

法が必要となることもある。治療抵抗性の場合、心臓移植を要する症例や、死亡に至る症例もある。

また、先に述べたように、異型プロラクチンが病因であるとの報告に対し、抗プロラクチン薬であるブロモクリプチンが周産期心筋症治療薬として有効であったと報告され⁶⁾根治療法として期待されている。

全国調査結果について

これまで出産後の心不全症例は妊産婦死亡として取り扱われてこなかったため、周産期心筋症の発症頻度や経過は把握されていなかった。しかし、現実には、周産期心筋症はわが国における妊産婦死亡の重要な原因疾患である。このため、現状を把握し、早期診断や治療法の確立につなげることを目的に、平成21年度、厚生労働科学研究の一環として、国立循環器病研究センター(研究代表者:神谷千津子)により周産期心筋症についての全国調査が行われた。以下、この調査結果報告⁷⁾に基づいて述べる。

1. 調査対象

今回の全国調査の対象者は、2007年1月から2008年12月までの2年間に新規に発症した症例で、以下の診断基準をすべて満たす者とされた。

1. 妊娠中または妊娠終了後5カ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上、左室機能の低下を認めた症例
2. 左室駆出率(LVEF)が50%未満、もしくは左室短縮率(%FS)が30%未満であること
3. ほかに心不全の原因となる疾患がないこと
4. 心疾患の既往がないこと

表1 周産期心筋症を発症した症例の既往歴

高血圧症	14%
不整脈	5%
糖尿病	3%
喘息	3%
甲状腺機能異常	3%
周産期心筋症既往	2%

2. 発症率

調査期間の2年間で報告された症例数は102症例であった。発症年齢は平均32.7歳(22-43歳)であった。発症率は全体では約20,000分婉に1人の割合であったが、発症率が多かった35-39歳では約1万分婉に1人の割合となっていた。わが国での発症率は、米国での発症率(2,289~4,000分婉に1人)⁸⁾に比べると低かった。

3. リスクファクター

既往歴として、高血圧症が14%の症例で認められた。その他表1に示す既往歴が認められた。妊娠合併症としては、多胎(15%)、子宮収縮抑制薬使用(14%)、妊娠高血圧症(38%)がリスクファクターと考えられた。

4. 発症時期

妊娠中の発症が31%、分娩後の発症が69%であった。最も多かったのは、分娩から1週間以内で33例(32.4%)であった。また、妊娠28週から分娩までに発症した症例と、分娩後1週間から2カ月までに発症した症例がそれぞれ26.5%を占めた(図1)。

5. 初発症状・所見

初発症状は呼吸困難が最も多く(80%)、咳、浮腫、倦怠感、動悸、体重増加などがこれに次いだ。しかし、息苦しさやむくみなどは、妊娠中は正常であっても聞かれる訴えであり、心不全を見逃さない姿勢が必要である。

初診時の左心機能は著明に低下しており、

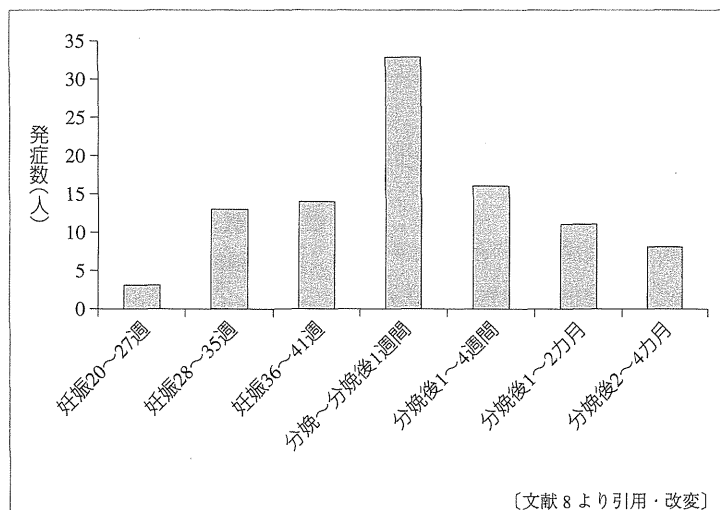


図1 周産期心筋症を発症した時期

NYHA (New York Heart Association) class III が 24%, NYHA class IV が 54% であった。心エコー所見は、LVEF 31.6 ± 12.0 (平均値 \pm 標準偏差) %, %FS 15.8 ± 7.0 % であった。心機能低下に関連して増加が認められるホルモンである brain natriuretic peptide (BNP) の血中濃度の平均は $1,258 \pm 1,028$ pg/mL であり、BNP が 100 pg/mL 以下であったのは 4 症例のみであった。

なお、初診科は産婦人科が 63%, 一般内科が 12% で、循環器科を受診したのは 9% であった。

6. 予後

102 症例のうち 4 症例 (4%) が死亡した。死亡症例の内訳は、妊娠 34 週に肺水腫をきたした症例、妊娠 37 週に分娩停止で緊急帝王切開が施行された翌日に心不全をきたした症例、経皮的心肺補助装置を使用して経膈分娩を行ったが 2 日後に心停止に至った症例、周産期心筋症と診断されたのちに徐々に状態が悪化して 6 カ月以上経過後に死亡に至った症例の 4 症例であった。また、2% の症例で重度の左心機能の低下が認められ、左心補助装置を必要とし、心臓移植待機の状態となった。上記以外で追跡可能であった 89% の症例は、平均在院日数約 1 カ月で退院可能となった。これらの症例の退院時の心エ

コー所見は、LVEF 43.6 ± 14.1 %, %FS 22.8 ± 8.9 % であり、血中 BNP 値は 211 ± 277 pg/mL であった。

また、 9.6 ± 6.5 カ月間の経過観察後は、LVEF 54.6 ± 13.6 %, %FS 29.6 ± 8.3 % まで回復し、血中 BNP 値は 44 ± 103 pg/mL まで低下した。63% の症例で、6 カ月後には LVEF が 50% 以上に回復していた。

また、高血圧は周産期心筋症のリスクファクターと考えられてきたが、神谷らの報告⁷⁾によると、高血圧合併症例と高血圧非合併症例との比較において、発症後の平均観察期間 (高血圧合併例 7.9 カ月 vs 高血圧非合併例 10.9 カ月) における左心機能の回復は、高血圧合併例で良好であった。これは、高血圧は周産期心筋症と共存することが多いが、高血圧非合併例とは異なる病態である可能性を示唆し、高血圧合併症例を周産期心筋症に含めるべきかどうかという、診断基準に一石を投じる結果であると考えられた。

胎児の予後については、妊娠中の心不全発症例で悪化し、胎児死亡 3 例、胎児発育遅延 2 例が認められた。

次回妊娠について

周産期心筋症を発症した患者について、次回妊娠許可条件は確立されていない。

Elkayam らは、前回周産期心筋症であった44例の妊婦の調査において、今回妊娠時に心不全徴候をきたしたのは、今回妊娠前にLVEFが50%以上に回復していた症例では21%、LVEFが50%以上に回復しなかった症例では44%に認められたと報告した⁹⁾。また、Fett らは、次回妊娠許可条件はLVEFが55%以上に回復した症例とすべきと報告している¹⁰⁾。

おわりに

周産期心筋症は、今なお未解決な部分の多い疾患ではあるが、全国調査により、少しずつわが国における実態が明らかにされてきた。妊産婦死亡につながる重篤な疾患であり、産婦人科医、内科医ともに疾患の理解を深め、早期診断を行う必要がある。

また、上記の全国調査に引き続き、現在、「周産期心筋症(産褥心筋症)の発症に関する前向き研究」(研究代表者：神谷千津子)が進められている。これは、周産期心筋症についての長期予後や詳細な危険因子の解明、簡易検査(血清BNP等)およびその他の診断にかかわる検査項

目を決定し、診断時期、治療による予後の違いなどを明らかにすることを目的とする研究である。病因解明や早期発見早期治療による予後の向上につながることを期待される。

● 文 献

- 1) Demakis JG, et al : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971 ; 44 : 964-968.
- 2) National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) Workshop Recommendations and Review : Peripartum cardiomyopathy. *JAMA* 2000 ; 283 : 1183-1188.
- 3) Elkayam U, et al : Pregnancy-associated cardiomyopathy : clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005 ; 111 : 2050-2055.
- 4) Demakis JG, et al : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971 ; 44 : 964-968.
- 5) Hilfiker-Kleiner D, et al : A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007 ; 128 : 589-600.
- 6) Sliwa K, et al : Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010 ; 121 : 1465-1473.
- 7) Kamiya CA, et al : Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. *Circ J* 2011 ; 75 : 1975-1981.
- 8) Sliwa K, et al : Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006 ; 368 : 687-693.
- 9) Elkayam U, et al : Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1567-1571.
- 10) Fett JD, et al : Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynecol Obstet* 2010 ; 109 : 34-36.

● 著者連絡先

〒514-8507

三重県津市江戸橋2丁目174番地

三重大学医学部産科婦人科学教室

村林奈緒

産科と婦人科

Obstet. Gynecol. (Tokyo)

増刊号

2012

Vol.79 Suppl.

産 婦 人 科

オフィス 診療指針

保険診療上の留意点を含めて



診断と治療社

周産期分野

14. 妊娠糖尿病・糖尿病合併妊娠

かみもと ゆき すぎ やま たかし いけ た とも あき
神元有紀 杉山 隆 池田智明
三重大学医学部産科婦人科学講座

はじめに

糖代謝異常合併妊娠では妊娠高血圧症候群、胎児先天異常、巨大児、新生児低血糖症のような種々の母体合併症、胎児・新生児合併症や将来の母体や児の糖尿病発症頻度の上昇など臨床的に重要な問題点が生じることが知られている。また妊娠中は糖負荷試験で糖尿病型に達しない程度の軽い耐糖能低下でも母児の異常をきたしやすく、糖尿病と同様に厳格に血糖をコントロールする必要があることも知られている¹⁾²⁾。したがって、妊娠中には糖尿病のみならずより軽度の耐糖能低下を含めた妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus: GDM)を発見し、治療の対象とする必要がある。2008年のHAPO study³⁾後 International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG)は、2009年9月に Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy⁴⁾を発表し、世界統一妊娠糖尿病診断基準を提唱した。わが国においても、2010年、IADPSG 原案をほぼ受け入れ表1に示す診断基準が設定された⁵⁾。今回の改訂の大きなポイントは、①75gOGTTのカットオフ値が変更され、1点異常でもGDMと診断されるようになったこと、②「妊娠時に診断された明らかな糖尿病」を新たに設け、これをGDMに含めないことと

したことである。

糖代謝異常合併妊娠の治療・管理

GDM, overt diabetes in pregnancy, 糖尿病合併妊娠いずれにおいても、食事療法が根幹をなすが、目標血糖値を達成できない場合には積極的にインスリン療法を導入する。肥満合併の場合、肥満そのものが周産期合併症の増加と関連するので、よりハイリスク群として厳重な管理を要する。

GDMの診断基準の変更によりGDMの頻度は約4倍に増加すると考えられるが、新診断基準により増加するGDMのほとんどは1点異常であり、それらの多くは食事療法で十分であると考えられる。耐糖能異常妊婦に対しては、助産師や栄養士と協力し、適切な保健指導・栄養指導を行う。巨大児防止のためなるべく早期に保健指導・栄養指導を行う。

1. 血糖自己測定(SMBG)

妊娠時糖代謝の特徴である食後血漿グルコース濃度上昇は、糖代謝異常妊婦の糖代謝状態をさらに悪くする要因となりうる。したがって糖代謝異常妊婦では食後を含めた頻回の血糖測定を行う必要があると考えられる。1日7回(食前および食後2時間と眠前)の血糖自己測定(self-

表1 新しい妊娠糖尿病の診断基準

定義

妊娠糖尿病 gestational diabetes mellitus (GDM) は妊娠中に初めて発見、または発症した糖代謝異常。しかし、overt diabetes in pregnancy (妊娠時に診断された明らかな糖尿病) は GDM に含めない。

診断基準

1) 妊娠糖尿病 (GDM)

75gOGTT において次の基準の 1 点以上を満たした場合に診断する。

- ①空腹時血糖値 ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
- ②1 時間値 ≥ 180 mg/dL (10.0 mmol/L)
- ③2 時間値 ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/L)

2) 妊娠時に診断された明らかな糖尿病 (overt diabetes in pregnancy)

以下のいずれかを満たした場合に診断する。

- ①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL
- ②HbA1c $\geq 6.5\%$ (HbA1c (JDS) $\geq 6.1\%$)^{註1}
- ③確実な糖尿病網膜症が存在する場合
- ④随時血糖値 ≥ 200 mg/dL、あるいは 75gOGTT で 2 時間値 ≥ 200 mg/dL で上記①～③のいずれかがある場合

註1：国際標準化を重視する立場から、新しい HbA1c 値 (%) は、従来わが国で使用していた Japan Diabetes Society (JDS) 値に 0.4% を加えた National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値を使用するものとする。

註2：HbA1c $< 6.5\%$ (HbA1c (JDS) $< 6.1\%$) で 75gOGTT 2 時間値 ≥ 200 mg/dL の場合は、妊娠時に診断された明らかな糖尿病とは判定しがたいので、high risk GDM とし、妊娠中は糖尿病に準じた管理を行い、出産後は糖尿病に移行する可能性が高いので厳重なフォローアップが必要である。

[文献 5 より引用]

monitoring of blood glucose : SMBG) は厳格な血糖コントロール遂行のために必須と考えられる。目標血糖値は食前 70~100 mg/dL、食後 2 時間値 120 mg/dL 以下である。1 日の平均血糖値が 105 mg/dL 以上の場合は LGA (large for gestational age infant) が増加し、87 mg/dL 未満であると SGA (small for gestational age infant) が増す⁶⁾ という報告がある。また、厳格な血糖コントロール時には低血糖の危険性も高いことに注意が必要である。管理指標として過去 1 カ月間の血糖調節状態を反映する HbA1c も使用される場合がある。その場合は HbA1c (JDS) $\leq 5.8\%$ が目安となるが、妊娠中は HbA1c は低下する傾向があるので HbA1c よりも SMBG が厳格な血糖管理には必須である。

なお、今まで SMBG はインスリン使用症例に対してのみ保険が適用され、インスリン非使用症例では、自己負担あるいは施設負担になっていたが、平成 24 年度診療報酬改定において妊娠中の糖尿病患者も保険適用となった。また HbA1c の測定も保険適用は 1 回/月である。近

年グリコアルブミンが HbA1c より鋭敏な妊娠中の管理指標となりうる事が報告されており⁷⁾、今後の新たな展開が期待される。

2. 食事療法⁸⁾

厳格な血糖コントロールを達成するための要点としては、適切な食事療法を行うことが重要である。妊娠中は妊婦として適正な栄養を摂取させるべきであり、表 2 に示したように非妊娠時栄養所要量に妊娠・産褥期の付加量を加えて算定する。FAO/WHO/UNU 合同特別専門委員会では身体活動によって付加量に差を設けている¹⁰⁾。当科では非肥満・肥満女性に対しそれぞれ 30 kcal/kg × 標準体重 (kg) + 200 kcal、30 kcal/kg × 標準体重 (kg) の食事療法を行っている。3 回食で先述の目標血糖値を達成できない場合には各食事を 2:1 あるいは 1:1 に分割し、1 日 4~6 分割食にすることが有効となることがある。

表2 糖尿病妊婦における1日摂取総エネルギー量の算定方式

1) 1日摂取総エネルギー量	①非妊娠時の標準体重(kg)×30+妊娠・授乳期の付加量(kcal)
	②非妊娠時の日本人の栄養所要量+妊娠・授乳時の付加量(kcal)
2) 妊娠・授乳期のエネルギー付加量	①厚生省
	妊娠期 +350
	授乳期 +600
	②WHO
	身体活動を十分行っている妊婦 +285
	身体活動を減じている妊婦 +200
	授乳期 +500

〔文献9より引用〕

3. インスリン療法⁸⁾

目標血糖値が達成されないときは積極的にインスリン療法を行うべきである。インスリン投与方法については、厳格な血糖コントロールを達成するためには、インスリンの血中濃度を生理的なインスリン分泌パターンに近づけること、すなわちインスリンの基礎分泌と食後分泌を念頭に入れ、中間型あるいは持続型と速効型を複数回注射する強化インスリン療法は大変有用である。また現在、超速効型のインスリンアナログがわが国でも使用可能となっている。欧米において多くの症例を用いて臨床治験があり、米国食品医薬品局(food and drug administration: FDA)では、insulin lispro と insulin aspart が通常のヒトインスリンと同じ class B に分類されている。最近の多くの報告によれば^{11)~14)}、母体・胎児の合併症の点において安全に使用できるものと考えられる。これら超速効型インスリンの導入により、超速効型インスリン単独あるいは超速効型インスリンと中間型インスリンによる強化インスリン療法も新たなオプションとして、個々の症例により合った方法を用いることができるようになった。たとえば妊娠後半期に生じるインスリン抵抗性により食後高血糖をきたすような典型的な GDM の症例では、食前の血糖値が正常に保たれていることが比較的多く、この場合、以前では6分割食による食事療法あるいは各食事30分前に注射する速効型イ

ンスリン療法が行われていたが、超速効型インスリンを用いることにより、食直前のインスリン投与と食事とも通常の3食で血糖コントロールを図ることが可能となり、QOLの面でもすぐれたオプションとなりうる。

初回インスリン投与量は、1型糖尿病では0.4~0.5単位/kg/日、2型糖尿病では0.2単位/kg/日で開始する。速効型(超速効型)インスリンは朝・昼・夕の比を1.2:1:1程度にする。朝に多くする理由は、特に1型糖尿病の症例では暁現象(dawn phenomenon)のために午前中に血糖が高くなりやすいからである。初回投与量設定後は、血糖日内変動をみて2~4単位ずつ増減する。また、食後血糖が高いときには300mg/dL以上:6単位、250mg/dL以上:4単位、200mg/dL以上:2単位のように、超速効型インスリンを随時追加投与する。

また1型糖尿病で早朝に高血糖をきたすような暁現象を認める症例では持続皮下インスリン注入法(continuous subcutaneous insulin infusion: CSII)を使用することが有効な場合がある。この際、用いられるインスリンポンプはpreprogramableのものが望ましい。なぜならインスリンの基礎分泌量を自由に設定することができるからである。

なお、2型糖尿病患者で経口糖尿病薬を使用していたなら中止し、インスリンに変更する。なぜなら現時点で経口糖尿病薬が胎児への影響の点で、安全とはいえないからである。

表3 空腹時血糖値および75g経口負荷試験(OGTT)2時間値の判定基準(静脈血漿値, mg/dL)

	正常域	糖尿病域
空腹時値	<110	≥126
75gOGTT2時間値	<140	≥200
75gOGTTの判定	両者を満たすものを正常型とする いずれかを満たすものを糖尿病型とする 正常型にも糖尿病型にも属さないものを境界型とする	

〔文献15より引用〕

また、糖尿病合併症を有する患者の場合は妊娠によりその合併症が悪化する可能性があるため、それぞれの合併症についての定期的な検診が必要となる。このため他科との連携が重要となってくる。

4. 分娩時の管理

1) 分娩の時期・様式

糖代謝異常妊娠のみで帝王切開の適応はない。しかしながら、糖尿病およびGDMにおける帝王切開率は高く、いくつかの報告によると母体がインスリン治療を受けているということと帝王切開率が高くなる医原性のものがありうるとされている。したがって良好な血糖コントロールである場合には原則として非糖代謝異常妊娠と同様の対応でよいと考えられる。

分娩時期についても個々の症例の胎児および母体の状態に基づいて適応を決定すればよい。

ただし、血糖コントロールが不十分で明らかに巨大児が疑われる症例では選択的帝王切開を考慮する。

5. 分娩後の管理

1) インスリン投与量

分娩後インスリン需要量は急速に低下するため、インスリンの減量・投与中止を行う。通常、出産直前の1/2~2/3のインスリン量、あるいは妊娠前の使用量に戻すことが多い。個人差があるため、SMBGの値をみながら適宜調整する。

2) 授乳

母乳哺育は糖尿病女性の児を含めすべての児に対して推奨される。当科では産褥時の糖尿病女性の推奨摂取カロリーは(標準体重化[kg])×30+約500)kcalとしている。すなわち糖尿病女性に対して摂取カロリーを妊娠時よりさらに200~300kcal付加することになるが、十分な栄養を摂取させることは重要であり、もしこのことにより血糖値が上昇するようであれば積極的にインスリンを投与または増量してさらなる血糖コントロールを図るべきである。

3) GDMの管理・対策

GDMの管理の主眼は、胎児・新生児合併症の予防ならびに対策にあるが、同時に分娩後の母体の糖尿病への進展の可能性が高いことから、その発見の対策を考慮に入れる必要がある。一般に分娩6~12週後に75g糖負荷試験を実施し、その結果が糖尿病型(日本糖尿病学会勧告値、表3を示すものは、以後糖尿病として扱う。また境界型を示すものは、その後3~6か月ごとの反復検査を行いつつ経過観察する必要がある。また、overt diabetes in pregnancyでも分娩後に耐糖能を再評価する。

将来の糖尿病発症の予知因子として、表4に示すものが挙げられる。したがってこれらの項目に該当するものがあれば、特に分娩後のフォローを厳重に行うべきである。またフォロー中に妊娠を希望する場合には、妊娠前の血糖コントロールが重要であることを十分に説明するこ

表4 GDM 再発および糖尿病発症の予知因子

- ・妊娠時の耐糖能の程度
- ・分娩直後の耐糖能の程度
- ・妊娠時のインスリン必要症例
- ・妊娠時のより早い時期の診断
- ・家族歴
- ・GDMの既往
- ・妊娠前の肥満
- ・母体年齢
- ・妊娠時および産後の体重増加
- ・巨大児分娩既往
- ・人種(白人以外)

〔文献8より引用〕

とを忘れてはならない。

おわりに

当科では従来、糖代謝異常が判明した時点で原則教育入院を指導している。ただし、新基準によるGDMのうち1点異常については原則外来管理を行っている。糖尿病の診断がすでについていた者が妊娠した場合は教育入院は必要ないが、血糖コントロールが極めて不良な場合には管理入院が必要となる。また肥満合併妊婦では体重管理も重要となってくる。血糖コントロール不良例、体重管理の不良例、糖尿病合併症の悪化例、妊娠高血圧症候群等の周産期合併症の悪化例は入院管理が必要となる。また血糖コントロールが良好でない症例では、妊娠32週以降、子宮内胎児死亡のリスクを念頭に入れ、胎児well-beingについてノンストレステスト(NST)やエコーなどを用いて適宜評価し、異常を認めた場合は早期に入院管理を考慮する。

糖代謝異常妊娠の管理には、個々の症例の病態を経時的に把握し、産婦人科・栄養指導・小

児科・内科や眼科ならびに看護スタッフによる集学的管理・治療および家族の協力が必要である。

文献

- 1) 糖尿病診断基準委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告：糖尿病 1999；42：385-404.
- 2) O'Sullivan JB：Diabetes mellitus after GDM. Diabetes 1991；29(Supple 2)：131-135.
- 3) HAPO Study Cooperative Research Group：Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008；358：1991-2002 (I).
- 4) IADPSG Consensus Panel：International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. Diabetes Care 2010；33：676-682.
- 5) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会(編)：産婦人科診療ガイドライン-産科編。2011；pp16-17.
- 6) Langer O, et al：Intensified versus conventional management of gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 1994；170：1036-1046 (I).
- 7) 平松祐司・他：糖尿病と妊娠 2010；10：22-26.
- 8) 神元有紀・他：糖尿病合併妊娠の治療。ホルモンと臨床別刷 2005；53：85-92.
- 9) 厚生省保険医療局健康増進栄養課：第6次改定日本人の栄養所要量。第一出版，1999；pp10-15.
- 10) 井上五郎(訳)：必須アミノ酸研究委員会(編)：エネルギー・蛋白質の必要量。FAO/WHO/UNU 合同特別専門委員会，WHOテクニカル・レポート・シリーズ724。医師薬出版，1989.
- 11) Rosenn B, et al：Does lispro insulin cross human placenta? Am J Obstet Gynecol 2001；184：S69.
- 12) Jovanovic L, et al：Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. Diabetes Care 1999；22：1422-1427.
- 13) Buchbinder A, et al：Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? Am J Obstet Gynecol 2000；183：1162-1165.
- 14) Bhattacharyya A, et al：Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. QJMed 2001；94：255-260.
- 15) 糖尿病診断基準検討委員会：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病 1999；42：375-401.

著者連絡先

〒514-8507

三重県津市江戸橋2丁目174番地

三重大学医学部産科婦人科学講座

神元有紀

Column 保険診療上の留意点

厳格な血糖管理の上で、SMBGの重要性を説明した。従来 SMBG はインスリン使用症例に対してのみ保険が適用され、インスリン非使用症例では、自己負担あるいは施設負担になっていた。しかし、平成 24 年度診療報酬改定が行われ、「在宅自己注射指導管理料」の適応に「在宅妊娠糖尿病患者指導管理料 150 点」が新設された。これは、妊娠中の糖尿病患者(別に厚生労働大臣が定める者に限る)であって、入院中の患者以外の患者に対して、周産期における合併症の軽減のために適切な指導管理を行った場合に算定できる。また、「血糖自己測定器加算」の適応に、妊娠中の糖尿病患者(別に厚生労働大臣が定める者に限る)が追加された。なお HbA1c の測定は 1 回/月が保険適用である。

診療ガイドライン産科編2011 改訂と追加のポイント

【改訂・追加のポイント】

分娩時大出血への対応

金山 尚裕

臨床婦人科産科

第66巻 第6号 別刷

2012年5月10日 発行

医学書院

改訂・追加のポイント

分娩時大出血への対応

金山 尚裕

- 産科出血における出血量の把握には SI 値と計測出血量で行う。
- SI 値 ≥ 1.0 あるいは経腔分娩時出血量 ≥ 1.0 L (帝王切開分娩時出血量 ≥ 2.0 L) の場合には、出血原因の探索・除去に努めながら「危機的産科出血への対応ガイドライン」に基づいて対応する。
- SI 値 ≥ 1.5 、産科 DIC スコア ≥ 8 、あるいは乏尿・末梢冷感・ SpO_2 低下等出現の場合には出血原因の探索・除去に努めながら「危機的産科出血への対応ガイドライン」に基づいて対応する。
- 産科危機的出血時、交差済同型血が入手困難な場合には未交差同型血、異型適合血、異型適合新鮮凍結血漿・血小板濃厚液の輸血も行える。

はじめに

剖検所見から妊産婦死亡の死因を多い順に列挙すると、羊水塞栓症、DIC による出血、肺血栓塞栓症、子宮破裂、子宮内反、頸管・膣裂傷等の産道裂傷、内科的・外科的合併症、原因不明 DIC・弛緩出血となる¹⁾。羊水塞栓症は高頻度に DIC を伴いやすいこと、内科的・外科的合併症には動脈瘤破裂が多いことなどから出血は妊産婦死亡の最頻原因である。このような背景もあり、産科大量出血についてのガイドラインが作成された。

診断と管理

CQ 316「分娩時大出血への対応は？」に対する Answer を表 1 に示す。

表 1 CQ 316 : 分娩時大出血への対応は？

Answer
<p>1. SI 値と計測出血量で循環血液量不足（出血量）を評価する。（B） SI 値 : shock index = 1 分間の脈拍数 ÷ 収縮期血圧 mmHg</p> <p>2. SI 値 ≥ 1.0 あるいは経腔分娩時出血量 ≥ 1.0 L（帝王切開分娩時出血量 ≥ 2.0 L）の場合には、出血原因の探索・除去に努めながら以下を行う。 1) 太めの針での血管確保と十分な輸液（A） 2) 輸血開始の考慮と高次施設への搬送考慮（B） 3) 血圧・脈拍数・出血量・尿量の持続的観察（A） 4) SpO₂ モニタリング（C）</p> <p>3. 上記の状態からさらに出血が持続する、SI 値 ≥ 1.5、産科 DIC スコア ≥ 8、あるいは乏尿・末梢冷感・SpO₂ 低下等出現の場合には出血原因の探索・除去に努めながら以下を行う。 1) 「産科危機的出血」の診断（A） 2) 輸血用血液到着後ただちに輸血（赤血球製剤と新鮮凍結血漿）開始（B） 3) 高次施設への搬送（C） 4) 産科 DIC スコア ≥ 8 では抗 DIC 製剤投与と血小板濃厚液投与も行う。（C）</p> <p>4. 産科危機的出血時、あるいは出血による心停止が切迫していると判断された場合であって交差済同型血が入手困難な場合には未交差同型血、異型適合血、異型適合新鮮凍結血漿・血小板濃厚液の輸血も行える。（B）</p>

正確な出血量の評価のポイント

Answer では推奨レベル B で「SI 値と計測出血量で循環血液量不足（出血量）を評価する」となっている。従来、出血量は分娩時に腔から流れ出る出血やガーゼに付着した出血を計測して出血量としていた。しかし、子宮破裂や胎盤早期剝離などでは内出血が主体のこともあるうえ、分娩時の出血は床や寝具などに漏出しやすいこと、羊水が混入していることもあることから計測出血量では正確な把握は難しく、過少評価されやすかった。帝王切開時は閉脚位で行うと背部や腔内に血液が貯まっていることがあり、大量出血を見逃すことがある。出血が予想される前置胎盤の帝王切開などでは、出血量を過少評価しないためにも開脚位（載石位ではない）で行うことがよいと考えられる。

また、妊娠高血圧腎症で血管透過性が亢進しているとき循環血漿量減少が生じるため、外出血量に見合わない血圧低下を認めることがある²⁾。HELLP 症候群では 110/60 mmHg、脈拍 138/分、末梢冷感強度などの所見をきたすことがある。これは体幹部の血圧が心臓の頑張りでかろうじて維持されているだけで、重大な循環血液量不足の状態である。このような症例に大量補液せず脊髄麻酔や硬膜外麻酔を行うと重篤なショック状態となる。妊婦の場合には SI 値 1.0 で約 1.5 L、SI 値 1.5 で約 2.5 L の出血量に相当するとされている。助産師、看護師などのスタッフには常に脈拍に注意し脈拍が上昇したときは SI を算出するように促し、チーム全体で共通の意識をもつことが肝要である。

産科 DIC スコア

産科 DIC の発生機序として、①大量出血により凝固因子が消費され発生する DIC パターン、②羊水や胎盤の成分により凝固因子がまず消費され DIC が発生し、その後出血をきたすパターン、③妊娠高血圧症候群などにより血管内皮傷害が発生し、血小板血栓が発生し血小板が消費されその後 DIC となるパターン、④敗血症などにより凝固活

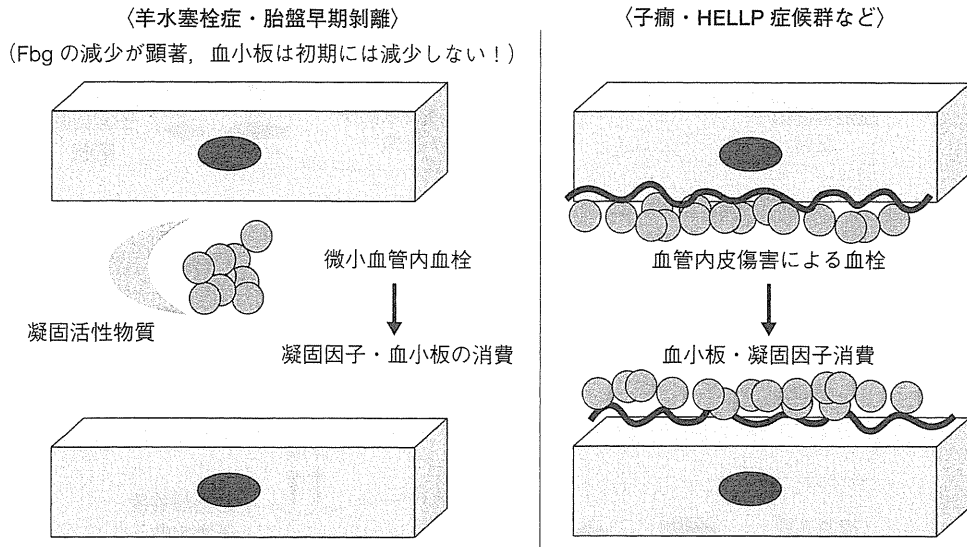


図 1 産科 DIC の発生機序

性が亢進し消費され、その後出血傾向となるパターンなどがある。②や③は産科出血に特徴的であり、その発生機序を図示した（図 1）。

特に②のパターンは他科の疾患の DIC にはないパターンであり、かつ急速に DIC が進行するので注意を要する。羊水塞栓症、常位胎盤早期剥離や後述する弛緩出血のなかにはこのパターンで大量出血の前に DIC が発生することもある。比較的少量の出血であっても「さらさらした凝固しない性器出血」をみたらこのパターンの産科 DIC の可能性を考慮する。このパターンの検査結果は血小板よりフィブリノゲン値の減少、FDP・D-dimer の上昇が早期に起こるのが特徴である。産科出血では急速に DIC が進行する例があるので、検査結果を待たずに治療を早期に開始したほうがよい場合が多い。そこで臨床的な視点から DIC を判定できる産科 DIC スコアの使用が推奨される。

産科大量出血において最も頻度の高い疾患は弛緩出血である。弛緩出血には大きく分類して子宮平滑筋弛緩（myoatony）と血管平滑筋弛緩があるが、DIC を合併しやすいのは後者である。子宮平滑筋弛緩は子宮筋の疲労から発生するものであり、弛緩出血のなかでは最も多いタイプである。

血管平滑筋弛緩は以下のような病態である。胎盤娩出後、正常の経過では子宮内の血管は生物学的結紮により血栓が形成され止血される。しかし過剰に凝固を促進する因子や過剰に線溶を促進する因子が母体血管内に存在すると、全身の血管で凝固因子が消費され子宮の血管内に血栓が産生されない状態となるか、あるいはいったん形成された血栓が溶解してしまうことになる。結果として子宮が収縮しても血管内に血栓が存在しないため出血が持続することになる。真木³⁾は凝固異常に伴う血管平滑筋弛緩を coagulo-vasculatny と命名した。血管平滑筋弛緩は臨床所見としては DIC 型の後産期出血と言える。胎盤娩出後、裂傷もないのにサラサラした出血があり、その後急速に DIC、弛緩出血に進行するパターンが多い。子宮平滑筋弛緩と血管平滑筋弛緩の差異を図 2

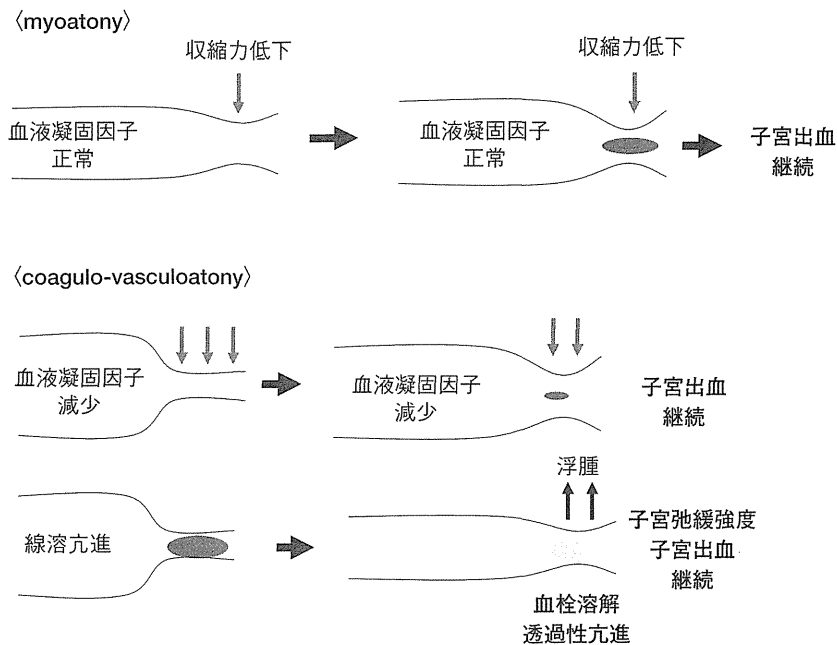


図2 子宮平滑筋弛緩による弛緩出血と血管平滑筋弛緩による弛緩出血の差異

に示した。血管平滑筋弛緩では新鮮凍結血漿（FFP-LR）を投与すると子宮の収縮が改善することを経験するが、これは FFP-LR 投与で凝固線溶の異常が改善されたことで子宮の収縮が促進されたためと考えられる。

血管平滑筋弛緩による弛緩出血・DIC は、FFP-LR などの血液凝固因子を補うことにより子宮弛緩症が改善され子宮出血も止血に向かう。

産科出血の管理

管理についても「産科危機的出血への対応ガイドライン」に基づいて行う⁴⁾。

■SI 値 ≥ 1.0 あるいは経腔分娩時出血量 ≥ 1.0 L（帝王切開分娩時出血量 ≥ 2.0 L）の場合

特にリスクのない妊婦においても、出血量が多めと判断したら速やかに静脈ライン確保を行う。出血量が多くなるほど、静脈ライン確保が困難となるからである。出血量にもよるが、大量出血では複数の静脈ライン確保が必要となることから早めに複数ラインを確保しておくことが望ましい。輸液（なるべく太い針で）開始と同時に輸血の発注や高次施設への搬送を考慮する。十分な乳酸リンゲル、酢酸リンゲルなどの晶質液、および必要に応じて人工膠質液の投与を行う。細胞外液製剤輸液は 2,000 mL くらいまでを、人工膠質液輸液は大量となると出血傾向を招くため 1,000 mL 程度を目安とする。

■SI 値 ≥ 1.5 、産科 DIC スコア ≥ 8 、あるいは乏尿・末梢冷感・SpO₂ 低下等出現の場合

「産科危機的出血」と診断し、輸血の準備が整い次第ただちに「輸血開始・高次施設への搬送」を行う。高次施設においては集学的治療が必要なことから可能な限り集中治療部で治療する。産科出血は DIC に移行しやすいので、赤血球濃厚液投与時には DIC の所見を当初認めなくても FFP-LR を投与する。FFP-LR にはフィブリノゲンなどの

凝固・線溶因子が含まれており、その投与は凝固・線溶因子の補充となり重要である。止血に必要な血中フィブリノゲン濃度は 100 mg/dL 以上とされるので、FFP-LR 投与によりフィブリノゲン値 \geq 100 mg/dL を目指す。

抗 DIC 薬はアンチトロンピンをまず投与する。初回投与量は 3,000 単位とする。ウリナスタチン、メシル酸ナファモスタットなどの抗 DIC 薬も適宜使用する。血小板濃厚液も適宜投与する。血小板数が 2 万/ μ L 以下の場合、肺出血などの出血が発生しやすくなるので産科危機的出血では血小板輸血が必要となることが多い。

救命を優先した輸血療法

大量産科出血で輸血を急がなければ救命が難しいと判断される場合、救命を最優先した輸血を行う。未交差同型血を用いることも可能である。心停止が切迫しているような超緊急時には異型適合血も可能である。O 型赤血球製剤と AB 型 FFP は超緊急時に使用できることを念頭に置いておくことが重要である。また Rho (D) 抗原が陰性の患者で Rho (D) 陰性血が入手できない場合は Rho (D) 陽性の血液を使用してもよい。Rho (D) 陽性の血液を Rho (D) 陰性患者に使用した場合は、48 時間以内に不規則抗体検査を実施し、抗 D 抗体が検出されない場合は抗 D 免疫グロブリンの投与を考慮する。

● 文献

- 1) Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H : Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years : significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 37 : 58-63, 2011
- 2) Silver HM, Seebeck MA, Carlson R : Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and non-proteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 179 : 87-93, 1998
- 3) 真木正博, 菊池水清, 水谷 毅, 他 : 妊産婦の凝血能と弛緩出血. 日本産科婦人科学会東北地方部会誌 9 : 51-54, 1961.
- 4) 産科危機的出血への対応ガイドライン(案) : 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期新生児学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血細胞治療学会, 2009

羊水塞栓症の対処法

金山 尚裕

はじめに

羊水塞栓症は発症形態としては主に二つある。呼吸不全、意識消失、ショック、胎児機能不全がほぼ同時に発生するタイプと、後産期のDIC、弛緩出血、胎児機能不全が前面にでるタイプがある。原因は、前者では羊水の固形成分が多数の肺動脈に塞栓しているかあるいは全身性のアナフィラキシー様反応、後者は子宮主体のアナフィラキシー様反応と考えられている。前者は心肺虚脱型の羊水塞栓症、後者は子宮型羊水塞栓症(DIC先行型羊水塞栓症)といえる。

初期対応

羊水塞栓症の初期対応としては、妊産婦死亡症例評価委員会(代表 池田智明)の「母体安全への提言 2011 Vol. 2」¹⁾に記載してあることを着実にを行うことが肝要である(図1)。全身型の羊水塞栓症では未だに救命することが困難な症例も多数あるが、迅速な初期対応は予後を大きく左右する。子宮型羊水塞栓症はDICの早期対応によって救命率は上がる。

DIC 対策

DIC対策のポイントは、凝固因子の早期からの大量補充と大量の抗線溶療法である。羊水塞栓症のDICは凝固の亢進と線溶の亢進が劇的に進行するので、両者に対して十分な治療を行うことがポ

イントである。羊水塞栓症のDICの特徴を図2に示した。

羊水塞栓症では凝固因子の消費とともに線溶の顕著な亢進が特徴である。FDPが100 $\mu\text{g/mL}$ を超えることが多々ある。なぜ羊水塞栓症では線溶が亢進するのであろうか？一つの解釈としてXII因子によるPAI-1の不活化がある(図3)²⁾。その結果tPAが活性化され、最終的にプラスミンが活性化される。線溶が異常亢進するDICは羊水塞栓症や常位胎盤早期剥離などが代表的である(図4)。したがって、羊水塞栓症によるDICでは凝固因子の補充と線溶因子の補充、同時に凝固抑制、線溶抑制を図る必要がある。凝固因子の補充と線溶因子の補充はFFPで、凝固抑制はアンチトロンビンで、線溶抑制はトラネキサム酸やウリナスタチンで行う。具体的な治療内容は下記に示した。

抗DIC療法

- 1) FFP(10~15単位)とアンチトロンビン:3,000単位投与,RCC-LR投与は出血の程度で決める。
- 2) その後は検査・症状をみながら輸血:FFP:RCC比1.5以上を目指す。
- 3) 血小板は病態を考慮して投与を考える。
- 4) ウリナスタチン30万単位投与,トラネキサム酸2~4g投与(1時間程度)。
- 5) ステロイド大量静脈投与(発症早期に投与することが重要:500~1,500mg)。
- 6) FOY等は適宜投与。

上記を早期に行えばほとんどのDIC症例で改善が得られるが、それでも難渋する症例はノボセブン(factor VII)1V(4.8mg)静脈投与を考慮する。

かなやま なおひろ 浜松医科大学産婦人科
〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1
E-mail address: kanayama@hama-med.ac.jp

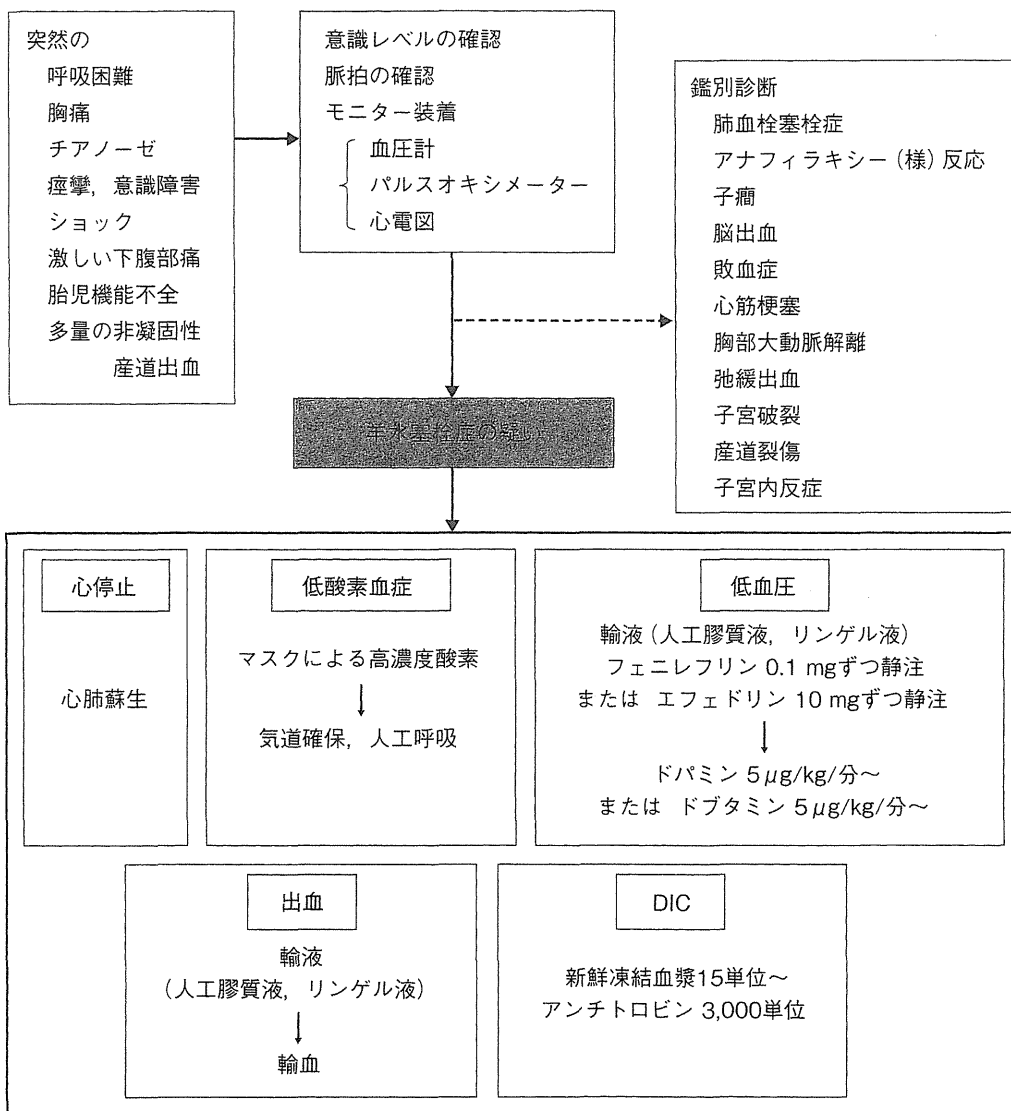


図1 羊水塞栓症の初期対応(妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医会, 2012)¹⁾
 ※心肺虚脱型の羊水塞栓症では, 肺塞栓血栓症とアナフィラキシー(様)反応の鑑別が困難であり, この2者も念頭に置いた対処が必要である
 ※痙攣が認められた場合には, ジアゼパム 5~10 mg またはミダゾラム 2~5 mg を静注する
 ※羊水塞栓症はアナフィラキシー(様)反応と類似した病態であることも示唆されており, 副腎皮質ステロイドの投与を考慮すべきである
 ※診断のためには, フィブリノゲン, 血小板, Dダイマーの測定が特に重要である
 ※STN や ZnCP1 などの測定のため, 2~3 mL 程度の血清を遮光凍結保存しておく

する必要はない。

輸血療法

DIC, 大量出血時は異型適合血の輸血をためらわない。急ぐ時には具体的にはO型RCC, AB型FFPを投与する。またFFPの早期からの大量投与が重要で, 血小板濃厚液は必ずしも初期より投与

外科療法

薬物療法で十分な止血効果が得られない場合, 子宮全摘術も考慮する。羊水塞栓症は多くの場合アナフィラトキシンが子宮に大量発生しているこ

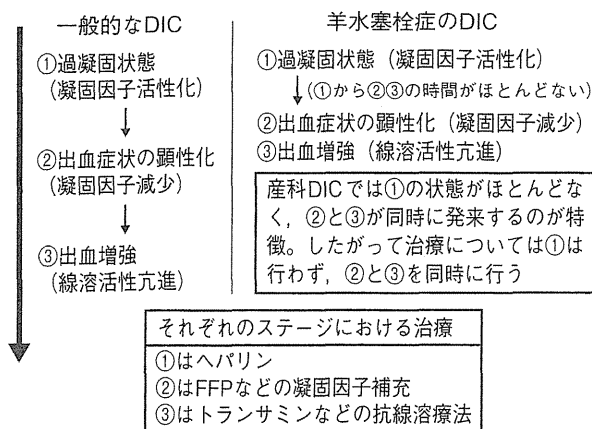


図2 羊水塞栓症によるDICの特徴

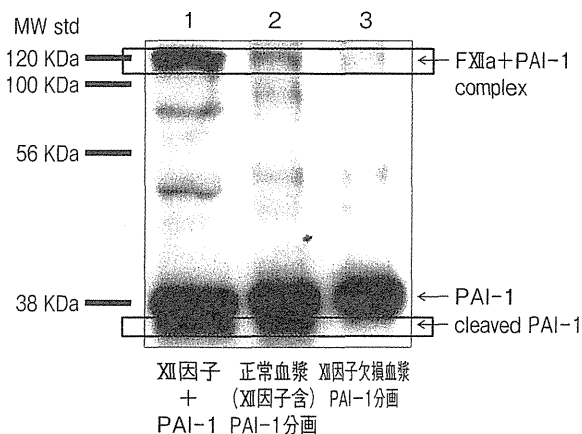


図3 XII因子によるPAI-1不活化 PAI-1のウエスタンブロット(Tanakaら, 2009)²⁾

レーン1: pureなPAI-1+pureなXII因子
レーン2: 正常血漿をカオリンで活性化
レーン3: XII因子欠損血漿をカオリンで活性化

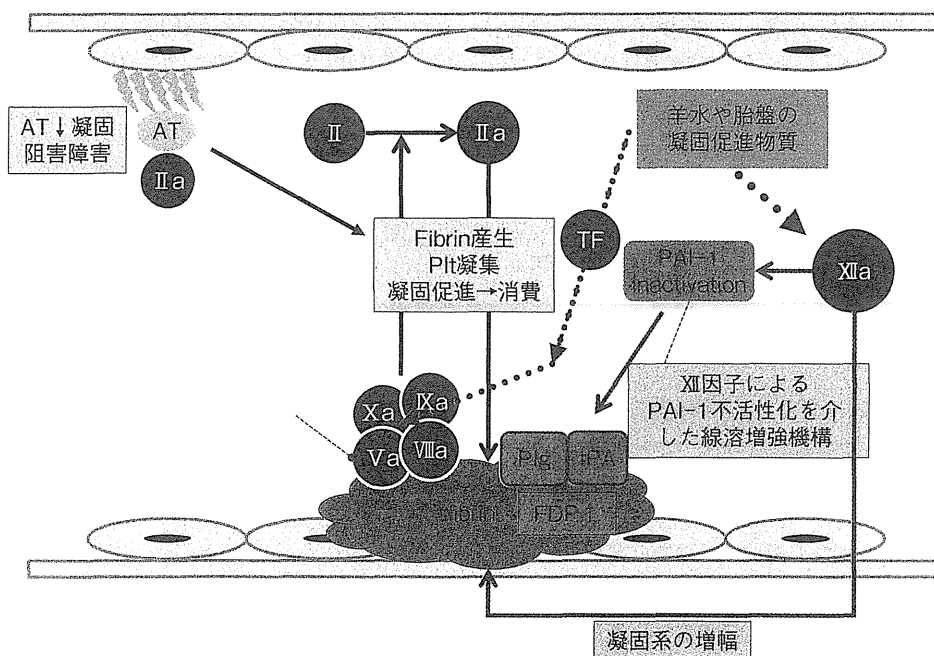


図4 羊水塞栓症のDICの特徴

FFPによる凝固因子と線溶因子(PAI-1等)の補充が大切

とが多く、子宮全摘術によってアナフィラトキシンの除去→病態の改善に向かうことが多い。このような理由から羊水塞栓症の外科的療法としては、子宮全摘術を子宮動脈や内腸骨動脈の塞栓術より優先したほうがよい場合がある。子宮全摘する場合は、可能な限り子宮全摘術を行う。膈上部子宮全摘術はDICが再燃することがある。子宮全

摘術では子宮頸部が軟化しており、第2助手が子宮頸部のオリエンテーションをつけながら手術を進める。術中も出血傾向の有無に留意して行い、適宜抗DICを強化する。普段の手術よりかなり慎重に止血を行う。ドレーンを適切な位置に入れる。ドレーン先端による血管の損傷による再出血のこともあり、素材の柔らかいドレーンを用い

る。ドレーンの先端の位置に気をつける。重症例では心臓マッサージによる胸骨裏面や鎌状間膜から出血していることもあり、閉腹の際注意を要する。

術後の管理としてはICUで呼吸循環管理を行う。手術によりDICは一過性に増悪するのでフィブリノーゲン、FDP、D-dimer、CBCに注意し出血・DICの状態を的確に把握する。大量輸血による高K血症に注意する。必ずカリウムを測定する。心電図のT波の高さに注意する。腎不全も発生しやすくなるので、必要なら早期より腹膜透析を行う。また肝不全などMOFの程度をしっかりと把握することも重要である。

不幸な転帰の場合の対応

妊産婦死亡に至った場合、下記の対応をする。

- 1) 必ず病理解剖を行う。家族が解剖に否定的であっても原因究明の重要性を話し剖検が得られるよう極力努力する。
- 2) 日本産婦人科医会と各都道府県産婦人科医会に妊産婦死亡連絡票を提出し、その後事例についての詳細を日本産婦人科医会に調査票を用いて報告する。
- 3) 施設長に届け出て、調査システムに沿って対応する。

羊水塞栓症の予防

我々が考えている羊水塞栓症の予防対策を下記に列記した。

羊膜、絨毛膜は羊水と母体を隔てる重要なバリアである。卵膜、特に羊膜により羊水と母体アレルギー細胞との接触が制限されているといえる。したがって、卵膜が破綻した時は母体にアナフィラクトイド反応が起こりやすい時と認識して、日常の分娩管理することが肝要である。破水していなければ妊娠中は母体の肥満細胞、好酸球、好塩基球などのアレルギー関連細胞が大量の羊水に曝露されることはない。また破水していたとしても腔内に羊水が漏出されれば、あまり母体アレルギー惹起細胞とは接触しない。なぜならば、腔は

皮膚と同じように厚い重層扁平上皮から形成されていて、母体免疫細胞とほとんど接触することはないからである。破水時、羊水と母体との接触はなるべく少なくしたほうがよいと考えられる。正常な破水は適時破水である。適時破水とは「子宮口が全開大し破水が起こる」ことである。この当たり前に昔から記載されていたことが安全な分娩管理に重要である。したがって、胎児先進部のステーションが高い位置での人工破膜、展退していない症例の破膜は、頸管の円柱上皮あるいは頸管の間質(裂傷がある場合)と接触することからアレルギー反応が起こりやすいともいえる。

クリステレル圧出法や、吸引・鉗子分娩で頸管に負荷がかかったような場合、羊水が母体血中に流入しやすい状況であることを認識する。既往頸管裂傷、アレルギー疾患合併妊娠、切迫早産、妊娠高血圧症候群、低置胎盤、前置胎盤なども羊水塞栓症のリスクが高い。これらのリスクをもつ妊婦の破水時は慎重に経過をみることも重要である。

帝王切開は羊水塞栓症のリスクの高い分娩であることを認識する³⁾。帝王切開の娩出時、必ず羊水が母体の組織と接触し、局所では大なり小なりキニン-カリクレイン系の不活化、XII因子の活性化が生じている。この反応が子宮体部まで及ぶと子宮弛緩症、DIC、すなわち子宮型羊水塞栓症が発生すると考えられる。そこで児の娩出時羊水をなるべくリークさせない、子宮筋層と羊水の接触を最小限にとどめる努力をする。娩出時子宮底をあまり圧迫せずソフトに娩出させることなどが、羊水と母体免疫系の接触を避ける観点から重要と思われる。

文献

- 1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会：母体安全への提言 2, pp27-31, 2012
- 2) Tanaka A, Suzuki Y, Sugihara K, et al : Inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by activated factor XII plays a role in the enhancement of fibrinolysis by contact factors in-vitro. *Life Sci* **85** : 220-225, 2009
- 3) Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al : Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System : Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour : a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* **368**(9545) : 1444-1448, 2006