

「妊娠28週未満のpreterm PROMに対する経腹的 持続羊水補充療法の有用性について」

分担研究：「新生児医療の向上からみた周産期医療の実施に関する研究」

研究協力者 田中耕平（秋田赤十字病院）

共同研究者 真田広行，七里和良，芹川武大，藤盛亮寿（秋田赤十字病院）

要約：妊娠28週未満のpreterm PROMに対する経腹的持続羊水補充療法の臨床的有用性について、本法を施行した補充群（7例）と、本法導入以前の非補充群（6例）とをretrospectiveに比較検討した。破水時週数は両群間に差がなく、7日間以上の妊娠延長例は補充群6例（85.7%）、非補充群1例（16.7%）と補充群が有意に多かった（ $p < 0.05$ ）。胎盤の病理組織学所見上chorioamnionitisの頻度は両群間に差がなかった。新生児の肺低形成は両群共に発生しておらず、RDSの発症率には両群間に差がなかった。新生児の血清CRP陽性、IgM ≥ 30 mg/dlの症例は補充群にはみられず、非補充群にそれぞれ2例（33.3%）認められたものの有意差はなかった。非補充群では3例が未熟性、感染が原因で新生児死亡し、生存児3例中2例が脳性麻痺となっているが、補充群では1例の死産を除く6例の生存児には現在のところ異常を認めていない。以上より経腹的持続羊水補充療法は妊娠28週未満のpreterm PROMに対して妊娠の延長および胎児の感染予防に有効な方法であると思われる。

見出し語：前期破水，羊水補充，肺低形成，子宮内感染

研究方法

1. 対象

1994年5月～1996年1月までに当科で入院管理した妊娠22週～27週のpreterm PROMの症例のうち、患者の同意を得て経腹的持続羊水補充療法を施行した7例を対象とし、補充群とした。破水の診断は肉眼的に明らかに羊水の流出を認めるものとした。対照として羊水補充療法を導入以前の1992年8月～1994年4月までの、妊娠22週～27週のpreterm PROM 6例を非補充群とした。

2. 方法

図1に示すように硬膜外麻酔用の18Gのカテーテルを超音波ガイド下に経腹的に子宮内に留置した。初期

の4症例は頸管縫縮術を行わなかったが、その後の3症例には頸管縫縮術を併用した。羊水過少にて穿刺が困難な場合には、頸管縫縮術時に小児用膀胱留置カテーテルを経腹的に子宮腔内に挿入し、バルーンを膨らませ、羊水の漏出を防止しつつ、自然落下にて温生食を注入して羊水腔を拡大させてから穿刺した。補充する人工羊水には温生食に抗生剤（CTX）を0.2～0.4g/dlの濃度で溶解したものを用い、自然落下で500～1,000ml/日の速度で注入した。抗生剤（CTX）1g×2/日全身投与も併せて行い、塩酸リトドリン、インドメサシンによるtocolysisを適宜施行した。

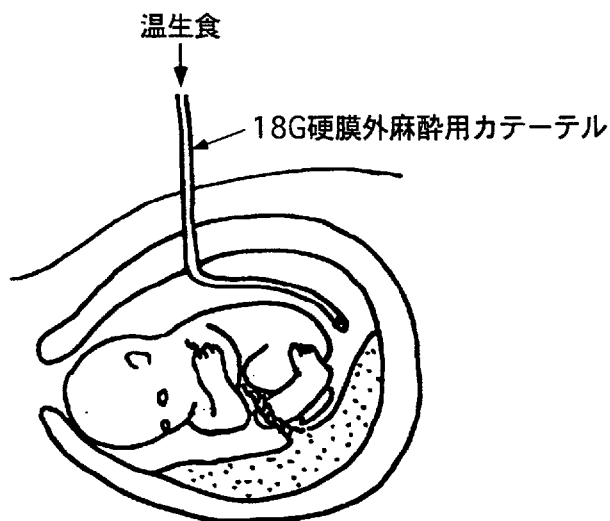


図1 経腹的持続羊水補充療法の実際

統計学的検定はStudent T-test, Fisherの直接確率計算法を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

両群の臨床的背景は、母体年齢、経産回数、破水時週数のいずれにも差は認められなかった（表1）。

母体の予後を比較すると、分娩時週数は補充群で 27.6 ± 1.5 週と非補充群の 26.2 ± 1.2 週より若干遅いものの、有意差はなかった。妊娠延長日数は補充群 $17.4 \pm$

13.0日で非補充群の6.3±10.7日に比べ長い傾向があるものの有意差は認められなかった。しかし、7日間以上の延長は補充群で7例中6例(85.7%)、と非補充群の6例中1例(16.7%)より有意に多かった(p<0.05)。帝王切開率に差はなく、胎盤の病理組織学所見でBlanc¹⁾分類stage II以上のchorioamnionitis (CAM)の頻度にも差がなかった(表2)。

表1 臨床的背景

	補充群	非補充群
症例数	7	6
年齢	28.9±4.3	29.2±4.6
経産回数	1.0±0.5	0.8±0.7
破水時週数	25.4±0.9	25.2±2.0

Mean±S.D.

表2 母体の予後

	補充群	非補充群
分娩時週数	27.6±1.5	26.2±1.2
妊娠延長日数	17.4±13.0	6.3±10.7
7日以上妊娠延長(%)	6(85.7)*	1(16.7)
帝王切開(%)	4(57.1)	4(66.7)
chorioamnionitis(%)	4(57.1)	2(33.3)

Mean±S.D. *: p<0.05

新生児の予後を比較すると、出生体重に差はなく、RDSの発症率は補充群3例(42.9%)、非補充群2例(33.3%)と差がなかった。胎内感染を反映すると考えられる新生児血清IgM≥30mg/dlの症例は補充群にはなかったが、非補充群には2例(33.3%)みられた。また、生後24時間以内のCRP陽性例も補充群にはなかったが、非補充群に2例(33.3%)認められた。補充群では分娩時の胎児仮死に起因する死産が1例みられたが、生産の新生児死亡はなかった。非補充群では新生児死亡が3例(50.0%)あり、その死因は頭蓋内出血、壊死性腸炎、胎児循環遺残であった。肺低形成は両群共に認められなかった。補充群6例の生存児は現在のところ異常を認めていないが、非補充群の3例中2例は脳性麻痺となっている(表3)。

表3 新生児の予後

	補充群	非補充群
出生体重(g)	1039.0±340.4	974.5±284.4
RDS(%)	3(42.9)	2(33.3)
血清IgM≥30mg/dl(%)	0	2(33.3)
CRP陽性(%)	0	2(33.3)
周産期死亡または新生児死亡(%)	1(14.3)	3(50.0)

Mean±S.D.

考察

preterm PROM, 特に妊娠28週未満のpreterm PROMにおいては、新生児死亡例、後障害例はいずれも未熟性、感染に関連するものであるという報告²⁾があるように、児の未熟性と胎児の感染という大きな2つの問題を同時に抱えることになり、その管理は非常に難しい。

未熟性に起因する問題としては、肺に関する問題が最も大きい。RDSに関しては近年広く用いられるようになった人工肺サーファクタントにより、解決されつつあるが、妊娠中期のPROMでは羊水過少が持続することによる肺低形成の問題がある。妊娠26週未満の早期にPROMが発生するほど肺低形成が起こりやすく、破水から分娩までの期間が1週間以上持続するものが肺低形成のリスクが高いと報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾。肺低形成の発症機序としては羊水過少による機械的な圧迫が肺の成長を妨げることが最も大きな原因と考えられているが、羊水過少を持続させても、胸郭への圧を減じることにより、肺低形成が予防できることが動物実験で証明されている⁶⁾。したがって、人工的に羊水を補充し羊水腔を保つことにより、胎児の胸郭にかかる圧を減少させることは肺低形成の予防に非常に大きな役割を果たすと考えられる。実際、今回の症例でも羊水補充群の7例中6例は7日間以上の破水期間が持続しているが、肺低形成は1例も発生しておらず、羊水補充による肺低形成の予防効果はあったものと考えられる。

未熟性に起因するその他の問題としては、頭蓋内出血、胎児循環遺残、壊死性腸炎などがあげられるが、今回の羊水非補充群の新生児死亡例3例はこれらが原因で死亡している。重度の頭蓋内出血や壊死性腸炎は妊娠27週以降では急激に減少することが報告されてい

る⁷⁾⁸⁾。また、妊娠28週未満の極小未熟児は28週以上の極小未熟児に比べ、学童期のIQが有意に低いという長期予後の結果が報告されており⁹⁾、未熟性の改善による予後の改善のためには妊娠28週以降までの妊娠延長が望ましいと考える。

長期妊娠延長による未熟性の改善に相反する問題として感染の問題がある。そもそもpreterm PROMの発症そのものに感染が関与しているといわれており¹⁰⁾、PROMの発症時点で既に子宮内感染が存在していることが示唆される¹¹⁾。したがって、preterm PROMの妊娠期間を延長させることは、胎児への感染の危険性を増大させることになると考えられる。松田ら¹²⁾はpreterm PROMの症例に抗生剤を投与すると、投与しない群に比べて72時間以上の妊娠延長例が有意に増加したが、子宮内感染と胎盤感染の頻度は両者間に差がなく、新生児感染は抗生剤を投与した群で有意に増加したと報告している。またArias et al.¹³⁾は破水期間が7日以上になると抗生剤の投与の有無に関わらず、新生児感染に起因する周産期死亡が増加すると報告している。さらにMead¹⁴⁾は予防的抗生剤投与により、子宮内感染の初期臨床症状が隠されるため、適切な分娩時期が遅れ、その結果胎児への感染の機会が増加する懸念があると報告している。以上の様に母体に対する抗生剤の全身投与は妊娠期間の延長に寄与するものの胎児への感染が増加するので好ましくないという報告は多いが、これに対して、抗生剤の子宮腔内投与の有効性に関する報告がある。Shalev et al.¹⁵⁾は子宮腔内のカンジダ感染に対してamphotericin Bの子宮腔内投与が有効であったと報告しており、天野²⁾や堀部ら¹⁶⁾はpreterm PROMに対して抗生剤を含む人工羊水補充療法を行い、子宮腔内を灌流することで胎児への感染のリスクを軽減しつつ、妊娠の延長が可能であったと報告している。今回の我々の症例でも羊水補充群では7日間以上の長期妊娠延長にもかかわらず、新生児感染は発生しなかった。沼口ら¹⁷⁾はpreterm PROMにおいては胎盤のCAM stage IIで15%、stage IIIで36%に新生児感染が認められたと報告しているが、今回の症例では羊水補充群、非補充群ともにCAM stage II以上の頻度は差がなかったが、新生児感染は非補充群にのみ2例発症した。有意差はないものの、このことより抗生剤入りの人工羊水中で子宮内を灌流することにより胎児への感染予防効果があったものとの感触が得られた。

人工羊水補充療法にはプロムフェンスに代表される経腔法と今回のような経腹法とがあるが、経腔法はベッド上安静臥床が必要であり、長期化すると妊婦に

は肉体的、精神的にかなりのストレスが発生する。これに対して経腹法は終日安静臥床の必要はなく、ベッドサイドでの排泄も可能であり、経腔法に比べるとストレスは軽減されると考える。今回の症例では初期の4症例には頸管縫縮術を行わなかったため、羊水の流出が多く、羊水腔の保持が困難な症例があったが、後半の3例は頸管縫縮術を行い、この点は改善できた。羊水流出の軽減、臍帯脱出の予防の意味でも経腹法においても頸管縫縮術を併用したほうがよいと思われる。

経腹的持続羊水補充療法は妊娠28週未満のpreterm PROMの管理において、妊娠の延長による児の未熟性の改善、胎児の感染の予防に有効であることが示唆された。今後症例を増やしてさらに検討を重ねたい。

文献

- 1) Blanc WA. Amniotic infection syndrome. Clin Obstet Gynecol 1959 ; 2 : 705-734
- 2) 天野完. 人工羊水補充療法. 産婦の実際 1994 ; 43 : 779-781
- 3) Rotschild A, Ling EW, Puterman ML, Farquharson D. Neonatal outcome after prolonged preterm rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 46-52
- 4) Nimrod MB, Varela-Gittings F, Machin G, Campbell D, Wesenberg R. The effect of very prolonged membrane rupture on fetal development. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148 : 540-543
- 5) Thibeault DW, Beatty EC Jr, Hall RT, O'Neill DH. Neonatal pulmonary hypoplasia with premature rupture of fetal membranes and oligohydramnios. J Pediatr 1985 ; 107 : 273-277
- 6) Nakayama DK, Glick P, Harrison MR, Villa RL, Noall R. Experimental pulmonary hypoplasia due to oligohydramnios and its reversal thoracic compression. J Pediatr Surg 1983 ; 18 : 347-353
- 7) Creasy RK. Preterm birth prevention : Where are we ? Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1223-1230
- 8) 沼口正英, 東梅久子, 石巻静代, 千歳和哉, 雨森良彦, 島義雄, 関和男, 赤松洋, 五味邦英. Preterm PROMにおける長期破水遷延例の児の予後に関する臨床病理学的検討. 産婦の実際 1993 ; 42 : 1479-1488
- 9) 山口規容子, 篁倫子. Preterm PROMと児の予後. 産婦の実際 1994 ; 43 : 825-827
- 10) Greenberg RT, Hankins GDV. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of membranes. Clin Obstet and

Gynecol 1991 ; 34 : 742-750

11) Romero BR. Infection in the pathogenesis of preterm labor. *Seminars in Perinatology* 1988 ; 12 : 262-279

12) 松田義雄, 池ノ上克, 茨聡, 鮫島浩, 蔵屋一枝, 外西寿彦. 前期破水に対する予防的抗生剤と子宮収縮抑制剤の有効性について - A prospective randomized study -. *日産婦誌* 1993 ; 45 : 1109-1114

13) Arias A, Knight AB, Tomich PB. A retrospective study on the effects of steroid administration of the latent phase in patients with preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986 ; 154 : 1059-1063

14) Mead PB. Management of the patient with premature rupture of the membranes. *Clin Perinatol* 1980 ; 7 : 243-247

15) Shalev E, Battino S, Romano S, Blondhaim O, Ben AM. Intraamniotic infection with *Candida albicans* successfully treated with transabdominal amnioinfusion of amphotericin. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 170 : 1271-1272

16) 堀部暢人, 石川薫, 小崎均, 羽柴良樹, 久野尚彦, 伊藤尚, 三輪茂美, 越知正憲, 藤村由美, 木村隆, 石塚隆夫, 風戸貞之, 須之内省三. 妊娠27週未満のPreterm PROMに対する温生食充填灌流療法. *日産婦誌* 1993 ; 45 : 1023-1029

17) 沼口正英, 東梅久子, 雨森良彦, 島義雄, 赤松洋, 五味邦英. Preterm PROMにおける胎盤, 臍帯の病理組織所見と胎内感染の関係. *日本未熟児新生児学会誌* 1993 ; 5 : 215-226



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



要胸:妊娠 28 週未満の preterm PROM に対する経腹的持続羊水補充療法の臨床的有用性について、本法を施行した補充群(7 例)と、本法導入以前の非補充群(6 例)とを retrospective に比較検討した,破水時週数は両群間に差がなく,7 日間以上の妊娠延長例は補充群 6 例(85.7%),非補充群 1 例(16.7%)と補充群が有意に多かった($p < 0.05$).胎盤の病理組織学所見上 chorioamnionitis の頻度は両群間に差がなかった.新生児の肺低形成は両群共に発生しておらず,RDS の発症率には両群間に差がなかった.新生児の血清 CRP 陽性,IgM 30mg/dl の症例は補充群にはみられず,非補充群にそれぞれ 2 例(33.3%)認められたものの有意差はなかった.非補充群では 3 例が未熟性,感染が原因で新生児死亡し,生存児 3 例中 2 例が脳性麻痺となっているが,補充群では 1 例の死産を除く 6 例の生存児には現在のところ異常を認めていない.以上より経腹的持続羊水補充療法は妊娠 28 週未満の preterm PROM に対して妊娠の延長および胎児の感染予防に有効な方法であると思ねれた.