (黄疸, チアノーゼ等) を定期的に観察する. 石黒らは35, 36週で出生した児が新生児室からNICUに入院する原因の80%は低血糖と無呼吸発作であったと報告している<sup>2)</sup>.

無症候性の低血糖でも神経発達の長期予後に影響が出る観点から、定期的な血糖測定を行うことが望ましいが、その測定するタイミングについての明確な指針は存在しない. また、低血糖の基準に確固たるものはないが、血糖値が45～50mg/dl以下の場合には血糖値に対する何らかの対応を必要とする施設が多い. 呼吸状態については蘇生時に問題が無くても、その後に無呼吸発作が出現する可能性を考慮し、自院で管理する場合には酸素飽和度モニターやベビーセンスなどの無呼吸監視モニターの装着をすることが望ましい.

表1 Late preterm児が病院滞在中に起こしやすい合併症（文献1を一部改変）

合併症	オッズ比
低血糖	1.1～12.2
黄疸	1.04～3.67
低体温	10～50
無呼吸	4.5～24.3
哺乳障害	2.3～22.9

3. RSV (Respiratory Syncytial Virus) は、温帯地域では冬（本州では大体10月～4月）に流行する乳幼児の呼吸器感染症の主要な原因ウイルスである。RSVは成人や年齢の高い小児では鼻水や咳を主症状とする単なるかぜ症候群を起こすだけである。一方、乳児がRSVに初感染すると、上気道感染（鼻水や咳）に引き続き、粘稠な鼻水による鼻閉のため哺乳量が減り、さらに下気道感染（細気管支炎や肺炎）を引き起こし、38～39度の発熱や無呼吸発作を認めることがある。また、新生児慢性肺障害(Chronic Lung Disorder in the newborn: CLD)を有する児、血行動態に異常のある先天性心疾患を有する児および早産児では高率に下気道感染を引き起こしやすいため、呼吸困難等により入院管理となりやすく、時に致命的となることがある。

諸外国の調査ではRSV感染による乳児1,000例あたりの入院数は在胎36週以上で基礎疾患のない児では30であるのに対して、BPDを有した児では388、先天性心疾患を有した児では92、在胎28週以下の早産児では70、在胎29～32週では66、在胎33～35週では57であった<sup>3)</sup>。このことより乳児期の早産児では、在胎期間の長さに関わらずほぼ同等のリスクが有していることが示された。また、本邦11病院小児科病棟入院患者調査(2007年10月～2008年4月)によればRSV感染症患者は10% (811/8,163)を占め、うち5名(0.6%, 5/811)が死亡した<sup>4)</sup>。また、この調査から33～35週で出生した児は37週以降出生児に比して3.6倍、RSVのために入院しやすいことが示唆された<sup>4)</sup>。また、乳児期にRSV細気管支炎に罹患すると、その後反復性喘鳴を起こしやすく、将来気管支喘息やアレルギー体質を獲得しやすくなるとの報告もある(オッズ比:それぞれ12.7と2.4)<sup>5)</sup>。さらに、1歳までに重症のRSV細気管支炎に感染した児の48%が、7歳までに気管支喘息を発症したとの報告もある<sup>6)</sup>。

ランダム化比較試験であるIMpact-RSV studyにおいて、慢性肺疾患を有しない在胎期間35週以下で6カ月齢以下の早産児に対して、RSV流行期にパリビズマブを月1回、計5回を予防的に投与した結果、入院率が非投与群(8.1%)に比べ、投与群(1.8%)で有意に低下した(p<0.001)。また、在胎期間を32週未満と32～35週に分けて行った解析においても投与群は非投与群に比べて有意に入院率を低下させた<sup>7)</sup>。このように早産児に対するパリビズマブの有効性が示されたため、本邦でも2002年4月よりパリビズマブが認可され、使用が可能となった。

また、ランダム化比較試験により33～35週で出生した児にパリビズマブを投与した群では生後1年間で反復性喘鳴をきたした乳児の割合は21%から11%に減少し、RSV感染が反復性喘鳴の重要な機序であることが示された<sup>7)</sup>。

現在、パリビズマブの添付文書には早産児に対するパリビズマブの投与適応として、RSV感染流行初期において

- ・在胎期間28週以下の早産で、12カ月齢以下の新生児および乳児

・在胎期間29～35週の早産で、6カ月齢以下の新生児および乳児

また、投与の用法・用量は体重1Kgあたりパリビズマブ15mgをRSV流行期を通して月1回筋肉内に投与する。

したがって、在胎期間 35 週以下早産児を自施設より退院させる際には、RSV 感染症に関する情報（重症化しやすいこと）とパリビズマブ投与に関する情報提供（この薬剤の予防投与により重症化抑制が可能であること）を行う。合わせて、パリビズマブ投与可能施設（自施設での可否も含め）についての情報提供を行うと親切である。この情報はスモールベビー.com の全国施設検索 (<http://www.smallbaby.com/search/index.html>) でも得ることができる。

パリビズマブは高価(50mgバイアル:76,987円,100mg バイアル:152,755 円,体重1Kg当たり15mg)であるため、適正に使用されることを目的に、各国でパリビズマブ使用に関するガイドラインが作成されている。日本におけるガイドラインの一部（早産児に関する部分）<sup>8)</sup> を表2に示す。

表2 ガイドラインにおける早産児に対するパリビズマブ投与適応

在胎期間35週以内で出生した早産児については慢性肺疾患（chronic lung disease: CLD）の有無にかかわらず、下記グループに対してパリビズマブの投与を考慮する。

- a. 在胎期間28週以下（または出生体重1,000g未満程度）で出生し、RSV流行開始時に生後12ヶ月齢以下のもの
- b. 在胎期間29～32週（または出生体重1,000～1,800g程度）で出生し、RSV流行開始時に生後6ヶ月齢以下のもの
- c. 在胎期間33～35週で出生し、RSV流行開始時に生後6ヶ月齢以下でRSV感染症のリスクファクターを持つ乳幼児については、投与の必要性を個別に判断し、必要に応じて投与を考慮する（リスクファクターを下記に示す）

在胎期間33～35週の早産児で考慮すべきRSV感染症のリスクファクター

1. 呼吸器疾患のある小児
2. RSV流行期に退院する小児
3. 人工換気療法または長期酸素療法を受けた小児
4. 退院後に託児所・保育所を利用する小児
5. 受動喫煙に暴露される小児

このガイドラインによれば、在胎期間33～35週で出生した児にはリスクファクターがある場合のみパリビズマブ投与が考慮されることになる。しかし、このガイドラインはパリビズマブが認可される際に諸外国のデータより作成されたものである。その後、本邦で実施された調査は、危険因子の有無にかかわらず、RSV による入院患者を1名減少させるために必要なパリビズマブ投与人数

(number needed to treat) は以下のものであることを示唆した；33 週未満出生児18.2名，33週～35週出生児17.0名，36週出生児26.1名，正期産児91.0名<sup>4)</sup>。すなわち，33週～35週出生児に対するパ



リビズマブ投与は33週未満出生児へのパリビズマブ投与と「重症化防止のためのcost performance」という観点から同等に有効であることを示した。

#### 文献

- 1) Engle WA, et al. ; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. :“Late-preterm” infants: a population at risk. Pediatrics 2007;120:1390-1401. PMID: 18055691(review)
- 2) Ishiguro A, et al. : Managing “healthy” late preterm infants. Pediatr Int. 2009;51:720-725. PMID: 19419523 (II)
- 3) Boyce TG, et al. : Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J Pediatr 2000; 137: 865—870 PMID: 11113845 (II)
- 4) Kusuda S, et al. : Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high-risk infants in Japan. Pediatrics Int 2011; 53: 368-373 PMID: 20854284 (II)
- 5) Sigurs N, et al. :Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161:1501-1507. PMID:10806145(II)
- 6) Bacharier LB, et al. :Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. J Allergy Clin Immunol.2012;130:91-100. PMID: 22444510(II)
- 7) The IMPact-RSV Study Group : Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531—537 PMID: 9738173 (I)
- 8) Blanken et al. : Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. N Engl J Med 2013;368: 1791-1799 PMID:23656644 (I)
- 9) パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会 : RS ウイルス感染症の予防について (日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン). 日本小児科学会雑誌 2002 ; 106 : 1288—1292 (Guideline)

CQ901 妊娠中のシートベルト着用、および新生児のチャイルドシート着用について尋ねられたら？

**Answer**

1. 以下のように説明する。(A)

- 1) シートベルトの正しい装着により交通事故時の母体/胎児の障害軽減が期待できる。装着法：「斜めベルトは両乳房の間を通し，腰ベルトは恥骨上に置き，いずれのベルトも妊娠子宮を横断しない」。
- 2) チャイルドシートは特に正しい装着法での使用が児障害軽減に重要である。

▷解説 (2011年版の図は2014年版では省略)

本邦の人口統計・警察統計ともに妊婦の交通事故死傷者数を明らかにしていないので，実態は不明である。日本では年間約1～7万人の妊婦が交通事故により負傷し，約千人から1万人の胎児が流・

早産し，年間40人程度の妊婦が死亡するという試算もある<sup>1)</sup>。また，米国の報告<sup>2)</sup>（妊婦の6～7%が妊娠中に外傷を負い，その約2/3が交通事故によるとされ，年間約1,500～5,000の胎児が交通事故で死亡している）を参考にした推計値では，本邦の年間妊婦交通事故負傷者数5,000～7,000人，そのための妊婦死亡数20～40人，胎児死亡は160以上，とされる<sup>3)</sup>。

1. 妊婦のシートベルト着用は交通事故時の母児障害を軽減すると考えられている<sup>4)</sup>。交通事故による胎児死亡の50～70%は胎盤剥離，20～40%は母体の重篤な状態ないしは死亡，10%以下は子宮破裂に起因する<sup>5)</sup>。多変量解析では，シートベルト着用の有無が胎児の予後と関連していた<sup>6)</sup>。妊婦ダミーを用いた衝突実験<sup>7) 8)</sup>ではシートベルト着用により子宮内圧上昇が抑制される。妊婦が運転

席に座った場合，ハンドル下端から腹部までの水平距離は非妊婦に比して約10cm短い<sup>9)</sup>ため，妊婦では強く腹部打撲・子宮内圧上昇が起こりやすい。

警察庁は2008年に「交通の方法に関する教則」を改訂し，自動車に乗車する妊婦は原則として正しく3点式シートベルトを着用するべきであると明記した。妊婦から尋ねられた場合，正しい着用方法「斜めベルトは両乳房の間を通し，腰ベルトは恥骨上に置き，いずれのベルトも妊娠子宮を横断しない」を指導する(図1)。「不慮の事故を含む外因」による妊婦死亡は本邦妊産婦死亡統計に含まれていないので，本邦の妊娠関連死亡(Pregnancy-related death : ICD-10, WHO, 1990)数は不明である。

2. 正しく装着されたチャイルドシートの使用は交通事故時の児障害を軽減するとされる。したが

って、尋ねられた場合、Answerのように説明する。産科施設退院に際して、自家用車を使用する場合があるが、しばしば、誤ったチャイルドシート装着がなされている。「正しく装着されているかの確認」を促すとよい。

6歳未満のこどもはチャイルドシート着用の義務がある（道路交通法）。チャイルドシート着用に関する全国調査(2012、警察庁／日本自動車連盟)によると、①使用状況：1歳未満児におけるチャイルドシート使用率は、2011年調査(80.4%)に比し2012年調査(77.6%)では低かった。1歳未満児の18.6%が「保護者の抱っこ」であった。②取り付け状況：乳児用チャイルドシートの54.3%に誤った取り付け方がなされていた(腰ベルトの締め付け不足63.1%、座席ベルトの通し方間違い16.7%)。③着座状況：乳児の場合、着座の不十分な状態が約30%に認められた。これら原因はハーネスの高さ調節間違いが39.7%、ハーネスの締め付け不適正33.0%であった<sup>10)</sup>。このように日本ではかなりの例でチャイルドシートが正しく装着されていない。正しい装着の必要性について啓蒙を促す。

米国National Highway Traffic Safety Administration vehicle crash database 1988-2033分析結果によれば、乳児(月齢0～23)の前向きチャイルドシート(FFCS)は後向きチャイルドシート(RFCS)に比して、重大障害の危険が高く(OR=1.76, 95% CI 1.40-2.20)、側方からの事故において特に危険であった(OR=5.53, 95% CI 3.74-8.18)<sup>11)</sup>。米國小児学会では、「2歳以下の乳幼児では、後部座席に後ろ向きに座らせるタイプのチャイルドシート使用が、より安全である」としている<sup>12)</sup>。

(表1) 妊婦のシートベルト装着方法

- 1 常に肩ベルトと腰ベルトの両方を装着する。
- 2 腰ベルトは妊娠子宮の膨らみを足側に避けて、腰骨の最も低い位置、すなわち両側の上前腸骨棘～恥骨結合を結ぶ線に通す。腰ベルトは妊娠子宮の膨らみを、決して横切ってはならない。
- 3 肩ベルトは妊娠子宮の膨らみを頭側に避けて、胸骨前すなわち両乳房の間を通して側腹部に通す。肩ベルトは妊娠子宮の膨らみを、決して横切ってはならない。また、頭側にずれて首をこすこともないように留意する。
- 4 ベルトが緩むことなく、ぴったりと心地よく身体にフィットするよう調節する。必要があれば、ベルトが適切に装着できるよう、座席シート自体の位置や傾きを調整する。
- 5 妊娠子宮の膨らみとハンドルの間には若干の空間ができるよう、座席シートの位置を前後に調節する。

#### 文献

- 1) 村尾寛, 他: 妊婦交通外傷 80例の臨床的検討. 日産婦誌2000; 52: 1635—1639 (III)
- 2) Pearlman MD: Motor vehicle crashes, pregnancy loss and preterm labor. Int J Gynecol Obstet 1997; 57: 127—132 PMID: 9184948 (III)
- 3) Hitosugi M, et al.: Traffic injuries of the pregnant women and fetal or neonatal outcomes. Forensic Science

International 2006; 159: 51—54 PMID: 16055293 (II)

4) Obstetric aspects of trauma management. ACOG Educational Bulletin No.251, Washington, DC, ACOG, 1998, Int J Gynaecol Obstet. 1999 Jan;64(1):87-94. PMID: 10190681

5) Chames MC, et al.: Trauma during pregnancy: outcome and clinical management. Clin Obstet Gynecol 2008; 51 (2): 398—408 PMID: 18463469 (II)

6) Klinch KD, et al.: Fetal outcome in motor-vehicle crashes: effects of crash characteristics and maternal restraint. Am J Obstet Gynecol 2008; 198 (4): 450 e1—9 PMID: 18395036 (III)

7) Motozawa Y, et al.: Analysis of seating position and Anthropometric parameters of pregnant Japanese drivers. Traffic Injury Prevention 2008; 9: 77—82 PMID: 18338299 (II)

8) Rupp JD, et al.: Development and Testing of a Prototype Pregnant Abdomen for the Small-Female Hybrid III ATD. Stapp Car Crash J. 2001; 45: 61—78 PMID: 17458740 (II)

9) Motozawa Y, Hitosugi M, Abe T, Tokudome S: Assessment of the effects of seatbelts worn by pregnant female drivers during low-energy vehicle collisions. Am J Obstet Gynecol, 2010; 203 (1): 62 e1-8. Epub 2010 May 1. PMID: 20435292 (II)

1 0) チャイルドシート使用状況全国調査 (2012) 警察庁／日本自動車連盟 (JAF)

1 1) Henary B, et al.: Car safety seats for children: rear facing for best protection. Inj Prev. 2007; 13(6): 388-402 PMID: 18056317 (II)

1 2) Durbin DR, Committee on injury, violence, and poison prevention: Child passenger safety. Pediatrics. 2011; 127 (4): 788-793 PMID: 21422088 (I)

## CQ 902 大規模災害や事故における女性の救護は？

### Answer

1. Triage (トリアージ, 負傷者救護優先順位分類), Treatment (処置), Transportation (搬送) において, 女性の要救助者が妊婦である可能性を考慮する. (B)
2. 一次トリアージにおいて妊婦は第二優先順位 (黄タグ) とし, さらに破水, 性器出血, 腹痛, 胎児死亡のいずれかを示した場合, 第一優先順位 (赤タグ) とする. (C)
3. 母乳育児中の母親が母乳育児を継続できるように支援する. (B)
4. 大規模災害発生に備えて, 事前に連絡網整備・役割分担 (各医療地域で) などを行う. (C)

### 解説

本邦の人口動態調査において災害時の妊婦・胎児の統計はなく, 阪神淡路大震災や東日本大震災における妊婦の被災 (死亡・外傷) の実数もはっきりしない. しかし兵庫県産科婦人科学会<sup>1)</sup> や菅原<sup>2)</sup> の報告によると, 激甚被害地区では産科施設が大きな被害を受け, 母児が大きな傷害を受けた可能性が示唆されている. わが国は地震などの自然災害が多発する地域であり, 緊急時における妊産婦の救命や搬送, 被災した妊産褥婦への産科医療の提供, 災害支援などについてふだんからの準備が必要である.

1. 災害現場で行われるべき救護活動を整理すると3つの T にまとめることができる. すなわち Triage (トリアージ, 負傷者救護優先順位分類), Treatment (処置), Transportation (搬送) である. 本邦ではトリアージとして START と Triage Sieve の折衷案がよく使用される<sup>3) 4)</sup> (表 1). 一次トリアージの基準は, 1) 医療備品を携行しないこと (ただし, 一次トリアージ中でも気道確保や止血のためトリアージを中断してもよい), 2) 短時間に行えること, 3) 講習を受けていれば一般の人でも行えること, 4) under-triage をなくし, over-triage を許容することである. 被災者が妊婦であった場合, 1) 母体のみならず胎児 (多胎もありうる) も救助の対象となること, 2) 一見健常に見える母体であっても, 子宮内環境が激変することにより突如として状態が急変し, 場合によっては母児ともに死に至ることがあるということを救助する側は認識する必要がある<sup>5)</sup>.
2. 多くの現行トリアージは, 「女性要救助者の妊娠の有無確認の具体的手順」が示されておらず, 生理学的基準でのみ実施されている (2009 年発行の「消防職員のためのトリアージ」では, 当ガイドライン 2008 年版を引用し, 「二次トリアージ以降で妊娠 22 週 (6 か月) 以降なら優先順位を上げることを考慮する」と述べられている<sup>6)</sup>). しかし早産などに代表されるような胎児生命を脅かす危機が迫っていても, 母体は正常バイタルサインを示し, 歩行可能のことがあり, 緑タグ (第 3 優先) に区分されてしまう危険が指摘されている. 妊娠が確認された女性は黄タグ (第 2 優先) とすべきである<sup>7)</sup>. さらに破水, 腹痛, 性器出血, 胎児死亡のいずれかに異常を認めれば, 緊急治療が必要な「赤タグ」に分類する (表 2). 妊婦の搬送先は産科および新生児科の整備された病院が望ましい.

妊娠週数が 22～35 週の場合には MFICU（母体胎児集中治療室）と NICU（新生児集中治療室）両方が完備している病院が最良である

性器出血がひどいときは十分な補液と子宮内処置・手術が必要である。下腹痛がひどい場合子宮収縮抑制剤（ $\beta 2$  agonist：ウテメリン®）筋注や、喘息治療薬であるブリカニール®（ $\beta 2$  agonist）の代用（筋注）も考慮される。子宮破裂や胎盤早期剥離を考慮する必要がある。外傷の場合、妊産婦、褥婦（分娩から 42 日間の産褥期にある女性）は易感染性状態にある。破傷風ワクチンは妊婦でも積極的に投与してよい。抗生物質も基本的に積極的に使用してよい（ペニシリン、セフェム系が望ましいが、救命のための短期間使用ならば、ほとんどの薬剤で催奇形性の問題はない）。また循環器・呼吸器・泌尿器系薬剤も母体生命優先的に使用する。向不安薬・向精神薬・睡眠薬の使用も短期間ならば問題にならない。鎮痛薬はアセトアミノフェンが望ましい。破水（卵膜の破綻による羊水流出）が認められれば胎児にとっても母体にとっても危険な状況であり、迅速な抗生剤投与と早急な後方支援病院への搬送が必要である。

緊急治療群（赤）と準緊急治療群（黄）のいずれかに区分されることになる妊婦は、応急救護所において再度トリアージ（二次トリアージ）が行われる。ここでの目的は緊急度の再評価、搬送順位、ならびに搬送先決定である。要救助者が妊婦である場合の二次トリアージの要点を表 2 に示す。

3. 大規模災害後の避難生活などにおいて、母乳育児中の母親は母乳育児を続けることが推奨されている<sup>8)</sup>。十分な母乳は必要な栄養と感染防御力（流行する可能性のある下痢や呼吸器感染から）を乳児に提供する。母乳育児継続は、母児の精神的ストレスを軽減させる。人工乳調整には「安全な水」と「哺乳瓶・人工乳首の滅菌（煮沸消毒）」が必要であり、これらが利用しにくい環境での人工乳の使用は、児の栄養不良・感染・死亡のリスクを高める。搾乳や人工乳を与える必要がある場合は、紙コップの使用が勧められる（哺乳瓶や人工乳首は汚染のリスクがあるため）。妊婦・褥婦が長期避難を余儀なくされる場合は、栄養・清潔に関して優先的に配慮される。また細菌感染症はもちろん、麻疹・水痘・リンゴ病などのウイルス性感染症は母児生命を脅かす場合があるので妊婦は感染症から優先的に隔離保護されなければならない。

4. 大規模災害発生に備えて、医療地域ごとに十分な協議のうえ、連絡網の整備や役割分担などを予め決めておく。これらの事前策定は「通信手段がない状況での混乱とそれに伴う被害」の減少に寄与する可能性がある。2011 年東日本大震災時には、医療機関の損壊と医療機関の機能停止・縮小（ライフライン途絶による）が広範囲に起こった<sup>2)</sup>。連絡網の整備（地域ごとの情報集約法等の事前策定）は地域ごとの被害状況の迅速な把握ならびにその地域への迅速・有効な支援を可能にする。災害医療は急性期（72 時間まで）、亜急性期、生活支援期（1 カ月以降）の 3 つのフェーズに分けられるが、それぞれを想定した対応を検討する必要がある。

今後、本稿の意義が広く理解され、災害救助場面においてより一段と母体・胎児の生命が守られるよう、関係者へ理解と協力を求めていくことが重要である。日本産科婦人科学会では大規模災害発生時の対応マニュアルの発刊を計画している。

文 献

- 1) 兵庫産科婦人科学会編, 阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした影響に関する疫学的調査, 1996 (II)
- 2) 菅原準一: 発生直後の状況, 経時的な改善状況—宮城県 産科. 周産期医学 2012;42:295-298 (II)
- 3) 日本外傷学会・日本救急医学会監修: 改訂 2 版外傷初期診療ガイドライン (JATEC), 2004;197—204, 221—229 (Guideline)
- 4) 外傷病院前救護ガイドライン編集委員会監修: 外傷病院前救護ガイドライン (JPTEC), 2005; 120—123, 210—211 (Guideline)
- 5) 松田秀雄: Textbook of Defense Medicine 防衛医学: 特論 4. 災害と母子保健医療, 1. 災害時の母子保健, (財) 防衛医学振興会, 2007, 855—857 (textbook)
- 6) 高橋功監修, 玉川進編集: 消防職員のためのトリアージ 第 1 章 5 妊婦は 22 週から区分を上げる. 東京法令出版, 2009, 5—6 (textbook)
- 7) 鈴木貴士: 災害時における妊産婦トリアージについて. 日本集団災害医学会誌 2013 (印刷中) (II)
- 8) 災害時の母と子の育児支援 共同特別委員会: 災害時の母乳育児相談—援助者のための手引き 第 3 版. 2011 年 6 月 (Guideline)

(表 1) トリアージの区分

順位	名称	色	番号	定義
第 1 優先順位	緊急治療群	赤	I	ただちに治療すれば救命の可能性が高いもの
第 2 優先順位	準緊急治療群	黄	II	治療の必要性はあるが緊急性の低いもの
第 3 優先順位	待機群	緑	III	傷は存在するが待機の可能なもの
第 4 優先順位	死亡群	黒	0	すでに死亡しているか救命の可能性が低いもの

(表 2) 妊娠 22 週以降妊婦であることが疑われた場合のトリアージ変更

破水	性器出血	腹痛	胎児死亡	変更後トリアージ	理由
○	—	—	—	赤	母体・胎児緊急
—	○	—	—	赤	母体・胎児緊急
—	—	○	—	赤	母体・胎児緊急
—	—	—	○	赤	母体緊急
×	×	×	×	黄色	産科緊急とはいえない

○: あり, ×: なし, —: ○または × にかかわらず