

研修医のための必修知識

C . 産科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Therapy and Management of Obstetric Disease

1 . 異常妊娠

Abnormal Pregnancy

(1) 妊娠悪阻

妊娠の50～80%に悪心、嘔吐が認められる。しかしこれらの症状が悪化して食物摂取が損なわれ、代謝異常を起こして全身状態が障害された状態を妊娠悪阻という。妊娠悪阻では糖質の摂取不足により代謝異常を生じケトン体の産生が促進し血中、尿中アセトン体が増加する。嘔吐などにより電解質、酸塩基平衡の異常を生ずる。

頻度：入院治療を要するものは全妊婦の1%～2%である。

鑑別診断：急性虫垂炎、胃、十二指腸潰瘍、肝疾患、腸閉塞、食中毒、回虫症、胃癌など。

治療

- a . 入院させ現実の環境から隔離し、心身の安静をはかる。
- b . 輸液療法

脱水、電解質、代謝異常が出現した場合、補液量は脱水の程度によるが1日2,000～3,000 mlとし、基本的にはブドウ糖液を用いケトン体の陰性化を図る。電解質異常は嘔吐により血清ナトリウムとクロールの低下が問題となることが多い。水溶性ビタミンB、Cが減少し、糖質を中心とした輸液はビタミンB1の消費を増大するのでビタミンB1の投与(10～100mg/日)は行う(Wernicke 脳症の発症防止)。ビタミンB6は悪心、嘔吐を緩和するといわれ、これの補給(5～60mg)も有効である。経静脈投与で改善をみない場合、中心静脈栄養も行われることがあるが、前述のWernicke 脳症の発症防止に十分注意を払う必要がある。

c . 薬物療法

妊娠悪阻の症状発現時期は胎児の器官形成期に一致しているため、安易な薬物の使用は行わない。ビタミンB6は嘔吐の軽減に有効。炭酸水素ナトリウムはアシドーシスの改善、悪心、嘔吐。メトクロプラミドは抗ドパミン作用により下部食道括約筋力を増強し、胃食道の逆流を減少させ、消化活動を促し、重症妊娠悪阻に有効といわれる。

Wernicke-Korsakoff 症候群

妊娠悪阻によるビタミンB1欠乏で発症し、意識障害、両側外転眼球運動麻痺、運動失調、耳鳴り、難聴などの神経症状、特異な健忘症状を主訴とする疾患。

(2) 切迫流産、流産

流産：妊娠22週未満の妊娠中絶をいう。胎児または母体の病的原因により中絶される場合を自然流産、人工的に中絶される場合を人工流産という。

A . 流産の分類

- a . 妊娠期間による分類：早期流産；妊娠12週未満の流産。後期流産；妊娠12週以降22

週未満の流産 .

b. 臨床的形式による分類

1. 切迫流産：少量の出血があるが，頸管はいまだ開大しておらず，正常妊娠への回復が可能でもある .

2. 進行流産：流産が開始し，下腹痛，出血が強く，頸管が開大し保存的治療の対象にならない場合 .

3. 稽留流産：胎芽あるいは胎児が子宮内で死亡後，子宮内に停滞している場合 . 性器出血はみられないか，あってもごくわずかである .

4. 感染性流産：性器感染を伴った流産であり，多くは流産経過中に子宮内感染が起こったことによる . 放置すれば敗血症へと進行することもあり，この場合敗血症性流産という .

5. 化学的流産：生化学的に妊娠の成立をみた (hCG が検出された . たとえば尿中 hCG 測定で50U/I 反応陽性) と診断されるが，超音波断層法により胎嚢などの妊娠に特有な所見は確認されず，しかも腹痛や子宮口開大などの流産徴候を伴うことなく月経様の出血をみた場合を呼ぶ . 体外受精などで受精卵を子宮内にもどした後2週間以内の尿中 hCG の測定により診断されることが多い . 経膈超音波断層法での胎嚢の確認は妊娠4~5週頃からである . 子宮外妊娠や妊娠週数が5週以後の完全流産と鑑別する必要がある .

6. 習慣流産：3回以上自然流産を繰返すものをいう .

c. 子宮内容の状態による分類

1. 完全流産：子宮内容が完全に排出された場合 .

2. 不完全流産：一部残留した場合に分類される .

B. 自然流産の頻度

全妊娠の8~15% . 妊娠週数別では妊娠5~7週全流産のうち22~44% , 8~12週(34~48%) , 13~16週(6~9%)である .

C. 原因 (図1)

妊卵の異常，母体の異常に分けられるが，前者では染色体異常(初期流産の50~60%) , 遺伝子病があり，後者では子宮の異常，黄体機能不全，感染症，内分泌疾患，母児間免疫異常などがある .

D. 流産の診断

超音波断層装置により，子宮内胎嚢の有無，大きさ，胎芽(胎児)の心拍動の有無を確認する . 妊娠4週0日前後より高感度判定法を用いた場合，尿中hCG(検出感度20~50U/I)が検出される . 経膈超音波で妊娠4週中頃より子宮内に胎嚢を認める . 妊娠5週中頃~6週前半に胎芽(胎児)の心拍

| | |
|-------|--|
| 胎児側因子 | 妊卵の異常 染色体異常など 胎児付属物の異常 多胎妊娠 |
| 母体側因子 | 子宮の異常 頸管無力症，奇形， 筋腫 卵巣機能異常 黄体機能不全， 高プロラクチン血症など 内分泌疾患 糖尿病，甲状腺機能 異常 感染症 自己免疫疾患 その他の母体合併症 染色体異常 外傷 放射線被曝 薬物 精神的因子 食物 |
| 夫婦間因子 | 免疫異常(免疫応答の異常など) 血液型不適合 |
| 男性因子 | 染色体異常 精子の異常 |
| 原因不明 | |

(図1) 流産の原因



動が検出される。経腹超音波では妊娠4週後半～5週後半より胎嚢が認められる。妊娠6週後半～7週後半に心拍動を認めるようになる。これらを参考にし診断する。

1. 切迫流産

胎芽(胎児)が生存している可能性があり、子宮収縮、性器出血のいずれかが認められ頸管はいまだ開大していない場合。

鑑別診断：性器出血がある時 子宮腔部ピランや頸管ポリープかをクスコ診にて確認。前置絨毛(前置胎盤)や絨毛膜下血腫、胎盤剥離の有無を超音波で確認。子宮収縮は下腹痛として訴えるので、虫垂炎、腫瘍、便秘、円靱帯の牽引による痛み、手術後の癒着と鑑別する。

2. 稽留流産

稽留流産を疑う所見

- i. GS内径が25mm以上で胎芽像を認めない時。
- ii. 基礎体温などより排卵(受精)時期が確実である場合、経腹超音波で妊娠7週以降または経腹超音波で妊娠8週以降に心拍動を認めない時。
- iii. 1週間後の超音波でGSの増大が認められない時。

鑑別診断

- i. 子宮外妊娠 子宮内に明瞭なGSがみえない時、常に子宮外妊娠を疑う必要がある。子宮外にGSや胎芽(胎児)が認められれば、子宮外妊娠と診断される。
- ii. 胞状奇胎 超音波断層法による所見とhCGの定量法で鑑別する。

E. 流産の治療

a. 切迫流産の治療

1. 安静。
2. 薬物療法 妊娠初期の切迫流産に対しては、原則として薬物療法は行わない。16週以後で子宮収縮があれば子宮収縮抑制剤(塩酸リトドリン)の投与。
3. 感染の診断、治療：膣炎や頸管炎により絨毛羊膜炎を生じ子宮収縮が起こるため、早期に感染診断、治療が必要。膣炎、クラミジア頸管炎は週数を考慮し治療する。

b. 進行流産、稽留流産、感染流産

子宮内容除去術

c. 頸管無力症

頸管縫縮術(MacDonald, Schrodkar法)

d. 習慣流産

原因として 1. 母体の異常では、子宮の器質的異常(奇形、筋腫、頸管無力症)、内分泌異常、感染症、全身性疾患(高血圧を伴う腎疾患、重症貧血症など)、免疫学的異常 2. 夫婦間の異常では、免疫学的異常、夫か妻の染色体異常、胎児(あるいは胎芽)の染色体異常、致死遺伝子の一致、夫婦間の赤血球型不適合などがある。頻度は免疫学的異常40%、内分泌異常29%、子宮の器質的異常10%、胎児の染色体異常6%。治療として原因不明のものでは夫リンパ球免疫療法、抗リン質抗体陽性(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手術)、頸管無力症に対しては手術療法が行われる。

(3) 切迫早産、早産

A. 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。

.....

B. 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。

C. 発生機序

子宮収縮の発来には、子宮収縮物質(プロスタグランジン PGE₂, PGF_{2α}, 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。PGE₂, PGF_{2α}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IL1-β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(組織の進展など)によりマクロファージによりIL1-βが産生され、プロスタグランジンの産生を促す。IL8はマクロファージや子宮頸管細胞から産生される。IL8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・メタロプロテアーゼ)の産生放出を促して頸管熟化に作用する。

早期の予防と予知

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(図2)。

c. 妊婦検診における内診

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

d. 膣炎, 子宮頸管炎, 絨毛膜羊膜炎の診断

膣分泌物の観察, 膣炎, 頸管炎の有無を調べる。

e. 経膈超音波による頸管部の観察

妊娠28週未満では頸管長は35~40mmである。切迫早産では頸管長の短縮が認められる。頸管無力症では子宮収縮のない状態で内子宮口の楔状開大と頸管長の短縮が認められる。

f. 生化学的方法

1. 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一つで、フィブロネクチンの一種である。頸管粘液や膣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。頸管粘液や膣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。

2. 顆粒球エラスターゼ測定(エラスペック)

- | |
|--|
| 1. 妊娠分娩既往歴 術期流産 死産 早産 頸管無力症 習慣流産 2. 妊娠時の異常 膣炎, 頸管炎 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2) 早産のハイリスクグループ

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。膣炎、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。膣分泌液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。

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、粘性の膣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3)。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、規則的の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。

鑑別診断

常位胎盤早期剥離、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

選択的β2刺激剤であるが、いくらかのβ1作用は出現するので、子宮筋以外の臓器に対するβ1β2受容体刺激による副作用の出現(特に頻脈)に留意する必要がある。

投与方法

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50μg/分で開始し適宜増減する。注射液量は毎分200μg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、乳酸アシドーシス、低K血症、低Ca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: 1. 高アマラーゼ血症、耳下腺腫脹を生ずることがある。2. 顆粒球減少 顆粒球が1,500/μl以下に

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|-------|---|-----|-----|-----|--------|
| 子宮収縮 | 無 | 不規則 | 規則的 | | |
| 破水 | 無 | | 高位 | | 低位 |
| 出血 | 無 | 点状 | 出血 | | |
| 子宮口開大 | 無 | 1cm | 2cm | 3cm | >= 4cm |

(図3) Tocolysis index

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 3 横紋筋融解症 4. 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

硫酸マグネシウム

1. 子宮収縮抑制のメカニズム

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抑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. 投与方法

最初に10% Mg SO₄ 40mEq(4g)を20~30分以上かけて静注し血中濃度を治療域(4~8 mg/dl)まで上げる(Loading)。その後1~3g/hの速度で維持し子宮収縮の抑制をはかる。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 $1\text{mmol/l}=2\text{mEq/l}=2.4\text{mg/dl}$

治療域は4~8mg/dl, 10mg/dl で中毒症状が出現する。腱反射の消失は9~12mg/dl, 呼吸麻痺, 停止は15mg/dl である。

硫酸マグネシウムの副作用

顔面紅潮, 嘔気, 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性がある。

B) 胎児肺の成熟

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)を減少する。

4. 周産期死亡は odd 比で0.61まで減少する。

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 L/S 比で未

成熟であれば33週以後でも投与する。
3. 早産する危険性が高い場合には1週ごとに投与する。切迫早産、pPROMでのステロイドの使用(NICHD, ACOG) 32週以前の場合使用。32週から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(図4)。

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。

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. 脳の発達に対する影響が動物実験で報告されたがヒトでは認められていない。

5. 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。硫酸マグネシウムの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

(4) 子宮内胎児死亡

原因

1) 母体側原因

妊娠中毒症、過期妊娠、血液型不適合、母体合併症(糖尿病、膠原病など)、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、感染症(梅毒、サイトメガロウイルス、風疹など)、胎盤の異常、臍帯の異常、卵膜の異常。

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。

妊娠中後期

胎動の消失、腹部の自発痛、圧痛。

診断

超音波断層検査法

経腔超音波断層法で妊娠6~7週以後で心拍動が確認できない。

管理

1. 死胎児とその付属物の娩出

診断が確定すれば、速やかに死胎児とその付属物の娩出を図る。

子宮内容除去術は妊娠12週までのものに行われる。それ以降はラミナリア挿入によ

- | |
|---|
| <p>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</p> <p>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時12時間ごと2回)</p> <p>3. ハイドロコチゾン(hydrocortisone) 500mg 静注)12時間ごと2回</p> |
|---|

(図4) 胎児肺成熟促進のためのステロイド投与量

り子宮口を開大した後，prostaglandin E1の腔内投与により子宮収縮を誘発して娩出を図ることが多い。

2. 死胎児症候群の診断と処置

死亡後胎児成分に由来する組織 Thromboplastin が母体血中に侵入し，凝固異常さらに DIC を起こすことがある(死胎児症候群)。早期発見には TAT，PIC，APTT，FDP，血小板数の測定などの凝固線溶系の検査を行い，異常が認められれば DIC に対する治療を行いつつ早期娩出をはかる。

《参考文献》

1. 坂元正一，水野正彦，武谷雄二監修．プリンシプル産婦人科学2 東京；メジカルビュー社 1998
2. Williams Obstetrics 20th Edition. Cuningham, Ma cDonald, Gant eds. Connecticut ; Appleton & Lange 1997

山本樹生*

(5) 子宮外妊娠・頸管妊娠

1. 子宮外妊娠

近年，子宮外妊娠(外妊)の診断と治療は大きく変貌しつつある。すなわち，高感度尿中 hCG 検査薬の開発，経膈超音波断層法画像の改良などにより，早期に診断を得ることが可能となり，流産や破裂などによる中絶症状の発現する前に治療を開始できる機会が増加した。一方，外妊の反復は約10%と高率に発症することから，初回外妊時においても，卵管を保存的に治療することの重要性が認識されつつある。図1表1に外妊の部位別頻度，リスクファクターをまとめて示した。

(1) 診断

1) 問診

問診は外妊の診断上きわめて重要である。無月経の訴えがなくても，不正出血や下腹部痛を主訴とする患者の診断に際しては，常に外妊を念頭におく必要がある。

(a) 最終月経

妊娠成立の責任月経を明らかにする。外妊を疑うには無月経期間が短すぎるような場合，患者の申告した最終月経が妊娠成立周期の次の予定月経時期に発来する月経様出血であることも経験される。BBT(基礎体温)により排卵時期が明らかな場合は問題ないが，できるだけ正確な妊娠週数を算定するために，性交のあった時期，妊娠反応がはじめて陽性となった時期(この場合は検査試薬の感度についての情報も必要)などが参考になることもある。

(b) 妊娠歴

近年，妊娠・分娩経験の少ない例に外妊の頻度が増加している。その原因としてクラミジア・トラコマティスによる STD の増加が考えられる³⁾。

(c) 既往手術歴

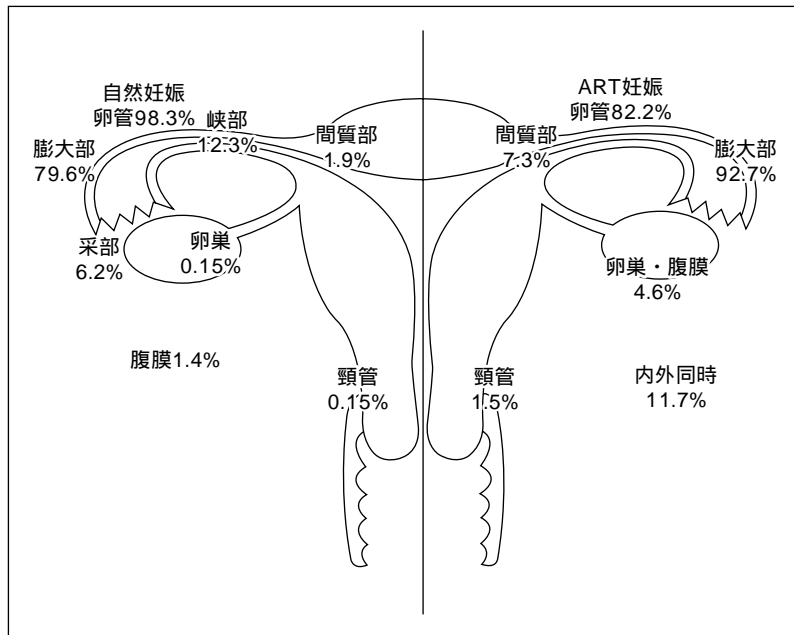
既往の開腹手術後の癒着の疑われるもの，卵管性不妊に対する卵管形成術後例などは注

*Tatsuo YAMAMOTO

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Key words : Hyperemesis · Threatened abortion · Abortion · Premature labor ·

Intrauterine fetal death



(図1) 子宮外妊娠の部位別頻度(文献1)より改変)

意を要する。

(d) 症状

下腹痛：外妊例の90%以上は何らかの下腹痛を訴える。中絶様式が流産である場合は、断続的に繰り返す腹痛を認める。

不正性器出血：不正出血は50~70%にみられる。

無月経：前述の(a)最終月経の項を参照。

2) 内診所見

妊娠週数に比し小さい子宮体部，付属器周囲の腫瘍，抵抗，圧痛，子宮腔部の移動痛などを認める。

3) BBT

BBTの記載があれば正確な妊娠週数を知るうえで重要な情報となる。しかし前述のごとく予定月経時期に月経様出血を認め，これに対応するようにBBTがいったん下降し，その後再上昇し，妊娠が継続することもあり，このような例では妊娠成立時期の特定に注意を要する。また，治療的あるいは診断的な子宮内容除去術後にBBTが下降するか否かも外妊の診断に有用である。

4) hCG測定

正常妊娠では，着床開始後まもなくhCGが検出されはじめ，妊娠4週0日で血中hCG

(表1) 外妊のリスクファクター

| リスクファクター | Odds ratio |
|--------------------------|------------|
| 卵管形成術 | 21.0 |
| 卵管不妊手術 | 9.3 |
| 外妊既往 | 8.3 |
| 子宮内避妊具 | 4.2 ~ 45 |
| 不妊症 | 2.5 ~ 21.0 |
| 骨盤内感染症既往 | 2.5 ~ 3.7 |
| multiple sexual partners | 2.1 |
| 開腹手術既往 | 0.93 ~ 3.8 |
| 喫煙 | 2.3 ~ 2.5 |

(文献2)より改変)

値は100~200IU/Lとなり、5週0日には約2,000~4,000IU/Lと指数関数的に増加する。この間のhCGのdoubling time(倍加時間)は約1.5~1.9日である。外妊の際には妊卵の着床が子宮体部内膜以外の部位で起こるため、絨毛組織の発育・成長に制限があり、hCGの産生、分泌量は正常妊娠時に比し低値である。しかし、正確な妊娠週数が明らかでない症例では、hCGの絶対値のみから外妊を診断することはできない。また、このような場合、外妊例ではhCGのdoubling timeが正常妊娠と比し延長していることから、hCG値の経時的測定結果の推移を診断の補助としうることもある。

5) 超音波断層法

経膈超音波断層法は、骨盤内臓器を高い解像度で描出することが可能であり、外妊の診断上きわめて有用である。

(a) 子宮内所見

経膈超音波では子宮内胎嚢(GS)像は妊娠4週後半から検出可能で、5週前半までにほぼ100%に検出される。子宮内に明確なwhite ringを呈するGSを認める場合は、約1/30,000の頻度とされる子宮内外同時妊娠を除き、外妊は否定される。しかし近年、体外受精による妊娠では内外同時妊娠が1~3%と高率に発症することが知られているので、補助生殖治療後の妊娠には注意を要する。

BBTなどから妊娠週数が明らかで、それまでに子宮内容の排出を思わせるような多量の出血がなく、妊娠5週後半となっても子宮内GSを認めない場合は、外妊を強く疑う根拠となる。また、稽留流産との鑑別には、経時的なhCG値の推移と超音波像の変化を組み合わせる必要がある。GS様のリング状エコー、いわゆるpseudo-GSを子宮内に認める頻度は経膈法で5%程度とされている(図2)。

(b) 子宮外所見

子宮外の付属器領域に原始卵黄嚢(yolk sac)、あるいは胎芽心拍を有するGSが認められれば外妊と診断しうる。実際には、外妊で胎芽心拍を有するGS像が認められるのは25%、あるいはそれよりさらに低率であるとする報告も多い。リング状エコーのみの場合は黄体との区別が困難である。外妊による付属器腫瘍の超音波像は多様で、一般には辺縁不整なecho free spaceを含む腫瘍像として描出されることが多い。ダグラス窩の所見は、経膈法では明瞭に観察され、少量の腹腔内出血でも検出可能で、さらにscatter

(点状のびまん性のエコー)の有無により貯留液が血液であるか否かが推定可能で、現在ではダグラス窩穿刺の必要性は低くなっている(図3)。

(c) hCG値との組み合わせ

GSの検出が可能となる血中hCG値のレベル(discriminatory zone)は概ね1,000~2,000IU/Lとする報告が多く、2,000IU/L以上のhCG分泌がありながら子宮内GSを認めない場合は、外妊を疑う根拠となる。

6) 子宮内容除去術

妊娠希望のない例、あるいは継続希望はあってもhCG値や超音波像



(図2) 子宮内にみられた pseudo-GS



(図3) 腹腔内出血例におけるダグラス窩血液貯留像 (scatter)

腹腔鏡検査を行う。最近では超音波像の精密な観察により、外妊の確定に腹腔鏡検査は不要であるとする報告もみられるが、後述するように近年の腹腔鏡下手術の発達は著しく、治療を兼ねた診断法としての有用性は大きい。

上記を要約した診断の手順を図4に示す。

(2) 治療

外妊の治療は、妊卵の着床した臓器を摘出する根治手術と、機能温存を図る保存的治療に大別される。以下はとくに卵管妊娠について解説する。

1) 根治手術

今後の妊孕性温存の希望のない症例や破裂・癒着などにより卵管の損傷が著しく、再建が不可能と考えられる例に適応とされる。開腹して行う場合と腹腔鏡下に行う場合があるが、近年腹腔鏡下手術の発達により、多くの例で開腹手術を回避することが可能となりつつある。

2) 保存的治療

保存的治療は以下の待機的管理、外科的治療、薬物治療に分けられる。

(a) 待機的管理

近年の診断法の進歩から、臨床症状が発現する前に外妊の診断を得る機会が増加し、これらを画一的に治療の対象とすることは、一方では気づかれずに放置されれば自然に治癒する経過をとる例に対しても過剰に治療を行っている可能性がある。最近では強い臨床症状を欠く外妊例に対して一定の条件の下に、一切の治療を行わずに経過を観察する管理法が目ざされている。1990年の Makinen⁴⁾の報告では、腫瘍径5cm未滿に加え、血中hCG 2,000IU/L以下の例を対象とすることにより33例中27例(82%)の高率で待機に成功している。最近の報告の多くは血中hCG値1,000IU/L未滿を対象とし、約80%の成功率が得られている。しかしながら、われわれの検討は、待機開始時の腫瘍径、血中hCG値からは待機成否の予測は不可能であり、血中hCG値の推移が最も信頼性が高いという結果を得ている⁵⁾。すなわち、診断時のhCG値にかかわらず、経時的に測定したhCG値が継続的に低下している症例を待機的管理の対象とすることにより、高い成功率が得られた。

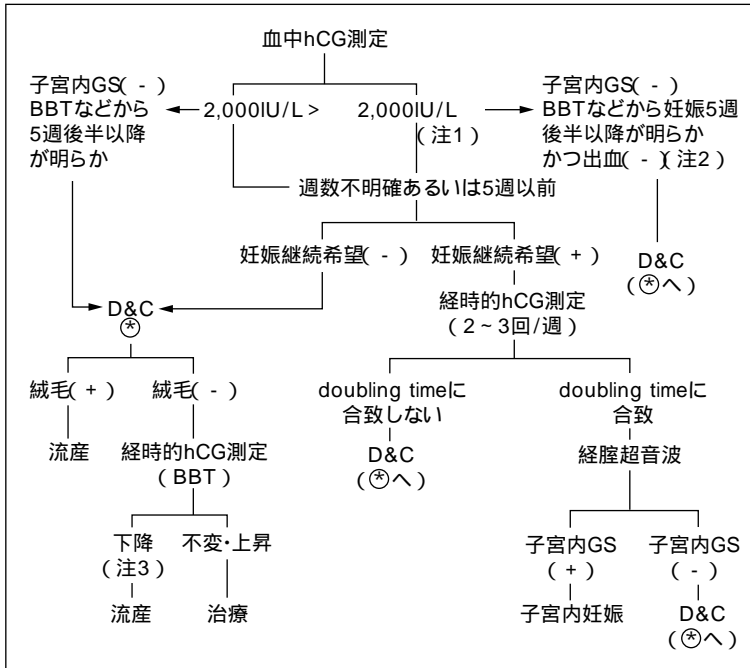
(b) 外科的治療

卵管妊娠の保存的手術は、開腹下に肉眼あるいはmicrosurgeryにより卵管保存手術

と妊娠週数から子宮内妊娠が正常に経過していることが否定される場合は、子宮内容除去術により絨毛組織の有無を確認することが重要な補助診断法の一つとなる。肉眼による絨毛組織の確認は時として不正確なことがあり、病理組織検査を行うべきである。内容に絨毛組織を認めない場合でも、先行する性器出血がある例ではその際に内容が排出された可能性を考慮する必要があることはいうまでもない。

7) 腹腔鏡検査

以上のような検査から外妊が疑われた場合、確定診断を得るために腹腔鏡検査を行う。



注1)GS検出のhCGのdiscriminatory zoneを2,000IU/Lとする。
 注2)子宮内容の排出を思わせるような出血。
 注3)hCGの半減期(27時間)を参考とする。

(図 4) 子宮外妊娠の診断のすすめ方

を行う場合と、腹腔鏡下に保存手術を行う場合がある。

開腹卵管保存手術：腹腔鏡下手術や種々の薬物療法が確立される以前は、妊孕性温存治療法の第一選択であった。術式としては、卵管部分切除・端々吻合、卵管切開内容除去、部分切除・遠位端開口、卵管内容圧出などがある。これらのうち端々吻合以外はいずれも腹腔鏡下にも手術可能であり、最近では開腹保存手術は卵管損傷の著しく強い例、腹腔鏡下手術の遂行が不可能な例などに限られている。

腹腔鏡下卵管温存手術：主として卵管膨大部妊娠に適應される。間質部、峡部妊娠では治療後に卵管閉塞をきたす可能性が高く、後述する薬物療法が望ましい。術式は卵管切開内容除去が選択される。切開に先立ちバゾプレッシン希釈液(2U/ml)5mlを患側卵管および卵管間膜の漿膜下に3~4カ所に分けて注入する(25G,長針)。注入後、周辺血管の収縮により患側卵管周囲は乏血状態となるので、その効果は明瞭に観察し得る。次いで、単極型電気メスまたはレーザーメスで卵管の最も膨大している部分を中心に2~3cmの縦切開を加える。この切開線と卵管間膜附着部との位置関係は考慮する必要はない。卵管内容は切開後、内圧により自然に膨隆してくるので、さらに内容と卵管壁の間に洗浄嘴管を挿入、洗浄液を噴出させ(aquadissection)、内容を完全に除去する。切開創内面を十分観察し、絨毛組織の遺残のないことを確認する。本法による治療後、一定の確率(5~10%)で絨毛細胞の残存によるpersistent ectopic pregnancyが発症することが知られておりhCG値の注意深い経過観察が重要である。

(c) 薬物治療



未破裂の卵管妊娠に対する薬物による温存治療としてはアクチノマイシン D, 高張ブドウ糖液, RU486, プロスタグランジン, メソトレキセート (Methotrexate, MTX) など種々の薬剤の使用が試みられてきたが, 現在, 主として後二者が用いられており, これらについて述べる。

プロスタグランジン (PG) 療法: 卵管の蠕動運動の亢進, 血管収縮作用による卵管の虚血, 黄体退行作用を期待して用いられる。投与法は PGF 2α 0.75~1.5mg を卵管患部に, さらに 0.5~2.5mg を黄体内に局所注入する。以下に述べる MTX と同様の良好な治療効果が報告されている。

MTX 療法: 近年わが国における外妊治療に関する報告は, これまで開腹手術が主体であった治療が, 腹腔鏡下手術による根治的あるいは保存的治療に一気に置き変わりつつあるかを趣旨とするものがほとんどである。しかし最近の欧米の報告の傾向を見ると, もはや外妊は内科的疾患として扱われていることがわかる。急性腹症を呈するような症例に対する外科的治療の必要性は論を待たないが, 無症状あるいは軽度の自覚症状を有するのみの例では, 外科的治療の対象とせず MTX による治療が第一選択とされている。その背景にあるのは, 前述の診断技術の向上による無症候例の増加, 医療費の抑制, そして外科的治療に伴い得る合併症がないことなどが考えられる。MTX が初めて外妊の治療に使用されたのは 1982 年である。その後およそ 10 年の間に多くの追試が行われ, その結果の集積が, 欧米においてもそれ以前はやはり gold standard であった腹腔鏡下手術の成績と比較されるようになった。とくに 1997 年の Hajenius et al.⁶⁾ による randomized trial で, MTX 全身投与と腹腔鏡下卵管切開との間に差がないことが示され, MTX 全身投与は腹腔鏡下手術の十分な代替となることが確認された。

[MTX 全身投与法] 表 2.3 に現在欧米で用いられている MTX 全身投与療法の代表的な regimen を示す。対象となるのは超音波上の腫瘤径が 4cm 以下のもので, それ以上では腹腔鏡下手術が選択される。また血中 hCG 値を 48 時間間隔で測定し, 上昇傾向がみられない場合は待期的管理の適応となる。4cm 以上の腫瘤の他に破裂例, 腹痛が 24 時間以上持続する例, 外妊の確定診断のために腹腔鏡が必要な例, 子宮内外同時妊娠例は適応から除外される。治療開始前には血算, 血小板数, 肝機能検査が正常であることを確認する。投与方法としては複数回投与と単回投与がある。前者では 1mg/kg の MTX を隔日に筋注投与し, ロイコポリン 0.1mg/kg による救済を併用する。最大 4 回までの投与を行うが, それ以前に 48 時間ごとの血中 hCG 値が前値の 15% 以上低下していればその時点で投与を終了する。後者は 50mg/m² の MTX を 1 回筋注するのみで, ロイコポリンによる救済は要さない。単回投与では投与後 4 日目の血中 hCG 値より 7 日目の値が上昇していれば, 投与を反復する。治療後の管理は両者とも同様で, 血中 hCG 値が感度以下となるまで隔週に再診させる。この間, 破裂や流産の誘発を招かぬよう性交渉や運動は禁止し, またとくに腹痛の訴えがなければ内診や経膈超音波検査は避けることが望ましい。表 4 に腹腔鏡下保存手術と MTX 療法の成績の比較を示す。MTX 単回投与法の成功率がやや低い, 子宮内妊娠率は三者とも同等で, とくに MTX 療法で反復外妊が低率である点が注目される。

MTX による治療中に一過性の下腹部痛を認めることはまれではなく, 治療開始後 3~7 日目頃に多くみられ, 持続時間は 4~12 時間である。これはおそらく卵管からの出血 (流産) によるものであり, 卵管破裂との鑑別が困難である場合は入院管理とし, vital signs, 血算を経時的に観察し判断する。高用量の MTX は骨髄抑制, 肝機能障害, 胃腸炎, 肺線維症, 禿頭, 光線過敏症などの副作用を生じうるが, 外妊に用いられる用量ではこれらの

(表2) MTX 全身投与の適応と禁忌

| | |
|-----|--|
| 適 応 | <ul style="list-style-type: none"> 超音波断層法で外妊部腫瘤径が4 cm 以下 48 時間ごとに測定した血中 hCG が上昇 血算, 血小板, 肝機能が正常 |
| 禁 忌 | <ul style="list-style-type: none"> 破裂例 超音波断層法で外妊部腫瘤径が4cm 以上 24 時間以上腹痛が持続する 診断のために腹腔鏡を必要とする例 子宮内外同時妊娠例 |

(文献2)より改変)

(表3) MTX 全身投与の投与方法と管理

| | |
|---------|---|
| 複数回投与方法 | <ul style="list-style-type: none"> MTX 1mg/kg 筋注 (第1, 3, 5, 7 病日) ロイコポリン 0.1mg/kg 筋注 (第2, 4, 6, 8 病日) 48 時間ごとに測定した血中 hCG 値が前値の15% 以上低下するかあるいは最大4 回まで投与 |
| 単回投与方法 | <ul style="list-style-type: none"> MTX 50mg/m² 筋注 投与後4 日目と7 日目の血中 hCG 値を比較し, 上昇していれば再度投与 |
| 管 理 | <ul style="list-style-type: none"> 血中 hCG 値が陰性化するまで1 回 / 週測定 性交を禁ずる 内診, 経腔超音波検査を避ける Persistent ectopic pregnancy には治療を反復する |

(文献2)より改変)

障害は比較的少なく, さらにロイコポリンによる救済療法で最小限に抑えられる。Koo⁷⁾による文献的考察によれば, 23編の MTX 全身投与の論文中, 副作用を認めたと報告しているのは16編ですべての症例で速やかに消失したと述べている。なかでも肝機能障害が最も多く141例中17例(12.0%)にみられ, 胃腸炎が12例(8.5%), 骨髄抑制が1例(0.7%)に認められた。これらの副作用をさらに軽減させる目的で開発されたのが MTX 局注療法である。

[MTX 局注療法] MTX 局注療法には腹腔鏡下穿刺と経腔超音波ガイド下穿刺の2法がある。超音波上, 外妊部位が特定可能な症例では, より侵襲の少ない後者が選択される。最近の経腔超音波による外妊の診断に関する報告では, 87~100%の症例で外妊部位の特定が可能であるとされている。しかしながらこの検出率は検者の技量はもとより, 対象例の症状の有無, 妊娠週数, hCG 値によって大きく左右されることはいうまでもない。子宮外に明らかな胎児心拍動を認めるのはわずかに4%程度で, この時の血中 hCG 値は10,000IU/L 前後以上を示す。いわゆる“bagel sign”と呼ばれるリング状の所見は血中 hCG 値が4,000 IU/L 程度で認められ(図5), 2,000IU/L 前後では卵管腫瘍像(hematosal-

pinx)として描出されるが, hCG 値がこれより低い例では超音波による外妊部位の同定は困難である。外妊に対する経腔超音波ガイド下穿刺の手技は, 体外受精・胚移植における採卵術と全く同様である。穿刺に伴う疼痛による患者の体動を防ぐため, プロポフォル, フェンタニルなどの軽度の麻酔が行われることが多い。外妊部位に echo free space が認められる場合には, 初めにこれを吸引した後に MTX 溶解液を注入することにより, 卵管内圧の上昇を防ぐことができる。MTX の投与量は1mg/kg あるいは50mg 単回投与が一般的である。また MTX 以外に比較的用いられている50%グルコースについては, 注入前の腫瘤径の1.5倍となるまで投与する(5~20ml)。表5に経腔超音波ガイド下治療の報告例を示す。成功率は64~95%で, 一部を除けばほとんどが80%以上である。治療後の子宮内妊娠率が低率な報告もみられるが, 概して反復外妊は少ない。MTX による副作用がほとんどみられないという大きな優位性があるにもかかわらず, 局注療法の普及は全

(表4) 腹腔鏡下保存手術とMTX全身投与療法の比較

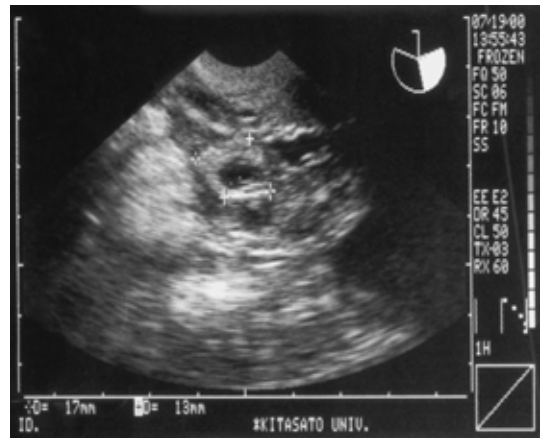
| 治療法 | 報告数 | 症例数 | 成功率(%) | 患側卵管 疎通率(%) | 治療後妊娠率 | |
|------------|-----|-------|-----------|----------------|-------------|------------|
| | | | | | 子宮内 | 外妊 |
| 腹腔鏡下手術 | 32 | 1,626 | 1,516(93) | 170/223(76) | 366/647(57) | 87/647(13) |
| MTX 複数回投与法 | 12 | 338 | 314(93) | 136/182(75) | 55/ 95(58) | 7/ 95(7) |
| MTX 単回投与法 | 7 | 393 | 340(87) | 61/ 75(81) | 87/152(57) | 12/152(8) |

(文献2)より改変)

(表5) 経膈超音波ガイド下MTX局注療法の成績

| 症例数 | MTX 投与量 | 反復投与例 | 成功率 (%) | 患側卵管 疎通率(%) | 治療後妊娠率 | |
|-----|----------|-------|------------|----------------|-------------|------------|
| | | | | | 子宮内 | 子宮外 |
| 40 | 1 mg/kg | 18 | 28(64.2) | 9/11(82) | 2/11(18.2) | 2/11(18.2) |
| 100 | 1 mg/kg | 28 | 83(83) | 72/80(90) | 31/58(53.4) | 3/58(5.2) |
| 100 | 1 mg/kg | 12 | 78(78) | 13/26(50) | 15/75(20) | 6/75(8) |
| 20 | 1 mg/kg | 0 | 19(95) | 15/17(88) | 6/10(60) | 0/10(0) |
| 30 | 10 mg/kg | 7 | 25(83.3) | 12/14(86) | 4/14(28.6) | 0/14(0) |

身投与に及ばない。その理由としては治療の成否が術者の技術によって左右される要素が強いことが考えられる。今後さらなる積み重ねにより本法がさらに広く受け入れられる可能性は十分にある。MTXの局注による卵管に対する傷害について検討した報告はごく少なく、Kooi et al.⁸⁾によれば5例のMTX局注後に摘出した卵管の病理組織学的検索では、MTXに起因すると思われる異常所見は認められなかったとしている。



(図5) 卵管妊娠像 (bagel signを認める)

2. 頸管妊娠

頸管妊娠は内子宮口以下の頸管粘膜に受精卵が着床、発育する異所性妊娠で、妊娠1,000~18,000に1例の頻度で見られる、外妊の中でもまれな疾患である。子宮頸部の組織学的構造は体部と異なり平滑筋組織はきわめて少ない。このため頸管妊娠の胎盤絨毛は容易に薄い筋層に浸潤し、高度の癒着胎盤となる。

(1) 診断

頸管妊娠の診断においては経膈超音波断層法の有用性が高く、子宮体部、頸部、体部内膜などが明瞭に観察されるので、妊娠初期での診断は困難ではなく、頸部に胎嚢を認めることで診断を得る。さらに追加検査としてMRIが有用であるとする報告もみられる。頸

管妊娠と鑑別を要する疾患として頸管流産(子宮内妊娠が流産する過程で、外子宮口の抵抗のため妊卵が頸管内に留まった状態)がある。診断の要点としては、経膈超音波上、頸管妊娠では内子宮口が閉鎖しており、体部には肥厚した脱落膜像を認めることが挙げられる。妊娠中期以後になると、前置胎盤や低値胎盤と診断されることが多く、これらの疾患においては本症を念頭に置く必要がある。

(2) 治療

頸管妊娠においては、不用意に子宮内操作を行うと、制御不能な大出血を来し、子宮摘出を余儀なくされる場合がある。治療は子宮温存療法と子宮摘出療法に分けられる。頸管妊娠の出血は止血困難な場合が多く、必ずしも保存療法が可能とは限らず、妊孕性温存を希望する例では、十分なインフォームド・コンセントを得て実施する必要がある。文献的には2nd trimester 以後の例では子宮温存が不可能であったとする報告が多く、妊娠の早い時期での正確な診断が望まれる。

保存療法としては、手術療法単独、薬物療法単独、手術療法+薬物併用が症例に応じて選択されており、確立した一定の治療法はない。また、最近では選択的子宮動脈塞栓術を併用することによる保存治療成功の報告も多くみられる。薬物療法としてはMTXをはじめ種々の薬剤が多く用いられているが、胎嚢を認める例では、胎嚢内へのエタノール注入が有効であったとする報告もみられる。また、最終的な頸管内容の清掃術は必ずhCG値の低下あるいは陰性化を待つて行うべきである。

《参考文献》

1. Pisarka MD, Carson SA. Ectopic pregnancy. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, eds. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Philadelphia; PA: Lippincott-Raven, 1999
2. Pisarka MD, Carson SA, Buster JE. Ectopic pregnancy. Lancet 1998; 351: 1115-1120
3. 前田隆義, 杉本 修. 子宮外妊娠の動向. 臨床婦人科産科 1993; 47: 348-350
4. Makinen JI, Kivijarvi AK, Irjala KMA. Success of nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Lancet 1990; 335: 1099
5. 川内博人. 卵管妊娠の温存療法 薬物療法・待機療法を中心に. 産婦人科の実際 2001; 50: 701-707
6. Hajenius PJ, Engelsbel S, Mol BWJ et al. Randomized trial of systemic methotrexate versus laparoscopic salpingostomy in tubal pregnancy. Lancet 1997; 350: 774-779
7. Kooi GS. Methotrexate: A nonsurgical treatment of ectopic pregnancy. Doctoral thesis. St. Elizabeth Hospital, Tilburg, the Netherlands, 1991
8. Kooi GS, Van Etten FH, Koch HC. Histopathology of five tubes after treatment with methotrexate for a tubal pregnancy. Fertil Steril 1992; 57: 341-345

西島正博* 川内博人*

*Masahiro NISHIJIMA, *Hirohito KAWAUCHI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa

Key words: Ectopic pregnancy・Laparoscopic salpingotomy・Methotrexate・Expectant management・Cervical pregnancy

(6) 胞状奇胎・および娩出後管理

はじめに

胞状奇胎はアジア地域に多くみられ、我が国においても欧米に比して発生頻度が高い。1997年の絨毛性疾患の地域登録成績によると、出生数1,000に対して全奇胎は0.71、部分奇胎は0.89であった。胞状奇胎は悪性新生物ではないと考えられているものの、続発症として侵入奇胎や絨毛癌を発生する頻度が正常妊娠に比して高い。これらの発生を早期に発見、予防するために奇胎の正確な診断と娩出後の厳格な管理が必要とされる。

1. 胞状奇胎の分類

絨毛性疾患取り扱い規約では胞状奇胎を臨床的分類(表1)のように分類し、このほかに病理学的分類も設けている¹⁾。

全奇胎は肉眼的にほぼすべての絨毛が嚢胞化して認められ、胎芽ないし胎児あるいは臍帯の存在しないものをいう。ここで絨毛の嚢胞化とは腫大した絨毛の短径が2mmを超えるものとしている。短径が2mm未満で、組織学的に絨毛間質の水腫化が認められるものは顕微鏡的奇胎(microscopic mole)といい、胞状奇胎とはしない。しかしながら嚢胞化した絨毛の病理組織像は妊娠週数により異なる。近年の診断法の進歩により早期の妊娠週数で得られた組織では絨毛の嚢胞径の小さいものもしばしばみられ、診断に苦慮することも多々ある。細胞遺伝学的・分子生物学的検索が診断を助けることがある。

部分奇胎は一部の絨毛が嚢胞化して認められるものをいう。胎芽ないし胎児あるいは臍帯を認める場合は肉眼的にすべての絨毛が嚢胞化していても部分奇胎とする。全奇胎、部分奇胎ともに子宮筋層への侵入の有無により侵入(全/部分)奇胎と非侵入(全/部分)奇胎に分類するが、侵入奇胎の確定診断は組織学的に行う。部分奇胎は全奇胎に比べ、侵入奇胎あるいは転移性奇胎や絨毛癌といった続発変化の発生率が比較的低いことが知られている。

2. 胞状奇胎の発生

細胞遺伝学的研究により胞状奇胎は栄養膜細胞(トロホプラスト)の腫瘍性増殖ではなく、精子と卵の受精の際の異常に起因する絨毛間質の水腫化であると考えられるようになった。全奇胎は雄核発生(androgenesis)で、部分奇胎とは基本的に発生機序が異なることが示されている²⁾。染色体核型は全奇胎はほとんどすべてが46XXの2倍体とされているのに対し、部分奇胎の多くは69XXXまたは69XXYの3倍体であると報告されている。全奇胎の発生機序として1倍体の精子が雌性前核の不活性あるいは欠如した卵に受精し、その後雄性前核が2倍体化すると考えられている。つまり雄核発生であることから対立遺伝子間に高率にホモ接合を形成することになり、この対立遺伝

(表1) (絨毛性疾患取り扱い規約 1995年改訂第2版)

| 臨床的分類 | |
|-----------------|------------------------------------|
| 1. 全胞状奇胎(全奇胎) | complete(total)hydatidiform mole |
| a. 非侵入全奇胎 | non-invasive complete mole |
| b. 侵入全奇胎 | invasive complete mole |
| 2. 部分胞状奇胎(部分奇胎) | partial hydatidiform mole |
| a. 非侵入部分奇胎 | non-invasive partial mole |
| b. 侵入部分奇胎 | invasive partial mole |

子間の不安定性が全奇胎に高率に続発変化のみられる要因であると考えられる。一方、部分奇胎の発生機構として1倍体卵に2倍体精子または2個の精子が受精する場合と2倍体卵に1個の精子が受精する場合とがあり、どのケースでも精子だけでなく卵由来の遺伝子を有すると考えられる。しかし肉眼的に部分奇胎と考えられたが遺伝子解析により正常の2倍体と雄核発生による全奇胎との双胎例であることが示された例の報告もあり、これは臨床的には全奇胎とみなして続発変化のハイリスク群としての厳重な管理が必要とされる。稀な例ではあるが、遺伝子解析が診断上重要な意義をもつことがうかがわれる。

3. 胞状奇胎の診断

1) 症状

奇胎の典型的な自覚症状は不正性器出血、重症妊娠悪阻、妊娠早期より生じる妊娠中毒様症状である。しかし近年の診断法の進歩により従来より早い時期に診断されることが多くなり、上記の自覚症状を伴わない症例が増えている。

2) 画像診断法

a. 超音波断層撮影法

超音波断層撮影法は患者への侵襲が軽微で反復して試行できることから妊娠の診断時に第一に行われる検査である。近年の機器の進歩により解像度が向上し、特に経膈プローブの普及に伴い早期妊娠週数に診断されることが多くなった。超音波ドップラー法を併用すれば腫瘍の性状や血流の情報も得ることができる。典型的な症例では子宮内腔に多数の嚢胞が観察される。部分奇胎では特徴的な像が得られないことも多く、必ずしも診断は容易ではない。付属器領域に多房性で壁の薄い嚢胞、ルテイン嚢胞 (lutein cyst) を認めることもあるが、多くは奇胎娩出後に次第に縮小・消失するので茎捻転が起こらない限り放置して経過観察する。

b. MR (magnetic resonance imaging)

MRIは任意の多断面の撮影が可能で、病巣を立体的にイメージすることができる。T1強調像で中～低信号、T2強調像で不均一な高信号を示す。病巣の子宮筋層への到達度の判定に有用で、特に造影剤を用いてのdynamic MRIでは血流などの情報を得ることもできる。

c. 骨盤血管造影法 (PAG, pelvic angiography)

大動脈分岐部から造影剤を注入して連続撮影することで血管増生、動静脈短絡、腫瘍濃染、貯留像などの所見を得る。侵入奇胎や絨毛癌の診断に従来用いられていたが、侵襲的な検査であり、得られる所見では侵入奇胎と絨毛癌の鑑別ができないことなどからほとんど必要とされなくなった。

d. 胸部X線撮影

胞状奇胎と診断されれば必ず施行する。

3) 生化学検査 (腫瘍マーカー)

絨毛性疾患でも最も信頼度が高い必須のマーカーはhCG (human chorionic gonadotropin ヒト絨毛性ゴナドトロピン) である。絨毛細胞20万個が10,000mIU/dayのhCGを産生するとされており、奇胎娩出後の残存絨毛細胞数の指標となることから胞状奇胎が疑われた場合治療開始前に必ず測定しておく。

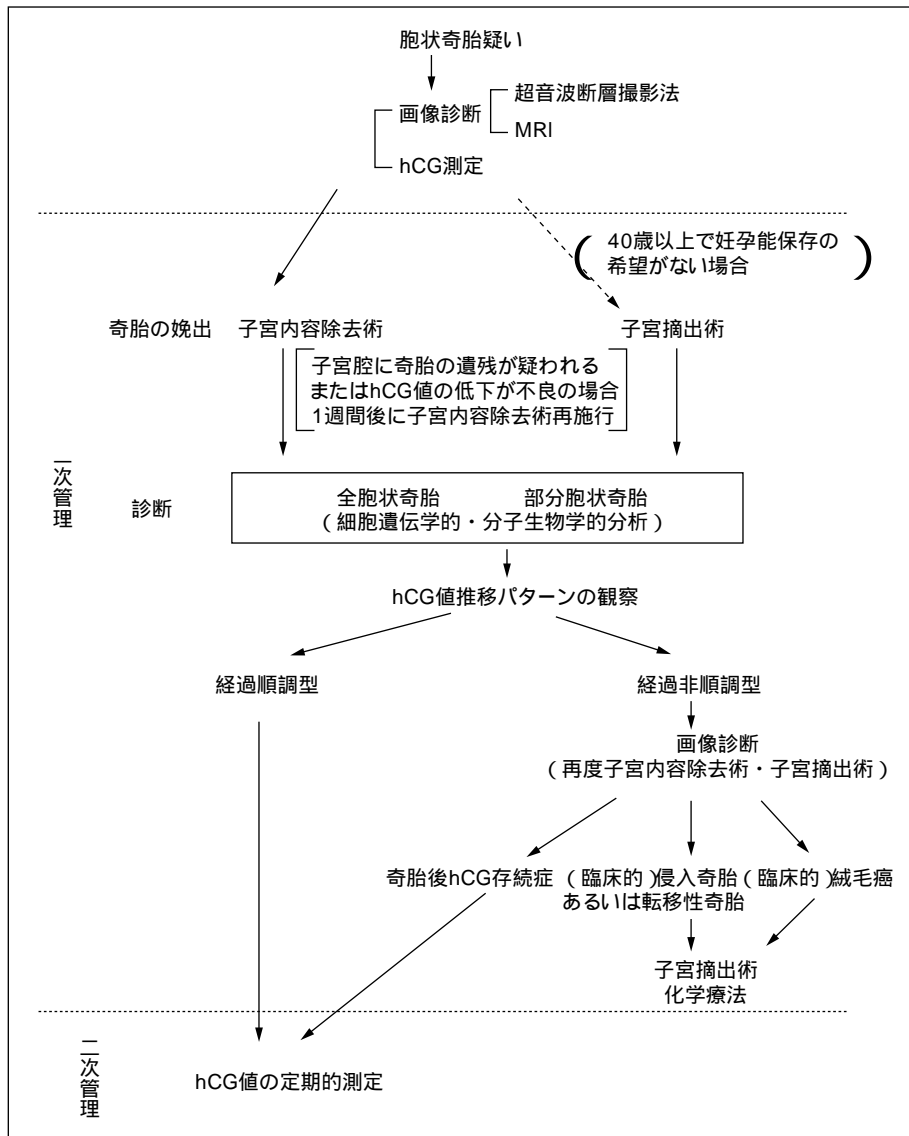
a. 尿中hCG測定 24時間蓄尿を用いて測定することを原則とする。

b. 血中 β -hCG測定 hCGは α -subunitと β -subunitから成る二量体である。 α -subunitはhLH (human luteinizing hormone) とアミノ酸組成が似ていることから

hLH との交差反応が生じる .

c . 血中 hCG β -CTP(C-terminal peptide) 測定 hCG の β -subunit の C-末端には hLH にはない部分があり , これに対する抗体を用いることで hLH との交差性の少ない hCG ができる . しかし高齢女性や卵巣機能の抑制された女性では脳下垂体から hCG-like substance が分泌されると考えられ , それが本測定系に影響を及ぼすことが知られている . hCG-like substance の実体はまだ明らかではないが , これにより測定値が3mIU/ m/ 程度まで上昇する可能性がある .

(表2)



4. 治療法

1) 奇胎の娩出

胞状奇胎の診断，管理方法をフローチャートに示す(表2)．奇胎の娩出により診断を確定する．一般に患者が高齢であるほど妊娠に占める胞状奇胎の比率が高い．また，奇胎娩出後の続発性変化を生じる割合も高いため，40歳以上で妊孕能保存の希望のない例には子宮内奇胎(mole in utero)状態での子宮摘出術を選択することもある．

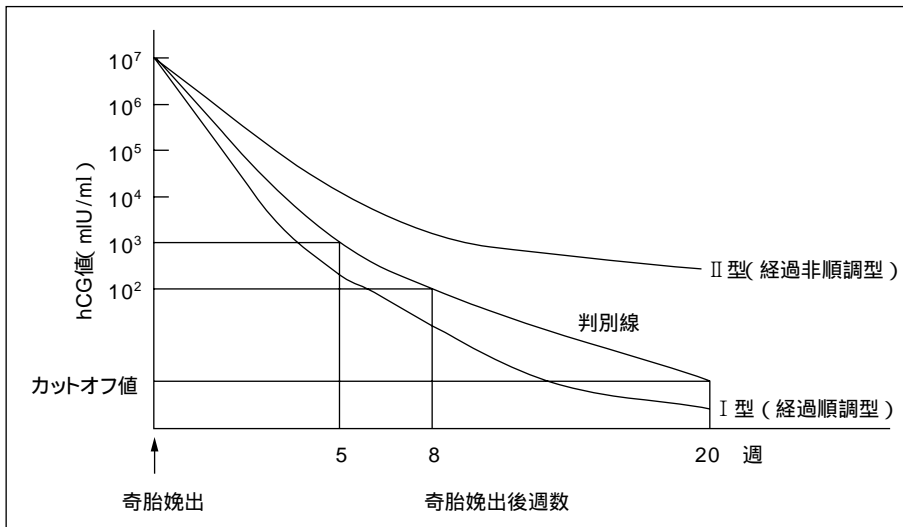
子宮内容除去術で得られた材料は，その全部を生理食塩水などの等張液で十分に洗浄して，血液成分などを除去した後観察する．胞状奇胎の分類の項で述べたようにその診断には肉眼的所見が重要なので十分に観察し，その所見を記録する．

2) 化学療法

侵入奇胎あるいは転移性奇胎やhCG値高値をとる奇胎後hCG存続症に対してはMTX(メトトレキサート)，ACT-D(アクチノマイシン)あるいはVP-16(エトポシド)の単剤化学療法を原則とする．侵入奇胎では通常薬剤耐性は認めない．したがって遺残絨毛組織が消滅するまで確実に治療を行うことで，絨毛細胞の癌化を防ぐことができると考えられる．絨毛癌に対しては強力な多剤化学療法を施行する．

5. 胞状奇胎娩出後管理

絨毛癌の30～40%は胞状奇胎妊娠に続発している．先行妊娠からの絨毛癌続発のリスクは胞状奇胎妊娠が他の妊娠に比して著しく高く，特に40歳以上の症例・侵入奇胎・転移性奇胎が高リスク群であるとされる．絨毛癌の続発を防ぐことが胞状奇胎娩出後管理の



(図1) 奇胎娩出後のhCG値の推移パターンの分類

(絨毛性疾患取り扱い規約1995年改訂第2版)

奇胎娩出後5週で1,000mIU/ml, 8週で100mIU/ml, 20週で血中hCG値カットオフ値の3点を結ぶ線を判別線(discrimination line)とし，いずれの時期でもこの線を下回る場合を経過順調型(I型)とし，いずれか1つ以上の時期でこの線を上回る場合を経過非順調型(II型)と分類する．

(表3) 絨毛癌診断スコア表(絨毛性疾患取り扱い規約 1995年改訂第2版)

| スコア (絨毛癌である 可能性) | 0 (~ 50%) | 1 (~ 60%) | 2 (~ 70%) | 3 (~ 80%) | 4 (~ 90%) | 5 (~ 100%) |
|-----------------------------|--------------------------|---|--------------|--------------------------|--------------|----------------|
| 先行妊娠*1 | 胎状奇胎 | | | 流産 | | 満期産 |
| 潜伏期*2 | ~ 6カ月 | | | | 6カ月~ 3年 | 3年~ |
| 原発病巣 | 子宮体部 子宮傍結合織 腔 | | | 卵管 卵巣 | 子宮頸部 | 骨盤外 |
| 転移部位 | なし・肺 骨盤内 | | | | | 骨盤外 (肺を除く) |
| 肺転移巣 直径 大小不同性*3 個数 | ~ 20mm なし ~ 20 | | | 20 ~ 30mm | あり | 30mm ~ 20 ~ |
| 尿中 hCG 値 | ~ 10 ⁶ mIU/m/ | 10 ⁶ ~ ~ 10 ⁷ mIU/m/ | | 10 ⁷ mIU/m/ ~ | | |
| BBT *4 (月経周期) | 不規則・1相性 (不規則) | | | | | 2相性 (整調) |

[適用] 絨毛性疾患(侵入奇胎または絨毛癌)で病巣が確認された症例。病巣の確認は骨盤内血管造影法(PAG), 胸部X線写真, CT, USGなどによる。

[採点法] 各項目ごとにスコアを計算し, 合計点が4点以下なら臨床的侵入奇胎スコアあるいは転移性奇胎スコア, 5点以上なら臨床的絨毛癌スコアと判定する。

[注] *1 直前の妊娠とする。

*2 先行妊娠の終了から診断までの期間とする。

*3 肺陰影の大小に直径で1cm以上の差がある場合に大小不同とする。

*4 先行妊娠の終了から診断までの期間に少なくとも数カ月以上続いてBBTが2相性を示すか, あるいは規則正しく月経が発来する場合に整調とする。なお, 整調でなくともこの間に血中hCG値がカットオフ値以下であることが数回にわたって確認されれば5点を与える。

*5 従来PAGの所見が項目の一つとして採用されていたが, 1983年にこの項目を除外した。

目的である。

1) 一次管理

胎状奇胎妊娠後体内に遺残する絨毛組織を早期に発見し, これを除去してhCGゼロの完全寛解に至るまでの管理である。管理の要点は, 1. 胎状奇胎娩出による子宮腔の空虚化, 2. hCG値推移パターンの観察, 3. 絨毛組織遺残病巣の発見, 4. 遺残絨毛組織の除去, などである。

子宮内容除去術による胎状奇胎娩出後に再掻爬術は必ずしも必要ではないが, 子宮腔に奇胎の遺残が疑われる場合やhCGの値の低下が不良の場合, 1週間後に再掻爬術を施行して絨毛組織の遺残がないことを確認する。

hCG値推移パターンは胎状奇胎娩出日を第0日として, 図1に従って観察する。hCG値は1週2回程度測定するが, hCG高値の場合は尿中hCG値を測定する。尿中hCG値は尿量の過多による影響を受けやすいので, 1,000mIU/m/まで下降した後は血中hCG値を測定する。奇胎娩出後5週で1,000mIU/m/, 8週で100mIU/m/, 20週でカットオフ値の3点を結ぶ線を判別線とする。いずれの時期でもこの線を下回る場合を経過順調型と

し、いずれか1つ以上の時期でこの線を上回る場合を経過非順調型と分類する。ここでカットオフ値は測定系による交差性の影響を受けるため、 β -hCG 測定系では1.0mIU/ml、hCG β -CTP 測定系では0.5IU/mlとする。

経過非順調型を示す病態を存続絨毛症という。その多くは侵入奇胎あるいは転移性奇胎で、この段階で絨毛癌であることはきわめて稀である。しかしhCGを産生する絨毛組織の遺残の有無を再掻爬術や超音波断層撮影法・MRI・骨盤動脈撮影などの画像診断法で検索することが必要である。病巣が確認されれば表3の絨毛癌診断スコアにより臨床的侵入奇胎あるいは転移性奇胎(clinical invasive mole or metastatic mole)、臨床的絨毛癌(clinical choriocarcinoma)と診断する。転移性奇胎とは転移病巣を有する胞状奇胎を指す。臨床的に病巣が確認されないものを奇胎後hCG存続症(post-molar persistent hCG)と診断し、その後のhCG値の推移に注意する必要がある。

患者の退院時に基礎体温の測定を指示する。hCG値の低下とともに月経周期が回復するが、続発変化をとった場合に診断の助けとなることがある。侵入奇胎では基礎体温が二相性周期に回復しない場合が多い。それに対して絨毛癌では二相性周期に回復した後、不規則パターンまたは高温相の延長となることが多い。

2) 二次管理

胞状奇胎妊娠の一次管理終了後、絨毛癌の続発を早期に発見するための管理である。管理の要点は、1. hCG値の定期的測定、2. 絨毛癌病巣の発見、などである。続発変化は胞状奇胎妊娠1年以内の比較的短い期間に多いが、数年後に絨毛癌を発症する例もあるので二次管理には期限を設けない。

《参考文献》

1. 絨毛性疾患取扱い規約 1995年改訂第2版
2. Kajii T, Oohama K. Androgenic origin of hydatidiform mole. *Nature* 1977; 268: 633-634

*上岡陽亮, *和氣徳夫

(7) 妊娠中毒症

はじめに

妊娠中毒症の発症頻度は全妊婦の7~10%を占め、産科領域における代表的疾患の一つである。本症は、高血圧を主体とし蛋白尿および全身の浮腫をきたす疾患であるが病因には不明な点が多い。重症化により、肝機能障害、凝固線溶系の異常、呼吸循環障害および中枢神経系の異常を含め、致命的な多臓器障害も惹起されるため母児双方の予後改善のためには、本症の病態と適切な対処法について理解することは重要である。

日本産科婦人科学会の定義および分類

かつて妊娠中毒症は胎盤からの起因物質により発症する病的状態を意味しており、悪阻、常位胎盤早期剥離、肺水腫等の疾患も本症に含まれ、これらの疾患が次第に除外され現在の概念に至った。1986年日産婦では妊娠中毒症を“妊娠に高血圧、蛋白尿、浮腫の一つ

*Yohsuke UEOKA, *Norio WAKE

*Department of Molecular Genetics, Medical Institute of Bioregulation, Kyushu University, Beppu

Key words: Hydatidiform mole · Regression pattern of hCG · Androgenesis · Genetic study

(表1) 妊娠中毒症の軽症・重症判定基準(日産婦, 1982年)

| | 高血圧 | 蛋白尿 | 浮腫 |
|----|--|--|---|
| 軽症 | 血圧が次の何れかに該当する場合をいう。 ①収縮期血圧は140mmHg以上および160mmHg未満の場合 ②妊娠により収縮期血圧に30mmHg以上の上昇があった場合 ③拡張期血圧は90mmHg以上および110mmHg未満の場合 ④妊娠により拡張期血圧に15mmHg以上の上昇があった場合 | 24時間尿でエスバツハ法またはこれに準ずる測定法(試験管法)により, 30mg/d/以上および200mg/d/未満の蛋白が検出された場合をいう。随時尿またはペーパーテストを使用する場合には, 2回以上の検査を行い連続して2回以上の陽性の場合を蛋白尿陽性とする。 | 指圧により脛骨稜に陥没を認め, かつこの妊娠の最近の1週間500g以上の体重増加のあった場合をいうが, 浮腫は全身に及ばない。 |
| 重症 | 収縮期血圧160mmHg以上もしくは拡張期血圧110mmHg以上の場合をいう。 | 24時間尿でエスバツハ法またはこれに準ずる方法により, 200mg/d/以上の蛋白が検出された場合をいう。随時尿またはペーパーテストを使うときは, 2回以上の検査を行い, 連続して2回以上この値を越えた場合とする。 | 全身の浮腫の場合をいう。 |

注1. 血圧の測定法は日本循環器協会血圧小委員会の規準に従う。

注2. 妊娠初期から高血圧・蛋白尿・浮腫があった場合には頻回にこれを測定する。高血圧・蛋白尿・浮腫などの症状を呈する偶発合併症があり, これら3症状のうちどれかが増悪するものは, 混合妊娠中毒症に該当する。

注3. 判定不能および判定不明瞭の時には, 軽症・重症は担当医師の判断による。

- a. 軽症とは, 高血圧・蛋白尿・浮腫の症状のうち一つ以上の症状が存在するが, それらのすべてが軽症の範囲にあるものをいう。
- b. 重症とは, 高血圧・蛋白尿・浮腫の症状のうち一つ以上の症状が重症の範囲内にあるものをいう。
- c. 子癇は, 判定基準にかかわらず重症とする。

(表2) 妊娠中毒症の改訂病型分類(日産婦, 1992年)

| |
|--|
| <p>妊娠中毒症の病型を純粋型と混合型に大別する。なお, 純粋型, 混合型にかかわらず痙攣発作を伴うものは子癇とする。</p> <p>①純粋型妊娠中毒症とは, 妊娠偶発合併症の存在によるとは推定しえず, 妊娠20週から産褥期(分娩後42日間)までの期間にのみ高血圧・蛋白尿・浮腫などの症状を呈する場合をいう。</p> <p>②混合型妊娠中毒症とは, 妊娠前より高血圧・蛋白尿・浮腫などの症状を呈する疾患あるいは状態の存在が推定され, 妊娠によって症状の増悪あるいは顕症化をみた場合をいい, 純粋型妊娠中毒症に該当しないものをこれに含める。</p> <p>③子癇は純粋型, 混合型にかかわらず, 妊娠中毒症によって起こった痙攣発作をいい, 痙攣発作の発生した時期により妊娠子癇・分娩子癇・産褥子癇と称する。痙攣発作の発生した時期がまたがった場合, 例えば分娩期と産褥期とに痙攣発作が発生した場合は, 「分娩・産褥子癇」とする。</p> <p>[註1] 以下の疾患は必ずしも妊娠中毒症に起因して発症するものではないが, かなり深い因果関係があり, また重篤な疾患であるので, 注意を喚起する意味で「註」として取り上げることとした。しかし, 妊娠中毒症の病型分類には含めない。肺水腫, 脳出血, 常位胎盤早期剝離およびHELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) 症候群。</p> |
|--|

(表3) 妊娠中毒症の発症時期による病型分類(日産婦, 1998年)

妊娠中毒症の病型は純粹型と混合型に大別されるが、この病型分類に妊娠中毒症の発症時期による病型分類を追加する。妊娠32週未満に発症するものを早発型、妊娠32週以降に発症するものを遅発型とする。

註 妊娠中毒症は発症時期により母児の予後が異なることが明らかとなってきたので、従来の純粹型と混合型の病型分類に、発症時期による早発型と遅発型の病型分類を追加した。早発型と遅発型の境界については、海外の文献、本邦の報告、小委員会内調査に基づき、妊娠32週未満発症を早発型、妊娠32週以降発症を遅発型とした。

なお、ICD10の病状記載に対応して妊娠中毒症の症状を表現するため、1992年の本学会見解に従い、浮腫：e, E, 蛋白尿：p, P, 高血圧：h, H, (軽症は小文字、重症は大文字)の記号を妊娠中毒症の語の後に記入する。

さらに妊娠中毒症の病型を表現するために、発症時期の明らかなものは、早発型：EQ (early onset type), 遅発型：LQ (late onset type)の記号を症状記号の後に記入し、混合型は末尾にS (superimposed type)を記入する。

例：妊娠中毒症 (ePH-EO), (Eph-LO), (ePH-LOS)のように記載する。

もしくは2つ以上の症状がみられ、かつこれらの症状が単なる妊娠偶発合併症によるものではないもので、妊娠20週以降から産褥6週以内に発症したものと定義した。また、日産婦では1982年に「重症・軽症判定基準(表1)」、1992年に「改訂病型分類(表2)」、1998年に「妊娠中毒症の発症時期による病型分類(表3)」を決定した。

妊娠中毒症の英訳はtoxemia of pregnancyであるが、現在この言葉は用いられていない。米国のInternational Society for the Study of Hypertension in Pregnancyは、妊娠中毒症の3大症状のうち特に高血圧を重視する立場から、pregnancy induced hypertension (PIH)と呼ぶことを主張してきた。しかしながら、最近では妊娠中毒症の病態を高血圧のみで理解することに無理があるとの見解から、PIH with proteinuriaやgestational proteinuric hypertensionの用語を用いることを提案している。WHOの国際疾病・死因分類(ICD-10)では、gestational hypertensive disorderと記載され、ヨーロッパではOrganization of Gestosisが、edema, proteinuria, hypertensionの頭文字をとりEPH-Gestosisという名称を提唱している。このように、妊娠中毒症の名称は世界的には統一されていない。日本産科婦人科学会では、3大症状のうち高血圧が最も重要であること、「妊娠中毒症」という用語が不適切であることには合意を得ているが、それに代わる適当な用語については統一されていないため、当分の間「妊娠中毒症」という名称を用い、適当な時期に改訂すべく検討している。

妊娠中毒症の成因および病態

妊娠中毒症は、妊娠負荷に対する恒常性の維持機構が破綻し、適応不全を起こした状態であると考えられている。その成因については多方面から検討されており、血管内皮障害、血管攣縮、凝固異常、血小板・好中球の活性化等による末梢循環不全であるという考え方が主流である。しかしながら、これらの因子は、単独ではなく互いに影響しながら病態を悪化・進展させ最終的に妊娠中毒症の病態を完成すると考えられている(図1)。

疫学

妊娠中毒症発症危険因子として、初産婦、妊娠中毒症や子癇の家族歴を有する妊婦、高齢妊婦、若年妊婦、肥満妊婦、多胎妊娠、および糖尿病、本態性高血圧、慢性腎炎合併妊

| | |
|------------|---|
| 疫学的調査 | 家系および家族内発症，栄養的要因 |
| 遺伝的要因 | 母児間の遺伝因子の組み合わせ |
| 免疫学的要因 | HLA typing，遮断抗体・保護抗体，自己抗体 |
| 胎盤機能障害・不全 | poor placentation らせん動脈の柔軟化不全 胎盤血管平滑筋細胞の障害 胎盤内分泌機能障害 |
| 母体血管内皮細胞障害 | 内分泌機能障害 PG 代謝異常 エンドセリン産生増加 一酸化窒素の産生不全 血管平滑筋の易収縮性 |
| 全身に及ぶ機能障害 | 血管の攣縮 高血圧症 微小循環障害 血栓 血液凝固亢進 |
| 多臓器障害・不全 | 腎臓 乏尿・蛋白尿・浮腫 肝臓 右季肋部痛・黄疸・HELLP 症候群 中枢神経 視力障害・眼底出血・子癇発作 胎盤 子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育遅延・胎児仮死 |

妊娠中毒症の病態の確立

(図1) 妊娠中毒症の各病因のカスケード

娠等が報告されている。

診断

1. 血圧測定

座位安静数分後，前腕を第4肋間の高さに保持し，拡張期血圧は Korotkoff V 音を記録する。仰臥位での測定は，妊娠子宮の下大静脈への圧迫により低血圧となったり，逆に腹部大動脈への圧迫により高血圧となることがある。初診時には両腕での血圧を測定する。

2. 蛋白尿

試験紙法でスクリーニングを行い，陽性の場合，間隔をあげ再度試行するか，あるいは試験管法を用い定量する。蛋白尿陽性時には24時間尿を用い評価する。

3. 浮腫

妊娠末期に浮腫が下肢に限局して認める症例のうち，高血圧，蛋白尿を伴わないものは臨床的に問題になることは少ない。

(表4) 妊娠中毒症の生活指導および栄養管理指針(日産婦, 1998)

1. 生活指導
- ・安静
 - ・ストレスを避ける。
〔予防には軽度の運動, 規則正しい生活がすすめられる〕
2. 栄養始動(食事指導)
- a) エネルギー摂取(総カロリー)
- 非妊時 BMI 24 以下の妊婦:
30kcal × 理想体重(kg) + 200kcal/日
- 非妊時 BMI 24 以上の妊婦:
30kcal × 理想体重(kg) / 日
- 〔予防には妊娠中の適切な体重増加がすすめられる〕
- BMI(Body Mass Index) = 体重(kg) / (身長(m))²
- BMI < 18 では 10 ~ 12kg 増
- BMI 18 ~ 24 では 7 ~ 10kg 増
- BMI > 24 では 5 ~ 7kg 増
- b) 塩分摂取
- 7 ~ 8g/日に制限する(極端な塩分制限はすすめられない)。
〔予防には 10g/日以下がすすめられる〕
- c) 水分摂取
- 1日尿量 500ml/以下や肺水腫では前日尿量に 500ml/を加える程度に制限するが, それ以外は制限しない。
- d) 蛋白質摂取量
- 理想体重 × 1.0g/日
- 〔予防には理想体重 × 1.2 ~ 1.4g/day が望ましい〕
- e) 動物性脂肪と糖質は制限し, 高ビタミン食とすることが望ましい。
〔予防に食事摂取カルシウム(1日 900mg)に加え, 1 ~ 2g/日のカルシウム摂取が有効との報告もある。また海藻中のカリウムや魚油, 肝油(不飽和脂肪酸), マグネシウムを多く含む食品に高血圧予防効果があるとの報告もある。〕

注) 重症, 軽症とも基本的には同じ指導で差し支えない。混合型ではその基礎疾患の病態に応じた内容に変更することがすすめられる。

(表5) 妊娠中毒症の検査

- 母体側検査
1. 一般検査 血圧, 脈拍, 一般検血, 胸部 X 線検査
 2. 腎機能 尿量, 尿蛋白定量, 総蛋白, アルブミン, 尿酸, Na, K, Cl, BUN, クレアチニン, 24 時間クレアチンクリアランス等
 3. 肝機能 GOT, GPT, LDH, 総ビリルビン値
脂質代謝系 総コレステロール, コレステロール分画, トリグリセリド
 4. 凝固線溶系 aPTT, PT, Fibrinogen, FDP, d-dimer, ATⅢ, TAT, PIC 等
 5. 眼底検査
- 胎児側検査
1. 胎児心拍数図
 2. 超音波検査 胎児発育, 羊水量(AFI), Biophysical profiling score
子宮胎児胎盤血流測定(臍帯動脈, 中大脳動脈, 子宮動脈等)
 3. 生化学検査 血中 hPL, 尿中 E₃

妊娠管理

1. 外来管理

初診時に、家族歴、既往歴、妊娠分娩歴、生活習慣等を問診後、肥満度、血圧測定、尿蛋白検査を行い、ハイリスク群のスクリーニングを行う。ハイリスク群や軽症例に対しては、発症予防や症状の悪化を防止するための生活指導を行う(表4)。また、超音波断層法により胎児発育を検討し、超音波パルスドプラー法、NSTにより胎児状態を把握する。外来での妊娠中毒症妊婦の管理は、母体および胎児の症状悪化を早期に発見することが中心となるため、発症例では検診の間隔を狭め、重症例や子宮内胎児発育遅延(IUGR)を合併した場合にはただちに入院管理、早発型では軽症例でも入院管理を考慮する。

2. 入院管理(表5)

1) 母体管理

血圧・脈拍、尿蛋白定量、一般検血、生化学検査、および凝固線溶系検査等の経時的測定を行い母体の全身状態を精査する。血液一般検査では、血液濃縮のため平均赤血球容積が低下するにもかかわらず、Hb、Htが上昇し、血小板数は重症化に伴い低下する。生化学検査では、血中総蛋白、アルブミン値が、尿中排泄や血管外漏出のため低下し、尿酸値も重症化に伴い上昇する。慢性DICを合併するため、APTT、PT、Fibrinogen、FDP、d-dimer、TAT、ATⅢ等の検査を行う。また、肺水腫、胸水貯留、心不全の有無検索のため、心電図や胸部線撮影、高血圧持続時間の把握のため眼底検査を行う。

2) 胎児管理

胎盤機能低下によるIUGR、羊水過少症、および胎児低酸素血症を合併するため胎児状態の把握を行う。児頭大横径(BPD)、頭部周囲長(HC)、躯幹径(APTD、TTD)、腹部横断面積(FTA)、腹部周囲長(AC)、大腿骨長(FL)等を用い胎児発育を評価する。各パラメーターを経時的に観察し、その傾きを標準発育曲線と比較する。妊娠中毒症に対するIUGRの多くは、妊娠中期以降のhypertrophic cell growthの時期に障害を受けるため、臨床的には、身長、頭部の発育は正常範囲であるが、躯幹の発育は遅延し痩せた体型を示すことが多い(asymmetrical IUGR)。しかしながら、早発型では妊娠早期からの障害が起こりsynmetrical IUGRとなることもある。超音波パルスドプラー法による血流計測では、IUGR児では慢性的な低酸素血症、アシデミアなどのストレスにより、脳、心臓などの重要臓器の血管抵抗を減少させ血流供給の配分を変化させている(brain sparing effect)。低酸素症が形成される初期段階では臍帯血 PO_2 と胎児中大脳動脈(MCA)PI値は正の相関を示すが、アシデミアが進行すると脳浮腫により脳圧は亢進し拡張期血流が低下するためMCA-PI値は逆に上昇する。臍帯動脈(UA)PI値は、主に胎盤血管床の血管抵抗を反映しIUGR児では上昇することが多い。児の状態が悪化するとUAの拡張末期血流の途絶、逆流を認めることがある。母体子宮動脈(UTA)血流波形は子宮胎盤循環の血管抵抗を反映しており、UTA-PI値の上昇、収縮期から拡張期への移行時にnotchを認めることがある。

治療

妊娠中毒症の根治的治療はターミネーションであるが、早発型、特に28週未満に発症した症例では、妊娠期間の延長により児の予後改善が期待できるため待機的治療を行う。

1. 安静

安静により、交感神経の緊張緩和、妊娠子宮による下大動脈の圧迫解除が起こり、子宮・腎血流量は増加し血圧は低下する。

2. 食事療法 (表4)

妊娠中毒症発症予防, 重症予防のためには適切な体重管理が必要である. 塩分摂取に関しては, 妊娠中毒症発症には地域差があり塩分摂取が多い地域ほど発症率が高いことより塩分制限が食事療法の基本と考えられてきた. しかしながら, 最近の報告では, 妊娠中毒症に対する塩分制限の効果は否定的なものも多く, 循環血漿量が減少している妊娠中毒症妊婦では, 塩分制限によりさらに循環血漿量を減少させてしまう可能性も指摘されている. 1981年の日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会では, 軽症妊娠中毒症では7g以下, 重症では3g未滿に塩分制限すべきとしているが, 1998年の改訂により妊娠中毒症の予防には10g/日以下, 発症後は重症度にかかわらず7~8g/日程度へと変更された. 水分摂取については妊娠中毒症妊婦では循環血漿量の減少を認めるため, 極端な制限は行わない.

3. 薬物療法

1) 降圧剤

重症例では安静および食事療法は無効なことが多く, 降圧剤投与を行うことが多い. 拡張期血圧が100mmHg以上になれば降圧剤の投与を考慮し, 110mmHg以上の場合には積極的に降圧をはかる. 降圧の目標は, 収縮期血圧140~150mmHg, 拡張期血圧90~100mmHgとし, 平均動脈圧の低下は20%以内にとどめ, 急激な血圧の低下を避ける. 降圧剤初回投与時や薬剤増量時には, 血圧の変動により胎児低酸素血症を惹起させる可能性があるためNSTにより胎児状態を把握する. また, 降圧剤の多くは妊婦への投薬は避けることが明記されているため, 投与の際には十分な説明を行い同意を得る.

①ヒドララジン

細動脈平滑筋を弛緩させることにより血管抵抗を減少させる. 副作用に動悸, 頭痛, 顆粒球減少, 血小板減少等や200mg/日以上を長期に使用した場合にリウマチ様症状やSLE様症状をみることができる.

②メチルドーパ

中枢性に交感神経を抑制することにより末梢血管抵抗の減弱をきたす. 副作用として, 傾眠, 抑うつ, 肝障害が報告され, また, 長期投与によりIUGRの報告例もみられる. ヒドララジンとともに妊娠中の高血圧症に対する第1選択剤である.

③ α , β 遮断薬

α , β 遮断薬は, 心拍出量にほとんど影響を与えず末梢血管抵抗を減弱させ血圧を低下させる. α 遮断による反射性頻脈や, 血漿レニン活性の低下は β 遮断により抑制され, 逆に, β 遮断による糖代謝, 脂質代謝への影響は α 遮断により抑制されるため副作用は比較的少ない.

④Ca拮抗剤

本剤は細胞内へのCaの流入を阻止することにより血管平滑筋の収縮性を減弱させる. 協力的な降圧作用を有するため少量投与から開始する.

2) 硫酸マグネシウム ($MgSO_4$)

子癇の治療とともに重症例の子癇発作の予防に用いる. マグネシウムは中枢神経系を抑制するとともに, 神経筋接合部におけるアセチルコリンの放出を抑制することにより終盤部位の発生を減少させ平滑筋を弛緩させる. マグネシウムの血中治療域は4~8mEq/lであり, 血中マグネシウム濃度をモニターしながら投与することが望ましい. 副作用には, 顔面紅潮, 口渇感, 倦怠感, 目のかすみ, 悪心・嘔吐等があり, 投与中の中毒症状早期発見のため, 膝蓋腱反射, 呼吸抑制の有無に留意する.

3) アンチトロンピン (AT III)

(表6) 妊娠中毒症のターミネーション適応基準(日産婦, 1990)

A. 母体側因子

- 1) 入院, 安静, 薬物療法に抵抗して症状が不変あるいは増悪をみる場合
- 2) 子癇, 胎盤早期剥離, 新規の眼底出血, 胸・腹水の貯留の増加, 肺水腫, 頭蓋内出血, HELLP症候群を認める場合
- 3) 腎機能障害の出現した場合
GFR 50ml/min, 血中 Creatinine 値 1.5mg/dl, 尿酸値 6mg/dl, BUN 20mg/dl, 乏尿 < 300ml/日または 20ml/日以上の結果を総合的に判断する.
- 4) 血行動態の障害や血液凝固異常のある場合, 例えば血液濃縮症状や DIC を認める場合
(Hct 40%, 血小板数 10万, DIC スコアの上昇傾向も参考とする)

註 3) 4) の数値は絶対的なものではなく, 経時的に検査を施行し, 増悪傾向を認めた場合に適応とする.

B. 胎児側因子(胎児が胎外生活可能であることを原則とする)

- 1) 胎児発育抑制
- 2) 胎児仮死
- 3) 胎盤機能の悪化
妊娠 32 ~ 36 週での $E_3 < 10\text{mg/日}$, 随時尿中 $E_3/\text{Creat 比} < 10$, 血中 hPL 4ug/ml
(連続的に測定し 30% の低下の場合)

最終的には母体と胎児側因子を総合的に判断し諸事情を考慮のうえ, 医師の判断に委ねる.

妊娠中毒症は血液凝固亢進状態であり, 微小血栓形成の抑制と血小板凝集抑制を目的に AT III を投与することがある.

分娩時・産褥期の管理

妊娠37週以降は軽症例を含めターミネーションを考慮するが, 早発型では, 母児両方の状態を的確に把握し, 母体の臓器障害発症の可能性, 児の成熟度および胎内環境を考慮し分娩時期を決定する. 母体適応として, 入院治療中に症状の悪化を認めた場合, 子癇, 常位胎盤早期剥離, 眼底出血, HELLP 症候群などを合併した場合はターミネーションを行う. 胎児側適応として, 胎児低酸素血症を認めた場合や2週間発育傾向を認めない場合はターミネーションを行う. ターミネーションの決定に際しては, 日産婦の適応基準を参考にする(表6). 分娩後, 臨床症状は軽快することが多いが, 高血圧が持続する場合には, 再度基礎疾患の検索を行う.

おわりに

妊娠中毒症は日常よく遭遇する疾患であるが, 今なお疾患に対する見解が一致しておらず, 病因, 病態とも未知な点も多い. 本症は産婦人科研修医にとって早期に理解すべき疾患の一つであり, 本稿では現時点における日本産科婦人科学会の見解および本症の管理法について概説した.

*伊藤昌春, *草薙康城

*Masaharu ITO, *Yasuki KUSANAGI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime University School of Medicine, Ehime

Key words : pregnancy · hypertension · proteinuria · edema