

産婦人科 診療ガイドライン —産科編 2011

社団法人 日本産科婦人科学会
社団法人 日本産婦人科医会

目 次

(新たに付け加えられた CQ&A 24項目には下線が付してあります)

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の刊行にあたって	吉村泰典… I
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の刊行に当たって	寺尾俊彦… II
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の編纂にあたって	水上尚典… III
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」作成委員会	… IV
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」評価委員会	… V
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」作成協力者	… VI
「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」委員会調整役	… VII
本書を利用するにあたって	… VIII

A. 妊娠の管理

CQ001	特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査(定期健診)は？	1
CQ002	妊娠初期に得おくべき情報は？	6
CQ003	妊娠初期の血液検査項目は？	9
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？	12
CQ005	妊婦の耐糖能検査は？	16
CQ006	妊娠中の甲状腺機能検査は？	21
CQ007	「胎動回数減少」を主訴に受診した妊婦に対しては？	25
CQ008	(抗D抗体以外の)不規則抗体が発見された場合は？	27
CQ009	分娩予定日(予定日)決定法については？	29
CQ010	妊娠前の体格や妊娠中の体重増加量については？	34

B. 胎児障害・形態異常に関する相談

CQ101	妊婦・授乳婦への予防接種は可能か？	39
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？	41
CQ103	妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は？	44
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？	48
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？	51
CQ106	NT(nuchal translucency)肥厚が認められた時の対応は？	54
CQ107	授乳中に服用している薬物の児への 影響について尋ねられたら？	59
CQ108	妊娠中の運動について問われたら？	62
CQ109	喫煙(受動喫煙を含む)については？	64

C. 妊娠初期の異常・処置

CQ201	妊娠悪阻の治療は？	67
CQ202	妊娠12週未満の流産診断時の注意点は？	70
CQ203	異所性妊娠の取り扱いは？	72
CQ204	反復・習慣流産患者の診断と取り扱いは？	76
CQ205	妊娠12週未満の人工妊娠中絶時の留意事項は？	82
CQ206	妊娠12週未満切迫流産への対応は？	84

D. 妊娠中期・後期の異常・処置

CQ301	頸管無力症の取り扱いは？	87
CQ302	Rh(D)陰性妊婦の取り扱いは？	91
CQ303	切迫早産の取り扱いは？	96
CQ304	前期破水の取り扱いは？	100

CQ305	前置胎盤の診断・管理は？	104
CQ306	低置胎盤の管理は？	110
CQ307	妊娠中の羊水過多の診断と取り扱い？	112
CQ308	妊娠中の羊水過少の診断と取り扱い？	115
CQ309	胎児発育不全(FGR)のスクリーニングは？	118
CQ310	胎児発育不全(FGR)の取り扱いは？	122
CQ311	常位胎盤早期剥離(早剥)の診断・管理は？	125
CQ312	妊娠高血圧腎症の取り扱い？	130
CQ313	巨大児(出生体重4,000g以上)が疑われる症例の取り扱い？	136
CQ314	妊娠糖尿病(GDM)、妊娠時に診断された明らかな糖尿病、 ならびに糖尿病(DM)合併妊婦の管理・分娩は？	142
CQ315	子癇の予防と対応については？	147
CQ316	分娩時大出血への対応は？	151
CQ317	人工羊水注入については？	159

E. 分娩の管理

CQ401	分娩室または分娩室近くに準備しておく薬品・物品は？	163
CQ402	骨盤位の取り扱いは？	166
CQ403	帝王切開既往妊婦が経陰分娩(TOLAC, trial of labor after cesarean delivery)を希望した場合は？	170
CQ404	微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？	173
CQ405	社会的適応による正期産分娩誘発は？	178
CQ406	吸引・鉗子分娩の適応と要約、および、施行時の注意事項は？	181
CQ407	羊水混濁時の対応は？	186
CQ408	胎児蘇生法については(胎児低酸素状態への進展 が懸念される場合は)？	188
CQ409	妊娠41週以降妊婦の取り扱いは？	191
CQ410	分娩監視の方法は？	195
CQ411	分娩監視装置モニターの読み方・対応は？	199
CQ412	分娩誘発の方法は？	206
CQ413	未受診妊婦への対応は？	211
CQ414	「助産師主導院内助産システム」で取り扱い可能な Low risk 妊娠・分娩とは？	214

F. 合併症妊娠

CQ501	妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について 問われた時の説明は？	222
CQ502	妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは？	224
CQ503	子宮頸部円錐切除後の妊娠の取り扱いは？	227
CQ504	妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱いは？	229
CQ505	妊婦のう歯・歯周病治療については？	232

G. 感染症

CQ601	妊娠中の細菌性膣症の取り扱いは？	234
CQ602	妊娠中の性器クラミジア感染の診断、治療は？	237
CQ603	B 群溶血性レンサ球菌(GBS)保菌診断と取り扱いは？	239
CQ604	妊娠中にトキソプラズマ抗体陽性が判明した場合は？	242
CQ605	妊婦における風疹罹患の診断と対応は？	246
CQ606	妊娠中に HBs 抗原陽性が判明した場合は？	250
CQ607	妊娠中に HCV 抗体陽性が判明した場合は？	253
CQ608	妊娠中に性器ヘルペス病変を認めた時の対応は？	256

CQ609	サイトメガロウイルス(CMV)感染については？	260
CQ610	HIV 感染の診断と感染妊婦取り扱い？	264
CQ611	妊娠中の水痘感染の取り扱い？	267
CQ612	妊娠中に HTLV-1 抗体陽性が判明した場合は？	270
CQ613	妊娠中の梅毒スクリーニングと感染例の取り扱い？	273
CQ614	パルボウイルス B19(PB19)感染症(リンゴ病)については？	279

H. 多胎妊娠

CQ701	双胎の膜性診断の時期と方法は？	284
CQ702	1絨毛膜双胎の取り扱い？	288
CQ703	1絨毛膜双胎において、双胎間輸血症候群(TTTS)や 無心体双胎を疑う所見は？	291
CQ704	双胎一児死亡時の対応は？	295
CQ705	双胎の一般的な管理・分娩の方法は？	298

I. 胎児・新生児

CQ801	出生直後の新生児呼吸循環管理・蘇生については？	302
CQ802	生後早期から退院までの新生児管理における注意点は？	310
CQ803	36週未満早産児が退院する時、RSV(Respiratory Syncytial Virus)感染症に関する情報提供は？	315
CQ804	子宮内胎児死亡例(妊娠22週以降)における原因検索と 産婦・家族への対応については？	318

J. その他

CQ901	妊娠中のシートベルト着用について尋ねられたら？	324
CQ902	大規模災害や事故における女性の救護は？	327
CQ903	妊産褥婦が死亡した時の対応は？	331
	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	333

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の刊行にあたって

日本産科婦人科学会理事長

吉村 泰典

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」を上梓する運びとなりました。ガイドライン産科編作成委員会委員長の水上尚典教授ならびに副委員長の是澤光彦先生、平松祐司教授には、刊行にあたってひとかたならぬお世話になりました。本事業は、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同作業の賜物であり、今回の改訂においても学会と医学会の調整役としてご尽力いただいた川端正清委員ならびに吉川裕之委員はじめ、作成委員ならびに評価委員の先生方には満腔の謝意を捧げます。日進月歩する産科医療を鑑み、本書は産科編2008年版を恢弘したものであります。産科医療は母児という複数の生命を取り扱い、かつ母児ともに無事に分娩を終了させることを義務づけられているといった特殊性もあり、適性な標準的産科診断および治療法の提示は、学会にとって極めて重要な責務となっています。産科医療は産婦人科診療の基本であると同時に、患者の予後改善に寄与する可能性をもつ新知見や新技術が陸続と開発されていることから、産科編ガイドライン2008年版が刊行された時点で、3年ごとのガイドラインの改訂が必要であると考えられていました。2011年版においては、実地臨床上問題となる事例や合併症が多く取り上げられ、それらに対する適切な対処法が十分なコンセンサスを得たうえで記載されています。

本ガイドラインは、可能なかぎりランダム化比較試験に基づいたエビデンスレベルの高い臨床試験の結果を評価して作成されています。今回の改訂においては、2011年現在コンセンサスが得られた標準的な産科の診断および治療法が示されており、今後も継続的な改訂作業が必要となります。また、本書は実地臨床において遭遇しやすい疾患や産科診療を対象として、しばしば患者から受ける質問に対し適切に答えられるように、最新の知見に基づき、可能なかぎりポイントを絞り、理解しやすい内容に書かれています。

2009年1月より産科医療補償制度が開始され、その制度下の原因分析委員会では、個々の事例に対して行われた検査や処置が標準的であったか否かが検討されています。その医学的な判断基準に本診療ガイドラインが準用されています。また、厚生労働省の産科医療に関する各種委員会での指針作成、医療問題に対する社会やマスコミの判断材料としても利用されています。良いガイドラインの作成は、治療の標準化により産科医療の安全性を向上させ、結果的にトラブルや訴訟に繋がる逸脱した医療の実践が防止できるものと確信しています。

この数年来、わが国の周産期医療は大変厳しい状況にありましたが、会員の先生方の孜孜としたご努力により、わが国の周産期医療提供体制も徐々に整備され、解決への曙光が見え始めています。国や地方自治体、そして社会も周産期医療の重要性を認識し、公的助成の拡大、ハイリスク妊娠分娩加算の対象拡大と評価のさらなる充実、医療従事者の待遇改善も図られています。このような状況下で、国民からの信頼に支えられた産婦人科医療の実現に向けて、学会に要求されることは高度な自律性です。自律性とは、自らの行動について熟慮する能力、実行する能力であり、結果に対して責任を取ることです。学会は社会の信託を得るに足る団体でなくてはなりません。われわれ産婦人科医一人一人がメディカルプロフェッションとしての誇りをもち、わが国の産科学の進歩、発展を図り、人類や社会の福祉に貢献できるような医療を提供していかなければなりません。国民から信頼され、国民にわかりやすい安全で安心な産科医療を提供するためにも、尚々本ガイドラインの実践が枢要となると思われます。臨床の現場で本書を携えることで、実践を通して得た知識を整齊するためにも大いに役立てていただきたいと思います。

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

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の刊行に当たって

日本産婦人科医会会長
寺尾 俊彦

この度、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の共同事業として、産婦人科診療ガイドラインの「産科編2011」が、前回の「産科編2008」の改訂増補版として刊行される運びとなった。

医学の進歩は止まることを知らない。また医療も同様に変革して行く。したがって、診療ガイドラインには改変が求められ、新しく加える作業が必要になる。

今回の「産科編2011」には、「産科編2008」を改訂するとともに、全く新しい項目が加えられた。すなわち、妊娠中の管理法の項には、不規則抗体、分娩予定日決定法、妊娠中の体重増加に関する新たな項目が加えられ、胎児に関わる相談の項には、服用薬物の児への影響、妊娠中の運動、喫煙による影響の項目が加わった。また、妊娠中期後期の異常の項には妊娠糖尿病、子癇、分娩時出血、分娩管理の項には、分娩監視法分娩誘発法、未受診妊婦への対応、院内助産システムで取り扱い可能な low risk 妊娠・分娩、感染症の項には、HTLV-1、妊娠中の梅毒スクリーニング、パルボウイルス B19、胎児・新生児管理の項には、新生児呼吸管理・蘇生法、新生児管理注意点、RSV 感染症、子宮内胎児死亡例の原因検索、その他妊産褥婦死亡時の対応に関するガイドラインが追加された。また、巻末には「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」が加えられた。

ガイドライン作成委員会は、EBM(エビデンスに基づく医療)の視点から文献的に調査・考察し、そのうえで推奨レベルを決定してガイドライン案を作成する。推奨レベルは、推奨されている検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、浸透度、医療経済的観点を総合的に勘案し、作成委員の8割以上の賛成を得て決められる。コンセンサスメETINGにおいて、作成委員が用意したガイドライン原案に対して意見を求め、コンセンサスを形成して行く。

このような地道な作業が、今回も、関係各位によって着実に進められ、この度の出版に至った。水上尚典産婦人科診療ガイドライン作成委員会委員長、是澤光彦副委員長、平松祐司副委員長、川端正清両委員会調整役、吉川裕之両委員会調整役をはじめ両委員会の委員の方々、コンセンサスメETINGに参加、あるいはコメントをお寄せいただいた会員諸氏、事務局の皆さんに心より厚く御礼を申し上げたい。

本書によって、現時点でコンセンサスが得られた適正な標準的産科診断・治療法が示され、1)いづれの産科医療施設においても適正な標準的医療が確保、2)産科医療の安全性が向上、3)人的ならびに経済的負担の軽減、4)医療従事者・患者の相互理解の助長、などを期待される。

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

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

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の編纂にあたって

産婦人科診療ガイドライン産科編作成委員会

委員長 水上 尚典

妊娠・分娩の管理に従事している産婦人科医師数は約8,000名と推定されている。本邦での産科標準医療を記述した最初の書として「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」は2008年4月に発刊されたが、その販売部数は2011年2月26日までに11,913部となった。「産婦人科診療ガイドライン—産科編」が多くの産婦人科医に利用されるようになったことを示唆する数字であり、本書の作成に深く携わった1人として嬉しいかぎりである。

産科の特徴は、一見健康と思われる妊婦に、母児の生命を危うくするような合併症が妊娠週数依存性に、ある一定の確率で起こることにある。したがって、産科診療では全妊婦を対象として一連の適切な検査法によるスクリーニングを行い、種々の異常を発見した場合、適切に対応することが重要視される。例えば、妊婦腔内GBS培養を行わなければ、GBSによる危険から新生児を守ることとはできない。また、偽陽性率が高いとはいえ分娩監視装置(あるいは極めて頻回の胎児心拍数チェック)を使用しなければ、分娩中に起こりえる胎児低酸素状態を知りえないので、低酸素状態胎児に救いの手を差し出すことはできない。本書では一般産科臨床で遭遇する合併症の大部分を想定し、それらをスクリーニングする適切な検査法ならびに、それらで検出された異常に対する適切な対応法についてコンセンサスを得て記述した。

2008年版には時間的制限により掲載できなかった重要な諸問題(例えば、分娩誘発法、分娩監視法、分娩監視装置モニターの読み方・対応、分娩時大出血への対応など)に関するCQ&Aも本書(2011年版)には新たに加えられたので是非、参考にして頂きたい。また、巻末には「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」を掲載した。これらに関するガイドラインを特に重要と認識する理由は以下「」内1.ならびに2.のとおりである。「1.分娩中の低酸素状態により脳性麻痺となる児が存在し、それらの脳性麻痺児中には適切な対応により避けられた可能性のある脳性麻痺児が存在する。したがって、新生児に虚血性脳症が発症した場合、分娩監視法、モニターの読み方、ならびに医療介入(メトロイリントール、子宮収縮薬の使用や急速遂娩の実践など)などについて適切に行われたかが問われることになる」。「2.2009年1月より産科医療補償制度が開始された。本制度の趣旨は、分娩時低酸素状態により脳性麻痺となった可能性のある児の成育を財政的に支援するとともに、将来の脳性麻痺予防につなげることにある。そのため、本制度下には産科医療補償制度原因分析委員会が設けられており、個々の例について脳性麻痺原因を詳しく分析する。その際、個々症例に対して行われた検査や対応が標準的であったかが臨床医学的に検討され、その判断基準の1つとして産婦人科診療ガイドライン—産科編が利用されている」。

本書の作成にあたっては、是澤副委員長、平松副委員長、川端医会・学会調整役委員、吉川学会・医会調整役委員をはじめとする作成委員全員から献身的ご尽力をいただいた。また斎藤委員長をはじめとする評価委員からは重要かつ示唆に富む多数のご意見を賜った。第一回、ならびに第二回コンセンサスミーティング開催にあたっては、第62回日本産科婦人科学会学術集会稲葉会長ならびに第119回日本産科婦人科学会関東連合地方部会岩下会長から多大な便宜を賜った。学会・医会員からは建設的ご意見を多数頂いた。本書刊行は、学会員・医会員全てのご支援の賜物であり、深甚な謝意を表したい。

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

産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011

ガイドライン作成委員会(所属については平成23年3月1日現在)

委員長

水上 尚典 北海道大学

副委員長 (五十音順)

是澤 光彦 三楽病院

平松 祐司 岡山大学

委員 (五十音順)

飯塚 美德 千葉市立海浜病院

池田 智明 国立循環器病研究センター

石川 浩史 神奈川県立こども医療センター

石本 人士 東海大学

伊東 宏晃 浜松医科大学

大口 昭英 自治医科大学

春日 義生 足利赤十字病院

金山 尚裕 浜松医科大学

小西 郁生 京都大学

坂井 昌人 東京女子医科大学八千代医療センター

佐藤 昌司 大分県立病院

鈴木 正明 賛育会病院

関沢 明彦 昭和大学

高橋 恒男 横浜市立大学附属市民総合医療センター

塚原 優己 国立成育医療研究センター

徳永 昭輝 とくなが女性クリニック

濱田 洋実 筑波大学

藤井 知行 東京大学

松田 秀雄 防衛医科大学校

松原 茂樹 自治医科大学

村越 毅 聖隷浜松病院

産婦人科診療ガイドラインー産科編 2011

ガイドライン評価委員会(所属については平成23年3月1日現在)

委員長

斎藤 滋 富山大学

副委員長 (五十音順)

上妻 志郎 東京大学

小林 高 小林産婦人科医院

委員 (五十音順)

石渡 勇 石渡産婦人科病院

海野 信也 北里大学

岡井 崇 昭和大学

片瀬 高 筑紫クリニック

久保 隆彦 国立成育医療研究センター

小関 聡 小関産婦人科医院

小林 隆夫 県西部浜松医療センター

鈴木 光明 自治医科大学

竹田 省 順天堂大学

千歳 和哉 千歳産婦人科医院

中井 章人 日本医科大学付属永山病院

中川 公夫 中川産婦人科

中林 正雄 母子愛育会愛育病院

丹羽 国泰 丹羽病院

秦 利之 香川大学

藤森 敬也 福島県立医科大学

増崎 英明 長崎大学

升田 春夫 三枝産婦人科

松岡幸一郎 松岡産婦人科医院

松田 義雄 東京女子医科大学

吉田 智子 吉田産科婦人科医院

力武 義之 川添産婦人科

産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011

作成協力者（所属については平成23年3月1日現在）
（五十音順，敬称略）

青木 宏明	国立成育医療研究センター
板倉 敦夫	埼玉医科大学
板橋家頭夫	昭和大学
伊藤 真也	トロント小児病院
茨 聡	鹿児島市立病院
大戸 斉	福島県立医科大学
奥田 美加	横浜市立大学附属市民総合医療センター
川名 尚	帝京平成看護短期大学
楠田 聡	東京女子医科大学
小島 俊行	三井記念病院
斉藤 圭介	大和市立病院
杉浦 真弓	名古屋市立大学
杉山 隆	三重大学
塩沢 丹里	信州大学
瀧本 秀美	国立保健医療科学院
田村 正徳	埼玉医科大学
長 和俊	北海道大学
一杉 正仁	獨協医科大学
百溪 尚子	財団法人東京都予防医学協会
安日 一郎	長崎医療センター
山田 秀人	神戸大学
渡辺 博	獨協医科大学

産婦人科診療ガイドラインー産科編 2011

委員会調整役（作成委員会，評価委員会，日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会間の調整役）
（五十音順）（平成23年3月1日現在所属）

川端 正清	同愛記念病院
吉川 裕之	筑波大学

本書を利用するにあたって

本書(2011年版)では2008年版(2008年4月発刊)のCQ&A 63項目の見直しを行うとともに、新たにCQ&A 24項目の追加を行った。2008年版CQ&A 63項目中、重要な変更部分と追記された部分については下線を付してある。また、巻末には本書と同様な過程(コンセンサスミーティングなど)を経て作成された「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」を掲載した。本書は子宮収縮薬を使用する場合、「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」を順守するよう求めている(推奨レベルA)。なお、本書発刊とともに、「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」中の記述は失効する。

1. 本書の目的

現時点でコンセンサスが得られた適正な標準的産科診断・治療法を示すこと。

本書の浸透により、以下の4点が期待される。

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

2. 本書の対象

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

3. 責任の帰属

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

4. 作成の基本方針

2009年末(一部2010年)までの内外の論文を検討し、現時点では患者に及ぼす利益が不利益を相当程度上回り、80%以上の地域で実施可能であると判断された検査法・治療法をAnswerとして推奨した。

5. 本書の構成と記載内容解釈上での留意点

本書中には日常産科臨床上、遭遇しやすい問題等を中心に計87項目のClinical Questions(CQ)が設けられ、それに対応するAnswerが数個示されている。各Answer末尾()内には推奨レベル(A, B, あるいはC)が記載されている。解説中にはAnswer内容にいたった経緯等が文献番号とともに記載され、最後にそれら解説の根拠となった文献が示されている。各文献末尾にはそれら文献のエビデンスレベル(I, II, あるいはIII)が示されている。

1) Clinical Question(CQ)の留意点

CQのなかには「——について問われた場合は？」や「——検査が陽性となった場合には？」な

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

2) Answer の留意点

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

(1) 推奨レベルは 3 段階

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

A: (実施すること等が)強く勧められる

B: (実施すること等が)勧められる

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

(2) 推奨レベル決定の方法

推奨レベルは以下 4 過程を経て決定された。

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

[2] 評価委員会の意見により修正。

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

[4] 会員から意見を求め、一部を修正。

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

(3) 推奨レベル A, B の解釈について

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

(4) 推奨レベル C の解釈と今後について

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

の研究により、より高レベル推奨となる可能性、あるいは Answer から除外される可能性もあり得る。

(5) 患者が Answer 内容施行を望まない場合

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

(6) 自施設で実施困難な場合

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

A：相談・紹介又は搬送が「強く勧められる」

B：相談・紹介又は搬送が「勧められる」

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

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

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

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

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

(7) 突発事態時の解釈

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

3) 解説の留意点

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

4) 文献の留意点

文献末尾の数字はエビデンスレベルを示しており、数字が少ない程しっかりとした研究に裏打

ちされていることを示している。数字の意味するところはおおむね以下のようにになっている。

1. I：よく検討されたランダム化比較試験成績
2. II：症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象
3. III：I，II以外，多くは観察記録や臨床的印象，または権威者の意見

5) 保険適用外の薬剤使用や検査・処置についての留意点

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

6) 妊娠時期の定義の留意点

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

6. 改訂

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

7. 公開

本ガイドラインを冊子として出版し，広く一般にも利用されるようにする。また，一定期間を経た後，日本産科婦人科学会ならびに日本産婦人科医会ホームページに公開する。

CQ001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査（定期健診）は？*Answer*

1. 定期的に妊婦健診を行い、切迫早産、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、胎盤位置異常、胎児異常（発育遅延、胎位、羊水量等）、胎児機能不全等の早期発見に努める。(A)
2. 健診ごとに、体重・子宮底長・血圧の測定、尿化学検査（糖・蛋白）、児心拍確認、浮腫の評価を行う。(B)
3. 妊娠 11 週末までに 3 回程度、12～23 週末までは 4 週ごと、24～35 週末までは 2 週ごと、それ以降 40 週末までは 1 週ごとに健診を行う。(C)
4. 41 週以降は定期的に胎児 well-being 評価を含む健診を行う。(B)
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。妊娠糖尿病 (gestational diabetes mellitus, GDM) や overt diabetes in pregnancy スクリーニングのための妊娠初期の随時血糖検査が推奨レベル B (CQ003, CQ005 参照) に、また HTLV-1 抗体が推奨レベル A (CQ003, CQ612 参照) となったので、これらについては妊娠初期血液検査に含める。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 12 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)・胞状奇胎等は起こる。また子宮筋腫や卵巣嚢胞等の疾患を合併している場合もある。これらの鑑別のために、また多胎妊娠の診断 (絨毛膜性診断を含む, CQ701)、正確な妊娠週数把握のためにも妊娠極初期に来院した妊婦においては 11 週末までに計 3 回程度診察・評価する。また、この時期に血糖測定 (CQ005, 妊娠初期随時血糖, カットオフ値は各施設で独自に設定可) を含む妊娠初期血液検査が勧められる (CQ003)。細菌性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 NT 測定を行う (CQ106)。クラミジア検査は今回の改訂で推奨レベル B となったので、妊婦全例に対して、経膣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・腔鏡診による子宮頸管状態の把握は流産ハイリスク妊婦の抽出に有用である可能性があるがそのエビデンスは乏しい。

妊娠 20 週頃

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

(表 1) 特にリスクのない妊婦にも勧められる検査種類とその実施時期

妊娠週数	初診時	4～12週	13～19週	20週前後	24週頃	26週頃	30週頃	33～36週	37週頃	41週～
必要な検査	○ 001 解説, 002B	○ 001 解説, 002B ○ 002C								
問診票完成										
子宮頸癌細胞診										
理学所見										
身長	○ 001 解説, 002B		○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説
体重	○ 001 解説, 002B		○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説
血圧	○ 001 解説, 002B	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説
子宮底長			○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説
胎児心拍			○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説
尿検査										
蛋白										
糖										
内診・経鏡診	○ 001 解説, 002B	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説	○ 312 解説
血液検査	○ 001 解説, 002B	○ 005B	○ 005B	○ 005B	○ 005B	○ 005B	○ 006B	○ 006B	○ 006B	○ 006B
風疹 (HI)	○ (初診時が望まし い)	○ 605A		○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説
血液型 (Rh 含む)										
不規則抗体		○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A
血算		○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A
梅毒検査		○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A
HBs 抗原		○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A
HCV 抗体		○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A
HIV 抗体		○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B	○ 001 解説, 003B
HTLV-1 抗体		○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A	○ 001 解説, 003A
トキソプラズマ抗体		○ 003C								
エコー検査										
胎嚢・頭臀長	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B
胎児心拍確認	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B	○ 001 解説, 202B, 203B
頸管長	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説	○ 001 解説
胎児発育										
胎盤位置・胎位										
羊水量										
耐糖能検査										
随時血糖		○ 001 解説, 005B								
50gGCT										
細菌菌連検査										
細菌性腔症										
クラミジア										
GBS										
胎児 well-being 検査										

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

* 治療が必要になることも考慮し 30 週ぐらいまでに行うことが勧められる

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

妊娠 24 週前後

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

妊娠 26 週前後

GDM 検出のためのスクリーニング検査 (二段階法 CQ005) の推奨レベルが B となった。妊娠初期検査で GDM, あるいは overt diabetes と診断されなかった妊婦に対して, 50gGCT あるいは随時血糖検査を行う。

妊娠 30 週前後

胎児発育状態ならびに胎盤位置・羊水量確認のためのエコー検査が勧められる (CQ305, CQ309)。前置・低値胎盤の診断や羊水量異常の診断 (疑いを含む)・否定を行う (CQ305, CQ306, CQ307, CQ308)。また, 血算が勧められる。なお, この時期は最も血液希釈が起こっている時期である。Hb 濃度 9.6~10.5g/dL である妊婦は最も低出生体重児出産リスクや早産リスクが低く, それ以下・以上では用量依存的にこれらの危険が高くなるという報告もある⁷⁾ので極度の貧血や Hb>13.0g/dL を示す妊婦には注意する。血小板数減少はしばしば妊娠高血圧症候群発症や HELLP 症候群発症に先行して起こる⁸⁾⁹⁾ので妊娠中の血小板数推移にも注意する。

妊娠 33~36 週

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

妊娠 37 週頃

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

妊娠 41 週以降

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

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起こる。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」をもっている。健診時に表明される種々の不安に対して支持的な姿勢での傾聴と受容は不安感軽減に寄与する可能性がある。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, Guzick D, Rosenfeld CR, et al.: Prenatal care evaluation and cohort analyses. Pediatrics 1990; 85: 195—204 (II)
-

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

CQ002 妊娠初期に得ておくべき情報は？*Answer*

1. 問診票（見本を添付，妊婦自身が記入）等を用いて妊婦管理上，必要な情報の提供を求める。(B)
2. 以下の計測を行う。(B)
体重，血圧，尿中蛋白半定量，尿糖半定量
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」，「妊娠初期の子宮頸がん検診（細胞診）は標準的検査」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）．

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 (_____ を _____ / 日)
6. 喘息がありますか?
□なし, □あり (最終発作は _____ 歳)
7. 現在、服用している薬はありますか?
□なし, □あり (薬品名: _____)
8. 過去に手術を受けたことがありますか?
□なし, □あり (_____)
9. 子宮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),
□経腔分娩 (_____ 回: うち吸引分娩 _____ 回, 鉗子分娩 _____ 回),
□帝王切開分娩 (_____ 回),
□早産, □妊娠高血圧症候群 (妊娠中毒症), □常位胎盤早期剥離, □ヘルプ症候群,
□分娩時大量出血
□その他 (_____)
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 2,500g 未満, □出生体重 3,500g 以上, □肩甲難産, □死産, □新生児死亡,
□B 群溶連菌 (GBS) 感染症, □新生児仮死
□その他 (_____)
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: _____)

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金医療技術評価総合研究事業「産科領域における安全対策に関する研究」平成 16 年度総括・分担研究報告書 (III)

- 2) American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetrics and Gynecologists: Guidelines for perinatal care, 5th edition. American Academy of Pediatrics & The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002 (III)
 - 3) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: Antenatal care: routine care for the healthy pregnant woman, London, Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, 2003 (III)
-

CQ003 妊娠初期の血液検査項目は？*Answer*

1. 以下の項目を行う。

ABO 式血液型 (A), Rh 式血液型 (A), 不規則抗体スクリーニング (間接クームス試験など)(A), 血算 (A), HBs 抗原 (A), HCV 抗体 (A), 風疹抗体 (HI)(A), 梅毒スクリーニング (A), HTLV-1 抗体 (A, 中期以降でも可), HIV スクリーニング (B), 血糖検査 (B), 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みると, 梅毒陽性妊婦に対してペニシリン治療を行うことで, 98.2% の児の先天梅毒が予防されるとされ¹⁾, 一方, ペニシリン治療を受けた梅毒陽性妊婦と治療を受けなかった梅毒陰性妊婦において, 母体の転帰に差は全くなかったことが示されている²⁾。これらの (A) の検査項目は, HTLV-1 抗体を除いて, 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みあたらない^{3)~5)}ものの, 成人 T 細胞白血病発症の経路のほとんどすべてが母子感染であるため, 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を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、厚労省雇児母発 1006 号第 1 号(平成 22 年 10 月 6 日)において、「妊娠 30 週頃までの HTLV-1 抗体検査は標準検査」と明記されたので、これらを勘案し推奨レベルを C から A へ上げた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⁸⁾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、全例にルチーンを行うことは推奨していない。日本産婦人科医会の研修ノート⁸⁾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⁹⁾、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, London, Royal College of Obstetricians and Gynecologists Press, 2003 (英国の Guideline) (III)
- 5) Bernloehr A, Smith P, Vydellingum: Antenatal care in the European Union: a survey on guidelines in all 25 member states of the community. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 122: 22—32 (III)
- 6) 日本産婦人科医会：分娩管理—よりよいお産のために—(研修ノート No. 68), 東京：日本産婦人科医会, 2003 (III)

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

(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	正常分娩	早期離床および積極的運動
中リスク	帝王切開（高リスク以外）	弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法 [#]
高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開	間欠的空気圧迫法 [#] あるいは
	最高リスク妊婦 [*] の経腔分娩	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ビン欠損症、プロテイン C 欠損症、プロテイン S 欠損症など、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群）

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

DVT/PTE の予防法に関して日本人を対象とした十分なエビデンスはない。欧米における DVT/PTE に対する周術期における管理指針⁴⁾，特に予防的抗凝固療法が日本においても同様に適用できるか不明であり医療現場で混乱が生じていた。そこで関連学会が中心となり本邦における予防ガイドラインが 2004 年に出版された(表 1)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腔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 APTT 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, Brancaccio 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, Gree IA, Hirsh J, et al.: Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004; 126: 627S—644S (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)
-

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 $\geq 200\text{mg/dL}$ 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 ($\geq 140\text{mg/dL}$ を陽性), あるいは随時血糖測定 ($\geq 100\text{mg/dL}$ 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 $\geq 200\text{mg/dL}$ 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 $\geq 92\text{mg/dL}$ (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)
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 $\geq 126\text{mg/dL}$
 - ② $\text{HbA}_{1c} \geq 6.5\%$ (HbA_{1c} (JDS) $\geq 6.1\%$) (註)
 - 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
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明らかな糖尿病” 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 HbA_{1c} 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 診断についての記述である. 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.

(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明らかな糖尿病) 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)

②1 時間値 $\geq 180\text{mg/dL}$ (10.0mmol/L)

③2 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 $\text{HbA}_{1c} \geq 6.5\%$ (HbA_{1c} (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 HbA_{1c} 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. $\text{HbA}_{1c} < 6.5\%$ (HbA_{1c} (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厳重なフォローアップが必要である。

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、① 75gOGTT 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 中に含めないこととしたことである。したがって、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。2.7 倍 (2.4% から 6.6% に) に増加したとの報告もある³⁾。

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、 HbA_{1c} 、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 75gOGTT 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 HbA_{1c} を測定し、眼科受診を促す。空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、 $\text{HbA}_{1c}\geq 6.5\%$ (HbA_{1c} (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、 HbA_{1c} を測定し、眼科受診を促し、 $\text{HbA}_{1c}\geq 6.5\%$ (HbA_{1c} (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、 HbA_{1c} 6.5% 未満 (HbA_{1c} (JDS) 6.1% 未満)かつ 75gOGTT 2 時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 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厳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^{4)~10)}。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⁵⁾。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%⁶⁾⁸⁾に、産後 5~16 年では 17~63%⁹⁾¹⁰⁾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¹¹⁾。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 75 gOGTT 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、肩甲難産を起こした場合、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%¹²⁾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¹³⁾。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¹⁴⁾。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)¹⁵⁾では、妊娠 24~34 週時に行われた 75gOGTT で負荷前血糖値が $\leq 140\text{mg/dL}$ かつ 2 時間値が 140~198 mg/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

た¹⁵⁾。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 1 つの RCT¹⁶⁾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、control 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.¹⁷⁾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。Kitzmler et al.¹⁸⁾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、HbA_{1c} 7.4% 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¹³⁾。

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 $\geq 100\text{mg/dL}$ 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 $\geq 85\text{mg/dL}$ 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、 $\geq 140\text{mg/dL}$ 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」¹²⁾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 $\geq 95\text{mg/dL}$ 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¹²⁾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) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al.: Change in the number of patients after the adoption of IADPSG criteria for hyperglycemia during pregnancy in Japanese women. Diabetes Res Clin Pract 2010; 90: 339—342 (II)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) 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)
- 8) Dacus JV, Meyer NL, Muram D, et al.: Gestational diabetes: postpartum glucose tolerance testing. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 927—931 (II)
- 9) Kjos SL: Postpartum care of the woman with diabetes. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 75—86 (II)
- 10) 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)
- 11) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al.: Type 2 DM after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2009; 373: 1773—1779 (I)
- 12) 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)
- 13) 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)
- 14) Metzger BE, Coustan DR: Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. Diabetes Care 1998; 21: B161—B167 (コンセンサスミーティングの結論)
- 15) 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)
- 16) 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)
- 17) Fuhrmann K, Reiher H, Semmler K, et al.: Prevention of congenital malformations in infant of insulin-dependent diabetic mothers. Diabetes Care 1983; 6: 219—223 (II)
- 18) Kitzmler JL, Buchanan TA, Kjos S, et al.: Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. Diabetes Care 1996; 19: 514—541 (Review)

CQ006 妊娠中の甲状腺機能検査は？*Answer*

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

▷ 解 説

妊娠・産褥期の甲状腺機能異常の診断

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

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

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

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

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

甲状腺機能亢進症の管理

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

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

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

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

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

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

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

甲状腺機能低下症の管理

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

文 献

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

- 2) McClellan DR, Francis GL: Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 27—48 (III)
- 3) Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553—559 (III)
- 4) Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, et al.: American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573—1575 (Guideline)
- 5) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387—396 (Guideline)
- 6) Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al.: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549—555 (II)
- 7) Spong CY: Subclinical hypothyroidism: should all pregnant women be screened? *Obstet Gynecol* 2005; 105: 235—236 (III)
- 8) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, et al.: Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291: 228—238 (III)
- 9) Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al.: Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1—47 (Guideline)
- 10) 日本甲状腺学会：特殊なバセドウ病患者 1. 妊婦・授乳婦. 日本甲状腺学会，編. バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006, 東京：南江堂，2006；117—126 (Guideline)
- 11) Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, et al.: Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 63—70 (II)
- 12) Stoffer SS, Hamburger JI: Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17: 146—149 (III)
- 13) Wing DA, Millar LK, Koonings PP, et al.: A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 90—95 (II)
- 14) Momotani N, Noh J, Oyanagi H, et al.: Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986; 315: 24—28 (II)
- 15) Nakagawa Y, Mori K, Hoshikawa S, et al.: Postpartum recurrence of Graves' hyperthyroidism can be prevented by the continuation of antithyroid drugs during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 467—471 (II)
- 16) 日本甲状腺学会：抗甲状腺薬の添付文書の問題点. 日本甲状腺学会，編. バセドウ病薬物治療のガイドライン 2006, 東京：南江堂，2006；135—144 (Guideline)
- 17) Ross DS: Overview of thyroid disease in pregnancy. *UpToDate* 2010; version 18.3 (Review)
- 18) American Association of Clinical Endocrinologists: AACE clinical practice guidelines for evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Florida: AACE, Jacksonville, 1996 (Guideline)

CQ007 「胎動回数減少」を主訴に受診した妊婦に対しては？*Answer*

1. 胎動回数と胎児健康の関係について問われた場合「関連があるとする研究報告がある」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 et al.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 review⁶⁾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±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⁹⁾。「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)

CQ008（抗 D 抗体以外の）不規則抗体が発見された場合は？*Answer*

1. 間接クームス試験を含む不規則抗体スクリーニング検査が陽性となった場合、不規則抗体の種類（特異性）の検索を行う。(B)
2. 不規則抗体が溶血性疾患の原因となりうる IgG 抗体（表 1 参照）の場合には、抗体価を測定する。(B)
3. 溶血性疾患の原因となる IgG 抗体価が上昇する場合には、胎児貧血・胎児水腫に注意した周産期管理を行う。(B)
4. 不規則抗体陽性者に予期せぬ大量出血が起こり、輸血が必要となった場合、ABO 同型赤血球を用いてもよい。(B)

▷ 解 説

本 CQ では抗 D 抗体以外の不規則抗体陽性例についての対応について記載する。Rh 陰性妊娠での抗 D 抗体については CQ302 を参照する。

本ガイドラインでは、妊娠初期血液検査として間接クームス試験の実施を推奨している（推奨レベル A, CQ003）。間接クームス試験陽性は血清中に赤血球に結合可能な抗体が存在していることを意味しており、胎児溶血性貧血、あるいは母体が輸血を受ける際の溶血などが問題となる。ここでは不規則抗体スクリーニング検査で頻用されている間接クームス試験が陽性となった場合の対応について解説する。

患者血清中に抗体が存在し、赤血球に結合していても、凝集反応を起こさない場合がある。理由は、赤血球表面が陰性に荷電されていて、その周囲にナトリウム陽イオンが集まっていて赤血球同士が反発するためである。IgG は、小さな分子であり、赤血球間の橋渡しができないため凝集反応が起こらず、不完全抗体と呼ばれる。これに対し、IgM 分子は赤血球間の橋渡しをして凝集を起こすため、完全抗体と呼ばれる。ABO 型の抗 A 抗体、抗 B 抗体は IgM 型の完全抗体であり、自然発生した同種抗体（自然抗体）である。一方、不規則抗体の多くは IgG 抗体であり、その代表が抗 D 抗体である。クームス試験とは、赤血球に反応する IgG 抗体が赤血球膜に結合している場合に、その抗体に対する抗体（抗ヒト免疫グロブリン抗体、クームス血清）を加えることで赤血球を凝集させる検査である。間接クームス試験は、患者血清と健常者赤血球を反応させ、そのうえでクームス血清を加える検査で、赤血球が凝集する場合には患者血清中に赤血球に結合する抗体があると判断される。間接クームス試験では健常人は、通常、陰性である。また、定性反応と半定量反応が可能であり、抗体価の測定ができる。IgG 抗体は、経胎盤的に能動輸送され胎児に移行するため、出生児の IgG 抗体価は、母体より 10～15% 高く、特にサブクラス IgG1 は、胎盤通過性がよいとされている¹⁾。

胎児・新生児溶血性疾患の原因となる抗体には Rh (D) 抗原に対する抗 D 抗体以外に、Rh 血液型の E, c, C 抗原に対する抗体、Kell, Fy^a, Diego などの血液型抗原に対する不規則抗体が含まれる [表 1]。不規則抗体が検出された場合には、どの抗原に対する抗体であるか（抗体の特異性）を同定するとともに、IgG 抗体か IgM 抗体かの鑑別を行う。IgG 抗体であった場合、胎児へ移行し胎児溶血・貧血を引き起こす可能性があるため、IgG 抗体価の測定を行う。同時に、可能な施設においては、夫赤血球と交差試験を行い、妊婦保有の抗体が夫（胎児の父親）の抗原に反応するものかを判定する。一般的に夫赤血球に反応する抗体でなければ、この抗体は過去の免疫記憶と判断できる。しかし、胎児が遺伝学的

(表 1) 胎児・新生児溶血性疾患の原因になる抗 D 抗体以外の不規則抗体

重要		c, K, Ku, k, Js ^b , Jk ^a , Fy ^a , Di ^b , U, PPiP ^k (p), anti-nonD(-D-)
可能性あり	高い	E, Kp ^a , Kp ^b , Js ^a , Di ^a , M
	低い	C, C ^w , e, Jk ^b , Fy ^b , S, s, LW, Jr ^a
関与しない		Le ^a , Le ^b , Lu ^a , Lu ^b , P ₁ , Xg ^a

(文献(1)を一部改編)

に夫の児でない場合もあるので注意が必要である。例えば、妊婦が抗 E 抗体を有しており（この場合、妊婦赤血球は E 抗原陰性）、夫の赤血球を調べた結果、夫の赤血球も E 抗原陰性であったとしても「児赤血球が E 抗原陰性」と 100% 断定することはできない。夫対応抗体であれば抗体価が妊娠経過中に上昇し、児に影響する可能性があるため定期的な抗体価測定が必要になる。しかし、抗 Di^b 抗体では 1:64 以上の場合、新生児高ビリルビン血症のリスク上昇と関連するとの報告があるものの²⁾、その他の抗体について抗体価と胎児溶血性疾患のリスクについての詳細は報告されていない。抗 D 抗体では、抗体価が 1:8 以下の場合には月に一度程度の抗体価測定を行い、抗体価の上昇がないことを確認する。また、1:16 以上の場合には、胎児溶血のハイリスクと考え、胎児貧血、胎児水腫の出現に注意が必要となること³⁾を参考にする。胎児貧血評価法は、本ガイドラインの CQ302 を参照する。検査の結果、胎児貧血が強く疑われる場合には、超音波ガイド下に臍帯穿刺を行っての胎児貧血の直接評価を考慮する。胎児採血は最も正確であるが、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、他の胎児貧血の評価法で異常がみられた場合に行われるべきである。胎児採血の結果、ヘマトクリット値が 20~30% で胎児水腫がある場合や 20% 未満の場合には、胎児輸血が考慮される。

不規則抗体陽性者への輸血は、対応する抗原陰性の赤血球を用いるのが原則である。クームス試験で陽性になる抗体はすべて溶血の原因になりうるため、対応抗原陰性赤血球の準備が必要である。そのため、分娩に向け出血リスクの高い妊婦においては、予め対応抗原陰性の赤血球を準備したうえで分娩することが勧められる。一方、不規則抗体陽性者に分娩時などに予期せぬ大量出血が起こり、輸血が必要となった場合、臨床的に意義のある不規則抗体が検出されていても、この抗原陰性赤血球の準備が間に合わない場合には、ABO 同型赤血球の輸血を行うべきで、救命後は溶血性の有害事象に注意しながら経過観察する⁴⁾。

また、不規則抗体陰性者の分娩時などの急激な大量出血に際し、緊急対応として cross-match を行うことなく輸血することは許容されている⁴⁾(CQ316 参照)。産科出血の大量さと緊急性を鑑みると不規則抗体スクリーニングは必須であり、本ガイドラインでも妊娠初期に検査を行うことを推奨している(推奨レベル A)。

文 献

- 1) 大戸 斉：新生児溶血性疾患と母児免疫。輸血学(改訂第 3 版)、東京：中外医学社、2004、512—521 (III)
- 2) Mochizuki K, Ohto H, Hirai S, Ujiie N, Amanuma F, Kikuta A, et al.: Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di: a case study and review of the literature. Transfusion 2006; 46: 454—460
- 3) Parer JT: Severe Rh isoimmunization-current methods of in utero diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1323—1329 (III)
- 4) 「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)及び「血液製剤の使用指針」(改定版)。東京：日本赤十字社、2008 (III)

CQ009 分娩予定日（予定日）決定法については？*Answer*

1. 最終月経開始日から予定日を決定するが、排卵日や受精日が特定できる場合には排卵日や受精日から起算した予定日を用いる。(A)
2. 最終月経開始日からの予定日と正確に測定された頭殿長 (CRL) からの予定日 (CRL が 14~41mm の時期) との間に 7 日以上のあるずれがある場合には CRL 値からの予定日を採用する。(B)
3. 妊娠 20 週末満かつ妊娠 12 週以降と推定される場合、もしくは CRL>50mm の場合には超音波計測値 (児頭大横径 (BPD), 大腿骨長 (FL) など) から予定日が推定できる。最終月経開始日からの予定日と超音波計測値からの予定日との間に 10 日以上のあるずれがある場合には超音波計測値からの予定日を採用する。(C)
4. 妊娠 20 週以降も上記 3 に準じて予定日を決定する。ただし誤差が大きい可能性も考慮し、早産・胎児発育不全・過期妊娠は慎重に診断する。(C)
5. 出生前に予定日決定の情報が乏しく予定日決定が困難な例では、出生後に新生児情報より週齢を決定する。(C)

▷ 解 説

正確な分娩予定日（以後、予定日と表現）および胎齢の算出は妊婦管理の第一歩である。正確な予定日は流早産、胎児発育不全、過期妊娠等の正確な診断に必須である。

最終月経 (LMP: last menstrual period) 開始日からの予定日決定方法 (月経開始日に 280 日を加えた日付を予定日とする方法) は、月経開始日から 14 日後に排卵し、受精が起こったことを前提としている。しかし、さまざまな要因で 15% 前後の女性の排卵は遅れるため、これら妊婦では LMP から予定日を算出すると妊娠週数の過大評価が起こる。不正出血などを本人が最終月経と考えている場合には妊娠週数の過少評価も起こりえる。さらに、LMP 開始日の記憶の不確かさも LMP からの予定日算出を不確かなものにする原因となる。これら LMP からの予定日算出の欠点を補う方法として、基礎体温表からの推定排卵日や、人工授精の日付、体外受精による採卵日および胚移植日などの情報を用いることができる。これらを用いる場合には推定排卵日 (基礎体温からの情報、人工授精日、採卵日) に 266 日を加えた日付を予定日とする。すなわち、推定排卵日を妊娠 2 週 0 日として計算する。また、凍結胚移植など採卵周期と胚移植周期が異なる場合は、胚移植日に受精後の培養日数を加味して予定日を決定する。推定排卵日や受精日などからの予定日と最終月経からの予定日の差が 2~3 日以内であれば、変更しなくとも良い。

上記情報が利用できない場合や不確かな場合には、妊娠初期の超音波胎児計測所見から予定日 (妊娠週数) を推測できる。また、上記情報から推定した予定日の確認のためにも超音波胎児計測所見が使用される。超音波による胎児計測基準値は人種差などにばらつきがあるため日本人を対象とした計測では日本超音波医学会による基準値¹⁾を用いる。

第 1 三半期においては主に胎児頭殿長 (CRL: crown-rump length) を用いる。日本超音波医学会では CRL が 14~41mm 時での分娩予定日 (妊娠週数) 決定を推奨している¹⁾。一方 ACOG (American

(表 1) CRL 値に対応する妊娠日数(日本超音波医学会)¹⁾

CRL (mm)	Gestational Age		
	10%tile	50%tile	90%tile
13	7w + 3	8w + 0	9w + 0
14	7w + 4	8w + 1	9w + 1
15	7w + 5	8w + 2	9w + 1
16	7w + 6	8w + 3	9w + 2
17	8w + 0	8w + 4	9w + 3
18	8w + 1	8w + 5	9w + 4
19	8w + 2	8w + 6	9w + 5
20	8w + 3	9w + 0	9w + 6
21	8w + 4	9w + 1	10w + 0
22	8w + 4	9w + 2	10w + 1
23	8w + 5	9w + 2	10w + 1
24	8w + 6	9w + 3	10w + 2
25	9w + 0	9w + 4	10w + 3
26	9w + 1	9w + 5	10w + 4
27	9w + 2	9w + 6	10w + 5
28	9w + 2	10w + 0	10w + 5
29	9w + 3	10w + 0	10w + 6
30	9w + 4	10w + 1	11w + 0
31	9w + 5	10w + 2	11w + 0
32	9w + 6	10w + 3	11w + 1
33	9w + 6	10w + 3	11w + 2
34	10w + 0	10w + 4	11w + 2
35	10w + 1	10w + 5	11w + 3
36	10w + 1	10w + 5	11w + 3
37	10w + 2	10w + 6	11w + 4
38	10w + 3	11w + 0	11w + 5
39	10w + 3	11w + 0	11w + 5
40	10w + 4	11w + 1	11w + 6
41	10w + 5	11w + 2	11w + 6
42	10w + 5	11w + 2	12w + 0
43	10w + 6	11w + 3	12w + 0
44	10w + 6	11w + 3	12w + 2
45	11w + 0	11w + 4	12w + 2
46	11w + 0	11w + 5	12w + 3
47	11w + 1	11w + 5	12w + 3
48	11w + 1	11w + 6	12w + 4
49	11w + 2	11w + 6	12w + 5
50	11w + 3	12w + 0	12w + 5
51	11w + 3	12w + 0	12w + 6
52	11w + 4	12w + 1	12w + 6
53	11w + 4	12w + 1	13w + 0
54	11w + 5	12w + 2	13w + 1
55	11w + 5	12w + 2	13w + 1

College of Obstetricians and Gynecologists)ではCRL60mm未満時での決定を推奨している²⁾。本ガイドラインでは日本超音波医学会の基準をもとに予定日決定のため参考とするCRL値幅14～41mmを推奨した(表1)。胎嚢(GS: gestational sac)を用いた予定日推定法もあるが、GSの3方向の平均を評価に用いることが必要とされ³⁾、1断面GS径からの予定日算出は正確性に問題があり推奨されない。最終月経や推定排卵日などの情報から得られた予定日とCRLが14～41mm時に超音波検査で得られた予定日との乖離が7日未満であれば、前者(LMPや推定排卵日など)の予定日を採用し、7日以上乖離がある場合にはCRLからの予定日を採用する¹⁾²⁾。ただし、LMPなどの情報が不確実な場合は、最初からCRLからの分娩予定日を採用する。CRLからの予定日推定法はCRLが正確に測

(表 2) BPD 値に対応する妊娠日数 (日本超音波医学会)¹⁾

BPD (mm)	Gestational Age		BPD (mm)	Gestational Age	
	Mean	SD		Mean	SD
13	10W + 1	4	52	21W + 6	1W + 0
14	10W + 3	4	53	22W + 1	1W + 1
15	10W + 5	4	54	22W + 3	1W + 1
16	11W + 0	4	55	22W + 5	1W + 1
17	11W + 2	4	56	23W + 1	1W + 1
18	11W + 4	4	57	23W + 3	1W + 1
19	11W + 6	4	58	23W + 5	1W + 1
20	12W + 1	4	59	24W + 1	1W + 1
21	12W + 3	4	60	24W + 3	1W + 2
22	12W + 6	4	61	24W + 5	1W + 2
23	13W + 1	5	62	25W + 1	1W + 2
24	13W + 3	5	63	25W + 3	1W + 2
25	13W + 5	5	64	25W + 5	1W + 2
26	14W + 0	5	65	26W + 1	1W + 2
27	14W + 2	5	66	26W + 3	1W + 3
28	14W + 4	5	67	26W + 6	1W + 3
29	14W + 6	5	68	27W + 2	1W + 3
30	15W + 1	5	69	27W + 4	1W + 3
31	15W + 3	5	70	28W + 0	1W + 3
32	15W + 5	5	71	28W + 3	1W + 3
33	16W + 0	5	72	28W + 5	1W + 4
34	16W + 2	5	73	29W + 1	1W + 4
35	16W + 4	5	74	29W + 4	1W + 4
36	16W + 6	6	75	30W + 0	1W + 4
37	17W + 1	6	76	30W + 3	1W + 4
38	17W + 4	6	77	30W + 6	1W + 5
39	17W + 6	6	78	31W + 2	1W + 5
40	18W + 1	6	79	31W + 5	1W + 5
41	18W + 3	6	80	32W + 1	1W + 5
42	18W + 5	6	81	32W + 5	1W + 5
43	19W + 0	6	82	33W + 1	1W + 6
44	19W + 2	6	83	33W + 5	1W + 6
45	19W + 4	6	84	34W + 2	1W + 6
46	20W + 0	1W + 0	85	34W + 6	1W + 6
47	20W + 2	1W + 0	86	35W + 3	2W + 0
48	20W + 4	1W + 0	87	36W + 0	2W + 0
49	20W + 6	1W + 0	88	36W + 5	2W + 0
50	21W + 1	1W + 0	89	37W + 4	2W + 0
51	21W + 3	1W + 0	90	38W + 3	2W + 1

定されていることが求められている。CRL が 20～30mm 前後で正確な断面で計測されていれば 1 回の計測で予定日を決定して良いが、CRL の断面が不正確であったり 20mm 未満である場合は、1～2 週間後に再検し予定日を推定することが望まれる。CRL が 41～50mm では、CRL および BPD のいずれも誤差が大きいため妊娠 12 週以降に相当する BPD20mm を超えたところで予定日を推定する。

CRL が 50mm を超える場合は胎児の姿勢による計測値のばらつきが大きいため¹⁾、BPD および FL 等を用いる。1 つの計測値よりも複数の計測を組み合わせた方が分娩予定日の推定が正確である。第 2 三半期以降に予定日を決定する場合は、LMP などの情報に加えて、超音波所見(児頭大横径[BPD : bi-parietal diameter]、ないし胎児大腿骨長[FL : femur length])を組み合わせで行う。この方法により、妊娠 20 週末満までの妊娠週数推定は正確に行える⁴⁾。20 週末満と推定される場合であって、LMP から起算した予定日と 10 日以上乖離を認める場合は超音波計測値による予定日を採用する。20 週以降

(表 3) FL 値に対応する妊娠日数 (日本超音波医学会)¹⁾

FL (mm)	Gestational Age		FL (mm)	Gestational Age	
	Mean	SD		Mean	SD
20	16W + 1	6	46	26W + 2	1W + 3
21	16W + 3	6	47	26W + 5	1W + 3
22	16W + 6	6	48	27W + 2	1W + 3
23	17W + 1	1W + 0	49	27W + 5	1W + 3
24	17W + 3	1W + 0	50	28W + 2	1W + 3
25	17W + 6	1W + 0	51	28W + 5	1W + 3
26	18W + 1	1W + 0	52	29W + 2	1W + 4
27	18W + 3	1W + 0	53	29W + 5	1W + 4
28	18W + 6	1W + 0	54	30W + 2	1W + 4
29	19W + 1	1W + 0	55	30W + 5	1W + 4
30	19W + 4	1W + 1	56	31W + 2	1W + 4
31	20W + 0	1W + 1	57	31W + 6	1W + 4
32	20W + 2	1W + 1	58	32W + 3	1W + 4
33	20W + 5	1W + 1	59	33W + 0	1W + 5
34	21W + 1	1W + 1	60	33W + 3	1W + 5
35	21W + 3	1W + 1	61	34W + 0	1W + 5
36	21W + 6	1W + 1	62	34W + 4	1W + 5
37	22W + 2	1W + 2	63	35W + 1	1W + 5
38	22W + 5	1W + 2	64	35W + 5	1W + 5
39	23W + 1	1W + 2	65	36W + 2	1W + 5
40	23W + 4	1W + 2	66	37W + 0	1W + 5
41	24W + 0	1W + 2	67	37W + 4	1W + 6
42	24W + 3	1W + 2	68	38W + 1	1W + 6
43	24W + 6	1W + 2	69	38W + 5	1W + 6
44	25W + 3	1W + 2	70	39W + 3	1W + 6
45	25W + 6	1W + 3			

の場合も同様な方法により妊娠週数を推定するが、LMP の記憶が曖昧になる、胎児発育に個人差が大きくなっていく等の問題があるため、正しい予定日（妊娠週数）と推定予定日との間に誤差が大きくなることを理解する。妊娠悪阻の時期や胎動初覚の時期などの妊娠に伴う身体所見も参考にする。

いずれの予定日推定法を用いても、予定日決定後も超音波検査で予定日および週齢の再確認を行うことは妊婦管理上大切である。

胎児発育不全は通常は妊娠後半期に発症する。しかし、例外的に第 1 三半期からの胎児発育遅延も存在する。推定排卵日や推定受精日などが相当に正確と考えられる場合において、CRL が明らかに小さい場合は、第 1 三半期からの子宮内胎児発育遅延も念頭に置く必要がある⁵⁾。多胎妊娠に関しても、妊娠初期であれば単胎の基準値を用いて予定日を決定する。両児間に発育差を認めた場合にどちらの児を基準に分娩予定日を決定すれば良いかの推奨はない。しかし、現実的な管理としては larger twin の計測値を基に予定日の算出を行う。smaller twin は妊娠初期からの発育遅延である可能性が高い。

未受診妊婦では、LMP、BPD、FL などから在胎週数を推定する。妊娠第 3 三半期では第 2 三半期以上に胎児発育の個人差が大きいため胎児計測による予定日推定の誤差は大きくなる。妊娠 20 週を超えての、あるいは第 3 三半期の予定日（在胎週数）推定は誤差が 2～3 週間以上となる可能性もあり、子宮内胎児発育遅延や早産、予定日超過の評価は慎重に行う。分娩後には、Dubowitz 法による週齢決定が新生児領域では広く行われている。外表所見（皮膚、耳介、乳房、外陰、足底）と神経学的所見（筋の緊張度、関節の柔軟度）を組み合わせる。正確度は±2 週間といわれているが、熟練すれば±1 週間以内と考えられている。しかし、28 週未満の早産児、重症児（状態の悪い児）および日齢 5 以上の新生児では正しい評価が困難とされる。

文 献

- 1) 日本超音波医学会用語診断基準委員会：超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値. 日超医誌 2003 ; 30 (3) : J415—J440 (II)
 - 2) ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. Obstet Gynecol 2009; 113 (2 Pt 1): 451—461 (III)
 - 3) Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, et al.: Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. J Ultrasound Med 1987; 6 (1): 23—27 (II)
 - 4) Chervenak FA, Skupski DW, Romero R, et al.: How accurate is fetal biometry in the assessment of fetal age? Am J Obstet Gynecol 1998; 178 (4): 678—687 (II)
 - 5) Thorsell M, Kaijser M, Almstrom H, et al.: Expected day of delivery from ultrasound dating versus last menstrual period—obstetric outcome when dates mismatch. BJOG 2008; 115 (5): 585—589 (II)
-

CQ010 妊娠前の体格や妊娠中の体重増加量については？

Answer

1. 「妊娠前の体格と妊娠予後」について尋ねられた場合には以下の情報を提供する。(C)
 - 1) やせ女性(BMI<18.5)は切迫早産, 早産, 低出生体重児を分娩するリスクが高い傾向がある。
 - 2) 肥満女性(BMI $\geq$ 25)は妊娠高血圧症候群, 妊娠糖尿病, 帝王切開分娩, 死産, 巨大児, 児の神経管閉鎖障害などのリスクが高い傾向がある。
2. 「妊娠中の体重増加量」について尋ねられた場合には以下の情報を提供する。(B)
 - 1) 日本人の食事摂取基準(2010年版)(厚生労働省策定)では, 普通の体格の妊婦(非妊娠時 BMI 値が 18.5~25.0 未満)が妊娠 40 週の時点で約 3kg の単胎児を出産するのに必要な体重増加量は 11kg としているが, 個人差がある。
 - 2) 妊娠中の母体体重増加量が多いほど児の出生時体重が重くなる傾向がある。しかし, 妊娠前の BMI 値が高いほどこの傾向は弱くなる。肥満女性の場合は妊娠中の体重増加より妊娠前の肥満度のほうが出生児体重に影響する傾向がある。
3. 妊娠中の栄養指導を行う場合以下の点に留意する。
 - 1) バランスのとれた栄養素の摂取を勧める。(A)
 - 2) 妊娠前の体格(自己申告妊娠前体重を用いた BMI 値)に応じて行う。(B)
 - 3) 妊婦の体重増加に関して目的の異なる複数の推奨値(表 1)があるが, 体重増加は栄養指導における評価項目の 1 つと認識する。(B)
 - 4) 厳格に体重増加を指導する根拠は必ずしも充分ではないと認識し, 個人差を考慮してゆるやかな指導を心がける。(C)

▷ 解説

I. 妊娠前の体格について

日本肥満学会基準並びに WHO の基準により BMI18.5 未満の女性をやせと診断する^{1)~3)}。米国の研究⁴⁾(15,196 名を対象)によれば, 妊娠前に BMI $\leq$ 19.8 であった女性が妊娠した場合には 2,500g 未満の低出生体重児(RR, 1.67), 1,500g 未満の極低出生体重児(RR, 1.13), 切迫早産(RR, 1.22)を合併するリスクが高かったが帝王切開の危険は低かった(RR, 0.8)。妊娠前の体重が 45.4kg 未満の妊婦では切迫早産(RR, 2.45), 早産(RR, 2.5), 2,500g 未満の低出生体重児(RR, 2.9)のリスクが高かった。

本ガイドラインでは日本肥満学会の基準により BMI25 以上の女性を肥満とする¹⁾²⁾。一方, 海外では BMI30 以上の女性を肥満と定義し, クラス I 肥満群(BMI 30~34.9), クラス II 肥満群(BMI35~39.9), クラス III 肥満群あるいは極端な肥満(BMI $\geq$ 40)に分類する^{1)~3)5)}。BMI25.0~29.9 に関して米国 Institute of Medicine National Academies³⁾ならびに ACOG の Committee Opinion⁵⁾では overweight, WHO の基準では preobese とする¹⁾²⁾。以下に海外における調査報告を紹介するが, わが

(表 1) 相異なる妊娠中の体重増加の推奨値とその目的

	体重増加の推奨値 ^(a)		目的
日本産科婦人科学会周産期委員会(1997年) ¹⁷⁾ (b)	BMI < 18 ; BMI 18 ~ 24 ; BMI > 24 ;	10 ~ 12kg 7 ~ 10kg 5 ~ 7kg	妊娠中毒症 ^(c) の予防
日本肥満学会 (2006, 2007年) ^{1)2)(d)}	肥満妊婦を対象とする ^(e) 標準体重の 120% 未満 (軽度肥満妊婦) 標準体重の 120% 以上 (高度肥満妊婦)	5kg 以下 7kg 以下	産科的異常の減少
厚生労働省「健やか親子21(2006年) ¹⁹⁾	BMI < 18.5(やせ) ; BMI 18.5 ~ 25(普通) ; BMI ≥ 25(肥満) ;	9 ~ 12kg 7 ~ 12kg 個別対応	適正な出生体重 ^(f)
米国Institute of Medicine National Academies(2009年) ³⁾	BMI < 18.5(やせ) ; BMI 18.5 ~ 25(普通) ; BMI 25 ~ 30 (overweight) ^(g) ; BMI ≥ 30(肥満) ;	12.7 ~ 18.1kg 11.3 ~ 15.9kg 6.8 ~ 11.3kg 5.0 ~ 9.1kg	適正な出生体重 ^(h)

(a) : 自己申告による妊娠前の体重をもとに算定した BMI を用いる。

(b) : 日本妊娠高血圧学会による妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン(2009)¹⁸⁾においても日本産科婦人科学会と同様の立場をとっているが、厚生労働省「健やか親子21」を紹介している。

(c) : 現在の妊娠高血圧症候群と診断基準が異なる(CQ312 参照)。

(d) : 非妊時に正常体重であった妊婦の至適体重増加を 10 ~ 12kg と見なす意見は正当でないとの立場である。

(e) : 日本肥満学会では、妊婦の BMI 値が、妊娠初期(5 ~ 16 週)では 24.9、中期(17 ~ 28 週)は 27.1、末期(29 ~ 40 週)は 28.2 を超える妊婦を肥満妊婦と判定する。

(f) : 妊娠 37 ~ 41 週において出生体重 2,500 ~ 4,000g を目標として設定。

(g) : BMI25 ~ 30 は米国では overweight(WHO 基準では preobese)であり、BMI30以上から肥満となる。

(h) : 妊娠 39 ~ 40 週において出生体重 3,000 ~ 4,000g を目標として設定。

国と肥満の定義が異なる点に留意を要する。16,102 名を対象とした米国のコホート研究ではクラス I 肥満群ならびにクラス II 肥満群は BMI < 30 の対照群に比較して、妊娠高血圧症合併の OR は 2.5, 3.2 であり、妊娠高血圧腎症合併の OR は 1.6, 3.3 であり、妊娠糖尿病の OR は 2.6, 4.0 であり、巨大児合併の OR は 1.7, 1.9 であり、初産婦の帝王切開率は対照群 20.7% に比し各々 33.8%, 47.4% であった⁶⁾。オランダでの耐糖能正常妊婦 2,459 名(妊娠前 BMI, 18.5~24.9 が 1,094 名, 同 25~29.9 が 728 名, 同 30 以上が 637 名)の検討⁷⁾によれば、最も妊娠前 BMI が低かった群と比較すると、BMI が大きくなるにつれ、妊娠高血圧症候群の OR は 1.7, 5.6 と、帝王切開 OR は 1.6, 2.7 と、heavy for dates (HFD) 児の OR は 1.1, 2.5 と、巨大児の OR は 1.4, 2.2 と高くなったと報告している。スウェーデンの 167,750 名を対象とした妊娠前 BMI と妊娠予後に関する検討⁸⁾(妊娠前 BMI < 20 群 22,634 名, 20~24.9 群 101,266 名, 25~29.9 群 33,438 名, ≥30 群 10,412 名)では妊娠が成立した時点での BMI が大きいと妊娠末期における胎内死亡が増える。神経管閉鎖障害児妊娠と妊娠前 BMI について検討した報告⁹⁾では、BMI > 29 群では BMI ≤ 29 群に比べて神経管閉鎖障害児妊娠の危険が高かった(OR 1.9)。ACOG の Committee Opinion では肥満女性が妊娠した場合には、これら母児のリスクに関して情報提供するとともに、帝王切開分娩の場合には血栓・塞栓症の予防策を講じるよう推奨している⁵⁾。

II. 妊娠中の体重増加量について

妊娠中の体重増加は妊婦の栄養指導における評価項目の 1 つである。また、妊婦健診において測定された体重値は服装などの影響を受ける。わが国における正期産婦人の妊娠中平均体重増加量(分娩時体

重と自己申告による妊娠前体重の差)について550例の検討で9.8kg¹⁰⁾、3,738例の検討で10.0kg¹¹⁾、1,126例での検討で10.5kg¹²⁾などがある。しかし、これらデータには何らかの体重制限の指導が行われた影響や、服装の影響を受けており、メタ解析も行われていないため、必ずしも正確な、あるいは生理的増加量を反映していない可能性がある。一方、Hytten et al. は代謝解析から正常体格妊婦の生理的な体重増加は11.5kgであると報告している¹³⁾。日本人の食事摂取基準(2010年版)(厚生労働省策定)では、普通の体格の妊婦(非妊娠時BMI値が18.5~25.0未満)が妊娠40週時点で約3kgの単胎児を出産するのに必要な体重増加量を11kgとして、エネルギー付加量を策定している¹⁴⁾。

妊娠中の体重増加量と出生時の児体重には正の相関(母体中増加量が多いほど児の出生体重は大きくなる)が認められる¹¹⁾¹⁵⁾。しかし、この相関は妊娠前の肥満度が大きいほど弱くなる¹⁵⁾。米国の38週以降単胎分娩7,407例の検討⁶⁾によれば、妊娠中の体重増加量が多いほど、巨大児、帝王切開の頻度が高くなったが、2,500g未満の低出生体重児は少なくなったと報告している。わが国でも巨大児、HFD児の中には妊婦が過剰な体重の増加をきたした例が多いとの報告もある¹⁶⁾。一方、日本肥満学会の肥満症治療ガイドライン(2006年)ならびに肥満症治療ガイドラインダイジェスト版(2007年)によれば肥満妊婦における巨大児の発症には妊娠中の体重増加より妊娠前の肥満度の方が強く影響する。肥満妊婦の妊娠中の体重増加を5kg以下に抑えても、肥満妊婦では巨大児、HFDの発症を防止できない¹²⁾。

妊娠による体重増加量の推奨値や妊婦の体格評価基準に関してわが国では複数の異なる推奨がある。介入研究報告が少なく、また目的となる評価のエンドポイントも相異なり、標準体重や至適体重増加量に関してはコンセンサスがなく混乱が認められる。また、妊娠中の体重増加とは如何なる時点までの体重増加であるかいずれの推奨においても明確に記載されていない。例えば、妊娠中の体重増加が11kgの場合であっても妊娠37週に分娩した場合と妊娠41週に分娩した場合では、母体ならびに児に及ぼす影響は異なると推定される。

日本産科婦人科学会周産期委員会(1997年)による「妊娠中毒症の生活指導および栄養管理」では妊娠中毒症(現在の妊娠高血圧症候群とは診断基準が異なる)予防を目的としてBMI値が18~24の妊婦に対しては妊娠中の体重の増加を7~10kgに制限している(表1)¹⁷⁾。日本妊娠高血圧学会による妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン(2009年)においても同様の立場をとり、推奨グレードBとして「妊婦の至適体重増加はBMIにより決められ、至適体重増加を超えると、PIHを発症しやすくなる」と記載されている¹⁸⁾。

一方、厚生労働省からの妊産婦のための食生活指針「健やか親子21」(2006年)(表1)¹⁹⁾では、正期産の出生体重2,500~4,000gを目標とする適正な出生体重として、ふつうの体格である妊婦(BMI 18.5~25)の体重増加を7~12kgとしている。これに対して日本肥満学会の肥満症治療ガイドラインならびに肥満症治療ガイドラインダイジェスト版では「わが国では非妊時に正常体重であった妊婦の場合、その至適体重増加を10~12kgと見なす意見が多い。しかし、現時点ではこの値が正当と結論づける根拠はない」との見解を記載している¹²⁾。

とりわけ肥満妊婦についての見解は異なっている(表1)。日本産科婦人科学会周産期委員会(1997年)では肥満妊婦(BMI 24~)に対して5~7kgの体重増加を推奨している¹⁷⁾。一方、日本肥満学会ではBMI値が妊娠5~16週では24.9、妊娠17~28週では27.1、妊娠29~40週では28.2を超える妊婦を肥満妊婦と判断すると記載されている¹²⁾。そして、軽度肥満妊婦(標準体重120%未満)では5kg以下、高度肥満妊婦(標準体重120%以上)では7kg以下を推奨している¹²⁾。これに対して、厚生労働省「健やか親子21」¹⁹⁾では肥満妊婦(BMI 25~)の体重増加は個別に対応しているとしている。

また、厚生労働省「健やか親子21」¹⁹⁾において目標とする至適な出生体重に関して異論もある。米国Committee on Nutritional Status During Pregnancy and Lactationではわが国と異なる適正な

出生体重を想定している。妊娠 39 週から 40 週において出生体重が 3,000～4,000g を目標として、正常体格妊婦 (BMI 18.5～24.9) に 11.3～15.9kg の体重増加を推奨している (2009 年) (表 1)³⁾。

さらに、日本産科婦人科学会¹⁷⁾、厚生労働省「健やか親子 21」¹⁹⁾、日本肥満学会¹²⁾において妊婦の体格を区別する BMI 値が異なり、日本肥満学会では軽度肥満と高度肥満の境界値として標準体重に対する 120% 値を用いている¹²⁾など、栄養指導の根幹となる妊婦の体格評価基準に対するコンセンサスが得られていない (表 1)。今後、わが国における見解を統一することが望まれる。

このように体格評価の基準や体重増加の推奨値に関しては統一見解がなく、介入研究も極めて少ない。したがって、厳しい体重管理を行う根拠となるエビデンスが乏しく、慎重な姿勢が求められる。英国 National Collaborating Centre for Women's and Children's Health のガイドラインでは、初診時に身長体重を測定して評価を行い、栄養状態に問題がある場合のみ定期的に体重を測定し、通常の妊婦検診では体重を測定しないことを推奨している (定期的な体重測定は妊婦に不必要な心配を与えるに過ぎずメリットがないとしている)²⁰⁾。しかし、わが国では日本産科婦人科学会、日本肥満学会、厚生労働省から妊婦の体重増加の推奨値が提唱され、妊娠高血圧症候群において急激に発症する全身浮腫¹⁸⁾の指標の 1 つとなる可能性が指摘されており、CQ001 にあるようにわが国では健診時に毎回体重を測定する。

わが国で実際に妊婦に栄養指導を行う場合には、バランスよく栄養素の摂取を促すことを基本として、体重はその評価項目の 1 つである点に留意すべきである。そして、妊婦の体格や臨床的な背景を十分に評価したうえで、複数の体重増加に関する推奨の中で如何なる立場に基づいて体重増加の指導を行うかを判断し、異論もあることを念頭におき、必要や要望に応じて妊婦に情報開示しつつ、ゆるやかな指導を心がけることが望ましい。

また、双胎や品胎妊娠では単胎とは異なった妊娠中の体重変動を示す可能性があるが、十分なデータ蓄積がない。米国 Institute of Medicine National Academies は双胎妊娠に関して BMI に基づくデータはないが、16～20.5kg の体重増加を推奨している²¹⁾。しかしながら、わが国妊婦におけるこの推奨値の妥当性は検証されていない。

近年英国を中心とした欧州の疫学研究から胎生期を含めた発達期の栄養などの環境が成長後の健康や種々の疾病の発症に影響するという Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という考え方が紹介され²²⁾、わが国妊婦の食生活との関連が注目されている。例えば疫学研究により、低出生体重児²³⁾あるいは巨大児²⁴⁾において成長後に肥満、耐糖能異常など生活習慣病を発症するリスクが報告されている²⁵⁾。しかし、これらは観察研究であり介入研究ではないため、わが国における現行の日本産科婦人科学会¹⁷⁾、厚生労働省「健やか親子 21」¹⁹⁾、日本肥満学会¹²⁾による妊婦の体重増加の推奨いずれにおいても、児の長期予後に何らかの影響を及ぼすか否か明らかではない。

文 献

- 1) 肥満症治療ガイドライン。肥満研究。2006 年 第 12 巻 臨時増刊号 日本肥満学会編 (Guideline)
- 2) 肥満症治療ガイドラインダイジェスト版。日本肥満学会編、協和企画、2007；125—126 (Guideline)
- 3) Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines, Report Brief, Institute of Medicine National Academies, 2009 (Guideline)
- 4) Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, et al.: Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy, and adverse pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 1726—1730 (III)
- 5) ACOG Committee Opinion No. 315, Obesity In Pregnancy (Committee Opinion)

- 6) Weiss JL, Malone FD, Emig D, et al.: Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1091—1097 (III)
 - 7) Jensen DM, Damm P, Sorensen B, et al.: Pregnancy outcome and prepregnancy body mass index in 2459 glucose-tolerant Danish women. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 239—244 (III)
 - 8) Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, et al.: Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998; 338: 147—152 (III)
 - 9) Shaw GM, Velie EM, Schaffer D: Risk of neural tube defects-affected pregnancies among obese women. *JAMA* 1996; 275: 1093—1096 (III)
 - 10) 高橋英孝, 吉田勝美: 肥満と妊娠合併症. 産科と婦人科 1998; 101: 793—799 (III)
 - 11) 水上尚典, 薄井里英, 佐藤郁夫: 妊婦体重と児の予後. 産婦人科の世界 1999; 51: 535—541 (III)
 - 12) 上田康夫, 丸尾原義, 新谷 潔: 母体体重管理のプロスペクティブな指標としての妊娠 16 週体重増加量の意義に関する検討. 日産婦誌 2001; 53: 980—988 (III)
 - 13) Hytten FE, Leitch I: The physiology of human pregnancy. 2nd ed, Oxford: Backwell Scientific Publication, 1979 (III)
 - 14) 日本人の食事摂取基準 (2010 年版). 「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書, 2009 (Guideline)
 - 15) Johnson JWC, Longmate JA, Frentzen B: Excessive maternal weight and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 353—372 (III)
 - 16) 平松祐司: 妊婦の体重管理. 臨床婦人科産科 2006; 60: 268—271 (III)
 - 17) 中林正雄: 妊娠中毒症の栄養管理指針. 日産婦雑誌 1999; 51: N-507—510 (Guideline)
 - 18) 妊娠高血圧症候群 (PIH) 管理ガイドライン. 日本妊娠高血圧学会編, メディカルレビュー社, 2009; 75—76 (Guideline)
 - 19) 厚生労働省, 妊産婦のための食生活指針「健やか親子 21」推進検討会 (妊産婦のための食生活指針「健やか親子 21」推進検討会). <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>. (平成 23 年 2 月 4 日最終アクセス) 2006 (Guideline)
 - 20) Antenatal care routine care for the healthy pregnant woman. Clinical Guideline 2008. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (Guideline)
 - 21) Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines, Report Brief, Institute of Medicine National Academies, 1990 (Guideline)
 - 22) Gluckman PD, Hanson MA: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 2004; 305 (5691): 1733—1736 (III)
 - 23) Cottrell EC, Ozanne SE: Developmental programming of energy balance and the metabolic syndrome. *Proc Nutr Soc* 2007; 66 (2): 198—206 (III)
 - 24) Wang Y, Gao E, Wu J, Zhou J, Yang Q, Walker MC, Mbikay M, Sigal RJ, Nair RC, Wen SW: Fetal macrosomia and adolescence obesity: results from a longitudinal cohort study. *Int J Obes (Lond)* 2009; 33: 923—928 (III)
 - 25) Gluckman PD, Hanson MA: The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 183—187 (III)
-

CQ101 妊婦・授乳婦への予防接種は可能か？*Answer*

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

▷ 解 説

現在本邦で接種可能なワクチンは以下の通りである¹⁾。

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

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

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

通常妊婦への生ワクチンの接種はワクチンウイルスが胎児へ移行する理論上の危険性があるために禁忌である。もし，妊婦に対して不注意に生ワクチンが接種された場合，または生ワクチン接種後 4 週間以内（風疹ワクチンおよび水痘ワクチンの場合は接種後 2 カ月以内）に妊娠した場合，胎児への影響について説明を求められるが，多くの場合，妊娠中断の適応にはならない²⁾³⁾。風疹ワクチンについては

CQ605, 水痘ワクチンについては CQ611 にそれぞれ解説がある。黄熱病ワクチン(生ワクチン)については妊婦への安全性は確立していないが, 黄熱病流行地域への旅行が避けられず, 感染の危険性がある場合には接種すべきであるとしている²⁾。

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

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

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

文 献

- 1) 国立感染症研究所 感染症情報センター: 予防接種 (Guideline) <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/vaccine-j.html> [2009. 12. 12]
 - 2) Centers for Disease Control and Prevention: General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006; 55: 32—33 (Guideline) <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5515a1.htm> [2009. 12. 12]
 - 3) ACOG Committee Opinion (No.282): Immunization during pregnancy. Obstet Gynecol 2003; 101: 207—212 (Guideline)
 - 4) 予防接種ガイドライン等検討委員会: 予防接種ガイドライン 2008年3月改訂版 (Guideline) <http://idsc.nih.go.jp/vaccine/2006vagi/index.html> [2009. 12. 12]
-

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)
3. インフルエンザ患者と濃厚接触後妊婦・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®)予防投与は利益が不利益を上回る可能性があるとして認識する。(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い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 カ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 カ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、希望する妊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。チメロサルを含んでいる製剤もその濃度は 0.004~0.008mg/mL と極少量であり、胎児への影響はないとされている。懸念されていた自閉症との関連は最近否定された⁷⁾。したがって、エチル水銀（チメロサル）含有ワクチンを妊婦に投与しても差し支えない。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が、利用できない状況下（チメロサルを含有していない製剤入手まで時間がかかる）であり、かつ周囲でインフルエンザの流行がある場合にはエチル水銀（チメロサル）含有ワクチン接種を躊躇しない。

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

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）などが使用できる。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⁹⁾。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⁾。Pandemic(H1N1) 2009（本邦では 2009 年 5 月~2010 年 4 月）時、本邦では妊婦死亡例は報告されなかった。この理由の 1 つとして、本邦妊婦は患者との濃厚接触後、高率に抗インフルエンザウイルス薬の予防的投与を受けたこと、また感染後は速やかに抗インフルエンザウイルス薬の治療的投与を受けたことが挙げられている。

2010 年から点滴薬であるペラミビル（ラピアクタ[®]）や長時間作用型吸入剤であるラニナミビル（イナビル[®]）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を投与する場合には、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の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 時には世界保健機関（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) Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al.: Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulin's and risk of autism. *Pediatrics* published online Sep 13, 2010 DOI: 10.1542/peds.2010-0309
 - 8) 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)
 - 9) 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]
 - 10) 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)
 - 11) 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)
 - 12) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation* 8th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008 (Textbook)
 - 13) Wentges-van Holthe N, van Eijkeren M, van der Laan JW: Oseltamivir and breastfeeding. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 451 (II)
-

CQ103 妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は？

Answer

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

▶ 解説

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

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

1) 催奇形性と中枢神経障害：ともに放射線による細胞死効果によって起こる。

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

(表 1) 検査別の胎児被曝線量 (英国でのデータ¹⁾)

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

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

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

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

例示するのも一法かもしれない。もっとも社会全体では被曝により発癌率が上昇するのは事実であり、不要な妊婦被曝を抑制する努力は必要である。

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

文 献

- 1) Pregnancy and medical radiation. Publication 84, Ann ICRP 2000; 30 (Committee report)
 - 2) Brent RL: The effect of embryonic and fetal exposure to X-ray, microwaves, and ultrasound: counseling the pregnant and nonpregnant patient about these risks. Semin Oncol 1989; 16: 347—368 (III)
 - 3) Hall EJ: Scientific view of low-level radiation risks. Radiographics 1991; 11: 509—518 (III)
 - 4) Streffer C, Shore R, Konermann G, et al.: Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. Ann ICRP 2003; 33: 5—206 (Committee report)
 - 5) Jankowski C: Radiation and pregnancy. Putting the risks in proportion. Am J Nurs 1986; 86: 260—265 (III)
 - 6) De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, et al.: Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis: a review of literature. Reprod Toxicol 2005; 20: 323—329 (III)
 - 7) Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and postconception environmental radiation exposures. Teratology 1999; 59: 182—204 (III)
 - 8) Dekaban AS: Abnormalities in children exposed to X-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. I. J Nucl Med 1968; 9: 471—477 (III)
 - 9) ACOG Committee on Obstetric Practice: ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. Obstet Gynecol 2004; 104: 647—651 (Committee report)
 - 10) Schull WJ: Brain damage among individuals exposed prenatally to ionizing radiation: a 1993 review. Stem Cells 1997; 15: 129—133 (III)
 - 11) Yamazaki J, Schull W: Perinatal loss and neurological abnormalities among children of the atomic bomb. Nagasaki and Hiroshima revisited, 1949 to 1989. JAMA 1990; 264: 605—609 (II)
 - 12) Miller RW: Discussion: severe mental retardation and cancer among atomic bomb survivors exposed in utero. Teratology 1999; 59: 234—235 (III)
 - 13) Blot W, Miller R: Mental retardation following in utero exposure to the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki. Radiology 1973; 106: 617—619 (II)
 - 14) Otake M, Schull WJ, Yoshimaru H: A review of forty-five years study of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. Brain damage among the prenatally exposed. J Radiat Res (Tokyo) 1991; 32: 249—264 (II)
-

-
- 15) Osei EK, Faulkner K: Fetal doses from radiological examinations. Br J Radiol 1999; 72: 773—780 (II)
 - 16) Medical radiation exposure of pregnant and potentially pregnant women. Report No. 54., Vol. Washington: NCRP, 1977 (Committee report)
 - 17) Doll R, Wakeford R: Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 1997; 70: 130—139 (III)
 - 18) Russell WL: Effect of the interval between irradiation and conception on mutation frequency in female mice. Proc Natl Acad Sci U S A 1965; 54: 1552—1557 (III)
 - 19) Committee on biological effects of ionizing radiation Borer, Commission on life science, National research council. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academy Press, 1990 (Committee report)
-

CQ104 妊娠中投与された薬物の胎児への影響について質問されたら？*Answer*

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

▷ 解 説

催奇形性と機能障害（胎児毒）とを考慮する必要がある。コンサルテーションに際して、薬物服用時期同定が重要である。薬物服用時期を、1) 受精前および受精から 2 週間（妊娠 3 週末）まで、2) 妊娠 4 週以降 7 週末まで、3) 8 週以降 12 週末まで、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（文献³⁾を一部改変））。

3) 8 週以降 12 週末までの服用では、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にある、と説明する。

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

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

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

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

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

(注 1) 抗がん剤としてのみ用いる薬物は本表の対象外とした。

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

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

受容体拮抗薬などによる胎児循環障害などが報告されている²⁾ (表 1 参照 (文献³⁾を一部改変))。機能障害・胎児毒は主に妊娠後半期での薬物服用で起こる。

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

ネフィットが高い可能性もあり、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中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研究センター内に「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、国立成育医療研究センターのホームページ¹⁰⁾ からアクセスできる。

文 献

- 1) Clayton-Smith J, Donnai D: Human malformations. In Rimoin DL, Cannor JM, Pyeritz RE (eds), Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics, 3rd ed, New York, Churchill Livingstone, 1996, p383 (Textbook)
 - 2) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation 8th ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2008; 1—21 17 (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/nr_12-01-06-1.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 4
mg (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 et al. は NTDs の初発防止にも、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取が同様に有効であることを示した³⁾。その後、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取が NTDs の再発、発生を予防するのに有効であることが多くの研究で確認された⁴⁾。NTDs の発症は白人に多くみられる等の人種差があるとされているが、中国における研究で、妊娠前からの 1 日 0.4mg 葉酸服用により北部の高率発生地域でも南部の低率発生地域でも発症率の低減がみられたことが報告された⁵⁾。

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

神経管の閉鎖は妊娠 6 週末で完成するので妊娠に気付いてからの葉酸服用では遅すぎ、妊娠 1 カ月以上前からの服用が必要である。紅斑、掻痒等の一部の過敏症を除きサプリメントでの葉酸服用による副作用はほとんどないと考えてよく、妊娠 3 カ月を越えての服用も問題ない。むしろ妊娠中の葉酸の摂取は、早産、胎児発育遅延、常位胎盤早期剥離、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⁹⁾が、用量対効果が十分に検討されたわけではない。Wald et al. 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⁹⁾。本邦では 1 錠 5mg の葉酸錠（フォリアミン[®]）が処方可能である（葉酸欠乏症の予防および治療以外は保険適用なし）。

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

カルバマゼピンやバルプロ酸などの抗痙攣薬の多くは葉酸拮抗作用があり、NTDs などの奇形発生のリスクを上昇させ、葉酸の服用がこれらのリスクを低減する可能性が示唆されている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) Haberg 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, trisomy18, 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)
 - ・ $NT \geq 3.5\text{mm}$ 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 ≥ 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

(表 1) 96,127 単胎妊娠における NT 値別胎児
染色体異常頻度³⁾⁴⁾

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



(図 1) NT 計測法

医療では標準的検査ではない。

他の出生前診断同様、NT 値の説明には倫理面への配慮が欠かせない。本稿は NT 測定を勧める立場、もしくは否定する立場、いずれを取るものでもない。NT 計測を産婦人科医に義務付けるものでもない。「NT 異常を発見した場合は？」として「発見後の解釈」を中心に記載してある。本邦では出生前診断を受けるかどうかは当該ご夫婦の希望に任されている。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)。

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

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

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

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

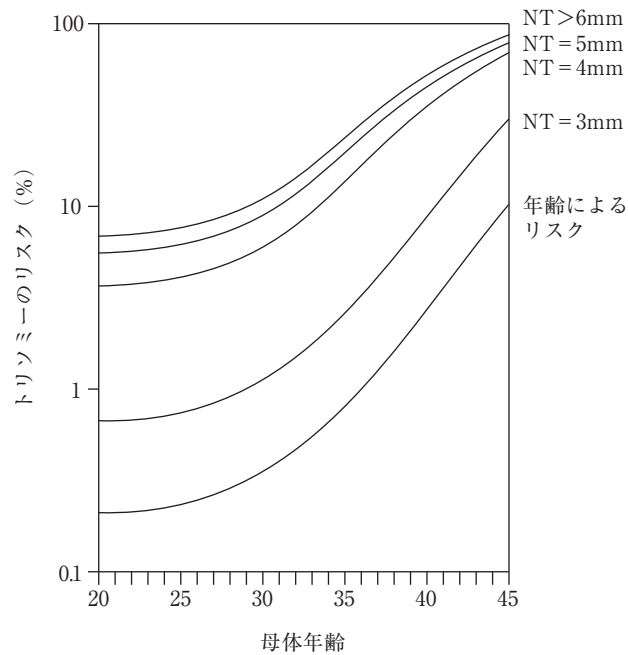
(表3) 胎児染色体異常スクリーニング検査としての NT 検査特性 (文献³⁾を一部改変)

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

NT 計測をスクリーニング検査として取り入れた場合の異常検出率を表 3 に示す。95 パーセンタイル値をカットオフ値 (週数により異なるが 2.1~2.7mm の間) とした場合、NT 異常を示した 4,672 名 (4.9%) 中、463 名 (9.9%) が染色体異常児であった。また、染色体異常児はスクリーニング中から 0.7% (651/96,127) 出現したが、そのうちの 71% (463/651) が NT 異常を示していた。表 1 に示すように、NT が大きくなるにつれ染色体異常頻度が増すことがわかる³⁾⁴⁾。しかし、胎児染色体異常確率推定には 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 13 trisomy 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)。

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 ≥ 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・



(図2) NT値が3mm, 4mm, 5mm, および6mm以上の場合, 21, 18, あるいは13trisomyの確率¹⁾

(表4) NT3.5mm以上かつ染色体正常であった児の予後⁴⁾

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

括弧内数字は%

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

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⁾。またこの調査結果を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), 4.5～5.4mm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できる。このようにNT異常値が観察された胎児を「異常」と即断してはならない。また、染色体正常であるNT異常児の最も有しやすい異常は心形態異常である。

文 献

- 1) Pandya PP, Kondylis A, Hibert L, et al.: Chromosomal defects and outcome in 1,015 fetuses with increased nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 15—19 (II)
- 2) Nicolaides KH: Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 45—67 (Review)

- 3) Snijders RJM, Noble P, Sebire N, et al.: UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343—346 (II)
 - 4) Souka AP, Krampal 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
-

CQ107 授乳中に服用している薬物の児への影響について尋ねられたら？*Answer*

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

▷ 解説

本案件に関する RCT はない。ここでは、臨床に役立つ可能性が高い事項に限定して、現在の知見を記述していく。

母乳栄養には多くの利点がある。児の感染症罹病・死亡率を低下させ、児の認知能力発達を促し、母子間の絆を強める¹⁾²⁾。授乳期間は長期に亘ることが多く、この間に種々の薬物服用の必要性に迫られることがある。薬物服用有無にかかわらず、母乳哺育に対するスタンスには個人差が大きい。間違った情報に基づき、授乳婦が必要薬物服用を拒否・中止したり、授乳を中止したりすることがないように、正確な情報を与えなければならない。一方、後段で述べるように「絶対に安全」と確約できる薬物はない¹⁾。妊娠中の薬物服用とは異なり、薬物服用授乳婦の場合には「市販乳に変更」というオプションがあり、母乳哺育を強要することも避けたい。本 CQ においては、母乳推進派とそうでない派、いずれの立場にも偏らずに、現在の知見を記載してある。母乳哺育するかどうかは、授乳婦自身が主体的に決定すべきである。医療者は正しい情報を提供し、その決定へのお手伝いをする。

ほとんどすべての薬剤は、程度に差異はあるが、母乳中へ分泌され^{1)~3)}、児は母乳を通じて薬物を摂取する。薬物安全性評価では、経母乳的に摂取される総薬物量と「当該薬物の児への投与常用量」とを比較検討する¹⁾。薬物の種類にもよるが、「児への常用投与量」に比して、はるかに少量、たとえば、10%をはるかに下回る量しか、児へ摂取されないような薬物の場合には、児への影響は少ないと見積もられる¹⁾。一方、常用投与量に近い、あるいは、それを凌駕してしまうような場合には、相当の注意が必要である。常用投与量との比較（理論）と、これまでの観察研究（経験）とのデータに基づいて、薬物安全性が検討されてきている^{1)~3)}。

完全に証拠立てられたわけではないが、観察研究によれば、多くの薬物については、授乳婦が服用しても児への悪影響はほとんどない^{1)~3)}。ただ、これら観察研究は少数の症例報告の集積であり、長期予後を含めた「絶対安全性」がエビデンスとして示されているわけではない¹⁾。一方、以下の薬物は授乳婦へは投与すべきではない、あるいは慎重に投与すべき、と結論されている^{1)~4)}。以下に代表例を示すが、すべての薬物を網羅しているわけではない。最後に記載するように、個々の薬物については、特に長期服用薬物については、成書やネットの専門サイトを参照する。

A 授乳婦への投与禁止

1) 抗がん剤。少量であっても cytotoxic であり、抗がん剤服用中は授乳禁止すべきである。ただ、抗がん剤を服用しながら授乳をした場合に、実際に児にどのような事象が観察されたかのデータは非常に少ない¹⁾³⁾。

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

B 慎重投与

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

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

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

C 乳汁分泌を低下させてしまう薬剤

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

日本医薬品集（添付文書）では、多くの薬物に対して「投与中は授乳を避けさせる（動物〔例えばラット〕で乳汁中へ移行することが報告されている）」などと記載されている。前段で述べた通り、ほとんどすべての薬物は程度の差こそあれ、乳汁中へ分泌されるので、この記載を厳守すると、授乳婦へ投与できる薬は限られてしまう。国立成育医療研究センターのサイト⁴⁾には「安全に使用できると思われる薬」が99薬剤、「授乳中の治療に適さないと判断される薬」が4薬剤掲載されている。この4薬剤とは、ヨウ化ナトリウム（¹³¹Iと¹²³I）、コカイン、アミオダロン（抗不整脈薬）である。これまで24薬剤が掲載されていたが、抗癌剤などはこの表から落とされているので（2010年12月24日改訂）、抗癌剤服用中で授乳を希望する場合には個別に検討する。

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

1. 当該薬物に関するデータをお話する。

2. 起こり得る児の症状（傾眠傾向、飲みの低下、機嫌が悪い、体重増加不良など）有無を観察するよう指導する。

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

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

発売されてから長年月を経た薬物は、新しい薬物に比して、ある程度その安全性が確認されていると

いえる。薬物選択余地に幅がある場合には、古くからの薬物で、高頻度に処方されている薬物を選択する。

ただ、古くからの薬物であっても安心できない場合がある。「常用量のコデイン内服授乳婦からの新生児が生後13日目に死亡した症例」が報告されている⁵⁾。コデインは代謝されてモルヒネになる。ある遺伝子型（薬物代謝酵素 P450 2D6 コード）の人においては、コデイン→モルヒネ変換が急速大量に起こってしまい (ultra-rapid metabolizer of codeine)，通常量のコデイン投与でも血中および乳汁中のモルヒネ濃度が異常高値を示し(期待値の数十倍)，母乳栄養児にモルヒネ中毒が起こる。本邦では、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデインは主に鎮咳薬として、一部鎮痛薬や抗下痢薬として使用されている。総合感冒薬の中にも含有されているものが多い。現時点では「投与中は授乳を避けることが望ましい」記載である。今後、薬剤添付文書が変更される可能性もある。

このように、本分野では、新しい情報が追加されているので、最新の情報にアクセスできるようにしておくことが望ましい。実際の処方にあたっては、専門書やインターネットの専門サイトを参照する^{4)6)~8)}。国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」のサイト⁴⁾は有用である。

文 献

- 1) Ito S: Drug therapy for breast-feeding women. N Engl J Med 2000; 343: 118—126 (Review)
 - 2) 日本産婦人科医会：乳房疾患の管理 研修ノート No 81. 2009；1—106
 - 3) Moretti ME, Lee A, Ito S: Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. Can Fam Phys 2000; 46: 1753—1757 (Review)
 - 4) 国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」：<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/druglist.html> [2011. 1. 1]
 - 5) Koren G, Cairns J, Chitayat D, et al.: Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet 2006; 368: 704 (III)
 - 6) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in Pregnancy and Lactation. 8th edition, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, 1—2117 (Textbook)
 - 7) Lactmed <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT> [2009. 11. 10]
 - 8) Motherisk program <http://www.motherisk.org/> [2009. 11. 10]
-

CQ108 妊娠中の運動について問われたら？*Answer*

1. 「適度な運動は健康維持・増進に寄与する可能性がある」と答える。(B)
2. 「妊娠中の運動による妊娠高血圧症候群，妊娠糖尿病，ならびに遷延分娩などの予防効果については証拠が乏しい」と答える。(C)
3. 以下の疾患/症状を合併している場合，妊娠中の運動は勧められない。(A)
 - ・ 重篤な心疾患，呼吸器疾患など
 - ・ 切迫流・早産，子宮頸管無力症，頸管長短縮，前期破水
 - ・ 性器出血，前置胎盤，低置胎盤
 - ・ 妊娠高血圧症候群
4. 以下の種類の運動は避ける。(B)
 - ・ 仰臥位を保持したり，不動のまま長時間立位を保ったりするような姿勢
 - ・ 落下あるいは外傷リスクのある運動
 - ・ スキューバダイビング
5. 運動中に，以下の徴候が現れた場合，運動を中止し，必要があれば医師に連絡する。(B)

立ちくらみ，頭痛，胸痛，呼吸困難，筋肉疲労，下腿の痛みあるいは腫脹，腹部緊満や下腹部重圧感，子宮収縮，性器出血，胎動減少・消失，羊水流出感など
7. 「有酸素運動を行う場合，適切な心拍数の範囲を守ることが大切である」と答える。(B)

▷ 解 説

妊娠中に，少なくとも週に2～3回の有酸素運動（エアロビック・エクササイズ）を行っている妊婦では，早産率を増加させずに身体機能を増進・維持させることができる¹⁾。また，ACOG Committee Opinionでは，特別な合併症のない妊婦では，一日に30分以上の運動を週に数回行うことができるとされている²⁾。また，the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada and the Canadian Society for Exercise Physiology (SOGC/CSEP)は，系統的な文献レビューに基づいたガイドラインを作成し，特に禁忌のない妊婦では，妊娠中，健康なライフスタイルの一部として有酸素運動あるいは健康運動 (strength-conditioning exercises) を行うことを奨励している³⁾。したがって，妊婦より妊娠中の運動の可否について問われた場合，「適度な運動は健康維持・増進に寄与する可能性がある」と答える。ただし，妊婦が定期的な運動を新たに開始する前に医学的・産科的に問題がないことを確認する²⁾。

妊娠中の運動が妊娠高血圧腎症を予防する効果についての証拠は乏しい⁴⁾。また，妊娠糖尿病や遷延分娩の予防効果についても十分な研究はなく，その効果については知られていない。したがって，妊娠高血圧症候群，妊娠糖尿病，ならびに遷延分娩などの予防効果について聞かれたら，「妊娠中の運動による妊娠高血圧症候群，妊娠糖尿病，ならびに遷延分娩などの予防効果については証拠が乏しい」と答える。

妊娠中の運動の禁忌は、重篤な心疾患・呼吸器疾患など、切迫流・早産、子宮頸管無力症、頸管長短縮、前期破水、性器出血、前置胎盤、低置胎盤、妊娠高血圧症候群である²⁾。妊婦にどのような種類の運動なら安全かと問われた場合、仰臥位を保持したり、不動のまま長時間立位を保ったりするような姿勢を避け、落下あるいは外傷リスクのある運動やスキューバダイビングは行わないようにアドバイスしたほうがよい²⁾。また、運動中に何らかの症状、特に、立ちくらみ、頭痛、胸痛、呼吸困難、筋肉疲労、下腿の痛みあるいは腫脹、腹部緊満や下腹部重圧感、子宮収縮、性器出血、胎動減少・消失、羊水流出感などが出現した場合には、ただちに運動を中止し、必要があれば医師に連絡するように指導しておくことが望ましい²⁾。

妊娠中に有酸素運動を行う場合、非妊時と同様に、適切な心拍数の範囲を守ることが重要である³⁾。SOGC/CSEPは、妊娠中の適切な心拍数の範囲として、(1) 20歳未満：140～155回/分、(2) 20～29歳：135～150回/分、(3) 30～39歳：130～145回/分、(4) 40歳以上：125～140回/分を推奨している³⁾。したがって、有酸素運動についての注意点について聞かれたら、「有酸素運動を行う場合、適切な心拍数の範囲を守ることが大切である」と答え、また、前述した参考値を教えても良い。

文 献

- 1) Kramer MS, McDonald SW: Aerobic exercise for women during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No.: CD000180. DOI:10.1002/14651858.CD000180.pub2 (I)
 - 2) ACOG Committee Obstetric Practice: ACOG Committee opinion. Number 267, January 2002: exercise during pregnancy and the postpartum period. Obstet Gynecol 2002; 99: 171—173 (Committee opinion)
 - 3) Davies GA, Wolfe LA, Mottola MF, MacKinnon C: Society of Obstetricians and gynecologists of Canada, SOGC Clinical Practice Obstetrics Committee. Joint SOGC/CSEP clinical practice guideline: exercise in pregnancy and the postpartum period. Can J Appl Physiol 2003; 28: 330—341 (Guideline)
 - 4) Meher S, Duley L: Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD005942. DOI:10.1002/14651858.CD005942 (I)
-

CQ109 喫煙（受動喫煙を含む）については？*Answer*

1. 妊娠初期に、喫煙の有無について問診をする. (B)
2. 喫煙妊婦には、禁煙を指導する. (B)
3. 喫煙および受動喫煙の影響について問われた場合には、「ヒトの健康、妊娠予後、胎児の成長、小児の成長・健康などにさまざまな悪影響を及ぼす」と答える. (B)
4. パートナーが喫煙していた場合、禁煙を指導する. (C)
5. 受動喫煙しないように指導する. (C)

▷ 解 説

日本産科婦人科学会は、禁煙推進 11 学会に参加し、女性の生涯にわたる健康を総合的に支援する団体として、2007 年 12 月に喫煙対策を推進することを宣言した。妊娠初診時には、喫煙有無を問診し、喫煙環境についての情報を得よう努める。

喫煙は、男性・女性共に、肺、喉頭、口腔、食道、リンパ節などの悪性腫瘍頻度を増加させる¹⁾。動脈瘤、動脈硬化症、脳血管疾患、冠動脈疾患、慢性閉塞性肺疾患、白内障、骨粗しょう症も増加させる¹⁾²⁾。女性では、子宮頸癌リスクも増加させる²⁾。最近、血清 cotinine 濃度が高いと子宮頸癌リスクが高くなるが (crude OR [95%CI] : 2.5 [2.0~3.0])、HPV16 または 18 型感染の有無で調整後でも cotinine レベルの上昇は子宮頸癌の独立予後因子であったと報告された (2.5 [2.0~3.0])³⁾。受動喫煙は、肺癌と心血管疾患を増加させる⁴⁾。

喫煙は妊娠・出産・児の健康にも悪影響を与える。不妊率を増加させ (OR [95%CI] : 1.60 [1.34~1.91])⁵⁾、子宮外妊娠発生率を約 2 倍高める⁶⁾。血漿 cotinine 濃度が高くなるほど、自然流産率が高くなり、ヘビースモーカーの流産率は非喫煙者の約 2 倍である⁷⁾。頸管無力症 (RR [95%CI] : 1.63 [1.35~1.96]⁸⁾)、切迫早産 (RR [95%CI] : 1.38 [1.17~1.64]⁸⁾)、37 週未満の前期破水 (RR [95%CI] : 1.67 [1.43~1.96]⁸⁾)、早産および妊娠 33 週未満の早産⁹⁾、絨毛膜羊膜炎 (RR [95%CI] : 1.65 [1.36~2.00]⁸⁾)、常位胎盤早期剥離 (RR [95%CI] : 1.37 [1.10~1.72]⁸⁾) ; OR [95%CI] : 1.9 [1.8~2.0]⁹⁾)、前置胎盤 (2~3 倍)¹⁰⁾¹¹⁾の頻度を増加させる。児への悪影響も報告されている。口唇裂および口蓋裂 (口唇裂 : OR [95%CI] : 1.34 [1.25~1.34 ; 口蓋裂 : 1.22 [1.10~1.35])¹²⁾の頻度を増加させ、先天性心疾患、手足の欠損、腹壁破裂なども増加させる可能性がある¹³⁾。喫煙本数に応じて児体重は抑制される¹⁴⁾¹⁵⁾。Habek et al.¹⁴⁾は 5~20 本では 250g、20 本以上では 350g 抑制されると報告している。受動喫煙でも 35~90g 抑制される⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。Wisborg et al.¹⁷⁾は、単胎妊娠 25,102 例の前向き研究の結果、喫煙は死産率および乳児死亡率を増加させると報告した (死産 : OR [95%CI] : 2.0 [1.4~2.9], 乳児死亡 : 1.8 [1.3~2.6])。以上、喫煙は、不妊、異所性妊娠、自然流産、頸管無力症、切迫早産、37 週未満の前期破水、早産、絨毛膜羊膜炎、常位胎盤早期剥離、前置胎盤、先天異常、胎児発育不全および低出生体重児、死産および乳児死亡を増加させる。

妊婦・母親の喫煙、小児の受動喫煙は、小児の乳児期での死亡、乳児突然死症候群 (Sudden Infant Death Syndrome : SIDS)、呼吸器感染症、中耳炎、小児喘息、神経行動学的効果 (行動異常、注意欠陥多動性障害、学習障害および喫煙)、肥満、血圧高値、糖尿病を増加させる⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

このように、喫煙は、女性の健康を害し²⁾、妊娠合併症、流産、早産、低出生体重児を増加させ⁶⁾、

小児の健康をも害するので⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾，喫煙妊婦には禁煙を指導するのがよい。また，喫煙および受動喫煙の影響について問われた場合には，「ヒトの健康，妊娠予後，胎児の成長，小児の成長・健康などにさまざまな悪影響を及ぼす」と答える。しかし，ヒトはニコチン依存性を有しており，タバコには強い習慣性がある。禁煙を思い立っても，なかなか禁煙できず，一度禁煙できても喫煙を再開してしまうケースも多い²⁰⁾。禁煙指導，禁煙支援の実際の方法については，禁煙ガイドライン(2005年)²¹⁾，禁煙支援マニュアル(2006年)²²⁾などが参考になる。また，妊娠中に禁煙した妊婦の約2/3が，出産後に喫煙を再開したと報告されており²⁾，妊娠中のみならず，出産後も禁煙を持続できるように，継続的な指導，支援が必要であろう。

受動喫煙は，心血管疾患と肺癌を増加させ⁴⁾，胎児の発育を障害し⁶⁾¹⁵⁾¹⁶⁾，さまざまな小児疾患を増加させることから⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾，家族に喫煙者がいれば，妊婦に受動喫煙しないように指導するのがよい。また，妊婦，胎児，小児へのタバコの害について妊婦から配偶者に説明してもらい，家庭内での分煙を勧めるか，あるいは，配偶者に禁煙を促すかして，受動喫煙が少なくするように工夫してもらうのもよい。

現在日本では，禁煙のための補助剤としてニコチンパッチ(ニコチネル[®])が使用できる。しかし，ニコチンパッチは妊婦，授乳婦には使用禁忌である。2009年までの研究において，妊娠中のニコチン補充療法に明らかに否定的な(胎児への危険性の増加など)報告はみられないものの²³⁾，妊婦に対するニコチン補充療法の効果について大規模なRCTが存在しないため^{23)~25)}，妊婦に対してニコチンパッチを使用する場合には，十分なインフォームド・コンセントが必要である。

文 献

- 1) US Department of Health and Human Services: The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. [Atlanta, Ga.]: Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; Washington, D.C. For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O., 2004 (Review)
 - 2) US Department of Health and Human Services: Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. Dept. of Health and Human Services, 2001 (Review)
 - 3) Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, Lenner P, Love A, Mahlamaki E, Thoresen S, Tryggvadottir L, Wadell G, Youngman L, Lehtinen M: Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 480—488 (II)
 - 4) U.S. Department of Health and Human Services: The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006(Review)
 - 5) Augood C, Duckitt K, Templeton AA: Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1532—1539 (Meta-analysis)
 - 6) Rogers JM: Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009; 28: 152—160 (Review)
 - 7) George L, Granath F, Johansson AL, Anneren G, Cnattingius S: Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 2006; 17: 500—505 (II)
 - 8) Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S: Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol* 2011; 21: 61—66 (II)
-

- 9) Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM: Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 622—628 (Meta-analysis)
- 10) Chelmow D, Andrew DE, Baker ER: Maternal cigarette smoking and placenta previa. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 703—706 (II)
- 11) Hung TH, Hsieh CC, Hsu JJ, Chiu TH, Lo LM, Hsieh TT: Risk factors for placenta previa in an Asian population. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 97: 26—30 (II)
- 12) Little J, Cardy A, Munger RG: Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004; 82: 213—218 (Meta-analysis)
- 13) Shi M, Wehby GL, Murray JC: Review on genetic variants and maternal smoking in the etiology of oral clefts and other birth defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008; 84: 16—29 (Review)
- 14) Habek D, Habek JC, Ivanisević M, Djelmis J: Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 367—371 (II)
- 15) Ward C, Lewis S, Coleman T: Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health* 2007; 7: 81 (Meta-analysis)
- 16) Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T: Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: F351—361 (Meta-analysis)
- 17) Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ: Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 322—327 (II)
- 18) Hofhuis W, de Jongste JC, Merkus PJ: Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086—1090 (Review)
- 19) DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M: Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004; 113(4 Suppl): 1007—1015 (Review)
- 20) Hatsukami DK, Stead LF, Gupta PC: Tobacco addiction. *Lancet* 2008; 371: 2027—2038 (Review)
- 21) 2003—2004 年度合同研究班：循環器病の診断と治療に関するガイドライン：禁煙ガイドライン. 2005 http://tobacco-control-research-net.jp/data/document/JCS2005_fujiwara_h.pdf (2009/12/25 確認)
- 22) 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室：禁煙支援マニュアル. 2006 <http://www.mhlw.go.jp/topics/tobacco/kin-en-sien/manual/index.html> (2009/12/25 確認)
- 23) Oncken CA, Kranzler HR: What do we know about the role of pharmacotherapy for smoking cessation before or during pregnancy? *Nicotine Tob Res* 2009; 11: 1265—1273 (Review)
- 24) Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ: Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 967—971 (I)
- 25) Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM, Lyna P, Swamy GK, Pletsch PK, Peterson BL, Heine RP, Brouwer RJ, Fish L, Myers ER: Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007; 33: 297—305 (I)

CQ201 妊娠悪阻の治療は？*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

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

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

pyridoxine（ビタミン B₆）経口投与が嘔気重症度を低下させたとの RCT 成績がある。本邦では pyridoxine はまだなじみが薄いですが、欧米では経験的に pyridoxine の有効性が知られており、比較的広く使用されている。pyridoxine の有効性を示した RCT が 2 つあり、そのうちの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 bulletin⁴⁾では、pyridoxine 投与は「良好で一致した科学的エビデンスに基づく治療法で、推奨レベル A」と記載されている。し

かし、本邦ではまだあまり一般的な治療法ではないので、本ガイドラインでは推奨レベルを落としてある。

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

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

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

本疾患の治療とは離れるが、予防について触れておく。ビタミン A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, C, D, E, 葉酸, ミネラルなどを含有したいわゆる「妊婦用マルチビタミン」を受精前から通常量服用するとつわりが予防できるとの複数の報告がある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うビタミン A などの過剰摂取を引き起こし得るので、このような特殊な場合には「妊婦用マルチビタミン」は推奨できない。予防法としてのマルチビタミン服用は、ACOG bulletin⁴⁾では、先に触れた pyridoxine 同様、「レベル A 推奨治療法」とされている。が、本邦で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 periconceptional 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
-

CQ202 妊娠 12 週未満の流産診断時の注意点は？*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

3. 流産診断後の取り扱い

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

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

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

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

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

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

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

文 献

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

CQ203 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腔超音波により、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、卵巢妊娠、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 25IU/L 前後で陽性となるよう調整されており妊娠 4 週早期に陽性となる。妊娠反応陽性だが、子宮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。三者の可能性があることを患者に伝え、数日後に再度経腔超音波検査を行うことが勧められる。hCG（尿中および血中）が 1,000～2,000IU/L 以上の場合通常、経腔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巢とは別の付属器腫瘍（多くは不均一な超音波像を呈する）を認めた場合は異所性妊娠を疑う根拠となる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、

(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 ~ 5,000IU/L	< 1,000IU/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 3,000IU/L 未満が良い適応とされる (RCOG Guideline)¹⁷⁾。5,000IU/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 1,000IU/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 療法および待機療法の選択基準としている。

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異所性妊娠の反復率が 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) 挙児希望あり、2) 腫瘍径 5cm 未満、3) hCG < 10,000IU/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 ~ 5,000IU/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 < 3,000IU/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 50mg/m² の全身投与により、90% 前後の成功率である¹⁸⁾¹⁹⁾。また、hCG > 5,000IU/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 < 1,000IU/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 ~ 200IU/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 2,000IU/L を超える場合は 20 ~ 25% 以下の成功率であり、胎芽を認め

る場合は待機療法の適応はない³⁾⁴⁾。血清 hCG < 1,000IU/L では待機療法の成功率が 88% であり、1,000IU/L を超える場合の成功率は 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 follow-up 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ほど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。

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 1 000IU/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 (経腔超音波検査, 子宮卵管造影, 子宮鏡など)(A)
 - 5) 内分泌学的検査など (C)
5. 習慣流産患者が抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント, 抗カルジオリピン抗体, あるいは抗カルジオリピン β 2GP1 抗体のいずれか)陽性を複数回示した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断する。(A)
6. 夫リンパ球免疫療法はごく限られた婦人に対して有効性が示唆されている。適応(解説参照)については十分吟味し放射線照射後に実施する。(A)

▷ 解 説

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

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

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

(表 1) 抗リン脂質抗体症候群の診断基準

臨床基準：

1. 血栓症

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

2. 妊娠合併症

a) 妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の死亡、または、

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

c) 妊娠 10 週以前の 3 回以上続けての他に原因のない流産

検査基準：

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

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

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

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

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 $\beta 2\text{GP1}$ 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⁾。なお近年、抗フォスファチジルエタノラミン抗体の習慣流産原因としての役割に関しては否定的な報告がなされた⁸⁾。抗フォスファチジルエタノラミン抗体測定の実臨床的有用性については確立されていない。

・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とも 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とも a) ~c) のいずれかの既往歴がある場合には抗リン脂質抗体の検査が考慮される。

・APS においてアスピリン、ヘパリン、プレドニゾロンなどさまざまな治療が妊娠予後改善に試みられてきた。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⁹⁾¹⁰⁾、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¹¹⁾。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¹²⁾¹³⁾。

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¹⁴⁾。均衡型転座保因者である場合は、通常のトリソミーや倍数体による流産に加えて、不均衡型転座（部分モノソミー、部分トリソミー）による流産等のリスクが増加する。

・カップルの染色体核型分析を行うことによりリスク評価が可能であるが、転座保因者に対する治療

が存在しないため、十分な遺伝学的カウンセリング体制のもとに検査を行うことが肝要である。カップルのどちらに転座があることを明らかにしたくない場合は、その意志は尊重されなければならない。また、出生前診断が可能なことを説明する。

・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¹⁵⁾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¹⁶⁾。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。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が、核型から次回の流産率を予測することは困難であり患者への説明は臨床遺伝専門医などにゆだねることが望ましい。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¹⁷⁾¹⁸⁾もあるが、自然妊娠では累積生存児獲得率は68~83%と報告されており¹⁶⁾¹⁹⁾、自然妊娠と着床前診断後妊娠の生児獲得率を直接比較した報告はない。

3) 子宮奇形

・子宮奇形は妊娠中期以降の流産の原因となることが多い。しかし、子宮奇形の頻度は、一般の婦人科受診患者の3%²⁰⁾に対して習慣流産患者では3~15%である^{20)~22)}ため、子宮奇形が習慣流産患者に多い可能性があるが、習慣流産のリスク因子かどうかについてははっきりした証拠はない。

・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2回以上の流産歴をもつ双角子宮および中隔子宮に対する手術後に54%(51/94)²³⁾に生児を得たとの報告がある。一方、2回以上の流産歴をもつ子宮奇形患者に対して手術を行わなくても78%に生児を得たとの報告もある²²⁾。

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²⁵⁾²⁶⁾。

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

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

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

・その他の検査：細菌培養、ウィルス検査、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³²⁾³³⁾。

・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³⁴⁾³⁵⁾が、夫リンパ球免疫療法に関してはごく限られた症例に対してその有効性が示唆されている³⁶⁾³⁷⁾。したがって、夫リンパ球免疫療法を実施する場合には、その適応について文献 36 と文献 37 を参照し、十分検討する。また、輸血療法であることを認識し、移植片対宿主病 (GVHD) 予防のために夫リンパ球に必ず放射線照射を行う (日本産科婦人科学会、会員へのお知らせ、2010 年 2 月 16 日)。

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³⁸⁾。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³⁹⁾。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⁴⁰⁾、習慣流産患者に対しては通常の検査治療に加えて、カウンセリングなどのサポート体制も必要であろう。

文 献

- 1) Stirrat GM: Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336 (8716): 673—675 (III)
- 2) Clifford K, Rai R, Regan L: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12 (2): 387—389 (II)
- 3) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4 (2): 295—306 (III)
- 4) Creagh MD, Malia RG, Cooper SM, et al.: Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol* 1991; 44 (1): 45—47 (II)
- 5) Rai RS, Regan L, Clifford K, et al.: Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10 (8): 2001—2005 (II)
- 6) Yamada H, Atsumi T, Kato EH, et al.: Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2003; 80 (5): 1276—1278 (II)
- 7) Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al.: High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10 (12): 3301—3304 (II)
- 8) Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, et al.: Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be an independent risk factor for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2010; 85 (2): 186—192 (II)
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) Farquharson RG, Quenby S, Greaves M: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100 (3): 408—413 (I)
- 12) 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)

- 13) 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)
 - 14) 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)
 - 15) 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)
 - 16) 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)
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al.: Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* 2004; 81 (2):367—373 (II)
 - 20) 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)
 - 21) Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, et al.: Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (11): 1320—1321 (II)
 - 22) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, et al.: Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010; 93 (6): 1983—1988
 - 23) Kormanyos Z, Molnar BG, Pal A: Removal of a residual portion of a uterine septum in women of advanced reproductive age: obstetric outcome. *Hum Reprod* 2006; 21 (4): 1047—1051 (II)
 - 24) Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al.: Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337 (3): 148—153 (I)
 - 25) Clifford K, Rai R, Watson H, et al.: Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Bmj* 1996; 312 (7045): 1508—1511 (I)
 - 26) Harrison RF: Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion;results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47 (3): 175—179 (I)
 - 27) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 (9032): 913—916 (II)
 - 28) Rey E, Kahn SR, David M, et al.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9361): 901—908 (meta-analysis)
-

-
- 29) Leible S, Cumsille F, Walton R, et al.: Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179 (6 Pt 1): 1587—1593 (II)
 - 30) Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, et al.: Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med* 2003; 22 (1): 27—31 (II)
 - 31) Pellizzari P, Pozzan C, Marchiori S, et al.: Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19 (4): 366—370 (II)
 - 32) 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)
 - 33) 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)
 - 34) 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)
 - 35) Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (1): CD000112 (Meta-analysis)
 - 36) Pandey MK, Agrawal S: Induction of MLR-Bf and protection of fetal loss: a current double blind randomized trial of paternal lymphocyte immunization for women with recurrent spontaneous abortion. *Int Immunopharmacol* 2004; 4 (2):289—298 (II)
 - 37) Nonaka T, Takakuwa K, Ooki I, et al.: Results of immunotherapy for patients with unexplained primary recurrent abortions—prospectice non-randomized cohort sutdy. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 530—536 (II)
 - 38) Jeng GT, Scott JR, Burmeister LF: A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage. *JAMA* 1995; 274 (10): 830—836 (Meta-analysis)
 - 39) Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, et al.: Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod* 2002; 17 (10): 2580—2584 (II)
 - 40) Liddell HS, Pattison NS, Zanderigo A: Recurrent miscarriage—outcome after supportive care in early pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991; 31 (4): 320—322 (II)
-

CQ205 妊娠 12 週未満の人工妊娠中絶時の留意事項は？*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

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

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

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

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

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

文 献

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

CQ206 妊娠 12 週未満切迫流産への対応は？*Answer*

1. 胎児心拍が確認できない場合、ごく初期の妊娠、稽留流産、異所性妊娠、不全流産、進行流産、絨毛性疾患なども想定する。(B)
2. 流産予防効果が確立された薬物療法は存在しないと認識する。(B)
3. 胎児心拍確認後に絨毛膜下血腫を認める場合には、安静療法が有効である可能性がある」と認識する。(C)

▷ 解 説

妊娠していると確認されている状態で、胎芽あるいは胎児およびその付属物は全く排出されておらず、子宮口も閉鎖し、少量の子宮出血がある場合、下腹部痛の有無に関わらず切迫流産と診断される¹⁾。したがって、継続が期待できる妊娠、流産に至る妊娠、その他の性器出血をきたす状態が含まれる。切迫流産とは流産への移行状態であるとともに正常妊娠への復帰が可能である状態とされる¹⁾。

妊娠 12 週未満の切迫流産に対して有効的な治療法は現在のところ知られてない。妊娠 12 週未満流産の 50%～60% に胎児（芽）の染色体異常が報告されており、胎児（芽）の染色体異常は流産の主たる原因である蓋然性が高い²⁾³⁾。胎児（芽）染色体異常による流産は不可避と考えられることから⁴⁾、その治療は無効と考えられている。一方、胎児（芽）の染色体が正常である切迫流産に対しては治療によって流産が予防しうる可能性は残されている。しかし、流産後に染色体を検討して染色体が正常である母集団を対象として治療効果を検討した報告はなされていない。また、切迫流産として治療を受ける患者の中には習慣流産の初回あるいは 2 回目の流産（CQ204 参照）に至る症例が必然的に含まれる。習慣流産の診断基準を満たす患者の原因を鑑別するために CQ204 に示されるような検査が必要である。しかし、切迫流産の治療を考慮する時点で習慣流産の診断基準を満たさない場合、原因特定のための検査や習慣流産に特異的な治療は一般的には勧められない。

子宮腔内の胎嚢に見心拍を確認できない場合には、viable な妊娠であるか否か未確定であることから、治療の必要性ならびに有効性が不明確であり、原則として治療を考慮しなくともよい。むしろごく初期の妊娠、稽留流産、異所性妊娠、不全流産、進行流産、絨毛性疾患などとの鑑別診断を考慮する。

見心拍確認後の切迫流産では、薬物治療あるいは安静療法等を考慮してもよい。ただし、薬物療法あるいは安静療法いずれもその有効性については証明されていない。本邦で切迫流産に対して健康保険の適用がある薬剤はピペリドレート塩酸塩（ダクチル[®]）、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル（2.5 mg 錠、5mg 錠）、プロゲステロン筋注製剤、human chorionic gonadotrophin (hCG) 筋注製剤などである。ピペリドレート塩酸塩に関しては切迫流産症例 132 例を対象として前方視的二重盲検比較試験が行われた⁵⁾。しかし、下腹緊満感などの自覚症状は有意に改善したものの、流産予防効果は示されなかった⁵⁾。hCG 製剤に関しても切迫流産 183 例に対して前方視的二重盲検比較試験が行われたが流産予防効果は認められなかった⁶⁾。プロゲステロン製剤に関してもメタ解析の結果から流産予防効果は認められなかった⁷⁾。また、止血効果を期待してトラネキサム酸（トランサミン[®]など）あるいはカルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物（アドナ[®]など）が投与されることがある。しかし、これら薬剤は切迫流産に対する健康保険の適用はなく、また自覚症状改善あるいは流産予防を支持する研究報告は少ない。したがって、これらの薬剤を切迫流産症例に用いる場合にはインフォームドコンセントを得るこ

とが必要である。トラネキサム酸は線溶抑制薬であり、妊娠と妊娠悪阻による脱水はともに血栓塞栓症の危険因子であることから、投与する場合は血栓症発症に注意する。

切迫流産症例の超音波検査で胎嚢周辺に低エコー領域を認める場合があり、絨毛膜下血腫と呼ばれ、絨毛膜板が脱落膜から離開して間隙に血液が貯留している状態と考えられている⁸⁾。診断基準が不明確であり、切迫流産症例に絨毛膜下血腫を合併する頻度の報告は4～40%と諸家により異なる⁹⁾。絨毛膜下血腫は切迫流産に必ずしも特異的な所見ではなく出血のない例も含めて妊婦の3.1%に認められたとの報告もある⁹⁾。前方視的検討では絨毛膜下血腫が認められた症例230例中43例(18.7%)が流産となり、認められなかった症例7,175例中687例(9.6%)が流産となった⁹⁾。絨毛膜下血腫を合併した切迫流産の有効な治療法は知られていない。

切迫流産症例に対して安静療法として、ベッド上の安静を指示する治療効果に関して、懐疑的な意見²⁾がある一方、有効であったとする報告もある。絨毛膜下血腫を認めた切迫流産230例にベッド上安静を指示した報告では、同意した200人中13人(6.5%)が流産となったが、拒否して通常の日常生活を送った30人中7人(23.3%)が流産となった¹⁰⁾。この報告は絨毛膜下血腫を合併した切迫流産症例におけるベッド上安静の流産予防効果を示唆している。ただし、この研究はrandomized controlled trialではないので、有効性の評価にはさらなる検討結果を待つ必要がある。

このように、妊娠12週末満切迫流産症例に対して、流産予防効果が証明された薬物療法は存在しない。したがって、これら切迫流産時には他疾患（ごく初期の妊娠、稽留流産、異所性妊娠、不全流産、進行流産、絨毛性疾患など）を想定し必要に応じて鑑別診断を進めることや、過度の出血や高度腹痛に対して適切に対応することが求められている。

また、軽度の切迫流産徴候（少量の出血や軽度腹痛）を主訴とした外来診療時間外受診をしばしば経験する。薬物療法による流産予防効果は期待されないことから、軽度の切迫流産徴候を認めた場合に外来診療時間外に受診する必要はなく、翌日あるいは予定された期日に受診するように、あらかじめ説明しておくことが望ましい。なお、少量の出血とは月経時に認められる出血量と同等以下の出血量を目安とする。なお、母乳継続中に妊娠した場合、授乳は流産率に影響しないという意見が多い¹¹⁾¹²⁾。

文 献

- 1) 産科婦人科用語集・用語解説集。日本産科婦人科学会編、改訂第二版、2008；224
- 2) Fantel AG, Shepard TH, Vadheim-Roth C, et al.: Embryonic and fetal phenotypes: Prevalence and other associated factors in a large study of spontaneous abortion. In Porter IH, Hook EM (eds.), Human embryonic and Fetal Death, New York: Academic Press, 1980; 71
- 3) Warburton D, Stein Z, Kline J, et al.: Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion: Data from New York City Study. In Porter IH, Hook EM (eds.), Human embryonic and Fetal Death, New York: Academic Press, 1980, 261
- 4) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: Abortion. In: Williams Obstetrics, 23rd, New York: McGRAW-HILL, 2010; 215—237
- 5) 中嶋 晃, 吉田吉信: 切迫流早産に対するピペリドレート塩酸塩の一時的治療効果の二重盲検法による検定。産婦治療 1975; 31: 101—114 (II)
- 6) Qureshi NS, Edi-Osagie EC, Ogbo V, Ray S, Hopkins RE: First trimester threatened miscarriage treatment with human chorionic gonadotrophins: a randomised controlled trial. BJOG 2005; 112 (11): 1536—1541 (II)

-
- 7) Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC: A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96 (3): 265—274
 - 8) Pearlstone M, Baxi L: Subchorionic hematoma: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48 (2): 65—68 (I)
 - 9) Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardó S: Clinical significance of subchorionic and retroplacental haematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102 (1): 94—100 (III)
 - 10) Ben-Haroush A, Yogev Y, Mashiach R, Meizner I: Pregnancy outcome of threatened abortion with subchorionic hematoma: possible benefit of bed-rest? *Isr Med Assoc J* 2003; 5 (6): 422—424 (III)
 - 11) Verd S, Moll J, Villalonga B: Miscarriage rate in pregnancy-breastfeeding overlap. *Contraception* 2008; 78 (4): 348—349
 - 12) Ishii H: Does breastfeeding induce spontaneous abortion? *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 864—868
-

CQ301 頸管無力症の取り扱いとは？*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

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

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

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

予防的頸管縫縮術が有効な流早産ハイリスク症例を、何らかの方法で効率的に抽出できれば、治療成績の向上（流早産率の低下や新生児死亡率・早産による新生児の疾患罹患率の低下など）が期待できる。最近の経腔超音波検査の進歩によって、明らかな頸管開大が生ずる以前の頸管変化（頸管長の短縮や内子宮口の開大など）を捉えることが可能となり、頸管長短縮や内子宮口開大と早産の関連が明らかになりつつある^{5)～9)}。しかし、経腔超音波で診断した頸管異常症例に対する予防的頸管縫縮術（このような場合は治療的頸管縫縮術とも呼ばれる）の有用性に関しては相反した成績が報告されている。小規模な RCT では、Althuisius et al.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 週末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 週末満に頸管長が 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 週末満の（流）早産率は施行群で 33%（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 週末満もしくは妊娠 37 週末満の分娩は、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腔超音波による頸管の観察は感度が低く正診率も低いので⁵⁾、現時点ではルチー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、腔や頸管など局所に感染や炎症がある患者では、頸管縫縮術自体がそれらを増悪させる可能性も指摘されている。現時点ではどの程度までの局所炎症であれば頸管縫縮術が有効であるかの十分なエビデンスはないが、本邦の Sakai et al. 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とは？*Answer*

1. 抗 Rh (D) 抗体陰性の場合、以下の検査・処置を行う。
 - 1) 児が Rh(D)陽性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 Consent 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、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）、腹部打撲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⁾。至適投与量については確定していないが、ACOG（米国）では抗 D 免疫グロブリン 300 μ g の投与が²⁾、RCOG（英国）では 100 μ g の投与が勧められている³⁾。本邦では抗 D 免疫グロブリン 1 バイアル（約 250 μ g 相当）の筋注が標準的投与法である。

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・異所性妊娠後や妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）、腹部打撲後に抗 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 μ g 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うえに相反する結果があるため、いまだ議論がある。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 カ月後までに 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こと⁹⁾、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¹⁰⁾。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¹⁰⁾。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思われるため、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 et al. は妊娠 28 週の抗 D 免疫グロブリン 300μg 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 100μg 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 免疫グロブリンの新たな適応（効能）として妊娠 28 週前後での投与が加わった（厚生労働省保険局医療課長通知、保医発 1029 第 4 号、平成 22 年 10 月 29 日）。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、今回の厚生労働省の通知により、流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中の検査・処置後（羊水穿刺、胎位外回転術等）および腹部打撲後等の D（Rho）感作の可能性がある場合も効能として追加・明記されることとなった。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。ただし上記の厚労省通知によれば、羊水穿刺（羊水過多症の場合を除く）等の従来から保険給付の対象とならない処理、検査、手術その他の行為により抗 D 免疫グロブリンの投与が必要となる場合については、保険給付の対象とならないので注意を要する。

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

(表 1) 胎児中大脳動脈の最高血流速度 (cm/sec) の正常域

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

中央値 (median) の 1.29, 1.50, 1.55 倍の数値が、軽度貧血、中等度貧血、高度貧血に該当する。通常 1.50MoM までを正常域と考える。
(Mari et al. のデータ²³⁾による)

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。この点とも関連するが、改訂される薬剤添付文書に追加予定の注意事項には、分娩後の抗 D 免疫グロブリン投与は、①児が Rh(D)陽性の場合、②児の父親の Rh 式血液型が D (Rho) 陽性の場合、または D (Rho) 陰性であることが不明であり、児が D (Rho) 陰性であることが不明の場合に行うことが示されている(厚生労働省、保医発 1029 第 4 号、平成 22 年 10 月 29 日)。しかし、不必要な血液製剤投与を避けるため、分娩後の抗 D 免疫グロブリン投与前には、児が Rh(D)陽性であることの確認を行うべきと考えられる。

妊娠中に投与した抗 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^u) 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 et al. 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 et al. のデータを示す²³⁾。今後本邦においてもその有用性の検証を要する。

文 献

- 1) Crowther CA, Middleton P: Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000021
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG Practice Bulletin No. 4: prevention of Rh D alloimmunization (May 1999). *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 66: 63—70 (Guideline)
- 3) Statement from the consensus conference on anti-D prophylaxis. 7 and 8 April 1997. The Royal College of Physicians of Edinburgh, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. *Vox Sang* 1998; 74: 127—128 (III)
- 4) Stewart FH, Burnhill MS, Bozorgi N: Reduced dose of Rh immunoglobulin following first trimester pregnancy termination. *Obstet Gynecol* 1978; 51: 318—322 (II)
- 5) 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) Bergstrom 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) 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)
- 11) Hannafin B, Lovecchio F, Blackburn P: Do Rh-negative women with first trimester spontaneous abortions need Rh immune globulin? *Am J Emerg Med* 2006; 24: 487—489 (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, Bethesda, Maryland, American Association of Blood Banks, 1996 (III)
 - 18) 松田利夫: Partial D と weak D (Du) ー判定と意義. 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 amni 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とは？*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 12 mg 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，胎児性フィブロン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 et al.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 et al.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 などで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ンネクチン（フィブロンネクチン）陽性妊婦は早産リスクが高いことが知られている。フィブロン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ンネクチンの陰性予測値は 69% から 92% で，フィブロン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⁾。フィブロン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膣症や頸管炎がある。細菌性膣症に対しての抗菌剤投与の早産予防効果に関しては一定した結果が得られていないが、効果があったとする報告の代表的なものに妊娠 15.6 週でのクリンダマイシン (600mg, 分 2×5 日間) 投与がある¹¹⁾。一方、切迫早産を発症したのものには抗菌剤投与は効果がみられないという報告^{12)~14)}が多い。早期早産の臨床的重要性から、細菌性膣症 (炎)、頸管炎、絨毛膜羊膜炎などの下部性器感染症が疑われる切迫早産 (特に 34 週未満) には抗菌薬投与を考慮する。なお、抗菌薬の投与方法としては経腔、経口、経静脈ルートが考えられるが至適投与方法についてはまだ一定の見解が得られていない。また早産予防法として黄体ホルモン投与も注目されている。黄体ホルモンを妊娠 18 週前後より分娩まで、あるいは 36 週まで週に 1 回投与すると投与群では早産が減少したと報告されている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り投与する。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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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²¹⁾。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²²⁾。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²³⁾。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²⁴⁾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)」²⁵⁾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. 1997; 100 (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—498
- 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: CD004454 (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とは？*Answer*

1. 上行感染防止のため、内診は必要最少限にとどめ、腔鏡を使用した状況把握に努める。(B)
2. 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 38.0 度以上の発熱、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、臨床の間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、腔分泌物/羊水の悪臭、母体白血球数 $\geq 15,000/\mu\text{L}$

②母体体温が 38.0 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。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、抗菌薬を投与しながらの 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）での経膈分娩時の注意

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）で経膈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 週末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バ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 週末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)
-

CQ305 前置胎盤の診断・管理は？*Answer*

1. 前置胎盤は妊娠中期超音波検査にて「前置胎盤疑い」診断を行い、31 週末までに経腔超音波で「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腔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、経腔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 34～35 週との報告が多い^{8)～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 件の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的要因を斟酌し、正期前帝王切開が考慮される場合もある。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 Anesthesia¹⁹⁾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（胎児徐脈、子宮破裂、大量出血や重症常位胎盤早期剥離）に応じて選択される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/カラードブラ検査・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、ことに胎盤が既往帝王切開創を覆っている場合には、癒着

胎盤を想定することが重要である。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回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. 可能であればセルセーバーの用意を考慮する
4. 分娩の適切な場所と時期に外科的対応が可能な人員と設備が整っていることを確認する
5. 術前に麻酔科学的な評価をする

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週末満症例であった²⁷⁾。術中の麻酔方法についてはいまだ議論の確定をみない。前置胎盤における麻酔はこれまで全身麻酔が一般的であったが、近年80%以上が脊椎麻酔や硬膜外麻酔のような部分麻酔となっており、部分麻酔が全身麻酔に比べ骨盤内操作がしやすく弛緩出血が起こりにくいため胎盤剥離面からの出血量が明らかに少ないとする報告がある³¹⁾。同報告では350例の前置胎盤のうち7例が癒着胎盤であり手術開始から全身麻酔で行った症例は3例で残りの4例は脊椎麻酔のみもしくは帝王切開は脊椎麻酔で行い子宮摘出に移行した時点で全身麻酔に変更している。一方で緊急帝王切開における麻酔は全身麻酔の占める割合が多く、それが出血量に影響している可能性がある。2007年のPractice Guidelines for Obstetric Anesthesia³²⁾では麻酔導入から加刀までの時間は全身麻酔が最も短く、状況(胎児徐脈、子宮破裂、大量出血や重症常位胎盤早期剥離)によっては全身麻酔が最も適切な麻酔方法となりうるとしている。

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次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)～35)}あるいは動脈塞栓術^{36)～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。

文 献

- 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, p680
- 4) 日本産科婦人科学会編：産婦人科用語集・用語解説集（改訂第2版），東京：金原出版，2008
- 5) 村田雄二編，産科合併症，メディカ出版，2006；170
- 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 pt 1): 692—697 (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—748 (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—1255 (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—379 (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—215 (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—1775 (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—125 (II)
- 14) D'Angelo LJ, Irwin LF: Conservative management of placenta previa: a cost-benefit analysis. Am J Obstet Gynecol 1984; 149: 320—326 (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 pt 1): 806—811 (I)
- 16) Zelop CM, Harlow BL, Frigoletto FD, et al.: Emergency peripartum hysterectomy. Am J Obstet Gynecol 1993; 168 (5): 1443—1448 (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—1638 (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—730 (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—863（米国麻酔科学会 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—724 (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—214 (II)
 - 25) ACOG practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1039—1047 (ACOG Guideline)
 - 26) Forna F, Miles AM, Jamieson DJ: Emergency peripartum hysterectomy: a comparison of cesarean and postpartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (5): 1440—1444 (II)
 - 27) Hudon L, Belfort MA, Broome DR: Diagnosis and management of placenta percreta: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1998; 53: 209—217 (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—1304 (II)
 - 29) Oyelese Y, Smulian JC: Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 927—941 (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—356 (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—184 (III)
 - 33) Bodner LJ, Nosher 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—361 (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—1758 (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: an underused method of controlling pelvic hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 938—948 (III)
 - 37) Sentilhes L, Resch B, Clavier E, et al.: Extirpative or conservative management for placenta percreta? *Am J Obstet Gynecol* 2006; 193: 1875—1876 (I)
-

-
- 38) Sumigama S, Itakura A, Ota T, et al.: Placenta previa increta/percreta in Japan: a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 606—611 (II)
-

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（経腔分娩・帝王切開分娩ともに）子宮出血に注意する。(A)

▷ 解 説

低置胎盤（low-lying placenta）は日本産科婦人科学会の定義では前置胎盤には含まれない。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も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、低置胎盤では経腔分娩可能例があることより臨床的に両者の鑑別は重要である。鑑別には経腔超音波が有用である。胎盤縁が内子宮口から離れているほど、経腔分娩時のトラブルが少ないことが知られている。胎盤縁-内子宮口距離 0.1～2.0cm 群 vs 2.1～3.5cm 群での経腔分娩成功例は 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、低置胎盤は経腔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⁾。経腔分娩時大出血（ $\geq 615\text{mL}$ ；報告施設の経腔分娩時出血量 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」は経腔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⁹⁾。通常の臍帯は 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。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集（改訂第2版），東京：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—864 (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—215 (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—229 (I)
 - 5) Matsubara S, Ohkuchi A, Kikkawa M, et al.: Blood loss in low-lying placenta: placental edge to cervical internal os distance of 2cm less vs. more than 2cm. J Perinat Med 2008; 36: 507—512 (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 1998; 12: 430—433 (Review)
 - 8) Oyelese Y, Catanzarite V, Prefumo F, et al.: Vasa previa: the impact of prenatal diagnosis on outcomes. Obstet Gynecol 2004; 103: 937—942 (II)
-

CQ307 妊娠中の羊水過多の診断と取り扱いは？*Answer*

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

▷解 説

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

AFI $\geq$ 24cm または AFI $\geq$ 25cm⁷⁾、羊水ポケット $\geq$ 8cm⁵⁾を羊水過多とすることが多い。

羊水過多の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⁾⁹⁾。出生前の原因診断が新生児予後改善に寄与する場合があるので原因検索に努めるが、原因同定は困難なことがある。

上記診断の手がかりとなる参考所見としては、

胎児の消化管閉鎖・狭窄では、超音波断層法で通過障害部位より肛側が描出されにくく、口側の消化管が拡張するのが基本である。例えば十二指腸閉鎖では胃と十二指腸口側の拡張 (double bubble sign)、近位空腸閉鎖では triple bubble sign となり、遠位小腸閉鎖では multiple bubble となる。胃が全く描出されなければ食道閉鎖の可能性が高いが、気管食道瘻を伴うと肺気管支からの分泌液が入り胃が小さく描出されることがあるので、胃がみえても食道閉鎖を否定できないことは知られている。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⁾⁹⁾。

羊水過多のおよそ 6 割は原因がはっきりしない。重症であるほど原因が明らかとなる傾向がある。軽度から中等度の羊水過多では 17% にしか原因が見出されないが、重症例では 9 割に原因がみつかるという⁹⁾。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み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¹¹⁾。

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⁹⁾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ダクス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、スリダクス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)
-

CQ308 妊娠中の羊水過少の診断と取り扱いは？*Answer*

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

▷ 解説

羊水過少を疑った際に、その診断は現在のところ超音波断層法によるのが実際的で簡便だが、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比べ精度に大差はないが³⁾、客観的診断のためには数量的な測定法、たとえば AFI: amniotic fluid index⁴⁾ または羊水ポケット⁵⁾などを用いるのがよい。羊水ポケットに比して AFIの方がやや優れているとされる¹⁾⁶⁾。AFI<5cm⁴⁾、あるいは羊水ポケット<2cmを羊水過少とすることが多い。

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

羊水過少を原因別に分類すれば、

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

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

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

4) その他、原因不明

羊水過少発現時期別に分類すれば、

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

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

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

3. 羊水過少例の予後・管理方針は羊水過少発現時期・原因によって左右される。軽度～中等度羊水過少では原因不明が多いが、児予後は良好なことも多い⁸⁾。効果が長期間持続する羊水過少の一般的治療法はない(CQ317, 人工羊水注入参照)。妊娠継続が可能な場合、定期的な超音波断層法による胎児観察、発育評価、羊水量評価、ノンストレステスト、超音波胎児血流計測などを組み合わせて繰り返し検査することが予後改善に寄与する可能性があるため、これら結果と妊娠週数（胎児成熟度）を考慮しながらの娩出時期判断が勧められる。

病態により、人工羊水注入が考慮される(CQ317, 人工羊水注入参照)。特に妊娠中期高度羊水過少例では、羊水過少のために超音波断層法で十分な解像度が得られず、胎児異常などの診断が困難なことがある。羊水量を増加させることで（母体経腹的な200mL程度の生理食塩水の注入でも）超音波診断精度は上昇する¹⁰⁾¹¹⁾。また、羊水量の一時的な増加は、破水例での羊水流出を促し破水診断を助ける可能性がある。人工羊水注入時にインジゴカルミンなどの色素注入を加え、腔内タンポン色調変化を観察すれば破水の有無診断は容易となる。ただし、インジゴカルミンの胎児への影響については十分検討されていない。さらに胎児染色体異常が疑われ染色体検査の同意が得られている例では、人工羊水注入時の採取羊水が検体となり診断確定につながる。

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

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

早産期破水例に対する人工羊水注入の分娩予後改善に関するエビデンスは得られていない¹⁴⁾（CQ317, 人工羊水注入参照）。

過期産では羊水過少があると、臍帯圧迫が懸念され胎児心拍パターン異常や羊水混濁の頻度が増加するとされる¹⁵⁾。妊娠36週以前から羊水過少がある場合は、37週以降の分娩誘発も考慮される。正期産期に羊水過少が判明した場合の取り扱いに関して一致した見解はない。羊水過少合併妊娠は非合併妊娠に比して胎児徐脈発生率、帝切率、胎便吸引症候群頻度、新生児仮死発生率が有意に高いが¹⁵⁾、羊水過少発見時の分娩誘発と待機の比較ではと予後に差がないという¹⁵⁾。小規模RCTだが、妊娠40週羊水過少群での分娩誘発 vs. 経過観察間に母児転帰には大きな差は認めていない¹⁶⁾。羊水過少のため陣痛誘発を行う場合がある。AFIを用いた場合、羊水ポケットを用いた場合に比して誘発率（診断率）が高くなる¹⁷⁾が児予後には差が認められない¹⁷⁾。正期産期羊水過少では、妊娠高血圧症候群など母体合併症、胎児発育不全、胎児形態異常、胎児心拍モニタリング上の胎児機能不全所見を伴う場合なども多い。それらに対してはその程度に応じて分娩の適応となりうる。それらが無い場合には胎児心拍モニタリング所見を中心に定期的に観察し、頸管熟化度・羊水量・児状態を総合的に評価して分娩の時期を判断することが勧められる。妊娠40週以降では「CQ409：妊娠41週以降妊婦の取り扱い」の項に準ずる。

文 献

- 1) Dildy GA 3rd, Lira N, Moise KJ, et al.: Amniotic fluid volume assessment: Comparison of ultrasonographic estimates versus direct measurements with a dye-dilution technique in human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 986—994 (II)
- 2) Magann EF, Nolan TE, Hess LW, et al.: Measurement of amniotic fluid volume: Accuracy of ultrasonography techniques. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 1533—1537 (II)

- 3) Magann EF, Perry KG Jr, Chauhan SP, et al.: The accuracy of ultrasound evaluation of amniotic fluid volume in singleton pregnancies: the effect of operator experience and ultrasound interpretative technique. *J Clin ultrasound* 1997; 25: 249—253 (II)
- 4) Phelan JP, Smith CV, Bourssard P, et al.: Amniotic fluid volume assessment with the four-quadrant technique at 36-42 week's gestation. *J Reprod Med* 1987; 32: 540—542 (II)
- 5) Chamberlain PF, Manning FA, Morrison I, et al.: Ultrasound evaluation of amniotic fluid volume. II. The relationship of increased amniotic fluid volumes to perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 250—254 (II)
- 6) Magann EF, Doherty DA, Chauhan SP, et al.: How well do the amniotic index and single deepest pocket indices (below the 3rd and 5th and above the 95th and 97th percentiles) predict oligohydramnios and hydramnios? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 164—169 (II)
- 7) Shipp TD, Bromley B, Pauker S, et al.: Outcome of singleton pregnancies with severe oligohydramnios in the second and third trimesters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 108—113 (II)
- 8) Mercer LJ, Brown LG, Petres RE, et al.: A survey of pregnancies complicated by decreased amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 149: 355—361 (II)
- 9) Gold RB, Goyert GL, Schwartz DB, et al.: Conservative management of second trimester post-amniocentesis fluid leakage. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 745—747 (III)
- 10) Pryde PG, Hallak M, Lauria MR, et al.: Severe oligohydramnios with intact membranes: an indication for diagnostic amnioinfusion. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 46—49 (II)
- 11) Fisk NM, Ronderos-Dumit, Soliani A, et al.: Diagnostic and therapeutic transabdominal amnioinfusion in oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 270—278 (II)
- 12) Hofmeyr GJ, Gulmezoglu AM: Maternal hydration for increasing amniotic fluid volume in oligohydramnios and normal amniotic fluid volume. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 Issue 1. Art. No.: CD000134. DOI:10.1002/14651858.CD000134.
- 13) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compression in labour. In the *Cochrane Database of Syst Rev* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000013. DOI: 10.1002/14651858.CD000013.
- 14) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 1998, Issue 1. Art. No.: CD000942. DOI:10.1002/14651858.CD000942.
- 15) Morris JM, Thompson K, Smithey J, et al.: The usefulness of ultrasound assessment of amniotic fluid in predicting adverse outcome in prolonged pregnancy: a prospective blinded observational study. *BJOG* 2003; 110: 989—994 (II)
- 16) Ek S Andersson A, Johansson A, et al.: Oligohydramnios in uncomplicated pregnancies beyond 40 completed weeks. A prospective, randomized, pilot study on maternal and neonatal outcomes. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 182—185 (II)
- 17) Nabhan AF, Abdelmoula YA: Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006593. DOI:10.1002/14651858.CD006593.
pub2.

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の変化の検討から、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 (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 Bulletin¹⁾では、すべての妊婦が受けるべきルーチン 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、

(表 1) 胎児体重の妊娠週数ごとの基準値⁹⁾¹⁰⁾

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

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 パーセンタイル未満の児を LGA 児とするとの WHO の定義が存在する。しかしながら、その基準をそのままスライドさせて、胎児体重

(表 2) 胎児腹囲の妊娠週数ごとの基準値⁹⁾¹⁰⁾

gestational age	- 2.0SD	- 1.5SD	AC (cm) 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

基準値の 10 パーセンタイル未満を 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 パーセンタイル未満児であり、多くは 3 パーセンタイル未満児である¹²⁾。5 パーセンタイルは正規分布集団においては -1.64SD に相当する。

以上を総合的に検討した結果、本ガイドラインにおける 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、腹囲の測定値など）や、再検による経時的変化の検討から、総合的に 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囲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。ただし腹囲が小さい胎児では、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⁾。日本人胎児の腹囲基準値を表 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. 胎児発育不全 (FGR) の取り扱いはいは？」にて詳説するが、原因の検索および胎児健常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—397 (Review)
 - 6) Henderson J, Gray R, Brocklehurst P: Systematic review of effects of low-moderate pre-natal alcohol exposure on pregnancy outcome. BJOG 2007; 114: 243—252 (Review)
 - 7) Higdon JV, Frei B: Coffee and health: a review of recent human research. Crit Rev Food Sci Nutr 2006; 46: 101—123 (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—1038 (Review)
 - 14) Ott WJ: Diagnosis of intrauterine growth restriction: comparison of ultrasound parameters. Am J Perinatol 2002; 19: 133—137 (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—808 (II)
-

CQ310 胎児発育不全 (FGR) の取り扱いとは？*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)
4. 分娩中は分娩監視装置を用い, 連続的胎児心拍数モニタリングを行う。 (B)

▷ 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 のルチー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, 胎児の中枢神経系や肝脾腫・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, それでも母体にとって高血圧治療は必要である。

なお抗リン脂質抗体症候群においては, 抗凝固療法 (アスピリン, またはアスピリン+ヘパリン) が妊娠予後を改善させることが報告されているが (CQ204 習慣性流産参照), 妊娠第 3 三半期に 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的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⁾。

経膣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) Alfirevic 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—1477 (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—F114 (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—1073 (Review)
-

CQ311 常位胎盤早期剥離（早剥）の診断・管理は？*Answer*

1. 妊娠高血圧症候群，早剥既往，切迫早産（前期破水），外傷（交通事故など）は早剥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剥を疑い以下の検査を行う。
 - ・超音波検査 (B)
 - ・血液検査(血小板，アンチトロンビン活性[以前のアンチトロンビンⅢ活性]，FDPあるいはD-dimer，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剥を起こすことがあるので注意する。特に，子宮収縮を伴う場合，早剥発症率は上昇するので，胎児心拍数モニタリングによる継続的な監視を行う。(C)
4. 早剥と診断した場合，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. 早剥による胎児死亡と診断した場合，DIC評価・治療を行いながら，施設のDIC対応能力や患者の状態等を考慮し，以下のいずれかの方法を採用する。(B)
 - ・オキシトシン等を用いた積極的経膣分娩促進
 - ・緊急帝王切開
7. 早剥を疑う血腫が観察されても胎児心拍数異常，子宮収縮，血腫増大傾向，凝固系異常出現・増悪のいずれもない場合，週数によっては妊娠継続も考慮する。(C)

▷ 解 説

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

早剥は，前回早剥既往のある妊婦で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，早剥は，子宮内感染例では，9.7倍起こりやすく，前期破水でも48時間未満で2.4倍であるところが，48時間以上経過すると9.9倍に発症リスクが上昇するなど，早剥と切迫早産（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

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

I. 基礎疾患	点数
a. 常位胎盤早期剥離	
・ 子宮硬直, 児死亡-----	5
・ 子宮硬直, 児生存-----	4
・ エコーあるいは CTG 所見で診断-----	4
II. 臨床症状	
a. 急性腎不全	
・ 無尿 (～ 5mL/ 時間)-----	4
・ 乏尿 (5.1 ～ 20mL/ 時間)-----	3
d. 出血傾向	
・ 肉眼的血尿, メレナ, 紫斑, あるいは皮膚, 粘膜, 歯肉, 注射部位からの出血-----	4
e. ショック症状	
・ 以下, それぞれに 1 点 (例えば 2 つあれば 2 点) 脈拍数 ≥ 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。

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⁹⁾。母体予後の観点からは止血・凝固能異常 (DIC) の程度が問題となる。より, 早期に 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

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の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 RCC 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、死亡胎児ならびに剥離した胎盤の子宮内残留が母体 DIC 改善を妨げるとのエビデンスは存在しない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来していない状況ではオキシトシンによる陣痛促進を通常用量から行う。オキシトシンの使用によってトロンボプラスチンの母体循環への流入増加、凝固因子の消費促進、羊水塞栓症の発症増加を証明するエビデンスはない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、子宮収縮による剥離部位での出血量低減に効果が期待されているが、その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が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ジン 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 alphafeto-protein. *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—1510 (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—1059 (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, ならびに子癰に関して. 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, 経腔分娩, 子宮動脈塞栓術, 血漿交換, 人工透析にて腎機能・子宮温存し得た症例. 臨床婦人科産科 2005; 59: 140—143 (III)
- 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)

CQ312 妊娠高血圧腎症の取り扱いとは？*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. 経膈分娩時は、血圧を定期的に測定するとともに、緊急帝王切開が行えるよう準備しておく。(B)
7. 分娩中は分娩監視装置を用いて連続的胎児心拍数モニタリングを行う。(B)
8. 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。なお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。

1. 妊娠高血圧腎症一般について

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

- ・妊娠 20 週以前より高血圧があり、20 週以降に蛋白尿が出現した場合
 - ・妊娠 20 週以前より高血圧と蛋白尿があり、20 週以降それらの一方もしくは両者の増悪が認められた場合
 - ・妊娠 20 週以前より蛋白尿があり、20 週以降に高血圧が出現した場合
- 妊娠高血圧腎症(高血圧と蛋白尿を合併)の頻度は 2~3% である。妊娠高血圧腎症には高血圧が先

行する例、蛋白尿が先行する例、ならびに同時期に両者を発症する例がある²⁾³⁾。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⁾⁴⁾。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⁾³⁾。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⁾³⁾。なお、随時尿試験紙法による尿中蛋白半定量検査は有意な蛋白尿(>300mg/日)を必ずしも正確には反映しないので、蛋白尿陽性時には随時尿での蛋白/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⁵⁾⁶⁾。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⁷⁾。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⁸⁾。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⁹⁾。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¹⁰⁾。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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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%vs19%)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¹⁴⁾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¹⁵⁾。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。

(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 ~ 2,000mg/ 日)
・ヒドララジン (30 ~ 200mg/ 日)
4) ACE 阻害薬と ARB は胎児発育不全, 羊水過少, 先天奇形, ならびに新生児腎不全の危険を高めるので使用しない.
2. 分娩中の急激な血圧上昇 (> 160/110mmHg) 時
子癇 (CQ315 参照) が危惧されるので MgSO_4 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 μg /kg/ 分 (60kg 妊婦では 18mL/ 時間) で投与開始する.

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¹⁶⁾¹⁷⁾. 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¹⁸⁾¹⁹⁾ 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, 蛋白尿, 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²⁰⁾. 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⁹⁾. アンチトロンビンは腹水中に漏出しており²¹⁾, 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⁹⁾²¹⁾. SpO_2 , PaO_2 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変化に注意する。

- ・ 尿量測定(蓄尿、連日)と尿検査(1 回以上/週)

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

3. 分娩時期の設定

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

- ・ 調節困難な高度高血圧(180/110mmHg 前後)出現

- ・ 体重増加が顕著(>3.0kg/週)

- ・ 尿中蛋白喪失量増大(>5.0g/日)

- ・ NST, BPP で胎児 well-being の悪化傾向

- ・ 胎児発育の 2 週間以上の停止

- ・ 血小板数減少傾向が明らかでありかつ以下のいずれかがある場合

血小板数<10 万/ μ L, もしくは GOT/LDH の異常値出現

- ・ アンチトロンビン活性減少傾向が明らかでありかつ以下のいずれかがある場合

アンチトロンビン活性<60%, もしくは GOT/LDH の異常値出現

4. 経陰分娩時の管理

- ・ 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) Morikawa M, Yamada T, Minakami H: Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21: 491—495 (Review)
- 4) Saudan P, Brown MA, Buddle ML, et al.: Does gestational hypertension become pre-eclampsia? Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 1177—1184 (II)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) Palomaki JF, Lindheimer MD: Sodium depletion simulating deterioration in a toxemic pregnancy. N Engl J Med 1970; 282: 88—89 (III)
- 8) Bernstein IM, Shapiro RE, Whitsel A, et al.: Relationship of plasma volume to sympathetic tone in multiparous women. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 938—942 (II)
- 9) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al.: Pregnancy-induced antithrombin deficiency. J Perinat Med 2010; 38: 379—385 (III)
- 10) 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)
- 11) 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, sissue1. Art. No.: CD002252. DOI: 10.1002/14651858.CD002252.pub2 (Review)
- 12) 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)

-
- 13) 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 (HYPI-TAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. Lancet 2009; 374: 979—988
 - 14) Coetzee EJ, Dommisse 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)
 - 15) Minakami H, Takahashi T, Izumi A, et al.: Severe maternal acidosis following eclamptic seizure. Jichi Medical School Journal 1992; 15: 123—128 (II)
 - 16) Barry C, Fox R, Stirrat G: Upper abdominal pain in pregnancy may indicate pre-eclampsia. Br Med J 1994; 308: 1562—1563 (II)
 - 17) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Obstet Gynecol 2005; 105: 402—410 (II)
 - 18) Minakami H, Kohmura Y, Izumi A, et al.: Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. Gynecol Obstet Invest 1998; 46: 41—45 (II)
 - 19) 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)
 - 20) 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)
 - 21) 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 2010; 38:613—615 (III)
-

CQ313 巨大児（出生体重4,000g以上）が疑われる症例の取り扱いとは？*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。経陰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。4,000g 以上の児のうち糖尿病が関与したのは 5.0%，4,500g 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，今回が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 75 gOGTT 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みても、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（非糖尿病母体で large-for-gestational-age の場合と糖尿病母体で 4,250g 以上の場合に選択的帝王切開術を行う）と非介入群との比較で、介入群では肩甲難産が有意に減少したとの報告¹³⁾がある。しかし一方で、妊娠中に推定体重が 4,000g 以上であった経陰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 Bulletin¹⁵⁾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。

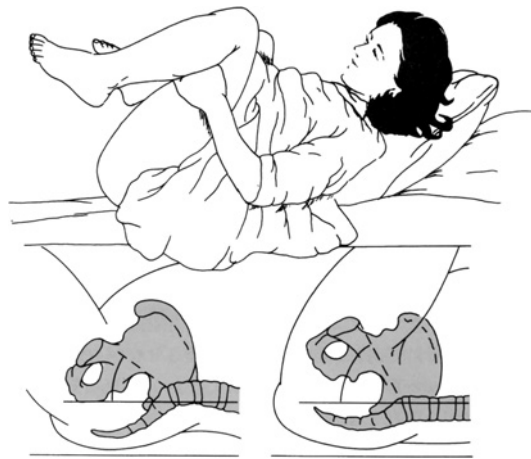
また、肩甲難産の危険因子のひとつとして、吸引・鉗子分娩がある¹⁸⁾。肩甲難産となるような分娩では、分娩遷延・停止（とくに分娩第 2 期における）の頻度が高いからであるが、特に吸引分娩で頻度が高く、また中在からの吸引・鉗子分娩での頻度が高いとされている¹⁹⁾。したがって巨大児が疑われる産婦が分娩遷延・停止となった場合、とりわけ分娩第 2 期中在以上での分娩遷延・停止となった場合には、肩甲難産の可能性があることを念頭に置き、帝王切開術を考慮する必要があると考えられる。

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

(図 1) McRoberts 体位¹⁵⁾

(図 2) 恥骨結合上縁部圧迫法

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考えられる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）。



(図3) 四つん這いで娩出させる方法

・産婦を四つん這いにさせて娩出する(図3)。考案した Gaskin et al. 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²⁶⁾。

・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、児頭を腔内に押し上げ、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—837 (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—733 (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—205 (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—217 (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—661 (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—672 (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—912 (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—443 (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—262 (III)

-
- 28) Dunn DW, Engle WA: Brachial plexus palsy: Intrauterine onset. *Pediatr Neurol* 1985; 1: 367—369 (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)
-

CQ314 妊娠糖尿病 (GDM), 妊娠時に診断された明らかな糖尿病, ならびに糖尿病 (DM) 合併妊婦の管理・分娩は？*Answer*

1. 早朝空腹時血糖 $\leq 95\text{mg/dL}$, 食前血糖値 $\leq 100\text{mg/dL}$, 食後 2 時間血糖値 $\leq 120\text{mg/dL}$ を目標に血糖を調節する. (C)
2. 耐糖能異常妊婦ではまず食事療法を行い, 血糖管理できない場合はインスリン療法を行う. (B)
3. 妊娠 32 週以降は胎児 well-being を適宜 NST, BPS(biophysical profile score) などで評価し, 問題がある場合は入院管理を行う. (C)
4. 血糖コントロール良好かつ胎児発育や胎児 well-being に問題ない場合, 以下のいずれかを行う. (B)
 - 1) 40 週 6 日まで自然陣痛発来待機 (待機的管理) と 41 週 0 日以降の分娩誘発
 - 2) 頸管熟化を考慮した 37 週 0 日以降の分娩誘発 (積極的管理)
5. 遷延分娩時, 陣痛促進時, あるいは吸引分娩時には肩甲難産に注意する. (C)
6. 血糖コントロール不良例, 糖尿病合併症悪化例や巨大児疑い合併例では分娩時期・分娩法を個別に検討する. (B)
7. 39 週未満の選択的帝王切開例, 血糖コントロール不良例, あるいは予定日不詳例の帝王切開時には新生児呼吸窮迫症候群に注意する. (C)
8. 糖尿病合併妊婦分娩中においては連続的胎児心拍数モニタリングを行う. (B)
9. 分娩時は母体血糖値 $70\sim 120\text{mg/dL}$ の正常範囲にコントロールする. (C)
10. 分娩後はインスリン需要量が著明に減少する. インスリン使用例では低血糖に注意し, 血糖値をモニターしながらインスリンを減量もしくは中止する. (B)

▷ 解 説

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

妊娠中の管理

GDM の診断基準の変更により GDM の頻度は約 4 倍に増加すると考えられる. GDM, overt diabetes in pregnancy, 糖尿病合併妊娠いずれにおいても, 食前血糖値 $\leq 100\text{mg/dL}$, 食後 2 時間血糖値 $\leq 120\text{mg/dL}$ を目標¹⁾として, 食事療法, 運動療法 (妊娠中は制限される) を行い, コントロール不良の場合はインスリン療法を行う. 妊娠 32 週までの良好な血糖コントロールを目標とする.

新診断基準により増加する GDM 例の多くは食事療法で十分であると考えられる. 耐糖能異常妊婦に対しては, 助産師や栄養士と協力し, 適切な保健指導・栄養指導を行う. 胎児発育や羊水量等に注意する. 巨大児防止のためになるべく早期に保健指導・栄養指導を行う. 特に GDM 合併肥満妊婦や 2 ポイント以上陽性の GDM 妊婦には注意する.

糖尿病や妊娠時に診断された糖尿病 overt diabetes in pregnancy 合併妊婦では SMBG (self-monitoring of blood glucose : 食前, 食後 2 時間, 入眠前の 1 日 7 回血糖自己測定) を行う。GDM には糖尿病に準じた食事療法を行う。いずれの場合でも, 食事療法や運動療法で血糖調節不良の場合にはインスリンを使用する。SMBG はインスリン使用症例に対してのみの保険が適用される。インスリン非使用例では, 自己負担あるいは施設負担になることに注意する。一日の平均血糖値が 105mg/dL 以上の場合は large for gestational age infant (LGA) が増加し, 87mg/dL 未満であると SGA が増す²⁾。SMBG で管理すると児の出生時体重は減少し, 巨大児の頻度も減少するという RCT も報告されている³⁾。しかし, 厳格な血糖コントロール時には低血糖の危険も高いことに注意し, 分割食や超速効型インスリンを使用しての血糖管理を考慮する必要がある⁴⁾⁵⁾。HbA_{1c} は過去 1 カ月間の血糖調節状態を反映したものであり, HbA_{1c} も管理指標として使用される場合がある。厳重血糖コントロールした場合, HbA_{1c} 推移態様は GDM, 2 型糖尿病, 1 型糖尿病で異なるため今回は指標に含めないことにした。もし, HbA_{1c} を血糖調節指標として加える場合には HbA_{1c} ≤ 6.2% (HbA_{1c} (JDS) ≤ 5.8%) が目安となる。

耐糖能異常妊婦に塩酸リトドリンを用いる場合, 血糖上昇が起こることがあるので注意して使用する。代替薬として硫酸マグネシウムの使用も考慮される。

1) 妊娠時の食事療法¹⁾

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

普通体格の妊婦 (非妊時 BMI < 25) : 標準体重 * × 30 + 200kcal

肥満妊婦 (非妊時 BMI ≥ 25) : 標準体重 * × 30kcal

*標準体重 = 身長 (m) × 身長 (m) × 22

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

2) インスリン療法⁴⁾⁵⁾

妊娠中はインスリン抵抗性が増し, インスリン使用量は増加してくるため, 不安を抱かないように指導することが大切である。インスリン治療にはいくつかの方法があるが, 妊娠中は特に厳格な血糖コントロールが必要であり, 通常のインスリン療法でうまく血糖がコントロールできない場合は, インスリンの基礎量と追加量を補充する強化インスリン療法すなわちインスリンの頻回注射療法 (multiple insulin injection therapy : MIT) やインスリン持続皮下注入療法 (continuous subcutaneous insulin infusion therapy : CSII) などが推奨されている。また, 食後血糖が高い場合は分割食 + 速効型インスリンという従来の方法にかわり, 分割食にせず超速効型インスリンを用い食後高血糖を是正する方法が普及しつつある。

インスリン使用妊婦の分娩時の血糖管理

糖尿病合併妊娠では分娩時に胎児機能不全を示しやすいため, 原則として連続的胎児心拍モニタリングを行う (CQ410 参照)。5% ブドウ糖液 100mL/時間の輸液を行い, 1~3 時間おきに血糖値を測定し, 血糖を 70~120mg/dL に維持する。必要に応じ速効性インスリンを使用する。また, 分娩が長引くと母児ともケトosis に傾きやすいので注意が必要である。インスリン需要量は分娩後急速に低下するので, 分娩後は低血糖に十分注意し, 適宜インスリンの減量・投与中止を行う。通常, 出産直前の 1/2~2/3 のインスリン量, あるいは妊娠前の使用量に戻すことが多い。ただ, 個人差があるため SMBG

の値をみながら調整する。

子宮内胎児死亡

耐糖能異常合併妊娠では 32 週以降、子宮内胎児死亡 (IUFD, intra uterine fetal death) の危険が高まる^{6)~8)}。血糖コントロールが良好かつ集中的胎児監視を実施した妊娠糖尿病の検討でも IUFD 危険は合併症のない一般妊婦の 1.6 倍との報告⁹⁾もあるが、コントロール良好例、あるいは mild GDM では IUFD は起こらないとの報告¹⁰⁾¹¹⁾もある。したがって、特に血糖コントロールが良好でない症例においては、妊娠 32 週以降は胎児 well-being について NST などを用いて適宜評価し、異常を認めた場合は早期入院管理を考慮する。ただし、耐糖能異常合併妊娠時の IUFD に先行する胎児 well-being に関する特異的異常所見については知られていない。また、定期的胎児 well-being 評価が IUFD 予防に寄与するか否かについても知られていない。

呼吸窮迫症候群

児の呼吸窮迫症候群 (RDS, respiratory distress syndrome) は耐糖能異常妊婦に発症しやすい。ACOG Practical Bulletin¹²⁾¹³⁾は、耐糖能異常妊婦の早期分娩時や血糖コントロール不良例には羊水穿刺による胎児肺成熟検査を行うことを推奨しているが、34 週以降例 (500 余例を検討) では 1 例の RDS も発生しなかったという報告¹⁴⁾や、37 週以降耐糖能異常妊娠で、羊水穿刺未施行群 (1,457 例) と、施行群 (713 例) で RDS 発症に差を認めなかった (0.8% vs 1.0%) とする報告¹⁵⁾もある。これらより、本ガイドラインは正期産のルチーン胎児肺成熟検査 (羊水検査) は勧めない。ただし、39 週未満の選択的帝王切開例、血糖コントロール不良例、あるいは予定日不詳例の選択的帝王切開時には児の呼吸窮迫症候群発症に注意する。

肩甲難産

耐糖能異常妊婦では巨大児の危険が高く (糖尿病合併例 3.2% [50/1,539] vs 非合併例 0.5% [406/73,984])¹⁶⁾、巨大児は肩甲難産、腕神経麻痺、骨折等の危険が高い。肩甲難産は児体重増加とともに増加するが、同じ児体重であっても糖尿病合併例では非合併例に比し数倍その危険が高い (4,000g 未満で 2.6 倍、4,000g 以上で 3.6 倍)¹⁶⁾。すなわち、耐糖能異常そのものが肩甲難産の危険因子である。その他、肩甲難産の危険因子として肥満母体、母体の過度な妊娠中体重増加、過期妊娠、肩甲難産既往、巨大児分娩既往、扁平骨盤・狭骨盤、遷延分娩、吸引・鉗子分娩、陣痛促進剤使用が挙げられている¹⁷⁾ので、耐糖能異常妊婦での遷延分娩、陣痛促進、吸引分娩時には特に肩甲難産に注意する。また、分娩誘発時 (陣痛促進剤が使用される) にも肩甲難産の危険について注意する。しかし、肩甲難産の場合、事前の注意が予後改善に寄与するか否かについては知られていないので推奨レベルは C とした。肩甲難産時の対処法については CQ313 を参照されたい。

待機か誘発か？

週数増加につれ巨大児が増加するため、早期分娩誘発の効果が検討されているが、その効果はまだ示されていない¹⁸⁾¹⁹⁾。積極的管理群 (妊娠 38 週での分娩誘発) と、待機群 (児推定体重が 4,200g に達する、あるいは 42 週まで待機) のランダム化比較試験では、積極的管理群で LGA 児は低頻度 (10% vs 23%, $p=0.02$) であったものの、帝王切開率、肩甲難産、新生児低血糖、周産期死亡率には差が認められなかった¹⁹⁾。積極的管理法により巨大児と肩甲難産発症の潜在的低下が期待できるとする観察研究^{20)~22)}もあるが帝王切開低下には寄与しないようである。このように、誘発すべきか否か、またその至適週数についてもコンセンサスがないのが現状である。しかしながら、前述したように 32 週以降は血糖コントロール良好例においても IUFD の危険が高まるので、血糖コントロール良好例においても妊娠 37 週以降は頸管熟化度を考慮した分娩誘発が行えるとした。ただし、これを積極的に支持するエビデンスはない。

経膣分娩か、選択的帝王切開か？

インスリン治療中で血糖コントロール良好の症例では、妊娠 38 週の時点で、推定体重、胎位、既往妊娠・分娩歴などから帝王切開する理由のない場合は、経膣分娩の方針とする。児推定体重 4,250g 以上では選択的帝王切開を勧めるとする意見¹⁶⁾²³⁾がある。米国産婦人科学会 (ACOG)²⁴⁾は、児推定体重 4,500g 以上で選択的帝王切開を勧めている。本邦婦人でのこの点に関する検討は少ないので、実際にどのようなカットオフ値（選択的帝王切開を勧める児推定体重に関して）が予後改善に寄与するのかは知られていない。巨大児については CQ313 を参照されたい。

産褥期の管理¹⁾

GDM 妊婦では、分娩後 6～12 週で 75gOGTT を実施する。また、“妊娠時に診断された明らかな糖尿病”妊婦でも分娩後に耐糖能を再評価する (CQ005 参照)。

授乳期間中は、授乳のための付加カロリーとして、妊娠前摂取カロリーに 450kcal (肥満者は 200 kcal) 程度加える。運動については、医師から特に制限指示がなければ、従前どおりとする。経口糖尿病薬は児に低血糖を引き起こす場合があるので、授乳中は服用しない。

文 献

- 1) 平松祐司：糖尿病合併妊娠、妊娠糖尿病管理の留意点—産科的立場から。糖尿病の栄養指導 2007, 診断と治療社, 2007; 173—177 (III)
 - 2) Langer O, Rodriguez DA, Xenakis EM, et al.: Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1036—1046 (I)
 - 3) Murphy HR, Rayman G, Lewis K, et al.: Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ 2008; 337: a1680 (I)
 - 4) 和栗雅子：強化インスリン療法。藤田富雄，豊田長康編，「妊娠と糖尿病」治療スタンダード，金芳堂，2002; 81—86 (III)
 - 5) 平松祐司，四方賢一：糖尿病・妊娠糖尿病合併妊娠。産婦人科ホルモン療法マニュアル。産科と婦人科 2008 増刊，2008; 101—108 (III)
 - 6) Mondestin MAJ, Ananth CV, Smulian JC, et al.: Birth weight and fetal death in the United States: The effect of maternal diabetes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 922—926 (I)
 - 7) Gabbe SG, Quilligan EJ: General obstetric management of the diabetic pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1981; 24: 91—105 (II)
 - 8) Kodama Y, Sameshima H, Ikenoue T: Regional population-based study on pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus in Japan. J Obstet Gynaecol Res 2007; 33: 45—48 (II)
 - 9) Girz BA, Divon MY, Merkatz IR: Sudden fetal death in women with well-controlled, intensively monitored gestational diabetes. J Perinatol 1992; 12: 229—233 (II)
 - 10) 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)
 - 11) 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)
 - 12) ACOG Practice Bulletin: Number 30: Gestational diabetes. Obstet Gynecol 2001; 98: 525—538 (Guideline)
 - 13) ACOG Practice Bulletin: Number 60: Pregestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2005; 105: 675—685 (Guideline)
-

- 14) Kjos SL, Walther FJ, Montoro M, et al.: Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: predictive value of fetal lung maturation tests. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 898—903 (II)
 - 15) Kjos SL, Berkowitz KM, Kung B: Prospective delivery of reliable dated term infants of diabetic mothers without determination of fetal lung maturity: comparison to historical control. *J Matern-Fetal Neonat Med* 2002; 12: 433—437 (II)
 - 16) Langer O, Berkus MD, Huff RW, et al.: Shoulder dystocia: should the fetus weighing greater than or equal to 4000 grams be delivered by cesarean section? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 831—837 (II)
 - 17) 平松祐司：肩甲難産. 藤田富雄, 豊田長康編, 妊娠と糖尿病 診療スタンダード, 京都：金芳堂, 2002；261—268 (III)
 - 18) 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—217 (Review)
 - 19) Kjos SL, Henry OA, Montoro M, et al.: Insulin-requiring diabetes in pregnancy: A randomized trial of active induction of labor and expectant management. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 611—615 (I)
 - 20) 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)
 - 21) Lurie S, Insler V, Hagay ZJ: Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2. *Am J Perinatol* 1996; 13: 293—296 (II)
 - 22) Lurie S, Matzkel A, Weissman A, et al.: Outcome of pregnancy in class A1 and A2 gestational diabetic patients delivered beyond 40 weeks' gestation. *Am J Perinatol* 1992; 9: 484—488 (II)
 - 23) Lipscomb KR, Gregory K, Shaw K: The outcome of macrosomic infants weighing at least 4500 grams: Los Angeles County + University of Southern California experience. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 558—564 (II)
 - 24) Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, et al.: Dystocia *Willams Obstetrics* 21th edition. New York, McGraw-Hill, 2001; 451—468 (Textbook)
-

CQ315 子癇の予防と対応については？*Answer*

1. 妊婦が分娩のために入院した時には血圧測定と尿中蛋白半定量検査を行う。(B)
2. 妊娠高血圧症候群妊婦, 蛋白尿陽性妊婦, ならびに入院時に高血圧を示した妊婦においては, 陣痛発来後は定期的に血圧を測定する。(B)
3. 分娩中に頭痛, 視覚異常, あるいは上腹部痛等を訴えた場合には血圧を測定する。(B)
4. 分娩時に高血圧重症(収縮期 ≥ 160 mmHg あるいは拡張期 ≥ 110 mmHg)が確認されたら $MgSO_4$ を使用する, あるいは $MgSO_4$ と降圧剤を併用する(特に急激な血圧上昇を認める場合). 降圧目標は高血圧軽症レベル(140~159/90~109 mmHg) とする (CQ312, 表 1 参照).(C)
5. 痙攣が確認された場合には以下のすべてを行う。(B)
 - ・血圧測定
 - ・ジアゼパム (5~10mg 静注) あるいは $MgSO_4$ (4g, 10 分で静注) 投与
 - ・痙攣発作終了後には気道を確保して, 酸素投与
 - ・痙攣再発予防のために $MgSO_4$ の 24 時間持続静注開始 (1~2g/時間)
6. 意識低下(痙攣を含む)が認められた場合には, 子癇とみなして治療を開始するが, HELLP 症候群, 脳内出血, 脳梗塞などを除外するために以下の検査を行う。また, ヒステリー, てんかん, 低血糖発作, 過呼吸発作, あるいは局麻剤中毒(無痛分娩時など)も鑑別診断として考慮する。
 - 1) 麻痺等検出のための理学所見(呼びかけへの応答, 四肢筋力の状態や病的反射の有無, 瞳孔の左右差など) 検査 (B)
 - 2) 血液検査(血小板数を含む血算, アンチトロンビン活性, AST, ALT, LDH, FDP あるいは D-dimer, 動脈血ガス分析)(B)
 - 3) 必要と判断された場合には CT/MRI 検査 (B)
7. 母体の状態安定化後には胎児 well-being に留意し, 児の早期娩出をはかる。(B)

▷ 解 説

危険因子

子癇の危険因子を表 1 に示す。子癇の頻度は先進諸国では 2,000~3,700 例に 1 例と推定される^{1)~3)}。子癇は, 高血圧が軽度である妊婦や, 高血圧が認められてなかった妊婦にも起こる。子癇発症前 1 週以内に行われた定期健診時に高血圧を示した患者は子癇患者の 48% (101/214) で¹⁾, 蛋白尿のみを示していた患者も 7.5% (16/214)~10% (32/325) 存在する¹⁾²⁾。分娩子癇の 25~30% は発症前に高血圧, 蛋白尿いずれも認められない²⁾³⁾。本邦 54 例の検討では, 子癇発作に先行して高血圧が確認されていた症例は 44% であった⁴⁾。子癇では子癇発作後(直前?)には高血圧を示すが, 発症前

(表 1) 子癇の危険因子

10 代妊娠、初産婦、双胎、子癇既往 妊娠蛋白尿 妊娠高血圧症候群 HELLP 症候群

には高血圧を示さない患者が 30～50% 存在し、それら患者でも蛋白尿は示していることが多い。前方視的立場（子癇リスクの評価・予知という立場）に立った場合、蛋白尿のみを示した患者（妊娠高血圧症候群の範疇には含まれないが）もハイリスク群であることに注意する（子癇は妊娠高血圧症候群妊婦に起こるが、しばしば高血圧は分娩中、分娩後に発症し、妊娠高血圧症候群の診断は産褥 12 週に行われる後方視的診断名である）。

分娩子癇は子癇の約 40% を占めるが、それらには以下の特徴がある。本邦の 1 施設 10 例の分娩子癇（9 例が初産婦）の検討⁵⁾では、6 例には定期健診で高血圧が認められなかった（蛋白尿はこの 6 例に認められていた）が、入院時あるいは陣痛発来時には高血圧が認められ、高血圧の程度が陣痛とともに悪化し、子癇発作を起こした。いわゆる先進国での分娩子癇は妊娠高血圧腎症の期間（蛋白尿と高血圧をともに示す期間）が短いのが特徴である。そこで、分娩のための入院時には全例において血圧測定と尿中蛋白半定量検査を勧めた（B）。また、妊娠高血圧症候群はもとより、蛋白尿のみ、あるいは入院時に初めて高血圧を示した妊婦においても、陣痛発来後の定期的血圧測定を勧めた。しかし、これら検査の励行が子癇・脳内出血回避あるいは予後改善につながるかについては知られていない。

初産婦は子癇の危険因子である^{3)~5)}。スウェーデンで起こった子癇 80 例の 80% が初産婦（スウェーデンでは初産婦の分娩は全分娩の 41%）であった³⁾。本邦 2004 年の子癇 54 例の調査⁴⁾では 89% が初産婦（初産婦の分娩は約 47%）であった。すなわち初産婦は経産婦に比し、6～9 倍子癇に罹患しやすい。また、子癇患者の平均年齢は低く³⁾⁴⁾、20 代での頻度を 1.0 とすると 10 代では 3.2、30～34 歳では 0.83、35～39 歳では 1.08、40 歳以降では 1.07 であった⁴⁾。英国においても 10 代妊娠での頻度は他の年代の 3.0 倍であった²⁾。すなわち、10 代妊娠は子癇の危険因子である。子癇既往妊婦の約 25% は次回、妊娠高血圧腎症になり、約 2% が子癇を再発する⁶⁾。本邦で当初、子癇と診断された 79 例において、25 例は HELLP 症候群も合併していた⁴⁾。この 25 例中、6 例は脳内出血を合併していたため（脳内出血は子癇に含まれない）子癇 73 例の HELLP 症候群合併率は 26%（19/73）であった⁴⁾。また、同報告⁴⁾のなかで双胎は単胎に比し、子癇に 4.8 倍、HELLP 症候群に 16.0 倍罹患しやすいことが指摘された。したがって、HELLP 症候群ならびに双胎妊娠も危険因子である。定期的な HELLP 症候群検出のための血液検査（血小板数、アンチトロンビン活性、GOT/LDH）は子癇発症前の児娩出の時期決定に寄与する可能性がある。

子癇発症前に頭痛、視覚異常（かすんで見える、チラチラする）、上腹部痛等の訴えが 60～75% の患者に認められる⁶⁾ので、これらは子癇発作出現の予測・診断に有用である。したがって、妊婦が頭痛、視覚異常、あるいは上腹部痛を訴えた場合、ただちに血圧を測定する（上腹部痛については CQ311 参照）。しかし、このような血圧測定が子癇予防につながる否かについては知られていない。

予防

妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症患者の入院管理が子癇予防につながるかどうかについてはランダム化比較試験が行われておらず不明である。また降圧薬による血圧調節の子癇予防効果も判明していない⁶⁾。MgSO₄については子癇予防効果が確認されている⁶⁾。重症妊娠高血圧腎症患者を対象とした比較試験では、MgSO₄群投与により子癇は減少した（0.6% vs 2.0%；RR, 0.39 [95% 信頼限界 0.28～

0.55])⁶⁾.

対応

以下の記述はランダム化比較試験によりその有効性が確認された対処法ではないが、研究者の多くが勧める方法である。速やかに痙攣を抑制するためにジアゼパム 5～10mg のワンショット静注あるいは MgSO_4 (4～6g を 10～15 分かけて静注⁷⁾) を投与する。子癇の再発予防には MgSO_4 がジアゼパム (発作時に 10mg 静注, その後 40mg/500mL 生理食塩水, 24 時間かけて持続静注) より優れている⁸⁾ が, 初回痙攣を速やかに抑制するにはジアゼパムのほうが優れているという意見⁹⁾がある。痙攣重積中のバイトブロックの使用に関しては、賛否両論あり、今回はその使用を求めなかった。引き続いて子癇の再発予防のために MgSO_4 を 24 時間程度 (1～2g/時間) 持続静注する。口腔内を十分吸引し誤嚥を防止しつつ酸素投与を行う。血圧を測定し、高血圧が認められた場合にはヒドララジンあるいはニカルジピンを投与する (投与方法に関しては CQ312 参照) (脳内出血の場合、二次性の高血圧が認められる場合があることに注意)。陣痛発作時には血圧は高めに測定されるので、その点に注意する。また高頻度に HELLP 症候群 (7.1%²⁾), 26% (19/73)⁴⁾ や凝固障害 (8.6%²⁾) を合併するので、血液検査 (血小板を含む血算, アンチトロンビン活性, GOT, GPT, LDH, FDP あるいは D-dimer) を行う。子癇発作後は高頻度に母体アシドーシスが認められる⁵⁾ ので血液ガス分析も行う。脳内出血では神経症状を示すことが多いので理学所見を参考とする。四肢筋力の左右差, 四肢の麻痺・硬直, 瞳孔の左右差, 舌変位等, 脳内出血が疑われる所見がある場合には、状態安定化後、速やかに画像診断 (CT/MRI など) を行う。子癇発作後には胎児機能不全が起こりやすいので胎児 well-being に十分留意し、母体の状態安定化後には適切な方法 (子宮口開大度により緊急帝王切開あるいは経膈分娩) により児の早期娩出をはかる。胎児徐脈が繰り返し出現する場合には常位胎盤早期剥離合併も考慮する。なお、日本妊娠高血圧学会よりガイドライン⁷⁾ が刊行されたので、それらも参考にする。

予後

子癇による死亡は稀である。英国 1992 年の調査では母体死亡率は 1.8% (7/382)²⁾ であったが 2005 年調査では 0% (0/214)¹⁾, スウェーデン 1991～1992 年では 0% (0/80) であった。本邦の調査⁴⁾でも、母体死亡率は 0.0% (0/73) であった。しかし、脳内出血 6 例 (当初、子癇と診断されたが) の母体死亡率は 67% (4/6) であった⁴⁾。同報告⁴⁾の中で解析された HELLP 症候群 131 例中、脳内出血合併例は 4.6% (6/131) であった。同様な症例報告が認められ¹⁰⁾, HELLP 症候群では脳内出血を起こしやすく、脳内出血例は子癇と診断されやすく、また死亡率が高いのが特徴である。このように子癇と診断される症例の中に脳内出血例が含まれるので、十分注意する必要がある。脳内出血を診断・否定するために CT 検査は有用である。また、脳血管障害による妊婦死亡の未然防止は困難と判断される場合が多い¹¹⁾。英国 1992 年当時、脳内出血・脳梗塞は子癇と当初診断された症例の 1.8% (7/382)²⁾ を占めており、また母集団となる妊娠分娩は 774,436 であった²⁾ ことから、子癇と見誤れるような脳内出血・脳梗塞出現頻度はおよそ 10 万分娩に 1 例程度と推測される。すなわち、本邦では年間約 10 例程度の子癇と見誤れるような脳内出血・脳梗塞が起こっていると推測される。

子癇の母体死亡は稀であるものの、重篤な合併症 (心停止, ARDS, DIC, 肺水腫, 腎不全, 敗血症, 一過性皮質盲等) が数 10% に起こるので、子癇発作後には厳重な管理が必要である。

病因

子癇患者の特徴的な MRI 所見は、皮質下白質と灰白質に接する部分の浮腫や梗塞の所見である¹²⁾。しかし、脳浮腫が子癇の原因、あるいは結果なのかについては知られていない。子癇の病態として forced dilatation theory と vasospasm theory の 2 つが考えられている。前者では、脳血管障害に加えて血圧の上昇により脳血液関門が破綻する事で脳血圧の自己調節能が喪失した結果、脳血管が拡張し、血流

過剰となり、血管性脳浮腫が引き起こされるとするものである。後者は、急激に脳血圧が上昇することにより脳血管の過剰収縮（over regulation）が起こり、血管攣縮に引き続く脳虚血による脳浮腫（cytotoxic edema）が引き起こされるとするものである。重症妊娠高血圧腎症例を対象とした前方視的検討では、MRIで脳浮腫が確認された9例中6例で子癇発作が起こり、脳浮腫が確認されなかった44症例は子癇発作を起こさなかった¹³⁾¹⁴⁾。脳浮腫と関連があったパラメータは、拡張期血圧 ≥ 110 mmHg、HELLP症候群、血清クレアチニン値 ≥ 0.8 mg/dL、ヘマトクリット値 $\geq 36\%$ であった¹³⁾¹⁴⁾。HELLP症候群では血管透過性亢進による血液濃縮（循環血漿量減少）が示唆されており、血清クレアチニン高値、ヘマトクリット高値はいずれも血液濃縮（循環血漿量減少）を示唆する所見である。これら結果は子癇に先行する脳浮腫が血管透過性亢進と関連がある事象であり、子癇患者における循環血漿量減少の存在を示唆している。

鑑別疾患

意識消失を来す疾患の中に、てんかん、脳内出血、脳梗塞、低血糖などの内分泌代謝疾患、過呼吸発作などがある。無痛分娩時の局所麻酔薬中毒も鑑別疾患の1つである¹⁵⁾。

文 献

- 1) Knight M on behalf of UKOSS: Eclampsia in the United Kingdom 2005. Br J Obstet Gynaecol DOI:10.1111/j.1471-0528.2007.01423.x (II)
- 2) Douglas KA, Redman CWG: Eclampsia in the United Kingdom. Br Med J 1994; 309: 1395—1400 (II)
- 3) Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U: Eclampsia in Sweden. Hypertens Preg 2002; 21: 13—21 (II)
- 4) 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)
- 5) Minakami H, Izumi A, Takahashi T, 他：Current presentation of eclampsia. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 1992；2：1—5 (III)
- 6) Sibai BM: Diagnosis, prevention, and management of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 105: 402—410 (III)
- 7) CQ4 子癇の管理は？．日本妊娠高血圧学会編，妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン 2009，東京；メジカルビュー，2009；70—71（Guideline）
- 8) The Eclampsia Trial Collaborative Group: Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the collaborative eclampsia trial. Lancet 1995; 345: 1455—1463 (I)
- 9) Fox R, Draycott T: Prefer diazepam for initial control of pre-eclamptic fits. BMJ 1995; 311: 1433 (III)
- 10) Hirashima C, Ohkuchi A, Matsubara S, et al.: Hydrocephalus after intraventricular hemorrhage in eclamptic woman with HELLP syndrome. Hypertens Pregnancy 2006; 25: 255—257 (III)
- 11) Preventability of pregnancy-related deaths. Results of a state-wide review. Obstet Gynecol 2005; 106: 1228—1234 (III)
- 12) Thomas SV: Neurological aspect of eclampsia. J Neurological Science 1998; 155: 37—43 (III)
- 13) Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, et al.: Cerebral edema on MRI in severe preeclamptic women developing eclampsia. J Perinat Med 2005; 33: 199—205 (III)
- 14) 松田秀雄，川上裕一，芝崎智子，他：子癇の診断．周産期医学 2007；37：1151—1154 (III)

-
- 15) Yoshida M, Matsuda H, Fukuda I, et al.: Sudden cardiac arrest during cesarean section due to epidural anaesthesia using ropivacaine: a case report. Arch Gynecol Obstet 2008; 277: 91—94 (III)
-

CQ316 分娩時大出血への対応は？*Answer*

1. SI 値と計測出血量で循環血液量不足（出血量）を評価する。(B)
SI 値；shock index = 1 分間の脈拍数 ÷ 収縮期血圧 mmHg
2. SI 値 ≥ 1.0 あるいは経腔分娩時出血量 $\geq 1.0\text{L}$ (帝王切開分娩時出血量 $\geq 2.0\text{L}$) の場合には、出血原因の探索・除去に努めながら以下を行う。
 - 1) 太めの針での血管確保と十分な輸液 (A)
 - 2) 輸血開始の考慮と高次施設への搬送考慮 (B)
 - 3) 血圧・脈拍数・出血量・尿量の持続的観察 (A)
 - 4) SpO₂ モニタリング (C)
3. 上記の状態からさらに出血が持続する、SI 値 ≥ 1.5 が頻回に認められる、産科 DIC スコア ≥ 8 , あるいは乏尿・末梢冷感・SpO₂ 低下等出現の場合には出血原因の探索・除去に努めながら以下を行う。
 - 1) 「産科危機的出血」の診断 (A)
 - 2) 輸血用血液到着後ただちに輸血（赤血球製剤と新鮮凍結血漿）開始 (B)
 - 3) 高次施設への搬送 (C)
 - 4) 産科 DIC スコア ≥ 8 では抗 DIC 製剤投与と血小板濃厚液投与も行う。(C)
4. 産科危機的出血時、あるいは出血による心停止が切迫していると判断された場合であって交差済同型血が入手困難な場合には未交差同型血, 異型適合血, 異型適合新鮮凍結血漿・血小板濃厚液の輸血も行える。(B)

▷ 解 説

妊産婦死亡は減少してきているが、約 250 人に 1 人の妊婦が大量出血等により生命の危険にさらされている¹⁾。平成元年から平成 16 年の間に本邦で剖検されたすべての妊産婦死亡 193 例を解析すると、死因としては羊水塞栓症 47 例 (24%)、妊娠高血圧関連 DIC 41 例 (21%)、肺血栓塞栓症 25 例 (13%)、産道裂傷 22 例 (11%) の順であった²⁾。死因第 1 位の羊水塞栓症は高頻度に DIC を伴うことから DIC による出血の管理は妊産婦死亡を防止するうえで重要なポイントである。また第 4 位には産道裂傷があるが、内訳として子宮破裂、頸管裂傷、腔裂傷が主なものである。産道裂傷による出血は比較的太い血管の断裂によるものであり、DIC と機序は異なるものの出血による死亡であることは DIC と同一である。したがって出血は妊産婦死亡の最頻原因である。出血のリスク因子には帝王切開分娩、多胎分娩、前置・低置胎盤などが挙げられる。分娩前後に輸血を必要とする妊婦は約 200 名に 1 名と推定されている³⁾。

1. 産科出血量の評価

1) 分娩時出血量と輸血

本邦における分娩時出血量の 90 パーセンタイル値は表 1 のように報告されている（表 1, 2008 年日本産科婦人科学会周産期委員会調査結果）。経腔分娩例では 0.3% (26/8,025) に、帝王切開分娩

(表1) 分娩時出血量の90パーセンタイル値

	経陰分娩	帝王切開
単胎	800mL	1,500mL
多胎	1,600mL	2,300mL

(日本産科婦人科学会周産期委員会, 253,607 分娩例, 2008 年)

*帝王切開時は羊水込み)

では 1.4% (29/2,028) に同種血輸血が行われていた³⁾。なお、分娩時の出血は床や寝具等に漏出しやすいこと、羊水が混入していること、腹腔内・後腹膜腔内出血量は評価困難、まとめて出血量を計測すると過少評価しやすいこと、さらに大量出血後のヘモグロビン値は出血量に見合わない高値を示すこと等があり注意を要する。

2) ショックインデックス (SI, Shock index = 1 分間の脈拍数/収縮期血圧 mmHg)

分娩時には腹腔内出血・後腹膜腔内出血が起こりえる(頸管裂傷、子宮破裂など)。これらでは正確な出血量把握が困難であり、外出血量に見合わない血圧低下(通常、脈拍数増加を伴う)が起こる。また、妊娠高血圧腎症では血液濃縮による循環血漿量減少がある⁴⁾ため、外出血量に見合わない血圧低下を認めることがある。したがって、緊急輸血を準備(決定)する際の出血量(循環血液量不足)の評価は出血量とともに循環動態から判断することが重要である。循環血液量不足は SI 値上昇として反映される。すなわち、循環血液量不足状態に応じて、脈拍数は増加し、収縮期血圧は低下する(仮に前者が 120 回/分、後者が 80mmHg の場合は SI 値 = 1.5 となる)。通常、出血量(L 表示)は SI 値と同等とされるが(仮に SI 値が 1.2 であれば出血量は 1.2L と推定)、妊婦の場合には SI 値 1.0 で約 1.5L、SI 値 1.5 で約 2.5L の出血量に相当するとされている。なお、ショック時の脈拍数の測定は心電計がモニターされていない場合は、頸動脈の拍動でカウントする。

3) 産科 DIC スコア

産科出血の一部では DIC が早期に発生しやすい。妊娠高血圧腎症は前 DIC 状態、あるいは代償性 DIC と表現される場合があり、DIC になりやすい。羊水塞栓症や DIC 型後産期出血では大量出血の前に DIC が発生することもある。比較的少量の出血であっても「さらさらした凝固しない性器出血」をみたら産科 DIC の可能性を考慮する。DIC の基礎疾患(常位胎盤早期剥離、羊水塞栓、DIC 型後産期出血、子癇、HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝等)のある産科出血では高頻度に DIC を併発する。この点を考慮した産科 DIC スコア(表 2)は産科 DIC の早期診断・早期治療を可能にし、有用である。「さらさらした凝固しない血液」に遭遇したら血中フィブリノゲン値、FDP、D-dimer、血小板数を測定する。基礎疾患スコア、臨床スコア、検査値スコアの三者を合算し 8 点以上であれば産科 DIC として対応する。これらではしばしば、アンチトロンビン活性低下や GOT/LDH 高値を伴うので、血液検査の際にはこれらも加えると HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝(アンチトロンビン活性低値で GOT/LDH 高値を伴う⁵⁾)の診断が容易となる。HELLP 症候群や急性妊娠脂肪肝も分娩時期が遅れると DIC となりやすいので大出血の原因となり、表 2(産科 DIC スコア)中の「その他の基礎疾患」に該当する。

2. 産科大出血への対応(「産科危機的出血」への対応ガイドライン⁶⁾)

「産科危機的出血」への対応ガイドラインが日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児学会、日本麻酔科学会、日本輸血細胞治療学会の関連 5 学会から示された⁶⁾。そのフローチャートを参考までに図 1 に示す。妊娠初期に輸血に必要な検査(血液型、Rho (D) 因子、不規則抗体スクリーニング)を行っておく(CQ003)。大量出血が予測される前置・低置胎盤・癒着胎盤は高次施設での分

(表2) 産科 DIC スコア (備考)

以下に該当する項目の点数を加算し、8点～12点：DICに進展する可能性が高い、13点以上：DIC

基礎疾患	点数	臨床症状	点数	検査	点数
早 剥 (児死亡)	5	急性腎不全 (無尿)	4	FDP : 10 μ g/dL 以上	1
〃 (児生存)	4	〃 (乏尿)	3	血小板 : 10 万 mm ³ 以下	1
羊水塞栓 (急性肺性心)	4	急性呼吸不全 (人工換気)	4	フィブリノゲン : 150mg/dL 以下	1
〃 (人工換気)	3	〃 (酸素療法)	1	PT : 15 秒以上	1
〃 (補助換気)	2	臓器症状 (心臓)	4	出血時間 : 5 分以上	1
〃 (酸素療法)	1	〃 (肝臓)	4	その他の検査異常	1
DIC 型出血 (低凝固)	4	〃 (脳)	4		
〃 (出血量 : 2L 以上)	3	〃 (消化器)	4		
〃 (出血量 : 1～2L)	1	出血傾向	4		
子 癇	4	ショック (頻脈 : 100 以上)	1		
その他の基礎疾患	1	〃 (低血圧 : 90 以下)	1		
		〃 (冷汗)	1		
		〃 (蒼白)	1		

娩が推奨される (CQ305, 306)。巨大筋腫合併、多胎、ならびに稀な血液型 (不規則抗体陽性を含む) では高次施設での分娩や自己血貯血を考慮する。既往帝王切開妊婦や巨大児が疑われる妊婦の分娩は一次施設での対応も可能であり、必ずしも高次施設での分娩を考慮する必要はない。ただし、既往帝王切開経腔分娩時には子宮破裂時を想定した周到的準備 (緊急帝王切開や輸血について) が求められる (CQ403)。特にリスクのない妊婦においても出血量が多めと判断したら、速やかに静脈ライン確保を行う。出血量が多くなるほど、静脈ライン確保が困難となるからである。出血量にもよるが、大量出血では複数の静脈ライン確保が必要となることから早めに複数ラインを確保しておくことが望ましい。

経腔分娩では 1.0L、帝王切開では 2.0L 以上出血した場合 (することが確実な場合)、あるいは SI 値 1.0 を超えた場合、輸液 (なるべく太い針で) 開始と同時に輸血の発注や高次施設への搬送を考慮する。その際、尿量測定も行い、血圧・心拍数を持続観察し、可能な施設にあっては SpO₂ の持続モニタリングと血液検査 (血算、血中フィブリノゲン、プロトロンビン時間、FDP あるいは D-dimer、アンチトロンビン活性、GOT/LDH など) を行う。また、十分な乳酸リンゲル、酢酸リンゲル等の晶質液、必要に応じて人工膠質液の投与を行う。細胞外液製剤輸液は 2,000mL くらいまでを、人工膠質液輸液は大量となると出血傾向を招くため 1,000mL 程度を目安とする⁷⁾。同時に出血原因の探索・除去に努める。

出血がさらに持続する場合、SI 値 ≥ 1.5 、乏尿・末梢冷感・SpO₂ 低下などのバイタルサイン異常の出現、あるいは産科 DIC スコア 8 点以上のいずれかが認められた場合、「産科危機的出血」と診断し、輸血の準備が整い次第ただちに「輸血開始・高次施設への搬送」を行う。高次施設においては集学的治療が必要なことから可能な限り集中治療部で治療する。

現在、日赤血液センターが集約化されつつあり、これまでより輸血用血液確保までに要する時間延長が懸念されている。したがって、輸血用血液確保までに要する時間 (夜間・休日も含め) については前もって確認しておくことが勧められる。

大量出血時には現場の混乱から家族への対応・説明が遅れることがある。しかし、実際には可能なかぎりの迅速な対応・説明が求められている場合が多い。

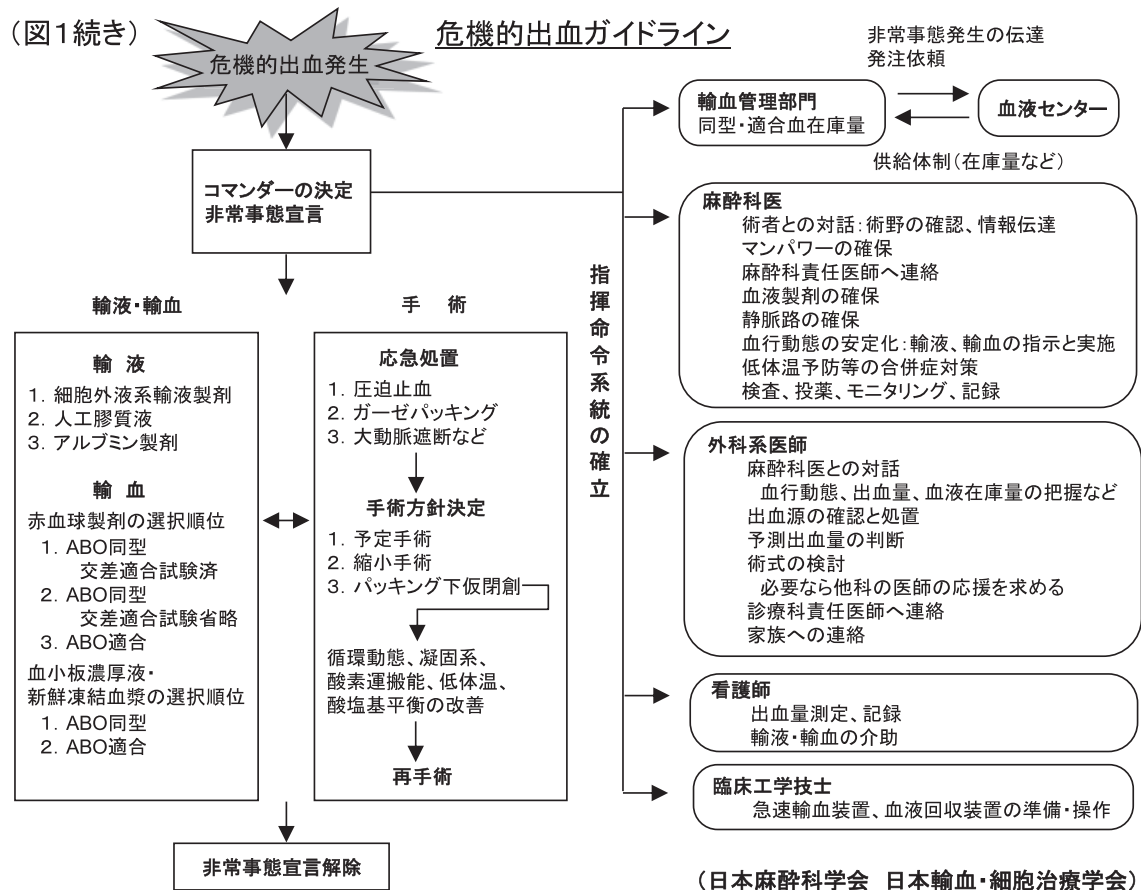
3. 輸血の実際

1) 輸血の基本的方針

産科出血は DIC に移行しやすいので赤血球製剤だけでなく新鮮凍結血漿を投与する。妊婦は過凝固となりやすく、凝固因子の過消費が起こりやすい。したがって、過消費された凝固因子を補充する。主に使用されている輸血用血液製剤と期待される輸血効果の一覧を表 3 に示した。



たとえば体重 50kg の成人（循環血液量 35dL）に赤血球濃厚液 1 袋輸血すると、Hb 値は約 1.6～1.7g/dL（ $58 \div 35$ ）上昇する⁸⁾。



3) 新鮮凍結血漿 (FFP-LR)

新鮮凍結血漿には止血凝固因子が多量に含まれる。止血に必要な血中フィブリノゲン濃度は 100 mg/dL 以上とされるので新鮮凍結血漿投与によりフィブリノゲン値 $\geq 100\text{mg/dL}$ を目指す。凝固因子を 40~60% 増加させるために必要な新鮮凍結血漿量は 16~24mL/kg である。したがって体重 50kg の患者では新鮮凍結血漿 800~1,200mL 必要となる (1 袋は 400mL 由来の新鮮凍結血漿で約 240mL なので約 4~5 袋必要)。仮に血中フィブリノゲン量が 70mg/dL 時に、 $\geq 100\text{mg/dL}$ を達成するために必要な新鮮凍結血漿量は 1,000mL 以上となる⁹⁾。産科 DIC 時の初回投与量としては FFP-LR を 960~1,200mL (12~15 単位、240mL は 3 単位として計算) 投与する⁹⁾。新鮮凍結血漿の大量投与時には膠質浸透圧上昇による循環系過剰負荷とナトリウム負荷が懸念される。クリオプレシピテート製剤 1 袋は新鮮凍結血漿 5 単位 (400mL) に相当する止血凝固因子を含んでいるので、クリオプレシピテートを使用すれば循環系過剰負荷とナトリウム負荷が軽減される。したがって、クリオプレシピテートが入手可能な施設はクリオプレシピテートも使用する。

4) 血小板濃厚液

血小板数が 2 万/ μL 以下の場合肺出血等の出血が発生しやすくなるので産科危機的出血では血小板輸血が必要となることが多い⁹⁾。室温で水平震盪しながら保存し、200mL (10 単位) 血小板濃厚液投与で 2.5 万~3 万/ μL 程度上昇する⁹⁾。

5) 抗 DIC 薬

抗 DIC 薬としてはアンチトロンビン製剤を第一選択として使用するのが望ましい。1,500~3,000 単位を静脈投与する。以後 DIC の状態を観察しながら漸減して使用する。ウリナスタチン、FOY 等の抗 DIC 製剤を適宜使用する。上記治療を行っても止血ができない DIC では保険適用外ではあるが国内外で

(表 3) 主に使用される輸血用血液製剤一覧と期待される輸血効果

販売名 (一般名)	略号	貯蔵方法	有効 期間	包装	期待される輸血効果 (体重 50kg)
照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 (人赤血球濃厚液)	Ir-RCC-LR-2	2～6℃	採血後 21 日間	血液 400mL に由来する 赤血球 1 袋 (約 280mL)	左記製剤 1 袋で Hb 値は 1.5g/dL 上昇
新鮮凍結血漿-LR「日赤」 (新鮮凍結人血漿)	FFP-LR-2	-20℃以下	採血後 1 年間	血液 400mL 相当に由来 する血漿 1 袋 (約 240mL)	左記製剤 2 袋で凝固因子活 性は 20～30% 上昇(血中 回収率を 100% と仮定)
照射濃厚血小板-LR「日赤」 (人血小板濃厚液)	Ir-PC-LR-10	20～24℃ 振とう保存	採血後 4 日間	10 単位 1 袋約 200mL (含有血小板数 $2.0 \leq$ $< 3.0 \times 10^{11}$)	左記 1 袋で血小板数は約 4 万/ μ L 上昇

日本赤十字社「血液製剤一覧」平成 21 年 11 月、厚生労働省「血液製剤の使用指針」平成 21 年 2 月参照
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/tekisei4.html>

(表 4) 緊急時の適合血の選択

患者血液型	赤血球濃厚液	新鮮凍結血漿	血小板濃厚液
A	A > O	A > AB > B	A > AB > B
B	B > O	B > AB > A	B > AB > A
AB	AB > A = B > O	AB > A = B	AB > A = B
O	O のみ	全型適合	全型適合

異型適合血を使用した場合、投与後の溶血反応に注意する

(日本麻酔科学会 日本輸血・細胞治療学会)

実績のあるノボセブン®の使用を考慮してもよい。ノボセブン®投与の前には新鮮凍結血漿などにより十分量のフィブリノゲンと血小板を補充する。またノボセブン®の副作用として重篤な血栓症(米国 FDA は産褥期出血に対して投与された例において血栓症が認められたことを warnings and precautions の中に追記した)があるのでトラネキサム酸の併用はしない。初回投与量は 90 μ g/kg を 2～5 分かけてゆっくり静注する。なお、産科での使用は日本産婦人科新生児血液学会での全例登録制であることにも留意する。DIC であっても、産科危機的出血中のヘパリン使用に関して使用は勧められない。ヘパリンは凝固性亢進の時期のみが効果的であり、消費性凝固障害になり切ったような状態すなわち産科 DIC の大多数例ではヘパリンの効果は期待できないばかりか、出血を助長する可能性が高いからである。

4. 「危機的出血」の対応

大量産科出血で輸血を急がなければ救命が難しいと判断される場合、救命を最優先した輸血を行う。未交差同型血を用いることも可能である¹⁰⁾。心停止が切迫しているような超緊急時には異型適合血も可能である(表 4)。O 型赤血球製剤と AB 型新鮮凍結血漿は超緊急時に使用できることを念頭に置いておくことは重要である。また Rho (D) 抗原が陰性の患者で Rho (D) 陰性血が入手できない場合は Rho (D) 陽性の血液を使用してもよい。Rho (D) 陽性の血液を Rho (D) 陰性患者に使用した場合は、48 時間以内に不規則抗体検査を実施し抗 D 抗体が検出されない場合は、抗 D 免疫グロブリンの投与を考慮する。ただし、その有効性に関してエビデンスは示されていない。ちなみに抗 D 免疫グロブリン 1 バイアルは Rho (D) 陽性血液流入量 12mL 以下に対して有効と試算される。

文 献

- 1) 中林正雄, 朝倉啓文, 久保隆彦, 他: わが国の周産期センターにおける妊産婦死亡の分析と防止対策. 日産婦誌 2007; 59: 1222—1224 (III)

- 2) Kanayama N, Yoshimatsu J, Ikeda T, et al.: Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 58—63 (III)
 - 3) Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, et al.: Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. J Perinat Med 2003; 31: 209—215 (II)
 - 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 blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 87—93 (II)
 - 5) Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, et al.: Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 211—6 (II)
 - 6) 産科危機的出血への対応ガイドライン. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期新生児学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血細胞治療学会 2009
 - 7) 日本産婦人科医会: 分娩周辺期の救急. 日本産婦人科医会研修ノート 2009; 82: 17—46 (III)
 - 8) 日本赤十字社: 輸血療法の実施に関する指針(改訂版)及び血液製剤の使用指針(改訂版), 2008; 45—99
 - 9) Gonik B: Intensive care monitoring of the critically ill pregnant patient. In Creasy RK, Resnik R (eds), Maternal-fetal medicine, 4th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1999; 895—920 (II)
 - 10) 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会: 危機的出血への対応ガイドライン, 2007
-

CQ317 人工羊水注入については？*Answer*

1. 人工羊水注入の効果については以下のように認識する。(C)
 - I. 分娩中：
 - 1) 臍帯圧迫を解除・軽減し、胎児心拍数パターン異常を改善する可能性がある。
 - 2) 胎便吸引症候群に対する予防効果は証明されていない。
 - II. 妊娠中：
 - 1) 超音波診断精度を向上させる場合がある。
 - 2) 中・長期の羊水過少に対する治療効果は証明されていない。
2. 施行する場合は母体合併症（羊水塞栓，肺水腫，子宮収縮増強）に注意する。(B)

▷ 解 説

人工羊水注入（amnioinfusion：AI）は、人工羊水によって臍帯と胎児小部分、胎盤あるいは子宮壁との間隙を拡げることによって一時的に臍帯圧迫を軽減させ、分娩中の高度変動一過性徐脈を軽減・消失させる目的で提唱された手技¹⁾である。手技としては経腹的に羊水穿刺を行うか、あるいは破水後であれば経腔的カテーテル挿入により、37℃に温めた生理的食塩水を子宮腔内に10～15mL/分の速度で200～300mLを注入する。その後、分娩中AIのみならず、分娩前の未破水羊水過少症例に対するAIの有用性も報告され、本法の適応疾患ならびに治療成績に関する文献は多岐にわたる。これらの報告を大別すると、1. 経腔分娩時の一過性徐脈の改善、胎児酸塩基平衡の維持あるいは胎便吸引症候群(MAS, meconium aspiration syndrome)の予防を目的とした分娩中AI、2. 未破水羊水過少例における妊娠期間の延長あるいは児の予後改善を目的とした妊娠中AI、の2群に分類される。

以下、AIの目的に沿ったエビデンスの有無およびAI施行時に注意すべき母体合併症について順に解説する。

1. 分娩中AI**1) 胎児心拍異常の軽減、帝王切開の回避、児Apgar値およびpH値**

分娩中の臍帯圧迫に対して経頸管的にAIを行うことによる胎児徐脈の減少、胎児心拍数パターンの改善に続く帝王切開率の減少、さらに児Apgar値およびpH値改善が起こるか否かについての、Hofmeyr et al.による分娩中AIの有用性に関するmeta-analysis²⁾³⁾によれば、PROM症例における羊水注入群では分娩第1期における1時間当たりの胎児の高度徐脈の回数は減少し、臍帯動脈pH値は上昇した。中等度～高度変動一過性徐脈の軽減にAIは有用（軽減率、79.5% [58/73] vs 2.7% [2/75]）との報告⁴⁾もある。2006年ACOG committee opinion⁵⁾は、AIは反復する変動一過性徐脈の軽減策として‘理にかなった’手技であると述べている。このように、臍帯圧迫による分娩中の一過性徐脈に対する軽減効果については、ほぼ一致した見解が得られている。

帝王切開回避効果、ならびに児Apgar値および臍帯血pH値改善効果についてのmeta-analysis（13文献）⁶⁾では、AI群は非AI群に比較して新生児アシドーシス頻度（臍帯動脈血pH<7.20）（OR：0.42, 95%CI：0.28～0.62）、ならびに帝王切開率が有意に低かった（OR：0.74, 95%CI：0.59～0.93）。また、ランダム化比較試験（妊娠37週以降200例を対象）⁷⁾においても、AI群は5分後Apgar値7点未満頻度（RR：0.48, 95%CI：0.02～6.89）、ならびに帝王切開率が有意に低かった

(RR: 0.47, 95%CI: 0.24~0.93). 一方, 標準的周産期管理下での AI 施行⁸⁾は, 児 Apgar 値 7 点未満頻度 (RR: 0.90, 95%CI: 0.58~1.41) や帝王切開率 (RR: 0.89, 95%CI: 0.73~1.10) を有意には減少させなかった. 多施設共同研究 (単胎頭位 36 週以降の羊水混濁例 1,998 名振り分け試験)⁹⁾では, AI は帝王切開率を減少させなかった (AI 群 31.8% vs 対象群 29.0%).

以上のエビデンスから, 分娩中 AI は分娩中の臍帯圧迫を解除・軽減することによって胎児徐脈などの心拍パターンの異常を改善する手段のひとつとして有用と考えられる. 一方, 胎児心拍数パターンの改善の結果として当然期待される帝王切開回避効果, 児 Apgar 値ならびに pH 値改善効果に関しては肯定的な報告が多いものの, 現時点では意見が一致していない.

2) MAS の予防

羊水混濁は 12~22% に合併し¹⁰⁾, MAS のリスク因子である. 当初, AI により気道中の胎便証明頻度/MAS 頻度が減少する⁶⁾⁷⁾と報告されたが, 多施設共同研究⁹⁾では, 児死亡頻度ならびに MAS 頻度 (AI 群 4.4%, 対照群 3.1%) に差を認めなかった. 2006 年の ACOG committee opinion⁵⁾では, 「現時点では羊水混濁症例に対する AI が MAS や羊水に関連した疾患を明らかに減少させるというデータは得られておらず, 混濁羊水を希釈して MAS を予防することのみを企図したルーチンの AI は推奨されない」と結論している.

2. 妊娠中 AI

1) 超音波診断精度の向上

羊水過少例において胎児あるいは胎児付属物の超音波所見が得られにくい場合に, 診断精度を向上させる目的で経腹的に AI を行う. 他の画像診断法との優劣を勘案して施行する必要がある. 羊水過少を来たす原疾患 (腎無形成, 閉塞性尿路閉鎖など) あるいは先天性食道閉鎖症における胃像の同定など, 本法の有用性を認める報告は多い¹¹⁾¹²⁾.

2) 前期破水 (PROM) の補助診断

一般的な PROM 診断根拠 (羊水流出, 毳毛, ferning など) が得られない場合, Indigo carmine などの色素を希釈した人工羊水を用いて経腹的 AI を行う. 子宮口からの着色羊水が証明されれば PROM と診断されることにより, PROM の補助診断法として用いられる¹¹⁾.

3) 妊娠中期における PROM 症例および未破水羊水過少例に対する新生児予後の向上

妊娠中期 PROM 症例に対する経頸管的/経腹的, 持続的/間欠的 AI が妊娠期間延長, 肺低形成予防, 児の中枢神経系後遺症予防などを介して新生児予後を改善したとする報告がある^{13)~16)}. しかし, これらの報告では AI そのものが予後向上に寄与したというエビデンスに乏しい. meta-analysis によれば, Preterm PROM において AI 群と非 AI 群の周産期予後 (帝王切開率, 児 Apgar 値, 新生児死亡, 新生児感染罹病率) に関して差は認められなかった⁸⁾. 以上より, 現時点では妊娠中期 PROM 例および未破水羊水過少例に対する AI の有用性は証明されていないと考えられる.

3. AI の母体合併症

分娩中 AI に関連した羊水塞栓例が 7 例 (2 例は母体死亡), 肺水腫症例が 1 例報告されている^{17)~22)}ものの, これまでのところ AI と母体合併症との直接的な因果関係は証明されていない. 分娩中 AI の普及度 (施行頻度) からみて母体合併症の発生頻度はかなり低いと考えられるものの, 正確な発生率が不明であること, かつ母体死亡の可能性を有する合併症の重篤性を鑑みれば, AI 実施にあたってはこれら母体合併症に十分留意すべきである.

文 献

- 1) Miyazaki FS, Nevarez F: Saline amnioinfusion for relief of repetitive variable decelerations: a prospective randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 301—306 (I)
- 2) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for preterm rupture of membranes. In: *The Cochrane Database Systematic Reviews 2000* (Cochrane Review)
- 3) Hofmeyr GJ: Amnioinfusion for potential or suspected umbilical cord compuression in labour. In: *The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006: Issue 4* (I) (Cochrane Review)
- 4) Regi A, Alexander N, Jose R, et al.: Amnioinfusion for relief of recurrent severe and moderate variable decelerations in labor. *J Reprod Med* 2009; 54: 295—302 (II)
- 5) ACOG Committee Opinion: Amnioinfusion does not prevent meconium aspiration syndrome. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1053—1055 (Committee Opinion)
- 6) Pierce J, Gaudier FL, Sanchez-Ramos L: Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained fluid: meta-analysis of prospective clinical trials. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 1051—1056 (I)
- 7) Rathore AM, Singh R, Ramji S, et al.: Randomised trial of amnioinfusion during labour with meconium stained amniotic fluid. *BJOG* 2002; 109: 17—20 (I)
- 8) Xu H, Hofmeyr J, Roy C, et al.: Intrapartum amnioinfusion for meconium-stained amniotic fluid: A systematic review of randomized controlled trials. *BJOG* 2007; 114: 383—390 (I)
- 9) 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)
- 10) Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ 3rd, et al.: A 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 329—332 (III)
- 11) Fisk NM, Ronderos-Dumit D, Soliani A, et al.: Diagnostic and therapeutic amnioinfusion in oligohydramnios. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 270—278 (II)
- 12) Pryde PG, Hallack M, Lauria MR, et al.: Severe oligohydramnios with intact membranes: an indication for diagnostic amnioinfusion. *Fetal Diagn Ther* 2000; 15: 46—49 (II)
- 13) Vergani P, Locatelli A, Strobelt N, et al.: Amnioinfusion for prevention of pulmonaryhypoplasia in second-trimester rupture of membranes. *Am J Perinatol* 1997; 14: 325—329 (II)
- 14) Locatelli A, Vergani P, Di Pirro G, et al.: Role of amnioinfusion in the management of premature rupture of membranes at <26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 878—882 (II)
- 15) Gramellini D, Piantelli G, Delle Chiaie L, et al.: Amnioinfusion in the management of oligohydramnios. *J Perinat Med* 1998; 26: 293—301 (III)
- 16) Gramellini D, Fieni S, Kaihura C, et al.: Antepartum amnioinfusion: a review. *J Matern-Fetal Neonat Med* 2003; 14: 291—296 (III)
- 17) Maher JE, Wenstrom KD, Hauth JC, et al.: Amniotic fluid embolism after saline amnioinfusion: two cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 851—854 (II)
- 18) Dragaich DA, Ross AF, Chestnut DH, et al.: Respiratory failure associated with amnioinfusion during labor. *Anesth Analg* 1991; 72: 549—551 (II)
- 19) Dibble LA, Elliot JP: Possible amniotic fluid embolism associated with amnioinfusion. *J Matern Fetal Med* 1992; 1: 263—266 (II)

-
- 20) Wegelius G, Bergstrom M, Ahlbom L, et al.: A case of life-threatening pulmonary edema associated with amnioinfusion during labor. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1996; 65: 237—239 (II)
 - 21) Posner MD, Ballagh SA, Paul RH: The effect of amnioinfusion on uterine pressure and activity. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 813—818 (II)
 - 22) Dorairajan G, Soundararaghavan S: Maternal death after intrapartum saline amnioinfusion: report of two cases. *BJOG* 2005; 112: 1331—1333 (II)
-

CQ401 分娩室または分娩室近くに準備しておく薬品・物品は？**Answer****1. 表 1 ならびに表 2 に示されるような薬品・物品を装備する****(表 1) 推奨レベル別母体用分娩室装備品**

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

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

(表 2) 推奨レベル別新生児用分娩室装備品

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

▷ 解 説

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

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

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

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

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

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

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

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

文 献

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

CQ402 骨盤位の取り扱いは？*Answer*

1. 外回転術を施行する場合は、以下のすべての条件を満たす症例とする。(C)
 - ・緊急帝王切開が可能である
 - ・帝王切開既往がない
 - ・児が成熟している
2. 膝位、足位、低出生体重児、早産、児頭骨盤不均衡のいずれかまたはそれを疑わせる場合には帝王切開を行う。(C)
3. 以下2点を共に満たす場合には、2以外の骨盤位に対して、経膈分娩も（が）選択できる。(C)
 - 1) 骨盤位娩出術への十分な技術を有する医療スタッフが常駐すること
 - 2) 経膈分娩と帝王切開双方の危険と利益とを妊婦に充分説明すること
4. 分娩様式選択に際しては、文書による同意を取る。(A)
文書例を以下に示す。

〔文書例〕

骨盤位分娩の分娩様式選択に関する説明

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

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

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

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

▷解 説

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

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

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

文 献

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

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

CQ403 帝王切開既往妊婦が経膣分娩（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膣分娩を行う. (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. 経膣分娩選択中は、分娩監視装置による胎児心拍数モニターを行う. (A)
5. 経膣分娩後は、母体のバイタルサインと下腹痛に注意する. (B)

▷ 解 説

帝王切開既往妊婦に対し経膣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し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ないこととし、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、経膣分娩成功率は下節横切開の場合と変わらず、母児のリスクも変わらないので、経膣分娩選択の候補になりうるとしていた。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。なお、妊娠中期 (22 週末満) での人工 (治療的) 流産時や、22 週以降であっても子宮内胎児死亡の際の死児娩出時にはこのかぎりではない。ただし、プレグランディン® (gemeprost) は 22 週末満症例に子宮破裂に十分注意しながら使用する。プレグランディン® (gemeprost) については少数例での検討だが安全性を示唆する報告⁶⁾もある。

帝王切開既往妊婦に経膣分娩を選択する際には、子宮破裂の徴候を少しでも早く捉えるように、分娩監視装置による胎児心拍数モニタリングが必要となる。子宮破裂の際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%)⁷⁾。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⁷⁾。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⁷⁾。

経膣分娩が成功した場合には、入院期間の短縮、出血量と輸血使用量の減少、感染の減少、分娩後血栓症発生の減少が図れるが、不成功の場合には、母体では子宮破裂、子宮摘出などの手術、感染や輸血が増加し、児では臍動脈血 pH の低下、アプガースコアの悪化、感染が増加する。経膣分娩選択の場合、子宮破裂率 (子宮瘢痕離開を含む) は 0.4～0.5%^{9)～11)}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 1.45～1.22⁹⁾; OR 2.10, 95%CI 1.45～3.05¹⁰⁾; RR 2.07, 95%CI 1.29～3.30¹¹⁾)。ただし、母体死亡に至るのは少なく、0～0.01% と報告された⁹⁾¹⁰⁾。児死亡率は 0.5～0.6%¹⁰⁾¹¹⁾で、危険性は予定帝王切開の約 1.7 倍 (OR 1.71, 95%CI 1.28～2.28¹⁰⁾; RR 1.74, 95%CI 1.17～2.60¹¹⁾)、アプガースコア 7 点未満の児の頻度は 2.2% で、危険性は予定帝王切開の約 2.2 倍 (OR 2.24, 95%CI 1.29～3.88) と、報告されている¹⁰⁾。なお、児死亡例がすべて子宮破裂例というわけではない。他方、経膣分娩選択では、手術によるリスクは減少し、発熱の危険性は 0.6～0.7 倍に (OR 0.7, 95%CI 0.64～0.77¹⁰⁾; RR 0.65, 95%CI 0.55～0.77¹¹⁾)、輸血は約 0.6 倍 (OR 0.57, 95%CI 0.42～0.76) に減少する¹⁰⁾。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¹²⁾。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 2010; No 115, August, (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) Obata Yasuoka M, Hamada H, Watanabe H, et al.: Midtrimester termination of pregnancy using gemeprost in combination with laminaria in women who have previously undergone cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 901—905 (III)
 - 7) Ridgeway JJ, Weyrich DL, Benedetti TJ, et al.: Fetal heart rate changes associated with uterine rupture. Obstet Gynecol 2004; 103: 506—512 (II)
 - 8) 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)
 - 9) Kieser KE, Baskett TF: A 10-year population-based study of uterine rupture. Obstet Gynecol 2002; 100: 749—753 (II)
 - 10) 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)
 - 11) 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)
 - 12) 水上尚典: VBAC とインフォームドコンセントの実際. 産婦の実際 2003; 52: 213—218 (III)
-

CQ404 微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？*Answer*

1. 脱水を補正する。経口水分摂取を勧める。あるいは輸液する。(B)
2. 薬剤による陣痛促進時は「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. 人工・自然にかかわらず破水時には臍帯脱出が起こりえるため、もし人工破膜を実施する場合には「児頭固定確認」後に行う。(B)
4. 母体発熱(≥ 38.0 度)下での分娩中は連続的胎児心拍数モニターを行う(CQ304 解説参照)。(B)
5. 分娩後は弛緩出血に注意する。(B)
6. 分娩後子宮収縮促進を目的としたプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 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腔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腔分娩を助ける。

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⁾や臍帯脱出例がある。臍帯脱出が起こった場合，急速遂娩を行っても児は重篤な状態となりやすい。したがって人工破膜は児頭が固定していることを内診により

確認後に行う（児頭の固定に関しては CQ406 参照）。なお、双胎第 2 子例（児頭浮動のまま、分娩が進行せず胎児 well-being が懸念される場合）や羊水過多例（自然破水により臍帯脱出の危険が高い）などでは、児頭固定前の人工破膜が例外として用いられる。しかし、この場合にも 22G の注射針などで穿刺するなど、羊水流出が短時間に大量とならないよう一定の工夫が求められる。一旦臍帯脱出を確認したら急速遂娩を行うが、それまでの間、臍帯圧迫が軽度となるよう、妊婦には胸膝位などの骨盤高位となるような体位をとらせ、用手経腔的に児頭を上方に圧排し続ける。しかし、本処置が有効であるとのエビデンスはない。

なお、安全のために子宮内圧を測定する場合など、例外的に児頭固定前の人工破膜が認められる場合もある。しかし、このような場合にも臍帯脱出の可能性を想定し、極めて慎重に行うことが求められる。

4) 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腔分娩率が上昇するとした²⁾。また、分娩第 2 期の時間が延長していても、分娩進行が認められれば吸引・鉗子分娩の適応はないとしている²⁾。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 Practice Bulletin (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 $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$) 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 $F_{2\alpha}$ 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 $F_{2\alpha}$ 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 $F_{2\alpha}$ 1,000 μ g 子宮筋層内局注後に高血圧を伴った心室性期外収縮が起こっていた（4 例ではメテルギン/メテナリン静注が併用されていたが、残り 4 例ではそれらの併用なし）。5 例に心室性期外収縮抑制のためにリドカイン 40~50mg が静注され、心停止例も含めた 8 例全例でその後正常化した。

したがって、分娩後子宮収縮促進を目的とした PG $F_{2\alpha}$ 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 PG $F_{2\alpha}$ 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 $F_{2\alpha}$ 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⁾。

文 献

- 1) Cohen W, Friedman EA (eds.): Management of Labor. Baltimore, University Park Press, 1983 (Textbook)
- 2) American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG): Dystocia and the augmentation of labor. Obstet Gynecol 2003; 102: 1445—1454 (ACOG Practice Bulletin, No. 49)
- 3) Watanabe T, Minakami H, Sakata Y, et al.: Effect of labor on dehydration, starvation, coagulation and fibrinolysis. J Perinat Med 2001; 29: 528—534 (III)
- 4) ACOG Practice Bulletin, Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2006; 108: 1039—1047 (Guideline)
- 5) Smyth RMD, Alldred SK, Markham C: Amniotomy for shortening spontaneous labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD 006167. 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 $F_{2\alpha}$ 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 $F_{2\alpha}$ 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
- 20) 速水 弘, 津田三郎, 安本良子, 山口正伸, 尾崎孝平, 丸川征四郎: プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ によって誘発された心室性期外収縮—2 症例の経験—. ICU と CCU 1988; 12: 61—66

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 週末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 CQ 409 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に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、「CQ 412 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⁵⁾。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

(表 1) 分娩誘発もしくは促進の適応

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

(文献⁴⁾より引用)

(表 2) 陣痛促進剤の禁忌と慎重投与

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

(文献⁴⁾より引用)

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。

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)
-

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

1. 吸引・鉗子は原則としてその手技に習熟した医師本人、あるいは習熟した医師の指導下で医師が行う。(B)
2. 吸引・鉗子による分娩中は可能な限り胎児心拍モニターを行う。(C)
3. 以下の場合、吸引・鉗子分娩の適応がある。(B)
 - ・分娩第2期遷延例や分娩第2期停止例
 - ・母体合併症（心疾患合併など）や母体疲労が重度のため分娩第2期短縮が必要と判断された場合
 - ・胎児機能不全（non reassuring fetal status）例
4. 吸引・鉗子分娩術を実施する場合は以下を満たすことを条件とする。
 - ・35週以降（C）
 - ・児頭骨盤不均衡の臨床所見がない（A）
 - ・子宮口全開大かつ既破水（B）
 - ・児頭が嵌入（ステーション0）している（解説参照）（B）
5. 原則として陣痛発作時に吸引・鉗子牽引する。(B)
6. 吸引分娩における総牽引時間（吸引カップ初回装着時点から複数回の吸引分娩手技終了までの時間）が20分を超える場合は、鉗子分娩あるいは帝王切開を行う（吸引分娩総牽引時間20分以内ルール）。(C)
7. 吸引分娩総牽引時間20分以内でも、吸引術（滑脱回数も含める）は5回までとし、6回以上は行わない（吸引分娩術回数5回以内ルール）。(C)
8. 鉗子分娩は出口部、低在（低位）、低い中在（中位）において、かつ、前方後頭位で矢状縫合が縦径に近い場合（母体前後径と児頭矢状径のなす角度が45度未満）においての施行を原則とする。回旋異常に対する鉗子や高い中在の鉗子は、特に本手技に習熟した者が施行または指導することが必要である。(B)

▷ 解 説

吸引・鉗子分娩は分娩第2期における急速遂娩術の1方法である。一般的にその頻度は、総分娩数の約7%前後といわれている¹⁾²⁾。

吸引・鉗子の実施にあたっては原則としてその手技に習熟した医師本人、あるいは習熟した医師の指導下で医師が行う。しかし、本邦においては約8,000名の産婦人科医師が約3,000の産科施設で24時間体制で分娩ケアにあたっている（習熟した医師のみで当直を行うことは不可能である）。したがって、産科当直医師が必ずしも吸引・鉗子分娩に習熟しているわけではない。一方、胎児機能不全例では一刻も早い分娩が患者利益にかなう。非習熟者であっても要約を遵守した吸引・鉗子分娩では緊急帝王切開に比し早期の児娩出が期待できる。胎児機能不全例のような場合、吸引・鉗子に習熟した医師の応援を

依頼し、その医師の到着を待っての吸引・鉗子分娩は患者利益を損なう可能性がある。これらより、吸引・鉗子分娩を実施する医師の習熟度は高いことが望ましいが例外もあり得るということで推奨レベル(B)とした。記述が前後するが、このことは Answer8 にもあてはまり、児頭下降が充分でない場合の鉗子分娩はある程度の経験を要するが、個別の医師、個別の症例について「individualize」して、緊急帝王切開と吸引・鉗子分娩との利害得失が判断されなければならない。

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

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

米国のガイドライン⁴⁾⁵⁾では吸引・鉗子分娩を施行するための以下の最低6条件(要約)が示されている。

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

しかし、吸引分娩は双胎第2児の娩出時や経産婦で頸管の展開が良好で、柔らかい場合にかぎり、例外的に子宮口全開大を必要条件とはしていない⁴⁾。34週までの吸引分娩は脳内出血の危険が高まるので、比較的禁忌とされる。したがって35週以降を原則とするが、35週未満であっても緊急的対応として帝王切開よりも吸引・鉗子分娩が適切な場合がありうる。回旋異常による分娩第2期遷延時にも吸引分娩は有効な場合がある³⁾。児頭骨盤不均衡があれば吸引・鉗子分娩は成功しない。したがって児頭骨盤不均衡がないかどうかを臨床所見で判断する。しかし、骨盤X線撮影は不必要な放射線曝露を避ける意味ならびに児頭骨盤不均衡予測に有用でないとの報告⁵⁾も多いので、児頭骨盤不均衡の診断のための必要条件とはしない。

吸引適位については十分なコンセンサスは得られていないのが現状である。そのため、本ガイドラインでは「児頭が嵌入(ステーション0)している」ことを条件とした。一般に、「児頭固定」は内診・外診などで、児頭を移動できない状態(内診指で児頭を押し上げることができない)で、ステーション-2に相当し、「児頭嵌入」は児頭がさらに下降しステーション0(座骨棘の高さまで先進部が下降)に達した状態を指す。したがって、吸引分娩を行う場合には児頭下降度(ステーション)を評価し、ステーション0以上に下降していることを確認後に行う。

吸引分娩は鉗子分娩に比較して操作が容易であるが、児娩出力は劣る。また、現時点では「確実に吸引分娩成功を予測する方法」は存在しない。そのため、複数回の吸引術を必要とする場合やクリステル胎児圧出法併用を余儀なくされる場合がある。クリステル胎児圧出法に関しては胎盤循環の悪化、

子宮破裂、母体内臓損傷などの副作用も報告されているが、吸引術の娩出力補完に有効である。クリステレル法の功罪についてはエビデンスが乏しいのが現状であり、今後検討されるべき課題である。

吸引分娩は陣痛発作にあわせて行うことを原則とするが、初回カップ装着から分娩までの所要時間、あるいは初回カップ装着から複数回吸引手技終了までの時間（総牽引時間）が30分を超えると、児の頭蓋内出血危険性が指数関数的に増加する⁷⁾。また、急速遂娩術の施行時間は、十分な根拠に基づくものではないが、一般的に15～30分程度が妥当であるとされている⁸⁾。そのため安全性を考慮し、総牽引時間は20分以内（吸引分娩総牽引時間20分以内ルール）とし、20分を超えて児娩出に至らない場合は、鉗子適位であるなら鉗子分娩、あるいは帝王切開を行う⁹⁾。分娩第2期の1回の陣痛発作は発作持続時間約1分、間欠持続時間約2～4分合計約3～5分程度である。したがって、陣痛にあわせて吸引手技を行うと20分以内に吸引手技を4～6回程度可能である。しかし、20分以内であっても、吸引手技は5回（滑脱回数を含める）までとし（吸引分娩術回数5回以内ルール）、十分な吸引にもかかわらず胎児下降が認められない場合、あるいは滑脱を複数回繰り返す場合には吸引分娩に固執せず、鉗子適位なら鉗子分娩、または、帝王切開に切り替える。常に、胎児心拍モニターにて遂娩中の児の状態を把握しながら施行することが重要である⁹⁾。吸引分娩から鉗子分娩または帝王切開へ方針変更となった症例では母体損傷の頻度増加、児の帽状腱膜下血腫、頭蓋内出血増加が報告されている¹⁰⁾。しかし、早期に吸引を断念し鉗子や帝王切開に切り替えれば、これら合併症は増加しないという報告もある¹¹⁾¹²⁾。

吸引分娩は鉗子分娩に比べて母親への危険性が少ないことや、操作が容易であることより、最近、一般に普及している¹³⁾。Cochrane Library (2006年)によれば、吸引分娩は鉗子分娩に比較して経膈分娩成功率は有意に低いが、母体の重篤な産道損傷が有意に少ない。妊娠35週以降で吸引分娩成功の可能性が高いと判断された場合には母体損傷を最小限にするため、吸引使用が勧められる。しかし、吸引分娩は鉗子分娩に比較して、胎児の網膜出血の増加や5分後の低アプガースコア頻度上昇傾向が報告されており、吸引と鉗子の優劣に関しては結論が出ていない。吸引分娩における合併症である頭蓋内出血で児死亡に至ることは稀である¹⁴⁾。このように吸引vs. 鉗子の優劣については結論がでていない。当該医師が手慣れた方法を用いれば良い。

【参考】

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

表 鉗子分類と児頭下降度の目安

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

*：本ガイドラインでは推奨しないもの

ACOGは1988年に鉗子分娩を胎児先進部下降度(ステーションで表現)と回旋の程度により以下の

3 つに分類し、それらの安全性について再検討した¹⁵⁾。

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

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

a) 矢状縫合回旋が母体前後径から 45 度未満低位鉗子 —— 比較的安全

b) 矢状縫合回旋が母体前後径から 45 度以上低位鉗子 —— 比較的危険

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

このように出口部鉗子と 45 度未満低位鉗子は比較的安全に行えるが¹¹⁾が、45 度以上低位鉗子や中位鉗子では、母体膀胱損傷、直腸損傷、胎児顔面神経麻痺、ならびに角膜損傷などに注意する必要があるとしている¹²⁾。

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

吸引分娩の安全性を高めるためには、鉗子適位に関する下降度を参考に、吸引適位についても今後十分に検討をすすめていく必要がある。吸引分娩、鉗子分娩の手技に関して文献⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾が参考となる。

文 献

- 1) Clark SL, Belfort MA, Hnkins GDV, et al.: Valiation in the rates of operative delivery in the United States. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 526e1—526e5 (II)

- 2) Ben Haroush A, Melamed N, Kaplan B, Yoger Y: Predictors of failed operative vaginal delivery: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 308.e1—308.e5 (II)
- 3) American College of Obstetricians and Gynecologists: Operative vaginal delivery. ACOG Practice Bulletin No. 17, June 2000; (Guideline)
- 4) Elisabeth KW, Ira MB: Operative vaginal delivery. Up to Date 2006; (Guideline)
- 5) Pattinson RC, Farrell E: Pelvimetry for fetal cephalic presentation at or near term. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 1997, Issue 2. Art. NO. : CD 000161. DOI: 10.1002/14651858.CD000161. (I)
- 6) Hankins GD, Rowe TF: Operative vaginal delivery year 2000. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 275—284 (Guideline)
- 7) Iffy L, Lancet M: The vacuum extractor. *Operative Perinatology* 1984; 582—593 (III)
- 8) Murphy DJ, Koh DKM: Cohort study of the decision to delivery interval and neonatal outcome for emergency operative vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 145.e1—145.e7. (II)
- 9) Hayashi RH: Vacuum delivery. *Operative obstetrics* 1995; 173—190 (III)
- 10) Gardella C, Taylor M, Benedetti T: The effect of sequential use of vacuum and forceps for assisted vaginal delivery on neonatal and maternal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 896—902 (II)
- 11) Revah A, Ezra Y: Failed trial of vacuum or forceps maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 200—204 (II)
- 12) Zenagu LC, Kakaria R: Sequential use of instruments at operative vaginal delivery: Is it safe? *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1446—1449 (II)
- 13) Meniru GI: An analysis of recent trends in vacuum extraction and forceps delivery in the United Kingdom. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 168—170 (II)
- 14) Johanson RB, Menon BK: Vacuum extraction versus forceps for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000224 (Cochrane Review)
- 15) Hagadom AS, Yeomans ER, Hankins GDV: Validation of the 1988 ACOG forceps classification system. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 356—360 (II)
- 16) Camona F, Martinez RS, Manau Deto: Immediate maternal and neonatal effects of low forceps delivery according to the new criteria of the ACOG compared with spontaneous vaginal delivery in term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 78: 55—59 (I)
- 17) 日本産科婦人科学会：産婦人科研修の必修知識. 2007；309—313 (III)
- 18) 日本母性保護産婦人科医会：急速遂娩術. 研修ノート. 1998；58：37—42 (III)
- 19) Philip C Dennen: Dennen's Forceps Deliveries, 水野正彦, 監訳, Third edition 1991, 41—60 (III)

CQ407 羊水混濁時の対応は？*Answer*

1. 破水後は羊水混濁の有無に注意する. (B)
2. 羊水混濁を認めたら、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 et al. の報告³⁾のように、羊水混濁があると周産期罹病率や死亡率が上昇するとの多くの見解がある。

羊水混濁は、胎児の低酸素状態が腸管の蠕動運動を亢進し、肛門括約筋の弛緩を起こし発生すると考えられていた。しかし、その後、羊水混濁は胎児の低酸素状態を表すという考え方に疑問が投げかけられ、羊水混濁の有無で、胎児・新生児血 pH に差がないこと⁴⁾、胎児心拍数パターンが正常な場合、少なくとも酸塩基平衡状態に関しては羊水混濁の有無により差がない⁵⁾ ことなどが報告された。Yeomans et al. 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との考え方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 et al. は 8,000 例の羊水混濁を合併した児の臍帯血を解析し、純粋な代謝性アシドーシスに比して P_{CO_2} が異常に上昇していることから MAS が急性の出来事であるとした⁹⁾。そして高二酸化炭素血症が胎児獣において「あえぎ」(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ないときは、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、ルチーンの口咽頭あるいは鼻咽頭の吸引は現在では推奨されていない¹⁰⁾。正常の呼吸努力と正常の筋緊

張を認め、そして心拍数が 100/分以上である場合（元気な新生児）は、気管挿管をしての胎便の吸引は利益がなく¹⁰⁾、吸引カテーテルなどで口腔内、引き続いて鼻腔内の順で分泌物や胎便を除去することでよい(CQ801 参照)。また、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⁾とされていたが、NCPR Consensus 2010 では、気管内吸引の施行によって、これらの児の死亡率や MAS の発症頻度が低下するかは明らかでなく、ルーチンの気管内吸引を支持または否定するためのエビデンスは十分でないとされた (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 et al.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 cardiocograms in labor, meconium staining of the amniotic fluid, arterial cord blood pH, and Apgar scores. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 715—721 (II)
 - 3) Nathan L, Leveno KJ, Carmody TJ III, et al.: Meconium: A 1990s perspective on an old obstetric hazard. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 329—332 (II)
 - 4) Miller FC, Sacks DA, Yeh S-Y, et al.: Significance of meconium during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 122: 573—580 (II)
 - 5) Baker N, Kilby MD, Murray H: An assessment of the use of meconium alone as an indication for fetal blood sampling. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 792—796 (II)
 - 6) Yeomans ER, Gilstrap LC, Leveno KJ, et al.: Meconium in the amniotic fluid and fetal acid-base status. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 175—178 (II)
 - 7) Matthews TG, Warshaw JB: Relevance of the gestational age distribution of meconium passage in utero. *Pediatrics* 1979; 64: 30—31 (II)
 - 8) Hon EH, Bradfield AH, Hess OW: The electronic evaluation of the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1961; 82: 291—300 (III)
 - 9) Ramin KD, Leveno KJ, Kelly MS, et al.: Amniotic fluid meconium: A fetal environmental hazard. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 181—184 (II)
 - 10) American Heart Association, American Academy of Pediatrics: 2005 American Heart Association (AHA) guidelines for cardiopulmonary resuscitation (CPR) and emergency cardiovascular care (ECC) of pediatric and neonatal patients: neonatal resuscitation guidelines. *Pediatrics* 2006; 117: 1029—1038 (Guideline)
 - 11) Fraser WD, Hofmeyr J, Lede R, et al.: Amnioinfusion for the prevention of the meconium aspiration syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353: 909—917 (I)
-

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

Answer

1. 効果が必ず得られる胎児蘇生法はないと認識する。(B)
2. 陣痛促進薬（オキシトシン等）使用中であればその投与継続の可否について検討する。(A)
3. 効果が得られるとは限らないが、以下の諸法を試してもよい。(C)
 - ・ 左（右）側臥位への母体体位変換
 - ・ 酸素投与（10L～15L/分）
 - ・ 側臥位での塩酸リトドリン（50mg/500mL を 300mL/時間で投与等）等、子宮収縮抑制薬の投与
 - ・ 乳酸リンゲル液の急速輸液（500mL/20 分）
 - ・ 人工羊水注入
4. 胎児低酸素状態への進展が強く疑われる場合（CQ411 参照）には急速遂娩を行う。(A)

▷ 解説

現在、胎児低酸素状態を正確に診断する非侵襲的検査法はない。分娩監視装置による胎児心拍数モニターは胎児機能不全の存在を推測する方法として広く使用されているが、胎児低酸素状態の予測には偽陽性率が高いのが特徴である。分娩監視装置は主に分娩時の低酸素脳症による脳性麻痺の予防目的に開発されたが脳性麻痺の予測にも極めて偽陽性率が高い。Nelson et al.¹⁾による population-based study によれば、単胎正常産分娩 100,000 例あたり、約 9,300 例（9.3%）が遅発性徐脈もしくは variability の減少を示すが、これら 9,300 例中、児が脳性麻痺に至る例は 18 例（517 例に 1 例）で偽陽性率は 99.8%（9,282/9,300）になるという。また、本邦における検討では経膈分娩可能と判断された low risk 妊娠であっても約 20% の妊婦が分娩中に胎児心拍数図上、中等度変動性徐脈以上の異常所見を示し、これらを示した妊婦中、実際に緊急帝王切開が必要であったのは 20% 以下と報告されている²⁾。そのため、分娩中に異常胎児心拍パターンに遭遇した場合、経膈分娩を継続するか否かは分娩進行度にも影響される産科臨床上、最も困難な判断のひとつである。胎児心拍モニター上、胎児低酸素状態への進展が懸念される場合、取りあえず胎児蘇生法を試みるという行為は日常的に行われている。個々の症例において異常胎児心拍パターン原因を特定することは困難だが、以下に記述する方法は胎児血酸素化に有利に働く可能性があり、試してみる価値があると考えられている。しかし、以下に記述する方法が帝王切開回避に有効であるとか、出生児の pH 低化に予防的であったとのエビデンスは存在しない。したがって、対処の有無いかんにかかわらず、異常胎児心拍パターンが継続し、胎児低酸素状態への進展が避けられないと判断された場合には急速遂娩術を行う。どのような異常胎児心拍数パターンが出現した場合に、胎児蘇生のための保存的処置（体位変換など）、急速遂娩の準備、あるいは急速遂娩を行うかについては CQ411 を参照されたい。

急速遂娩法には吸引・鉗子分娩と緊急帝王切開術があるが前者に関しては CQ406 を参照されたい。

緊急帝王切開術はその判断から帝王切開開始までの時間が短いほど、児予後には好影響を与えると信じられている。本邦における帝王切開決断から帝王切開開始までの時間は以下のように報告されている。「平成 17 年度の病院における帝王切開実施までにかかる時間は平均 47.7 分であり、実施開始までに 1 時間以上かかる病院は 5 割近くに及んでいた。施設別にみると総合周産期センターでは 32.8 分であるが、総合病院では 52.9 分である」[In 日医総研ワーキングペーパー：産科医療の将来に向けた調査研究。WP No.141 平成 19 年 4 月 27 日]。

1. リトドリン等の子宮収縮抑制薬の投与

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

ニトログリセリン 60~90 μ g 静注は tocolysis 作用が強く子宮収縮に関連する胎児徐脈改善に極めて有効で即効性がありかつ半減期が短いので安全に使用できるとの報告がある^{7)~9)}。ただし、20~40% 程度に収縮期血圧 90mmHg 前後に達する低血圧が起こる⁷⁾⁸⁾。そのような場合にはエフェドリン 5mg 静注が有効であるという⁷⁾。しかし、ニトログリセリンは産婦人科医にとって不慣れかつ緊急時の使用であり、また安全に使用できたとの報告も本邦婦人に比して体重の大きい欧米妊婦を対象としたものであることから、本邦において使用する場合は事前に十分投与法に関して検討しておくことが望ましい(保険適用外)。患者状態を十分観察しながら 1~3 分程度かけて 60~90 μ g を点滴静注するのが安全かもしれない。

2. 母体の体位変換(仰臥位から側臥位へ)

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

3. 母体酸素投与

正常妊婦(徐脈を示していない妊婦)において、母体酸素投与が胎児血酸素飽和度を上昇させることが報告されている^{12)~14)}。酸素投与をする場合、実際の吸気酸素濃度が重要である。吸気酸素濃度が 27% (酸素 15L/分の流量の通常酸素マスク)でも効果があり 100% ではさらに効果があったとの報告もあるが¹³⁾、40% では有意の胎児血酸素飽和度の上昇はなかったとする報告もあり¹⁴⁾、その報告¹⁴⁾においても 100% では効果があったと報告している。吸気酸素濃度がおよそ 80~100% になる回路で投与した時には胎児血酸素飽和度上昇が確認されている¹²⁾。したがって、胎児血酸素飽和度上昇が強く望まれる場合には 10~15L/分で酸素を流し、吸気時に麻酔用密着型マスクを強く押し当て、呼気時にはマス

クをはずすというような操作を繰り返す必要があるかもしれない（呼気ガスは低酸素濃度であり高濃度酸素ガスが薄められてしまうのを防止）。

4. 輸液の効果

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

5. 人工羊水注入

人工羊水注入の効果については CQ317 を参照されたい。

文 献

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

CQ409 妊娠 41 週以降妊婦の取り扱いとは？*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る。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⁴⁾ので、CST を積極的に採用した方が良い、との報告がある⁴⁾。

41 週 0 日から 41 週 6 日までは頸管熟化度を考慮した分娩誘発するか陣痛発来待機するかを判断する。待機中は胎児 well-being を監視し、その所見に応じて分娩誘発や帝王切開などの産科的介入をする。ことに胎児心拍数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 et al.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；陣痛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 Review⁶⁾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)⁹⁾. 1997 年の Cochrane メタアナリシス⁹⁾で使用された症例が約 82% を占めており, 再検討とほいもの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(1/2,986 vs 9/2,953, 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 6,117 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 OR 1.21 [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ので, ACOG では「42 週以降の頸管熟化例では陣発は待たずに分娩誘発するよう」推奨している¹⁾が 41 週 0 日から 41 週 6 日も 42 週以降と同様に誘発し

ても良いかどうかについては記載がない¹⁾。前項で述べた RCT の多くでは、割り付け時点での頸管熟化良好例は研究対象からはずされた⁵⁾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¹²⁾。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)
-

CQ410 分娩監視の方法は？*Answer*

1. 分娩の監視は医師，助産師，もしくはよく訓練された看護師が定期的に行う。(A)
2. 分娩監視装置の胎児心拍数陣痛図は，3cm/分で記録する。(B)
3. 分娩第1期（入院時を含め）には分娩監視装置を一定時間（20分以上）使用し，正常胎児心拍数パターン（CQ411のAnswer1の場合）であることを確認する。(B)
4. 3.を満たした場合，Answer5以外の妊婦については，次の分娩監視装置使用までの一定時間（6時間以内）は間欠的児心拍聴取（15～90分ごと）で監視を行う。ただし，第1期を通じて連続的モニタリングを行ってもよい。(B)
5. 以下の場合には連続的モニタリングを行うが，トイレ歩行時など医師が必要と認めた時には一時的に分娩監視装置を外すことは可能である。
 - 1) 子宮収縮薬使用中 (A)
 - 2) 以下の場合 (B)
分娩第2期，母体発熱中(≥ 38.0 度)，用量41mL以上のメトロイリントル挿入中，無痛分娩中
 - 3) CQ411-表I，II，IIIで「監視の強化」以上が必要と判断された場合。(B)
 - 4) ハイリスク妊娠 (B)
 - ・ (母体側要因)：糖尿病合併，妊娠高血圧症候群，妊娠・分娩中の低酸素状態が原因と考えられる脳性麻痺児・IUFD児出産 (≥ 30 週) 既往，子癇既往，子宮内腔に及ぶ子宮切開手術歴
 - ・ (胎児側要因)：胎位異常，推定児体重 $< 2,000$ g，胎児発育不全，多胎妊娠
 - ・ (胎盤や羊水の異常)：低置胎盤
 - 5) その他，ハイリスク妊娠と考えられる症例（コントロール不良の母体合併症等）(C)
6. 以下の場合には一定時間（20分以上）分娩監視装置を装着する。
 - 1) 破水時 (B)
 - 2) 羊水混濁あるいは血性羊水を認めたとき (B)
 - 3) 間欠的児心拍聴取で（一過性）徐脈，頻脈を認めたとき (A)
 - 4) 分娩が急速に進行したり，排尿・排便後など，胎児の位置の変化が予想される場合（胎児心拍聴取でもよい）(C)

7. 連続的にモニターされた胎児心拍数陣痛図の確認は、監視者が以下の間隔で行う。(C)
- 1) CQ411 に示す胎児心拍数波形分類でレベル 1 または 2 を呈し、特にリスクのない、あるいはリスクが低いと判断される産婦：分娩第 1 期は約 30 分間隔で、分娩第 2 期は約 15 分間隔
 - 2) CQ411 に示す胎児心拍数波形分類でレベル 3 を呈す例またはハイリスク産婦：分娩第 1 期は約 15 分間隔で、分娩第 2 期では約 5 分間隔
 - 3) CQ411 に示す胎児心拍数波形分類でレベル 4 または 5 では連続的に波形を監視する

▷ 解 説

分娩監視装置の胎児心拍数陣痛図記録に関して、1cm/分と 3cm/分、いずれでの記録が優れているかについては専門家の間でも見解の一致をみていない。これは一般産婦人科医を対象とした「判読のしやすさ」を検討した研究がないことにも一因がある。しかし、本ガイドライン(2011 年版)に新たに CQ411 (分娩監視装置モニターの読み方・対応は?) が追加されたことにより、適切な対応を行うために基線細変動の評価と早発・遅発・変動徐脈の厳密な鑑別が要求されることになった。胎児心拍数陣痛図を 1cm/分で記録すると 3cm/分で記録した場合に比し、基線細変動の評価や、早発・遅発・変動徐脈の鑑別に困難をきたしやすいことが指摘されている。CQ411 解説中の徐脈定義の記述中にあるように、これらの鑑別には 30 秒間という時間長が極めて重要であり、この時間長を正確に判定するためには 3cm/分が優れている。したがって、今後、胎児心拍数陣痛図の記録は 3cm/分が勧められる。

分娩監視の目的は、子宮収縮を評価し、胎児心拍数により胎児に切迫する危険な徴候をいち早く捕らえることにある。従来、分娩監視装置による連続的モニタリングは胎児低酸素状態を正確に捕らえることが可能と思われていた。しかし、分娩監視装置による胎児低酸素状態の推測は偽陽性率が高いことが分かってきた。9 つのランダム化された試験のメタアナリシスで、連続的モニタリングは間欠的児心拍聴取と比べ、帝王切開および経膣器械分娩の数を有意に増加させ、胎児低酸素血症による周産期死亡を減らすことができた。どちらの方法でも、全体の周産期死亡率には差がないことが報告された¹⁾。別の分析では、周産期死亡率には差がなく、脳性麻痺の発生頻度にも差がなかったが新生児痙攣が減少したことが報告されている²⁾。これらの比較試験には、低酸素血症による周産期死亡や脳性麻痺の発生数が極めて少ないという問題が存在するが、今まで行われてきた前方視的無作為抽出試験では、連続的モニタリングが間欠的児心拍聴取より優れていることは証明されていない。

しかし、ここで注意しなければならないのは、これらの試験での間欠的児心拍聴取は、タイミングが子宮収縮の直後で、分娩第 1 期では 15 分間隔、分娩第 2 期では 5 分間隔で行われていることである。この方法は、医師あるいは助産師や看護師が、産婦とほぼ 1 対 1 で児心拍聴取を行わねばならず、研究としてではなく実地臨床で行うことは、ほとんどの医療施設で困難であり非現実的と考えられる。したがって、分娩監視装置を使用する方法の方が实际的である。なお、連続的に記録された胎児心拍数図の読み方について、詳しく研究されているのは 32 週以降妊娠についてであり、32 週未満のそれについては個別に判断することが求められている (CQ411 参照)。

分娩監視装置を使用して分娩管理を行うにあたり、すべての分娩について分娩第 1 期より連続的モニタリングを行うべきかが問題となる。このような管理方法は、特にリスクのない産婦まで自由に動くこ

とを長時間制限することとなり、「自然な出産」を望んでいる産婦の意向に反し、苦痛・不快感を与えてしまう可能性がある。一方、分娩中は胎児が急激に危険な状態に陥る可能性が常に存在し、それらを迅速に検出するためには連続的モニタリングが必要との考え方もある。どちらが正しいかは結論の出ない問題であり、どの方法をとるかは、医療側の人員を含めた体制と安全性確保のバランスのうえで、妊産婦・家族の希望と同意によって決められるのが良いと思われる。本邦における産科医療施設の現状、社会および妊産婦・家族の分娩管理に対する認識、期待などを合わせて考えると、分娩監視装置を使用しつつ、症例に応じ間欠的児心拍聴取を併用し分娩管理を行うのが、現在の日本における平均的な管理方法ではないかと考えられる。

特にリスクのない、あるいはリスクが低いと判断される産婦に対し、どのくらいの間隔での胎児心拍数確認が適切であるかを示すデータはない。かつて ACOG は、一つの方法として、分娩第 1 期の活動期では少なくとも 30 分間隔で、第 2 期では少なくとも 15 分間隔で聴取、記録することを提示していたが(acog Technical Bulletin #207, July 1995)、現在ではそれぞれ 15 分間隔と 5 分間隔にする方法を提示している³⁾。FIGO の Study Group は、聴診の間隔を分娩第 1 期には 15 分間隔、第 2 期には毎回の陣痛のたびに、陣痛終了後少なくとも 1 分間は聴取すべきとしている⁴⁾。一方、入院時の胎児心拍数陣痛図に異常なければ、その後 6 時間は間欠的児心拍聴取が多くの施設で採用されており、たとえば 1 時間ごとの胎児心拍数の記録をするなどの方法も提唱されている⁴⁾。しかし、入院時に 20～30 分間、分娩監視装置を使用して、その結果により連続的モニタリングが必要な妊婦を選択する Admission test は、特にリスクのない、あるいはリスクが低いと判断される産婦ではその診断的価値がないという報告もある⁵⁾。日本産科婦人科医学会の出版物では、特に異常を認めない場合の児心音のチェックとして「入院時には一定時間（少なくとも 20 分以上）監視する。以降 60～90 分ごとにチェックする。」⁶⁾という方法と、「リスクの低い産婦の場合は潜伏期では適切な頻度で間欠的に実施するのが实际的である。陣痛が急激に強くなる活動期以降は、胎児へのストレスも増し、また児頭の急激な下降とともに臍帯が圧迫され得るため、持続的なモニタリングを行うべきである。」⁷⁾という方法が示されている。また、「（活動期において）分娩監視装置をはずしている間は少なくとも 15 分ごとにドップラ法ないし超音波検査によって胎児心拍数を確認する。」との方法も示されている⁸⁾。

このように具体的な管理方法として何が適切かを定めることは困難であるが、本ガイドラインでは、特にリスクのない、あるいはリスクが低いと判断される産婦の分娩第 1 期については、入院時を含め分娩監視装置を一定時間（20 分以上）使用し正常な場合（CQ411 の Answer 1 の場合）は、次の分娩監視装置使用までの一定時間（6 時間以内）は間欠的児心拍聴取（15～90 分ごと）で監視を行ってよいとした。たとえば潜伏期 30～90 分間隔、活動期 15～60 分間隔で間欠的児心拍聴取を行うといったように、各医療施設でチェック間隔などの管理マニュアルを決めておき、妊婦に事前の了解を得ておくことが推奨される。

本 CQ の Answer 5 におけるような「連続的モニタリング」中であっても、トイレ歩行時等の短時間の連続的モニタリング一時中断は認められるが、長時間の連続的モニタリング中断は行わない。また、連続的モニタリングにより長時間の臥床となる場合は、深部静脈血栓症の予防にも留意する。CQ411 において、胎児心拍数波形別・推奨対応（表 I, II, III）が示されているが、監視強化以上の対応が必要と判断された症例においては連続的モニタリングを行う。ハイリスク産婦は「間欠的児心拍聴取法の有効性に関する研究」から除外されていることが多いため、ハイリスク例での間欠的児心拍聴取法が安全な管理法かは明らかとなっていない。ACOG は胎児発育不全、妊娠高血圧腎症、1 型糖尿病合併妊娠などのハイリスク産婦については連続的モニタリングをすべきとしている³⁾。子宮収縮薬を使用した場合（CQ404）、無痛分娩の場合も連続的モニタリングを行う。また分娩第 2 期は、必要とされる間欠的児

心拍聴取の頻度から考え、連続的モニタリングの方が容易で実用的である。

破水時は、臍帯脱出や胎児の位置変化による臍帯圧迫などが起こることがあり、また羊水混濁を認めた時(CQ407)や血性羊水を認めた時も、一定時間分娩監視装置を装着する。分娩が急速に進行した時や、排尿・排便後も、胎児の位置の変化などで異常があらわれることがあるので、胎児心拍聴取または一定時間の分娩監視装置装着を行う。

連続的モニタリング時の監視者によるモニター確認は、特にリスクのない、あるいはリスクが低いと判断される産婦では分娩第1期ではおおよそ30分間隔で、分娩第2期では15分間隔で行い、ハイリスク分娩では分娩第1期ではおおよそ15分間隔で、分娩第2期では5分間隔で行う³⁾ことを推奨した。

文 献

- 1) Vintzileos AM, Nochimson DJ, Guzman EF, et al.: Intrapartum electronic fetal heart rate monitoring versus intermittent auscultation: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 149—155 (Meta-analysis)
 - 2) Alfievic Z, Devane D, Gyte G: Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD006066 (Meta-analysis)
 - 3) American College of Obstetricians and Gynecologists: Intrapartum fetal heart rate monitoring: nomenclature, interpretation, and general management principles. *ACOG Practice Bulletin No. 106*, 2009 (Guideline)
 - 4) FIGO Study Group on the Assessment of NEW Technology: Intrapartum surveillance: recommendation on current practice and overview of new developments. *Int J Gynecol Obstet* 1995; 49: 213—221 (III)
 - 5) Blix E, Reinart LM, Klovning A, et al.: Prognostic value of the labour admission test and its effectiveness compared with auscultation only: a systematic review. *BJOG* 2005; 112: 1595—1604 (Meta-analysis)
 - 6) 日本母性保護産婦人科医会：看護要員の医療事故防止のために。2000 (III)
 - 7) 日本産婦人科医会：分娩管理。研修ノート No. 68. 2003 (III)
 - 8) 日本産婦人科医会：胎児の評価法。研修ノート No. 78. 2008 (III)
-

CQ411 分娩監視装置モニターの読み方・対応は？*Answer*

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

▷ 解 説

正確な判読のためにはノイズの少ない、きれいに記録された胎児心拍数陣痛図が必要である。したがって、心拍プローブ・陣痛プローブは、きれいな記録となるよう正しく装着する。本ガイドラインでは日本産科婦人科学会周産期委員会が推奨する指針を基に Answer 案を用意した。日本産科婦人科学会周産期委員会が推奨する指針 (一部改変)¹⁾²⁾を以下に示す。

I. 胎児心拍数波形の分類

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

II. 胎児心拍数波形分類の判定

胎児心拍数波形のレベル分類は、10 分区画ごとに胎児心拍数陣痛図を判読し、表 II-1～5 および付記に基づき判定する。複数レベルが出現している場合は最も重いレベルとする。なお、本波形分類に基づき“胎児機能不全”の診断を行う場合は、レベル 3～5 を該当させるものとする。

III. 対応と処置

胎児心拍数波形が 1～5 のレベルに判定されたとき、表 III に示す A～D の対応と処置を行う。波形レ

(表Ⅰ) 胎児心拍数波形のレベル分類

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

(表Ⅱ-1) 基線細変動正常例

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

(表Ⅱ-2) 基線細変動減少例

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

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

(表Ⅱ-3) 基線細変動消失例

薬剤投与や胎児異常など特別な誘因がある場合は個別に判断する

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

* 薬剤投与や胎児異常など特別な誘因がある場合は個別に判断する

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

レベル 3, 4 では、10 分ごとに波形分類を見直し対応する。対応と処置の実行に際しては、以下の背景因子、経時的变化および施設の事情（緊急帝王切開の準備時間等）を考慮する。背景因子：妊娠週数、母体合併症、胎児の異常、臍帯・胎盤・羊水の異常、分娩進行状況など

なお、これらの対応と処置が適用される妊娠週数は 32 週以降である。32 週未満症例に関しては個々の症例ごとに判断する。

【経緯等の説明】

日本産科婦人科学会周産期委員会は、2008 年（平成 20 年）に、「胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針（案）」を提案し³⁾、2009 年（平成 21 年）に一部改定した⁴⁾。この指針には、基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせにより分類された胎児心拍数波形のレベル分類（1～5）（表Ⅰ、Ⅱ）別対応（表Ⅲ）が示されている。本ガイドラインもこれら周産期委員会の推奨を踏襲している。対応（経過観察、監視の強化、保存的処置、急速遂娩準備、急速遂娩の 5 種類）に関しては、エビデンスが乏しい中での推奨であることを考慮して幅をもたせてあるのが特徴である。例えば、レベル 3（異常波

(表Ⅱ-4) 基線細変動増加例

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

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

(表Ⅱ-5) サイナソイダルパターン

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

付記：

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

形（軽度）時の対応は監視強化、保存的処置、あるいは急速遂娩準備のいずれかを行うよう推奨している。しかし、この対応は絶対的なものではなく、対応の決定に際しては、妊婦の背景ならびに施設の諸事情を考慮することを求めている。また「刺激による一過性頻脈の誘発」⁵⁾や、児頭採血⁶⁾は胎児心拍数陣痛図の持つ高い偽陽性率（異常パターンが出現しても、実際に、胎児は正常に酸素化されている率）を補う際に有用である。対応と処置の実施内容については、表Ⅲを参考に、各施設において具体的なルールを定めることが望ましく、医療機関の裁量権に委ねられるべきである。

「胎児機能不全」は胎児心拍数波形のレベル分類 3～5（異常波形 軽度、中等度、高度）の場合に診断することを勧めている。すなわち、「まだ軽症」と考えることができる時点（レベル 3）より、「胎児機能不全」の診断を可能にし、「監視強化」以上の対応を求めている。これは、重症化予測の困難な分娩中胎児状態に即応できるようにとの配慮からである。分娩中の波形レベルが 3 ないし 4 であっても、その持続時間によっては胎児血酸素化不全状態が重篤化する可能性がある。したがって、Answer 5 に示すように、分娩中にレベル 3～4 が持続する場合には分娩進行速度や分娩進行度（子宮口開大ならびに児頭下降度で判断）も考慮し、「経膈分娩続行」の可否について定期的に判断する。定期的判断の間隔については波形レベル、持続時間、分娩進行度によっても異なるが、10 分～60 分ごとが目安となる（内診による分娩進行度の評価は妊婦の苦痛を考慮し、必ずしもこの間隔では要求されない）。この判断において「経膈分娩困難」とした場合にはなるべく早期に緊急帝王切開を行う。基線細変動(baseline variability)

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

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

〈保存的処置の内容〉

一般的処置：体位変換、酸素投与、輸液、陣痛促進薬注入速度の調節・停止など

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

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

ity), 心拍数基線 (FHR baseline), および一過性徐脈 (deceleration) の定義に関しては, 周産期委員会報告 (2003 年) の「用語と定義」に準拠している⁷⁾.

【歴史的背景】

2003 年 (平成 15 年) に日本産科婦人科学会周産期委員会が報告した, 「胎児心拍数図の用語と定義」は, わが国における胎児心拍数パターンの読み方の標準化をねらったものである。この基準は, 1997 年に発表された, 米国 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) のリサーチガイドライン⁸⁾に準拠している。これらのガイドラインは, 胎児健康度に関する評価に対して, 2 つの極端な例のみしか言及していない。「基線, 基線細変動が正常であり, 一過性頻脈があり, 一過性徐脈が無いとき, 胎児は健康である」と「基線細変動の消失を伴った, 繰り返す遅発一過性徐脈や高度変動一過性徐脈, または, 高度遷延一過性徐脈や高度徐脈が出現するとき, 胎児 well-being は障害されている恐れがあると判断する」の 2 点である。これらを考慮し, 本ガイドラインでは周産期委員会の提案どおり, 「基線細変動の減少を伴った」場合にはそれらが正常である場合より表 II-2 に示すように, 一部例外を除いて, レベル分類を 1 段階上昇させている。また, 「基線細変動消失」の場合にはどんな一過性徐脈が出現してもそのみでレベル分類 5 (異常波形 高度) としている。基線細変動増加例では, 基線細変動正常例に比べて, 一部レベル分類が上がっていることにも注意する。

NICHD で示された極端な 2 つの例以外に関しては, 一致した意見をみていなかった。しかし, 分娩監視装置が広く普及していることを鑑みると, 上記 2 つの極端例以外のパターンに関しても, 胎児 well-being 評価と臨床的対応の標準化を早急に確立する必要がある。英国, カナダ, さらに米国において, 心拍数パターンを中心とした所見と胎児健康度の解釈および臨床的対応に対してガイドラインが提案された。それぞれ, 3 段階 (3-tier system) に分類されているが, 中間分類が広すぎる欠点がある。そこで, わが国においては独自に 5 段階 (5-tier system) の評価が推奨¹²⁾された。

【分類に対する根拠】

8 文献を検討した報告⁹⁾は以下の結論を得ている。①基線細変動が正常であれば, 98% にアシドーシス (pH<7.10) がない。②基線細変動が減少または消失すれば, その 23% にアシドーシスがある。この結論を考慮すると臨床現場においては, 基線細変動は胎児 well-being を予測するうえで最重要視す

べき項目と考えられる。

また、遅発一過性徐脈（late deceleration）と変動一過性徐脈（variable deceleration）は、徐脈の程度や徐脈持続時間に規定される重症度が増すにつれて、有意の胎児血 pH 低下が観察されている¹⁰⁾¹¹⁾。すなわち、遅発一過性徐脈においては、一過性徐脈の心拍数下降度が 45bpm 以上、15～45 bpm、15bpm 未満と軽度になるに従って、胎児血 pH が上昇する。また、変動一過性徐脈においては、高度（持続時間 60 秒以上、かつ最下点 70bpm 未満）、中等度（持続時間 60 秒以上、かつ最下点 70～80bpm、持続時間 30～60 秒、かつ最下点 70bpm 未満）、そして軽度（それ以外の変動一過性徐脈）になるに従って胎児血 pH が上昇する（遅発一過性徐脈も変動一過性徐脈も、周産期委員会の指針では、中等症は高度に含められている）。文献的報告はないが、遷延一過性徐脈（prolonged deceleration）においても同様であると推定される。

【用語に関する定義】

日本産科婦人科学会雑誌 55 巻 8 月号に掲載されている用語の定義を以下に示す。

胎児心拍数図波形の定義

A. 胎児心拍数基線 FHR baseline

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

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

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

また

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

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

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

B. 胎児心拍数基線細変動 FHR baseline variability

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

細変動を振幅の大きさによって 4 段階に分類する。

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

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

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

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

1) 一過性頻脈 acceleration

一過性頻脈とは心拍数が開始からピークまでが 30 秒未満の急速な増加で開始から頂点までが 15

bpm 以上、元に戻るまでの持続が 15 秒以上 2 分間未満のものをいう。32 週未満では心拍数増加が 10bpm 以上、持続が 10 秒以上のものとする。

遷延一過性頻脈 prolonged acceleration

頻脈の持続が 2 分以上、10 分未満であるものは遷延一過性頻脈(prolonged acceleration)とする。10 分以上持続するものは基線が変化したものとみなす。

2) 一過性徐脈 deceleration

i) 早発一過性徐脈 early deceleration

早発一過性徐脈とは、子宮収縮に伴って、心拍数減少の開始から最下点まで 30 秒以上の経過で緩やかに下降し、その後子宮収縮の消退に伴い元に戻る心拍数低下で、その一過性徐脈の最下点と対応する子宮収縮の最強点の時期が一致しているものをいう。その心拍数減少は、直前の心拍数より算出される。

ii) 遅発一過性徐脈 late deceleration

遅発一過性徐脈とは、子宮収縮に伴って、心拍数減少の開始から最下点まで 30 秒以上の経過で緩やかに下降し、その後子宮収縮の消退に伴い元に戻る心拍数低下で、子宮収縮の最強点に遅れてその一過性徐脈の最下点を示すものをいう。その心拍数減少は、直前の心拍数より算出される。

注) ほとんどの症例では、一過性徐脈の下降開始・最下点・回復が、おのおの子宮収縮の開始・最強点・終了より遅れて出現する。

iii) 変動一過性徐脈 variable deceleration

変動一過性徐脈とは、15bpm 以上の心拍数減少が 30 秒未満の経過で急速に起こり、その開始から元に戻るまで 15 秒以上 2 分未満を要するものをいう。子宮収縮に伴って出現する場合は、その発現は一定の形をとらず、下降度、持続時間は子宮収縮ごとに変動する。

注) 子宮収縮が不明の場合は、早発一過性徐脈、遅発一過性徐脈、変動一過性徐脈の区別はつけない。

iv) 遷延一過性頻脈 prolonged deceleration

遷延一過性頻脈とは心拍数の減少が 15bpm 以上で、開始から元に戻るまでの時間が 2 分以上 10 分未満の徐脈をいう。10 分以上の一過性徐脈の持続は基線の変化とみなす。

(日本産科婦人科学会 周産期委員会 胎児心拍数図の用語及び定義検討小委員会。委員長：岡村州博。平成 14 年度報告より一部抜粋)

文 献

- 1) 岡井 崇, 池田智明, 瓦林達比古, 他: 周産期委員会. 委員会提案. 胎児心拍数波形の分類に基づく分娩時胎児管理の指針 (2010 年版). 日産婦誌 2010; 62: 2068—2073 (III) (Guideline)
- 2) Okai T, Ikeda T, Kawarabayashi T, et al.: Intrapartum management guidelines based on fetal heart rate pattern classification. J Obstet Gynecol Res 2010; 36: 925—928 (III) (Guideline)
- 3) 周産期委員会: 胎児の総合評価に関する小委員会報告 (委員長 岡井 崇). 日産婦誌 2007; 59: 1159—1165 (III) (Guideline)
- 4) 周産期委員会: 胎児機能不全の診断基準の作成と検証に関する小委員会報告 (委員長 岡井 崇). 日産婦誌 2008; 60: 1220—1221 (III) (Guideline)
- 5) Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC: The scalp stimulation test: a clinical alternative to fetal scalp blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 274—277 (II)
- 6) Paul WM, Gare DJ, Whetham JC: Assessment of fetal scalp sampling in labor. Am J Obstet Gynecol 1967; 99: 745—753 (II)
- 7) 日本産科婦人科学会: 胎児心拍数図に関する用語・定義 (改訂案). 日産婦誌 2002; 54: 4 (III) (Guideline)

-
- 8) Electronic fetal heart rate monitoring: Research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health Planning Workshop. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 1385—1390 (Guideline)
 - 9) Parer JT, King T, Flanders S, et al.: Fetal academia and electronic fetal heart rate patterns: Is there evidence of an association? J Mat Fet & Neo Med 2006; 19: 289—294 (II)
 - 10) Paul RH, Suidan AK, Yeh S, et al.: Clinical fetal monitoring. VII. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability. Am J Obstet Gynecol 1975; 123: 206—210 (II)
 - 11) Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, et al.: Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. Am J Obstet Gynecol 1969; 104: 1190—1206 (II)
-

CQ 412 分娩誘発の方法は？*Answer*

1. 子宮収縮薬（オキシトシン，プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ ，プロスタグランジン E_2 錠）を使用する場合には「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」（本ガイドライン巻末収載）を順守する。（A）
2. 複数の子宮収縮薬の同時併用による誘発・促進は行わない。（A）
3. 極端な頸管熟化不良例には原則として子宮収縮薬は用いない。（B）
4. 吸湿性頸管拡張材およびメトロイリント（ミニメトロ[®]を含む）による器械的頸管熟化処置時には以下を行う。
 - 1) 適応，方法，主な有害事象などを含めたインフォームドコンセントを得る。（B）
 - 2) 入院後あるいは入院時に実施する。（B）
 - 3) 破水の有無にかかわらず感染の誘因となり得るので，とくに前期破水例に対してやむを得ず器械的頸管熟化処置を行う場合には，感染徴候に十分注意し，体温測定，血液検査等を適宜行い，抗生剤の併用も考慮する。（B）
5. 用量 40mL 以下のメトロイリント手技による器械的頸管熟化処置時には Answer 4 の各項に加えて以下を行う。
 - 4) 「メトロイリントの使用・使用後に臍帯脱出が発症した症例が存在する」ことを含めたインフォームドコンセントを得る。（B）
 - 5) 挿入前に臍帯下垂がないことを確認する。（B）
 - 6) 陣痛発来時にはすみやかに分娩監視装置を装着する。（B）
 - 7) 破水時，腔外脱出時には，臍帯下垂・脱出の有無について速やかに確認する。（B）
6. 用量 41mL 以上のメトロイリント手技を実施する場合には，Answer 4 ならびに 5 の各項に加えて，以下を行う。
 - 8) 分娩監視装置による監視を行う。（B）
 - 9) 頭位の場合には注入量は 150mL 以下とする。（B）
 - 10) 緊急帝王切開術が行えることを確認しておく。（C）
7. ラミナリアあるいはプラステロン硫酸ナトリウムと子宮収縮薬の同時併用は行わない。（B）
8. メトロイリントと子宮収縮薬を併用する場合には，メトロイリント挿入時から 1 時間以上分娩監視装置による観察を行った後に子宮収縮薬投与を開始する。（B）
9. 「プロスタグランジン E_2 錠内服」後の「オキシトシンまたはプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ 点滴静注」は最終内服時から 1 時間以上経た後に，投与を開始する。その際にも，当該薬剤の開始時投与量は順守し，過強陣痛発生に十分注意する。（B）

▷ 解 説

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会が発刊（2006 年 7 月）した「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」は、今回改訂されて「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」（以下、『留意点 2011』）となり、本ガイドラインの巻末（p. 333～339）に全文が掲載されている。子宮収縮薬を使用する場合、過強陣痛の問題が知られており、古くから安全な使用のための研究がなされてきた¹⁾。薬剤（オキシトシン、プロスタグランジン F_{2α}、プロスタグランジン E₂ 錠）による陣痛誘発・促進を行う場合には、『留意点 2011』に掲載されている適応・要約・禁忌を熟読し十分に検討したうえで、さらにインフォームドコンセントのうえで行う。用法用量を順守し、また分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数の原則連続モニタリング、約 1 時間ごとのバイタルサインチェックなどの安全管理を励行する。なお分娩誘発の適応については、該当する各 CQ（前期破水：CQ304, FGR：CQ310, 妊娠高血圧腎症：CQ312, 社会的適応：CQ405, 妊娠 41 週以降：CQ409）を参照されたい。

本項では分娩誘発の方法、とくに頸管熟化不良例の取り扱いについて述べる。子宮頸管熟化不良例では、分娩誘発が失敗しやすい²⁾（表 1）。したがって、分娩誘発の適応があり、かつ頸管熟化不良と判断された場合には、頸管熟化処置後に陣痛誘発を行うことが一般的である。巻末の『留意点 2011』においても、子宮収縮薬使用のための条件④として「事前に頸管熟化について評価すること。頸管が極端に未熟な場合は、他の方法により頸管熟化を図った後に子宮収縮薬を使用する」を挙げている。Bishop score 何点以下を頸管熟化不良として熟化処置の適応とするかについての統一基準はないが、5 点以下の初産婦では有意に帝切率が高いとする報告³⁾、初産婦 4 点以下・経産婦 3 点以下では帝切率が有意に高いとする報告がある⁴⁾。アメリカ ACOG の Practice Bulletin⁵⁾・カナダ SOGC ガイドライン⁶⁾では、6 点以下を頸管熟化不良として扱っている。このように頸管熟化判定には統一基準がないので、頸管熟化の判断は各人に委ねられる。しかし、「頸管熟化は極端に不良」と判断した場合には子宮収縮薬は原則用いない。また、頸管熟化処置が必ずしも誘発成功にむすびつくわけではない。

頸管熟化処置としては、本邦では主に器械的な方法として、吸湿性頸管拡張材（ラミナリア桿、ダイラパン[®]、ラミセル[®]など）や用量 40mL 以下のメトロイリントル手技（ミニメトロ[®]、フォーリーカテテルなど）が用いられている。器械的頸管熟化処置には、過強陣痛が起きにくいという利点がある⁷⁾一方で、さまざまな有害事象が報告されている。欧米では薬物的頸管熟化処置が主流であることから、器械的頸管熟化処置の有害事象についての正確な頻度は明らかではない。しかしながら、考えられる有害事象も含めたインフォームドコンセント後に有害事象に備えて入院管理のもとで実施する。

器械的頸管熟化処置の有害事象の代表的なものは、母体ならびに新生児の感染リスクである^{8)～10)}。とくに前期破水例における器械的頸管熟化処置についてはより慎重な対応が必要となる。器械的頸管熟化処置の母児感染リスクに関する多くの研究では破水例・非破水例が混在しており¹⁰⁾、前期破水例における器械的頸管熟化処置の是非については現時点では結論が出ていない。前期破水少数例を対象とした研

（表 1） 頸管熟化度と分娩誘発失敗率¹⁾

Bishop score	0～3 点：初産 45%・経産 7.7%
	4～6 点：初産 10%・経産 3.9%
	7～10 点：初産 1.4%・経産 0.9%

※頸管熟化法としてプロスタグランジン製剤を使用しない場合の成績

究¹¹⁾では有害事象は少なかったとの報告もある。これらのことから、本ガイドラインでは頸管熟化が不良な前期破水例に対する器械的熟化処置も、考慮の対象から除外しなかった。前期破水例に対してやむを得ず器械的熟化処置を行う場合には、感染徴候に十分注意し、体温測定、血算、CRP 測定等を適宜行い、必要に応じて抗生剤の併用も考慮する。また前期破水のない例においても、器械的頸管熟化処置時には感染徴候に注意する。

メトロイリントはラミナリア桿に比して頸管熟化作用・誘発成功率とも有意に高いとの報告¹²⁾がある一方、臍帯脱出との関連が懸念されている。一般的な臍帯脱出のリスク因子は多胎、横位、低出生体重児、羊水過多などであり¹³⁾、誘発分娩はリスク因子であるという意見¹⁴⁾と、ほとんど関連がないという意見¹⁵⁾とがある。メトロイリントは子宮頸管熟化不全例の経腔分娩に多大な貢献をしているが、その使用頻度ならびに使用中の臍帯脱出頻度に関する報告は極めて少ない。メトロイリント使用中・使用後の臍帯脱出頻度が非使用例に比して高いか否かについて信頼のおける報告は少ない。このようにメトロイリントの功罪については十分検討されていない。しかしながら一旦臍帯脱出が起これば児状態は急速に悪化するので、より安全性を向上させるために以下が推奨される。「メトロイリント使用中・使用後に臍帯脱出が発症した症例が存在する」を含めたインフォームドコンセント後に使用する。メトロイリントは緊急帝王切開が可能な施設、あるいは緊急帝王切開が可能な状況にあることを確認して使用する。メトロイリント使用前には臍帯が児先進部下方にないことを確認し、臍帯下垂がある場合には使用しない。用量 40mL 以下のメトロイリント使用中に陣痛発来が疑われる場合にはすみやかに分娩監視装置を装着し、胎児心拍の変動と過強陣痛の有無を確認する(用量 41mL 以上のメトロイリント挿入中は分娩監視装置を使用して胎児 well-being を監視する)。破水時・腔外脱出時には速やかに臍帯脱出がないことを確認する。ただしメトロイリント非使用例や注入量が少ないミニメトロ[®]での臍帯脱出例の報告もあり¹⁶⁾、臍帯脱出の完全な予防法は知られていない。したがって、これらの慎重な対応がメトロイリントに関する有害事象予防に効果的か否かについても知られていない。

用量 41mL 以上のメトロイリントを使用する場合、エビデンスはないものの用量が 40mL 以下のメトロイリント手技に比してより臍帯脱出の危険が高い可能性がある。このため、上記の諸注意に加えて、子宮収縮薬使用中と同様に分娩監視装置による子宮収縮・胎児心拍数の原則連続モニタリングを行う。頭位の場合、用量は 150mL 以下とする。なお、骨盤位分娩時のメトロイリントに関しては、骨盤位経腔分娩に伴う臍帯下垂予防のために使用される性質上、通常 150mL 以上の注入量を用いる。臍帯脱出が認められた際の緊急帝王切開までの間の処置として、内診指による児頭の押し上げ以外に、骨盤高位や膝胸位が有用であるという¹⁷⁾。

その他、器械的な頸管拡張法として、用指的な卵膜剥離があるが、効果については肯定的報告¹⁸⁾と否定的報告¹⁹⁾がある。

器械的頸管熟化処置(ラミナリアあるいはメトロイリント使用)と子宮収縮薬の同時併用に関する有効性と安全性に関するエビデンスは少ない。これらの併用は分娩所要時間を短縮させる可能性があるが、過強陣痛や子宮破裂の危険を高める可能性もある。ラミナリア使用例は頸管が特に未熟である場合が多く、ラミナリアと子宮収縮薬の同時併用は勧められない。メトロイリントと子宮収縮薬の同時併用については、ミニメトロ[®](40mL)の添付文書(09年10月1日改訂第4版)およびネオメトロ[®](ディスク型:最大100mL, ひょうたん型:最大120mL)の添付文書(07年4月1日改訂第3版)において「陣痛促進剤と本品の併用は過強陣痛などの有害事象を引き起こすおそれがあるので、薬剤との併用を行う場合には医師の責任下において厳重な母児の管理を行うこと」、またオバタメトロ(フジメトロ[®])の添付文書(2009年9月1日改訂第5版)において「陣痛誘発させる初期の段階で、本品と陣痛促進剤(オキシトシンなど)との併用は避けてください[過強陣痛を起こす恐れがあるため]」

と警告されており、いずれも慎重な対応が要求されている。本ガイドラインでは、メトロイリンテル挿入後すみやかに分娩監視装置を装着し、子宮収縮・胎児心拍数を少なくとも1時間以上は観察した後に、必要に応じて子宮収縮薬投与を開始することとした。

器械的頸管熟化処置以外では、本邦で保険適応のある薬剤として、プラステロン硫酸ナトリウム（レボスパ[®]、アイリストーマー[®]）の注射薬がある。本剤の添付文書には「本剤の使用により、胎児徐脈または胎児仮死が起こることがあり、胎児死亡に至った症例が報告されている」「陣痛誘発・促進剤（プロスタグランジン F_{2α} 製剤、オキシトシン製剤等）との同時投与は避ける」「投与に際しては妊婦および胎児の状態を分娩監視装置等により十分に監視するとともに、投与後も同様に十分観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行う」などの記載があるので、添付文書熟読のうえ十分なインフォームドコンセント後に使用し、陣痛促進薬使用時と同様な母児監視を行う必要がある。また、添付文書には重要な基本的注意として「陣痛誘発・促進剤（プロスタグランジン F_{2α} 製剤、オキシトシン製剤等）との同時併用は避ける」とあるので、陣痛誘発・促進剤との併用は行わない。

以上の処置による頸管熟化後、あるいは頸管熟化良好例における分娩誘発には、オキシトシンまたはプロスタグランジン F_{2α} 製剤の点滴静注を用いる。

諸外国では、妊娠末期の頸管熟化目的でプロスタグランジン製剤の経腔投与が行われる場合がある。しかし、本邦ではプロスタグランジン E₂ 錠の経腔投与は認められていない。プロスタグランジン E₂ 錠の効能効果は「妊娠末期の陣痛促進・誘発」であり、添付文書によれば「Bishop score 等により頸管が熟化していることを確認した後、本剤を投与することが望ましい」となっている。しかしながらプロスタグランジン E₂ 錠には頸管熟化作用があり¹⁹⁾、頸管熟化不良例に対する分娩誘発を前提とした使用は考慮の対象となる。ただし、経口投与なので調節性に欠け、過強陣痛、血圧上昇、悪心嘔吐などの有害事象があることに留意する。したがって内服中は、オキシトシンやプロスタグランジン F_{2α} 製剤点滴静注時と同様の安全管理（『留意点』参照）が必要である。内服中は胎児心拍陣痛図による連続モニターを行い、内服終了後も規則的な子宮収縮が終息するまではモニターを続ける。

分娩誘発時に、プロスタグランジン E₂ 錠内服に引き続いてオキシトシンやプロスタグランジン F_{2α} 製剤点滴静注を行った場合、過強陣痛となった有害事象が散見される。プロスタグランジン E₂ 錠最終内服からどの程度あければオキシトシンないしプロスタグランジン F_{2α} 製剤を安全に使用できるかについては知られていない。現在の本剤の発売元が発行している医薬品インタビューフォームにも言及されていない²¹⁾。一方、以前に同効薬を発売していた製薬会社の医薬品インタビューフォームでは「絶対安全であるという投与間隔は設定できないが、本剤投与後は最低でも2時間はあけること」と述べられている²²⁾。エビデンスは乏しいが本ガイドラインでは1時間以上あけることを推奨するとともに、その際にもオキシトシンやプロスタグランジン F_{2α} 開始時投与量厳守と過強陣痛に対する注意について再確認した。安全性ならびにこれら薬剤使用に関する利便性を高めるためにこの投与間隔については今後も引き続き本ガイドライン改訂ごとに見直しが行われる。

なお、本稿で論じてきた器械的頸管熟化処置、プラステロン硫酸ナトリウム、プロスタグランジン E₂ 錠の内服は、諸外国での使用頻度はきわめて低く、その有用性や安全性についてはエビデンスに乏しいのが実情である。一方、プロスタグランジンの経腔投与製剤は諸外国における頸管熟化のための標準的治療である（その有用性や安全性については文献上多数の報告がある）。今後、本邦でもプロスタグランジン経腔投与可能製剤使用に関する検討が望まれる。

文 献

- 1) 前田一雄, 伊藤隆志: 子宮収縮の自動制御. 産婦人科 MOOK 32, 陣痛のコントロール, 東京: 金原出版, 1985; 214—224
- 2) Arulkumaran S, Gibb DM, TambyRaja RL, et al.: Failed induction of labour. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1985; 25: 190 (II)
- 3) Vroenenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, et al.: Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol 2005 Apr; 105 (4): 690—697 (II)
- 4) Nielsen PE, Howard BC, Hill CC, et al.: Comparison of elective induction of labor with favorable Bishop scores versus expectant management: a randomized clinical trial. J Matern Fetal Neonatal Med 2005; 18: 59 (I)
- 5) ACOG Practice Bulletin #107: Induction of labor. August 2009 (Guideline)
- 6) SOGC Clinical Practice Guideline: Induction of labor at term. J Obstet Gynaecol Can 2001; 107: 1—12 (Guideline)
- 7) Boulvain M, Kelly A, Lohse C, et al.: Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001; (4): CD001233 (Meta-analysis)
- 8) Kazzi GM, Bottoms SF, Rosen MG: Efficacy and safety of laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. Obstet Gynecol 1982; 60: 440—443 (II)
- 9) Krammer J, Williams MC, Sawai SK, et al.: Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. Obstet Gynecol 1995; 85: 614—618 (I)
- 10) Heinemann J, Gillen G, Sanchez-Ramos L, et al.: Do mechanical methods of cervical ripening increase infectious morbidity? A systematic review. Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 177—188 (Review)
- 11) 浜井葉子, 神津 円, 今西由起夫: 当科における前期破水妊婦の取り扱い. 日産婦東京会誌 2004; 53: 421—423 (III)
- 12) 斎藤 克, 庄田 隆, 谷 昭博, 他: 頸管未熟例における分娩誘発時の前処置 ラミナリア桿とメトロイリントルの比較. 日産婦誌 1999; 51: 474—478 (II)
- 13) Dilbaz B, Ozturkoglu E, Dilbaz S, et al.: Risk factors and perinatal outcomes associated with umbilical cord prolapse. Arch Gynecol Obstet 2006; 274: 104—107 (II)
- 14) Boyle JJ, Katz VL: Umbilical cord prolapse in current obstetric practice. J Reprod Med 2005; 50: 303—306 (II)
- 15) Obeidat N, Zayed F, Alchalabi H, et al.: Umbilical cord prolapse: a 10-year retrospective study in two civil hospitals, North Jordan. J Obstet Gynaecol 2010; 30: 257—260 (III)
- 16) 伊東宏晃: 過期妊娠における子宮頸管熟化と分娩誘発. 産婦人科治療 2008; 96: s720—726 (III)
- 17) Ginosar Y, Weiniger C, Elchalal U, et al.: Emergency Cesarean delivery for umbilical cord prolapse: the head-down, knee-chest prone position for spinal anesthesia. Can J Anaesth 2008; 55: 612—615 (III)
- 18) Tan PC, Jacob R, Omar SZ: Membrane sweeping at initiation of formal labor induction: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2006; 107: 569 (I)
- 19) Hill MJ, McWilliams GD, Garcia-Sur D, et al.: The effect of membrane sweeping on prelabor rupture of membranes: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 111: 1313 (I)
- 20) 千村哲朗, 長谷川剛志, 井上公俊, 他: Conjugated Estrogens・DHA-S・PGE2 の頸管熟化作用に対する比較検討. 産科と婦人科 1981; 48: 994—998 (II)
- 21) 科研製薬株式会社医薬品インタビューフォーム「プロスタグランジン E2 錠 0.5mg『科研』」 (III)
- 22) 小野薬品工業株式会社医薬品インタビューフォーム「プロスタルモン・E 錠 0.5mg」 (III)

CQ 413 未受診妊婦への対応は？*Answer*

1. ハイリスク妊婦と認識する。(B)
2. 妊娠週数の確認に努める。(B)
3. 妊婦健診で実施が推奨されている諸検査を行う。(B)
4. 身元および家族連絡先等について確認に努める。(B)
5. 妊婦の背景等について支援的姿勢で聴取し、家族からの支援が期待できない場合には可能なかぎり早期に都道府県（市町村）に相談し公的支援の可能性を探る。(C)
6. 退院前に地域保健師に連絡をとり、児の成育環境について配慮する。(C)

▷ 解 説

わが国では、妊婦健診が普及しており、母子健康手帳交付を受け計 14～15 回の定期的妊婦健診を受けるのが通常である。しかし、中には妊婦健診をまったく、あるいは初期に 1～2 回程度しか受診せず、分娩時に必要な情報（分娩予定日や諸検査結果等）が不明なまま、いわゆる「飛び込み分娩」となる妊婦（未受診妊婦）が少なからず存在する。未受診妊婦に関する正確な全国調査はないが、自治体あるいは施設ごとの散発的な報告から推定するとその頻度は全分娩の 0.2～0.5% と考えられる¹⁾²⁾。実際、平成 19 年度の本邦の妊娠届出者（母子健康手帳交付者）の総数は 1,129,730 であり、うち 2,841 名がその届け出が出産後であった（厚生労働省雇児母発第 0709001 号、平成 20 年 7 月 9 日）。これらの妊婦が未受診妊婦とすると、その頻度は 0.3% となる。

妊婦の経済的負担軽減のために、現在では妊婦健診への公費補助が拡充され、ほぼすべての健診に対し、公費による援助が実施されるようになった。しかし、未受診の理由を調査すると、経済的理由だけでなく、妊娠に気づかなかった者が 14～19%¹⁾²⁾、気づいていたが放置した者が 14%¹⁾ 存在し、また 10 代や 20 代においては妊娠が確認されることへの拒否感³⁾を挙げる者も多い。このように経済的支援だけでは解決しない未受診理由も存在することから、今後も、「飛び込み分娩」となる妊婦は存在し続けると考えられる。後述するように未受診妊婦では母児ともに合併症を持ちやすいために社会資本の投入が受診妊婦に比して高額となる可能性がある。したがって、本人家族の問題はもとより、社会資本節約の観点からも社会として未受診を減少させるための努力が必要である。しかし、経済的理由(50%²⁾)以外の未受診減少のための有効手段についてはよく研究されていない。

未受診妊婦来院の際に、最も注意しなければならないのは、未受診妊婦の多くが医学的・社会的問題を有するハイリスク妊婦であるということである。医学的リスクとしては、まず早産率が 16～33% と高く^{2)4)～7)}、低出生体重児（2,500g 未満）の分娩頻度が 15～41%^{1)～3)7)～9)}、中でも超低出生体重児（1,000g 未満）の頻度が 4～7%¹⁾⁸⁾と高いことが挙げられる。また、新生児仮死率も 11～27%⁴⁾⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾と高く、NICU 収容を要した児の割合も 16～43%^{2)～5)8)～10)}と高い。母体合併症罹患率も高いとされ、妊娠高血圧症候群が 8%、常位胎盤早期剥離が 4% に発生したとの報告⁹⁾がある。日本産科婦人科学会周産期委員会調べ¹¹⁾によれば常位胎盤早期剥離・HELLP 症候群・子癇の発生が通常の 5 倍に増加していた。また、この調査で未受診妊婦 6 例の常位胎盤早期剥離が確認されたが、うち 4 例は子宮内胎児死亡を合併しており、1 例は母体死亡に至っている¹¹⁾。これらのリスクに加え、自宅や搬送中の施設外分娩が 10～41%^{1)～9)}と高率に発生しており、児の周産期死亡率は、15～70（出生 1,000 対）¹⁾⁵⁾⁸⁾で、わが国

全体の周産期死亡率 4.5(2007 年)¹²⁾に比し、著しく高い。これら医学的リスクは、未受診のため適切なスクリーニング・管理・治療を受けてないことから発生する。一部未受診妊婦は分娩予定日のみは判明している場合もあるが、まず妊娠週数を最終月経日、超音波による推定児体重、悪阻出現時期、胎動出現時期などあらゆる情報を収集して決定する(CQ009 参照)。次いで、妊婦健診において実施が推奨されている諸検査(本ガイドライン：A. 妊娠の管理、参照)を行い、合併症の診断、それに基づく管理を行う。

社会的リスクとしては、経済的・家庭的・社会通念上、妊娠自体が不利な条件下にある場合が多く、それらに起因するとも考えられる「無断分娩施設立ち去り・分娩費用未払い・児の引き取り拒否・児童虐待」等が発生しやすい。分娩費用未払いは、未受診妊婦の 24～53%^{1)～5)7)8)10)}に発生し、児の引き取り拒否や育児放棄により、実家や乳児院で養育されるようになった児の割合は 10～38%¹⁾³⁾⁵⁾⁸⁾¹³⁾に達する。これらには 20 歳未満の若年妊婦の割合が、10～27%^{1)～5)8)10)}と高いことや、未婚妊婦の割合が 15～77%¹⁾³⁾⁵⁾¹⁰⁾¹³⁾と高いことが影響している可能性がある。しかし一方で未受診妊娠を反復する例もあり、未受診妊婦の 8～14%⁷⁾⁸⁾が未受診妊娠・分娩経験者であり、比較的高齢経産未受診妊婦に未払いが目立つとの報告もあり¹⁾、未払いの原因を単純に経済的困窮のみに求めることはできない。

「分娩費用未払い・児の分娩施設への置き去り・連絡先不明のまま施設からの立ち去り」等の問題は以下の対策等により一部防止可能である。入院後できるだけ早期に家族や親族の連絡先を聴取し、その連絡先が有効であることを確認する(健康保険証、運転免許証、パスポート等の確認はただちに行う、ただしこれらを有してない場合も多い)。両親などの親族に連絡することにより、親族からの分娩費用支払いや育児に対する支援も期待できる場合もある。また、これら親族からの支援を受けられない未受診妊婦や住所不定の未受診妊婦も存在し、それら妊婦に関しては可能な限り早期に都道府県(市町村)に相談し公的支援の可能性を探ることがその後の母児のために極めて大切である。未受診妊婦は健康保険に加入していない場合もあり、ただちに加入の手続き等を都道府県(市町村)等に相談し、健康保険加入が可能となる場合もある(この場合、出産育児一時金が支給される可能性がある)。また、都道府県が安価な住居の提供や生活保護への道筋をつけることにより、その後の母児の生活設計が可能となる場合がある。これら支援を行うためには妊婦の背景等について詳細な情報収集が必要であるが、その際の詰問的姿勢はむしろ逆効果で支援を目的とした同情的姿勢が問題解決(母子の自立、分娩費用未払い等)を促進するために有効である。また、未受診妊婦は、育児放棄・虐待・ネグレクト等の危険も高く退院前に地域保健師と連絡をとり、児の成育環境について注視する体制を築く必要がある。

文 献

- 1) 中井章人, 林 昌子, 奥田直貴: 妊娠・出産時の支援 妊婦健康診査の意義と未受診妊婦のリスク. 周産期医学 2009; 39: 175—179 (III)
- 2) 山田 俊, 長 和俊, 遠藤俊明, 他: 北海道における未受診妊婦の実態—分娩取り扱い施設へのアンケート調査から(2008 年). 日本周産期・新生児医学会誌 2009; 45: 1448—1455 (III)
- 3) 上田克憲, 向井百合香, 原 香織, 他: 当科における過去 7 年間の「飛び込み分娩」26 例の実態. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008; 44: 621—621 (III)
- 4) 石川隆三, 河野照子, 菊地信三, 他: 当院における未受診妊婦の状況. 日産婦関東連合地方部会誌 2008; 45: 229—229 (III)
- 5) 野口崇夫, 渡辺 博, 多田和美, 他: 当センターにて分娩した妊婦健診未受診者に対する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2008; 44: 402—402 (III)
- 6) 長谷川雅明: 産気づいた未受診妊婦が運ばれてきた! 搬送受け入れ態勢の基本. ペリネイタルケア 2009; 新春増刊: 186—187 (III)

- 7) 石川浩史：未受診で搬送されてきた妊婦が産後、赤ちゃんを置いて行方不明 福祉との連携(2)．ペリネイタルケア 2009；新春増刊：301—303 (Ⅲ)
- 8) 前田津紀夫：未受診妊婦の実態とその対策について．日本医師会雑誌 2008；137 (4 別冊)：11—14 (Ⅲ)
- 9) 吉田昭三，大野木輝，吉澤順子，他：当科における未受診妊婦の分娩症例に関する検討．日本産科婦人科学会雑誌 2008；60：674—674 (Ⅲ)
- 10) 内田崇史，宇佐美知香，川端 薫，他：妊婦健診を受診せずに分娩に至った 38 症例の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌 2008；44：621—621 (Ⅲ)
- 11) 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)
- 12) 母子衛生研究会：母子保健の主なる統計 2008；88—88 (Ⅲ)
- 13) 水主川純，定月みゆき，箕浦茂樹，他：当科における妊婦健康診査未受診妊婦の検討．日本周産期・新生児医学会雑誌 2009；45：32—36 (Ⅲ)

CQ 414 「助産師主導院内助産システム」で取り扱い可能な Low risk 妊娠・分娩とは？

Answer

1. 「助産師主導院内助産システム」は、「予め当該病（医）院常勤医師との間で策定されたルールに基づき、助産師が医師の同席・立会なしに妊娠・分娩管理ができる体制、かつ必要に応じて速やかに医師主導に切り替えられる体制」とする。(B)
2. 参考基準（表 1～4）を基に、各施設において予め医師と助産師が協議して策定した基準で Low risk 妊娠・分娩と判断された妊婦・褥婦については「助産師主導院内助産システム」で取り扱える。(C)

▷ 解 説

本 CQ では「助産師主導院内助産システム」を採用するにあたっての Low risk 妊娠・分娩が満たすべき参考条件を示した。また、本 CQ での「助産師主導院内助産システム」の定義は、「予め当該病（医）院常勤医師との間で策定されたルールに基づき、助産師が医師の同席・立会なしに妊娠・分娩管理ができる体制、かつ必要に応じて速やかに医師主導に切り替えられる体制である」とする。すなわち、「表 1～4 に示された目安を参考にして各施設で Low risk と判定された妊娠・分娩」に関しては、「助産師主導の管理」が行える。しかし、Low risk が High risk へと変化した場合には速やかに医師主導管理とする。この「医師主導管理へ移行のための基準」については「施設ごとに予め医師-助産師間で協議し策定すること」を勧めた。「助産師は異常を否定してよい」とことになっており、すべての異常を予め策定されたルールに基づいて否定可能であれば、妊娠全期間を通して医師の介入なしで管理することができる。しかし、妊娠初期には鑑別すべき異常の種類（流産、子宮外妊娠、多胎、胎状奇胎など）が多いこと、妊娠 20 週頃と 30 週頃の超音波を用いたスクリーニング（頸管所見、胎児発育、羊水量、胎盤位置）は予後に多大な影響を与え得ることなどにより、これらの時期の健診は医師主導でなされることが望ましい。

表 1 には主に初診時に明らかになる理学所見と既往歴が示してある。表 2 には妊娠経過と共に判明してくる所見を妊娠週数の早い順に列記してある。表 3 には健診ごとに施行するチェック項目を、そして表 4 には分娩時チェック項目を列挙した。これら表 1～4 のすべての項目が正常であれば「真の」Low risk と判断される。一方、これら多岐にわたる項目のうち 1 つでも異常（値）があれば、「助産師主導」を排除する、というのは実際的ではない。これら表 1～4 には厚生労働科学特別研究事業「助産師と産科医の協働の推進に関する研究」平成 20 年度総括・分担研究報告書（2009 年、研究代表者、池ノ上克）よりも、より具体的かつ厳しい基準が設定されているので、これら項目あるいは数値中、どのような異常が認められた場合に医師主導へ移行するかについては、施設ごとに予め医師と助産師との間で策定しておくことを勧めた。すなわち、表 1～4 に掲載されている個々の基準の取捨選択/数値基準の再設定については各施設の独自性を尊重することにした。

Low risk 妊娠・分娩では助産師主導の妊娠・分娩管理が、予後を損なわずに終了することができ、妊婦から肯定的評価を受ける可能性がある^{1)～3)}。英国で行われた「助産師が責任を持って妊娠分娩を管理した場合（分娩は病院内の一画で行った）、妊娠予後はどうなるか？」の研究報告¹⁾を紹介する。2,734 名の Low risk 妊婦が無作為に 2 対 1 の割合（1,819 名と 915 名）で助産師管理群と医師管理群に分けられた。医師管理病棟と助産師管理病棟はわずかに 15m しか離れてない状況での研究である。結果、

(表 1) Low risk 妊婦抽出のためのチェックリスト

理学所見（非妊時あるいは妊娠初期） ☐ 身長（$\geq 150\text{cm}$） ☐ 年齢（< 35 歳） ☐ $18.5 \leq \text{BMI} ([\text{体重 kg}] \div [\text{身長 m}]^2) < 25$ ☐ 高身長（$> 160\text{cm}$）だが、「やせていて極端に手足が長い」という印象がない ☐ 血圧（収縮期血圧 $< 140\text{mmHg}$ かつ拡張期血圧 $< 90\text{mmHg}$） ☐ 蛋白尿半定量（-） ☐ 尿糖陰性（-） 家族歴 ☐ 両親あるいは兄弟姉妹に高血圧なし ☐ 両親あるいは兄弟姉妹に糖尿病なし ☐ 両親あるいは兄弟姉妹に既知の遺伝性疾患なし ☐ 両親あるいは兄弟姉妹に 40 歳未満の突然死（事故等を除く）なし 既往歴 ☐ 既知の内科・外科・神経疾患（喘息、糖尿病、心臓手術、自己免疫疾患、甲状腺疾患、てんかん、精神疾患、その他_____）なし ☐ 内科・精神疾患による長期（> 2 カ月）薬剤服用歴なし ☐ 子宮頸部円錐切除術既往なし ☐ 子宮筋腫の診断歴、あるいは子宮筋腫核出術既往なし ☐ 子宮奇形の診断歴なし ☐ 3 回以上の自然流産歴なし 以下は経産婦に関する産科既往歴 ☐ 帝王切開既往なし ☐ 切迫早産のための長期入院（≥ 14 日間）歴なし ☐ 子宮頸管縫縮術歴なし ☐ 早産（< 37 週）歴なし ☐ 妊娠糖尿病診断歴なし ☐ 妊娠高血圧症候群既往なし ☐ 子癰既往なし ☐ 常位胎盤早期剥離既往なし ☐ HELLP 症候群既往なし ☐ 分娩時大出血既往なし ☐ 子宮内反症既往なし ☐ 死産既往なし ☐ 重症仮死児（5 分後 Apgar < 7）出産既往なし ☐ 新生児（生後 28 日未満）死亡既往なし ☐ 低出生体重児（$< 2,500\text{g}$）出産既往なし ☐ 出生体重 $\geq 3,800\text{g}$ の児の出産既往なし ☐ 形態異常児（体表ならびに内臓に）出産既往なし ☐ 先天性感染症児（GBS、サイトメガロウイルス等）出産既往なし ☐ 運動神経麻痺（脳性麻痺、腕神経叢麻痺等）児出産既往なし ☐ 知的発育の遅れた児の出産既往なし

50% の妊婦は妊娠管理中あるいは分娩中に医師管理群となった（異常出現のため）が、46% の妊婦は助産師管理のまま分娩が終了した。予後は当初振り分けられた 1,819 名（助産師管理群）と 915 名（医師管理群）の 2 群間で比較された。早産率、自然経膣分娩率、帝王切開率、吸引鉗子分娩率、周産期死亡率、NICU 入室率のいずれにも 2 群間で差は認められず、分娩中の妊婦自由度は助産師管理群で高かった。こういった研究報告の多くは「助産師が責任を持ち、助産師が深く関与した妊娠分娩においては当該褥婦の満足度が高いこと」を指摘している²⁾³⁾。また、全妊娠分娩の約 3 割は妊娠全期間を通じて数回の医師の診察のみ（助産師が妊娠分娩管理を行う）で良好な妊娠予後が得られることを示唆している³⁾。

妊婦健診の目的は異常の早期発見にある（CQ001）。上記一連の報告はどのような状態を異常と判断するかを予め医師との間で決めておき、その異常発見のための検査法も予め決めておけば、助産師の妊婦管理における役割増大と患者満足度向上が期待できることを示唆している。また、分娩中の異常につ

(表 2) 妊娠週数別検査結果チェックリスト

妊娠 13 週頃まで ☐ 単胎妊娠（単胎以外は CQ701-705 参照） ☐ HBs 抗原（－）（＋の場合、CQ606 参照） ☐ HCV 抗体（－）（＋の場合、CQ607 参照） ☐ 不規則抗体（－）（＋の場合、CQ008 参照） ☐ 血液型（A, B, AB, O）確認済み ☐ Rh（D）（＋）（－の場合、CQ302 参照） ☐ 風疹抗体 HI が $32\times \sim 128\times$ （ $16\times$ 以下、 $256\times$ 以上の場合、CQ605 参照） ☐ 梅毒スクリーニング（－）（＋の場合、CQ613 参照） ☐ HIV スクリーニング（－）（＋の場合、CQ610 参照） ☐ HTLV-1 抗体（－）（＋の場合、CQ612 参照） ☐ 随時血糖値 $< 100\text{mg/dL}$ （ $\geq 100\text{mg/dL}$ の場合は 75gOGTT 検査へ、CQ005 参照） ☐ Hb 濃度 $\geq 10.5\text{g/dL}$ （高度貧血の場合、精査あるいは鉄剤の処方など） ☐ 血小板数 $\geq 15\text{万}/\mu\text{L}$ （値にもよるが特発性血小板減少症合併も考慮する） ☐ 白血球数 $< 12,000/\mu\text{L}$ （ $\geq 12,000/\mu\text{L}$ の場合、感染症や白血病に注意） ☐ 頸管内クラミジア抗原（－）（＋の場合、除菌を 30 週ぐらいまでにする必要あり、CQ602 参照） ☐ 子宮腔部細胞診正常（クラス $\leq \text{II}$ ）	
20 週～25 週 ☐ 子宮頸管長 $\geq 3.0\text{cm}$ ☐ 内子宮口 funneling（－） ☐ 胎盤位置正常 ☐ 羊水量正常 ☐ 胎児発育正常	33 週～37 週 ☐ GBS（－）（＋の場合、CQ603 参照）
26 週頃 ☐ 50gGCT の 1 時間値 $< 140\text{mg/dL}$ （ $\geq 140\text{mg/dL}$ の場合、 75gOGTT 検査へ、CQ005 参照）	37 週頃 ☐ 頭位 ☐ 巨大児の可能性低い ☐ Hb 濃度 $\geq 9.5\text{g/dL}$ ☐ ヘマトクリット値 $< 38\%$ ☐ 血小板数 $\geq 15\text{万}/\mu\text{L}$
30 週頃 ☐ 子宮頸管長 $\geq 2.5\text{cm}$ ☐ 胎盤位置正常 ☐ 羊水量正常 ☐ 胎児発育正常範囲内 ☐ 頭位 ☐ Hb 濃度 $\geq 10.0\text{g/dL}$ ☐ ヘマトクリット値 $< 35\%$ ☐ 血小板数 $\geq 15\text{万}/\mu\text{L}$ ☐ 初期血小板数と比べて $7\text{万}/\mu\text{L}$ 以上の減少なし ☐ 白血球数 $< 12,000/\mu\text{L}$	

いてもどのような状態を異常と判断するかを予め決めておき、異常発見後は速やかに医師管理とするような取り決めを行えば、分娩における助産師の役割増大と患者満足度向上が期待できることを示唆している。

表 1 について

低身長女性は狭骨盤の頻度が高く、35 歳以上妊婦は分娩時出血量が多い⁴⁾、妊産婦死亡率が高い等の問題がある。やせ女性は早産や低出生体重児分娩の危険が高く⁵⁾、肥満妊婦は帝王切開や巨大児の危険が高い（CQ010 参照）。Marfan 症候群女性は「高身長、やせており、手足が長い」という外形的特徴を有するとされているが、妊娠分娩時に大動脈解離を合併する危険（4.4%）が高く、生命に危険を及ぼす⁶⁾。「高身長、やせており、手足が長い」印象の妊婦をみた場合、親指と小指で反対の手首を握らせてみると、容易に手首を取り巻くことができ、親指で小指の爪が完全に隠れるくらいまで重ねて握ることができる（Walker-Murdoch 手首徴候）。また、親指を曲げて手のひらの中に握り込めると、親指の遠位部関節がまるごと握った手から飛び出す（Steinberg 親指徴候）という。Marfan 症候群診断のためには心工

(表 3) 健診時毎回行うチェックリスト

- ☐ 頻回の子宮収縮（1 時間あたり 4 回以上の収縮）（問診による）なし
- ☐ 喉の渇き（妊娠 30 週以降，問診による）の訴えなし
- ☐ 全身倦怠感の訴え（妊娠 30 週以降，問診による）なし
- ☐ 食欲不振の訴え（妊娠 30 週以降，問診による）なし
- ☐ 嘔気・嘔吐の訴え（妊娠 30 週以降，問診による）なし
- ☐ 前回健診時（妊娠 30 週以降）からの体重減少なし
- ☐ 高血圧（収縮期血圧 ≥ 140 mmHg あるいは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg）なし
- ☐ 浮腫なし
- ☐ 1 週間当たりの体重増加 ≤ 0.5 kg
- ☐ 妊娠蛋白尿（ $\geq 1+$ ）なし
- ☐ 子宮底長正常範囲内
- ☐ 胎児心拍数正常（110 ～ 160bpm）
- ☐ 頭位（32 週以降）

コー検査や眼科検査（水晶体偏位の有無）が有用である。また 75% は家族性に起こるので，家族に同症候群と診断された者がいるか否か，家族の突然死等に関する情報が診断の契機となる。しかし，このような印象とそれに基づく問診が Marfan 症候群正診に結びつく sensitivity, specificity については知られていない。

既知の内科外科疾患は妊娠予後に影響し得るし，薬剤服用歴も重要である。子宮頸部円錐切除，子宮筋腫合併あるいは核出術後は危険因子（早産あるいは帝王切開，その他の）である。いわゆる poor obstetrical history（早産，死産，低出生体重児，新生児死亡，妊娠高血圧腎症，常位胎盤早期剥離，HELLP 症候群，大出血，巨大児，etc.）は繰り返し（再発）やすい。子宮内反症は分娩後，最も強出血を来しやすい合併症であるが再発例が報告されている⁷⁾。表 1 に示された危険因子すべてが（－）であれば Low risk 妊婦候補と定義できる。しかし，これらすべてを満足しなければ助産師主導外来管理が不可能というわけではない。各施設において医師と助産師間で協議し，どのような場合は医師主導とするか，あるいは医師に相談すべきかを予め協議しておくことが勧められる。

表 2 について

定期健診は異常発生をスクリーニングする目的で行われる。明らかとなる異常の一部は妊娠週数依存性であり，効率的に異常を発見するために望ましい妊娠週数別検査項目が設定されている（CQ001）。検査の一部は陽性あるいは陰性（例えば，肝炎ウイルス等）として結果が示されるので，異常の有無判断は医師以外にも容易である。また，数字で示される結果（例えば Hb 濃度等）については予め異常とするカットオフ値さえ定めておけば，正常・異常の識別は医師以外にも容易である。エコーによる正常・異常の判定は通常，医師によって行われるが，表 2 に示したエコーによる子宮頸管の観察結果，羊水量・胎盤位置・胎児発育についても観察結果は数字として表記され得る。したがって，正常・異常の評価についても予め異常と認識するカットオフ値さえ定めておけば医師以外にも可能である（検査者はエコー検査技術に習熟していることが前提条件）。妊娠 30 週頃は最も血液希釈が強い時期（生理的貧血が強い時期）であり，この時期の Hb 濃度が 9.6g/dL～10.5g/dL である妊婦は最も低出生体重児や早産のリスクが低く，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⁸⁾もある。しかし，Hb 濃度 < 10.0g/dL では貧血に注意が必要であるし，またヘマトクリット値 $\geq 35\%$ では血液濃縮に注意する必要がある。また，妊娠中に血小板数減少を示す妊婦が存在し，それら妊婦は HELLP 症候群のハイリスク群である⁹⁾。したがって血小板数の推移にも注意し，減少が疑われた場合（例えば妊娠初期に比して 7 万/ μ L 以上の減少が認められる，あるいは血小板数 < 15 万/ μ L）には次回健診時に血小板数・GOT・LDH 測定といった対応も考えられる。このように表 2 に示した項目の正常・異常の判断はあら

(表 4) 分娩開始時、分娩中のチェックリスト

☐ 陣痛開始時刻 (月 日 時 分, 例: 午後 3 時 25 分の場合は 15 時 25 分と記載) ☐ 破水時刻 (月 日 時 分) ☐ GBS 母子感染予防のための抗菌剤投与開始時刻 (月 日 時 分) ☐ 子宮口全開大確認時刻 (月 日 時 分) 分娩開始時/破水確認時 ☐ 帝王切開既往なしを確認 ☐ GBS 状態確認 (培養陽性/前児が GBS 感染症/GBS 状態不明であれば抗菌剤投与開始, CQ603) ☐ 頭位 ☐ 36 週 0 日 ~ 40 週 6 日 ☐ 予想児体重 $\geq 3,800\text{g}$ の可能性は低い ☐ 正常体温 (< 37 度) ☐ 正常母体脈拍数 ($< 100\text{bpm}$) ☐ 正常血圧 (収縮期血圧 $< 140\text{mmHg}$, かつ拡張期血圧 $< 90\text{mmHg}$) ☐ 蛋白尿 (-) ☐ 羊水混濁なし (ある場合にはただちに分娩監視装置装着) ☐ 血性羊水なし (ある場合にはただちに分娩監視装置装着, 早剥診断のための検査) ☐ 破水後時間経過 < 24 時間 ☐ 胎児心拍数パターン図で基本心拍数 $110 \sim 160\text{bpm}$ ☐ 基線細変動 $\geq 6\text{bpm}$ ☐ 一過性徐脈なし ☐ 一過性頻脈 (心拍数増加開始よりピークまで 30 秒未満, かつ基線からの上昇幅 15bpm 以上, かつ持続が 15 秒 ~ 2 分未満) あり 分娩中 ☐ 各施設で定められた規則に則って定期的に測定された血圧が正常 (収縮期血圧 $< 140\text{mmHg}$, かつ拡張期血圧 $< 90\text{mmHg}$) ☐ 各施設で定められた規則に則って定期的に測定された体温が 37.3 度以下 ☐ 妊婦の訴え (痛み, 気分不快等) が想定範囲内 ☐ 子宮形状が想定範囲内 (異常収縮輪がない) ☐ 胎児心拍数パターン図: 基本心拍数 $110 \sim 160\text{bpm}$ ☐ 胎児心拍数パターン図: 基線細変動 $\geq 6\text{bpm}$ ☐ 胎児心拍数パターン図: 早発一過性徐脈 (基線より最下点までの時間 ≥ 30 秒, かつ心拍数最下点と子宮収縮最強点が一致), あるいは軽度変動性一過性徐脈 (心拍数減少幅 $\geq 15\text{bpm}$, かつ基線より最下点までの時間 < 30 秒, 持続時間 2 分未満, かつ高度変動性徐脈ではない) が合計 5 回以内 ☐ 胎児心拍数パターン図: 高度変動性一過性徐脈 (基線より最下点までの時間 < 30 秒で, 最下点 $< 70\text{bpm}$ あるいは最下点 $70 \sim 79\text{bpm}$ かつ回復までに 60 秒以上 2 分未満) なし ☐ 胎児心拍数パターン図: 遅発性一過性徐脈 (基線より最下点までの時間 ≥ 30 秒, かつ心拍数最下点は子宮収縮最強点に遅れて出現) なし ☐ 胎児心拍数パターン図: 遷延一過性徐脈 (心拍数減少幅 $15 \geq \text{bpm}$, かつ持続時間 2 分 ~ 10 分未満) なし ☐ 回旋異常は考えにくい ☐ 血性羊水なし (血性の場合, 早剥を考慮する) ☐ 羊水混濁なし, あるいは軽度にはあるがその後の胎児心拍数パターン図が持続的に正常である ☐ 陣痛発来後経過時間 ≤ 36 時間 ☐ 分娩第一期総出血量 $< 100\text{mL}$ ☐ 子宮口全開大後経過時間 ≤ 4 時間 ☐ 出生児に異常を認めない ☐ 異常出血 (サラサラとした凝固しにくい) がなく, かつ分娩時総出血量 $\leq 800\text{mL}$ (ある場合にはただちに静脈ラインキープ) ☐ 会陰裂傷 ≤ 1 度 ☐ 外陰・産道 (腔) 血腫がない ☐ 分娩後, 肛門部を圧迫するような強い痛みがない (ある場合, 腔壁等の血腫を疑う) ☐ 分娩 1 時間後バイタルサイン正常 (収縮期血圧 $\geq 95\text{mmHg}$ かつ脈拍数 $< 100\text{bpm}$) ☐ 分娩 1 時間後意識正常で呼びかけに正常に反応 ☐ 分娩 2 時間後バイタルサイン正常 (収縮期血圧 $\geq 95\text{mmHg}$ かつ脈拍数 $< 100\text{bpm}$) ☐ 分娩 2 時間後意識正常で呼びかけに正常に反応

はじめカットオフ値を定めておくことにより, 医師以外にも可能となる. 異常を発見した場合の対応についても施設ごとに予め定めておくこと (例えば, 50gGCT で異常があった場合には 75gOGTT 検査を計画する等) により助産師の役割増大と効率的外来運用が可能となり妊婦満足度上昇につながる可能性がある. 37 週頃における胎位, 巨大児の可能性評価, 血小板数のチェックも重要である (CQ001). 表 2 に示されたすべてを満足しなければ助産師主導外来管理が不可能というわけではない. 各施設において医師と助産師間で協議し, どのような場合は医師主導とするか, あるいは医師に相談すべきかを予

め協議しておくことが勧められる。

表 3 について

血圧測定・蛋白尿評価・胎児心拍数確認・浮腫評価(1 週間あたりの体重増加量も含めて)・子宮底長測定は毎回行う(CQ001)。ただし、毎回エコーにより羊水量・胎児発育評価を行っている施設にあっては子宮底長測定を省略することができる。これらに加えて、助産師主導外来管理をより安全に行うために、問診による頻回の子宮収縮の有無(切迫早産患者の早期発見)と30週以降の喉の渇きの有無、全身倦怠感の有無、食欲不振の有無、嘔気・嘔吐・上腹部痛の有無ならびに前回健診時からの体重減少の有無確認を加えた。母体生命を奪う可能性のある代表的疾患群(糖尿病性ケトアシドーシス、常位胎盤早期剥離、HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝等)では、診断時に脱水(体内総水分量の減少=体重減少)や高度血液濃縮が認められることが多い。これら妊婦は口渇、全身倦怠感、あるいは食欲不振をその疾患に気づかれる前から自覚していることが多い。体重減少の有無確認(前回健診時体重との比較)と積極的問診(自ら口渇を訴えることは少ない)は血液検査(血糖値、血小板、アンチトロンビン活性、GOT/LDH)実施の契機となり、これら疾患群の初期段階での発見につながる可能性がある(急性妊娠脂肪肝ではアンチトロンビン活性減少と肝機能異常が認められる¹⁰⁾。アンチトロンビン活性<65%の妊婦では要注意である⁹⁾)。また、これら疾患ではしばしば嘔気・嘔吐・上腹部痛も認められるので、妊娠30週以降妊婦がこれら症状を訴えた場合には血液検査(血糖値、血小板、アンチトロンビン活性、GOT/LDH)が勧められる。体重減少は高度の脱水により起こるが、その契機は血管透過性亢進(血漿成分が血管外に漏出しやすい状態)による場合が多い。漏出した血漿は浮腫を形成するので、それら症例では体重減少に先行して異常体重増加(>0.5kg/週)が認められる。したがって、異常体重増加(>0.5kg/週)についても毎回チェックする。

表 4 について

表4に助産師主導分娩管理の際、目安となるチェックリストを示した。表4の項目すべてを満たしている場合、助産師主導の分娩管理が行える。いずれかに異常が認められた場合、医師と対応について協議する。場合によっては協議後に助産師主導分娩管理が継続できる。各項目の異常出現時の対応について予め医師との間で定めている場合には定められた適切な対応の後、引き続き助産師主導の分娩管理を行うことができる。また、予め医師や責任者との協議によりチェックリスト内数値等の変更(例えば、「陣痛発来後経過時間≤36時間」を「陣痛発来後経過時間≤24時間」等への変更)は可能である。

陣痛開始時刻、破水時刻、子宮口全開大確認時刻については遷延分娩の可能性を考慮する際に重要なので記載する。また、分娩開始時(陣痛発来あるいは破水時)には、外来でのチェック漏れ防止のために、GBSの有無、帝王切開既往の有無、バイタルサイン、妊娠高血圧症候群の有無、胎位、巨大児の可能性について再確認を行うとともに分娩監視装置を装着し胎児 well-being について評価する(CQ404, 410, 411 参照、モニター監視は助産師あるいはよく訓練された看護師が行ってよい)。また、分娩のための入院時には血圧測定と蛋白尿半定量検査を実施する(CQ315 参照)。羊水混濁(CQ407 参照)や血性羊水を確認したらただちに分娩監視装置を装着する(CQ410 参照)。血性羊水では常位胎盤早期剥離が疑われる。その診断にはエコー検査や血液検査が有用である(CQ311 参照)。

分娩中の胎児心パターン図については、定期的に監視し異常がないことを確認する(CQ410, 411 参照)。基本心拍数が110bpm未満あるいは>160bpm、基線細変動の減少(<5bpm)、早発一過性徐脈あるいは軽度変動性一過性徐脈が合計6回以上出現、高度変動性一過性徐脈出現、遅発性一過性徐脈出現、あるいは遷延一過性徐脈出現時には異常の可能性ありと判定する(CQ411 参照)。これらの場合、胎児機能不全も疑われるので早めに医師との協議が必要である。胎児蘇生法(CQ408)の実施タイミングについては予め医師との間で定めておくことが勧められる。ただし、胎児蘇生法の効果について

過度の期待を持ってはならない。分娩後の会陰擦過傷・裂傷への対応については、予め医師と助産師間で定めておくことが勧められる。

分娩後に大出血を来す場合がある（子宮頸管裂傷、弛緩出血、子宮破裂、外陰・腔血腫、子宮内反症等）。必ずしも外出血とならず、腹腔内あるいは後腹膜腔内出血（これらは外出血でないため気付かれにくい）となる場合がある（典型的には子宮破裂の場合で子宮破裂は帝王切開既往のない妊婦でも起こる）ので注意が必要である。また、分娩後に外陰部や腔内に血腫を形成する場合がある。動脈破綻による血腫では肛門部を圧迫するような強い痛みを訴えることがある。このような血腫は後腹膜腔内に及ぶ大出血に至る可能性があるため、十分に注意するとともに早期の医療介入（止血処置・手術・輸血）が必要である。子宮内反症は分娩後大出血の代表的合併症である。この場合、内診あるいは腔鏡診を行うと子宮筋腫分娩と見誤れるような固いもの（実際は内反した子宮）を触知する、あるいは見ることができ、その表面からの強出血が確認される。子宮底は触れにくい。内反症の場合、即座の医療介入（輸液・整備、保存的に整備が困難な場合には開腹による整備）が母体救命に必須である。速やかな2ルート静脈ライン確保が勧められる。

内出血、外出血いずれであっても出血が多量となり、循環血液量が減少すると脈拍数増加と血圧低下が起こるので脈拍数増加や頻脈（ ≥ 100 /分）には十分注意する。Shock Index (SI) = (1 分間の脈拍数) ÷ (収縮期血圧 mmHg) が参考となる。例えば、脈拍数 120/分で収縮期血圧が 80mmHg であった場合、SI = 1.5 となり、輸血が必要となる (CQ316 参照)。また出血性ショックの場合、患者は苦痛を訴えず、問いかけに対する反応が緩慢となる。したがって、分娩 1 時間、2 時間後には褥婦の血圧と脈拍を測定するとともに問いかけを行う。

文 献

- 1) Hundley VA, Cruickshank FM, Lang GD, et al.: Midwife managed delivery unit: a randomized controlled comparison with consultant led care. Br Med J 1994; 309: 1400—1404 (I)
- 2) Turnbull D, Holmes A, Shields N, et al.: Randomised, controlled trial of efficacy of midwife-managed care. Lancet 1996; 348: 213—218 (I)
- 3) MacDorman MF, Gopal KS: Midwifery care, social and medical risk factors, and birth outcomes in the USA. J Epidemiol Commun Health 1998; 52: 310—317 (II)
- 4) Ohkuchi A, Onagawa T, Usui R, et al.: Effect of maternal age on blood loss during parturition: a retrospective multivariate analysis of 10,053 cases. J Perinat Med 2003; 31: 209—215 (II)
- 5) Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al.: Intrauterine growth retardation and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 213—218 (II)
- 6) Pacini L, Digne F, Boumendil A, et al.: Maternal complication of pregnancy in Marfan syndrome. Int J Cardiol (2008). doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.035 (II)
- 7) Matsubara S, Yano H, Taneichi A, et al.: Uterine compression suture against impending recurrence of uterine inversion immediately after laparotomy-repositioning. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 819—823 (III)
- 8) Steer P, Alan MA, Wardsworth J, et al.: Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. Br Med J 1995; 310: 489—491 (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)

-
- 10) Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG: Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 211—216 (II)
-

CQ501 妊婦から子宮筋腫合併妊娠の予後等について問われた時の説明は？

Answer

1. 以下の事項を話す.

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

▶ 解説

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

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

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

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

妊娠中に例外的に筋腫核出術が行われることがある⁴⁾⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾が現状では利益・不利益についてよく検討されておらず、標準的治療にはなっていない。その適応として、1)出血、疼痛などの切迫流産徴候のとれないもの、2)急激な腫瘍の増大、あるいは変性を認めるもの、3)過去に子宮筋腫が原因と思われる流産既往のあるもの、4)子宮筋腫の存在が妊娠継続の障害となると判断されるもの、5)筋腫茎捻転、血管断裂、変性による疼痛を繰り返すなどの急性症状のある等が提唱されている¹³⁾¹⁴⁾。妊娠中の子宮筋腫核出術の最大のメリットは87%の患者において術前にみられた筋腫に伴う症状が消失することにある¹⁴⁾が、保存的療法と手術療法の優劣に関しては今後 randomized study が必要である。帝王切開時の筋腫核出術は勧められないとするのが一般的である。「出血量増大をまねきやすい」のが理由であるが、子宮収縮剤を点滴しながら手術する、強く筋腫を牽引する、正しい層で核出するなど、いくつかの点に注意して実施すれば出血量も少なく^{14)~16)}、患者の QOL 改善にも繋がるため、非妊娠時の筋腫核出術の経験豊富な術者がいる、正しい剥離層を自信をもって発見できる、日頃から迅速な手術を心がけているなどの条件の整った施設においては、治療法の1つとして提示し実施してもよい。

文 献

- 1) 木川源則：妊娠に合併した子宮筋腫とその手術適応。産と婦 1991；49：895—898 (III)
- 2) 浮田昌彦：子宮筋腫合併妊婦の管理法。産婦治療 1983；47：433—437 (III)
- 3) 高島英世：妊娠と子宮筋腫。産婦治療 1989；59：183—187 (III)
- 4) 杉本充弘，中川潤子：子宮筋腫。産と婦 2001；38：590—596 (III)
- 5) Koike T, Minakami H, Kosuge S, et al.: Uterine leiomyoma in pregnancy: its influence on obstetric performance. J Obstet Gynaecol Res 1999; 25: 309—313 (II)
- 6) Phelan JP: Myomas and pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1995; 22: 801—805 (II)
- 7) Vergani P, Locatelli A, Ghidini A, et al.: Large uterine leiomyomata and risk of cesarean delivery. Obstet Gynecol 2007; 109: 410—414 (II)
- 8) Exacoustos C, Rosati P: Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 82: 97—101
- 9) 久保 武，重光貞彦，沖 明典：妊娠と子宮筋腫の保存療法。産婦実際 1992；41：1903—1907 (III)
- 10) 杉本充弘，中川潤子：妊娠合併子宮筋腫の取り扱い。Hormone Frontier in Gynecology 2003；10：187—193 (III)
- 11) Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM: Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. Obstet Gynecol 2000; 95: 764—769 (II)
- 12) Winer-Muram HT, Muram D, Gillieson MS: Uterine myomas in pregnancy. J Can Assoc Radiol 1984; 35: 168—170 (III)
- 13) 平松祐司，工藤尚文：妊娠に合併した子宮筋腫に対する手術療法。産婦治療 1998；76：13—18 (III)
- 14) 平松祐司，増山 寿，水谷靖司，洲脇尚子，工藤尚文：妊娠時，および帝王切開時の子宮筋腫核出術。生殖外科学会誌 2002；15：55—64 (III)
- 15) 平松祐司：子宮筋腫合併妊婦の管理。日産婦誌 2007；59：N-545—N-550 (III)
- 16) 平松祐司：帝王切開時の子宮筋腫核出術。平松祐司：子宮筋腫の臨床，東京，メジカルビュー社，2008, p196—203 (III)

CQ502 妊娠初期の子宮頸部細胞診異常の取り扱いは？*Answer*

1. 細胞診異常(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. 以下の場合に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膣分娩可能である. (A)
7. 分娩 4~8 週後に再び細胞診, コルポスコピー, 組織診等を施行する. (B)

▷ 解 説

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

1. 細胞診異常(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り扱いは, 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, 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ある¹⁾³⁾。しかし, わが国では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

(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	従来の クラス分類	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 in- traepithelial lesion
5) 高度扁平上皮内 病変	HSIL	中等度異形成 高度異形成 上皮内癌 微小浸潤扁平上 皮癌疑い	IIIa IIIb IV V	High grade squamous in- traepithelial lesion
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	Adenocarcinoma	腺癌	V	Adenocarcinoma
10) その他の 悪性腫瘍	other	その他の 悪性腫瘍	V	Other malignant neoplasms

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⁹⁾。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 であれば経膣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。

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 14th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007, p1437—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; 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. 頸管長短縮例では治療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25mm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30mm以上の場合には経過観察とし，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¹²⁾。

文 献

- 1) Crane JM: Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1058—1062 (II)
- 2) Sadler L, Saftlas A, Wang W, et al.: Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. *JAMA* 2004; 291: 2100—2106 (II)
- 3) Samson SL, Bentley JR, Fahey TJ, et al.: The effect of loop electrosurgical excision procedure on future pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 325—332 (II)
- 4) Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al.: Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489—498 (II)
- 5) Leiman G, Harrison NA, Rubin A: Pregnancy following conization of the cervix: complications related to cone size. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 14—18 (III)
- 6) Acharya G, Kjeldberg I, Hansen SM, et al.: Related Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure for the management of cervical intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 109—112 (II)
- 7) 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, Paraskevaides E, et al.: Fertility and pregnancy after conization. *Ann Obstet Gynecol Med Perinat* 1991; 112: 257—261 (III)
- 9) 岩田 卓，塚崎克己，野澤志朗，他：頸管縫縮術の適応と問題点：円錐切除後妊娠における適応と問題点。 *臨床婦人科産科* 2002; 56: 858—861 (III)
- 10) Berghella V, Pereira L, Gariepy A, et al.: Prior cone biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 1393—1397 (III)

-
- 11) 平松祐司：円錐切除は頸管無力症の原因となるか. 臨床婦人科産科 2002；56：960—963 (III)
 - 12) Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al.: Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. Gynecol Oncol 2006; 103: 604—607 (II)
-

CQ504 妊娠初期の卵巣嚢胞の取り扱いとは？*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

3. 良性腫瘍と考えられる場合、手術適応条件は確立されていないが、径 6cm 以下の場合には捻転の危険性も低く悪性腫瘍の可能性も低いいため経過観察を、直径が 10cm を越える場合は破裂や分娩時障害の頻度、悪性腫瘍の可能性が高まるので手術を勧める報告が多い¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾。径 6～10cm では、単房嚢胞

性の場合は経過観察を、隔壁や小結節などを認める場合や成熟嚢胞性奇形腫の場合は手術を考慮する¹⁾²⁾⁷⁾⁸⁾。手術時期は胎盤からのプロゲステロン分泌が確立される妊娠 12 週以降が望ましく、それ以前の手術では流産予防のためのプロゲステロン補充が必要な場合がある¹⁾。

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

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

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

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

悪性腫瘍に対する治療法は基本的に非妊娠時と同様であり¹⁾²⁾、卵巢がん治療ガイドライン 2010 を参考に¹¹⁾、妊娠中の卵巢悪性腫瘍はほとんどがⅠ期であるため、基本的に妊娠を継続する方針で臨む。開腹術により、まず患側の卵巢腫瘍の手術を行い、迅速病理診断にて組織型を決定する。Surgical staging として、必ず腹腔洗浄細胞診を行い、必要に応じて腹膜生検、大網切除、骨盤および傍大動脈リンパ節の評価(触診または生検)を行う。対側卵巢の生検は肉眼的に異常がなければ省略する。腫瘍が片側性の場合の標準術式は患側付属器切除術である¹²⁾。卵巢以外に腫瘍が認められるⅡ期以上では腫瘍減量術 cytoreductive surgery の適応となる。

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

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

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

文 献

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

- 4) Guerriero S, Alcazar JL, Coccia ME, et al.: Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study. *J Ultrasound Med* 2002; 21: 1105—1111 (II)
- 5) Valentin L, Sladkevicius P, Marsal K: Limited contribution of Doppler velocimetry to the differential diagnosis of extrauterine pelvic tumors. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 425—433 (III)
- 6) Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, et al.: Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis—report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999; 212: 19—27 (II)
- 7) Leiserowitz GS: Managing ovarian masses during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2006; 61: 463—470 (III)
- 8) 小室順義, 川嶋正成, 高倉 聡, 他: 良性卵巢腫瘍合併妊娠の手術適応とその手術時期について. *産婦人科手術* 1992; 3: 90—98 (III)
- 9) Machida S, Matsubara S, Ohwada M, et al.: Decidualization of ovarian endometriosis during pregnancy mimicking malignancy: Report of three cases with a literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2008; 66: 241—247 (III)
- 10) Al-Fozan H, Tulandi T: Safety and risks of laparoscopy in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 375—379 (III)
- 11) 日本婦人科腫瘍学会: 卵巣がん治療ガイドライン. 2010年版 東京: 金原出版 2010 (Guideline)
- 12) Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, et al.: Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 1—7 (II)
- 13) Ebert U, Loffler H, Kirch W: Cytotoxic therapy and pregnancy. *Pharmacol Ther* 1997; 74: 207—220 (III)
- 14) Oehler MK, Wain GV, Brand A: Gynaecological malignancies in pregnancy: a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43: 414—420 (III)
- 15) Hess LW, Peaceman A, O'Brien WF, et al.: Adnexal mass occurring with intrauterine pregnancy: report of fifty-four patients requiring laparotomy for definitive management. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 1029—1034 (III)
- 16) Sherard GB 3rd, Hodson CA, Williams HJ, et al.: Adnexal masses and pregnancy: a 12-year experience. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 358—362 (III)

CQ505 妊婦のう歯・歯周病については？*Answer*

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

▷ 解 説

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

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

文 献

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

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

CQ601 妊娠中の細菌性膣症の取り扱いとは？*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腔内正常細菌叢が崩れた状態をさす。50% 以上は無症状である。妊婦での頻度は約 20% 弱¹⁾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、子宮摘出後腔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²⁾³⁾。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)⁴⁾。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、② 4.5 を越える腔内 pH、③アミンテスト陽性、④クルーセルの存在のうちいずれか 3 つが満たされることにより細菌性膣症と診断される¹⁾。より簡便で客観的な診断方法としては、グラム染色標本から得られる Nugent score があり信頼性も高い⁵⁾。

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⁶⁾。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⁴⁾、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⁶⁾。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 週末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⁷⁾。しかし、妊娠 20 週末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 週末満の早産を減少させた (OR 0.72) と報告している⁷⁾。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 週末満の早産減少効果が無かったと報告している⁸⁾。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、無症状のすべ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 週末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。細菌性膣症に関してスクリーニングを行っている施設では治療的頸管縫縮術の危険が低いことを示唆する本邦からの報告もある⁹⁾。

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⁷⁾。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¹⁰⁾結果に大きく影響されているためと考えられる。USPSTF 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⁸⁾。このなかでは、結果がさまざまで一致せず、3 つの報告^{11)~13)}が有用性ありとしており、1 つの報

告¹⁰⁾が有用性なしとしており、1つの報告¹⁴⁾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⁸⁾。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いまだ不十分であるが、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¹⁵⁾。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⁶⁾¹⁶⁾、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⁶⁾。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¹⁷⁾¹⁸⁾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) Shimano S, Nishikawa A, Sonoda T, et al.: Analysis of the prevalence of bacterial vaginosis and *Chlamydia trachomatis* infection in 6083 pregnant women at a hospital in Otaru, Japan. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30: 230—236 (II)
- 2) 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)
- 3) Klebanoff MA, Schwebke JR, Zhang J, et al.: Vulvovaginal symptom in women with Bacteria vaginitis. Obstet Gynecol 2004; 104: 267—272 (II)
- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 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)
- 7) McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy (Cochrane Review), In The Cochrane Library, 2007 (Meta-analysis)
- 8) 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)
- 9) Shimano S, Kawamura M, Sonoda T, et al.: Possible association between screening BV at the prenatal visit and reduced cervical cerclage: multi-center questionnaire in Hokkaido, Japan. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 262—270 (III)
- 10) Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al.: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. N Engl J Med 2000; 342: 534—540 (I)
- 11) 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)

- 12) 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)
 - 13) 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)
 - 14) Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, et al.: Preterm labour-is bacteria vaginosis involved? *Afr Med J* 2002; 92: 231—234 (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；細菌性膣症. 日本性感染症会誌 2008；19（1 suppl.）：77—80（Guideline）
 - 16) 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)
 - 17) 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)
 - 18) 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。厚労省雇用均等・児童家庭局母子保健課より事務連絡(平成 22 年 12 月 7 日付け)として，クラミジア検査が妊婦支援の対象となる旨の通知があった。

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うえで，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 (クラビット®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、米国での承認削除およ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[®]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. MMWR 2006; 55: RR-11 (Guideline)
- 3) Alary M, Joly JR, Moutquin JM, et al.: Randomised comparison of amoxycillin 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 (Guideline)
- 6) Watson EJ, Templeton A, Russell I, et al.: The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis: a systematic review. J Med Microbiol 2002; 51: 1021—1031 (Meta-analysis)
- 7) Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al.: Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation: prospective community based cohort study. BMJ 2002; 325: 1334 (II)
- 8) Osler S, Persson K: Chlamydial antibodies in women who suffer miscarriage. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103: 137—141 (II)

CQ603 B 群溶血性レンサ球菌（GBS）保菌診断と取り扱いとは？*Answer*

1. 妊娠 33～37 週に腔周辺の培養検査を行う。(B)
2. 以下の妊婦には経腔分娩中あるいは前期破水後、ペニシリン系薬剤静注による母子感染予防を行う。(B)
 - ・ 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）
 - ・ GBS 保菌状態について不明の妊婦
3. 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

厚労省は「平成 21 年 2 月 27 日付け雇児母発第 0227001 号」において、「妊娠 24 週から妊娠 35 週までの GBS に関する検査は標準検査」との見解を示した。

B 群溶血性レンサ球菌 (*Streptococcus agalactiae*, group B *Streptococcus*, 以下 GBS) は約 10～30% の妊婦腔・大便中から検出され^{1)～3)}、母児垂直感染症（肺炎、敗血症、髄膜炎等）の原因となる。新生児 GBS 感染症（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 et al.³⁾は本邦妊婦 11% の腔内から GBS が検出されたことを報告している。Yamada et al.⁶⁾は 1996～2002 年間に出生した 2,364 名の児中、症状があり感染症が疑われた児全例において GBS 感染の有無検索を行ったところ、5 名の臍帯血（0.21%）ならびに 3 名の咽頭もしくは胃液より GBS が検出（0.13%）されたことより、本邦においても英国と同様の率で新生児 GBS 感染症が起こっている可能性を指摘した。保科ら⁷⁾は本邦早発型 GBS 感染症 172 例の検討でその予後について死亡 19 例（11.0%）、後遺症残存例 10 例（5.8%）と報告している。

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

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

(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。

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

培養検査結果が確認されてない場合, あるいは検査が何らかの理由により行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⁹⁾。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チーン化されるようになったのは 1996 年の American Academy of Pediatrics や ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) のガイドライン発行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 (universal screening) を勧めたわけではなかった (培養検査を行わないで臨床的に危険群を同定しその群に対して予防的に抗菌剤使用を勧めるという選択肢を残しておいた)。その後, 全例スクリーニングのほうが優れていることが判明した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、ACOG Committee Opinion⁴⁾冒頭に記載されているように「スクリーニング実施と陽性妊婦やハイリスク群全例に予防的抗菌剤投与を行っても新生児 GBS 感染症を絶滅できるわけではない」ことを承知しておくべきである。Yamada et al.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 (0.73/1,000 vs 0.26/1,000)、しかし全 GBS 感染症児の 74% は正期産児であること、また全 GBS 感染症児の 61% は妊娠中の GBS 検査陰性であったことが報告された¹³⁾。なお、本邦新生児 GBS 感染症は諸外国に比して少ないとする意見もある¹⁵⁾。

文 献

- 1) Anthony BF, Okada DM, Hobel CJ: Epidemiology of group B streptococcus: longitudinal observations during pregnancy. *J Infect Dis* 1978; 137: 524—530 (II)
 - 2) Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP: The epidemiology of group B streptococcal colonization in pregnancy. Vaginal infections and Prematurity Study Group. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 604—610 (II)
 - 3) Usui R, Ohkuchi A, Matsubara S, et al.: Vaginal lactobacilli and preterm birth. *J Perinat Med* 2002; 30: 458—466 (II)
 - 4) ACOG Committee Opinion (No. 279): Prevention of early-onset group B Streptococcal disease in newborns. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1405—1412
 - 5) Luck S, Torny M, d'Agapeyeff K, et al.: Estimated early-onset group B streptococcal neonatal diseases. *Lancet* 2003; 361: 1953—1954 (III)
 - 6) Yamada H, Cho K, Yamada T, et al.: Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *北海道産科婦人科学会誌* 2005; 48: 20—22 (II)
 - 7) 保科 清, 仁志田博司, 鈴木葉子, 他: 最近の B 群溶血性レンサ球菌感染症の動向. *日新生児会誌* 2001; 37: 11—17 (II)
 - 8) 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—2636
 - 14) Matteson KA, Lievense SP, Catanzaro B, et al.: Intrapartum Group B streptococci prophylaxis in patients reporting a penicillin allergy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 356—364
 - 15) 松原康策. 早発型・遅発型 B 群溶連菌感染症の特徴と垂直感染予防方法の考察. *日本小児科学会雑誌* 2010; 114: 1681—1691 (Review)
-

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 1 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 1,000~10,000 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 130~1,300 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, 感染時期の推定はできない. 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), ラテックス凝集反応法 (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).

(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

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 時間ごと 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（電話：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, 50mg/day) と スルファジアジン (sulphadiazine, 4g/day) の投与が勧められている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、またはピリメタミン・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。

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、異常所見がみられることは少ないが、脳内石灰化、脳室拡大、肝腫大、腹水、胎盤肥厚などがみられることがある¹²⁾。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みられた場合、トキソプラズマ感染を疑うよう推奨されている¹³⁾。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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。また、出生時何の症状もみられなかった児の85%に3.5～11.2歳の間に繰り返す網脈絡膜炎、IQ低下、適応不全がみられたという報告もある¹⁶⁾。

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年間ピリメタ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事が可能である¹⁵⁾。

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>) からピリメタ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. 福岡, 九州大学出版会, 2007, p25—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 cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 541—548 (II)
- 4) Pelloux H, Brun E, Vernet G, et al.: Determination of anti-*Toxoplasma gondii* immunoglobulin G avidity: adaptation to the Vidas system (bioMérieux). *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—1833 (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—733 (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—275 (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—415 (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—120 (II)
 - 11) Montoya JG, Liesenfeld O: Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965—1976 (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—560 (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—1863 (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—774 (III)
-

CQ605 妊婦における風疹罹患の診断と対応は？*Answer*

1. 妊娠初期に、風疹抗体価（HI）測定を行う。（A）
2. 妊娠初期問診項目に以下の 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投与歴がある妊婦に対しても抗体を測定することが望ましい。

風疹抗体価の検査方法は、抗体価絶対値の意味づけについて既によく検討されている 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

(表 1) HI 抗体価分布と HI 抗体価別 IgM 陽性頻度 (文献 7)を改変)

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

注：これら 2,733 名から先天性風疹症候群児の出生は認められなかった

もない場合、胎児感染の可能性は極めて低い⁶⁾。また問診にあたっては、その年、その地域の風疹流行状況に配慮し、妊婦の職業（小児との接触が多い職業か？職場で流行がないか？）について問診を心がけることも重要である。妊娠初期問診表の中にあらかじめ過去 3 カ月以内の風疹患者との接触、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)~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 2,733 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<×8 は 185 名 (6.7%)、 $\geq$ ×256 は 17.2% (469/2,733) であった。HI 抗体価 $\geq$ ×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 2,733 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 2) 妊娠中風疹感染が疑われる症例 (患者 ID 番号)

年齢	歳	
風疹感染既往 (記憶でよい)	あり, なし, 不明	
風疹ワクチン接種歴	あり, なし, 不明	
子どもの有無	いない, いる (歳, 歳, 歳)	
前回妊娠時 (もし妊娠歴があれば) の風疹 HI 抗体価		
今回妊娠前後の状況		
・発疹	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)	
・頸部リンパ節腫脹	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)	
・発熱 (37.5 度以上)	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)	
・風疹患者との接触	なし, あり (月 日, 妊娠 週頃)	
・児童 (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	あり, なし, 不明	
・職業 ()		
月 日 (妊娠 週 日)	HI 抗体価	IgM
月 日 (妊娠 週 日)	HI 抗体価	IgM
月 日 (妊娠 週 日)	HI 抗体価	IgM

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

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 (TEL: 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。

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⁾¹¹⁾。

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)
 - 11) Badilla X, Morice A, Avila-Aguero ML, et al.: Fetal risk associated with rubella vaccination during pregnancy. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 830—835 (III)
-

CQ606 妊娠中に HBs 抗原陽性が判明した場合は？*Answer*

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

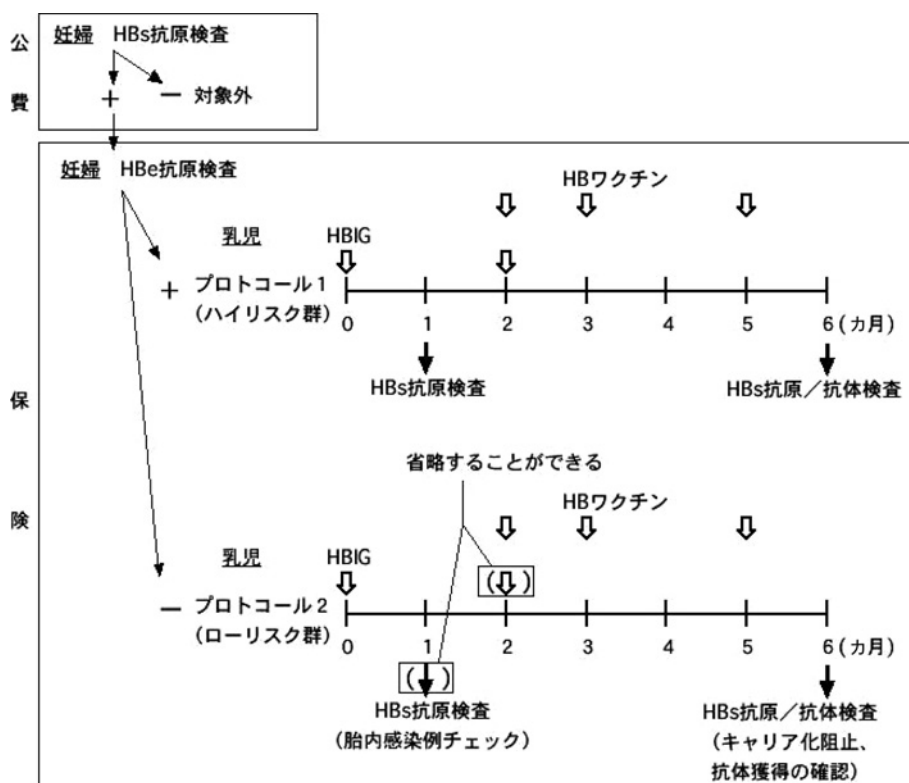
B 型肝炎ウイルス (HBV) は直径 42nm の球形をした DNA 型ウイルスでヘパドナウイルス科に属する。ウイルス粒子は外被 (エンベロープ) とコアの二重構造を有しており、外被を構成する蛋白が HBs 抗原である。HBe 抗原は感染した肝細胞の中で HBV が増殖する際に過剰に作られ、HBV のコア粒子を構成する蛋白とは別個に血液中に流れ出した可溶性の蛋白であり、HBe 抗原が陽性ということは血中のウイルス量が多く、感染力が強いことを意味する。

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³⁾、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



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った。
3. 生後1カ月、児のHBs抗原検査を行う。（HBe抗原陰性妊婦：ローリスク群から出生した児は省略することができる）HBs抗原陽性であれば胎内感染と診断する。
4. 生後2カ月、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と同時に投与は可能。
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。

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行っていない。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。

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($1.2 \sim 7.8 \text{LogIU/mL}$)で示される($1,000 \text{コピー/mL} \div 1 \text{KIU/mL} = 3 \text{LogIU/mL}$)。一般妊婦のHCV抗体陽性率は0.3~0.8%であり、その70%がHCV-RNAが「検出」される。

HCVは肝炎の中で肝硬変、肝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4~7%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は経膣分娩・緊急帝王切に比してHCV母子感染率を

(表 1) HCV-RNA 陽性妊婦の分娩様式別にみた母子感染率⁶⁾

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

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

明らかに低くする可能性がある^{3)~6)}。ただし、帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない。

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

2. HCV-RNA「検出」妊婦からの出生児の管理

1) 母乳は原則として禁止しない。

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

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

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

白木班の上記管理指導指針では「帝王切開が母子に与える危険性と感染児の自然経過とを勘案すると必ずしもその適応とは考えられない」としているが、異なる意見も存在する⁷⁾。表 1 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、経膣分娩にはおのおの長所と短所があり、いずれが優れているとはいいがたい面が多々あるが本邦分娩の約 20% 弱は帝王切開術で安全に行われている。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究補助金「肝炎等克服緊急対策研究事業」C 型肝炎ウイルス等の母子感染防止に関する研究班：C 型肝炎ウイルス (HCV) キャリア妊婦とその出生児の管理指導指針 (平成 16 年 12 月) 日本小児科学会雑誌 2005;109:78—79(ガイドライン) http://www.vhfv.or.jp/O6.qanda/pdfdir/HCV_guideline_050531.pdf [2009.12.12]

- 2) NIH Consensus Conference Statement: Management of Hepatitis C: 2002<http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html.htm> [2009.12.12](III)
 - 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カ月以内に分娩となる可能性が高い。(C)
 - 3) 再発または初発非初感染発症から1週間以内に分娩となる可能性が高い。(C)
4. 新生児ヘルペス発症に注意する。(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(初発)、ある(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(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、検査可能施設の有無、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1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、錯知覚、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できないが、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

②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 時間ごとに 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。パラシクロビル (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、初感染では 30～60%、再発型では 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、経膣分娩しても、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 カ月以内ならば、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 週を過ぎていて、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、などの場合には経膣分娩も考慮される。

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膣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できない。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，不穏，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起こし，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, p403—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 cesarean. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 261—264 (II)
 - 12) Dinulos JGH, Darmstadt GL: Herpes simplex infection. In MacDonald MG, Mullett MD, Seshia MML (eds), *Avery's Neonatology pathophysiology and management of the newborn*, 6thed, Philadelphia, Lippincott Williams. Wilkins, 2005, p1495 (Textbook)
 - 13) Brown ZA, Wald A, Morrow RA, et al.: Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289: 203—209 (II)
 - 14) Mahnert N, Roberts SW, Laibl VR, et al.: The incidence of neonatal herpes infection. *Am J Obstet Gynecol* doi: 10.1016/j.ajog.2006.10.911
 - 15) 森嶋恒雄，川名 尚，平山宗弘：新生児ヘルペスの全国調査. *日本小児科学会誌* 1989; 93: 1990—1995 (III)
 - 16) Whitley R, Arvin A, Prober C, et al.: Predictors of morbidity and mortality in neonates with herpes simplex infections. The National Institute of Allergy and infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 450—454 (III)
-

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)を有するのに比し、再感染ないし再活性化からの児では 8% であったとする報告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、先天性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、等によりいまだ結論はでない。

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いえない。CMV 感染スクリーニング検査は標準的検査ではない (CQ 003, 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³⁾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 et al.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 et al.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 et al.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とは？*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¹⁾。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)}。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^{2)6)~8)}。

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-1 PCR 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 感染妊娠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³⁾⁴⁾、妊婦の HIV 感染の診断には確認検査が殊更必須である⁹⁾ (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³⁾⁴⁾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³⁾⁴⁾¹⁰⁾。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のエイズ治療拠点病院などとも相談されたい¹⁰⁾。妊婦をエイズ治療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¹⁰⁾。

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³⁾⁴⁾¹⁶⁾。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³⁾⁴⁾¹²⁾¹³⁾と報告しており、現時点では選択的帝王切開術が勧められる。ウイルス量が少ない例では経膈分娩と帝王切開術で母子感染率に差はないという報告も散見されるが、結論は得られていない。帝王切開術に伴う合併症発生率が低いなどの本邦独自の医療事情を踏まえ、分娩方法は帝王切開術が勧められている¹⁰⁾。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³⁾⁴⁾¹⁴⁾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³⁾⁴⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

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¹⁾。重篤な副作用に関する厳重な注意も喚起されており¹⁾⁵⁾、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⁵⁾¹⁰⁾。

感染妊婦が極めて少ない現状では、エイズ治療拠点病院など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？*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

(表 1) 先天性水痘症候群の主な症状 (文献⁷⁾より引用)

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

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，2nd trimester では 1.1% (2/187) に，3rd 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，四肢皮膚瘢痕，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⁹⁾。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 1998; 36 (Suppl 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—420. 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—1551. (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—S184 (II)
-

CQ612 妊娠中に HTLV-1 抗体陽性が判明した場合は？*Answer*

1. スクリーニング検査（ゼラチン粒子凝集法や酵素免疫測定法）には偽陽性があることを認識する. (A)
2. スクリーニング陽性の場合，確認検査（ウェスタンブロット法）を行い，確認検査陽性の場合に HTLV-1 キャリアと診断し，妊婦に結果を伝える. (A)
3. HTLV-1 キャリア本人への告知は特に慎重に行う. (A)
4. 家族への説明可否は，妊婦本人の希望に基づき判断する. (B)
5. HTLV-1 キャリアの場合，経母乳母子感染予防の観点から，以下の栄養方法を選択肢として呈示する. (B)
 - 1) 人工栄養
 - 2) 凍結母乳栄養
 - 3) 短期間（3 カ月以内）の母乳栄養

▷ 解 説

HTLV-1（Human T-cell Leukemia Virus type-1：ヒト T 細胞白血病ウイルス）のスクリーニングは「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2008 年版」では推奨レベル C であったが，2011 年版では推奨レベル A となったので妊婦全例でのスクリーニングが勧められる（CQ003 参照）。なお，厚労省雇児母発 1006 号第 1 号（平成 22 年 10 月 6 日）において，「妊娠 30 週頃までの HTLV-1 抗体検査は標準検査」と明記された。

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病（Adult T-cell Leukemia：ATL），HTLV-1 関連脊髄症（HAM）等の重篤な HTLV-1 関連疾患の原因ウイルスであり，母子感染する。ATL 患者の大多数は，母子感染に起因する成人キャリアからの発症例で占められており，この点，HTLV-1 母子感染予防対策は重要である。ただし，後述するように，キャリアが将来 ATL を発症する確率は必ずしも高いとは言えない。

【キャリア診断】

HTLV-1 感染（キャリア）診断は，スクリーニング検査（血中 HTLV-1 抗体測定），スクリーニング検査陽性例に対する確認検査という 2 段階の手順を踏む。妊婦健診においてはまずスクリーニング検査としてゼラチン粒子凝集法（PA 法）や酵素免疫測定法（EIA 法）に基づくキットがよく用いられる。しかし，これらの方法には非特異反応による偽陽性が少なからず存在する。したがって，スクリーニング検査で陽性と判定されたら，ウェスタンブロット法（WB 法）を用いて確認検査を行う¹⁾。確認検査が陽性であった場合に初めて結果を説明する。将来の ATL 発症率などを示して HTLV-1 に関する正しい知識を提供する。不安をかき立てぬような配慮が必要である。家族への説明は妊婦本人の希望した場合にのみ行う。希望しない場合には，家族への説明は医師（医療者）からはしない。

なお，確認検査である WB 法でも診断がつかず「判定保留」となる例が 10～20% いることが知られており，この場合キャリアの確定診断は困難である。診断のために PCR 法（保険未収載）の結果が参考になることがあるが，これも絶対的ではない。こうした女性の中にも，頻度は不明ながらキャリアが存在することが知られている。

【母子感染予防】

HTLV-1 は主に経母乳感染する。低頻度だが、子宮内感染、産道感染もある。長期母乳栄養哺育児への感染率は 15～40%²⁾³⁾と報告されている。母子感染率低減に有効な方法としては以下 3 法が推奨されている。

1) 人工栄養

感染 T リンパ球を含んだ母乳が児の口に入らないため、経母乳感染予防には最も確実な方法である。しかし、人工栄養を用いても母子感染率は 3～6% あるとされる。これは子宮内感染や産道感染は防止できないためである⁴⁾⁵⁾。

2) 凍結母乳栄養

搾乳した母乳をいったん冷凍（－20℃・12 時間）した後に解凍して与える方法である。感染 T リンパ球が不活化されるために母子感染予防効果が得られる⁶⁾。家庭用冷凍冷蔵庫でも母乳の凍結が確認されれば、効果が得られる。なお、加熱母乳（56℃ で 30 分の温度処理）でも同様の感染 T リンパ不活効果が得られるが、これを家庭で行うのは困難であり実際的ではない。

3) 短期間（3 カ月以内）の母乳栄養

母体からの移行抗体が母乳中に存在するとされる短期間だけ母乳栄養を行い、その後人工栄養を選択する方法である。ただし、中和抗体にも個人差があり、理論的に確実である保障はない。生直後から人工栄養のみを選択した場合と比較しても、母子感染率には差がなかったとの小規模なデータ⁴⁾⁷⁾をもとに、母乳栄養の利点を考慮して、生後 3 カ月以内の短期間だけ母乳栄養を推奨する専門家もいる。一方、生後 6 カ月間未満母乳栄養群では完全な人工栄養群よりも母子感染率が高かったとするデータもある⁸⁾。母乳中にウイルスが存在すること、動物実験でも母乳感染が証明されていることから、人工乳による母子感染予防は明らかであるが、短期間母乳栄養を否定するには至っていない。なお、母乳栄養を行う場合には、「その量が少ないほど、また期間が短いほど母子感染率は低下する」ことはほぼ確実である。この情報を妊婦に提供するのが望ましい。

それぞれの栄養方法についてインフォームドコンセントを充分に行う。医師（医療者）の役割は、妊婦（および家族）が栄養方法を自発的に決定できるように支援することである。

【HTLV-1 の病原性について】

HTLV-1 感染(主に母子感染)によりキャリアとなった成人において、CD4 陽性 T 細胞の腫瘍性増殖が起こることがある。これが ATL であり、HTLV-1 は ATL の原因ウイルスである。また、HTLV-1 は脊性脊髄麻痺を起こす HTLV-1 関連脊髄症等、その他の HTLV-1 関連疾患の原因ウイルスでもある。HTLV-1 キャリアからの ATL の生涯発症率は 3～7% 程度と報告され、40 歳以上のキャリア約 750～2,000 人の中から 1 年に 1 人発症してくる。本邦発症者数は約 700 人/年である。一旦 ATL が発症すると、化学療法の治療成績は完全寛解率 16～41%、生存期間中央値 3～13 カ月、と極めて予後不良である。わが国の HTLV-1 キャリア成人数は約 108 万人と推計されている。キャリア成人の地域的分布には特徴があり、沖縄や九州地方でキャリア率が高い。しかしながら、近年キャリア全体に占める他地域在住キャリアが占める割合増加が指摘されている¹⁾。HTLV-1 感染のためには、感染細胞が他の T 細胞に接触することが必要であるため、HTLV-1 感染経路は、母子感染、血液の移入（輸血、臓器移植、注射）、性交による男性から女性への感染に限られるとされている。なお、血液の移入による感染は、大量のリンパ球が輸注されないかぎり起こらないと考えられており、針刺し事故による HTLV-1 感染の可能性はほとんどないとされている。

文 献

- 1) 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)
 - 2) Tsuji Y, Doi H, Yamabe T, et al.: Prevention of mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type-I. *Pediatrics* 1990; 86: 11—17 (II)
 - 3) Hirata M, Hayashi J, Noguchi A, et al.: The effects of breastfeeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother to child transmission. *International Journal of Epidemiology* 1992; 21: 989—994 (II)
 - 4) Takahashi K, Takezaki T, Oki T, et al.: Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *International Journal of Cancer* 1991; 49: 673—677 (II)
 - 5) Ando Y, Matsumoto Y, Nakano S, et al.: Long-term follow-up study of HTLV-I infection in bottle-fed children born to seropositive mothers. *Journal of Infection* 2003; 46: 9—11 (II)
 - 6) Ando Y, Ekuni Y, Matsumoto Y, et al.: Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2004; 30: 436—438 (II)
 - 7) Takezaki T, Tajima K, Ito M, et al.: Short-term breast-feeding may reduce the risk of vertical transmission of HTLV-I. The Tsushima ATL Study Group. *Leukemia* 1997; 11: 60—62 (II)
 - 8) Hino S: Primary prevention of adult T cell leukemia (ATL) in Nagasaki, Japan by refraining from breast-feeding. *Gann Monograph on Cancer Research* 2003; 50: 241—251 (II)
-

CQ613 妊娠中の梅毒スクリーニングと感染例の取り扱いとは？*Answer*

1. 妊娠初期に、カルジオリピンを抗原とする非特異的検査 [STS : serological test for syphilis] (RPR カードテスト, 凝集法, ガラス板法のうち 1 法) と, *T. pallidum* を抗原とする特異的検査 (TPHA 法, FTA-ABS 法のうち 1 法) を組み合わせてスクリーニングを行う. (A)
2. 感染があったと判断された症例は, 病期分類を行い, 治療不要と考えられる陳旧性梅毒以外の症例には, 速やかにペニシリンを中心とした抗菌薬投与を行う. (A)
3. 治療を行った妊婦では, 妊娠中期に超音波検査 (胎児肝腫大, 胎児腹水, 胎児水腫, 胎盤の肥厚の有無) を行う. (C)
4. 治療を行った妊婦では, 妊娠 28~32 週と分娩時に STS 法を行い, 治療効果を判定する. (C)
5. 感染症法上 5 類感染症全数把握疾患であり, 表 2 に従い診断後 7 日以内に所轄の保健所に届出る. (A)
6. 感染妊婦からの出生児には表 2 に従い, 先天梅毒の検査を行う. (A)

▷ 解 説

疫学：

1940 年代にペニシリンが開発されたことにより, 梅毒の発生率は急激に減少した. しかし 2001 年以降, 梅毒は再び増加傾向に転じている¹⁾. 世界保健機関 (WHO) の報告によれば, 1 年間に北米で 10 万人, 西ヨーロッパで 14 万人, 東ヨーロッパと中央アジアで 10 万人, 北アフリカと中東で 37 万人, ラテンアメリカ, カリブ諸島, サハラ砂漠以南のアフリカ, 東南アジアでそれぞれ 300~400 万人の新規梅毒患者が発生している²⁾. わが国でも 2003 年の 509 例以降再び増加に転じ, 2008 年には 823 例とこの数年は 100 例近くずつ増え続けている³⁾. 世界中で毎年約 50 万の先天梅毒児が出生しており, さらに約 50 万の死産・流産の原因にもなっている. 出生後の発達障害も深刻であることから, WHO では「先天梅毒排除計画 (Elimination of Congenital Syphilis)」のもと, 発展途上国の妊婦スクリーニングプログラムの支援が行われ, また, 先進各国においても今なお母子保健上重要な位置づけになっている⁴⁾. 米国では先天梅毒までもが 2006 年以降増加に転じ, 2007 年には 10.5/出生 100,000 人に増加したと報告されている⁵⁾. わが国では, 1999 年 4 月~2008 年 7 月の間に 54 例の先天梅毒が報告されている. 1999 年 2 例, 2000 年 7 例, 2001 年 4 例, 2002 年 7 例, 2003 年 4 例, 2004 年 5 例, 2005 年 3 例, 2006 年 10 例, 2007 年 5 例, 2008 年 9 例で, 決して少ない数字ではない⁶⁾.

梅毒の大部分は性行為によりヒトからヒトに感染する. 感染力は活動性病変が認められる時期で高く, 時間と共に低下し, 感染成立後 4 年以降は性行為による感染はないといわれている. しかし無症候期でも, 母体から経胎盤的に胎児に感染し先天梅毒を発症する可能性がある. 梅毒未治療の場合, 妊娠中の初期梅毒では 40% が胎児死亡・周産期死亡に至り, 妊娠前 4 年間の梅毒罹患では 80% が胎内感染を起こし⁷⁾, さらに生存児にも先天梅毒の諸症状が認められた⁸⁾と報告されている. *T. pallidum* が胎盤を通

(表 1) 梅毒血清反応検査による評価と対応（無症候の場合）

		TPHA 陰性：届け出不要	TPHA 陽性
届け出不要	STS 陰性	正常 感染初期（抗体陰性期）	陳旧性梅毒（治療不要）
	STS：8 倍以下	感染初期 生物学的偽陽性	梅毒（要治療） 陳旧性梅毒（治療不要）
	STS：16 倍以上	感染初期 生物学的偽陽性（稀）	梅毒（要治療・届け出） 陳旧性梅毒（治療不要・届け出不要）

(表 2) 感染症法（2003 年 11 月施行）における届け出基準（一部抜粋改変）

○患者（確定例）（顕性梅毒） 症状や所見から梅毒が疑われ、かつ、次の検査方法により、梅毒患者と診断した場合。 ○無症状病原体保有者（無症候梅毒） 臨床的特徴を呈していないが、次の検査方法により、抗体（カルジオリピンを抗原とする検査では 16 倍以上またはそれに相当する抗体価）を保有する者で無症状病原体保有者と見なされる者（陳旧性梅毒と見なされる者を除く。）を診断した場合。	
検査方法	検査材料
パーカーインク法による病原体の検出	発疹（初期硬結，硬性下疳，扁平コンジローマ，粘膜疹）
・以下の（1）と（2）の両方に該当する場合 （1）カルジオリピンを抗原とする以下のいずれかの非特異的検査（通称 STS：serological test for syphilis）で陽性 ・ RPR カードテスト，凝集法，ガラス板法 （2）<i>T. pallidum</i> を抗原とする以下のいずれかの特異的検査で陽性 ・ TPHA 法，FTA-ABS 法	血清
○先天梅毒は、下記の 5 つのうちいずれかを満たすもの。 ア．母体の血清抗体価に比して、児の血清抗体価が著しく高い場合 イ．血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続する場合 ウ．TPHA IgM 抗体陽性 エ．期先天梅毒の症状を呈する場合 オ．晩期先天梅毒の症状を呈する場合	
○病型は、以下の 4 つに分類して報告する 1) 早期顕性梅毒（ア，Ⅰ期 イ，Ⅱ期） 2) 晩期顕性梅毒， 3) 先天梅毒， 4) 無症候（無症状病原体保有者）	

過する妊娠 16 週から 20 週以前に母体の梅毒を十分に治療すれば、胎児への感染は予防できると考えられ、妊婦に対するスクリーニングは先天梅毒の割合を低下させる⁹⁾¹⁰⁾と報告されている。スクリーニングに伴う直接的な有害事象はないと考えられており、U.S. Preventive Services Task Force は妊婦全員に対する梅毒スクリーニングは有益と結論づけている¹¹⁾¹²⁾。

病期・症状：

第 1 期梅毒：感染後約 3 週間の潜伏期を経て出現する侵入局所の初期硬結，硬性下疳および無痛性横痃。放置していても 2～3 週間で消退する。

第 2 期梅毒：その後約 3 カ月間の無症状を経て 3 カ月～3 年にわたり，梅毒性バラ疹，丘疹性梅毒疹，梅毒性乾癬，扁平コンジローマ，梅毒性アングீナ，梅毒性脱毛など，*T. pallidum* が血行性に全身散布され多彩な症状が出現する。

その後多くは無治療でも自然に消退し無症候梅毒となるが，晩期顕性梅毒（第 3 期，第 4 期）に移行することもある。また，初感染後全く臨床症状を呈さない例もあることに注意する。

第 3 期梅毒：感染後 3 年以上経過し生じる結節性梅毒疹やゴム腫。（現在ではほとんど見られない）

第 4 期梅毒：大動脈炎，大動脈瘤あるいは脊髄癆，進行麻痺。（現在ではほとんど見られない）

* 症状の詳細は産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編—をご参照いただきたい。

無症候梅毒（米国では latent syphilis；潜伏梅毒）：臨床症状は認められないが，梅毒血清反応が陽性の状態を無症候梅毒という。初感染後全く症状を呈さない場合や，第 1 期から 2 期への移行期，第 2 期の発疹消退期，既に治療しており感染性のない陳旧性梅毒などがある。治療の必要がない陳旧性梅毒ではむやみに梅毒患者扱いをしないよう配慮が必要である¹³⁾。また，陳旧性梅毒以外は無症候でも治療が必要である。現在では，妊娠時や手術前，献血などの梅毒スクリーニングで無症候性梅毒が偶然発見されることが多い。

陳旧性梅毒：感染後長時間経過しており，既に *T. pallidum* が死滅し感染力がない，したがって治療の必要がない状態を示す概念で，一般的には「感染後長期間経過（少なくとも 4 年以上）していることが明らか，あるいは治療歴があり，STS 法抗体価 ≤ 8 倍，かつ特異的検査法陽性」とされる。しかし，感染時期を特定することは困難な場合も多く，また何年以上経過していれば感染力が失われるという確たるデータも存在しない。また，「STS 法抗体価 ≤ 8 倍の場合には感染力がない」と 100% 断定してよいとする報告もない。

先天梅毒：

梅毒に罹患している母体から出生した児で，以下のいずれかを満たすもの。

(1) 胎内感染を示す検査所見（ア．母体の血清抗体価に比して児の血清抗体価が著しく高値．イ．血清抗体価が移行抗体の推移から予想される値を高く越えて持続．ウ．TPHA IgM 抗体陽性）

(2) 早期先天梅毒：Ⅱ期梅毒疹，骨軟骨炎などの症状を呈する。

(3) 晚期先天梅毒：乳幼児期は症状を示さずに経過し，学童期以後に Hutchinson3 徴候（実質性角膜炎，内耳性難聴，Hutchinson 歯）などの症状を呈する。

検査・診断：

CDC は妊娠初期に血清学的スクリーニングを行うべきとしている。わが国でも厚生労働省から梅毒血清反応は妊娠 8 週前後に行うべき検査の 1 つとして通知されている。梅毒血清反応検査として，感染症法の届出基準に記載されている検査法，すなわちカルジオリピンを抗原とする脂質抗体検査法（非特異的検査，STS：serological test for syphilis）であるガラス板法，RPR カードテスト（rapid plasma reagin card test），凝集法のうち 1 法，および *T. pallidum* を抗原とするトレポネマ抗体検査法（特異的検査）である TPHA 法（*Treponema pallidum* hemagglutination test）あるいは FTA-ABS 法（fluorescent treponemal antibody absorption test）のいずれかを行う。わが国では STS と TPHA を同時に実施している施設が大半であるが，まず STS を行い結果が陽性の場合に TPHA など特異的検査を行うというスクリーニングも可能である。その場合には治療開始が遅れないよう配慮が必要である。2003 年 11 月施行の感染症法改正に伴い，届け出基準も更新されており，無症候梅毒のなかで陳旧性梅毒と見なされる例を除くため，カルジオリピンを抗原とする検査で 16 倍以上陽性かつ *T. pallidum* を抗原とする検査が陽性のものが梅毒感染として届け出の対象となる。第 1 期梅毒，第 2 期梅毒，および感染後 1 年以内の無症候性梅毒では，パートナーの検査も必要である¹³⁾。

* ワッセルマン反応：補体結合反応を用いた諸方法をワッセルマン反応と称する。

感染後 3～4 週間の抗体陰性期を経てまず STS が陽転し，2～3 週間遅れて TPHA が陽転する。感染後 3～6 カ月後頃に抗体価はともにピークに達し，高値を維持しながら晩期梅毒に移行する。この間に *T. pallidum* は抗体の作用を受けて死滅し，感染力のない晩期梅毒（陳旧性梅毒）に移行する¹⁴⁾。

* 生物学的偽陽性（BFP：biological false positive）：STS は，梅毒に感染しなくても，妊娠，老齢，

担癌状態、他の感染症や膠原病などで陽性になりやすい。この非梅毒での STS 陽性反応を生物学的偽陽性という¹⁴⁾。BFP で抗体価が 8 倍を超えることはまれといわれている¹⁵⁾。

したがって、STS 陽性かつ TPHA 陰性の場合には、生物学的偽陽性の場合と感染初期の場合があることに注意する。

*ラテックス凝集法による自動化：近年、脂質抗体検査法、トレポネーマ抗体検査法ともに、手技が煩雑な従来の倍数希釈法からラテックス凝集法による自動化が行われている。日本性感染症学会ガイドラインでは、「当面は届出に必要な希釈倍数 16 倍以上に相当する値に限っては、自動化法では 16.0R. U.以上とする」としている¹³⁾。

治療：

抗菌薬は極めて効果が高く、また妊娠初期に投与すれば先天梅毒発生を防ぐ効果も高い¹⁶⁾。ペニシリン G が従来梅毒のすべての病期に有効な治療法であった¹⁷⁾。しかし、妊娠中の治療指針に関する有益なエビデンスは少なく、推奨されるペニシリンの種類や投与量・投与方法も国により異なっている。早期梅毒の治療には、基本的には血中ペニシリン濃度 0.03IU/mL を 7～10 日間維持することが必要とされている¹⁸⁾。

日本性感染症学会では、経口合成ペニシリン剤（AMPC, ABPC：1 日 500mg×3 回）内服を推奨している。投与期間は、第 1 期梅毒：2～4 週間、第 2 期梅毒：4～8 週間、第 3 期以降：8～12 週間で、無症候性梅毒に関しては、STS 法抗体価 16 倍以上は治療する。感染時期を推定しその期の梅毒に準じた投与期間とする。感染後 1 年以上経過あるいは感染時期不明な場合は 8～12 週間投与としている¹³⁾。

米国 CDC では、長期活性ペニシリン注射薬であるベンザチンペニシリンの筋注を推奨している（早期であれば 1 回の治療で終了するが、わが国では入手不可能）。また妊娠中の最適なペニシリンの使用方を推奨するにはエビデンスが不足しているという理由で、非妊時と同様の取り扱いとなっている¹⁹⁾。

また英国 CDSC は、中期活性ペニシリン注射薬であるプロカインペニシリン（わが国では入手不可能）の筋注を 10 日間行うことを推奨している²⁰⁾。

わが国でペニシリン G を使用する際には、経口ペニシリン G 120 万単位/日分 3 を用いることになる。

ペニシリンアレルギー妊婦に対する代用薬もさまざま、日本性感染症学会はアセチルスピラマイシン（1 日 200mg×6 回）内服を推奨している¹³⁾。米国 CDC は妊娠中の治療薬としてペニシリンと同等の有効性が確認された薬剤がないことから、脱感作後にペニシリンを使用することを推奨している。特にエリスロマイシンについては、妊娠中の治療例から高率に先天性梅毒が発生している報告をもとに使用すべきではないとしている¹⁹⁾。一方英国 CDSC では、エリスロマイシンも用いられている²⁰⁾。

治療開始後数時間で *T. pallidum* が破壊されるため、39 度前後の発熱、全身倦怠感、悪寒、頭痛、筋肉痛、発疹の増悪などがみられることがある（Jarisch-Herxheimer 現象）。

治癒判定：

日本性感染症学会では治療評価として 1. 定期的に STS 法を追跡し 8 倍以下を確認（TPHA 定量値は治療により必ずしも低値を示さない）。2. 治療後 6 カ月以上経過しても 16 倍以上を示す時には再治療を推奨している¹³⁾。米国 CDC は以下のように推奨している。1. 第 1 期梅毒・第 2 期梅毒では、治療後 6 カ月、12 カ月で血清抗体検査を行う。治療後 6 カ月以上経過しても抗体量が 1/4 以下に低下しなければ、再治療を考慮する。2. 無症候性梅毒では、6 カ月、12 カ月、24 カ月で血清抗体検査を行い、1) STS 法が 4 倍以上上昇、2) 治療前の定量値が 32 倍以上で治療後 12～24 カ月で 1/4 以下に低下しない、3) 梅毒症状の進行の場合に再度治療を行う¹⁹⁾。

妊娠中のフォロー：

米国 CDC の推奨は、1. 妊娠中期に超音波検査で、胎児の異常（肝腫大、胎児腹水、胎児水腫）や胎盤の肥厚を検査し、2. 妊娠 28～32 週と分娩時に血清抗体検査を行う¹⁹⁾。検査結果の評価および対応については非妊時の各病期と同様の扱いとされており、実地臨床では CDC の推奨する妊娠中の対応が好ましい。出生後の児について、TPHA IgM 抗体検査、梅毒血清抗体価を行い、先天梅毒の臨床症状につき診察する。

梅毒の診断、治療に際しては、必要に応じて性感染症専門医の意見も参考にする。また、感染妊婦のパートナーにも梅毒検査を勧めることが望ましい。

感染症法（2003 年 11 月施行）における取り扱い：

梅毒は 5 類感染症全数把握疾患に定められており、診断した医師は 7 日以内に最寄りの保健所に届け出る。届け出の基準は表 2 の通りとなっている。

文 献

- 1) CDC, Primary and secondary syphilis-United States, 2003–2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 269 (surveillance report)
 - 2) Hook EW 3rd, Peeling RW: Syphilis control—a continuing challenge. N Engl J Med 2004; 351: 122 (surveillance report)
 - 3) 厚生労働省/国立感染症研究所：感染症発生動向調査 感染症週報 (IDWR) 2008；10(52)：32 (surveillance report)
 - 4) WHO, The global elimination of congenital syphilis: rationale and strategy for action, 2007 (Recommendation)
 - 5) CDC, Sexually Transmitted Disease Surveillance 2007 Supplement Syphilis Surveillance Report. Division of STD Prevention March 2009. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention (surveillance report)
 - 6) 感染症情報センター：増加が懸念される先天梅毒と公衆衛生上の課題。病原微生物検出情報月報 (IASR) 2008；29：245—246 (surveillance report)
 - 7) Ingraham NR: The value of penicillin alone in the prevention and treatment of congenital syphilis. Acta Derm Venereol 1951; 31 (suppl 24): 60—88 (III)
 - 8) Walker DG, Walker GJ: Forgotten but not gone: the continuing scourge of congenital syphilis. Lancet Infect Dis 2002; 2 (7): 432—436 (III)
 - 9) Coles FB, Muse AG, Hipp SS: Impact of a mandatory syphilis delivery test on reported cases of congenital syphilis in Upstate New York. J Pub Health Manag Pract 1998; 4: 50—56 (II)
 - 10) Marx R, Aral SG, Rolfs RT, Sterk CE, Kahn JG: Current Trends Congenital Syphilis-United States, 1983–1985. MMWR 1986; 35 (40): 625—628 (III)
 - 11) U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Syphilis Infection: Recommendation Statement. July 2004 (Recommendation)
 - 12) Wolff T, Shelton E, Sessions C, Miller T: Screening for syphilis infection in pregnant women: evidence for the U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med 2009; 150 (10): 710—716 (Recommendation, III)
 - 13) 日本性感染症学会：性感染症 診断・治療ガイドライン 2008. 日本性感染症学会誌 2006；19 (1 supplement)：46—48 (Guideline)
 - 14) 日本産婦人科医会：感染とパートナーシップ, 2006, 79—82 研修ノート No. 69
 - 15) 柳澤如樹, 味澤 篤：現代の梅毒. モダンメディア 42 話題の感染症 2008；54 (2)：14—21
-

-
- 16) Workowski KA, Levine WC: Selected topics from the Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2002. 2002; 3 (5): 421—433 (Guideline)
 - 17) Augenbraun MH: Treatment of syphilis 2001: nonpregnant adults. Clin Infect Dis 2002; 35 (Suppl 2): S187—S190 (III)
 - 18) Idsoe O, Guthe T, Willcox RR: Penicillin in the treatment of syphilis: the experience of three decades. Bulletin of World Health Organization 1972; 47 Suppl: S1—S68 (III)
 - 19) CDC, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: RR-11 (Recommendation, Guideline)
 - 20) CDSC. STD Section, PHLS Communicable Disease Surveillance Centre. Report to the National Screening Committee, antenatal syphilis screening in the UK: a systematic review and national options appraisal with recommendations, London, Public Health Laboratory Service, 1998 (Guideline)
-

CQ 614 パルボウイルスB19 (PB19) 感染症 (リンゴ病) については？*Answer*

1. 以下 2 点を認識する. (B)
 - ・同居者の PB19 感染は妊婦 PB19 感染の危険因子である
 - ・感冒様症状, それに伴う発疹 (紅斑), 関節痛等は PB19 感染を示唆する
2. 妊婦 PB19 感染を疑った場合, PB19-IgM を測定する. (B)
3. 妊婦 PB19 感染の場合, 「胎児貧血, 胎児水腫, あるいは胎児死亡が約 10% に起こり得る」ので, 胎児貧血・胎児水腫等について評価する. (C)
4. 胎児水腫の原因検索時には PB19 感染を考慮する. (B)
5. 他妊婦への感染防止のために感染妊婦には手洗い・マスク着用を勧める. (C)
6. パルボウイルス感染について表 1 内容の報告があると認識する. (C)

(表 1) 胎児パルボウイルス感染に関する報告

- ・胎児水腫発症例の 9 割は母体感染後 8 週以内に発症 (中央値, 3 週)
- ・20 週未満感染例では 20 週以降感染例に比し胎児死亡率が高い
- ・胎児水腫の約 1/3 が自然寛解する
- ・胎児輸血が予後改善に有効である可能性
- ・PB19 感染に起因する諸所見消失後の児は, 非感染児と同等の予後を示す

▷ 解 説

ヒトパルボウイルス B19 (PB19) は伝染性紅斑 (リンゴ病), 貧血, 関節炎の原因ウイルスである。PB19 は赤血球系前駆細胞に感染し, 赤血球造成を一時的に抑制する (一時的貧血, 一過性骨髄無形成発作, transient aplastic crisis)。妊婦が感染すると経胎盤胎児感染が懸念され, 感染した胎児の一部は貧血, 胎児心不全, あるいは胎児水腫を示し死亡に至る場合もある。

通常の風邪・インフルエンザと同様に飛沫感染すると考えられている¹⁾。マスク, 手洗いなどの感染防御は有効である。単発でも発生するが 3~10 年ごとの流行²⁾もみられる。成人では 70% 以上が PB19-IgG 抗体をもつ³⁾との英国からの報告があるように, 成人に達するまでに免疫を獲得している場合が多い。未感染者中, 医療従事者, 保健事業従事者, 学校・保育所勤務者は感染リスクが高い⁴⁾。家庭内に感染者がいる妊婦は特に感染の危険が高い⁵⁾。家庭内にリンゴ病患者がいる妊婦の場合は約 50% が感染し, リンゴ病が流行している学校に勤務する妊婦では約 20% に感染がみられ, リンゴ病流行がみられる地域に居住する妊婦には約 6% に感染の可能性があると推定する報告がある⁶⁾。成人が PB19 に感染した場合, 約 4 日ないし 10 日の潜伏期の後にウイルス血症となり, その期間は 5 日程度持続する。網状赤血球と血小板, 白血球数はウイルス血症と同時期に低下, 最低値を認める。一方, 貧血はウイルス血症から約 3~5 日遅れて出現し, ウイルス血症の改善時に最も高度となる。典型的な二相性症状を示し, ウイルス血症のピーク時数日 (比較的短期間) と感染から 2 週間経ったウイルス血症消失後に特徴的な紅斑や関節痛 (比較的長期間) を示す。しかし, 約 25% の感染者は無症状であり, 50% が風邪症状のみで, 典型的なリンゴ病症状を示す症例は 25% にすぎない⁷⁾。したがって, 同居者の PB19 感染

(リンゴ病)は妊婦 PB19 感染の危険因子であり、風邪様症状、発疹(紅斑)、関節痛等は PB19 感染を示唆する症状と認識することが妊婦 PB19 感染を疑う第一歩となる。

皮疹は頬部(りんごのように赤くなるのでリンゴ病)、大腿部、腕などに赤い斑点、あるいはまだら模様として出現する。患部は熱感をもち、掻痒感を伴うことがある。直射日光を浴びたり、入浴後に掻痒感は増強する。正常免疫能を有するリンゴ病患者では、紅斑、関節痛などを示した後であればウイルスを排出しないので感染源とはならない⁹⁾とされる。したがって、胎児水腫精査などの入院時での院内二次感染の可能性は低いと考えられている。同様に小児の場合も登園・登校は可能である(症状出現後は他児に感染させる可能性は低い)。感染前より貧血のある児(代表的には遺伝性球状赤血球症をもつ児)は重症貧血(aplastic crisis)となるので注意が必要である。

妊婦感染の診断

欧米では、妊婦の約 0.25～1.0% に PB19 感染が起こる⁹⁾¹⁰⁾。母体の PB19 急性感染の診断には、① PB19-IgM の検出、② PB19-IgG が 4 倍以上増加したこと、③ PB19-DNA を定量または定性する方法、④ NS1 蛋白または VP1 あるいは VP2 を直接測定する方法、などが挙げられるが、①の方法が实际的である。③においては、Anti-VP2 の酵素免疫法(EIA: enzyme immunoassay)を用いたほうが Anti-VP1 EIA のものより精度が高く、現在では感度 91% 以上、特異度 94% 以上を実現している¹¹⁾。本ガイドラインでは妊婦に PB19 感染を疑った場合の検査として PB19-IgM 測定を勧めた。

胎児感染診断、胎児水腫、治療

感染妊婦の約 2～10% が胎児水腫を合併する¹²⁾¹³⁾。胎児 PB19 感染の診断は、羊水中の PB19-DNA あるいは、胎児体液中の PB19-DNA の証明により行う。分娩後であれば、臍帯血中 PB19-IgM が診断の助けとなる。胎児水腫は母体感染から 1～8 週間の間に発生し、胎児水腫発症からは数日から数週間で胎児死亡となるか、あるいは自然に軽快する¹⁴⁾。したがって、母体感染確認後は定期的超音波検査による胎児貧血(CQ302 参照)、胎児心不全、あるいは胎児水腫発症についてのモニターを勧めたが、これらが予後改善に寄与するとのエビデンスはない。また胎児水腫の原因検索に際して、PB19 感染も考慮することを勧めたがこれに関しても予後改善に寄与するとのエビデンスはない。

感染時期と胎児水腫の関連については以下のような報告がある。PB19 感染妊婦の 3.9% (40/1,018) に胎児水腫が発生したが、妊娠 32 週末満感染例での頻度(4.4%)はそれ以降の頻度(0.8%)に比して高かった²³⁾。子宮内胎児死亡は妊娠 20 週末満感染例で多かった¹⁵⁾。PB19 感染妊婦 1,343 例中、胎児死亡は 110 例(8.2%)に認められたが、うち 98 例は 20 週末満感染例であった¹⁶⁾。子宮内胎児死亡に至った 110 症例中、胎児水腫が確認された症例は 51 例であり、胎児水腫が必ずしも胎児死亡に先行していない可能性もある。これらの報告では、母体感染から胎児水腫発症までの中央値は 3 週間であり、胎児水腫の 50% は母体感染から 2 ないし 5 週間で発症していた。また、胎児水腫の 93% は母体感染から 8 週間以内に確認されていた。胎児水腫の自然寛解も報告されている。胎児水腫 539 例の 34% に自然寛解が認められており¹⁷⁾、うち 66% は 5 週間以内に、20% が 5～8 週間で自然寛解した¹⁷⁾。一方、重症の胎児水腫の自然寛解は稀であることが示唆されている¹⁴⁾。重症胎児水腫と診断された(研究報告の定義では、ヘモグロビン 4.7mmol/L 未満かつ多量の心嚢液の貯留あるいは、胸水、5 mm 以上の皮下浮腫、胎盤浮腫、少量の心嚢液、心肥大、心室収縮の低下、羊水過少、羊水過多のうちどれか一つを満たす症例)23 症例中、経過観察された 10 例は 100% 胎内死亡となった¹⁴⁾。同報告の中で、胎児輸血が施行された 13 例中 85% (11 例)は寛解した¹⁴⁾。これは胎児輸血の有効性を示唆しているが、同様な報告に以下がある。胎児水腫 539 例の観察研究では、中絶をした 7 例を除いた 532 例における 8 週間の観察で、胎児輸血例での改善率は 83.5% (137/164)、症状不変例は 0% (0/164)、胎内死亡例は 16.5% (27/164)であったが、非輸血例での自然改善率は 42.9% (158/

368), 症状不変例は 19.6% (72/368), 胎内死亡は 37.5% (138/368) であった¹⁷⁾としている。胎児治療として、本邦では「胎児腹腔内免疫グロブリン投与」の効果について多施設共同で検討されている。奏効例も報告¹⁸⁾されているが、まだその有効性については確立されていない。

PB19 感染の催奇形性については否定¹⁹⁾されている。胎児感染後の生存例においては、その後の新生児期の問題点は指摘されていない⁹⁾²⁰⁾²¹⁾。長期予後・成長発達についても、非感染妊婦から出生した症例と差がないという報告^{22)~24)}もある。

パルボウイルスについて

B19 は Parvoviridae family の Erythrovirus genus に属するウイルスである²⁵⁾。PB19 は大きさ 18~26nm のウイルスで動物に感染する DNA ウィルスでは最も小さいウィルスの一つである。エンベロープをもたず、5.6 Kb の単鎖 DNA をもつ。カプシド構造蛋白として VP1 (83kDa) と VP2 (58kDa) をもち、非構造蛋白として NS1 (71 または 77kDa) をもつ。この NS1 が PB19 の DNA 複製と標的細胞のアポトーシス誘導に重要な役割を果たしている。PB19 は赤血球系の前駆細胞上に存在する P 抗原 (globoside) を細胞受容体とする²⁶⁾ことが知られている。このことは P 抗原をもたない稀な個体は PB19 に対し感染抵抗性をもつ事実⁶⁾からも明らかとなっている。P 抗原はその他、内皮細胞、心筋細胞、巨核球、胎盤のトロホブラスト上にも発現しており²⁷⁾²⁸⁾、これらの細胞に PB19 が感染した際に非構造蛋白 NS1 が発現しアポトーシスが誘導されると考えられている。標的細胞にウイルスが侵入する際、受容体は $\alpha 5 \beta 1$ インテグリンの修飾を受ける。PB19 は 1975 年に B 型肝炎のスクリーニングの途中で発見され、その際、パネル B の 19 番目のサンプル血液中に存在したことからヒトパルボウイルス B19 と名付けられた²⁹⁾。人間に感染しうる Erythrovirus は PB19 以外に genotype 2 (A6) と genotype 3 (V9) が極めて稀な存在として免疫不全個体から発見され近年報告されている³⁰⁾³¹⁾。ヒトのみが PB19 の宿主となるので、家畜、ペット等を通じては感染しない。

文 献

- 1) Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, Pattison JR, Tyrrell DA: Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985; 152: 257—265 (I)
- 2) Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor-Wiedman J, Yamazaki S: A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol* 1992; 45: 49—58 (II)
- 3) Cohen BJ, Buckley MM: The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988; 25: 151—153 (III)
- 4) Koch WC, Adler SP: Human parvovirus B19 infection in women of childbearing age and within families. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 83—87 (II)
- 5) Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, Rokos JB, Gary GW, Tsou CJ, Hall DB, Anderson LJ, Hurwitz ES: Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personnel during an outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 1990; 263: 2061—2065 (II)
- 6) Adler SP, Koch WC: Human parvovirus infections. In Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds), *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*, 6th ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, 867—870 (III)
- 7) Hayakawa H, Tara M, Niina K, Osame M: A clinical study of adult human parvovirus B19 infection. *Intern Med* 2002; 41: 295—299 (II)

- 8) Garner JS, Hospital Infection, Control Practices, Advisory Committee: Guideline for isolation precautions in hospitals, second edition: Part 2: Rationale and recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53—80 (Guideline)
 - 9) Prospective study of human parvovirus (B19) infection in pregnancy: Public Health Laboratory Service Working Party on Fifth Disease. *BMJ* 1990; 300: 1166—1176 (I)
 - 10) Koch WC, Adler SP: Human parvovirus B19 infection in women of childbearing age and within families. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 83—87 (I)
 - 11) Garner JS, Hospital Infection, Control Practices, Advisory Committee: Guideline for isolation precautions in hospitals, second edition: Part 2: Rationale and recommendations. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17: 53—80 (II)
 - 12) Risks associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1989; 38: 81 (I)
 - 13) Yaegashi N, Okamura K, Yajima A, Murai C, Sugamura K: The frequency of human parvovirus B19 infection in nonimmune hydrops fetalis. *J Perinat Med* 1994; 22: 159—163 (III)
 - 14) Fairly CK, Smoleniec JS, Caul OE, Miller E: Observational study of effect of intrauterine transfusions on outcome of fetal hydrops after parvovirus B19. *Lancet* 1995; 346: 1335—1337 (II)
 - 15) Enders M, Weidner A, Zoellner I, Searle K, Enders G: Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004; 24: 513—518 (II)
 - 16) 松田秀雄：妊婦のパルボウイルス感染症—リンゴ病患者と接触した可能性がある妊婦から相談されたら—。 *日産婦誌* 2007；59：1077—1083 (III)
 - 17) Rodis JF, Borgida AF, Wilson M, Egan JFX, Leo MV, Odibo AO, Campbell WA: Management of parvovirus infection in pregnancy and outcomes of hydrops: A survey of members of the Society of Perinatal Obstetricians. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 985—988 (II)
 - 18) Matsuda H, Sakaguchi K, Shibasaki T, Takahashi H, Kawakami Y, Furuya K, et al.: Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin. *J Perinat Med* 2005; 33: 561—563 (III)
 - 19) Weiland HT, Vermeij-Keers C, Salimans MM, et al.: Parvovirus B19 associated with fetal abnormality. *Lancet* 1987; 1: 682 (II)
 - 20) Gratacos E, Torres P, Vidal J, et al.: The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995; 171: 1360—1363 (II)
 - 21) Kinney JS, Anderson LJ, Farrar J, Strikas RA, Kumar ML, Kliegman RM, Sever JL, Hurwitz ES, Sikes RK: Risk of adverse outcomes of pregnancy after human parvovirus B19 infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 663—667 (II)
 - 22) Miller E, Fairley CK, Cohen BJ, Seng C: Immediate and long term outcome of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1998; 105: 174—178 (II)
 - 23) Rodis JF, Ronder C, Hansen AA, Borgida AF, Deoliveira I, Shulman Rosengren S: Long-term outcome of children following maternal human parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 125—128 (I)
 - 24) Dembinski J, Haverkamp F, Maara H, Hansmann M, Elis-Hubinger AM, Bartmann P: Neurodevelopmental outcome after intrauterine red cell transfusion for parvovirus B19-induced fetal hydrops. *BJOG* 2002; 109: 1232—1234 (II)
-

-
- 25) Virus taxonomy update: The International Committee on Taxonomy of Viruses. Arch Virol 1993; 133: 491—492 (II)
 - 26) Brown KE, Anderson SM, Young NS: Erythrocyte P antigen: Cellular receptor for B19 parvovirus. Science 1993; 262: 114—117 (I)
 - 27) Jordan JA, DeLoia JA: Globoside expression within the human placenta. Placenta 1999; 20: 103—108 (II)
 - 28) Jordan JA, Butchko AR: Apoptotic activity in villous trophoblast cells during B19 infection correlates with clinical outcome: Assessment by the caspase-related M30 Cyto-Death antibody. Placenta 2002; 23: 547—553 (II)
 - 29) Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D: Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975; 1: 72—73 (II)
 - 30) Nguyen QT, Wong S, Heegaard ED, Brown KE: Identification and characterization of a second novel human erythrovirus variant, A6. Virology 2002; 301: 374—378 (III)
 - 31) Servant A, Laperche S, Lallemand F, Marinho V, De Saint Maur G, Meritet JF, Garbarg-Chenon A: Genetic diversity within human erythroviruses: identification of three genotypes. J virol 2002; 76: 9124—9134 (III)
-

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) 絨毛膜の数と胎嚢の数は等しいため、胎嚢が 2 つ確認できれば 2 絨毛膜双胎と診断し、胎嚢が 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)

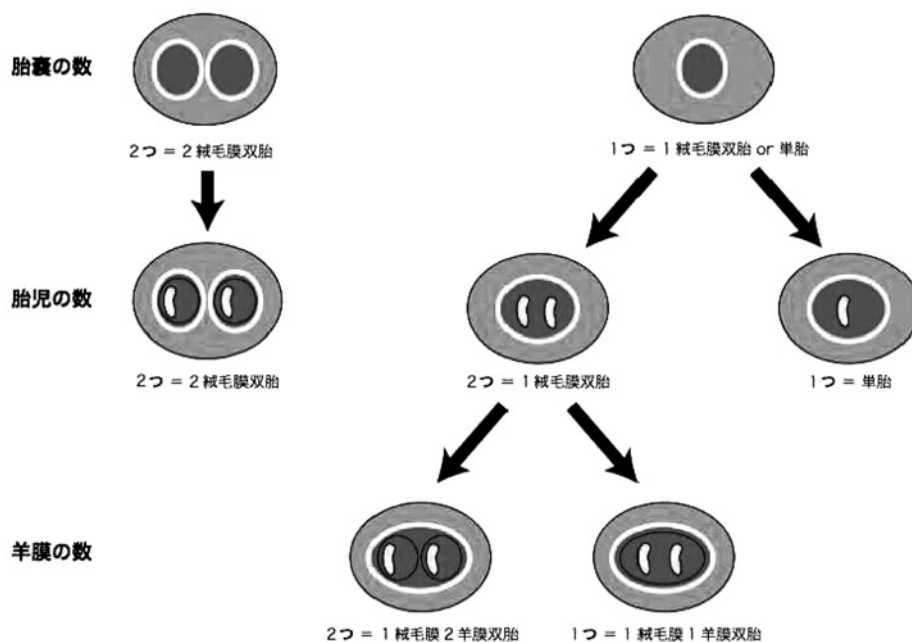
▷ 解 説

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。絨毛膜と胎嚢の数は等しいため、胎嚢が確認できる時期 (5 週以降) であれば胎嚢が 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 つの胎嚢に 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



(図 1) 双胎膜性診断のステップ

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。

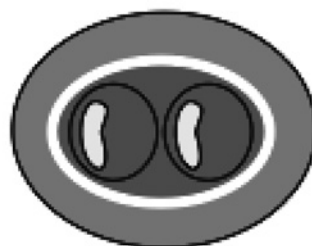
従来、卵黄嚢の数と羊膜の数は一般的には一致している⁴⁾と考えられていたが、1 絨毛膜双胎の 15% 程度に卵黄嚢の数と羊膜の数が一致しない症例があるとの報告⁵⁾や卵黄嚢が 2 個存在する 1 絨毛膜 1 羊膜双胎の報告⁶⁾もあり、卵黄嚢の数は膜性診断の補助として利用するにとどめ正確な膜性診断は膜の数を数えることが原則と考えるべきであろう。

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。



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



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



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

(図 2) 超音波による妊娠初期の膜性診断

(表 1) 2nd trimester 以降での膜性診断

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

文 献

- 1) Minakami H, Honma Y, Matsubara S, et al.: Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999; 44 (7): 595—600 (II)
 - 2) 村越 毅, 上田敏子, 松本美奈子, 他: 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005; 41 (4): 750—755 (II)
 - 3) Adegbite AL, Castille S, Ward S, et al.: Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (1): 156—163 (II)
 - 4) Bromley B, Benacerraf B: Using the number of yolk sacs to determine amnionicity in early first trimester monochorionic twins. *J Ultrasound Med* 1995; 14 (6): 415—419 (III)
 - 5) Shen O, Samueloff A, Beller U, et al.: Number of yolk sacs does not predict amnionicity in early first-trimester monochorionic multiple gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27 (1): 53—55 (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; 36 (3): 384—386 (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—480 (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—1380 (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—762 (III)
 - 10) Mahony BS, Filly RA, Callen PW: Amnionicity and chorionicity in twin pregnancies: prediction using ultrasound. *Radiology* 1985; 155 (1): 205—209 (III)
 - 11) Souter VL, Kapur RP, Nyholt DR, et al.: A report of dizygous monochorionic twins. *N Engl J Med* 2003; 349 (2): 154—158 (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—808 (III)
-

CQ702 1 絨毛膜双胎の取り扱いとは？*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、[discordance = (larger baby - smaller baby) / (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しないものがある。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、1 絨毛膜双胎においては 14~15 週頃までに羊膜による隔膜の有無により MM 双胎と MD 双胎の鑑別を行うことが望ましい。従来、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, 他: 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. 周産期新生児誌 2005; 41 (4): 750—755 (II)
- 3) Blickstein I, Keith LG: Neonatal mortality rates among growth-discordant twins, classified according to the birth weight of the smaller twin. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (1): 170—174 (II)
- 4) Adegbite AL, Castille S, Ward S, et al.: Neuromorbidity in preterm twins in relation to chorionicity and discordant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190 (1): 156—163 (II)
- 5) Cohen SB, Elizur SE, Goldenberg M, et al.: Outcome of twin pregnancies with extreme weight discordancy. *Am J Perinatol* 2001; 18 (8): 427—432 (II)
- 6) Amaru RC, Bush MC, Berkowitz RL, et al.: Is discordant growth in twins an independent risk factor for adverse neonatal outcome? *Obstet Gynecol* 2004; 103 (1): 71—76 (II)
- 7) Gratacos E, Lewi L, Carreras E, et al.: Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23 (5): 456—460 (II)
- 8) Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ, et al.: Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185 (3): 689—696 (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—161 (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—419 (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—55 (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; 36 (3): 384—386 (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—211 (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—421 (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)
-

CQ703 1 絨毛膜双胎において、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週末満にも発症し、一旦発症すると一方の児には多尿による羊水過多(膀胱が大きい)と、もう一方の児には乏尿による羊水過少(膀胱が小さい)が認められる。したがって、健診時には胎児体重とともに羊水量ならびに膀胱サイズにも注意する。羊水過多児の最大羊水深度>8cmと羊水過少児の最大羊水深度<2cmが同時に認められた場合TTTSと診断する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週末満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週末満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)~16)}。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

(表 1) TTTS の Stage 分類 (Quintero)

Stage 症状	I	II	III		IV	V
			classical	atypical		
羊水過多過少	+	+	+	+	+	+
供血児の膀胱がみえない	－ (みえる)	＋ (みえない)	＋ (みえない)	－ (みえる)	＋ or －	＋ or －
血流異常	－	－	＋	＋	＋ or －	＋ or －
胎児水腫	－	－	－	－	＋	＋ or －
胎児死亡	－	－	－	－	－	＋

注 1：Stage I は、「供血児の膀胱がみえること」かつ「血流異常がないこと」。

注 2：血流異常は、1) 臍帯動脈拡張期途絶逆流、2) 静脈管逆流、3) 臍帯静脈の連続する波動のいずれかを、供血児および受血児のどちらか一方に認めれば、Stage III と診断してよい。

注 3：血流異常を認めるが供血児の膀胱がみえるものは、Stage III atypical と亜分類し、膀胱がみえない Stage III classical と区別する。

注 4：供血児および受血児のどちらか一方に胎児水腫を認めれば Stage IV と診断する。血流異常や供血児の膀胱の確認は問わない。

注 5：供血児および受血児のどちらか一方が胎児死亡となったものは Stage V と診断する。血流異常、胎児水腫の有無、膀胱の確認は問わない。

(表 2) 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) の適応と要約

適応

TTTS である (MD 双胎、羊水過多 > 8cm、羊水過少 < 2cm)
妊娠 16 週以上、26 週未満である
Stage I ～ IV である

要約

未破水である
羊膜穿破・羊膜剥離がない
明らかな切迫流産兆候がない (頸管長 20mm 以上を原則とする)
重篤な胎児奇形がない
母体が手術に耐えられる (重篤な合併症がない)
母体感染症がない (HIV は禁忌)
研究的治療であることを納得し同意している

(Japan Fetoscopy Group)

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^{17)~19)}、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¹⁸⁾、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^{19)~25)}。これら手術適応の評価も超音波・ドプラ検査に習熟した施設で行われることが望ましいとされている。

文 献

- 1) 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—925 (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, 他: 多胎妊娠の短期および長期予後の検討. *周産期新生児誌* 2005; 41 (4): 750—755 (II)
- 4) Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, et al.: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19 (8 Pt 1): 550—555 (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—1340 (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—255 (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—715 (II)
- 8) Hecher K, Plath H, Bregenzner 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—724 (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—144 (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, 他: 双胎間輸血症候群における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の有用性・合併症に関する臨床的検討. *周産期新生児誌* 2004; 40: 823—829 (III)
- 12) 左合治彦, 林 聡, 千葉敏雄, 他: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の現状と将来. *周産期医学* 2005; 35 (7): 961—965 (III)
- 13) 中田雅彦, 日下恵美子, 村田 晋, 他: 多胎妊娠胎児治療. *周産期新生児誌* 2005; 41 (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—818 (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—647 (II)
- 16) Sago H, Hayashi S, Saito M, et al.: The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn* 2010; 30 (12-13): 1185—1191 (III)
- 17) Moore TR, Gale S, Benirschke K: Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163 (3): 907—912 (III)

-
- 18) Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, et al.: The management of acardiac twins: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189 (5): 1310—1313 (III)
 - 19) Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, et al.: Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194 (4): 982—991 (III)
 - 20) Tan TY, Sepulveda W: Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 409—419 (III)
 - 21) 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—512 (III)
 - 22) 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—691 (III)
 - 23) 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)
 - 24) 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)
 - 25) 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—652 (III)
-

CQ704 双胎一児死亡時の対応は？*Answer*

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

▷ 解 説

2 絨毛膜双胎の一児が死亡しても，1 絨毛膜双胎と異なり胎児間の輸血が発生しないため，急速遂娩を考慮する必要はないと考えられている¹⁾。Saito et al. 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 et al.⁴⁾ (n=16) は 63% (死亡: 25%，神経学的後遺症: 38%) と，また，Bajoria et al.⁸⁾ (n=92) は 92% (死亡: 58%，神経学的後遺症: 34%) と，さら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 et al. 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 et al.⁹⁾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きいえない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—998 (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 Reprod 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 feto-fetal 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, 他：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—148 (III)
-

CQ705 双胎の一般的な管理・分娩の方法は？*Answer*

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

▷ 解 説

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

双胎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^{3)~6)}。妊娠後半期では、これら検査を適宜行い、肝機能障害が新たに出現するか増悪して、HELLP 症候群の発生リスクが高いと判断される場合は、原則急速遂娩とすることで予後改善に寄与する可能性がある³⁾。

双胎妊娠の周産期死亡率は 37~38 週が最も低く、その後は増加する⁷⁾⁸⁾。また、37 週以降分娩双胎児の周産期死亡率は 40 週以降分娩単胎児に比して 6 倍以上高い⁸⁾。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現時点ではできなかった。

実際問題としては、両児とも頭位（頭位・頭位）の場合には経膣分娩を行う施設が多い。ただし、頭位・頭位に対して予定帝王切開をした場合と、経膣トライアルをした場合の児死亡率を比較したデータによれば、経膣トライアル 1,000 件につき 1 例だけ予定帝切に比較して新生児死亡が増加した¹²⁾¹³⁾。第一児経膣分娩後に胎児機能不全のために第二児を急速遂娩せざるを得ない例があり、これが経膣トライアルの場合に新生児死亡率を少しだけ押し上げた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、予定帝王切開と経膣分娩との間に、周産期死亡率、アプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率、および新生児罹患率に有意差を認めていない¹¹⁾。しかし、頭位・非頭位の経膣分娩では、第一子娩出後の第二子緊急帝切発生リスクが約 23% と、頭位・頭位の経膣分娩での第一子分娩後の第二子緊急帝切発生リスク（約 7%）に比べて約 3.5 倍高い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、同条件の経膣分娩に比較して、周産期死亡や新生児罹患率に有意差を認めないが、児のアプガースコア 5 分値 7 点未満の発生率が低かった（2.1% vs. 7.1%）¹¹⁾。現在、単胎骨盤位への経膣分娩様式の是非が論議されている。単胎骨盤位と第一子が骨盤位の双胎（骨盤位・骨盤位/骨盤位・頭位）のどちらが経膣分娩リスクが高いかの比較研究はなく、したがってエビデンスに基づいた推奨案は出せなかった。実際問題としては、第一子が骨盤位の双胎は予定帝王切開を採用する施設が多い。しかし、「単胎骨盤位」に記した基準をクリアし、かつ熟練した産科医が常勤し、複数の蘇生にたけた新生児医の応援が常時得られ、さらに、妊婦が経膣分娩を強く希望する場合には、経膣分娩禁忌、とまではいえない。第一子が骨盤位の双胎での経膣トライアルでは単胎骨盤位経膣トライアル以上の慎重さが求められる。

経膣分娩に際しては双胎用分娩監視装置で、あるいは単胎用分娩監視装置 2 台を同時に用いて、胎児心拍モニタリングを行うのが望ましい。単胎用分娩監視装置で交互に双胎児の胎児心拍モニタリングを行う際は、超音波断層装置で胎児の心臓部位を確認後にモニタリングするなど、同一児を重複してモニターしていないことを度々確認することが重要である¹⁴⁾。

双胎妊娠の経膣分娩に際しては、分娩室に超音波断層装置を設置する（あるいは必要に応じて他の場所から超音波断層装置を持ってくる）ことが推奨される。第二子が当初頭位であっても、第一子分娩後に第二子の胎位が骨盤位になることがあり、骨盤位胎児牽引術が 0.8～3.9% の症例で必要となる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、双胎の経膣分娩時には産科医と新生児科医のベットの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¹¹⁾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 週以降の双胎経膣分娩に

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)
-

CQ 801 出生直後の新生児呼吸循環管理・蘇生については？*Answer*

1. 「全出生児の約 1% が本格的な蘇生手段を必要とする」ので、医師、助産師、ならびに看護師は新生児蘇生に関する知識・手技の習得に努める。(A)
2. 生直後に以下の 3 点について評価する。(A)
成熟児か？ 呼吸・啼泣は？ 筋緊張は？
3. 上記 2. の 3 点すべて正常の場合には、ルーチンケア（表 1）を行う。(B)
4. 上記 2. のいずれかに異常を認める場合には、「蘇生初期処置（表 2）」を行う。(B)
5. 「蘇生初期処置」以降の蘇生は「分娩室に張り紙（図 1）」等して適切に行う。(C)
6. アプガースコア 1 分値と 5 分値を判定し記録する。(B)
7. 臍帯動脈血ガス分析を行い記録する。(C)
8. 蘇生終了後も新生児の体温保持に注意する。(B)
9. 新生児の健康に不安がある場合、新生児医療に経験のある医師に相談する。(B)

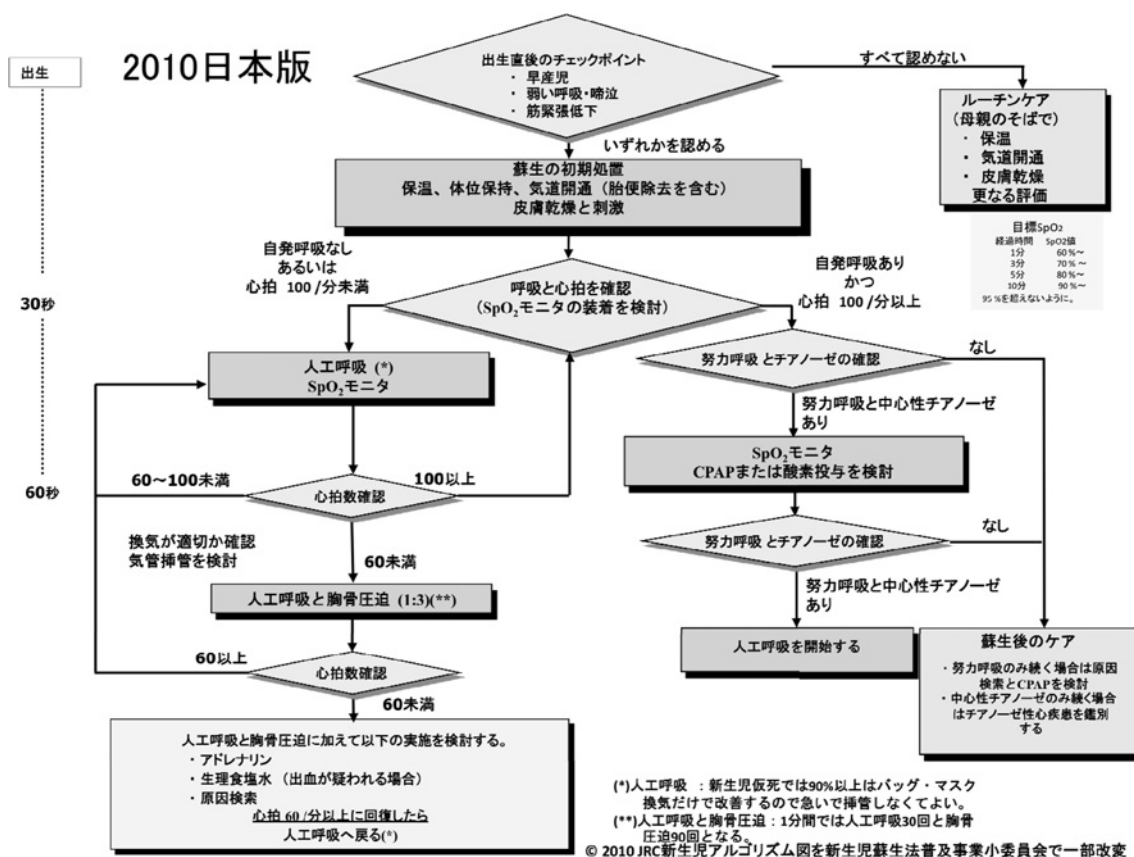
▷ 解 説

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

国際蘇生連絡委員会（International Liaison Committee on Resuscitation, ILCOR）は全世界の蘇生教育の標準化と向上を推進することを目的とする国際的な学術団体で 2005 年に新生児から成人までの心肺蘇生の基本的枠組み「Consensus 2005」を発表した。これを受けて本邦においても蘇生のためのガイドラインが作成され、それに基づいた「Consensus 2010 に基づく新生児のための蘇生法テキスト」²⁾が発刊された。ILCOR は「Consensus 2005」を一部改訂し「Consensus 2010」を発表したが、日本版もその改訂作業が進められている。現在、日本周産期・新生児医学会が中心となり、日本産婦人科医会等の協力を得て、産科医師、小児科医師、助産師、看護師、救急救命士等を対象として積極的に新生児蘇生法の講習会活動が行われている。本ガイドラインは「Consensus 2010 に基づく新生児のための蘇生法テキスト」²⁾中で勧められている検査・手技、それらの優先順位等を踏襲し、ガイドライン化したものである。以下、図 1 に沿って蘇生手順等の要点について解説する。なお、従来どおり出生 1 分ならびに 5 分後のアプガースコアについては評価し記録する。また可能な施設にあっては臍帯動脈血ガス分析を行うことが望ましい。臍帯動脈血ガス分析結果は「分娩中の胎児酸素状態」の評価に最も重要であり、産科医療補償制度枠組み内での原因分析において「脳性麻痺原因としての分娩中胎児低酸素状態の否定」には重要な役割を担う。

出生直後の評価

出生直後に「成熟児か否か？」「呼吸・啼泣は正常か？」「筋緊張は正常か？」の 3 点について評価する。いずれも正常である児に対してはルーチンケア（表 1）を行い、いずれかに異常を認めた場合、蘇生処置を開始する（Consensus 2005 には「羊水混濁の有無」チェックが入っていたが、Consensus 2010 では除かれた）。

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

(表1) ルーチンケア

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

上記処置は母親のそばで行うことが推奨された。

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

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

蘇生初期処置（表2）

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

(表 2) 蘇生初期処置 (目的は保温しながらの自発呼吸誘発)

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

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



新生児は後頭部が大きいので
前屈位になりやすい



気道確保には肩枕が有用

(図 2) 気道の確保

口腔内吸引を優先させる理由である。

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

次いで気道が確保されるよう仰臥位の適切な体位を取る (図 2)。

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

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

蘇生初期処置効果判定と酸素投与、人工呼吸

蘇生初期処置効果判定 (呼吸、心拍数、皮膚色) を蘇生初期処置 30 秒後に行うが、あえぎ呼吸は換気効果がほとんどないので無呼吸と解釈する。心拍数は 6 秒間カウントし、それを 10 倍し 1 分間の心拍数とする。心拍数の確認は聴診器を使用する。聴診器ほど正確では無いが、出生直後の児では臍帯付

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

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

(表 4) 「人工呼吸」+「胸骨圧迫」を継続しながらの薬物投与による蘇生

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

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

(表 5) 体温管理が必要になる場合

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

以上の場合には通常体温に問題がなくとも
体温管理が必要になることがある

け根部分を指で挟むと拍動を触知できる。

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

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

「人工呼吸」の効果判定と次の処置（胸骨圧迫）(表 3)

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

(表 6) NICU がない施設における新生児搬送の対象となる徴候

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

各施設の新生児管理状況を考慮し過大評価を許容する

(表 7) 新生児期の呼吸障害の原因

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

(表 8) 搬送を考慮すべき呼吸障害の症状

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

(表 9) 病的黄疸の目安

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

(表 10) Consensus 2005 と Consensus 2010 の相違点 (文献 6 より抜粋)

	2005	2010	相違点
出生直後チェックポイント	早産児 弱い呼吸 筋緊張低下 羊水混濁	早産児 弱い呼吸 筋緊張低下	・羊水混濁が削除
ルーチンケア	保温 気管開通 皮膚乾燥 さ らなう評価	保温 気管開通 皮膚乾燥 さ らなう評価 母親のそばで慎重 なケアを行う	・母親のそばで慎重なケアを行 う
蘇生の初期処理	・保温 胎児保持 気道開通 皮膚乾燥 刺激 ・羊水混濁があり「活気がない 場合」でもルーチンに気管内 吸引する	・保温 胎児保持 気道開通 皮膚乾燥 刺激 ・羊水混濁があり「活気がない 場合」でもルーチンに気管内 吸引をする必要は無い	・気管開通の一つとして吸引に よる胎便除去も含まれる. ・羊水混濁があり「活気がない 場合」でもルーチンに気管内 吸引をする必要は無い. ・心拍数チアノーゼの評価のた めにパルスオキシメータの右 手への装着を強く推奨
蘇生初期処置後の評価	呼吸 心拍 (臍帯拍動触知を第 一選択) 皮膚色	呼吸 心拍 (胸部聴診を第一選 択) パルスオキシメータ (経皮 酸素飽和度モニター)	・肉眼的な皮膚色は評価項目か ら外されパルスオキシメータ を右手に装着
自発呼吸がありかつ心拍 数 100 回 / 分以上	・自発呼吸と心拍数が共に十分 な場合努力呼吸・チアノーゼ の確認をおこなう ・次の蘇生処置は 100% 酸素投 与	・自発呼吸と心拍数が共に十分 な場合努力呼吸 ・チアノーゼの確認をおこなう ・100% 酸素投与ではなく空気 を使用して CPAP を推奨	・パルスオキシメータを右手に 装着 ・努力呼吸や中心性チアノーゼ の場合は第一選択として 100% 酸素投与ではなく空気 を使用して CPAP を推奨 ・CPAP ができない場合はフ リーフロー酸素投与 (酸素の 過剰投与に気をつける)
自発呼吸がないあるいは 心拍数が 100 回 / 分未満 (CPAP あるいは酸素投与 を行っても努力呼吸ある いはチアノーゼが改善し なかった場合)	100% 酸素投与によるバック・ マスク	空気を利用する人工呼吸	・マスクバック人工呼吸は空気 で行う ・流量調節式バックを使用し ている施設では圧縮空気の配管 またはボンベが必要 ・酸素ブレンダー (酸素濃度調 節器) の機器設置が必要
30 秒間人工呼吸をした後 に心拍数が 60 回 / 分以上 100 回 / 分未満である場合	マスク・バック人工呼吸が適切 に行われているかを確認する かを確認し必要があれば気管挿 管を考慮	マスク・バック人工呼吸が適切 に行われているかを確認する かを確認し必要があれば気管挿 管を考慮	
30 秒間人工呼吸をした後 に心拍数が 60 / 分未満で ある場合	胸骨圧迫を人工呼吸に加える (3 : 1 1 サイクル 2 秒間)	胸骨圧迫を人工呼吸に加える (3 : 1 1 サイクル 2 秒間) 心 肺停止が心原性であると考え られた場合にはより高い比率 (15 : 2) を推奨	心肺停止が心原性であると考え られた場合にはより高い比率 (15 : 2) を推奨
人工呼吸と胸骨圧迫をし た後に心拍が 60 回 / 分未 満である場合	アドレナリン投与 (経臍静脈カ テテル・経気管投与)	アドレナリン投与 (経臍静脈カ テテル・経気管投与)	・経気管投与 (0.05 ~ 0.1mg/ kg に増量) 骨髄針を利用した 経骨髄投与を追加 ・生理食塩水などの循環血液増 量剤は失血が疑われる場合の みに限定しての適応
蘇生を必要とした児の中 で中等度から重度の低酸 素虚血性脳症が疑われる 児	記載なし	低体温療法が考慮されるべき	低体温療法が考慮されるべき
改定に伴い新たに準備し なくてはならない機器		パルスオキシメータと新生児用 ブローベ (必須) 圧縮空気の配 管あるいは圧縮空気ボンベ (推 奨) 酸素ブレンダー (推奨)	パルスオキシメータと新生児用 ブローベ (必須) 圧縮空気の配 管あるいは圧縮空気ボンベ (推 奨) 酸素ブレンダー (推奨)

必要は無い。

「人工呼吸」+「胸骨圧迫」の効果判定と次の処置（薬物投与）（表 4）

「人工呼吸」+「胸骨圧迫」を 30 秒間施行後、心拍数を評価し、徐脈＜60/分が持続する場合、「人工呼吸」+「胸骨圧迫」を継続しながらアドレナリンの投与を中心とした薬物投与を行う。この際には、臍帯カテーテルなどでの静注が望ましいが、静注ラインの確保が容易でない場合は、気管挿管の上で気管内に注入しても良い。

アプガースコアについて

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

血液ガスについて

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

新生児の体温保持について

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

新生児の健康に不安がある場合

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

上述のように国際蘇生連絡委員会は Consensus 2010 をまとめ、それを受けて日本版新生児蘇生法ガイドラインも一部変更になった。日本蘇生協議会・日本救急医療財団ガイドライン 2010 の一環として日本周産期・新生児医学会 NCPR 改訂準備委員会は 2010 年 10 月 19 日に NCPR ガイドライン 2010 を公表した。会員の利便のために、主な変更点について表 10 に示す⁷⁾。

文 献

- 1) Textbook of Neonatal Resuscitation, 5th Edition, The American Academy of Pediatrics and American Heart Association, 2006
- 2) 田村正徳監修：Consensus2010 に基づく新生児蘇生法テキスト，東京：メジカルビュー，2010
- 3) 吉永洋輔，松田秀雄，吉田昌史，他：産科病棟における新生児蘇生法プログラム完全実施による出生直後の新生児への影響．日本周産期・新生児医学会雑誌 2010；46：784—787
- 4) Apgar V: Infant resuscitation. 1957. Conn Med 2007 Oct; 71 (9): 553—555 (level III)
- 5) Victory R, Penava D, Da Silva O, et al.: Umbilical cord pH and base excess values in relation to adverse outcome events for infants delivering at term. Am J Obstet Gynecol 2004 Dec; 191 (6): 2021—2028 (II)

- 6) 社団法人日本母性保護産婦人科医会医事紛争対策委員会編, これからの産婦人科医療事故防止のために〔4〕 新生児蘇生, 2000; 1-10
- 7) コンセンサス 2010 に準じたガイドライン改訂について <http://www.ncpr.jp/>

☆JRC ガイドライン全文

- ・ 日本蘇生協議会ホームページより
http://jrc.umin.ac.jp/pdf/20101019/guideline4_NEO.pdf
- ・ 日本救急医療財団ホームページより 2010
http://www.qqzaidan.jp/pdf_5/guideline4_NEO.pdf

☆NCPR ガイドライン 2010

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

CQ 802 生後早期から退院までの新生児管理における注意点は？*Answer*

1. 結膜炎を予防するために生後早期に点眼薬を使用する. (B)
2. 生後早期から退院まで先天異常の発見に努める. (B)
3. 入院中に四肢の麻痺有無と頭血腫有無とを確認する. (A)
4. 体温, 体重, 呼吸状態, 哺乳状況, 活動性, 皮膚色 (黄疸・チアノーゼ等) を定期的に観察する. (B)
5. 「何となく活気がない, 皮膚色が悪い, 多呼吸 (無呼吸) など新生児異常が発見されることが多い」と認識する. (B)
6. 上記 4. のいずれかに異常 (施設内基準を設定できる) を認める場合, 感染症, 低血糖, 先天性心疾患, 消化器疾患, 溶血性疾患, 先天性代謝疾患等を疑う. (B)
7. 新生児・乳児へのビタミン K 投与に関しては, 適切に対応する (解説参照). (B)
8. インフォームドコンセント後, 新生児マススクリーニングと聴覚検査を行う. (C)
9. 生後 3 日以内の新生児退院は黄疸, 脱水等による再入院率が高いと認識する. (C)
10. 必要に応じて地域保健師や児童相談所に連絡する. (C)
11. 母乳育児を支援する. (C)
12. 乳児用調製粉乳を使用する場合は表 2 を参考に安全な調乳・保存・取り扱いに努める. (B)

▷ 解 説

出生直後の管理については CQ801 を, HBs 抗原陽性 (CQ606), HCV-RNA 定量検査「検出」(CQ607), HTLV-1 キャリアー (CQ612), HIV 感染 (CQ610), 梅毒感染 (CQ613), 妊娠中ヘルペス病変既往 (CQ608), ならびに Rh (D) 陰性妊婦 (CQ302) からの児に対しての対応は各 CQ を参照する. 上記との重複を避け, 児退院までの一般的管理について以下記述する.

出生直後は健常と思われた児であっても, その後に異常が明らかとなる場合がある. 生後早期から適切な観察・検査・処置を行うことにより予後改善が期待できる疾患について知悉しておくことは, 分娩を扱う医療従事者にとって重要である. 異常発見後, 対応が自院で困難な場合には専門医に相談・新生児搬送を行うことにより予後改善が期待できる.

予防的抗菌薬点眼液の投与は淋菌およびクラミジア結膜炎等の予防に効果的とされている¹⁾. 外表奇形について視診・触診を行い, その有無を確認する. 口唇裂を合併しない単独の口蓋裂は, 見逃されやすいので新生児の口を開けて視診する. 構音障害予防のために早期診断が重要である. 髄膜瘤については排尿・排便と下肢の動きに注意するとともに背骨に沿った膨隆の有無について視診・触診する. 尿閉や下肢の麻痺は髄膜瘤診断の助けとなる. 鎖肛については生後早期の直腸温測定により容易に発見できる. 48 時間以内に排便を認めない場合, 鎖肛を疑う. 大動脈縮窄症の場合, 大腿動脈拍動は触知しにくい. 生後早期に大腿動脈拍動を触知し, 触知しない場合には専門医に相談することで大動脈縮窄症を合併した児の予後を改善する可能性がある. 頭血腫の有無や両上肢の動きに注意して上腕の麻痺の有無につい

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

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

ても入院中に確認する。モロー反射の左右差が発見に繋がることが多い。また、生後早期の股関節脱臼が発見が予後改善に寄与するか否かについては知られていないが、股関節脱臼の検出にも努める。

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

新生児異常は、何となく活気がない、皮膚色が優れない、あるいは無呼吸の観察等で発見される場合が多いので、多呼吸とともに無呼吸にも注意する。これらの観察は低血糖、感染症、溶血性疾患、代謝異常症などの早期発見につながる場合がある。低血糖は脳障害を引き起こす可能性が指摘されており、何となく活気がない、哺乳が悪い等ある場合には低血糖も想定して血糖値を測定する。正常出生体重の正期産児では低血糖が問題となることは少ないが、子宮内胎児発育不全 (IUGR) があった児、巨大児、耐糖能異常、ならびにリトドリン等の β 刺激薬の投与を受けていた妊婦から出生した児は低血糖を起こしやすいとされる³⁾ので、これらの児では特に活気、哺乳状況等について注意する。新生児細菌感染症では発熱を認めることは稀であり、低体温、体温の不安定、末梢冷感を認めることが多い。「何となく活気がないが、体温は正常」を看過しないことが大切である。黄疸が強いと判断された場合には光線療法を考慮するが、生後 24 時間以内の黄疸は原因検索が必要な病的黄疸なので専門医に相談する。バセドウ病妊婦の児では児の甲状腺機能亢進症に注意し、易刺激性、多動、高体温、脈拍数等に注意する。

新生児けいれんは、中枢神経系の未熟性のため、全身性の強直間代性けいれんの形をとることは少なく、「微細発作」の形をとることが多い。微細発作は、自転車のペダルをこぐような下肢の動き、ボクシングのような上肢の動き、律動的な瞬目や持続的な開眼、律動的な吸啜、ガムを噛むような口の動きなどの奇異な動きとしてとらえられる。したがって、これらの動きを観察した場合には「けいれん」を疑う。

ビタミン K の予防投与について

日本小児科学会はビタミン K 欠乏性新生児出血予防のためのガイドラインを 2010 年 8 月に改訂し、出版した⁴⁾が、2011 年初頭に再度修正案が示された。それによれば以下のとおりである。

<合併症をもたない正期産新生児への予防投与>

わが国で推奨されている 3 回投与は以下のとおりである。

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

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

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

PIF：powdered infant formula 乳児用調製粉乳

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

③第 3 回目：1 カ月健診時にビタミン K₂シロップを前回と同様に投与する。

④留意点等

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

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

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

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

先天代謝異常スクリーニング（新生児マススクリーニング）は、日齢 5 頃に足底より採血して行う。聴覚障害については、早期の診断・早期介入がコミュニケーション能力・QOL 向上につながると考えられている⁵⁾ため、一部施設においては機器を用いた聴覚スクリーニングが行われている。これを行っていない施設においては、以下の検査を退院前に実施する。新生児の耳より適切な距離（30～50cm 程度）において拍手を打ち（近すぎると鼓膜に障害を与える危険あり）、児の反応（目をパチクリする等）を観察する。しかし、この方法による診断には熟練が必要とされている。もし、複数回の検査でも反応がみられない場合には専門医に相談する。一カ月健診を行う場合には聴覚についての問診を行う。

本邦では正常新生児の入院および退院についての法律はないが、米国等では経膈分娩で 48 時間、帝王切開で 96 時間の観察が必要であると定められている⁶⁾。米国では入院期間が長いほど再入院率と救急受診率が下がるという報告がある⁷⁾⁸⁾。生後 3 日以内の早期新生児退院には黄疸、脱水・授乳不足による再入院率が高いことを認識する。育児に不安を覚える妊婦はマタニティーブルーや産後うつ病の危険が

高い。育児不安が強い妊婦については地域保健師に依頼し家庭訪問等を実施してもらう。育児放棄の危険がある場合には適宜児童相談所への相談を行うなど新生児保護に努める。

36 週未満早産児については、退院前に RSV (Respiratory Syncytial Virus) 感染症に関する情報を提供する (CQ803 参照)。

母乳と乳児用調製粉乳について

WHO は、最適な乳児の成長、発達および健康を達成するためには、生後 6 カ月間は母乳のみで育てることが好ましいとしている。その後、2 歳あるいはそれ以上まで母乳を続ける場合は栄養上の要件を満たすため、栄養的に適切かつ安全な、補助的な食品を与える必要があるとしている⁹⁾。1989 年、WHO/UNICEF (WHO : World Health Organization 世界保健機構, UNICEF : United Nations International Children's Fund 国連児童基金) は「母乳育児を成功させるための 10 カ条」を発表した (表 1)。母乳による育児を支援し、乳児に対する母乳効用の普及は重要である。しかし、母乳に固執するあまり児の健康を損なっては本末転倒となる。児の健康を守るうえで母乳による育児が適切ではない場合 (母親のある種薬剤服用, HIV 感染など) もあり、そのような場合には適切な代替乳が必要である¹⁰⁾。調製粉乳による栄養確立を目指す場合には、2007 年の WHO/FAO (FAO : Food and Agriculture Organization 国連食糧農業機関) から発表された「乳児用調製粉乳の安全な調乳、保存および取り扱いに関するガイドライン」が参考となる (表 2)。

文 献

- 1) American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists; Guidelines for Perinatal Care, 6th Ed, American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians, Elk Grove Village, IL, 2007 (Guideline)
- 2) American Academy of Pediatrics: Overview and principles of resuscitation. In: Kattwinkel J (ed.), Textbook of Neonatal Resuscitation, 5th ed, American Academy of Pediatrics 2006 (Guideline)
- 3) Puckett RM, Offringa M: Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD002776 (コクラン)
- 4) 日本小児科学会新生児委員会ビタミン K 投与法見直し小委員会 : 新生児・乳児ビタミン K 欠乏生出血症に対するビタミン K 製剤投与のガイドライン. 日小児科学会誌 2010; 114 : 1263-1270 (Guideline)
- 5) Erenberg A, Lemons J, Sia C, et al.: Newborn and infant hearing loss: detection and intervention. American Academy of Pediatrics. Task Force on Newborn and Infant Hearing, 1998-1999. Pediatrics 1999; 103: 527 (I)
- 6) Liu Z, Dow WH, Norton EC: Effect of drive-through delivery laws on postpartum length of stay and hospital charges. J Health Econ 2004; 23: 129 (II)
- 7) Dater A, Soon N: Impact of postpartum hospital-stay legislation on newborn length of stay, readmission, and mortality in California. Pediatrics 2006; 118: 63 (I)
- 8) Meara E, Kotagel UR, Atherton HD, et al.: Impact of early newborn discharge legislation and early follow-up visits on infant outcome in a state Medicaid population. Pediatrics 2004; 113: 1619 (I)
- 9) World Health Organization, UNICEF Protecting, promoting and supporting breast-feeding. The special role of maternity services. 1989. (国連機関勧告) <http://www.who.int/nutrition/publications/infantfeeding/9241561300/en/>

-
- 10) 世界保健機関/国連食糧農業機関共同作成 乳児用調製粉乳の安全な調乳，保存及び取り扱いに関するガイドライン．2007（国連機関勧告・ガイドライン）http://www.who.int/foodsafety/publications/micro/pif_guidelines_jp.pdf
 - 11) 厚生労働省：乳児用調製粉乳の安全な調乳，保存及び取り扱いに関するガイドラインホームページ（厚生労働省勧告）<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/iyaku/syoku-anzen/qa/070604-1.html>
-

CQ 803 36 週未満早産児が退院する時、RSV (Respiratory Syncytial Virus) 感染症に関する情報提供は？*Answer*

1. 36 週未満早産児は RSV に感染すると重症化しやすいことを伝える. (C)
2. 予防的薬剤が存在し、RSV 感染流行期に投与することにより症状軽減が期待できると伝える. (C)
3. 予防的薬剤の投与可能施設についての情報を提供する. (C)

▷ 解 説

RSV (Respiratory Syncytial Virus) は paramyxovirus 科、Pneumovirus 属の RNA ウイルスである。表面に G と F の 2 種類の糖蛋白の突起を有し、G 蛋白は呼吸器粘膜細胞への吸着に、F 蛋白はウイルスの細胞内への進入に必要とされている。F 蛋白による細胞融合作用の結果、呼吸器粘膜細胞は特徴的な合胞体 (syncytia) を形成することがこのウイルスの名前の由来である。RSV 感染症は、温帯地域では冬（本州では大体 10 月～4 月）に流行し、乳幼児の呼吸器感染症の主要な原因ウイルスである。

在胎 34～36 週 (Late Preterm) で出生した早産児は、おおむね成熟していると考えられがちであるため、出生直後に呼吸障害や新生児仮死がなければ、小児科や新生児科を介入させずに、正期産児と同様に正常新生児として一次産科診療施設より退院する可能性がある。しかし、在胎 36 週未満早産児は気道の解剖学的・機能的脆弱性および免疫能の未熟性のために RSV に感染すると、重症化しやすい。

RSV は成人や年齢の高い小児では鼻水や咳を主症状とする単なるかぜ症候群を起こすだけである。その理由として、通常 RSV に感染しても上気道粘膜でのウイルス増殖を認めるが、下気道まで炎症を起こすことがまれなためである。一方、乳児が RSV に初感染すると、上気道感染（鼻水や咳）に引き続き、粘稠な鼻水による鼻閉のため哺乳量が減り、さらに下気道感染（細気管支炎や肺炎）を引き起こし、38～39 度の発熱や無呼吸発作を認めることがある。また、気管支肺異形成症 (bronchopulmonary dysplasia : BPD) を有する児、血行動態に異常のある先天性心疾患を有する児および早産児では高率に下気道感染を引き起こしやすいため、呼吸困難等により入院管理となりやすく、時に致命的となることがある。

諸外国の調査では RSV 感染による乳児 1,000 例あたりの入院数は在胎 36 週以上で基礎疾患のない児では 30 であるのに対して、BPD を有した児では 388、先天性心疾患を有した児では 92、在胎 28 週以下の早産児では 70、在胎 29～32 週では 66、在胎 33～35 週では 57 であった¹⁾。このことから乳児期の早産児では、在胎期間の長さに関わらずほぼ同等のリスクが有していることが示された。また、本邦 11 病院小児科病棟入院患者調査 (2007 年 10 月～2008 年 4 月) によれば RSV 感染症患者は 10% (811/8,163) を占め、うち 5 名 (0.6%, 5/811) が死亡した²⁾。また、この調査から 33～35 週で出生した児は 37 週以降出生児に比して 3.6 倍、RSV のために入院しやすいことが示唆された²⁾。

これまで、RSV に対するワクチンや治療薬が存在しなかったため、RSV 感染症に対しては一般的な感染予防や対症療法に頼る方法しかなかった。しかし、近年 RSV に対する予防的薬剤としてモノクローナル抗体であるパリビズマブ (商品名：シナジス®) が開発された。パリビズマブは遺伝子組み換え技術により作成された RSV ヒト化モノクローナル抗体であり、RSV の F 蛋白に特異的に結合し、ウイルスの感染性を中和し、ウイルスの増殖を抑制する。パリビズマブは IgG 抗体であるため上気道では分泌

(表 1) ガイドラインにおける早産児に対するパリバズマブ投与適応

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

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

在胎期間 33 ～ 35 週の早産児で考慮すべき RSV 感染症のリスクファクター

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

されず、下気道で分泌されその作用を示す。そのため、本剤投与により RSV の下気道感染による重症化を抑制する。しかし、感染症頻度は抑制しない。ランダム化比較試験である IMpact-RSV study において、BPD を有しない在胎期間 35 週以下で 6 カ月齢以下の早産児に対して、RSV 流行期にパリバズマブを月 1 回、計 5 回を予防的に投与した結果、入院率が非投与群 (8.1%) に比べ、投与群 (1.8%) で有意に低下した ($p < 0.001$)。また、在胎期間を 32 週未満と 32 ～ 35 週に分けて行った解析においても投与群は非投与群に比べて有意に入院率を低下させた³⁾。このように早産児に対するパリバズマブの有効性が示されたため、本邦でも 2002 年 4 月よりパリバズマブが認可され、使用が可能となった。

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

- ・ 在胎期間 28 週以下の早産で、12 カ月齢以下の新生児および乳児
- ・ 在胎期間 29 ～ 35 週の早産で、6 カ月齢以下の新生児および乳児

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

したがって、在胎期間 36 週未満早産児を自施設より退院させる際には、RSV 感染症に関する情報 (重症化しやすいこと) とパリバズマブ投与に関する情報提供 (この薬剤の予防投与により重症化抑制が可能であること) を行う。合わせて、パリバズマブ投与可能施設 (自施設での可否も含め) についての情報提供を行うと親切である。この情報はスモールベビー.com の全国施設検索 (<http://www.small-baby.com/search/index.html>) でも得ることができる。

パリバズマブは高価 (50mg バイアル : 76,987 円, 100mg バイアル : 152,755 円, 体重 1Kg 当たり 15mg) であるため、適正に使用されることを目的に、各国でパリバズマブ使用に関するガイドラインが作成されている。日本におけるガイドラインの一部 (早産児に関する部分)⁴⁾ を表 1 に示す。

このガイドラインによれば、在胎期間 33 ～ 35 週で出生した児にはリスクファクターがある場合のみパリバズマブ投与が考慮されることになる。しかし、このガイドラインはパリバズマブが認可される際に諸外国のデータより作成されたものである。その後、本邦で実施された調査は、危険因子の有無にかかわらず、RSV による入院患者を 1 名減少させるために必要なパリバズマブ投与人数 (number needed to treat) は以下のものであることを示唆した : 33 週未満出生児 18.2 名, 33 週～35 週出生児 17.0 名, 36 週出生児 26.1 名, 正期産児 91.0 名²⁾。すなわち、33 週～35 週出生児に対するパリバズマブ投与は 33 週未満出生児へのパリバズマブ投与と「重症化防止のための cost performan-

nce」 という観点から同等に有効であることを示した.

文 献

- 1) Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR: Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. J Pediatr 2000; 137: 865—870 (II)
- 2) Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, et al.: A Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high risk infants in Japan. Pediatrics Inter (In press) (II)
- 3) The IMpact-RSV Study Group: Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. Pediatr 1998; 102: 531—537 (I)
- 4) パリビズマブの使用に関するガイドライン作成検討委員会：RS ウイルス感染症の予防について（日本におけるパリビズマブの使用に関するガイドライン）. 日本小児科学会雑誌 2002；106：1288—1292 (Guideline)

CQ 804 子宮内胎児死亡例（妊娠 22 週以降）における原因検索と産婦・家族への対応については？*Answer*

1. 胎児死亡時期を総合的に判断する。(A)
2. 胎児死亡原因が明らかではない場合、以下の検査・対応を行う。
胎児側検査
 - 1) 児、胎盤・臍帯の肉眼的観察（外表検査）(A)
 - 2) 胎盤・臍帯の病理検査 (C)
 - 3) 児の病理解剖 (C)
 - 4) 児全身 X 線検査、もしくはそれに準ずる検査 (C)
 - 5) 染色体検査 (C)母体側検査
 - 6)（未施行例では）不規則抗体スクリーニング（間接クームス試験を含む）(B)
 - 7) 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）(C)
 - 8)（未施行例では）梅毒スクリーニング (B)
 - 9) パルボウイルス B19, その他の TORCH 感染に関する検査 (C)
 - 10) 糖尿病、甲状腺機能異常に関する検査 (C)
 - 11) 凝固系検査 (C)
 - 12) 胎児母体間輸血に関する検査 (C)
3. 胎児奇形（形態異常）や染色体異常を認めた場合には、次の子供にも同様の疾患が発生しやすいかどうかについて、産婦・家族の求めに応じて情報提供する。(B)
4. 産婦と家族の精神的苦痛を考慮し、カウンセリング等の精神的・心理的支援を行う。(B)

▷ 解 説

本邦 2008 年母子保健統計では妊娠 12 週以降の自然死産率は 11.3（出産 1,000 対）、妊娠 22 週以降の死産率は 3.4（出産 1,000 対）であった¹⁾。日本産科婦人科学会周産期登録データベースに登録された 22 週以降の出産児 224,485 例（2001～2004 年）の解析²⁾では、周産期死亡（妊娠満 22 週以後の死産および早期新生児死亡）に死産が占める割合はほぼ一定しており 54.2～57.6% であった²⁾。

子宮内胎児死亡や死産に関連する用語は、国内外でさまざまな定義で用いられており国際比較や文献におけるデータの解釈を行う際は語句の定義に留意する必要がある。死産は一般に子宮内胎児死亡（分娩前）に加え、分娩中の胎児死亡も包括する概念である。また「死産」という用語は、死産証書に関連して「妊娠 4 カ月（満 12 週）以後の死産」という定義でも用いられ、厚生労働省の人口動態統計における死産の定義も妊娠満 12 週以後の死産を指している。一方、人口動態統計における周産期死亡は妊

(表 1) 死産と関連する病態分類 (ReCoDe [relevant condition of death] 分類⁷⁾)

胎児	致死的先天奇形、慢性感染（例：TORCH）、急性感染、非免疫性胎児水腫、血液型不適合妊娠、胎児母体間輸血、双胎間輸血症候群、分娩時仮死 (intrapartum asphyxia)、胎児発育遅延、その他
臍帯	臍帯脱出、臍帯巻絡、真結節、卵膜付着、その他
胎盤	早期剥離、前置胎盤、前置血管、胎盤梗塞、その他の胎盤機能不全 その他
羊水	絨毛膜羊膜炎、羊水過少症、羊水過多症、その他
子宮	子宮破裂、子宮奇形、その他
母体	糖尿病、甲状腺疾患、本態性高血圧、妊娠高血圧症候群、SLE、 抗リン脂質抗体症候群、胆汁うっ滞、薬物依存、その他
外傷	外的、医原性
分類不能	関連する病態なし、十分な情報なし

妊娠 22 週以後の死産および早期新生児死亡（生後 7 日未満の死亡）と定義されている。死産 (stillbirth) を流産 (miscarriage) と分ける基準について、WHO は国際的な比較を行う場合の死産は妊娠 22 週以降または体重 500g 以上と定義したが³⁾、死産の定義 (妊娠時期) は国によって異なり、妊娠 20 週以降とする国もあれば、妊娠 28 週以降とする国もある⁴⁾。米国では、死産は概ね妊娠 20 週以後の胎児死亡をさすが、州により定義される妊娠時期が異なっている⁵⁾。

厚生省令第 42 号（死産の届出に関する規程）によって、死産であった場合は、医師が死産証書を作成し両親（あるいは同居者、出産に立ち会った医師または助産師、その他の立会人の順）が、死産届と共に届出人の所在地（住所地など）あるいは死産のあった場所を管轄する市区町村に届け出ることが義務付けられている。これらの提出が受理された後に火葬許可申請書を提出すると火葬許可書（兼埋葬許可書）が得られるので、妊娠 12 週以後の排出胎児は、これに基づいて火葬・埋葬されることになる。また胎盤や臍帯、卵膜などの子宮内容物の処理については、いわゆる「胞衣（えな）」として胞衣取扱いを認可されている専門業者に委託して適切に処理する。

死産や子宮内胎児死亡の原因は多様である⁵⁾⁶⁾。表 1 に代表的な分類の一つである ReCoDe 分類⁷⁾を示した。代表的とされる 4 つの原因分類法^{7)~10)}の中で、ReCoDe 分類は最も原因不明に分類せざるを得ない死産の頻度が少なくなる分類法であるとの成績がある¹¹⁾。しかしどの方法にも一長一短があり確立した原因分類法はない。死産や子宮内胎児死亡の原因として何がどのくらい多いかについては研究報告によってかなり異なる。この理由としては、研究対象の胎児死亡時妊娠週数の違い、国状や患者背景の違い、使用した分類法の違い、剖検例の統計かどうか等が関わっている。国際死産学会 (International Stillbirth Alliance ; ISA) のホームページによれば、先進国における主な死産原因は、感染 (15~24%)、奇形あるいは遺伝的異常 (7~20%)、胎盤早期剥離 (15~20%)、その他の胎盤異常 (15~20%)、臍帯異常 (圧迫を含む、3~10%)、胎児母体間輸血 (3~9%) としている。また双胎の死産では双胎間輸血症候群によるものが 25% と述べている。さらに原因不明例がどの死産原因よりも多いことも記されている¹²⁾。日本産科婦人科学会周産期登録データベース (2001~2004 年) の解析では²⁾、死産 (妊娠 22 週以降、2,316 例) の主な原因は、常位胎盤早期剥離 (17%)、形態異常 (胎児水腫を除き、染色体異常を含む) (16%)、臍帯因子 (臍帯脱出、圧迫、臍帯過捻転、臍帯真結節など) (15%)、多胎と双胎間輸血症候群 (8.0%)、非免疫性胎児水腫 (5.6%)、感染 (絨毛膜羊膜炎、母体感染を含む) (2.9%)、胎盤疾患 (常位胎盤早期剥離、前置胎盤を除く) (2.8%)、妊娠高血圧症候群 (2.6%)、以上に含まれない胎児・新生児低酸素症 (2.3%)、その他の母体疾患 (2.0%) であった。原因不明は 25% であった。ただしこのデータの由来は主として搬送例やハイリスク妊娠を多く取り扱う 2 次・3 次施設からのものであることに留意する。

子宮内胎児死亡の原因検索は、産婦・家族の「原因を知りたい」という要望に応じると共に、次回妊

娠時における再発可能性を評価するために重要である。また多くの場合、原因の追求は予防法の開発に寄与するので、これらの観点からも原因検索は重要である。種々の原因分類法で「原因」とされているものの中には、単に「原因である可能性がある」あるいは「胎児死亡と関連する」程度のものであることが多いことが指摘されている⁵⁾。個々の症例において死産や子宮内胎児死亡の原因を論じる際には、その「原因」と考えられる因子がどの程度胎児死亡に寄与するのかについて、臨床的特徴や重症度、罹患期間などの点から十分に検討する必要がある。

子宮内胎児死亡の原因検索として行うべき検査項目に関して、高いレベルのエビデンスとなる研究成績は存在しない。したがってどのような検査を行うかは、検査が目的とする因子の胎児死亡原因としての頻度、検査の効率性や有用性に関する成績、実施可能性、本邦での検査の普及度などに基づいて検討しなければならない。本ガイドラインでは、臨床経過や所見から胎児死亡の原因が明らかではない場合、Answer に示したような各種検査の実施を推奨した。各検査は患者（産婦）と家族の承諾を得て行う必要があるが、染色体検査などは自費検査となるので検査費用の点についても患者・家族に情報提供する必要がある。

児の視診（外表検査）は重要である。外表の形態異常が直接に胎児死亡を引き起こす原因となっていることは多くないが、外表所見がきっかけとなって死因である病態の特定につながる事例も多い（例えば 18 トリソミー等の染色体異常など）。外表の形態異常の評価に難渋する場合は、必要に応じ臨床遺伝学等の専門家に相談する。

児の病理解剖（剖検）は非常に情報量が多く重要な死因検索法である。死産児の解剖と病理組織学的検査により、胎児の形態異常のみならず、貧血、感染、低酸素症、代謝異常などの推定が可能となる。実際本邦において、原因不明の子宮内胎児死亡症例（102 例）に病理解剖を行い、そのうちの 73% で死因が特定できたとする報告がある¹³⁾。しかし死後変化により十分に検査ができないこともあるので、この点も含めて死産児の家族と十分に話し合い児の剖検を行うかどうかを決める必要がある。以前より死産児の剖検が推奨されている欧米においても、剖検率は 60% に満たないことが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾。また日本で胎児死亡症例に対して積極的に剖検を取り入れている施設においても、胎児死亡の剖検率は 53% との報告がある¹³⁾。多くの専門家が指摘するように⁵⁾¹³⁾¹⁶⁾、剖検を施行し正確な胎児死亡の診断を得るためには、病理医に対して十分かつ詳細に母体および胎児の臨床情報を提供することが重要である。また習熟した病理医が系統的に剖検を行うことの重要性も指摘されており、いくつかの系統的剖検プロトコールも示されている⁶⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。しかし欧米においても日本においても、まだ確立した剖検のプロトコールはない。また妊娠何週の胎児死亡から剖検を推奨すべきかについても不明である。胎児死亡週数が早いほど小さな死産児を扱うことになり、剖検が困難になることが予想される。承諾が得られない等のため児の剖検ができない場合、代わりに autopsy imaging (AI) と称される死産児の MRI 検査や CT 検査も用いられるようになってきたが¹⁸⁾¹⁹⁾、有用性について詳細な検討はなされていない。また剖検の一部あるいは単独検査として行われる全身 X 線検査は、骨系統疾患を疑う症例では有用な検査とされている。

胎盤や臍帯、卵膜の異常は主要な死産原因であり、胎盤早期剥離、梗塞、血栓、臍帯過捻転、臍帯真結節、胎児貧血、絨毛膜羊膜炎等が死産と関連する可能性がある。したがって胎盤・臍帯・卵膜の肉眼的観察は重要であり、可能であれば病理組織学的検索も考慮する。多胎妊娠における膜性診断、胎盤における吻合血管の検索も必要に応じて行う。

死産児の約 6～12% では染色体異常を有するとされる²⁰⁾²¹⁾。児の染色体検査は、臨床経過、死産児の外表所見、剖検時の所見等から染色体異常を疑った場合に必要に応じて行う。検体としては、無菌的に採取した児の組織（皮膚など）や臍帯、胎盤が用いられる。胎児血液も用いることができるが死産児か

らは十分量を採取できないことがある。また死後変化により採取した検体からの細胞培養が不成功となる場合があるので²²⁾²³⁾、この点も児の家族に説明しておく必要がある。

未施行例には不規則抗体のスクリーニング検査を行う。免疫性胎児溶血性疾患は胎児水腫をきたし、これにより胎児死亡となる可能性がある。胎児水腫と死後変化である侵軟との区別がつきにくい症例もあるので、非胎児水腫例でも必要に応じて不規則抗体スクリーニングを行う。妊娠初期検査としてCQ003で推奨するように不規則抗体スクリーニングが行われるので、その結果が陰性の場合は再度検査を実施する必要性は低い。妊娠中の感作成立が子宮内胎児死亡原因となるのは極めて稀と考えられるためである。CQ008（不規則抗体について）も参照されたい。

抗リン脂質抗体の診断基準(CQ204の解説および表1参照)によれば、習慣流産既往歴がなくても、妊娠10週以降の1回以上の原因不明の正常形態胎児の死亡があり、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）のいずれかが陽性であれば抗リン脂質抗体症候群と診断される。したがって、原因の明らかでない胎児死亡（妊娠10週以降）の場合には抗リン脂質抗体の検査が勧められる。

梅毒感染は死産の原因となり、欧米では主要検査項目とされている⁵⁾⁶⁾。しかし、本邦での梅毒感染による胎児死亡の頻度は不明である。現時点では、妊娠初期検査の梅毒スクリーニングの結果を確認し、未施行例や感染陰性であることが確認できない場合には母体の梅毒感染評価を行う(CQ613を参照)。

パルボウイルスB19感染は胎児貧血から胎児水腫をきたし、子宮内胎児死亡を引き起こす可能性がある(CQ614参照)。また非胎児水腫例でもパルボウイルスB19感染と胎児死亡との関連が示唆されている。スウェーデンでは、胎児水腫を伴わない妊娠後半期子宮内胎児死亡例の胎盤・臓器7.5%～15%からパルボウイルスB19DNAが検出された²⁴⁾²⁵⁾。しかし、パルボウイルスB19DNA検出率は子宮内胎児死亡例の2.4%とする報告もある²⁶⁾。ただし、パルボウイルスB19DNAの検出は胎児感染を示すが、胎児死亡の原因と特定することは困難という批判的論評もある⁵⁾。母体パルボウイルスB19感染の検査としては、血中パルボウイルスB19-IgM抗体検査が实际的である。本法で直近の母体感染が否定されれば、胎児感染も否定的である。胎児感染の直接的検査としては、羊水などのパルボウイルスB19DNA検出がPCR法で行われるが、一般的に普及している検査法ではない(CQ614参照)。その他のウイルス感染については、サイトメガロウイルスなどTORCH感染があるが、胎児死亡時のルチーン検査としての根拠は乏しい。

耐糖能異常や甲状腺機能異常などの母体内分泌疾患も胎児死亡の原因となりうる。しかし上記疾患の症状がない場合、子宮内胎児死亡をきたした褥婦全例に、これらに関する内分泌学的検査をスクリーニング的に行う根拠は乏しい。しかしCQ003（妊娠初期の血液検査項目は？）およびCQ005（妊婦の耐糖能検査は？）で推奨するGDMスクリーニングを行っていない場合は、検査実施が望ましい。甲状腺機能異常を疑う症状や既往歴がある場合は、甲状腺機能検査を行う(CQ006参照)。

Protein C、Protein S異常症（量的に少ない、あるいは質的異常）、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、CQ204解説中でも述べたように反復流産や妊娠中期以降の胎児死亡の原因となりうる²⁷⁾²⁸⁾。

胎児母体間輸血は、欧米では死産(stillbirth)の3～14%に関連するとされ⁵⁾、Kleihauer-Betke testやヘモグロビンFなどの胎児母体間輸血に関する検査は、欧米では死産原因検査項目として一般的に行われている⁵⁾⁶⁾。しかし本邦において胎児死亡例中の頻度、検査の意義については不明である。

子宮内胎児死亡の原因と考えられる胎児奇形（形態異常）や染色体異常が発見された場合、その異常が単発的・孤発的なものなのか、遺伝性があるのか、どの程度次回妊娠時に同胞発生する可能性があるのか等に関して成書やwebサイト^{29)～35)}等より情報収集し、正確な知識を患者・家族に伝えるようにす

る。場合により、遺伝カウンセリングの専門家の支援を仰ぐ必要がある。また日本産婦人科医会は、1972年より本邦における唯一の全国レベルの先天異常出産状況監視サーベイランスシステムとして病院ベースの外表奇形等調査を行っており、全国330病院協力のもと全国の出産児の約10%をモニターしている³⁶⁾。登録協力病院において、子宮内胎児死亡児に先天奇形(形態異常)や染色体異常が認められた際には、この調査の登録作業を行う。

産婦と家族の精神的苦痛にも十分に配慮する必要がある。子宮内胎児死亡や死産は児の両親、家族に大きな精神的苦痛を与える。したがって医療者は、産婦と家族の精神的苦痛や悲嘆のプロセス(悲嘆・否認・疑問・怒り・適応・再起など)を十分に理解して対応する必要がある。特に死産児の取り扱いに際しては、その尊厳を損なうことのないよう医療者側に十分な配慮が求められる。

文 献

- 1) 母子保健事業団：母子保健の主なる統計(平成21年度)、母子保健事業団、2009(III)
 - 2) 佐藤昌司：死産を科学する(忘れられた周産期医療のブラックボックス)本邦における死産の疫学 日本産科婦人科学会周産期登録データベースから。日本周産期新生児医学会雑誌 2007; 43(4): 937—940(III)
 - 3) World Health Organization The OBSQUID Project: Quality development in perinatal care—Final report; 1995(III)
 - 4) Gourbin G, Masuy-Stroobant G: Registration of vital data: are live births and stillbirths comparable all over Europe? Bull World Health Organ 1995; 73(4): 449—460(III)
 - 5) Silver RM, Varner MW, Reddy U, Goldenberg R, Pinar H, Conway D, et al.: Work-up of stillbirth: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol 2007; 196(5): 433—444(III)
 - 6) Roberts DJ: Evaluation of stillbirth. UpToDate 2010; 18.3(III)
 - 7) Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A, Ben-Tovim D, et al.: Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe): Population based cohort study. British Medical Journal 2005; 331(7525): 1113—1117(III)
 - 8) Wigglesworth JS: Monitoring perinatal mortality. A pathophysiological approach. Lancet 1980; 2(8196): 684—686(III)
 - 9) Korteweg FJ, Gordijn SJ, Timmer A, Erwich JJ, Bergman KA, Bouman K, et al.: The Tulip classification of perinatal mortality: introduction and multidisciplinary inter-rater agreement. BJOG 2006; 113(4): 393—401(III)
 - 10) de Galan-Roosen AE, Kuijpers JC, van der Straaten PJ, Merkus JM: Fundamental classification of perinatal death. Validation of a new classification system of perinatal death. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 103(1): 30—36(III)
 - 11) Vergani P, Cozzolino S, Pozzi E, Cuttin MS, Greco M, Ornaghi S, et al.: Identifying the causes of stillbirth: a comparison of four classification systems. Am J Obstet Gynecol 2008; 199(3): 319 e1—4(III)
 - 12) International Stillbirth Alliance (ISA). <http://www.stillbirthalliance.org/>(III)
 - 13) 竹内 真, 中山雅弘：胎児死亡における臨床病理学的検討—胎盤以外からわかること。日本周産期新生児医学会雑誌 2007; 43(4): 945—948(III)
 - 14) Chiswick M: Perinatal and infant postmortem examination. BMJ 1995; 310(6973): 141—142(III)
 - 15) Cartlidge PH, Dawson AT, Stewart JH, Vujanic GM: Value and quality of perinatal and infant postmortem examinations: cohort analysis of 400 consecutive deaths. BMJ 1995; 310(6973): 155—158(III)
 - 16) Magee JF: Investigation of stillbirth. Pediatr Dev Pathol 2001; 4(1): 1—22(Review)
-

- 17) Collins KA, Hutchins GM: An introduction to autopsy technique: step-by-step diagrams. http://www.caporg/apps/docs/cap_press/autopsy_introduction/Autopsy_Diagrams05pdf 2005 (III)
- 18) Whitby EH, Paley MN, Cohen M, Griffiths PD: Postmortem MR imaging of the fetus: an adjunct or a replacement for conventional autopsy? *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10 (5): 475—483 (III)
- 19) Woodward PJ, Sohaey R, Harris DP, Jackson GM, Klatt EC, Alexander AL, et al.: Postmortem fetal MR imaging: comparison with findings at autopsy. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168 (1): 41—46 (III)
- 20) Christiaens GC, Vissers J, Poddighe PJ, de Pater JM: Comparative genomic hybridization for cytogenetic evaluation of stillbirth. *Obstet Gynecol* 2000; 96 (2): 281—286 (III)
- 21) Wapner RJ, Lewis D: Genetics and metabolic causes of stillbirth. *Semin Perinatol* 2002; 26 (1): 70—74 (III)
- 22) Khare M, Howarth E, Sadler J, Healey K, Konje JC: A comparison of prenatal versus postnatal karyotyping for the investigation of intrauterine fetal death after the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2005; 25 (13): 1192—1195 (III)
- 23) Korteweg FJ, Bouman K, Erwich JJ, Timmer A, Veeger NJ, Ravise JM, et al.: Cytogenetic analysis after evaluation of 750 fetal deaths: proposal for diagnostic workup. *Obstet Gynecol* 2008; 111 (4): 865—874 (III)
- 24) Tolfvenstam T, Papadogiannakis N, Norbeck O, Petersson K, Broliden K: Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. *Lancet* 2001; 357 (9267): 1494—1497 (III)
- 25) Norbeck O, Papadogiannakis N, Petersson K, Hirbod T, Broliden K, Tolfvenstam T: Revised clinical presentation of parvovirus B19-associated intrauterine fetal death. *Clin Infect Dis* 2002; 35 (9): 1032—1038 (III)
- 26) Riipinen A, Vaisanen E, Nuutila M, Sallmen M, Karikoski R, Lindbohm ML, et al.: Parvovirus b19 infection in fetal deaths. *Clin Infect Dis* 2008; 47 (12): 1519—1525 (III)
- 27) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348 (9032): 913—916 (III)
- 28) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361 (9361): 901—908 (III)
- 29) OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man). [cited; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim> (III)]
- 30) 信州大学医学部附属病院遺伝子診療部 (訳). GeneReviews (日本語版). [cited; Available from: <http://grj.umin.jp/> (III)]
- 31) Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME: ニューイングランド周産期マニュアル 胎児疾患の診断と管理. 東京: 南江堂, 2002 (III)
- 32) 梶井 正, 新川詔夫, 黒木良和, 福嶋義光編, 新先天奇形症候群アトラス, 東京: 南江堂, 1998 (III)
- 33) Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed, Saunders, 2005 (III)
- 34) Uhlmann WR, Schuette JL, Yashar B: *A Guide to Genetic Counseling*, Wiley-Blackwell, 2009 (III)
- 35) Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME, Malone F: *Fetology: Diagnosis and Management of the Fetal Patient* Second ed, McGraw-Hill Professional, 2010 (III)
- 36) 平原史樹: 先天異常モニタリング: わが国と世界の取り組み. *日産婦誌* 2007; 59(9): N246—250 (III)

CQ901 妊娠中のシートベルト着用について尋ねられたら？

Answer

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

＝平成 17 年交通事故負傷者総数（16～49 歳）×（1－歩行中の事故発生の割合）

×男女比率×妊娠月数/1 年×平成 17 年出生数/平成 17 年再生産年齢人口（15～44 歳）

＝628,674×0.93×0.5×9/12×1,062,530/24,042,000＝9,690

平成 17 年妊婦交通事故死者（歩行中によらない）推定

＝平成 17 年交通事故死者総数（16～49 歳）×（1－歩行中の事故発生の割合）

×男女比率×妊娠月数/1 年×平成 17 年出生数/平成 17 年再生産年齢人口（15～44 歳）

＝2,375×0.694×0.316×9/12×1,062,530/24,042,000＝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

（表 1） 本邦における妊婦交通事故死傷者数の試算

交通事故負傷者数/生殖可能年齢（16～45 歳）
$222,000/25,300,000 = 1/114$
年間出生数 × 1/114 = 10,500
（妊婦交通事故負傷者推定）
交通事故死者数/生殖可能年齢（16～45 歳）
$915/25,300,000 = 1/27,700$
年間出生数 × 1/27,700 = 43
（妊婦交通事故死者推定）

(表 2) 妊婦シートベルトの法制度

通常人と同様、一律にベルト装着を義務づけている国
 カナダ、アメリカ、スウェーデン、フィンランド、ベルギー、オーストリア、ギリシャ、スペイン、イスラエル、オーストラリア、ニュージーランド、シンガポール
 原則として装着義務があるものの、ベルトを免除する旨の医師の診断書を携帯している者のみ例外としている国
 イギリス、ドイツ、イタリア、オランダ、スイス

(表 3) 妊婦のシートベルト装着方法

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



(図 1)

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る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)。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ある。しかし、「不慮の事故を含む外因」による妊婦死亡は本邦妊産婦死亡統計に含まれていないので、本邦の妊娠関連死亡(Pregnancy-related death: ICD-10, WHO, 1990)数は不明である。

文 献

- 1) 村尾 寛, 金城国仁, 他: 妊婦交通外傷 43 例の臨床的検討. 日産婦誌 1999; 51: 293—297 (III)
- 2) 村尾 寛, 仲本 哲, 他: 妊婦交通外傷 80 例の臨床的検討. 日産婦誌 2000; 52: 1635—1639 (III)
- 3) 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. 妊娠が疑われるが, 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 カ月) 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) 一見健康にみえる母体であっても, 子宮内環境が激変することにより突如として状態が急変し, 場合によっては母児ともに死に至ることがあるということを救助する側は認識する必要がある³⁾.

(1) 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 Triage Sieve⁵⁾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 (受け答え可能

(表 1) トリアージの区分

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

(表 2) 妊娠 22 週以降妊婦であることが疑われた場合のトリアージ変更

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

○：あり，×：なし，—：○または×にかかわらず

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（下げることはしない）。いずれも異常のない場合にのみ、一次トリアージ分類に留め、いずれかに異常があれば「赤」に分類する（表 2）。超音波検査で週数を推定する場合は BPD（biparietal diameter：児頭大横径）が緊急の場合実際的である。日本人の場合、22 週で 55mm が基準である（表 3）。

(2) 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。

(3) 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（β2 agonist：ウテメリン®）筋注や、喘息治療薬であるプリカニール®（β2 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。

(4) 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

(表 3) 妊娠週数と新生児予後

妊娠週数（妊娠月数）	BPD（mm：日本人）	平均体重（g） （日本人男/日本人女）	新生児予後
22（6 カ月） 24（7 カ月）	55 62	700/650	NICU で生存することがある NICU で生存が可能 NICU で生存
28（8 カ月） 32（9 カ月）	72 81	1,240/1,170 1,860/1,770	後遺症の発生が有意に減少 自力肺呼吸が可能なことあり
34 36	85 88	2,200/2,100 2,600/2,500	自力肺呼吸の成立 成熟児とほぼ同等

*BPD：児頭大横径 * NICU：新生児集中治療室

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）。

(5) 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。

(6) 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。

文 献

- 1) 兵庫産科婦人科学会編，阪神・淡路大震災のストレスが妊産婦および胎児に及ぼした影響に関する疫学的調査，1996
- 2) 高橋 功 監修，玉川 進 編集：消防職員のためのトリアージ 第 1 章 5 妊婦は 22 週から区分を上げる．東京法令出版，2009，5—6
- 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，(財) 防衛医学振興会，2007，855—857
- 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設備の作成. 日本集団災害医学会誌 2006 ; 11 : 201
-

CQ903 妊産褥婦が死亡した時の対応は？*Answer*

1. 当該施設における「院内事例調査委員会」などの院内の届出，調査システムにそって対応する (A)
2. 日本産婦人科医会と各都道府県産婦人科医会に妊産婦死亡連絡票を提出し，その後，事例についての詳細を日本産婦人科医会に調査票を用いて報告する. (A)
3. 剖検の承諾が得られるよう極力努力する. (A)

▷ 解 説

妊産婦死亡は以下のように定義されている。「妊娠中または妊娠終了後満 42 日未満の女性の死亡で，妊娠の期間および部位には関係しないが，妊娠もしくはその管理に関連した，またはそれらによって悪化した全ての原因によるものをいう。ただし，不慮または偶発の原因によるものを除く」¹⁾。妊産婦死亡は，妊娠・分娩・産褥における産科的合併症が原因で死亡した直接産科的死亡と，妊娠前から存在した疾患または妊娠中に発症した疾患による死亡で，直接産科的原因によらないか，妊娠の生理的作用で悪化したと考えられる間接産科的死亡に分けられる。また，妊娠終了後 42 日～1 年に発生したものを，後発妊産婦死亡と呼ぶ。わが国において年間 40～60 例程度の妊産婦死亡が発生している。

妊産婦死亡発生時に医療現場において，まず行うことは，担当医が遺族に対して，死亡の経過説明とグリーフケアを，誠意を持って行うとともに，カルテ記載をできるだけ詳細に行うことである。しかし，妊産婦死亡は，出産という幸福と身内の死という最悪の事態のギャップの大きさと，予測していなかった死である理由で，医事紛争に発展する可能性が高い。したがって，各医療施設においては，施設長を中心として，妊産婦死亡が起こったときの対処法を予め定めておくことが望ましい。近年，医療安全委員会，リスクマネージャー，「院内事例（事故）調査委員会」などが整備され，診療関連死の発生時の届出，調査システムも事前に決められている。妊産婦死亡発生時には，この当該施設のシステムにまず，従うべきである。

日本産婦人科医会は，平成 16 年に「医療事故・過誤防止事業」として，妊産婦死亡，満期新生児死亡，新生児脳性麻痺などの発生があった場合に，会員は各都道府県支部に事例報告することを提言した²⁾。日本産婦人科医会員の存在しない産科施設にあっても，日本産婦人科医会（電話番号 03-3269-4736）と都道府県産婦人科医会に「妊産婦死亡登録票（医会ホームページからダウンロードできる）」を提出する。日本産婦人科医会では，分娩後 1 年未満（後発妊産婦死亡を含める）の間接産科的死亡を含めた妊産婦死亡の報告を求めている。その後，事例の詳細を妊産婦死亡調査票（医会から送付される）に記入して，日本産婦人科医会に報告する。

妊産婦死亡の原因を解明するためには，剖検は極めて重要である。剖検には，病理解剖，司法解剖，行政解剖の 3 種類がある。病理解剖は，病因解明や医療との関わりを分析する目的で，遺族の同意のもとに病理医によって行われる。最近では，同意を得ることが難しく，解剖率は約 20% と低い³⁾。司法解剖は，後述する警察への届出を行った場合に，警察が「犯罪性」があると判断した場合に，法医学者によって行われる。遺族の同意はいらない。行政解剖は，元来，伝染病，中毒，災害など公衆衛生の向上を目的として行われるもので，東京 23 区，横浜市，名古屋市，大阪市，神戸市の監察医制度がある地域では，警察に届けることによって遺族の同意なしで行える。それ以外の地域では，遺族の同意が必要

で、警察へ届け出たうえで、「犯罪性の可能性が少ない場合」に行われる。行政解剖はほとんどが法医学者によって行われることが多い。司法解剖、行政解剖は、病理解剖と比較して、組織検査が少なく、臓器保存もないことが多く、現在のところ、質的に劣ることは否めない。

死因として故意による犯罪等が疑われる事例や、交通事故など外因が関連した事例については警察への届出を行う。死体を検案し「異状」を認めた場合は、医師法 21 条に基づいて、検案した医師が 24 時間以内に所轄警察署に届け出ることとなっている。この際の「異状」の解釈を巡って、明確な基準が無く、臨床現場で混乱が生じているのが現状である。日本法医学会は、1994 年のガイドラインで「注射・麻酔・手術・検査・分娩などあらゆる診療行為中、または診療行為の比較的直後における予期しない死亡、死因が不明、診療行為の過誤や過失の有無を問わない」とし、広義の異状死を提案している⁴⁾。一方、外科関連 13 学会は、「診療行為の合併症は含むべきでない」と主張した⁵⁾。妊産婦死亡のほとんどが「予期しない死亡」であることを鑑みて、日本産科婦人科学会は平成 16 年に出版された内科学会など 19 学会の共同声明⁶⁾を基本的に支持した。本ガイドラインでは、それに添って、「少なくとも判断に医学的専門性を特に必要としない明らかに誤った医療行為や、管理上の問題により患者が死亡したことが明らかであるもの、また強く疑われる事例、及び交通事故など外因が関係した事例」とした⁷⁾。

妊産婦死亡は、被害感情があれば遺族側から警察へ調査依頼の要請がなされ警察の捜査対象となる可能性がある。診療サイドとして重要なことは、死亡後 24 時間の間に、できるだけ事実関係を正確に把握する必要がある。診療録やレントゲンフィルムなどの画像は、警察に原本の提出を求められるため、すべてコピーしておく必要がある。記録がなければ、院内での原因検討や、遺族への説明、警察以外の各関係機関等への報告ができなくなってしまうからである。ご遺族に対する気遣いを怠らないことは当然である。

文 献

- 1) 厚生労働省：厚生統計に用いる主な比率及び用語の解説 (Guideline)
- 2) 日本産婦人科医会：医療事故・過誤防止事業と報告モデル集, 2004 (Guideline)
- 3) 金山尚裕, 他：日本病理剖検輯報の解剖診断に基づく日本の妊産婦死亡の実態。厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合事業「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」主任研究者 池田智明, 2008 (III)
- 4) 日本法医学会：「異状死」ガイドライン, 1994 (Guideline)
- 5) 日本外科学会, 日本消化器外科学会, 日本小児外科学会, 日本胸部外科学会, 日本心臓血管外科学会, 日本呼吸器外科学会, 日本機関食道科外科学会, 日本大腸肛門病学会, 日本内分泌外科学会, 日本形成外科学会, 日本救急医学会, 日本麻酔学会, 日本血管外科学会：診療に関連した「異状死」について。日本外科学会雑誌 2001; 102: 546—547 (Committee opinion)
- 6) 日本内科学会, 日本外科学会, 日本病理学会, 日本法医学会, 日本医学放射線学会, 日本眼科学会, 日本救急医学会, 日本形成外科学会, 日本産科婦人科学会, 日本耳鼻咽喉科学会, 日本小児科学会, 日本整形外科学会, 日本精神神経学会, 日本脳神経外科学会, 日本泌尿器科学会, 日本皮膚科学会, 日本麻酔科学会, 日本リハビリテーション医学会, 日本臨床検査医学会：診療行為に関連した患者死亡の届出について—中立的専門機関の創設に向けて—, 2004 (Committee opinion)
- 7) 岡井 崇 (日本産科婦人科学会, 医療事故に関わる諸問題検討ワーキンググループ委員長)：医師法 21 条から中立的専門機関の創設に向けて 2. 医療行為と刑事責任—日本産科婦人科学会の考え。日本内科学会雑誌 2009; 97 (9)

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

平成 23 年 4 月

社団
法人 日本産科婦人科学会

社団
法人 日本産婦人科医会

本書（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）は、その作成を委嘱された産婦人科診療ガイドライン産科編委員会が原案を作成し、産婦人科診療ガイドライン産科編評価委員会、日本産科婦人科学会周産期委員会、日本産婦人科医会医療安全・紛争対策委員会、ならびにガイドライン産科編コンセンサスミーティングでの審議、日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会の承認を経て出版された。

以下、ガイドライン産科編委員会委員名、同評価委員会委員名、日本産科婦人科学会周産期委員会委員名、日本産婦人科医会医療安全・紛争対策委員会委員名（2010年4月1日現在）を記す

ガイドライン産科編委員会

委員長 水上 尚典
副委員長 是澤 光彦, 平松 祐司
委員 飯塚 美徳, 池田 智明, 石川 浩史, 石本 人士, 伊東 宏晃, 大口 昭英, 春日 義雄,
金山 尚裕, 小西 郁生, 坂井 昌人, 佐藤 昌司, 鈴木 正明, 関沢 明彦, 高橋 恒男,
塚原 優己, 徳永 昭輝, 濱田 洋実, 藤井 知行, 松田 秀雄, 松原 茂樹, 村越 毅

ガイドライン産科編評価委員会

委員長 齋藤 滋
副委員長 上妻 志郎, 小林 高
委員 石渡 勇, 海野 信也, 岡井 崇, 片瀬 高, 久保 隆彦, 小関 聡, 小林 隆夫,
鈴木 光明, 竹田 省, 千歳 和哉, 中井 章人, 小川 公夫, 中林 正雄, 丹羽 国泰,
秦 利之, 藤森 敬也, 増崎 英明, 升田 春夫, 松岡幸一郎, 松田 義雄, 吉田 智子,
力武 義之

両委員会調整役：吉川 裕之, 川端 正清

日本産科婦人科学会

周産期委員会

委員長 齋藤 滋
副委員長 海野 信也
委員 金山 尚裕
委員 竹田 省
委員 松田 義雄
委員 水上 尚典

日本産婦人科医会

医療安全・紛争対策委員会

委員長 北井 啓勝
副委員長 鍵谷 昭文
委員 大野 泰正
委員 小林 隆夫
委員 谷 昭博
委員 長野 英嗣

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

本書中の下線部は「留意点2006」と大きく変更された部分と追記された部分を示します。

1. 改訂の趣旨

日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会は、2006年7月に「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」（以下、「留意点2006」）を発刊した。子宮収縮薬が、診療現場において共通の認識に基づいて適切に使用されることを目的とした発刊であった。その後2008年4月に「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」（日本産科婦人科学会と日本産婦人科医会共同監修）が発刊された。「留意点2006」は発刊後5年経過し、また「留意点2006」と「ガイドライン」中の子宮収縮薬に関する記述の統一化が望まれるようになったため、本書「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」発刊の運びとなった。これに伴い、「留意点2006」中の記述は失効する。

本書全文は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」巻末に収載され、「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」は子宮収縮薬を使用する場合、本書の順守を求めている（CQ404, CQ405, CQ409, CQ412, 推奨レベル A）。本書の作成は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」と同等以上の幾重もの審議・検討を経てなされている。したがって、本書は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」の一部である。このような観点から今後、本書の単独発刊は行われず、今後の子宮収縮薬使用法に関する見直し作業は「産婦人科診療ガイドライン—産科編」の改訂時に同時に行われる。2014年4月以降に子宮収縮薬を使用する場合には2014年4月発刊予定「産婦人科診療ガイドライン—産科編2014」中に新たに追加される予定の「CQ：子宮収縮薬を使用する場合には？」を参考にすることになる。

本書中の「CQ」は「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」中のCQである。

2. 子宮収縮薬（オキシトシン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ [PGF_{2α}], プロスタグランジン E_2 [PGE₂]) 使用のための適応、使用のための条件、ならびに禁忌

1) 子宮収縮薬適応（表1）

経膈分娩の条件を満たして、表1のような場合（CQ404, 405, 409, 412参照）。

表1. 陣痛誘発もしくは促進の適応となりうる場合
（下線は付していないが2006年版より変更あり）

医学的適応	
胎児側の因子	1. 児救命等のために新生児治療を必要とする場合 2. 絨毛膜羊膜炎 3. 過期妊娠またはその予防 4. 糖尿病合併妊娠 5. 胎児発育不全 6. 巨大児が予想される場合 7. 子宮内胎児死亡 8. その他、児早期娩出が必要と判断された場合
母体側の因子	1. 微弱陣痛 2. 前期破水 3. 妊娠高血圧症候群 4. 墜落分娩予防 5. 妊娠継続が母体の危険を招くおそれがある場合
非医学的適応	
	1. 妊産婦側の希望等（CQ405参照）

2) 子宮収縮薬使用（陣痛誘発・陣痛促進）のための条件

①子宮収縮薬使用のためのインフォームドコンセントが得られていること。

②子宮収縮薬投与開始前から分娩監視装置が装着されていること。

PGE₂経口錠も同様とする。

- ③子宮収縮薬静脈内投与時、精密持続点滴装置（輸液ポンプ等）が利用できること。
- ④事前に頸管熟化について評価すること。頸管が極端に未熟な場合は、他の方法により頸管熟化を図った後に子宮収縮薬を使用する（CQ412参照）。
ラミナリアあるいはプラステロン硫酸ナトリウム（マイリス[®]、レボスパ[®]、アイリストーマ[®]等）と子宮収縮薬同時併用は行わない。
- ⑤母児の状態が比較的良好であり、子宮収縮薬使用中は母児の状態の適切なモニターが可能であること。子宮内胎児死亡の場合にも子宮収縮の状態が適切にモニターされること（過強陣痛予防のため）。
- ⑥オキシトシンあるいはPGF_{2α}を使用する場合はPGE₂最終投与時点から1時間以上経ていること。
- ⑦PGE₂を使用する場合はオキシトシンあるいはPGF_{2α}最終投与時点から1時間以上経ていること。
- ⑧メトロイリント挿入時点から1時間以上経ていること。

3) 子宮収縮薬使用の禁忌（表2、下線は付してないが2006年版より大きく変更されている）

表2に禁忌となる例および慎重投与例を示す。

表2. 子宮収縮薬（オキシトシン、PGF_{2α}、PGE₂）の禁忌と慎重投与

子宮収縮薬	禁忌	慎重投与
三薬剤共通	1. 当該薬剤に過敏症 2. 帝王切開既往2回以上† 3. 子宮体部に切開を加えた帝王切開既往（古典的帝切、T字切開、底部切開など）† 4. 子宮筋全層もしくはそれに近い子宮切開†（子宮鏡下筋腫核出術含む）† 5. 他の子宮収縮薬との同時使用 6. プラステロン硫酸（マイリス [®] 、レボスパ [®] 等）との併用† 7. メトロイリント挿入後1時間以内† 8. 吸湿性頸管拡張材（ラミナリア等）との同時使用† 9. 前置胎盤 10. 児頭骨盤不均衡が明らかな場合 11. 骨盤狭窄 12. 横位† 13. 常位胎盤早期剥離（胎児生存時）¶ 14. 重度胎児機能不全（CQ411, Answer 2の場合）† 15. 過強陣痛†	1. 児頭骨盤不均衡が疑われる場合† 2. 多胎妊婦
オキシトシン	1. PGE ₂ 最終投与から1時間以内†	1. 異常胎児心拍数図出現（CQ411参照） 2. 妊娠高血圧症候群 3. 胎位胎勢異常による難産 4. 心・腎・血管障害 5. 帝王切開既往回数1回 6. 禁忌にあるもの以外の子宮切開† 7. 常位胎盤早期剥離（胎児死亡時）¶
PGF _{2α}	1. PGE ₂ 最終投与から1時間以内† 2. 帝王切開既往（単回も）・子宮切開既往‡ 3. 気管支喘息・その既往 4. 緑内障‡ 5. 骨盤位等の胎位異常	1. 異常胎児心拍数図出現（CQ411参照）† 2. 高血圧 3. 心疾患 4. 急性骨盤腔内感染症・その既往 5. 常位胎盤早期剥離（胎児死亡時）¶
PGE ₂	1. 子宮収縮薬静注終了後1時間以内† 2. 帝王切開既往（単回も）・子宮切開既往† 3. 異常胎児心拍数図（CQ411参照）出現† 4. 常位胎盤早期剥離（胎児死亡時でも）¶ 5. 骨盤位等の胎位異常	1. 緑内障 2. 喘息

注：ここに記載されている禁忌あるいは慎重投与の対象は主に胎児が生存している場合を想定している。したがって、常位胎盤早期剥離¶で示したように胎児死亡時には異なった基準が考慮され、禁忌対象への子宮収縮薬使用が

あり得る。しかし、このような場合にも子宮収縮薬使用のための条件や使用法は順守する。

※本書で特に追加したもの；※ ジノプロストロメタミン（プロナルゴン F[®]）添付文書による；† 常位胎盤早期剥離はオキシトシンならびに PGF_{2α} 添付文書では原則禁忌で PGE₂ 添付文書では禁忌となっている。本書では胎児生存時にはいずれの子宮収縮薬も禁忌、胎児死亡時にはオキシトシンならびに PGF_{2α} は慎重投与（CQ311参照）、PGE₂ は胎児死亡時であっても禁忌とした；胎児機能不全はオキシトシンならびにジノプロスト（プロスタルモン F[®]）添付文書では原則禁忌、ジノプロストロメタミン（プロナルゴン F[®]）ならびに PGE₂ 添付文書では禁忌となっている。本書は重度胎児機能不全（CQ411, Answer 2）の場合はいずれの子宮収縮薬においても禁忌とした。また、異常胎児心拍数図（CQ411参照）出現時は PGE₂ は禁忌、オキシトシンならびに PGF_{2α} は慎重投与とした（CQ408参照）；経産婦はいずれの子宮収縮薬添付文書でも慎重投与となっているが、本書はいずれの子宮収縮薬の慎重投与対象からも外した；オキシトシン添付文書では高年初産婦と軟産道強靱が慎重投与となっているが、本書は慎重投与対象から両者を外した；PGF_{2α} はジノプロストロメタミン（プロナルゴン F[®]）添付文書では多胎、急性骨盤腔内感染症・その既往、ならびに多産婦が禁忌となっているが、本書は前 2 者については慎重投与とし、後者については慎重投与対象からも外した；子宮収縮薬の「メトロイリントル挿入後 1 時間以内」の使用、「PGE₂ 最終内服から 1 時間以内」の静脈内投与、「プラステロン硫酸（マイリス[®]、レボスパ[®]等）との併用」、ならびに「吸湿性頸管拡張材（ラミナリア等）との同時使用」に関しては CQ412 を参照。このように禁忌対象が増加したので、子宮収縮薬投与の際には本表参照を勧める。帝王切開既往経腔分娩時には CQ403 参照。

3. 子宮収縮薬使用中に行うこと

①母体バイタルサイン（血圧と脈拍数）のチェック

血圧と脈拍数を原則 1 時間ごとにチェックする（CQ404参照）。子宮収縮が増強すると血圧が上昇する場合がある。また定期的に内診し頸管の変化を把握する。

②子宮収縮と胎児心拍の連続的モニター

分娩監視装置を用いて子宮収縮と胎児心拍を連続的モニターする。

PGE₂ 経口錠を使用している場合にも同様とする。トイレ歩行時など、医師が必要と認めた場合に一時的に外すことは可能である（CQ410参照）。

③投与量が基準範囲内であることの確認（表 4 参照）

④増量間隔が適切（最終増量から 30 分以上経ている）であることの確認

⑤胎児 well-being の確認

CQ410（分娩監視法）、CQ 411（胎児心拍数図読み方・対応）を参考にする。

⑥異常胎児心拍数パターン出現時の適切な対応

CQ 411（胎児心拍数図読み方・対応）を参考に胎児心拍数パターンの正常・異常の判断を行い、異常と判断した場合には CQ411 を参考に適切に対応する。また、子宮収縮薬投与中断の必要性について検討する（CQ408参照）。必要と判断された場合には CQ408 を参考に胎児蘇生を試みる。

4. インフォームドコンセント

子宮収縮薬を使用する必要性（適応）、手技・方法、予想される効果、主な有害事象（表 3 を参考にする）、ならびに緊急時の対応などについて、事前に説明し同意を得る。その際、文書での同意が望ましい。

表 3. 子宮収縮薬との関連が示唆される主な有害事象

重大な有害事象	①ショック ②過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、微弱陣痛、弛緩出血 ③胎児機能不全	
その他の有害事象	過敏症 新生児循環器 消化器 その他	過敏症状 新生児黄疸 不整脈、静脈注射後の一過性血圧上昇・下降 悪心・嘔吐 水中毒症状

注：子宮収縮薬と羊水塞栓症の因果関係については否定的である（Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, et al. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol 1995; 172: 1158-1169）

5. 診療録への記録

文書によるインフォームドコンセントを得た場合には、診療録に添付しておく。口頭で同意を得た場合にはその旨を診療録に記載する。母体の血圧と脈拍数、内診所見、子宮収縮、胎児心拍の所見は診療録に記載する。分娩監視装置記録紙は保存する。

6. 子宮収縮薬の使用法（表 4）

表 4 に則して使用する。静脈内投与時にはオキシトシン、PGF_{2α} いずれにおいても精密持続点滴装置（輸液ポンプ等）を使用し、希釈液は 5 % 糖液あるいは生理食塩水を用いる。増量についてはオキシトシン、PGF_{2α} いずれにおいても 30 分以上の間隔をあけた後、必要と判断された場合のみ実施する。希釈倍数（使用する希釈液のオキシトシンあるいは PGF_{2α} 濃度）に関しては独自に設定してもよい。

表 4. 子宮収縮薬の使用法

1. オキシトシン：精密持続点滴装置（輸液ポンプ等）を用いる

オキシトシン	開始時投与量	維持量	安全限界
	1～2 ミリ単位/分	5～15 ミリ単位/分	20 ミリ単位/分
5 単位を 5 % 糖液あるいは生理食塩水 500 mL に溶解（10 ミリ単位/mL）	6～12 mL/時間	30～90 mL/時間	120 mL/時間

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

注意点：PGE₂ 錠内服後のオキシトシン点滴静注は最終内服時から 1 時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する（CQ412 参照）。

2. PGF_{2α}：精密持続点滴装置（輸液ポンプ等）を用いる

PGF _{2α}	開始時投与量	維持量	安全限界
	1.5～3.0 μg/分	6～15 μg/分	25 μg/分
3,000 μg を 5 % 糖液あるいは生理食塩水 500 mL に溶解（6 μg/mL）	15～30 mL/時間	60～150 mL/時間	250 mL/時間

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

注意点：PGE₂ 錠内服後の PGF_{2α} 点滴静注は最終内服時から 1 時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する（CQ412 参照）。

気管支喘息、緑内障、骨盤位ならびに帝王切開・子宮切開既往には PGF_{2α} を使用しない。

3. PGE₂ 錠（経口）の使用法

PGE ₂	1 回 1 錠、次回服用には 1 時間以上あける 1 日最大で 6 錠まで

注意点：他の子宮収縮薬同様に投与開始前から分娩監視装置を装着し、投与中は原則連続的モニターを行う。帝王切開・子宮切開既往ならびに骨盤位には PGE₂ を使用しない。子宮収縮薬静脈投与終了後 1 時間以内は使用しない。

また、異常胎児心拍パターンを確認したら投与中止とする。

(1) オキシトシン

オキシトシンは自然陣痛に近い子宮収縮が得られる。しかし感受性に個人差や妊娠週数による差が認められる。投与開始 5 分ほどで効果が現れるが、開始後早期に過強陣痛が出現しやすいため 30 分ほどは子宮収縮、胎児心拍数に十分注意する。「PGE₂ 錠内服」後の「オキシトシン点滴静注」は最終内服時から 1 時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する（CQ412 参照）。

表5. オキシトシンの有害事象

①ショック ②過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷、微弱陣痛、弛緩出血 ③胎児機能不全	
過敏症 新生児 循環器 消化器 その他	過敏症状 新生児黄疸 不整脈、静脈注射後の一過性血圧上昇・下降 悪心・嘔吐 水中毒症状

(2) PGF_{2α}

PGF_{2α}による妊娠末期の子宮収縮は、オキシトシンによる収縮が投与開始初期から規則的収縮が来るのに対し、周期性が不明瞭な内圧20mmHg、持続1分～1分30秒に及ぶ長いゆるやかな収縮がみられるのが特徴的である。

帝王切開・子宮切開既往には用いない(CQ403参照)。「PGE₂錠内服」後の「PGF_{2α}点滴静注」は最終内服時から1時間以上経た後に開始し、過強陣痛に注意する(CQ412参照)。

分娩後の子宮収縮促進を目的としたPGF_{2α}の子宮筋層内局注は、原則行わない(CQ404参照)。

開始時投与量(2006年版では0.1μg/kg/分)、増量のための間隔(2006年版では15～30分ごと)、ならびに増量分(2006年版では1.5μg/分)が変更になっていることに注意する。これらは主に、ジノプロストロメタミン(既に販売が中止されている)の添付文書(日本医薬品集 医療薬2008年版、発行所じほう)に基づく変更である。増量間隔の変更はオキシトシンの増量間隔(30分以上)と一致させたものであり、ヒヤリ・ハット報告中で最も多い与薬エラー回避を目的としたヒューマンエラー防止策の一環である。なお、低濃度液(例えば、2,000μg/500mL)や高濃度液を使用することも可能だが、開始時投与速度(1.5～3.0μg/分)、増量の速度(30分以上あけて1.5～3.0μg/分)、最大投与速度(25μg/分)については順守する。すなわち、いずれの濃度液を使用しても開始速度は1.5～3.0μg/分、増量は30分以上あけて1.5～3.0μg/分、最大投与速度は25μg/分とする。

表6. PGF_{2α}の有害事象

重大な副作用	①過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷 ②胎児機能不全(羊水混濁、徐脈、頻脈) ③心室細動、呼吸困難、喘鳴	
その他の副作用	循環器 過敏症 消化器 注射部 その他	心悸亢進、顔面紅潮、血圧上昇・下降、頻脈、胸内苦悶、不整脈 発疹など 嘔気・嘔吐、腹痛、下痢、腹部膨満感・鼓腸 血管痛、静脈炎、発赤 発汗、しびれ感、冷感、口渴、頭痛、発熱

(3) PGE₂経口錠

本剤は経口投与という簡便さはあるが、点滴投与と異なり調節性が低いため、一律に投与すると過強陣痛となることがある。投与は入院して行い、投与開始前に分娩監視装置を装着し投与中は分娩監視装置を用いて子宮収縮ならびに胎児心拍数を原則として連続的にモニターする。帝王切開・子宮切開既往には用いない(CQ403参照)。異常胎児心拍パターンを確認した場合には投与中止とする。

表7. PGE₂経口錠の有害事象

重大な副作用	①過強陣痛、子宮破裂、頸管裂傷 ②胎児機能不全(羊水混濁、徐脈、頻脈) ③心室細動、呼吸困難、喘鳴	
その他の副作用	消化器 循環器 その他	嘔気・嘔吐、下痢 顔面紅潮、血圧上昇、血圧下降 頭痛、頭重、めまい

【 無断転載、引用を禁じます。転載等される場合には、日本産科婦人科学会事務局内
ガイドライン委員会にお諮り下さい。 】

産婦人科診療ガイドライン—産科編2011

定価 5,000円（税込み）

2011年3月25日 初版第1刷発行（8,000部）

2011年6月15日 初版第2刷発行（5,000部）

編集・監修 社団法人 日本産科婦人科学会

社団法人 日本産婦人科医会

発行所 社団法人 日本産科婦人科学会事務局

〒113-0033 東京都文京区本郷2-3-9 ツインビュー御茶の水3階

電話 03-5842-5452

FAX 03-5842-5470

印刷所 〒114-0024 東京都北区西ヶ原3-46-10 株式会社 杏林舎

乱丁・落丁本はお取り替えいたします。