

「妊娠中期破水症例の管理」

— 経腹的人工羊水補充灌流療法の有用性について —

分担研究^{*}：ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究

名古屋市立大学
研究協力者 青木耕治
共同研究者 梶浦詳二

【要約】

早産期における破水（preterm PROM: premature rupture of the membranes）を待機的に管理する場合、従来は安静および抗生物質と陣痛抑制剤の投与による管理が一般的になされてきたが、妊娠の継続期間・児の予後などに関して必ずしも満足すべき成績ではなかった。近年、破水による羊水過小に起因する胎児肺低形成および子宮内感染を予防する目的で経腔的にカテーテル（PROMフェンスなど）を留置し（子宮頸管縫縮術を施行）、人工羊水持続注入灌流療法がおこなわれているが子宮収縮および子宮内感染のコントロール不良のため、その妊娠継続は2週間前後が限度とされている。この原因として経腔のカテーテルの頸管部への刺激および留置カテーテルよりの子宮内上行性感染の増長が考えられた。

今回、我々は妊娠26週未満のpreterm PROM 5症例に対して、人工羊水注入ルートとして経腹法を選択し、その成績および課題について検討をおこなった。妊娠継続期間に関しては平均6週間と有意な妊娠延長効果を認めた。ただし、注入開始時に既に子宮内感染が高度に認められた症例での妊娠継続期間は4日間と短期であった。

児の予後に関しては周産期死亡例（子宮内胎児死亡＋新生児死亡）は認められなかった。1例は日例45日目に呼吸循環不全のため、死亡。

5例すべてNICU入院、挿管にて人工換気を受けた。2例においては、比較的羊水過少に起因すると思われるlung hypoplasia（dry lung）が認められた。

結論として経腹的人工羊水補充灌流療法は従来の待機療法および経腔的人工羊水補充灌流療法に比較して、有用であると考えられたが、今後治療開始時に重度の子宮内感染がある症例の管理およびlung hypoplasiaの出生前診断および防止法を検討する必要があると考えられた。

【見出し語】

preterm PROM、経腹的人工羊水補充灌流療法、子宮内感染、新生児予後、

【研究方法】

研究対象は妊娠26週未満の前期破水のため、母体搬送となった5症例である。治療のinformed consentを得た後、経腹的にCVP測定用の18G～21Gアーガイルカテーテル（長さ30cm）を超音波断層法ガイド下に穿刺し、留置固定した。尚、穿刺時に羊水を採取し、鏡検・細菌培養・グルコース濃度・IL-6（interleukin-6）濃度に関して検討をおこない、子宮内感染の状態を評価した。注入する補充灌流液は生理的食塩水または乳酸リンゲル液を用い、抗生物質（LMOX、CPZなど）を瓶注した。

注入する補充灌流流量は超音波断層検査による羊水量（羊水ポケット、AFI: amnio fluid index）、IN-OUT量を参考に20ml～50ml/hrで維持された。全例において経腹的人工羊水補充灌流療法に加えて、子宮頸管縫縮術（シロッカー手術）を施行し、母体に対しては子宮収縮抑制剤（ β -stimulantなど）・抗生物質の経静脈的点滴投与をおこなった。検討項目は妊娠継続期間、出生児の予後などに関するものである。

【結果】（表1～4を参照）

- ① 5症例のPROM発症平均週数は21.9週でいわゆる流産域であった。
- ② 人工羊水補充灌流療法開始平均週数は22.1週であった。
5例中2例はPROM発症当日、2例は第1病日、残り1例は第4病日であった。
- ③ 人工羊水補充灌流期間（＝妊娠継続期間）は43.

8 ± 3 6. 6日であった。

5例中3症例は平均10週間の妊娠継続が可能であった。(以下、治療有効例)

しかし残りの2症例に関しては人工羊水補充灌流療法開始後4日間しか妊娠継続ができなかった。(以下、治療無効例)

④ 5症例の平均分娩週数は28.3週であった。

治療有効例における平均分娩週数は30.5週であった。

治療無効例における平均分娩週数は25.1週であった。

⑤ 5例の分娩に至る経過として、治療無効例2例に関しては治療開始時の採取羊水より既に子宮内感染が重度に発症しており(羊水グルコース↓、IL-6↑)、治療に抵抗し、感染状態の悪化およびCTG (cardiotocogram) 上胎児仮死所見が出現したため、帝王切開術による児の娩出が必要であった。

治療有効例3例に関してはいずれも突然の子宮収縮増強のため、tocolysis不能となり経膈分娩となった。

⑥ 5症例における児の平均出生体重は1237.4gであった。

治療有効例における平均出生体重は1560.3g、

治療無効例における平均出生体重は753.0gであった。

⑦ 5症例における児の1分後Apgar scoreは4.8点であった。治療有効例では5.7点、治療無効例では3.5点であった。

⑧ 出生児は5例とも直ちにNICUに入院管理となった。

治療無効例のうち症例2は重度子宮内感染に起因すると考えられるWilson-Mikity syndromeのため、日齢110日現在も挿管にて呼吸管理を受けている。

症例3に関しては、挿管O₂濃度100%にて管理を受けていたが、日齢45日目に呼吸循環不全のため死亡した。

治療有効例において、症例1は一時的に挿管呼吸管理を受けたが早期に抜管可能であった。

症例4に関しては、日齢1日目に呼吸状態不安定となり、挿管lung hypoplasiaの診断のもと、NO療法開始、呼吸循環状態安定したため、日齢10日目に抜管、現在経過順調である。

症例5もlung hypoplasiaあり、挿管・HFO→NO療法にて日齢12日現在、呼吸循環状態安定し、人工換気の設定も徐々に下げられている。

【考察】

preterm PROM (preterm premature rupture of membrane) は、PROM症例の約3分の1におこるといわれている。同様に、早産の約3分の1はPROMによると報告されている。1)

PROMが早産期におこると、その80%は7日以内に分娩にいたるといわれ、またPROMを待機的に管理した場合10~40%の頻度で絨毛膜羊膜炎がおこるとされている。2)4)

妊娠26週以前のPROM症例に対する妊娠の管理については現在未だ結論がでていない。

特に妊娠24週以前にPROMを発症し、分娩にいたった症例の児の予後は非常に悪く(子宮内感染、羊水過少症などのリスク)、アメリカではprevariable (生育不能)と考える報告が多い。表5には妊娠中期(妊娠26週以前)のPROM症例における児の予後報告例をまとめてみた。報告例はすべて積極的な治療はおこなわれず、待機的管理(expectant management)をしているが死産率は10~27%、新生児死亡率は22~63%、周産期死亡率は36.0~78.3%と非常に予後不良と考えられるが、児の予後は破水の時期ではなく、分娩時期によって左右されるとも結論付けられている。

近年、未熟児(早期産児)の管理医療の進歩は、人工サーファクタント補充療法をはじめ目覚ましいものがあるが、前期破水症例において妊娠を継続するかどうかを決定する際、児の生育にとって胎内環境と胎外環境のどちらが望ましいかを考慮することが重要である。

基本的には、妊娠28週以降で胎児の成熟徴候(特に肺成熟)を認めれば分娩の方向に、認められなければ待機的に管理。妊娠26週から27週では重度の感染徴候が認められれば分娩の方向に、中等度から軽度ならば待機的に管理。妊娠26週未満では感染徴候が認められても、原則として母体に危険がない限り積極的な管理により妊娠継続を図ることが望ましいと考えられている。妊娠26週未満での妊娠継続管理の目的は、周産期死亡が有意に低下する妊娠28週時まで胎齢を進めることにある。

ただし反面、妊娠継続により破水後長期間経過(prolonged PROM)すると卵膜の破綻部位からの上行性感染による羊水感染・絨毛膜羊膜炎・胎児感染を惹起する危険性が高まる。

更に羊水の長期流出による羊水過少に起因する臍帯圧迫のための胎児仮死および肺低形成症発症の危険性が

高まる。

Nimrodらは妊娠26週以前で破水期間が5週間以上持続すれば、胎児肺低形成の発症率は27%に達すると報告している。10)

従来、妊娠を継続する場合、安静・経母体的抗生物質と子宮収縮抑制剤の投与が一般的であったが、子宮内感染・羊水過少症の防止対策としては、十分に満足すべきものではなかった。

以上の問題を解消する方法として、我々は経腔的にカテーテル(PROMフェンス)を留置、子宮頸管縫縮術(マクドナルド手術)を併用する人工羊水補充灌流療法を過去に6症例に施行したが、留置カテーテルよりの伝播上行性感染、カテーテルの子宮頸管への刺激による子宮収縮コントロール不良のため、妊娠継続期間は1~2週間が限度であった。

更に嚴重なるベッド上安静臥床が強いられることからの患者の精神的・肉体的苦痛の問題も認められた。

そこで平成6年10月より、人工羊水補充灌流ルートを経腹的に子宮腔内にカテーテルを穿刺留置する方法(子宮頸管縫縮術はシロッカー法)に変更し、preterm PROM症例の管理をおこなった。

その結果は26週未満のpreterm PROMは5症例であったが有意な妊娠継続期間の延長を認め、より有用な管理法であると考えられた。

しかし、今後の課題として2つの問題を認めた。

《課題1》治療開始時に既に子宮内感染が重度に発症している場合、今回の管理法では長期の妊娠継続は不可能であった。

《課題2》長期妊娠継続症例の2例の出生児にlung hypoplasiaが疑われた。

課題1への対策として、我々は人工羊水補充灌流療法開始時に感染羊水を完全に抗生物質含有人工羊水と交換可能なダブルルーメンカテーテルの使用を考慮中である。

また、早産児において重度子宮内感染群とそうでない群の新生児予後と比較すると前者において予後不良であることが報告されている。11),12)

この報告より、人工羊水補充灌流療法中も経時的に子宮内感染の状況を正確に把握することが肝要であると考えられる。

しかし現在、子宮内感染を確実に反映するマーカーは確立されていないのが現状であるために、以下の項目などを総合的に評価し、子宮内感染の有無および増悪傾向を早期に診断する必要がある。

1) 母体臨床症状(発熱・頻脈・子宮圧痛など)

2) 母体血液学的検査(CRP・WBCなど)

3) 頸管分泌物検査(顆粒球エラスターゼ・癌胎児フィブロネクチンなど)

4) 羊水検査(細菌培養・グルコース濃度・IL-6濃度・IL-8濃度など)

5) 超音波断層検査などによる胎児well-being評価(NST・Biophysical Profile Scoreなど)

課題2に対する反省点として現在、羊水過少に起因する胎児肺低形成の発生機序として肺胞-羊水腔圧勾配の不均衡に起因する肺胞液の欠乏による肺胞内圧の低下が考えられている。(Dry lung)

今回我々は、胎児肺低形成症を予防する目安として、超音波断層検査による羊水ポケット、補充液のIN-OUTを参考に人工羊水補充灌流量を決定してきたが、今後は超音波断層検査による胎児の形態的・機能的診断が重要であると考えられた。

以下のチェック項目を総合的に評価し、管理することが必要である。

1) 羊水量(羊水ポケット・Amino fluid index)

2) 胎児呼吸様運動

3) 形態診断

a) TC (Thoracic Circumference)

b) TC/AC (TC/Abdominal Circumference) ratio

c) LL (Lung Length)

ただし、上記測定項目の信頼度についてもその評価は一定ではなく、今後多くの症例に関してのデータの蓄積が必要である。

現在の周産期医療で重大な問題となるpreterm PROMは妊娠26週未満のpreterm PROMである。

その管理法は様々で、その選択は個々の症例に応じて慎重に決定されなければならない。

しかし、今回我々のおこなった妊娠26週未満のpreterm PROM症例に対する経腹的人工羊水補充灌流療法の意義は大きいものと考えられた。

呼吸障害などのリスクは破水時期・破水期間・分娩時期などによって異なり、今後多数例でのprospective studyが必要であると思われる。

【文献】

- 1) Kaltreider DF, Kohl S: Epidemiology of preterm delivery. Clin Obstet Gynecol 60: 93, 1982
- 2) Garite JJ, Freemann RK: Chorioamnionitis in the preterm gestation. Obstet Gynecol 60: 671, 1982
- 3) Taylor J, Garite TJ: Premature rupture of membranes before fetal viability. Obstet Gynecol 64: 615, 1986
- 4) Beydoun SN, Yasin SY: Premature rupture of the membranes before 28 weeks: Conservative management. Am J Obstet Gynecol 155: 471, 1986
- 5) Moretti M, Sibai BM: Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. Am J Obstet Gynecol 159: 390, 1988
- 6) Bengtson JM et al.: Pregnancy outcome after premature rupture of the membranes at or before 26 weeks' gestation. Obstet Gynecol 73: 921, 1989
- 7) Major CA, Kitzmiller JL: Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 163: 838, 1990
- 8) Dowd J, Pemezel M: Pregnancy outcome following preterm premature rupture of the membranes at less than 26 week' gestation. Aust NZ J Obstet Gynecol 32:120, 1992
- 9) Hibbard JU et al.: Pregnancy outcome after expectant management of premature rupture of the membranes in the second trimester. J Reprod Med 38: 945, 1993
- 10) Nimrod MB et al.: The effect of very prolonged membranes rupture on fetal development. Am J Obstet Gynecol 148: 540, 1984
- 11) Cotton DB et al.: Use of amniocentesis in preterm gestation with ruptured membranes. Am J Obstet Gynecol 63: 38, 1984
- 12) Vintzileos AM et al.: Aminocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 67: 579, 1986

表 1

症例	PFOM発症週数	羊水補充開始週数	妊娠継続期間	分娩週数
1	22w5d	22w6d	65d	32w0d
2	25w3d	25w3d	4d	26w0d
3	23w0d	23w4d	8d	24w1d
4	21w5d	21w6d	69d	31w4d
5	16w6d	16w6d	77d	27w6d

Mean±SD 21.9±3.2 22.1±3.2 43.8±36.6 28.3±3.4

表 2

症例	妊娠分娩経過	児のApp. S. (1分) と出生体重	
1	子宮収縮増強にてtocolysis不可⇒経産分娩	7	1656g
2	子宮内感染、母体Pl. ↓⇒帝王切開	2	904g
3	子宮内感染、胎児仮死、前置胎盤⇒帝王切開	5	602g
4	子宮収縮増強にてtocolysis不可⇒経産分娩	7	1780g
5	子宮収縮増強にてtocolysis不可⇒経産分娩	3	1245g
		4.8±2.3	1237.4±496.1g

表 3

症例	児の出生後経過
1	NICU入院⇒挿管・人工換気⇒日齢5日目に抜管
2	NICU入院⇒Wilson-Mikty syndrome⇒日齢 日現在も挿管・人工換気
3	NICU入院⇒挿管にて人工換気⇒日齢45日死亡
4	NICU入院⇒lung hypoplasiaのため、挿管・NO療法⇒日齢10日目に抜管
5	NICU入院⇒lung hypoplasiaのため、挿管・NO療法⇒日齢8日現在挿管中

表 4

症例	グルコース (mg/dl)	IL-6 (pg/dl)	妊娠継続期間 (日)
1	44	486	65
2	2	41800	4
3	3	NT	4
4	29	10900	69
5	38	13800	77

NT: not tested

表 5

報告者	発表年	破水時期	死産率	新生児死亡率	周産期死亡率
Taylor(3)	1984	16~25週	27%	22%	78.3%
Moretti(5)	1988	16~26週	14%	32%	67.7%
Bengtson(6)	1989	15~26週	14%	51%	49.1%
Major(7)	1990	19~25週	16%	63%	36.0%
Dowd(8)	1992	17~25週	29%	46%	66.2%
Hibbard(9)	1993	17~26週	10%	61%	42.0%



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】

早産期における破水(preterm PROM:premature rupture of the membranes)を待機的に管理する場合、従来は安静および抗生物質と陣痛抑制剤の投与による管理が一般的になされてきたが、妊娠の継続期間・児の予後などに関して必ずしも満足すべき成績ではなかった。近年、破水による羊水過小に起因する胎児肺低形成および子宮内感染を予防する目的で経腔的にカテーテル(PROM フェンスなど)を留置し(子宮頸管縫縮術を施行)、人工羊水持続注入灌流療法がおこなわれているが子宮収縮および子宮内感染のコントロール不良のため、その妊娠継続は2週間前後が限度とされている。この原因として経腔のカテーテルの頸管部への刺激および留置カテーテルよりの子宮内上行性感染の増長が考えられた。

今回、我々は妊娠26週未満のpreterm PROM5症例に対して、人工羊水注入ルートとして経腹法を選択し、その成績および課題について検討をおこなった。妊娠継続期間に関しては平均6週間と有意な妊娠延長効果を認めた。ただし、注入開始時に既に子宮内感染が高度に認められた症例での妊娠継続期間は4日間と短期であった。児の予後に関しては周産期死亡例(子宮内胎児死亡+新生児死亡)は認められなかった。1例は日例45日目に呼吸循環不全のため、死亡。5例すべてNICU入院、挿管にて人工換気を受けた。2例においては、比較的羊水過少に起因すると思われるlung hypoplasia (dry lung)が認められた。

結論として経腹的人工羊水補充灌流療法は従来の待機療法および経腔的人工羊水補充灌流療法に比較して、有用であると考えられたが、今後治療開始時に重度の子宮内感染がある症例の管理およびlung hypoplasiaの出生前診断および防止法を検討する必要があると考えられた。