

クリニカルカンファレンス(周産期領域)；4. 妊娠28週未満前期破水の取り扱い

1) 羊水補充療法

座長：東京女子医科大学東医療センター教授
高木耕一郎厚生連高岡病院
産婦人科部長
酒井 正利鹿児島市立病院周産期医療センター部長
茨 聡

はじめに

pPROMの管理法として、妊娠32週以降の前期破水であれば妊娠期間を延長させるメリットは少なく、早急な児娩出をはかっても新生児予後は良好である。欧米では妊娠34週以降、あるいは妊娠32週以降でも胎児肺成熟が認められる場合は早急に児を娩出させるということについてはすでにコンセンサスが得られている¹⁾。しかし妊娠32週未満、特に28週未満のpPROMの新生児予後は生存率、罹患率ともに在胎週数が早いほど不良となるため、胎児発育の面からは妊娠32週以降までできる限り妊娠期間を延長させるべきである。しかし一方で、子宮内炎症がある場合は、早期に児を娩出しなければ全身性の胎児炎症すなわち fetal inflammatory response syndrome(FIRS)をきたし、児に敗血症、脳室周囲白質軟化症(PVL)、頭蓋内出血(IVH)、壊死性腸炎(NEC)、慢性肺疾患(CLD)などを起こし予後不良となることから、児娩出のタイミングは非常に難しい。

羊水補充療法の施行意義

これまでの報告から、妊娠26週以降の破水例からは肺低形成は発症しないが、妊娠26週未満の破水例では肺低形成発症率が高いこと²⁾、また妊娠26週未満の破水例に対し妊娠期間を延長しても、羊水量が保たれている症例の予後は良好であるが、羊水過少例の予後は肺低形成を発症し、きわめて不良であることがわかっている³⁾。我々は破水後羊水腔が減少した症例を羊水腔減少(AFI \leq 3cm)から分娩までの時間が72時間未満であった群と羊水腔減少(AFI \leq 3cm)から分娩までの時間が72時間以上であった群に分けて、新生児予後との関係につき検討したところ、羊水腔減少から72時間以上経過した群における人工換気を要した日数は、AFI $>$ 3cm群に比して有意に長く、慢性肺疾患、2度以上のPVE、PVL発症率は有意に高率であった⁴⁾。また、Yoon et al.はpPROM例の羊水量と胎児炎症について検討し、AFI \leq 5cmの症例ではAFI $>$ 5cmの症例に比して有意にCAMの発症頻度

Amnioinfusion

Masatoshi SAKAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kouseiren-Takaoka Hospital, Toyama

Key words : Amnioinfusion · Cytokine · Inflammation · Oligohydramnios · Pulmonary hypoplasia

が高く、羊水中、臍帯血中のサイトカイン濃度が有意に高値であったことから、羊水過少はFIRSの病態と深く関係していると報告している⁵⁾。

すなわち、妊娠28週未満のpPROMで羊水過少を認める症例に対しては単に妊娠期間を延長させるのではなく、羊水補充療法により羊水腔を確保し、胎児肺低形成の発症、子宮内炎症をいかに防ぐかが重要である。

これまでに報告された羊水補充療法の成績

分娩時の羊水過少例に対する variable deceleration 発症予防のための羊水補充療法に関する報告は多いが、妊娠28週未満の羊水過少を伴う前期破水に対する羊水補充療法の有用性につき検討した報告は意外に少なく、またいずれも case control study で RCT は一報もない。主なものを表 1 に示すが、Locatelli et al. は26週未満で破水期間が4日間以上の49症例について検討し、羊水ポケット2cm以上が持続した13症例、羊水過少(羊水ポケット<2cm)に対して羊水補充を行い羊水過少が改善した11例では、羊水補充後も羊水過少が持続した25例に比して有意に妊娠継続期間が長く、肺低形成の頻度も低く、生存率は高かったと報告している⁶⁾。また、Santis et al. は妊娠26週未満の前期破水71例を対象に周産期予後を検討し、新生児死亡率は保存的に管理した34例に比し、羊水過少に対して経腹的羊水補充療法を施行した37例では有意に低かったが、肺低形成、慢性肺疾患、肺炎、神経学的後遺症の頻度は両群間で差はなかったと報告している⁷⁾。

また最近、Locatelli et al. が羊水過少を伴う妊娠26週未満の破水例で羊水補充療法を施行した35例を対象に、児生存群と新生児死亡群の各群間で患者背景につき検討しているが、児の生命予後が良好である要因として、破水から分娩までの日数、母体へのステロイド投与、羊水補充療法施行後に羊水腔が維持された(羊水ポケット>2cm)こと、分娩時週数、出生体重があるが(表2)、多変量解析により新生児生存に対する独立した予知因子となったのは母体にステロイド投与されていたことと羊水腔の維持のみであったと報告している⁸⁾。

このようにまだ報告数は少なく明らかなエビデンスにはいたっていないが、妊娠28週未満の羊水過少を伴う前期破水に対する羊水補充療法により、新生児の生命予後を改善させる可能性があり、施行の際は母体へのステロイド投与と羊水腔を保持することが重要である。

(表 1) 羊水過少をともなう pPROM に対する羊水補充療法についての報告

報告者	N	破水週数	結果
Vergani, 1997	18	< 26w	肺低形成による新生児死亡率は有意に改善(46% vs. 86%)。中でも羊水腔が正常に維持された症例の予後は良好(10% vs. 62%)。
Locatelli, 2000	36	< 26w	羊水補充により羊水腔が正常に保たれた症例の新生児予後(分娩週数、生存率、肺低形成、神経学的後遺症)は有意に改善
Ogunyemi, 2002	12	< 27w	羊水補充により新生児死亡率は有意に改善(OR 0.4 ; CI 0.17 ~ 0.93 ; p = 0.036)
Santis, 2003	37	< 26w	生存率は改善されたが、肺低形成、慢性肺疾患、肺炎、神経学的後遺症の頻度は不変

(表 2) 羊水補充療法施行例の新生児予後因子についての検討

	新生児予後		p-value
	生存群 (n = 20)	新生児死亡 (n = 15)	
臨床的 CAM	4 (20%)	3 (20%)	1
常位胎盤早期剥離	5 (25%)	3 (20%)	1
破水から分娩までの日数	73 (18 ~ 139)	48 (8 ~ 121)	0.013
Amp > 2cm の維持	11 (55%)	2 (13%)	0.015
ステロイド投与	19 (95%)	8 (53%)	0.01
抗生剤投与	20 (100%)	15 (100%)	1
分娩時週数 (週)	29.2 (25.4 ~ 35.3)	26.1 (24 ~ 34)	< 0.0001
出生体重 (g)	1,220 (650 ~ 2,240)	863 (520 ~ 2,200)	0.001
分娩様式 (C/S)	14 (70%)	7 (47%)	0.29
IUGR	5 (25%)	4 (27%)	1
肺低形成	7 (35%)	10 (67%)	0.13

(Locatelli A., et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2006 より)

当科で行っている羊水補充療法

【適応】①妊娠26週未満，②陣痛発来していない，③臨床的絨毛膜羊膜炎がない，④胎児機能不全がない，⑤IC が得られている，の5条件を満たすもの。

【方法】

1) 施行前に母体へのステロイド投与(リンデロン12mg を24時間ごとに2回筋注)を施行する。

2) 超音波ガイド下で22G のPTCD 針を用い，胎児頭部，臍帯，胎盤付着部を避け，子宮腔内に穿刺し，羊水ポケットが1cm 以上確保できるようになるまで，側管から生食(約500ml)をゆっくり注入する。胎児を穿刺していなければ抵抗なく容易に注入でき，子宮腔内に注入されていることをカラードップラー法にて確認する。

3) 18G 中心静脈用カテーテルキット(アーガイルメディカットカテーテルキットTMR[®])を用い，カテーテルを羊水腔に約15cm 留置し，付属の固定器にて皮下に固定する。

4) 人工羊水には乳酸リンゲル液500ml に，抗炎症目的にミラクリッド(ウリナスタチン)2万単位を混ぜたものを用いる。

5) 注入速度は20ml/hr から開始し，羊水ポケット2cm 以上で子宮収縮をきたさない程度に適宜増減する(およそ500ml/日くらい)。

6) 子宮収縮を認めたならば塩酸リトドリンにてトコライシスを行い，感染予防のため母体に抗生物質を投与する。

7) 定期的に，羊水ポケット，母体末梢血検査(血算，CRP)，流出羊水の細菌培養検査，fetal-well being の評価を行い，治療の中止時期を逸しないよう注意する。

新生児合併症発症の危険因子についての検討

富山大学附属病院で2001年から2007年の期間に羊水補充療法を施行した9例の一覧を表3に示す。羊水補充療法を施行した9例全例の生命予後は良好であったが，うち4例にIVH，CLD，PVL，NEC等の新生児合併症を認めた。合併症を認めず新生児予後が

(表 3) 当院にて羊水補充療法を施行した 9 症例の検討(2001 ~ 2007 年)

症例	1	2	3	4	5	6	7	8	9
破水週数	22w0d	21w3d	22w2d	22w0d	27w5d	21w0d	26w1d	21w6d	23w6d
治療開始週数	23w2d	23w4d	25w2d	23w0d	27w6d	22w2d	26w2d	22w1d	24w5d
羊水ポケット (前)	10mm	11mm	13mm	19mm	18mm	10mm	11mm	12mm	14mm
羊水ポケット (後)	19mm	8mm	20mm	25mm	20mm	15mm	18mm	16mm	20mm
羊水中 IL-8 (ng/ml)	3.8	1.1	76.0	0.1	6.8	2.5	117.3	54.8	97.7
分娩週数	24w6d	28w3d	27w5d	36w6d	36w5d	34w2d	26w6d	26w1d	27w4d
分娩様式	C/S	C/S	C/S	NVD	C/S	NVD	NVD	NVD	C/S
妊娠延長期間	10 日	32 日	17 日	96 日	62 日	86 日	4 日	28 日	20 日
出生体重	830g	1,072g	1,148g	2,834g	2,570g	2,120g	1,006g	948g	822g
Apgar score	1/1	7/9	3/4	8/9	3/6	1/4	8/9	3/6	1/4
CRP (mg/dl)	< 0.2	0.2	0.1	< 0.1	0.1	< 0.1	< 0.1	0.1	< 0.1
IgM (mg/dl)	0.5	140.7	5.7	8.6	6.8	7.5	8.6	6.8	7.5
CAM	II	I	II	I	-	-	II	I	-
新生児合併症	なし	なし	IVH CLD	なし	なし	なし	CLD	CLD 腸穿孔 PLV	腸穿孔

(表 4) 羊水補充療法施行例の新生児予後因子についての検討

	新生児予後		p-value
	良好群 (n = 5)	不良群 (n = 4)	
破水時週数 (週)	22.8 ± 2.8	23.5 ± 1.9	p = 0.6780
羊水ポケット (cm)			
施行前	13.6 ± 4.5	12.5 ± 1.3	p = 0.6545
施行後	17.4 ± 6.3	18.5 ± 1.9	p = 0.7506
羊水中 IL-8 (ng/ml)	2.9 ± 2.6	86.0 ± 27.3	p = 0.0002
glucose (mg/dl)	30.2 ± 5.3	10.8 ± 11.5	p = 0.0115
WBC (cells/ml)	1,860.0 ± 1,702.4	20,416.5 ± 15,478.6	p = 0.0303
分娩時週数 (週)	32.2 ± 5.4	27.1 ± 0.7	p = 0.1008
出生時体重 (g)	1,885.2 ± 894.3	981.0 ± 135.3	p = 0.0886
妊娠延長期間 (日)	57.2 ± 36.1	17.3 ± 10.0	p = 0.0716
分娩様式 (C/S)	2 (40%)	2 (50%)	p = 0.7980

良好であった症例を良好群、新生児に上記の合併症を認め予後不良であった症例を不良群とし、両群間で新生児合併症発症の危険因子につき検討した。

羊水補充療法施行前に採取した羊水中の IL-8 値、顆粒球数は、良好群に比して不良群で有意に高く、グルコース濃度は良好群に比して不良群で有意に低かった(表 4)。しかし分娩時週数、出生体重、妊娠延長期間は両群間で差を認めなかった(表 4)。さらに logistic regression analysis を行ったところ、新生児合併症発症に対する独立した危険因子となったのは羊水中の IL-8 値とグルコース濃度のみであった。

まとめ

1. 妊娠26週未満の羊水過少を伴う pPROM に対する羊水補充療法により羊水量が保たれた場合は、妊娠期間を延長させ、児の生存率を改善させる可能性がある。
2. 破水時に子宮内炎症を認める症例に対する羊水補充療法は、施行したとしても新生児合併症の頻度が高い。
3. 破水時に子宮内炎症を認めない羊水過少例に対しては、十分なインフォームド・コンセントを得た上で羊水補充療法を考慮しても良いかもしれない。

《参考文献》

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 178—193
2. 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
3. Hadi HA, Hodson CA, Strickland D. Premature rupture of the membranes between 20 and 25 weeks' gestation: role of amniotic fluid volume in perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1139—1144
4. 酒井正利, 佐々木泰, 渡邊弘道, 米田 哲, 塩崎有宏, 吉田丈俊, 二谷 武, 宮脇利男, 斎藤 滋. 新生児予後からみた妊娠32週未満の preterm PROM 症例の管理についての検討. *周産期学シンポジウム* 2004; 22: 11—18
5. Yoon BH, Kim YA, Romero R, Kim JC, Park KH, Kim MH, Park JS. Association of oligohydramnios in women with preterm premature rupture of membranes with an inflammatory response in fetal, amniotic, and maternal compartments. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 784—788
6. Locatelli A, Vergani P, Di Pirro G, Doria V, Biffi A, Ghidini A. Role of amnioinfusion in the management of premature rupture of the membranes at <26 week's gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 878—882
7. De Santis M, Scavo M, Noia G, Masini L, Piersigilli F, Romagnoli C, Caruso A. Transabdominal amnioinfusion treatment of severe oligohydramnios in preterm premature rupture of membranes at less than 26 gestational weeks. *Fetal Diagn Ther* 2003; 18: 412—417
8. Locatelli A, Ghidini A, Verderio M, Andreani M, Strobelt N, Pezzullo J, Vergani P. Predictors of perinatal survival in a cohort of pregnancies with severe oligohydramnios due to premature rupture of membranes at <26 weeks managed with serial amnioinfusions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128: 97—102