

第 60 回日本産科婦人科学会・学術講演会 シンポジウム 1「ハイリスク妊娠・分娩の管理」

(2) 合併症妊娠の管理方法
—分娩のタイミングと母児の長期予後に関する検討—

東京女子医科大学産婦人科学教室

准教授 牧野 康男

Management of Medical Complications in Pregnancy:
Timing of Delivery and Long Term Outcome

Yasuo MAKINO

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

はじめに

合併症妊娠^{1)~16)}を適切に管理するためには、産科医を中心とした各科専門医との multidisciplinary approach が必須である。また合併症が妊娠に及ぼす影響や、妊娠・産褥期の管理に関する報告はあるが^{3)~5)}、母体の長期予後を中心とした詳細な検討はほとんどなされていない。一方、わが国の新生児医療は世界最高水準にあり、周産期医療レベルは海外から高い評価を受けている¹⁷⁾。しかし、早産児の予後は必ずしも良好とはいえず、早産予防は依然として重要課題となっている。

合併症妊娠においては母体の状態悪化により妊娠後期に妊娠の中断をせざるを得ないことが少なからずあるが、切迫早産(Preterm labor: PTL)、絨毛膜羊膜炎、頸管無力症や前期破水にひきつづいて起こる自然早産と比べ、妊娠高血圧症候群(Pregnancy induced hypertension: PIH)や母体基礎疾患の悪化などの母体適応による人工早産例の詳細な解析はさらに少ない。また、児の予後からみると、妊娠 35 週が一つの分岐点と考えられているが¹⁸⁾、合併症妊娠の 35 週未満における早産例

の詳細な検討もなされておらず、分娩時期を決定するうえで、このことは極めて重要な課題である。

そこで、合併症妊娠における代表的疾患として、心疾患、腎移植後ならびに糖尿病の 3 疾患をモデルとして、分娩のタイミングという問題を妊娠 35 週未満の早産に寄与するリスク因子に注目し、かつ、分娩のタイミングが母児の長期予後に及ぼす影響について検討を試みた。

方 法

当院のデータベースから、心疾患合併妊娠(I 群, 599 分娩, 479 例: 先天性心疾患 295 例, 弁膜症 84 例, 不整脈 186 例, 心筋症 18 例, その他 16 例), 腎移植後妊娠(II 群, 53 分娩, 42 例), 糖尿病合併妊娠(III 群, 219 分娩, 207 例: 1 型糖尿病 133 例, 2 型糖尿病 86 例), 合計 871 例の単胎妊娠例を抽出し、分娩のタイミングと母児の長期予後を検討した。なお、多胎妊娠、染色体異常および形態異常症例は除外した。

各群における主な妊娠の許可条件は成書³⁾⁵⁾¹⁹⁾に則り、I 群では、NYHA 分類 class II 以下、肺高血圧症(Eisenmenger 症候群)がないこと、Marfan

Key Words: Diabetes mellitus, Congenital heart disease, Renal transplant, Medical complications in pregnancy

症候群で大動脈弁拡張期径が40mm未満となどとした⁵⁾。Ⅱ群では、移植後2年以上の良好な経過が持続していること、蛋白尿はないか、わずかであること、高血圧がないこと、拒絶反応がないこと、血清クレアチニン値1.5mg/dl以下などとした³⁾。Ⅲ群では、HbA_{1c}濃度<7%、糖尿病網膜症は単純網膜症までとし、糖尿病腎症は第2期までなどとした¹⁹⁾。

合併症妊娠における37週未満の入院基準は、頸管無力症、PTL、PIH、胎児発育遅延、羊水過少や母体合併症の悪化などの出現時とした¹⁾。37週未満の娩出基準については、分娩進行、母体適応や胎児機能不全(non-reassuring fetal status: NRFS)出現時とした¹⁾。また、母体合併症の悪化については、Ⅰ群では心機能の悪化/心不全の出現や上行大動脈径の増大時¹⁵⁾、Ⅱ群では腎機能の悪化時(Ccr \leq 30ml/分、蛋白尿 \geq 2.0g/日)¹⁵⁾、Ⅲ群では糖尿病網膜症や糖尿病腎症進行期の悪化時¹³⁾などとした。

妊娠35週未満の早産に寄与する因子について、分娩時の妊娠週数、母体基礎疾患の状況(NYHA分類class、腎機能、蛋白尿、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、移植から妊娠までの期間など)、母体合併症(PIH、PTL、慢性高血圧)、Apgar scoreなどの各項目との関連性を単変量または多変量解析にて検定した。

母体の長期予後については、primary outcomeはWHOのICD-10に則り、分娩に関連した母体死亡を分娩後1年以内の死亡と定義した。Secondary outcomeは基礎疾患の悪化とし、Ⅰ群では手術・再手術、Ⅱ群では人工透析の再導入や腎臓再移植、Ⅲ群では糖尿病網膜症や糖尿病腎症進行期分類の悪化とした⁶⁾¹³⁾。

一方、児の長期予後については、871例の中から妊娠37週未満で分娩となった単胎143例(Ⅰ群77例、Ⅱ群31例、Ⅲ群35例)を抽出し、primary outcomeは周産期死亡あるいは死亡退院とした。Secondary outcomeは脳性麻痺(Cerebral palsy: CP)、境界ならびに精神発達遅滞(Mental retardation: MR)の有無とした。CPは小児神経科専門医により診断され、境界はdevelopmental quotient

(DQ)またはintelligence quotient(IQ)が70~84、MRはDQまたはIQが70未満と定義した²⁰⁾。

35週未満の早産に寄与する因子と、母児の長期予後を目的変数とし、単変量解析(Mann-Whitney検定、カイ二乗検定、Fisherの直接確率法)で有意(5%未満の危険率)となった因子について、さらに多変量解析を行った

成 績

1. 症例の概要

1) 各群における母体の概要を表1に示す。

Ⅰ群では、先天性心疾患49.2%、不整脈31.1%、弁膜症14.0%であり、これらが約95%を占めていた。Ⅱ群では、糸球体腎炎の割合が75.4%を占めていた。Ⅲ群においては、1型糖尿病が60.7%、2型糖尿病が39.3%であった。糖尿病合併症としては、糖尿病網膜症25.1%、糖尿病腎症が5.5%存在していた。

各群における妊娠37週未満の早産率は、Ⅰ群12.8%(77/599)、Ⅱ群58.4%(31/53)、Ⅲ群16.0%(35/219)であった(表1)。妊娠35週未満の早産率は、Ⅰ群6.3%(38/599)、Ⅱ群43.4%(23/53)、Ⅲ群7.3%(16/219)であった(表1)。

2) 各群における児の概要を表2に示す。

各群における平均分娩週数は、Ⅰ群38.1 \pm 2.4週(23~42週)、Ⅱ群35.5 \pm 3.3週(22~41週)、Ⅲ群37.5 \pm 2.7週(24~41週)であった(表2)。各群における平均出生体重(g)は、Ⅰ群2,817 \pm 546g、Ⅱ群2,262 \pm 679g、Ⅲ群2,853 \pm 662gであった(表2)。

児の予後において、Ⅰ群では98.9%(592/599)が生存したが、子宮内胎児死亡(Intrauterine fetal death: IUFD)3例、新生児死亡4例が認められた。長期予後に関しては、CP、境界、MRが、各々、1例であった。Ⅱ群では、児は全例生存したが、長期予後においては、CP1例とMR1例が発生した。Ⅲ群では、1例が新生児死亡となったが、長期予後においては、全例、正常に経過した。

2. 分娩のタイミング(35週未満の早産に寄与する因子)

妊娠35週未満の早産に寄与する因子を多変量

【表1】 各群における母体の概要

	I 群 (N = 599)	II 群 (N = 53)	III 群 (N = 219)
母体平均年齢 (歳)	31.0 ± 4.3	31.2 ± 4.0	31.9 ± 4.4
初産婦 (例)	214 (35.7%)	39 (73.6%)	89 (40.6%)
基礎疾患	先天性 295 (49.2%) 不整脈 186 (31.1%) 弁膜症 84 (14.0%) 心筋症 18 (3.0%) その他 16 (2.7%)	糸球体腎炎 40 (75.4%) Henoch-Shonlein 症候群 5 (9.4%) ネフローゼ症候群 4 (7.6%) その他 4 (7.6%)	1型糖尿病 133 (60.7%) 2型糖尿病 86 (39.3%) 糖尿病網膜症 55 (25.1%) 糖尿病腎症 12 (5.5%) 糖尿病網膜症 20 (9.1%) 糖尿病腎症 2 (0.9%)
基礎疾患の悪化	手術・再手術 8 (1.3%)	透析再導入・腎臓再移植 16 (30.1%)	
産科合併症			
PTL	66 (11.0%)	16 (30.2%)	9 (4.1%)
PIH	39 (6.5%)	20 (37.7%)	46 (21.0%)
分娩時週数			
37 週未満	77 (12.8%)	31 (58.4%)	35 (16.0%)
35 週未満	38 (6.3%)	23 (43.4%)	16 (7.3%)
分娩様式			
帝王切開	194 (32.3%)	33 (62.2%)	102 (46.6%)
母体死亡	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

PIH : Pregnancy induced hypertension PTL : preterm labor

【表2】 各群における児の概要

	I 群 (N = 599)	II 群 (N = 53)	III 群 (N = 219)
平均分娩週数 (週)	38.1 ± 2.4 (23 ~ 42)	35.5 ± 3.3 (22 ~ 41)	37.5 ± 2.7 (24 ~ 41)
平均出生体重 (g)	2,817 ± 546 (470 ~ 4,465)	2,262 ± 679 (623 ~ 3,595)	2,853 ± 662 (646 ~ 4,415)
SFD (例)	40 (6.7%)	6 (11.3%)	19 (8.7%)
Apgar score			
7点未満 (1分)	38 (6.3%)	9 (17.0%)	5 (2.3%)
7点未満 (5分)	3 (0.5%)	2 (3.8%)	5 (2.3%)
児の予後			
生存	592 (98.9%)	53 (100%)	218 (99.5%)
IUFD	3 (0.5%)	0 (0%)	0 (0%)
新生児死亡	4 (0.7%)	0 (0%)	1 (0.5%)
CP	1 (0.2%)	1 (1.8%)	0 (0%)
境界	1 (0.2%)	0 (0%)	0 (0%)
MR	1 (0.2%)	1 (1.8%)	0 (0%)

SFD : Small for gestational age IUFD : Intrauterine fetal death CP : Cerebral palsy MR : Mental retardation

解析にて、I 群では、心機能の悪化/心不全の出現 (odds ratio (OR) 21.8, 95% confidence interval (CI) 8.3~57.5), NYHA class 分類 II (妊娠前) (OR 3.96, CI 1.05~14.9), PIH (OR 3.15, CI 1.4~7.2) ならびに心筋症 (OR 7.7, CI 1.7~35.5) の 4 因子が抽出された。

II 群では、高血圧(妊娠前) (OR 6.3, CI 1.0~

38.6), 蛋白尿(分娩前) ($\geq 0.3\text{g}/\text{日}$) (OR 11.7, CI 2.7~51.8), 血清クレアチニン ($\geq 1.5\text{mg}/\text{dl}$) (分娩前) (OR 4.4, CI 1.0~19.5) の 3 因子であった¹⁵⁾。さらに III 群においては、血管病変の存在 (OR 5.7, CI 1.3~25.7) と PIH (OR 12.3, CI 3.1~49.3) の 2 因子が抽出された¹⁶⁾。

【表 3】 心疾患合併妊娠予後不良例：手術・再手術

No	妊娠前			妊娠中		分娩時			再手術・その他
	心疾患の種類	根治術	NYHA class II	産科合併症 PIH	肺高血圧症	分娩週数	c/s	分娩理由	
1	心室中隔欠損症	○				29	○	早剥	右心房血栓除去術 + pacemaker 挿入
2	心筋症					29	○	心機能の悪化/ 心不全の出現	除細動器埋込み
3	心筋症					31	○	心機能の悪化/ 心不全の出現	除細動器埋込み
4	マルファン症候群		○			31	○	上行大動脈径の 増大	David 手術
5	ファロー四徴症	○				32	○	心機能の悪化/ 心不全の出現	Bentall 手術
6	心室中隔欠損症 完全房室ブロック	○				35	○	胎児機能不全	pacemaker 挿入
7	心室中隔欠損症 大動脈弁閉鎖不全	○		○		37		陣発	大動脈弁閉鎖不全手術
8	完全房室ブロック	○*				37	○	心機能の悪化/ 心不全の出現	除細動器埋込み

* Pacemaker 挿入

3. 母児の長期予後

1) 母体の長期予後

すべての群において、分娩に関連した母体死亡は存在しなかった(表 1)。基礎疾患の悪化は、I 群においては、8 分娩(1.3%：再手術施行 8 例)となった。II 群では、予後不良例は 16 例(30.1%：透析再導入 9 例、再移植 7 例)であった。III 群では、予後不良例は 22 例(10.0%：糖尿病網膜症進行期の悪化 20 例、糖尿病腎症進行期の悪化 2 例)であった。

各群における基礎疾患の悪化例の概要を表 3～5 に示す。表 3 に示すように、I 群では、先天性心疾患 4 例、心筋症 2 例、不整脈 1 例、弁膜症 1 例であり、疾患に特有なものはなかった。5 例が根治術を受け、妊娠前の NYHA 分類が class II の症例は 1 例のみであった。妊娠中、PIH は 1 例のみであり、肺高血圧の出現例はなかった。なお、妊娠 35 週未満で分娩となった症例は 5 例であった。その分娩理由は、心機能の悪化/心不全の出現 4 例、早剥 1 例、上行大動脈径の増大 1 例、胎児機能不全 1 例、陣痛発来 1 例であった。長期予後において、手術 4 例、除細動器埋込み 3 例、ペースメーカー挿入が 2 例施行された。

II 群の予後不良例を表 4 に示す。透析から移植

までの年数が 2 年未満であった症例は 3 例のみであった。母体合併症としては、高血圧 3 例、蛋白尿 1 例のみであった。妊娠中の合併症として、preeclampsia 4 例、血清クレアチニン高値(1.5mg/dl 以上) 9 例、高血圧の出現例 6 例、蛋白尿 10 例が認められた。妊娠 35 週未満で分娩となった症例は 8 例であった。分娩理由は、基礎疾患の悪化 4 例、preeclampsia 4 例、陣痛発来 2 例、preterm PROM 1 例、胎児機能不全 3 例であった。

III 群の予後不良例を表 5 に示す。母体合併症は高血圧 3 例のみであった。糖尿病合併症として、糖尿病腎症は 6 例であり、糖尿病網膜症 22 例は全例に認められた。妊娠中の合併症は PIH 7 例、preeclampsia/superimposed preeclampsia 5 例であった。妊娠 35 週未満で分娩となった症例は 5 例であった。分娩理由としては、糖尿病網膜症悪化 6 例、preeclampsia/superimposed preeclampsia 5 例、陣痛発来 4 例、PIH 2 例、前置胎盤 1 例、胎児機能不全 1 例などであった。

2) 児の長期予後

37 週未満の 143 例の検討では、死亡 8 例(I 群 7 例、III 群 1 例)、CP 2 例(I 群 1 例、II 群 1 例)、MR 2 例(I 群 1 例、II 群 1 例)および境界 1 例(I 群 1 例)となった。

【表4】腎移植後合併妊娠予後不良例：透析再導入・腎臓再移植

No	妊娠前		妊娠中			分娩時		長期予後		
	透析～移植 までの年数 (2年未満)	母体合併症	Preeclampsia	Cr ≥ 1.5mg/dl	高血圧	蛋白尿 ≥0.3g/日	分娩週数	c/s	分娩理由	
1		高血圧		○	○	○	29	○	胎児機能不全	腎臓再移植
2		蛋白尿	○	○	○	○	31	○	Preeclampsia	腎臓再移植
3		高血圧		○	○	○	32	○	基礎疾患の悪化	透析再導入
4		高血圧	○	○	○	○	33	○	Preeclampsia	透析再導入
5				○			33	○	基礎疾患の悪化	腎臓再移植
6				○		○	33		PretermPROM	腎臓再移植
7	○		○	○	○	○	33	○	Preeclampsia	透析再導入
8				○		○	34		基礎疾患の悪化	腎臓再移植
9			○	○	○	○	36	○	Preeclampsia	透析再導入
10						○	37	○	陣発	透析再導入
11	○					○	38	○	陣発	透析再導入
12	○						39		基礎疾患の悪化	腎臓再移植

PROM : preterm rupture of membrane

【表5】糖尿病合併妊娠予後不良例：糖尿病網膜症・糖尿病性腎症進行期の悪化

No	妊娠前			妊娠中		分娩		長期予後	
	高血圧	糖尿病 腎症	糖尿病 網膜症	PIH	Preeclampsia/ superimposed preeclampsia	分娩週数	c/s	分娩理由	
1	○	○*	○	○	○	27	○	*	糖尿病腎症の悪化
2			○			28	○	前置胎盤	糖尿病網膜症の悪化
3	○	○*	○	○	○	30	○	*	糖尿病腎症の悪化
4		○	○	○	○	30	○	PIH	糖尿病網膜症の悪化
5			○	○	○	34	○	*	糖尿病網膜症の悪化
6			○			35	○	糖尿病網膜症の悪化	糖尿病網膜症の悪化
7			○	○	○	35	○	*	糖尿病網膜症の悪化
8			○			35	○	糖尿病網膜症の悪化	糖尿病網膜症の悪化
9	○	○	○	○	○	36	○	*	糖尿病網膜症の悪化
10			○	○		36		PIH	糖尿病網膜症の悪化
11			○			36	○	胎児機能不全	糖尿病網膜症の悪化
12		○	○			36	○	糖尿病網膜症の悪化	糖尿病網膜症の悪化
13		○	○			37	○	糖尿病網膜症の悪化	糖尿病網膜症の悪化
14			○			38		陣発	糖尿病網膜症の悪化
15			○			38	○	胎児機能不全	糖尿病網膜症の悪化
16			○			38		陣発	糖尿病網膜症の悪化
17			○			38		陣発	糖尿病網膜症の悪化
18			○			38	○	糖尿病網膜症の悪化	糖尿病網膜症の悪化
19			○			39	○	糖尿病網膜症の悪化	糖尿病網膜症の悪化
20			○			39	○	反復帝王切開	糖尿病網膜症の悪化
21			○			40		陣発	糖尿病網膜症の悪化
22			○			40	○	胎児機能不全	糖尿病網膜症の悪化

PIH : Pregnancy induced hypertension * : Preeclampsia/superimposed preeclampsia

死亡8例の概要を表6に示す。基礎疾患としては心疾患が7例、糖尿病が1例であった。死亡の

内訳は、子宮内胎児死亡3例、新生児死亡4例、乳児死亡は1例であった。分娩週数は23～36週で

【表6】死亡例の概要(N = 8) : 心疾患(N = 7), 糖尿病(N = 1)

	分娩週数 (週)	出生体重 (g)	Apgar score (1/5分)	分娩理由 (生存児)	児の転帰
子宮内胎児死亡 (3例)					
完全房室ブロック	24	470	(-)	IUFD	原因不明
心室性期外収縮	33	860	(-)	IUFD	Down 症候群, 脳室拡大
心室中隔欠損症術後	32	1,830	(-)	IUFD	先天性嚢胞性腺腫様奇形 III 型
新生児死亡 (4例)					
心室中隔欠損症術後	23	525	1/3点	子宮内感染症	敗血症
1型糖尿病	30	1,284	4/7点	PIH (胸水)	壊死性腸炎
Marfan 症候群	31	1,764	5/8点	上行大動脈径の増加	原因不明
WPW 症候群	36	2,236	1/3点	胎児胸水	Down 症候群 肺動脈閉鎖症 + 三尖弁閉鎖不全
乳児死亡 (1例)					
心房中隔欠損症術後	36	2,825	6/9点	母体心不全	心室中隔欠損症

IUGR : intrauterine growth retardation PIH : pregnancy induced hypertension IQ : intelligence quotient
CP : cerebral palsy MR : Mental retardation IUFD : intrauterine fetal death

あり, 35 週未満の症例は 6 例存在した. 1 分後の Apgar score が 7 点未満の症例は 5 例であり, 生存児における分娩理由としては, 母体適応 3 例, 胎児適応 2 例であった. 児の転帰について, Down 症候群 2 例, 先天性嚢胞性腺腫様奇形 1 例, 心室中隔欠損症 1 例, 計 4 例が先天異常によるものであった.

Ⅲ群の神経学的予後不良例を表 7 に示す. 基礎疾患としては心疾患 3 例, 腎移植後 2 例であった. 分娩週数は 27~31 週であり, 5 例全例が 35 週未満であった. 出生体重は 900~2,093g であり, 1 分後の Apgar score が 7 点未満の症例は 4 例であった. 分娩理由としては, 母体適応 2 例, 胎児適応 2 例, 陣痛発来 1 例であった. 先天異常例として脳梁形成不全が 1 例認められた.

35 週未満の予後不良例と予後良好例において, 児の予後に影響を及ぼす周産期因子について, 単変量解析の結果を表 8 に示す. 先天異常症例 5 例を除いた 8 例を予後不良例とし, 予後不良例以外の 66 例と比較すると, 12.1% にみられた. 単変量解析で有意になった項目は, 分娩週数, 胎児適応, 平均出生体重ならびに 1 分後の Apgar score であった.

考 察

心疾患合併妊娠と早産との関連について, Siu

et al.¹⁰⁾ は心疾患合併妊娠 599 妊娠における前方視的検討において, 早産率が 17.5% と報告した. Presbitero et al.²¹⁾ は Eisenmenger 症候群を除いたチアノーゼ型心疾患 96 妊娠の検討を行い, 母体の経皮的動脈血酸素飽和度が 85% 以下の場合, 早産率は 37% であったと報告した. また, Hameed et al.¹¹⁾ は弁膜症合併妊娠 64 例と, 年齢や産科歴などをマッチさせた正常妊婦 66 例との比較検討を行った. その結果, 早産率の増加 (23% 対 6%, $p=0.03$) が認められ, そのほとんどが, 中等度から高度の大動脈弁狭窄症および僧帽弁狭窄症の症例であったと報告している¹¹⁾. 本研究では, 妊娠 37 週未満の早産率は 12.8% であり, 諸家の報告¹⁰⁾²¹⁾ よりも低い早産率であった. この結果は, 我々の症例はすべて妊娠前の NYHA 分類が class II 以下であり, 妊娠前に母体チアノーゼの症例はないことによるものと思われた.

腎移植後妊娠では, Davison et al.³⁾ は 7,510 例の腎移植後妊娠を総括し, 約 40% が妊娠初期に流産や人工中絶に至ることと, 早産率が 45~60% であったと述べている. 我々の結果では, 妊娠 37 週未満の早産率は 58.4% であり, Davison et al.³⁾ の早産率とほぼ同じ率であった.

糖尿病合併妊娠では, 早産率は 10~38%¹⁴⁾²²⁾ であり, さらに PIH 罹患率の頻度が高いため, 自然早産に比べて, 人工早産率が多いとされている²³⁾.

【表7】 CP, 境界, MR の概要 (N = 5) : 心疾患 (N = 3), 腎移植後 (N = 2)

	分娩週数 (週)	出生体重 (g)	Apgar score (1/5分)	分娩理由 (生存児)	児の転帰
CP (2例)					
僧帽弁狭窄症	32	2,093	2/8点	母体心不全	脳梁形成不全, 低身長
慢性糸球体腎炎	28	1,032	5/9点	PIH + 腎機能低下	脳室周囲白質軟化症
境界 (1例)					
拡張型心筋症	31	900	3/7点	IUGR + 発育停止	IQ 84
MR (1例)					
Mobitz 型房室ブロック	27	553	5/8点	IUGR + 発育停止	弱視, 低身長
慢性糸球体腎炎	28	105	7/8点	PretermPROM	脳室周囲白質軟化症, 痙攣

IUGR : intrauterine growth retardation PIH : pregnancy induced hypertension IQ : intelligence quotient

CP : cerebral palsy MR : Mental retardation

【表8】 児の予後に影響を及ぼす周産期因子 (単変量解析)

	予後不良例 (N = 8)	予後良好例 (N = 66)	p 値
初産婦数 (例)	7	33	0.063
母体平均年齢 (歳)	31.3 ± 3.4	31.6 ± 4.6	0.775
産科合併症			
PTL	3	16	0.415
PretermPROM	2	9	0.179
分娩週数	27.8 ± 3.0	31.4 ± 2.6	< 0.001
胎児機能不全 (例)	1	12	1
分娩様式			
帝王切開術 (例)	5	55	0.169
早産の内訳			
母体適応	3	10	0.103
胎児適応	1	42	0.02
自然早産	4	14	0.216
新生児所見			
平均出生体重 (g)	947.3 ± 441.1	1,630.9 ± 527.4	< 0.001
Apgar score 7点未満 (1分)	6	25	0.047
Apgar score 7点未満 (5分)	1	7	1

PTL : preterm labor Preterm PROM : preterm rupture of membrane

また, Kovilam et al.¹⁴¹⁾は, HbA1c 濃度が 1% 上昇すると, 自然早産の危険性が 37% 上昇することを報告している. 早産に寄与する因子としては, 血糖コントロール不良²²⁾²⁴⁾, 第一 3 半期の HbA1c 濃度 (>8%)¹³⁾, 妊娠前のカウンセリング (糖尿病合併症や食事習慣の評価, 自己血糖値測定の指導など)¹²⁾, 泌尿生殖器の感染症の存在²²⁾, 分娩時の HbA1c 濃度 (≥7%)¹²⁾, preeclampsia¹²⁾などが挙げられている. 本研究では, 妊娠 37 週未満の早産率は 16.0% であり, Kovilam et al.¹⁴¹⁾の早産率

(35%) よりも低値であった. これは, 妊娠前にカウンセリングを受けていた割合が, Kovilam et al.¹⁴¹⁾の症例では 13% であったのに対して, 我々の症例では 71.2% と多かったことによるものと思われる. 妊娠前にカウンセリングを受けることにより, 指摘されているように, 妊娠前の血糖コントロールが良好となり, その結果, HbA1c 濃度が低下して, 早産の危険性が低下する可能性によるものと思われる¹⁴¹⁾.

Lewis et al.¹⁸⁾により分娩予定日が明らかで合併

症や奇形がなく、薬剤未投与の単胎で妊娠 34~36 週に出生した 416 例の児に関する予後が検討されている。それによると、妊娠 34 週では respiratory distress syndrome (RDS) や NICU への入院、7 日以上の入院がそれ以降の週数に比べ有意に多いとし、妊娠 34 週までの tocolysis は考慮されるとしている¹⁸⁾。したがって、合併症妊娠を管理するにあたり、児の予後を観点とすると、妊娠 35 週が一つの指標と思われる。

今回、合併症妊娠のモデルとして、代表的疾患である心疾患、腎移植および糖尿病において、I~III 群における分娩のタイミングを検討した結果、35 週未満の早産に関与する因子は、基礎疾患の悪化、妊娠前的高血圧あるいは妊娠高血圧症候群であることが判明した。

母児の長期予後に関して、心疾患合併妊娠では、Siu et al.¹⁰⁾ は妊娠中に、肺水腫、不整脈、心臓発作または心臓死が 13% 発生したことを報告している。また、新生児合併症(早産、small-for-gestational age、RDS、脳室内出血、妊娠 20 週以降の胎児死亡、新生児死亡)は妊娠中 20% 発生し、新生児合併症は、初診時 NYHA 分類 class > II またはチアノーゼ、妊娠中の喫煙、多胎妊娠ならびに妊娠中における抗凝固剤の使用との関連が報告されている¹⁰⁾。Siu et al.¹⁰⁾ の結果と比較すると、本研究では母体死亡例はなく、児の生存率も 98.9% であった。これは、我々の症例において、妊娠前の NYHA 分類が全て class II 以下であり、また多胎妊娠例は除外されているのに対して、Siu et al.¹⁰⁾ の報告では NYHA 分類 class III の症例が 4% あり、予後不良なチアノーゼ型心疾患が含まれていることによるものと思われる。

腎移植後妊娠では、我が国における 194 例の腎移植患者に関する本学腎センター Toma et al.⁶⁾ の検討結果が報告されている。この検討では、腎移植後 1 年以上経過し、移植腎機能が良好で安定していれば、妊娠中は順調に経過することが多いとされている。しかし、約 20% の患者で妊娠経過中あるいは出産後に移植腎機能の低下を来し、約 10% では移植腎機能の廃絶に至っている⁶⁾。また、腎移植患者での生児獲得率は 82%、自然流産 7%、

人工流産 7%、新生児死亡 1% とされている⁶⁾。しかし、移植腎機能の廃絶例は 30.1% に達していた。これは我々の症例が Toma et al.⁶⁾ の症例と一部重複し、この重複症例を対象に母体の長期予後について、さらに経過観察した結果、移植腎機能の廃絶例が増加したことによるものと思われる。

糖尿病合併妊娠において、Rosenn et al.²⁵⁾ による 948 例の meta analysis では、網膜症がない妊婦の 17%、単純網膜症の 36%、増殖網膜症の 47% で網膜症進行期分類の悪化が認められたことを報告している。また、Boulot et al.¹³⁾ は、糖尿病網膜症進行期分類の悪化 39.4%、糖尿病腎症進行期分類の悪化 67.6%、周産期死亡率 4.4% と報告している。本研究では、糖尿病網膜症の悪化 9.1%、糖尿病腎症進行期分類の悪化 0.9%、周産期死亡率 0.5% であり、諸家の報告¹³⁾²⁵⁾ と比べて、低値であった。これは妊娠前のカウンセリングにより、妊娠前の血糖コントロールが良好となったことによるものと思われる¹³⁾¹⁴⁾。

以上を総括すると、母体の長期予後に与える因子は、基礎疾患自体であり、娩出時の妊娠週数ではなかった。逆に、児の長期予後に影響を及ぼす因子としては、表 8 に示したように疾患に特有のものは見い出せず、あくまで、分娩時週数や体重といった児の未熟性が重要な要因であった。

つまり、児の娩出にあたっては関連各科との綿密な連携を行うことが重要であり、分娩のタイミングそのものは、母児の予後に大きな影響を与える可能性は少ないことが明らかとなった。したがって、合併症妊娠の管理にあたっては、より詳細な情報交換が不可欠と思われる。理想的な合併症妊娠の分娩・管理の流れのモデルを、図 1 に示す。妊娠前・妊娠中・分娩・産褥期と、母体と胎児を管理するにあたり、周産期専門医を中心に、情報交換を中心とした関連各科との綿密なコラボレーションが重要となる。具体的には、妊娠の早い時期に登録制度による情報の伝達を完全に行い、母体・胎児に関する情報の共有を行う。娩出にあたっては、新生児専門医と情報を共有し、情報の伝達を行う。娩出後はフォローアップ専門医と情報の共有を図り、新生児に関するフォロー

合併症妊娠・分娩管理の流れ

同泌尿器科：田邊一成主任教授



【図1】合併症妊娠における妊娠・分娩管理の流れ

アップの登録制度による管理が理想とされる。

今後、具体的な登録制度として、各科専門医と周産期専門医との間における妊娠登録制度と、母体・胎児専門医と新生児専門医あるいはフォローアップ専門医における出生児のデータベースの統合が整備されれば、より一層有効な情報の共有手段になりうると考えられる。

謝 辞

第60回日本産科婦人科学会学術講演会において、シンポジウムの講演の機会を与えて頂いた岡村州博学術集会長ならびに、座長の労をおとり頂いた平松祐司教授および海野信也教授に深謝致します。また、ご指導頂きました東京女子医科大学母子産婦人科学教室太田博明主任教授ならびに松田義雄教授に深甚の謝意を表すとともに、東京女子医科大学産婦人科同門会に御礼申し上げます。

共同研究者

東京女子医科大学産婦人科学教室：岡野浩哉講師，樋田一英准講師，三谷 穰准講師，倉田章子准講師，川道弥生，秋澤叔香，松下恵里奈，小林藍子助教

研究協力者

東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門：仁志田博司教授，楠田 聡教授，三科 潤准教授，内山 温准教授，河野由美講師

同循環器小児科：中西敏雄准教授，篠原徳子助教，石井徹子助教

同糖尿病センター：岩本安彦主任教授，佐中眞由実講師，

文 献

- 1) 牧野康男，松田義雄，石井徹子，小野恵里奈，秋澤叔香，川道弥生，三谷 穰，中澤 誠，仁志田博司，太田博明. 心疾患合併妊娠での心肺機能低下例の検討. 周産期シンポジウム 2006; 24: 71-75
- 2) 牧野康男，松下恵里奈，松田義雄，佐中眞由実，太田博明. シンポジウム：分娩前後の糖尿病合併妊娠の管理 分娩時期と分娩方法の決定. 糖尿病と妊娠 2006; 6: 22-24
- 3) Davison JM. Maternal-Fetal Medicine 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004; 901
- 4) 妊娠を希望する腎疾患患者への対応. 腎疾患患者の妊娠—診療の手引き—. 日本腎臓病学会，編. 東京：東京医学社，2007; 17-34
- 5) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003~2004年度合同研究班報告)：心疾患患者の妊娠・出産の適応，管理に関するガイドライン. Circulation Journal 2005; 69 (Suppl. IV) : 1267-1328
- 6) Toma H, Tanabe K, Tokumoto T, Kobayashi C, Yagisawa T. pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan: a nationwide survey. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 1511-1516
- 7) Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, Silva P, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl 2006; 20: 57-70
- 8) Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, Lee-Parritz A, Economy KE, Landzberg MJ. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. Circulation 2006; 113: 517-524
- 9) Siu SC, Colman JM, Sorensen S, Smallhorn JF, Farine D, Amankwah KS, Spears JC, Sermer M. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. Circulation 2002; 105: 2179-2184
- 10) Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, Kells CM, Bergin ML, Kiess MC, Marcotte F, Taylor DA, Gordon EP, Spears JC, Tam JW, Amankwah KS, Smallhorn JF.

- Farine D, Sorensen S. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515—521
- 11) Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, Wani OR, Canetti M, Akhter MW, Goodwin I, Zapadinsky N, Elkayam U. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 893—899
 - 12) Lepercq J, Coste J, Theau A, Dubois-Laforgue D, Timsit J. Factors associated with preterm delivery in women with type 1 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2824—2828
 - 13) Boulot P, Chabbert-Buffet N, d'Ercole C, Floriot M, Fontaine P, Fournier A, Gillet JY, Gin H, Grandperret-Vauthier S, Geudj AM, Guionnet B, Hauguel-de-Mouzon S, Hieronimus S, Hoffet M, Jullien D, Lamotte MF, Lejeune V, Lepercq J, Lorenzi F, Mares P, Miton A, Penfornis A, Pfister B, Renard E, Rodier M, Roth P, Sery GA, Timsit J, Valat AS, Vambergue A, Verier-Mine O. Diabetes and Pregnancy Group, France. French multicentric survey of outcome of pregnancy in women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2990—2993
 - 14) Kovilam O, Khoury J, Miodovnik M, Chames M, Spinnoto J, Sibai B. Spontaneous preterm delivery in the type 1 diabetic pregnancy: the role of glycemic control. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11: 245—248
 - 15) Kurata A, Matsuda Y, Tanabe K, Toma H, Ohta H. Risk factors of preterm delivery at less than 35 weeks in patients with renal transplant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 64—68
 - 16) Matsushita E, Matsuda Y, Makino Y, Sanaka M, Ohta H. Risk factors associated with preterm delivery in women with pregestational diabetes. *JOGR* 2008 (in press)
 - 17) 松田義雄. 妊娠中期の早産戦略予防を指向した、妊娠 32 週未満の単胎早産 2,500 例における case-control study. *日産婦誌* 2005 ; 57 : 1567—1572
 - 18) Lewis DF, Futayyeh S, Towers CV, Asrat T, Edwards MS, Brooks GG. Preterm delivery from 34 to 37 weeks of gestation: is respiratory distress syndrome a problem? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 525—528
 - 19) 日本糖尿病学会. 糖尿病と妊娠. 日本糖尿病学会, 編 糖尿病専門医研修ガイドブック 東京: 診断と治療社, 2006 : 247—252
 - 20) 板橋家頭夫. 超低出生体重児の短期予後に関する年次推移. *周産期医学* 2007 ; 37 : 417—419
 - 21) Presbitero P, Somerville J, Stone S, Aruta E, Spiegelhalter D, Rabajoli F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89: 2673—2676
 - 22) Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, Berk MA, Wittekind C, Tsang RC. High spontaneous premature labor rate in insulin-dependent diabetic pregnant women: an association with poor glycemic control and urogenital infection. *Obstet Gynecol* 1998; 72: 175—180
 - 23) Greene MF, Hare JW, Krache M, Phillippe M, Barss VA, Saltzman DH, Nadel A, Younger MD, Heffner L, Scherl JE. Prematurity among insulin-requiring diabetic gravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 106—111
 - 24) Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Poor glycemic control and antepartum obstetric complications in women with insulin-dependent diabetes. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 43: 21—28
 - 25) Rosenn BM, Miodovnik M. Medical complications of diabetes mellitus in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 17—31

Synopsis

Objective: To identify prenatal events associated with preterm delivery at less than 35 weeks of gestation and long term prognosis of mother and neonate in women with congenital heart disease (group I), renal transplant (group II) and diabetes mellitus (group III).

Methods: A case-control study was conducted of 599 pregnant women with group I, 53 pregnant women with group II and 219 pregnant women with group III, who were treated at a single medical center. Fetal anomaly and multiple pregnancy excluded from this study. In the prognosis of mother, maternal death was defined as within 1 year after birth. The deterioration of baseline disease was defined as any of the following: the operation or re-operation in group I, graft loss in group II and retinopathy or nephropathy progression in group III. In the prognosis of neonate, primary outcome was defined as perinatal death or death. Secondary outcome was defined as yes or no of cerebral palsy (CP), borderline (BL) and mental retardation (MR).

Results: Preterm delivery at less than 35 weeks of gestation occurred 38 cases (6.3%) in group I, 23 cases (43.4%) in group II and 16 cases (7.3%) in group III. The mean gestational age at delivery was 38.1 ± 2.4 in group I, 35.5 ± 3.3 in group II and 37.5 ± 2.7 in group III. In this case-control study, the deterioration of baseline disease, hypertension prior to delivery or pregnancy induced hypertension (PIH), was found to be correlated with an increase in the risk of preterm delivery at less than 35 weeks of gestation. There were no maternal deaths in three groups. The deterioration of baseline disease occurred 8 cases (1.3%) in group I, 16 cases (30.1%) in group II and 22 cases (10.0%) in group III. In the prognosis of the neonate, 592 cases (98.9%) were live births, and fetal and neonatal death complicated 3 and 4 cases, respectively in group I. CP, BL and MR occurred 1 case, respectively in group I. Although there were no neonatal death in group II, CP and MR occurred 1 case, respectively. In group III, 1 neonatal death occurred and there were no CP, BL and MR.

Conclusion: In this case-control study, the deterioration of baseline disease was found to be correlated with the long term prognosis of mother. Factor that influence in the long term prognosis of neonate was found to be correlated with neonatal prematurity due to the earlyness of gestational week at delivery.