

産科婦人科臨床
series collection

2

妊娠期の 正常と異常

総編集／専門編集●藤井 知行 東京大学

*Science
and
Practice*

中山書店

序

近年、医療の標準化、さらにはその普及が叫ばれるようになり、国内外で多くのガイドラインが作成されています。こうしたガイドラインは、臨床試験によるデータを重視する医療、すなわち evidence-based medicine (EBM) を重要な柱としており、通常、エビデンスレベルをもとに決定された推奨度が記載されています。ガイドラインによって、多くの医療者が、手軽に標準医療を実施できるようになり、大半の症例において、医師の能力を問わず、どこでも良質な医療を受けられるようになりました。一方、ガイドラインの普及は、疾患の状態が患者ごとにすべて異なっているという視点を失わせ、医療者が最適な医療を患者に施すために熟考することを忘れさせました。ガイドラインに頼るあまり、疾患の本質を考えず、記載された通りの医療を施すことが増え、結果として、その患者に最適な医療を施さないことが起こりうるように感じられます。患者への最適な治療法を考えるためには、疾患の背景となる生理学的、病理学的基礎知識が必要であり、疾患の発症機序と本質を理解していなければなりません。

周産期領域は、特に EBM が重視されている領域で、ガイドラインも国内外で数多く作成されています。専門性を問わず、大半の産婦人科医師が関わることが求められ、また正常に経過していた妊娠、分娩に突然異常が発生するリスクをもちながら、必ずしも十分な思考時間を取れないこともあって、産婦人科のなかで、最もガイドラインの有用性が高い領域といえます。しかし、それだけでは、時に患者を救えないことがあります。わが国の周産期医療が世界最高レベルであればこそ、それを維持するためには、医療体制だけでなく、個々の医師のレベルアップが必要です。

本書は、妊娠の生理、病理の基礎を明らかにし、それがどのようにして臨床に結びついているかを理解できるように構成いたしました。執筆者は、すべてわが国随一の専門家であり、本書を通読することにより、妊娠女性、胎児への医療の基礎と臨床を体系的に理解できるような優れた総説が収められています。ガイドライン適用の妥当性を自分で判断し、ガイドラインに合わない患者が現れても十分に対応できることをめざしました。本書が、日常診療の向上に役立つことを期待いたします。

2020年2月

専門編集 藤井 知行

東京大学大学院医学系研究科生殖・発達・加齢医学専攻
産婦人科学講座教授

CONTENTS

1章 妊娠の生理と栄養

胚と着床, 胎生期の薬剤感受性	熊澤恵一	2
母体の変化		
(1) 妊娠期の母体の呼吸循環機能の変化	谷口美づき, 金山尚裕	16
(2) 母児間の免疫学的応答	谷口千津子, 金山尚裕	21
(3) 内分泌学的変化に伴う凝固機能の変化	杉村 基, 金山尚裕	27
妊娠中の食事と栄養管理	幸村友季子	32

2章 妊娠初期の異常とその管理

流産の病理	杉浦真弓	46
流産の処置	大鷹美子	56
不育症	兵藤博信	66
異所性妊娠 (子宮外妊娠)	藤本晃久	80
悪阻	高橋宏典	92
甲状腺機能異常	吉村 弘	102

3章 妊娠中期・後期の異常とその管理

早産の病理	小谷友美	114
早産の管理	中井章人	126
妊娠高血圧症候群の病態機序	入山高行	139
妊娠高血圧症候群の管理	成瀬勝彦	155
HELLP 症候群・急性妊娠脂肪肝	西口富三	168
常位胎盤早期剥離	関 博之	179
妊娠糖尿病	杉山 隆	191
多胎	石井桂介	203
悪性腫瘍合併妊娠	池田智明	217

4章 胎児診断

胎児超音波診断の基礎	中山敏男	234
胎児・胎盤の機能評価	鮫島 浩	249

5章 胎児・胎児付属物の異常とその管理

胎児異常概論	亀井良政	266
先天性心疾患—胎児心エコーによる評価	川瀧元良	280
胎児発育不全	梅原永能	301
胎児治療	和田誠司	315
胎盤・臍帯・卵膜の異常	長谷川潤一	325
羊水量調節とその異常	小松篤史	340

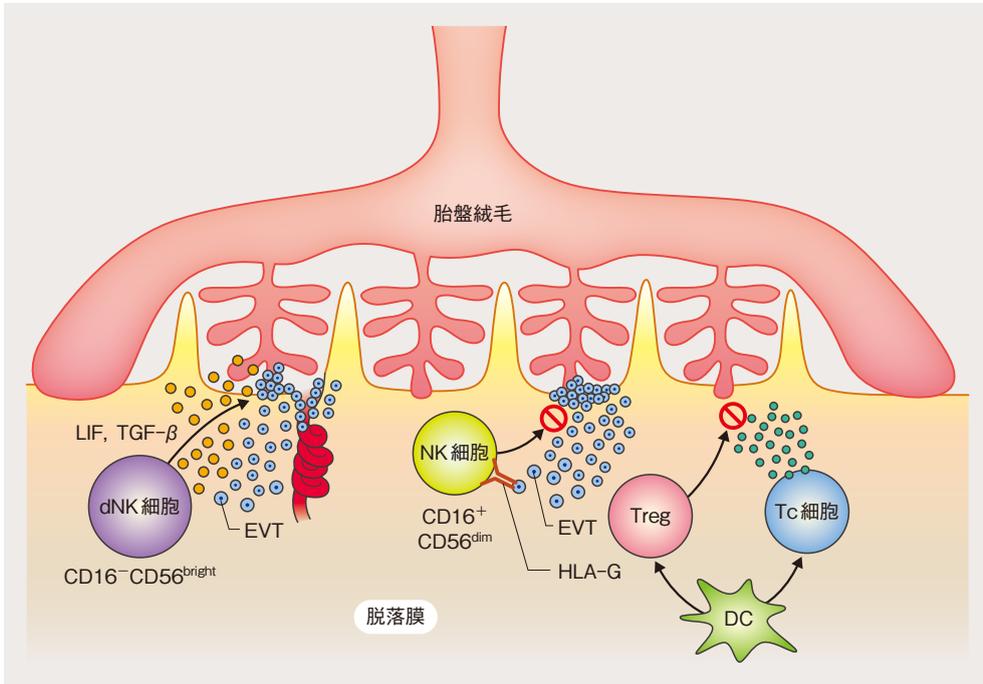
6章 出生前診断と遺伝カウンセリング

出生前診断	関沢明彦	350
遺伝カウンセリング	三浦清徳	361

索引		375
----------	--	-----

執筆者一覧 (執筆順)

熊澤 恵一	東京大学医学部附属病院女性外科	西口 富三	静岡県立こども病院
谷口美づき	浜松医科大学麻醉蘇生学講座	関 博之	埼玉医科大学総合医療センター/総合周産期母子医療センター
金山 尚裕	浜松医科大学医学部附属病院	杉山 隆	愛媛大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座
谷口千津子	浜松医科大学産科婦人科学講座	石井 桂介	大阪母子医療センター産科
杉村 基	浜松医科大学産婦人科家庭医療学講座	池田 智明	三重大学医学部産科婦人科学教室
幸村友季子	浜松医科大学産科婦人科学講座	中山 敏男	東京大学医学部附属病院女性診療科・産科
杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学	鮫島 浩	宮崎大学医学部附属病院
大鷹 美子	東京都保健医療公社大久保病院	亀井 良政	埼玉医科大学病院産婦人科
兵藤 博信	東京都立墨東病院産婦人科	川瀧 元良	神奈川県立こども医療センター循環器内科・心臓血管外科
藤本 晃久	帝京大学医学部附属溝口病院産婦人科	梅原 永能	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科
高橋 宏典	自治医科大学産科婦人科学講座	和田 誠司	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター胎児診療科
吉村 弘	伊藤病院	長谷川潤一	聖マリアンナ医科大学産婦人科学
小谷 友美	名古屋大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター	小松 篤史	日本大学医学部産婦人科学系産婦人科学分野
中井 章人	日本医科大学多摩永山病院	関沢 明彦	昭和大学医学部産婦人科学講座
入山 高行	東京大学医学部附属病院女性診療科・産科	三浦 清徳	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科産科婦人科学分野
成瀬 勝彦	奈良県立医科大学産婦人科学教室		



② 胎盤における免疫応答

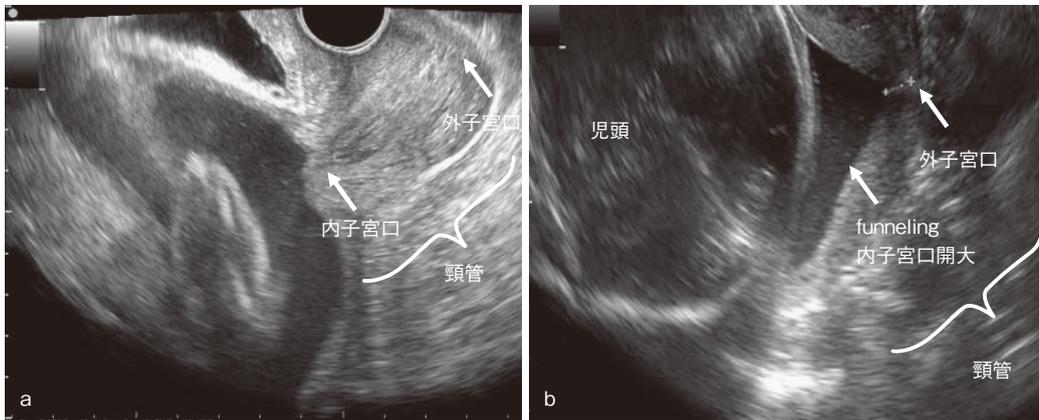
CD16⁻CD56^{bright}であるdNK細胞は、サイトカインを分泌してEVT浸潤や螺旋動脈形成に促進的に作用する。CD16⁺CD56^{dim}であるNK細胞はEVTに発現しているHLA-Gと結合し、サイトカインを分泌することで胎児成分への攻撃が抑制されている。抗原提示細胞である樹状細胞（DC）から刺激を受けたTreg細胞も、Tc細胞を抑制することで絨毛組織への傷害を抑制している。

blast)には合胞体栄養膜細胞(syncytiotrophoblast)のように母体血液に接するものや、EVTのように子宮内膜を由来とする脱落膜内から筋層に向かって増殖・浸潤するものがある。したがって、妊娠初期の胎盤における母児間免疫応答は、その後の胎児の発育や妊娠経過に重要な影響を与えることになる。

semi-allograftである胎児組織のなかで絨毛を構成する合胞体栄養膜細胞と細胞性栄養膜細胞には、HLA-AやHLA-Bを発現しておらず、T細胞による攻撃を免れ排除されない。子宮内膜を由来とする脱落膜に存在するEVTにはHLA-Gの発現が増加しており、このためNK細胞からの攻撃は抑制され、分泌されるサイトカインの刺激により脱落膜への浸潤と螺旋動脈の形成が行われることになる⁵⁾。

免疫系には、抗原提示細胞から抗原を認識して活性化するTh細胞による免疫も存在する。これには、Th1細胞から放出したサイトカインにより活性化されたTc細胞が非自己を傷害する細胞性免疫と、Th2細胞からB細胞が活性化され、抗体産生による液性免疫がある。

妊娠中、母体はTh1細胞よりもTh2細胞による免疫が優位にあり、抗体産生は胎児生存に影響しない⁵⁾。またTh細胞はTGF-βの存在下では、T細胞による過剰な免疫反応やサイトカイン産生を抑制するTreg細胞が分化するが、妊娠中では脱落膜におけるTreg細胞が末梢血におけるTreg細胞の3倍に増加すること、流産や不育症症例ではTreg細胞が減少していることから、ヒトの妊娠時に重要な働きをしていることが報告されている。これらの結果とし



⑤ 経膈超音波検査による頸管長測定と評価

a: 頸管長の測定。妊娠 18～24 週ごろに測定することにより、早産ハイリスクの抽出に有効である。

b: 内子宮口開大 (funneling) 所見。

リックスメタロプロテアーゼ (MMP) も細胞外マトリックスの変性を介して、頸管短縮や開大に重要な役割を果たしていると考えられる。

このように、生理的な頸管リモデリングの分子学的機構については、かなり解明されてきた。一方、早産における機構については、まだ不明な部分も多い。感染などの炎症が誘因となっている場合には、炎症による PG 産生亢進から MMP が活性化され、細胞外マトリックスが分解されるといった経路など、生理的機序と共通した過程を経ていることが推測される。

しかし、ヒアルロン酸の関与などを含め全体像が解明されているとはいえない。さらに頸管無力症や器械的伸展や炎症などを伴わない頸管開大の機序は、依然としてよくわかっていない。遺伝的要因、あるいは円錐切除術後などの後天的要因によって、コラーゲン線維の架橋結合や細胞外マトリックス形成に異常があることが示唆されるが、明確な結論はまだ出ていない。

動物モデルを用いた知見は集積しつつあるが、前述したようにヒトの特異性のため限界がある。というのも、ヒトの頸管組織における分子学的変化を解明する研究は侵襲性が高く現実的ではないからである。一方、現在、非侵襲的な手法の開発が試みられており、今後、ヒトに

おける機序の解明への応用が期待される。

早産の予知マーカー

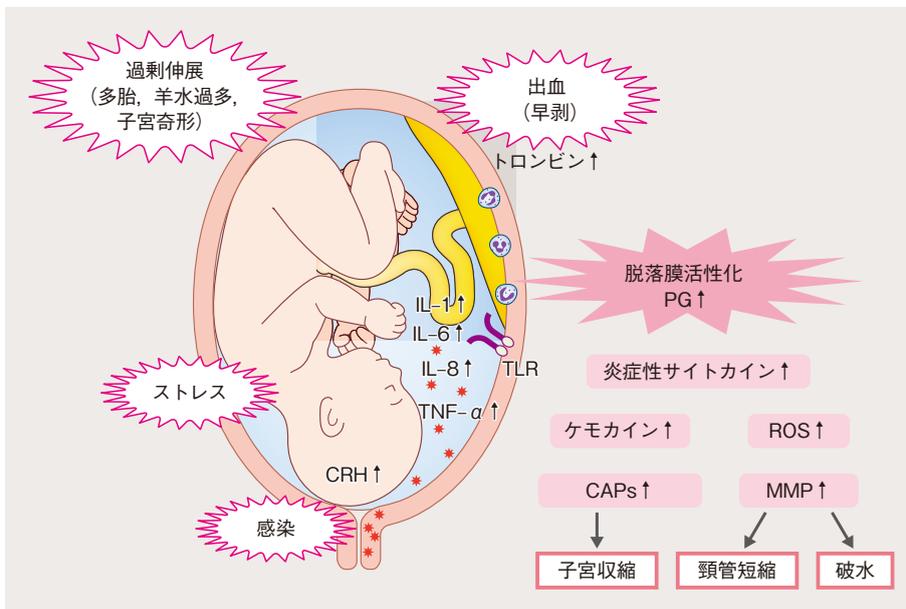
自然早産を予測するバイオマーカーとして、経膈超音波検査による頸管長測定および頸管の観察、膈分泌液中胎児性フィブロネクチン、頸管粘液液中顆粒球エラスターゼなどがあり、これらを組み合わせて使用することでより正確に予測することが試みられている。しかし、正確な予測には限界があり、さらなる開発が求められている。

頸管長測定

頸管長短縮 (25 mm 未満) や内子宮口開大 (funneling) の所見は重要である (⑤)。日本人においても、妊娠 20～24 週の頸管長が 25 mm 未満で約 3 割、20 mm 未満では約 5 割が 34 週未満の早産に至ることが報告されている⁷⁾。

頸管腔分泌液中胎児性フィブロネクチン⁸⁾

胎児性フィブロネクチンは妊娠 22～32 週に切迫早産の診断目的に使用する。フィブロネクチンは、羊膜、絨毛膜、脱落膜に存在する細胞外マトリックスタンパクである。頸管腔分泌液



⑧ 多様な要因が炎症を惹起し早産へ至る機序

CRH：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン，PG：プロスタグランジン，ROS：活性酸素種，CAPs：収縮関連タンパク群，MMP：matrix metalloproteinase，TLR：Toll 様受容体。

ファミリーが，プロゲステロン代謝亢進による局所的消退と，ZEB1 を介するプロゲステロン作用の抑制などを介して関与していることが示唆されている。

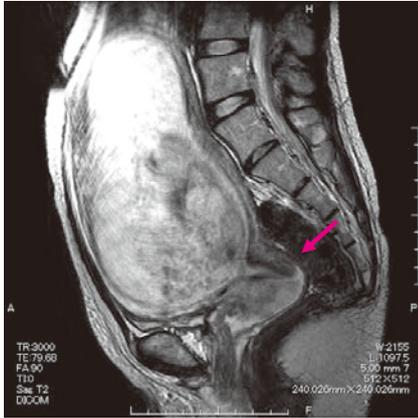
■ 複合的な関与による炎症優位のカスケード

いくつかの仮説を紹介したが，それぞれの現象の関連も示されており，いずれか単独というよりも，複合的に起こっている可能性が示唆される。そうであれば，なんらかのトリガーにより，「妊娠維持期」から「児娩出期」へ明確に移行するという認識よりは，妊娠維持期にはプロゲステロンによって抗炎症に傾いているバランスが，なんらかのトリガーによりプロゲステロン作用の低下が起ると，炎症優位へとバランスが傾き，それによって不可逆的にカスケードが進行すると分娩に至ると考えたほうが，より理解しやすいかもしれない。

早産と炎症¹³⁾

早産においては，感染や出血などさまざまな因子が誘因となって脱着膜に炎症が惹起される(⑧)。そのなかで主たる原因は，約 1/4 を占めるとされる羊水感染・炎症によるものである。

主要な過程を以下に述べる。病原体が腔から頸管を上行性に羊水腔内へと侵入すると(上行性感染)，病原体および病原体が産生する毒素などは，自然免疫反応として，TLR を中心としたパターン認識受容体によって認識される。羊膜細胞，絨毛細胞，脱着膜細胞およびマクロファージなどの免疫細胞などが，これらのパターン認識受容体を発現しており，早産においては，これらの受容体シグナルの活性化が，ケモカインや炎症性サイトカイン産生といった炎症カスケードを進行させると考えられている。マウスにおいては，TLR4 などの刺激により早産を起こすモデルも確立している。



⑧ 妊娠中の子宮頸癌治療開始前の MRI (症例 1)

T2 強調画像, 矢状断面。



⑨ 妊娠中の子宮頸癌 TC 療法 3 コース終了後の MRI (症例 1)

T2 強調画像, 矢状断面。

再発は認めていない。児の成長発達も良好である。

症例 2：子宮頸癌

33 歳, 5 妊 4 産。不正出血と嘔気を主訴に前医を受診した。子宮頸部に 10 cm 大の外向性発育の腫瘍を認め、児頭大横径より妊娠 15 週相当の胎児が確認された。子宮頸癌合併妊娠と診断され、当院へ紹介となった。

血液検査では SCC 6.3 ng/mL と上昇を認め、子宮頸部組織診は squamous cell carcinoma であった。内診と MRI 所見 (⑩) より、子宮頸癌 stage II B と診断した。妊娠継続は希望されなかった。子宮頸部の腫瘍は巨大であり、中期中絶が困難なため、当院の医療と質・倫理検討委員会の承認を得て、fetus in utero の CCRT を施行する方針となった。治療開始前の CT では両側外腸骨リンパ節が軽度腫大していたが、PET-CT では明らかな集積を認めなかった。

CCRT を計 6 コース施行した。4 コース目の途中、児は排出された。6 コース終了後の MRI (⑪) では、腫瘍最大径は 40 mm 大まで縮小したが、残存していたため、腔内照射は施行せず、準広汎子宮全摘術+両側付属器切除術+骨盤リンパ節生検を施行した。手術時間は 3 時間 16 分、出血量は 140 g であった。

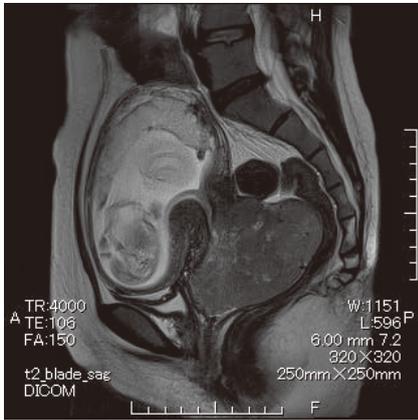
現在、2 年間、外来で経過観察しているが、再発は認めていない。

妊娠中の卵巣癌の治療

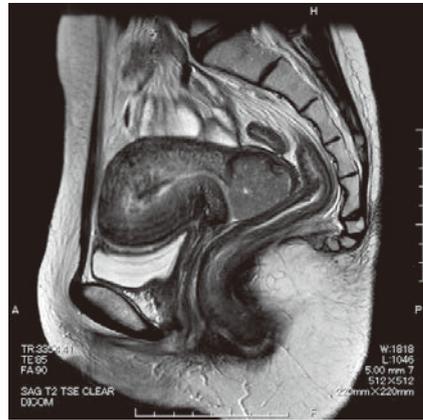
妊娠中の卵巣癌は、診査腹腔鏡または開腹術によって生検、または付属器摘出術を行う。病理検査によって中間悪性群であれば、急速に進展することはまれであり、分娩後にステージングを行う。ステージングは、単純子宮摘出術、両側付属器摘出術、腹腔内腫瘍摘出術、骨盤内および傍大動脈節摘出術、大網切除術が基本である。腫瘍が上皮性卵巣癌であれば、卵巣に局限しているか否かによって取り扱い方が違う (⑫)。

妊娠 22 週以降は、子宮の周辺、とくに Douglas 窩を観察することが難しいため、ステージング手術を行うことは難しい。したがって化学療法の適応があれば、“fetus in utero”で行い、分娩後に腫瘍減量術またはステージングを行う。

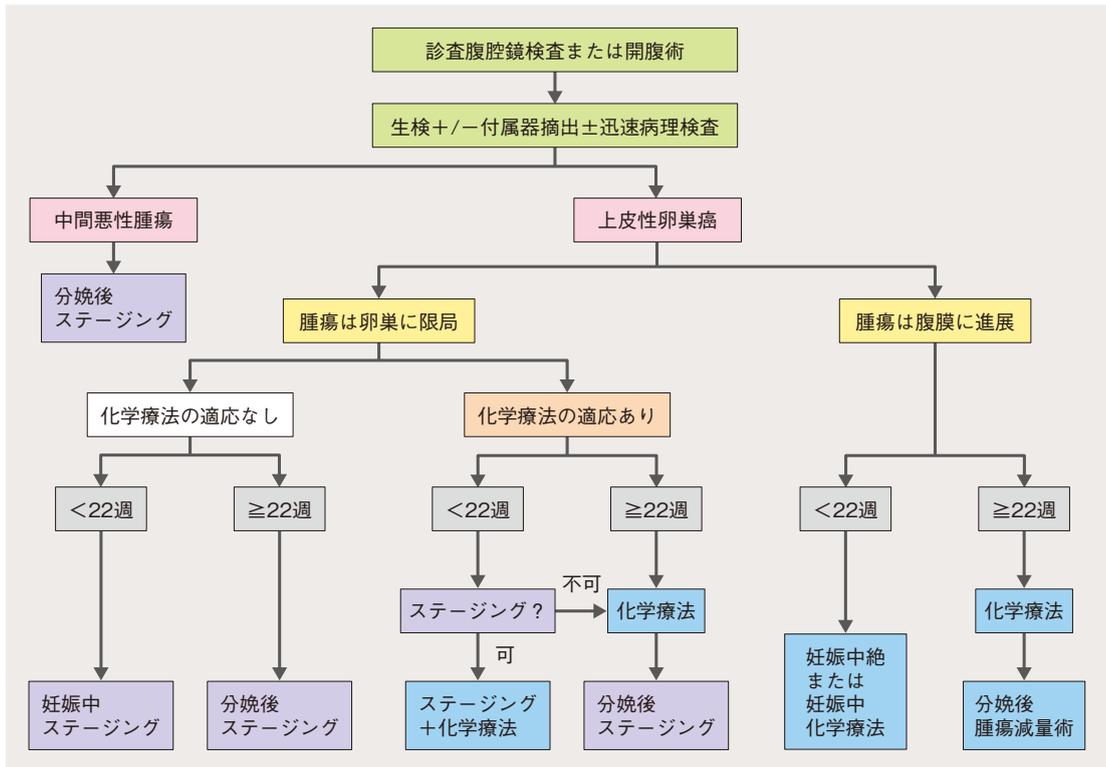
妊娠 22 週未満であれば、腫瘍が卵巣に局限している場合は、妊娠中にステージングを行うこともあるが、子宮近辺の操作や長時間の手術は流産のおそれもあるので、化学療法の適応があれば行い、分娩後にステージングを施行する。腫瘍の進展にかかわらず、妊娠 22 週未満で



⑩ 妊娠中の子宮頸癌治療開始前のMRI (症例2)
T2強調画像, 矢状断面.



⑪ CCRT 6 コース終了後のMRI(症例2)
T2 強調画像, 矢状断面.



⑫ 妊娠中の卵巣癌の治療アルゴリズム
(Amant F, et al. 2019³¹)

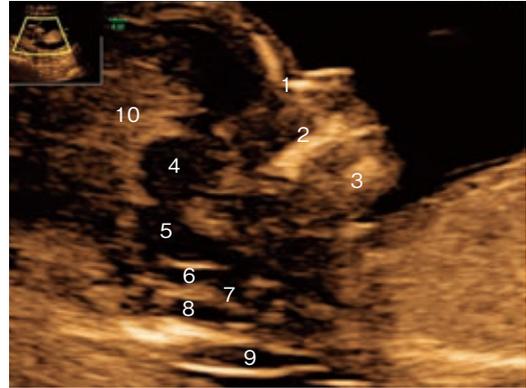
は妊娠中絶術はオプションとして提示し, 中絶を行った後に既存の方法で治療を行う。

胚細胞腫瘍と性索細胞腫瘍の場合を⑬に示

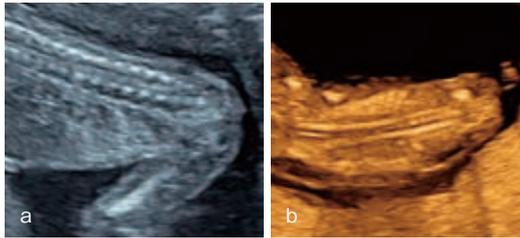
す。胚細胞腫瘍では化学療法の効果が期待されるため, 手術よりも化学療法を優先させる。



⑥ 妊娠初期の頭部横断面像
欠損のない頭蓋骨と、左右に分かれた脈絡叢 (C) が確認できる。



⑦ 妊娠初期の頭部・頸部の矢状断面像
1：鼻骨，2：上顎骨，3：下顎骨，4：視床，5：脳幹，6：第四脳室 (IT)，7：第四脳室の脈絡叢，8：大槽，9：NT，10：脈絡叢。



⑧ 妊娠初期の背部の矢状断面像と冠状断面像
a：背部の矢状断面像。脊椎骨の欠損がないこと、皮膚の連続性が保たれていることを確認する。
b：背部の冠状断面像。脊椎骨の欠損がないことを2方向から確認する。



⑨ 妊娠初期の体幹の矢状断面像
肺 (L) と肝臓 (H) の境界で横隔膜を確認し、胃胞 (S) が腹腔内にあることが確認できる。

合などを疑われる場合は、側彎などの異常彎曲についても注意する。

■ 胸部

両側の肺組織を確認し、異常な胸水貯留や嚢胞を含む腫瘍像などがいないか確認する。矢状断では連続する横隔膜を確認し、胃胞などの腹腔内臓器が胸腔内に脱出する横隔膜ヘルニアを除外する (⑨)。

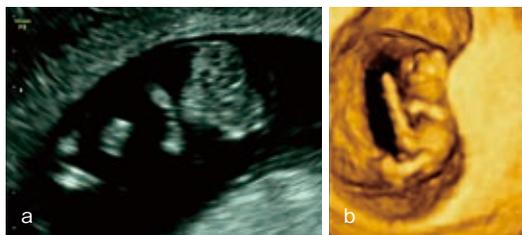
■ 心臓

横断面にて心臓が胃胞と同様に左側に位置することを確認する。また胸部のほぼ中央に心臓が位置し、心尖部が左側約 45° に傾いているこ

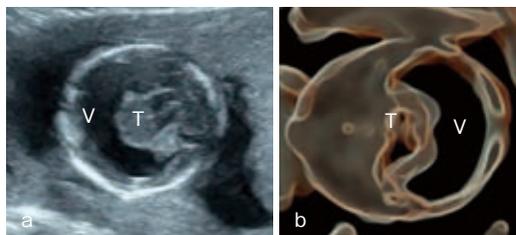
と、四腔断面にて左右心房心室が左右対称であることを確認する (⑩)。カラードプラ法を併用すれば、左右心室に流入する血流と逆流がないことや、頭側の断面にて肺動脈と大動脈がV字に交差する血流を確認することが可能である (⑪)。

■ 腹部

左上腹部にある胃胞と膀胱を確認する。これら以外の嚢胞性病変が腹部にある場合は、腸間膜嚢胞や肝嚢胞、総胆管嚢胞、拡張腸管、尿管間嚢胞などを鑑別する。また両側腎臓は妊娠13週までにはほぼ観察される。臍帯付着部は矢状



14 無頭蓋症における冠状断面像(a)と3D画像(b) 頭蓋より両側に脱出した脳組織を認める。3D画像において球状ではない頭部(Mickey Mouse sign)が明瞭に観察できる。



15 無分葉型の全前脳胞症の横断面像(a)と3D透過画像(b) 左右の側脳室が癒合した単一脳室(V)と、癒合した視床(T)が観察できる。



16 嚢胞性ヒグローマの冠状断面像 画像左側には脊椎と肋骨が観察でき、画像右側には頸部両側に内部が無エコーな嚢胞(H)が観察できる。



17 腹壁破裂の腹部矢状断面像 臍帯附着部の位置で腸管(I)が腹腔外に脱出していることが確認できる。



18 巨大膀胱の腹部矢状断面像 下腹部において拡張した無エコーの膀胱(B)が確認できる。

前脳が大腦半球と間脳構造に分離できない異常である。左右の脳室や視床が癒合した無分葉型(alobar) (15), 大腦半球の部分的な分離をする半分葉型(semilobar), 脳室や視床は完全に分裂するが透明中隔が描出できない分葉型(lobar)に分けられる。単眼症や口唇口蓋裂、鼻の奇形を合併することがある。13トリソミーの合併が多い¹¹⁾。

■ 嚢胞性ヒグローマ

嚢胞性ヒグローマはリンパ液に満たされた嚢胞が後頸部に進展したリンパ奇形である(16)。染色体異常との関連が深く、21トリソミーとTurner症候群、18トリソミーの合併が多い。染色体異常の合併がない場合は、左心低形成や大動脈縮窄症などの先天性心疾患や、Noonan症候群などの遺伝性疾患との合併が多い。6例

に1例では嚢胞の縮小を認め、正常核型で合併異常がなければ予後良好な場合もある^{12,13)}。

■ 腹壁破裂

腹壁破裂は臍帯流入部の右側における全層性の腹壁欠損で(17)、若年妊娠や喫煙妊婦に多いことが知られている¹⁴⁾。脱出腸管がヘルニア嚢に被覆される臍帯ヘルニアやbody stalk anomaly, Cantrell五徴症、膀胱外反などが鑑別にあがる。

■ 巨大膀胱

妊娠初期における正常膀胱長径は7mm未満であり、それ以上を巨大膀胱とよぶ(18)。長軸が7~15mmでは染色体異常を20%に伴う。染色体正常であれば90%が自然寛解し、残りは閉塞性尿路疾患へと進展する¹⁵⁾。



中山書店の出版物に関する情報は、小社サポートページを御覧ください。
<https://www.nakayamashoten.jp/support.html>

Science and Practice

産科婦人科臨床シリーズ

2 妊娠期の正常と異常

2020年4月6日 初版第1刷発行©

[検印省略]

総編集 ———— 藤井 知行

専門編集 ———— 藤井 知行

発行者 ———— 平田 直

発行所 ———— 株式会社 中山書店
〒112-0006 東京都文京区小日向4-2-6
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<https://www.nakayamashoten.jp/>

装丁 ———— 白井弘志 (公和図書デザイン室)

印刷・製本 ———— 三報社印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co.,Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-74762-0

落丁・乱丁の場合はお取り替え致します

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY < (株) 出版者著作権管理機構 委託出版物 >

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、(株) 出版者著作権管理機構 (電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、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) を除き著作権法違反となります。なお、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の行為を行うことは、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使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。
