

CQ001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査（定期健診）は？

Answer

1. 定期的に妊婦健診を行い、切迫早産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、胎盤位置異常、胎児異常（発育遅延、胎位、羊水量等）、胎児機能不全等の早期発見に努める。（A）
2. 健診ごとに、体重・子宮底長・血圧の測定、尿化学検査（糖・蛋白）、児心拍確認、浮腫の評価を行う。（B）
3. 妊娠 11 週末までに 3 回程度、12～23 週末までは 4 週ごと、24～35 週末までは 2 週ごと、それ以降 40 週末までは 1 週ごとに健診を行う。（C）
4. 41 週以降は定期的に胎児 well-being 評価を含む健診を行う。（B）
5. 「助産師主導Low risk妊婦管理（CQ414に定義）は妊婦満足度上昇に寄与する可能性」があると認識する。（C）

▷解説

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

本邦の周産期死亡率は世界で最も低いことから（死産に関しては 28 週以降のみ含める旧定義による国際比較 2001 年では出生千当たり日本 3.6, 米国 5.6, スウェーデン 5.7, ドイツ 5.9, カナダ 6.4), 児予後の観点から判断する限り、本邦では優れた周産期医療が提供されていると考えられる。また、未受診妊婦では早産や母児予後不良例が多いこと（CQ413参照）から、本ガイドラインでは現在本邦で一般的に行われている健診間隔・回数を推奨することとした。また、健診ごとに行われる検査として体重・子宮底長・血圧の測定、尿化学検査（糖、蛋白）、児心拍確認、浮腫の評価を推奨した。ただし、毎回超音波検査を実施する場合、子宮底長測定は省略することができる。腹囲測定はその有用性に関してエビデンスが少ないことから各施設の判断（測定の是非）に委ねることとした。なお、子宮底長測定と浮腫の評価は妊娠 16 週頃までは省略可能である。

健診では妊娠予後に影響を与え得る合併症発症のスクリーニングが行われる。本ガイドラインでは現行の妊婦健診内容、各種検査の一般的浸透度ならびに近年のエビデンスを十分考慮して特にリスクのない単胎妊婦に対する望ましい健診時期・内

容を一覧表として示した(表 1)。多胎妊娠はハイリスク妊娠であり、別途 CQ701～705 に示される点に注意しながら健診・管理する。以下表 1 に沿って簡単に解説する。健診により、異常が発見された場合は適宜健診間隔を短縮したり、必要に応じて入院等の intensive care や、それら異常に対して対応可能施設に相談・紹介・母体搬送を行うことが勧められる。

妊娠 4～12 週

妊娠が確認された場合(初診時)、その妊娠がハイリスクであるか否かのリスク査定を問診票を利用して行うことが勧められる(CQ002)。適切な栄養指導には妊娠前の体重を知ることが重要である。自己申告による妊娠前体重よりBMI (Body Mass Index: 体重[Kg]/身長[m]²)を算出し、適切な栄養指導を心掛ける(CQ010)。アレルギーの有無(特に喘息や、アナフィラキシーショックの既往)は薬剤使用の際、特に重要である。一般に産科固有合併症(早産、妊娠高血圧腎症、HELLP 症候群、常位胎盤早期剥離、巨大児等)は繰り返しやすい(再発しやすい)という特徴を有しているのでこれらの既往がある場合には再発に注意する。巨大児出産既往や肩甲難産既往のある妊婦は耐糖能異常を持っている可能性が高いので特に GDM 診断のための検査が推奨される(CQ005, CQ313, CQ314 参照)。また、初診時に風疹抗体検査(HI 法による, CQ605)と過去 3 カ月以内の症状について問診(CQ002の問診票11番目項目)しておく、後に HI 高値(≥256)が判明した場合の対応がより容易となる。すなわち風疹IgM陽性であっても、これら問診項目すべてが感染に否定的であれば、先天感染の可能性は極めて低い。前児が GBS 感染症であった場合には GBS陽性として扱い、現妊娠中の GBS 検出の有無にかかわらず現妊娠分娩時にはペニシリン系抗菌薬による母子感染予防を行う(CQ603)。静脈血栓塞栓症既往妊婦と血栓性素因のある妊婦は血栓塞栓症最高リスク妊婦に分類し、適切な血栓症予防を行う(CQ004)。動静脈血栓既往、IUGR 早産既往、早期発症妊娠高血圧症候群既往、あるいは 3 回以上の流産歴があるような場合には抗リン脂質抗体症候群の可能性もあり適切に対処する(CQ204)。

血圧測定・尿化学検査(糖, 蛋白)も簡単な検査であるが情報量が多く、また糖尿病や妊娠高血圧症候群の診断に有用なので毎回行う。子宮頸癌細胞診を実施する場合にはこの時期に行うことが勧められる(CQ502)。低リスクと考えられる妊婦においても稽留流産(CQ202)・異所性妊娠(CQ203)・胎状奇胎等は起こる。また子宮筋腫や卵巣嚢胞等の疾患を合併している場合もある。これらの鑑別のために、また多胎妊娠の診断(絨毛膜性診断を含む, CQ701)、正確な妊娠週数把握のためにも妊娠極初期に来院した妊婦においては 11 週末までに計 3 回程度診察・評価する。また、この時期に血糖測定(CQ005, 妊娠初期随時血糖, カットオフ値は各施設で独自に設定可)を含む妊娠初期血液検査が勧められる(CQ003)。細菌性膣症診断のための検査は必須ではない(CQ601)が、早産ハイリスク妊婦(多胎, 早産既往妊婦, 子宮頸部円錐切除後妊婦)には行うことが望ましい(CQ303, CQ503)。患者から NT 測定実施希望があり実施可能な施設にあっては十分なカウンセリングの後、

10～14 週の間にはNT 測定を行う (CQ106). クラミジア検査に関しては経膈分娩時の経産道母子感染予防のために行う (CQ602). その検査実施時期に関して一致した見解はないが治療が必要となることも考慮し 30 週ぐらいまでに評価しておくことが望ましい.

妊娠 13～19 週

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

妊娠 20 週頃

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

妊娠 24 週前後

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

妊娠 26 週前後

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

妊娠 30 週前後

胎児発育状態ならびに胎盤位置・羊水量確認のためのエコー検査が勧められる (CQ305, CQ309). 前置・低値胎盤の診断や羊水量異常の診断 (疑いを含む)・否定を行う (CQ305, CQ306, CQ307, CQ308). また, 血算が勧められる. なお, この時期は最も血液希釈が起こっている時期である. Hb 濃度 9.6～10.5g/dL である妊婦は最も低出生体

重児出産リスクや早産リスクが低く、それ以下・以上では用量依存的にこれらの危険が高くなるという報告もある 7) ので極度の貧血やHb>13.0g/dL を示す妊婦には注意する。血小板数減少はしばしば妊娠高血圧症候群発症や HELLP症候群発症に先行して起こる 8) 9) ので妊娠中の血小板数推移にも注意する。

妊娠 33～36 週

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

妊娠 37 週頃

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

妊娠 41 週以降

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

定期健診には異常スクリーニング以外にもう1つの意義がある。妊娠・分娩においては、短期間に大きな変化が女性の体におこる。妊婦では、頻度は稀とはいえ、非妊婦に比して死亡の危険性も高まる。程度の違いこそあれ、妊婦は「不安感」を持っている。他者からの「勇気付け」は不安を打ち消し、快適な妊娠分娩を援助できる。健診は、医師・助産師が、「勇気付け」を行える良い機会である。助産師がこれらに果たす役割は大きく、助産師主導院内助産システム(CQ414に定義されている)では妊婦満足度が高いことが報告されている。

文献

- 1) McDuffie RS Jr, Beck A, Bischoff K, et al. : Effect of frequency of prenatal care visits on perinatal outcome among low-risk women. JAMA 1996; 275: 847—851 (I)
- 2) Some characteristics of antenatal care in 13 European countries. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 565—568 (III)
- 3) Tyson J, Guzik D, Rosenfeld CR, et al. : Prenatal care evaluation and cohort analyses. Pediatrics 1990; 85: 195—204 (II)

- 4) Mustard CA, Roos NP: The relationship of prenatal care and pregnancy complications to birth-weight in Winnipeg, Canada. *Am J Public Health* 1994; 84: 1450—1457 (II)
- 5) Binstock MA, Wolde-Tsadik G : Alternative prenatal care : impact of reduced visit frequency, focused visits and continuity of care. *J Reprod Med* 1994; 39: 1—6 (II)
- 6) Sikorski J, Wilson J, Clement S, et al. : A randomized controlled trial comparing two schedules of antenatal visits: the antenatal care project. *Br Med J* 1996; 312: 546—553 (I)
- 7) Steer P, Alan MA, Wadsworth J, et al. : Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. *Br Med J* 1995; 310: 489—491 (II)
- 8) Minakami H, Kohmura Y, Izumi A, et al. : Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 41—45 (II)
- 9) Minakami H, Watanabe T, Izumi A, et al. : Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611 (II)

CQ002 妊娠初期に得ておくべき情報は？

Answer

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

解説

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

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

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

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

一定期間子宮頸部細胞診検査を受けていない妊婦に対しては、妊娠初期に子宮頸部細胞診を行う。

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「妊婦健診において各回実施する検査計測の項目の例として、子宮底長、腹囲、血圧、浮腫、尿化学検査(糖・蛋白)、体重があり、第1回目の健診では身長

も測定すること。」との見解を通知した。なお、本ガイドラインにおいては腹囲測定採用については、各施設の判断に任せることにした（CQ001 参照）

文献

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

問診票（見本）

以下の下線部には数値を、当てはまる項目は□にチェックをお願い致します

1. 記入日 年 月 日
2. 年齢 歳、身長 cm、妊娠前の体重 kg
3. 月経についてお聞きします。
最終月経開始日は？ 月 日に開始
周期は：□順、□不順
4. 現在、結婚していますか？
□結婚している（ 歳時）、□結婚していない（離婚の経験；□無し、□有り）
5. 薬剤アレルギー、喫煙、飲酒についてお聞きします。
薬のアレルギー：□なし、□あり（薬品名： ）
たばこ：□吸わない、□以前吸っていた、□現在吸っている（ 本/日）
飲酒：□しない、□ときどきする、□ほぼ毎日する（ /日）
6. 喘息がありますか？
□なし、□あり（最終発作は 歳）
7. 現在、服用している薬はありますか？
□なし、□あり（薬品名： ）
8. 過去に手術を受けたことがありますか？
□なし、□あり（ ）
9. 子宮がん検診を受けたことがありますか？
□あり（最後に受けたのは 年 月）、□なし
10. 子宮頸部円錐切除術についてお聞きします。
□受けたことがない、□受けたことがある（受けたのは 年 月）
11. 過去に輸血を受けたことがありますか？
□なし、□あり（ ）
12. 過去3カ月以内に以下のことはありましたか？（ありの場合チェック）
□発熱、□発疹、□頸部リンパ節の腫れ、□風疹患者との接触、
□児童との接触が多い職場での就労
13. 過去の妊娠や分娩についてお聞きします。
□今回が初めての妊娠
□過去に妊娠したことがある（当てはまる場合、すべてにチェック）
□人工流産（ 回）、□自然流産（ 回）、
□異所性（子宮外）妊娠（ 回）、
□経膈分娩（ 回：うち吸引分娩 回、鉗子分娩 回）、
□帝王切開分娩（ 回）、
□早産、□妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）、□常位胎盤早期剥離、□ヘルプ症候群、
□分娩時大量出血
□その他（ ）
14. 過去に分娩した児についてお聞きします。（当てはまる場合、すべてにチェック）
□出生体重 2,500 g 未満、□出生体重 3,500 g 以上、□肩甲難産、□死産、□新生児死亡、
□B群溶連菌（GBS）感染症、□新生児仮死

- その他 ()
15. 今回の妊娠成立法についてお聞きします。
自然妊娠、不妊症治療後妊娠、
その他 ()
16. 今までに指摘されたことのある産婦人科疾患についてお聞きします。
子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、子宮奇形、卵巣腫瘍、
その他 (病名:)
17. 今までに指摘されたことのある病気についてお聞きします。
高血圧、糖尿病、腎疾患、心疾患、甲状腺疾患、肝炎、自己免疫性疾患、
脳梗塞、脳内出血、てんかん、精神疾患、血液疾患、悪性腫瘍、
血栓症、
その他 (病名:)
18. ご自分の両親あるいは兄弟に以下の病気を持った方がいますか？
高血圧、糖尿病
その他の遺伝性疾患 (病名:)

CQ 003 妊娠初期の血液検査項目は？

Answer

1. 以下の項目を行う。

ABO 式血液型 (A)、Rh 式血液型 (A)、
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)、
HIVスクリーニング (B)、血糖検査 (B)、
HTLV-1 抗体 (B、中期以降でも可)、トキソプラズマ抗体 (C)

解説

Rh (D) 陰性時にはCQ302 を、不規則抗体スクリーニング陽性時にはCQ008 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 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。

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

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

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

HIV スクリーニングについては母子感染予防の観点から勧められる (CQ610、HIV

感染診断参照)。

耐糖能異常スクリーニングとしての血糖検査については妊娠糖尿病の予後改善の観点から勧められる (CQ005、耐糖能検査参照)。なお、本ガイドライン 2008 ではその推奨レベルを (C) としたが、その後の血糖検査の浸透度向上を踏まえて、今回は推奨レベルを (B) とした。耐糖能異常合併妊娠の管理についてはCQ314 を参照されたい。

HTLV-1 抗体については、妊婦全員にスクリーニングをするかどうかの議論が分かれている。欧米ではこれをルチーン検査としている国は見あたらない 3) ~5) もの、成人T細胞白血病発症の経路のほとんどすべてが母子感染であるため、わが国では全例スクリーニングを勧める専門家が多い。またわが国ではキャリアの全国への拡散が起こっているため、全国でスクリーニング行った方が良いとのコメントが厚生労働省研究班から出されたので、今回CからBへ推奨レベルを上げた 7)。なお、これを妊娠初期に行うかについては議論があり、日本産婦人科医会の研修ノート 6) においては、『妊娠後期に必要な応じて行う検査』とされており、厚生労働省研究班も妊娠 30 週頃までに行うことを推奨している 7)。したがって、施行する場合もその時期は必ずしも初期ではなくても良いと考えられる。なお、妊娠中にHTLV-1 抗体陽性が判明した場合の対応についてはCQ612 を参照されたい。

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

その他、妊娠初期のルチーン血液検査として考えられるものとしては、サイトメガロウイルス抗体がある。しかしながら、これについては、出生児の 0.3~1%が感染していて、そのうち約 5%が有症状とされるものの 3) 8)、感染した児のうちどのような児が重症化するかの診断法がなく、垂直感染を予防するワクチン等の方法もなく、母体の抗体陽性者のうちどのような場合に妊娠中に児に感染が成立するかの同定法も確立されていないため 9) 10)、現時点では妊娠初期にルチーンに母体の抗体をスクリーニングする有用性は確立されていない (CQ609、サイトメガロウイルス参照)。

なお、厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「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。」との見解を通知した。

文献

1. Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, et al. : Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 93: 5-8 (II)
2. Watson-Jones D, Gumodoka B, Weiss H, et al. : Syphilis in Tanzania. II. The effectiveness of antenatal syphilis screening and single-dose benzathine penicillin treatment for prevention of adverse pregnancy outcomes. *Journal of Infectious Diseases* 2002; 186: 948-957 (II)
3. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 5th edition. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002 (米国の Guideline) (III)
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman. Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, London, 2003. (英国の Guideline) (III)
5. Bernloehr A, Smith P, Vydellingum: Antenatal care in the European Union: a survey on guidelines in all 25 member states of the community. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 122: 22-32. (III)
6. 日本産婦人科医会: 分娩管理-よりよいお産のために- (研修ノート No. 68) . 日本産婦人科医会, 東京, 2003 (III)
7. 厚生労働科学特別研究事業「HTLV-1 の母子感染予防に関する研究班」: 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010 (III)
8. Peckham CS, Coleman JC, Hurley R, et al. : Cytomegalovirus infection in pregnancy: preliminary findings from a prospective study. *Lancet* 1983; 1352-1355. (II)
9. Bolyard EA, Tablan OC, Williams WW, et al. : Guideline for infection control in health care personnel. Centers for Disease Control and Prevention. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 1998; 19: 407-63, Erratum 1998; 19: 493. (III)
10. Stagno S, Whitley RJ: Herpesvirus infections of pregnancy. Part 1: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *New England Journal of Medicine* 1985; 313: 1270-1274 (III)

CQ004 妊婦肺血栓塞栓症／深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は？

Answer

妊娠中には

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

分娩周辺期には

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

▷解説

妊娠や手術を契機に血栓塞栓症を発症することが多いことより，また妊娠中は凝固能が亢進することより，妊娠期間中は非妊娠期間に比して血栓塞栓症が起りやすい．欧米人では遺伝的背景から深部静脈血栓症（DVT，deep vein thrombosis）／肺血栓塞栓症（PTE，pulmonary thromboembolism）が多く，妊娠産褥における DVT／PTE の頻度，リスク因子，死亡率が大きな母集団で検討されている¹⁾．しかしながら，本邦における妊婦褥婦での DVT／PTE の正確な発症頻度，リスク因子についての疫学調査検討は少ない．1996 年度厚生省心身障害研究班は 1991～1992 年の 2 年間に本邦で起こった全妊産婦死亡 230 例中，調査が可能であった 197 例について詳細な死亡原因分析を行った．PTE が原因とされた死亡例は 17 例あり，死亡原因の第 3 位であった．また，帝王切開分娩後 PTE は PTE による死亡例全体の 76.5%（17 例中 13 例）を占めていた．BMI について調査可能であった症例は 15 例ありうち 12 例（80%）は BMI>28 の肥満を示していた．これら調査結果は肥満妊婦の帝王切開後は特に DVT／PTE リスクが高いことを示している²⁾．日本産婦人科新生児血液学会は全国産婦人科主要施設に対するアンケート調査を行い，1991～2000 年における DVT の妊婦・褥婦での発症率は 0.03%，経膈分娩後では 0.008%，帝王切開分娩後では 0.04%，PTE の妊婦・褥婦での発症率は 0.02%，経膈分娩後では 0.003%，帝王切開分娩後では 0.06%（50/87, 382），PTE による死亡率 14.5% と

報告している³⁾。

DVT/PTE の予防法に関して日本人を対象とした十分なエビデンスはない。欧米におけるDVT/PTEに対する周術期における管理指針⁴⁾，特に予防的抗凝固療法が日本においても同様に適用できるか不明であり医療現場で混乱が生じていた。そこで関連学会が中心となり本邦における予防ガイドラインが2004年に出版された⁵⁾。本ガイドラインでの推奨はこれらに準拠している。2004年のガイドライン⁵⁾ではDVTを合併している場合、間欠的空気圧迫法は禁忌としている。したがって、分娩後に間欠的空気圧迫法を行う場合、分娩前に下肢について十分な問診・視診・触診を行い下肢の静脈血栓症の有無について検討しておくことが勧められる。また、高リスク患者において間欠的空気圧迫法が困難である場合は、代替として低用量未分画ヘパリンの投与を行う。リスクのある患者での帝王切開術後ではいつまで投与すべきかの質の高い検討は乏しいがフランス⁶⁾、英国⁷⁾のガイドラインでは1～2週間程度の投与を推奨している。

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

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

ヘパリンカルシウムなどの未分画ヘパリン皮下注では、半減期が長くなることなどを考慮し、硬膜外カテーテルの抜去は、抗凝固薬の効果が最小限になってから行う方が安全である⁸⁾。一方、こうした危惧に対して硬膜外カテーテルを留置せず術後鎮痛にIV PCA (intravenous patient control analgesia)を用いる選択もある。帝王切開後の予防的未分画ヘパリン投与において、産褥1日目のATTT評価はヘパリンの副作用（出血）減少に寄与する可能性がある⁹⁾。

未分画ヘパリン投与患者の2.7%に副作用として血小板減少症（HIT, heparin-induced thrombocytopenia）が出現したとの報告¹⁰⁾がある。通常、投与開始5～14日経ってから血小板減少が始まり、HIT患者の89%（8/9）に血栓症が認められたとしている⁶⁾。血栓症予防のためのヘパリンがむしろ血小板を活性化し、動静脈血栓形成に促進的に作用するというもので注意が必要である。したがって、未分画ヘパリン投与開始5～7日目頃に血小板数測定を行い、血小板数減少の有無について確認することが勧められる。

低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比し、出血以外にもHIT、アレルギー反応、骨粗鬆症などの副作用が少ないうえ、血液凝固モニタリングの必要性が低いため欧米では日常的に使用されている⁵⁾。本邦で利用できる低分子ヘパリンにはエノキサパリン（クレキサン[®]、妊婦には有益性投与）とダルテパリンナトリウム（フラグミン[®]、妊婦には禁忌）がある。エノキサパリンは腹部手術後の血栓塞栓症予防薬としての保険適用があり、欧米では妊婦の血栓塞栓症予防に広く使用されている^{7,8,11)}。フォンダパリヌクス（アリクストラ[®]、妊婦には有益性投与）は合成第Xa因子阻害剤であり、エノキサパリン同様、腹部手術後の血栓塞栓症予防薬としての保険適用がある。ダナパロイドナトリウム（オルガラン[®]、妊婦には禁忌）はヘパラン硫酸を主成分とする低分子ヘパリノイドで、フォンダパリヌクスと同様選択的Xa因子阻害薬である。ダルテパリンナトリウム（フラグミン[®]）やダナパロイドナトリウム（オルガラン[®]）も妊婦へ投与可能であるが、本邦では禁忌あるいは原則禁忌となっているので、これらを妊婦に使用する場合は十分なインフォームドコンセント後に行う。

ワルファリンは第1三半期では催奇形性、第2三半期では神経系に対する影響の可能性から、妊娠と判明した時点より原則使用しない¹²⁾¹³⁾。ただ、例外的に母体の心弁置換術例では、ワルファリンがヘパリンと比較して抗血栓性が優れることから使用が考慮される¹⁴⁾。

妊娠産褥期の血液凝固マーカーの変動からハイリスク妊産婦を抽出する試みもなされているが妊娠・産褥期の高FDP値や高D-dimer値は血栓症発症を必ずしも示すものではないことが明らかとなっている。効率的にハイリスク妊婦抽出を可能にするための研究が行われており、活性化プロテインCに対する感受性低下はリスク上昇を示唆するという研究報告もある^{15,16)}。

文献

- 1) James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al.: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311—1315 (II)
- 2) 石川睦男: 妊産婦死亡と肺血栓塞栓症. 妊産婦死亡に関する研究, 平成8年度厚生省心身障害研究報告書. 123—128 (III)
- 3) 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他: 産婦人科領域における深部静脈血栓症肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績. *日産婦新生児血液会誌* 2005; 14: 1—24 (II)
- 4) Toglia MR, Weg JG: Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 108—114 (II)
- 5) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン作成委員会: 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドライン. 東京: メディカルフロントインターナショナルリミテッド 2004 (II)
- 6) Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, Bertin-maghit M, Bruder N, Doublet

JD et al.

Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: clinical practice guidelines.

Eur J Anesthesiol 2006;23:95-116 (II)

7) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of thromboembolism during pregnancy, birth and the puerperium (peer review draft). Green-top Guideline No.37 2009 (II)

8) Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) : Chest 2008; 133(6 suppl): 844S-886S (I)

9) Matsubara S, Usui R, Ohkuchi A, et al. Prolonged activated partial thromboplastin time in thromboprophylaxis with unfractionated heparin in patients undergoing cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2010; 36: 58-63 (II)

10) Warkentin TE, Levine MN, Horsewood P, et al.: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995; 332: 1330-1335 (II)

11) Sakon M, Kobayashi T, Shimazui T. Efficacy and safety of enoxaparin in Japanese patients undergoing curative abdominal or pelvic cancer surgery: Results from a multicenter, randomized, open-label study. Thromb Res 2010; 125(3): e65-e70 (EL II)

12) Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 1980; 68: 122-140 (II)

13) Wesseling J, van Driel D, Heymans HAS, et al. : Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development in school age children. Thromb Haemost 2001; 85:609-613 (II)

14) Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. : Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004 ;126: 627S-644S (I)

15) Sugimura M, Kanayama N, Terao T, et al. : Detection of decreased response to activated protein C in venous thrombosis associated with pregnancy by endogenous thrombin potential-based assay. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 497-502 (II)

16) Ohashi R, Sugimura M, Kanayama N, et al. : Sensitivity to activated protein C in patients with deep vein thrombosis during early puerperium period. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 799-801 (II)

(表1) 産科領域における静脈血栓塞栓症予防のガイドライン^{5)&}

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

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

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

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

かんぽ

CQ005 妊婦の耐糖能検査は？

Answer

1. 妊娠糖尿病 (GDM, gestational diabetes mellitus) スクリーニングを全妊婦に行う. (B)
2. スクリーニングは以下に示すような二段階法を用いて行う. (B)
 - 1) 妊娠初期に随時血糖測定 (カットオフ値は各施設で独自に設定する). 随時血糖値 \geq 200mg/dL時には, 75gOGTTは行わず, Answer 4の①~③の有無について検討する.
 - 2) 妊娠中期 (24~28 週) に 50gGCT (\geq 140mg/dL を陽性), あるいは随時血糖測定 (\geq 100mg/dL を陽性). その対象は妊娠初期随時血糖法で陰性であった妊婦, ならびに同検査陽性であったが75gOGTT で非GDMとされた妊婦.
 3. スクリーニング陽性妊婦には診断検査 (75gOGTT) を行い, 以下の1点以上を満たした場合にはGDMと診断する. ただし, 2時間値 \geq 200mg/dL時にはAnswer 4の①~③の有無について検討する. (A)
 - ① 空腹時血糖値 \geq 92mg/dL (5.1mmol/L)
 - ② 1時間値 \geq 180mg/dL (10.0mmol/L)
 - ③ 2時間値 \geq 153mg/dL (8.5mmol/L)
4. 以下のいずれかを満たした場合には“妊娠時に診断された明らかな糖尿病, overt diabetes in pregnancy” と診断する. (A)
 - ① 空腹時血糖値 \geq 126mg/dL
 - ② HbA1c \geq 6.5% (HbA1c (JDS) \geq 6.1%) ※(註)
 - ③ 確実な糖尿病網膜症が存在する場合
5. GDM 妊婦には分娩後 6~12 週の 75gOGTT を勧める. “妊娠時に診断されたあきらかな糖尿病” 妊婦では耐糖能について再評価する (C)

註. 国際標準化を重視する立場から, 新しいHbA1c 値 (%) は, 従来わが国で使用していた Japan Diabetes Society (JDS) 値に 0.4%を加えた National Glycohemoglobin Standardization Program(NGSP) 値を使用するものとする.

▷解説

本CQ&Aは主にGDM診断について記述である. 耐糖能異常合併妊娠の管理についてはCQ314を参照されたい.

A. GDM, ならびに “妊娠中に診断された明らかな糖尿病” の診断(表1)

2008年のHAPO study¹⁾ 後, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)は慎重な検討後, 2009年9月にRecommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancyを発表し²⁾, 世界統一妊娠糖尿病診断基準を提唱した. わが国においても関係学会が協議し, IADPSG

原案をほぼ受け入れ表1に示す診断基準が設定された。今回の改訂の大きな変化は、①75 g OGTTのカットオフ値が変更され、1ポイント陽性でもGDMと診断されるようになったこと，②“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”を新設し、これをGDM中に含まないこととしたことである。従って、妊娠中に発見される耐糖能異常 hyperglycemic disorders in pregnancyには、GDMと“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”の2つがある。予備調査では、診断基準改定により妊娠中期のGDM頻度は2.1%から8.5%程度に増加する。

1) 耐糖能異常スクリーニング

IADPSGではスクリーニング法として、妊娠時の最初の受診時に空腹時血糖、HbA1c、随時血糖のいずれかの測定を、全妊婦あるいはハイリスク妊婦に対して行う。そして、この初期検査でGDMあるいは“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”と診断されなかった全妊婦に対し、妊娠24～28週に75 g OGTTを実施する方法を提案している²⁾。

本邦では、耐糖能異常のスクリーニングは妊娠初期の随時血糖法と、妊娠中期の50gGCT法あるいは随時血糖法を用い、2段階で行う。妊娠初期随時血糖値がカットオフ値（各施設で独自に設定してよい）未満の陰性例と陽性（カットオフ値以上）であったが75gOGTTによりGDMあるいは“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”と診断されなかった妊婦に対して、中期（24～28週）に50gGCT法（ $\geq 140\text{mg/dL}$ を陽性）を行う。ただし、50gGCTが施行困難な場合には随時血糖法（ $\geq 100\text{mg/dL}$ を陽性）でもよい。

2008年版では高リスク妊婦への直接75gOGTT検査（スクリーニングを省略しての）を許容していた。しかし、これら妊婦が糖尿病であった場合、高血糖を招きかねないこと、さらに今回の改訂でスクリーニングが推奨レベルBになったことに伴い、2008年版Answer 2を削除した。

2) 随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 時の対応

“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”の疑いがあるため、50gGCTや75gOGTTは行わず（高血糖を招き危険である）、空腹時血糖値ならびにHbA1cを測定し、眼科受診を促す。空腹時血糖値 126mg/dL 、HbA1c $\geq 6.5\%$ （HbA1c（JDS） $\geq 6.1\%$ ）、あるいは糖尿病網膜症のいずれかがある場合には“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”と診断する。いずれもない場合にはGDMと診断する。

3) 診断検査（75gOGTT）について

スクリーニング検査（随時血糖検査、50gGCT）陽性妊婦に行い、Answer 3の①～③の1点以上満たした場合、GDMと診断する。0時間値（空腹時血糖） $< 126\text{mg/dL}$ かつ2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 時には、HbA1cを測定し、眼科受診を促し、HbA1c $\geq 6.5\%$ （HbA1c（JDS） $\geq 6.1\%$ ）、あるいは糖尿病網膜症のいずれかがある場合には“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”と診断する。

ただし、HbA1c 6.5%未満(HbA1c (JDS) 6.1%未満)かつ 75gOGTT 2時間値 \geq 200mg/dL の場合には、High risk GDM とし、妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので嚴重なフォローアップが望まれる。

B. GDM 妊婦からの糖尿病発症

GDM 妊婦は将来、糖尿病発症率が高いことが知られている^{3)~9)}。GDM 妊婦 788 例に産後 3~6 カ月に 75gOGTT を行ったところ、200 名 (25.4%) に異常 (impaired fasting glucose (IFG) 46 名 ; impaired glucose tolerance (IGT) 82 例 ; IFG+IGT 29 例, 糖尿病 43 例) が認められた⁴⁾。その他の報告を集計すると、産後 1 年以内に IGT+糖尿病が 6.8~57%、糖尿病が 2.6~38%^{5) 7)} に、産後 5~16 年では 17~63%^{8) 9)} に糖尿病が発症している。また、最近報告された1960-2009年の20論文 (10論文は2006年以降) の14カ国、675,455人の女性、10,859件の2型糖尿病発症イベントを対象にしたメタアナリシスでは、GDM既往女性の2型糖尿病発症の相対危険率は、妊娠中の正常血糖女性の7.43倍(95%信頼区間 4.79-11.51)と報告されている¹⁰⁾。このようなことから GDM 妊婦では糖代謝が落ち着いてくる分娩後 6~12 週の 75gOGTTが勧められる。“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”やhigh risk GDMに対しても同時期での耐糖能再評価が勧められる。また、妊娠時に耐糖能評価されていない妊婦で巨大児、肩甲難産をおこした場合、同時期での耐糖能評価が勧められる。

C. 参考

1) GDM 治療は正当化されるか？

本邦のGDM頻度は旧基準では2.92%¹¹⁾と報告されている。GDM では奇形、巨大児、出産時障害、帝王切開率の上昇など多くの合併症が起こることがよく知られている¹²⁾。しかし、妊娠中に耐糖能スクリーニング検査を実施し、GDM が発見された場合に血糖を低下させることにより、巨大児や出産時障害を減少させられるか否かについては知られていなかった¹³⁾。この問題につきいくつかのRCTが発表された。Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS)¹⁴⁾ では、妊娠24~34 週時に行われた 75gOGTT で負荷前血糖値が \leq 140mg/dL かつ 2 時間値が 140~198mg/dL であった 妊婦1,000 名が対象としている。そして、無作為に 490 名は study群 (GDMであることを告知された血糖調節管理群) に、510 名は control群 (GDM ではないと告げられた通常の管理群) に振り分けられ、重篤な新生児合併症 (死亡、肩甲難産、骨折、神経麻痺等) について比較された。結果は GDM に対する積極的医療介入は児の重篤な合併症を 4% (23/524, うち 5 名は周産期死亡, 16 名は肩甲難産) から 1% (7/506, うち死亡は 0, 肩甲難産 7 名) に減少させた というものであった¹⁴⁾。この成果は GDM に対する医療介入 (血糖調節や分娩誘発) を正当化するものである。また、これらは GDM 診断の目的はなるべく早い週数より血糖コントロールを行い、巨大児を少なくして分娩時障害を減少させることにあることを示している。

また、もう一つのRCT¹⁵⁾では、24～31週の妊婦でmild GDM (100gOGTTでGDMと診断されたが FBS<95mg/dlのもの) を無作為に2群に分け、コントロール群 (485例) では通常の周産期管理を行い、治療群 (473例) では必要あれば食事療法、自己血糖測定 (SMBG)、インスリン治療を行った。そして、Primary outcomeとして周産期死亡、児合併症 (高ビリルビン血症、低血糖、高インスリン血症、分娩時損傷) の比較を行っている。その結果は、両群とも児死亡はなかったが、治療群において児体重 (3,302g vs 3,408g)、LGA (7.1% vs 14.5%)、巨大児 (5.9% vs 14.3%)、帝切率 (26.9% vs 33.8%)、肩甲難産 (1.5% vs 4.0%) が減少し、治療群において登録後の母体体重増加 (2.8kg vs 5.0kg)、妊娠高血圧症候群の頻度 (2.5% vs 5.5%) の減少がみられている。この結果も、mild GDMを治療することの意義を示している。

2) 妊娠初期高血糖と胎児奇形の関係

妊娠初期の血糖値と胎児奇形の関連が指摘されている。Fuhrmann et al.¹⁶⁾ は、妊娠前からの血糖調節により妊娠初期血糖値が正常化していれば奇形率は非糖尿病群と同じ0.8%だが、妊娠後に糖尿病管理を始めた群では7.5%であったとしている。Kitzmilller et al.

¹⁷⁾ も、見逃されていた症例では奇形率が高いことより妊娠前血糖管理の重要性を指摘している。糖尿病婦人では児奇形防止の観点から、HbA1c7.4%未満 (理想は6.4%未満) (JDS基準ではそれぞれ、7.0%未満、6.0%未満) 到達後の計画妊娠が勧められる¹²⁾。

3) 効率よいGDMスクリーニング法は？

以下に一般的に行われている3通りの耐糖能異常のスクリーニング法を示す。

- ・ 随時血糖法：食後時間は考慮せず血糖値を測定する方法で ≥ 100 mg/dLを陽性とする。

- ・ 空腹時血糖法：夜間絶食後の血糖値を測定する方法で ≥ 85 mg/dLを陽性とする。

- ・ 50gGCT (glucose challenge test) 法：食事摂取の有無にかかわらずブドウ糖50gを飲用1時間後の血糖値を測定し、 ≥ 140 mg/dLを陽性とする。

「妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究」¹¹⁾ では上記4法のGDMスクリーニング特性ならびにcost performance (1名のGDMを検出するための費用) について前方視的多施設共同研究を行った。GDMの有無判定のためにスクリーニング陽性・陰性にかかわらず全例に75gOGTTを行った。カットオフ値はROCにより決定した。結果、スクリーニング特性は50gGCTが初期、中期ともに最も優れていた。Cost performanceは初期には随時血糖法が、中期には50gGCTが最も優れていた。

仮に初期随時血糖のカットオフ値を ≥ 95 mg/dLと設定した場合には、16.2%の妊婦が陽性となり、75gOGTT検査にまわることになる。初期のスクリーニングは妊娠成立前からの耐糖能異常の検出にある。中期に感度が最も優れた50gGCTを行う二段階スクリーニング法では初期随時血糖カットオフ100mg/dLでも効果が十分期待できる可能性がある (初期随時血糖検査単独での感度は落ちるが、陽性的中率が向上

し、1名のGDM検出のためのcost performanceが改善される)。しかし、十分なエビデンスがないので、初期随時血糖のカットオフ値については各施設独自に検討し設定してもよいこととしたが、同研究¹¹⁾のデータをもとに、新GDM診断基準への適応について検討したところ、簡便性、コスト等の点より、初期随時血糖法カットオフ値は95mg/dL、妊娠中期50gGCTカットオフ値は140mg/dL、妊娠中期随時血糖カットオフ値は100mg/dLが優れていた(unpublished data)。

文献

- 1) HAPO Study Cooperative Research Group: Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008 May 8;358(19):1991-2002(I)
- 2) IADPSG Consensus Panel :International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. 2010, Diabetes Care, 33:676-682, 2010 (コンセンサスミーティングの意見)
- 3) 平松祐司：糖尿病合併妊婦とその取り扱い. 産婦人科治療 2006 ; 93 : 123—128 (III)
- 4) Pallardo F, Herranz L, Garcia-Ingelmo T, et al. : Early Postpartum Metabolic Assessment in Women With Prior GDM. Diabetes Care 1999; 22: 1053—1058 (II)
- 5) Catalano PM, Vargo KM, Bernstein IM, et al. : Incidence and risk factors associated with abnormal postpartum glucose tolerance in women with gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 914—919 (II)
- 6) Kjos SL, Buchanan TA, Greenspoon JS, et al. : Gestational diabetes mellitus: the prevalence of glucose intolerance and diabetes mellitus in the first two months post partum. Am J Obstet Gynecol 1990; 163: 93—98 (II)
- 7) Dacus JV, Meyer NL, Muram D, et al. : Gestational diabetes : postpartum glucose tolerance testing. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 927—931 (II)
- 8) Kjos SL: Postpartum care of the woman with diabetes. Clin Obstet Gynecol 2000; 43:75—86 (II)
- 9) Kim C, Newton KM, Knopp RH, et al. : Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. Diabetes Care 2002; 25: 1862—1868 (Review)
- 10) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD et al: Type 2 DM after gestational diabetes: a systemic review and meta-analysis. Lancet 2009;373:1773-9(I)
- 11) 杉山隆, 日下秀人, 佐川典正, 他 : 妊娠糖尿病のスクリーニングに関する多施設共同研究報告. 糖尿病と妊娠 2006 ; 6 : 7—12 (II)
- 12) 平松祐司 : 妊娠糖尿病と周産期合併症. 日産婦誌 2004 ; 56 : 1118—1123 (III)
- 13) Metzger BE, Coustan DR : Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.

The Organizing Committee. Diabetes Care 1998; 21: B161—B167 (コンセンサスマーケティングの結論)

14) Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. : Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005; 352: 2477—2486 (I)

15) Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009;361:1339-1348, (I)

16) Fuhrmann K, Reihel H, Semmler K, et al. : Prevention of congenital malformations in infant of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetes Care 1983; 6: 219—223 (II)

17) Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, et al. : Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996; 19: 514—541 (Review)

表1. 新しい妊娠糖尿病診断基準

定義：

妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM)は妊娠中に初めて発見, または発症した糖代謝異常. しかし、overt diabetes in pregnancy (妊娠時に診断されたあきらかな糖尿病)はGDMに含めない.

診断基準：

1) 妊娠糖尿病 (GDM)

75gOGTTにおいて次の基準の1点以上を満たした場合に診断する.

- ① 空腹時血糖値 $\geq 92\text{mg/dL}$ (5.1mmol/L)
- ② 1時間値 $\geq 180\text{mg/dL}$ (10.0mmol/L)
- ③ 2時間値 $\geq 153\text{mg/dL}$ (8.5mmol/L)

2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病 (overt diabetes in pregnancy)

以下のいずれかを満たした場合に診断する.

- ① 空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$
- ② HbA1c $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS) $\geq 6.1\%$) 註1
- ③ 確実な糖尿病網膜症が存在する場合
- ④ 随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$, あるいは75gOGTTで2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ で上記①～③のいずれかがある場合

註1. 国際標準化を重視する立場から, 新しいHbA1c値(%)は, 従来わが国で使用していたJapan Diabetes Society (JDS)値に0.4%を加えたNational Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)値を使用するものとする.

註2. HbA1c $< 6.5\%$ (HbA1c (JDS) $< 6.1\%$)で75gOGTT 2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ の場合は, 妊娠時に診断された明らかな糖尿病とは判定し難いので, High risk GDMとし, 妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い, 出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので嚴重なフォローアップが必要である.

CQ007 「胎動回数減少」を主訴に受診した妊婦に対しては？

Answer

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

解説

胎動減少は胎児機能不全の一徴候である可能性があり、胎動減少・消失が胎児死亡に先立つ事例が相当数報告されている。初期の研究によれば、胎児奇形のない単胎妊婦 120 人のうち胎動感正常は 108人で、このうち未熟性により 1 名が死亡し 107 人は健常であったのに対して、胎動感減少・消失は 12人で、うち 4 人が死亡し他の 5 人も緊急帝王切開になった1)。ローリスク症例を対象にした研究で、胎動減少のみを主訴に来院した妊婦 292 人のうち、1.7% は来院時に児は死亡しており、4.4% は急速遂娩を要し、5.8% では non-reassuring FHR でフォローが必要とされた2)。ハイリスク妊婦 264 人を対象にした研究でも胎動減少・消失群では児死亡・罹病率が有意に高値だった(46% vs. 1.3%) 3)。

しかし、妊婦に胎動回数をカウントさせ胎動減少時に来院させる方策が周産期死亡を実際に減少させるか否かについてはまだ結論が出ていない。胎動数カウントを導入する前・後の児 outcome 比較研究では、カウント導入前には児死亡が 8.7/1,000 であったものが導入後には 2.1/1,000 にまで減少し、胎動数カウントには周産期死亡率減少効果ありと結論された4)。一方、GrantらによるRCTは胎動自覚カウントの児死亡率低下効果を示せなかった5)。68,000 人以上の妊婦が 2 群に分けられ、一方は「formal counting」を指示され、他方は「informal counting」だった。formal counting とは「全員が、胎動数を毎日カウントして日記・チャートに記録すること」、informal countingとは、「チャート付けは強要されないが、医師の裁量で胎動について質問されたり、チャートをつけるように指導されたりする」である。周産期死亡率は両群では差がなかった5)。胎動数減少を主訴に受診した症例の多くは受診時に既に児は死亡していた5)。ただし、このRCTにおいては「formal」群に割り付けられていない妊婦も胎動に関する情報を得ており、「胎動カウントが無効」との結論にはならない。2007年のCochrane review[6]において、文献検索が行われたが、Grantのこの研究[5]以外には、「formal」チェック vs 非チェックの周産期死亡率への影響について検討したRCTは存在せず、Cochraneでは、「胎動カウントに関して臨床に取り入れられるようなエビデンスはまだなく、この分野にはさらに大規模研究が必要だ」と結論された[6]。その後に行われた東部ノルウェーにおける観察研究[7]では、counting開始後に、胎動減少者からの死産率が4.2%から2.4%に減少(OR 0.67 95% CI; 0.48-0.93)し、同時に、胎動減少だけに限定しない全死産率も3.0/1,000から2.0/1,000へと減少したと報告されてい

る[7]。以上、胎動減少・消失が胎児死亡に先行する症例は存在するが、胎動カウントが周産期死亡を減少させるとの明確なエビデンスはないので Answer 1 のように記載した。

胎動数カウントには 2 法がある。ある一定時間内に感じられた胎動数を記載させる方法 1) 3) と 10 回の胎動を感じるのに要した時間を記録させる方法 (10 回胎動カウント法: count to ten) 4, 5, 8) とである。後者は妊婦への時間的負担が少ない。胎動 10 回カウントに要する平均時間は妊娠末期で 20.9 ± 18.1 分 (mean \pm SD) 4) と報告されている。最近の日本人妊婦を対象にした研究では、「1 日のうちで胎動が最も激しい時間帯に測定した場合」の 10 回カウント必要時間は妊娠末期で平均 14.8 分であり、その 90パーセンタイル値は約 35 分であった8)。「10回胎動カウントに2時間以上かかれば異常」とする施設も多い[7]が、10 回カウント何分以上での申告を指導すべきかについてのコンセンサスはない。「何時間以上ならば連絡」とせずに、「胎動が急に弱くなった場合には連絡」などと「自覚重視」胎動減少申告を妊婦に指示しておくのがよい、との意見がある[7]。カウント時間は妊娠週数と共に上昇 (胎動数は減少) する。妊娠末期の「異常」胎動減少を「生理的」減少だと勘違いする妊婦もあり、母親学級などで指導しておくのが良いかもしれない[9]。

胎動減少・消失が胎児死亡に先立つ事例が相当数報告されていることから、胎動減少・消失感を主訴に受診した妊婦には胎児 well-being 評価が勧められる。評価法に関しては、NST、血流計測、羊水量計測、biophysical profile score (BPS)、CST などが考えられるが10)、どの評価方法が優れているかについての RCT はない。児 well-being 評価では異常がないが胎動減少感が続く場合に、入院監視すべきかどうかについてはコンセンサスが得られていない。CST 後に分娩誘発を考慮するとの指針もあるが10)、この方策が良いかどうかの検証はなされていない。

文献

- 1) Pearson JF, Weaver JB: Fetal activity and fetal wellbeing: an evaluation. Brit Med J 1976; 1: 1305—1307 (II)
- 2) Whitty JE, Garfinkel DA, Divon MY: Maternal perception of decreased fetal movement as an indication for antepartum testing in a low-risk population. Am J Obstet Gynecol 1991; 165: 1084—1088 (II)
- 3) Leader LR, Baillie P, Schalkwyk DJV: Fetal movements and fetal outcome: A prospective study. Obstet Gynecol 1980; 57: 431—436 (II)
- 4) Moore TR, Piacquadio K: A prospective evaluation of fetal movement screening to reduce the incidence of antepartum fetal death. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 1075—1080 (II)
- 5) Grant A, Elbourne D, Valentin L, et al.: Routine formal fetal movement counting and risk of antepartum late death in normally formed singletons.

Lancet 1989; 8659: 345—349 (I)

6) Mangesi L, Hofmeyr GJ: Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007 Issue 1, Art. No. :CD004909 (Cochrane)

7) Tveit JVH, Saastad E, Stray-Pedersen B et al. : Reduction of late stillbirth with the introduction of fetal movement information and guidelines -a clinical quality improvement- BMC Pregnancy and Child birth 2009;9:32 (II)

8) Kuwata T, Matsubara S, Ohkusa T, et al. : Establishing a reference value for the frequency of fetal movements using modified “count to 10” method. J Obstet Gynecol Res 2008;34:318-323 (II)

9) Matsubara S, Kuwata T: Education/information may be necessary to decreased fetal movement especially “at tem” . BMC Pregnancy and Childbirth 2009;9; (<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/9/32/comments#363667>) (accessed 13 Dec 2009) (III)

10) Olesen AG, Svare JA: Decreased fetal movements: background, assessment, and clinical management. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83: 818—826 (Review)

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

Answer

1. インフルエンザワクチンの母体および胎児への危険性は妊娠全期間を通じて極めて低いと説明し，ワクチン接種を希望する妊婦には接種する。(B)
2. 感染妊婦・授乳婦人への抗インフルエンザウイルス薬(リレンザ®とタミフル®)投与は利益が不利益を上回ると認識する。(C)

▷解説

インフルエンザは主に冬期に流行するインフルエンザウイルスによる感染症で，急激な 38 度以上の発熱・頭痛・関節痛・筋肉痛などの症状を認める．その症状には特徴的な臨床症状や所見はなく，確定診断にはウイルス学的検査が必要である．最近では迅速診断キットによるウイルス抗原の検出が普及している．インフルエンザに罹患した大多数は特に治療を行わなくても 1～2 週間で自然治癒するが，乳幼児・高齢者・基礎疾患のある人の場合には，気管支炎・肺炎などを併発し，死に至ることもある．妊婦も心肺機能や免疫機能に変化を起こすため，インフルエンザに罹患すると重篤な合併症を起こしやすい．妊婦がインフルエンザ流行中に心肺機能が悪化し入院する相対的リスクは産後と比較して妊娠 14～20 週で 1.4 倍，妊娠 27～31 週で 2.6 倍，妊娠 37～42 週で 4.7 倍であり，妊娠週数とともに増加するとの報告もある¹⁾．また，現在使用されているインフルエンザワクチンは不活化ワクチンであり，理論的に妊婦，胎児に対して問題はなく，約 2,000 例のインフルエンザワクチン接種後妊婦において児に異常を認めていない²⁾．そのため米国における CDC ガイドラインではインフルエンザ流行期間に妊娠予定（妊娠期間に関係なく）の女性へのインフルエンザワクチン接種を推奨している³⁾．ACOG も CDC の勧告を支持している⁴⁾．本邦の国立感染症研究所は妊婦にワクチンを接種した場合に生ずる特別な副反応の報告はなく，また妊娠初期にインフルエンザワクチンを接種しても胎児に異常の出る確率が高くなったとするデータもないと報告している⁵⁾．妊娠初期の接種は避けたほうが良いという慎重な意見もあるが，流産・奇形児の危険が高くなるという研究報告はないため，妊娠全期間においてワクチン接種希望の妊婦には接種可能とした．

不活化インフルエンザワクチンを妊娠第 3 三半期に接種した妊婦からの児は，非接種妊婦からの児に比して，生後 6 ヶ月までのインフルエンザ罹患率は 63%減少する⁶⁾．通常，生後 6 ヶ月未満の乳児に対するインフルエンザワクチン接種は認められていないため，妊婦へのインフルエンザワクチン接種は妊婦と乳児の双方に利益をもたらす可能性がある．

インフルエンザワクチン接種後，効果出現には約 2～3 週間を要し，その後約 3～4 カ月間の防御免疫能を有するため，ワクチン接種時期は流行シーズンが始まる 10

～11 月を理想とする。また授乳婦にインフルエンザワクチンを投与しても乳児への悪影響はないため、希望する褥婦にはインフルエンザワクチンを接種する。

我が国のインフルエンザワクチンには、防腐剤としてエチル水銀（チメロサル）を含有している製剤と含有していない製剤がある。チメロサルを含有している製剤もその濃度は0.004～0.008 mg/mlと極少量であり、胎児への影響はないとされている。利用できる状況にあり、かつ妊婦が希望する場合にはチメロサルを含有していない製剤を接種する。

妊婦が妊娠初期にインフルエンザに罹患した場合、神経管閉鎖障害や心奇形などの出生児の先天奇形が増えるという報告がある一方、先天奇形と関連がないという報告もある。さらにこれらの奇形はインフルエンザウイルスの直接的な催奇形性ではなく、妊婦の高熱によるものであり、適切な治療（解熱剤の投与など）により奇形のリスクは上昇しないとの報告もある⁷⁾。

本邦では抗インフルエンザウイルス薬としてザナミビル（リレンザ®：吸入薬）、オセルタミビル（タミフル®：内服薬）が使用できる。これらの薬剤は、感染した細胞からウイルス粒子を遊離させるために働くノイラミニダーゼの活性を阻害し、インフルエンザウイルスの増殖を抑制する。このため、抗インフルエンザウイルス薬を適切な時期（発症から48 時間以内）から服用開始することにより、発熱期間は1～2日間短縮され、ウイルス排出量も減少する。これらの薬剤は動物実験では胎盤通過性と乳汁への移行が確認され、また大量投与では胎仔に骨格異常をきたすことも報告されている。しかしながら、妊婦における抗インフルエンザウイルス薬の安全性および有益性に関する臨床研究は行われておらず、CDC とACOG では治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合の投与（有益性投与）を勧めている⁴⁾⁸⁾。また、米国のCDC ガイドラインでは抗インフルエンザウイルス薬を投与された妊婦および出生した児に有害事象の報告はないとの記載がある⁸⁾。最近の論文においても、妊娠第1 三半期にオセルタミビル投与を受けた妊婦90名からの児に関する検討ではオセルタミビルの催奇形性は否定的であったり⁹⁾、またオセルタミビル投与を受けた単胎妊婦133名（第1 三半期18名、第2 三半期40名、第3 三半期75名）自身および新生児にも有害事象がなかったとされている¹⁰⁾。

2010年から点滴薬であるペラミビル（ラピアクタ®）も使用できる。作用は上記薬物同様、ノイラミニダーゼ活性阻害である。添付文書には妊婦に対する有益性投与が記載されているが、動物実験では流産や早産が報告されている。

また、授乳婦に抗インフルエンザウイルス薬投与する場合には、薬剤添付文書には授乳を避けさせるとの記載もあるが、一方で抗インフルエンザウイルス薬投与と授乳は多分両立すると記載のある教科書もある¹¹⁾。最近の報告では授乳婦においてオセルタミビル標準量を内服した場合、母乳中のオセルタミビルの最高濃度は38.2ng/mLであり、乳児の最大摂取量は0.012mg/kg/日と見積もられ、小児の標準量（2-4mg/kg/日）と比べかなり少量であるとしている¹²⁾。Pandemic (H1N1)2009 時には世界保健機構（WHO）と米国疾病予防局（CDC）のいずれもが感染妊婦や感染

授乳婦人への抗インフルエンザウイルス薬（リレンザ®とタミフル®）投与を推奨した。

なお、10歳以上の未成年のインフルエンザ患者においてタミフル®服用後の異常行動が報告されており、平成19年3月よりこの年代の患者に対する本剤の使用は原則禁止とされている。ただし、やむを得ず使用する場合には、（1）異常行動の発現のおそれがあること、（2）自宅において療養を行う場合、少なくとも2日間、保護者等は小児・未成年者が一人にならないよう配慮することについて患者・家族に対し説明を行う必要がある。

文献

- 1) Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, et al.: Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998; 148: 1094—1102 (II)
- 2) Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, et al.: Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. Int J Epidemiol 1973; 2: 229—235 (II)
- 3) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2009;58 (RR-8): 1—52 (Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5808a1.htm> [2009. 12. 12]
- 4) ACOG Committee Opinion (No. 305): Influenza Vaccination and Treatment During Pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104: 1125—1126 (Guideline)
- 5) 国立感染症研究所感染症情報センター：インフルエンザQ&A (Guideline) <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/fluQA/index.html> [2009. 12. 12]
- 6) Zaman K, Roy E, Arifeen SE et al. Effectiveness of Maternal Influenza Immunization in Mothers and Infants. N Engl J Med 2008;359:1555-1564. (I)
- 7) Acs N, Banhidy F, Puho E, et al.: Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2005; 73: 989—996 (II)
- 8) Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices(ACIP). MMWR 2008;57 (RR07): 1—60(Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5707a1.htm> [2009. 12. 12]
- 9) Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, et al.: Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. Obstet Gynecol. 2010;115:711-716 (II)

10) Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al.: Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. CMAJ 2009;181:55-58(II)

11) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins, 2008 (Textbook)

12) Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW.: Oseltamivir and breastfeeding. Int J Infect Dis. 2008 ;12:451(II)

かみいんこくご

CQ104 妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら？

Answer

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

解説

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

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

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

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

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

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

4) 12 週以降の薬物服用では奇形は起こさないが胎児機能障害を引き起こす可能

性のある薬物がわずかにある，と説明する。

この時期の薬物服用では奇形は起こり得ない。ただし，薬物服用による胎児機能障害・胎児毒を考慮しなければならない。tetracycline テトラサイクリンによる歯の黄色着色，NSAIDs による胎児動脈管収縮・閉鎖と新生児肺高血圧症，アンギオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬およびアンギオテンシン II受容体拮抗薬などによる胎児循環障害などが報告されている2）（表1参照3））。機能障害・胎児毒は主に妊娠後半期での薬物服用で起こる。

かつて催奇形性が疑われた薬物のうち，その後の研究で催奇形性が否定されたものが相当数あり，逆に，催奇形性なしとされていた薬物で，催奇形性が取り沙汰された事例がある。1例として，1st trimesterにパロキセチンを服用した妊婦から先天性心疾患児が生まれたとの報告があり，製薬会社は米国FDAの求めにより，パロキセチンの妊娠カテゴリーリスクをCからDへと変更した4）。なお，FDAカテゴリーCは「動物実験で催奇形性が認められるがヒトでは明らかでない場合，あるいは動物ヒトともに

情報がない場合」であり，Dは「ヒト胎児リスクありとの報告がある」である。そして，ACOG Committee Opinionでは，原疾患治療の必要性なども含めた総合的見地に立ち，患者ごとにindividualize（個別化）して，SSRI投与・非投与を決定すべきだ，とした4）。また，パロキセチンについては「“もしも可能ならば”投与を控えるべきだ」と結論した4）。しかし，パロキセチンの妊婦への投与はリスクよりベネフィットが高い可能性もあり，また休薬するにしても徐々に減量する等の工夫が必要で，投与・コンサルテーションには総合的判断が重要である。パロキセチン服用妊婦が自己判断で妊娠後に服薬を中止してしまい、疾患の増悪を招くような事態は避けたい。妊婦毎にcase-by-caseで投与・非投与・減量を考慮すべきと考えられている4,5）。このように，催奇形性だけでなく妊婦ごとに当該薬物投与のメリット・デメリットを考慮する必要がある。

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

文献

1) Clayton-Smith J, Donnai D: Human malformations. In: Rimoin DL, Cannor JM, Peyeritz RE, eds., Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed. New

York: Churchill Livingstone, 1996; 383 (Textbook)

2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 1-2117 (Textbook)

3) 林昌洋：妊婦と薬物. 日産婦誌 2006 ; 58 : N77—N85 (II, III)

4) ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 354: Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy. Obstet Gynecol 2006 ; 108: 1601-1603

(http://www.acog.org/from_home/publications/press_releases/nr12-01-06-1.cfm)
[accessed 2009 12 03] (Committee Opinion)

5) Briggs GG 文献2) のp1418 (関連文献多数掲載あり)

6) OTIS. <http://www.otispregnancy.org/> [accessed 2009 12 03]

7) ENTIS. <http://www.entis-org.com/?section=home&lang=UK> [accessed 2009 12 03]

8) Motherisk program. <http://www.motherisk.org/> [accessed 2009 12 03]

9) Reprotox. <http://www.reprotox.org/> [accessed 2009 12 03]

10) <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html> [accessed 2009 12 03]

CQ105 神経管閉鎖障害と葉酸の関係について説明を求められたら？

Answer

1. 以下のように説明する。(B)

- 1) 市販のサプリメント類によって1日0.4mgの葉酸を妊娠前から摂取すると、児の神経管閉鎖障害発症リスクが低減することが期待できる。
- 2) 神経管閉鎖障害児の妊娠既往がある女性が、医師の管理下に妊娠前より1日4mg(5mg1錠)の葉酸を服用した場合、同胞における発症が低減することが期待できる。

▷解説

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

一連の研究を受けて、米国では1991年に米国疾病管理予防センター(CDC: Centers for Disease Control and Prevention)が、NTDs児出産リスクを低減させるため、NTDs児出産既往女性に対し1日4mgの葉酸摂取を勧告し⁶⁾、翌年には妊娠可能年齢全女性に対して、1日0.4mgの葉酸摂取を勧告した⁷⁾。その後、英国、オランダ、ノルウェー、南アフリカ、カナダ、オーストリアなどで同様の勧告が出された。さらに米国では、シリアルなど一般の穀類加工食品に葉酸を添加することが1998年から法律で義務付けられている。NTDsの発症率が比較的低い本邦でも、発症率の低い中国南部における介入的研究⁵⁾を含む研究成果から、葉酸摂取によりNTDsの一定のリスク低減が期待できるとして、2000年に旧厚生省が「当面、食品からの葉酸摂取に加えて、いわゆる栄養補助食品から1日0.4mgの葉酸を摂取すれば、神経管閉鎖障害の発症リスクが集団としてみた場合に低減することが期待できる旨情報提供を行うこと。医師の管理下にある場合を除き、葉酸摂取量は1日あたり1mgを超えるべきでないことを必ずあわせて情報提供する。」との通達を発した⁸⁾。ただし、本邦独自の「葉酸摂取とNTDs発症リスク低減の関連」についての疫学的根拠はまだ示されていない。

神経管の閉鎖は妊娠6 週末で完成するので妊娠に気付いてからの葉酸服用では遅すぎ、妊娠1 カ月以上前からの服用が必要である。紅斑、掻痒等の一部の過敏症を除きサプリメントでの葉酸服用による副作用はほとんどないと考えてよく、妊娠3 カ月を越えての服用も問題ない。むしろ妊娠中の葉酸の摂取は、早産、胎児発育遅延、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群などの産科合併症のリスクを減少させる可能性があることが報告されている⁹⁾。しかし最近、妊娠初期に母親が葉酸サプリメント摂取をした生後18カ月までの児に喘息や呼吸器感染症がわずかに増加するとの報告¹⁰⁾や妊娠後期に葉酸サプリメント摂取をした生後3.5歳児で喘息のリスク上昇があることが報告¹¹⁾されている。高用量の葉酸摂取はビタミンB12欠乏（悪性貧血等）の症状をマスクすることにより、診断が遅れる原因となる可能性があるため、医師の管理下にある場合を除き、摂取量は1 日1mg を超えるべきでない。葉酸サプリメントは現在数多く販売されており、ドラッグストア、通販、コンビニエンスストア等で入手可能であるが、できれば薬局、薬店で薬剤師から説明を受けての購入を勧める。

NTDs 児を出産したことがある女性へのNTDs 発症の低減効果は1 日4mg の葉酸摂取で示されており²⁾、CDC もこれを採用している⁶⁾が、用量対効果が十分に検討されたわけではない。Wald らは血清葉酸濃度より、1 日0.4mg の葉酸摂取は、NTDs の発症率を36% 低下させ、1 日4mg の摂取では82%、5mg の摂取では85% の発症率の低下が予測されるとしている¹²⁾。これらから現時点では、NTDs 児を妊娠した既往のあるハイリスク女性に対しては、1 日4～5mg の葉酸を妊娠前から妊娠3 カ月まで摂取するように勧めるのが妥当と考えられる。また、4mg の葉酸を、葉酸を含んでいる総合ビタミン剤で摂取しようとする、催奇形性が指摘されているビタミンA などの過剰摂取になることもあり、葉酸単剤での摂取とすることが重要である。旧厚生省もNTDs 児の妊娠歴のある女性については医師の管理下での葉酸摂取が必要であるとしている⁸⁾。本邦では1 錠5mg の葉酸錠（フォリアミン®）が処方可能である（葉酸欠乏症の予防および治療以外は保険適用なし）。

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

カルバマゼピンやバルプロ酸などの抗痙攣薬の多くは葉酸拮抗作用があり、NTDs などの奇形発生のリスクを上昇させ、葉酸の服用がこれらのリスクを低減する可能性が示唆されている¹³⁾。また潰瘍性大腸炎の治療薬であるサラゾスルファピリジンにも抗葉酸活性がある。葉酸拮抗作用のある薬剤服用者は、血中葉酸濃度低下によるNTDs 発症ハイリスク女性と考えられ、妊娠前から妊娠3 カ月まで1 日4～5mg の葉酸摂取を考慮する対象者と考えられる。しかし薬剤によるNTDs の増加が、葉酸摂取で抑えられるという試験結果はまだ示されていない。また、4mg という用量はNTDs 再発予防の研究²⁾に基づき提案されたもので、抗痙攣薬を服用している女性での有効量のエビデンスはない。

文献

- 1) International Clearinghouse for Birth Defects: Annual Report 2004 (with the data 2002). (<http://www.icbd.org/>) (III)
- 2) MRC Vitamin Study Research Group: Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131—137 (I)
- 3) Czeizel AE, Dudas I: Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832—1835 (I)
- 4) Lumley J, Watson L, Watson M, et al.: Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2009* (I)
- 5) Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al.: Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341: 1485—1490 (II)
- 6) Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects—1983—1991. *MMWR* 1991; 40: 513—516 (III)
- 7) Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41 (RR-14): 1 (III)
- 8) 厚生省児童家庭局母子保健課長, 厚生省保健医療局地域保健・健康増進栄養課生活習慣病対策室長通知「神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」児母第72号・健医地生発第78号・平成12年12月28日 (III)
- 9) Scholl TO, Johnson WG: Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Nutr* 2000; 71(suppl.): 1295S—1303S (III)
- 10) Håberg SE, London SJ, Stigum H: Folic acid supplement in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009; 94: 180-184(II)
- 11) Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold, et al.: Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: A prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2009; 170: 1486-1493(II)
- 12) Wald NJ, Law MR, Morris JK, et al.: Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001; 358: 2069—2073 (III)
- 13) Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al.: Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000; 343: 1608—1614 (III)

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

Answer

1. NT が測定された状況を確認する。正確な判定には以下が必要である。
 - ・妊娠 10～14 週間での測定。(C)
 - ・超音波画像の拡大率が十分であり、胎児上半身が大きく描出されていること(図 1)。(C)
 - ・矢状断面で計測されていること(図 1)。(C)
2. 検査前から「胎児異常に関する情報提供」を希望している妊婦に対しては所見を説明する。(B)
3. 「情報提供を希望しない」妊婦もいる。「胎児異常に関する情報提供」の希望有無が確認できていない妊婦に対しては慎重に対応する。(A)
4. 上記 2, 3 いずれの場合にも倫理的側面に配慮する。(A)
5. 正確に測定された NT 値の持つ意味、今後の診断過程については以下のように説明する。(C)
 - ・NT 値が 3mm, 4mm, 5mm, および 6mm 以上の場合, trisomy21, tri-somy18, あるいは trisomy13 の確率は当該患者の年齢別確率よりも約 3倍, 18 倍, 28 倍, および 36 倍高くなる。(図 2)
 - ・NT \geq 3.5mm で染色体正常の出生児は, 90%強の無病生存が期待できる。
 - ・染色体異常児の約 70% が NT 値 \geq 95 パーセンタイル値を示す。95 パーセンタイル値は週数増加(11 週～13 週 6 日間)につれ 2.1mm から 2.7mm へと増大する。週数に関連なく 99 パーセンタイル値は 3.5mm である。
 - ・染色体異常の確定診断のためには羊水検査が必要である。

▷解説

NT 計測値が大きいほど、胎児染色体異常の確率が高くなる(表 1)。

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

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

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

母体年齢が上昇するに従い染色体異常の確率 (trisomy21, 18, 13) は上昇する。また、染色体異常児は胎内死亡することも多いため、妊娠週数が進むにつれて染色体異常の確率は低下する (表2, タイトル中の「リスク」を「確率」に変更)。

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

NT計測をスクリーニング検査として取り入れた場合の異常検出率を表3に示す。95パーセンタイル値をカットオフ値 (週数により異なるが2.1~2.7mmの間) とした場合、NT異常を示した4,672名 (4.9%) 中、463名 (9.9%) が染色体異常児であった。また、染色体異常児はスクリーニング中から0.7% (651/96,127) 出現したが、そのうちの71% (463/651) がNT異常を示していた。表1に示すように、NTが大きくなるにつれ染色体異常頻度が増すことがわかる3) 4)。しかし、胎児染色体異常確率推定にはNT値に母体年齢を加味する必要がある。NT値が3mm, 4mm, 5mm, および6mm以上の場合、21, 18,あるいは13trisomyの確率は年齢別の確率よりもさらにおよそ3倍, 18倍, 28倍, および36倍, 高いと報告されている1)。図21) は母体年齢とNT値の両者から算出された胎児染色体異常確率を示している (図2タイトル中の「罹患リスク」を「確率」に変更)。

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

NT \geq 3.5mmかつ染色体正常であった児1,320例の予後についての調査4) では以下のことが明らかにされた。200例 (15.2%) に先天異常 (先天性心疾患が最も多く58例) が認められた。胎児形態異常等を理由とした妊娠中絶が154例 (11.7%) に行われ、68例 (5.2%) は流産もしくは胎内死亡、18例 (1.4%) は生後死亡した。残り1,080例 (81.8%) の生存者中、60例 (4.5%) は内科的・外科的治療を要した

か、あるいは知的ハンディキャップを持つが、1,020例(77.3%)が無病生存している(NTが3.5~4.4mmでの無病生存率は85.9%, 4.5~5.4mmでは77.3%, 5.5~6.4mmでは66.7%, 6.5mm以上では31.2%)⁴⁾。この調査結果をNT \geq 3.5mmかつ染色体正常であり、出生に至った児1,098名のうち1,020名(92.9%)が無病生存しており、NT値別の無病生存率は3.5~4.4mmで94.7% (734/775) 4.5から5.4mmで89.8% (177/197), 5.5~6.4mmで94.3% (66/70), 6.5mm以上で76.8% (43/56)であったと読み取ることも出来る。このようにNT異常値が観察された胎児を「異常」と断してはならない。また、染色体正常であるNT異常児の最も有しやすい異常は心形態異常である。

文献

- 1) PandyaPP, KondylisA, HibertL, et al.: Chromosomal defects and outcome in 1,015fetuses with increased nuchaltranslucency. *UltrasoundObstetGynecol* 1995; 5: 15—19 (II)
- 2) NicolaidisKH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45—67 (Review)
- 3) SnijdersRJM, NobleP, SebireN, et al.: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy21 by maternal ageandfetal nuchal-translucency thickness at10-14 weeks of gestation. *Lancet*1998;351:343—346(II)
- 4) Souka AP, KrampL E, Bakalis S, et al.: Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 9—17 (II)
- 5) 浜口直美, 増崎英明, 石丸忠之: 一般妊婦における nuchal translucency の測定とその異常例の検討. *産婦人科の実際* 2003 ; 52 : 1617—1622 (II)
- 6) 深田幸仁, 河野照子, 星和彦: 胎児 nuchal translucency 症例の予後について. *日産婦学会関東連合地方部会会報* 2004 ; 41 : 325—332 (II)
- 7) 広岡由実子, 三春範夫, 佐村修: Nuchal translucency の経時的変化に関する検討. *日産婦中国四国合同地方部会雑誌* 2006 ; 54 : 247—254 (II)
- 8) 古俣大, 加勢宏明, 横尾朋和, 他: 先天異常のスクリーニングとしての Nuchal translucency の有用性の検討. *日産婦新潟地方部会会誌* 2006 ; 96 : 9—11 (II)
- 9) 麻生麻木, 夫律子, 高麗佳恵, 他: Nuchal translucency の意義についての検討. *産婦人科の実際* 2006 ; 55 : 2093—2100 (II)
- 10) 大丸貴子, 大口昭英, 高橋佳代, 他: NT (nuchal translucency) 増高例における染色体異常および染色体異常を伴わない先天異常の発生率. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2009 ; 45 : 1432-1436

CQ201 妊娠悪阻の治療は？

Answer

1. 少量頻回の食事摂取と水分補給を促す. (A)
2. 脱水に対して十分な輸液を行う. (A)
3. 輸液には塩酸チアミン (ビタミン B1) を添加して Wernicke 脳症を予防する. (A)
4. ピリドキシン (ビタミン B6) 投与を考慮する. (C)
5. 深部静脈血栓の発症に注意する. (C)

解説

妊娠悪阻 (hyperemesis gravidarum) はつわり (nausea and vomiting of pregnancy) の重症型である。ほぼ毎日嘔吐し、尿中ケトン体陽性で、持続的に体重が減少する場合、ことに 5% 以上体重減少する場合には妊娠悪阻と診断する¹⁾。しかし、妊娠悪阻とつわりとの間に明確な線引きはできないので、以下では妊娠悪阻とつわりの両者について解説していく。Answer には妊娠悪阻の治療法を記載してあるが、これらをつわり治療の参考にもすることもできる。

つわり (軽症) の段階での医学的介入が妊娠悪阻への進展を予防するとの成績がある²⁾。具体的には、心身の安静と休養、少量頻回の食事摂取、水分補給を促す。ショウガ粉末 (powdered ginger) が嘔気・嘔吐を緩和するとの RCT 研究成績³⁾があるが、本邦ではショウガ粉末はまだなじみが薄いので Answer には記載していない。

脱水所見が認められる場合には十分な輸液を行う。輸液を行うべき明確な基準はないが、脱水の理学的所見が認められる場合、5% 以上の体重減少があり経口水分摂取ができない場合、尿中ケトン体強陽性が続く場合、などには輸液する。

つわりが妊娠 9 週以降に初発した場合や発熱、頭痛、神経症状を伴う場合にはつわりではなくて、他に原疾患が存在する可能性がある⁴⁾ので慎重に対処する。神経症状を伴う場合には、神経疾患が嘔吐の原因である場合と、悪阻により thiamine (ビタミン B1) が不足し、その結果 Wernicke 脳症を発症している場合とがある⁴⁾。Wernicke 脳症のトリアスは、眼球運動障害、失調、意識障害だが、トリアス以外の種々の神経症状を示す。Wernicke 脳症の予防に thiamine 投与が有効だが⁴⁾、その投与方法・量に関する比較研究はない。入院日から 3 日間は thiamine 100mg/日の大量投与を勧める文献⁵⁾もあるが、10~50mg/日の連日投与を勧める文献が多い。糖を含んだ電解質液中に thiamine 10~50mg 添加したものを補液することが多い。可能ならば血中電解質をチェックし、不足している電解質を補うよう配慮する。Wernicke 脳症発症が疑われる場合には内科医に相談し、大至急 thiamine を大量注射する。

pyridoxine (ビタミン B6) 経口投与が嘔気重症度を低下させたとの RCT 成績がある。本邦では pyridoxine はまだなじみが薄い⁶⁾が、欧米では経験的に pyridoxine

の有効性が知られており、比較的広く使用されている。pyridoxine の有効性を示した RCT が 2 つあり、そのうちの症例数の多い方の成績は以下であった 6)。妊娠初期妊婦 342 名を pyridoxine 30mg/3×5 日連続経口服用群とプラシーボ群に無作為割り付け。投与前日と投与中 5 日間での、自覚的嘔気度合と嘔吐回数とを pyridoxine vs. プラシーボとで比較。その結果、pyridoxine 群では、自覚的嘔気度合が有意に ($p=0.0008$) 改善された。嘔吐回数も減少したが、有意差までは示されなかった ($p=0.0552$) 6)。ACOG の bulletin 4) では、pyridoxine 投与は「良好で一致した科学的エビデンスに基づく治療法で、推奨レベル A」と記載されている。しかし、本邦ではまだあまり一般的な治療法ではないので、本ガイドラインでは推奨レベルを落としてある。

その他の薬剤の有効性についてもいくつかの RCT 成績がある。抗ヒスタミン薬のうち dimenhydrinate, hydroxyzine, meclizine, buclizine, doxylamine は症状を軽減させ、胎児奇形も増加させなかった 4) 7)。しかし妊婦の眠気を増強させた 7)。本邦ではこれらのうち dimenhydrinate と hydroxyzine が認可販売されている。dimenhydrinate (ドรามミン®) は「妊婦へは有益性投与」である。hydroxyzine (アタラックス P®) は添付文書が改訂されて妊婦への投与が禁忌になったので本邦では使い難い。この他、悪阻治療に使用されてきた薬物としては、phenothiazine 系の promethazine があり、RCT で有効性は確認されている 4) が、本邦では「妊婦へは投与しないことが望ましい」との記載である。ドパミン拮抗薬の metoclopramide は「有益性投与」で、本邦で比較的広く使用されている。児への悪影響はほぼ否定されているが 8) 有効性を示した RCT はまだない 4)。メチルプレドニゾロンが嘔気・嘔吐を軽減するとの成績が散見されるが 9)、メタアナリシスでは効果が確認されなかった 7)。

さらに体重減少が続く場合には脂肪製剤を補液中に加えて熱量付加を考慮する。患者の希望も聞き、中心静脈栄養も考慮する。経管栄養に耐えられる患者の場合には中心静脈栄養に先んじて経管栄養を試みるのがよいとの記載もあるが 4)、本疾患に対して経管栄養を行った経験のあるガイドライン作成委員はいなかった。そこで Answer には経管栄養については記載していないが、経管栄養を試みることはできる。これらの治療が考慮されるような治療抵抗性の症例は高次施設への転送も考慮する方がよいかもしれない。

悪阻は深部静脈血栓のハイリスク因子である。悪阻による脱水や長期臥床などが静脈血栓を誘発する。下肢に関する問診・触診を行い、下肢静脈血栓有無について検討しておく。

本疾患の治療とは離れるが、予防について触れておく。ビタミン A, B1, B2, B6, B12, C, D, E, 葉酸, ミネラルなどを含有したいわゆる「妊婦用マルチビタミン」を受精前から通常量服用するとつわりが予防できるとの複数の報告がある 10)。つわりの予防効果をもたらす有効成分は未解明だが、マルチビタミンに含まれる葉酸は神経管閉鎖障害の発症頻度を減らす効果もある。前回妊娠時悪阻既往女性から相談を受けた場合には今回受精前からの「妊婦用マルチビタミン」摂取推奨を考慮

する。次回妊娠時の悪阻予防法として、今回重症妊娠悪阻女性にこれを紹介してもよい。ただし、神経管閉鎖障害児出産既往女性では、その再発予防に、通常推奨量（0.4mg/日）の10倍量（4mg/日）の葉酸摂取が推奨されており、これを「妊婦用マルチビタミン」から摂取しようとする^ととビタミンAなどの過剰摂取を引き起こし得るので、このような特殊な場合には「妊婦用マルチビタミン」は推奨できない。予防法としてのマルチビタミン服用は、ACOG bulletin 4)では、先に触れたpyridoxine同様、「レベルA推奨治療法」とされている。が、本邦で浸透度は不明である。米国での調査では、妊娠悪阻治療に対して、ACOGガイドライン[4]を読んだ医師ほど悪阻治療に対して積極的であったとされる¹⁰⁾。マルチビタミン予防摂取についても今後、ガイドライン Answer への記載が検討される。

文献

- 1) Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH : Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 648—652 (II)
- 2) Brent R: Medical, social, and legal implications of treating nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: S262—S266 (III)
- 3) Vutyavanich T, Kraissarin T, Ruangsri R: Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. Obstet Gynecol 2001; 97: 577—582 (I)
- 4) Authors not indicated. Nausea and vomiting of pregnancy. ACOG Practice Bulletin number 52, April 2004. Obstet Gynecol 2004; 103: 803—815 (Bulletin)
- 5) Levichek Z, Atanackovic G, Oepkes D, et al. : Nausea and vomiting of pregnancy. Evidence-based treatment algorithm. Can Fam Physician 2002; 48: 267—277 (III)
- 6) Vutyavanich T, Wongtra-ngan S, Ruangsri R: Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 881—884 (I)
- 7) Jewell D, Young G. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2003; (4) CD000145 (Meta-analysis)
- 8) Matok I, Gorodischer R, Koren G, et al. : The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy. N Engl J Med 2009;360:2528-2535 (I)
- 9) Safari HR, Fassett MJ, Souter IC, et al. : The efficacy of methylprednisolone in the treatment of hyperemesis gravidarum: a randomized, double-blind, controlled study. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 921—924 (I)
- 10) Czeizel AE, Dudas I, Fritz G, et al. : The effect of periconceptual multivitamin-mineral supplementation on vertigo, nausea and vomiting in the first trimester of pregnancy. Arch Gynecol Obstet 1992; 251: 181—185 (I)

11) Power ML, Milligan LA, Schulkin J. Managing nausea and vomiting of pregnancy: a survey of obstetrician-gynecologists. J Reprod Med. 2007;52:922-928

かみんこくご

CQ203 異所性妊娠の取り扱いは？

Answer

1. 妊娠反応陽性で以下の6つのうちいずれかを認める場合、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
 - 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) 急性腹症を呈する
2. 診断後の手術療法，薬物療法，待機療法の選択にあたっては患者全身状態，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. 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を行う。(B)
4. 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が非妊時のレベルとなるまでモニターする。(C)
5. 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ので注意する。(C)

解説

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るが，流産との症状の区別はつきづらく，かつては手術時に診断がされることも多かった。現在は高感度妊娠検査薬と高解像度の経膈超音波により，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1)2)。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3)～5)。

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。妊娠反応陽性だが，子宮腔内に妊娠構造物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，数日後に再度経膈超音波検査を行うことが勧められる。hCG（尿中および血中）が1,000～2,000 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ができるとされる6)7)。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。また，胎嚢が確認できなくとも卵巣とは別の付属器腫瘍（多くは不均一な超音波像を呈する）を認めただ場合は異所性妊娠を疑う根拠となる 1) 2)。また，尿中もしくは血中 hCG の推移観察は三者（正常妊娠，異所性妊娠，流産）の鑑別に有用との報告もある 8)。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。

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，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。卵管妊娠においては卵管切除術（salpingectomy）もしくは卵管切開術（salpingostomy, salpingotomy）が選択される。いずれの術式においても術後の妊孕率に大きな差はなく 9)～11)，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 11) 12)。また，いずれの術式においても子宮外妊娠の反復率が 10～15%程度存在する 12) 13)。卵管切開術を施行した場合は異所性妊娠存続症（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となる 14)。特に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存続症のリスクが増加する 15)。母体が有症状で全身状態が悪化している場合（貧血，低血圧，頻脈，腹腔内出血，下腹痛など）は卵管切除術により根治術が行われる。熟練した医師による腹腔鏡下手術は開腹手術に比べ侵襲が少ない。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 16)。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。

母体の全身状態が良好な場合は，表 1 に示す条件を満たせば薬物療法や待機療法も選択可能であるとする意見がある 14) 17)。薬物療法には MTX (methotrexate) が使用される。全身状態良好，未破裂，hCG < 3,000～5,000 IU/L，腫瘍径 < 3～4cm のすべての条件が満たされていることが望ましい。特に，hCG < 3,000 IU/L 以下が推奨されている 17)。卵管膨大部妊娠および着床部位不明異所性妊娠 (pregnancies of unknown location) では 50 mg/m² の全身投与により，90%前後の成功率である 18) 19)。また，hCG > 5,000 IU/L 以上では MTX の複数回投与が推奨される 14) 20) 21)。

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，MTX 投与，待機療法）を決定する。MTX による治療は，本邦では異所性妊娠に対しては適応外使用である。

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 17)。48 時間程度の間隔をあげた hCG 検査によって hCG 値が上昇せず，かつ血清 hCG < 175～200 IU/L の場合は 88～96%に

待機療法で治療が可能であると報告されている3)4). 一方, 血清 hCG 値が 2,000 IU/L を超える場合は 20~25% 以下の成功率であり, 胎芽を認める場合は待機療法の適応はない3)4). 血清 hCG <1,000 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5).

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フォローアップが前提である. 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 が非妊時のレベルとなるまでモニターすることが望ましい[14]. 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[14, 15].

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[22, 23] 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ては, 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) 17). 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) 14). また, 待機療法では 1,000 IU/L 未満が良い適応とされている 17).
- * 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

および期待療法を選択基準としている。

文献

1. Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97(10):904-908 (III)
2. Condous G, Okaro E, Khalid A, et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. *Hum Reprod* 2005;20(5):1404-1409 (III)
3. Elson J, Tailor A, Banerjee S, et al. Expectant management of tubal ectopic pregnancy: prediction of successful outcome using decision tree analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23(6):552-556(III)
4. Korhonen J, Stenman UH, Ylostalo P. Serum human chorionic gonadotropin dynamics during spontaneous resolution of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1994;61(4):632-636 (III)
5. Trio D, Strobelt N, Picciolo C, et al. Prognostic factors for successful expectant management of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1995;63(3):469-472 (II)
6. Aleem FA, DeFazio M, Gintautas J. Endovaginal sonography for the early diagnosis of intrauterine and ectopic pregnancies. *Hum Reprod* 1990;5(6):755-758 (III)
7. Kadar N, Bohrer M, Kemmann E, et al. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1994;61(6):1016-1020 (I)
8. Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method of screening for ectopic pregnancy and its indications. *Obstet Gynecol* 1981;58(2):162-166 (III)
9. Silva PD, Schaper AM, Rooney B. Reproductive outcome after 143 laparoscopic procedures for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81(5 (Pt 1)):710-715 (III)
10. Job-Spira N, Bouyer J, Pouly JL, et al. Fertility after ectopic pregnancy: first results of a population-based cohort study in france. *Hum Reprod* 1996;11(1):99-104 (III)
11. Mol BW, Matthijsse HC, Tinga DJ, et al. Fertility after conservative and radical surgery for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1998;13(7):1804-1809 (II)
12. Bangsgaard N, Lund CO, Ottesen B, et al. Improved fertility following

- conservative surgical treatment of ectopic pregnancy. BJOG 2003;110(8):765-770 (II)
13. Yao M, Tulandi T. Current status of surgical and nonsurgical management of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1997;67(3):421-433 (Meta-analysis)
 14. ACOG Practice Bulletin No. 94: Medical management of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2008;111(6):1479-1485 (Guideline)
 15. Hajenius PJ, Mol F, Mol BW, et al. Interventions for tubal ectopic pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007(1):CD000324(Meta-analysis)
 16. 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)
 17. RCOG guideline No.21: The management of tubal pregnancy. 2004 (Guideline)
 18. Erdem M, Erdem A, Arslan M, et al. Single-dose methotrexate for the treatment of unruptured ectopic pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004;270(4):201-214 (III)
 19. Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, et al. Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. Fertil Steril 2004;81(5):1221-1224 (III)
 20. Menon S, Colins J, Barnhart KT. Establishing a human chorionic gonadotropin cutoff to guide methotrexate treatment of ectopic pregnancy: a systematic review. Fertil Steril 2007;87(3):481-484 (Meta-analysis)
 21. Barnhart KT, Gosman G, Ashby R, et al. The medical management of ectopic pregnancy: a meta-analysis comparing "single dose" and "multidose" regimens. Obstet Gynecol 2003;101(4):778-784 (Meta-analysis)
 22. Clayton HB, Schieve LA, Peterson HB, et al. Ectopic Pregnancy Risk With Assisted Reproductive Technology Procedures. Obstet Gynecol 2006;107(3):595-604 (II)
 23. Svare J, Norup P, Grove Thomsen S, et al. Heterotopic pregnancies after in-vitro fertilization and embryo transfer--a Danish survey. Hum Reprod 1993;8(1):116-118 (III)

CQ204 反復・習慣流産患者の診断と取り扱いは？

Answer

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

解説

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

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

3回以上流産を繰り返した場合には，原因検索および治療のために検査が勧められる．2回流産を繰り返す反復流産においても年齢や患者の強い希望などにより検査が考慮される．1) 抗リン脂質抗体，2) カップルの染色体核型分析，3) 経膈超

音波検査や子宮卵管造影，子宮鏡などによる子宮形態異常の有無の検査，4) 内分泌学的検査，5) 凝固系検査などが計画される。

1) 抗リン脂質抗体

- 健康保険が適用され得る抗リン脂質抗体検査は，ループスアンチコアグラント，抗カルジオリピン抗体および抗カルジオリピン β 2GP1抗体である。習慣流産患者がこれらのいずれかについて複数回陽性を示せば，抗リン脂質抗体症候群（APS: antiphospholipid antibody syndrome）と診断される[3]。習慣流産患者の3～15%に抗リン脂質抗体が陽性となる[4-6]。この定義によるAPS患者での流産率は90%であるとする報告もある[7]。なお，抗フォスファチジルエタノラミン抗体は，上記診断基準には含まれていないが，本邦において多くの施設で検査されており，原因不明血栓症[8]や初期習慣流産[9]との関連を指摘されている。また，2004年の日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会報告において，不育症に対する一次スクリーニング項目（原因として比較的頻度が高い病態をスクリーニングする項目）として，抗フォスファチジルエタノラミン抗体が，上記の抗リン脂質抗体とともに提示されている[10]。
- 上記抗リン脂質抗体のいずれかが陽性かつ以下の既往のいずれかを認めれば習慣流産の既往がなくてもAPSと診断される[3]。
 - a) 臨床的血栓症既往（動脈血栓，静脈血栓いずれでも可），b) 妊娠10週以降の1回以上の胎児死亡，c) 妊娠高血圧腎症重症，子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の1回以上の早産。したがって，習慣流産既往歴がなくてもa)～c)のいずれかの既往歴がある場合には抗リン脂質抗体の検査が考慮される。
- APSにおいてアスピリン，ヘパリン，プレドニゾ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。前方視的無作為試験において低用量アスピリン＋ヘパリン併用療法はAPS合併習慣流産患者の初期流産率を減少させるが[11, 12]，別の無作為試験においては低用量アスピリンのみで十分妊娠予後を改善でき，低用量アスピリン＋低分子ヘパリンと予後に差を認めない[13]。抗リン脂質抗体陽性の習慣流産患者に対しては，低用量アスピリン（75～100mg/day）投与もしくは，低用量アスピリン＋ヘパリン（5,000～10,000単位/day）併用療法で予後改善が期待できる。メタ分析の結果では低用量アスピリン＋ヘパリンの組み合わせにおいてのみ有意に妊娠予後を改善できた[14, 15]。

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[16]。均衡型転座保因者である場合は，通常のトリソミーや倍數体による流産に加えて，不均衡型転座（部分モノソミー，部分トリソミー）

による流産等のリスクが増加する。

- カップルの染色体核型分析を行うことによりリスク評価が可能であるが、転座保因者に対する治療が存在しないため、十分な遺伝学的カウンセリング体制のもとに検査を行うことが肝要である。カップルのどちらに転座があることを明らかにしたくない場合は、その意志は尊重されなければならない。また、出生前診断が可能であることを説明する。
- 均衡型転座保因者においても次回妊娠における生児獲得率は50%前後で、染色体異常のない習慣流産患者と比較して差を認めないとする報告[17]や、2回以上流産歴のある転座保因者においても流産率は高いものの累積成功率は83%で染色体異常のない流産患者と比較して差がないとの報告がある[18]。均衡型転座保因者においてもロバートソン転座の流産率と相互転座の流産率は異なり、特にロバートソン転座では転座の種類により流産率が異なるため、これらの染色体異常のタイプにより次回の流産率が異なることを説明する必要がある。また、均衡型転座保因者に対する着床前診断を行うことにより流産率を低下させるとの報告[19, 20]もあるが、一方では、生児獲得までの期間を短縮することはできるが最終的な生児獲得率は変わらないとする意見も存在する[21]。

3) 子宮奇形

- 子宮奇形は妊娠中期以降の流産の原因となることが多い。しかし、子宮奇形の頻度は、一般の婦人科受診患者の3%に対して習慣流産患者では10~15%であることから、習慣流産に対してもリスク因子であると考えられる[22, 23]。
- 子宮鏡下および開腹手術での子宮奇形の修復術の習慣流産に対する治療効果について、前方視的な無作為試験での評価はなされていない。後方視的な症例検討では双角子宮および中隔子宮に対する手術後に70~85%の生児を得たとの報告がある[24]。

4) その他の検査

- 抗核抗体：習慣流産の15%程度に抗核抗体が陽性となるが、無治療でも陽性患者と陰性患者において流産率は変わらない。また、プレドニゾロンおよびアスピリンを投与した無作為試験でも妊娠帰結に差を認めていないため[25]、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[26, 27]。
- コントロール不良の1型糖尿病や甲状腺機能異常、高プロラクチン血症なども流産の原因となりうる。しかし、全ての症状のない流産患者にこれらの内分泌学的検査をスクリーニング的に行う必要性は乏しい。

- 血液凝固因子：protein C, protein S 欠乏症および機能異常，第 V 凝固因子ライデン変異（日本人には報告例なし），プロトロンビン遺伝子変異（G20210A）などの血液凝固に関する異常症は，反復流産や妊娠中期以降の胎児死亡の原因となる [28, 29].
 - 子宮動脈血流検査：妊娠初期子宮動脈血流異常と初期流産の関連性も指摘されている [30-32]. 特に抗リン脂質抗体陽性習慣流産患者との関連を示唆するが，現状では習慣流産患者にルチーンで検査を行う根拠は乏しい.
 - その他の検査：細菌培養，ウイルス検査，耐糖能，甲状腺機能検査などは症状のない場合はルチーン検査で行う必要性に乏しい.
- 5) その他の治療
- 抗凝固療法: APS においては上述のごとく抗凝固療法にて妊娠予後改善が期待できるが，APS 以外の原因不明習慣流産に対しては，低用量アスピリンもしくは低用量アスピリン+低分子ヘパリン併用療法などの抗凝固療法を行っても生児獲得率は上昇させなかったとの報告が複数存在する [33, 34].
 - 免疫療法：習慣流産に対する夫リンパ球免疫療法ないし免疫グロブリン療法の有用性は，無作為試験においては概ね否定的である [35, 36]. もし、習慣流産患者に対して夫リンパ球免疫療法を行う場合は、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）.

約 50%の習慣流産患者の原因は不明である。しかし，原因不明習慣流産患者においても無治療で 60～70%が次回妊娠継続可能である [37]. また，習慣流産は患者に対してさまざまな精神的反応（不安，憂鬱，拒絶，怒り，喪失感，夫婦関係の不和など）を引き起こし，抑鬱そのものも習慣流産の原因となりうる [38]. 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 [39]，習慣流産患者に対しては通常の検査治療に加えて，カウンセリングなどのサポート体制も必要であろう。

(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 週以上の間隔を開けて 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 週以上の間隔を開けて 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 週以上の間隔を開けて 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

文献

- 1. Stirrat GM: Recurrent miscarriage. Lancet 1990;336(8716):673-675 (III)
- 2. Clifford K, Rai R, Regan L: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. Hum Reprod 1997;12(2):387-389 (II)
- 3. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006;4(2):295-306 (III)
- 4. Creagh MD, Malia RG, Cooper SM, et al.: Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. J Clin Pathol 1991;44(1):45-47(II)
- 5. Rai RS, Regan L, Clifford K, et al.: Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results

- of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995;10(8):2001-2005 (II)
6. Yamada H, Atsumi T, Kato EH, et al.: Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2003;80(5):1276-1278 (II)
 7. Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al.: High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995;10(12):3301-3304 (II)
 8. Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, et al.: Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001;85(5):800-805 (II)
 9. Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al.: Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30(4):326-332 (II)
 10. 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会：ヒト生殖のロス（習慣流産等）に対する臨床実態の調査小委員会報告. *日産婦誌* 2004;56:859-861 (III)
 11. Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(5):1584-1589 (II)
 12. Rai R, Cohen H, Dave M, et al.: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Bmj* 1997;314(7076):253-257 (I)
 13. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):408-413 (I)
 14. Empson M, Lassere M, Craig JC, et al.: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002;99(1):135-144 (III)
 15. Empson M, Lassere M, Craig J, et al.: Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD002859 (Meta-analysis)
 16. Clifford K, Rai R, Watson H, et al.: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994;9(7):1328-1332 (III)
 17. Carp H, Feldman B, Oelsner G, et al.: Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril*

- 2004;81(5):1296-1301 (II)
18. Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, et al. : Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006;332(7544):759-763 (II)
 19. Otani T, Roche M, Mizuike M, et al. : Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reprod Biomed Online* 2006;13(6):869-874
 20. Kyu Lim C, Hyun Jun J, Mi Min D, et al. : Efficacy and clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH for couples of reciprocal and Robertsonian translocations: the Korean experience. *Prenat Diagn* 2004;24(7):556-561
 21. Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K : Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum Reprod* 2005;20(12):3267-3270
 22. Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, et al. : Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;5(4):233-237 (II)
 23. Jurkovic D, Gruboeck K, Taylor A, et al. : Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(11):1320-1321 (II)
 24. March CM, Israel R : Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(4):834-842 (II)
 25. Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al. : Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997;337(3):148-153 (I)
 26. Clifford K, Rai R, Watson H, et al. : Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Bmj* 1996;312(7045):1508-1511 (I)
 27. Harrison RF : Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47(3):175-179 (I)
 28. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al. : Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996;348(9032):913-916 (II)
 29. Rey E, Kahn SR, David M, et al. : Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003;361(9361):901-908 (Meta-analysis)
 30. Leible S, Cumsille F, Walton R, et al. : Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early

- viable pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(6 Pt 1):1587-1593 (II)
31. Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, et al. : Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med* 2003;22(1):27-31 (II)
 32. Pellizzari P, Pozzan C, Marchiori S, et al. : Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19(4):366-370 (II)
 33. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010;362(17):1586-1596 (I)
 34. Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, et al. : Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(1):CD004734 (Meta-analysis)
 35. Ober C, Karrison T, Odem RR, et al. Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999;354(9176):365-369 (I)
 36. Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD000112. (meta-analysis)
 37. Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF. A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *Jama* 1995;274(10):830-6. (meta-analysis)
 38. Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, et al. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod* 2002;17(10):2580-4. (II)
 39. Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A. Recurrent miscarriage--outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31(4):320-2. (II)

CQ301 頸管無力症の取り扱いは？

Answer

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

▷解説

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

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

頸管縫縮術は，以前より頸管無力症による早産予防に関して有用とされ汎用されてきた治療法にもかかわらず，その診断が難しいため，縫縮術を行う根拠となるエビデンスは乏しい．1984 年に，欧州で行われた頸管無力症ハイリスク群の単胎妊婦を対象とした2 つのRCT では，予防的頸管縫縮術は有意な流早産防止効果がないとの結果であった^{1) 2)}．一方，1993 年の英国を中心とした多国籍多施設研究（RCT）では，予防的頸管縫縮術が妊娠33 週未満の流早産率を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³⁾．この研究は現時点においては最大のRCT（対象症例1,292 例）であるが，二次解析として流早産の回数や頸部手術（円錐切除や頸管切断）歴など産婦人科既往歴に基づいてサブグループ（コホート）

に分けて検討を加えた結果、3 回以上の妊娠中期以降の流早産歴がある例 (107 例) では予防的頸管縫縮術が流早産防止効果 (妊娠33 週未満の流早産が32% より15% に減少) を示したが、それ以外のコホート (2 回以下の流早産歴の例や、頸部手術既往例など) では有意な流早産防止効果を認めなかった³⁾。ただしこの研究では、1) 全体として頸管縫縮術を行った群の産褥感染率が6% と、非縫縮術群の3% に比べて有意に高かったこと、2) 研究対象は担当医が予防的頸管縫縮術の施行を勧めるべきかどうか迷った症例であり、古典的・典型的な頸管無力症を既往に有する症例が除外されていることなど、研究結果の解釈を行ううえで注意を要する点がある。頸管縫縮術の施行にあたっては、利益 (流早産予防効果) と不利益 (感染症などの合併症の増加、入院や医療的介入の増加など) のバランスを考慮する必要がある。ACOG のガイドライン (2003 年) では、既往歴に基づく予防的頸管縫縮術の適応は、原因不明の妊娠中期以降の流早産歴が3 回以上ある例に限定すべきであると述べている⁴⁾。しかしそれぞれのRCT では、対象患者や効果判定基準は異なっており、流早産の病因が多岐にわたることも考慮すると、3 回以上の妊娠中期以降の流早産歴のみが適応とは言い切れない面がある。また、流早産既往を対象にした後方視的診断に頼っていたのでは、前方視的に考えた場合、予防されない早産が多数起こってしまう懸念がある。したがって、本ガイドラインでは、本邦で行われている予防的・治療的頸管縫縮術の現状を是認したうえで、既往歴や現症から頸管無力症が疑われた場合の対応について、現状ではAnswer に記したような推奨を行うこととした。

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

予防的頸管縫縮術が有効な流早産ハイリスク症例を、何らかの方法で効率的に抽出できれば、治療成績の向上 (流早産率の低下や新生児死亡率・早産による新生児の疾患罹患率の低下など) が期待できる。最近の経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^{5)~9)}。しかし、経膈超音波で診断した頸管異常症例に対する予防的頸管縫縮術 (このような場合は治療的頸管縫縮術とも呼ばれる) の有用性に関しては相反した成績が報告されている。小規模なRCTでは、Althuisiusらの研究 (CIPRACT)¹⁰⁾を除いて治療的頸管縫縮術の有用性 (早産率の低下など) は示されなかった^{10)~12)}。2004年の英国における一般集団 (47, 123例) を対象とした大規模のRCT¹³⁾では、妊娠22-24週で測定した頸管長が15mm未満の症例 (470例) を抽出し、妊娠33週未満の早産率を頸管縫縮術施行群と非施行群で比較したが、施行群で22%

(28/127例) , 非施行群で26% (33/126例) と有意差は得られなかった. 2009年の米国における多施設RCT¹⁴⁾ でも, 流早産歴 (17-33週) がある妊婦 (831例) で妊娠23週未満に頸管長が25mm未満となった症例 (318例) を対象とし検討されたが, 妊娠35週未満の (流) 早産率は施行群で32% (49/148例) , 非施行群で42% (64/153例) と有意差は得られなかった. しかし二次解析では, 周産期死亡率, 妊娠24週未満もしくは妊娠37週未満の分娩は, 縫縮術施行群で有意に減少した. また頸管長15mm未満の例に限った検討で, 縫縮術施行群で有意な (流) 早産予防効果 (<35週) が示された.

どのような症例を対象に頸管の観察 (頸管長測定を含む) を行うべきかは明らかではない. ACOGのガイドラインでは, ローリスク群に対する経膈超音波による頸管の観察は感度が低く正診率も低いので⁵⁾, 現時点ではルチン検査は行うべきではなく, 妊娠中期以降の流早産既往例に対象を限定すべきとした⁴⁾. また施行時期に関しては, 妊娠初期では子宮体部下部和頸部の区別がつけ難いことから, 妊娠16~20週に開始すべきとした. これまでの多くの研究が妊娠中期の頸管長15~30mmを頸管縫縮術の適応としてきたが, どの時期でどの程度の頸管短縮の場合に頸管縫縮術を要するのか明確ではない. また頸管無力症のローリスク症例にたまたま頸管短縮が認められた場合はどうするかについてはまだ十分には検討されていない. RCTでは, 頸管縫縮術施行群の対照に安静群をおく場合が多い^{10) 12)}. 安静は流早産予防に対して必要最小限の治療としてコンセンサスを得ていると思われるが, 安静自体の流早産予防効果, 安静の必要期間, 程度などについて十分な裏付けがあるわけではない.

予防的あるいは治療的頸管縫縮術には合併症も報告されている. 予防的頸管縫縮術後4週間以内の前期破水の発症率は1.1~18%, 絨毛膜羊膜炎の発症率は0.7~7.7%と報告された^{15) 16)}. しかし, 頸管縫縮術を行わない場合に比べて増加するのか否か, 前段で述べたRCTの結果はまちまちであり, 一定した結果は得られていない. 一方, 膈や頸管など局所に感染や炎症がある患者では, 頸管縫縮術自体がそれらを増悪させる可能性も指摘されている. 現時点ではどの程度までの局所炎症であれば頸管縫縮術が有効であるかの十分なエビデンスはないが, 本邦のSakaiらは頸管短縮に対して頸管縫縮術を行った78例を後方視的に検討し, 術前の頸管粘液中のインターロイキン-8 (IL-8) 高値例では, 正常値例に比べて早産率が有意に高いことを報告し, 不顕性であっても局所に感染や炎症がある例では頸管縫縮術が逆効果であることを示唆した¹⁷⁾. 不顕性感染や炎症の診断法が確立していない現状では, 頸管縫縮術を行う前に, 発熱がないこと, 血液検査 (白血球数やCRPなど) で高度の炎症がないことを確認することになる.

頸管縫縮術の術式としてMcDonald法, Shirodkar法のいずれが優れているのか, 頸管縫縮術施行時に予防的子宮収縮抑制剤や抗生剤は使用すべきか, 頸管短縮例で軽度の子宮収縮を伴っている場合は頸管縫縮を実施すべきか否か, 胎胞膨隆がみられるような頸管開大進行例で行う緊急頸管縫縮術は有効なのか, 多胎妊娠例では予防的頸管縫縮術は流早産予防に有効なのか, 頸管縫縮術は妊娠のどの時期まで行う

べきなのか、前期破水の際にいつ頸管縫縮糸を抜去するか、など多くの問題が未解決である。現在、頸管短縮症例に対する頸管縫縮術の有効性や術式優劣に関してRCT（多施設共同研究）が本邦でも進行中である。

文献

- 1) Rush RW, Isaacs S, McPherson K, et al.: A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 724—730 (I)
- 2) Lazar P, Gueguen S, Dreyfus J, et al.: Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91: 731—735 (I)
- 3) MRC_RCOG Working Party on Cervical Cerclage: Final report of the Medical Research Council_Royal College of Obstetricians and Gynaecologists multicentre randomised trial of cervical cerclage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 516—523 (I)
- 4) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Cervical insufficiency. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1091—1099 (Guideline)
- 5) Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, et al.: Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 859—867 (II)
- 6) Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al.: The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996; 334: 567—572 (II)
- 7) Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, et al.: Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 161—166 (II)
- 8) Andrews WW, Copper R, Hauth JC, et al.: Second-trimester cervical ultrasound: associations with increased risk for recurrent early spontaneous delivery. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 222—226 (II)
- 9) Owen J, Yost N, Berghella V, et al.: Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA* 2001; 286: 1340—1348 (II)
- 10) Althuisius SM, Dekker GA, Hummel P, et al.: Final results of the Cervical Incompetence Prevention Randomized Cerclage Trial (CIPRACT): therapeutic cerclage with bed rest versus bed rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1106—1112 (I)

- 11) Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al. : Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in the second trimester: why cerclage therapy may not help. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 1098—1105 (I)
- 12) Berghella V, Odibo AO, Tolosa JE: Cerclage for prevention of preterm birth in women with a short cervix found on transvaginal ultrasound examination: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1311—1317 (I)
- 13) To MS, Alfirevic Z, Heath VC, et al. : Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 1849—1853 (I)
- 14) Owen J, Hankins G, Iams JD, 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 (I)
- 15) Harger JH: Comparison of success and morbidity in cervical cerclage procedures. Obstet Gynecol 1980; 56: 543—548 (II)
- 16) Kurup M, Goldkrand JW: Cervical incompetence: elective, emergent, or urgent cerclage. Am J Obstet Gynecol 1999; 181: 240—246 (II)
- 17) Sakai M, Shiozaki A, Tabata M, et al. : Evaluation of effectiveness of prophylactic cerclage of a short cervix according to interleukin-8 in cervical mucus. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 14—19 (II)

CQ302 Rh (D) 陰性妊婦の取り扱いは？

Answer

1. 抗Rh (D) 抗体陰性の場合，以下の検査・処置を行う。
 - 1) 児がRh (D) 陽性かつ直接クームス試験陰性であることを確認し，分娩後72 時間以内に感作予防のため母体に抗D 免疫グロブリンを投与する。(A)
 - 2) 少なくとも妊娠28 週前後かつ分娩時に抗Rh (D) 抗体陰性を確認する。(B)
 - 3) インフォームドコンセント後，妊娠28 週前後に母体感作予防目的で抗D 免疫グロブリンを投与する。(B)
 - 4) 妊娠7週以降まで児生存が確認できた自然流産後，妊娠7週以降の人工流産・異所性妊娠後，羊水穿刺（絨毛生検，胎児血採取）後，腹部打撲（外傷）後には感作予防のため抗D免疫グロブリンを投与する。(B)
2. 抗Rh (D) 抗体陽性の場合，妊娠後半期は2 週ごとに抗Rh (D) 抗体価を測定する。(B)
3. 抗Rh (D) 抗体価上昇が明らかな場合，胎児貧血や胎児水腫徴候について評価する。(A)

▷解説

母体がRh (D) 陰性であることが判明した際，米国ではRh (D) 陰性の頻度が高いため，不必要に厳重な管理を避ける意味で，胎児がRh (D) 陽性であることを確認するためにさまざまな検査を行っている。しかし，1) 日本人では配偶者（夫）および胎児がRh (D) 陽性である可能性が極めて高い，2) 米国で行われているような胎児Rh (D) 確認の検査自体にも侵襲性や偽陽性・偽陰性などの問題がある，といった理由から，Rh (D) 陰性妊婦に対してはまずRh 不適合を念頭に置いて取り扱ってよいものと思われる。Rh (D) 陰性で妊娠初診時の間接クームス試験が陰性の妊婦については，最低限妊娠28 週前後および分娩時（直前，直後を含む）にもRh (D) 抗原に対する間接クームス試験を施行し，妊娠経過中にRh (D) に感作していないか確認する必要があると思われる。Rh (D) 陰性産婦に対する分娩直後の抗D 免疫グロブリン投与によるRh (D) 感作予防は，分娩後の感作率，次回妊娠における胎児・新生児溶血性疾患の発生を著明に減少させた。Cochrane Review では6 つのRCT のメタアナリシスを行い，分娩後72 時間以内の抗D 免疫グロブリン投与群では産褥6カ月時点の感作率および次回妊娠時の抗D 抗体陽性率の著明な低下を認めている¹⁾。本ガイドラインではAnswer1 の1) のように推奨したが，連休，あるいは検査機器の故障その他の理由により実際には72 時間以内の検査と投与実施が困難な事態出現も想定される。このような場合には直接クームス試験を省略しての72 時間以内の抗D ヒト免疫グロブリン投与も考慮されるが，これを行う場合は薬剤の適用外使用時の原則に則り十分なインフォームドコンセント後とする。至適投与量については確定していないが，ACOG（米国）では抗D 免疫グロブリン300 μg の投与が²⁾，RCOG（英国）では100 μg の投与が勧められている³⁾。本邦では抗D 免疫グロブリン1 バイアル（約250 μg 相当）の筋注が標準的投与方法である。

ACOGのガイドラインでは、流産後や異所性妊娠後、羊水穿刺（絨毛生検、胎児血採取）後にも胎児血が母体内に流入する可能性があり、抗D 免疫グロブリン投与によるRh (D) 感作予防が勧められている²⁾。本ガイドラインでも母体感作を予防する意味で、妊娠7週以降まで児生存が確認できた流産・異所性妊娠後や羊水穿刺（絨毛生検、胎児血採取）後、腹部打撲（外傷）後に抗D 免疫グロブリン投与を推奨した。妊娠初期（1st trimester）の流産や異所性妊娠の際の抗D 免疫グロブリン投与量は50 μg 投与で十分との報告⁴⁾はあるものの、至適投与量については現在まだ定説はない。また初期流産症例への予防投与の是非に関しては、エビデンスが乏しい上に相反する結果があるため、未だ議論がある。例えば妊娠初期（1st trimester）流産後のRh (D) 抗体陽転率は2-3%と報告されている⁵⁻⁷⁾。一方で、自然流産（妊娠8-16週）をきたした、夫がRh(D)陽性のRh (D) 陰性妊婦を、抗D 免疫グロブリン投与群（19例）とプラシーボ投与群（29例）とに分けて検討した小規模のRCTでは、両群ともに6ヶ月後までにRh(D)抗体陽性例は出現しなかった⁸⁾。また予防投与が必要になる妊娠時期について、1)胎児赤血球がRh (D) 抗原を発現するのは妊娠7-8週以降とされている⁹⁾ こと、2)胎児血の母体への流入が0.25mL以上になると抗体産生を生じると推定されること¹⁰⁾、3)妊娠8週流産例での平均胎児血流入量は0.33mLと推定されること¹¹⁾ 等より、理論的には妊娠8週以降の流産で抗D 免疫グロブリン予防投与が必要となるとの見解もある¹²⁾。異所性妊娠についてもエビデンスがなく不明であるが、同様の論拠から妊娠（無月経）8週以前では抗D 免疫グロブリン予防投与は不要とする考えもある¹²⁾。羊水穿刺や絨毛生検、胎児血採取（臍帯穿刺）後の抗D 免疫グロブリンによるRh (D) 感作予防の必要性についても、根拠となるエビデンスは十分とはいえない。しかしACOGのガイドラインでは、理論的にこれらの手技の後では胎児-母体間出血により母体のRh (D) 感作の可能性が高まるとして抗D 免疫グロブリン予防投与を推奨している²⁾。さらに部分胞状奇胎、出血を伴う切迫流産、子宮内胎児死亡、母体の腹部外傷、妊娠中期・後期での出血、外回転術施行後などでも抗D 免疫グロブリン投与を考慮すべきと述べている²⁾。一方このようなRh (D) 感作機会のない妊娠については、妊娠28 週以前に感作されるリスクは極めて低いとされる¹²⁾。しかし妊娠28 週以後に関しては感作のリスクが上がると考えられるため、北米では1970 年代から妊娠後期（3rd trimester）における抗D免疫グロブリン投与によるRh (D) 感作予防が推奨されてきた。Bowman らは妊娠28 週の抗D 免疫グロブリン300 μg 単回投与により妊娠中のRh (D) 感作率が2% から0.1% に減少すると報告しており^{12) 13)}、ACOG（米国）でもこのプロトコールによる妊娠中の感作予防を勧めている²⁾。一方RCOG（英国）では妊娠28 週と34 週に2 回、抗D 免疫グロブリン100 μg の投与を臨床研究データ^{14) 15)}に基づき推奨している³⁾。本邦では、対象となるRh (D) 陰性の女性が約0.5% とかなり少ないこともあり、主要先進国において一般的に行われている妊娠28 週前後の抗D 免疫グロブリン投与が、これまで十分には普及していなかった。しかし本邦においても、抗D 免疫グロブリン薬剤添付文書中に新たな適応（効能）として妊娠28 週前後での予防的投与が加わる予定である（注：2011年4月の本ガイドライン改訂版発行ま

でに予定されている）。また従来、「D (Rho) 因子で未感作のD (Rho) 陰性婦人で人工妊娠中絶その他の産科的侵襲後にも投与することができる」と薬剤添付文書に記載されていたが、今回の薬剤添付文書の改訂により、流産後、異所性妊娠後、検査処置後（羊水穿刺、臍帯穿刺、絨毛採取）、妊婦または妊娠している可能性のある場合の腹部打撲も効能として追加・明記される予定である。本ガイドラインでは、この改訂をふまえ、Answer 1-3)および4)の如く推奨した。

抗D 免疫グロブリンは血液製剤であるため、製造に際し感染症の伝播を防止するための安全対策がとられているものの、感染症伝播リスクを完全には排除することができない。例えば胎児貧血や胎児水腫の原因となり得るヒトパルボウイルスB19などのウイルスを完全に不活化・除去することは困難である。したがって抗D 免疫グロブリン投与を行う際には、この点についても患者から十分なインフォームドコンセントを得る必要がある。また不必要な血液製剤投与を避けるため事前に投与対象症例であることを十分に確認する。新生児がRh (D) 陰性の場合や、すでに母体がRh (D) に感作されていることが間接クームス試験（母体）や直接クームス試験（新生児）で明らかな場合には、抗D 免疫グロブリン投与は不要である。妊娠中に投与する際、夫（あるいはパートナー）がRh (D) 陰性であれば胎児もRh (D) 陰性と考えられ抗D 免疫グロブリン投与は不要となるが、まれに胎児の父親が妊婦の夫（あるいはパートナー）でない可能性もあることを考慮する必要がある。また投与した抗D 免疫グロブリンがその後の間接クームス試験結果に影響を与えることにも注意する。抗D 免疫グロブリンの半減期は約24 日とされるので、例えば妊娠28週に抗D 免疫グロブリンを投与された妊婦の15～20% は分娩時、非常に低値ではあるが抗D 抗体価を示すことになる（通常4 倍以下）¹⁶⁾。妊娠中の抗D 免疫グロブリンの投与の有無にかかわらず、分娩直後には抗D 免疫グロブリン投与を行うのが一般的と考えられるが、妊娠中の抗D免疫グロブリン予防投与後3 週間以内に分娩となった場合は、分娩後のルチーンの抗D 免疫グロブリン投与は省略可能ともいわれている。ただし分娩により著しい胎児母体間出血があった場合はこの限りではないとされる¹⁷⁾。

Rh (D)は赤血球のみに存在する抗原で多くの亜型が存在する¹⁸⁾。稀ではあるが臨床的に問題となることがあるものとして、D抗原の量的異常であるweak D (D^w)がある（日本人における頻度：0.004%¹⁹⁾）。妊娠中や妊娠前に適切に検査されてweak Dと診断された場合、弱いながらもD抗原は陽性であるので「Rh (D)陽性」として取り扱われるべきで^{2, 18, 20)}、分娩後や他の胎児血流入可能性時の予防的抗D 免疫グロブリン投与は行うべきでないと考えられている²⁾。

Rh (D) 陰性妊婦に対して、どの程度頻回に間接クームス法による抗Rh (D) 抗体の定性検査や定量を行うべきかについて、明確に規定する根拠はない。本ガイドラインでは、妊娠初期の抗Rh (D) 抗体陰性例ではAnswer 1 に示したように推奨したが、ACOG では、妊娠中の初回の検査で抗Rh (D) 抗体価8倍以下（抗体陰性例を含む）の場合には、4 週ごとの抗体価測定を提案している²¹⁾。妊娠初期の検査で抗Rh (D) 抗体陽性の場合や妊娠中に抗体が陽性化した場合は、より厳重な管理が必

要である。一般には間接クームス抗体価16倍以上の場合に胎児貧血発症の可能性を考慮する。抗体価8倍以下でも、前回妊娠時に急激な悪化が起きている場合には慎重な経過観察が必要である。抗Rh(D)抗体価が、必ずしも常に胎児貧血の程度を反映しているわけではないことにも留意する。例えば、胎児・新生児溶血性疾患の児を分娩した既往がある症例に対しては、抗Rh(D)抗体価を頻回に測定しても、胎児の状態のモニタリングとして有用ではないとされている²¹⁾。

胎児貧血の評価には、以前より採取羊水の450nmでの吸光度(OD450)を用いてビリルビン値を測定し、Lileyの表から胎児貧血程度を推定する方法が行われてきた²²⁾。また胎児超音波検査による腹水や胸水など胎児水腫徴候の検出も試みられてきたが、胎児貧血がかなり重症にならないと胎児水腫徴候が出現しないという欠点がある。胎児採血は最も正確な胎児貧血評価法であるが、侵襲的であり、施行時に胎児の状態が急激に悪化する可能性もあるため、他の胎児貧血評価法で異常がみられる例に限定して行わざるを得ない場合が多い。このような背景の中で、Mariらが超音波パルスドプラ法を用いた胎児中大脳動脈最高血流速度(MCA-PSV)計測値が胎児ヘモグロビン値の推測に有用であると2000年に報告して以来²³⁾、MCA-PSV計測は非侵襲的で比較的正確な胎児貧血評価法として従来法に優るとする報告が相次ぎ^{24) 25)}、本法は次第に臨床応用されつつある。表1にMariらのデータを示す²⁰⁾。今後本邦においてもその有用性の検証を要する。

表1 (省略 変更なし)

文献

- 1) Crowther CA, Middleton P: Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2) : CD000021
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 4: prevention of Rh D alloimmunization (May 1999). *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 63—70 (Guideline)
- 3) Statement from the consensus conference on anti-D prophylaxis. 7 and 8 April 1997. The Royal College of Physicians of Edinburgh, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. *Vox Sang* 1998; 74: 127—128 (III)
- 4) Stewart FH, Burnhill MS, Bozorgi N: Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 318—322 (II)
- 5) Freda VJ: Recent advances in the Rh problem. *Trans N Engl Obstet Gynecol Soc* 1964; 18: 91-104 (III).
- 6) Murray S, Barron SL: Transplacental haemorrhage in induced abortion. *Lancet* 1972; 1: 954-955 (III)

- 7) Queenan JT, Kubarych SF, Shah S, Holland B: Role of induced abortion in rhesus immunisation. Lancet 1971; 1: 815-817 (III)
- 8) Visscher RD, Visscher HC: Do Rh-negative women with an early spontaneous abortion need Rh immune prophylaxis? Am J Obstet Gynecol 1972; 113: 158-165 (I)
- 9) Bergström H, Nilsson LA, Nilsson L, Ryttinger L: Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus. Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 130-133 (III)
- 10) Mollison PL, Hughes-Jones NC, Lindsay M, et al.: Suppression of primary RH immunization by passively-administered antibody. Experiments in volunteers. Vox Sanguinis 1969; 16: 421-439 (III)
- 11) Jabara S, Barnharr KT: Is Rh immune globulin needed in early first-trimester abortion? A review. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 623-627 (Review)
- 12) Bowman JM, Chown B, Lewis M, et al.: Rh isoimmunization during pregnancy: antenatal prophylaxis. Can Med Assoc J 1978; 118: 623-627 (III)
- 13) Bowman JM: The prevention of Rh immunization. Transfus Med Rev 1988; 2: 129-150 (III)
- 14) Tovey LA, Townley A, Stevenson BJ, et al.: The Yorkshire antenatal anti-D immunoglobulin trial in primigravidae. Lancet 1983; 2: 244-246 (II)
- 15) Huchet J, Dallemagne S, Huchet C, et al.: Ante-partum administration of preventive treatment of Rh-D immunization in rhesus-negative women. Parallel evaluation of transplacental passage of fetal blood cells. Results of a multicenter study carried out in the Paris region. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1987; 16: 101-111 (II)
- 16) Moise KJ Jr. Prevention of Rh (D) alloimmunization. UpToDate 2009; version 17.3 (Review)
- 17) American Association of Blood Banks. Technical Manual, 12th ed., 1996. American Association of Blood Banks: Bethesda, Maryland (III)
- 18) 松田利夫: Partial Dとweak D (Du) -判定と意義. 日本輸血学会雑誌 1999; 45: 11-19 (Review)
- 19) 大久保康人, 富田忠夫, 山野 孟, 他: Rh(D)陰性とDuについて. 衛生検査 1974; 23: 215 (III)
- 20) Judd WB.: Practice guidelines for prenatal and perinatal immunohematology, revisited. Transfusion 2001; 41: 1445-1452 (III)
- 21) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 75: management of alloimmunization. Obstet Gynecol 2006; 108: 457-464(Guideline)

- 22) Liley AW: Liquor amniotic analysis in the management of the pregnancy complicated by rhesus sensitization. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 1359—1370 (II)
- 23) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al.: Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000; 342: 9—14 (II)
- 24) Pereira L, Jenkins TM, Berghella V: Conventional management of maternal red cell alloimmunization compared with management by Doppler assessment of middle cerebral artery peak systolic velocity. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1002—1006 (II)
- 25) Oepkes D, Seaward PG, Vandenbussche FP, et al.: Doppler ultrasonography versus amniocentesis to predict fetal anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 156—164 (II)

CQ303 切迫早産の取り扱いは？

Answer

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

▷解説

早産危険因子として既往早産，細菌性膣症，多胎妊娠，子宮頸管短縮例，円錐切除後，胎児性フィブロネクチン高値例などが挙げられる。早産既往があればその早産原因を可能な限り追求し，今回の妊娠においては慎重に切迫早産早期発見と早産防止に努める^{1) 2)}。絨毛膜羊膜炎は早産の主たる原因であり，その原因として細菌性膣症や頸管炎の上行波及が考えられている。妊娠中に細菌性膣症や頸管炎を発見したら早産ハイリスク群として扱う。

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

産におけるフィブロネクチンの陰性予測値は69% から92% で、フィブロネクチンが陰性であった場合には、その後14日以内に分娩とならない確率は95%以上という結果が示されている⁸⁾。フィブロネクチンは絨毛膜に主に存在する細胞外マトリックス蛋白であり、これが腔内に検出されることは、絨毛膜が絨毛膜羊膜炎等で障害されていることを意味していると考えられている。多施設共同研究においてフィブロネクチン陽性かつ子宮頸管長短縮は早産の強い危険因子であることが証明されており、子宮頸管長計測、フィブロネクチン測定、あるいはそのコンビネーション計測が早産予知に有効であるとしている⁹⁾。

子宮収縮には生理的なものと病的なものがある。生理的子宮収縮はBraxton Hicks contractions と呼ばれ、切迫早産の診断においてはこれを除外しなければならない。放置すれば分娩にいたる切迫早産は頸管の変化を伴うものとされている¹⁰⁾。生理的・病的子宮収縮について頸管変化を考慮せず識別することは困難である。臨床的には頸管の熟化を伴う子宮収縮がある場合に切迫早産と診断する。また、常位胎盤早期剥離の初期症状として切迫早産と同様の子宮収縮を呈することがあり、異常胎児心拍パターンが認められる場合には常位胎盤早期剥離の存在を疑い鑑別診断を行う (CQ311 参照)。

既述したように早産危険因子として細菌性腔症や頸管炎がある。細菌性腔症に対する抗菌剤投与の早産予防効果に関しては一定した結果が得られていないが、効果があったとする報告の代表的なものに妊娠15.6週でのクリンダマイシン(600mg, 分2×5日間)投与がある¹¹⁾。一方、切迫早産を発症したものには抗菌剤投与は効果がみられないという報告^{12)~14)}が多い。早期早産の臨床的重要性から、細菌性腔症(炎)、頸管炎、絨毛膜羊膜炎などの下部性器感染症が疑われる切迫早産(特に34週未満)には抗菌薬投与を考慮する。なお、抗菌薬の投与方法としては経膣、経口、経静脈ルートが考えられるが至適投与方法についてはまだ一定の見解が得られていない。また早産予防法として黄体ホルモン投与も注目されている。黄体ホルモンを妊娠18週前後より分娩まで、あるいは36週まで週に1回投与すると投与群では早産が減少したと報告されている¹⁵⁾。早産の予防を考える際、感染のみならずホルモン環境を整えることも重要であることが明らかになってきている。

子宮収縮抑制薬としては塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムが用いられる。塩酸リトドリンは50mg(1A)を5%ブドウ糖500mlに溶解し50 μ g/分より開始し子宮収縮の状態により漸増し最大200 μ g/分まで投与可能である。塩酸リトドリンの重篤な副作用として肺水腫、顆粒球減少症、横紋筋融解症などがある。特に投与が長期間にわたる場合は適宜血算を行い顆粒球減少症の発生に注意する¹⁶⁾¹⁷⁾。また、高アミラーゼ血症が誘発される場合があるが¹⁸⁾、この場合には投与中に自然軽快する。硫酸マグネシウムは、副作用等により塩酸リトドリンの投与が制限される場合、あるいは塩酸リトドリンで収縮が抑制されない場合に投与する。硫酸マグネシウム(商品名マグセント;濃度10g/100ml)は初回40mlを20分以上かけてゆっくり静脈投与しその後10ml/時間で持続投与する。硫酸マグネシウムの投与は48時間を原則とし、継続して投与する場合は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断さ

れる場合に限って投与する。硫酸マグネシウム投与時には血中マグネシウム濃度を適宜測定しながら過剰投与に注意する。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。硫酸マグネシウムの児に対する影響については相反する報告があった。最近、硫酸マグネシウムを用いた児の長期予後を調べた結果、使用しなかった児に比較し脳性麻痺などの神経学的後遺症が有意に少ないことが示された¹⁾⁹⁾。子宮収縮抑制薬や抗菌剤に治療抵抗性の場合、原因として羊水感染や胎児感染がある場合がある。これらの確定診断のために羊水穿刺が行われる場合があり、intensive careが必要となる。このような観点から治療抵抗性切迫早産症例は早期より低出生体重児管理可能な施設との連携下に管理することが望ましい²⁾⁰⁾。

頸管長短縮例に対する頸管縫縮術の有効性については Berghella の有名なメタアナリシスがある。それによると早産既往単胎妊婦において 35 週未満早産再発防止に頸管縫縮術が有効であった²⁾¹⁾。頸管縫縮術については CQ301 を参照されたい。

ステロイドは胎児肺におけるサーファクタント産生を増加させ、脳、皮膚、消化管の成熟を促進させることが知られている。2006 年のメタアナリシスではステロイド単回 (1 クール) 投与群のコントロール群に対する相対危険度は、新生児死亡率 0.69 (95%CI 0.58~0.81)、新生児呼吸窮迫症候群 (IRDS) 罹病率 0.66 (95%CI 0.59~0.73)、新生児頭蓋内出血 (IVH) 0.54 (95%CI 0.43~0.69)、壊死性腸炎 (NEC) 0.46 (95%CI 0.29~0.74)、ICU 入院および呼吸管理施行率 0.80 (95%CI 0.65~0.99)、生後 48 時間以内での感染率 0.56 (95%CI 0.38~0.85) であった²⁾²⁾。また、母体ステロイド 1 クール投与症例児の 12 歳までの神経学的発達や 30 歳までの心血管系への問題は認められていない²⁾³⁾。一方、母体ステロイド複数クール投与は 1 クール投与と比べ、新生児予後を改善せず絨毛膜羊膜炎発症リスクを上昇させたという報告²⁾⁴⁾や、胎児感染リスクに影響を与えなかったものの胎児副腎皮質機能を抑制したとの報告がある。従来、母体ステロイド投与は 1 クールで、「34 週までの切迫早産例で 1 週間以内に早産するリスクが高い症例を対象とし、ベタメタゾン 12mg を 24 時間後ごと、計 2 回、あるいはデキサメタゾン 6mg を 12 時間ごと、計 4 回を筋肉注射する (2002 年 ACOG 推奨)」²⁾⁵⁾としていたが、ベタメタゾン (リンデロン®) が新生児呼吸窮迫症候群の発症抑制剤として保険承認されたことより、本ガイドラインではベタメタゾン 12mg を 24 時間ごと、計 2 回投与とした。(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)

文献

- 1) American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines for Prenatal Care. 4th ed, p100, 1997 (Guideline)
- 2) McManemy J, Cooke E, Leet T et al: Recurrence risk for preterm delivery.

Am J Obstet Gynecol 2007;196:576.e1-576.e7. (I)

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

- Management of preterm labor. Number 43, May 2003. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 82: 127—135 (Guideline)
- 14) Tara PN, Thornton S: Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. *Semin Fetal Neonat Med* 2004; 9: 481—489 (III)
 - 15) Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al.: Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379—2385 (I)
 - 16) Minakami H, Itoi H, Izumi A, et al.: Ritodrine-induced agranulocytosis: case report with literature review. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1994; 4: 55—58 (Review)
 - 17) Kikkawa M, Matsubara S, Takatoku M, et al.: Granulocyte-colony stimulating factor for the treatment of ritodrine-induced neutropenia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:286-290 (III)
 - 18) Minakami H, Takahashi T, Izumi A, et al.: Enlargement of salivary gland after ritodrine treatment in pregnant women. *BMJ* 1992; 304: 1668 (III)
 - 19) Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW et al: A randomized controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359:895-905. (I)
 - 20) van Hoesen KH, Zamann SS, Degar RB, et al.: Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 731—744 (II)
 - 21) Berghella V, Odibo AO, To MS, et al.: Cerclage for short cervix on ultrasonography: metaanalysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181—189 (I)
 - 22) Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3 : CD 004454 (Meta-analysis)
 - 23) Dalziel SR, Walker NK, Parag V, et al.: Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1856—1862 (I)
 - 24) Lee MJ, Davies J, Guinn D, et al.: Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 274—281 (I)
 - 25) ACOG Committee Opinion: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871—873 (Committee Opinion)

CQ304 前期破水の取り扱いは？

Answer

1. 上行感染防止のため、内診は必要最少限にとどめ、腔鏡を使用した状況把握に努める。(B)
2. 臨床的絨毛膜羊膜炎(解説参照)と胎児well-being に注意し、母体体温、脈拍数、腹部触診、血算、CRP、NST(妊娠 \geq 26週)などの諸検査を適宜行う。(C)
3. 臨床的絨毛膜羊膜炎(妊娠 \geq 26週)と診断した場合は、陣痛発来を待機せず、24時間以内分娩を目指した分娩誘発もしくは帝王切開を行う。(C)
4. 母体発熱下(\geq 38.0度)での分娩中は母体敗血症なども考慮し、母体状態監視を強めるとともに、連続的胎児心拍数モニター(妊娠 \geq 26週)を行う。(B)
5. 妊娠37週以降では、分娩誘発を行うか、陣痛発来を待機する。(B)
6. 妊娠34~36週では妊娠37週以降に準ずる。(C)
7. 妊娠34週未満では、以下のように対応する。
 - 1) 原則として低出生体重児収容可能施設で管理するか、あるいは低出生体重児収容可能施設と連携管理する。(B)
 - 2) 抗菌薬投与下での待機を原則とするが、低出生体重児対応能力により早期の分娩を考慮してもよい。(C)
8. 妊娠32週未満では、児の肺成熟や頭蓋内出血予防を目的として、母体にステロイド投与する(CQ303 切迫早産参照)。(B)
9. 26週未満では、個別に対応する。(B)

▷解説

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

新生児への感染リスクがあり、抗菌薬の母体予防投与が必要となるため³⁾、GBS 感染の確認を行う（CQ603参照）。

絨毛膜羊膜炎の診断は分娩後の胎盤病理検査でなされるので、臨床の場では臨床的絨毛膜羊膜炎の診断を行う。臨床的絨毛膜羊膜炎診断の目安は以下のとおりである⁴⁾、

① 母体に38.0度以上の発熱が認められ、かつ以下の4点中、1点以上認める場合
母体頻脈 ≥ 100 /分、子宮の圧痛、膣分泌物/羊水の悪臭、母体白血球数 $\geq 15,000/\mu\text{L}$

② 母体体温が38度未満であっても、上記4点すべて認める場合
ただし、肺炎、腎盂腎炎、虫垂炎、髄膜炎、インフルエンザなどが①に合致してしまう

可能性があるので、母体発熱時にはこれらの鑑別診断も行うことが望ましい。

臨床的絨毛膜羊膜炎時の分娩法

37週以降に種々の適応により初回帝王切開となった16,650例（うち37.7度以上の発熱があり臨床的に絨毛膜羊膜炎が疑われた症例は12%の1,965例）の検討⁵⁾では、臨床的絨毛膜羊膜炎診断から帝王切開までの時間長（95%が12時間以内で89例が12時間以上）は弛緩出血、アプガールスコア5分値 ≤ 3 、ならびに新生児人工呼吸器使用と有意の正の関連を認めた（帝王切開までの時間が1時間延びるごとに3%~9%危険が増す）。しかし、検討したその他の大半の項目では有意な関連性が認められず、同論文⁵⁾の論調は臨床的絨毛膜羊膜炎のみを適応とした帝王切開を正当化するものでない（帝王切開は将来にわたって種々危険を押し上げるため）。したがって、臨床的絨毛膜羊膜炎と診断した場合、抗菌剤を投与しながらの24時間以内分娩を目指した分娩誘発も、緊急帝王切開と同等な選択肢となる。ただし、母体敗血症等には十分注意する。

母体発熱下（38.0度以上）での経膣分娩時の注意

発熱原因が絨毛膜羊膜炎等の感染症でなくとも、母体発熱下では胎児酸素需要量が増し、胎児機能不全を通常より示しやすい可能性がある⁶⁾。したがって、分娩中に母体発熱を認める場合には通常より胎児well-being監視を強める必要がある。この観点から、母体発熱下（38.0度以上）で経膣分娩を行う場合には母児状態を厳格な監視下におき、連続的胎児心拍数モニターを行う。

妊娠37週以降の前期破水において、分娩誘発は、自然陣痛発来を期待しての待機に比べ、新生児感染率や帝王切開率にほとんど差が認められないが、絨毛膜羊膜炎や分娩後の母体発熱を減少させる。分娩誘発と待機両群の違いは大きいものではないので、いずれも選択肢となりうるが、待機時間が長いと臨床的絨毛膜羊膜炎への進展が懸念されるので、分娩誘発の方が望ましい^{1) 7) 8)}（分娩誘発方法についてはCQ 412参照）。

正期産に近い週数（34～36 週）での前期破水に対しては、分娩誘発する方が待機の方針とするより、母児の感染が少ない⁹⁾。この週数では胎児肺が成熟していることが多いので、分娩誘発を考慮する。しかし、時に胎児肺成熟が不十分のこともあり、新生児呼吸障害管理に懸念がある施設では待機（tocolysisを含む）としてもよい。また、この週数での、抗菌薬母体投与の有効性は明らかでない¹⁾。この週数における、コルチコステロイド母体投与の児に対する効果は明らかでない。

妊娠34 週未満の前期破水に対しては、感染徴候がなく、児の状態が安定していれば、床上安静により羊水流出の減少と再貯留を図りつつ、待機して、妊娠期間の延長を図ることを原則とする。羊水過少の状態が持続する場合には母体感染徴候や胎児モニタリング所見と関わりなく早期に分娩させる方が良いとの報告もあるが、まだ確定的でない。抗菌薬を7～10 日間母体投与することは、この週数の前期破水の母児感染リスクの軽減に有効であるが^{1) 10) ~12)}、長期投与についてはその効果は明らかでない。抗菌薬としては、アンピシリンとエリスロマイシンの併用が最も推奨される。一方、アンピシリンとクラブラン酸の合剤は新生児の壊死性腸炎の頻度を増加させ、避けるべきである^{1) 12)}。また、コルチコステロイドを1 週間以内に分娩が予想される、妊娠32週未満の前期破水妊婦に投与すると、新生児の呼吸不全や頭蓋内出血のリスクを軽減させる^{1) 14) ~17)}。しかし、コルチコステロイドは一方で、母児の感染リスクを増加させる可能性があり、初回投与後周期的に使用することに関しては有用性が証明されていない^{1) 13) 14)}。また、妊娠32～33週の前期破水では、コルチコステロイドの有効性は必ずしも明らかでないが、肺の未熟性が証明されていれば、有効である可能性がある¹⁾。妊娠34週未満の前期破水に対する子宮収縮抑制薬の予防的使用は、妊娠期間を短期間延長させる効果があるが、児予後改善に寄与するか否かについては明らかでない。子宮収縮がある患者における子宮収縮抑制薬の妊娠期間延長効果についても明らかではない^{17) ~20)}。しかし、子宮収縮抑制薬の使用方法は、本邦と欧米諸国ではかなり異なっており、これらの報告をもって子宮収縮抑制薬が不要ということにはならない。早産期の前期破水に対する人工羊水注入は、有用性が明らかでない²¹⁾ (CQ317参照)。臨床的絨毛膜羊膜炎では早期児娩出も考慮されるので、母体体温、脈拍数、子宮の圧痛、末血中の白血球数、血中CRP 値などを適宜検査する。しかし、これらの絶対値は子宮内感染を反映しない場合（子宮内感染があるにもかかわらず、これらが異常所見を示さない）もあるので、児の娩出時期に関しては、在胎週数も十分考慮して慎重に判断する。

前期破水の分娩に際し緊急帝王切開を行う際には、羊水量の減少のため子宮壁と胎児が接している可能性が高く、胎児損傷が起こりやすいので、子宮を切開する際には注意が必要である²²⁾。

文献

- 1) Premature Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, No 80, April, 2007 (Guideline)
- 2) Schutte MF, Treffers PE, Kloosterman GJ, et al.: Management of premature

- rupture of membranes: the risk of vaginal examination to the infant. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146: 395—400 (III)
- 3) ACOG Committee Opinion Number 279, December, 2002. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405—1412 (Committee Opinion)
 - 4) Lieberman E, Lang J, Richardson DK, et al.: Intrapartum maternal fever and neonatal outcome. *Pediatrics* 2000; 105: 8-13 (III)
 - 5) Rouse DJ, Landon M, Leveno KJ, et al.: The Maternal-Fetal Medicine Units cesarean registry: Chorioamnionitis at term and its duration-relationship to outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 211-216
 - 6) Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS.: Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1345-1351 (III)
 - 7) Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, et al.: Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. *N Engl J Med* 1996 ; 334 :1005—1010 (I)
 - 8) Dare MR, Middleton P, Crowther CA, et al.: Planned early birth versus expectant management (waiting) for prelabour rupture of membranes at term (37 weeks or more). *Cochrane Database Syst rev* 2006; 1: CD005302 (Cochrane Review)
 - 9) Mercer BM, Crocker LG, Boe NM, et al.: Induction versus expectant management in premature rupture of the membranes with mature amniotic fluid at 32 to 36 weeks: a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 775—782 (I)
 - 10) Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al.: Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA* 1997; 278: 989—995 (I)
 - 11) Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W: Broad-spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: the ORACLE II randomized trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet* 2001; 357: 989—994 (I)
 - 12) Kenyon S, Boulvain M, Neilson J: Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001058 (Cochrane Review)
 - 13) National Institutes of Health : National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 144—150 (Guideline)
 - 14) ACOG Committee Opinion No. 273: Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 871—873 (Committee Opinion)

- 15) Roberts D, Dalziel S: Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004454 (Cochrane Review)
- 16) Harding JE, Pang J, Knight DB, et al.: Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 131—139 (I)
- 17) How HY, Cook CR, Cook VD, et al.: Preterm premature rupture of membranes: aggressive tocolysis versus expectant management. *J Matern Fetal Med* 1998; 7: 8—12 (I)
- 18) Garite TJ, Keegan KA, Freeman RK, et al.: A randomized trial of ritodrine tocolysis versus expectant management in patients with premature rupture of membranes at 25 to 30 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 388—393 (I)
- 19) Combs CA, McCune M, Clark R, et al.: Aggressive tocolysis does not prolong pregnancy or reduce neonatal morbidity after preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1723—1728 (I)
- 20) Wolfensberger A, Zimmermann R, von Mandach U: Neonatal mortality and morbidity after aggressive long-term tocolysis for preterm premature rupture of the membranes. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 366—373 (II)
- 21) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 1: CD000942 (Cochrane Review)
- 22) Dessole S, Cosmi E, Balata A, et al.: Accidental fetal lacerations during cesarean delivery: Experience in an Italian level III university hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1673-1677 (III)

CQ 305 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32週末までに他院を紹介する。(C)
3. 「自院で管理」とした場合は34週頃の夜間緊急帝王切開も考慮した準備を行う。(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. 前回帝王切開創を胎盤が覆っている場合には、癒着胎盤有無を慎重に評価する。(B)
6. 予定帝王切開は妊娠37週末までに行う。(B)
7. 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)
8. 輸血と子宮摘出の可能性について説明しておく。(A)

解説：

前置胎盤の診断

前置胎盤診断には経膈超音波を用いるのが望ましい。経腹超音波の診断精度は93～97%と報告されている(1)が、経膈超音波の診断精度は有意に高い(2)。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(3)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(4)。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(5)。以下、3分類にはこだわらず、一括して述べる。

妊娠中期に超音波検査により、胎盤付着部位について確認し前置胎盤の有無について明らかにしておくことが望ましい。しかし、子宮増大や子宮下節伸長に伴い、子宮口と胎盤辺縁の位置関係が変化することがある(placental migration)。妊娠15-19週、20-23週、24-27週、28-31週、32-35週の各期間に前置胎盤と診断された

症例中、最終的に前置胎盤と診断された症例はそれぞれ、12%、34%、49%、62%、73%であり、妊娠早期に前置胎盤と診断された症例ほど最終的には前置胎盤でなくなる例が多い(6)。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増加し(7)、そのため人為的早産となりやすい(8)。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。

前置胎盤の管理

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週～35週との報告が多い(8, 9, 10)。帝王切開時の出血量は他合併症時の帝王切開に比し有意に多くその中央値は1,280mL、輸血は14%に必要であったとの報告がある(11)。「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週末までに紹介する。自院で管理するとした場合には34週頃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。時間的地理的余裕がある場合には、早産児娩出に対応でき、帝王切開時大出血に対応できる施設で管理するのが望ましい。出血があれば入院管理とする。子宮収縮抑制剤投与は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(12)。子宮頸管縫縮術は妊娠延長や分娩後輸血量に対して効果を認めなかった(13)。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、一定した結果が得られていない。外来管理群において周産期死亡率、早産率、新生児入院率が高かったとする報告(14)や、周産期予後に差はないとする報告(13)もある。入院管理とする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。

米国(1989-1991と1995-1997)約61,000件前置胎盤単胎妊娠後方視的コホート研究(15)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の要因を斟酌し、正期前帝王切開が考慮される場合もある。前述したように前置胎盤帝王切開は出血多量となることが多いので、予定帝王切開においては同種血輸血または自己血輸血の準備を整えて行い、複数の医師が立ち会うことが望ましい。止血困難な場合には、ガーゼによる圧迫止血が有用との報告もある。術中に出血コントロールが困難な場合には子宮摘出も考慮する。前置胎盤の3.5%症例に子宮摘出が必要であったとの報告もある(16)。前置胎盤では子宮摘出

も必要となる場合があるが、その際の出血量は選択的帝王切開群に比して、緊急帝王切開群で有意に多い(17)。

前置胎盤時、局所麻酔は全身麻酔に比し出血量が少ないとする報告がある(18)。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、2007年Practice Guidelines for Obstetric Anesthesia (19)は、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(胎児除脈、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べき麻酔方法であるとしている。

癒着胎盤の可能性と癒着胎盤が強く疑われる場合の管理

前置胎盤の約5-10%が癒着胎盤を合併する(20)。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(21-23)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。手術の既往がない子宮での前置癒着胎盤は3%であるのに比し、帝王切開既往回数が1回、2回、3回以上である前置胎盤患者の癒着胎盤合併率はそれぞれ、11%、39%、60%と報告されている(9)。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、殊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ことが重要である。組織学的に癒着胎盤と診断された症例中、79%が癒着胎盤(placenta accreta)、14%が嵌入胎盤(placenta increta)、7%が穿通胎盤(placenta percreta)であったと報告されている(24)。癒着胎盤が強く疑われる症例は特に術前の周到な準備が必要であり、ACOGは以下の5点を提唱している(25)。

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. 可能であるなら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

癒着胎盤を合併していた場合、出血量は前置胎盤単独の場合よりさらに増加し止血のための緊急子宮摘出頻度が増加する(26)。緊急子宮摘出術時の平均出血量は3,000~5,000mlでcesarean hysterectomyが行われた症例の90%に輸血が必要であったとの報告もある(27)。癒着胎盤が強く疑われる場合には35~37週を分娩時期としている報告が多い(28-30)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。穿通胎盤109症例中、8例に母体死亡が観察されたが、うち4例は35週未満症例であった(27)。

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(28)、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、エコー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(29)、あるいは一旦閉腹し二期的な子宮摘出が考慮される。あるいは膀胱切開を行い、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(30)が、まだ一般的ではない。腸骨動脈結紮(31, 32)、カテーテルによる動脈バルーン閉塞術(33, 34, 35)あるいは動脈塞栓術(36, 37, 38)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、また上記手術法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。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。

1. Smith RS, Lauria MR, Comstock CH, 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 (II)
2. Sherman SJ, Carlson DE, Platt LD, et al. : Transvaginal ultrasound: does it help in the diagnosis of placenta previa? Ultrasound Obstet Gynecol 1992; 2: 256-260 (II)
3. Cazeaux P. A theoretical and practical treatise on midwifery. North American ed. from 6th French ed. Philadelphia: Lindsay and Blakiston, 1866, 680
4. 日本産婦人科学会編. 産婦人科用語集・用語解説集(改訂第2版). 金原出版, 2008
5. 村田雄二編 産科合併症 メディカ出版 2006, pp170
6. Dashe JS, McIntire DD, Ramus RM, et al. Persistence of placenta previa according to gestational age at ultrasound detection. Obstet Gynecol 2002, 99(5 pt1): 692-7 (II)
7. Newton ER, Barss V, Cetrulo CL. The epidemiology and clinical history of asymptomatic midtrimester placenta previa. Am J Obstet Gynecol 1984, 148(6): 743-8 (II)
8. Cotton DB, Read JA, Paul RH, et al. : The conservative aggressive management of placenta previa. Am J Obstet Gynecol 1980; 137: 687-695 (III)

9. Grobman WA, Gersnoviez R, Landon MB, et al.: Pregnancy Outcomes for Women With Placenta Previa in Relation to the Number of Prior Cesarean Deliveries. Obstet Gynecol 2007; 110: 1249-55 (II)
10. Takayama T, Minakami H, Koike T, et al: Risks associated with cesarean section in women with placenta previa. J Obstet Gynaecol Res 1997; 23: 375-9 (III)
11. Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, et al: Effect of maternal age on blood loss during paruturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. J Perinat Med 2003; 31: 209-15 (III)
12. Besinger RE, Moniak CW, Paskiewicz LS, et al. The effect of tocolytic use in the management of symptomatic placenta previa. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(5): 1770-5 (II)
13. Cobo E, Conde-Agudelo A, Delgado J, et al. Cervical cerclage: an alternative for the management of placenta previa? Am J Obstet Gynecol 1998; 179(1): 122-5 (II)
14. D' Angelo LJ, Irwin LF: Conservative management of placenta previa: a cost-benefit analysis. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 320-6 (II)
15. Wing DA, Paul RH, Millar LK. Management of the symptomatic placenta previa: a randomized, controlled trial of inpatient versus outpatient expectant management. Am. J. Obstet Gynecol 1996, 175(4 pt1): 806-1 (I)
16. Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto FD, et al: Emergency peripartum hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1993; 168(5): 1443-8 (III)
17. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES: The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 1632-8 (II)
18. Parekh N, Husaini SW, Russell IF: Caesarean section for placenta praevia: a retrospective study of anaesthetic management. Br J Anaesth 2000; 84: 725-30 (II)
19. 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: 843-63 (米国麻醉科学会 Guideline)
20. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985, 66(1): 89-92. (II)
21. Chou MM, Ho ES, Lee YM. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2000; 15(1): 28-35 (II)
22. Palacios Jaraquemada JM, Bruno CH. Magnetic resonance imaging in 300 cases of placenta accreta: surgical correlation of new findings. Acta Obstet

- Gynecol Scand 2005; 84(8): 716-24 (II)
23. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, et al. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006, 108: 573-581 (II)
 24. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 210-4 (II)
 25. ACOG practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1039-47 (ACOG Guideline)
 26. Fornia F, Miles AM, Jamieson DJ: Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5): 1440-4 (II)
 27. Hudon L, Belfort MA, Broome DR: Diagnosis and management of placenta percreta: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 209-17 (I)
 28. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM, et al. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population based study in the United States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188(5): 1299-304 (II)
 29. Oyelese Y, Smulian JC: Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 927-41 (II)
 30. Matsubara S, Ohkuchi A, Yashi M, et al.: Opening the bladder for cesarean hysterectomy for placenta previa percreta with bladder invasion. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35:359-363 (III)
 31. Clark SL, Phelan JP, Yeh SY, et al.: Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 353-6 (II)
 32. Papathanasiou K, Tolikas A, Dovas D, et al.: Ligation of internal iliac artery for severe obstetric and pelvic haemorrhage: 10 year experience with 11 cases in a university hospital. *J Obstet Gynaecol* 2008; 28: 183-4 (III)
 33. Bodner LJ, Noshier JL, Gribbin C, et al.: Balloon-assisted occlusion of the internal iliac arteries in patients with placenta accreta/percreta. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 354-61 (II)
 34. Shih JC, Liu KL, Shyu MK: Temporary balloon occlusion of the common iliac artery: new approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1756-8 (III)
 35. Shrivastava V, Nageotte M, Major C, 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 (II)
 36. Vedantham S, Goodwin SC, McLucas B, et, al.: Uterine artery embolization:

CQ306 低置胎盤の診断・管理は？

Answer

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

解説

低置胎盤(low-lying placenta)は日本産科婦人科学会の定義では前置胎盤には含まれない。日本産科婦人科学会編産科婦人科用語集・用語解説集(2008年改訂版)では、「胎盤が正常より低い部位の子宮壁に付着するが、組織学的内子宮口を覆っていない状態をいう。超音波断層法で診断する場合、同子宮口とそれに最も近い胎盤辺縁との距離が 2cm 以内の状態を目安とする。ただし、上記距離はしばしば妊娠後期の子宮下節の展退に伴って長くなるので、臨床診断は直近の所見を持って行うものとする。」とされる[1]。

前置胎盤では帝王切開分娩が行われるのに対し、低置胎盤では経膣分娩可能例があることより臨床的に両者の鑑別は重要である。鑑別には経膣超音波が有用である。胎盤縁が内子宮口から離れているほど、経膣分娩時のトラブルが少ないことが知られている。胎盤縁-内子宮口距離 0.1~2.0cm 群 vs 2.1~3.5cm での経膣分娩成功例は 10%[2/20] vs 63%[17/27]であり、分娩前・後出血量は胎盤縁-内子宮口距離が小さいほど増加していた(2)。また、低置胎盤は経膣分娩後大量出血の最大危険因子であるとの報告もある(3)。一方、胎盤縁-内子宮口距離 0.1~1.0cm 群 vs 1.1~2.0cm 群間の比較では、帝王切開率：75% vs 31%だったが分娩時出血量 $\geq 1,000\text{ml}$ 症例数に差はなかったとの報告もある(4)。経膣分娩時大出血 ($\geq 615\text{mL}$; 報告施設の経膣分娩時出血量 90 パーセンタイル値) 頻度は胎盤縁-内子宮口距離 0-2.0cm 群と同 2.1-4.0cm 群で 60% vs 19% ($P < 0.046$) であったが、胎盤縁-内子宮口間距離と出血量との間に相関は認められなかった(5)という報告もある。

このように「胎盤縁-内子宮口間距離 2.0cm 未満低置胎盤」は経膣分娩可能な症例もあるが、分娩時大出血危険が高い。当ガイドラインは「妊娠 36~37 週時、胎盤辺縁が内子宮口から 2cm 以内の場合には帝王切開も考慮される。」とした。

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

低置胎盤に合併する疾患として前置血管がある。前置血管の頻度は 1,275~5,000 分娩に 1 件と極めて稀であるがその約 20~80%は低置胎盤に合併する(7, 8)。また前置血管の約 30%は分葉胎盤に合併する[8]。通常の前帯は Wharton 膠質に保護されているが前置血管ではそれが消失しており血管の断裂によって胎児死亡が発生する(7)。周産期予後を改善するためには出生前診断が重要であり、出生前診断された前置血管での児死亡率は 3%であったが、出生前診断がなされてなかった前

前置血管での児死亡率は56%であったと報告(7)されている。前置血管の超音波診断精度は不明であるが、低置胎盤と診断した場合、前置血管の有無について検索することは予後改善に寄与する可能性があるが、そのエビデンスは示されていない。カラードプラを用いての臍帯付着部位の同定、内子宮口近辺での臍帯血管走行が診断の目安となる。前置血管の診断が確定した場合、予定帝王切開が施行される。

産科専門医

1. 日本産婦人科学会編. 産婦人科用語集・用語解説集(改訂第2版). 金原出版, 2008
2. Bhide A, Prefumo F, Moore J, et al. Placental edge to internal os distance in the late third trimester and mode of delivery in placenta praevia. BJOG. 2003, 110(9): 860-4 (II)
3. Okuchi A, Onagawa T, Usui R, et al. Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. J Perinat Med, 2003; 31: 209-205 (II)
4. Vergani P, Ornaghi S, Pozzi I, et al.: Placenta previa: distance to internal os and mode of delivery. Am J Obstet Gynecol 2009; 201: 227-9 (I)
5. Matsubara S, Ohkuchi A, Kikkawa M, et al.: Blood loss in low-lying placenta: placental edge to cervical internal os distance of 2 cm less vs. more than 2 cm. J Perinat Med 36:507-512, 2008 (II)
6. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol 1985, 66: 89 (II)
7. Fung TY, Lau TK. Poor perinatal outcome associated with vasa previa: is it preventable? A report of three cases and review of the literature. Ultrasound Obstet Gynecol 12, 1998, 430-3 (review)
8. Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al: Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. Obstet Gynecol 2004; 103: 937-42 (II)

CQ307 妊娠中の羊水過多の診断と取り扱いは？

Answer

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

▷解説

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

AFI ≥ 24 cm またはAFI ≥ 25 cm 7) ，羊水ポケット ≥ 8 cm 5) を羊水過多とすることが多い．

羊水過多の原因はさまざまに分類できるが一例としては，

- ・胎児の羊水燕下・吸収障害：消化管閉鎖，筋原性疾患，神経性疾患，胎児水腫など，染色体異常 (trisomy18, trisomy21 など) など
- ・胎児尿産成過剰（高心拍出性）：双胎間輸血症候群，胎児貧血（血液型不適合妊娠，パルボウイルス感染，胎児母体輸血症候群，遺伝性貧血），無心体双胎，胎盤血管腫，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8) ．出生前の原因診断が新生児予後改善に寄与する場合があるので原因検索に努めるが，原因同定は困難なことがある．

上記診断の手がかりとなる参考所見としては，

胎児の消化管閉鎖・狭窄では，超音波断層法で通過障害部位より肛側が描出されにくく，口側の消化管が拡張するのが基本である．例えば十二指腸閉鎖では胃と十二指腸口側の拡張 (double bubble sign) ，近位空腸閉鎖ではtriple bubble sign となり，遠位小腸閉鎖ではmultiple bubble となる．胃が全く描出されなければ食道閉鎖の可能性が高いが，気管食道瘻を伴うと肺気管支からの分泌液が入り小さく胃が描出されることがあるので，胃がみえても食道閉鎖を否定できないことは知られている．筋原性疾患，神経性疾患では胎動の減少がわかることがある．また，家族歴の聴取，母体の特徴的顔貌（筋ジストロフィーなど）が診断の手がかりになるこ

とがある。原因にかかわらず胎児水腫になると、咽頭口腔とその周囲組織の浮腫により嚥下運動が阻害されることがある。口唇口蓋裂でも十分な嚥下ができず軽度～中等度の羊水過多となることがある。神経管閉鎖障害児では羊水過多や脳室拡大を合併することがあるため、それらを認めたら髄膜瘤、二分脊椎の有無を検索する。

双胎間輸血症候群は一絨毛膜双胎であること、羊水過多児と羊水過少児がいることが基本であり、一児だけの胎児発育不全とは区別される。胎児貧血はそれを疑わせる病歴を参考にし、母体の血液検査（不規則抗体、ウイルス抗体など）で情報を得る。胎児中大脳動脈血流速度は胎児Hb 値推定に有用である（CQ302, Rh (D) 陰性妊婦参照）。無心体双胎は正常ないし胎児水腫を呈する胎児の他に、頭部や上肢が正常な形として確認されにくく、心拍動のない無心体をみつけ、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。

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

羊水過多の原因により治療方針は異なる。原疾患の治療が容易ならそれを行う。そのうえで、重症羊水過多症には羊水穿刺による羊水除去が考慮されうる。対症療法なので、羊水除去による妊娠延長が、破水、陣痛発来、症状増悪のための児娩出より有益と考えられる場合に行う。したがって、対象は単胎妊娠重症過多症例が一般的である。例えば、胎児食道閉鎖による過多症で児成熟を待つ間に、母体症状緩和のために行う場合などである。大部分を占める軽度、中等度例では羊水除去を必要としないことが多く、自然軽快もみられる（5）8）。

羊水過多のおよそ6割は原因がはっきりしない。重症であるほど原因が明らかとなる傾向がある。軽度から中等度の羊水過多では17%にしか原因が見出されないが、重症例では9割に原因が見つかるという8）。出生前に原因不明の場合だが、その後、妊娠経過が進むにつれて羊水過多の程度が軽快したり、羊水量が正常になっていく例がある。羊水過多が分娩まで続く例に比して、これらの例（transient polyhydramnios）の児予後は良好である。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) と巨大児頻度が有意に高い10）。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)であるのに比し、妊娠中期発症原因不明羊水過多で、羊水過多に軽快がみられない非 LFD 児の予後は不良例が多い(56% [10/18]に児異常) 11)。妊娠後期まで軽快しない原因不明羊水過多では生後 20% (2/10 例)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)との報告もある12)。自然軽快しない羊水過多例には胎児 Bartter 症候群や形態異常の見つからない児染色体異常など、出生前には原因が同定されにくい児異常例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¹⁾。

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^{8) 9)} (双胎間輸血症候群に伴う羊水過多についてはCQ703を参照)。

羊水除去にあたっては事前に破水、陣痛発来、感染、出血、血腫、胎盤早期剥離などの合併症について説明する。羊水除去量、排液速度、抗生剤の使用、子宮収縮抑制剤の使用等についてはコンセンサスが得られていない。通常、超音波断層法で穿刺部位を確認し、皮膚消毒後、18G 前後の穿刺針(先端鈍な外筒のついた留置針を利用してもよい)で穿刺することが多い¹³⁾。その際、羊水除去により子宮が縮小するので、腹壁穿刺部位と子宮壁穿刺部位が次第にずれてくることを考慮する。

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

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

文献

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

outcome. Am

J Obstet Gynecol 1984; 150: 250—254 (II)

6) Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, et al.: How well do the amniotic index and single

deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles)

predict oligohydramnios and hydramnios? Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 164—

169 (II)

7) Carlson DE, Platt LD, Medearis AL, et al.: Quantifiable polyhydramnios: diagnosis and

management. Obstet Gynecol 1990; 75: 989—993 (III)

8) Hill L, Breckle R, Thomas ML, et al.: Polyhydramnios: ultrasonically detected prevalence

and neonatal outcome. Obstet Gynecol 1987; 69: 21—25 (II)

9) Golan A, Wolman I, Sagi J, et al.: Persistence of polyhydramnios during pregnancy—its

significance and correlation with maternal and fetal complications. Gynecol Obstet Invest

1994; 37: 18—20 (II)

10) Sohaey R, Nyberg DA, Sickler GK, et al: Idiopathic polyhydramnios: association with fetal macrosomia. Radiology 1994; 190: 393-396 (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, Abramowicz JS, Sherer DM: Significance of idiopathic midtrimester polyhydramnios. Am J Perinatol 1994; 11: 305-308 (II)

13) Moise KJ Jr: Polyhydramnios. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 266—279 (III)

14) Cabrol D, Landesman R, Muller J, et al.: Treatment of polyhydramnios with prostaglandin

synthetase inhibitor (indomethacin). Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 422—426 (II)

15) Kramer WB, Van den Veyver I, Kirshon B: Treatment of polyhydramnios with indomethacin.

Clin Perinatol 1994; 21: 615—630 (II)

CQ309 胎児発育不全 (FGR) のスクリーニングは？

Answer

1. FGRのスクリーニングのため、健診ごとに子宮底長を測定する。(C)
2. 妊婦全例に対して、妊娠30週頃までには超音波による胎児計測を行い、必要に応じて再検する。(B)
3. FGRの危険因子(表)を有する妊婦では、危険因子を除去するよう指導し、より慎重な胎児発育評価を行う。(C)
4. FGRの診断には、出生時体重基準曲線ではなく、胎児体重基準値を用い、 $-1.5SD$ 値以下を診断の目安とする。そのほか胎児腹囲などの所見、あるいは再検による経時的変化の検討から、総合的にFGRの臨床診断を行う。(C)

表 FGRの危険因子

| | |
|--------|--|
| 内科的合併症 | 高血圧、糖尿病、腎疾患、炎症性腸疾患、 抗リン脂質抗体症候群、膠原病、心疾患など |
| 生活習慣 | 喫煙、アルコール・大量のカフェインの摂取など |
| その他 | light for gestational age 児分娩既往、 妊娠前のやせ、妊娠中の体重増加不良、など |

▷解説

日本産科婦人科学会の「産科婦人科用語集・用語解説集」では、改訂第2版より従来の「子宮内胎児発育遅延」に代わって「〔胎児〕発育不全」という用語を使用している。本稿では英語(略称)もこれに合わせて「fetal growth restriction (FGR)」を使用している。

本来のFGRとは、胎児が何らかの理由で「本来発育すべき大きさ」に育てないことである。しかしながら個々の胎児の「本来発育すべき大きさ」を知る方法がないため、妊娠中の胎児推定体重が、該当週数の一般的な胎児体重と比較して明らかに小さい場合をFGRと称している。一方、出生体重が該当する在胎週数の標準体重と比較して小さい新生児をlight for gestational age infant (LGA) 児と称している。LGA 児は、周産期死亡率・精神発達遅延の発症率ともに非LGA 児より高率なので、その予備軍であるFGRはハイリスク妊娠のひとつである。したがってFGRのスクリーニングは妊婦健診の重要な目的のひとつであるが、その病態像(発育抑制、成熟障害など)は個々に異なり多彩である。よってそのスクリーニングも、いつどのような方法で行うのが最も効率が良いか、という検討は十分に行われていない。

ACOG Practice Bulletin 1) では、すべての妊婦が受けるべきルチーンFGRスクリーニングとして、子宮底長測定が推奨されている(Level C)。一方、子宮底長に関してFGRスクリーニングとしての有用性を疑問視する意見 2) もあり、推奨レベルはCとした。また、毎回超音波検査を実施する場合には、子宮底長測定は省略できる (CQ001参照)。

一方で、本邦で一般的に行われているような頻回の超音波検査・推定体重測定は、FGR検出のsensitivity上昇には寄与するが、それらと予後改善の関連は必ずしも明らかとはなっていないと指摘されている3) 4)。このようなことから欧米では、単回超音波検査によるスクリーニングについての研究が多いが、それによれば妊娠32~34週での単回超音波スクリーニングによるFGR検出感度は70~85%、特異度は96%、それ以前では感度が低下する5)とされている。FGR発症時期(胎児発育鈍化が顕在化する時期)は病態によってさまざまであり、スクリーニングの時期や頻度を一概に決定することは困難である。本ガイドラインでは本邦の現状を踏まえつつ、妊婦全例において遅くとも妊娠30週頃までには超音波計測によるFGRスクリーニング検査を行い、必要に応じて再検するものとした。

FGRにはさまざまな危険因子が知られている5)。このような危険因子のうち除去可能なものは除去するよう指導する。たとえば喫煙は明らかな危険因子である(CQ109参照)。常用範囲内でのアルコール摂取の影響については未確定の部分も多いが、現時点で安全域は示されていない6)。一方カフェインは1日300mg(コーヒー3杯程度)までであれば影響がないとされている7)。FGR危険因子を有する場合には、より慎重な胎児発育評価を行う。しかし、その開始時期や評価頻度についての定説はない。たとえば「妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009」では、高血圧合併妊娠に対して妊娠18~20週から胎児計測を開始するよう求めている8)。今後、本邦でFGRスクリーニングのための適切な方法検討(医療経済も含めて)が望まれる。

FGRの診断基準となる各妊娠週数の体重基準値として、出生時体重基準値が使用されることがあるが、これはあくまでも新生児の出生体重を基にした統計であり、早産週数の基準値には異常妊娠・異常分娩が含まれていることに留意する必要がある。したがって、FGRの診断には胎児体重基準値を使用する。本邦においては、日本超音波医学会の公示9)および日本産科婦人科学会周産期委員会の報告10)において「胎児体重の妊娠週数ごとの基準値」が示されており、これを使用することが望ましい(表1)。

なお、この公示・報告でも、FGRの診断基準は定められていない。新生児におけるLGA児の定義については、該当する在胎週数の標準体重と比較して、出生体重が10パーセント未満の児をLGA児とするとのWHOの定義が存在する。しかしながら、その基準をそのままスライドさせて、胎児体重基準値の10パーセント未満をFGRとするという見解は、国内外ともに一般的ではない。出生体重と胎児体重とでは、基準値の統計的特徴も、また計測誤差も異なるので(超音波計測による胎児体重測定は15~18%の誤差があるとされる11))、同一の基準で扱うことはできないと考えられる。またLGA児のうち実際に周産期予後が問題となるのはほとんどが5パーセント未満児であり、多くは3パーセント未満児である12)。5パーセントは正規分布集団においては-1.64SDに相当する。

以上を総合的に検討した結果、本ガイドラインにおけるFGRの診断基準としては胎児体重基準値の-1.5SDを当面の目安とし、その他の所見(羊水過少の有無、腹

围の測定値など) や、再検による経時的変化の検討から、総合的にFGRの臨床診断を行うことを勧めることとした。今後、新生児予後などの臨床データが蓄積され、臨床的に妥当性の高いカットオフ値が設定されることに期待したい。

FGRのスクリーニングとしては、胎児推定体重よりも胎児腹围測定の方が優れているとする報告がある13)。一方で両者の特異度、陽性的中率、陰性的中率に大差はないとする報告もあることから14))、現時点では慣れた方法でのスクリーニングで差し支えない。ただし腹围が小さい胎児では、hypoxiaやacidemiaの頻度が高いと報告されているので、より注意する必要がある15))。日本人胎児の腹围基準値を表2に示した。

超音波計測には誤差があるが、再検により誤差が少なくなることが期待できる。したがって、FGRの診断にあたっては再検が重要である。もちろん、FGRの程度が強い場合や、羊水過少を伴う場合、あるいはリスク因子が明らかな場合には、再検を待たずに次のステップに進んで良い。

なおFGRを疑った場合には、まず正確な分娩予定日の算出がなされているかどうかを再度確認する必要がある(CQ009参照)。ただし排卵日が明らかであるにもかかわらず初期のCRLが小さい場合には、FGRハイリスクとして警戒すべきであるという意見もある16))。

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

文献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin #12. January 2000 (Guideline)
- 2) Neilson JP: Symphysis-fundal height measurement in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000944 (Review)
- 3) Pearce JM, Campbell S: A comparison of symphysis-fundal height and ultrasound as screening tests for light-for-gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1987; 94: 100—104 (II)
- 4) Duff GB: A randomized controlled trial in a hospital population of ultrasound measurement screening for the small for dates baby. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1993; 33: 374—378 (I)
- 5) Breeze AC, Lees C.: Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. Semin Fetal Neonatal Med. 2007; 12: 383-97 (Review)
- 6) Henderson J, Gray R, Brocklehurst P.: Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome. BJOG 2007; 114: 243-52 (Review)

- 7) Higdon JV, Frei B. : Coffee and health: a review of recent human research. Crit Rev Food Sci Nutr. 2006; 46: 101-23 (Review)
- 8) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン2009. (Guideline)
- 9) 日本超音波医学会：『超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値』の公示について. 超音波医学 2003 ; 30 : J415—J440 (日本超音波医学会の意見)
- 10) 日本産科婦人科学会周産期委員会提案：超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値. 日産婦誌 2005 ; 57 : 92—117 (Consensus)
- 11) Doubilet PM, Benson CB: Sonographic evaluation of intrauterine growth retardation. Am J Roentgenol 1995; 164: 709—717 (III)
- 12) McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al.: Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. N Engl J Med 1999; 340: 1234—1238 (II)
- 13) Chang TC, Robson SC, Boys RJ, et al. : Prediction of the small for gestational age infant: which ultrasonic measurement is best? Obstet Gynecol. 1992; 80: 1030—8 (Review)
- 14) Ott WJ: Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. Am J Perinatol 2002; 19: 133—7 (II)
- 15) Hecher K, Snijders R, Campbell S, et al.: Fetal venous, intracardiac, and arterial blood flow measurements in intrauterine growth retardation: relationship with fetal blood gases. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 10—15 (II)
- 16) Bukowski R, Smith GC, Malone FD et al: Fetal growth in early pregnancy and risk of delivering low birth weight infant: prospective cohort study. BMJ 2007; 334: 807—8 (II)

表 1 胎児体重の妊娠週数ごとの基準値 6) 7)

| gestational age | EFW(g) | | | | |
|-----------------|--------|--------|-------|--------|--------|
| | -2.0SD | -1.5SD | mean | +1.5SD | +2.0SD |
| 16W+0 | 126 | 141 | 187 | 232 | 247 |
| 19W+0 | 166 | 186 | 247 | 308 | 328 |
| 20W+0 | 211 | 236 | 313 | 390 | 416 |
| 21W+0 | 262 | 293 | 387 | 481 | 512 |
| 22W+0 | 320 | 357 | 469 | 580 | 617 |
| 23W+0 | 386 | 430 | 560 | 690 | 733 |
| 24W+0 | 461 | 511 | 660 | 809 | 859 |
| 25W+0 | 546 | 602 | 771 | 940 | 996 |
| 26W+0 | 639 | 702 | 892 | 1,081 | 1,144 |
| 27W+0 | 742 | 812 | 1,023 | 1,233 | 1,304 |
| 28W+0 | 853 | 930 | 1,163 | 1,396 | 1,474 |
| 29W+0 | 972 | 1,057 | 1,313 | 1,568 | 1,653 |
| 30W+0 | 1,098 | 1,191 | 1,470 | 1,749 | 1,842 |
| 31W+0 | 1,231 | 1,332 | 1,635 | 1,938 | 2,039 |
| 32W+0 | 1,368 | 1,477 | 1,805 | 2,133 | 2,243 |
| 33W+0 | 1,508 | 1,626 | 1,980 | 2,333 | 2,451 |
| 34W+0 | 1,650 | 1,776 | 2,156 | 2,536 | 2,663 |
| 35W+0 | 1,790 | 1,926 | 2,333 | 2,740 | 2,875 |
| 36W+0 | 1,927 | 2,072 | 2,507 | 2,942 | 3,086 |
| 37W+0 | 2,059 | 2,213 | 2,676 | 3,139 | 3,294 |
| 38W+0 | 2,181 | 2,345 | 2,838 | 3,330 | 3,494 |
| 39W+0 | 2,292 | 2,466 | 2,989 | 3,511 | 3,685 |
| 40W+0 | 2,388 | 2,572 | 3,125 | 3,678 | 3,862 |
| 41W+0 | 2,465 | 2,660 | 3,244 | 3,828 | 4,023 |

表 2 胎児腹囲の妊娠週数ごとの基準値 6) 7)

| gestational age | AC (cm) | | | | |
|-----------------|---------|--------|------|--------|--------|
| | -2.0SD | -1.5SD | mean | +1.5SD | +2.0SD |
| 16W+0 | 8.5 | 9.0 | 10.4 | 11.8 | 12.3 |
| 17W+0 | 9.4 | 9.9 | 11.4 | 12.9 | 13.4 |
| 18W+0 | 10.4 | 10.9 | 12.5 | 14.0 | 14.6 |
| 19W+0 | 11.3 | 11.8 | 13.5 | 15.1 | 15.7 |
| 20W+0 | 12.2 | 12.8 | 14.5 | 16.2 | 16.8 |
| 21W+0 | 13.2 | 13.7 | 15.5 | 17.3 | 17.9 |
| 22W+0 | 14.1 | 14.7 | 16.5 | 18.4 | 19.0 |
| 23W+0 | 15.0 | 15.6 | 17.5 | 19.5 | 20.1 |
| 24W+0 | 15.9 | 16.5 | 18.5 | 20.5 | 21.2 |
| 25W+0 | 16.8 | 17.4 | 19.5 | 21.6 | 22.3 |
| 26W+0 | 17.6 | 18.3 | 20.5 | 22.6 | 23.3 |
| 27W+0 | 18.5 | 19.2 | 21.4 | 23.6 | 24.4 |
| 28W+0 | 19.3 | 20.1 | 22.4 | 24.7 | 25.4 |
| 29W+0 | 20.2 | 20.9 | 23.3 | 25.6 | 26.4 |
| 30W+0 | 21.0 | 21.8 | 24.2 | 26.6 | 27.4 |
| 31W+0 | 21.8 | 22.6 | 25.1 | 27.6 | 28.4 |
| 32W+0 | 22.5 | 23.4 | 25.9 | 28.5 | 29.4 |
| 33W+0 | 23.3 | 24.2 | 26.8 | 29.4 | 30.3 |
| 34W+0 | 24.0 | 24.9 | 27.6 | 30.3 | 31.2 |
| 35W+0 | 24.7 | 25.6 | 28.4 | 31.2 | 32.1 |
| 36W+0 | 25.4 | 26.3 | 29.2 | 32.0 | 33.0 |
| 37W+0 | 26.0 | 27.0 | 29.9 | 32.8 | 33.8 |
| 38W+0 | 26.6 | 27.6 | 30.6 | 33.6 | 34.6 |
| 39W+0 | 27.2 | 28.2 | 31.3 | 34.3 | 35.4 |
| 40W+0 | 27.7 | 28.8 | 31.9 | 35.1 | 36.1 |
| 41W+0 | 28.2 | 29.3 | 32.5 | 35.7 | 36.8 |
| 42W+0 | 28.7 | 29.8 | 33.1 | 36.4 | 37.5 |

家

かへ

CQ310 胎児発育不全 (FGR) の取り扱いは？

Answer

1. 以下の検査項目を参考に，原因を検索する。
 - ・リスク因子に関する再確認 (CQ309参照) (B)
 - ・胎児形態異常・胎盤臍帯異常の精査 (超音波など) (B)
 - ・妊娠高血圧症候群関連検査 (血圧，蛋白尿，各種血液検査など) (C)
 - ・その他母体疾患 (糖尿病，甲状腺機能異常，抗リン脂質抗体症候群など) に関する検査 (C)
 - ・先天感染診断のための母体血清学的検査 (C)
2. 複数の形態異常、当該疾患に特徴的な形態異常、および高度FGRを認める場合には、染色体異常も疑う。染色体検査については妊婦の意思を尊重する。(B)
3. 分娩時期の決定には、以下の検査を必要に応じて行い、その結果を参考にする。
 - ・NST (non-stress test) ， CST (contraction stress test) ， BPP (biophysical profile) (B)
 - ・超音波パルスDoppler法による胎児臍帯動脈血流測定など (B)
 - ・超音波による胎児計測 (推定体重や頭部発育) の推移 (C)

▷解説

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

1) 胎児疾患の精査

FGRの約10% には形態異常を伴う1) 。とくに予後不良となる可能性のある胎児疾患では，その後の方針についてのカウンセリングが必要になる。複数の，あるいは特徴的な形態異常を伴う場合，また高度なFGRが存在する場合には，染色体異常の存在も疑われるが，妊娠中の染色体検査については十分なインフォームドコンセントを行い，患者の意思を尊重する必要がある2) 。「TORCH症候群」については，FGRのルーチン検査としては妥当性が低いとの意見もある3) 。 しかしながら妊娠経過中に発熱・発疹などの既往があった場合や，胎児の中樞神経系や肝脾腫・腹水などの異常所見を認めた場合には，トキソプラズマ・風疹・サイトメガロ・パルボウイルスB19などの抗体価検査を行う。

2) 母体疾患の精査

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

なお抗リン脂質抗体症候群においては，抗凝固療法 (アスピリン，またはアスピリン+ヘパリン) が妊娠予後を改善させることが報告されているが (CQ204 習慣性

流産参照) , 妊娠第3三半期にFGRをきっかけに発見された抗リン脂質抗体症候群にも抗凝固療法が有効かどうかは明らかになっていない。

3) 胎盤機能低下などによる胎児well-being の評価

FGRに対する経母体的治療(安静・栄養・酸素・アスピリン・ヘパリンなど)は一般的には有用性が否定されている。したがって、胎児well-beingをフォローアップし、できるだけ適切なタイミングで娩出することが重要である。

胎児well-beingに関する検査には、NST、CST、BPP²⁾、推定体重の推移³⁾、羊水量、超音波パルスDoppler法による臍帯動脈血流や中大脳動脈測定⁴⁾などがある。これらのうち、超音波パルスDoppler法の有用性に関する研究報告が多い。FGRに対して臍帯動脈血流測定を週1回行った群では周産期死亡が38%減少した(95%CI 15~55%)と報告されている⁵⁾。将来モニター異常が出現するようなFGRにおいて最初に登場する所見は臍帯動脈PI値の異常であり⁶⁾、臍帯動脈血流逆流は神経学のおよび生命予後不良因子であるとの報告もある^{6) 7)}。したがって、臍帯動脈血流の途絶・逆流まで至らなくとも、異常値を示すFGRにおいては、今後胎児健常性の異常が顕在化する可能性を念頭に置き、各種パラメータの経時的な測定と娩出時期の慎重な検討が必要であると考えられる。臍帯動脈血流測定以外の検査としては、近年静脈管の血流測定と予後との関係が検討されている⁸⁾。

また胎児発育の推移を経時的にフォローアップすることも重要である。三石ら⁹⁾は胎児期・新生児期に頭部発育が抑制されたFGR児では長期予後が不良であると報告している。また、茨¹⁰⁾は、頭囲発育について2週以上観察でき、2週間頭囲発育が認められない時点で娩出した頭囲監視群では、非監視群に比較して生命予後および脳性麻痺、てんかんを指標とした神経学的予後が有意に良好であったと報告している。このように頭部の発育停止と予後不良との関連性が指摘されている。しかし、発育停止を指標とした娩出方針に関するRCTは、現時点ではない。

これらの各種結果をどう解釈し、どのタイミングでFGR児を娩出するかに関しては、明確なコンセンサスはないのが現状である。2004年に報告されたGrowth Restriction Intervention Trial (GRIT)¹¹⁾はFGR管理方針に関するヨーロッパ13カ国共同の大規模RCTであるが、その研究内容は以下のようなものである。対象は胎児健常性に疑義があるが産科医がその確証を持ってないFGR妊娠である。その時点での即座介入群と、確証が持てるまでできるだけ待機した群とで児予後について比較している(ただしその介入・待機の基準については明記されていない)。死産は待機群でわずかに多く、新生児・乳児死亡は即座群でやや多かった。これら両群からの児を対象とした2歳までの追跡調査¹²⁾によれば、死亡または高度障害頻度は両群間に差を認めなかったが、妊娠24週から30週の出生児のなかでの比較では、即座群での成績が不良であった。すなわち、妊娠30週以前であればある程度の待機は正当化されるとの結論である。一方で学童期までの長期的なフォローアップの結果では、胎児期に臍帯動脈血流の逆流所見を認めた群での神経行動学的検査の成績が劣っていたとの報告もある¹³⁾。

経膈分娩を選択する場合にはハイリスク分娩として管理する。FGR児はすでに軽

度ないし中程度の低酸素状態に陥っている可能性が高い14)。分娩時の連続的胎児心拍モニターは予後改善に寄与する可能性がある15)。FGR児早産の場合、コルチコステロイド経母体投与が非FGR児と同様に児予後改善効果を示すかどうかについては、現時点では結論が出ていない16)。

文献

- 1) Mendez H: Introduction to the study of pre- and postnatal growth in humans: a review. *Am J Med Genet* 1985; 20: 63—85 (Review)
- 2) Dayal AK, Manning FA, Berck DJ, et al.: Fetal death after normal biophysical profile score: An eighteen-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1231—1236 (II)
- 3) Nadeem A. Khan, S. Nadya J. Kazzi: Yield and costs of screening growth-retarded infants for TORCH infections. *Am J Perinatol* 2000; 17: 131-136 (II)
- 4) American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrauterine growth restriction. ACOG Practice Bulletin #12 January 2000 (Guideline)
- 5) Alfievic Z, Neilson JP: Doppler ultrasonography in high risk pregnancies. Systematic review with meta analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1379—1387 (Review)
- 6) Cosmi E, Ambrosini G, D'Antona D, et al.: Doppler, cardiotocography, and biophysical profile changes in growth-restricted fetuses. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1240—1245 (II)
- 7) Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, et al.: Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 44-50 (II)
- 8) Mari G, Hanif F, Drennan K, et al.: Staging of intrauterine growth-restricted fetuses. *J Ultrasound Med* 2007; 26: 1469—77 (II)
- 9) 三石知左子, 他: 頭部発育からみたIUGRの周産期と予後. 周産期シンポジウム 1999; 17: 85—93 (II)
- 10) 茨聡: IUGRの周産期管理. 産婦人科治療2005; 90: 286—292 (II)
- 11) GRIT Study Group: A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27—32 (I)
- 12) Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, et al.: Infant well being at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 513—520 (I)
- 13) Schreuder AM, McDonnell M, Gaffney G, et al.: Outcome at school age following antenatal detection of absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002; 86: F108-14. (II)

- 14) Low JA, Boston RW, Pancham SR: Fetal asphyxia during the intrapartum period in intrauterine growth-retarded infants. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 351—357 (II)
- 15) Resnik R: Intrauterine growth restriction. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 490—496 (Review)
- 16) Torrance HL, Derks JB, Scherjon SA, et al. : Is antenatal steroid treatment effective in preterm IUGR fetuses? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009; 88: 1068-73 (Review)

かみんこくご

CQ311 常位胎盤早期剝離（早剝）の診断・管理は？

Answer

1. 妊娠高血圧症候群，早剝既往，切迫早産（前期破水），外傷（交通事故など）は早剝危険因子であるので注意する。（B）
2. 妊娠後半期に切迫早産様症状（性器出血，子宮収縮，下腹部痛）と同時に異常胎児心拍パターンを認めた時は早剝を疑い以下の検査を行う。
 - 超音波検査（B）
 - 血液検査（血小板，アンチトロンビン活性〔以前のアンチトロンビン III 活性〕，FDPあるいはD-dimer，フィブリノゲン，AST，LDH など）（B）
3. 腹部外傷では軽症であっても早剝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、早剝発症率は上昇するので、胎児心拍数モニタリングによる継続的な監視を行う。（C）
4. 早剝と診断した場合，母児の状況を考慮し，原則，急速遂娩を図る。（A）
5. 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）
6. 早剝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
7. 早剝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，週数によっては妊娠継続も考慮する。（C）

解説

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

早剝は，前回早剝既往のある妊婦で10 倍⁴⁾，母体の妊娠中期のAFP 高値を示す妊婦で10 倍⁵⁾，慢性高血圧で3.2 倍⁴⁾，妊娠24 週の子宮動脈血流波形にnotch がみられる症例で4.5 倍多く⁶⁾，また，妊娠初期に出血があった症例⁷⁾や胎児発育不全⁸⁾や妊娠高血圧症候群に多いことが報告されている。さらに，早剝は，子宮内感染例では，9.7 倍起こりやすく，前期破水でも48 時間未満で2.4 倍であるところ

るが、48 時間以上経過すると9.9 倍に発症リスクが上昇するなど、早剥と切迫早産（前期破水、絨毛膜羊膜炎）との関連も指摘されている⁹⁾。その他のリスクファクターとして、喫煙、麻薬、外傷などがある¹⁰⁾。

出血と下腹痛が、早剥の代表的な臨床症状であり、子宮筋の過緊張、触診上の子宮板状硬などが起こるとされるが、無症状の早剥も存在する。剥離部が後壁の場合には、腰痛となることもある。早剥の重症度は、胎児予後の観点からは胎盤剥離面積に相関し、50% 以上の胎盤剥離が起こると子宮内胎児死亡が高率に起こる⁸⁾。母体予後の観点からは止血・凝固能異常（DIC）の程度が問題となる。より、早期にDIC 診断を行うために産科DIC スコアが考案されている（表1）。この特徴は血液検査結果を待たずにDIC としての治療を開始できることにある。

診断は、性器出血や腹痛を訴えた患者に早剥を疑うことから始まる¹⁰⁾。早剥は切迫早産と同様な症状（性器出血、子宮収縮、あるいは下腹部痛）で始まることがあり、異常胎児心拍数パターンが観察された場合には早剥である可能性が高くなる。徐脈と基線細変動の消失は胎盤剥離面積と相関するとの成績も報告されている¹¹⁾。予後改善の観点から速やかな診断が要求されており、超音波検査、胎児心拍数モニタリング、血液検査（血小板、アンチトロンビン（以前のアンチトロンビンIII）活性、FDP、D-dimer、フィブリノゲン、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を伴いやすいので、これらの異常は診断の助けとなるとともにDIC の重症度判定に有用である。早剥の鑑別診断時にHELLP 症候群が発見されることもあるので血小板数、アンチトロンビン活性、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みえ、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の的中率は高いが、超音波所見がなくても早剥を否定できない¹²⁾。胎児心拍数モニタリングで、繰り返す遅発・変動一過性徐脈や、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¹⁰⁾、診断はともかく児救命の観点から急速遂娩が必要になる。

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¹⁴⁾。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く一定の方向性は示されていない。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かない症例では早剥は起こらないとの報告がある^{15, 16)}。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¹⁵⁾、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 Bulletin¹⁸⁾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^{15, 17)}と2-6時間との見解¹⁹⁾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。

早剥の治療であるが、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²⁰⁾。しかしながら、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曝す可能性がある。このような場合には、アンチトロンビン製剤3,000単位、新鮮凍結血漿、ならびにMAP等を投与する母体DIC治療と母体状態安定化策を優先するか、あるいはこれら治療を急速遂娩と並行して行うことが勧められる。また、このような状況では高次医療施設との連携が必要となることもある。日本産科婦人科学会周産期委員会調べ²¹⁾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])。

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²⁰⁾。また、死亡胎児ならびに剝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²²⁾。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²²⁾。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²²⁾²³⁾。本邦においても経膈分娩方針の方が優れていることを示唆する報告がある²⁴⁾²⁵⁾。野田ら²⁴⁾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経膈分娩もしくは帝王切開)を勧めた。積極的経膈分娩においては、周期的な子宮収縮が発生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²²⁾。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²²⁾。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やすいとの指摘もある²²⁾。

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ディンF2・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。

早剥の中には胎児well-being と母体健康が障害されない一群が存在し、それらでは妊娠継続が可能であることが示唆されている^{26) 27)}。このことは、「出血」を主訴とする比較的早期に起こった胎児well-beingを障害しない軽度の早剥患者では、母体・胎児の健康について十分モニターしながら妊娠継続する選択肢があることを示唆している。しかし、これら患者群でも21% には分娩前に輸血が必要であったと報告されており²⁷⁾、止血・凝固能の推移について十分な監視が必要である。

文献

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

- and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 15—21 (II)
- 8) Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, et al.: Placental abruption and adverse perinatal outcomes. *JAMA* 1999; 282: 1646—1651 (II)
 - 9) Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, et al.: Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 71—77 (II)
 - 10) Oyelese Y, Ananth CV: Placental abruption. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1005—1016 (Review)
 - 11) 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) Usui R, Matsubara S, Ohkuchi A, et al.: Fetal heart rate pattern reflecting the severity of the placental abruption. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277: 249—253 (II)
 - 13) Glantz C, Purnell L: Clinical utility of sonography in the diagnosis and treatment of placental abruption. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 837—840 (II)
 - 14) Brown HL: Trauma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 147-160 (Review)
 - 15) Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP: A prospective controlled study of outcome after trauma during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1502-10 (II)
 - 16) Dahmus MA, Sibai BM. Blunt abdominal trauma: are there predictive factors for abruption placentae or maternal-fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1054-9 (II)
 - 17) Pearlman MD, Tintinalli JE, Lorenz RP: Blunt trauma during pregnancy. *New Engl J Med* 1990; 323: 1609-1613 (Review)
 - 18) ACOG Educational Bulletin. Number 251, September 1998. Obstetric aspects of trauma management. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999 Jan; 64(1): 87-94 (Committee Report)
 - 19) ACOG Guideline for Perinatal Care 6th Ed. October 2007. Chapter 6. Obstetric and Medical Complications. <http://www.acog.org/publications/guidelinesForPerinatalCare/> (Committee Report)
 - 20) Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C: Pregnancy outcome in severe placental abruption. *Br J Obstet Gynaecol* 2003; 110: 679—683 (III)
 - 21) 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、ならびに子癇に関して. *日産婦誌* 2009; 61: 1539-1567 (III)
 - 22) Placental Abruption. *Williams Obstetrics*, 23rd edition, McGraw-Hill Co, 2010; 761—769 (Text book)
 - 23) Chamberlain G, Steer P: Obstetric emergencies. *BMJ* 1999; 318: 1342—1345

(III)

- 24) 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)
- 25) 光田信明, 天満久美子: 常位胎盤早期剥離による子宮内胎児死亡に溶血性尿毒症症候群を発症し, 経膈分娩, 子宮動脈塞栓術, 血漿交換, 人工透析にて腎機能・子宮温存し得た症例. 臨床婦人科産科 2005; 59: 140—143 (III)
- 26) Bond AL, Edersheim TG, Curry L, et al.: Expectant management of abruptio placentae before 35 weeks gestation. Am J Perinatol 1989; 6: 121—123 (II)
- 27) Towers CV, Pircon RA, Heppard M: Is tocolysis safe in the management of third-trimester bleeding? Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 1572—1578 (II)

表 早剥関連 DIC 診断スコア (産科 DIC スコア[11]より抜粋)

| | 点数 |
|--|--------|
| I. 基礎疾患 | |
| a. 常位胎盤早期剥離 | |
| ・ 子宮硬直、児死亡 | -----4 |
| ・ 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. 1mL～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 ≥ 100 /分、収縮期血圧 ≤ 90 mmHg、冷汗、蒼白 | |
| III. 検査所見 | |
| 以下、それぞれに 1 点 (例えば 3 つあれば 3 点) 血清 FDP $\geq 10 \mu\text{g/mL}$ 、血小板数 ≤ 10 万/ μL 、 フィブリノゲン $\leq 150\text{mg/dL}$ 、 プロトロンビン時間 ≥ 15 秒またはヘパプラスチンテスト $\leq 50\%$ 、 赤沈 $\leq 4\text{mm}/15$ 分または赤沈 $\leq 15\text{mm}/$ 時間、 出血時間 ≥ 5 分 | |

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

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

CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いは？

Answer

1. 原則として入院管理を行う。(C)
2. 早発型(32 週未満発症例)は低出生体重児収容可能施設と連携管理を行う。(B)
3. 母体の理学所見・血液検査所見と胎児の発育・健康状態を定期的に評価し適切な分娩時期を決定する。(B)
4. 腹痛(上腹部違和感)や頭痛を訴えた場合、血圧を測定し子癇発症予防に努めるとともに HELLP 症候群・常位胎盤早期剥離にも注意し、検査(血液検査, NST, 超音波検査)を行う。(B)
5. 36週以降の妊娠高血圧腎症軽症の場合、分娩誘発を考慮する。(C)
6. 経陰分娩時は、血圧を定期的に測定するとともに、緊急帝王切開が行えるよう準備しておく。(B)
7. 降圧剤使用に関しては表1を参考にする。(C)

▷解説

本 CQ & Answer は「妊娠高血圧腎症, preeclampsia」に関するものであり、これとは病態が異なっている可能性もある「妊娠高血圧, gestational hypertension」を対象としているものではない。妊娠高血圧症候群全般に関しては「妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン2009、妊娠高血圧学会編」を参照されたい。子癇の予防等に関してはCQ315を参照されたい。

2005 年の定義改訂により、妊娠中毒症の病名は廃止され、それにかわる病名として、妊娠高血圧症候群 (pregnancy-induced hypertension) が用いられるようになった¹⁾。その定義は以下のとおりである。「妊娠 20 週以降、分娩後 12 週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる偶発合併症によるものでないものをいう。」したがって、浮腫のみ、あるいは蛋白尿のみの患者は妊娠高血圧症候群とは診断されないのに注意する。妊娠高血圧症候群には妊娠高血圧 (高血圧のみ発症し蛋白尿を伴わない)、妊娠高血圧腎症 (高血圧と蛋白尿を発症)、子癇 (eclampsia; 痙攣があり、てんかんや二次性痙攣でないもの)、ならびに加重型妊娠高血圧腎症の4者が含まれる。以下、妊娠高血圧症候群の 1 病型である「妊娠高血圧腎症」について解説する。

表1. 降圧剤使用法と注意点 (主に妊娠高血圧腎症の場合)

1. 妊娠中

- 1) 降圧剤投与は高血圧重症レベル (160/110mmHg) で開始し、降圧目標は高血圧軽症レベル (140~159/90~109mmHg) とする。
- 2) 高血圧は妊娠高血圧腎症の重症度を示す1つの徴候であって、血圧の適正化は妊娠高血圧腎症の改善を意味しない。適切な分娩時期を決定するにあた

っては、血圧以外の母体理学所見（体重推移、浮腫の程度、訴え等）や血液検査所見（Ht値・血小板数・アンチトロンビン活性値・尿酸値・AST・LDH値推移）、胎児の発育・健康状態も参考にする。

3) 降圧剤は以下の2薬剤を単独あるいは併用で使用する。

- ・メチルドーパ（250～2000mg/日）
- ・ヒドララジン（30～200mg/日）

4) ACE阻害薬とARBは子宮内胎児発育不全、羊水過少、先天奇形、ならびに新生児腎不全の危険を高めるので使用しない。

2. 分娩中の急激な血圧上昇（ $>160/110\text{mmHg}$ ）時

子癇（CQ315参照）が危惧されるのでMgSO₄を投与する（4gを1時間で、引き続き1～2g/時間で持続静注）。場合により以下のいずれかを併用する。

- ・ヒドララジン（注射用、1アンプル中20mg）
1アンプル（20mg）を筋注、あるいは1アンプルを徐々に静注（1/4アンプルをbolusで、その後20mg/200mL生理食塩水を1時間かけて点滴静注）。
- ・ニカルジピン（注射用、2mg、10mg、25mgの製剤あり）
10mg/100mL生理食塩水を $0.5\mu\text{g/kg/分}$ （60kg妊婦では18mL/時間）で投与開始する。

1. 妊娠高血圧腎症一般について

妊娠 20 週以降に初めて高血圧（収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ もしくは拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ ）が発症し、かつ蛋白尿を伴うもので分娩後 12 週までに正常に復する場合、妊娠高血圧腎症と診断する。加重型妊娠高血圧腎症と診断されるものは以下の3者である。

- ・妊娠 20 週以前より高血圧があり、20 週以降に蛋白尿が出現した場合
- ・妊娠 20 週以前より高血圧と蛋白尿があり、20 週以降それらの一方もしくは両者の増悪が認められた場合
- ・妊娠 20 週以前より蛋白尿があり、20 週以降に高血圧が出現した場合

妊娠高血圧腎症（高血圧と蛋白尿を合併）の頻度は 2～3% である。妊娠高血圧腎症には高血圧が先行する例、蛋白尿が先行する例、ならびに同時期に両者を発症する例がある 2)。高血圧を示した患者の約15～25% 症例が妊娠高血圧腎症へと進展する 2) 3)。妊娠中に蛋白尿のみを示している時期は妊娠高血圧症候群とは分類されない 1) が、蛋白尿を示した患者は高血圧を示した患者以上に妊娠高血圧腎症へと進展しやすいことが示唆されている 2)。妊娠高血圧腎症において高血圧のみ、あるいは蛋白尿のみである期間は平均 2～3 週間で、妊娠高血圧腎症の診断基準を満たしてから分娩までの期間は平均 2 週間前後と報告されている 2)。なお、随時尿試験紙法による尿中蛋白半定量検査は有意な蛋白尿（ $>300\text{mg/日}$ ）を必ずしも正確には反映しないので、蛋白尿陽性時には随時尿での蛋白/クレアチニン比、

あるいは適宜蓄尿を行い尿中蛋白定量後に 1 日当たりの尿中蛋白喪失量の評価が勧められる。

妊娠高血圧腎症は胎盤機能不全，胎児機能不全，IUGR/IUFD，早産，常位胎盤早期剥離，HELLP症候群，子癇，DIC，急性腎不全等，母児生命を危うくする重篤な合併症を併発しやすい。入院管理はこれらの早期診断・早期治療に有用であると考えられている。諸般の事情により入院が困難な場合には，週 1～3 回程度の外来通院も代替として考慮される。なお，妊娠高血圧に関しては外来治療が行われる場合もある。

妊娠高血圧腎症では血管内皮機能不全による血管透過性亢進（血漿成分が血管外に漏出しやすくなる）のため，あるいは，原因不明機序により，結果として「妊娠に伴う生理的血漿量増大」が少なく，循環血漿量減少（血液濃縮）が起こっている（4）（5）。従来の妊娠中毒症の管理方針として用いられてきた強度の食塩制限は，Na 欠乏に伴う循環血漿量減少をさらに助長し，妊娠高血圧腎症に伴う胎盤や全身臓器の循環障害を悪化させる可能性が指摘されている（6）。また，循環血漿量不足はむしろ高血圧に傾きやすいことが示唆されている（7）。血管透過性亢進は分娩まで改善することなく徐々に悪化するのが普通である。妊娠高血圧腎症における腎機能悪化は循環血漿量減少にともなう腎血流量低下に伴うものであり，胎盤機能不全も同様な機序により引き起こされている可能性が高い。

血管内皮機能障害は止血凝固能に大きな影響を与え，それらの結果として血小板やアンチトロンビンの過消費が起こり，血小板数やアンチトロンビン（以前のアンチトロンビン III）活性低下が起こりやすくなる。アンチトロンビン活性は血管透過性亢進を反映している可能性があり、アンチトロンビン活性の減少が激しい妊婦では循環血漿量が減少していることが多い（8）。血圧上昇機序にも血管内皮機能障害が密接に関与している（9）。妊娠中に降圧剤投与が考慮される血圧カットオフ値に関してはコンセンサスが得られていないが本邦では 160/110mmHg（重症と分類される程度の高血圧）前後と考えられている。軽症妊娠高血圧腎症での「降圧剤治療による予後改善効果」については否定的な意見が多い（10）。急激な血圧降下は胎盤循環不全を招来する可能性があり，また長期間の降圧剤使用は胎児発育不全との関連が示唆されている（11）。どの程度まで降圧するかについてもコンセンサスはないものの，軽症高血圧レベル（収縮期血圧 140～160mmHg，拡張期血圧 90～100mmHg）が一応の目安になるとされる。

妊娠36週以降の軽症妊娠高血圧腎症と軽症妊娠高血圧患者を対象とした分娩誘発の効果についてのランダム化比較試験（誘発群377例 vs 待機群379例）結果が最近報告された（12）。誘発は高血圧重症の患者等を減らすなどの効果により，帝王切開率を減少させた（14% vs 19%）ことより，本ガイドラインでは36週以降の妊娠高血圧腎症軽症の場合、分娩誘発を考慮するとした。

妊娠高血圧腎症の分娩管理の目的は血圧のコントロールと子癇の予防である（CQ315参照）。したがって，経膈分娩時には定期的血圧測定が勧められる。MgSO₄ の投与（最初の 1 時間は 4g/時間，引き続いて 1～2g/時間）は子癇予防に有効（13）

であるが降圧剤が子癇予防に効果があるかについては結論が出ていない。子癇後にはアシドーシス、PaO₂ 低下が高率に認められる(14)。したがって、妊娠高血圧腎症妊婦経膈分娩にあたって子癇発作、引き続く急速遂娩に備え、絶飲食とし静脈ラインを確保し、脱水を防止するための輸液を行う。

HELLP 症候群・子癇・常位胎盤早期剥離患者の初発臨床症状が(右)上腹部痛・上腹部違和感であることがある(15) (16)。血圧測定、エコー検査・NST・血液検査がそれらの否定・診断に有用である。近縁疾患と考えられている HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝発症(GOT/LDH 上昇)に先行して血小板数やアンチトロンビン活性の減少が認められる場合がある(17) (18) ので血小板数とアンチトロンビン活性測定はこれらのハイリスク群同定に有用である。また血圧、蛋中蛋白量、体重の推移等と同様に血小板数やアンチトロンビン活性の推移も分娩時期決定の際に参考となる。

乏尿(<500mL/日)は分娩前後に気づかれることが多いが腎性(腎実質に問題がある、acute tubular necrosis 等)ではなく腎前性(循環血漿量不足による腎血流低下)であることが多い。輸液量増量は腎血流量増加に効果がある。肺水腫は血管透過性亢進の結果として起こり、分娩当日・翌日に最もその危険が高い(19)。アンチトロンビン活性減少が大きかった妊婦には特に注意する(8)。アンチトロンビンは腹水中に漏出しており(20)、アンチトロンビン活性低下は血管透過性亢進を反映している可能性がある(8, 20)。SpO₂, PaO₂ のモニターは肺水腫の早期発見に有用である。

以下に示す管理法・分娩時期設定法・分娩時管理法の概略はエビデンスに基づいたものではないが、励行することにより予後改善に寄与する可能性がある。

2. 入院後の管理

・利尿剤投与ならびに水分摂取制限は行わない。

妊娠高血圧腎症では循環血漿量減少がある。Ht 値上昇が持続するような場合は要注意である。利尿剤投与は血液濃縮・循環血漿量減少を加速させ、むしろ高血圧を助長し、胎盤循環に悪影響を与える。

・血圧測定：3 回/日

血圧 160/110mmHg 前後が複数回観察される場合には降圧剤投与を考慮。汎用される降圧剤と投与法は以下のとおりである(表1参照)。

メチルドーパ：初期投与量 250～750mg/日(分 1～3)、効果がでるまでに数日ごとに 250mg ずつ増量、2,000mg まで増量可(経口投与)

ヒドララジン：初期投与量 30～40mg/日(分 3～4)、効果をみながら漸次増量、200mg まで増量可(経口投与)

上記両剤を併用することも可能である。

ニフェジピン、ラベタロール、ニカルジピンの経口投与も妊娠高血圧腎症時の降圧に有効で妊婦にも比較的安全に使用できる。しかし、保険適用はなく添付文書中では妊婦への投与は禁忌となっている。したがって、これら薬剤はインフォームドコンセント後に使用する。ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬とARB

(angiotensin receptor blocker)は子宮内胎児発育不全、羊水過少、先天奇形、ならびに新生児腎不全の危険を高めるので使用しない(禁忌薬剤)。 血圧低下は妊娠高血圧腎症改善を意味するものではないので、他の指標(血液検査結果、尿中蛋白量、体重推移)にも十分注意する。

- ・体重測定：連日

浮腫の量の他覚的評価に有用で急激な体重増加(>2.0kg/週)は高度血管透過性亢進を示唆。Ht値推移と合わせて評価することにより血管透過性亢進程度が推定可能である。

- ・NST, BPP (biophysical profile), 臍帯動脈血流速度波形：適宜

- ・エコーによる児推定体重評価：1回/週

- ・血液検査：1回以上/週

血算、血小板数、アンチトロンビン活性、GOT/GPT/LDH、尿酸、BUN、クレアチニン、FDP、APTT, etc. の評価、特に血小板数ならびにアンチトロンビン活性の経時的变化に注意する。

- ・尿量測定(蓄尿、連日)と尿検査(1回以上/週)

蓄尿より尿検査を提出し1日当たりの尿中蛋白喪失を評価する。2.0g/日以上で蛋白尿重症と診断される。徐々にあるいは急激に増加する 경우가多く、病勢の進行度を評価するのに有用である。

3. 分娩時期の設定

上記検査はすべて妊娠高血圧腎症進行度を評価するのに有用で「適切な時期での分娩」は母児に起こりうる不可逆性変化防止に役立つと考えられている。以下の場合には分娩(ターミネーション)が考慮される。

- ・調節困難な高度高血圧(180/110mmHg前後)出現

- ・体重増加が顕著(>3.0kg/週)

- ・尿中蛋白喪失量増大(>5.0g/日)

- ・NST, BPPで胎児well-beingの悪化傾向

- ・胎児発育の2週間以上の停止

- ・血小板数減少傾向が明らかでありかつ以下のいずれかがある場合
血小板数<10万/ μ L, もしくは GOT/LDH の異常値出現

- ・アンチトロンビン活性減少傾向が明らかでありかつ以下のいずれかがある場合
アンチトロンビン活性<60%, もしくは GOT/LDH の異常値出現

4. 経膈分娩時の管理

- ・絶飲食

緊急帝王切開が速やかに行えるよう準備しておく。

- ・静脈ラインの確保と輸液

絶飲食による脱水の予防と子癇発作が起こった場合、diazepam や硫酸マグネシウム(静注用マグネゾール®)の速やかな投与を可能にするために行う(CQ315参照)。

- ・定期的血圧測定(血圧測定間隔に一致した見解はない)

陣痛刺激により、急激な高度高血圧（収縮期血圧 180mmHg 以上、あるいは拡張期血圧 110mmHg以上）出現をみることがある。そのような場合、降圧剤投与・増量が勧められるが降圧剤投与により子癇や脳出血を防止できるか否かについては知られていない。急激な高度高血圧出現をみたら表1を参考に対応する。ニカルジピン注射薬は高血圧緊急症で保険適用があり、妊婦へは有益性投与となっている。短時間内の分娩が困難と判断された場合は緊急帝王切開に切り替える。

5. 帝王切開時の管理

- ・循環血漿量減少があることを想定する。

脊椎麻酔下では下半身の末梢血管床増大（末梢血管の拡張）が起こるためベースに循環血漿量減少があるとより強い相対的 hypovolemia が起こり高度の低血圧をきたすことがある。乏尿の原因は循環血漿量減少による腎血流量低下のためであることが多い。

- ・帝王切開後乏尿に対しては肺水腫に注意しながら輸液を行う。フロセミド（ラシックス[®]）投与は十分な輸液後に行い、5mg（1/4 アンプル）投与して反応を観察する。高度の循環血漿量減少がない場合にはよく反応する（反応しない場合は輸液が足りない）。

- ・血管透過性亢進は多くの場合、分娩 36 時間以内に正常化する。その後は間質に逃げていた水（浮腫）が血管内に戻ってくるため、尿量増大が観察される。

文献

- 1) 佐藤和雄:新しい“妊娠中毒症”（妊娠高血圧症候群）の定義・分類試案（2004）。日産婦誌 2004 ; 56 : 13—32 (Review)
- 2) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al: Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. J Perinat Med 2008 ; 36: 419-424 (III)
- 3) Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al. : Does gestational hypertension become preeclampsia? Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1177—1184 (II)
- 4) Silver HM, Seebeck MA, Carlson R: Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and nonproteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 87—93 (II)
- 5) Gallery EDM, Mitchell MDM, Redman CWG: Fall in blood pressure in response to volume expansion in pregnancy-associated hypertension (pre-eclampsia): why does it occur? J Hypertens 1984; 2: 177—182 (II)
- 6) Palomaki JF, Lindheimer MD : Sodium depletion simulating deterioration in a toxemic pregnancy. N Engl J Med 1970; 282: 88—89 (III)

- 7) Bernstein IM, Shapiro RE, Whitsel A, et al. : Relationship of plasma volume to sympathetic tone in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 938—942 (II)
- 8) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. : Pregnancy-induced antithrombin deficiency. *J Perinat Med* 2010; 38: 379-85 (III)
- 9) Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al. : The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989; 321: 351—356 (I)
- 10) Abalos E, Duley L, Steyn DW, et al. : Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy (Review) . Cochrane database of systematic reviews 2007, sissuel. Art. No. : CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252. pub2 (Review)
- 11) Von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. : Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87— 92 (meta-analysis)
- 12) Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. : Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 979-988
- 13) Coetzee EJ, Dommissie J, Anthony J: A randomized controlled trial of intravenous magnesium sulphate versus placebo in the management of women with severe pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 300—303 (I)
- 14) Minakami H, Takahashi T, Izumi A, et al. : Severe maternal acidosis following eclamptic seizure. *Jichi Medical School Journal* 1992; 15: 123—128 (II)
- 15) Barry C, Fox R, Stirrat G: Upper abdominal pain in pregnancy may indicate pre-eclampsia. *Br Med J* 1994; 308: 1562—1563 (II)
- 16) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 402—410 (II)
- 17) Minakami H, Kohmura Y, Izumi A, et al. : Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 1998; 46: 41—45 (II)
- 18) Minakami H, Watanabe T, Izumi A, et al. : Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611 (II)
- 19) 水上尚典, 桑田知之, 森山郁子, 他 : HELLP 症候群と乏尿. *腎と透析* 2000 ; 49 : 573—576 (III)

20) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Evidence of the escape of antithrombin from the blood into the interstitial space in pregnant women. J Perinat Med, in press

かみこしんご

CQ313 巨大児（出生体重 4,000g 以上）が疑われる症例の取り扱いは？

Answer

1. 耐糖能異常のある妊婦，巨大児分娩・肩甲難産の既往のある妊婦，超音波検査や外診にて Heavy for Dates 児が疑われる場合には，巨大児の可能性を考慮する。(C)
2. 巨大児の正確な診断は困難であることを十分に説明したうえで，患者と相談して分娩方針を決定する。(C)
3. 分娩遷延・停止となった場合，帝王切開術を考慮する。(C)
4. 児の肩が娩出されない（肩甲難産）時には，人員を確保するとともに，会陰切開・McRoberts 体位・恥骨上縁圧迫法などにより娩出を図る。子宮底部の圧迫は行わない。(C)
5. 妊娠中に非 GDM と診断された，あるいは耐糖能検査が行われていなかった妊婦が今回，巨大児あるいは肩甲難産であった場合，分娩 6～12 週後の 75gOGTT を勧める。(C)

▷解説

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

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

日本産科婦人科学会周産期登録データベースによれば耐糖能異常合併妊婦（旧定義による妊娠糖尿病および糖尿病合併妊娠）からの巨大児頻度は 7.1% であり，対照群 0.9% の約 8 倍であった 1)。また耐糖能異常合併妊婦では巨大児であるか否かに関係なく肩甲難産を起こしやすい 2)。ただし，今回耐糖能異常妊娠に関する諸基準が大幅に変更になった（CQ005 参照）。新定義による妊娠糖尿病や“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”における巨大児の頻度は，今後検討が必要である。一方で，耐糖能異常が否定されたからといって巨大児の可能性を低く見積もってはならない。4000g 以上の児のうち糖尿病が関与したのは 5.0%，4500g 以上でも 8.7% に過ぎないと米国の文献では報告されている 3)。

巨大児分娩既往妊婦が巨大児を反復するリスクは高く（日本の検討ではオッズ比 15 倍 4)），また肩甲難産も反復しやすい 5)。これらの妊婦はたとえ耐糖能異常が否定されても，依然としてハイリスクグループとして警戒することが必要と考えられる。妊娠中に耐糖能検査が行われていなかった場合はもちろんのこと，たとえ妊

娠中に GDM や“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”が否定されていたとしても、今回は巨大児や肩甲難産であった場合には、再発予防の意味を含めて、分娩後 6～12 週での 75gOGTT を勧める。

しかしながら、巨大児の正確な診断はたいへんに困難である。14 件の文献レビュー 6) によれば、超音波胎児計測による巨大児検出の感度は 12～75%、陽性的中率は 17～79% にすぎないとしている。巨大児予想のための各種パラメータ（腹囲測定や軟部組織計測法など）が提唱されているが、いまのところ一般的な推定体重計測法よりも優れた方法は確立していない。巨大児検出における超音波検査の精度は外診触診と大差がないという報告さえ存在する 7)。仮に巨大児を正確に診断できても、巨大児がすべて難産とは限らないし、一方で肩甲難産などの異常分娩は非巨大児でも発生する。実際、肩甲難産の半数あるいは半数以上は非巨大児によって発生していると報告されている 8)。新生児外傷という側面から見ても、鎖骨骨折・腕神経叢損傷のいずれも約半数は非巨大児である 9)。ただし、腕神経叢損傷のほとんどは後遺症なく回復するが、出生時体重 4,500g 以上の場合には後遺症が残る頻度が高いので 10)、やはり児体重が重いほどリスクが高いのは事実である。

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

巨大児が疑われる場合、分娩誘発も検討されるが、推定体重が 4,000～4,500g の症例に対して誘発群と待機群を比較した RCT では、帝切率・肩甲難産の頻度は両群間で有意差を認めなかったという報告 11) があり、分娩誘発の効果は明らかにされていない。ただし妊娠糖尿病妊婦（巨大児疑いの有無を含む）を対象とした RCT 1 件・観察研究 4 件のレビュー 12) によれば、妊娠 38 週台での誘発群では、待機群に比して巨大児の頻度が減少し、また一部の研究においては肩甲難産の減少効果も認めたという。

巨大児を理由とした選択的帝王切開術の適応についても、結論が出ていない。介入群（非糖尿母体で large-for-gestational-age の場合と糖尿病母体で 4,250g 以上の場合に選択的帝王切開術を行う）と非介入群との比較で、介入群では肩甲難産が有意に減少したとの報告 13) がある。しかし一方で、妊娠中に推定体重が 4,000g 以上であった経膈分娩での肩甲難産発生頻度が 1.6% にすぎず、6 カ月以上障害が残存した頻度は 0.17% であり、費用対効果の面から選択的帝王切開術は正当化されないとの主張 14) もある。ACOG の Practice Bulletin 15) では Level C ながら非糖尿病妊婦の場合 5,000g 以上（糖尿病妊婦の場合 4,500g 以上）で選択的帝王切開術を検討してもよいとしている。本邦では、推定 4,500g 以上もしくは CPD で選択的帝王切開術を検討 16)、また耐糖能異常などのリスク因子を伴った妊婦の場合 4,000g 以上で選択的帝王切開術を考慮する 17) などの意見がこれまで述べられている。しかし、いずれもエビデンスに基づいた意見ではない。また巨大児や肩甲難産の既往のある妊婦に対して、ルチーンに帝王切開術を選択すべきかどうかは明らかではない。しかし今回も巨大児が疑

われる場合には、帝王切開術も検討せざるを得ない。このように、巨大児が疑われた場合の分娩方針については、個別に検討するしかないのが実情である。

また、肩甲難産の危険因子のひとつとして、吸引・鉗子分娩がある(18)。肩甲難産となるような分娩では、分娩遷延・停止(とくに分娩第2期における)の頻度が高いからであるが、特に吸引分娩で頻度が高く、また中在からの吸引・鉗子分娩での頻度が高いとされている(19)。したがって巨大児が疑われる産婦が分娩遷延・停止となった場合、とりわけ分娩第2期中在以上での分娩遷延・停止となった場合には、肩甲難産の可能性があることを念頭に置き、帝王切開術を考慮する必要があると考えられる。

このようにリスク因子をもとに警戒しても、それでも肩甲難産の発生を防ぐことはできない。肩甲難産が発生した場合の対処法については文献15、16または20に詳しいが、以下、要点について記す。

- ・まず応援の人員を確保する。新生児仮死や外傷に備えて、可能であれば小児科医師にも応援を要請する。
- ・会陰切開を行う。
- ・産婦に McRoberts 体位(図1)をとらせる。助手2名が産婦の両下腿を把持して膝を産婦の腹部に近づけるように大腿を強く屈曲させる。助手がいなければ産婦自身にこの体位をとるように指示する。
- ・恥骨結合上縁部圧迫法(図2)を行う。恥骨結合上縁部に触れる児の前在肩甲を斜め45度下方、かつ胎児胸部に向けて側方に押し下げる処置を行いながら、通常の力で児頭を下方に牽引する。

会陰切開・McRoberts 体位・恥骨結合上縁部圧迫法という3つの基本手技により、肩甲難産の54.2%が娩出可能であるとされている(21)。ただしこれらの手技の導入でも腕神経叢損傷の頻度は減少しないともしいう(22)。なお、過度の児頭の牽引や、子宮底部の圧迫(クリステレル胎児圧出法)は行わない(16)。子宮底部の圧迫は、肩甲難産を悪化させる可能性があるとする(23)。

以上の手技にて娩出されない場合の対応としては、以下の4つの方法が試みられる。ただしこれらの手技によって娩出された際は、骨折など新生児外傷の頻度が高いことに注意する。

- ・努責を中止させ、後在から上肢を娩出させる(後在肩甲上肢解出法または Schwartz 法)。術者の手をできるだけ深く(可能ならば手掌ごと)腔内に挿入して後在上肢を解出するのが良いという(24)。
- ・術者の指を胎児の後在肩甲の前に当て、胎児の後在肩甲を胎児から見て後方(または前方)に回旋させながら前在にする。それでも娩出されない場合には、新たに後在となった肩甲を逆向きに前在にする。このようにして回旋させながら娩出する(Woods のスクリュウ法)。
- ・産婦を四つん這いにさせて娩出する(図3)。考案した Gaskin らのグループの報告によれば、肩甲難産82例中68例で他の手技を併用することなく娩出が可能であったという(25)。

・ニトログリセリン 0.1mg (ミリスロール原液で 0.2ml 相当) を数回静注して子宮を弛緩させた上で, 児頭を膈内に押し上げ, 緊急帝王切開を行う (Zavanelli 法).

分娩が肩甲難産となった場合には, 母体の産道損傷や分娩時出血に注意するとともに, 新生児の状態についても注意を払う. ただし, 仮に鎖骨骨折や腕神経叢損傷が発症していたとしても, 必ずしも肩甲難産や娩出手技によるとは限らないので, 説明には注意が必要である. 腕神経叢損傷の約半数は肩甲難産のなかった症例であり (26), 子宮内ですでに発生している可能性も指摘されている (27) (28). 頸部の牽引がまったくなかった症例や帝王切開例でも腕神経叢損傷が発生していること (これらの場合は後在肩甲側の損傷も多い) (29), 子宮筋腫や中隔子宮から出生した新生児で腕神経叢損傷のリスクが高いこと (30) などが子宮内発生説の根拠とされている.

文献

- 1) 日下秀人, 吉田純, 村林奈緒, 他: 糖代謝異常妊娠と正常妊娠における周産期事象の検討糖代謝異常妊娠における中毒症発症の有無による比較も含めて. 日本妊娠高血圧学会雑誌 2004; 12: 147—148 (II)
- 2) McFarland MB, Trylovich CG, Langer O: Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers. J Matern Fetal Med 1998; 7: 292—295 (II)
- 3) Langer O, Berkus MD, Huff RW, et al.: Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? Am J Obstet Gynecol. 1991; 165: 831-7 (II)
- 4) 大口昭英, 水上尚典: 前回巨大児分娩歴あるいは巨大児分娩家系と巨大児妊娠の関連はあるか? 周産期医学 2004; 34: s24—25 (II)
- 5) Mehta SH, Blackwell SC, Chadha R, et al.: Shoulder dystocia and the next delivery: outcomes and management. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007; 20: 729-33 (II)
- 6) Chauhan SP, Grobman WA, Gherman RA, et al.: Suspicion and treatment of the macrosomic fetus: A review. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 332—346 (Review)
- 7) Sherman DJ, Arieli S, Tovbin J, et al.: A comparison of clinical and ultrasonic estimation of fetal weight. Obstet Gynecol 1998; 91: 212—217 (II)
- 8) Pundir J, Sinha P. Non-diabetic macrosomia: an obstetric dilemma. J Obstet Gynaecol. 2009; 29: 200-5 (II)
- 9) Perlow JH, Wigton T, Hart J, et al.: Birth trauma. A five-year review of incidence and associated perinatal factors. J Reprod Med. 1996; 41: 754—760 (II)
- 10) Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ: Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 37—41 (II)

- 11) Genen O, Rosen DJ, Dolfen Z, et al.: Induction of labor versus expectant management in macrosomia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 913—917 (I)
- 12) Witkop CT, Neale D, Wilson LM, et al: Active compared with expectant delivery management in women with gestational diabetes: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 206-17 (Review)
- 13) Conway DL, Langer O: Elective delivery of infants with macrosomia in diabetic women: reduced shoulder dystocia versus increased cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 922—925 (II)
- 14) Kolderup LB, Laros RK Jr, Musci TJ: Incidence of persistent birth injury in macrosomic infants: association with mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 37—41 (II)
- 15) ACOG practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists: Shoulder dystocia. Number 40, November 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1045—1050 (Guideline)
- 16) 日本母性保護産婦人科医会：巨大児と肩甲難産. 研修ノート No. 55 pp17 1996年10月 (III)
- 17) 高木耕一郎, 村岡光恵：肥満妊婦と難産. *産科と婦人科* 2003 ; 70 : 865—869 (III)
- 18) Dildy GA, Clark SL: Shoulder dystocia: Risk identification. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 265—282 (Review)
- 19) Benedetti TJ, Gabbe SG: Shoulder dystocia. A complication of fetal macrosomia and prolonged second stage of labor with midpelvic delivery. *Obstet Gynecol* 1978; 52: 526—529 (II)
- 20) 石川浩史：巨大児の分娩とその取り扱い方. *産婦人科治療* 2008 増刊「周産期治療プラクティス」2008; 96: 755—761 (III)
- 21) Gherman RB, Goodwin TM, Souter I, et al. The McRoberts' maneuver for the alleviation of shoulder dystocia: how successful is it? *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 656-61 (III)
- 22) Gherman RB, Chauhan S, Ouzounian JG, et al. Shoulder dystocia: the unpreventable obstetric emergency with empiric management guidelines. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195: 657-72 (III)
- 23) Gross SJ, Shime J, Farine D. Shoulder dystocia: predictors and outcome: a five-year review. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 334-336 (II)
- 24) Crofts JF, Fox R, Ellis D, et al. Observations from 450 shoulder dystocia simulations: lessons for skills training. *Obstet Gynecol.* 2008; 112: 906-12 (III)
- 25) Bruner JP, Drummond SB, Meenan AL, et al. All-fours maneuver for reducing shoulder dystocia during labor. *J Reprod Med.* 1998; 43: 439-43 (III)

- 26) Chauhan SP, Rose CH, Gherman RB, et al.: Brachial plexus injury: A 23-year experience from a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1795—1800 (II)
- 27) Paradiso G, Granana N, Maza E: Prenatal brachial plexus paralysis. *Neurology* 1997; 49: 261—2 (III)
- 28) Dunn DW, Engle WA: Brachial plexus palsy: Intrauterine onset. *Pediatr Neurol* 1985; 1: 367—9 (III)
- 29) Gurewitsch ED, Johnson E, Hamzehzadeh S, et al. Risk factors for brachial plexus injury with and without shoulder dystocia. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ;194: 486-492 (II)
- 30) Gherman RB, Goodwin TM, Ouzounian JG, et al. Brachial plexus palsy associated with cesarean section: an in utero injury? *Am J Obstet Gynecol* 1997 ;177: 1162-1164 (II)

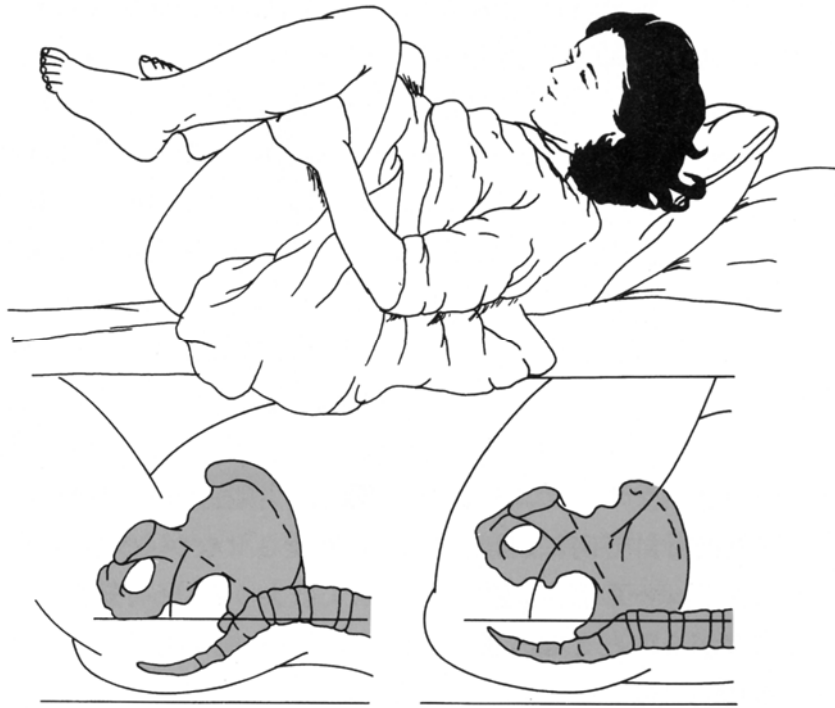


図1 McRoberts 体位 (文献 15)

かみストローク

塚



seno
図2 恥骨結合上縁部圧迫法

かへん



図3 四つん這いで娩出させる方法

かへん

CQ403 帝王切開既往妊婦が経膈分娩 (TOLAC, trial of labor after cesarean delivery) を希望した場合は？

Answer

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

▷解説

帝王切開既往妊婦に対し経膈分娩を試行することをTrial of labor after cesarean delivery (TOLAC)といい、それが成功した結果をVaginal birth after cesarean delivery (VBAC)という¹⁾。TOLACの安全性に関するレベルの高いエビデンスは存在しないが、米国National Institute of health (NIH)は、2010年、TOLACは多くの帝王切開既往妊婦にとって合理的な選択であると²⁾、ACOGもそれを受けて、医師や妊婦がTOLACを選択する機会が増えるよう、Practice Bulletinを改訂した¹⁾。従来のBulletinでは、TOLACを選択してよい条件を、①子宮下節横切開による1回の帝王切開の既往、②児頭骨盤不均衡がないこと、③帝王切開以外の子宮創または子宮破裂既往がないこと、④分娩中、医師が継続監視可能で緊急帝王切開ができること、⑤緊急帝王切開のための麻酔医やスタッフがいることとし、また、既往帝王切開が下節縦切開の場合も、創が体部に及んでいなければ、経膈分娩成功率は下節横切開の場合と変わらず、母児のリスクも変わらないので、経膈分娩選択の候補になりうるとしていた。新しいBulletinでは、さらに、子宮下節横切開による2回の帝王切開の既往があるものや双胎に対してもTOLAC可能とし、また、帝王切開のための麻酔医やスタッフを緊急に確保(immediately available)できない施設においても、妊婦とよく相談し、当該施設におけるTOLACのriskが高いことを妊婦が納得すれば、TOLAC可能としている。しかし、今回のPractice Bulletin改訂が果たしてTOLACを実際に増加させるか、あるいはTOLAC時の合併症頻度が今後増加しないか不明である。

ACOG Practice Bulletin では触れられていないが、既往帝王切開の下節創の縫合が1層縫合であった場合の2層縫合に対する子宮破裂オッズ比(odds ratio(OR))は、3.95 (95% confidence interval (CI) 1.35~11.49) になるというコホート

観察研究があり³⁾、既往帝王切開が1層縫合であった場合にTOLACを選択する時は、さらに注意が必要である。子宮体部に対する手術既往で、筋層内子宮筋腫核出、間質部妊娠楔状切除、hysterotomyなど、子宮筋層に創が及ぶ手術既往の場合は、既往帝王切開創にプラスする子宮創があるということであり、TOLACを避ける。しかし、有茎性漿膜下筋腫の切除、有茎性粘膜下筋腫やポリープの子宮鏡下切除など、子宮筋層に及ばない手術の既往は、TOLACの禁忌とはならない。

帝王切開既往妊婦に対する分娩誘発あるいは陣痛促進は禁忌ではない⁴⁾。しかし、予定帝王切開を選択した場合を1とした子宮破裂の相対リスク(relative risk(RR))は、自然陣痛発来3.3 (95%CI 1.8~6.0)、プロスタグランジン以外を用いた陣痛誘発4.9 (95%CI 2.4~9.7)、プロスタグランジンを用いた陣痛誘発15.6 (95%CI 8.1~30.0)であり⁵⁾、分娩誘発あるいは陣痛促進の際にプロスタグランジン製剤の使用は避ける。このことは、ACOG Practice Bulletinも同様に述べている。

帝王切開既往妊婦に経膈分娩を選択する際には、子宮破裂の徴候を少しでも早く捉えるように、分娩監視装置による胎児心拍数モニタリングが必要となる。子宮破裂の際の異常胎児心拍パターンは、分娩第1期、第2期ともに fetal bradycardia (110bpm以下が10分以上持続)の出現頻度についてのみ、破裂群と非破裂群間に有意差が認められ、いずれも破裂群で多いと報告されている(第1期:19% vs. 0%, 第2期:38% vs. 4%)⁶⁾。しかし、胎児頻脈(持続するFHB>160bpm)、mild-moderate variable deceleration(急激な心拍数低下、持続時間2分間未満)、severe variable deceleration(急激な70bpm以下への心拍数低下、持続時間2分間未満)、late deceleration(子宮収縮に遅れての緩徐な心拍数低下)、ならびにprolonged deceleration(2分以上10分未満の心拍数低下)の出現率には、両群間で差が認められていない⁶⁾。したがって、110bpm以下が10分以上持続する異常胎児心拍パターンを観察した場合には子宮破裂を疑うが、胎児心拍パターンからは予知できない破裂の方がむしろ多いことに留意する。このように胎児心拍パターンで予知できない子宮破裂も存在するが、破裂の臨床的重要性に鑑みて本ガイドラインでは胎児心拍モニターを推奨度(A)とする。また、臨床症状では「異常な疼痛」(44% vs. 2%)、「分娩中の異常出血」(19% vs. 0%)が破裂群で、有意に高頻度で認められる⁶⁾。

経膈分娩が成功した場合には、入院期間の短縮、出血量と輸血使用量の減少、感染の減少、分娩後血栓症発生の減少が図れるが、不成功の場合には、母体では子宮破裂、子宮摘出などの手術、感染や輸血が増加し、児では臍帯動脈血pHの低下、アプガースコアの悪化、感染が増加する。経膈分娩選択の場合、子宮破裂率(子宮癒痕離開を含む)は0.4~0.5%^{7)~10)}で、危険性は予定帝王切開を選択した場合の約2倍と報告された(RR 1.88, 95%CI 1.45~1.22⁷⁾; OR 2.10, 95%CI 1.45~3.05⁹⁾; RR2.07, 95%CI1.29~3.30¹⁰⁾)。ただし、母体死亡に至るのは少なく、0~0.01%と報告された⁸⁾⁹⁾。児死亡率は0.5~0.6%⁹⁾¹⁰⁾で、危険性は予定帝王切開の約1.7倍(OR1.71, 95%CI1.28~2.28⁹⁾; RR1.74, 95%CI1.17~2.60¹⁰⁾)、アプガースコア7点未満の児の頻度は2.2%で、危険性は予定帝王切開の約2.2倍(OR2.24, 95%CI1.29~3.88)と、報告されている⁹⁾。なお、児死亡例がすべて子

宮破裂例というわけではない。他方、経膈分娩選択では、手術によるリスクは減少し、発熱の危険性は0.6～0.7 倍に (OR 0.7, 95%CI 0.64～0.77⁹⁾ ; RR0.65, 95% CI 0.55～0.77¹⁰⁾), 輸血は約0.6倍 (OR0.57, 95%CI 0.42～0.76) に減少する⁹⁾。また、予定帝王切開を選択すると、その後の妊娠に際して前置胎盤や癒着胎盤の発生が増加する¹⁾。分娩方針決定の際には、いずれの場合もリスクがあることを十分に説明する。

子宮破裂による母体死亡を避けるために分娩後1 時間程度は血圧、脈拍数の変化に注意する。本邦1991～1992 年の妊産婦死亡230 例中13 例(帝王切開既往妊婦は1 例のみ)が子宮破裂によるものであった。これら13 例の特徴は、全例が経膈分娩(69% が分娩誘発、陣痛促進されており、46%が吸引・鉗子分娩)に成功したものの、分娩直後～40 分以内にショックないし持続する外出血が顕在化していたことである¹¹⁾。したがって、帝王切開既往妊婦経膈分娩選択時の重要な注意事項のひとつとして経膈分娩成功後1 時間程度の母体状態監視が挙げられる。外出血量に見合わない低血圧・頻脈は子宮破裂による腹腔内出血を意味することがあり、開腹止血することが母体救命に重要となる場合がある。

文献

- 1) Vaginal birth after previous cesarean delivery. ACOG Practice Bulletin, No 115, August, 2010(Guideline)
- 2) National Institute of Health. NIH Consensus Development Conference: vaginal birth after cesarean: new insights. Consensus Development Conference statement. Bethesda (MD): NIH; 2010; Available at: http://consensus.nih.gov/2010/images/vbac/vbac_statement.pdf
- 3) Bujold E, Bujold C, Hamilton EF, et al.: The impact of a single-layer or double-layer closure on uterine rupture. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 1326—1330 (II)
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会: 子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点. 2006;7 月10—11(Guideline)
- 5) Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, et al.: Risk of uterine rupture during labor among women with a prior cesarean delivery. *N Engl J Med* 2001; 345: 3—8 (II)
- 6) Ridgeway JJ, Weyrich DL, Benedetti TJ, et al.: Fetal heart rate changes associated with uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 506—512 (II)
- 7) Gregory KD, Korst LM, Cane P, et al.: Vaginal birth after cesarean and uterine rupture rates in California. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 985—989 (II)
- 8) Kieser KE, Baskett TF: A 10-year population-based study of uterine rupture. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 749—753 (II)
- 9) Mozurkewich EL, Hutton EK: Elective repeat cesarean delivery versus trial of labor: a meta-analysis of the literature from 1989 to 1999. *Am J Obstet*

- Gynecol 2000; 183: 1187—1197 (II)
- 10) Rageth JC, Juzi C, Grossenbacher H: Delivery after previous cesarean: a risk evaluation. Swiss Working Group of Obstetric and Gynecologic Institutions. Obstet Gynecol 1999; 93: 332—337 (II)
 - 11) 水上尚典: VBAC とインフォームドコンセントの実際. 産婦の実際2003 ; 52 : 213—218 (III)

かみん(人)家

CQ404 微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？

Answer

1. 脱水を補正する。経口水分摂取を勧める。あるいは輸液する。(B)
2. 薬剤による陣痛促進時は「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」(巻末に掲載)を順守し以下を行う。(A)
 - 1) 使用に関するインフォームドコンセントを得る。
 - 2) 子宮収縮薬の2剤同時併用は行わない。
 - 3) 投与開始前から分娩監視装置を装着する。
 - 4) 静注する場合には輸液ポンプ等を使用し、増量には30分以上の間隔をあける。
 - 5) 子宮収縮ならびに母体の血圧と脈拍数を適宜(原則1時間ごと)評価する。
 - 6) 原則として分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録する。
 - 7) 医師の裁量により一時的に分娩監視装置を外すことは可能である。
 - 8) モニター監視は助産師・医師、もしくは良く訓練された看護師が定期的に行う。
 - 9) 子宮収縮薬使用中に異常胎児心拍パターンが出現した場合には、子宮収縮薬の投与継続の可否について検討する。
 - 10) 開始時投与速度、増量法、ならびに最高投与速度に関して例外を設けない。
3. 母体発熱(≥38.0度)下での分娩中は連続的胎児心拍数モニターを行う(CQ304解説参照)。(B)
4. 分娩後は弛緩出血に注意する。(B)
5. 分娩後子宮収縮促進を目的としたプロスタグランディン F2 α の子宮筋層内局注は、原則として行わない。(A)

解説

薬剤による陣痛促進時は「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」(巻末)を順守する。あわせて、CQ412(分娩誘発法)も参照する。分娩監視装置の脱着に関してはCQ410を参照する。陣痛促進中に異常胎児心拍数パターンが出現した場合には、陣痛促進薬の投与継続の可否について検討する(CQ408参照)。子宮収縮薬の複数薬剤同時併用は行わない(CQ412参照)。

胎児well-beingがよくモニターされた分娩においては、遷延分娩が母児に悪影響を与えるとするhard evidenceはない。しかし、分娩管理とは時々刻々と変化する母児リスクに対してタイムリーに適切に対応することであり、分娩時には人的医療資源を含めた多くの医療資源が投入される。妊婦の意向を最大限尊重した適切な管理法による遷延分娩防止は結果として予後改善と母体満足度上昇につながる可能性がある。遷延分娩の原因は多岐にわたるが本稿では微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩について解説する。本稿は遷延分娩と診断された妊婦のみならず、遷延分娩が懸念される妊婦への対応も含んだCQ and Answer、解説と理解頂きたい。

1. 遷延分娩の診断

遷延分娩は“分娩開始（陣痛周期が10分以内になった時点）後、初産婦では30時間、経産婦では15時間経過しても児分娩に至らないもの（産科用語集より）”をいう。このような時間を経過していなくても、「遷延分娩」発生が懸念される場合には遷延分娩として対応することがある¹⁾。

1) 分娩第1期での診断

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

2) 分娩第2期での診断

子宮口全開大後、初産婦で2時間以上、経産婦で1時間以上児が娩出されない場合には第2期遷延・分娩停止と診断される。しかし、硬膜外麻酔による無痛分娩時には分娩第2期は延長するので、初産婦で3時間、経産婦で2時間以上児が娩出されない場合に分娩第2期遷延・停止と診断する²⁾。

2. 遷延分娩への対応

1) 脱水補正とその他の注意

子宮口開大（内径）2.5cm以下の分娩第1期初期遷延時では、水分摂取・食事摂取・睡眠が可能なことも多く、胎児の健康状態に問題がなければ病的意義は少ない。胎児モニターと母体休養・精神的サポートに努める。しかし、陣痛による痛みのため水分摂取・食事摂取・睡眠が困難となった後の遷延分娩は分娩予後に悪影響を及ぼす可能性がある。脱水は血栓症発症を助長することが指摘されている。脱水・エネルギー摂取不足が微弱陣痛の原因となるか否かについての十分なエビデンスはないが、水分摂取は遷延分娩回避に重要であると考えられている³⁾。実際問題としては帝王切開の予測は困難なことが多く、帝王切開の可能性に応じて経口水分摂取を勧めるか、輸液をするのか選択することになる。そこで、Answer 1では「脱水補正」を初出させた。

既破水、38度以上発熱等、感染が懸念される遷延分娩では抗菌薬を投与し、必要に応じて児の早期娩出を図る。また、「遷延分娩」や「薬剤による陣痛促進」は弛緩出血のリスク因子である⁴⁾。したがって、分娩後は子宮収縮状態や出血量の評価を適切に行い、大量出血の場合には、CQ316を参考に速やかに対処する。

2) 精神的サポート

精神的サポートは経膈分娩を完遂するうえで極めて有用と考えられている。積極的な精神的サポートを行い経膈分娩を助ける。

3) 人工破膜

人工破膜は分娩時間短縮効果を期待されて長年伝統的に行われてきた。しかし、2007年の報告（メタアナリシス）⁵⁾は「人工破膜は分娩第1期時間を有意に短縮させることはなく、有意ではないものの、帝王切開分娩率上昇と関連があったことより、ルチーンに人工破膜することは勧められない」と結論した。しかし、「効果的

破膜タイミング存在の可能性については認めており、破膜時期などをそろえた症例に対する研究が今後必要だ」としている⁵⁾。一方、人工破膜やオキシトシンによる陣痛促進を含めた積極的分娩管理群では、対照群(待機群)に比し帝王切開率が低かったとの報告⁶⁾もある。このように人工破膜に関してはその評価が一定していない。人工破膜には理論上、臍帯脱出や感染率上昇の危険があり、実際、絨毛膜羊膜炎頻度上昇を示唆する報告⁷⁾もあるので、人工破膜実施にあたっては慎重に判断する。

3) 子宮収縮薬使用

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

- (1) 観察のみ
- (2) 吸引・鉗子分娩
- (3) 帝王切開

3. 遷延分娩が産科予後に及ぼす影響

古い報告⁸⁾や途上国妊婦を対象とした研究⁹⁾、あるいは一部の報告では遷延分娩と予後悪化に関連が認められた^{10,11)}。しかし、よく管理された症例での分娩第2期遷延と児予後の関連については否定的な報告¹²⁾もある。

4. 陣痛誘発あるいは陣痛促進時の分娩監視装置による連続モニタリングについて
分娩時の胎児心拍連続モニタリングが間欠的胎児心音聴診法に比較して産科予後を大きく改善したとのエビデンスは存在しない¹³⁻¹⁵⁾。同様に陣痛促進薬使用例において連続モニタリングが間欠的胎児心音聴診法に比較して優れているというエビデンスは乏しい。しかし、本ガイドラインでは以下の理由から「原則として分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数を連続的に記録する。医師の裁量により一時的に分娩監視装置を外すことは可能である。」とし推奨レベルはAとした(CQ410 分娩監視法参照)。

- 1) ACOGのPracticeBulletin (2003) には、陣痛誘発あるいは促進において、ハイリスクの症例に限定してはいるものの、陣痛発来後に分娩監視装置によるモニタリングを行うことが望ましいと記載されている。
- 2) カナダのSOGC (The Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada) のガイドラインでは連続モニタリングが推奨されている。
- 3) 間欠的聴診法による胎児心拍の観察は、患者と看護師1:1の対応で、頻繁に聴診を行う(分娩第1期15分ごと、第2期5分ごと)ことが求められており、実際問題

としては連続モニタリングの方が患者側・医療者側双方の負担軽減につながると予想される。

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

5. 子宮収縮薬の使用法

巻末に掲載されている「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂 2011 年版」を順守する。プロスタグランジン F2 α (PG F2 α) については投与開始速度, 増量法について大きく改訂されたので注意する。

PG F2 α の副作用に高血圧, ショック, 心室性期外収縮, 心停止等の重篤な副作用が挙げられている。PG F2 α の子宮筋層内への投与は適用外使用法であり, 短時間に高用量が使用されることもあり有害事象が起こりやすい可能性がある。4 文献中¹⁶⁻¹⁹⁾に 8 例の帝王切開中の心室性期外収縮 (1 例は心停止にいたる¹⁹⁾) が報告されている (2 例が双胎, 5 例が腰椎麻酔, 3 例は全身麻酔)。全例で PG F2 α 1000 μ g 子宮筋層内局注後に高血圧を伴った心室性期外収縮が起こっていた (4 例ではメテルギン/メテナリン静注が併用されていたが, 残り 4 例ではそれらの併用なし)。5 例に心室性期外収縮抑制のためにリドカイン 40mg~50mg が静注され, 心停止例も含めた 8 例全例でその後正常化した。

したがって, 分娩後子宮収縮促進を目的としたプロスタグランジン F2 α の子宮筋層内局注は原則行わない (ルチーンにこれを行ってはならない)。前置・低置胎盤分娩後や弛緩出血, 常位胎盤早期剥離等で早急な子宮収縮が母体生命維持に重要と考えられるような場合にはこの限りではないが, その場合にも筋肉内投与が認められているオキシトシンの使用が望ましい。もし, これらの場合にプロスタグランジン F2 α が使用され, 不整脈や心停止を来した場合, その原因検索 (循環血液量減少/薬剤の寄与度の判定) が困難となる。なお, 他診療科からも PG F2 α 静注 (術後 1 日目患者と術後 2 日目の患者, 腸管蠕動促進を目的とした 8~16 μ g/分の投与) 後の再現性のある心室性期外収縮が報告されている²⁰⁾。

1) Cohen W, Friedman EA (eds.) : Management of Labor. Baltimore, University Park Press, 1983 (Textbook)

2) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) : Dystocia and the augmentation of labor. Obstet Gynecol 2003; 102: 1445—1454 (ACOG Practice Bulletin, No. 49)

3) Watanabe T, Minakami H, Sakata Y, et al. : Effect of labor on dehydration, starvation, coagulation and fibrinolysis. J Perinat Med 2001; 29: 528—534 (III)

4) ACOG Practice Bulletin, Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2006;108:1039-47 (Guideline)

- 5) Smyth RMD, Alldred SK, Markham C: Amniotomy for shortening spontaneous labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No. : CD006167. DOI : 10.1002/14651858. CD006167. pub2. (Meta-analysis)
- 6) Brown HC, Paranjothy S, Dowswell T, et al: Package of care for active management in labor for reducing caesarean section rates in low-risk women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8; (4):CD004907
- 7) Rouse DJ, McCullough C, Wren AL, et al.: Active-phase labor arrest: a randomized trial of chorioamnion management. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 937—940 (I)
- 8) Hellman LM, Prystowsky H: The duration of the second stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1952; 63: 1223 (I)
- 9) World Health Organization partograph in management of labour : World Health Organization Maternal Health and Safe Motherhood Programme. *Lancet* 1994 ; 343 : 1399 -1404 (I)
- 10) Cheng YW, Hopkins LM, Laros RK Jr, et al. Duration of the second stage of labor in multiparous women: maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007;196:585.e6.
- 11) Sung JF, Daniels KI, Brodzinsky L, et al. Cesarean delivery outcomes after a prolonged second stage of labor. Am J Obstet Gynecol 2007;197:306.e1-306.e5.
- 12) Menticoglou SM, Manning F, Harman C, et al. : Perinatal outcome in relation to second stage duration. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 906—912 (II)
- 13) MacDonald D, Grant A, Sheridan-Pereira M, et al. : The Dublin randomized controlled trial of intrapartum fetal heart rate monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 524—539 (I)
- 14) Grant A, O' Brien N, Joy MT, et al. : Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. *Lancet* 1989; 8674: 1233—1236 (I)
- 15) Grant A: Epidemiological principles for the evaluation of monitoring programs—the Dublin experience. *Clin Invest Med* 1993; 16: 149—158 (III)
- 16) 株丹浩二, 佐藤健治, 小野潤二. 帝王切開術中プロスタグランジンF₂α子宮筋内投与により心室性不整脈を来した2症例. 麻酔 1994 ; 43 : 392-394
- 17) 管 桂一, 蛭田芳文, 岡崎美智弥, 川前金幸, 大槻 学, 奥秋 晟. 帝王切開麻酔中に多源性心室性期外収縮を来した3症例. 臨床麻酔 1990 ; 14 : 723-724
- 18) 小野健二, 中山啓子, 工藤一大, 奥津芳人. 帝王切開中にプロスタグランジンF₂αによると思われる血圧上昇, 不整脈をきたした2症例. 日臨床麻酔誌 1990 ; 10 : 95-98
- 19) 藤木 豊, 岡根真人, 安積瑞博, 他. 帝王切開術中, 子宮収縮剤 (メテルギン, プロスタルモンF) の使用により心停止が誘発された2症例. 日産婦関東連会報 1995 ; 32 : 349-354

CQ405 社会的適応による正期産分娩誘発は？

Answer

1. 本人・家族から要請がある場合，あるいは本人・家族が分娩誘発の利害得失について理解し同意した場合，分娩誘発を行ってもよい． (B)
2. 分娩誘発にあたっては、「CQ412 分娩誘発の方法は？」を順守する． (A)
3. 子宮収縮薬を使用する場合は「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」を順守する． (A)

▷解説

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

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

日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会から2006年に発刊された「陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」は2011年4月に改訂された 4）．子宮収縮薬を使用する場合は「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」を順守する．また，分娩誘発にあたっては、「CQ412 分娩誘発の方法は？」を順守する．

分娩誘発の医学的適応を厳密に規定することはエビデンスが希薄であり，困難である．一般に「既に児が胎外生活可能なほど成熟しており，胎内環境悪化が懸念される場合」が適応となる．特にリスクのない妊婦においても真摯な誘発の要請があれば，子宮頸管熟化を十分考慮した，インフォームドコンセント後の分娩誘発は認められるとするのが妥当である．本邦妊婦の場合，平均で単胎では 39～40 週，双

胎では 37～38 週で胎内での死亡危険と胎外での死亡危険の逆転（胎内に比して胎外のほうが児生命にとって安全）が起こる 8）。しかし，37～40 週妊婦に対しての誘発が待機に優るとのエビデンスは存在しないので，37～40 週の分娩誘発には医学的に証明された正当性はない。したがって，これらの誘発は利害得失に関してのインフォームドコンセント後に施行すべきであるということになる。無痛分娩を併用する陣痛誘発についても同様である。ただし，麻酔併用の利害得失についての説明が別途必要となる。

本邦で認可されていない薬剤による頸管熟化・陣痛促進について，個人輸入などで試用することは，大学などの研究施設において倫理委員会の承認のもとで適正な説明と選択を得られた症例にのみ許容される。

表1と2は2008年版と同一

文献

- 1) Minakami H, Izumi A, Tsukahara T, et al. : Still birth risk in Japan. Lancet 1993; 341: 1603—1604 (II)
- 2) Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. JAMA 1996; 275: 1432—1434 (II)
- 3) Saunders N, Paterson C: Effect of gestational age on obstetric performance: when is “term” over? Lancet 1991; 338: 1190—1192 (II)
- 4) 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会編：子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂 2011 年版、2011 年 4 月 (III)
- 5) Induction of labor. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline 2001 (Guideline)
- 6) Induction of labor at term. Maternal Fetal Medicine Committee and Clinical Practice Obstetrics Committee. SOGC clinical practice guideline 2001 (Guideline)
- 7) Induction of labor : ACOG Practice Bulletin #10. American College of Obstetricians and Gynecologists 1999 (Guideline)
- 8) Minakami H, Kimura H, Honma Y, et al. : When is the optimal time for delivery? —purely from fetuses’ perspective. Gynecol Obstet Invest 1995; 40: 174—178 (II)

CQ407 羊水混濁時の対応は？

Answer

1. 破水後は羊水混濁の有無に注意する。 (B)
2. 羊水混濁を認めたら、一定時間 (20分以上) 分娩監視装置を使用する。 (B)
3. 胎児心拍数パターンに異常がないときは、特別の処置を必要としない。 (B)
4. 出生後、呼吸障害 (新生児仮死やMAS の発生など) に注意する。 (B)

▷解説

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

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

Ramin らは8,000 例の羊水混濁を合併した児の臍帯血を解析し、純粋な代謝性アシドーシスに比してPco₂が異常に上昇していることからMAS が急性の出来事であるとした⁹⁾。そして高二酸化炭素血症が胎児獣において「あえぎ」 (gaspings) を誘発し羊水吸引を増加させることから、胎児の高二酸化炭素血症が胎便吸引に促進的に作用し、アシドーシスが二次的に肺損傷を引き起こすとの仮説を立てた。しかし、MAS の約半数は出生時にアシドーシスを示さず、この理論ではすべてのMAS を説明することはできない。

羊水混濁の多くは胎児成熟を反映したものであり、低酸素によるものは極めて少ないと考えられる。しかし、低酸素と胎便吸引は胎児肺損傷を招く可能性があり、羊水混濁は胎児がアシドーシスになった時には危険な環境となる。したがって、破

水後は羊水混濁の有無に注意を払い、羊水混濁を認めた時は、胎児の低酸素状態発見のため、分娩監視装置を一定時間（20分以上）装着し胎児well-beingを確認する（CQ410参照）。胎児心拍数パターンに異常が無いときは、特別の処置は必要としない。

羊水混濁がある場合、児の頭部娩出後、肩が出る前に胎児の気道の胎便を吸引する方法（分娩中吸引）がMASの予防に効果的との考えがあったが、大規模多施設間無作為試験で効果が認められず、分娩中、ルチーンの口コミあるいは鼻咽頭の吸引は現在では推奨されていない¹⁰⁾。正常の呼吸努力と正常の筋緊張を認め、そして心拍数が100/分以上である場合（元気な新生児）は、気管挿管をしての胎便の吸引は利益がなく¹⁰⁾、吸引カテーテルなどで口腔内、引き続いて鼻腔内の順で分泌物や胎便を除去することによい（CQ801参照）。出生時に羊水混濁を認め、かつ児の呼吸が抑制され、筋緊張が低下し、かつ/または心拍数が100/分未満である場合、器材や技術のある人が得られれば、出生直後、児が呼吸する前に直接気管吸引を行う¹⁰⁾（CQ801参照）。

羊水混濁時、MASや帝王切開回避目的で人工羊水注入が試みられる場合がある（参照CQ317）。Fraserら¹¹⁾はその効果について多施設共同で行った単胎頭位36週以降の羊水混濁症例1,998名振り分け試験の結果について報告した。人工羊水注入群（986名）vs. 対象群（989名）での児死亡かつ/またはMAS頻度は4.5% vs. 3.5%、児死亡は両群とも5名、帝王切開率は31.8% vs. 29.0%であったことより、羊水混濁症例への人工羊水注入は効果がないと結論している。

文献

- 1) Wiswell TE, Bent RC: Meconium staining and the meconium aspiration syndrome. *Pediatr Clin North Am* 1993; 40: 955—981 (Review)
- 2) Steer PJ, Eigbe F, Lissauer TJ, et al. : Interrelationships among abnormal cardiotocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, and Apgar scores. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 715—721 (II)
- 3) Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ III, et al. : Meconium: A 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 329—332 (II)
- 4) Miller FC, Sacks DA, Yeh S-Y, et al. : Significance of meconium during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 573—580 (II)
- 5) Baker N, Kilby MD, Murray H: An assessment of the use of meconium alone as an indication for fetal blood sampling. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 792—796 (II)
- 6) Yeomans ER, Gilstrap LC, Leveno KJ, et al. : Meconium in the amniotic fluid and fetal acidbase status. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 175—178 (II)
- 7) Matthews TG, Warshaw JB: Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979; 64: 30—31 (II)
- 8) Hon EH, Bradfield AH, Hess OW: The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 291—300 (III)

- 9) Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MS, et al.: Amniotic fluid meconium: A fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 181—184 (II)
- 10) American Heart Association, American Academy of Pediatrics: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics* 2006; 117: 1029—1038 (Guideline)
- 11) Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, et al.: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 909—917 (I)

かみんこく

CQ409 妊娠 41 週以降妊婦の取り扱いは？

Answer

1. 妊娠初期の胎児計測値などから妊娠週数が正しいことを再確認する (A)
2. 胎児 well-being を1-2回/週程度評価する. (B)
3. 妊娠 41 週台では頸管熟化度を考慮した分娩誘発を行うか、陣痛発来待機する. (B)
4. 妊娠 42 週 0 日以降では分娩誘発を考慮する (CQ412 分娩誘発法参照). (B)
5. 分娩誘発の際、子宮収縮薬を用いる場合は巻末に掲載されている「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂2011年版」を順守する. (A)

解説

妊娠 42 週 0 日 (満 294 日) 以降の妊娠を過期妊娠という。過期妊娠等が疑われる場合にはCQ009を参考に分娩予定日を再確認する。以下に 41 週以降妊婦の取り扱いについて述べていくが、この案件に関して、本邦から出た RCT はない。以下では、主に欧米ことに米国とカナダから出た RCT とメタアナリシスによるデータを記述していく。本邦では、子宮収縮剤使用への妊婦サイドからの抵抗が比較的に強いこと、米国で許可されている頸管熟化薬のうち本邦では許可されていないものがあること、の 2 点を考慮する必要があり、Answer 3, 4 の推奨レベルは B とした。

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

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

1) 頸管熟化不良例

最も議論の多い部分であろう。41 週以降妊娠では誘発 vs 待機で、どちらが母児利益が大きいかについての複数の RCT とメタアナリシスがある。最大母数の RCT は Hannah ら 5) による 3,407 例の頸管熟化不良例を対象にした検討で、誘発群 (routine induction) では待機群 (selective induction; 陣発待ちで適応発生時に介入) に比べて帝切率が低く (21.2% vs. 24.5%, $p=0.03$)、児罹病率には両

群間で差がなかった。次に、誘発 vs. 待機の優劣比較 13 RCT に対する Cochrane メタアナリシス (N=6,073 例) 6) が1997年に発表された。誘発は待機に比して帝切率は低く (OR 0.87, 95%CI 0.77~0.99), 周産期死亡率は低く (OR 0.23, 95%CI 0.06~0.90), 羊水混濁頻度も有意に低かった。MAS 発症, 鉗子・吸引分娩, 胎児心拍パターン異常, 新生児痙攣なども誘発群で低かったが有意差は出なかった。その後追加された 3 個の RCT と上記 Cochrane Review 13 論文 6) を合計した 16 RCT に対するメタアナリシス (N=6,508) 7) では, 誘発群では待機群に比し, 帝切率は有意に低く (OR 0.88, 95%CI 0.78~0.99), 周産期死亡率, NICU 入院率, MAS, APGAR 低値率はいずれも誘発群で低かったがやはり有意差は出なかった。Cochrane Review 13 論文の対象には頸管熟化不良例と良好例とが混在しているが, このうち Hannah の論文 5) を含む合計 5 論文では対象は頸管熟化不良例に限定されており, これは Cochrane Review [6]の全症例 6,073 例中の 3,995 例 (66%) を占めている。さらに, 誘発による帝王切開頻度低下効果は頸管熟化状態にかかわらず認められた 6)。2006年に再度Cochraneメタアナリシスが発表された(19論文、N=7,984) [8]。1997年のCochraneメタアナリシス[6]で使用された症例が約82%を占めており、再検討とはいうものの検討症例は重複しており、結論主旨は変わっていない。誘発群では待機群に比して、周産期死亡は有意に減少し (1/2986 vs 9/2953, RR 0.30 [95% CI 0.09-0.99])、帝王切開率は有意ではないがわずかに減少した (RR 0.92 95% CI 0.76-1.12)。2009年の別のメタアナリシス[9]は6117論文ピックアップからスタートしている。結果は誘発群では待機群に比して、帝王切開率、羊水混濁率ともに有意に低かった (待機 vs 誘発;帝王切開率のOR1.21[95% CI 1.01-1.46], 羊水混濁率のOR 2.04[95% CI 1.34-3.09])。

ただ、これらメタアナリシスでは41週以降誘発是非を問題にしており、41週0日から41週6日妊娠だけに絞って誘発 vs. 待機の優劣を比較したものではない。これについて参考になる別の研究がある。41週で誘発された妊婦と誘発されずに41週6日まで分娩にならなかった妊婦との帝切率が多変量解析された。その結果、有意差は出ないものの誘発群で帝切率はやや低かった10)。

以上をまとめると 41週以降妊娠では、頸管熟化不良例でもまた良好例でも、誘発は待機に比べて児死亡率、児罹病率および帝王切開率の減少傾向を示したが、一貫した有意差まではでていない。ACOG も以上述べて来た大規模 study やメタアナリシス成績を重視しつつも、「この案件には相反するデータもまだある」と判断し、2004のRecommendationで、「42週以降の頸管熟化不良例では誘発でも待機でもどちらでも良い」と記述した1)。42週以降ですら誘発 vs. 待機「どちらでも良い」とされており、ましてや41週に限定した高度推奨レベルのガイドライン提出は困難であった。また本案件に関する本邦独自のデータはなく、さらに使用できる頸管熟化促進剤が本邦では米国に比して少なく、子宮収縮薬使用に対する妊婦側抵抗感も本邦では強い可能性がある。また、診療体制の異なる欧米大規模施設での成績をそのまま本邦に流用できるかどうかについても不明である。そこで、Answer 3ではこれらをすべて斟酌して「頸管熟化度を考慮した分娩誘発を行うか、陣痛発来待

機する」と記載した。「誘発」方針採用の場合には子宮収縮薬使用のコンセントを得る。「待機」方針の場合には胎児 well-being を定期的にモニターする。また、熟化促進を考慮しても良い。本邦で使用可能な熟化促進法としては、プラステロン硫酸ナトリウム、乳頭刺激、卵膜剥離、ラミナリア、メトロイリントール、などがあるがそれらの熟化促進効果をはっきりと証拠だてた RCT はない。なお、頸管熟化不良とは何を指すかについての明確な線引きはできないが、これまで述べてきた RCT では Bishop Score 4 点, 5 点, 6 点, 7 点以下, あるいは子宮口開大 3cm 未満 3) を熟化不良として取り扱っている。分娩誘発の際には、CQ412 (分娩誘発法) を順守し、子宮収縮薬を使用する場合は巻末「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点：改訂 2011 年版」を順守する。

以上述べてきたように、41 週台頸管成熟不良例への誘発 vs. 待機のどちらが児予後を良くするかはまだ決着がついていない。本邦での RCT が期待される。ただ、児死亡を primary endpoint とすると、誘発 vs 待機 どちらの方策を採用しても、児死亡自体が稀な事象であるため、なかなか結論が出にくい問題であるといえる。

2) 頸管熟化良好例

頸管熟化良好妊婦では誘発分娩成功率が高いため、ACOG では「42 週以降の頸管熟化例では陣発は待たずに分娩誘発するよう」推奨している 1) が 41 週 0 日から 41 週 6 日も 42 週以降と同様に誘発しても良いかどうかについては記載がない 1)。前項で述べた RCT の多くでは、割り付け時点での頸管熟化良好例は研究対象からはずされた 5) 11) 12)。また「待機」に割り付けられた妊婦が観察中に頸管熟化を示した場合、その時点で「誘発」に切り替えられた 11) 12)。これらからは「41 週台の頸管熟化良好例は 42 週以降熟化良好例に準じて誘発しても良い」との文脈が強く読み取れる。また、前述したように Cochrane Review では頸管熟化状態に関係なく 41 週以降では誘発が待機に比して帝王切開率を低めると結論された 6)。しかし、41 週台の頸管熟化良好例に絞った誘発是非検証の RCT はないことを斟酌し、本ガイドライン Answer 3 では「41 週台の頸管熟化良好例では誘発すべき」とは記載せず「頸管熟化度を考慮した分娩誘発を行う」との表現にとどめた。

妊娠 42 週以降では児死亡率は急上昇する 1) 2)。先に述べた誘発是非検証メタアナリシス 7) 16 個の RCT のうち、待機群に割り付けられた妊婦が分娩にいたらぬ時、「43 週までそのまま待機する」のが 4 個、「44 週まで待機する」も 4 個あった。「帝切してでも分娩させるのは何週か」に関する evidence-based 推奨案はまだない。ACOG でも 42 週以降「頸管熟化良好なら即誘発」「頸管熟化不良ならば誘発・待機どちらでも良い」と記載しているが 1)、何週までに分娩させるべきかについては述べられていない。頸管熟化良不良にかかわらず 41 週以降の誘発は待機に比較して母児罹病率が低い可能性が高いこと、42 週（過期妊娠）は異常妊娠と位置付けられていること、本邦では初期超音波実施率が高く、浅い週数の妊婦を 42 週以降だと誤認する可能性がかなり低いこと、の 3 点を考慮し、本ガイドラインでは、42 週以降は「誘発分娩を考慮する」と結論した。待機方針を取る場合に

は 1) 胎児 well-being を監視する, 2) 42 週以降は児罹病率が急上昇することを妊婦・家族にインフォームする, の 2 点が必要である。

誘発あるいは待機、いずれにしても周産期罹病・死亡率をゼロにはできない。誘発中に起きた「誘発とは無関係な不都合」と待機中に起きた「待機とは無関係な不都合」は、「誘発」あるいは「待機策」に起因すると誤解される場合もある。誘発、待機いずれにせよ、これらに関する情報を患者側と共有することが望ましい。

文献

- 1) Authors not indicated : ACOG Practice Bulletin, number 55 : Management of postterm pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104: 639—646 (Bulletin)
- 2) Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. JAMA 1996; 275: 1432—1434 (II)
- 3) Boehm FH, Salyer S, Shah DM, et al.: Improved outcome of twice weekly nonstress testing. Obstet Gynecol 1986; 67: 566—568 (III)
- 4) Miyazaki FS, Miyazaki BA: False reactive nonstress test in postterm pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1981; 140: 269—276 (III)
- 5) Hannah ME, Hannah WJ, Hellmann J, et al.: Induction of labor as compared with serial antenatal monitoring in post-term pregnancy. A randomized controlled trial. The Canadian Multicenter Post-term Pregnancy Trial Group. N Engl J Med 1992; 326: 1587—1592 (I)
- 6) Crowley P: Interventions for preventing or improving the outcome of delivery at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev 1997, Issue 1. Art. CD000170 (Cochrane Library Issue 3, 2006) (Meta-analysis)
- 7) Sanchez-Ramos L, Olivier F, Delke I, et al. : Labor induction versus expectant management for postterm pregnancies: a systematic review with meta-analysis. Obstet Gynecol 2003; 101: 1312—1318 (Meta-analysis)
- 8) Gülmezoglu AM, Crowther CA, Middleton P. : Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Oct 18;(4):CD004945. (Meta-analysis)
- 9) Caughey AB, Sundaram V, Kaimal AJ et al.:Systematic review: Elective induction of labor versus expectant management of pregnancy. Ann Intern Med 2009;151:252-263 (Meta-analysis)
- 10) Caughey AB, Nicholson JM, Cheng YW, et al. : Induction of labor and cesarean delivery by gestational age. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 700—705 (II)
- 11) Dyson DC, Miller PD, Armstrong MA: Management of prolonged pregnancy: Induction of labor versus antepartum fetal testing. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 928—934 (I)
- 12) Authors not indicated: A clinical trial of induction of labor versus

expectant management in post-term pregnancy. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 716—723 (I)

かみんこくご

CQ502 妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは？

Answer

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

▷解説

1. 細胞診異常（ベセスダ分類：ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, AISなど）（従来のクラス分類：III～V）が認められた場合の取扱いは、原則として、非妊時と同様である 1）。妊娠中は扁平円柱上皮境界 squamocolumnar junction (SCJ) が外方に移動するためコルポスコピー観察が容易であり、細胞診と組織診の精度は高い 2）。なお、細胞診結果が、”意義不明な異型扁平上皮細胞”（ASC-US）または”軽度扁平上皮内病変”（LSIL）（クラス分類IIIa）の場合、コルポスコピーで病変を評価し、組織診を行わずに経過観察を行ってもよい。 ASC-USの取扱いとして、米国ではHPV検査を行って陽性者のみにコルポスコピーを行う方法や細胞診再検のみで経過観察する方法も推奨されている 1, 3）。しかし、わが国ではHPV検査は保険適用されておらず、またベセスダ分類が導入されたばかりであり、コルポスコピーを行うことが望ましい。
2. 異形成および上皮内癌の病変 cervical intraepithelial neoplasia (CIN) が妊娠中に浸潤癌に進展する頻度は低く、分娩後に自然退縮する場合も報告されている 1, 3, 4）。したがって、CIN であれば経過観察し、分娩後に治療を行う 1, 3, 5）。一方、上皮内癌と診断した場合でもその中に微小浸潤癌以上の病変が含まれ得ることを重視し、妊娠中も非妊時と同様に診断的円錐切除を行うこともある 6～8）。
3. 妊娠中に円錐切除が必要なのは微小浸潤癌の場合である 5～8）。これにより、Ia1期かIa2期かの鑑別、および脈管侵襲の有無を診断する必要がある。 また、浸潤病変の存在が疑われる場合、すなわち組織診は CIN であっても細胞診で浸潤癌を疑う所見がある場合は原則として円錐切除が必要である。 組織診が上皮内腺癌 (AIS) の場合、AISに隣接して浸潤腺癌が存在することがあり、これを除外する目的で円錐切除を行う。 AISでは、妊娠中の円錐切除により良好な転帰が報告されている 9）。

円錐切除の時期は妊娠 14 週以降が望ましい9)。妊娠中は SCJ の移動で病変の多くが ectocervix に存在すること，円錐形の深い切除は流産や出血の危険性を高めることから，深い“cone” biopsyではなく，cone 高の低い“coin” biopsy と呼ばれる切除を行う3, 10)。頸管搔爬は施行しない。ただし，切除後の病変遺残の頻度は高い11)。同時に頸管縫縮術を施行することもあるが12)，その効果に関する一定の見解はない。

なお，Ib 期以上の浸潤癌の場合，基本的な治療方針は非妊時と同じであるが，臨床進行期や妊娠週数により個々に対応を考慮する13, 14)。児が成熟するまで治療開始を待機できる期間について一定の見解はない。

4. Ia1 期で脈管侵襲陰性であればリンパ節転移のリスクは極めて低いことから妊娠継続可能と考えられる8)。Ia1 期で脈管侵襲陽性の場合や Ia2 期の場合，一般的には妊娠継続は不可能と考えるべきであるが，妊娠 20 週以降に診断が確定した場合などで生児が得られる可能性がある場合には，インフォームドコンセント後の妊娠継続もありうる。

5. 妊娠中 2～4 カ月ごとに細胞診，必要に応じてコルポスコピーを施行し，病変の進展がないことを確認する 1, 3, 5-8)。

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

7. CIN に対して妊娠中には治療を行わず経過観察することは，患者が分娩後もフォローアップ可能であることを前提としている5)。分娩後に必ず再評価を行い，治療方針を決定する。

表 ベセスダシステムによる細胞診分類

| ベセスダ分類 | 略語 | 推定される 病理診断 | クラス分類 | 従来の英語表記 |
|---------------------------------|--------|-----------------|--------------|--|
| 1) 陰性 | NILM | 非腫瘍性所見 炎症 | I、II | Negative for intra- epithelial lesion or malignancy |
| 2) 意義不明な異型 扁平上皮細胞 | ASC-US | 軽度扁平上皮内 病変疑い | II-IIIa | Atypical squamous cells of undetermined significance |
| 3) HSIL を除外でき ない異型扁平上皮 細胞 | ASC-H | 高度扁平上皮内 病変疑い | IIIa-IIIb | Atypical squamous cells cannot exclude HSIL |
| 4) 軽度扁平上皮内 病変 | LSIL | HPV 感染 軽度異形成 | IIIa | Low grade squamous intraepithelial lesion |
| 5) 高度扁平上皮内 病変 | HSIL | 中等度異形成 高度異形成 | IIIa IIIb | High grade squamous intraepithelial lesion |

| | | | | |
|--------------|-----------------|---------------------------|-----|---------------------------|
| | | 上皮内癌Ⅳ 微小浸潤扁平上皮癌Ⅴ 疑い | | |
| 6) 扁平上皮癌 | SCC | 扁平上皮癌 | V | Squamous cell carcinoma |
| 7) 異型腺細胞 | AGC | 腺異型または腺癌疑い | III | Atypical glandular cells |
| 8) 上皮内腺癌 | AIS | 上皮内腺癌 | | IV Adenocarcinoma in situ |
| 9) 腺癌 | Adeno-carcinoma | 腺癌 | V | Adenocarcinoma |
| 10) その他の悪性腫瘍 | other | その他の悪性腫瘍 | | Other malignant neoplasms |

文献

- 1) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346-355 (III)
- 2) Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Phillippe E: Colposcopy and directed biopsy reliability during pregnancy. : A cohort study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995; 62: 31-36 (III)
- 3) Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS: Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:3-9 (III)
- 4) Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, et al. : Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. Obstet Gynecol 1999; 93: 359-362 (II)
- 5) Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al: 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 340-345 (III)
- 6) Connor JP : Noninvasive cervical cancer complicating pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998; 25: 331-342 (III)
- 7) Ueki M, Ueda M, Kumagai K, et al. : Cervical cytology and conservative management of cervical neoplasias during pregnancy. Int J Gynecol Pathol 1995; 14: 63-69 (III)

- 8) 久布白兼行, 野澤志朗: 妊娠を合併した子宮頸癌の取り扱い. 新女性医学大系 34. 子宮頸部の悪性腫瘍, 東京: 中山書店 2000; 363—370 (III)
- 9) Lacour RA, Garner EI, Molpus KL, et al. : Management of cervical adenocarcinoma in situ during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1449—1451 (III)
- 10) Bidus MA, Elkas JC: Cervical and Vaginal cancer. In: Berek' s and Novak' s Gynecology 14 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1437—1438 (III)
- 11) Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O' Quinn AG : Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. Gynecol Oncol 1997; 64: 153—155 (III)
- 12) Dunn TS, Ginsburg V, Wolf D: Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. Gynecol Oncol 2003; 90: 577—580 (III)
- 13) Diagnosis and, treatment of, cervical carcinomas: ACOG Practice bulletin No. 35. Obstet Gynecol 2002; 99: 855—867 (III)
- 14) Hunter MI, Tewari K, Monk BJ: Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. Am J Obstet Gynecol 2008, 2008; 199:10-18 (III)

CQ503 子宮頸部円錐切除後の妊娠の取り扱いは？

Answer

1. 早産ハイリスク群と認識する。(A)
2. 早産徴候（頸管長短縮，子宮収縮等）に注意して管理する。(B)
3. 頸管長短縮例では予防的頸管縫縮術を考慮する。(C)

▷解説

1. 円錐切除後の妊娠では早産率が 8～15% であり，対照群の 1.5～3 倍と有意に高く 1～4)，児が低出生体重児となる頻度も約 2～4 倍増加する 3, 4)。帝王切開分娩や前期破水が増加することも報告されている 4)。早産率の増加はメスを用いたコールドナイフ法，レーザー法，LEEP (loop electrosurgical excision procedure) 法でも差異はなく，切除した頸部組織が大きいほどリスクが高い 2, 5, 6)。レーザーなどによる蒸散法では早産率は増加しない 4) という報告が多いが，増加したという報告もある 7)。

2. 円錐切除後妊娠のうちでも，24 週までに頸管長 25 mm 未満であった場合は有意に早産率が高い 8) という報告があり，頸管長の計測が早産リスク評価に重要である。

3. 円錐切除後妊娠に対する予防的頸管縫縮術に関しては，これを施行してもしなくても早産率の差異はなかったという報告があり 9)、全例に行う必要はない 8-11)。すなわち，頸管長が 30 mm 以上の場合は経過観察とし，頸管長が短縮している場合に頸管縫縮術の適応を考慮する 8, 10, 11)。なお，コールドナイフによる円錐切除術後には分娩時に頸管裂傷の頻度が 7 倍増加するという報告がある 1 2)。

文献

- 1) Crane JM: Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1058—1062 (II)
- 2) Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al. : Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100—2106 (II)
- 3) Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al. : The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325—332 (II)
- 4) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. : Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions : systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (II)
- 5) Leiman G, Harrison NA, Rubin A: Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 14—18 (III)
- 6) Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, et al. : Related Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 109—112 (II)
- 7) Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, et al: Preterm delivery after surgical

treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 2007; 109:309-313 (III)

8) Kalitsaris A, Paschopoulos M, Paraskevaidis E, et al. : Fertility and pregnancy after conization. Ann Ostet Ginecol Med Perinat 1991; 112: 257—261 (III)

9) 岩田卓, 塚崎克己, 野澤志朗, 他 : 頸管縫縮術の適応と問題点 : 円錐切除後妊娠における適応と問題点. 臨床婦人科産科 2002 ; 56 : 858—861 (III)

10) Berghella V, Pereira L, Garipey A, et al. : Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1393—1397 (III)

11) 平松祐司 : 円錐切除は頸管無力症の原因となるか. 臨床婦人科産科 2002 ; 56 : 960—963 (III)

12) Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al. : Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2006; 103: 604—607 (II)

CQ601 妊娠中の細菌性膣症の取り扱いは？

Answer

1. 細菌性膣症症状のある妊婦には治療を行う。 (B)
2. 早産既往などの早産ハイリスク妊婦には、検出のための検査と抗生物質による早期の治療を考慮する。 (C)

▷解説

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

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

一般妊婦については、Cochrane Review では早産の (低リスク、高リスクを含む) 平均的リスクの無症候性細菌性膣症妊婦5,888 名を含む15 の試験で、抗生物質による治療を行うと細菌性膣症は治癒するが、妊娠37週未満の早産率は減少せず preterm PROM も減少しなかったと報告している⁶⁾。しかし、妊娠20週未満に治療を開始した2,387名の妊婦を含む5つの試験で、妊娠37週未満の早産を減少させた (OR 0.72) と報告している⁶⁾。United States Preventive Service Task Force (USPSTF) のメタアナリシスでは、症状のない早産低リスクの626名の妊婦を含む3つの試験で、抗生物質による治療は37週未満の早産減少効果が無かったと報告している⁷⁾ また、無症状な平均的リスクの4,972名の妊婦を含む8つの試験でも治療は早産とpreterm PROMを減少させなかったと報告している。現時点では、早産予防のため、無症状の全ての妊婦にスクリーニング検査をし、治療することについての有用性を断定できるだけのエビデンスはない。しかし、妊娠20週未満の早期に治

療を開始する効果については、今後の追加研究を待っての検討が必要である。

またCochrane Reviewは、早産リスク因子である早産既往女性に対する診断と治療は、preterm PROM (OR 0.14) と低出生体重児 (OR 0.31) を有意に減少させると報告している⁶⁾。しかし、早産を有意に減少させるまでには至らず、これは早産減少に治療が無効であった大規模試験⁸⁾ 結果に大きく影響されているためと考えられる。USPFTFも無症候性早産ハイリスク妊婦への治療効果を検討している⁷⁾。このなかでは、結果が様々で一致せず、3つの報告^{9)~11)} が有用性ありとしており、1つの報告⁸⁾ が有用性なしとしており、一つの報告¹²⁾ は検査・治療をすることは有害としている結果が報告されている⁷⁾。また、34週未満の早産については有意な有用性は認められなかったとしている。現在、ハイリスク妊婦への検査・治療を推奨するにはデータが未だ不十分であるが、有用である可能性があり、症例ごとに考慮されよう。

本邦では通常、局所療法がなされており、クロラムフェニコール (クロロマイセチン®) 膣錠 (100mg 含有), 1日1回6日間投与が行われる¹³⁾。その他、保険適用はないがメトロニダゾール (フラジール®) 膣錠 (250mg 含有) 1日1回6日間投与が行われている。しかしこれらの投与方法が早産率の減少効果に有効かどうかは明らかになっていない。

CDC は、早産予防に有効であったというスタディから、妊婦での細菌性膣症の治療には、メトロニダゾール500mg, 1日2回7日間内服またはメトロニダゾール250mg, 1日3回7日間内服^{5) 14)}、またはクリンダマイシン300mg, 1日2回7日間内服を推奨している⁵⁾。ただし本邦においてはこれらの治療方法は保険適用がない。現時点ではメトロニダゾールの催奇形性は否定的と考えられている^{15) 16)} が本邦においては、妊娠3カ月以内は禁忌とされている。

文献

- 1) Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, et al.: Nonspecific vaginitis: Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. Am J Med 1983; 74: 14—22 (II)
- 2) Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et al.: Vulvovaginal symptom in women with Bacteria vaginitis. Obstet Gynecol 2004; 104: 267—272 (II)
- 3) Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, et al.: Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: A meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 139—147 (Metaanalysis)
- 4) Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL: Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. J Clin Microbiol 1991; 29: 297—301 (II)
- 5) Workowski KA, Berman SM: Centers for Disease Control and Prevention; Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep 2006; 55 (RR-11): 1—94 (Guideline)
- 6) McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A: Antibiotics for treating bacterial

vaginosis in pregnancy (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, 2007 (Meta-analysis)

7) Nygren P, Fu R, Freeman M, et al.: Evidence on the benefits and harms of screening and treating pregnant women who are asymptomatic for bacterial vaginosis: an update review for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 148: 220-233 (Review)

8) ~~7)~~ Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al.: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl Med* 2000; 342: 534-540 (I)

9) Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, et al.: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1732-1736 (I)

10) Morales WJ, Schorr S, Albritton J, et al.: Effect of metronidazole in patient with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis. *Am J Gynecol* 1994; 171: 345-349 (I)

11) McDonald HM, O' loughlin JA, Vigneswaran R, et al.: Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnella vaginalis*): a randomized, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1391-1397 (I)

12) Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, et al.: Preterm labour-is bacteria vaginosis involved? *Afr Med J* 2002; 92: 231-234 (I)

13) 日本性感染症学会：性感染症診断・治療ガイドライン2008；細菌性膣症。日本性感染症会誌2008；19（1 suppl.）：77-80（Guideline）

14) Yudin MH, Landers DV, Meyn L, et al.: Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 523-534 (I)

15) Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, et al.: Safety of metronidazole in pregnancy : a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 525-529 (Meta-analysis)

16) Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al.: Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186-192 (II)

CQ602 妊娠中の性器クラミジア感染の診断，治療は？

Answer

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

▷解説

Answer 1の推奨レベルがC (2008年版) からBとなったことに注意する。

1. 診断の実際と留意点

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

2) . CDCは、エビデンスには欠けるとした上で、すべての妊婦に対し初診時のスクリーニングを勧めており、また上記の範疇のリスクの高い妊婦には、母子感染予防のため妊娠後期の再検査も勧めている2)。

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

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

2. 感染妊婦取り扱いの実際と留意点

妊婦に対する性器クラミジア感染症治療薬として，日本性感染症学会は「性感染症診断・治療ガイドライン2008」の中で，現在本邦で用いられているアジスロマイ

シン（ジスロマック®錠）、クラリスロマイシン（クラリス®錠等）、ミノサイクリン（ミノマイシン®錠等）、ドキシサイクリン（ビブラマイシン®錠等）、レボフロキサシン（クラビッド®錠等）、トスフロキサシン（オゼックス®錠等）中から、胎児に対する安全性を考慮しアジスロマイシン、クラリスロマイシン（いずれも本邦の添付文書では有益性投与）が投与可能としている5）。2008に記載されていたガチフロキサシンは、米国での承認削除及び国内の市販後血糖値異常発現状況等を理由に販売中止となった。しかしながら、米国CDCはニューキノロン系、テトラサイクリン系を禁忌とし、妊婦に対する治療薬として、アジスロマイシン（FDA Pregnancy Category B：動物実験では危険性はないがヒトでの安全性は不十分、もしくは動物では毒性があるがヒト試験では危険性なし）、アモキシシリン（オーグメンチン®錠等）（同B、本邦ではクラミジアに保険適用なし）を推奨し、また代替薬としてエリスロマイシン（エリスロシン®本錠等）（同B）を推奨している2）。

クラリスロマイシンは、動物実験で胎児毒性（心血管系の異常、口蓋裂、発育遅延等）が報告されており、胎児に対する安全性は上記3 抗菌薬より1 ランク下のFDA Pregnancy Category C（動物実験で毒性がありヒト試験での安全性は不十分だが、有益性が危険性を上回る可能性あり）に位置づけられている。一方、動物実験の結果に頼らざるを得ないのはヒトでの臨床経験の少ない期間であり、ヒトでの臨床経験が積まれた薬剤であればその経験を優先すべきという考え方もある。これに基づけば発売から20 年近く経った両薬剤（クラリスロマイシンとアジスロマイシン）

（アジスロマイシンも海外では1991 年販売開始）ともに比較的安全な抗菌薬といえよう。ただし欧米諸国のなかには、クラリスロマイシンの添付文書に妊娠中の投与について胎児毒性を警告あるいは禁忌として記載されている国も多く、特に妊娠初期の使用に際しては、慎重な配慮とインフォームドコンセントが望ましい。

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

文献

- 1) ACOG committee opinion: Number 301, Sexually transmitted diseases in adolescents. Obstet Gynecol 2004; 104: 891—898 (Committee opinion)
- 2) CDC: Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. 2006; MMWR 55: RR-11 (Guideline)
- 3) Alary M, Joly JR, Moutquin JM, et al.: Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydial infection in pregnancy. Lancet 1994 ; 344 : 1461—1465 (I)
- 4) Hammerschlag MR, Cummings C, Roblin PM, et al.: Efficacy of neonatal ocular prophylaxis for the prevention of chlamydial and gonococcal conjunctivitis. N Engl J Med

1989; 320: 769—772 (II)

5) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療 ガイドライン2008. 日性感染症会誌 2008 ; 19 : 5708染 (Guideline)

6) Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al.: The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51: 1021—1031 (Meta-analysis)

7) Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al.: Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002; 325: 1334 (II)

8) Osher S, Persson K: Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 137—141 (II)___

かみんこく

CQ603 B 群溶血性レンサ球菌 (GBS) 保菌診断と取り扱いは？

Answer

1. 妊娠 33～37 週に膣周辺の培養検査を行う。(B)
2. 以下の妊婦には経膣分娩中、ペニシリン系薬剤静注による母子感染予防を行う。(B)
 - ・前児が GBS 感染症 (今回のスクリーニング陰性であっても)
 - ・GBS 陽性妊婦 (破水/陣痛のない予定帝王切開の場合には予防投与は必要ない)
3. GBS保菌状態について不明の妊婦が陣痛発来・前期破水 (早産期も含む) となった場合、GBS陽性として扱う。(B)
4. GBS陽性妊婦やGBS保菌不明妊婦が前期破水した場合 (主に早産期)、GBS除菌に必要な抗菌剤投与期間は3日間と認識する。(C)

解説

B 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*, group B *Streptococcus*, 以下 GBS) は約

10～30% の妊婦膣!大便中から検出され1)～3), 母児垂直感染症 (肺炎, 敗血症, 髄膜炎等) の原因となる. 新生児GBS感染症 (症状が出現し、起因菌としてGBSが同定された場合) は生後 7 日未満に発症する早発型と 7 日以降に発症する遅発型に分類され, い

ずれにも上行性子宮内感染!産道感染が関連しており児死亡もしくは後遺症の原因となる4). 英国では 1,000 出生あたり 3.6 名程度 (0.36%) の早発型 GBS 感染症発症が推定されている5). したがって, GBS 保菌母体から感染児が出生する確率は 2% 前後と推定される. その頻度は決して低くはなく, また死亡や髄膜炎等による後遺症など, その重篤性を考慮して米国では universal screening (全妊婦に対する検査) が勧められている4). 本邦の早発型 GBS 感染症は欧米に比して少ないと考えられていたが, 欧米と同程度に存在する可能性が指摘されている3)6). Usui ら3) は本邦妊婦 11% の膣内から GBS が検出されたことを報告している. Yamada ら6) は 1996～2002 年間に出生した 2,364 名の児中, 症状があり感染症が疑われた児全例において GBS 感染の有無検索を行ったところ, 5 名の臍帯血 (0.21%) ならびに 3 名の咽頭もしくは胃液より GBS が検出 (0.13%) されたことより, 本邦においても英国と同様の率で新生児 GBS 感染症が起こっている可能性を指摘した. 保科ら7) は本邦早発型 GBS 感染症172 例の検討でその予後について死亡 19 例 (11.0%), 後遺症残存例 10 例 (5.8%) と報告している. 検体採取は一本の綿棒で膣入口部の検体採取後 (できれば膣鏡を用いない), 同綿棒もしくはもう一本の綿棒を用いて肛門内あるいは肛門周辺部からも採取することが望ましい.

培養検査施行時期については 33～37 週を推奨した. 妊娠初期, 中期には GBS 検出を目的とした培養検査を行う必要はない. もし, 妊娠中に偶然 GBS 保菌が判明

した場合であっても妊娠中の除菌（抗菌剤による）は必要なく、分娩中にのみ抗菌剤を投与する。しかし、妊娠中の除菌を制限するものではない。場合によっては妊娠中に除菌しても差し支えない。ただし、妊娠中に除菌した場合でも、分娩中の抗菌剤投与を省略するためには 33～37 週時に再度培養検査を行い、GBS 陰性を確認する必要がある。したがって、妊娠初期・中期に膣・肛門部から一度でも GBS が検出された場合は GBS 陽性として扱うこ

とが現実的である。ただし、妊娠末期に再度培養を行い陰性が確認された場合は陰性として扱う4）。

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

培養検査結果が確認されていない場合、あるいは検査が何らかの理由により行なわれなかった場合にはGBS 陽性として扱う。早産期前期破水患者（GBS状態不明）において、妊娠継続を図る場合があるが、このような場合にGBS陰性となるまでの抗菌剤投与期間について検討した報告がある。連日GBS培養検査を行い、またGBS陽性患者と同様な抗菌剤投与を行なった場合、入院時にGBS陽性であった33名中、抗菌剤1日間投与で29名（88%）が、2日間投与で32名（97%）が、3日間投与で全33名（100%）がGBS陰性となった8）。したがって、早産期前期破水患者においてGBS不明の場合にはGBS陽性として扱い、その除菌のためにはGBS陽性患者分娩時と同様な方法により3日間抗菌剤を投与する。

抗菌剤の種類・投与法に関しては米国では表 1 のように推奨されている。本邦でこれに則って予防投与を行った場合、抗菌薬投与量が保険適用範囲を超える場合がある。今後、関係者に理解を求める必要がある。現時点では、適用範囲を超えた用量を用いる場合はインフォームドコンセント後に行うことが望ましい。また、本邦妊婦は米国妊婦に比して平均体重が少ないことより、適宜、投与間隔をあける、あるいは投与量を減らすといった対応も考慮される。ただし、用量を減らした場合の効果については検証されていない。

GBS陽性妊婦分娩中の抗菌剤投与は新生児GBS感染症予防に有効である9）ことは1980年代に示されたが臨床の場でGBSスクリーニングとその予防が一部ルーチン化されるようになったのは1996年のAmericanAcademyofPediatricsやACOG

(AmericanCollegeofObstetricsand

Gynecology) のガイドライン発行10) 以降である。このガイドライン発行後に顕著な早発型新生児GBS感染症減少があった（1,000出生あたり1.7人から0.6人へ、1993年と1998年を比較）11) ことが報告され、分娩中抗菌剤投与による予防の有効性が証明された。しかし、1996年のガイドラインでは妊婦全例への培養検査

(universalscreening) を勧めたわけではなかった (培養検査を行わないで臨床的に危険群を同定しその群に対して予防的に抗菌剤使用を勧めるという選択肢を残しておいた). その後, 全例スクリーニングのほうが優れていることが判明した12).

米国では全例でのスクリーニングが推奨されているが, ACOGCommitteeOpinion4) 冒頭に記載されているように「スクリーニング実施と陽性妊婦やハイリスク群全例に予防的抗菌剤投与を行っても新生児GBS感染症を絶滅できるわけではない」ことを承知しておくべきである. Yamadaら6) の早発型新生児GBS感染症8症例中5例では分娩中抗菌剤投与が行われていた. また, 全例検査後の米国ではGBS感染症がさらに低下 (0.32/1,000出生) し, 早産児で危険が高いこと (0.73/1000 vs 0.26/1,000), しかし全GBS感染症児の74%は正期産児であること, また全GBS感染症児の61%は妊娠中のGBS検査陰性であったことが報告された13).

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

ペニシリン過敏なし

- ampicillinを初回量2g静注，以後4時間ごと1gを分娩まで静注

ペニシリン過敏症あり

アナフィラキシー危険が低い妊婦

- cefazolinを初回量2g静注，以後8時間ごと1gを分娩まで静注

アナフィラキシー危険が高い妊婦

GBSがclindamycinやerythromycinに感受性あり

- clindamycin 900mgを8時間ごとに分娩まで静注
- erythromycin 500mgを6時間ごとに分娩まで静注

GBSがclindamycinとerythromycinに抵抗性あり

- vancomycin 1.0g を 12 時間ごとに分娩まで静注

注意：ペニシリン投与歴について聴取し，ペニシリン投与後ただちに過剰反応を示した既往のある

妊婦はアナフィラキシー危険が高い妊婦と判断する。アナフィラキシー危険が高い妊婦にはGBS培養検査時に

clindamycinとerythromycinの感受性検査を行なう。米国においてはclindamycin耐性GBSが3-15%、erythromycin耐性が7-25%に上ると報告されている(14)。発熱等があり，臨床的に絨毛膜羊膜炎が疑われる場合は広域スペクトラムを持ち，GBSに対しても効果のある薬剤を用いる。

- 1) AnthonyBF, OkadaDM, Hobel CJ: EpidemiologyofgroupBstreptococcus: longitudinal observationsduringpregnancy. JInfectDis1978;137:524—530 (II)
- 2) ReganJA, KlebanoffMA, NugentRP: TheepidemiologyofgroupBstreptococcal colonizationinpregnancy. Vaginal infectionsandPrematurityStudyGroup. Obstet Gynecol 1991;77:604—610 (II)
- 3) Usui R, Ohkuchi A, MatsubaraS, et al.: Vaginal lactobacilli andpretermbirth. JPerinat Med2002;30:458—466 (II)
- 4) ACOGCommitteeOpinion(No. 279): Prevention of early-onsetgroupBStreptococcal diseaseinnewborns. ObstetGynecol2002;100:1405—1412
- 5) LuckS, TornyM, d' AgapeyeffK, et al.: Estimatedearly-onsetgroupBstreptococcal neonataldiseas. Lancet2003;361:1953—1954 (III)
- 6) Yamada H, Cho K, Yamada T, et al.: Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. 北海道産科婦人科学会誌 2005; 48: 20—22 (II)

- 7) 保科清, 仁志田博司, 鈴木葉子, 他: 最近の B 群溶血性レンサ球菌感染症の動向. 日新生児会誌 2001; 37: 11—17 (II)
- 8) Alvarez JR, Williams SF, Ganesh VL, Apuzzio JJ. Duration of antimicrobial prophylaxis for group B streptococcus in patients with preterm premature rupture of membranes who are not in labor. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 390. e1-390. e4.
- 9) Boyer KM, Gotoff SP: Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease with selective intrapartum chemoprophylaxis. N Engl J Med 1986; 314: 1665—1669 (I)
- 10) American Academy of Pediatrics committee on Infectious Diseases, committee on Fetus and Newborn, Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) disease. Pediatrics 1997; 99: 489—496
- 11) Schrag SJ, Zywicki S, Faraley MM, et al. : Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. N Engl J Med 2000; 342: 15—20 (II)
- 12) Schrag SJ, Zell ER, Lynfield R, et al. : A population based comparison of strategies to prevent early-onset group B streptococcal disease in neonates. N Engl J Med 2002; 347: 233—239 (II)
- 13) Van Dyke MK, Phares CR, Lynfield R, et al: Evaluation of Universal Antenatal Screening for Group B Streptococcus. N Engl J Med 2009; 360: 2626-36
- 14) Matteson KA, Lievens SP, Catanzaro B, et al: Intrapartum Group B streptococci prophylaxis in patients reporting a penicillin allergy. Obstet Gynecol 2008; 111: 356-64

CQ604 妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合は？

Answer

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

解説

トキソプラズマ (*Toxoplasma gondii*) は, ネコ科動物を終宿主とし, ヒトを含む哺乳動物や鳥類などの恒温動物を中間宿主とする人畜共通寄生虫の一つである。日本におけるトキソプラズマの抗体陽性率は, 近年, 低下傾向にあり, 妊婦での抗体陽性率は 7.1%との報告がある¹⁾。妊娠中の初感染が先天性トキソプラズマ症の発症につながるので, 妊娠初期検査で抗体陰性の妊婦は, 妊娠中に感染しないように注意する必要がある。具体的には, 食肉を十分に加熱して食べること, 猫との接触を避けること, 土との接触や糞尿処理後に手洗いすることなど推奨される。日本で典型的な症状を有する先天性トキソプラズマ症は年間 5~10 例報告され, 近年増加傾向にある。妊婦の初感染率 (約 0.13%) と出生数から推計すると, 年間 1000~10000 人の妊婦が妊娠中に初感染し, 思春期から成人までの発症例を含め年間 130~1300 人の先天性トキソプラズマ症児の出生が推定されるが²⁾, 実際の統計データは存在しない。

妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合の対応について以下に解説する。トキソプラズマに感染した場合, 血液検査で血清特異的IgM抗体は2週間以内に, 遅れてIgG抗体が上昇する。IgG抗体が陽性の場合, 感染を意味するが, 感染時期の推定は出来ない。IgG抗体価が4倍以上上昇する場合には, 初感染を疑うが, IgM抗体価の変化とあわせ総合的に判断する。IgG抗体陽性でIgM抗体陰性の場合, 少なくとも4カ月以上前の感染と考える。しかし, IgM抗体は, 感染後2年以上陽性であること (persistent IgM) もあるため³⁾, IgM抗体が低力価で陽性の場合には, IgG抗体・IgM抗体とも陽性であっても感染時期の特定が難しい。そのような場合, IgG avidity (抗体結合力) の測定で感染時期の推定が可能との報告がある¹⁾。IgG avidityは, 抗体の抗原との親和性が感染から時間が経つとともに高まることを利用したもので, avidityが高値の場合, 感染後4カ月以上経過していると推定できる⁴⁾。小島らは, IgM抗体陽性妊婦の74%がavidityの測定の結果, 妊娠前の感染と考えられたと報告している¹⁾。したがって, IgM抗体陽性が必ずしも最近の感染を意味しているわけではないので, IgM陽性妊婦への対応は慎重に行う。妊娠初期のト

キソプラズマ抗体検査は、必要に応じて行う検査に分類されており（CQ003参照），スクリーニングは，受身赤血球凝集反応法（PHA），間接赤血球凝集反応法（IHA），ラッセクス凝集反応法（LA）で行う．トキソプラズマIgG・IgM抗体検査は，ELISA法が用いられる．IgG avidityの測定は，（株）エスアールエルで可能であるが，研究用検査という位置づけで行われている（自費検査）．

これらの検査で，感染が妊娠前からと考えられた場合には，先天性トキソプラズマ症は発症しない．表1に示すように母体の初感染により胎児感染の起こる確率は，妊娠時期に大きく影響を受ける．胎児感染率は妊娠8週では2%程度であるが妊娠後期には81%にまで上昇する．しかし，先天性トキソプラズマ症の臨床症状の出現は妊娠初期の感染ほどリスクが高い⁵⁾．妊娠後に母体が初感染した場合，アセチルスピラマイシン(acetylspiramycin)を投与し，胎児への感染を予防する（保険適用外）．その投与量は1.2g 分4/day，21日間投与，2週間休薬を分娩まで繰り返す方法がわが国では一般的である．しかし，欧米ではスピラマイシン3g/day（8時間毎1g投与）を分娩まで連続投与する方法がとられている⁶⁾．

トキソプラズマに特異的な遺伝子をPCR法で羊水中に同定した場合，胎児感染と診断できる．2010年のフランスからの報告によると，羊水PCR診断での胎児感染の診断感度は92.2%，陰性的中率98.1%，陽性的中率100%とされており，精度は高いが偽陰性も起こりうる検査である⁷⁾．国内では，千葉大学大学院医学研究院・感染生体防御学（連絡先：043-226-2073）が検査の相談に応じている．羊水PCR診断で，胎児感染が確認できた場合には，ピリメタミン（pyrimethamine, 50 mg/day）とスルファジアジン（sulphadiazine, 4 g/day）の投与が勧められている⁸⁾．ピリメタミンには催奇形性があるため第1三半期には投与しない．さらに，妊娠28週以降はビリルビンと競合してアルブミンと結合するため，新生児に核黄疸を起こすことがあり，妊娠16～27週の薬剤使用が推奨されている．また，ピリメタミンは葉酸の合成阻害作用を有するので，治療中は葉酸（フォリアミン®5～10mgまたはロイコボリン®10～50mg）を経口投与する．

本邦では，ピリメタミン・スルファジアジンは入手できないので，代替としてピリメタミン・スルファドキシシン（ファンシダール®：添付文書では妊婦には禁忌）の連続投与が行われていた．しかし，本薬剤は2010年1月にファンシダール®の発売が中止となったので，薬剤が必要な場合の対応については下記の（注）を参照する．

スピラマイシン投与には，60%の垂直感染を予防する効果があるとされている⁶⁾．一方，妊娠中の薬剤投与は，胎児感染を予防できないが，児の臨床症状の重症化の予防効果があり，より早期からの治療が重症化の予防に繋がるとの報告もある⁹⁾．しかし，近年ヨーロッパで行われた1,208例を対象とした研究では，薬剤（スピラマイシン、又はピリメタミン・スルファジアジン）の有用性は確認されていない¹⁰⁾．ただ，この研究では，コントロール群（非治療群）に妊娠後半期の感染例が多く存在する問題点が指摘されており，妊娠中のトキソプラズマ初感染に対して薬物治療を中止する根拠にはなっていない¹¹⁾．

妊婦が感染した場合、胎盤に好んで感染し、冬眠型の嚢子を形成して持続感染するが、胎盤には感染防御機構があり、多くの症例で胎児感染が阻止されている。しかし、胎児感染しなくとも胎盤感染による胎盤機能低下が起こり、胎児発育不全の原因となることなど報告されている²⁾。

胎児感染が起こった場合、超音波検査で、異常所見が見られることは少ないが、脳内石灰化、脳室拡大、肝腫大、腹水、胎盤肥厚などが見られることがある^{1 2)}。米国では、胎児超音波検査で水頭症、中枢神経系の奇形、対称性胎児発育不全、非免疫性胎児水腫が見られた場合、トキソプラズマ感染を疑うよう推奨されている^{1 3)}。新生児の先天性トキソプラズマ症の症状は、水頭症、小頭症、脳内石灰化、網脈絡膜炎、失明、てんかん、精神運動発達遅延、血小板減少に伴う点状出血、貧血などある。先天性トキソプラズマ症の3主徴は、網脈絡膜炎、脳内石灰化、水頭症とされているが、臨床的に揃うことは稀である^{1 4)}。妊娠中に母体が感染した症例で、出生時に4%の児しか症状を示さないが、髄液検査・CT検査・脳超音波検査・眼科的検査を行うことで、40%の症例に異常所見を認めたとの報告もある^{1 5)}。また、出生時何の症状もみられなかった児の85%に3.5～11.2歳の間繰り返す網脈絡膜炎、IQ低下、適応不全が見られたという報告もある^{1 6)}。

先天性感染の診断は、臍帯血中のIgM抗体が陽性であること、あるいはIgG抗体の臍帯血／母体血比4以上であることで行い、児が1歳になった時点でIgG抗体が陽性であることで診断確定する。新生児にIgM抗体が陽性の場合には1年間ピリメサミンとスルファジアジンによる治療を行う。より早期から治療を行うことで重症の神経学的および眼科的な合併症の発症率を下げるのが可能である^{1 5)}。

注) ファンシダール®は2010年1月に発売中止となったが、厚生労働科学研究費補助金 政策創薬総合研究事業「国内未承認薬の使用も含めた熱帯病・寄生虫症の最適な診療体制の確立」(熱帯病治療薬研究班：<http://www.med.miyazaki-u.ac.jp/parasitology/orphan/index.html>)からピリメサミンとスルファジアジンの提供を受けられる場合がある。必要な場合は、東京大学医科学研究所 感染免疫内科(TEL: 03-5449-5338, FAX: 03-5449-5427)に連絡をとる。

文献

- 1) 小島俊行, 野田俊一, 佐藤俊則, 他: トキソプラズマの母子感染の診断・予防に関する研究. 周産期シンポジウム1999; 18: 9-19 (II)
- 2) 矢野明彦, 青才文江. 先天性トキソプラズマ症. 矢野明彦編. 日本におけるトキソプラズマ症. 九州大学出版会 福岡 2007: 25-67 (III)
- 3) Gras L, Gilbert RE, Wallon M, et al.: Duration of the IgM response in women acquiring Toxoplasma gondii during pregnancy: implications for clinical practice and crosssectional incidence studies. Epidemiol Infect 2004; 132: 541-8 (II)

- 4) Pelloux H, Brun E, Vernet G, et al. : Determination of anti-Toxoplasma gondii immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMerieux) . *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32: 69—73 (II)
- 5) Dunn D, Wallon M, Peyron F, et al. : Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829—33 (II)
- 6) Remington JS, McLeod R, Thulliez P, et al. : Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant, Vol. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2006: 947—1091 (III)
- 7) Wallon M, Franck J, Thulliez P, et al. : Accuracy of real-time polymerase chain reaction for toxoplasma gondii in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 727—33 (II)
- 8) Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al. : Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271—5 (II)
- 9) Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. : Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children' s sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410—5 (II)
- 10) Gilbert R, Gras L: Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *Bjog* 2003; 110: 112—20 (II)
- 11) Montoya JG, Liesenfeld O: Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965—76 (III)
- 12) Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, et al. : Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn* 2003; 23: 558—60 (III)
- 13) ACOG Practice Bulletin: Number 20, September 2000 (replaces educational bulletin number 177, February 1993) . Perinatal viral and parasitic infections. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 76 (1): 95—107.43 (Committee Report)
- 14) Swisher CN, Boyer K, McLeod R: Congenital toxoplasmosis. The Toxoplasmosis Study Group. *Semin Pediatr Neurol* 1994; 1: 4—25 (III)
- 15) Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC, et al. : Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858—63 (II)
- 16) Wilson CB, Remington JS, Stagno S, et al. : Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma*

infection. Pediatrics 1980; 66: 767—74 (III)

表 1. 感染時期による胎児感染率、先天性トキソプラズマ症発症率の変化*

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

* [5]より改定

** 羊水穿刺を行い評価

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

CQ605 妊婦における風疹罹患の診断と対応は？

Answer

1. 妊娠初期に、風疹抗体価（HI）測定を行う。（A）
2. 妊娠初期問診項目に以下の5点を加える。（B）
過去3 カ月以内に以下がなかったか？
風疹患者との接触、発疹、発熱、頸部リンパ節腫脹、小児との接触が多い就労
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。（B）
 - 1) 風疹様症状（発疹、発熱、リンパ節腫脹）があった場合。
 - 2) 風疹患者と明らかな接触があった場合。
 - 3) 妊娠初期の検査でHI 抗体価256 倍以上。
4. 感染診断検査はペア血清HI 抗体価および風疹特異的IgM 抗体価測定を行う。（B）
5. 風疹HI 抗体価が16 倍以下の妊婦には、産褥早期の風疹ワクチン接種を勧める。（C）

▷解説

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

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

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

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

2. 前記の抗体測定に際し問診の確認（周囲での風疹流行、明らかな風疹患者と

の接触，発疹など風疹を疑わせる症状の有無）が重要である．風疹の患者数が低く抑えられている現在では，それらのいずれもない場合，胎児感染の可能性は極めて低い⁶⁾．また問診にあたっては，その年，その地域の風疹流行状況に配慮し，妊婦の職業（小児との接触が多い職業か？職場で流行がないか？）について問診を心がけることも重要である．妊娠初期問診表の中にあらかじめ風疹患者との接触，過去3カ月以内の発疹，リンパ節腫脹，発熱，児童との接触の機会が多い職場環境の有無をいれておくことが備忘のために勧められる．

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

HI抗体価が256倍以上の場合に高値と判断されるが，HI抗体価は個人差があり，感染後，早期でなくても1,024倍以上を示すこともまれではない．HI抗体価が高値であってもただちに最近の風疹罹患であるとはいえない⁶⁾．HI抗体価256倍以上の場合も1～2週間後にHI抗体価を再検査し，IgM抗体価を同時に測定し判定する．ただしHI抗体価256倍以上の妊婦は約17%との報告⁷⁾もあり，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今後，再検討の余地があると考えられる．

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^{8) 9)}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^{7) 8) 9)}．したがって，IgM抗体が陽性であっても最近の風疹罹患を示すとは限らず，低レベルの陽性であれば，問診を詳細に聴取し何もなければ胎児感染はまず否定的である．発疹を伴う明らかな風疹罹患でない場合，血清学的診断のみではCRSのリスク評価は困難であり問診結果が非常に重要となる⁵⁾．Persistent IgMについて厳密な定義はないが1) 低レベル，2) 1～2カ月後の再検でも大体同じ値で検出される，3) 高いIgG抗体が検出される，の3点を満たした場合とする識者の意見がある．

日本の現状では，2003年1月～2006年6月間に分娩した2733名についての風疹抗体価分布の状況についての報告がある⁷⁾（表1）．HI \times 8は185名（6.7%）， \geq \times 256は17.2%（469/2733）であった．HI抗体価 \geq \times 256であった469名中411名（88%）にIgMが検査されたが擬陽性例が1.5%（6/411），陽性例が1.5%（6/411）であった．これら2733名から出生した児にCRSは認められなかったと報告されている⁷⁾．

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%) |
| ×1024 | 30(1.1%) | 0/28 | 0/28 |
| 計2733名 | | 19/1849(1.0%) | 11/1849(0.6%) |

注：これら2733名から先天性風疹症候群児の出生は認められなかった

風疹罹患(疑い含む)妊婦の対応診療指針として、各地区ブロックごとの相談窓口(2次施設)との間で症例検討・情報交換を行うこと、また2次施設でのカウンセリング要請、胎児診断等の希望がある場合には、2次施設への紹介が研究班より提言されている⁵⁾。HI抗体価が高い例や4倍以上上昇した例、IgM抗体の陽性例などについては、必要に応じ国立感染症研究所感染症情報センターのホームページ(<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/index.html>)の「風疹流行および先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言(pdf版)」から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。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国立感染症研究所村山庁舎ウイルス第三部(☎:042-561-077, Fax:042-565-3315)での羊水検査実施について仲介する。羊水採取はそれが可能な施設で行なうが、羊水は冷凍保存で国立感染症研究所村山庁舎に送る必要がある。

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) | 有り、なし、不明 |
| 風疹ワクチン接種歴 | 有り、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、有り(月 日、妊娠 週頃) |

- ・頸部リンパ節腫脹 なし、有り（ 月 日、妊娠 週頃）
- ・発熱（37.5度以上） なし、有り（ 月 日、妊娠 週頃）
- ・風疹患者との接触 なし、有り（ 月 日、妊娠 週頃）
- ・児童（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 有り、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予め完成してから相談する

5. 抗体陰性または低抗体価妊婦には、次回の妊娠における風疹罹患のリスク減少、および社会全体の抗体陽性率上昇に貢献する目的で産褥早期の風疹ワクチン接種が勧められる^{5) 10)}。産褥期風疹ワクチン接種は、すでに米国等で導入されており、小児に比べ関節痛の頻度が高い以外に特別な問題は指摘されていない。母乳中にワクチンウイルスが検出される場合があるが、それにより新生児が感染することではなく授乳中でも差し支えない¹⁰⁾。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⁷⁾。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かについては、今後の検討課題と考えられる。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¹⁰⁾、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¹⁰⁾。

文献

- 1) 国立感染症研究所感染症情報センター：風疹の現状と今後の風疹対策について。2003；（<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rubella.html>）（III）
- 2) Ghidini A, Lynch L: Prenatal diagnosis and significant of fetal infection. West J Med 1993; 159: 366—373（III）
- 3) Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E, et al.: Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. Lancet 1988; 1: 1445—1446（III）
- 4) Bullens D, Smets K, Vanhaesebrouck P: Congenital rubella syndrome after maternal reinfection. Clin Pediatr 2000; 39: 113—116（III）
- 5) 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業分担研究班：風疹流行お

よび先天性風疹症候群の発生抑制に関する緊急提言.

(<http://idsc.nih.go.jp/disease/rubella/rec200408.pdf>) (III)

- 6) 種村光代：風疹—妊娠中の風疹罹患への対応. 周産期医学2002 ; 32 : 849—852 (III)
- 7) Okuda M, Yamanaka M, Takahashi T, 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 (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, 干場勉: 風疹IgM 抗体はいつまで検出されるか. 臨床とウイルス1995 ; 23 : 36—43 (III)
- 10) Rubella vaccination. ACOG committee opinion, No. 281 December 2002 (III)

かたじんこくじんこく

CQ606 妊娠中にHBs 抗原陽性が判明した場合は？

Answer

1. HBe 抗原・肝機能検査を行い，母子感染のリスクを説明する．(A)
2. 内科受診を勧める．(C)
3. 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)
4. 「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

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

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

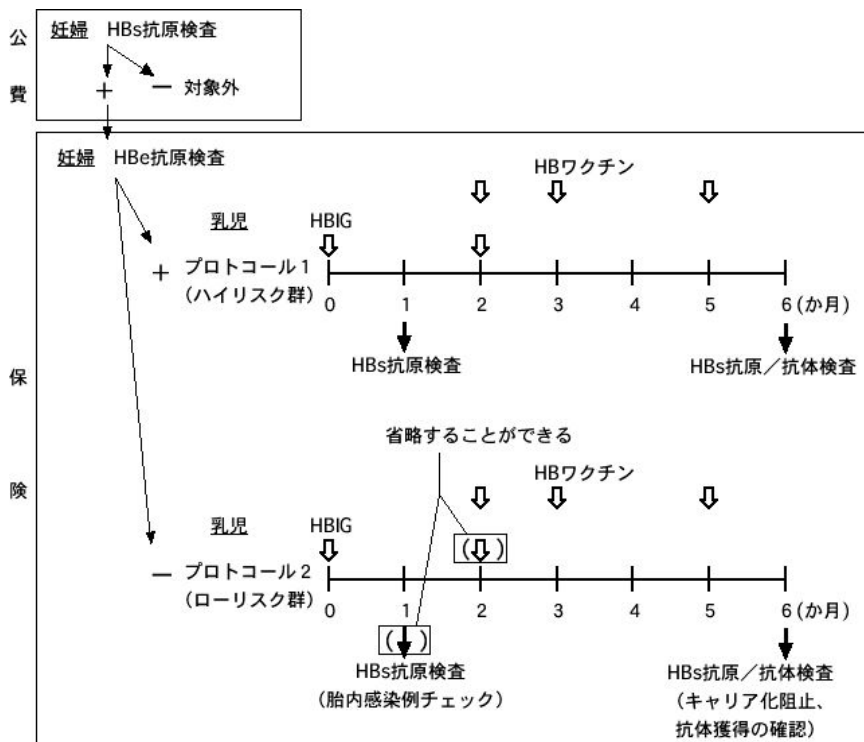
スクリーニング検査でHBs 抗原陽性と判定された人はほとんどがHBV キャリアである．なお，厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長は「2007 年1 月16 日付け雇児母発第0116001 号」で各都道府県母子保健主管部長宛に「妊婦健診において妊娠8 週前後のHBs 抗原検査は最低限必要な検査」である旨の見解を通知した．妊婦がHBV キャリアの場合，感染防止策をとらずに放置すると児の約30% がHBV キャリアとなるが，児がHBV キャリアになるか否かは妊婦のHBe 抗原が関係している1)．すなわち，HBe 抗原陽性妊婦(ハイリスク群)から出生した児を放置した場合のキャリア化率は80~90%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

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

現在の「B 型肝炎母子感染防止対策」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 2)。ただし、本邦で行っている B 型肝炎母子感染防止プロトコールは諸外国で行われている米国 CDC 方式（生後直後に抗HBsヒト免疫グロブリン (HBIG) 筋注とHB ワクチン接種、その後6 カ月の間にHB ワクチンを2 回接種) のそれとは異なっており 2)、吉澤はHBe 抗原陽性から出生した児のキャリア阻止率は1987～1989年では94～97% であったのに1991 年からは90% 以下に低下していると述べている 4)。近年日本において B 型肝炎母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た 2)。その理由として本邦のプロトコールはCDC のそれと比べて煩雑であることが指摘されており、今後の再検討が望まれる 5)。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。

B 型肝炎母子感染防止対策により日本人の HBV 保有率は低下してきたため、現在は性行為による HBV 感染が問題となってきている。以前は我が国における HBV の遺伝子型 (genotype) の多くは B または C であったため、急性肝炎後のキャリア化はほとんどなかった。しかし、近年では国際交流が盛んになり、genotype A の HBV 感染が我が国でも増えてきており、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。WHO は 1992 年、全世界に全新生児を対象とした B 型肝炎ワクチン接種、すなわち ユニバーサル接種を行うように勧告した。WHO 加盟国 193 カ国のうち 2007 年までに 90%にあたる 174 カ国（うち 3 カ国は青年期の接種）がこれを導入しており、先進国では日本、英国、北欧三国のみがユニバーサル接種をおこなっていない。今後、我が国では母子感染防止の完遂とともに、性行為による感染防止を視野に入れたユニバーサル接種も検討課題とすべきである。

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）1.0mLを児に筋肉内注射を行う。（0.5mLずつ大腿前外側または臀筋に筋注）（ヒト血漿製剤であることを両親に伝え、同意を得る）
注意：1995年3月の改訂により、臍帯血または出生直後の児のHBs抗原検査は中止となる。
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、HBIG1.0mLを児に筋注。（HBe抗原陰性妊婦：ローリスク群から出生した児は省略することができる）
5. 生後2カ月、B型肝炎ワクチン（HBワクチン）0.25mLを児に皮下注射。HBIGと同時投与は可能。
6. 生後3カ月、HBワクチン0.25mLを児に皮下注射。
7. 生後5カ月、HBワクチン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。

文献

- 1) Okada K, Kamiyama I, Inomata M, et al.: e antigen and anti-e in the serum of asymptomatic carrier mothers as indicators of positive and negative transmission of hepatitis B virus to their infants. N Engl J Med 1976; 294: 746—749 (II)
- 2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長：B型肝炎母子感染防止対策の周知徹底について。雇児母発2004；第0427002号（III）
<http://www.jaog.or.jp/JAPANESE/jigyo/boshi/HBs/index.htm> [2009.12.12]
- 3) [ACOG Practice Bulletin \(No. 86\) Viral hepatitis in pregnancy. Obstet Gynecol 2007; 110: 941—955 \(Guideline\)](#)
- 4) 吉澤浩司：肝炎ウイルス（HBV とHCV）の母子感染と対策。肝胆膵2007；55：237—244（III）
- 5) 稲葉憲之：B型肝炎ウイルス母子感染予防法の再検討。日産婦誌2005；57：N460—N464（III）

CQ607 妊娠中にHCV 抗体陽性が判明した場合は？

Answer

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

▷解説

C型肝炎はC型肝炎ウイルス(HCV:一本鎖RNAウイルス)の血液を介した感染により起こる。HCV抗体陽性にはHCV持続感染者(キャリア)と感染既往者が含まれ、それらを鑑別するにはHCV-RNA定量検査を行う。持続感染者(キャリア)はHCV-RNA定量検査が「検出」である。一方、HCV感染既往者はHCV-RNA定量検査が「検出せず」である。現在の測定方法であるHCV-RNA定量検査(リアルタイム(TaqMan)PCR法)は以前の測定方法に比べ、高感度であり、低コピーから高コピーまで広範囲量のウイルスRNAが検出できる。なお、リアルタイムPCR法の測定結果はHCV増幅反応シグナルが「検出せず」または「検出」で示され、「検出」された場合は測定範囲が $15 \sim 6.9 \times 10^7 \text{ IU/ml}$ と広範囲のため、実数値ではなく対数値($1.2 \sim 7.8 \text{ Log IU/ml}$)で示される($1,000 \text{ コピー/ml} \div 1 \text{ KIU/ml} = 3 \text{ Log IU/ml}$)。一般妊婦のHCV抗体陽性率は $0.3 \sim 0.8\%$ であり、その70%がHCV-RNAが「検出」される。

HCVは肝炎の中で肝硬変、肝臓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1(測定方法変更のため、一部改変)。これらについて以下に記述する。

1. HCV抗体陽性妊婦について
 - 1) AST、ALTなどの肝機能検査とHCV-RNA定量検査を行い、肝臓専門医を紹介し受診を勧める。なお日本肝臓学会では肝臓専門医に関する情報をホームページ(<http://www.jsh.or.jp/>)上に公開している。
 - 2) HCV-RNA「検出」の場合の母子感染率は約10%であり、HCV-RNA陰性の場合、感染は成立しない。NIHのreviewではHCV-RNA陽性の母子感染率は $4 \sim 7\%$ 2)。

3) 母子感染危険因子として明らかになっていることはHIV 重複感染と血中HCV-RNA 量高値である（注：106コピー/ml（リアルタイムPCR 法では約6.0LogIU/ml）以上とする報告が多い。ただし高値でも非感染例が少なくない）。

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

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

2. HCV RNA「検出」妊婦からの出生児の管理

1) 母乳は原則として禁止しない。

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

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

1) HCV-RNA「検出」妊婦からの出生児に準ずるが、出生～生後1 年までの検査は省略し、生後18カ月以降にHCV 抗体を検査し、これが陰性であることを確認する。白木斑の上記管理指導指針では「帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない」としているが、異なる意見も存在する7）。表に示すように、帝王切開は母子感染に関して予防的に働いている可能性がある。

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

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

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

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

4) 帝王切開分娩、経膈分娩にはおの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) 白木班による多施設前方視的分娩様式による HCV-RNA 陽性妊婦の母子感染率 6)

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

(表2) HCV-RNA陽性妊婦の分娩様式別にみた母子感染率5)

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

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

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 [2009.12.12]
- 2) NIH Consensus Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002 (III) <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm> [2009.12.12]
- 3) Paccagnini S, Principi N, Massironi E, et al.: Perinatal transmission and manifestation of hepatitis C virus infection in a high risk population. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1995; 14: 195—199 (II)
- 4) Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, Butler K: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904—907 (II)
- 5) Okamoto M, Nagata I, Murakami J, et al.: Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: High virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511—1514 (II)
- 6) 厚生労働科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究(主任研究者:白木和夫)」平成14~16年度総合研究報告書. 2005年3月(III)
- 7) 厚生労働科研「C型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究(主任研究者:大戸斉)」平成17年度総括分担研究報告書. 2006年3月(III)

CQ608 妊娠中に性器ヘルペス病変を認めた時の対応は？

Answer

1. 妊娠初期には、性交を控えさせ、アシクロビル軟膏を塗布する。(B)
2. 妊娠中期・後期の初発では、抗ウイルス療法が勧められる。(B)
3. 以下の場合には予定帝王切開をする。
 - 1) 分娩時にヘルペス病変が外陰部にある，あるいはその可能性が高い。(A)
 - 2) 初感染(初感染初発)発症から1ヶ月以内に分娩となる可能性が高い。(C)
 - 3) 再発または初発非初感染発症から1週間以内に分娩となる可能性が高い。(C)
4. 新生児ヘルペス発症に注意する。(B)

解説

【病型分類】

性器ヘルペスは単純ヘルペスウイルス(HSV-1, HSV-2)による感染症で、欧米と本邦とでは臨床実地上、病型分類が若干異なる。病変部のウイルス型(HSV-1 vs -2)と血液中のウイルス抗体型(抗HSV-1 vs -2)とが簡便に同定出来るか(欧米)できないか(本邦)、に応じて病型分類が微妙に異なる。欧米では以下の3型に分類されている。

1) 欧米での分類

HSVのウイルス型と型特異抗ウイルス抗体を測定し、

- ① 初感染型(HSV-1抗体、HSV-2抗体のいずれも保有しない)
- ② 非初感染初発型(病変部検出ウイルス型ではない型のウイルス抗体を保有；例；病変部からHSV-1が検出されているが、血中には抗HSV-2抗体が既に存在)
- ③ 再発型(同型ウイルス抗体保有)

2) 本邦での分類

健康保険適用がないので、型特異的抗体測定が簡便にはできない。そこで、記録や問診などから、性器ヘルペス罹患既往が無いか(初発)、あるか(再発)に、まず2分類する。初発ならば、抗体を持たない(初感染初発)か、抗体をもっているか(非初感染初発)に、さらに2分類する。抗体をすでに持っている場合(非初感染初発)は、病変部分離ウイルスと同型抗体をもつ場合と異なった型の抗体を持つ場合とがあるわけだが、ウイルス分離と抗体型とが決定できない場合には、これ以上は同定できない。これは、川名の提唱する分類だが、本邦のこの実情を考慮して、川名提唱分類を用いて解説していく。

【診断】

- ① 病原診断により性器ヘルペスであることを確認
 - ② 血清抗体の測定により初発初感染か再発(再活性化ともいう)かを知る
- 分離培養検査が最も診断特異性が高いが、検体採取の確実性、検体移送、検査可能

施設有無、結果が出るまでの時間の長さ（4～21日）、保険診療適用外であること、などが問題である。蛍光標識モノクローナル抗体を用いた検査法は型判別ができ、保険診療適用であるが感度が低い。核酸増幅法（PCR法）によるDNA同定は、特異性があり非常に感度が高いが、感染性のない単純ヘルペスウイルスDNAの断片を検出している可能性やコンタミネーションなどにより偽陽性が増え、臨床的意義に対する判断が困難なことがある。また、保険診療適用外である¹⁾。最近、核酸増幅法の一つとしてLAMP法がその迅速性と簡易性から注目されており、普及が待たれる。

初感染か否かは、血清抗体価推移パターン（IgG, IgM）で決定する。初感染型では、発症時血清抗体は陰性で、7～10日してからIgMが陽性となるが、非初感染初発型では発症時にすでにIgGが陽性である。本邦ではHSV-1を病原とした性器ヘルペスが多いと報告されている。

性器ヘルペス診断においては、ウイルス分離や抗体価などの臨床検査所見はむしろ「従」であり、臨床症状が「主」（重要）である。以下に示す。

【臨床症状】

潜伏期間 2～12日

皮膚・粘膜病変：浅い潰瘍、水疱。

症状：局所の疼痛、排尿困難、錯覚、リンパ節腫脹、発熱、頭痛など多岐にわたる

病型：臨床症状によって初発、再発を鑑別することは出来ないが、初感染では症状が強く出現する傾向はある。HSV-1とHSV-2で臨床症状に差異はないが、HSV-1による場合は比較的再発が少ない

【妊娠中の管理】

以下2点が重要である。

- ① 分娩時期近くでの妊婦感染を予防すること
- ③ 分娩中に、児へのウイルス曝露を避けること

妊娠初期管理：

妊娠初期に感染したら、性交を禁止する。局所のアシクロビル軟膏塗布を行う。まれには胎内感染も報告されており、強い症状がある場合はアシクロビル全身投与も考慮され得る。

妊娠後期管理：

A) 予防：性器ヘルペスの可能性のあるハイリスクパートナーとの性交を避ける。パートナーの口唇・口腔内にヘルペス病変のある場合にはオーラルセックスを避ける。しかし、妊娠中に新たに単純ヘルペスウイルスに感染した母体の70%が無症状、あるいは症状を自覚しないと^{2), 3)}とされ、母子感染の完全な予防は困難である。

B)抗ウイルス薬治療：アシクロビルは、局所のウイルス量を減らし、病巣治癒を促進し、罹病期間を短縮する。アシクロビル（米国 FDA 分類 B）母体投与の胎児への安全性は確立されていないが、本薬による胎児障害は報告されていない⁴⁾。

I)初発型の場合：初発重症感染では入院させ、アシクロビル静脈内投与も考慮する（注射用アシクロビル 5mg/kg を 1 時間以上かけて、8 時間毎に 2～5 日間投与）。重症でない場合の保険診療適用の投与方法は 1 回 200mg を 5 回/日内服、5～10 日間である。バラシクロビル（FDA 分類 B）の保険診療適用の投与方法は 1 回 500mg を 2 回/日内服、5～10 日間投与である^{5), 6)}。

II)再発型の場合；妊娠 36 週以後、分娩までアシクロビルを 1 回 400mg 3 回/日投与することにより再発の防止を試みたところ、結果として帝王切開率が低下したとの報告があり、米国ではこの方法が広まりつつある。が、再発型による新生児ヘルペス発症率は低いことと（0～3%）、胎児への影響が十分解明されていないことから、おしなべてこの方法を行うかに関して結論は出ていない^{7), 8)}。

帝王切開すべきかどうか？：

妊娠末期の産道感染による母子感染率は、初感染型では 50%、非初感染初発型 33%、再発型 0～3%と報告されている⁷⁾。初感染初発型では、病変部ウイルス量が多く、子宮頸管からのウイルス分離陽性率が 50～60%と高率で、母体の IgG 中和抗体が未産生で胎児側移行抗体が乏しい。そのため、児は産道でウイルス感染を受けやすく、ウイルス排除もできにくく、母子感染率が高い。再発型では、母体ウイルス量が少なく排泄期間も短く、母体抗体が胎児に移行するため、経膈分娩しても、母子感染率は低い⁹⁾。

この観点から、分娩が初感染発症から 1 ヶ月以内ならば、児は母体からの抗体移行でまだ守られていない可能性があるため、帝王切開を選択することが多い¹⁰⁾、ただし、1) 発症後 3～4 週を経ている、2) 抗ウイルス療法などによって外陰病変が消失し、3) ウイルス分離検査が陰性で、4) 母体の IgG 抗体が陽性である、などの場合には経膈分娩も考慮される。

分娩時外陰部にヘルペス病変を認めない場合や、再発または非初感染初発で発症から 1 週間以上経過し、かつ、外陰病変が消失している場合には、帝王切開分娩とする理由はない¹¹⁾。一方、発症から 1 週間以内の場合、アシクロビル投与等により外陰病変が完治し、ウイルス分離も陰性の場合には経膈分娩も選択肢となる。しかし現実問題としては、児が感染した場合の危険性を考慮すると、現時点では帝王切開分娩が推奨される。さらに、性器ヘルペス既往があり、外陰痛、灼熱感のようなヘルペス病変出現の強い予兆がある時は、ヘルペス病変がまだ認められなくても帝王切開分娩を選択することも考慮される。

破水した場合：

予定日近くの前期破水で初感染ヘルペス病変のある場合は、可及的速やかに帝王切開を行う。ヘルペス病変を持つ妊婦が preterm PROM を合併した場合、問題は複雑であり、胎児の未熟性とヘルペスによる危険性とを、勘案する必要がある。予定日よりはるかに早い時期で再発型であれば、抗ウイルス療法下に待機するという選択肢もある。ステロイド使用に関しては、胎児肺の成熟とヘルペス感染を考慮して決定する⁷⁾。

分娩時に初めて病変に気が付いた場合：

性器ヘルペスかどうかを臨床的に判断せざるを得ず、結果として不要な帝王切開が増加する危険性は、迅速かつ正確な検査がない現在は避けることが出来ない。LAMP 法等の感度の良い迅速診断法の開発が待たれる。

分娩後の新生児対策：

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

【新生児ヘルペス】

生後28日までに発症した場合に新生児ヘルペスとする。頻度は、米国では1/3,200～1/20,000出生^{13,14)}、本邦では1/14,000～20,000出生と見積もられている¹⁵⁾。30%は生後1日で¹²⁾、ほとんどが生後1週間以内で発症する。新生児ヘルペスには胎内感染、産道感染、分娩後の水平感染が含まれ、感染ルート特定が困難な場合がある。また、外陰にヘルペス病変を認めない妊婦にも新生児単純ヘルペス感染症が起こる。乳頭周囲のヘルペスでは、授乳が制限される。口唇、他の部位のヘルペス病変を認める場合には、厳格な手洗い、消毒用アルコールによる手指の消毒と原病の治療を指導する⁷⁾。

新生児ヘルペスの病型は、①皮膚、眼、口限局型、②中枢神経型、③全身感染、に分類され、その死亡率は①ではほぼゼロだが、②は15%、③では57%である。②、③では生命が救われても後遺症を残す可能性がある。②では2/3に重篤な神経学的後遺症が残ると報告されている¹⁶⁾。

【新生児ヘルペスの臨床症状】

ヘルペス性の皮疹の存在は有力な診断の助けになるが20～40%には皮疹がみられず、非特異的症状が主である。下記のような症状がある場合には、積極的に検査する必要がある。

- ①皮膚，眼，口限局型：発熱，水疱.
- ②中枢神経型：けいれん，昏睡，振戦，不穩，哺乳不良，脳炎・髄膜炎症状.
- ③全身感染：生後10日くらいまでに発症する．発熱，哺乳力弱く，不活発などから始まり，皮膚症状はない．肝不全，呼吸障害など多臓器不全をおこし，高確率で死亡する．

文献

1. Stellrecht KA: Nucleic acid amplification technology for the diagnosis of genital herpes infection. *Expert Rev Mol Diagn* 4 2004; 4: 485-493
2. Brown ZA, Selke S, Zeh J, et al: The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy. *N Engl J Med* 1997; 337: 509-515 (II)
3. Brown ZA, Gardella C, Wald A, et al: Genital herpes complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 845-856 (III)
4. Pregnancy outcomes following systemic acyclovir exposure. June 1, 1984-June 30, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 806-809 (III)
5. Baker DA: Antiviral therapy for genital herpes in nonpregnant and pregnant women. *Int J Fertil* 1998; 43: 243-248
6. 川名 尚: 母子感染各論 単純ヘルペスウイルス. 産婦人科の実際 周産期感染症ハンドブック 2006; 403-411 (III)
7. Management of Herpes in Pregnancy : ACOG Practice Bulletin, Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists, 2007, 82, 1489-1498(III)
8. Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB, et al: Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: A systemic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396-1403 (III)
9. Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203-204 (II)
10. 日本産婦人科医会，妊娠と感染症，母子感染各論 3. 単純ヘルペスウイルス (herpes simplex virus : HSV). 研修ノート 2004; 70: 62-64 (III)
11. Roberts SW, Cox SM, Dax J, et al: Genital herpes during pregnancy: no lesions, no cesarian. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 261-264 (II)
12. Dinulos JGH, Darmstadt GL : Herpes simplex infection. In Avery' s Neonatology pathophysiology and management of the newborn. P1495 6thed(eds) MacDonald MG. Mullett MD. Seshia MML. Lippincott Williams. Wilkins 2005 Philadelphia (textbook)

CQ609 サイトメガロウイルス (CMV) 感染については？

Answer

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

□解説

1. 疫学

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

検討 (22~26 週に母体 CMV IgG と IgM 測定, 母体 IgM 陽性だった場合には臍帯血 IgG, IgM, ならびに新生児尿中 CMV-DNA 検査) 3) では, 母体の CMV IgG 陽性率は 79% (24 歳以下では 73%, 35 歳以上では 91%, 年齢上昇につれ抗体保有率上昇) で, 妊娠中期の母体 CMV IgM 陽性率は 0.7% (7 名) であった. これら 7 名の母親から 3 名の先天感染児 (0.3%) が出生したがいずれも無症候性であった. また, 7 名の母親にも妊娠中に感染を示唆する症状はなかったと報告されている. これらより本邦では 0.5~1.0% 程度の頻度で先天性 CMV 感染児が出生していることが推定される. 同様な報告が長崎からもなされている 4). 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「全新生児を対象とした先天性サイトメガロウイルス (CMV) 感染スクリーニング体制の構築に向けたパイロット調査と感染児臨床像の解析: エビデンスに基づく治療指針の基盤策定」平成 21 年度 総括・分担研究報告書 (2010 年 3 月) によれば, 16,842 名を対象とした新生児尿検査において 55 名 (0.33%) の先天性 CMV 感染が確認された. 感染児の特徴として, 40% (21 / 54) が症候性, 血中 IgM 抗体は 57% (24 / 42) が陰性, 67% (35 / 52) に同胞がおり同胞の尿検査可能であった 14 例中 13 例において遺伝子解析により同胞の CMV と先天感染児の CMV が同一であることが証明された. これらは同胞から母親が感染し, 先天感染児出生に至る症例が多いことを示唆している. このことから, 年長児を持つ抗体陰性のハイリスク妊婦への注意喚起の説明が望まれる. 本邦では, 従来 90% 以上といわれていた抗体保有率が, 最近では妊娠可能年齢女性で 70% 台, あるいはそれ以下に減少していることが報告されており 3) 5), 妊娠中初感染の危険が高まっている. 特に若い女性では抗体保有率が低い 3) ので先天性 CMV 感染児出産の危険が高い. しかし, 感染妊婦検出と児予後改善のための母体 CMV 抗体スクリーニング検査の有用性については, 児障害程度の予測が困難, 有効な胎児治療法が確立されていない, ワクチンがない, 感染児の 90% が無症候性であり治療適応は定まっていない, 等により未だ結論はでていない.

2. 感染の診断

思春期以降に初感染した場合, 発熱, 肝機能異常, 頸部リンパ節腫脹, 肝臓・脾臓腫大などの症状がでることが多いとされるが, 無症状で経過する場合がある 3). したがって, 妊娠中に seroconversion (CMV IgG 陰性から陽性への転換) した場合には妊娠中初感染したものと判断する. CMV IgM 陽性の場合, 初感染, 再感染ないし再活性化, persistent IgM (長期間, IgM 陽性が持続する現象) の 3 つがあり得る. avidity を測定することにより感染時期を絞り込むことがある程度可能であるが, 標準化され臨床的に広く利用可能な検査とは言えない. CMV 感染スクリーニング検査は標準的検査ではない (CQ003, 妊娠初期血液検査参照) ので, 妊娠中に胎児の異常所見 (IUGR, 脳室拡大, 小頭症, 脳室周囲の高輝度エコー, 腹水, 肝脾腫等) を認めた場合に CMV 母子感染を疑い 6), これら異常を示す疾患群の鑑別診断のひとつとして CMV を考慮することになる. 妊娠中母子感染の診断は羊水中に CMV を検出することにより行われる 6) 7). ただし, PCR 法による羊水からの CMV DNA 検出は母体からの混入のためか偽陽性例が多く specificity 63%, positive

predictive value 29%であった6)とする報告もあるので、羊水PCR法による CMV 検出時の母子感染診断には注意を要する。また、生後に新生児尿から CMV が検出されるかあるいは臍帯血 CMV IgM が陽性ならば、母子感染と診断できる。ただし、先天感染児でもしばしば臍帯血 CMV IgM 陰性を示す3)ので、臍帯血 CMV IgM 陰性によって母子感染を否定することはできない。先天性 CMV 感染児は脳性麻痺等の後遺障害を有しやすいが、Kaneko ら8)は CMV 感染児は分娩中に異常心拍パターンを示しやすいことを示し、分娩中に異常心拍パターンを示した新生児に中枢神経障害が疑われる場合にはその原因鑑別診断として CMV 胎内感染を加え、分娩中の低酸素脳障害との鑑別には生後早期の CMV 検出が重要であろうとしている。保存臍帯中から CMV を検出することが可能な場合がある。新生児の状態に異変を認めた場合、その原因検索の一環として臍帯の一部保存や新生児尿中CMV検査も考慮される。

3. 胎児治療の可能性

胎児超音波検査で頭部異常所見(脳室拡大、石灰化、小頭症のいずれか)があった児の76%(13/17)が、腹部異常所見(腹水もしくは肝脾腫)があった児の90%(9/10)が、頭部と腹部のいずれにも異常所見があった児の100%(6/6)が予後不良(死亡もしくは神経学的後遺症)であったことより、これら異常所見を示した胎児には胎児治療も考慮される9)との意見がある。胎児治療の可能性についてはいくつかの報告がある6) 7) 10) 11)。Negishi ら10)は CMV 感染胎児腹腔内への免疫グロブリン(高力価の抗 CMV 抗体を含有するもの)の注入が胎児治療として有効である可能性を指摘している。また、Nigro ら7)は初感染母体に高力価免疫グロブリンを投与し、その治療効果を示唆している。しかし、これら治療法の効果については検討段階であり、確立された治療法とはいえない。有効性がエビデンスとして確立された胎児治療法はまだない。

4. 初感染の予防

CMV IgG陰性妊婦が感染予防の対象となる。経胎盤感染以外のヒト感染経路には、産道感染・母乳感染、輸血・臓器移植、尿・唾液や性行為による感染等がある。妊婦初感染は水平感染により起こる。感染を受けた乳幼児はほとんどが不顕性感染で症状が認められないが、数年にわたって尿や唾液中にウイルスを排泄する。このため、乳幼児からの水平感染が起こりやすい。児は保育所や幼稚園のように子供同士で密接な接触をする場で感染を受けることが多い。したがって、手洗いの励行や乳幼児との接触を避けることは感染予防になる可能性があり、妊婦へのこれらの指導がCDCなどでは強く推奨されている。しかし、性行為の制限が有効であるか否かは明らかになっていないので、「性行為制限等の指導」は慎重に判断する。米国ではCMVワクチンの開発が進められており、このワクチン接種は先天性CMV感染児を減少させる可能性がある12)。

文献

1) Fowler KB, Stagno S, Pass RF, et al. : The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med 1992; 326: 663—667 (II)

- 2) Fowler KB, Stagno S, Pass RF : Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. JAMA 2003; 289: 1011 (II)
- 3) Yamashita M, Kobayashi T, Yonezawa M, et al. : A prospective study on congenital cytomegalovirus infection. Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 1996; 6: 67—74 (II)
- 4) Tagawa M, Minematsu T, Masuzaki H, et al. : Seroepidemiological survey of cytomegalovirus infection among pregnant women in Nagasaki. Pediatr Int 2009; ?? (II)
- 5) 干場勉 : 妊婦のサイトメガロウイルス抗体保有率の低下. 日本臨床 1998 ; 56 : 193—196 (III)
- 6) 丸山有子 : サイトメガロウイルス胎内感染症の出生前管理. 日産婦誌 2007 ; 59 : 1089— 1100 (III)
- 7) Nigro G, Adler SP, LaTorre R, et al. : Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2005; 353: 1350—1362 (II)
- 8) Kaneko M, Sameshima H, Ikeda T, et al.: Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of cytomegalovirus infection. Am J Obstet Gynecol 2004; 191: 1257—1262 (II)
- 9) Maruyama Y, Sameshima H, Kamitomo M, et al.: Fetal manifestations and poor outcomes of congenital cytomegalovirus infections: possible candidates for intrauterine antiviral treatments. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 619-623 (III)
- 10) Negishi H, Yamada H, Hirayama E, et al. : Intraperitoneal administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalo-infected fetus. J Perinatol 1998; 18: 466— 469 (III)
- 11) Matsuda H, Kawakami Y, Furuya K, et al. : Intrauterine therapy for a cytomegalovirus-infected symptomatic fetus. Br J Obstet Gynaecol 2004; 111: 756—757 (III)
- 12) Pass RF, Zhang C, Evans A, et al. : Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. N Engl J Med 2009; 360: 1191—1199 (I)

CQ610 HIV 感染の診断と感染妊婦取り扱いは？

Answer

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

▷解説

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

1. 診断の実際と留意点

最初に、原則としてHIV-1抗原とHIV-1/2抗体の同時測定系の検査を用いたスクリーニング検査を行う9)。陽性の場合にはHIV-1ウェスタンブロット法 (HIV 抗体価精密測定) とHIV-1PCR 法 (HIV 核酸増幅定量精密検査) の両者による確認検査を同時に行う4) 9)。以前は抗体の検出によりスクリーニング検査を行っていたが、現在行われているスクリーニング検査は抗体のみならず抗原も検出する検査法である。従って確認検査としては、抗体の特異性を利用したウェスタンブロット法のみでは不十分で、抗原であるウイルスRNAを特異的に検出する核酸増幅検査も必要となっている。両者同時検査で保険請求可能。

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

確認検査前の説明に際しては、陽性を告知された妊婦の心理的重圧に配慮し、スクリーニング検査陽性例の約95% が偽陽性 (すなわち陰性) であることを伝えた後、確認検査に進むようにする7) 8) 11)。確認検査陽性例の取り扱いに関しては、各地域の産婦人科標榜HIV/AIDS 診療体制拠点病院などとも相談されたい1

1) . 妊婦をHIV/AIDS 拠点病院に紹介する際には、正しい病名と、既に致死性の疾患ではなく慢性の経過を取る感染症であることを事前に妊婦に伝え、感染者の心理的重圧に配慮しながらも確実に紹介先を受診するよう指導する(11) .

2. 感染妊婦取り扱いの実際と留意点

妊娠中から母体にAZT を中心とした抗HIV 薬を投与することで母子感染率は減少する(7) (8) (14) . 分娩方法に関しては、本邦ならびに欧米の多くの大規模調査結果が、選択的帝王切開術により母子感染が減少する(7) (8) (12) (13) (16) と報告しており、現時点では選択的帝王切開術が勧められる. ウイルス量が少ない例では経膈分娩と帝王切開術で母子感染率に差はないという報告も散見されるが、結論は得られていない. 帝王切開術に伴う合併症発生率が低いなどの本邦独自の医療事情を踏まえ、分娩方法は帝王切開術が勧められている(11) (16) . 哺乳に関しては人工乳により母子感染率が減少するため(7) (8) (15) (16) , 出生直後より人工栄養哺育が勧められる. また上記3 項目に新生児期の抗HIV 薬投与を加えた4 項目を完遂することが母子感染予防に有効と考えられており、副作用等の問題がなければ出生後6 週間AZT シロップを投与する(7) (8) (11) (14) (16) .

昨今のHIV 治療は多数の抗HIV 薬の種々の組み合わせによる多剤併用療法が主流であり、その組み合わせは複雑多岐にわたる(9) . 重篤な副作用に関する嚴重な注意も喚起されており(2) (3) , 妊娠中の抗HIV薬投与に際しても感染症専門医の意見を参考にする(11) (16) .

感染妊婦が極めて少ない現状では、HIV/AIDS 診療拠点病院などHIV 感染者の診療経験を有する施設での妊娠・分娩管理が望ましい(16) .

文献

- 1) CDC The Department of Health and Human Services : Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. December 1, 2009 (Guideline)
- 2) WHO Technical Consultation on behalf of the UNFPA_UNICEF_WHO_UNAIDS Inter-Agency Task Team on Mother-to-Child Transmission of HIV: New data on the prevention of mother-to-child transmission of HIV and their policy implications. Conclusions and recommendations. 2000; October 11—13 (Recommendation)
- 3) 平成16 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班：平成16 年度研究報告書，2005 (II)
- 4) 平成17 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「HIV 感染妊婦の早期診断と治療および母子感染予防に関する臨床的・疫学的研究」班：平成17 年度研究報告書，2006 (II)
- 5) CDC Public Health Service Task Force: Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to

reduce perinatal

HIV-1 transmission in the United States. April 29, 2009 (Recommendation)

- 6) ACOG committee opinion: number 304, Prenatal and perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing: Expanded recommendations. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1119—1124 (Committee opinion)
- 7) CDC The Department of Health and Human Services: Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral. And Revised recommendations for HIV screening of pregnant women. *MMWR* 2001; 50: RR-19 (Guideline)
- 8) 日本産科婦人科学会周産期委員会：妊婦健診時のHIV 抗体検査推奨に関するお知らせ. *日産婦誌* 2002 ; 54 : 136—140
- 9) 日本エイズ学会/日本臨床検査医学会：診療におけるHIV-1/2 感染症の診断 ガイドライン 2008 (日本エイズ学会・日本臨床検査医学会 標準推奨法) . 日本エイズ学会誌 2009 ; 11 : 70—72 (Guideline)
- 10) 平成19 年度厚生労働省エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究」班：HIV 母子感染予防対策マニュアル第5 版, 2008 (Manual)
- 11) Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al.: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1996; 335: 1621—1629 (I)
- 12) Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. The European Mode of Delivery Collaboration. *Lancet* 1999; 353: 1714 (I)
- 13) The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. The International Perinatal HIV Group. *N Engl J Med*; 340: 977—987 (Meta-analysis)
- 14) Nduati R, John G, Mbori-Ngacha D, et al.: Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial. *JAMA* 2000; 283: 1167—1174 (I)
- 15) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療 ガイドライン 2008. 日性感染症会誌2008 ; 19 : 94—100 (Guideline)
- 16) 平成20年度厚生労働省エイズ対策研究事業「周産期・小児・生殖医療におけるHIV感染対策に関する集学的研究」班：平成20 年度研究報告書, 2009 (II)

CQ611 妊娠中の水痘感染の取り扱いは？

Answer

1. 水痘に関して問われたら以下のように答える。
 - 1) 水痘感染既往なく、ワクチン接種歴のない妊婦は、水痘患者との接触を避ける。 (A)
 - 2) 妊娠中の水痘感染の場合、妊娠初期では0.55%に、妊娠中期では1.4%に、妊娠末期では0.0%に先天性水痘症候群が認められたとの報告がある。 (B)
 - 3) 妊娠前 3 カ月以内に、あるいは誤って妊娠中にワクチン接種を受けた場合、現在 までの報告では先天性水痘症候群あるいはワクチン接種に起因する奇形の報告はない。 (B)
2. 妊婦に対して水痘ワクチン接種は行わない。 (A)
3. 過去 2 週以内に水痘患者と濃厚接触（顔を 5 分以上合わせる、同室内に 60 分以上等）があり、かつ「抗体がない可能性が高い妊婦」においては予防的ガンマグロブリン静注（2.5g～5.0g）を行う。ただし、保険適用はない。 (C)
4. 感染妊婦には母体重症化予防を目的としてアシクロビルを投与する（有益性投与）。 (C)
5. 母親が分娩前 5 日～産褥 2 日の間に発症した例では以下の治療を行う。
 - ・母体にアシクロビル投与 (B)
 - ・新生児へのガンマグロブリン静注 (B)
 - ・児が発症した場合は児へのアシクロビル投与 (B)
6. 入院中母親が発症した場合、他の妊婦への感染に配慮し個室管理等を行う。 (C)

▷解説

約 95% の妊婦は小児期に水痘罹患し抗体を有しており問題ない。しかし、未罹患妊婦が水痘罹患すると非妊娠時より重症化しやすく、妊娠末期では肺炎の合併が増し、死亡率は 2～35% と報告されている^{1) 2)}。また、水痘帯状疱疹ウイルス (VZV) は、経胎盤的に胎児に移行し、その時期により種々の影響がでる。水痘感染期間は発疹出現2日前から発疹出現後5日までで、特に発疹出現1～2日前から発疹出現当日までが感染力が強い。感染経路は空気感染と水疱内容物の接触感染である。感染リスクは、顔を合わせた濃厚な接触では5分、同室にいた場合は 60 分以上で高まる¹⁾。潜伏期間は水平感染では接触後通常 14～16 日、垂直感染では妊婦の症状出現後9～15日である。妊婦に帯状疱疹がでることもあるが、帯状疱疹を発症した妊婦からは一般的に VZV は垂直感染しないとされている^{3, 4)}。

症状としては発熱、発疹（紅斑、丘疹、水疱、膿疱、痂皮が混在）が特徴的であり、臨床像から診断可能である。ウイルス学的には、血清 VZV-IgM 抗体の検出、

血清抗体価の上昇, VZV 抗原の検出, 水疱からのウイルス分離などにより確定できる。

感染リスクの高い接触があった場合は varicella zoster immune globulin (VZIG) 投与が有効である 2) が, 本邦では販売されていない。このため妊婦に 2.5~5g の静注用ガンマグロブリン (IVIG) の投与が考慮される 5)。いずれのメーカーの IVIG を用いても 100mg/kg を用いると理論上感染予防は可能と考えられている 5)。ただし, 保険適用はない。アシクロビル (ACV) (米国FDA分類B) は水痘に有効である。1st trimester妊婦へのACV投与により3.3% (19/581) に, second trimesterでは1.1% (2/187) に, third trimesterでは3.2% (9/278) に胎児障害が認められたと報告されている 6)。これは一般populationにおける奇形頻度約3.0%と同様であり, また特定の奇形も観察されていない。そのため, 妊婦水痘の重篤性を考慮してACV点滴静注 (10mg/kgを1日3回) を勧める報告 2) 5) 7) もある。また, 妊娠末期の感染では母体の重症化, 分娩前5日~分娩後2日の罹患では児水痘の重症化のリスクが高いためACV投与を考慮する。しかし, 水痘ワクチンは生ワクチンのため妊婦への接種は禁忌である 2) 5)。

母体水痘罹患の児への影響は, 妊娠20週以前の罹患では2%に四肢低形成, 四肢皮膚癒痕, 眼球異常などが出現する (表1)。その後の多数例の集計では, 妊婦が水痘に感染すると, 1st trimesterでは0.55% (4/725) に, 2nd trimesterでは1.4% (9/642) に, 3rd trimesterでは0.0% (0/385) に先天性水痘症候群が認められた 3)。妊娠20週~分娩21日前までに妊婦が水痘に感染すると, 出生した児の9%は水痘に感染することなく乳幼児期に帯状疱疹を発症する。分娩前21日~分娩前6日の罹患では生後0~4日に児に水痘が発症しても母体からの移行抗体のために軽症で済む。分娩前5日~分娩後2日の罹患では30~40%の児に生後5~10日に水痘を発症し重症化することがあり, 死亡率は30%である 8)。このため, この期間に罹患した母親から出生した児に対しては, 出生直後のIVIG (200mg/kg以上) 投与と, 水痘発症した場合はACV投与が勧められる 8)。また妊娠末期に妊婦が水痘を発症した場合, 新生児重症化防止目的のために保険適用はないが子宮収縮抑制剤を投与し妊娠期間延長を図る場合もある。

ワクチン接種後はCDCガイドライン (1996) 8) では1カ月, 発売元のMerk社は3カ月間妊娠を避けることが望ましいとされているが, この期間あるいは妊娠判明前にワクチン接種を受けていることがある。妊娠中あるいは妊娠前3カ月以内のワクチン接種による先天性水痘症候群 (表1) あるいはワクチン接種に起因する奇形の発生は現在までに報告されていない 9, 10)。これらの報告 9, 10) では600余名が追跡調査されているが, 先天性水痘症候群の発症は認められず, 流産率の上昇も観察されなかった。

文献

1) Nathwani D, Maclean A, Conway S, et al. : Varicella infections in pregnancy and the newborn. A review prepared for the UK Advisory Group on Chickenpox

- on behalf of the British Society for the Study of Infection. J Infect. 36 Suppl 1998; 1: 59—71 (Review)
- 2) McCarter-Spaulding DE : Varicella infection in pregnancy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2001; 30: 667—673 (Review)
- 3) Tan MP, Koren G: Chickenpox in pregnancy: revisited. Reprod Toxicol. 2006 May;21(4):410-20. Epub 2005 Jun 23. (Review)
- 4) Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al:Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. Lancet. 1994;343(8912):1548-51. (II)
- 5) 庵原俊昭：水痘・带状疱疹ウイルス．産婦実際，特集周産期感染症ハンドブック 2006；55：413—421 (III)
- 6) Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA, et al. : Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries : a pharmaceutical company commitment. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 159—163 (I)
- 7) 中野貴司：水痘の母児感染と対策．産婦人科治療．増刊：女性診療のための感染症のすべて 2005；90：600—604 (III)
- 8) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization (ACIP) . Morbidity and Mortality Weekly report, 1996; 45 (RR-11) , 1—25 (Guideline)
- 9) Shields KE, Galil K, Seward J, et al. : Varicella Vaccine Exposure During Pregnancy: Data from the First 5 Years of the Pregnancy Registry. Obstet Gynecol 2001; 98: 14—19 (II)
- 10) Wilson E, Goss MA, Marin M, et al: Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. J Infect Dis. 2008;197 Suppl 2:S178-84. (II)

表1はそのまま，ただし表1タイトル「文献5より引用」は「文献7より引用」に変更

CQ701 双胎の膜性診断の時期と方法は？

Answer

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

解説

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

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

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

膜双胎と診断してよい (図 1)。

正確な膜性診断は、絨毛膜と羊膜の数を直接数えることで可能となる。妊娠 8 週以前では羊膜が薄いため超音波診断ではみえづらいことがしばしばあり、妊娠 14 週以降では羊膜と絨毛膜が癒合し分離していないため膜性診断が困難 (不正確) となる。そのため妊娠 10 週前後で超音波診断において絨毛膜および羊膜の数を直接数えることで正確な膜性診断が可能である。経腹超音波でも膜性診断は可能であるが、経腔超音波を用いることでより詳細に胎児 (胎芽) および絨毛膜・羊膜を描出できる。

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

従来、卵黄嚢の数と羊膜の数は一般的には一致している [4] と考えられていたが、1 絨毛膜双胎の 15% 程度に卵黄嚢の数と羊膜の数が一致しない症例があるとの報告 [5] や卵黄嚢が 2 個存在する 1 絨毛膜 1 羊膜双胎の報告 [6] もあり、卵黄嚢の数は膜性診断の補助として利用するにとどめ正確な膜性診断は膜の数を数えることが原則と考えるべきであろう。

妊娠 14 週以降で絨毛膜と羊膜が癒合し分離していない場合の膜性診断は、膜の起始部の形態 (λ サイン、ツインピークサイン、T サイン)、膜の厚さ、胎盤の数、児の性別などを考慮し推定することが可能である [7-10] (表 1)。隔膜の起始部を確認し、厚く白い絨毛膜がなだらかに隔膜へ移行していれば (λ サイン、ツインピークサイン) 2 絨毛膜を疑い、薄い隔膜が絨毛膜から角をもって移行していれば (T サイン) 1 絨毛膜 2 羊膜を疑うサインである。また、性別が異性であったり胎盤が明らかに 2 つ (分離) 存在すれば、2 絨毛膜双胎と診断してよい。しかし、これらのサインが確認できず膜性診断ができない場合は、臨床上は 1 絨毛膜双胎として取り扱う。また、稀であるが性別の異なる (二卵性) MD 双胎 [11, 12] や胎盤が二つ存在 (複胎盤) する MD 双胎 [13] も報告されているため、隔膜の性状以外 (性別や胎盤の数) の所見で膜性診断を行わざるを得ない場合はより慎重に判断する必要がある。

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

文献

1. Minakami H, Honma Y, Matsubara S, et al. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999;44(7):595-600. (II)
2. 村越毅, 上田敏子, 松本美奈子, et al. 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005;41(4):750-5. (II)
3. Adegbite AL, Castille S, Ward S, et al. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):156-63. (II)
4. Bromley B, Benacerraf B. Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 1995;14(6):415-9. (III)
5. Shen O, Samueloff A, Beller U, et al. Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1):53-5. (III)
6. Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two yolk sacs may not be a rare finding: a report of two cases. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010 (in press; DOI: 10.1002/uog.7710) (III)
7. Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. *J Reprod Med* 2000;45(6):476-80. (II)
8. Scardo JA, Ellings JM, Newman RB. Prospective determination of chorionicity, amnionicity, and zygosity in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(5):1376-80. (II)
9. Kurtz AB, Wapner RJ, Mata J, et al. Twin pregnancies: accuracy of first-trimester abdominal US in predicting chorionicity and amnionicity. *Radiology* 1992;185(3):759-62. (III)
10. Mahony BS, Filly RA, Callen PW. Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. *Radiology* 1985;155(1):205-9. (III)
11. Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, et al. A report of dizygous monochorionic twins. *N Engl J Med* 2003;349(2):154-8. (III)
12. Miura K, Niikawa N. Do monochorionic dizygotic twins increase after pregnancy by assisted reproductive technology? *J Hum Genet* 2005;50(1):1-6. (III)
13. Lopriore E, Sueters M, Middeldorp JM, et al. Twin pregnancies with two separate placental masses can still be monochorionic and have vascular anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194(3):804-8. (III)

CQ702 1 絨毛膜双胎の取り扱いは？

Answer:

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

解説:

1 絨毛膜双胎では双胎間輸血症候群 (TTTS: twin-twin transfusion syndrome) や一児発育遅延、一児死亡、無心体双胎など胎盤上での両児間血管吻合に起因する特徴的な疾患群が存在し、これらを合計すると 1 絨毛膜 2 羊膜 (MD: monochorionic diamniotic) 双胎の 20-25%程度がハイリスク群となる (TTTS: 5~15%, TTTS を伴わない一児発育遅延: 8%, TTTS を伴わない一児死亡: 3%)。そのため、MD 双胎では周産期死亡率が 4.4~7.5%, 神経学的後遺症が 5.5~16.4%と 2 絨毛膜 2 羊膜 (DD) 双胎のそれら、1.7~1.8%, 1.7~2.4%と比較して有意にハイリスクである [1, 2]。このように 1 絨毛膜双胎は予後不良であり、これら合併症のため早期児娩出を余儀なくされる場合もある。超音波検査による注意深い観察や病態の把握、それに伴う適切な対応等が予後改善に寄与する可能性もあるので、1 絨毛膜と診断した場合は早期に低出生体重児収容可能な施設等に紹介、あるいはそれら施設と緊密な連携を取りながらの管理が勧められる。

発育差のある双胎を discordant twin と表現し、不均衡の程度は、 $[\text{discordance} = (\text{larger baby} - \text{smaller baby}) / (\text{larger baby})]$ で表される。一般的に discordant twin は全双胎の 10-12%程度に発生し、MD 双胎では TTTS に起因するものとしがないものがある。推定体重に 25%以上の discordance がある場合に周産期予後が不良である [3-6]。また、smaller twin 臍帯動脈の拡張期途絶逆流 (特に間欠的拡張期途絶逆流) は smaller twin のみならず larger twin の予後不良因子と報告されている [7-9]。

ひとつの羊水腔内に二児が共存している場合、1 絨毛膜 1 羊膜 (MM: monochorionic monoamniotic) 双胎と診断される。二児を隔てる隔膜が存在しないため、MM 双胎では両児の臍帯が互いに絡み合う現象 (臍帯相互巻絡) による胎児突然死が起こりやすい。そのため MM 双胎は特にハイリスクである。1 羊膜か 2 羊膜かの診断は超音波検査によってなされるが、妊娠 8 週以前では羊膜が非常に薄いため MD 双胎においても MM 双胎と間違われることがあり 10 週前後以降の診断が確実である。しかし、

TTTS となった場合は、隔膜が供血児に張り付いて見えにくくなるため、隔膜の有無による MM 双胎と MD 双胎の鑑別は困難となる。また、TTTS は早いものでは 16 週頃には発症するため、一絨毛膜双胎においては 14-15 週頃までに羊膜による隔膜の有無により MM 双胎と MD 双胎の鑑別を行うことが望ましい。従来、卵黄嚢の数と羊膜の数は一般的には一致している[10]と考えられていたが、1 絨毛膜双胎の 15%程度に卵黄嚢の数と羊膜の数が一致しない症例があるとの報告[11]や卵黄嚢が 2 個存在する 1 絨毛膜 1 羊膜双胎の報告[12]もあり、卵黄嚢の数は膜性診断の補助として利用するにとどめ正確な膜性診断は膜の数を数えることが原則と考えるべきであろう。

従来、MM 双胎の周産期死亡率は 40~60%とされてきたが、近年の報告では 10~20%前後程度と改善してきている[13-16]。その理由としては、経膈超音波などの普及により妊娠初期に正確な膜性診断や臍帯相互巻絡の診断ができるようになり MM 双胎をより慎重に管理するようになったことや新生児管理スキル向上が考えられている。MM 双胎において、予防的入院管理と頻回の胎児モニターが予後改善に寄与したとの報告がある[13-15]。予防的管理入院時期に関する統一した見解はないが、新生児管理可能週数(22~26 週頃)からの入院が一つの目安となろう。娩出時期に関しても統一の見解はないが個々の症例を慎重に観察し、intact survival が期待できる週数(30~34 週頃)に娩出されることが多い。胎児 well-being 評価に加えて、臍帯相互巻絡の程度、臍帯血流なども娩出時期決定の参考となろう。

TTTS および MD 双胎一児死亡は周産期予後が不良であり慎重な管理が要求されるが、詳細は本ガイドラインの別項(CQ703 と CQ704)を参照されたい。

文献

1. Minakami H, Honma Y, Matsubara S, et al. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999;44(7):595-600. (II)
2. 村越毅, 上田敏子, 松本美奈子, et al. 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005;41(4):750-5. (II)
3. Blickstein I, Keith LG. Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):170-4. (II)
4. Adegbite AL, Castille S, Ward S, et al. Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(1):156-63. (II)
5. Cohen SB, Elizur SE, Goldenberg M, et al. Outcome of twin pregnancies with extreme weight discordancy. *Am J Perinatol* 2001;18(8):427-32. (II)
6. Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, et al. Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol*

- 2004;103(1):71-6. (II)
7. Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23(5):456-60. (II)
 8. Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, et al. Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. Am J Obstet Gynecol 2001;185(3):689-96. (II)
 9. Ishii K, Murakoshi T, Takahashi Y, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. Fetal Diagn Ther 2009;26(3):157-61. (II)
 10. Bromley B, Benacerraf B. Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. J Ultrasound Med 1995;14(6):415-9. (III)
 11. Shen O, Samueloff A, Beller U, et al. Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;27(1):53-5. (III)
 12. Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies with two yolk sacs may not be a rare finding: a report of two cases. Ultrasound Obstet Gynecol 2010 (in press; DOI: 10.1002/uog.7710). (III)
 13. DeFalco LM, Sciscione AC, Megerian G, et al. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. Am J Perinatol 2006;23(4):205-11. (III)
 14. Heyborne KD, Porreco RP, Garite TJ, et al. Improved perinatal survival of monoamniotic twins with intensive inpatient monitoring. Am J Obstet Gynecol 2005;192(1):96-101. (II)
 15. Roque H, Gillen-Goldstein J, Funai E, et al. Perinatal outcomes in monoamniotic gestations. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13(6):414-21. (II)
 16. Baxi LV, Walsh CA. Monoamniotic twins in contemporary practice: a single-center study of perinatal outcomes. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;1-5. (II)

CQ 703 双胎間輸血症候群 (TTTS) や無心体双胎を疑う所見は？

Answer

1. 一児に羊水過多傾向，他児に羊水過少傾向を認めたら TTTS 発症を疑い精査する. (B)
2. 双胎一児死亡と診断されていた児に発育が認められるときは無心体双胎を疑い精査する. (B)

解説

双胎間輸血症候群 (TTTS: twin-twin transfusion syndrome) は1絨毛膜2羊膜 (MD: monochorionic diamniotic) 双胎の 5~15%に発症し[1-3]，1絨毛膜1羊膜 (MM: monochorionic monoamniotic) 双胎での発症は希である。無心体双胎はMD双胎およびMM双胎のいずれにも発症するが頻度は1絨毛膜双胎の1%程度である。TTTSおよび無心体双胎は胎盤上での吻合血管の存在が必須であるために2絨毛膜2羊膜 (DD: dichorionic diamniotic) 双胎での発症はまずない。早期発症 TTTS は放置すれば極めて予後不良なので，発症有無確認のために1絨毛膜双胎では頻回の外来受診（少なくとも2週間に1回以上）が勧められる。また，一部の無心体双胎においては健常双胎の心不全（無心体双胎の循環を負担することによる）防止・治療に内科的・外科的治療が奏功する場合があるので TTTS 同様に早期の診断が求められている。

TTTS は妊娠 16 週未満にも発症し，一旦発症すると一方の児には多尿による羊水過多（膀胱が大きい）と，もう一方の児には乏尿による羊水過少（膀胱が小さい）が認められる。したがって，健診時には胎児体重とともに羊水量ならびに膀胱サイズにも注意する。羊水過多児の最大羊水深度 $>8\text{cm}$ と羊水過少児の最大羊水深度 $<2\text{cm}$ が同時に認められた場合 TTTS と診断する[4]。羊水過多・過少をきたす疾患（胎児消化管閉鎖，泌尿器系疾患，前期破水など）は除外される。

なお，TTTS と診断された場合は，Quintero の stage 分類（表 1）[4-6]により重症度の判定が行われている。

また，妊娠 26 週未満 TTTS において，胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP: fetoscopic laser photocoagulation) は羊水除去 (AR: amnio reduction) による治療に勝っていることが児予後の観点から明らかにされた。AR による成績は児生存率 60%，脳神経画像異常所見は 25%である[7]。FLP は神経学的後遺症を 5%前後へと有意に低下させた[5, 8]。また，欧州における前方視的無作為試験でも Stage I~IV において FLP は AR に比較して生存率を上昇させ，神経学的後遺症を減少させた[9]。一方，米国での前方視的無作為試験[10]では FLP の AR に対する有用性は示されなかったが，当該研究での FLP の成績が同時期の他施設からの報告に比較して悪いことが結果に反映されている可能性があり解釈には注意が必要である。本邦においても 26 週未満 TTTS に対して FLP が限られた施設で行われており，生存率 80%，

流産率 5%，神経学的後遺症 5%前後と良好な成績である[11-15]．本邦における FLP の適応と要約を表 2 に示した[3, 11-14]．適応は病態の厳密な評価後に決定されるので，病態の評価は超音波・ドプラ検査に習熟した施設で行われ，FLP 施行可能な施設への紹介はそれら施設を介して行われている．

一方、無心体双胎は 1 絨毛膜双胎において一児の心臓が欠損（もしくは痕跡心臓）しているが，吻合血管（動脈-動脈吻合）により健常児からの血流で無心体が栄養されている状態である．死亡と考えられた双胎一児の発育が認められるときに無心体双胎を疑い，血流ドプラ検査にて無心体臍帯動脈が通常とは逆行性（胎盤から無心体への血流）であることが確認されると診断できる（Twin reversed arterial perfusion sequence）．

なお，羊水過多症例や健常児の心不全が出現したものは不良であり[16-18]，生存率は 25～50%程度と報告される．無心体双胎においても，無心体への血流遮断術（ラジオ波，バイポーラー，レーザーなど）を行うことにより一部症例での予後改善が期待されている．妊娠 20 週頃までに無心体への血流が自然に消失するものは待機療法での予後が十分期待できるが[17]，1) 無心体の腹囲が健常児より大きい，2) 羊水過多，3) 血流異常，4) 胎児水腫，5) MM 双胎などのリスク因子を認めるものは予後不良であるため，胎内での血流遮断術が考慮される[18-24]．これら手術適応の評価も超音波・ドプラ検査に習熟した施設で行われることが望ましいとされている．

表 1 と 2 には変更なし

文献

1. El Kateb A, Nasr B, Nassar M, et al. First-trimester ultrasound examination and the outcome of monochorionic twin pregnancies. Prenat Diagn 2007;27:922-5. (III)
2. Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2008;199(5):514 e1-8. (III)
3. 村越毅, 上田敏子, 松本美奈子, et al. 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. 周産期新生児誌 2005;41(4):750-5. (II)
4. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J Perinatol 1999;19(8 Pt 1):550-5. (III)
5. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2003;188(5):1333-40. (II)
6. Murakoshi T, Quintero RA, Bornick PW, et al. In vivo endoscopic assessment of arterioarterial anastomoses: insight into their hemodynamic function. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;14(4):247-55. (III)
7. Mari G, Roberts A, Detti L, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. Am J Obstet Gynecol 2001;185(3):708-15. (II)
8. Hecher K, Plath H, Bregenzler T, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999;180(3 Pt 1):717-24. (II)
9. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004;351(2):136-44. (I)
10. Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2007;197:396. e1-9. (I)
11. 村越毅, 松本美奈子, 上田敏子, et al. 双胎間輸血症候群における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の有用性・合併症に関する臨床的検討. 周産期新生児誌 2004;40:823-9. (III)
12. 左合治彦, 林聡, 千葉敏雄, et al. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の現状と将来. 周産期医学 2005;35(7):961-965. (III)

13. 中田雅彦, 日下恵美子, 村田晋, et al. 多胎妊娠胎児治療. 周産期新生児誌 2005;41(4):736-740. (III)
14. Murakoshi T, Ishii K, Nakata M, et al. Validation of Quintero stage III sub-classification for twin-twin transfusion syndrome based on visibility of donor bladder: characteristic differences in pathophysiology and prognosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;32(6):813-8. (II)
15. Nakata M, Murakoshi T, Sago H, et al. Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin. J Obstet Gynaecol Res 2009;35(4):640-7. (II)
16. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. Am J Obstet Gynecol 1990;163(3):907-12. (III)
17. Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, et al. The management of acardiac twins: a conservative approach. Am J Obstet Gynecol 2003;189(5):1310-3. (III)
18. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. Am J Obstet Gynecol 2006;194(4):982-91. (III)
19. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. Ultrasound Obstet Gynecol 2003;22:409-19. (III)
20. Hirose M, Murata A, Kita N, et al. Successful intrauterine treatment with radiofrequency ablation in a case of acardiac twin pregnancy complicated with a hydropic pump twin. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;23(5):509-12. (III)
21. Hecher K, Lewi L, Gratacos E, et al. Twin reversed arterial perfusion: fetoscopic laser coagulation of placental anastomoses or the umbilical cord. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28(5):688-91. (III)
22. Livingston JC, Lim FY, Polzin W, et al. Intrafetal radiofrequency ablation for twin reversed arterial perfusion (TRAP): a single-center experience. Am J Obstet Gynecol 2007;197(4):399 e1-3. (III)
23. Lee H, Wagner AJ, Sy E, et al. Efficacy of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. Am J Obstet Gynecol 2007;196(5):459 e1-4. (III)
24. Nakata M, Sumie M, Murata S, et al. Fetoscopic laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-reversed arterial perfusion sequence. J Obstet Gynaecol Res 2008;34(4 Pt 2):649-52. (III)

CQ704 双胎一児死亡時の対応は？

Answer

1. 2 絨毛膜双胎の場合，母体DIC に注意しながら待機的管理を行う． (B)
2. 1絨毛膜双胎の場合，児の貧血とwell-being に注意しながらに注意しながら待機的管理を行う． (C)
3. 1 絨毛膜双胎の場合，最善を尽くしても生存児の神経学的後遺症・周産期死亡のリスクが高いことを，妊婦および家族に説明する． (C)

解説

2 絨毛膜双胎の一児が死亡しても，1絨毛膜双胎と異なり胎児間の輸血が発生しないため，急速遂娩を考慮する必要はないと考えられている¹⁾．Saito らは，2 絨毛膜双胎一児死亡となった妊娠コホート10 例において，胎児死亡，新生児死亡あるいは神経学的後障害を呈した例は，1 例の奇形による胎内死亡例を除き，全く認めなかったと報告している¹⁾．また，双胎一児死亡28 例の観察研究においては，DIC の発生は1 例も認められておらず，母体のDIC 発生が危惧されるものの，その発生頻度は非常に低いと考えられている²⁾．ACOG practice bulletin (2004) においても，2絨毛膜双胎一児死亡例は，生存児の状態が正常であれば急速遂娩の必要はなく，フィブリノゲンとFDP を分娩まで定期的にモニターし，DICが認められない限り待機的に管理することを推奨している³⁾．

一絨毛膜双胎胎盤では，ほぼ100% に両児間血管吻合を認める³⁾．このため，1 絨毛膜双胎一児死亡の瞬間に圧勾配による生存児から死亡児への急速な血液移動が発生し，生存児に低血圧・貧血・血栓形成が起こる可能性が指摘されている⁴⁾⁵⁾．19 報告(妊娠20週以降の双胎一児死亡後の904妊娠)のメタアナリシス⁶⁾によれば，一児死亡後の他児の死亡率は1絨毛膜双胎12%、2絨毛膜双胎4%であり、1絨毛膜双胎では2絨毛膜双胎と比較して6.04倍(95%CI: 1.84-19.87)高かった。また、妊娠20週以降の双胎一児死亡後の他児の神経学的後遺症発生(17報告、267妊娠をメタアナリシス)は、1

絨毛膜双胎18%、2絨毛膜双胎1%であり、1絨毛膜双胎では2絨毛膜双胎と比較して4.07倍(95%CI: 1.32-12.51)高かった⁶⁾。一方、日本産科婦人科学会周産期委員会ハイリスク胎児・新生児の予後に関する検討小委員会(n=131)⁷⁾調査(1997年)では、1絨毛膜双胎一児死亡後の他児予後不良は44%(死亡:13%、神経学的後遺症:31%)とより高い予後不良成績を示している他、Fusiら⁴⁾(n=16)は63%(死亡:25%、神経学的後遺症:38%)と、また、Bajoriaら⁸⁾(n=92)は92%(死亡:58%、神経学的後遺症:34%)と、更に高い予後不良成績を示している。これらのことから、1 絨毛膜双胎一児死亡後の他児予後は約50% がintact survival, 約50% が死亡もしくは脳障害を有すると推定するのが妥当と考えられる⁹⁾。一児死亡確認後の生存児急速遂娩が生存児予後改善に寄与するとのエビデンスは存在しない。ACOG Practice bulletin (2004) では、生存児が未熟な場合、胎児心拍モニタリング、胎児血流、あるいは胎児心機能に異常を認めない場合はすぐに娩出する有益性はなく、むしろ待機的妊娠継続が生存児の出生後合併症発生リスクを減少させるかもしれないと考察している³⁾。1995、1996年の日本産科婦人科学会周産期委員会による全国調査(予後が明らかである1 絨毛膜双胎一児死亡68例が検討対象)では、一児死亡診断後の即娩出群31例vs. 待機的管理群37例に児予後に差を認めなかった¹⁰⁾。したがって現時点では、1 絨毛膜双胎一児死亡の場合、児の貧血・well-beingに注意しながらの待機的管理が勧められる¹¹⁾。ただし、生存児が既に成熟している場合、早期娩出の有益性に関するエビデンスはないものの早期娩出も考慮される。1絨毛膜双胎一児死亡においても2 絨毛膜双胎同様、母体DIC 発生が危惧されるものの、その発生頻度は非常に低いと考えられている²⁾。

胎児貧血のモニターであるが、胎児Hb 値の推定には胎児中大脳動脈の最大血流速度(middle cerebral artery peak systolic velocity, MCA-PSV)測定が有用である¹²⁾¹³⁾。SenatらはMCA-PSVを用いて、一児死亡後に発生する生存児の重症貧血を感度90%、特異度90%で同定できたと報告している¹³⁾。胎児MCA-PSVは胎児採血とは異なり非侵襲的検査であり、かつ、偽陰性率、偽陽性率が非常に低いことか

ら、胎児貧血のスクリーニング法として優れた検査法と報告されている。この検査法（CQ 302, Rh (D) 陰性妊婦参照）と胎児採血・胎児輸血の組み合わせは生存児予後をさらに改善させる可能性がある¹⁴⁻¹⁶⁾。

Answer では述べていないが、インフォームドコンセントの際、重要と思われる次の2つの問題：(1) TTTS において、受血児が胎内死亡した場合と供血児が胎内死亡した場合で、生存児の予後に差があるか？(2) 1 絨毛膜双胎において、妊娠22 週以前一児死亡例でも生存児脳障害発生はあるか？について以下解説する。

Bajoria ら⁸⁾の検討では、受血児が先に胎内死亡した16 症例vs. 供血児が先に胎内死亡した10 例の生存児予後比較において、その後のIUFD (9/16 vs. 0/10, $p < 0.001$) , 出生児の頭蓋内病変 (6/7 vs. 2/10, $p < 0.001$) いずれも供血児が先に胎内死亡した症例で予後良好であった。これは、供血児が先に死亡した場合、受血児から死亡供血児への血液移動が発生し、受血児の心負荷が改善されるため、受血児の死亡リスクが減少するからと考えられる⁵⁾。一方、受血児が先に胎内死亡した場合、供血児から死亡受血児への血液移動が更に増加し、供血児は更に貧血になるため、供血児の死亡リスクが増加するからと考えられる⁵⁾。

妊娠22 週以前の1 絨毛膜双胎一児死亡例における生存児脳障害発生の可能性であるが、妊娠12週一児死亡後の生存児多嚢胞性脳軟化症発生¹⁷⁾、妊娠18週一児死亡後の生存児孔脳症発生¹⁸⁾が報告されている。これまで妊娠22週未満の一児死亡に限定して生存児脳障害の発生率を調査した報告はなく⁶⁾、一児死亡の発生時期によって生存児の神経学的予後が異なるかどうか不明である。現時点では、妊娠22週未満の一児死亡であっても重篤な神経学的異常を呈する場合があるとしかいない¹⁷⁾¹⁸⁾。

文献

- 1) Saito K, Ohtsu Y, Amano K, et al.: Perinatal outcome and management

- of single fetal death in twin pregnancy: a case series and review. *J Perinat Med* 1999; 27: 473—477 (II)
- 2) Petersen IR, Nyholm HC: Multiple pregnancies with single intrauterine demise. Description of twenty-eight pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 202—206 (II)
 - 3) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee: ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869—883 (III)
 - 4) Fusi L, Gordon H: Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 511—516 (III)
 - 5) Ohkuchi A, Minakami H, Shiraishi H, et al.: Intrauterine death of one twin, with rescue of the other, in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 293—296 (III)
 - 6) Ong SS, Zamora J, Khan KS, Kilby MD. Prognosis for the co-twin following single-twin death: a systematic review. BJOG 2006; 113:992-8 (Meta-analysis).
 - 7) 日本産科婦人科学会周産期委員会ハイリスク胎児・新生児の予後に関する検討小委員会報告. 日産婦誌 1997; 49: 944 (II)
 - 8) Bajoria R, Wee LY, Anwar S, et al.: Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Re-prod* 1999; 14: 2124—2130 (II)
 - 9) 水上尚典: 双胎一児死亡の取り扱い. *周産期医学*2005 ; 35 : 978—981
(Systematic review)
 - 10) 泉章夫, 佐藤郁夫: 双胎一児死亡. *新女性医学体系23 異常妊娠*. 東京: 中山書店, 1998 ; 223—224 (II)

- 11) 水上尚典, 森川守, 山田俊 : 双胎一児死亡後の待機管理の是非. 日本周産期・新生児医学会誌2007 ; 43 : 1004—1007 (Review)
- 12) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. : Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. N Engl J Med 2000; 342: 9—14 (II)
- 13) Senat MV, Loizeau S, Couderc S, et al. : The value of middle cerebral artery peak systolic velocity in the diagnosis of fetal anemia after intrauterine death of one monochorionic twin. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1320—1324 (II)
- 14) Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, et al. Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of fetofetal transfusion syndrome. Br J Obstet Gynaecol 2008;115:595-601. (III)
- 15) Nakata M, Sumie M, Murata S, et al. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. Fetal Diagn Ther 2007;22:7-9 (III)
- 16) 石井桂介, 村越毅, 松下充, et al. 双胎間輸血症候群での一児胎児死亡症例における胎児輸血 (Intrauterine rescue transfusion)の試み. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45(1):147-151(III)
- 17) Weiss JL, Cleary-Goldman J, Tanji K, et al. : Multicystic encephalomalacia after first-trimester intrauterine fetal death in monochorionic twins. Am J Obstet Gynecol 2004; 190: 563—565 (III)
- 18) Morokuma S, Tsukimori K, Anami A, Fukushima K, Morioka T, Wake N. Brain injury of the survivor diagnosed at 18 weeks of gestation after intrauterine demise of the co-twin: a case report. Fetal Diagn Ther

2008; 23: 146-8 (III).

かんたん導入の家

CQ705 双胎の一般的な管理・分娩の方法は？

Answer

1. 妊娠後半期においては早産徴候について十分注意する。(A)
2. 妊娠後半期には、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、血栓症等の発症率が高いので、それらを考慮して検査等を行う。(C)
3. 37 週以降双胎は同時期単胎よりも胎児 well-being に注意する。(B)
4. 分娩様式について定説はないが胎位により以下の方法を参考とする。(C)
 - 1) 両子が頭位：経膈分娩
 - 2) 第一子が頭位・第二子が非頭位：単胎骨盤位分娩法に準じる
 - 3) 第一子が非頭位：予定帝王切開
5. 経膈分娩時には、両児の心拍数モニタリングを行う。(B)
6. 経膈分娩の際には、第一子分娩後の第二子心拍数と胎位を確認する。(B)
7. 分娩後出血と周産期血栓塞栓症発症に注意する。(C)

▷解説

多胎妊娠では単胎妊娠に比して切迫早産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝、子宮内胎児発育遅延等のリスクが高い¹⁾。ことに妊娠 20 週以降はこれら合併症・疾患頻度が高くなるので単胎よりも母児の管理を厳重に行いこれら異常の早期発見に努める。例えば、妊娠 22 週双胎が 1 週以内に分娩となる確率は同時期単胎に比して約 6 倍以上高く、この比は 34 週まで上昇し続け、34 週双胎が 1 週以内に分娩となる確率は同時期単胎に比して約 13 倍高くなる²⁾。早産に十分注意することが予後改善に寄与するか否かについてのエビデンスはない。しかし、双胎では早産に十分注意する必要があることを示している。双胎妊娠の切迫早産管理では、子宮収縮抑制剤・ステロイド・補液の同時投与は肺水腫発生リスクを高めるので注意する¹⁾。双胎子宮内胎児発育遅延の診断は単胎妊娠に準じて行う。

双胎の常位胎盤早期剥離、HELLP 症候群、あるいは子癇では、単胎に比し先行する妊娠高血圧症候群が認められない例が多いのが大きな特徴の 1 つである³⁾。妊娠高血圧症候群が先行した割合は、各々 0%(0/8)、25%(6/24)、0%(0/3)であった³⁾。また、双胎妊娠では単胎妊娠に比して HELLP 症候群の発症率が高く、そ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³⁾。さらに、双胎妊娠においては単胎妊娠と比較して、血小板数低下、肝機能障害、尿酸値上昇、アンチトロンビン（以前のアンチトロンビン III）活性低下の発生頻度が高く、またこれらの検査異常は HELLP 症候群にしばしば先行する^{4)~7)}。妊娠後半期では、これら検査を適宜行い、肝機能障害が新たに出現するか増悪して、HELLP 症候群の発生リスクが高いと判断される場合は、原則急速遂娩とすることで予後改善に寄与する可能性がある⁴⁾。

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^{8) 9)}。また、37 週以降分娩双胎児の周産期死亡率は 40 週以降分娩単胎児に比して 6 倍以上高

い⁹⁾。そのため、双胎妊娠 37 週以降は単胎よりも胎児 well-being に注意する必要がある。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¹⁰⁾。

双胎分娩の分娩様式についてまだ定説はない。2004 年の ACOG practice bulletin でも、この点については明確に述べられていない¹⁾。単胎骨盤位の推奨分娩様式がまだ完全に決着されていないので、双胎の胎位別分娩様式についても決定的推奨案が作成しにくい。また、推定体重が 1,500g 未満あるいは妊娠 33 週未満の双胎においては、分娩方法を比較した対照臨床試験データはなく¹¹⁾、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提案することは現時点ではできなかった。

実際問題としては、両児とも頭位（頭位・頭位）の場合には経膈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、経膈トリアルをした場合の児死亡率を比較したデータによれば、経膈トリアル 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^{12) 13)}。第一児経膈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、これが経膈トリアルの場合に新生児死亡率を少しだけ押し上げた^{12) 13)}。

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、予定帝王切開と経膈分娩との間に、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¹⁴⁾。しかし、頭位・非頭位の経膈分娩では、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・頭位の経膈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¹⁴⁾。当ガイドライン「正期産単胎骨盤位分娩法」において、膝位、足位、低出生体重児、早期産・過期産、児頭骨盤不均衡のいずれかまたはそれを疑わせる場合には選択的帝王切開術が勧められると記載されている。基本的には満期あるいは満期近くの頭位・骨盤位ではこの「単胎骨盤位ガイドライン」に準ずるのが良い。

推定体重が 1,500g 以上あるいは在胎週数 32 週以上の双胎妊娠において、第一子が非頭位の双胎に対する選択的帝王切開術では、同条件の経膈分娩に比較して、周産期死亡や新生児罹患率に有意差を認めないが、児のアプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率が低かった（2.1% vs. 7.1%）¹¹⁾。現在、単胎骨盤位への経膈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）のどちらが経膈分娩リスクが高いかの比較研究はなく、したがってエビデンスに基づいた推奨案は出せなかった。実際問題としては、第一子が骨盤位の双胎は予定帝王切開を採用する施設が多い。しかし、「単胎骨盤位」に記した基準をクリアし、かつ熟練した産科医が常勤し、複数の蘇生にたけた新生児医の応援が常時得られ、さらに、妊婦が経膈分娩を強く希望する場合には、経膈分娩禁忌、とまではいけない。第一子が骨盤位の双胎での経膈トリアルでは単胎骨盤位経膈トリアル以上の慎重さが求められる。

経膈分娩に際しては双胎用分娩監視装置で、あるいは単胎用分娩監視装置 2 台を同時に用いて、胎児心拍モニタリングを行うのが望ましい。単胎用分娩監視装置で

交互に双胎児の胎児心拍モニタリングを行う際は、超音波断層装置で胎児の心臓部位を確認後にモニタリングするなど、同一児を重複してモニターしていないことを度々確認することが重要である¹⁴⁾。

双胎妊娠の経膈分娩に際しては、分娩室に超音波断層装置を設置する（あるいは必要に応じて他の場所から超音波断層装置を持ってくる）ことが推奨される。第二子が当初頭位であっても、第一子分娩後に第二子の胎位が骨盤位になることがあり、骨盤位胎児牽引術が0.8～3.9%の症例で必要となる¹⁵⁾。また第一子娩出後、1.3%の症例に臍帯脱出が発生する¹⁴⁾。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¹⁶⁾。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¹⁶⁾。

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^{1) 17)}。また、双胎妊娠分娩では、単胎に比較して分娩後出血が多く¹⁸⁾¹⁹⁾、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²⁰⁾。

文献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee: ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 869—883 (Guideline)
- 2) Minakami H, Kosuge S, Fujiwara H, et al.: Risk of premature birth in multifetal pregnancy. *Twin Res* 2000; 3: 2—6 (II)
- 3) 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、川端正清、小林隆夫、中林正雄）. 早剥、HELLP症候群、ならびに子癇に関して. *日産婦誌* 2009; 61: 1559-1567 (III)
- 4) Minakami H, Watanabe T, Izumi A, et al.: Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 1999; 30: 603—611 (II)
- 5) Tsunoda T, Ohkuchi A, Izumi A, et al.: Antithrombin III activity and platelet count are more likely to decrease in twin pregnancies than in singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 840—845 (II)
- 6) Morikawa M, Yamada T, Kataoka S, et al.: Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies. *Semin Thromb Hemos* 2005; 31: 290—296 (II)
- 7) Morikawa M, Yamada T, Turuga N, et al.: Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. *J Perinat Med* 2006; 34:

392—397 (II)

8) Luke B: Reducing fetal deaths in multiple births: optimal birthweights and gestational ages for infants of twin and triplet births. *Acta Genet Med Gemellol (Roma)* 1996; 45: 333—348 (II)

9) Minakami H, Sato I: Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA* 1996; 275: 1432—1434 (II)

10) Dodd JM, Crowther CA: Elective delivery of women with a twin pregnancy from 37 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (1): CD003582 (I)

11) Hogle KL, Hutton EK, McBrien KA, et al.: Cesarean delivery for twins: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 220—227 (Meta-analysis)

12) Wen SW, Fung KF, Oppenheimer L, et al.: Neonatal morbidity in second twin according to gestational age at birth and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 773—777 (II)

13) Wen SW, Fung KF, Oppenheimer L, et al.: Neonatal mortality in second twin according to cause of death, gestational age, and mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 778—783 (II)

14) Wen SW, Fung KF, Oppenheimer L, et al.: Occurrence and predictors of cesarean delivery for the second twin after vaginal delivery of the first twin. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 413—419 (II)

15) Barrett JFR, Ritchie WK: Twin delivery. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2002; 16: 43—56 (III)

16) 水上尚典: 双胎妊娠と帝王切開. *産科と婦人科* 2007; 74: 132—137 (III)

17) Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, et al.: Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. *BJOG* 2001; 108: 56—60 (II)

18) Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1313-1319 (III)

19) Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr. Factors associated with postpartum hemorrhage with vaginal birth. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 69-76 (II).

20) Suzuki S, Kikuchi F, Ouchi N, Nagayama C, Nakagawa M, Inde Y, Igarashi M, Miyake H. Risk factors for postpartum hemorrhage after vaginal delivery of twins. *J Nippon Med Sch* 2007; 74: 414-417 (II).

CQ901 妊娠中のシートベルト着用について尋ねられたら？

Answer

1. 「斜めベルトは両乳房の間を通し、腰ベルトは恥骨上に置き、いずれのベルトも妊娠子宮を横断しない」という正しい装着により交通事故時の障害を軽減化できると説明する。 (A)

▷解説

本邦の交通事故による死傷者数は依然として多く、その中に含まれる妊婦の数も相当数が見込まれる。しかしながら、本邦の人口統計・警察統計ともに妊婦の交通事故死傷者数を明らかにしていないので、実態は不明である。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(1,2)。一方、平成17年度の交通事故統計を利用し、乗車中の事故に関して以下のような試算(涌井之雄会員からの私信)も可能である。

平成17年妊婦交通事故負傷者(歩行中によらない)推定

$$= \text{平成17年交通事故負傷者総数(16～49歳)} \times (1 - \text{歩行中の事故発生の割合}) \times \text{男女比率} \times \text{妊娠月数/1年} \times \text{平成17年出生数/平成17年再生産年齢人口(15～44歳)} = 628,674 \times 0.93 \times 0.5 \times 9/12 \times 1,062,530/24,042,000 = 9,690$$

平成17年妊婦交通事故死者(歩行中によらない)推定

$$= \text{平成17年交通事故死者総数(16～49歳)} \times (1 - \text{歩行中の事故発生の割合}) \times \text{男女比率} \times \text{妊娠月数/1年} \times \text{平成17年出生数/平成17年再生産年齢人口(15～44歳)} = 2,375 \times 0.694 \times 0.316 \times 9/12 \times 1,062,530/2,404,200 = 17$$

また、米国の報告(3-5)(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(6)。

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[6]。妊婦のシートベルト着用を積極的に推奨することは母児を守ることに寄与すると考えられている(7)。実際、胎児の予後は母体の重症度と関連し、多変量解析では、エアバッグ装備の有無にかかわらず、シートベルトの装着の有無が胎児の予後と関連していた[5]。妊婦ダミーを用いた衝突実験[8-11]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 [12] ため、シートベルト着用により腹部打撲・子宮内圧上昇を防止する必要がある。

本邦でのシートベルト着用義務規定における妊婦の取り扱い文言は一部曖昧で罰則規定がないなど解釈・運用の混乱がみられた。1970 年代の腰ベルト一本のみの二点固定式シートベルトの場合には、事故衝撃時の母体強度屈曲により妊娠子宮破裂が懸念されたが、現在の三点固定式シートベルトの正しい装着は母児の安全性を高めると考えられている。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べきであると明記した。

産婦人科医は、妊婦に対して「斜めベルトは両乳房の間を通し、腰ベルトは恥骨上に置き、いずれのベルトも妊娠子宮を横断しない」という正しいシートベルト着用法を指導することが望ましい（図1：学会医会配布のポスターを新たに挿入）。産婦人科医が妊婦のシートベルト着用をより強く推奨することにより、本邦母体死亡総数および胎児死亡数を減らせる可能性が高い。しかし、「不慮の事故を含む外因」による妊婦死亡は本邦妊産婦死亡統計に含まれていないので、本邦の妊娠関連死亡（Pregnancy-related death：ICD-10, WHO, 1990）数は不明である。

文献

1. 村尾寛、金城国仁、他：妊婦交通外傷 43 例の臨床的検討。日本産婦人科学会誌 51(5)：293-297, 1999 (III)
2. 村尾寛、仲本哲、他：妊婦交通外傷 80 例の臨床的検討。日本産婦人科学会誌 52(11)：1635-1639, 2000 (III)
3. Pearlman MD: Motor vehicle crashes, pregnancy loss and preterm labor. Int J Gynecol Obstet 1997; 57: 127-132 (III)
4. Weiss HB, Stromeyer S: Characteristics of pregnant women in motorvehicle crashes. Inj Prev 2002; 8: 207-210 (II)
5. Klinch KD, Flannagan CA, Rupp JD, 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 (III)
6. Hitosugi M, Motozawa Y, Kido M, et al. Traffic injuries of the pregnant women and fetal or neonatal outcomes. Forensic Science International 2006; 159: 51-54 (II)
7. Obstetric aspects of trauma management. ACOG Educational Bulletin No. 251. Washington, DC. ACOG, 1998 (ACOG Educational Bulletin)
8. Chames MC, Pearlman MD. Trauma during pregnancy: outcome and clinical management. Clin Obstet Gynecol 2008; 51(2): 398-408 (II)

9. Motozawa Y, Hitosugi M, Tokudome S. Analysis of seating position and Anthropometric parameters of pregnant Japanese drivers. Traffic Injury Prevention 2008; 9: 77-82 (II)
10. Rupp JD, Klinich KD, Moss S, 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. (II)
11. Motozawa Y, Hitosugi M, Tokudome S. Analysis of pregnant dummy responses during automotive rear collisions. Review of Automotive Engineering. 2008; 29; 201-205. (I)
12. 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, accepted in press.

CQ902 大規模災害や事故における女性の救護は？

Answer

1. Triage (トリアージ, 負傷者救護優先順位分類), 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. 妊婦が疑われるが, 問診が困難で妊娠を否定できない場合, 二次トリアージ施設において, 超音波装置または児心音聴取可能な装置 (ドプラ聴音器) を用いて妊婦・非妊婦識別を行う. (C)
3. 妊婦が破水, 性器出血, 腹痛, 胎児死亡のいずれかを示した場合, 第一優先順位 (赤タグ) とする. (B)

▷解説

本邦の人口動態調査において, 災害時の妊婦・胎児の統計はなされていない. 阪神淡路大震災においても妊婦の被災 (死亡・外傷) の実数は明らかではない. しかしながら, 兵庫県産科婦人科学会の努力により震災の影響が報告されているので, その詳細な内容から震災時における妊産婦の状況を推量することは可能である. 抜粋すると, 1) 震災後0~4 日目までは出生率に差がない. 2) 震災後5 日目以降, 被害の大きい地区で出生率は激減, 軽被害地区・他府県では出生率が増加した. 3) 激甚被害地区において産科施設の50% 以上が半壊以上の被害, 4) 激甚被害地区の70%, 強被害地区の40% の産科施設が休診, 5) 激甚被害地区では震災後2 カ月で9% の児が出生場所不明とされている¹⁾. したがって, 5日目以降に出産した妊婦は周辺地区に避難・分娩できたが, 震災後0~4 日目までは避難もままならなかった可能性が高く, さらに, 激甚被害地区では高く見積もって9% の母児が大きな傷害を受けた可能性がある.

このように, 大規模被災における救助現場では妊産婦が相当数存在することが見込まれるが, 現在の救助手順 (triage トリアージ) の多くには, 「女性要救助者の妊娠の有無確認の具体的手順」が示されていない. 一方で, 2009年と発行の「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ヶ月) 以降なら優先順位を上げることがを考慮する」と述べられている²⁾.

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. 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³⁾。

被災者が妊婦であることによるトリアージの注意点

本邦ではSTART⁴⁾とTriageSieve⁵⁾の折衷案がよく使用される^{6) 7)}。本邦で使用されるトリアージ区分を表1に示す。一次トリアージの基準は、1) 医療備品を携行しないこと(但し、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。したがって、一次トリアージにおいては、被災者が妊婦であることは問題にせず、生理学的な評価指標で行われる。二次トリアージにおいて要救助者が女性であった場合、妊娠の有無について尋ねる(受け答可能な状態時)。問診は困難だが、腹部膨満などより妊娠が疑われる(あるいは妊娠を否定できない)時には腹部超音波機器または胎児心音聴取機材(ドプラ聴音器など)を用いて妊娠の有無を確認する。したがって、二次トリアージ応急救護所には簡単な腹部超音波機器または胎児心音聴取機材(ドプラ聴音器など)の整備が望ましい。表1における緊急治療群(赤)と準緊急治療群(黄)は応急救護所において再度トリアージ(二次トリアージ)が行われる。ここでの目的は緊急度の再評価、搬送順位、ならびに搬送先決定である。

妊娠が確認されれば、緊急度や搬送先決定に大きな影響を与える。要救助者が妊婦であることが判明した場合の二次トリアージの要点を表に示す。

妊婦であることが判明した場合、一次トリアージでの救護優先順位を破水の有無、腹痛の有無、性器出血の有無、胎児心拍の有無を考慮して上げる(下げることはない)。いずれも異常のない場合にのみ、一次トリアージ分類に留め、いずれかに異常があれば「赤」に分類する(表2)。超音波検査で週数を推定する場合はBPD(biparietal diameter: 児頭大横径)が緊急の場合実際的である。日本人の場合、22週で55mmが基準である(表3)。

妊婦Transportation(搬送)の注意点

妊婦の搬送先は産科および新生児科の整備された病院が望ましい。妊婦はできる限り直接的に後方支援病院に搬送されることが望まれる。妊娠週数が22~35週の場合にはMFICU(母体胎児集中治療室)とNICU(新生児集中治療室)両方が完備している病院が最良である。

妊婦Treatment(処置)の注意点

性器出血がひどい場合

十分な補液と子宮内処置・手術が必要である。できるだけ早急に後方支援病院に搬

送する。

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の可能性もありできるだけ早急に後方支援病院に搬送する。

（3）外傷の場合

妊産婦、褥婦（分娩から42 日間の産褥期にある女性）は易感染性状態にある。破傷風ワクチンは妊婦でも積極的に投与してよい。抗生物質も基本的に積極的に使用してよい（ペニシリン、セフェム系が望ましいが、救命のための短期間使用ならば、ほとんどの薬剤で催奇形性の問題はない）。また、循環器・呼吸器・泌尿器系薬剤も母体生命優先的に使用してよい。向不安薬・向精神薬・睡眠薬も短期間使用ならば問題にならない（diazepam：セルシン[®]・ホリゾン[®]等は日常臨床で胎児麻酔にも使用される）。鎮痛薬はアセトアミノフェンが望ましい。NSAID は胎児に有害とされるのでできるかぎり用いない。Pentazocine hydrochloride（ペンタジン[®]など）は使用可能である（ペンタジン[®]は子宮収縮作用があるので、胎盤早期剥離や陣痛の場合は注意が必要である）。モルヒネ等も使用可能である（無痛分娩で使用された経験がある）。

（4）破水（卵膜の破綻による羊水流出）が認められた場合

破水は胎児にとっても母体にとっても危険な状況である。迅速な抗生剤投与が必要で、できるだけ早急に後方支援病院に搬送する。

（5）長期避難を余儀なくされる場合

妊婦・褥婦がトリアージで緑と分類され、かつ長期避難を余儀なくされる場合は、栄養・清潔に関して優先的に配慮される。また、細菌感染症はもちろん、麻疹・水痘・リンゴ病などのウイルス性感染症は母児生命を脅かす場合があるので妊婦は感染症から優先的に隔離保護されなければならない。

なお陸上自衛隊では激甚災害により電気・水道などのライフラインが途絶した野外を含む非医療施設での分娩を余儀なくされる場合を想定し、可搬式分娩装置と画像転送システムを研究中である⁷⁾。

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。

表 1～3 には変更なし

1) 兵庫産科婦人科学会，編：阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした影響に関する疫学的調査. 1996

2) 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 2009 ; 5-6. 東京法令出版

3) 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. 2007 ; 855-857 (財) 防衛医学振興会

4) Garner A, Lee A, Harrison K, et al.: Documentation and tagging of casualties in multiple casualty incidents. Emerg Med 2003; 15: 475-479

5) Advanced life support group: Major incident medical management and support. 2nd ed. London: BMJ 2002

6) 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

7) 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

8) 早田英二郎，水本賀文，村上充剛，他：大規模災害に現場で分娩を支援する簡易分娩装備の作成. 日本集団災害医学会誌2006 ; 11 : 201