

質抗体陽性(抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラントなど)では低容量アスピリン療法, ヘパリン療法, 子宮奇形(Strassmann, Jones & Jones), 頸管無力症に対しては手術療法が行われる。

原因不明のものでは夫リンパ球免疫療法があるが, 効果に関しては疑問視する報告があるので施行時注意が必要である。

3) 切迫早産, 早産

(1) 早産とは, 妊娠22週以降から37週未満の分娩をいう。切迫早産とは, 子宮収縮や子宮頸管の開大と展退が進行し, 早産となる可能性がある状態。

(2) 頻度

厚生省心身障害研究班周産期管理班24施設の調査によると35週までの早産率は4.1%であった。

(3) 発生機序

子宮収縮の発来には, 子宮収縮物質(プロスタグランディン PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$, オキシトシン)や, そのレセプター, およびその分解酵素の発現が関与している。 PGE_2 , $\text{PGF}_{2\alpha}$ は, 脱落膜, 羊膜, 子宮筋細胞にて産生させるが, これらを産生させる物質として $\text{IL-1}\beta$ などのサイトカインが関与している。

細菌感染や非特異的炎症反応(組織の伸展など)によりマクロファージにより $\text{IL-1}\beta$ が産生され, プロスタグランディンの産生を促す。 IL-8 はマクロファージや子宮頸管細胞から産生される。 IL-8 が産生されると, 好中球遊走が起こり, この好中球からエラスターゼが放出され, コラーゲン分解を行う。これが頸管の熟化に働く。また, 内因性コラーゲン分解酵素(MMP: マトリックス・メタプロテアーゼ)の産生放出を促して頸管熟化に作用する。

原因

妊娠高血圧症候群, 胎児不全, 子宮内胎児発育遅延, 常位胎盤早期剥離, 子宮内胎児死亡, 喫煙, 薬物, ストレス, 遺伝因子, 絨毛羊膜炎, 早産既往, 頸管無力症, 細菌性膣症, 尿路感染症, 歯周病(歯周病があると7倍の早産のリスクがある)。

早産の予防と予知

a. 妊婦教育

切迫早産の徴候や破水の疑いがあれば担当医を受診するようにし, 早期発見に努める。

b. 早産のハイリスクグループを選別し注意を払う。

ハイリスクグループ(図 D-6-2)-2) 早産の既往, とくに32週以前の早産の既往は早産率が高くなる(約12倍)。

c. 妊婦健診における内診

妊娠16週, 20週, 24週, 28週における内診, 経腔超音波頸管部の観察も同時に行う。

d. 細菌性膣症, 絨毛膜羊膜炎の診断

細菌性膣症があると早産率が高くなる(約1.5倍)。

- | |
|-----------------|
| 1. 妊娠分娩既往歴 |
| 後期流産 |
| 死産 |
| 早産 |
| 頸管無力症 |
| 習慣流産 |
| 2. 妊娠時の異常 |
| 細菌性膣症 |
| 多胎妊娠 |
| 子宮筋腫合併 |
| 子宮奇形 |
| 感染症(尿路感染, 肺炎など) |
| 羊水過多 |
| 抗リン脂質抗体症候群合併 |
| 3. 喫煙者 |

(図 D-6-2)-2) 早産のハイリスクグループ

腔分泌物を観察，腔炎，頸管炎の有無を調べる。

e. 経腔超音波による頸管部の観察

妊娠28週末満では頸管長は35～40mmである。切迫早産では頸管長の短縮が認められる。頸管無力症では内子宮口の楔状開大と頸管長の短縮が認められる。

早産の早期発見のため頸管長を測定。

Iam(1996)によると妊娠24週、28週における頸管長の平均および標準偏差は 35.2 ± 8.3 、 33.7 ± 8.5 mmである。頸管長が短いほど早産率が増加する。頸管長の測定はハイリスク群では早産予知スクリーニングとなる(図 D-6-2)-3)。

f. 生化学的方法

癌胎児性フィブロネクチンの測定(PTD チェック)

細胞外マトリックス蛋白のひとつで、フィブロネクチン的一种である。頸管粘液や腔分泌液中には通常認められないが、卵膜損傷や脆弱化、子宮収縮などで絨毛膜が損傷されて、癌胎児性フィブロネクチンが頸管内、腔内に流出し、検出される。頸管粘液や腔分泌液中の癌胎児性フィブロネクチンを測定することにより早産の予測が可能である。早産発生の約1～2週間前より高値を示すといわれる。しかし20週以前では生理的に高値を示すので24週以後に用いられる。しかし Goldenberg et al. は8～22週でも早産の予測が可能としている。

顆粒球エラスターゼ測定(エラスペック[®])

顆粒球エラスターゼは、顆粒球が放出するプロテアーゼの一種。腔炎、頸管炎や切迫早産では子宮頸管部の顆粒球エラスターゼ(エラスペック[®])が高値を示し、早産マーカーとして有用である。腔分泌中の顆粒球エラスターゼは、切迫早産発症の2週間前頃より上昇し始めることから、早産発症の予知に役立つと期待されている。

切迫早産の診断

初期症状

月経痛様の子宮収縮(疼痛のみの訴えもあるので注意を要す)、なんとなく下腹部がはる、以前にない背部痛を感じる時、血性帯下、出血、粘液性の腔分泌物の突然の増加。

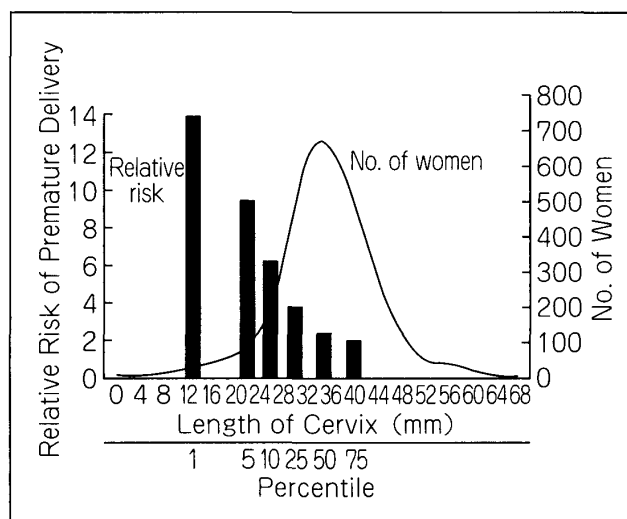
診断

1. 臨床所見からの診断

Baumgartem の Tocolysis Index を用いる場合(図 D-6-2)-4)。子宮収縮、頸管熟化、子宮出血の有無、破水の有無により点数化し総合的に診断する。3点以上は入院治療の対象となり、5点以上は予後が不良であるとされる。

2. 頸管の状態と子宮収縮からの診断

切迫早産の早期発見、早期治療のために、頸管の変化がみられなくても、規則的子宮収縮がある場合、また、子宮収縮が不規則であっても、内子宮口の楔状開大または頸管長が



(図 D-6-2)-3) 頸管長と早産の危険度

24週の経腔超音波法による35週以前の早産のリスクは75パーセンタイル以上のリスクに対するリスクとして表現している。

Iams JD. NEJM 334 (9) 567, 1996 より引用

	0	1	2	3	4
子宮収縮	無	不規則	規則的	—	低位
破水	無	—	高位	—	
出血	無	点状	出血		
子宮口開大	無	1cm	2cm	3cm	≥ 4 cm

(図 D-6-2)-4) Tocolysis Index

短縮(例25mm 以下)している場合、この時期を切迫早産の初期と考え治療を開始する。

ACOG では1997年に1. 20分に4回もしくは60分に8回の収縮と頸部の進行性変化
2. 1cm以上の開大 3. 80%またはそれ以上の展退の診断指針を出している。

3. 感染の診断(羊水穿刺)

子宮内感染を調べるために羊水穿刺を行い、白血球数、グルコース値、グラム染色、IL6を測定する。このうちグラム染色陰性が羊水中細菌存在を除外するのに最もよく、IL6は羊水中細菌存在の有無を知るのに最もよい。しかし、感染を調べるための羊水穿刺は破水の有無にかかわらず予後を改善していない。

鑑別診断

常位胎盤早剥離、前置胎盤、絨毛膜下血腫

治療

A. 子宮収縮の抑制

a. 塩酸リトドリン

β adrenergic 刺激剤は細胞内イオン化カルシウム濃度を低下させ筋収縮蛋白の活動を阻害することにより子宮収縮を抑制する。塩酸リトドリンは選択的 β_2 刺激剤であるが、いくらかの β_1 作用は出現するので、子宮筋以外の臓器に対する β_1 、 β_2 受容体刺激による副作用の出現に留意する必要がある。

投与法：経口 1日15～20mg(1錠5mg)、点滴静注 5%ブドウ糖注射液500mlにリトドリン1A～2A(50～100mg)を希釈し、初期投与は50 μ g/分で開始し適宜増減する。注射液量は毎分200 μ gを超えないこと。

副作用：

1. 生理的变化 不安感、頭痛、嘔気、頻脈、不整脈、嘔吐、発熱、神経過敏、幻覚
2. 代謝性変化 高インスリン血症 高血糖 乳酸アシドーシス 低カリウム血症、低カルシウム血症 トランサミナーゼ上昇 抗利尿作用
3. 心血管系 頻脈、肺水腫、低血圧 不整脈、心不全 心筋虚血
4. 胎児 頻脈、不整脈、心筋の肥厚、心筋虚血、高血糖
5. 新生児 高ビリルビン血症 心筋虚血、心筋収縮能低下 低血圧、脳室内出血

その他：Ⅰ. 高アミラーゼ血症、耳下腺腫脹を生ずることがある。Ⅱ. 顆粒球減少 顆粒球が1,500/ μ l以下になることがある。投与中は白血球数とくに顆粒球を検査する。Ⅲ. 横紋筋融解症、筋肉痛、脱力感、CPK上昇、血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とする。筋緊張性(強直性)ジストロフィー等の筋疾患またはその既往歴のある患者では慎重投与。

b. 硫酸マグネシウム

1. 子宮収縮の抑制のメカニズム

硫酸マグネシウムは motor end plate で、興奮を抑制したり、細胞膜での脱分極における細胞内へのカルシウムの流入をおさえるなどカルシウムと拮抗することにより子宮収縮を抑制する。

2. 投与法 最初に10%硫酸マグネシウム 40ml(4g)を20~30分以上かけて静注し血中濃度を治療域(4~8mg/dl)まで上げる(Loading). その後1~2g/hの速度で維持し子宮の抑制を図る. 血中濃度を測定し子宮収縮の状態に合わせ増減する. 血中濃度は治療域を超えないこと. マグネシウムは腎から排泄されるため, 腎機能低下や尿量減少はマグネシウムの副作用を増大させる.

硫酸マグネシウム濃度と治療域 $1\text{mmol/l}=2\text{mEq/l}=2.4\text{mg/dl}$

治療域 4~8mg/dl, 10mg/dl で中毒症状が出現する. 腱反射の消失9~12mg/dl, 呼吸麻痺, 停止15mg/dl, 10mEq/l 以上で呼吸抑制, 12mEq/l 以上で呼吸停止.

顔面紅潮, 吐気, 嘔吐, 頭痛, 血中濃度の上昇により末梢の筋力低下, 深部反射の低下, 呼吸抑制, 心停止に至る. その他, 肺水腫, 低血圧にも注意を要す.

呼吸障害が認められれば, 拮抗剤であるグルコン酸カルシウム10%液10ml を緩徐に静注する.

硫酸マグネシウムの胎児, 新生児に及ぼす影響

胎児 well-being に及ぼす影響 1. 胎児心拍数の基線細変動を減少. 2. 胎児の呼吸様運動の抑制. Biophysical profile や NST では注意を要する.

新生児に及ぼす影響 1. 新生児の高マグネシウム血症 呼吸障害, 筋緊張低下, 消化管の運動障害, 低カルシウム血症 2. 脳性麻痺の発症頻度を低下させる(1,500g 未満の児).

麻酔薬との相互関係

脱分極性, 非脱分極性の如何にかかわらず, 筋弛緩剤との相互作用により, 筋弛緩作用が増強する. 硫酸マグネシウム投与中の帝王切開では, 筋弛緩剤の投与量を調節する必要がある.

c. プロスタグランジン生成阻害薬

インドメサシンの使用は日本では妊娠中禁忌とされる. インドメサシンの使用により脳室内出血, 壊死性腸炎の増加が報告されたが, その後否定的な報告がされている.

B. 胎児肺の成熟

a. ステロイドの使用

1. ステロイドは蛋白合成に影響し, 細胞の分化, 成熟を促す. 肺ではサーファクタントの重要な成分であるフォスファチジルコリンの合成に関与する酵素に働きサーファクタントの産生が増加する. その他, 胎児の脳, 皮膚, 消化管の成熟を促進する.

2. ステロイドは新生児の呼吸窮迫症候群(RDS)を減少させる.

3. 児脳室内出血, 壊死性腸炎や動脈管開存症(PDA)も減少する.

4. 周産期死亡は Odd 比で0.61まで減少する.

b. 投与時期

1. 子宮内感染がなければ23週から投与し32週までは使用する.

2. 羊水の LS 比で未成熟であれば33週以後でも投与する.

切迫早産, pPROM でのステロイドの使用は NICHD, ACOG の勧告を参考にし32週以前の場合使用, 32~34週まで未破水例, 32週以後 pPROM では有効性には議論があるため使用しない(図 C-6-2)-5). dexamethasone の頻回投与で leukomalacia や神経発達異常が増加したこと, betamethasone の頻回投与で新生児敗血症, 絨毛羊膜炎, 新生児死亡の報告があり1週間ごとの頻回投与はすすめられない.

副作用

1. 母児感染の増強 pPROM では母体感染が有意に多いとする報告が多いが, 有意差はないとする報告もある. 新生児敗血症の増加を指摘した報告もあるが, 多くはそれを否

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. デキサメサゾン (dexamethasone)
デカドロン®
6mg 筋注, 6 時間ごと 4 回または 4mg, 8 時間ごと 6 回 2. ベタメサゾン (betamethasone) リンデロン®
12mg 筋注, 24 時間ごと 2 回
(48 時間以内に分娩となる可能性があるとき
12 時間ごと 2 回) 3. ハイドロコチゾン (hydrocortisone)
500mg (静注) 12 時間ごと 2 回 |
|---|

(図 D-6-2)-5) 胎児肺成熟促進のためのステロイド投与量

グネシウム併用投与を受けた場合の発症率は1.6%, β 受容体刺激剤では5%とされている。

C. 局所の洗浄 5%イソジン液20mlで腔洗浄する。

D. 頸管縫縮術 頸管無力症の場合

E. 抗生物質の使用 未破水の場合は予防的抗生物質の使用は推奨されない。B群陽性患者では抗生物質の投与。特にB群陽性の既往のある患者では分娩時抗生物質の投与が推奨されている。

細菌性腔症の治療 メトロニタゾルなどの治療により早産率は変化しない報告が多いが、治療により早産率の低下をみた報告があるので治療可能なら治療する。

F. 分娩方法 早産児の予後は、日本における2000年での集計では、早期新生児死亡でみると妊娠22~24週で43.4%, 24~26週で13.6%, 26~28週で5.9%である。また超低出生体重児の3歳における障害発生率は脳性麻痺で16.3%である。多田ら³⁾の超低出生体重児の生存児、死亡児に分けた検討では帝王切開で出生することが予後の改善につながっているが、死亡した症例ではより未熟な時期に緊急に帝王切開せざるをえない状態になっているとしている。一方、米国ではACOG(2002年)は24週以前の分娩となる児は生存率の低いこと、障害なく生存することが多くないことを両親に話すことを結論づけている。また、Kitchen et al. (1992年)の報告では500gから999gまでの児の予後は帝王切開とは関係ないとしており、分娩方法についてはまだ議論の余地を残している。

4) 子宮内胎児死亡

原因

(1) 母体側原因

妊娠高血圧症候群、過期妊娠、常位胎盤早期剥離、血液型不適合、母体合併症(糖尿病、腎疾患、膠原病、抗リン脂質抗体症候群など)、既往習慣流死産、子宮の異常、分娩時異常(過強陣痛)、麻酔、薬物投与、放射線被曝

(2) 胎児側原因

胎児の奇形、染色体異常、双胎間輸血症候群、胎児母体輸血、感染症(梅毒、トキソプラズマ、パルボウイルス、サイトメガロウイルス、風疹など)、胎盤の異常、卵膜の異常、臍帯因子(臍帯辺縁付着、臍帯脱出など)

症状

妊娠初期

不正性器出血、下腹痛、腰痛、つわり症状の軽減

定している。早産例におけるメタアナリシスの結果では関連性は認められていない。

2. 耐糖能の異常 高血糖の影響は投与後2~3日といわれる。糖尿病妊婦ではインスリンでコントロールが必要となることがある。

3. 胎児の副腎機能の抑制が考えられるが臨床的には問題にならない。

4. 子宮収縮抑制剤と併用投与された場合、母体の肺水腫を引き起こす可能性が報告されている。硫酸マ