

の検体を用いた検査では先天性感染の診断はできない。また、診断のためには妊娠中、分娩時、生後3週間以内のうち少なくとも1つの検体を採取しておかなければならない。先天性感染の診断には、妊娠中に診断する場合と分娩後に診断する場合の2通りがある。

1) 妊娠中に児の先天性感染を診断する検査法
妊娠中に診断する場合は、侵襲的な検体採取による児または児付属物の検体を用いなければならない。

①穿刺羊水中 CMV DNA PCR 法,
リアルタイム PCR 法

羊水穿刺で採取した羊水中の CMV DNA が PCR 法、リアルタイム PCR 法で定性的に陽性であれば先天性感染と診断できる。羊水穿刺の時期に関しては、母体の妊娠中の初感染から胎児感染、胎児尿中(羊水中)排出までの期間と、胎児排尿機構の成熟時期を考慮し、21週以降が最適とされる。なお、出生前診断の一つであるため施設での倫理承認と夫婦からのインフォームドコンセントの取得が必要である。

②穿刺羊水中 CMV 分離

ヒト線維芽細胞に羊水中の CMV を接種・培養し、細胞変性効果が認められれば先天性感染と診断できる。しかしながら、培養に数週間以上要する場合があることや、実施施設が限定されることなどから、現在ではリアルタイム PCR 法が用いられる頻度が高いと考えられる。筆者の施設では羊水検体を -80°C 凍結しておき、ウイルス分離によって生きた CMV の存在の確認を併せて行うようにしている。

③穿刺臍帯血 CMV IgM

臍帯穿刺による臍帯血 IgM は偽陰性、偽陽性の両方の場合が考えられることと、臍帯穿刺に伴う合併症リスクがあることから筆者の施設では行っていない。

2) 分娩後に児の先天性感染を診断する検査法
分娩後に診断する場合は、分娩時と分娩後の

両方の児または児付属物の検体を用いることができる。

①分娩時の検体で診断する場合

a) 乾燥臍帯中 CMV DNA PCR 法,
リアルタイム PCR 法

へその緒の CMV DNA が定性的に陽性であれば先天性感染と診断できる。後述の生後3週間以内の新生児尿が採取できなかった場合、この方法が先天性感染診断の残された手段となる。

b) 臍帯血 CMV IgM

偽陰性率が5割と高いことが問題視されてきたが、検査キットのカットオフ設定値による偽陽性も懸念されるため、臍帯血 IgM 単独による先天性感染の診断は避けるべきである。

c) 胎盤病理

HE 染色では、胎盤絨毛内に核内封入体と細胞質内封入体を有する巨細胞(フクロウの巨細胞)が認められれば先天性感染と判断できる。HE 染色で巨細胞の検出が困難であっても、CMV 特異的蛋白に対するモノクローナル抗体を用いた免疫染色で抗原陽性細胞が胎児側組織に検出されれば先天性感染の診断ができる。

②分娩後の検体で診断する場合

a) 新生児尿(新鮮尿、乾燥濾紙尿)中

CMV DNA PCR 法、リアルタイム PCR 法
新生児尿中の CMV DNA が PCR 法、リアルタイム PCR 法で定性的に陽性であれば先天性感染と診断できる。生後3週間以降の尿では周産期感染も含まれてしまうため、3週間以内の新生児尿を採取しておかなければならない。筆者の施設では新鮮尿を用いているが、新生児スクリーニングには乾燥濾紙尿でも利用可能である⁷⁾。なお、羊水の場合と異なり、新生児尿では外注で検査を行うことができる。

b) 新生児尿中 CMV 分離

採取後間もない新鮮尿か、採取後すぐに -80°C 凍結した尿が必要となるが、PCR 法ではできない生きた CMV の存在を確認できる。

c) 新生児唾液中 CMV 分離

新生児尿よりも採取が簡便であり、診断精度は尿と同等とされている。また、ウイルス分離だけでなく、リアルタイム PCR 法への新鮮唾液、乾燥濾紙唾液の利用に関しても検討されている⁸⁾。

d) 新生児血(新鮮血、乾燥濾紙血)中

CMV DNA PCR 法、リアルタイム PCR 法
新生児血中から CMV DNA が検出された場合に先天性感染と診断できることがある。尿や唾液に比しウイルス排出量が少ないため、感度が低いとされている。なお、国内で新生児マススクリーニング時の乾燥濾紙血を新生児 CMV スクリーニングに利用しているグループもあり、今後の報告が待たれる。

e) 新生児 CMV IgM

臍帯血と同様に偽陰性、偽陽性の両方の場合が考えられるため、新生児血 IgM 単独による先天性感染の診断は避けるべきである。

検査に伴う合併症と処置

ここでは、厚生労働研究班の調査で先天性 CMV 感染の診断が適切・十分に行われずに人工妊娠中絶となった症例が存在する問題について述べる。母体の検体による検査は母体の妊娠中の初感染の診断または推定にとどまるため、児の先天性感染の診断においては児または児付属物の検体による検査が必須である。また、先天性感染児であっても必ずしも発症するとは限らない。症候性感染例や、無症候性感染の後障害例は先天性感染児の一部である。そのため、夫婦(保護者)への説明は慎重に行うべきである。

診断・鑑別診断

先天性 CMV 感染の診断は児または児付属物の検体による検査で行われるため、母体の検体

による検査は必須でないということもできる。また、母体の適切時期の検体が採取できない場合もある。しかしながら、先天性感染のルートを明らかにするために可能な限り母体の妊娠中の初感染の診断または推定を行う必要があると考えられる。また、前述のように妊娠中の初感染以外の場合であっても先天性感染することがあるため、母体の検体を採取・保存しておくことで先天性感染の検証にもつながることが期待される。

妊婦または新生児スクリーニング以外での先天性 CMV 感染の診断は、CMV を疑った上で CMV かどうかを確かめるという進め方で行われる。そのため、鑑別診断は CMV を疑う理由となった所見を手がかりに考えなければならない。その中でも重要なのが胎児エコー異常であり、CMV を疑うエコー異常には鑑別にあげなければならない他の先天性疾患が複数ある。たとえば、脳室拡大では二分脊椎や脳梁欠損、脳内石灰化ではトキソプラズマ、小頭症では染色体異常や風疹、胸腹水では免疫性胎児水腫やパルボウイルス B19 などを鑑別する必要がある。

最後に、現在の産科領域での CMV 感染に関する検査法には一般的な実用化に課題が残るものが多い。今後も多施設間、多グループ間で検討を行い、早急な標準化を目指さなければならない。

文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構築及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究。 <http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvi/index.html>
- 2) Anne Naessens, et al : A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005 ; 146 : 194-197.
- 3) Kaneko M, et al : Maternal IgG avidity, IgM and ultrasound abnormalities : combined method to detect congenital cytomegalovirus infection with sequelae. *J Perinatol* 2013 ; 33 : 831-835.
- 4) Sonoyama A, et al : Low IgG avidity and ultrasound fetal abnormality predict congenital cytomegalovirus infection. *J Med Virol* 2012 ; 84 : 1928-1933.
- 5) Furione M, et al : Slow increase in IgG avidity correlates with

prevention of human cytomegalovirus transmission to the fetus. J Med Virol 2013 ; 85 : 1960-1967.

- 6) Lagrou K. et al : Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. J Clin Microbiol 2009 ; 47 : 1695-1699.
- 7) Koyano S. et al : Screening for congenital cytomegalovirus infection using newborn urine samples collected on filter paper : feasibility and outcomes from a multicentre study. BMJ Open 2011 ; 1 : e000118.
- 8) Boppana SB. et al : Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. N Engl J Med

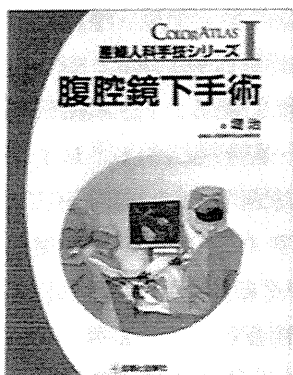
2011 ; 364 : 2111-2118.

● 著者連絡先

〒514-8507
三重県津市江戸橋 2-174
三重大学医学部産科婦人科学教室
鳥谷部邦明

COLOR ATLAS

産婦人科手技シリーズI
腹腔鏡下手術



ISBN978-4-7878-1778-5

医療法人財団順和会山王病院院長 堤 治 著

技術の習得が求められる産婦人科における腹腔鏡下手術を美しいイラストや写真でわかりやすく解説。手術手技のノウハウを凝縮した産婦人科医の必携の書。

主要目次

- | | |
|---------------|----------------|
| 1 腹腔へのアプローチ | 7 子宮筋腫核出術②—LAM |
| 2 視野の確保 | 8 子宮全摘術 |
| 3 基本手技① | 9 異所性(子宮外)妊娠 |
| 4 基本手技② | 10 不妊症と内視鏡 |
| 5 卵巣嚢腫 | 11 性分化異常への応用 |
| 6 子宮筋腫核出術①—LM | 12 悪性腫瘍への応用 |

B5判 142頁 定価(本体8,500円+税)

 診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F
電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776
http://www.shindan.co.jp/
E-mail:eigyobu@shindan.co.jp

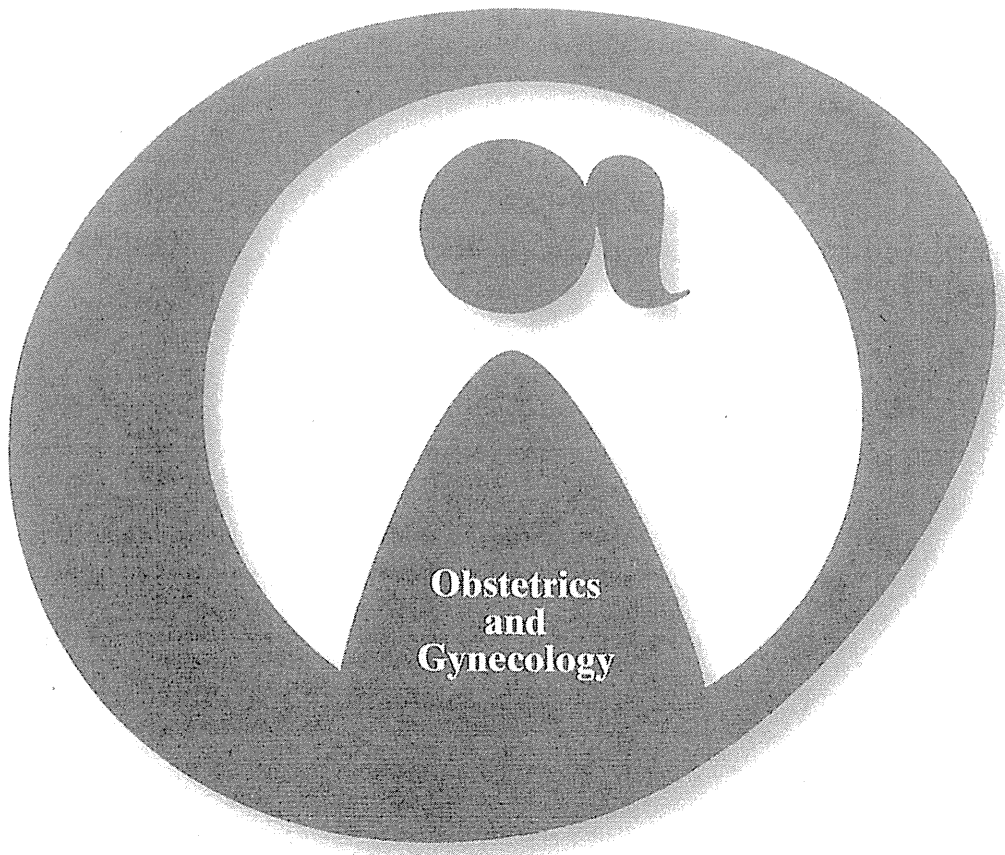
産婦人科

研修ノート

シリーズ総監修
永井良三 自治医科大学学長

編集
綾部琢哉 帝京大学教授
大須賀穰 東京大学教授

改訂
第2版



診断と治療社

12 切迫早産

DOs

- 頸管の熟化を伴う子宮収縮がある場合に切迫早産と診断する。
- 絨毛膜羊膜炎が早産の主たる原因である。
- 切迫早産の治療は子宮収縮と頸管熟化の抑制が重要である。

1 切迫早産の定義

早産(preterm delivery)とは、妊娠22週以後37週未満の分娩のことである。WHOではpretermの定義を妊娠37週未満とし、その下限については規定していない。切迫早産(preterm labor)とは、早産の始まりを示唆する病態、すなわち子宮収縮や頸管熟化などの分娩徴候を呈し、近い将来早産に至る状態を指す。子宮収縮には生理的なものと病的なものがある。生理的の子宮収縮はBraxton Hicks' contractionsとよばれ、切迫早産の診断においてはこれを除外しなければならない。放置すれば分娩に至る切迫早産は頸管の変化を伴うものとされている。生理的・病的子宮収縮について頸管変化を考慮せず識別することは困難である。臨床的には頸管の熟化を伴う子宮収縮がある場合に切迫早産と診断する。

2 早産の原因

図1は分娩発来機序を示したものである。分娩には頸管熟化と子宮収縮(陣痛)が必須であるが、この2つの大きな生理的変化をもたらす中心的物質がサイトカインである。妊娠末期に何らかの刺激でIL-1 β が脱落膜細胞やマクロファージなどから分泌されると局所ではプロスタグランジン(PG)E₂やF₂ α が産生され、これが子宮収縮を惹起する。また、IL-1 β によって刺激された子宮頸管細胞やマクロファージからはIL-8(ケモカイン)が分泌され、その結果、好中球

が遊走してエラスターゼを放出するとともに、内因性コラゲナーゼが活性化されて頸管が著明に熟化する。これらのサイトカインによって惹起される生理活性物質の産生が内分泌環境によって制御されている。妊娠末期にみられるCRH(corticotropin releasing hormone)の急増、CRH-BP(CRH-binding protein)の低下、それに伴うエストロゲンの急増による細胞内エストロゲン・プロゲステロン比の増大がこれらの炎症性サイトカインを始めとした中間作動物質の産生を増幅させる。分娩の引き金となるのはこれらのホルモン変化に加えて、局所因子も重要である。羊水、卵膜、児頭の下降による頸管へのストレッチング等が中間作動物質を誘導する。

早産は中間作動物質を誘導する刺激因子が正常分娩と異なる。刺激因子として、膣・頸管炎から波及した絨毛膜羊膜炎、齲歯・歯周病、絨毛膜下血腫、子宮筋異常(子宮奇形など)が知られている。近年ではプロゲステロン抵抗性なども切迫早産の誘因となることが指摘されている¹⁾。早産とは中間作動物質(サイトカイン)が大量に産生され、妊娠の維持機構(内分泌環境)を凌駕するほどの排出機構(頸管熟化軟化因子と子宮収縮物質の産生)が起こり、分娩発来に至ったものと考えられることができる。

3 切迫早産の診断

自覚症状(頻回な子宮収縮など)、診察時の強度な子宮収縮、頸管熟化、子宮頸管の

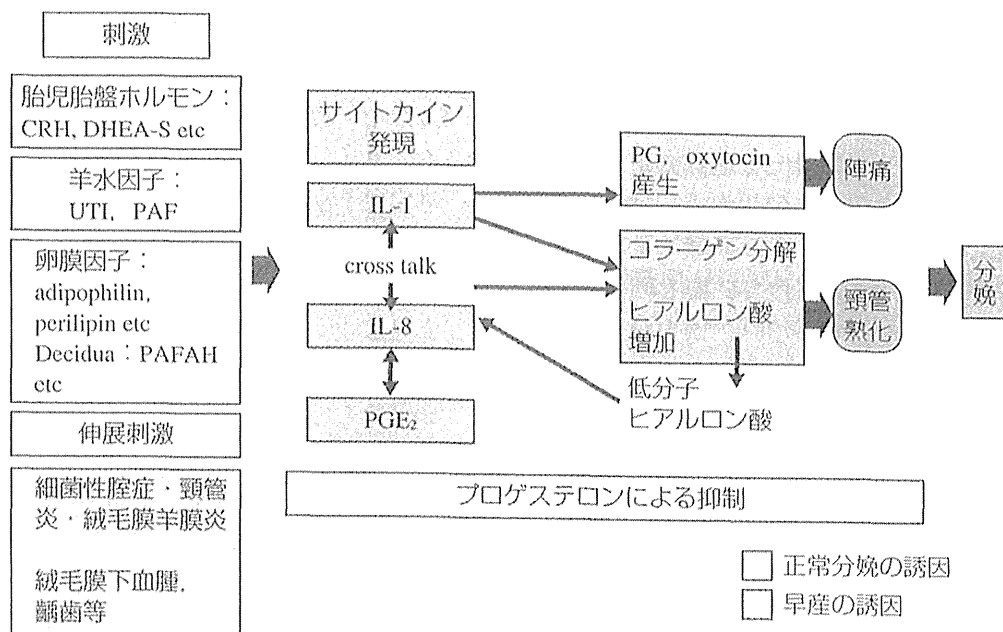


図1 分娩経過

開大と短縮を参考にして診断する。子宮収縮の程度、回数を分娩監視装置を用いて測定し、客観的に評価する。頸管熟化、子宮頸管の開大客観的評価については経膈超音波診断装置にて子宮頸管の長さや頸管腺の消失などを観察し行う。

なお、常位胎盤早期剝離の初期症状と切迫早産の症状は類似していることがあり、留意する必要がある。切迫早産様症状で胎児心拍数図で異常がみられたら、常位胎盤早期剝離を考慮する。

早産マーカー等も補助診断として役立つ。切迫早産ではサイトカインが発現され、その結果、いわゆる早産マーカーとよばれる物質が局所(頸管粘液)に証明される。子宮頸管粘液中の好中球エラスターゼや胎児性フィブロネクチンが高値になる²⁾。絨毛膜羊膜炎の進行度をみるために特異度は低いが母体血中CRPは参考になる。絨毛膜羊膜炎を精度よく見る方法として羊水中のサイトカイン(IL-6, IL-8)、好中球エラスターゼの測定がある。

4 切迫早産の治療

- ① リトドリン 100mg(ウテメリン[®]2A)を5%ブドウ糖 40mLに混入し、シリンジポンプで微量注入を行う。50 μ g/分(1.5mL/時)で開始し、20～30分ごとに50 μ g(1.5mL/時)ずつ増量していく。最高投与量は200 μ g/分(6mL/時)である。本剤投与中は頻脈、高血糖、低カリウム血症などがみられることがあり、注意を要する。胸部痛や肺水腫がみられたときは投与を中止する。早産徴候が緩和してきたらリトドリン、またはイソクスプリン(ズファジラン[®])の内服に切り替える。
- ② 硫酸マグネシウムは、副作用等により塩酸リトドリンの投与が制限される場合、または塩酸リトドリンで収縮が抑制されない場合に投与することとなっている。硫酸マグネシウム(マグセント[®]注;濃度10g/100mL)は初回40mLを20分以上かけてゆっくり静脈投与し、その後10mL/hで持続投与する。硫酸マグネシウムの投与は48時間を原則とし、継続して投与するのは治療上の有益性が危険性を上

回ると判断される場合に限り、漫然とした投与は行わない。48時間を超えて投与する場合は、硫酸マグネシウム投与時は血中マグネシウム濃度を適宜測定しながら副作用に注意して使用する。

③抗菌薬

切迫早産の抗菌薬投与に関しては一定の結果は得られていない。切迫早産の原因となる膣炎、頸管炎、絨毛膜羊膜炎の起炎菌と抗生物質の感受性が必ずしも一致しないことがその理由と考えられる。しかし臨床的に下部性器感染由来の頸管炎や絨毛膜羊膜炎が強く疑われる症例には定期的な膣洗浄、抗菌療法を行うことが望ましい。最近メロニダゾール膣錠(フラジール®)が細菌性膣症に認可されその早産予防効果が期待される。

④UTI膣錠(ウリナスタチン；ミラクリッド®、未承認)を連日挿入。羊水中には胎児尿由来のトリプシンインヒビター(urinary trypsin inhibitor：UTI)が大量

に存在している。これには抗エラスターゼ作用、抗トリプシン作用などの酵素阻害作用のほかにIL-1 β やIL-8などのサイトカインを阻害する作用があり、頸管熟化や子宮収縮を抑制する作用がある³⁾。

⑤絨毛膜下血腫が存在する場合は早産のリスクがかなり高まる。定期的洗浄で血液を除去する。D-dimerが上昇するような難治性の絨毛膜下血腫にはトラネキサム酸投与も考慮する。

⑥絨毛膜羊膜炎が顕性となり発熱、子宮の圧痛、白血球数増多、CRP著増、胎児心拍数増加がある場合には胎児感染を考える。胎児感染の診断に迷う時は羊水穿刺を行うことも考慮する。胎児感染があれば娩出させる。胎児娩出に先がけて、胎児の肺成熟を促進する目的で母体にベタメタゾンを投与する。妊娠24週以降34週未満早産が1週以内に予想される場合はベタメタゾン12mgを24時間ごと、計2回(1クール)、筋肉内投与する。

DON'Ts

- 切迫早産と常位胎盤早期剥離の初期症状は類似していることがあり注意する。
- 硫酸マグネシウムは tocolysis のセカンドラインである。
- ベタメサゾン投与は1クールとする。

参考文献

- 1) Hirota Y et al. : Nature Med 2010 ; 16 : 529-31
- 2) 金山尚裕 : 臨床検査 2012 ; 56 : 755-60
- 3) Matsuda Y et al. : Fetal diagn Ther 2002 ; 17 : 69-74

浜松医科大学医学部産婦人科 金山尚裕

- ・ **JCOPY** (社) 出版者著作権管理機構 委託出版物)
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構
(電話 03-3513-6969, FAX03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。
- ・ 本書を無断で複製 (複写・スキャン・デジタルデータ化を含みます)
する行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」
など) を除き禁じられています。大学・病院・企業などにおいて内部的に業務上使用する目的で上記行為を行うことも、私的使用には該当せず違法です。また、私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して上記行為を行うことは違法です。

けんしゅう
研修ノートシリーズ

さんふじんかけんしゅう
産婦人科研修ノート

かいていだい ほん
改訂第2版

ISBN978-4-7878-2037-2

2014年4月10日 改訂第2版第1刷発行

2009年3月25日 初版第1刷発行

総監修者 ながいりょうぞう 永井良三
編集者 あやべたくや おおすが たか 綾部琢哉, 大須賀 穰
発行者 藤実彰一
発行所 株式会社 診断と治療社
〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2 山王グランドビル4階
TEL: 03-3580-2750(編集) 03-3580-2770(営業)
FAX: 03-3580-2776
E-mail: hen@shindan.co.jp(編集)
eigyobu@shindan.co.jp(営業)
URL: <http://www.shindan.co.jp/>
表紙デザイン ジェイアイ
印刷・製本 広研印刷 株式会社

©Takuya AYABE, Yutaka OSUGA, 2014. Printed in Japan.

【検印省略】

乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

