

D. 産科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Therapy and Management of Obstetrics Disease

8. 合併症妊娠の管理と治療

Management and Treatment of Pregnancy with Medical and Surgical Complications

8) 感染症合併妊娠

妊婦の感染症では、胎児・新生児への影響を考慮しなければならない。母子感染の感染経路は胎内感染、産道感染、母乳感染が主である。その病原体は細菌、真菌、ウイルス、原虫と多岐にわたり(表 D-8-8)-1)¹⁾、症状もさまざまである。近年分子生物学的手法を用いた胎内診断の方法も確立されつつあるが、現在のところ予防・治療が不可能な母子感染も多い。産科感染症のうち、STD・HIV、B型肝炎・C型肝炎、TORCH症候群、ATLについては他稿に譲り、B群溶連菌、パルボウイルス、水痘、麻疹の感染について述べる。

(1) B群溶連菌(group B streptococcus, GBS)

B群溶連菌(GBS)は妊婦の直腸・腔から10~30%の頻度で検出される。GBSは健康成人には病原性をほとんど示さないが、新生児、高齢者、免疫能低下者などには重篤な感染症状を引き起こす。GBSは分娩時の経産道感染により感染する場合と、出生後水平感染で感染する場合がある。発症時期から早発型(early onset type, 生後7日未満)と遅発型(late onset type, 7日以降)に分けられる。早発型は生後6時間以内の発症が約半数を占めており、児死亡や重篤な後遺症の原因となることが多く、保菌妊婦からの垂直感染予防が重要である。産婦人科診療ガイドライン産科編2008で示された妊娠33~37週でのスクリーニングによる早発型の発症予防方法を示す(図 D-8-8)-1)²⁾。分娩中の抗生剤投与法はampicillinを初回2g静注、以後4時間ごとに1g静注である。ペニシリンアレルギーにはcephazolinかclindamycinを選択する。原則として妊娠中には除菌を目的とした抗生剤投与は行わない。

(2) パルボウイルス B19(伝染性紅斑)

パルボウイルス感染は小児では伝染性紅斑(りんご病)の、妊婦では非免疫性胎児水腫による流産の原因となる。ウイルスが胎児の赤芽球系細胞に感染し破壊することにより、高度の貧血を生じ胎児水腫が発症する。妊婦のB19抗体保有率は30~40%程度であり、妊娠初期(妊娠20週未満)に母体が感染した場合、約30%に胎内感染が成立し、その1/3(母体感染例の10%程度)が胎児水腫に進行する。妊娠20週以降の感染では胎児水腫となることはないと言われている。成人のB19感染では発熱、関節痛など非特異的な症状が強く、典型的な皮疹は出現しないことが多く、臨床症状による診断は難しい。したがって伝染性紅斑患者との接触機会のあった妊婦ではB19-IgM抗体を確認し、最近の感染が疑われた場合には最低週1回超音波検査を実施して、胎児の状態を確認する。胎児水腫が発症するのは感染後2~17週(平均10週)であり、発症した場合には子宮内胎児死亡となる可能性が高いが、自然治癒あるいは積極的な胎児輸血による治癒例も増加している。

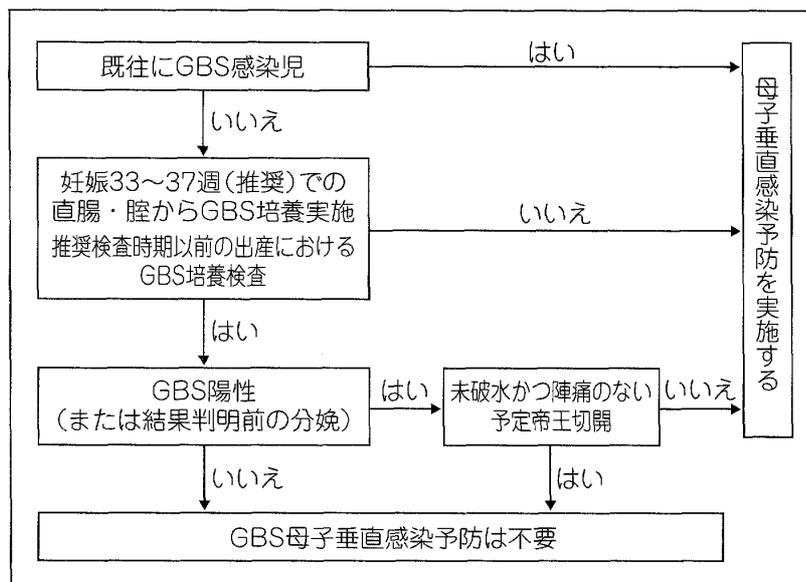
(3) 水痘

妊婦が水痘に罹患すると、妊娠初期の感染では先天性水痘症候群(Congenital varicella syndrome, CVS)を、出産前後の感染では新生児水痘を発症する可能性がある。CVSの

(表 D-8-8)-1) わが国で問題となる母子感染症の病原体

1. 原虫	トキソプラズマ, トリコモナス
2. 真菌	カンジダ
3. 細菌	B 群溶連菌(GBS), 結核菌, 淋菌, リステリア菌, クラミジア, 梅毒
4. ウイルス	
DNA ウイルス	1 本鎖: ヒトパルボウイルス B19 2 本鎖: 単純ヘルペスウイルス, サイトメガロウイルス, 水痘-帯状疱疹ウイルス, ヒトヘルペスウイルス-6, B 型肝炎ウイルス, ヒトパピローマウイルス
RNA ウイルス	1 本鎖: ポリオウイルス, コクサッキーウイルス, 風疹ウイルス, ムンプスウイルス, 麻疹ウイルス, A 型肝炎ウイルス, C 型肝炎ウイルス 2 本鎖: ロタウイルス
特殊 RNA ウイルス	ヒト免疫不全ウイルス, ヒト T 細胞白血病ウイルス, インフルエンザウイルス

(新女性大系 11 リプロダクティブヘルス 母子感染, 2001, 257-272 稲葉憲之ほか より改変)



(図 D-8-8)-1) GBS の取り扱い(産婦人科診療ガイドライン産科編 2008)²⁾より改変)

発症率は妊娠20週以前の初感染で2%未満, 妊娠21週以降の初感染と妊娠中の帯状疱疹からは発症しない。分娩の4日前から2日後までの期間に母親が水痘を発症した場合, 重篤な新生児水痘を発症する可能性がある。したがって妊婦が水痘患者に接触した場合, ただちに血中水痘抗体価を測定する。ELASA 法で IgG 抗体陰性の場合には, 発症予防として抗水痘ウイルス抗体価の高い免疫グロブリンを投与することも考慮する。水痘を発症した妊婦は入院隔離のうえアシクロビルを投与する。妊娠20週以前では CVS の発症頻度とその転帰を説明する。出産直前に発症した場合, 可能であれば発症5日以降に分娩になるようにする。新生児水痘を発症した児には, アシクロビルと免疫グロブリンによる集中治療を行う。未発症の新生児は胎内感染の潜伏期間9~15日の間は母親から隔離して厳重に監視する。

(4) 麻疹

妊婦が麻疹に罹患することは稀とされていたが、近年ワクチン接種率の低下などにより、成人麻疹が増加傾向にあり、妊娠中の発症報告も増えている。麻疹の診断は臨床症状の経過によるが、発疹出現後の血中麻疹 IgG、IgM 抗体測定により確定する。麻疹罹患により先天異常が増加することは否定されているが、流産、胎児死亡の増加が報告されている。麻疹に対する治療は対症療法のみであり、母親の肺炎や二次感染などの合併症対策と、胎児心拍モニタリングや超音波検査による児の well-being の確認が必要である。母親が分娩直前または分娩後に発症したときには、児の先天性麻疹に留意する。先天性麻疹は発疹出現後5日以内に発症することが多く、7日以降の分娩では発症しないとされているため、可能であれば発疹出現後7日以降に分娩を延長させる。新生児の発症予防としてγグロブリン製剤も使用されている。

9) 呼吸器疾患合併妊娠

(1) 気管支喘息

わが国の気管支喘息の累積有症率は成人では3.2%(ただし15~30歳では6.2%)であり、近年増加傾向にあり、それとともに喘息合併妊婦は増加している。喘息患者が妊娠すると、症状が悪化するもの、変わらないもの、軽快するものがそれぞれ1/3程度とされている。妊娠前のコントロール不良例は悪化することが多いが、適切に治療されれば胎児・新生児や母親の転帰は良好とされている。

治療方針

非妊時と同様、薬物治療により喘息発作を抑えることが原則である。

薬物治療の基本

吸入ステロイド薬と吸入β₂刺激薬を主体とし、内服のテオフィリン薬、β₂刺激薬、さらに必要であれば経口ならびに点滴でのステロイド薬、抗アレルギー薬であるクロモグリク酸ナトリウムなどを使用する(表 D-8-9)-1)³⁾。

留意すべき産科的治療薬

子宮収縮剤：オキシトシンを選択する。プロスタグランジン系、エルゴタミン系の薬剤は気管支収縮作用で発作誘発の危険性があるため使用しない。

鎮痛剤：非ステロイド系消炎鎮痛剤はアスピリン喘息には禁忌であり、その他の喘息妊婦にも投与は避ける。アセトアミノフェン製剤は使用できる。

(2) 肺結核

近年結核患者の増加が指摘されており、妊婦の結核の報告も増加しつつある。全身倦怠感、寝汗、食思不振、咳、発熱などの症状が3週間以上持続する場合や、結核患者との接触、結核好発地域への海外渡航歴、副腎皮質ホルモン使用、HIV 感染など結核のハイリスクと考えられる妊婦に対しては、積極的に胸部X線撮影を行い、異常所見が認められれば胸部CT写真、ツベルクリン反応を実施する。さらに喀痰・胃液の塗抹・培養・核酸増幅法により抗酸菌が検出された場合には、DNA 検査により結核菌の同定を行う。結核を診断した場合には、ただちに保健所へ届けるとともに治療を開始する。ストレプトマイシン以外の抗結核剤では明らかな胎児毒性や催奇形性は認められず、妊娠中の治療薬としてINH+RFP+EBの3剤併用療法が推奨されている。通常結核とその治療のために人工妊娠中絶を行う医学的適応はない。

10) 消化器疾患合併妊娠

妊娠すると消化器の解剖学的、機能的変化が生じること、また症状がつわりや切迫流産と紛らわしいため、妊娠中に発症する消化器疾患の診断は遅れることが少なくない。ま

(表 D-8-9)-1) 妊娠中の喘息患者に使用できると考えられている薬剤と注意点

吸入薬

1. 吸入ステロイド薬^{a)}
2. 吸入 β 2 刺激薬^{b)}
3. クロモグリク酸ナトリウム (DSCG)
4. 吸入コリン薬^{c)}

経口薬

1. テオフィリン徐放薬剤
2. 経口 β 2 刺激薬
3. 経口ステロイド薬^{d)}
4. ロイコトリエン受容体拮抗薬^{e)}
古い世代の抗アレルギー薬^{e)}
5. 抗ヒスタミン薬^{e)}

注射薬^{f)}

1. ステロイド薬^{d)}
2. アミノフィリン

その他

貼付 β 2 刺激薬：ツロブテロール^{g)}

^{a)} ヒトに対する安全性のエビデンスはブデソニドが最も豊富である。

^{b)} 短時間作用性吸入 β 2 刺激薬 (SABA) に較べると長時間作用性吸入 β 2 刺激薬 (LABA) 安全性に関するエビデンスはまだ少ないが、妊娠中の安全性はほぼ同等と考えられている。

^{c)} 長期管理薬として用いた場合の妊娠に対する安全性のエビデンスはなく、発作治療薬としてのみ安全性が認められている。

^{d)} プレドニゾン、メチルプレドニゾンは胎盤通過性が低いことが知られている。

^{e)} 妊娠中の投与は有益性が上回る場合のみに限定するべきであるが、妊娠を知らずに服用していたとしても危険性は少ないと考えられている。

^{f)} エピネフリンの皮下注射はやむを得ないときのみに限られ、一般的に妊婦に対しては避けた方がよいとされている。

^{g)} 吸入薬・経口薬に準じて安全と考えられているが、今後のエビデンス集積が必要である。

ニタリングを実施しつつ、嚴重に経過管理を行うとともに、早急に外科的手術を考慮する。妊娠後期では帝王切開を先に実施することも考慮する。

予後：虫垂穿孔や汎発性腹膜炎を併発すると、流産や母体敗血症などが増加する。

(3) クローン病

口腔から肛門までの全消化管を侵す慢性炎症性腸疾患。全層性炎症で線維化を伴う肉芽腫性炎症。消化器以外(特に皮膚)にも転移性病変を来すことがある。

好発年齢：10歳代後半から20歳代に多い。女性では15~19歳に発病のピークがある。

た消化器疾患合併患者の妊娠中の対応も重要である。

(1) 消化性潰瘍(胃・十二指腸潰瘍)

頻度：稀、妊娠中に既存の潰瘍は80%軽快するが、産褥には再発する。

原因：Helicobacter pylori 感染、薬剤性(NSAIDs)など。

症状：心窩部痛、腹部膨満感、疼痛、胸焼け、悪心・嘔吐、食欲不振、吐血、下血など。

診断：上部消化管内視鏡検査、消化管穿孔が疑われる場合には胸腹部単純X線検査。

治療：制酸剤、H₂受容体遮断薬(シメチジン・塩酸ラニチジン)、プロトンポンプインヒビター。出血・穿孔には手術。

プロスタグランジン製剤(ミソプロストール)は子宮収縮作用があり禁忌。

予後：多くは投薬で自覚症状が消失する。潰瘍再発歴がある女性では妊娠前の除菌療法も考慮する。

(2) 急性虫垂炎

頻度：0.02~0.05%(非妊時と頻度に差はない)。妊娠中に外科的治療を必要とする急性腹症のうち、最も多い疾患。

症状：上腹部から右下腹部に移動する腹痛、発熱、悪心・嘔吐、下痢、便秘など。

診断：虫垂の位置に最強点をもつ腹膜刺激症状、筋性防御。妊婦では妊娠子宮の増大に伴い、虫垂の位置が右外側上方に転位する。また虫垂が妊娠子宮の背側に位置していると腹膜刺激症状や筋性防御は捉えがたくなる。

白血球増多は正常妊娠における生理的増多との鑑別が困難。経時的变化と核の左方移動、好中球分画の増加(80%以上)。超音波検査で腫大した虫垂や虫垂内糞石の描出が可能な場合もあるが、確認できない場合にはMRIやCT検査も躊躇しない。

治療：急性虫垂炎と診断されたら、ペニシリン・セフェム系抗菌薬を投与し胎児心拍モ

妊孕性：影響しないとの報告が多いが、骨盤内臓器の炎症性変化などのため、不妊率が高くなるとの報告もある。

原因：不明、遺伝要因および環境要因の関与が推定されている。

症状：腹痛、発熱、慢性下痢、貧血、関節炎、体重減少など。

診断：X線検査、内視鏡、生検など。

治療：内科的治療、栄養療法を基本として補助的に薬物療法。栄養療法は完全静脈栄養法や成分経腸栄養療法。薬物療法として副腎皮質ステロイド、Sulfasalazine(サラゾピリン®)、Mesalazine(ペンタサ®)、Metronidazole(フラジール®)、免疫抑制薬(イムラン®)など。内科的治療に反応しない場合、手術療法。

予後：クローン病患者が妊娠すると25%が軽快、47%は不変、29%が増悪するとされている。活動期に妊娠した場合には増悪する頻度が高く、妊娠希望であれば1年以上の寛解期を確認して妊娠することを勧める。クローン病合併妊娠では早産、低出生体重児、子宮内胎児発育遅延の頻度が上昇するという報告が多い。

(4) 潰瘍性大腸炎

大腸の粘膜および粘膜下層がびまん性、連続性に侵される非特異性炎症性疾患。30歳以下の成人に多く、25~29歳女性に発病のピークがある。

妊孕性：影響しない。

原因：不明、免疫病理学的機序や心理学的要因の関与、遺伝要因および環境要因の関与が推定されている。

症状：慢性の粘血・血便、発熱、貧血、全身倦怠感。

診断：感染性大腸炎を否定。直腸鏡検査、生検。

治療：内科的治療。Sulfasalazine(サラゾピリン®)、Mesalazine(ペンタサ®)、副腎皮質ステロイド。絶飲食、中心静脈栄養、内科的治療に反応せず、中毒性巨大結腸症や穿孔、大量出血を来したり、大腸癌合併例では手術適応。

予後：重症例を除き母児の周産期転帰は良好であるが、クローン病同様寛解期の妊娠を勧める。

11) 精神・神経疾患合併妊娠

(1) てんかん

【妊娠】妊娠前からけいれん発作がコントロールされていれば母児の予後は良好。5~25%で妊娠中に悪化する。計画妊娠が理想であるが、妊娠後に初めて産婦人科を訪れる場合も多い。

【胎児】FDAによる抗てんかん薬、抗精神病薬のカテゴリー分類を示す(表D-8-11)-1)⁴⁾。抗てんかん薬による催奇形性は、一般人口の4.8%に比べ、父親もしくは母親がてんかんの場合それぞれ8.4%と5.7%、母親服薬群では11.1%とされる。一方、単剤投与での催奇形性は7.9%、2剤で9.2%、3剤では10.1%と増加する。奇形の種類は口唇裂、口蓋裂、心奇形が多く報告されている。抗てんかん薬内服妊婦では葉酸吸収低下による児の神経管欠損症も増加するため、妊娠前から葉酸を補給することが望ましい。

【産褥】一般に母乳哺育は可能である。

【新生児】生後1~3日目に20~66%に withdrawal syndrome をみる。ビタミンK依存性凝固因子の低下による出血傾向をみることもあるため、分娩前に母体へのビタミンK投与(ビタミンK1、20~30mg/日)や、新生児にもビタミンK2シロップの投与を行う。

(2) 統合失調症

【妊娠】セルフケアができない、陣痛や破水に対して認識できない場合などが問題となる。妊娠中に再燃・増悪した場合は早急に薬物療法を開始する。

(表 D-8-11)-1) 抗てんかん薬・抗精神病薬における妊婦への投与のカテゴリ分類(米国食品医薬品局(FDA)による；文献 4 より抜粋)

一般名	商品名	FDA のカテゴリ分類
1. 抗てんかん薬		
バルピタール系		
フェノバルピタール	フェノバル	D
メフォバルピタール	プロミナール	D
メタルピタール	ゲモニール	D
プリミドン	マイソリン	D
ヒダントイン系		
フェニトイン	アレピアチン	D
オキサゾリジン系		
トリメタジオン	ミノアレピアチン	D
スルフォンアミド系		
アセタゾラミド	ダイアモックス	C
スキサミド系		
エトスキサミド	ザロンチン	C
ベンゾジアゼピン系		
ジアゼパム	セルシン	D
クロナゼパム	リボトリール	D
イミノスチベン系		
カルバマゼピン	テグレートール	Cm
バルプロ酸	デバケン	D
2. 抗精神病薬		
フェノチアジン系		
クロールプロマジン	ウィンタミン, コントミン	C
チオリダジン	メレリル	C
ペルフェナジン	PZC	C
ブチロフェノン系		
ハロペリドール	セレネース, プロトポン, リントン	Cm
抗不安薬		
アルプラゾラム	コンスタン, ソラナックス	Dm
ロラゼパム	ワイパックス	Dm
ジアゼパム	セルシン, ホリゾン	D
抗うつ薬		
選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)		
フルボキサミン	デプロメール	C
パロキセチン	パキシル	D
三環系抗うつ薬		
イミプラミン	トフラニール	D
アミトリプチリン	トリプタノール	D
クロミプラミン	アナフラニール	Cm
アモキサピン	アモキサン	Cm
四環系抗うつ薬		
マプロチリン	ルジオミール	Bm
炭酸リチウム		
炭酸リチウム	リーマス	D
ベンゾジアゼピン系		
	ハルシオン	X
	ドロレプタン	C
	ユーロジン	X

A：比較臨床試験において危険性が示されない。

B：人での危険性を示すエビデンスなし。

C：危険性を除外することができない。

D：危険性の確かな証拠。

X：妊婦への禁忌。

m は製薬会社による分類

【胎児】抗精神病薬、抗うつ薬や抗不安薬と催奇形性の関連は低いが、リチウム服用例にEbstein 奇形の報告がある。

【産褥】再燃のない限り母乳哺育は可能である。

【新生児】発病危険率は一般人口の0.73～0.85%に対し、両親のいずれかが患者の場合10%、両親とも患者の場合30～70%の児が将来統合失調症を発症する。薬剤に胎盤移行性がある場合、錐体外路症状や floppy infant syndrome に注意。

(3) 筋強直性ジストロフィー

myotonin-protein kinase の CTG 反復配列の増大による常染色体優性遺伝疾患。母親が患者の場合、世代を経るごとに重症化する(表現促進)。

【妊娠】妊娠により筋力低下は悪化する。罹患胎児は、嚥下障害により羊水過多を呈し、切迫流早産の原因となる。塩酸リトドリンによる横紋筋融解症が診断のきっかけとなることも少なくない。

【胎児】遺伝子診断による出生前診断も可能ではあるが、遺伝子診断の実施は遺伝カウンセリングが前提となる。

【分娩】帝王切開は産科的適応で行う。微弱陣痛のため、陣痛促進や吸引・鉗子分娩が必要となることも多い。

【新生児】患児(50%)は floppy infant となる。

《参考文献》

1. 稲葉憲之, 大島教子, 稲葉不知之, 深澤一雄. 母子感染. 新女性医学大系11リプロダクティブヘルス. 武谷雄二(編), 東京: 中山書店, 2001; 257—272
2. CQ603 B 群溶血性連鎖球菌 (GBS) 保菌診断と取り扱いは? 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/日本産婦人科医会(編), 東京: 日本産科婦人科学会, 2008; 148—149
3. 社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会. 喘息予防・管理ガイドライン2006. 東京: 協和企画, 2006; 170
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. -8th ed. Lippincott Williams and Wilkins, 2008

〈渡辺 博*, 大島 教子*, 稲葉 憲之*〉

*Hiroshi WATANABE, *Kyoko OSHIMA, *Noriyuki INABA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Graduate School, Dokkyo Medical University, Tochigi

Key words: Pregnancy complications · Infectious disease · Pulmonary disease · Gastro-intestinal disease · Neurologic complications

索引語: 感染症合併妊娠, 呼吸器疾患合併妊娠, 消化器疾患合併妊娠, 精神・神経疾患合併妊娠, 合併症妊娠