

周産期委員会

委員長 海 野 信 也
副委員長 増 崎 英 明

委 員 金山 尚裕, 久保 隆彦, 藤森 敬也, 松田 義雄

平成 23～24 年度 日本産科婦人科学会周産期委員会の構成

平成 23～24 年度の周産期委員会の活動は、以下の 8 小委員会を中心に行われた。本報告では、各小委員会よりの報告ならびに提案を示す。

常置小委員会

周産期登録事業に関する小委員会(委員長：佐藤昌司)

周産期における医薬品・医療機器の諸課題に関する小委員会(委員長：竹田 省)

胎児機能不全診断基準の妥当性検討に関する小委員会(委員長：池田智明)

小委員会

周産期救急医療体制の構築とその対応に関する小委員会(委員長：松田義雄)

妊産婦死亡の原因究明とその対応に関する小委員会(委員長：金山尚裕)

胎児診断の向上に関する小委員会(委員長：増崎英明)

公募小委員会

胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン作成に関する小委員会(委員長：室月 淳)

新規周産期登録データベース構築に関する小委員会(委員長：斎藤 滋)

本委員会事務局は北里大学医学部産婦人科(海野信也・庄田 隆・望月純子・金井雄二・河野照子・大西庸子・関口和企・山本奈津子)が担当した。

I. 周産期統計(2011年)

周産期登録事業に関する小委員会

委員長：佐藤昌司

委員：齋藤 滋, 塩崎 有宏, 住本 和博, 竹田 善治, 藤森 敬也, 宮下 進, 室月 淳

1. 調査対象と方法

対象は登録に参加した192施設(2010年：139施設)において、2011年に出生した妊娠22週以降の116,569例(2010年：83,383例)である。調査項目は調査票の産科入力画面の記入項目である。調査票はファイルメーカー Pro を用い、各施設で直接入力いただいた。さらに、妊婦氏名、ID、住所、電話番号等の個人情報 は消去されるようにプログラムして回収した。未入力あるいは誤入力は専門委員によって精度チェックし修正したものをデータベースとした。調査結果は周産期委員会 で回収、分析し、その結果は平成25年2月1日開催の周産期委員会 で承認された。

2. 登録施設

登録施設合計192施設、施設区分内訳は大学病院79、国立病院(機構)17、赤十字病院14、その他の病院82であった。また、総合周産期センター、地域周産期センターはおおの65施設、90施設であった。

3. 周産期登録成績

1) 主要全体統計(表1)

出生数116,659、22週以降の死産数1,353、生産数115,216、早期新生児死亡数341であった。周産期死亡数は1,258であった。本統計の出生数116,569は同期間における我が国全体の出生数(妊娠22週以降)1,054,297の11.1%、また本統計における周産期死亡数は我が国全体同期間の周産期死亡数4,315の39.3%となる。このように死亡が集積する原因は例年同様、参加施設が周産期医療の2次・3次センターであるためと考えられる。

2) 母体搬送の集計

有効回答数(記載なし・無効入力を除く)116,659中、母体搬送は18,517件であり、うち緊急搬送は8,942(有効回答の7.7%)であった。

3) 妊娠回数と分娩回数

妊娠回数に関する有効回答数114,870中、初妊は43,053(37.5%)、また、分娩回数に関する有効回答数116,015中、初産は60,111(51.8%)であった。

4) 分娩時母体年齢

有効回答数116,496中、14歳以下：17、15～19歳：1,370、20～24歳：8,536、25～29歳：27,155、30～34歳：40,275、35～39歳：31,078、40～44歳：7,771、45

表1 全体統計(2011年)

	全体	～499g	500～999g	1,000g以上	体重不明・記載なし	22～27週	28週以降	週数不明・記載なし
(a) 出生数*	116,569	565	1,934	114,066	4	1,925	114,560	84
(b) 生産数	115,652	317	1,721	113,611	3	1,617	113,959	76
(c) 死産数(22週以降)	917	248	213	455	1	308	601	8
(d) 死産率	7.9	438.9	110.1	4.0	250.0	160.0	5.2	95.2
(e) 早期新生児死亡数	341	42	82	217	0	114	226	1
(f) 早期新生児死亡率	2.9	132.5	47.6	1.9	0.0	70.5	2.0	13.2
(g) 周産期死亡数	1,258	290	295	672	1	422	827	9
(h) 周産期死亡比	10.9	914.8	171.4	5.9	333.3	261.0	7.3	118.4
(i) 周産期死亡率	10.8	513.3	152.5	5.9	250.0	219.2	7.2	107.1
(j) 後期新生児死亡数	62	9	19	34	0	21	41	0
(k) その他時期死亡数	33	2	12	19	0	12	21	0
(L) 剖検数	102	17	15	70	0	26	76	0
(m) 剖検率	7.5	5.6	4.6	9.7	0.0	5.9	8.5	0.0

死産率(d) = (c)/(a) × 1,000

早期新生児死亡率(f) = (e)/(b) × 1,000

周産期死亡数(g) = (c) + (e)

周産期死亡比(h) = (g)/(b) × 1,000

周産期死亡率(i) = (g)/(a) × 1,000

剖検率(m) = (L)/(g + j + k) × 100

*：明らかな誤入力および不良データを除いた採用データを出産数とし、他の統計値もこの母集団を基に算出した。

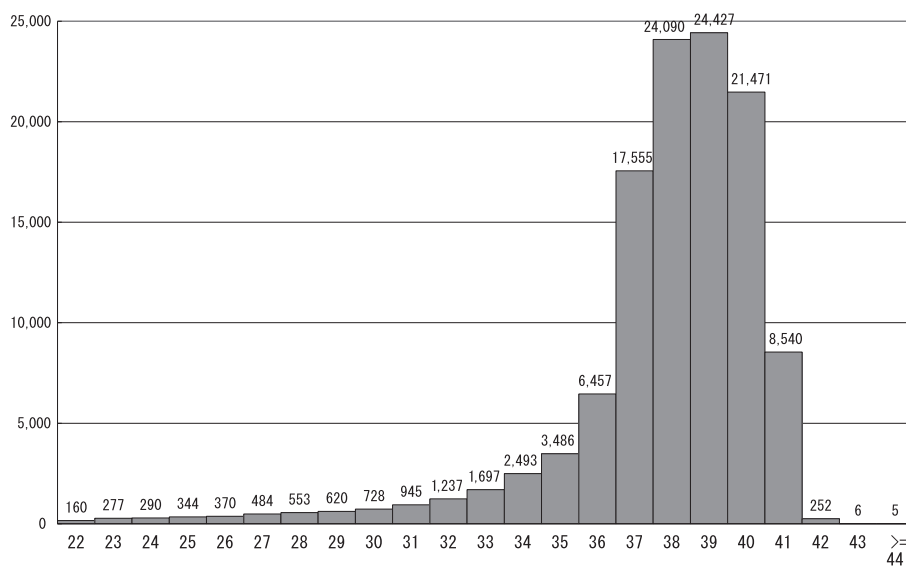


図1 分娩週数の分布

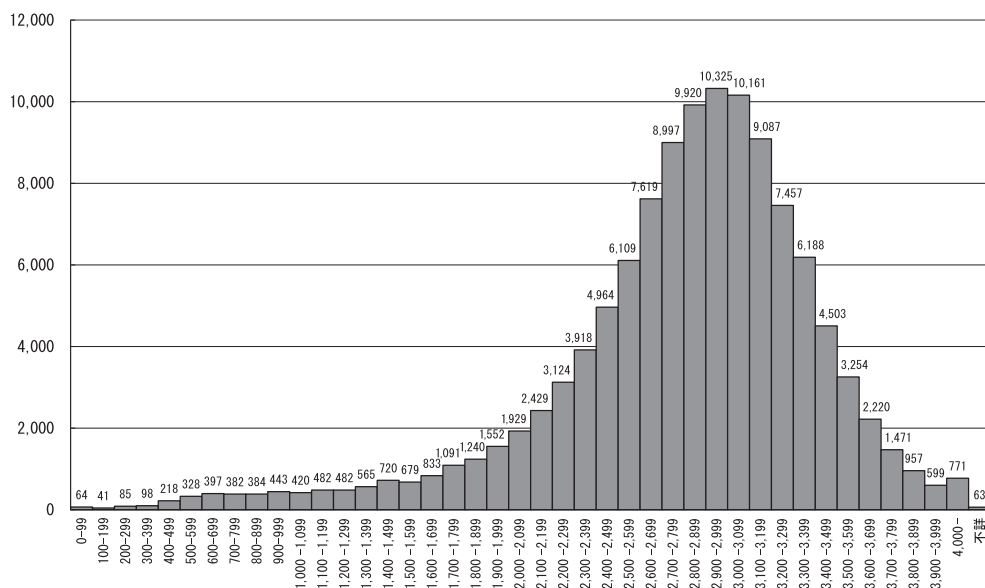


図2 出産体重の分布

～49歳：257，50歳以上：37であった。

5) 不妊治療

有効回答数 116,569 中，13,807(11.8%)が不妊治療による妊娠であった。排卵誘発が3,384，体外受精 6,386，AIH 2,380，その他 2,605(重複回答あり)であった。

6) 分娩胎位

有効回答数 116,569 中，頭位 107,199(92.0%)，骨盤位 7,892(6.8%)，その他 1,478(1.3%)であった。

7) 分娩方法

有効回答数 116,569 中，自然経陰分娩 69,113，吸引

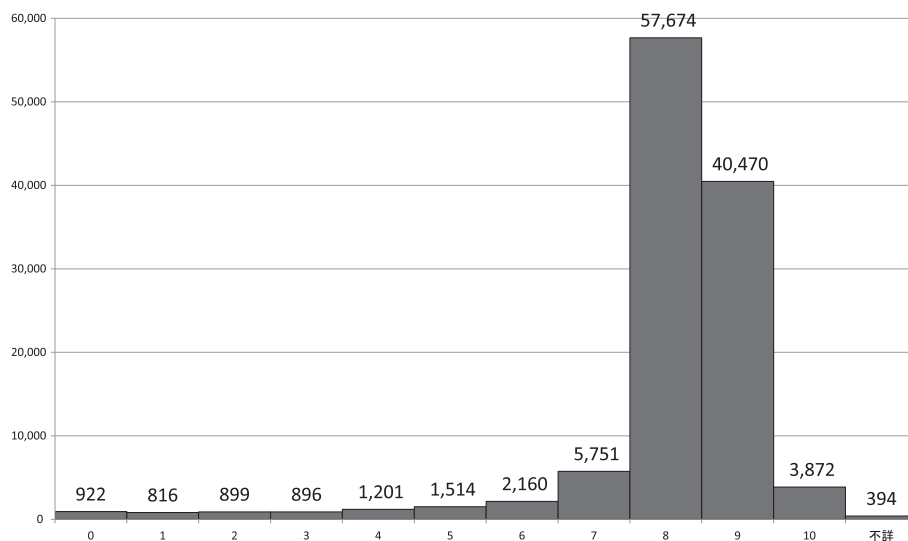


図3 Apgar score(1分値)

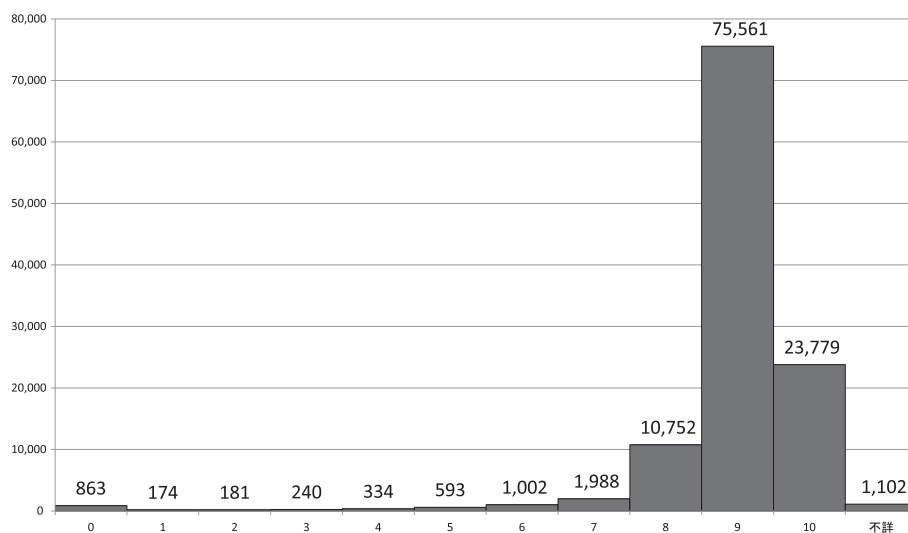


図3 Apgar score(5分値)

分娩 5,990, 鉗子分娩 1,027, 予定帝王切開 21,126, 緊急帝王切開 18,579 であった。

8) 帝王切開率

全体の帝王切開率(予定+緊急)は 34.1%であった。

9) 分娩週数

有効回答数 116,487 中の分娩週数を図1にヒストグラムで示す。

10) 出産体重

有効回答数 116,506 中の出産体重別分娩数を図2に示す。

11) 性別

有効回答数 116,569 中, 男: 59,605, 女: 56,804, 不詳 160 であった。

12) Apgar score 1分値, 5分値の分布

Apgar score 1分値, 5分値の分布を図3に示す。不

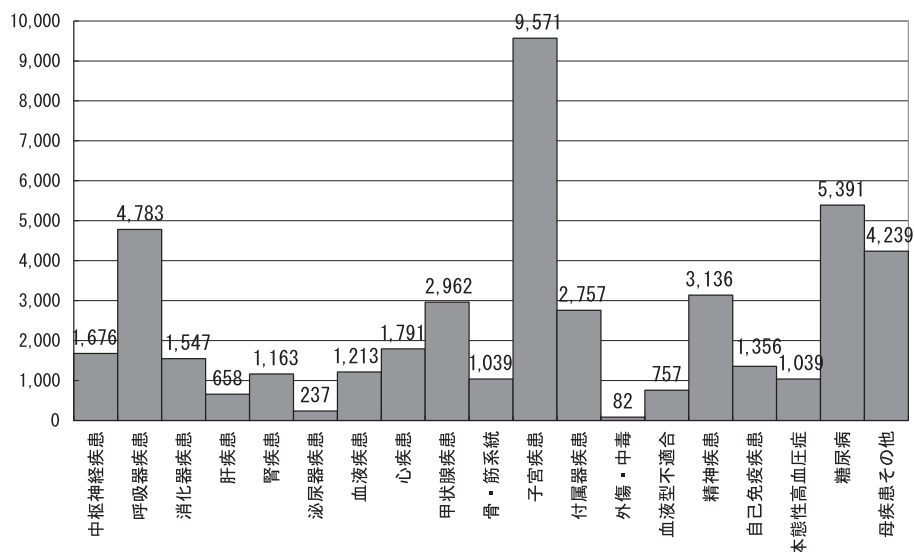


図4 母体疾患(重複あり)

詳または記載なしは1分値, 5分値それぞれ 394, 1,102であった。

13) 分娩時出血量

有効回答数 114,708 中, 分娩時出血量は 0~499g: 60,568, 500~999g: 33,860, 1,000~1,499g: 12,222, 1,500~1,999g: 4,648, 2,000~2,499g: 1,865, 2,500~2,999g: 752, 3,000g 以上: 793 であった。1,000g 以上の出血は全体の 17.7%, 1,500g 以上の出血は 7.0%, 2,000g 以上は 3.0%, 3,000g 以上は 0.7% であった。

14) 誘発促進分娩の有無

有効回答数 116,569 中, 誘発促進分娩は 29,520 件 (25.3%) であった。

15) 分娩時 CTG 異常の有無と異常の種類

有効回答数 116,569 中, 異常ありは 29,390 (25.2%) であった。CTG 異常の種類は, 早発一過性徐脈: 4,542, 軽度変動一過性徐脈: 12,213, 基線細変動の消失: 784, 持続性頻脈: 595, 遅発一過性徐脈: 3,568, 高度変動一過性徐脈: 8,154, 持続性徐脈: 2,979, その他の異常所見 2,028 (重複あり) であった。

16) 母体疾患

有効回答数 116,569 中, 母体疾患は 36,942 例 (31.7%) に合併した。その内訳(重複あり)を図4に示す。

17) 妊娠合併症

有効回答数 116,569 中, 妊娠合併症ありは 68,830 例 (59.0%) であった。その内訳を図5に示す。

18) 母体死亡

母体死亡は7例であった。内訳(死因)は脳出血2例, 脳梗塞, 前置胎盤出血, 羊水塞栓症, 直腸癌, 心疾患 (Marfan 症候群) が各々1例であった。

19) 単胎・多胎

有効回答数 116,569 (出産児数) 中, 単胎 107,972 例, 双胎 8,346 (4,173 組), 3胎 243 例 (81 組), 4胎 8 例 (2 組) であった。

4. 周産期死亡統計

1) 主要臨床死因別統計

周産期死亡の主要臨床死因別統計は, 妊娠高血圧症候群, 母体疾患, 前置胎盤, 常位胎盤早期剝離, その他の胎盤異常, 臍帯の異常, 胎位・胎勢・回旋の異常, 以上に含まれない新生児呼吸障害, 以上に含まれない胎児・新生児低酸素症, 以上に含まれない胎児・新生児損傷, 以上に含まれない低出生体重, 奇形, 胎児・新生児の溶血性疾患, 周産期の感染, 多胎妊娠・双胎間輸血症候群, 非免疫性胎児水腫, その他(不明を含む)の17死因とした。以上の主要死因別に死因別死亡数, 全死亡数に対する割合, 死産数, 早期新生児死亡数, 出生体重別死亡数 (~499g, 500~999g, 1,000g 以上), 分娩週数別死亡数 (22~27 週, 28 週以降) を表2に示した。

2) 登録施設別周産期統計

192 登録施設ごとの出産数, 死産数, 生産数, 早期

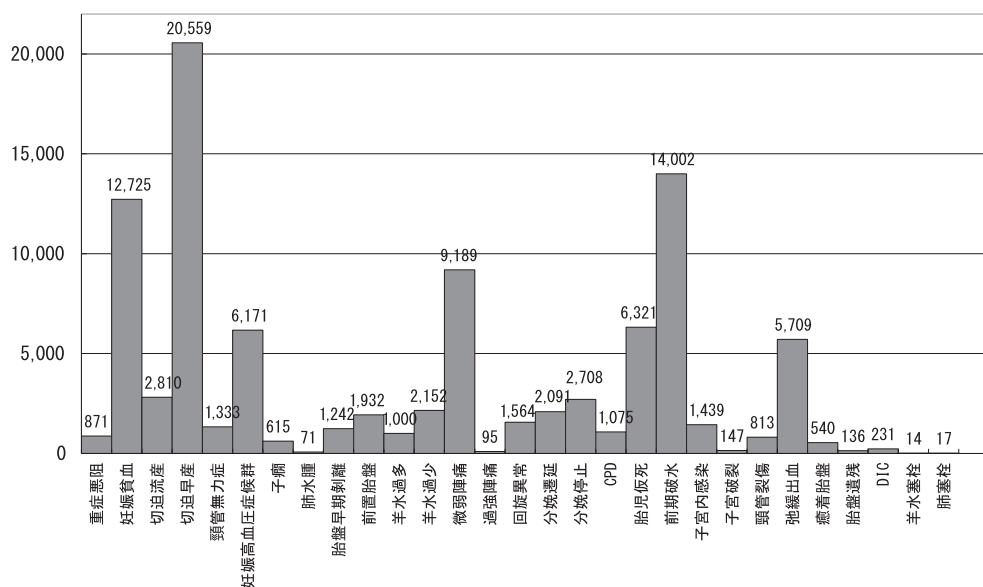


図5 妊娠合併症(重複あり)

表2 主要臨床死因別統計(2011年)

主要臨床死因	死因別 死亡数	%	死産数	早期 新生児 死亡数	後期 新生児 死亡数	新生児 期以降 死亡数	～499g	500～ 999g	1,000g 以上	体重不明・ 記載なし	22～ 27w	28w 以降	週数不明・ 記載なし
(1) 妊娠高血圧症候群	0	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(2) 母体疾患	1	0.0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
(3) 前置胎盤	1	0.0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0
(4) 常位胎盤早期剝離	122	9.0	111	8	3	0	5	6	111	0	11	109	2
(5) その他の胎盤異常	68	5.0	57	9	2	0	41	12	15	0	41	27	0
(6) 臍帯の異常	138	10.2	133	5	0	0	34	42	62	0	59	79	0
(7) 胎位・胎勢・回旋 の異常	0	0.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(8) 以上に含まれない 新生児呼吸障害	57	4.2	7	42	5	3	11	25	21	0	33	24	0
(9) 以上に含まれない 胎児・新生児低酸素症	23	1.7	14	7	2	0	7	5	11	0	9	14	0
(10) 以上に含まれない 胎児・新生児損傷	10	0.7	1	9	0	0	1	2	7	0	4	6	0
(11) 以上に含まれない 低出産体重	86	6.4	40	34	10	2	35	44	7	0	64	22	0
(12) 奇形	352	26.0	150	165	24	13	21	42	289	0	30	320	2
(13) 胎児・新生児の 溶血性疾患	4	0.3	2	1	1	0	0	3	1	0	3	1	0
(14) 周産期の感染	55	4.1	24	22	5	4	15	28	12	0	44	11	0
(15) 多胎妊娠・双胎 間輸血症候群	82	6.1	70	7	5	0	47	25	10	0	42	40	0
(16) 非免疫性胎児水腫	36	2.7	25	9	1	1	2	10	24	0	11	25	0
(17) その他・不明	318	23.5	281	23	4	10	82	82	153	1	104	210	4
合計	1,353	100.0%	917	341	62	33	301	326	725	1	455	890	8

表 3 施設別集計(2011 年)

施設名	出産数* (a)	死産数 (b)	生産数 (c)	早期 新生児 死亡数 (d)	死産率 (e)	早期 新生児 死亡率 (f)	周産期 死亡数 (g)	周産期 死亡率 (h)	周産期 死亡率 (i)	後期 新生児 死亡数 (j)	新生児 期以降 死亡数 (k)	剖検数 (L)	剖検率 (m)
愛育病院	1,425	1	1,424	0	0.7	0.0	1	0.7	0.7	0	0	0	0.0
愛知医科大学	358	5	353	0	14.0	0.0	5	14.2	14.0	0	0	1	20.0
青森県立中央病院	489	3	486	2	6.1	4.1	5	10.3	10.2	0	0	0	0.0
秋田赤十字病院	950	0	950	1	0.0	1.1	1	1.1	1.1	0	0	1	100.0
秋田大学	400	9	391	0	22.5	0.0	9	23.0	22.5	0	0	0	0.0
旭川医科大学	305	2	303	1	6.6	3.3	3	9.9	9.8	0	0	0	0.0
旭中央病院	1,054	3	1,051	2	2.8	1.9	5	4.8	4.7	0	0	0	0.0
足利赤十字病院	513	1	512	0	1.9	0.0	1	2.0	1.9	0	0	0	0.0
アルメイダ病院	180	2	178	0	11.1	0.0	2	11.2	11.1	0	0	0	0.0
安城更生病院	377	2	375	5	5.3	13.3	7	18.7	18.6	0	0	0	0.0
飯塚病院	652	3	649	1	4.6	1.5	4	6.2	6.1	0	0	0	0.0
今給黎総合病院	186	0	186	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
岩手県立久慈病院	108	0	108	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
岩手県立中央病院	609	1	608	0	1.6	0.0	1	1.6	1.6	0	0	0	0.0
岩手県立二戸病院	513	3	510	0	5.8	0.0	3	5.9	5.8	1	0	0	0.0
宇和島市立宇和島病院	465	4	461	0	8.6	0.0	4	8.7	8.6	0	0	0	0.0
永寿総合病院	440	0	440	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
NTT 東日本関東病院	714	0	714	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
愛媛県立中央病院	1,435	21	1,414	3	14.6	2.1	24	17.0	16.7	0	0	1	4.2
愛媛大学	274	3	271	0	10.9	0.0	3	11.1	10.9	0	0	0	0.0
大分県立病院	571	13	558	11	22.8	19.7	24	43.0	42.0	1	5	3	10.0
大分大学	134	0	134	1	0.0	7.5	1	7.5	7.5	0	0	0	0.0
大阪市立大学	591	3	588	5	5.1	8.5	8	13.6	13.5	1	0	2	22.2
大阪大学	557	7	550	9	12.6	16.4	16	29.1	28.7	0	1	3	17.6
大阪府立母子保健総合医療センター	1,720	19	1,701	3	11.0	1.8	22	12.9	12.8	0	0	6	27.3
太田西ノ内病院	704	6	698	0	8.5	0.0	6	8.6	8.5	0	0	0	0.0
岡山市立市民病院	76	0	76	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
岡山大学	355	5	350	1	14.1	2.9	6	17.1	16.9	0	0	0	0.0
沖縄県立中部病院	987	8	979	2	8.1	2.0	10	10.2	10.1	0	0	0	0.0
沖縄県立南部医療センター	485	7	478	5	14.4	10.5	12	25.1	24.7	2	5	3	15.8
小樽協成病院	493	3	490	0	6.1	0.0	3	6.1	6.1	0	0	0	0.0
小浜病院	246	0	246	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
香川大学	563	3	560	0	5.3	0.0	3	5.4	5.3	0	0	1	33.3
鹿児島市立病院	797	11	786	7	13.8	8.9	18	22.9	22.6	1	0	3	15.8
鹿児島大学	286	6	280	1	21.0	3.6	7	25.0	24.5	0	0	1	14.3
神奈川県立こども医療センター	472	26	446	24	55.1	53.8	50	112.1	105.9	4	0	17	31.5
金沢医科大学	228	1	227	2	4.4	8.8	3	13.2	13.2	0	0	0	0.0
亀田総合病院	892	2	890	0	2.2	0.0	2	2.2	2.2	0	0	0	0.0
川崎市立川崎病院	858	0	858	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
北里大学	1,007	11	996	6	10.9	6.0	17	17.1	16.9	2	0	0	0.0
北見赤十字病院	410	3	407	1	7.3	2.5	4	9.8	9.8	0	0	0	0.0
九州大学	842	12	830	3	14.3	3.6	15	18.1	17.8	0	0	0	0.0
京都第一赤十字病院	691	6	685	2	8.7	2.9	8	11.7	11.6	0	0	0	0.0
京都大学	351	5	346	1	14.2	2.9	6	17.3	17.1	0	0	0	0.0
京都第二赤十字病院	498	0	498	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
京都府立医科大学	286	8	278	6	28.0	21.6	14	50.4	49.0	1	0	1	6.7
京都府立与謝の海病院	27	1	26	0	37.0	0.0	1	38.5	37.0	0	0	0	0.0
杏林大学	954	7	947	3	7.3	3.2	10	10.6	10.5	0	0	0	0.0
熊本市民病院	585	11	574	4	18.8	7.0	15	26.1	25.6	0	0	2	13.3
熊本大学	331	7	324	0	21.1	0.0	7	21.6	21.1	0	0	1	14.3

施設名	出産数* (a)	死産数 (b)	生産数 (c)	早期 新生児 死亡数 (d)	死産率 (e)	早期 新生児 死亡率 (f)	周産期 死亡数 (g)	周産期 死亡比 (h)	周産期 死亡率 (i)	後期 新生児 死亡数 (j)	新生児 期以降 死亡数 (k)	剖検数 (L)	剖検率 (m)
倉敷成人病センター	1,625	2	1,623	0	1.2	0.0	2	1.2	1.2	0	0	0	0.0
久留米大学	573	15	558	4	26.2	7.2	19	34.1	33.2	1	0	0	0.0
群馬県立小児医療センター	329	7	322	4	21.3	12.4	11	34.2	33.4	3	1	1	6.7
群馬大学	338	3	335	5	8.9	14.9	8	23.9	23.7	0	0	1	12.5
群馬中央総合病院	776	3	773	0	3.9	0.0	3	3.9	3.9	0	0	0	0.0
慶應義塾大学	589	1	588	3	1.7	5.1	4	6.8	6.8	0	0	2	50.0
高知大学	175	1	174	0	5.7	0.0	1	5.7	5.7	0	0	0	0.0
江南厚生病院	733	2	731	1	2.7	1.4	3	4.1	4.1	0	0	0	0.0
神戸市立医療センター中央市民病院	666	2	664	0	3.0	0.0	2	3.0	3.0	0	0	1	50.0
神戸大学	511	5	506	0	9.8	0.0	5	9.9	9.8	0	0	0	0.0
国立国際医療研究センター	297	0	297	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立循環器病研究センター	326	4	322	5	12.3	15.5	9	28.0	27.6	1	0	3	30.0
国立成育医療研究センター	1,491	18	1,473	7	12.1	4.8	25	17.0	16.8	0	0	0	0.0
国立病院機構岡山医療センター	684	6	678	8	8.8	11.8	14	20.6	20.5	0	0	1	7.1
国立病院機構九州医療センター	173	0	173	2	0.0	11.6	2	11.6	11.6	0	0	0	0.0
国立病院機構呉医療センター	868	4	864	3	4.6	3.5	7	8.1	8.1	0	0	0	0.0
国立病院機構神戸医療センター	356	1	355	0	2.8	0.0	1	2.8	2.8	0	0	0	0.0
国立病院機構小倉医療センター	478	4	474	1	8.4	2.1	5	10.5	10.5	0	0	0	0.0
国立病院機構佐賀病院	668	11	657	3	16.5	4.6	14	21.3	21.0	0	0	0	0.0
国立病院機構高崎総合医療センター	269	1	268	0	3.7	0.0	1	3.7	3.7	0	0	0	0.0
国立病院機構東京医療センター	722	4	718	1	5.5	1.4	5	7.0	6.9	0	0	0	0.0
国立病院機構栃木病院	141	0	141	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立病院機構長崎医療センター	655	6	649	5	9.2	7.7	11	16.9	16.8	2	1	1	7.1
国立病院機構西埼玉中央病院	959	3	956	0	3.1	0.0	3	3.1	3.1	0	0	0	0.0
国立病院機構福島病院	594	1	593	1	1.7	1.7	2	3.4	3.4	0	0	0	0.0
国立病院機構別府医療センター	311	0	311	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
国立病院機構横浜医療センター	848	5	843	0	5.9	0.0	5	5.9	5.9	0	0	0	0.0
済生会宇都宮病院	1,054	3	1,051	0	2.8	0.0	3	2.9	2.8	0	0	0	0.0
済生会下関総合病院	647	7	640	0	10.8	0.0	7	10.9	10.8	0	0	1	14.3
済生会吹田病院	1,072	7	1,065	0	6.5	0.0	7	6.6	6.5	0	1	0	0.0
済生会川内病院	435	1	434	0	2.3	0.0	1	2.3	2.3	0	0	0	0.0
済生会横浜市東部病院	1,041	3	1,038	0	2.9	0.0	3	2.9	2.9	0	0	0	0.0
さいたま市立病院	439	3	436	0	6.8	0.0	3	6.9	6.8	0	0	0	0.0
佐賀大学	150	3	147	0	20.0	0.0	3	20.4	20.0	0	0	1	33.3
佐久総合病院	683	1	682	0	1.5	0.0	1	1.5	1.5	0	0	0	0.0
札幌医科大学	223	5	218	3	22.4	13.8	8	36.7	35.9	0	0	0	0.0
札幌市立札幌病院	748	7	741	7	9.4	9.4	14	18.9	18.7	2	0	2	12.5
産業医科大学	225	5	220	1	22.2	4.5	6	27.3	26.7	0	0	0	0.0
JA 広島総合病院	598	2	596	0	3.3	0.0	2	3.4	3.3	0	0	0	0.0
滋賀医科大学	468	5	463	3	10.7	6.5	8	17.3	17.1	0	0	1	12.5
静岡済生会総合病院	717	2	715	0	2.8	0.0	2	2.8	2.8	0	0	0	0.0
自治医科大学	1,143	9	1,134	6	7.9	5.3	15	13.2	13.1	3	0	1	5.6
篠ノ井総合病院	776	4	772	0	5.2	0.0	4	5.2	5.2	0	0	0	0.0
島根県立中央病院	1,069	3	1,066	1	2.8	0.9	4	3.8	3.7	0	0	0	0.0
島根大学	202	1	201	0	5.0	0.0	1	5.0	5.0	1	0	0	0.0
順天堂大学	840	5	835	4	6.0	4.8	9	10.8	10.7	5	0	1	7.1
順天堂大学浦安病院	915	9	906	5	9.8	5.5	14	15.5	15.3	0	0	1	7.1
順天堂大学練馬病院	741	2	739	1	2.7	1.4	3	4.1	4.0	0	0	0	0.0
昭和大学	1,192	7	1,185	1	5.9	0.8	8	6.8	6.7	0	0	1	12.5
信州大学	854	8	846	2	9.4	2.4	10	11.8	11.7	2	0	1	8.3
駿河台日本大学病院	1	0	1	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
済生会京都府病院	264	1	263	0	3.8	0.0	1	3.8	3.8	0	0	0	0.0

施設名	出産数* (a)	死産数 (b)	生産数 (c)	早期 新生児 死亡数 (d)	早期 死産率 (e)	早期 新生児 死亡率 (f)	周産期 死亡数 (g)	周産期 死亡比 (h)	周産期 死亡率 (i)	後期 新生児 死亡数 (j)	新生児 期以降 死亡数 (k)	剖検数 (L)	剖検率 (m)
聖マリア病院	754	7	747	0	9.3	0.0	7	9.4	9.3	0	0	2	28.6
聖マリアンナ医科大学	766	2	764	1	2.6	1.3	3	3.9	3.9	0	0	0	0.0
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	505	1	504	1	2.0	2.0	2	4.0	4.0	0	0	0	0.0
聖隷浜松病院	1,519	24	1,495	6	15.8	4.0	30	20.1	19.7	1	1	2	6.3
総合太田病院	434	4	430	0	9.2	0.0	4	9.3	9.2	0	0	0	0.0
高槻病院	1,546	7	1,539	1	4.5	0.6	8	5.2	5.2	1	0	0	0.0
千葉大学	618	10	608	4	16.2	6.6	14	23.0	22.7	0	2	1	6.3
土浦協同病院	1,062	7	1,055	2	6.6	1.9	9	8.5	8.5	0	0	0	0.0
帝京大学	536	3	533	0	5.6	0.0	3	5.6	5.6	0	2	0	0.0
東海大学	576	6	570	2	10.4	3.5	8	14.0	13.9	1	0	0	0.0
東京医科歯科大学	363	3	360	1	8.3	2.8	4	11.1	11.0	0	0	1	25.0
東京衛生病院	1,546	5	1,541	0	3.2	0.0	5	3.2	3.2	0	0	0	0.0
東京歯科大学市川総合病院	393	2	391	0	5.1	0.0	2	5.1	5.1	0	0	0	0.0
東京慈恵会医科大学	794	5	789	1	6.3	1.3	6	7.6	7.6	0	0	1	16.7
東京慈恵会医科大学青戸病院	238	2	236	0	8.4	0.0	2	8.5	8.4	0	0	0	0.0
東京女子医科大学東医療センター	661	5	656	0	7.6	0.0	5	7.6	7.6	0	0	0	0.0
東京女子医科大学	716	2	714	0	2.8	0.0	2	2.8	2.8	0	0	0	0.0
東京女子医科大学八千代医療センター	892	13	879	3	14.6	3.4	16	18.2	17.9	0	1	2	11.8
東京大学	891	8	883	3	9.0	3.4	11	12.5	12.3	4	0	0	0.0
東邦大学大森病院	864	6	858	2	6.9	2.3	8	9.3	9.3	0	0	2	25.0
東北大学	849	8	841	0	9.4	0.0	8	9.5	9.4	0	0	0	0.0
徳島大学	690	8	682	8	11.6	11.7	16	23.5	23.2	1	0	1	5.9
豊島病院	584	2	582	0	3.4	0.0	2	3.4	3.4	0	0	0	0.0
獨協医科大学	760	10	750	2	13.2	2.7	12	16.0	15.8	4	5	3	14.3
鳥取県立中央病院	542	4	538	0	7.4	0.0	4	7.4	7.4	0	0	1	25.0
鳥取大学	356	0	356	3	0.0	8.4	3	8.4	8.4	0	0	0	0.0
砺波市立砺波総合病院	427	0	427	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
富山県立中央病院	746	10	736	0	13.4	0.0	10	13.6	13.4	0	0	0	0.0
富山大学	262	11	251	2	42.0	8.0	13	51.8	49.6	0	0	0	0.0
トヨタ記念病院	565	3	562	3	5.3	5.3	6	10.7	10.6	0	6	0	0.0
豊橋市民病院	1,179	6	1,173	1	5.1	0.9	7	6.0	5.9	0	0	0	0.0
都立大塚病院	1,128	1	1,127	2	0.9	1.8	3	2.7	2.7	0	0	0	0.0
長崎市立市民病院	300	2	298	1	6.7	3.4	3	10.1	10.0	0	0	0	0.0
長崎大学	328	7	321	3	21.3	9.3	10	31.2	30.5	0	1	0	0.0
中津市民病院	153	3	150	0	19.6	0.0	3	20.0	19.6	1	0	0	0.0
名古屋市立西部医療センター	795	9	786	0	11.3	0.0	9	11.5	11.3	0	0	0	0.0
名古屋市立大学	476	9	467	8	18.9	17.1	17	36.4	35.7	1	0	5	27.8
名古屋第一赤十字病院	407	12	395	3	29.5	7.6	15	38.0	36.9	0	0	0	0.0
名古屋大学	404	6	398	1	14.9	2.5	7	17.6	17.3	0	0	0	0.0
名古屋第二赤十字病院	1,038	6	1,032	2	5.8	1.9	8	7.8	7.7	3	0	1	9.1
奈良県立医科大学	929	12	917	3	12.9	3.3	15	16.4	16.1	0	0	0	0.0
新潟大学	463	3	460	5	6.5	10.9	8	17.4	17.3	0	0	0	0.0
日本医科大学	315	1	314	0	3.2	0.0	1	3.2	3.2	0	0	0	0.0
日本医科大学武蔵小杉病院	892	3	889	1	3.4	1.1	4	4.5	4.5	0	0	0	0.0
日本医科大学多摩永山病院	720	5	715	0	6.9	0.0	5	7.0	6.9	0	0	0	0.0
日本大学	785	14	771	0	17.8	0.0	14	18.2	17.8	0	0	0	0.0
日本バプテスト病院	438	1	437	1	2.3	2.3	2	4.6	4.6	0	0	0	0.0
函館中央病院	755	3	752	0	4.0	0.0	3	4.0	4.0	0	0	0	0.0
浜松医科大学	604	2	602	0	3.3	0.0	2	3.3	3.3	1	0	0	0.0
姫路赤十字病院	516	4	512	1	7.8	2.0	5	9.8	9.7	1	0	0	0.0
兵庫県立塚口病院	121	1	120	2	8.3	16.7	3	25.0	24.8	0	0	1	33.3
兵庫医科大学	476	4	472	3	8.4	6.4	7	14.8	14.7	0	0	1	14.3

施設名	出産数* (a)	死産数 (b)	生産数 (c)	早期 新生児 死亡率 (d)	死産率 (e)	早期 新生児 死亡率 (f)	周産期 死亡数 (g)	周産期 死亡比 (h)	周産期 死亡率 (i)	後期 新生児 死亡数 (j)	新生児 期以降 死亡率 (k)	剖検数 (L)	剖検率 (m)
兵庫県立こども病院	413	11	402	6	26.6	14.9	17	42.3	41.2	0	0	2	11.8
平鹿総合病院	404	0	404	0	0.0	0.0	0	0.0	0.0	0	0	0	0.0
弘前大学	315	2	313	0	6.3	0.0	2	6.4	6.3	0	0	0	0.0
広島市民病院	1,046	15	1,031	4	14.3	3.9	19	18.4	18.2	0	0	1	5.3
広島赤十字原爆病院	213	1	212	0	4.7	0.0	1	4.7	4.7	0	0	0	0.0
広島大学	417	3	414	1	7.2	2.4	4	9.7	9.6	0	0	0	0.0
福井県立病院	555	7	548	2	12.6	3.6	9	16.4	16.2	0	0	0	0.0
福井大学	114	1	113	0	8.8	0.0	1	8.8	8.8	0	0	0	0.0
福岡赤十字病院	605	3	602	0	5.0	0.0	3	5.0	5.0	0	0	0	0.0
福岡大学	508	9	499	2	17.7	4.0	11	22.0	21.7	0	0	1	9.1
福島県立医科大学	353	7	346	0	19.8	0.0	7	20.2	19.8	0	0	0	0.0
福知山市民病院	544	2	542	0	3.7	0.0	2	3.7	3.7	0	0	0	0.0
船橋中央病院	529	7	522	1	13.2	1.9	8	15.3	15.1	0	0	0	0.0
防衛医科大学	407	6	401	0	14.7	0.0	6	15.0	14.7	0	0	0	0.0
芳賀赤十字病院	344	1	343	0	2.9	0.0	1	2.9	2.9	0	0	0	0.0
北海道大学	309	6	303	4	19.4	13.2	10	33.0	32.4	3	0	0	0.0
松江赤十字病院	427	1	426	0	2.3	0.0	1	2.3	2.3	1	0	0	0.0
三重県立総合医療センター	436	6	430	2	13.8	4.7	8	18.6	18.3	0	0	1	12.5
三重大学	374	7	367	5	18.7	13.6	12	32.7	32.1	0	0	0	0.0
宮崎県立宮崎病院	384	5	379	2	13.0	5.3	7	18.5	18.2	0	0	0	0.0
宮崎大学	307	3	304	1	9.8	3.3	4	13.2	13.0	2	1	2	28.6
武蔵野赤十字病院	1,167	4	1,163	0	3.4	0.0	4	3.4	3.4	0	0	0	0.0
山形県立中央病院	504	0	504	6	0.0	11.9	6	11.9	11.9	1	0	0	0.0
山形済生病院	902	3	899	1	3.3	1.1	4	4.4	4.4	1	0	0	0.0
山形大学	204	1	203	1	4.9	4.9	2	9.9	9.8	0	0	0	0.0
山口県立総合医療センター	768	3	765	0	3.9	0.0	3	3.9	3.9	0	0	0	0.0
山口赤十字病院	692	5	687	1	7.2	1.5	6	8.7	8.7	0	0	1	16.7
山口大学	515	3	512	3	5.8	5.9	6	11.7	11.7	0	0	1	16.7
山梨大学	453	1	452	1	2.2	2.2	2	4.4	4.4	0	0	0	0.0
横須賀共済病院	399	4	395	0	10.0	0.0	4	10.1	10.0	0	0	0	0.0
横浜市立大学附属市民総合医療センター	1,224	16	1,208	6	13.1	5.0	22	18.2	18.0	1	0	1	4.3
横浜南共済病院	873	4	869	0	4.6	0.0	4	4.6	4.6	0	0	0	0.0
横浜労災病院	881	1	880	2	1.1	2.3	3	3.4	3.4	0	0	0	0.0
淀川キリスト教病院	779	1	778	0	1.3	0.0	1	1.3	1.3	0	0	0	0.0
琉球大学	294	4	290	1	13.6	3.4	5	17.2	17.0	0	0	1	20.0
りんくう総合医療センター	1,077	1	1,076	3	0.9	2.8	4	3.7	3.7	1	0	0	0.0
和歌山県立医科大学	611	4	607	4	6.5	6.6	8	13.2	13.1	0	0	1	12.5
和歌山労災病院	449	1	448	1	2.2	2.2	2	4.5	4.5	0	0	0	0.0
全施設	116,569	917	115,652	341	7.9	2.9	1,258	10.9	10.8	62	33	102	7.5

死産率(d) = (c)/(a) × 1,000

早期新生児死亡率(f) = (e)/(b) × 1,000

周産期死亡数(g) = (c) + (e)

周産期死亡比(h) = (g)/(b) × 1,000

周産期死亡率(i) = (g)/(a) × 1,000

剖検率(m) = (L)/(g + j + k) × 10

* : 明らかな誤入力および不良データを除いた採用データを出産数とし、他の統計値もこの母集団を基に算出した。

新生児死亡数、死産率、早期新生児死亡率、周産期死亡数、周産期死亡比、周産期死亡率、剖検数、剖検率を表3に示した。

5. 考察

全出産登録方式によるデータベース(以下、DB)集計を開始して11年目となる。例年、登録出産数は本邦に

おける全出産数の5～6%, 周産期死亡数は本邦の全周産期死亡数の15～20%で推移してきたが, 2011年は登録出産数116,569例, 参加施設数192施設と著増し, 本邦における全出産数および全周産期死亡数の各々11.1%, 39.3%を占めていた。登録数増加の理由としては, 2011年より本DBへの参加が日本周産期・新生児医学会における施設認定基準の細目として追加されたこと, また日本産科婦人科学会の専門医研修施設要件に位置づけられたことが挙げられる。参加施設のうち, 総合周産期センター, 地域周産期センターはおおの65施設, 90施設であり, 周産期センターが全施設の85.2%を占めている。本登録が高次病院におけるハイリスク妊娠分娩例を多く包含した母集団である特徴はほぼ変わっていない。

本DBは個人情報削除された分娩個票が統計解析に寄与できる状態で保管されており, 日本産科婦人科学会の会員であれば研究目的を明らかにし, 周産期委員会委員長に申請し, 承認後にデータを使用できる。2001～2011年の間に臨床研究への利用を目的とした蓄積データの利用申請が計69件寄せられ, 許可が得られている。本邦において高次周産期施設の全分娩に関する周産期情報が蓄積されているDBは他に無いものであり, 今後も引き続き多方面からの解析研究, 発表・投稿を通じて本DBの医学的・社会的意義を高めていただけるよう期待する。

本DB開始後12年目となり, この間に諸種の疾患基準あるいは判定基準が変更され, 現在の臨床の実態にそぐわない入力項目も出てきていることから, 現在のDB内容の改変に向けての取り組みを開始した。さらに, データ項目の改定とあわせて将来的には新生児科の取り組んでいる児のフォローアップデータベースとのリンクも視野に入れた総合的なDB構築を目指すべく, 現在, 関連DBのリンケージに向けて調整中である。

今回の登録システムの設計と集計作業は下記の常置事業委員が担当した。

周産期統計担当(五十音順)

委員: 齋藤 滋, 佐藤 昌司, 塩崎 有宏, 住本 和博, 関口 和企, 竹田 善治, 藤森 敬也, 宮下 進, 室月 淳

Ⅱ. 周産期における医薬品・医療機器の諸課題に関する小委員会

委員長: 竹田 省

委員: 小林隆夫, 久保隆彦, 伊東宏晃, 村上真紀

1. 承認事例報告: 平成24年度 周産期領域では以下の薬剤・機器が承認された。

(ア) 硫酸マグネシウム(マグネゾール, マグセント)

① 効能・効果: 重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防および治療

② 日本妊娠高血圧学会が要望した事項。平成24年10月2日の第13回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において公知該当性が承認され, その後, 保険適応となった。

(イ) B型肝炎ワクチンおよび抗HBs人免疫グロブリン: 母子感染予防の新プロトコル

① 平成25年3月25日に開催された第15回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において, 本学会および日本小児科学会の要望内容通りにHBグロブリンとHBワクチンの用法用量の変更の開発要請が決定された。

(ウ) 産科出血止血用「Bakri 分娩後バルーン」: 薬事承認と保険収載

① 「Cook 分娩後バルーン」として平成24年9月7日に薬事承認された。

② 平成25年4月より保険収載も決定した。

1) 未承認薬・適応外薬に関する検討: 以下の薬剤・薬効に関する活動を継続する必要性を確認した。平成25年度に, 厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で新規要望募集があった場合に再提出する等の対応を予定している。

(ア) エノキサパリンの妊婦, 不育症の適応(皮下注, 自己注)。術後24時間以内の使用を可能にすること。平成25年度以降, HITの頻度調査, 使用実態の調査を企画している。

(イ) 乾燥濃縮人アンチトロンビンIIIの後天性アンチトロンビンIII欠乏症における血栓塞栓症性合併症(Gestosis Index 6点以上の妊娠高血圧症候群に限る)

(ウ) エプタコグアルファ(活性型)(遺伝子組み換え)の生命の危機に関わる産科出血に対する使用: 産科危機的出血に対して, 全国で42例の使用実績がある。未承認薬検討会議で開発要請しないとの判断であったため, 2012年6月に当学会より再検討依頼の要望書を提出した。その後審査管理課と面会を実施し, 検討会議での判断を変えることは困難であるが, 医療上の必要性および適応外使用に対する懸念は理解するので, 企

業と協力のうへ使用実態に関する情報をさらに収集する等により承認申請に向けたアクションを取って欲しいとの見解が示されている。

(エ)フィブリノーゲン製剤：後天性フィブリノーゲン減少症

(オ)PGF2 α (分娩誘発・陣痛誘発の用法・用量変更)：2012年2月に用法用量の一部変更に関する要望書、3月に使用実態調査を厚生労働に提出した。4月に審査管理課と面会し、これまでの経緯や一変の必要性について説明した。2013年1月、審査管理課より、MHLWおよびPMDAで検討中であるとの連絡があった。

(カ)PGF2 α の弛緩出血に対する使用：薬理作用に基づく医薬品の適応外使用事例の募集(55年通知による保険診療拡大)での対応を検討している。海外ではオキシトシン、エルゴメトリンのほか、プロスタグランジンF2 α についても弛緩出血に適応がありガイドラインに掲載されている。

(キ)ニトログリセリン、塩酸リトドリン：胎児蘇生のための子宮収縮抑制、早産帝王切開術での子宮弛緩、内反症の整復など

2. プロスタグランジンF2 α の添付文書記載の改善のため、実態調査が必要と判断し、全国周産期医療(MFICU)連絡協議会の協力で「陣痛誘発・陣痛促進におけるプロスタグランジンF2 α の用法・用量に関する使用実態」調査(別紙1)を実施した。さらにPGE2ジェルの我が国への導入の是非を検討するための基礎資料として「我が国における分娩誘発に備えた子宮頸管熟化促進方法と諸外国における標準治療との比較」(別紙2)を行った。

(別紙1)陣痛誘発・陣痛促進におけるプロスタグランジンF2 α の用法・用量に関する使用実態

担当：村上真紀・海野信也

「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」

陣痛誘発および陣痛促進は、微弱陣痛、遷延分娩や過期産を防ぎ母児の予後を改善する目的で重要である。日本産科婦人科学会および日本産婦人科医会(以下、両会)は陣痛誘発および陣痛促進における子宮収縮薬の有効かつ安全な使用のための指針として「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点(以下、留意点2006)」を2006年に発刊したのち、その改

訂版として、2011年発刊された両会による「産婦人科診療ガイドライン産科編2011」において「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)」を収載した。

子宮収縮薬は、患者個々により、および分娩進行の状況により薬剤の感受性および必要量が異なることから、低用量から投与を開始し、定期的に患者の状態を観察したうえで増量の要否を検討し、投与量を増減していく必要がある。注射薬であるオキシトシンおよびプロスタグランジンF2 α (以下、PGF2 α)に関しては、開始用量、増量間隔、増量幅および最大投与量を、医薬品添付文書の記載内容を基本とし、より慎重な内容が設定されている。

プロスタグランジンF2 α の投与方法

留意点2006編纂当時、PGF2 α 製剤は、プロナルゴンF(ファイザー)とプロスタルモン・F注射液(小野薬品)があり、留意点2006では、以下の理由からプロナルゴンFの承認用法・用量を基本とした内容で投与方法を記載することとされた。

①プロナルゴンFの用法・用量は、開始量、増量間隔、増量幅および最大投与量が具体的に記載されており、低用量から投与を開始し、一定間隔で投与量の増減が検討できる内容である。なお、より慎重に低用量ずつ増量すべきとの考えから、留意点2006では15～30分ごとに1.5 μ g/分増量と設定した。

②プロスタルモン・F注射液の用法・用量は投与量が幅記載で「症状により適宜増減する」と記載されているのみであり、具体性に欠け裁量範囲が大きすぎることによる安全性の懸念がある。一方で、最大投与速度が非常に低く設定されているため、十分な分娩誘発が行われず微弱陣痛や遷延分娩による帝王切開リスクの増大等、母児に対する不利益が危惧される。

留意点2006発刊後、記載された注意事項が遵守された症例においては当該薬剤による特段の問題が特に起こっていないと考えられたことから、留意点2011においても、プロナルゴンFの承認用法・用量を基本にした詳細な投与方法を記載し、推奨している。留意点2011では、より安全性を高めるために、選択除外基準をより厳密に設定したことや、投与開始時速度をさらに低濃度(1.5～3.0 μ g/分)とし、増量に関しても前回増量から30分以上経ていることを条件とする等、より慎重な使用を求めている。

医薬品添付文書

	プロナルゴン F (ファイザー)	プロスタルモン・F (小野薬品)
用法・用量	0.6mL 又は 1mL を静脈内に点滴又は持続注入する。 1. 点滴静注：本剤 0.6mL 又は 1mL に 5% ブドウ糖注射液又は生理食塩液を加えてジノプロストとし 6μg/mL 又は 10μg/mL になるように希釈し、ジノプロストとして毎分 3μg 又は 5μg から投与を開始し、その後陣痛の状態を観察し、有効な陣痛が得られるようになるまで 30 ～ 60 分毎に毎分 3μg 又は 5μg の割合で増量し、以後分娩まで至適量を維持投与する。 2. 持続注入：インフュージョンポンプにより静注する場合、本剤 0.6mL 又は 1mL に生理食塩液を加えて 200mL に希釈し、ジノプロストとして毎分 3 ～ 5μg から投与を開始し、その後陣痛の状態を観察し、有効な陣痛が得られるようになるまで 30 ～ 60 分毎に毎分 3 ～ 5μg の割合で増量し、以後分娩まで至適量を維持投与する。 1. 2. いずれも、投与量は毎分 25μg までとし、毎分 25μg で 60 分投与しても有効な陣痛が得られない場合は投与を中止する。	妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進には通常 1 ～ 2mL を静脈内に点滴または持続注入する。 (1) 点滴静注 本剤 1mL に 5% ブドウ糖注射液または糖液を加えて 500mL に希釈し、通常ジノプロストとして 0.1μg/kg/分の割合で点滴静注する。なお、希釈する輸液の量及び種類は患者の状態に応じて適切に選択する。 (2) シリンジポンプによる静注（持続注入） 本剤 1mL に生理食塩液を加えて 50mL に希釈し、通常ジノプロストとして 0.1μg/kg/分(0.05 ～ 0.15μg/kg/分)の割合で静注する。 (3) 症状により適宜増減する。

表 留意点 2006 及び 2011 における PGF2 α 投与方法の比較

	用法・用量
留意点 2006	初回投与量 0.1μg/kg/分 15 ～ 30 分ごとに 1.5μg/分増量 維持量 6 ～ 15μg/分 安全限界 25μg/分
留意点 2011	PGF2α3000μg を 5% 糖液あるいは生理食塩水 500mL に溶解 (6μg/mL) 開始時投与量：15 ～ 30mL/時間 (1.5 ～ 3.0μg/分) 維持量：60 ～ 150mL/時間 (6 ～ 15μg/分) 安全限界：250mL/時間 (25μg/分) 増量：30 分以上経てから時間当たりの輸液量を 15 ～ 30mL (1.5 ～ 3.0μg/分) 増やす

しかしながら、プロナルゴン F は販売中止(2009 年 4 月経過措置期間終了)となり、現在プロスタルモン・F 注射液・1000/2000 およびその後発医薬品(プロスタグランジン F2 α 注射液「科研」1000(科研製薬))のみが販売されているため、診療ガイドラインの推奨内容と医薬品添付文書の内容に結果的に差異が生じているのが現状である。プロスタルモン・F 注射液の添付文書における用法・用量では、上述のとおり、投与開始量および増量幅等投与方法の具体性が欠けていることによる有害事象の発生、および、低く設定された最大投与速度による母児に対する不利益が懸念される。

PGF2 α の使用実態およびガイドラインの遵守状況

添付文書と診療ガイドライン(留意点 2011)の推奨内容に結果として差異が生じている現状を踏まえ、PGF2 α の使用実態およびガイドライン(留意点 2006 および留意点 2011)の遵守状況の調査を行うこととし

た。全国各都道府県の総合周産期母子医療センターあるいはそれに準じる施設の産科側の代表者で構成される、全国周産期医療(MFICU)協議会会員の各施設を対象とし、過去 1 年間(2011 年 1 月 1 日～2011 年 12 月 31 日)における分娩誘発・陣痛促進目的での PGF2 α の使用状況について調査を実施した。調査期間中(2012 年 2 月 5 日～2012 年 2 月 29 日)に回答があったのは 114 施設であった。

①オキシトシンと PGF2 α の使用割合

分娩誘発および陣痛促進に PGF2 α を使用すると回答した施設は 95/114 施設(83.3%)であり、多くの施設で PGF2 α が使用されていた。オキシトシンとの使用割合については、多くの施設が「オキシトシンのほうが圧倒的に多い」「オキシトシンのほうがやや多い」と回答した(下図)。なお、通常はオキシトシンのみの使用だが震災後の供給不安定により PGF2 α を使用したと

の回答もあった。

②PGF2 α 使用時の用法・用量に関する「ガイドライン」の遵守状況

前問でPGF2 α を使用すると回答した施設において、用法・用量(開始量, 増量幅および増量間隔)を「ガイドライン」の推奨内容どおりに投与していたかを質問したところ, PGF2 α を使用したと回答した全施設が「ガイドライン」の推奨内容どおりに投与したと回答した。

③PGF2 α 投与との関連が否定できない重篤な有害事象の経験の有無

PGF2 α 使用例において, 薬剤投与との関連が否定できない重篤な有害事象(子宮破裂あるいは蘇生のために気管挿管を要した児の出生等)の経験の有無について質問したところ, PGF2 α を使用したと回答した全施設において「経験なし」との回答が得られた。

④その他

分娩誘発・促進目的ではないが, オキシトシンやエルゴメトリンマレイン酸塩を投与しても子宮収縮不良であるようなコントロール困難な弛緩出血の症例に対して, PGF2 α を子宮筋に局注することがあると記載した施設が11施設あった。国内では適応外であり「ガイドライン」にも使用を推奨する記載はないが, 欧米主要各国においてPGF2 α は子宮筋局注による分娩後の弛緩出血に関する効能を有し, 海外の主要な教科書や診療ガイドラインにおいてその使用が推奨されているものであり, 国際的に弛緩出血に対する標準治療のひとつであるため, 国内においてもPGF2 α の子宮筋局注を試みる施設は少なからず存在すると考えられる。今後, 適切な使用の方策を検討する必要があるものと

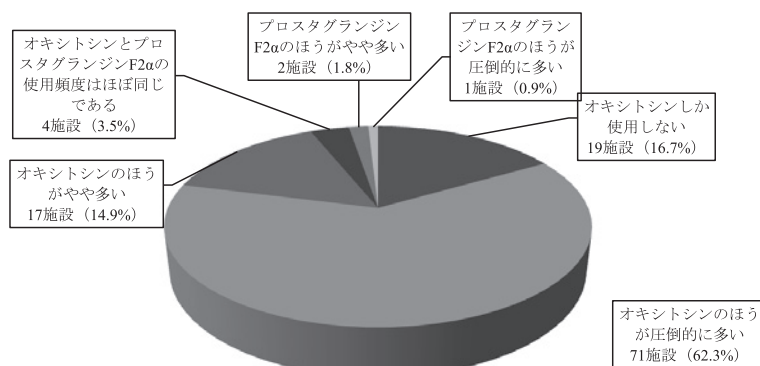
考える。

以上, オキシトシンのほうが汎用される傾向にあったものの, 81%の施設でPGF2 α が使用されていた。また, 調査対象としたすべての施設において, 分娩誘発および陣痛促進におけるPGF2 α の用法・用量は, 「ガイドライン」の推奨内容が遵守されていることが明らかとなった。また, ガイドラインの推奨内容に沿った投与が行われた施設ではPGF2 α 投与に関連したと考えられる重篤な有害事象は報告されなかった。

安全で有効な使用のために

公益財団法人日本医療機能評価機構産科医療補償制度再発防止委員会による第1回産科医療補償制度再発防止に関する報告書(2011年8月)において公表された事例15例のうち子宮収縮薬を使用していたのは6件であり(いずれもオキシトシン), 「分析対象事例6件すべてが「産婦人科診療ガイドライン—産科編2008」, および「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点」に示されている使用方法と異なっていたとされている。その中で, ①開始時投与量, 時間毎に増量する量, 維持量が多い, ②投与中に分娩監視装置を連続的に装着し, 過強陣痛や胎児機能を評価していない, ③診療録にオキシトシンの投与量, 投与速度, 陣痛の状況, 胎児心拍数に関する記載が乏しく, 記録の不備がある, ④医師が妊産婦または家族に十分な説明を行った記録が明確ではない, などの問題点がみられた。」と記載されている。

2010年に公表された独立行政法人医薬品医療機器総合機構における調査結果報告書(<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000000jff9-att/2r9852000000>)



回答施設数:114 施設

図 オキシトシンとPGF2 α の使用割合

調査回答施設一覧(五十音順)

愛仁会高槻病院	高知県・高知市病院企業団立高知医療センター	富山大学附属病院
愛染橋病院	国立成育医療研究センター	豊橋市民病院
愛知医科大学病院	国立病院機構岡山医療センター	長岡赤十字病院
青森県立中央病院	国立病院機構佐賀病院	長崎大学病院
秋田赤十字病院	国立病院機構長崎医療センター	長野県立こども病院
安城更生病院	国立病院機構長良医療センター	名古屋第一赤十字病院
石川県立中央病院いしかわ総合母子医療センター	国立病院機構西埼玉中央病院	名古屋第二赤十字病院
岩手県立中央病院	国立病院機構福島病院	奈良県立医科大学附属病院
愛媛県立中央病院	国立病院機構三重中央医療センター	新潟市民病院
大分県立病院	済生会山形済生病院	新潟大学医歯学総合病院
大分市医師会立アルメイダ病院	埼玉医科大学総合医療センター	西吾妻福祉病院
大分大学医学部附属病院	滋賀医科大学附属病院	日本医科大学多摩永山病院
大阪市立大学医学部附属病院	静岡県立こども病院	日本赤十字社医療センター
大阪大学医学部附属病院	自治医科大学附属病院	日本大学医学部附属板橋病院
大阪府立母子保健総合医療センター	島根県立中央病院	芳賀赤十字病院
大津赤十字病院	順天堂大学医学部附属順天堂医院	函館中央病院
岡山赤十字病院	順天堂大学医学部附属浦安病院	八戸市立市民病院
岡山大学病院	昭和大学病院	浜松医科大学医学部附属病院
沖縄県立中部病院	聖マリア病院	兵庫医科大学病院
香川大学医学部附属病院	聖隷浜松病院	兵庫県立こども病院
鹿児島市立病院	聖隷三方原病院	弘前大学医学部附属病院
神奈川県立こども医療センター	聖路加国際病院	広島市立広島市民病院
亀田総合病院	仙台医療センター	福井大学医学部附属病院
川崎医科大学附属病院	仙台赤十字病院	福岡大学病院
北九州市立医療センター	千葉大学医学部附属病院	福島県立医科大学附属病院
君津中央病院	筑波大学附属病院	防衛医科大学校病院
九州大学病院	津山中央病院	母子愛育会附属愛育病院
京都第一赤十字病院	鶴岡市立荘内病院	北海道大学病院
杏林大学付属病院	東海大学医学部附属病院	三重大学医学部附属病院
近畿大学医学部附属病院	東京慈恵会医科大学附属病院	宮城県立こども病院
釧路赤十字病院	東京女子医科大学病院	宮崎大学医学部附属病院
熊本市民病院	東京女子医科大学八千代医療センター	山形県立中央病院
倉敷中央病院	東京大学医学部附属病院	山形大学医学部附属病院
久留米大学病院	東邦大学医療センター佐倉病院	山口県立総合医療センター
群馬県立小児医療センター	東北大学病院	山梨県立中央病院
慶應義塾大学病院	徳島大学病院	横浜市立大学付属市民総合医療センター
県立広島病院	獨協医科大学病院	りんくう総合医療センター
厚生連高岡病院	富山県立中央病院	和歌山県立医科大学附属病院

以上

jfm3.pdf)においても、重篤な有害事象の報告例と子宮収縮薬との因果関係が検討されており、適切な投与方法の遵守および分娩監視の重要性が強調されている。

今般実施した使用実態調査の結果も含め、これまで得られている情報からは、診療ガイドライン(留意点2011)の記載内容に沿った患者選択や投与方法および適切な分娩監視が徹底される前提において子宮収縮薬は安全に使用可能であり、そのメリットが最大に生かされるものと考えられることから、ガイドラインの遵

守を引き続き周知することが重要と考える。

なお、PGF2αの投与方法として留意点2011で推奨される内容がより適切と考えられること、および現在販売されているプロスタルモン・F注射液の添付文書における用法・用量は具体性に欠け安全性の懸念がある等の問題があることから、両会は、プロスタルモン・F注射液1000/2000の「妊娠末期における陣痛誘発・陣痛促進・分娩促進」における用法・用量を、留意点2011と同様の以下の内容に変更するよう、2012年2月8日

付で厚生労働大臣、日本医師会疑義解釈委員会および製造販売業者である小野薬品株式会社宛に要望書を提出している。

(別紙2) 我が国における分娩誘発に備えた子宮頸管熟化促進方法と諸外国における標準治療との比較

担当 伊東宏晃

はじめに

我が国では過期産の予防、母体合併症、計画分娩など様々な適応で分娩誘発が行われている。子宮頸管熟化が不良である場合は分娩誘発を行う場合の完遂率が低いため、その取り扱いは大変な問題である。諸外国では子宮頸管に熟化を促す目的で経腔的にプロスタグランジン製剤を用いることが標準的な治療方法となっている。一方、我が国では機械的な頸管拡張方法が主に用いられている。頸管熟化の生理、熟化促進方法の理論、諸外国のガイドラインからみた標準治療、我が国で行われている頸管熟化手技との比較と問題点について概説する。なお、今回は胎児死亡に対する分娩誘発に関しては含んでいない。

子宮頸管熟化の生理

子宮体部の主に平滑筋細胞から構成されるが、子宮頸部は主に線維芽細胞から構成される¹⁾。分娩時子宮体部の子宮平滑筋は強力に収縮しいわゆる陣痛となる。一方、子宮頸部を主に構成する線維芽細胞は平滑筋細胞のような収縮あるいは弛緩といった機能は乏しい。子宮頸管熟化すなわち子宮頸管の軟化、開大といった比較的短時間における劇的な変化の主体は細胞間マトリックスの変化である¹⁾²⁾。具体的には、急激な好中球や単球の浸潤にともない線維芽細胞の細胞間隙を強固に結びつけていたコラーゲン線維束が細網化してさらに分解されるとともにヒアルロン酸など保水性を有するムコ多糖が急速に増加する¹⁾²⁾。このような背景から子宮頸管熟化は生理的な炎症反応とも呼ばれる³⁾。基礎的な研究から、陣痛にともなう先進児頭による周期的な圧迫により、子宮頸部の線維芽細胞から好中球や単球の遊走を促すケモカインの産生⁴⁾やヒアルロン酸の産生⁵⁾が促されることが明らかとなり、分娩第一期において子宮体部の収縮と子宮頸部の熟化は軌を一にして進行すると考えられている。

子宮頸管熟化と分娩誘発の完遂

分娩誘発を開始する時点における子宮頸管熟化の進行度は分娩誘発の完遂に大きな影響を及ぼす。子宮頸管熟化の指標として内診所見をもとにした Bishop ス

コアが用いられている。我が国で四半世紀以上前に行われた大規模な検討により妊娠 38 週時点で Bishop スコアが4点以下の場合には、過期産になる頻度が高く、遷延分娩となるハイリスクであると報告されている⁶⁾。米国 ACOG の Practice Bulletin では Bishop スコアが6以下の場合子宮頸管の熟化が不良(unfavorable)であり、9点以上の場合(more than 8)分娩誘発の完遂率は自然陣痛による分娩と同程度であると記載されている⁷⁾。

子宮頸管熟化促進の理論と方法

子宮頸管熟化を促す方法論は機械的な拡張と薬剤投与に大別される。

1) 機械的な拡張

子宮頸管を機械的に拡張することで熟化が進行する機序は完全には解明されていない。子宮頸管に対する伸展刺激により局所からケモカインが分泌され白血球浸潤を惹起し細胞外マトリックスの変化が進行するという可能性が考えられている^{3)~5)}。

具体的な方法として、卵膜剥離、ラミナリア桿、吸湿性の拡張剤、メトロイリンテル、フォーリーカテーテルなどがある。機械的拡張を行った場合には近傍に位置する脱落膜周辺における内因性のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ などの産生を促すと考えられることから子宮体部の収縮をも促進することが多い。

ラミナリア桿や吸湿性の拡張剤は母体あるいは新生児の感染リスクを高くする可能性が報告されている^{7)~11)}。プロスタグランジンの経腔的な投与に比べて、過強陣痛(10分間に5回以上の子宮収縮として定義されることが多い)のリスクが少ない可能性が指摘されている¹¹⁾。しかし、英国の National Collaborating Center for Women's and Children's Health のガイドライン(2008)では、「機械的な拡張(バルーンカテーテルやラミナリア桿)は、プロスタグランジン製剤に比べて24時間以内の分娩率を改善せず、帝王切開率を減少しないことから、機械的な拡張は分娩誘発におけるルテインケアとして行うべきではない(should not be used)」と推奨している¹¹⁾。なお、当該ガイドラインでは推奨レベルの分類はなく“should”あるいは“consider”などという記載で推奨を表現している。

2) 薬剤投与

I 我が国で用いられている薬剤

- ・エストロゲン前駆物質[成分名: プラステロン硫酸ナトリウム水和物](マイリス[®]、レボスパ[®]、アイリストーマ[®]等)

○剤形・投与方法；静注用(マイリス[®]腔坐剤は2010年販売中止となった)。

我が国で唯一「妊娠末期子宮頸管熟化不全(子宮口開大不全，頸部展退不全，頸部軟化不全)における熟化の促進」に対して保険適応のある薬剤である。胎児副腎から生理的に産生されるエストロゲン前駆物質DHA-Sを投与することで比較的緩徐に作用すると考えられている。

・プロスタグランジンE₂製剤[成分名：ジノプロストン]⁽¹⁾(プロスタグランジンE₂錠[®])

○剤形；錠剤

○投与方法；内服(内服は海外では一般的でない) 本剤に対する我が国の保険適応は「妊娠末期における陣痛誘発並びに陣痛促進」であり，子宮頸管の熟化に対する適応は無い。英国のガイドラインでは，プロスタグランジンE₂内服薬は子宮頸管の熟化が不良な場合，プラセボ群に対して帝王切開率を減少させるとしている⁽¹¹⁾。しかし，「プロスタグランジンE₂製剤の経腔的投与やオキシトシンの静脈投与に比べて効果が優れている点を全く認めないことから，プロスタグランジンE₂内服薬を分娩誘発に用いるべきではない(should not be used)」と推奨している⁽¹¹⁾。

II 海外のガイドラインで推奨されている代表的な薬剤

・プロスタグランジンE₂製剤[成分名：ジノプロストン]

○剤形；ゲル剤，錠剤，ペッサリー型徐放剤

○投与方法；経腔的投与を推奨するガイドラインが多いが，経頸管的投与方法もある⁽⁷⁾⁽¹¹⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。

海外のガイドラインでは第一選択として推奨されていることが多い⁽⁷⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾。分娩時には子宮筋近傍の卵膜でプロスタグランジンE₂が大量に産生されパラクリンに作用することで頸管熟化のみならず子宮体部の収縮も促進すると考えられている⁽¹³⁾。したがって，生理的な頸管熟化と子宮収縮に近似した効果が期待される。本剤を投与した場合は子宮頸管熟化の促進とともに子宮体部の収縮を促すことになり，そのまま陣痛が発来して分娩となることも少なくない。

・プロスタグランジンE₁製剤[成分名：ミソプロストール]

○剤形；錠剤(米国では100μgの錠剤を四分割して約25μgを用いる)⁽⁷⁾。

○投与方法；米国ACOGのガイドラインでは経腔

的，内服，舌下投与が可能と記載している⁽⁷⁾。

米国のFDAでは2002年に妊婦の頸管熟化ならびに分娩誘発に対して認可された⁽⁷⁾。米国ACOGのPractice Bulletin(2009年)では，妊娠28週未満の分娩誘発においてミソプロストールはBishopスコアにかかわらず最も効果的な分娩誘発の方法であると記載している(推奨レベルA)⁽⁷⁾。これに対して，英国では分娩誘発に対して認可されておらず，National Collaborating Center for Women's and Children's Healthのガイドライン(2008)では，胎児死亡症例あるいは臨床治験以外の場合にはミソプロストールを分娩誘発方法に用いるべきではないと記載している⁽¹¹⁾。2001年と若干古い記載であるがカナダのSOGCのPractice Guidelineでは，児が生存している場合の分娩誘発において，ミソプロストールの至適用量ならびに投与方法が明らかでないことから，臨床治験にとどめることを勧めている(推奨レベルI B)⁽¹²⁾。

我が国ではミソプロストール内服薬(サイトテック[®])は「非ステロイド性炎症鎮痛剤の長期投与時にみられる胃潰瘍および十二指腸潰瘍」が保険適応であり，妊婦への投与は禁忌である。

海外のガイドラインの紹介

諸外国において推奨される分娩誘発に用いる薬剤や投与方法は必ずしも軌を一にしていない。頸管熟化という視点から分類して紹介する。

1) 子宮頸管熟化の良・不良にかかわらずファーストラインとしてプロスタグランジンE₂製剤[成分名：ジノプロストン]を経腔的に用いることを推奨するガイドライン

① 英国 National Collaborating Center for Women's and Children's Health のガイドライン(2008)

分娩前にBishopスコアのチェックを求めているが，Bishopスコアの結果や前期破水の有無にかかわらず分娩誘発にはプロスタグランジンE₂製剤[成分名：ジノプロストン]を経腔的に用いる。

・ジノプロストン錠剤(3mg)あるいはゲル剤(1mg, 3mg)を経腔的に投与する。

・陣痛が確立されない場合には6時間後に再度投与する(2回目までで終了)

あるいは

・ジノプロストンのペッサリー型徐放剤(10mg)を24時間挿入(1回のみ)

- ・上記のいずれかの方法で分娩誘発が完遂できなかった場合は、再度ジノプロストンの経腔投与、オキシトシンの点滴静注、選択的帝王切開などを考慮する

以下に同ガイドラインの興味深い推奨を抜粋する

- ・オキシトシン静注単独による分娩誘発は行うべきではない(should not be used).
- ・人工破膜とオキシトシン静注による分娩誘発をファーストラインの分娩誘発とすべきではない(should not be used).
- ・人工破膜単独による分娩誘発をファーストラインの分娩誘発とすべきではない(should not be used).

2) Bishop スコア 6 点以下の場合には子宮頸管熟化不良, 7 点以上を熟化良好として異なる分娩誘発方法を推奨するガイドライン

②オーストラリア Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline 2011¹⁴⁾

〈子宮頸管熟化不良(Bishop スコア 6 点以下)の場合〉

- ・プロスタグランジン E₂ ゲル剤[成分名: ジノプロストン]ジノプロストンのゲル剤
初産婦(2mg), 経産婦(1mg)を経腔的に投与する.

- ・6 時間後に同容量を経腔的に投与する

あるいは

- ・ジノプロストンのペッサリー型徐放剤(10mg)を 24 時間挿入(1 回のみ)

禁忌(抜粋)

- ・ジノプロストン投与による過強陣痛の既往
- ・5 人以上の分娩既往(ゲル剤)
- ・4 人以上の分娩既往(ペッサリー型徐放剤)
- ・子宮手術の既往

〈子宮頸管熟化良好(Bishop スコア 7 点以上)の場合〉

- ・オキシトシンの点滴静注

慎重投与

- ・ジノプロストンのゲル剤投与から 6 時間以内の場合
- ・ジノプロストンのペッサリー型徐放剤投与から 30 分以内の場合
- ・子宮手術の既往
- ・5 人以上の分娩既往

③カナダ SOGC Clinical Practice Guideline 2001

〈子宮頸管熟化不良(Bishop スコア 6 点以下)の場合〉

- ・プロスタグランジン E₂ ゲル剤[成分名: ジノ

ロストン]ジノプロストンのゲル剤 1~2mg を経腔的に投与する(推奨レベル I ~ II-3A)

- ・6~12 時間後に 3 回まで同容量を経腔的に投与する(推奨レベル I ~ II-3A)

推奨からの抜粋

- ・メタ解析からオキシトシン静脈投与は頸管熟化の促進に有効ではない(推奨レベル I E)
- ・児が生存している場合において, ミソプロストールの至適な用量や投与方法について十分に知られていないことから, その使用は臨床治験に限られる(推奨レベル I B)
- ・過強陣痛(頻回の子宮収縮), とりわけ胎児機能不全を伴う場合, ジノプロストンのペッサリー型徐放剤であれば抜去し, ゲル剤を経腔あるいは経頸管投与している場合その除去に努める(推奨レベル III B)

解説文からの抜粋

- ・他の投与方法としてジノプロストンのゲル剤(0.5mg)を子宮頸管内に 6 時間ごとに 3 回まで投与, ノプロストンのペッサリー型徐放剤(10mg)を 12 時間以上挿入などを紹介している.
- ・ジノプロストゲル剤を使用してから, オキシトシンの点滴静注を開始するまでの至適時間に関する RCT は存在しない. 多くの研究では 6 時間後にオキシトシンの点滴静注を開始しているものが多い. 添付文書ではゲル剤を経腔投与した場合は最低 12 時間, ゲル剤を経頸管投与した場合は最低 6 時間あけることを推奨している.
- ・機械的な拡張方法(フォーリーカテーテル, ラミナリア桿, 吸湿性の拡張剤)の有効性に関する報告は多様で有り, 一定の見解を導くためにはさらなる研究が必要である.

〈子宮頸管熟化良好(Bishop スコア 7 点以上)の場合〉

頸管熟化が良好の場合, 一定の方針は記載されていない. 方法として, 人工破膜, オキシトシンの点滴静注, プロスタグランジン製剤, 卵膜剝離などが示されている.

推奨からの抜粋

- ・分娩取り扱い施設では, 分娩誘発におけるオキシトシン使用の施設内ガイドラインを設定すべきである(推奨レベル III B)

解説文からの抜粋

- ・分娩誘発の有効性に関するオキシトシン静注とプロスタグランジン製剤の比較について良好な

エビデンスは乏しい。さらに、子宮頸管熟化が良好な場合において、ジノプロストンのゲル剤の至適容量は確定されていない。以上より、子宮頸管熟化が良好な場合にオキシトシン静注を行うかジノプロストンのゲル剤の投与を行うかの判断は妊婦の好みと医師の裁量となる。

3) 子宮頸管熟化の良・不良と具体的な分娩誘発方法の推奨を明確には記載していないガイドライン

④米国 ACOG Practice Bulletin No. 107 Induction of labor 2009⁷⁾

Bishop スコアが6以下の場合子宮頸管の熟化が不良であり、9点以上の場合分娩誘発の完遂率は自然陣痛による分娩と同程度であると記載されている。しかし、子宮頸管熟化と分娩誘発方法の選択に関して具体的な関連の記載は無い。

推奨の抜粋

- ・プロスタグランジン E 誘導体(E₁ と E₂ の誘導体)は子宮頸管熟化と分娩誘発に有効である(推奨レベル A)
- ・前期破水症例においてプロスタグランジン E₂ 製剤[成分名: ジノプロストン]の経腔投与は安全かつ有効と思われる(推奨レベル A)
- ・妊娠 28 週未満の分娩誘発においてプロスタグランジン E₁ 製剤[成分名: ミソプロストール]は Bishop スコアにかかわらず最も効果的な分娩誘発の方法である(推奨レベル A)
- ・子宮手術既往がある妊婦において妊娠後期の場合、分娩誘発においてミソプロストールを用いるべきではない(推奨レベル A)
- ・低容量レジメあるいは高容量レジメによるオキシトシン点滴静注は分娩誘発において有効である(推奨レベル A)。
- ・フォーリーカテーテルは子宮頸管熟化と分娩誘発において有効な代替手段である(推奨レベル A)

解説文からの抜粋

- ・ジノプロストンの経頸管投与あるいは経腔投与が用いられることが多い(commonly used)。
- ・ジノプロストンの経頸管投与から次回投与までは6~12時間の間隔を開ける。24時間以内に3回までと添付文書に記載されている。
- ・ジノプロストン 1.5mg 頸管内投与あるいは2.5mg 経腔投与の後、オキシトシンの点滴静注を開始するまで6~12時間の間隔をあけるべき

であると添付文書に記載されている。

- ・ミソプロストールの100μg錠剤を四分分割して約25μgを一回投与量として用いる。経腔的、内服、舌下投与が可能である。投与間隔は3~6時間を超えないようにする(should not be more than)。
- ・ミソプロストール投与からオキシトシン点滴静注の開始まで4時間以上間隔をあける。

⑤オーストラリア South Australian Perinatal Practice Guideline¹⁵⁾

Bishop スコア 5 点以上の場合、4 点以下の場合に比べて分娩誘発が容易であり、Bishop スコアが低い場合には分娩誘発の完遂率が低く帝王切開率が高くなると記載されている。しかし、子宮頸管熟化と分娩誘発方法の選択に関して具体的な関連の記載はない。

子宮頸管の熟化と分娩誘発の方法として、卵膜剝離、人工破膜、プロスタグランジン E₂ 製剤[成分名: ジノプロストン]、フォーリーカテーテル、オキシトシンの点滴静注があることが列記され、各々について解説文が記載されている。

プロスタグランジン E₂ 製剤についての解説文からの抜粋

・禁忌

1. 子宮手術の既往
2. ジノプロストン投与に対する過強陣痛の既往、
3. ジノプロストン投与による過強陣痛の既往
4. 5人以上の分娩既往(ゲル剤)
5. 4人以上の分娩既往(ペッサリー型徐放剤)
6. 前期破水例
7. 多胎妊娠で胎児が頭位出ない場合(ペッサリー型徐放剤)など

・プロスタグランジン E₂ ゲル剤[成分名: ジノプロストン]ジノプロストンのゲル剤

1. 初産婦(2mg)、経産婦(1mg)を経腔的に腔の後腔門蓋に投与する
2. 6時間後に同容量を経腔的に投与する。ただし、陣痛が確立している場合は次回投与を行わない。人工破膜が可能であれば人工破膜を行い次回投与を行わない。
3. 12時間の最大投与量は、初産婦(4mg)、経産婦(3mg)
4. 最大投与量を投与した後に人工破膜が不可

能であった場合、1mgあるいは2mgのジノプロストンのゲル剤の追加投与を考慮することがある

5. ジノプロストンのゲル剤の投与からオキシトシンの点滴静注を開始するまで6時間以上間隔をあける

- ・ジノプロストンのペッサリー型徐放剤(10mg)を24時間挿入(1回のみ)

ペッサリー型徐放剤除去からオキシトシンの点滴静注を開始するまで30分以上間隔をあける

- ・過強陣痛(頻回の子宮収縮)への対応

1. ペッサリー型徐放剤はテープを牽引することで除去する
2. ジノプロストンのゲル剤を使用した場合は用手的除去を考慮する
3. 体位変換、連続モニタリング
4. tocolysisを考慮する
5. 帝王切開を考慮する

- ・Bishopスコア8点以上で陣痛が無い場合は人工破膜を考慮する

フォーリーカテーテルについての解説文からの抜粋

- ・適応

1. 薬剤投与が禁忌である症例
2. 分娩誘発の緊急性が無い場合でBishopスコアが6点以下場合

オキシトシン点滴静注についての解説文からの抜粋

- ・適応と用法

1. 分娩誘発において最も頻繁に用いられる薬剤である
2. 単独で使用
3. 人工破膜とともに使用
4. 頸管熟化が良好の場合、人工破膜とオキシトシン点滴静注は最も頻繁に行われている
5. 頸管熟化が不良の場合、プロスタグランジン製剤あるいはフォーリーカテーテルによる頸管熟化の後に使用

我が国の分娩誘発において子宮頸管熟化を促す手技

我が国における分娩誘発に関するガイドラインとして、産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011 および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)がある。しかし、頸管熟化操作の適応

は明確には記載されていない。我が国の分娩取り扱い施設において、頸管熟化が不良な妊婦の分娩誘発をどのように取り扱っているか大規模な統計はないと思われる。しかし、日本産科婦人科学会の周産期委員会によるアンケート調査では50%の施設で分娩誘発の前夜から機械的方法により頸管熟化を図っている¹⁶⁾。実際、産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011の解説文には「頸管熟化処置として、本邦では主に器械的な方法として、湿性頸管拡張剤(ラミナリア桿、ダイラパン[®]、ラミセル[®]など)や容量40ml以下のメトロイリントル手技(ミニメトロ[®]、フォーリーカテーテルなど)が用いられている」と記載されている。

子宮頸管熟化を促す手技について我が国と諸外国の比較からみた問題点

今回検討した諸外国の5つのガイドラインにおいて、子宮頸管熟化が不良な妊婦に対して標準的に用いられているのは、プロスタグランジン製剤の経腔投与、とりわけプロスタグランジン E₂ 製剤[成分名: ジノプロストン]である。一方、子宮頸管熟化が良好である妊婦に対する対応は多様で有り、見解の一致をみていない。例えば、英国 National Collaborating Center for Women's and Children's Health のガイドライン(2008)では子宮頸管熟化の良、不良にかかわらずジノプロストンを経腔的に投与することをファーストラインとして推奨し、オキシトシンによるファーストラインの誘発を行わないように推奨している¹¹⁾。オーストラリア Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline 2011 では、子宮頸管の熟化が良好であればオキシトシンの点滴静注を推奨している¹⁴⁾。カナダ SOGC Clinical Practice Guideline 2001 では、子宮頸管熟化が良好な場合にオキシトシン静注を行うかジノプロストンのゲル剤の投与を行うかの判断は妊婦の好みと医師の裁量となるとしている。米国 ACOG Practice Bulletin No. 107 Induction of labor 2009⁷⁾ならびにオーストラリア South Australian Perinatal Practice Guideline¹⁵⁾においては、子宮頸管熟化と分娩誘発方法の選択に関して具体的な関連の記載はない。しかし、両ガイドラインにおいて最初に推奨あるいは解説として取り上げられているのはプロスタグランジン製剤である。興味深いことに、米国ではプロスタグランジン E₁ 製剤[成分名: ミソプロストール]もジノプロストンと並んでファーストラインの分娩誘発方法として推奨されている。

我が国で子宮頸管熟化が不良な妊婦に対して主に用

いられている機械的な頸管熟化促進手技は諸外国のガイドラインにおいては経腔的に投与するプロスタグランジンE₂製剤の補助的な手技である。英国のNational Collaborating Center for Women's and Children's Healthのガイドライン(2008)では、「機械的な拡張は分娩誘発におけるルティンケアとして行うべきでは無い(should not be used)」とも記載されている。我が国において世界の標準的な治療が行われていない点は憂慮すべき現状である。

さらに、まれではあるが、機械的方法により子宮頸管拡張を行っている間に(とりわけ先進児頭の押し上げをとまなうメトロイリントルなどを用いる場合)前期破水などともに臍帯の下垂や圧迫などにより急速な児心拍数の低下を来すことが報告されている¹⁷⁾。日本医療機能評価機構の第1回産科医療補償制度再発防止に関する報告書では、臍帯脱出が起こった3件すべてにおいて、経産婦、頭位、分娩誘発、メトロイリントル挿入、メトロイリントル自然脱出などの共通点があったと記載しており¹⁸⁾、機械的方法により子宮頸管拡張を促すことが臍帯脱出のリスク因子形成に関与する可能性も完全には否定できない。

我が国において、子宮頸管熟化の促進において世界の標準治療であるプロスタグランジンE₂製剤[成分名: ジノプロストン]の経腔的投与が行われることが望ましい。

提言

子宮頸管熟化が不良な妊婦に分娩誘発を行う場合、プロスタグランジンE₂製剤[成分名: ジノプロストン]のゲル剤、ペッサリ型徐放剤が我が国でも認可されることが望ましい。

参考文献

1. Uldbjerg N, Ekman G, Malmström A, Olsson K, Ulmsten U. Ripening of the human uterine cervix related to changes in collagen, glycosaminoglycans, and collagenolytic activity. *Am J Obstet Gynecol*. 147(6): 662—6, 1983
2. Junqueira LC, Zugaib M, Montes GS, Toledo OM, Krisztán RM, Shigihara KM. Morphologic and histochemical evidence for the occurrence of collagenolysis and for the role of neutrophilic polymorphonuclear leukocytes during cervical dilation. *Am J Obstet Gynecol*. 138(3): 273—81, 1980
3. 伊東宏晃 子宮頸管熟化の制御機構の解析と臨床応用への展望 *日産婦誌* 54: N447—N450, 2002
4. Takemura M, Itoh H, Sagawa N, Yura S, Korirta D, Kakui K, Hirota N, Fujii S. Cyclic Mechanical Stretch Augments both Interleukin-8 and Monocyte Chemotactic Protein-3 Production in the Cultured Human Uterine Cervical Fibroblast Cells. *Mol Hum Reprod* 10: 573—580, 2004
5. Takemura M, Itoh H, Sagawa N, Yura S, Korita D, Kakui K, Kawamura M, Hirota N, Maeda H, Fujii S. Cyclic mechanical stretch augments hyaluronan production in cultured human uterine cervical fibroblast cells *Mol Hum Reprod* 11: 659—665, 2005.
6. CRL 研究会 子宮頸管熟化と分娩経過に関する調査結果 1977
7. ACOG Practice Bulletin No. 107 Induction of labor 2009
8. Krammer J, Williams MC, Sawai SK, O'Brien WF. Pre-induction cervical ripening: a randomized comparison of two methods. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 614—8.
9. Chua S, Arulkumaran S, Vanaja K, Ratnam SS. Preinduction cervical ripening: prostaglandin E2 gel vs hygroscopic mechanical dilator. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23: 171—7.
10. Kazzi GM, Bottoms SF, Rosen MG. Efficacy and safety of Laminaria digitata for preinduction ripening of the cervix. *Obstet Gynecol* 1982; 60: 440—3
11. Induction of labour. Clinical Guideline. National Collaborating Center for Women's and Children's Health(UK)2008 <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12012/41255/41255.pdf>
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG70quickrefguide.pdf>
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12012/41255/41255.pdf>
12. Induction of labour at term. SOGC Clinical Practice Guideline 2001(Canada)
<http://www.sogc.org/guidelines/public/107E-CPG-August2001.pdf>
13. Parturition. In : Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY, eds. Williams Obstetrics 23rd Edition. East New

- York: McGRAW-HILL, 2010, 136—172
14. Induction of labour techniques. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline 2011. Queensland Government. http://www.health.qld.gov.au/qcg/documents/g_iol5-1.pdf
 15. Induction of labour techniques. South Australian Perinatal Practice Guideline 2007. Government of South Australia
<http://www.health.sa.gov.au/ppg/Default.aspx?tabid=41>
 16. 平成 9, 10 年度 周産期委員会報告 日産婦誌 1991; 51: 243—245
 17. 伊東宏晃 過期妊娠における子宮頸管熟化と分娩誘発/周産期診療プラクティス 東京: 永井書店 284—290, 2008
 18. 臍帯脱出について 第 1 回産科医療補償制度 再発防止に関する報告書. 東京: 日本医療機能評価機構 2011, 54—61
http://www.sanka-hp.jcqh.or.jp/pdf/Saihatsu_Report_01_All.pdf

Ⅲ. 胎児機能不全診断基準の妥当性検討に関する小委員会

委員長: 池田智明

委員: 岡井 崇, 上妻志郎, 鮫島 浩, 松岡 隆,
菅原準一, 中井章人

「胎児心拍数図の用語及び定義」改定案の提案

2003 年 8 月号日本産科婦人科学会雑誌に掲載した, 「胎児心拍数図の用語及び定義」につき, Ⅲ. 胎児心拍数図波形の定義, D. 胎児心拍数一過性変動, (2)一過性徐脈の箇所を, 以下のように変更することを周産期委員会案として提出した. 従来のいわゆる「30 秒ルール」では判断に迷う例があり, 「心拍数の減少が急速または緩やか」という表現に修正する改定案を作成した. 平成 24 年度に日本産科婦人科学会雑誌と学会ホームページで会員の意見を募集したところ, 5 件の意見が寄せられた. これらの意見を基に, 以下のように修正し, これを周産期委員会としての最終的な改定案として提案する.

(2) 一過性徐脈 deceleration

一過性徐脈の波形は, 心拍数の減少が急速であるか, 緩やかであるかにより, 肉眼的に区別することを基本とする. その判断が困難な場合は心拍数減少の開始から最下点に至るまでに要する時間を参考とし, 両者の境界を 30 秒とする. 対応する子宮収縮がある場合には

以下の 4 つに分類する. 対応する子宮収縮がない場合でも変動一過性徐脈と遷延一過性徐脈は判読する.

(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, 心拍数が緩やかに減少し, 緩やかに回復する波形で, 一過性徐脈の最下点が子宮収縮の最強点と概ね一致しているものをいう.

(ii) 遅発一過性徐脈 late deceleration

遅発一過性徐脈は, 子宮収縮に伴って, 心拍数が緩やかに減少し, 緩やかに回復する波形で, 一過性徐脈の最下点が子宮収縮の最強点より遅れているものをいう. 多くの場合, 一過性徐脈の開始・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急速に起こり, 開始から回復まで 15 秒以上 2 分未満の波形をいう. その心拍数減少は直前の心拍数より算出される. 子宮収縮に伴って発生する場合は, 一定の形を取らず, 下降度, 持続時間は子宮収縮ごとに変動することが多い.

(iv) 遷延一過性徐脈 prolonged deceleration

遷延一過性徐脈とは心拍数減少が 15bpm 以上で, 開始から回復まで 2 分以上 10 分未満の波形をいう. その心拍数減少は直前の心拍数より算出される. 10 分以上の心拍数減少の持続は基線の変化と見なす.

【本委員会提案は平成 25 年 5 月 9 日開催の本学会臨時理事会において承認された.】

Ⅳ. 周産期救急医療体制の構築とその対応に関する小委員会

委員長: 松田義雄

委員: 中林正雄, 竹田 省, 光田信明, 菅原準一,
吉里俊幸

提言

日本産科婦人科学会周産期委員会作成の周産期データベースで登録された「常位胎盤早期剝離(早剝)」のうち, 二次調査の同意が得られた症例(研究 1), 産科医療補償制度で原因分析の結果「脳性麻痺」とされた症例(研究 2), 日本産科婦人科学会産婦人科専攻医研修指導施設を対象とした「地域における輸血供給体制の課題に関するアンケート調査」(研究 3)の分析から以下の提言を行う.

(1) 常位胎盤早期剝離(以下早剝)は, 院外発症例に子宮内胎児死亡や母体の輸血例など重症例は多いものの,

院外/院内にかかわらず、時と場所を問わず発症する母体・胎児救急疾患なので、早期娩出が必須である。

(2)初発症状としての腹痛・出血に加え、胎動減少/消失に今一度注意を喚起する

(3)「早剥」症例の検討で、予後不良(新生児期以降の死亡と神経学的後遺症)はすべて発症から分娩まで60分以上の症例であった。同様に脳性麻痺の解析でも発症から分娩まですべて60分以上の症例であった。したがって、「早剥」を疑う症例も含め、発症から分娩までの時間をできるだけ短縮させる。そのためには、地域の医療事情を加味した体制の構築が必要であり、都道府県、周産期医療圏ごとに「早剥」への対応システムを確立させる。症例によっては医師の判断により搬送元での娩出も考慮する。

(4)研究3の解析より、血液供給体制に不安を訴えている施設は約2割、大都市以外でその傾向は顕著である。必要な血液の供給が24時間体制でどこでも可能となる体制を早急に確立することを要望する。

(5)地域における新生児科医と麻酔担当医の提供体制を確立させ、緊急手術に対応できる体制作りが急務である。

(6)血液供給体制に不安を訴えている施設は全国に約2割あり、大都市以外でその傾向は顕著である。どこでも24時間体制で必要な血液の供給が「1時間以内」で可能となる体制を早急に確立させる必要がある。

はじめに

周産期医療体制も構想後約十数年の歳月を経て、平成23年3月までに47都道府県すべてに総合周産期母子医療センターが設置されるに至った。しかしながら、母児救急疾患に対する万全の医療体制の整備が、さらに求められている。そこで、平成23年から二年間にわたって「周産期救急医療体制の構築とその対応に関する小委員会」では、予後改善の障害になっている産科合併症のうち、常位胎盤早期剥離(早剥)に焦点をあてて、母児の予後に関する実態調査結果を行った。

「早剥」は、妊娠末期から分娩時にかけてみられるthird trimester bleedingの代表的な周産期救急症の一つである。母体では大出血と凝固因子の消費による播種性血管内凝固(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)により、重篤な合併症を引き起こすことが少なくない。児においても子宮内胎児死亡のリスクが増えるのみならず、生存児でも神経学的後遺症に繋がる症例が少なからず存在する。

病院内外にかかわらず突発的に発症するが、いかに

早期診断と早期治療が開始できるかが、母児の予後向上にとって、大きなポイントとなる。

一方、「早剥」の特徴として、その多様性が挙げられる。すなわち、診断の曖昧さから、「軽症/重症」、「急性/慢性」、「典型例/非典型例」が共存しているので、実態を把握するうえで、多少の困難が生じている。

今回の検討では、典型的な急性発症例を対象として、母児の予後に関する我が国の実態調査を行った。また、産科医療補償制度原因分析委員会で原因分析が完了し、脳性麻痺の原因として「早剥」が主因とされた症例の臨床経過を分析した。さらに、「早剥」の管理・治療と関連性が極めて高い輸血供給体制の問題点の分析から、周産期救急医療体制の構築とその対応に関する提言を行うこととした。

対象と方法

【研究1：典型的な急性発症例を対象とした「早剥」の母児予後に関するわが国の実態調査】

日本産科婦人科学会周産期委員会作成による周産期データベース2009年度版で「早剥」とされた症例のうち、二次調査に同意が得られた94施設に図1～3の調査用紙を送った結果、570例の分析が可能であった。なお、この研究は東京女子医科大学の倫理委員会で承認された。

慢性に経過した症例や、分娩時に児と同時に胎盤が娩出されたが、母児には異常を認めない症例、24週未満の症例は除外した結果、355例が抽出された。これらを予後別に入院時子宮内胎児死亡(IUFD)89例(A群)、児死亡10例(B群)、神経学的後遺症18例(C群)、正常238例(D群)に分類し、発症から入院、診断そして娩出に至る過程における諸因子を、検討した。

【研究2：産科医療補償制度からの症例検討】

原因分析委員会で原因分析が完了し、公表された症例から「早剥」が脳性まひ発症に関与していると思われる39例の内、他の因子の関与が考えにくい34例について、その背景因子や臨床経過などを検討した。

【研究3：「医療体制と血液供給体制の現状」に関するアンケート調査】

研究1の94施設に「医療体制と血液供給体制の現状」に関するアンケート調査を行った(図4)。また、「地域中核分娩施設における輸血体制に関するアンケート調査」を日本産科婦人科学会医療体制問題検討委員会と共同して、研修施設に以下の質問を依頼した。

質問①：今回の日本赤十字社の血液事業運営体制の再編の貴院とその周辺地域の産婦人科医療に対する影

調査票 (A)

1. 施設背景

施設名	_____		
責任者名	_____	FAX	_____
記載者名	_____	Email	_____
地域	☐ 北海道 ☐ 東北 ☐ 関東 ☐ 中部 ☐ 近畿 ☐ 中国 ☐ 四国 ☐ 九州		
区分	☐ 大学病院 ☐ 地域周産期センター ☐ 産科の単科施設 ☐ 総合周産期センター ☐ それ以外の総合病院 ☐ それ以外		
分娩数	_____	件/年	_____

2. 診療体制

(医師数は、産科、産婦人科を問わず分娩に関係する医師の人数を記入して下さい)

常勤医師数(日勤帯)	_____名	NICUの有無	☐ あり ☐ なし
医師数(準夜・深夜帯)	_____名		_____床
医師数(休日・祝祭日)	_____名	麻酔科の有無	☐ あり ☐ なし
宅直医師数(休日・祝祭日)	_____名	(日勤帯)	☐ 常勤 ☐ 宅直 ☐ なし
緊急帝王切開までの時間	_____分	(夜間・休日)	☐ 常勤 ☐ 宅直 ☐ なし
		ICUの有無	☐ あり ☐ なし

輸血製剤が届くまでの時間

赤血球, 凍結血漿	☐ 院内利用可 ☐ 1時間未満 ☐ 1~2時間未満 ☐ 2時間以上
血小板	☐ 院内利用可 ☐ 1時間未満 ☐ 1~2時間未満 ☐ 2時間以上

3-1. 児の生存率(%, 出生週別, 2009年)

22	23	24	25	26	27	28	28	30	31	32	33	34	35	36	37週以上
															%

3-2. 児の生存率(%, 出生体重(g)別, 2009年)

500	500	1000	1500	2000	2500
未満	~	~	~	~	以上
999	1499	1999	2499		
					%

4. 胎盤早期剥離の診療上で困ったことなど、問題点について記入して下さい。

図4

された例であった。

児生存症例とIUFD症例での輸血率の比較において、児生存では輸血率は30%であるのに対し、IUFDの場合には輸血率は68.5%と高率に輸血が施行されていた。両群間の中で、輸血を施行した症例のMAPとFFPの輸血量を比較したところ、いずれの血液製剤もIUFD症例で多く使用されていた。

2.2) 発症からの時間と輸血率の関係

発症から2~3時間の症例で輸血率が低く、それより前の1時間以内群と5, 6時間以上群で上昇がみられ二峰性のパターンがみられた。発症から1時間以内に娩出となった群は、症状も激烈であった可能性がある一方、発症から5, 6時間経過した場合も、時間の経過に伴い剥離が進行し出血量や輸血率が上昇してきていると推測された。有意差検定では、3時間群と6時間群で有意差が認められた。

3. 児の予後

3-1) 概要

発症週数は平均: 34.0 ± 3.6 週, 中央値: 35 週, 早産例: 75%, 予後良好例は約 2/3, 予後不良例は全体の

約 1/3 であった。

3-2) IUFD の検討

89 例の IUFD を、分娩時生存例 266 例と比較した。IUFD で多くみられたのは、院外発生、母体搬送、母体年齢が 40 歳以上、初発症状が腹痛、最終診断がエコー所見(重複回答あり)、母体 DIC スコア 8 点以上、輸血・抗 DIC 療法、子宮動脈塞栓術の各項目であった。早剥のリスク因子の比較では、両群間で差はなかった。

3-3) 分娩時児生存例の概要

入院時 IUFD 以外の児生存例は、児死亡 10 例、神経学的後遺症 18 例、正常 238 例の計 266 例であった。その概要を図 5 に示す。予後不良例では、全例に CTG 異常を認め、胎児心拍異常がなければ、児の予後は良好であった(図 6)。

単変量解析では、初発症状、母体 DIC score、分娩週数、UApH、Apgar score、CTG 異常の有無が児の予後に関与する有意な因子として抽出され、多変量解析では、分娩週数、CTG 異常の有無、UApH、Apgar score の各因子が抽出された。

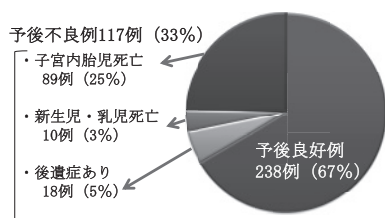


図5 児の予後

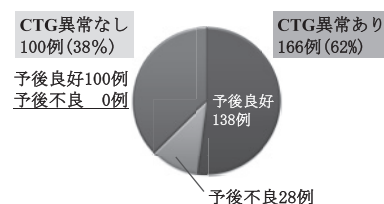


図6 CTG異常の有無(IUFD 除く 266 例)

3-4) 臨床症状からみた児の予後

出血を伴う例では予後良好例が多かった。一方、腹痛を伴う例では予後不良例が多かった。PIHは約20%に認められ、管理中に発症した例が44%であった。

3-5) 分娩までの時間に関する検討

全体(IUFD含む)において、初発から分娩までの時間と児の予後に関連を認めた。

IUFDを除いた例において、予後不良例では、診断から分娩までの時間が全例60分以上であった。さらに、CTGに異常がある例に限定すると、初発から分娩までの時間と児の予後に関連を認めた。

診断から分娩までの時間と予後に関連なく、35週未満の症例では時間と予後に関連を認めないが、35週以後の症例では予後不良例では発症から分娩までの時間が長かった。

4. 検査所見と予後の関連

4-1) 胎児心拍陣痛図

4-1-a) 胎児心拍所見を中心とした経過を示す

Fetal status on admission		Fetal status before delivery		Neonatal poor outcome
Reassuring	161	Reassuring	106	0
		Nonreassuring	55	4
Nonreassuring	105	Nonreassuring	105	24

すなわちNRFSの有無と児の予後の関係を要約すると、NRFSがある場合には、児の予後は明らかに不良であった。

4-1-b) CTG所見が判読可能であった71例の解析

◆搬送入院時CTGレベルと予後：

入院時レベル1の81.2%が、予後良好(UApH>7.2)であった。一方、入院時レベルが4, 5の症例では、有意にUApHは低下していた。

◆入院後におけるCTGレベルの推移：

分娩までの時間、初発症状からの時間を指標にレベル変化の推移を検討したが、予後不良症例に特徴的なパターンは見いだせなかった。

細変動減少が持続した時間あるいはレベル4, 5の持続時間とUApHの間には相関関係を見いだせなかった。

◆胎盤剝離割合とCTG所見：

剝離が30%未満で19例中1例(5.3%)、30%以上の20例中3例(15%)に徐脈を認めた。予後不良症例のすべてが、胎盤剝離割合が30%以上であった。

◆予後不良のCTG所見：

予後不良症例(UApH<7.0)に、基線が頻脈を示す症例はなかった。基線細変動減少症例—基線頻脈は全例pH>7.0、徐脈は全例pH<7.0であった。また、基線細変動減少—基線正常—severe LD, PD例はすべてpH<7.2であった。

以上を要約すると、入院時CTG所見では、波形パターン(レベル)と予後との関連性を認めた。入院後のCTG所見の時系列解析では、特徴的な変化パターンや細変動減少持続時間と予後との関連性を見いだせなかった。胎盤剝離割合が大きい症例では、徐脈を示す傾向を認めた。また、CTG所見の構成パターン解析では、予後不良症例に頻脈症例はなく、細変動減少かつ徐脈症例は全例予後不良であった。

4-2) エコー所見

主な所見は以下に示す通りである：

胎盤後血腫/胎盤内部不均一 200例(54.8%)、胎盤肥厚 57例(15.6%)、胎盤辺縁血腫 13例(3.6%)、胎盤辺縁血腫+胎盤肥厚 2例(0.5%)、胎盤辺縁血腫+胎盤後血腫 1例(0.3%)、所見なし 30例(8.2%)

4-3) 入院時の検査所見が正常であった症例の経過並びに予後との関連

入院時にCTG, エコー検査いずれも異常が見られなかった41例において娩出に至った理由の内訳は、エコー所見：4例、エコー所見+臨床症状：3例、NRFS：4例、NRFS+臨床症状：10例、エコー所見+NRFS：1例、エコー所見+NRFS+臨床症状：5例、臨床症状：14例となった。

児の予後が不良(乳児期以降の死亡)であった症例は1例で、出血と腹痛の臨床症状に徐脈がみられたため緊急帝王切開となったが、分娩までエコー所見に異常はみられなかった。

【研究2：産科医療補償制度からの症例検討】

産科医療補償制度原因分析委員会で原因分析が完了し、公表された症例から「早剥」が脳性まひ発症に関与していると思われた39例の内、他の因子の関与が考えにくい34例の背景因子や臨床経過などを検討した。喫煙などのリスク因子を有している症例は10%程度、早産治療は41%に行われていた。妊娠高血圧症候群の合併は4例(11.8%)、院外発症は24例(70.6%)であった。輸血(35%)や抗DIC療法(38%)は必要であったが、母体死亡例はなく、母体予後は概ね良好であった。

37週未満の症例は14例(41.2%)、2,500g未満は18例(52.9%)、5分値Apgar scoreは一例を除き、すべて6点以下、臍帯動脈pHが測定されている症例ではすべて7未満でmean(range)のpHは6.72(6.54~6.99)であった。

初発症状としては、出血よりも腹痛関連の症状が圧倒的に多く、出血を含む腹痛が28例(82.4%)にみられた。更に「胎動消失」は8例と23.5%で認められていた。

分娩までの時間経過が検討できた25例において、症状出現から来院までの時間、来院から診断までの時間、そして診断から分娩までの時間は、それぞれ110分(25~705分)、14分(0~262分)、40分(11~85分)であり、初発から分娩までの総時間は全例60分以上であった。

【研究3：「医療体制と血液供給体制の現状」に関するアンケート調査】

1. 「早剥」94施設からの回答

- ・施設別の検討では地域周産期センター、総合病院でマンパワーやNICUの不足が目立ち、帝王切開開始までの所要時間が長い。
- ・地域別の検討では北海道、中国、四国でマンパワーが、また東北、四国でNICUの不足が目立った。
- ・赤血球、凍結血漿の確保は東北、四国、地域周産期センター、総合病院でやや時間がかかっていた。
- ・血小板の確保については施設間、地域間に差はみられなかった。

2. 日本産科婦人科学会周産期委員会アンケート調査—地域中核分娩施設における輸血体制—(2012年)結果

- ・回収施設は313施設で、うち何らかのコメントがあったのは102施設(32.6%)であった。

- ・日赤血液センターからの血液製剤供給体制に関係する事例については102施設(32.6%)からの回答があった。血液製剤供給体制の問題点については89施設(28.4%)からコメントがあった。
- ・血液製剤供給体制については、実際に血液の供給が間に合わなかった事例は1例、血液の供給に時間がかかるようになったとした施設は6施設、残りの95施設のうち22施設では実例はなかったが、現在の供給体制に強い不安を表明していた。
- ・輸血が間に合わなかった症例は子宮破裂(後に羊水塞栓症と判明)であり、大量輸血が必要であった。他の製剤は何とかなったものの、血小板は3時間を要し、到着した時点では救命不能な状態となっていた。
- ・供給体制の問題点についてのコメントは、供給時間に関する問題42施設(40%)、院内ストックに関する問題12施設(11%)、フィブリノーゲンやクリオプレシテートの供給に対する要望6施設(5%)、血液供給の地域差、産科出血の特殊性に対する他科や輸血部門の認識の不足3施設(3%)であった。
- ・供給体制に対する不安を述べた施設は313施設中59施設(18.8%)あり、山陰、北海道、東北(宮城以外)ではほとんどの施設、東海、千葉、大阪、九州、近畿では60%以上の施設が供給に対して不安であると回答した。

考察

1. 母体予後の観点からの総括と提言

輸血施行に最も関連するのはIUFD、APS 5分値、早剥の診断であり、児の状態が悪い時には母体の状態も悪い。早剥の診断が容易であったもの、すなわち症状が強いものほど輸血の可能性が上がる。早剥症例において、児生存の場合とIUFDの場合では、輸血率、輸血必要量に大きな差がある。つまり、児の状態が悪く、早剥を強く疑う症例は、輸血が必要となる可能性が高い。IUFD症例は高次医療施設での管理が望ましい。

胎盤早期剥離にIUFDや重症PIHを伴う場合、母体の重症管理に対応できる高次医療施設への搬送が望ましい。特にIUFDの症例では、NICUは併設していなくても、母体救命に対応できる施設への搬送が望まれる。

NRFSがみられない場合、児のApgarが良い状態で娩出できそうな場合は母体が重症化する可能性も低いため、母体搬送を考慮せずに搬送元での娩出が可能と思われる。

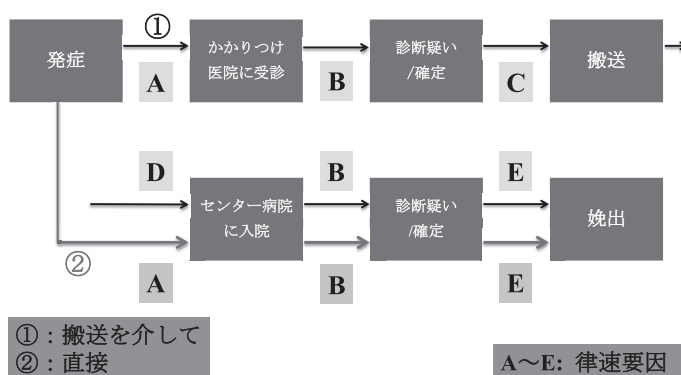


図7 常位胎盤早期剥離：発症から娩出までの経過

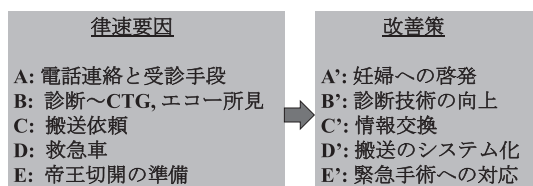


図8 常位胎盤早期剥離：発症から娩出までの経過～時間短縮に繋がる因子と対応～

NRFSがある場合、児の予後も考慮すると一刻でも早く娩出したいところであるが、その一方で児の蘇生処置が必要であり母体の重症化も懸念される。発症から2時間以内の娩出をめざし、搬送してもその時間内に娩出が可能であれば搬送を、不可能であれば搬送元の施設での分娩も選択されうる。

これは、あくまでも母体の予後という観点から考えられるもので、この問題を論ずるときに大変重要な妊娠週数のことは加味していない。自施設での分娩となると、妊娠週数や児の状態によっては新生児搬送が必要であるし、術後の母体急変時には高次医療施設へ搬送するなどのバックアップ体制を整えることが必要になる。また、高次医療施設が集中している都市部とそうではない地域では、母体搬送か新生児搬送かどちらのシステムを整備するのが良いか違ってくる可能性もある。これらの点を考慮し、それぞれの地域に合ったよりよいシステムの構築をしていく必要があると思われる。

2. 胎児/新生児予後の観点からの総括と提言

出血を伴う例では予後良好例が多かった。これには時間の短縮により悪化する前に分娩しえた、軽症例が

多く含まれている、などの理由が考えられた。一方、腹痛を伴う例では予後不良例が多く、重症度との関連と考えられる。

入院時生存例の予後不良に関する多変量解析では、分娩週数、CTG異常の有無、UApH、Apgar scoreが有意な因子となった。

PIHの管理中に発症した例も多く認められるため、PIHの対応を検討する必要がある。

院外発症の方が子宮内胎児死亡や母体の輸血例など重症例は多いものの、院外/院内にかかわらず、「早剥」はいつでもどこでも発症している。初発症状としての腹痛と胎動減少/消失に今一度注意を喚起することを提言する。

初発からの時間と児の予後には関連を認める。また週数も児の予後に影響するため、週数に応じた、できるだけ速い対応が必要である。

3. 「産科医療補償制度」の該当症例からの提言

発症から分娩までの時間はすべて60分以上の症例であった。発症から分娩までの時間をできるだけ短縮させる。その具体的努力目標として「60分」を提言する。

4. 血液供給体制からの提言

血液供給体制に不安を訴えている施設は約2割、大都市以外でその傾向は顕著である。必要な血液の供給が24時間体制でどこでも可能となる体制を早急に確立することを要望する。

5. 律速要因の分析と対策

「早剥」事例が発生し、医療施設に収容され、児娩出に至るまでには、幾多の過程を経なければならない(図7)。これらすべてが、児娩出を加速させる律速要因となるため、児の予後改善にあたっては、それぞれの項

目で改善に繋がる対策を講じる必要がある。以下、AからEまでの各項目の説明、並びに対策を示す(図8)。

A: 発症現場から来院まで

- ・日頃から出血、腹痛、胎動などの症状に注意し、妊婦は自己判断しない。
- ・妊婦からの電話連絡に対し、迅速に対応する。

B: 来院後から診断まで

- ・古典的な臨床症状を再評価する。補助診断技術(CTG, エコー所見)を向上させる必要があるが、エコー所見を重視するあまり、診断が遅れる事態は避ける必要がある。

C: 搬送依頼から基幹施設(分娩が行える施設)への搬送

- ・情報交換を的確に行う。

D: 救急体制

- ・胎児救急症例搬送のシステム化を確立するなど、地域の実情に応じた対応が必要である

E: 帝王切開の準備

- ・緊急手術がいつでもできるシミュレーションを常日頃からしておく

特に、妊婦に対しては、臨床症状としての腹痛と胎動の重要性を、一方、医療側には超音波診断に頼ることなく胎児心拍所見を重視すべきであることを強調したい。

V. 妊産婦死亡の原因究明とその対応に関する小委員会

委員長: 金山尚裕

委員: 池田智明, 水上尚典, 村越 毅, 中田雅彦, 石渡 勇, 伊東宏晃

はじめに

後産期出血は本邦では妊産婦死亡の最大の原因である。昨年本小委員会の全国調査で明らかになったことは、後産期出血の原因として①弛緩出血、②胎盤付着異常、③胎盤付着異常+弛緩出血 ④常位胎盤早期剥離であった。弛緩出血が後産期の大量出血の最大の原因であることが判明した。本年度は以下の2つの研究を行った。1)頻度の高い弛緩出血の病態把握を行うべく、昨年行った調査例で2次調査を行った。2)本邦において妊産婦死亡の最大の原因は羊水塞栓症である。羊水塞栓症の病態解明と救命率向上のため羊水塞栓症の病型と剖検所見の関連を調査した。

研究 1

昨年の調査で弛緩出血のなかには早期より(中等度

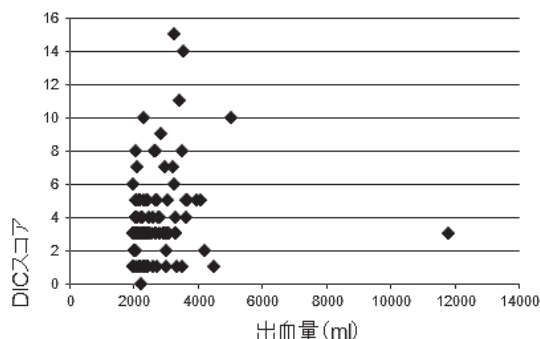


図1 弛緩出血とDICスコア

の出血)DICとなるものが存在することも報告されている(図1)。

方法

平成22年(1月から12月)に発生した分娩期～後産期(分娩3期, 4期)に2L以上の救命された出血例について後方視的に解析した。対象施設は周産期委員会内施設の32施設とした。2,000mL以上の分娩から後産期出血を来した妊婦のうち、単胎妊娠で原因が弛緩出血のみである106例を対象とした。2次調査は弛緩出血の病態を明らかにすべく検査所見を中心に行った。

結果

単胎妊娠で原因が弛緩出血の106例につき86例の回答を得た。回答率81%であった。弛緩出血の平均年齢は 34 ± 4.9 歳であった。妊娠回数は 1.15 ± 1.46 , 分娩回数は 0.82 ± 0.95 , 妊娠期間は 260 ± 21 日, 分娩様式は経陰分娩は17例, 帝王切開は69例(予定42 緊急27)であった。出血量は $2,580 \pm 1,148$ mLであり, 産科DICスコアは 3.6 ± 1.8 であった。

1) 各種パラメーターの変化

発症前後にデータのあった血小板、フィブリノーゲン、ATⅢ活性についてその変化を検討した。発症前のデータは発症直近の妊婦健診等で得られたデータである。血小板数は図2に示すように発症前より発症時に有意に減少した。血小板数14万/ μ L未満の割合は33%であった。フィブリノーゲン値も発症前より発症時に有意に減少した(図3)。妊娠後半期のフィブリノーゲン値の平均は約420mg/dLである。フィブリノーゲン値350mg/dLを低下状態と設定すると、発症時350mg/dL未満は78%であった。またフィブリノーゲンは弛緩出血発症時に33%の症例にしか測定されていなかった。ATⅢ活性も発症前に比較し発症時有

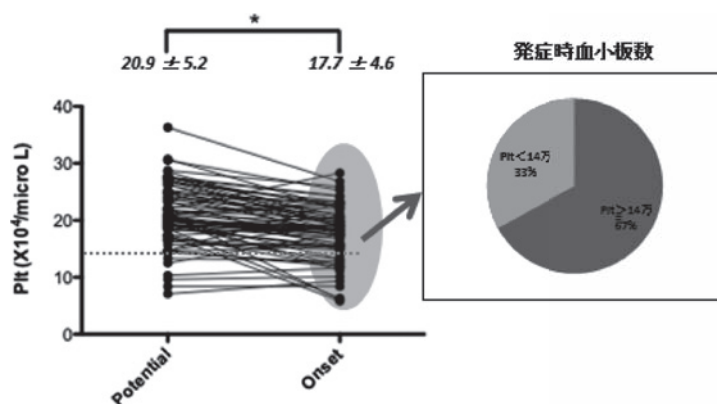


図2 弛緩出血における血小板数の変化(分娩前と発症時)
円グラフは血小板数14万/ μ L以上と未満の割合 * $P < 0.05$

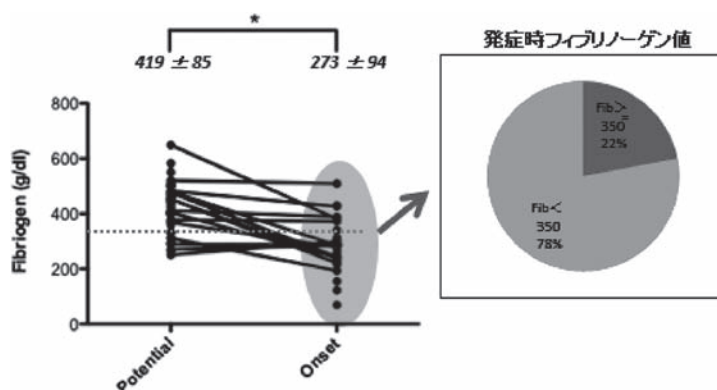


図3 弛緩出血におけるフィブリノーゲン値の変化(分娩前と発症時)
円グラフはフィブリノーゲン350mg/dL以上と未満の割合 * $P < 0.01$

意に低下していた(図4)。ATⅢ活性の低下状態を70%未満と設定すると発症時70%未満は52%であった。血小板数、フィブリノーゲン値、ATⅢ活性とも発症前より低値であるものも1割程度の症例に存在していた。

血小板数とフィブリノーゲン値、ATⅢ活性とフィブリノーゲン値の相関(それぞれ発症時)をみると、どちらも相関は認められなかった(図5)。

2) 弛緩出血症例における遷延分娩、微弱陣痛、陣痛促進剤の関与

弛緩出血に多いと言われる遷延分娩について検討した。遷延分娩を初産30時間、経産を15時間と設定すると遷延分娩が初産、経産どちらにおいても弛緩出血が多いという結果は得られなかった(図6)。また微弱

陣痛と出血量に関しても、微弱陣痛群と非微弱陣痛群で出血量について有意差はみられなかった。陣痛促進剤使用群と非使用群で出血量について両者で有意差はなかった(図6)。

3) 弛緩出血症例の出血量・産科DICスコアと輸液・輸血療法との関係

弛緩出血の治療内容別に輸液療法単独群、赤血球濃厚液投与群、赤血球濃厚液+FF投与群に分類した。輸液療法単独群、赤血球濃厚液投与群、赤血球濃厚液+FF投与群について出血量との関係を見ると、輸液療法単独群、赤血球濃厚液投与群、赤血球濃厚液+FF投与群の順で出血量は増加していたが3群間で有意差は認めなかった(図7)。FFP投与が投与されていた症例の平均出血量は3,034mL、RCCは2,558mLであっ

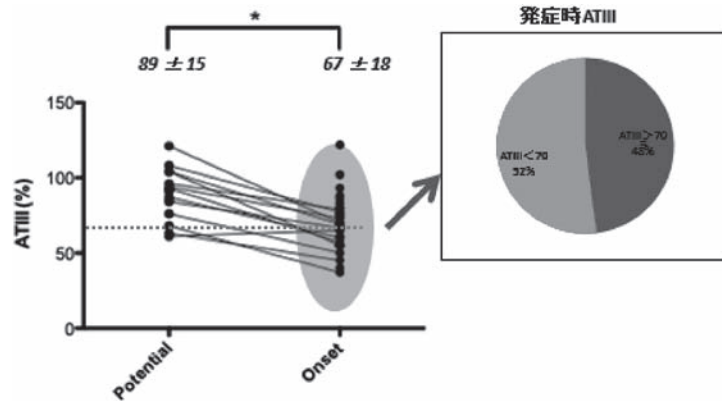


図4 弛緩出血におけるATIII活性の変化(分娩前と発症後)
円グラフはATIII70%以上と未満の割合 * $P < 0.05$

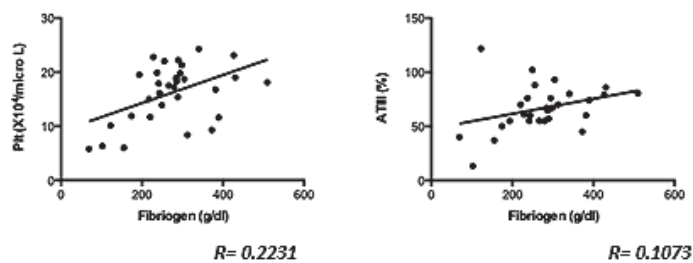


図5 発症時の各パラメーター間の相関

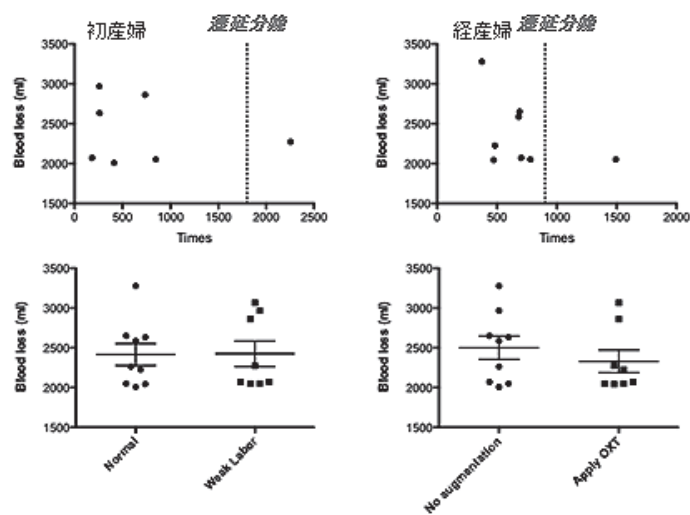


図6 分娩所要時間, 微弱陣痛の有無, 陣痛促進剤使用の有無と出血量

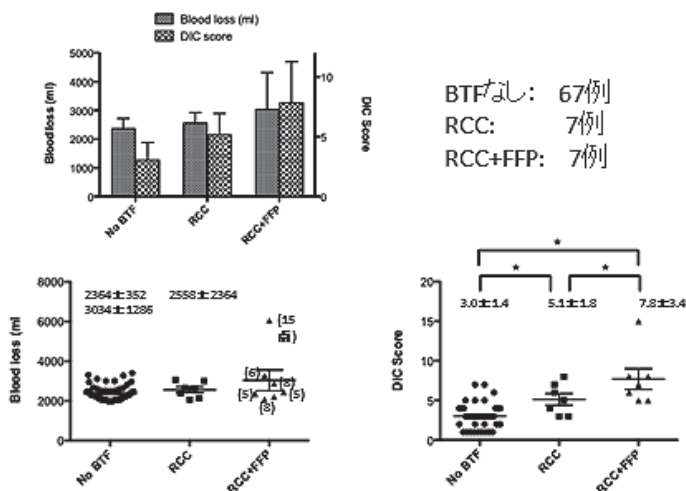


図7 輸血療法と出血量・産科DICスコア(BTF:輸血療法)

た。一方、産科DICスコアは輸液療法単独群、赤血球濃厚液投与群、赤血球濃厚液+FFP投与群の順に産科DICスコアが有意に増加した(図7)。FFP投与がされていた症例の平均DICスコアは7.8点、RCCされていた平均産科DICスコアは5.1点であった。

研究1の結果を以下にまとめた。

- ・弛緩出血では出血量が2L台でも産科DICスコアが8点以上になるものが存在した。
- ・発症時血小板数が低下(14万/ μ L未満)していた症例が33%、ATⅢ52%に対してフィブリノーゲン値(350mg/dL未満)は78%の症例で減少していた(350mg/dL以下、参考:妊娠後期正常値は416 $\pm$ 51)。
- ・出血量2,500mL以下の弛緩出血でフィブリノーゲンが350mg/dL以下に低下したものが63%、血小板数が14万/ μ L以下に低下したものは27%であった。
- ・陣痛促進剤使用、微弱陣痛の発生例に弛緩出血が多い傾向は見られなかった。
- ・フィブリノーゲンは弛緩出血発症時33%にしか測定されていなかった。
- ・輸血療法はDICスコア、出血量の増加と共に、RCC $\rightarrow$ RCC+FFPとなっていた。
- ・FFP投与が投与されていた症例の平均出血量は3,034mL、RCCは2,558mLであった。
- ・FFP投与がされていた症例の平均DICスコアは7.8点、RCCされていた平均産科DICスコアは5.1

点であった。

考察

弛緩出血では発症時に血小板数やATⅢ活性に比較してフィブリノーゲン値が早期に低下している症例が多いことが判明した。しかし、フィブリノーゲンを発症時より測定している症例は少なく測定例は全体の33%であった。フィブリノーゲン値は血小板数やATⅢと相関しなかったことから、フィブリノーゲンの早期よりの測定は弛緩出血の病態把握や重症度判定に重要であると考えられた。弛緩出血は遷延分娩、微弱陣痛などに起因する子宮筋の疲労によるものが主な機序と考えられていた。今回の調査では遷延分娩、微弱陣痛、陣痛促進剤の使用と弛緩出血発症との間に関連性は認められなかった。遷延分娩、微弱陣痛、陣痛促進剤の使用がなくても弛緩出血となっている症例が多いことが示された。出血量増加、産科DICスコアの上昇とともに赤血球濃厚液投与そしてFFP投与が負荷されていた。FFPの投与が赤血球濃厚液投与に後に来ていることが予想された。上述のように弛緩出血では早期よりフィブリノーゲンが低下していることから、FFPの早期投与が弛緩出血の初期対応として重要であることが示唆された。

研究2

方法

厚生労働科学研究で行っている妊産婦死亡症例検討評価委員会(以下評価委員会)では日本産婦人科医会に登録された妊産婦死亡の死因解析が行われている。登

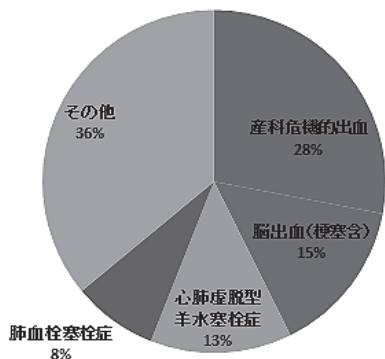


図8 2011年1月～2012年11月の妊産婦死亡の75例の内訳

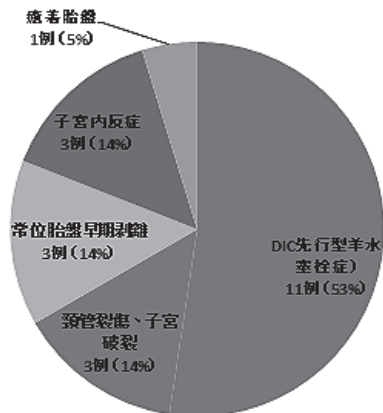


図9 妊産婦死亡に至った危機的産科出血(21例)の内訳

録制度が行われ、平成22年度から死亡例についてほぼ全例の死因解析が行われている。平成22年1月より平成24年11月までに解析された症例75例の死因を図8に示した。

産科危機的出血が21例と全体の28%を占め最も頻度の高い疾患となっている。次いで脳出血そして心肺虚脱型羊水塞栓症となっている。さらに産科危機的出血の中でDIC先行型羊水塞栓症が最も頻度の高い疾患となっている(図9)。

死因解析委員会では発症形態、病態から羊水塞栓症を心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症に分類している。心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症を合わせた羊水塞栓症が最も妊産婦死亡の頻度の高い疾患である。羊水塞栓症の病因、病態をあきらかにすべく、評価委員会の評価結果報告書および調査書から羊水塞栓症について解析を行った。

結果

1) 羊水塞栓症の臨床的特徴

日本の妊産婦死亡の病理解剖率は高くはない。今回の2011年1月から2012年11月までの75例の妊産婦死亡例中病理解剖されていたのは21例で29%に過ぎない。司法解剖が10例(14%)で司法解剖と合わせても全体の43%であった。このような状況下であるので羊水塞栓症の剖検率も高くなく、評価委員会では非剖検例については臨床的な診断基準で羊水塞栓症の診断を行っている。臨床的羊水塞栓症の診断基準を下記に示した。

①妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合

②下記に示した症状・疾患

(1つまたはそれ以上でも可)に対して

集中的な医学治療が行われた場合

A)心停止

B)分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1,500mL以上)

C)播種性血管内凝固症候群

D)呼吸不全

③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合

以上の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

この基準は米国、英国の羊水塞栓症の登録基準と比較し分娩後の発症時間をいつまでに設定するかによって若干の相違(上記①の項目)があるが、基本的な内容はほぼ同一のものである。

多くの症例解析から羊水塞栓症は初発症状および主病態が心肺虚脱症と弛緩出血・DICの2つに分類されることが明らかになっている。そこで妊産婦死亡の評価委員会では羊水塞栓症を心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症の2つに細分類している。心肺虚脱を主体とした羊水塞栓症は臨床的羊水塞栓症の診断基準から主に下線に適合したものとなる。

①妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合

②下記に示した症状・疾患

(1つまたはそれ以上でも可)に対して

集中的な医学治療が行われた場合

A)心停止

B)分娩後2時間以内の原因不明の大量出血

(1,500mL以上)

C)播種性血管内凝固症候群

D)呼吸不全

③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合

以上の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

一方、DIC 先行型羊水塞栓症の診断基準は主に下記の下線を引いたものになる。

①妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合

②下記に示した症状・疾患

(1つまたはそれ以上でも可)に対して

集中的な医学治療が行われた場合

A)心停止

B)分娩後2時間以内の原因不明の大量出血

(1,500mL以上)

C)播種性血管内凝固症候群

D)呼吸不全

③観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合

以上の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

75例の妊産婦死亡のうち羊水塞栓症は21例あり心肺虚脱型羊水塞栓症は10例、DIC 先行型羊水塞栓症は11例であった。それぞれの臨床的特徴を解析した結果を下記に示した。

心肺虚脱型羊水塞栓症の特徴

- ・平均年齢 34.8 ± 4.1 歳、うち初産4例であった。
- ・初発症状は呼吸苦4例 意識消失5例、不穏状態1例であった。
- ・初発症状から心停止までの時間(0分~2時間20分、平均37分)であり心停止までの時間が極端に短い。
- ・前期破水3例、誘発は5例、予定帝王切開3例であった。
- ・心肺虚脱症状の発生前に原因不明の胎児機能不全を認めたものが4例存在した

DIC 先行型羊水塞栓症の特徴

- ・全例胎盤娩出後(帝王切開時含む)サラサラした非凝固性器出血が初発でほとんど同時に子宮弛緩症が発症していた。
- ・発症から心停止まで平均102分であった。
- ・検査所見はフィブリノーゲン値の急激で極端な低下が特徴(発症後2時間以内に 100mg/dL 以下となった例は測定された6例中全例であった(具体的

的には81, 47, <50 , <30 , <50 , $<50\text{mg/dL}$)。

- ・11例中5例はフィブリノーゲン等の凝固系検査がされていなかった。
- ・死因検討会では輸血療法(特にFFP)が遅延していると指摘された症例が11例中9例にあった。
- ・DIC・弛緩出血と共に肺水腫を伴う症例が5例に存在した。
- ・陣痛誘発、促進は11例中6例、帝王切開は2例であった。

2) 羊水塞栓症の病理解剖所見

21例の羊水塞栓症の内、病理解剖されていたものは心肺虚脱型羊水塞栓症5例、DIC 先行型羊水塞栓症は4例であった。これらの病理所見を比較検討した。心肺虚脱型羊水塞栓症の肺、子宮の病理所見を表1に示した。心肺虚脱型羊水塞栓症は全例に肺の血管に羊水成分あるいは胎児成分が認められた。従来から言われているような典型的羊水塞栓症の病理像であった。

DIC 先行型羊水塞栓症の羊水塞栓症の臨床所見および肺、子宮の病理所見を表2に示した。

DIC 先行型羊水塞栓症では病理学的に肉眼所見で子宮弛緩症が特徴であり、巨大で浮腫状の子宮が特徴である。組織所見では全例に子宮血管にアルシアンブルー染色陽性などの羊水成分認めた。肺血管に羊水成分認められたのは4例中1例であった。また4例中2例に肺水腫を認めた。

考察

1) 羊水塞栓症の臨床的背景

心肺虚脱型羊水塞栓症は発症から心停止まで平均37分と極めて急激に進行し、重篤化することが判明した。初発症状後心停止まで超短時間であり、救命は非常に困難と思われた。また初発症状として意識消失が5例に認められた。意識消失を脳出血、子癇と考えCT撮影中に増悪し死に至った症例もあった。初発症状として呼吸苦や不穏状態以外にも意識消失があることを認識することが重要と思われた。また心肺虚脱症状より前に胎児機能不全を示す症例も比較的多く存在することも明らかになった。原因不明の胎児機能不全に遭遇したら鑑別疾患として羊水塞栓症をあげることも必要と思われた。

一方、DIC 先行型羊水塞栓症は心停止まで平均107分と心肺虚脱型羊水塞栓症に比較すれば多少の時間的余裕はある。常位胎盤早期剥離のDICが重篤化する時間として5~6時間といわれているので、それと比較すれば羊水塞栓症のDICは進行が早いことが判る。サラ

表1 心肺虚脱型羊水塞栓症の剖検所見

	肺	子宮	発症後心停止までの時間
症例 A	肺全体の肺動脈枝, 毛細血管多数の羊水成分あり	特に所見なし	1 時 16 分
症例 B	肺毛細血管の拡張, 鬱血胎児由来細胞あり	特に所見なし	35 分
症例 C	肺小血管内に胎児由来の角質認める	特に所見なし	13 分
症例 D	肺動脈, 肺の小血管にアルシヤンブルー陽性, 扁平組織	特に所見なし	3 分
症例 E	肺血管内にアルシヤンブルー, サイトケラチン, STN 陽性像あり, 炎症細胞の浸潤著明	子宮弛緩, 炎症細胞浸潤著明	1 時間

表2 DIC 先行型羊水塞栓症の剖検所見

臨床症状	肺	子宮	発症後心停止までの時間
症例 A DIC 初発, 咳嗽以外の呼吸器 症状最後までなし	肺水腫	子宮弛緩, 子宮内静脈にアルシヤンブルー陽性像多数	約 1 時間
症例 B DIC 初発 呼吸器症状最後までなし	肺に所見なし	子宮弛緩, 子宮内静脈にアルシヤンブルー陽性像多数	約 1 時間
症例 C DIC 初発でその後発症胸痛, 呼吸不全	肺血管にケラチン 陽性像あり	子宮弛緩, 子宮内静脈にケラチン陽性像	1 時 55 分
症例 D 前置胎盤で帝王切開時 DIC	肺水腫 肺に 羊水成分なし	子宮弛緩, 頸部から峡部の血管にアルシヤンブルー陽性 ケラチン陽性細胞 血管内皮下に小円形の細胞の浸潤	1 時間 3 分

サラした出血出現から2時間以内に適切なDIC対応をしなければ不幸の転帰になることが考えられる。救命のためにはDICの早期対応が肝要である。

検査所見としては早期よりフィブリノーゲン値が低下することが特徴である。測定された6例中全例で発症後2時間以内にフィブリノーゲン値が100mg/dL以下となっていた。分娩後サラサラした出血を認めたら血算と同時にフィブリノーゲンを測定することが治療の第一歩として重要であろう。輸血療法(特にFFP)が遅延していると指摘された症例が11例中9例にあった。FFPの早期大量投与は羊水塞栓症のDIC対策として必須である。早期にFFPを投与するためにもフィブリノーゲンを早期に測定しDICの診断を速やかに行うことが肝要であろう。

2) 羊水塞栓症の病理学的特徴

心肺虚脱型羊水塞栓症は全例に肺の血管に羊水成分あるいは胎児成分が認められ、従来からいわれているような典型的羊水塞栓症の病理像であった。心肺虚脱型羊水塞栓症の子宮の所見は5例中4例に特別な所見

はなく、1例に子宮弛緩症と炎症性細胞浸潤が著明な像がみられた。心肺虚脱型羊水塞栓症は羊水成分・胎児成分が肺動脈を中心に塞栓状態となりショック、意識消失などが発生していることが推測された。心肺虚脱型羊水塞栓症では比較的大量の羊水が母体循環系に流入することが示唆された。

DIC先行型羊水塞栓症ではマクロ所見として子宮弛緩症(浮腫状の巨大子宮)とミクロ所見として子宮の血管に全例羊水成分を認めた。子宮弛緩症は著明な子宮の浮腫状態である。組織所見では子宮の平滑筋の筋細胞を割るように浮腫が存在している症例もある。一方、DIC先行型羊水塞栓症で肺に羊水成分を認めたのは1例のみであったが、50%に肺水腫が存在した。DIC先行型羊水塞栓症の肺の特徴としては羊水成分の検出よりは肺水腫の方が特徴的と思われた。死因検討委員会で検討した症例の中にはDIC先行型羊水塞栓症の肺所見として「濡れ雑巾をしばったような肺水腫の所見」との病理医の指摘もある。子宮、肺を中心とした浮腫状病変がDIC先行型羊水塞栓症の特徴といえる。羊水

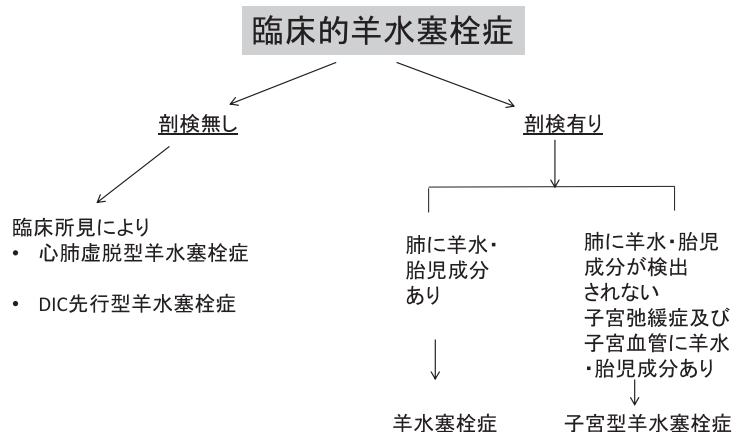


図 10 羊水塞栓症の診断分類

(尚、摘出子宮がある場合、子宮病理所見と臨床所見により子宮型羊水塞栓症と診断できる場合がある)

流入によってより羊水と接触しやすい臓器(具体的には子宮と肺)が浮腫状変化を来しやすいと考えられた。病理解剖されなかった症例でもDIC先行型羊水塞栓症ではほぼ全例に弛緩出血が観察されている。羊水流入により子宮、肺を中心とした浮腫状変化がDIC先行型羊水塞栓症の特徴であることが示される。浮腫状変化が劇的に発生する機序がDIC先行型羊水塞栓症の病因と密接に繋がっている可能性がある。

3) 羊水成分が肺に検出されない臨床的羊水塞栓症の扱い

上述のように臨床的羊水塞栓症の中でDIC先行型羊水塞栓症は肺に羊水成分、胎児成分を認めないものが存在した。英国の羊水塞栓症の病理診断では肺の血管に羊水・胎児成分を検出することが条件となっている。英国の基準を使用すると、臨床的羊水塞栓症に合致していても、肺に羊水成分を認めないものは羊水塞栓症とはいえなくなってしまう。そこで肺に羊水・胎児成分を認めなくても(切り出したブロック内で羊水・胎児成分が検出されない)、臨床的羊水塞栓症の基準を満たし、子宮病理で子宮弛緩症と子宮の血管に羊水成分を認める症例については従来の羊水塞栓症とは区別し、子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提案する(図10)。また臨床的羊水塞栓症で子宮全摘された症例で子宮に上記所見を認めれば子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを合わせて提案する。尚、評価委員会の検討では子宮型羊水塞栓症の多くは臨床的にはDIC先行型羊水塞栓症である。

研究2 まとめ

羊水塞栓症は臨床的には心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症に分類される。病理学的には心肺虚脱型羊水塞栓症は従来からいわれている羊水塞栓症であり、肺の血管に羊水・胎児成分を認める。DIC先行型羊水塞栓症の病理学的特徴は子宮弛緩症と子宮血管内の羊水・胎児成分の検出である。このタイプの羊水塞栓症では肺に羊水・胎児成分を認めないこともある。臨床的羊水塞栓症で肺に羊水・胎児成分が検出されない場合で(あるいは救命例で肺の所見が得られない場合)、子宮に子宮弛緩症と子宮血管に羊水・胎児成分を認めるものを子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提案する。

Ⅵ. 胎児診断の向上に関する小委員会

委員長：増崎英明

委員：岡井 崇、上妻志郎、秦 利之

胎児診断の向上には、何を(what)、何時(when)、誰が(who)、どこで(where)、どのように(how)診断するのか明らかにする必要がある。しかし、現状では、どのような胎児疾患が出生前にどのような方法で診断することが可能なのか、その全体像は把握されていない。そこで、ICD-10に記載されている形態異常について、1)発症頻度、2)診断法(超音波検査、MRI検査、遺伝子検査、染色体検査、その他酵素検査等)、3)疾患の検索情報、4)遺伝形式を調査した。

ICD-10に掲載されている胎児異常は1,606疾患で

あった。出生前に評価可能な疾患は1,606疾患のうち、801疾患であった(表1)。そのうち、超音波検査で診断された報告のあるものは518疾患であった。その他に、遺伝子検査で診断されたものは187疾患、染色体検査によるものは52疾患、MRI検査によるものは33疾患、およびその他酵素検査等によるものが11疾患であった。すなわち、出生前に診断困難と思われるものが半数以上を占めていることが明らかになった。

疾患の検索情報および遺伝形式は、それぞれの疾患について online mendelian inheritance in man (OMIM) および PubMed に掲載されているアドレスを調査し一覧表にまとめた(表2~4, 一部抜粋)。

以上の成果は、胎児異常からみた胎児スクリーニン

グ検査の確立に有用な情報であり、胎児診断の向上に資するものと期待される。

VII. (公募小委員会)胎児骨系統疾患の出生前診断と周産期ケアのガイドライン作成に関する小委員会

委員長：室月 淳

委 員：澤井英明, 佐世正勝, 林 聡, 山田崇弘, 篠塚憲男

1. 骨系統疾患国際分類(2010年版)の和訳作業

新国際分類(2010年版)が2011年に正式に決定されたことを受けて、その和訳作業ワーキンググループに日産婦のメンバーも参加できるよう日本整形外科学会に正式に申し入れた。2012年3月21日の和訳作業ワーキンググループ打ち合わせ会に室月が参加し、当小委員会できとりまとめた産科からの要望を説明した。その結果、thanatophoric dysplasia が従来の「致死性骨異形成症」から「タナトフォリック骨異形成症」に、asphyxiating thoracic dysplasia が「窒息性胸郭異形成症」から「呼吸不全性胸郭異形成症」に変更となった。hypophosphatasia perinatal lethal type の「低フォスファターゼ症周産期型」は当面従来どおりの扱いになった。「2010年版骨系統疾患国際分類の和訳」はほぼ完成し、日産婦、日本整形外科学会、日本小児医学会のワーキンググループとして「日本整形外科学会誌」に発表する予定である。その後、同じ病名和訳リストを

表1 胎児形態異常とその診断法

診断法	疾患数
出生後検査	805
超音波	518
遺伝子	187
染色体	52
MRI	33
その他	11
計	1,606

表2 超音波検査(一部抜粋)

Q00 無脳症及び類似先天奇形 Anencephaly and similar malformations							
Q00.0	無脳症 Anencephaly	発症頻度	診断法	検索情報			遺伝形式
Q000	無頭蓋症 Hemianencephaly	1/2,000-1/5,000	超音波	OMIM : 206500 PMID : 16950981	Anencephaly is a neural tube defect. Its prevalence at birth ranges from 1 in 5000 to 1 in 2000. This malformation is characterized by the total or partial absence of the cranial vault and the covering skin, the brain being missing or reduced to a small mass.	Prenatal diagnosis can be made easily by ultrasonography in the first trimester of pregnancy when the cranial vault is not yet apparent.	
Q000	無脳症 Hemiccephaly	1.1/1,000-1.2/1,000	超音波	OMIM : 206500 PMID : 16950981	Anencephaly is a neural tube defect. Its prevalence at birth ranges from 1 in 5000 to 1 in 2000. This malformation is characterized by the total or partial absence of the cranial vault and the covering skin, the brain being missing or reduced to a small mass.	Prenatal diagnosis can be made easily by ultrasonography in the first trimester of pregnancy when the cranial vault is not yet apparent.	

表3 遺伝子検査(一部抜粋)

Q81 表皮水疱症 Epidermolysis bullosa							
Q81.0 単純性表皮水疱症 Epidermolysis bullosa simplex		発症頻度	診断法	検索情報			遺伝形式
Q810	ウェーバー・コケイン型単純性表皮水疱症 Epidermolysis bullosa simplex, Weber-Cockayne type	1/30,000-1/50,000	遺伝子	OMIM: 131800	A number sign (#) is used with this entry because localized epidermolysis bullosa simplex (EBS), previously known as Weber-Cockayne EBS, is caused by heterozygous mutation in either the keratin-5 (KRT5: 148040) or keratin-14 (KRT14: 148066) gene. A mutation in the ITGB4 gene (147557) has been identified in a single patient with a similar phenotype.	KRT5 and KRT14	常染色体優性
Q810	単純性表皮水疱症 Epidermolysis bullosa simplex	1/30,000-1/50,000	遺伝子	OMIM: 226670	Epidermolysis bullosa are a group of skin fragility during which blisters and erosions occur either spontaneously or after mild physical trauma. There are several forms of congenital and hereditary epidermolysis bullosa as well as acquired forms clinically very similar to the former but with adult onset.	About 20 different congenital and inherited forms have been observed and classified into 3 groups according to the layer in which cleavage occurs in the dermoepidermal junction: intraepidermal forms (mild, non-cicatricial), junctional forms (cleavage within the pars lucida) and dermatolytic or dystrophic forms (cleavage under the lamina basalis)	常染色体優性, 常染色体劣性

表4 染色体検査(一部抜粋)

Q93.3 4番短腕欠失 Deletion of short arm of chromosome 4		発症頻度	診断法	検索情報			遺伝形式
Q933	4番短腕欠失 Wolf-Hirschhorn syndrome (4p- syndrome)	1/20,000-1/50,000	染色体	OMIM: 194190	Wolf-Hirschhorn syndrome (WHS) is characterized by the association of a distinctive craniofacial phenotype (microcephaly, hypertelorism, prominent glabella, broad and/or beaked nose, short philtrum, micrognathia, downturned corners of the mouth, dysplastic ears, preauricular tags) with mental retardation, seizures, congenital heart defects, and genital and renal anomalies.	Midline fusion defects were found in all, ranging from minor abnormalities such as scalp defect, hypertelorism, pulmonary isomerism, common mesenteries, hypospadias, and sacral dimple, to cleft palate, corpus callosum agenesis, ventricular septal defect, and diaphragmatic hernia. Prenatal diagnosis is possible.	
Q93.4 5番短腕欠失 Deletion of short arm of chromosome 5				—			
Q934	猫泣き症候群 Cri-du-chat syndrome	1/20,000-1/50,000	染色体	OMIM: 123450	The Cri du Chat syndrome (CdCS) is a genetic disease resulting from a deletion of variable size occurring on the short arm of chromosome 5 (5p-).	Karyotype analysis and, in doubtful cases, FISH analysis will confirm the diagnosis.	(Niebuhr, 1978).

日産婦誌にも投稿することとする。

2. 「産科婦人科用語集・用語解説集」における骨系統疾患関連の改訂

骨系統疾患関係の用語にかんしては長らく改訂されていなかったで、用語集改訂委員会に正式に申し入れを行い、不適切な用語(「小人症」、「侏儒」など)の削除、使用されていない病名(「軟骨異栄養症」、「軟骨發育不全」など)の削除、用語の一部修正(「軟骨發育不全症」→「軟骨無形成症」など)を行った。委員で分担執筆をして新たな用語解説を追加した(「骨形成不全症」、「骨系統疾患」、「致死性骨異形成症」、「致死性骨異形成症」、「軟骨無形成症」、「低フォスファターゼ症」の6つ)。今年度中に発行される「用語集・用語解説集」に反映される予定である。

3. 長管骨基準値作成

日本人胎児の大腿骨長(FL)は篠塚らから基準値(JSUM)が報告されているが、それ以外の胎児長管骨にかんしてはこれまで欧米のデータしか存在せず、骨系統疾患などの診断に問題を生じていた。そこで胎児の上腕骨、橈骨、尺骨、脛骨、腓骨の超音波計測の基準値を作成することを目標に多施設共同研究を行った。参加施設は北海道大学、宮城県立こども病院、順天堂浦安病院、国立長良医療センター、春日井市民病院、山口県立総合医療センター、愛媛県立中央病院、久留米大学であった。正期産、正常体重出生児のデータを収集し、理想的な子宮環境においては胎児發育は正規分布するという仮定に基づき、基準値を平均±標準偏差で数値化した。上腕骨、橈骨、尺骨、脛骨、腓骨の妊娠週数ごとの平均値および標準偏差はJOGRに発表予定である。日本人胎児の基準値が求められたことより、今後は骨系統疾患などの病的胎児の超音波診断に有用であると考えられる。

4. 骨系統疾患の疾患遺伝子および解説可能施設の情報収集

骨系統疾患 400 弱の疾患のうち半数以上の原因遺伝子がわかっている。国内外でそれらの遺伝子検索の依頼が可能な施設、機関のデータベースを、現在わかる範囲で作成した。多くは研究室単位で研究されているため、診断依頼の多くはおもに私的ネットワークによってなされている現状である。そのためにデータベースは非公開とし、コンサルテーションシステムをどのような形にするかを検討した。当面はノンオフィシャルなネットワークである胎児骨系統疾患フォーラムを受け皿とすることにした。

5. 胎児 CT の適応ガイドライン作成

もともと骨系統疾患の放射線診断学はほぼ確立しているため、出生前診断でも胎児 CT(3次元胎児ヘリカル CT)を使用すればかなり正診率が期待できる。ただし胎児被曝の問題があり、リスクは決して高くはないとはいえ、不必要な検査は可能な限りさけるべきと考えられる。そこで適応ガイドラインとして、委員会として、(1)妊娠 28 週以降である、(2)骨を主体とした先天異常が疑われる、(3)超音波だけでは診断が難しい疾患である、(4)四肢長管骨の -4SD ~ -5SD 以下の短縮を認める、あるいは長管骨の骨折や彎曲、胸郭の低形成といった明らかな骨病変を認める、などを仮案として検討した。今後、日本医学放射線学会に正式に申し入れを行い、合同でワーキンググループを発足させ、両学会でのコンセンサス作成を目指す予定であった。しかし調整に時間がかかり、任期末となってしまったため、今後は次期周産期委員会の関係小委員会に課題として申し送りを行う予定である。

VIII. (公募小委員会)新規周産期登録データベース構築に関する小委員会

委員長：齋藤 滋

委員：松田義雄、久保隆彦、佐藤昌司、塩崎有宏
—はじめに—

日本産科婦人科学会周産期登録データベース(日産婦 DB)が 2001 年に開始して 12 年となる。この間、登録参加施設および登録数は漸増し、2011 年では 192 施設 116,159 例の DB 登録がなされている。現在の日産婦 DB の対象は一次～三次施設すべてを含む参加希望施設とし、ハイリスク胎児・新生児予後、母体疾患別の罹病率を集計するとともに、DB 内にコントロール症例(正常例)を含むことから各種の case-control 研究のソースとしても利用されている。しかしながら、産科 DB の宿命として出生児の短期予後(死産・早期新生児死亡の有無)に関する項目は包含されているものの児の長期予後に関する情報は乏しいのが現状であり、母児双方の詳細情報 DB としてさらなる拡充を図るためには出生児の長期フォローアップ成績を加えることが不可欠である。このような背景から、本委員会では日産婦 DB と新生児側 DB(新生児臨床研究ネットワーク：NRN)(NRN-DB)のリンクを試み、両 DB 連結の可否および新生児予後因子抽出の可否を検討した。

—研究目的—

両 DB の連結を試みることによって、①異なる背景

および目的で構築された日産婦DBおよびNRN-DBの両DBがどの程度の回収率で情報連結が可能か、②永続的なDB連結にあたっての問題点の抽出と解決方法、を明らかにすること、さらに③連結された両DBを用いて硫酸マグネシウム母体投与と極低出生体重児の3歳児予後との関連を明らかにすること、を本研究の目的とした。

—対象と方法—

1. 日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに精度に関する検討

日産婦DBは2001年から、NRN-DBは厚生労働省研究班(研究代表者:藤村正哲・楠田聡)のもとで2003年から登録が開始されていることを踏まえ、両DBの2003年～2007年の5年間に集積された個票を連結することとした。5年間に両方のDBに参加している施設は40施設であった。両DBデータ連結に先立って次のような個票処理を行った。

①日産婦DB:各施設からのデータは患者氏名が削除され、さらに施設名がコード化された連結可能匿名化処理がなされているため、コード対応表により対象40施設を抽出し、さらに各施設における1,500g以下の出産例を抽出した。次いで、日産婦DBには妊娠中の薬物投与に関する項目がないため、各施設に個票を送付して硫酸マグネシウム使用の有無について二次調査を行った。

②NRN-DB:各施設からのデータは患者氏名が削除され、施設名がコード化された出産体重1,500g以下の連結可能匿名化データからなる。データ項目はルーチン項目として母体年齢、妊娠・分娩回数、胎児数、母体基礎疾患の有無など12項目の母体基礎情報、分娩様式、胎位、ステロイド投与の有無などの6項目の分娩情報、出生体重、分娩時妊娠週数(週・日)を含めた57項目の新生児情報、および退院時・1歳6カ月予後・3歳児予後に関する49項目からなり、さらに詳細入力項目として1歳6カ月および3歳児健診時所見の入力欄が設けられている。コード対応表により対象40施設における個票(ルーチン項目および詳細入力項目のデータセット)を抽出した。

①②の個票処理の後、患者氏名以外の項目で両DBの項目に含まれ、偶然の一致の可能性が低く、かつ患者識別情報の可能性が高い項目として出生(出産)年、児の性別、出産体重および分娩時妊娠週数(週数のみ)の4項目を連結キー項目として選択し、NRN-DBをCSVファイル化し、さらにファイルメーカー形式に変

換したファイルと日産婦DBとの連結(一次マッチング)を行った。さらに、偶然のミスマッチを識別するため、4項目に施設名と母体分娩時年齢を加えた二次マッチング作業を行い、データ一致率および不一致の理由を検討した。

2. 母体への硫酸マグネシウム(Mg)投与の極低出生体重児(VLBW児)予後への影響に関する検討

1. の処理によって連結可能であったデータのうち、母体へのMg投与の有無が判明した症例を母体Mg使用群(Mg+群)および未使用群(Mg-群)の2つの群に分け、両群の3歳児健診時の予後項目(脳性麻痺、低DQ値(DQ<70)、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害および予後良好例)の差異を検討した。統計学的検討にはt検定、 χ^2 検定を用い、5%未満の有意水準をもって有意差ありとした。

—成績—

1. 日産婦DBとNRN-DBの連結の可否ならびに精度に関する検討

2003～2007年の間に対象40施設から日産婦DBに登録されたVLBW児は9,101例であった。このなかでNRN-DBに登録されない死産例が876例あり、DB連結対象となり得る症例数は8,225例(9,101-876)であった。一方、5年間に対象施設からNRN-DBに登録されたVLBW児は7,413例であった。これらの症例のなかで連結キー項目とした4項目が一致したデータは5,825例あり、日産婦DBとNRN-DB双方からみた一次マッチング率は各々70.8%(5,825/8,225)、78.6%(5,825/7,413)であった。日産婦DBからみた脱落例2,400例(8,225-5,825)の理由は、いずれかのDBに途中参加、脱退、未提出年あり、などによるデータ欠損1,103例、マッチング項目の入力ミスあるいはデータ欠損720例、その他577例であった。一方、二次マッチング作業によって5,825例中148例がミスマッチとなり、最終的なマッチ症例数は5,677例(5,825-148)であった。ミスマッチ148例の理由は、日産婦DBの母体年齢が不明(入力値‘.99’)または空欄、あるいは両DBの母体年齢不一致であった。その結果、日産婦DBとNRN-DB双方からみた最終マッチング率は各々69.0%(5,677/8,225)、76.6%(5,677/7,413)であった(図1)。

2. 母体へのMg投与のVLBW児予後への影響に関する検討

最終マッチング症例5,677例のうち、Mg使用の有無が不明、重篤な先天異常、双胎間輸血症候群、明らか

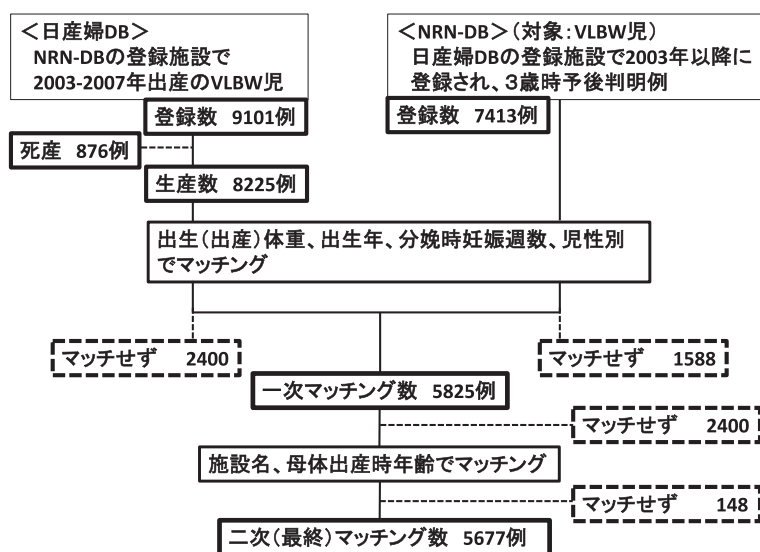


図1

な胎内感染、高度FGR(<3% ile)を除外した結果、Mg+群、Mg-群は各々1,375例および2,254例であった。妊娠週数、出生体重、Apgar score 1分値、5分値および臍帯動脈血pHはMg+群で 27.7 ± 2.6 (週)、 $1,050 \pm 280$ (g)、 5.5 ± 2.3 (点)、 7.4 ± 1.8 (点)および 7.319 ± 0.084 、Mg-群では 27.9 ± 2.5 (週)、 $1,083 \pm 274$ (g)、 5.5 ± 2.3 (点)、 7.4 ± 1.7 (点)および 7.306 ± 0.101 であり、いずれも有意差を認めなかった。3歳時に検査がなされていた症例のうち、脳性麻痺、低DQ値(DQ<70)、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害および予後良好例はMg+群で各々53(12%)、41(15%)、55(13%)、11(2.6%)、59(14%)、8(2%)および166例(72%)、Mg-群で117(12%)、66(12%)、102(11%)、16(1.7%)、106(11%)、19(2%)および365例(74%)で、いずれも両群間に有意差を認めなかった。

—考察—

今回の検討を試みた背景には、日産婦DBの拡充によって本邦における全出産例の10%前後が登録される状況となり、本DBが母体・新生児の周産期情報を包含する詳細DBとして認識される規模になってきたこと、一方で新生児期以降の児の発達に関する情報は本DBにはほぼ皆無であり、産科医療の妥当性を研究する視点からは新生児科・小児科側のフォローアップ情報とのリンケージを図ることが喫緊の課題と考えられることがある。新生児科・小児科側における出生直

後からの児のフォローアップデータベースとしては現在、1,500g以下の出生児を対象とした新生児臨床研究ネットワーク(NRN)が本邦最大のDB情報を有しているものの、当然のことながら日産婦DBとNRN-DB双方の対象施設、登録対象例あるいは入力・集計形式は異なっている。このような現状を鑑みたくて、各データベースの独自性と継続性を維持しつつ、産科側DB—新生児科側DBの効率的かつ合目的な連結が可能か否かを明らかにし、将来的な日産婦DBの発展的应用を目指すためのパイロット的事業として本研究を行った。

DB連結にあたって、まず足枷となるのが個人情報保護に基づく患者識別情報の欠損である。幸いなことに、疫学研究DBでは患者氏名等の直接的な個人情報 は削除されるものの、今回の両DBへの登録参加施設においては連結可能匿名化処理がなされており、さらに分娩時妊娠週数、出産(出生)体重、児性別などの基本的な周産期情報は保持されている。このことを利用して、本研究においては両DB上で共有され、かつ偶然の一致の可能性が低く患者識別に適した出生(出産)年、児の性別、出産体重および分娩時妊娠週数(週数のみ)の4項目をDB連結に用いるキー項目として選択した。さらに、データ形式に関しては日産婦DBがファイルメーカー、NRN-DBがAccessソフトを用いているため、両者はCSVファイルを介して変換可能であ

り、今回の作業でデータ連結プログラム上あるいは手技上の問題はほとんど無かった。双方のDBともに専用プログラムではなく市販のソフトウェアを基に作成していたこともデータ連結が容易であった一因である。

今回の検討では、日産婦DBとNRN-DB双方からみた一次マッチング率は各々70.8%および78.6%であり、マッチングされなかった症例の大半は連結項目のデータ欠損または原データの入力ミスであった。個人情報項目の制限されたDB連結作業において最も危惧されることは、マッチング項目内容の偶然の一致によって異なる患者を関連付けてしまうリスクである。この危険性を評価するため、本研究では施設名および母体分娩時年齢に関して一次マッチング症例における両DB情報の一致性を検討した。その結果、この二次マッチング作業によってミスマッチと判断された148例は、いずれも母体年齢の入力欠損または誤入力と考えられた。以上から、今回選択した4つの連結キー項目は氏名などの個人特定項目の消去された周産期・新生児データベース間の関連付けにあたってミスマッチリスクの低い手法になり得ると考えられる。一方で、当然のことながらデータ連結の可否を左右する最も重要な点は「正確な情報入力」であることも、改めて今回の結果から認識させられた。

本小委員会では、DB連結によって調査可能となり得る具体的な課題として、母体への硫酸マグネシウム投与と極低出生体重児の3歳児予後との関連を検討した。硫酸マグネシウムは子癇予防および切迫早産治療薬として使用頻度が高いこと、また近年では児への短期・長期予後との関連に関して、妊娠期間の延長あるいは直接的な脳庇護作用を介した児の長期予後改善の可能性が報告されている一方で、胎児期の暴露による児の骨形成異常といった有害事象のリスクも指摘されており、妊娠中の母体情報と児のフォローアップ情報の双方を捉えることによって本薬剤の児予後に対する影響が明らかとなることが期待されたためである。今回の検討では、硫酸マグネシウム使用の有無が不明、あるいは重篤な先天異常、高度FGRなどのデータ欠損あるいは児の予後に大きく影響する他の因子を除外した症例を抽出した結果、硫酸マグネシウム使用例、非使用例は各々1,375例および2,254例であった。両群における分娩時妊娠週数、出生体重、Apgar score 1

分値、5分値および臍帯動脈血pHはいずれも有意差を認めず、さらに3歳時健診の時点における脳性麻痺、低DQ値($DQ < 70$)、運動障害、てんかん、視力障害、聴力障害の頻度、ならびに神経学的異常を認めない症例(予後良好例)の頻度のいずれも統計学的有意差は認められなかった。今回の成績は両群のmatched control研究ではないものの、分娩時妊娠週数、出生体重等の両群の出産時プロフィールには有意差が無かったことから、少なくとも硫酸マグネシウム使用の有無は出産時プロフィールに影響を及ぼしていないことを示している。さらに、硫酸マグネシウムの使用は明らかな脳性麻痺の発症、知能発達あるいは他の神経学的異常の罹病率を変動させる大きな影響は認められないことを示していると解釈される。しかしながら、とくに後者の結果と解釈については、NRN-DBにおいて各発達指標の評価項目に入力されていた症例数が少ないために第二種過誤の可能性が否定できない。この点に関しては、NRN-DBの個票入力内容の再確認を行うとともに、今回のデータセットからさらに両群間で出産時プロフィールの一致したcase-control症例を抽出して再検討する必要がある。

以上、日産婦DBと新生児側DBの連結を試み、両DBの連結可否とその精度、および連結されたDBを用いた新生児予後因子抽出の可否を検討した。その結果、個人情報を削除したDBであっても、周辺情報を用いることにより比較的高い回収率(70~80%)でデータ結合が可能であり、産科情報とフォローアップ成績を比較検討するための手法となり得ることが明らかとなった。一方で、データ数の増加には参加施設の勧誘と登録継続が必須であること、さらにミスマッチ回避のためには正確な入力および一部の特殊症例に対するチェックが必要であることも明らかとなった。連結DBセットを用いて、母体への硫酸マグネシウム投与の児3歳児予後への影響を検討した結果、少なくとも極低出生体重児を対象とした検討では母体への硫酸マグネシウム投与による児への明らかな影響を見出すことはできなかった。日産婦DBの臨床研究面におけるデータソースの位置づけからみて、本研究は来年度以降、常置的活動としての周産期登録事業に関する小委員会の活動の一部として継続される必要がある。