

Ⅲ．子宮内感染について

1. はじめに

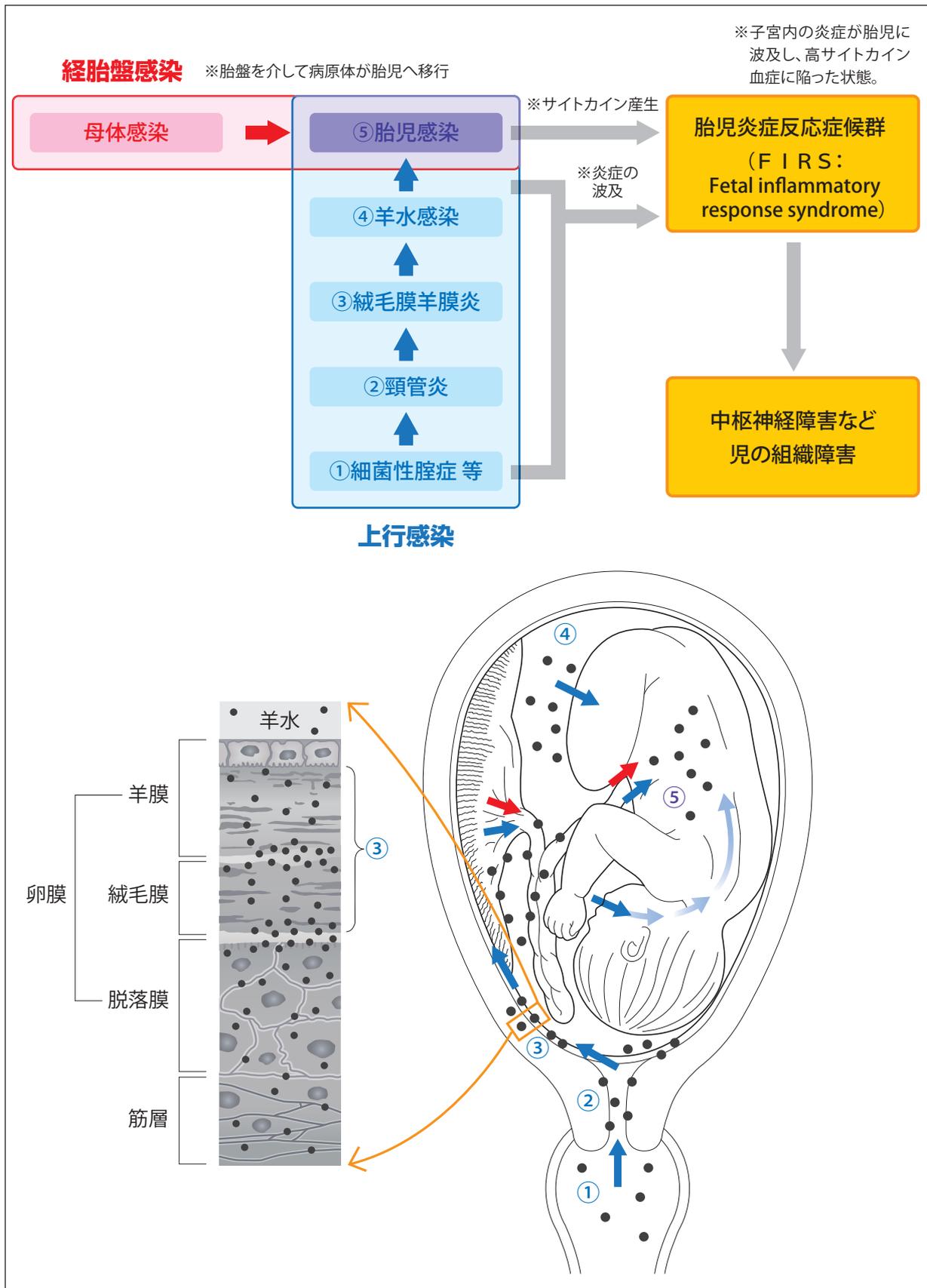
周産期における感染は、子宮内感染（胎内感染）、産道感染、経母乳感染、水平感染がある。このうち、子宮内感染（胎内感染）には上行感染と経胎盤感染がある。上行感染は、膣・子宮頸管の病原体が子宮内へと上行し、胎児へ感染が及ぶものをいう。また、経胎盤感染は、妊娠中に母体が病原微生物に感染した場合、母体血液内に病原体が存在し、この病原体が胎盤を通過し、胎児へ移行して胎児に感染が及ぶものをいう。子宮内感染は、多くの場合、前期破水や細菌性膣症から上行性に頸管炎、絨毛膜羊膜炎、羊水感染、胎児感染へと、感染が波及していくと考えられている^{1)~5)}。(図4-Ⅲ-1)

また、子宮内において胎児を主体とした全身性の炎症反応が起こる胎児炎症反応症候群（FIRS：Fetal inflammatory response syndrome）が提唱されている。絨毛膜羊膜炎など炎症により炎症性サイトカインが生成され、それが胎児まで波及するとサイトカインや一酸化窒素、活性酸素などを介して、脳神経の障害（脳性麻痺、精神発達遅滞）や肺・腸管の障害などの多臓器障害など重篤な後遺症を来すと考えられている。

今回は、子宮内感染について取りまとめた。子宮内感染が単独で、あるいは他の因子と関連して中枢神経障害を起こすと考えられているが、その詳細は未だ明らかになっていない。本制度の分析対象である重度脳性麻痺の事例のみをもって、特定のことを結論づけることは困難であるが、子宮内感染や絨毛膜羊膜炎が診断され、かつ結果として重度脳性麻痺を発症したと考えられる事例の状況を分析することは、今後の子宮内感染についての研究および再発防止に繋がるものとする。

また、これまでの原因分析委員会による原因分析の結果、子宮内感染や絨毛膜羊膜炎と診断または疑いとされた事例の中には、胎児心拍数陣痛図の所見がそれほど重篤と考えられない事例が散見された。子宮内感染や絨毛膜羊膜炎が診断され、かつ結果として重度脳性麻痺を発症したと考えられる事例の実際の胎児心拍数陣痛図を分析することも、今後の子宮内感染についての研究および再発防止に繋がると考えることから、今回初めて胎児心拍数陣痛図についても取り上げた。

図4-Ⅲ-1 子宮内感染



2. 原因分析報告書の取りまとめ

1) 分析対象事例の概況

公表した事例319件のうち、子宮内感染を発症したと考えられる事例^{注)}が63件（19.7%）あり、これらを分析対象とした。

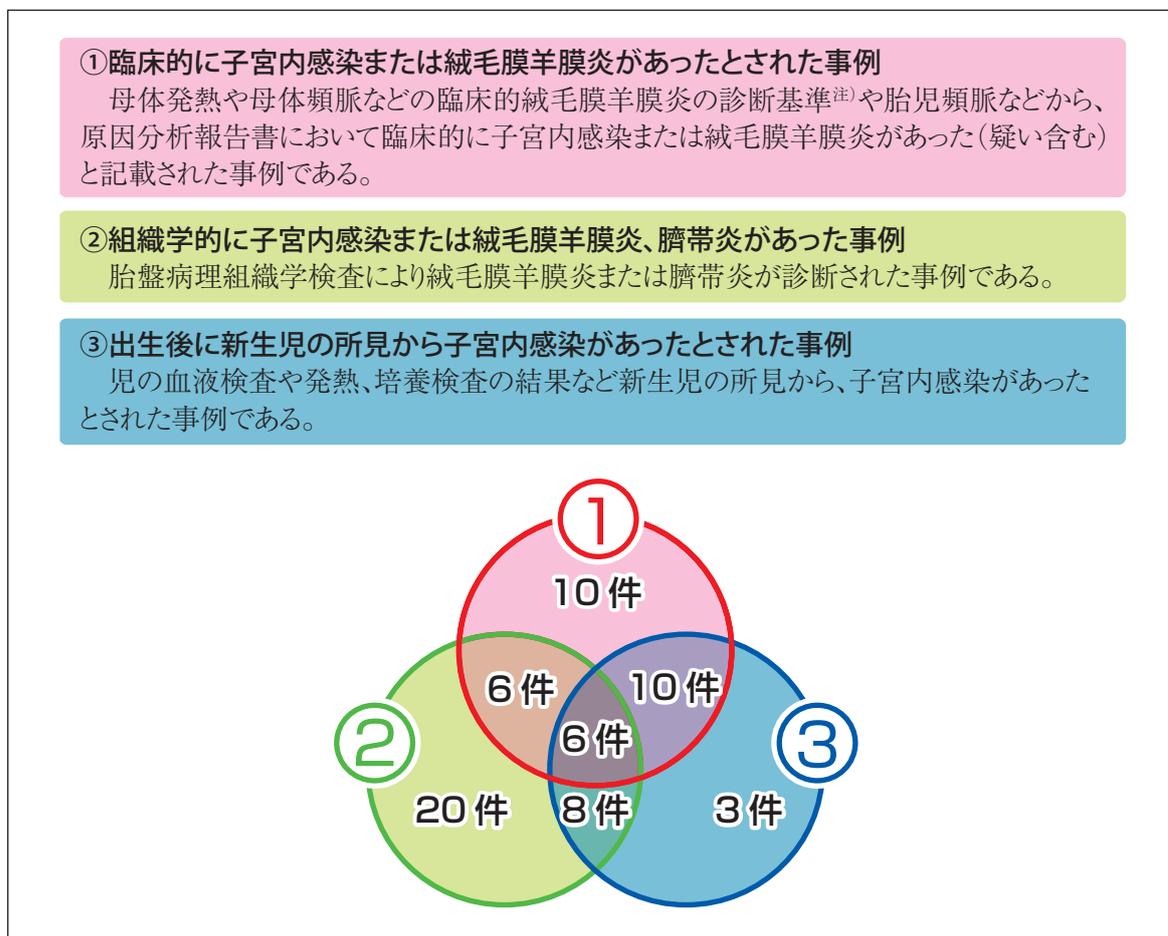
注：「子宮内感染を発症したと考えられる事例」は、原因分析報告書において「子宮内感染あり・疑いあり」、「絨毛膜羊膜炎あり・疑いあり」と記載されている事例とした。新生児に何らかの感染徴候があるものの、感染経路が産道感染、経母乳感染、水平感染と明記されている事例は除外した。また、時期や経路が不明な事例についても除外した。

これら子宮内感染を発症したと考えられる事例は、図4-III-2のとおりである。①臨床的に子宮内感染または絨毛膜羊膜炎があったとされた事例が32件、②組織学的に子宮内感染または絨毛膜羊膜炎、臍帯炎があった事例が40件、③出生後に新生児の所見から子宮内感染があったとされた事例が27件あった。

組織学的所見からは診断されておらず、臨床的所見により診断された事例（①であるが②でない）は20件（31.7%）であり、そのうち胎盤病理組織学検査が実施されなかった事例が16件あった。

臨床的所見かつ組織学的所見により診断された事例（①かつ②）は12件（19.0%）、臨床的所見のみはみられないものの組織学的所見により診断された、または新生児の所見から子宮内感染があったとされた事例（①でなく②または③）は31件（49.2%）であった。

図4-III-2 子宮内感染を発症したと考えられる分析対象事例



注)「臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準」⁶⁾(Lencki, et al.)

- | |
|--|
| <p>1) 母体発熱$\geq 38.0^{\circ}\text{C}$
 かつ次の4項目中1つ以上が該当すること</p> <ul style="list-style-type: none"> ・母体頻脈$\geq 100\text{bpm}$ ・子宮の圧痛 ・膣分泌物・羊水の悪臭 ・白血球数$\geq 15,000/\mu\text{L}$ <p>2) または発熱がなくても上記の4項目に該当する場合</p> |
|--|

(1) 分析対象事例の背景

分析対象事例63件のうち、臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準についての該当状況は表4-III-1のとおりである。

臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準とされる項目については、母体発熱 37.5°C 以上が26件(41.3%)あり、うち 38.0°C 以上が15件(23.8%)であった。また、母体脈拍数100回/分以上(頻脈)が14件(22.2%)、子宮の圧痛ありと記載された事例はなく、膣分泌物・羊水の悪臭ありと記載された事例が3件(4.8%)、母体白血球数 $15000/\mu\text{L}$ 以上が12件(19.0%)であった。

表4-III-1 分析対象事例における臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準の該当状況

臨床的絨毛膜羊膜炎の診断目安		件数	%
母体発熱	38.0°C 以上	15	23.8 ^{注1)}
	37.5°C 以上～ 38.0°C 未満	11	17.5 ^{注2)}
母体脈拍数	100回/分以上	14	22.2 ^{注3)}
子宮の圧痛	あり	0	0.0
膣分泌物・羊水の悪臭	あり	3	4.8
母体白血球数	$15000/\mu\text{L}$ 以上	12	19.0 ^{注4)}

対象数 = 63

注1) 原因分析報告書に母体体温の記載のある事例53件に対する割合は28.3%である。

注2) 原因分析報告書に母体体温の記載のある事例53件に対する割合は20.8%である。

注3) 原因分析報告書に母体脈拍数の記載のある事例45件に対する割合は31.1%である。

注4) 原因分析報告書に母体白血球数の記載のある事例32件に対する割合は37.5%である。

その他の臨床的所見を含む、分析対象事例にみられた背景は、表4-III-2のとおりである。分娩時妊娠週数については、正期産が52件(82.5%)、早産が10件(15.9%)、妊娠週数不明が1件(1.6%)であった。

妊娠期膣分泌物培養検査実施ありの事例は61件であった。

GBS(B群溶血性連鎖球菌)が陽性であった事例は10件(15.9%)であり、このうち抗菌薬を投与した事例は8件であり、ペニシリン系が5件、セフェム系が2件、セフェム系からペニシリン系に変更した事例が1件であった。

また、これら10件のうち、早発型GBS感染症を発症した事例が1件あり、妊娠35週に実施された膣分泌物培養検査の結果で陰性と診断され、セフェム系の抗菌薬を投与し、入院時の膣分泌物培養検査結果として分娩後に陽性であることが判明した事例であった。

また、GBSが陰性であった事例46件においても、早発型GBS感染症を発症した事例が1件あった。この事例は、「妊娠35週にGBS陰性とされ、抗菌薬の投与なく分娩し、出生の約6時間後の児にチアノーゼと呻吟が出現、発熱、頻脈、多呼吸が認められた。出生当日の児の

培養検査において血液、咽頭、鼻腔、便からGBSが検出され、GBS感染症により敗血症性ショックとなり、脳神経障害をきたした」と推測された。

妊娠33週以降にカンジダが検出された事例は7件（11.1%）で、新生児からも検出された事例は1件であった。

破水時または入院時に膣培養検査を実施したと考えられる事例は6件であり、これらの検出結果については、前述のGBSのほか、MRSA、大腸菌、カンジダなどであった。これらのうち、GBS、MRSA、およびカンジダについては新生児の培養検査でも検出された。

前期破水ありの事例は19件（30.2%）であった。この他、母体CRP陽性が26件（41.3%）、胎児頻脈（胎児心拍数基線160拍／分以上）ありが29件（46.0%）、羊水混濁ありが37件（58.7%）などであった。これらの臨床所見については、原因分析報告書において「胎児心拍数陣痛図では頻脈が認められ、羊水混濁、妊産婦の体温が37.9℃と発熱を認めており、これらの臨床所見からは、この時点での子宮内感染が疑われる。ただし、羊水混濁が、胎便だけによるものか感染の徴候を示す羊水であったのかは判断できない。したがって、この時点で子宮内感染があったか否か特定することはできないが、分娩時の羊水に混濁とともに悪臭が認められていること、新生児に出生時から高熱が持続、白血球数の上昇、胎盤病理検査においてStageⅢの絨毛膜羊膜炎と臍帯炎を認めていることなどから、子宮内感染があったことは確実である」と記載されている。

表4-Ⅲ-2 分析対象事例にみられた背景

【重複あり】

対象数=63

背景		早産	正期産	週数不明	総数	%	
分娩時妊娠週数	37週未満	10	-	-	10	15.9	
	37週以降	-	52	-	52	82.5	
	週数不明	-	-	1	1	1.6	
切迫早産あり ^{注1)}		8	12	0	20	31.7	
切迫流産あり		1	7	0	8	12.7	
妊娠糖尿病あり		0	4	0	4	6.3	
細菌性陰症 ^{注2)} あり		1	2	0	3	4.8	
妊娠期膣分泌物培養検査の実施	なし	1	0	1	2	3.2	
	あり	陽性	1	8	0	9	14.3
		陰性→陽性	1	0	0	1	1.6
		陽性→陰性	1	2	0	3	4.8
		陰性 ^{注3)}	4	39	0	43	68.3
		不明	2	3	0	5	7.9
		カンジダ陽性(妊娠33週以降)	1	6	0	7	11.1
	大腸菌陽性	1	4	0	5	7.9	
	MRSA陽性	0	1	0	1	1.6	
前期破水	3	16	0	19	30.2		
母体CRP陽性(0.2以上)		5	20	1	26	41.3 ^{注4)}	
胎児頻脈(胎児心拍数基線160拍/分以上)あり		2	27	0	29	46.0 ^{注5)}	
羊水混濁あり		3	34	0	37	58.7	
母体への抗菌薬の投与	あり ^{注6)}	7	34	0	41	65.1	
	なし	3	18	1	22	34.9	
分娩誘発・促進の処置 【重複あり】		2	28	0	30	47.6	
	メトロイリントルの使用	0	3	0	3	4.8	
	ラミナリアの使用	0	1	0	1	1.6	
	子宮収縮薬の使用	0	22	0	22	34.9	
	人工破膜の実施	2	11	0	13	20.6	

注1) 分娩機関において臨床的に診断されたもの、またはリトドリン塩酸塩が処方されたものである。

注2) 原因分析報告書において、「細菌性陰症」と診断名が明記されている事例を集計した。

注3) 「陰性」のうち、早発型GBS感染症を発症した事例が1件あった。

注4) 原因分析報告書に母体CRPの記載のある事例30件に対する割合は86.7%である。

注5) 胎児心拍数陣痛図の記録がある事例59件に対する割合は49.2%である。

注6) 抗菌薬の種類については、ペニシリン系が16件、セフェム系が26件、マクロライド系が1件などであった(重複あり)。

分析対象事例における破水から児娩出までの時間は、表4-III-3のとおりである。破水から児娩出までが24時間以上であった事例は15件（23.8%）、うち48時間以上であった事例は6件（9.5%）であった。一方で、破水後12時間未満の事例が43件（68.3%）であった。

表4-III-3 分析対象事例における破水から児娩出までの時間

対象数=63

破水から児娩出までの時間	早産	正期産	週数不明	総計
48時間以上	0	6	0	6
36時間以上 48時間未満	0	2	0	2
24時間以上 36時間未満	1	6	0	7
12時間以上 24時間未満	0	3	0	3
6時間以上 12時間未満	1	5	0	6
6時間未満	6	25	0	31
帝王切開時破水	2	4	0	6
破水時刻不明	0	1	1	2
合計	10	52	1	63

また、分析対象事例63件のうち、胎盤病理組織学検査が実施された事例は45件であり、このうち絨毛膜羊膜炎と診断された事例が38件（60.3%）、臍帯炎と診断された事例が22件（34.9%）であった（表4-III-4）。組織学的絨毛膜羊膜炎のステージの内訳は、Ⅲ度が8件、Ⅱ度が9件であった。

表4-III-4 分析対象事例における胎盤病理組織学検査の状況

対象数=63

胎盤病理組織学検査の実施	件数	%	組織学的絨毛膜羊膜炎 ステージ ^{注1) 注2)}	件数
なし	18	28.6	Ⅲ度	8
あり	45	71.4	Ⅱ度	9
子宮内感染の診断なし	5	7.9	Ⅰ度～Ⅱ度	1
子宮内感染の診断あり	40	63.5	Ⅰ度	4
【重複あり】絨毛膜羊膜炎	38	60.3	重度	1
臍帯炎	22	34.9	中等度～高度	1
			軽度または軽微	2
			ステージの記載なし ^{注3)}	12

注1) 最終的な絨毛膜羊膜炎の確定診断は胎盤病理組織学検査により行われ、Blancらの分類では白血球の浸潤の程度により以下のようにステージⅠ～Ⅲに分類される⁷⁾。

- ステージⅠ：母体白血球が絨毛膜下に止まる
- ステージⅡ：母体白血球が絨毛膜に止まる
- ステージⅢ：母体白血球が羊膜に達する

注2) 「○度相当」は、○度に分類した。

注3) 「記載なし」は、絨毛膜羊膜炎の診断はあるものの、ステージや重症度の記載がないものである。

(2) 分析対象事例における児の状況

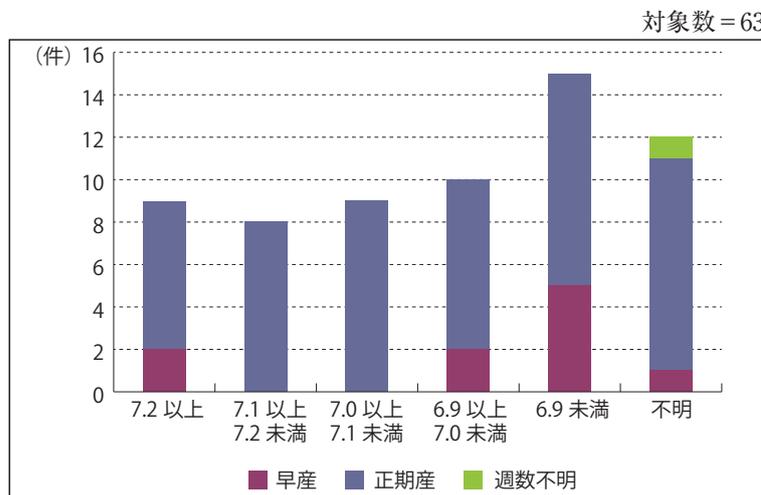
分析対象事例における出生時の臍帯動脈血ガス分析pH値^{注)}については、pH7.0以上と重度のアシドーシスが認められなかった事例が26件(41.3%)あり、うち7.1以上の事例は17件(27.0%)であった(図4-Ⅲ-3)。

子宮内感染があった事例の原因分析報告書においては、「低酸素状態の原因としては、感染、臍帯因子が関与したと考えられる。しかし、児の出生時の臍帯動脈血のpHが7.191、BE-11mmol/Lと酸血症の程度がそれほど重篤ではないことから、脳性麻痺を起こすほどの低酸素症はないと考える。したがって、本事例では分娩時の低酸素症だけで脳性麻痺発症の原因を説明することはできない。本事例では子宮内感染により胎内で胎児血中のサイトカインの上昇がすでに発生しており、脳の低酸素および虚血に対する防御反応が低下していた可能性がある」などと記載されている。

注) 分娩時の胎児に対するストレスの程度は、臍帯動脈血のアシドーシスの有無もひとつの指標となる。ACOG特別委員会は「脳性麻痺を起こすのに十分なほどの急性の分娩中の出来事」を定義するための診断基準の一つとして、「臍帯動脈血中の代謝性アシドーシスが認められること(pH<7.0かつ不足塩基量 \geq 12mmol/L)」と定めている^{8) 9)}。

なお、本制度の補償対象は「出生体重2,000g以上、および在胎週数33週以上のお産で生まれていること」または「在胎週数28週以上であり、かつ、次の(1)または(2)に該当すること。(1)低酸素状況が持続して臍帯動脈血中の代謝性アシドーシス(酸性血症)の所見が認められる場合(pH値が7.1未満)、(2)胎児心拍数モニターにおいて特に異常のなかった症例で、通常、前兆となるような低酸素状況が前置胎盤、常位胎盤早期剥離、子宮破裂、子癇、臍帯脱出等によって起こり、引き続き、所定の胎児心拍数パターンが認められ、かつ、心拍数基線細変動の消失が認められる場合」としている。

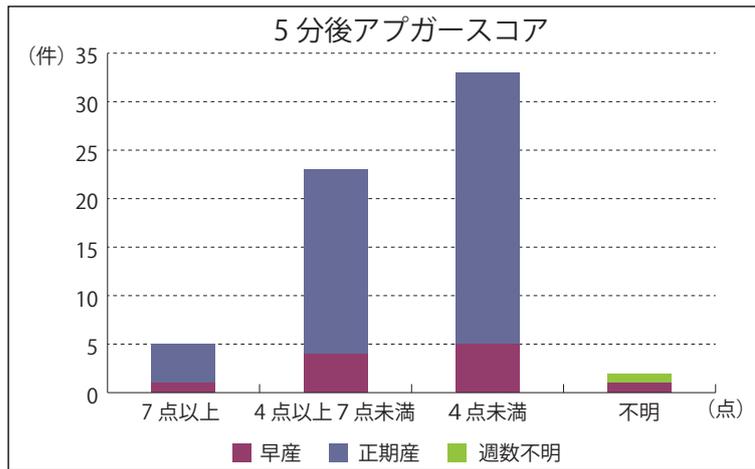
図4-Ⅲ-3 分析対象事例における出生時の臍帯動脈血ガス分析pH値



また、アプガースコア（生後5分）については、軽度新生児仮死である4点以上7点未満の事例が23件（36.5%）であり、新生児仮死のなかった7点以上の事例が5件（7.9%）であった（図4-III-4）。重度新生児仮死である4点未満は33件（52.4%）と約半数であった。

図4-III-4 分析対象事例におけるアプガースコア

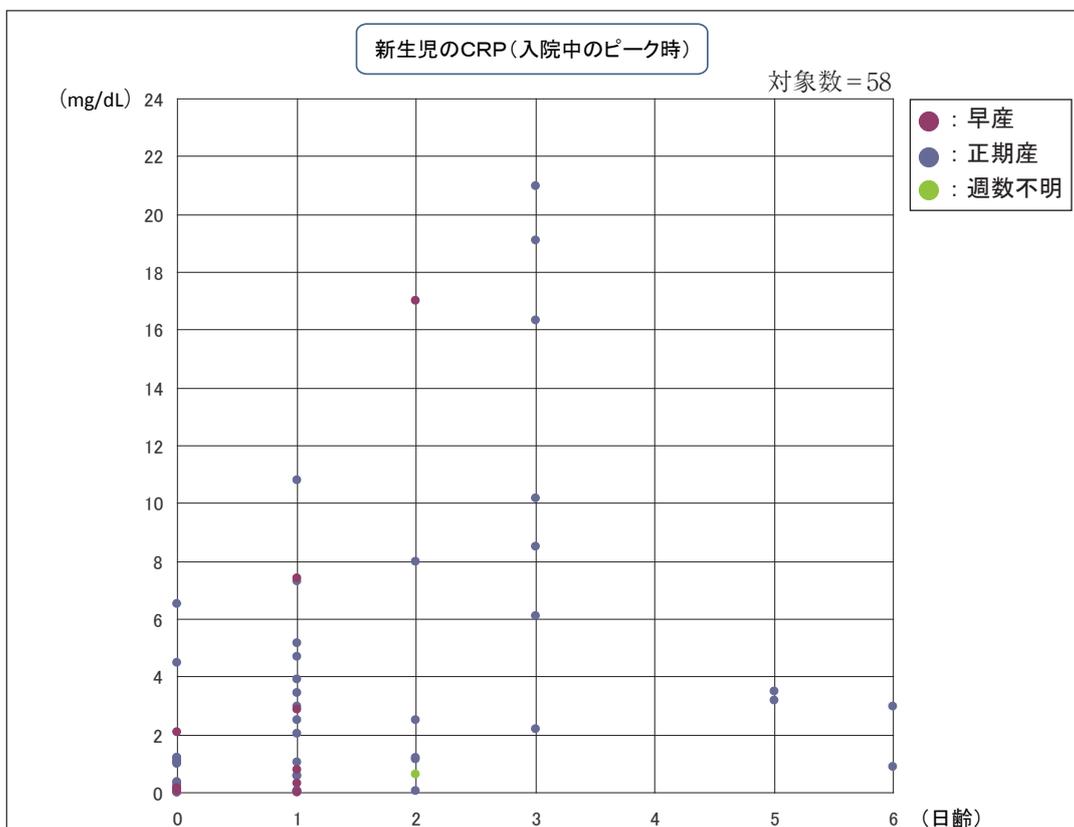
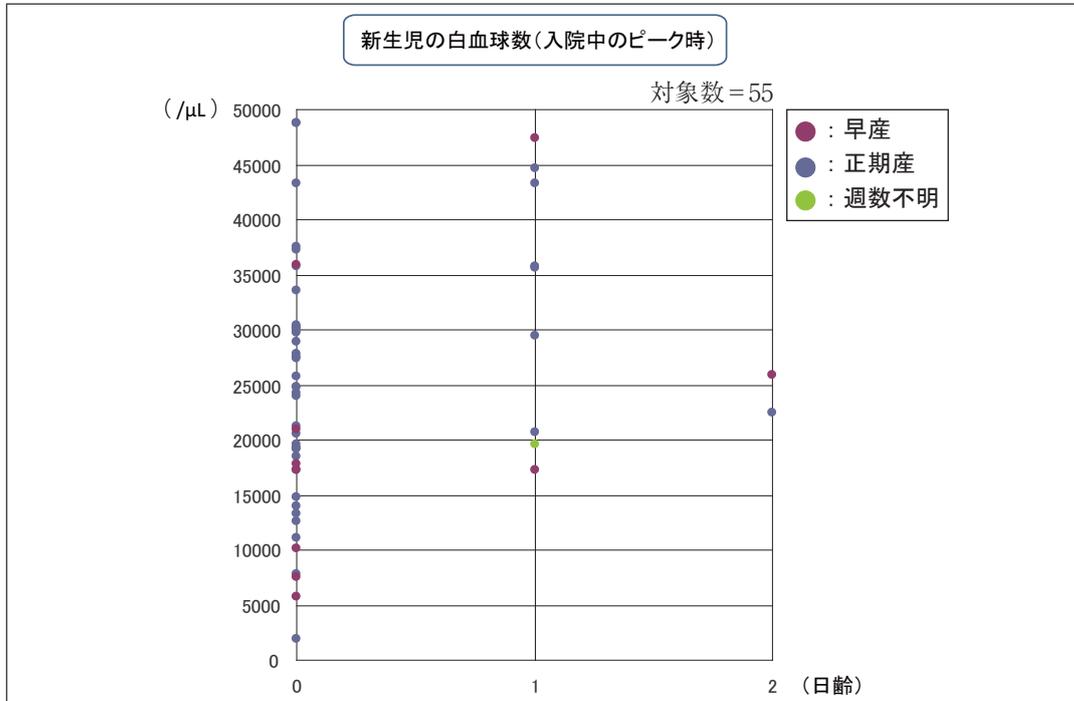
対象数=63



注) アプガースコア4点未満が重度仮死、4点以上7点未満が軽度仮死、7点以上が正常である。

分析対象事例における新生児の白血球数およびCRP（入院中のピーク時）は、**図4-Ⅲ-5**のとおりである。分析対象事例63件のうち、抗菌薬が投与された事例は45件であった。

図4-Ⅲ-5 分析対象事例における新生児の白血球数およびCRP



分析対象事例のうち新生児の培養検査を実施した事例は51件であり、うち血液または髄液の培養検査を実施した事例が34件であった。また、これら51件の新生児の培養検査における検出菌の状況を表4-III-5に示す。主な検出菌では、GBSが検出された事例が3件、大腸菌が検出された事例が5件、MRSAが検出された事例が1件であった。

表4-III-5 分析対象事例における新生児の培養検査における検出菌

【重複あり】

対象数=51

検出菌		総数
グラム陽性桿菌	バチルス菌	1
嫌気性グラム陽性桿菌	モビルンカス属	1
グラム陽性球菌	GBS	3 (1)
	エンテロコッカス・フェカリス菌	2
	表皮ブドウ球菌	1
	黄色ブドウ球菌	2 (1)
	腸球菌	1
	CNS	1 (1)
	α連鎖球菌	1
	γ連鎖球菌	1
	Streptococcus species	1
	G群溶血性連鎖球菌	1
	グラム陰性桿菌	大腸菌
緑膿菌		1
アシネクトバクター		1
インフルエンザ菌		2 (1)
MRSA		1
菌種不明		2 (1)
真菌	カンジダ	1
ウイルス	コクサッキー B4ウイルス	1 (1)

注)括弧内は、血液培養または髄液検査により検出された件数である。血液培養によりGBSが検出された事例が1件、髄液検査によりコクサッキー B4ウイルスが検出された事例が1件あった。

なお、新生児期の診断としては、胎便吸引症候群が11件、新生児遷延性肺高血圧症候群が10件などがあった。

(3) 分析対象事例における胎児心拍数陣痛図の状況

分析対象事例の胎児心拍数陣痛図を図4-III-6～8に示す。

分析対象事例における胎児心拍数陣痛図については、原因分析報告書において、胎児頻脈(160拍/分以上)とされた事例が29件(46.0%)あり、これらの頻脈時の胎児心拍数基線については、160拍/分が14件、170拍/分が9件、180拍/分が4件、190拍/分が1件、200拍/分が1件であった。胎児頻脈については原因の如何を問わず児の心不全が懸念され、娩出が考慮される状況である。特に絨毛膜羊膜炎の病態がある場合(多くは母体発熱を伴う)、胎児酸素絶対必要量が増大し、相対的に酸素不足に陥る可能性が高いことから、頻脈の持続時間が短くとも、背景に絨毛膜羊膜炎がある場合には予後不良であると考えられる。よって、頻脈の程度にかかわらず持続する頻脈(160拍/分以上)があり、母体発熱や血液検査など臨床的絨毛膜羊膜炎を疑う所見がある場合には、慎重な評価と対応が望まれる。

頻脈に加えて、反復する一過性徐脈が持続した事例があった。原因分析報告書においては、「後方視的にみると遅発一過性徐脈あるいは変動一過性徐脈が出現していると判読できるが、前方視的には一過性頻脈が反復しているのか、一過性徐脈が反復しているのかを判断することが難しい波形である」などと記載されていた。これらの事例は、基線の上昇（すなわち頻脈）を一過性頻脈と判断し、実際の徐脈（一過性徐脈の最下点）を基線と誤解する可能性も考えられる。

また、原因分析報告書において、一過性頻脈の減少または消失があった事例が14件（23.7%）、基線細変動の減少または消失があった事例が34件（57.6%）であった。

分析対象事例のなかには、明らかに正常とは判断できないものの直ちに急速遂娩を行うような重度の異常所見がないと判断された状態が続き、時間経過とともに異常所見が出現し、徐々に胎児の状態が悪化していったと考えられるものもあった。

なお、Tachysystole（頻収縮）^{注)}がみられた事例もあった。原因分析報告書においては、「この頻回な子宮収縮が遷延徐脈の直接原因と考えられ、子宮収縮によって臍帯が圧迫されたことに加えて、子宮収縮が頻回であるために、胎盤における胎児血-母体血間の酸素交換に影響が及んで、胎児への酸素供給が一時的に減少し、胎児の低酸素状態が生じた」などと記載されていた。

注)「Tachysystole（頻収縮）」は、胎児心拍数陣痛図の30分以上の区画において、10分間あたりの平均収縮回数が5回を超えるものとした。

図4-III-6 子宮内感染を発症した事例①

事例の概要

在胎週数37週、経産、陣痛発来のため入院、入院時内診所見（子宮口開大度3cm、胎児先進部下降度-2）、母体体温（最高値）：36℃台前半、GBS陰性、抗菌薬投与なし、前期破水なし、胎児頻脈あり

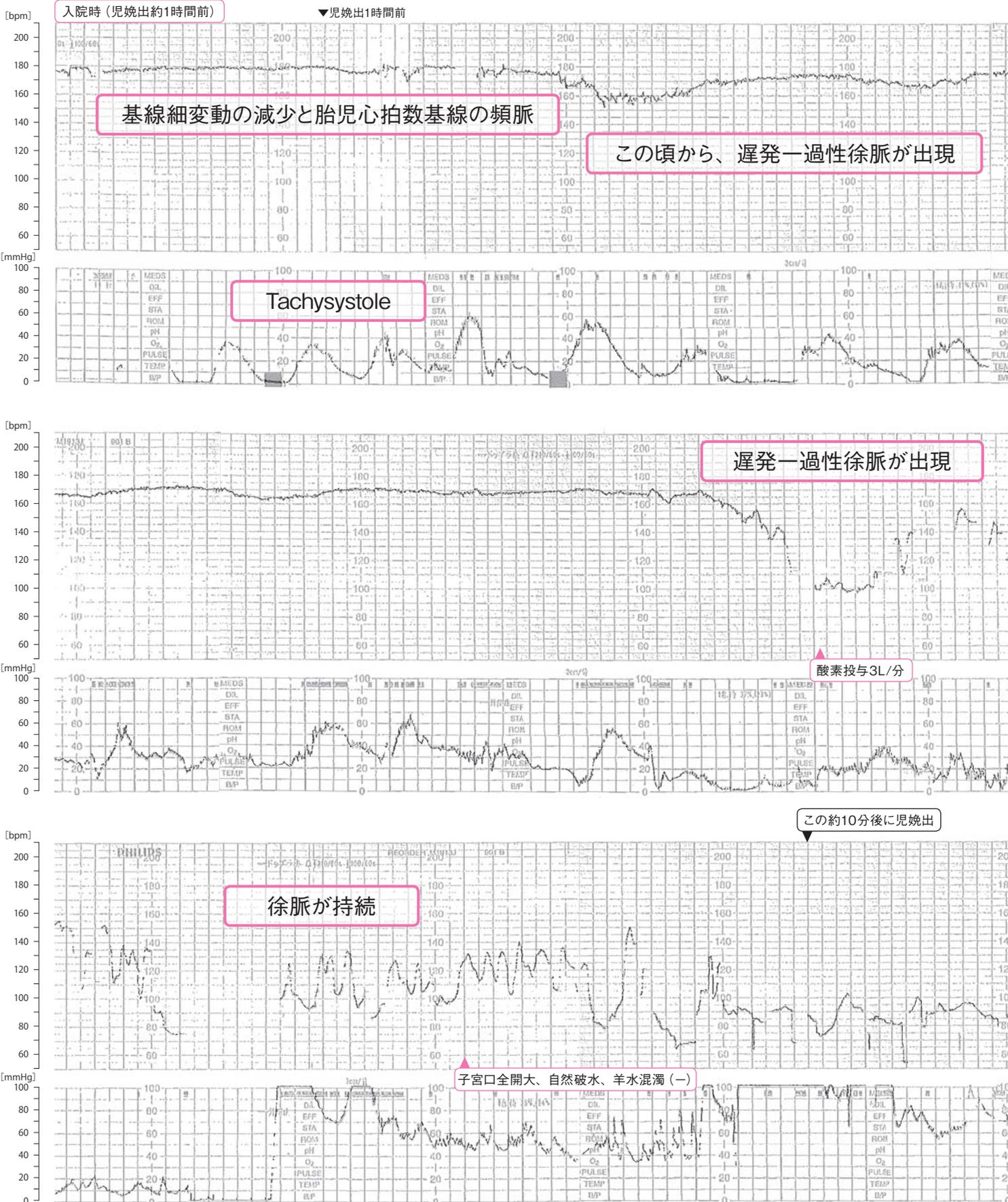
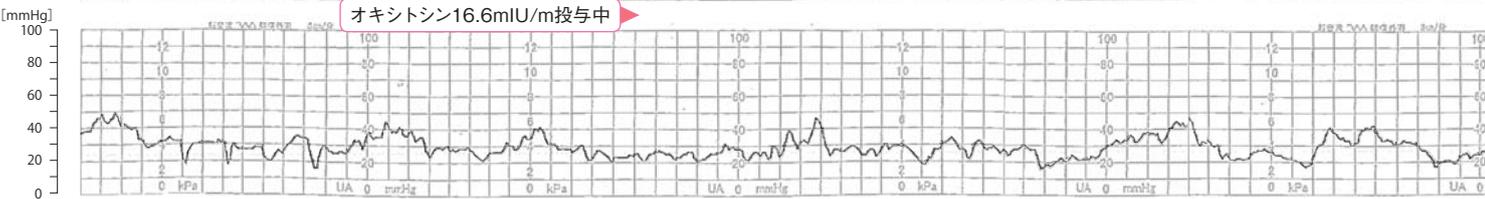
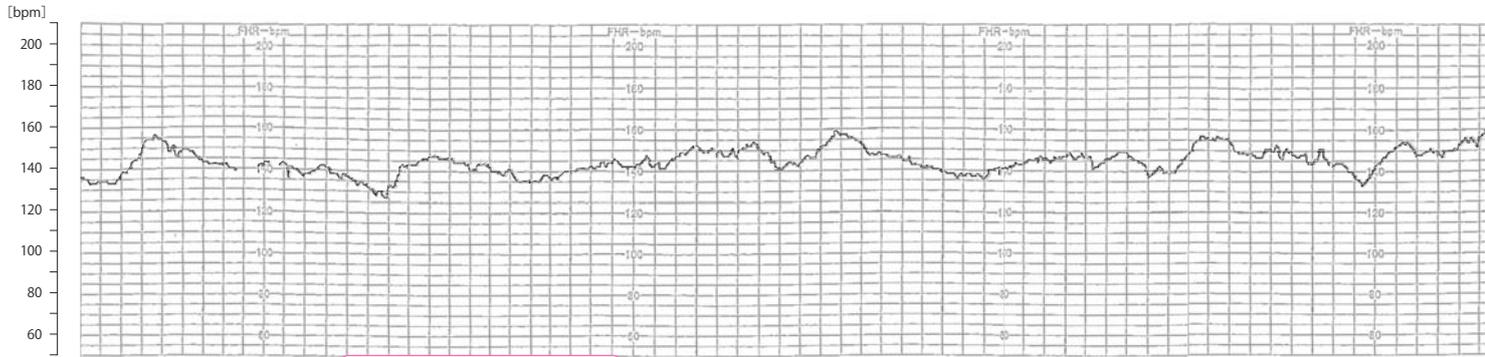


図4-III-7 子宮内感染を発症した事例②

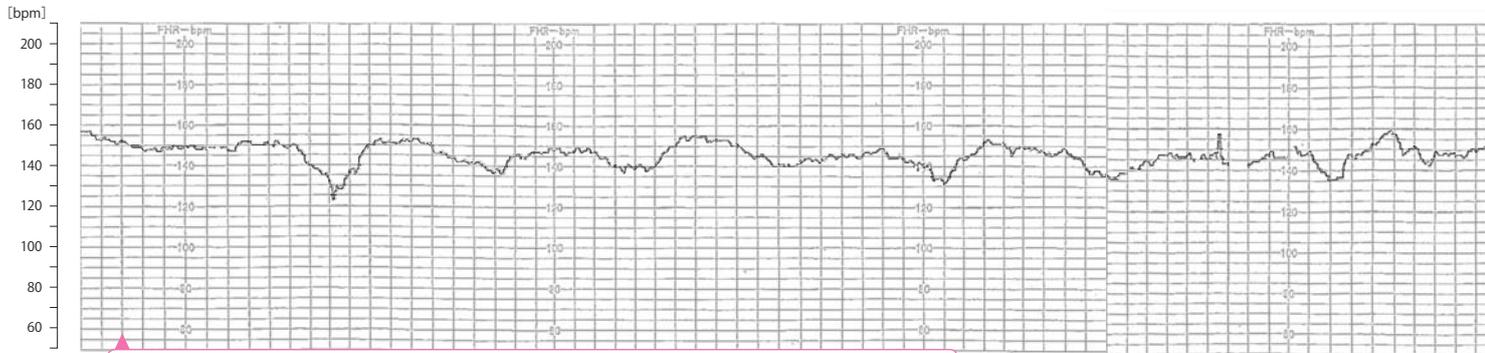
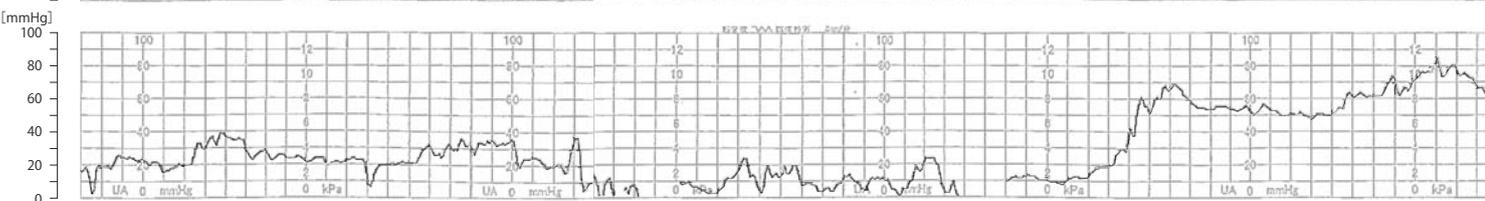
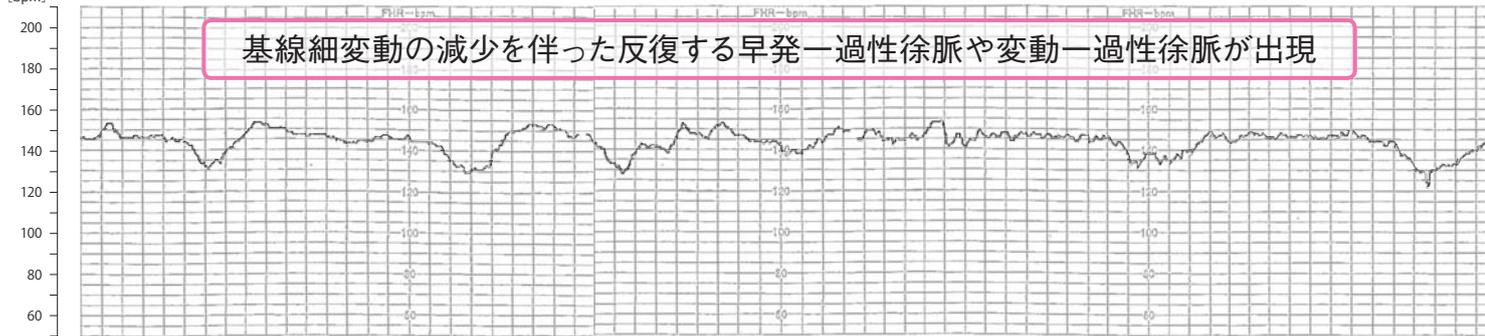
事例の概要

在胎週数41週、初産、翌日陣痛発来のため入院、前期破水なし、入院時内診所見（子宮口開大度2cm、胎児先進部下降度-2）、母体体温（最高値）：37℃台後半、GBS陰性、抗菌薬投与なし



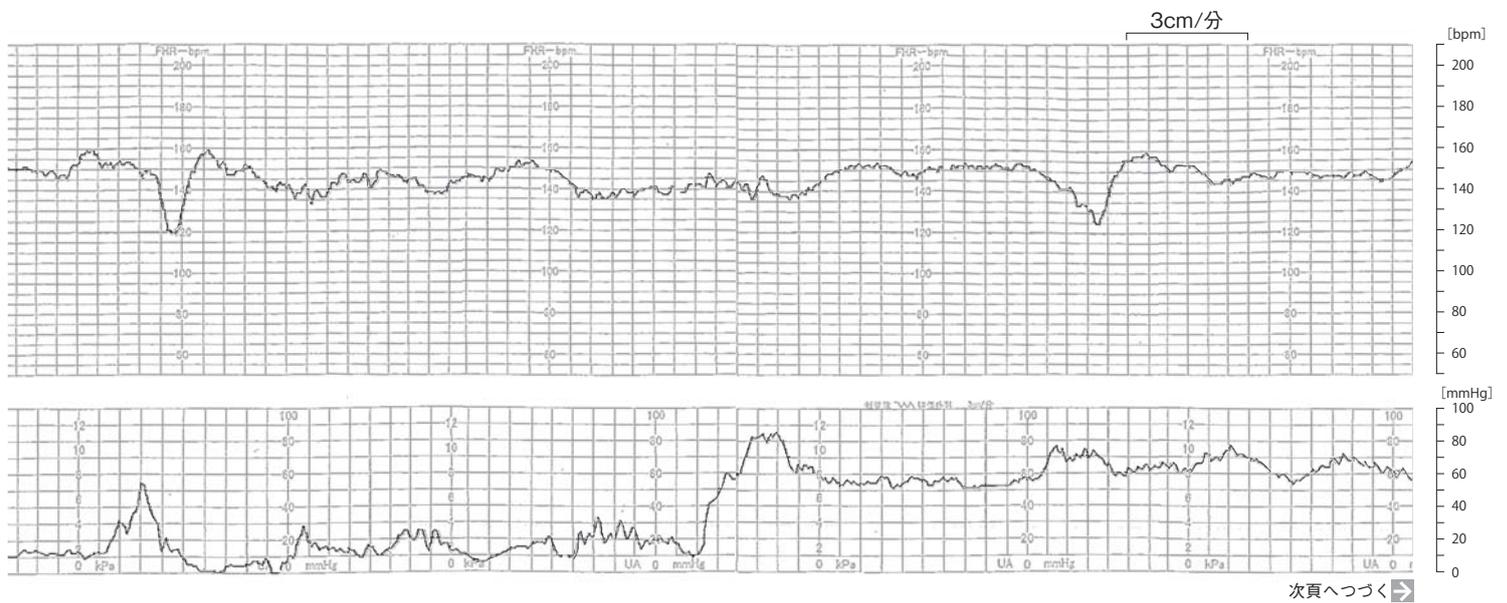
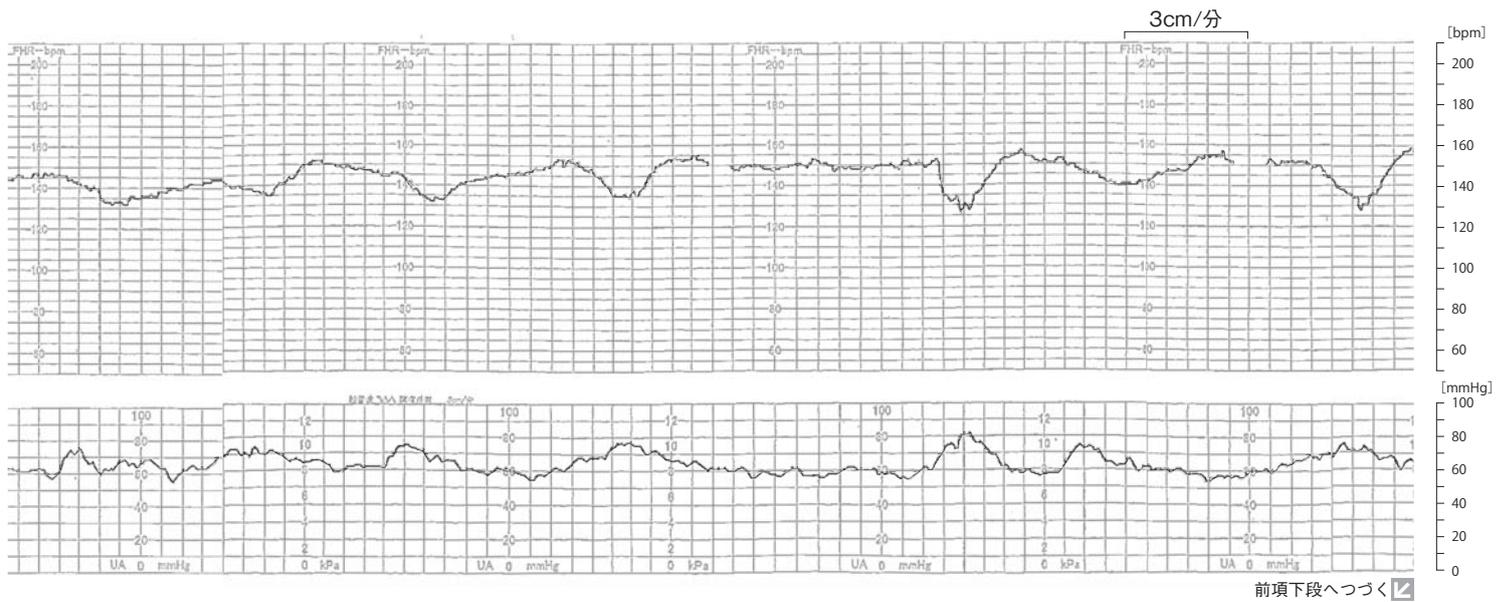
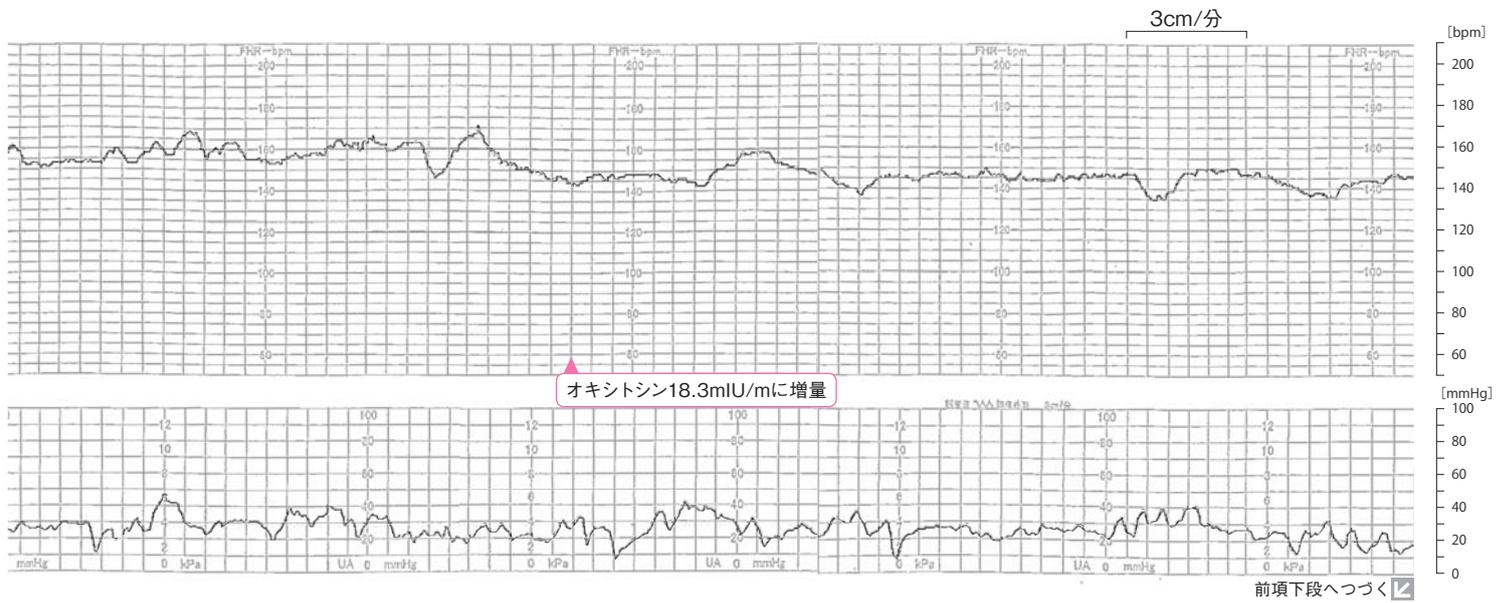
▼児娩出3時間前

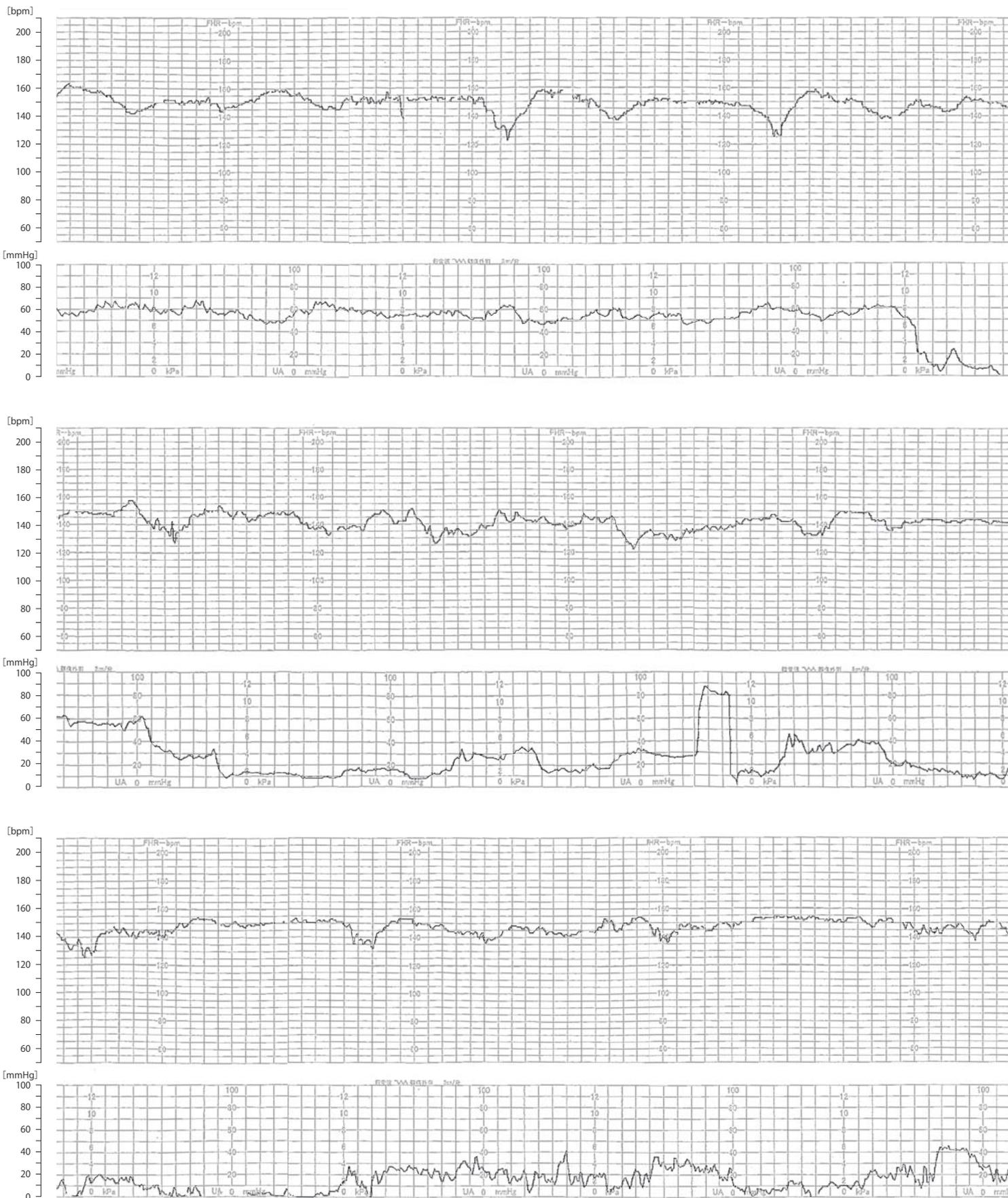
基線細変動の減少を伴った反復する早発一過性徐脈や変動一過性徐脈が出現

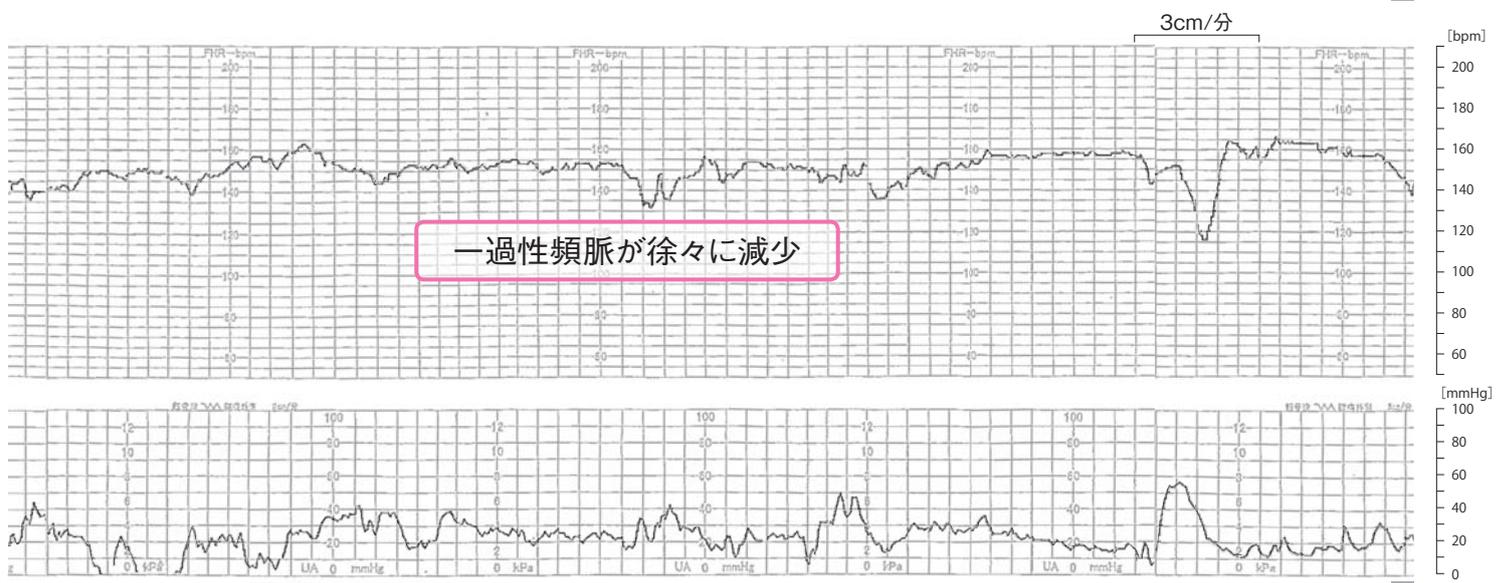
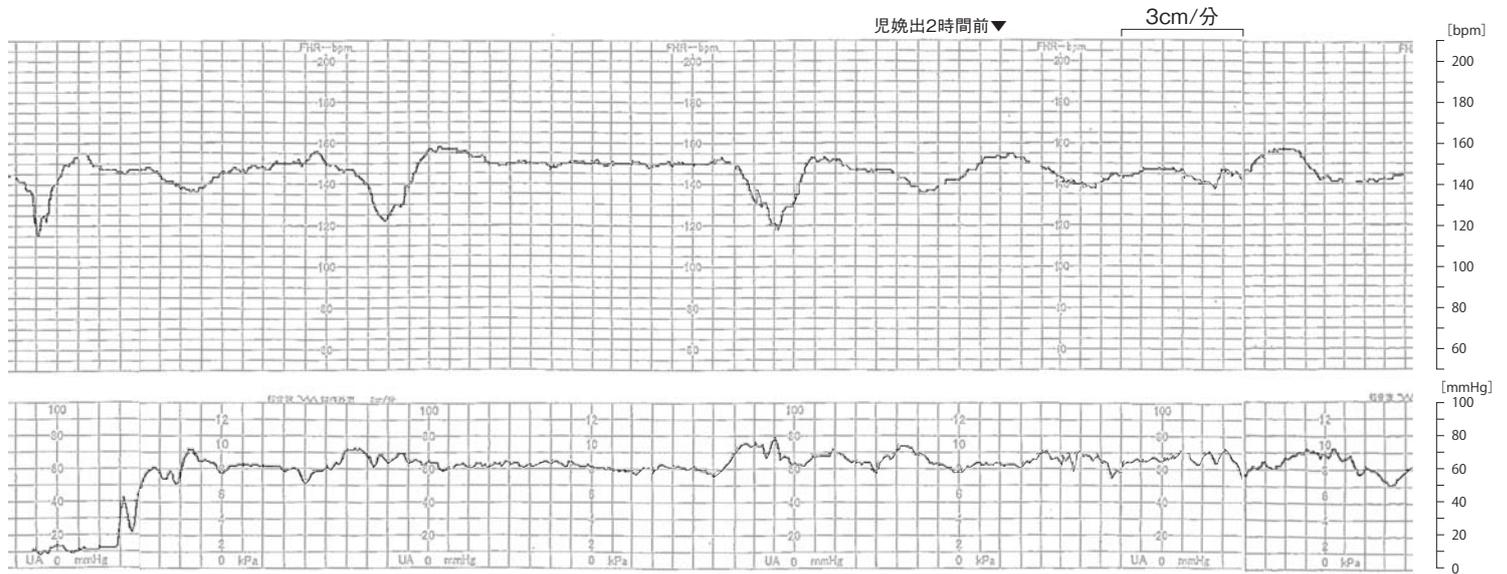


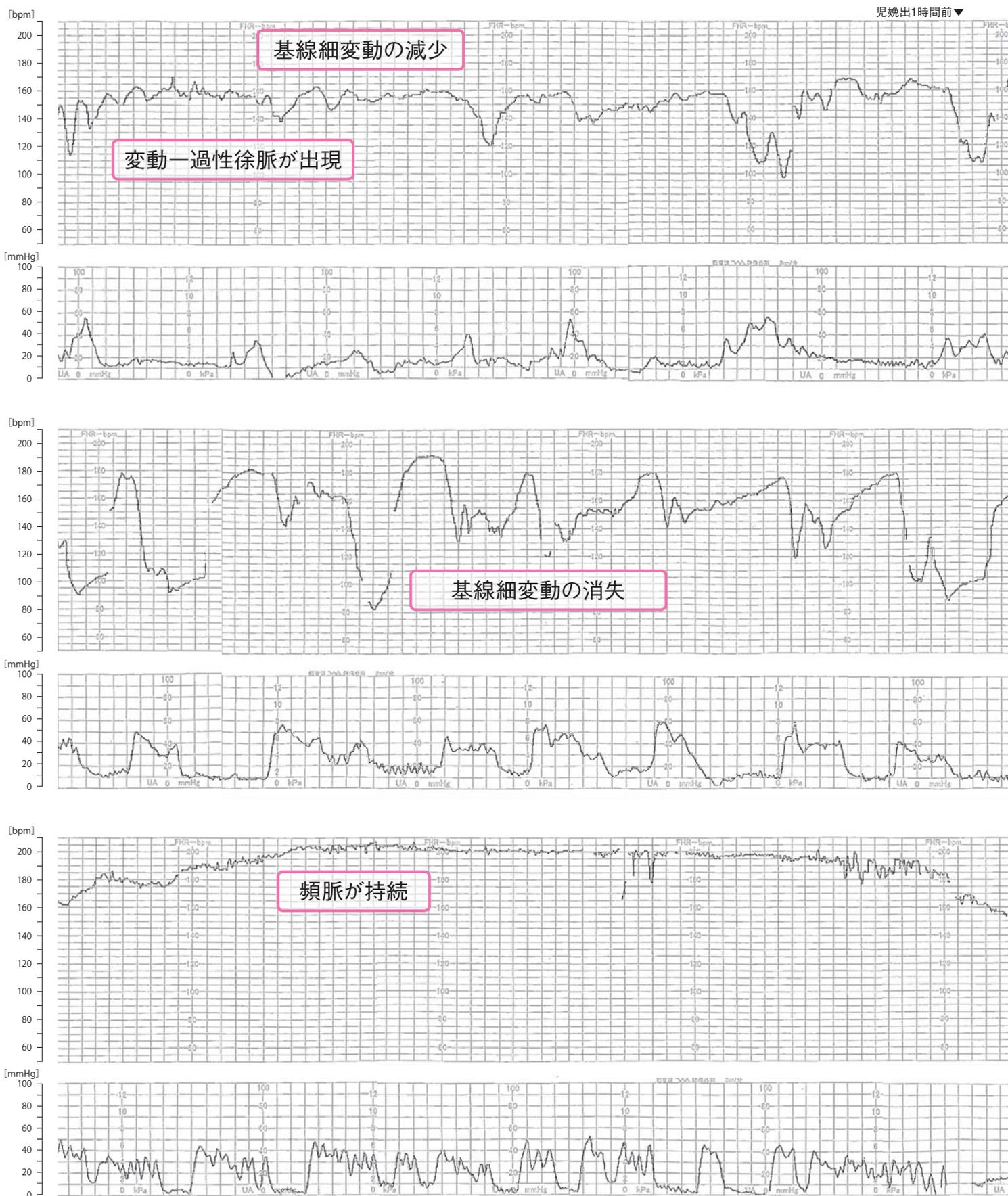
子宮口開大度9cm、胎児先進部下降度-1、小泉門10～11時方向、オキシトシン20mlU/mに増量











分娩
情報

自然経膈分娩、羊水混濁あり、破水から児娩出まで約4時間、胎盤病理組織学検査:Ⅲ度の絨毛膜羊膜炎・臍帯炎、
出生体重:2700g台、アプガースコア1分後6点/5分後6点、UApH=7.1台、BE≒-10mmol/L、
新生児血液検査所見(白血球数=20000台、CRP≒2.2)

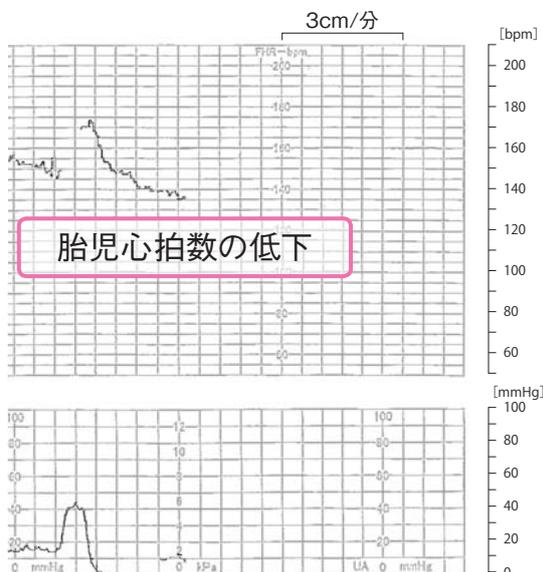
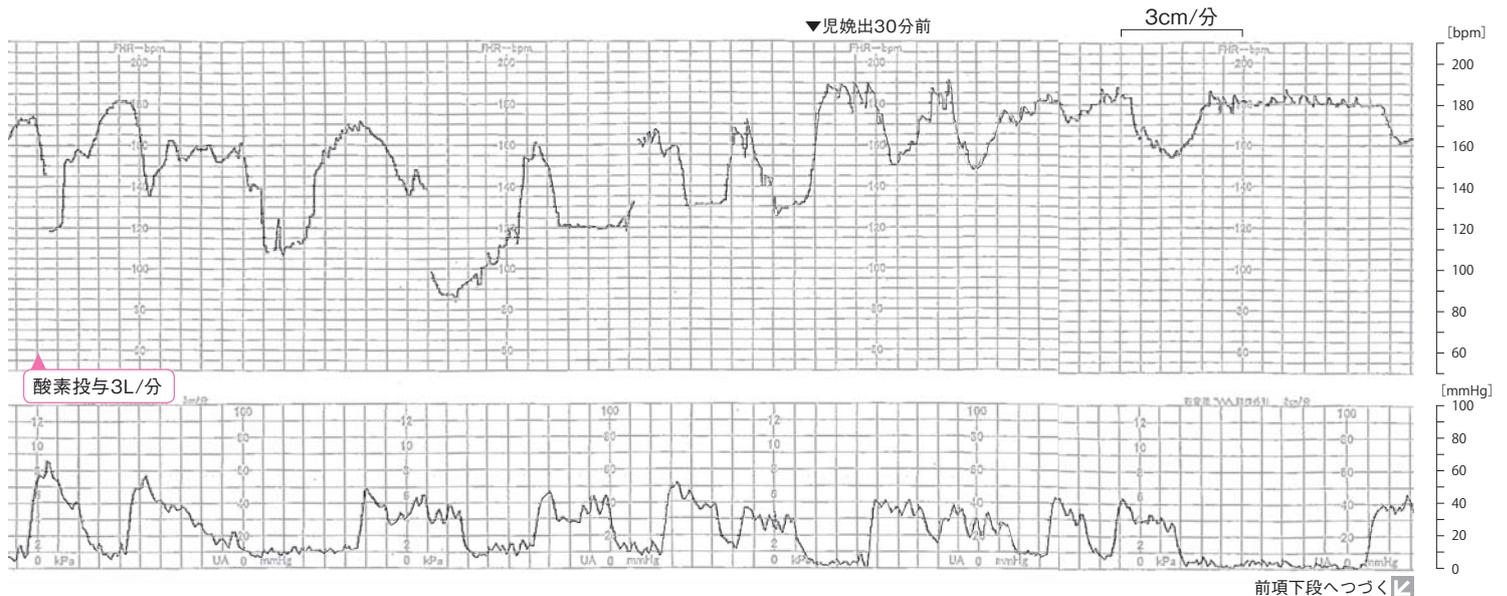
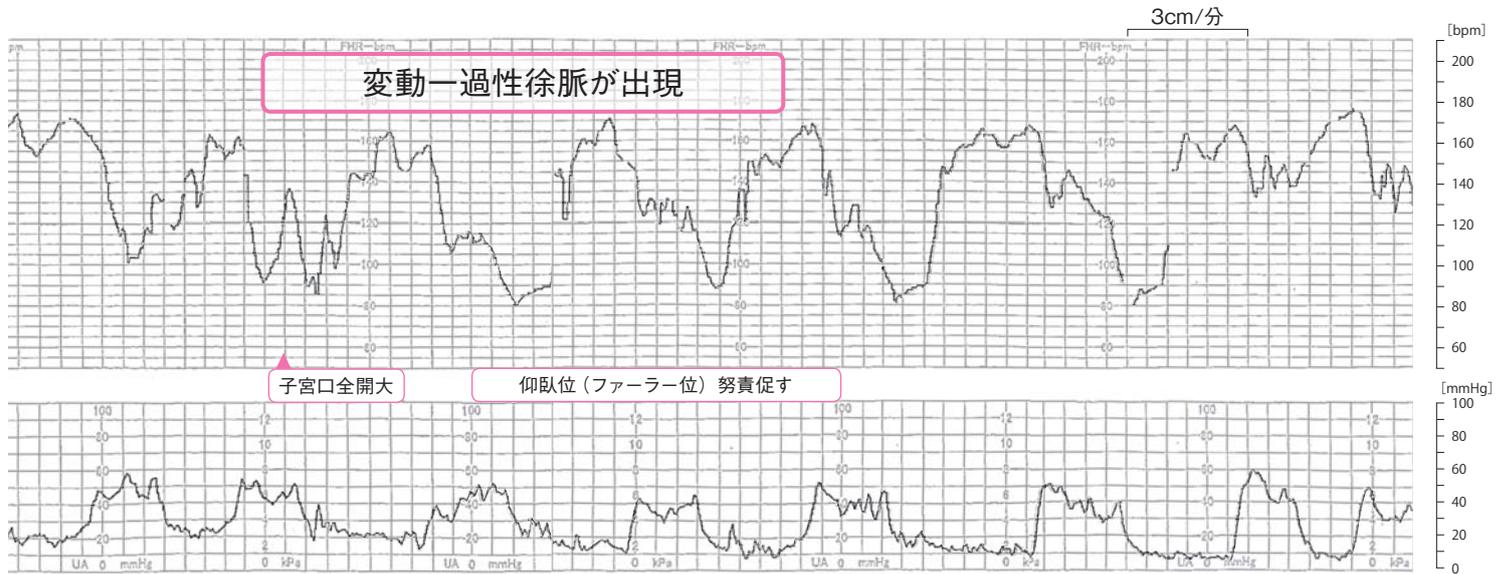
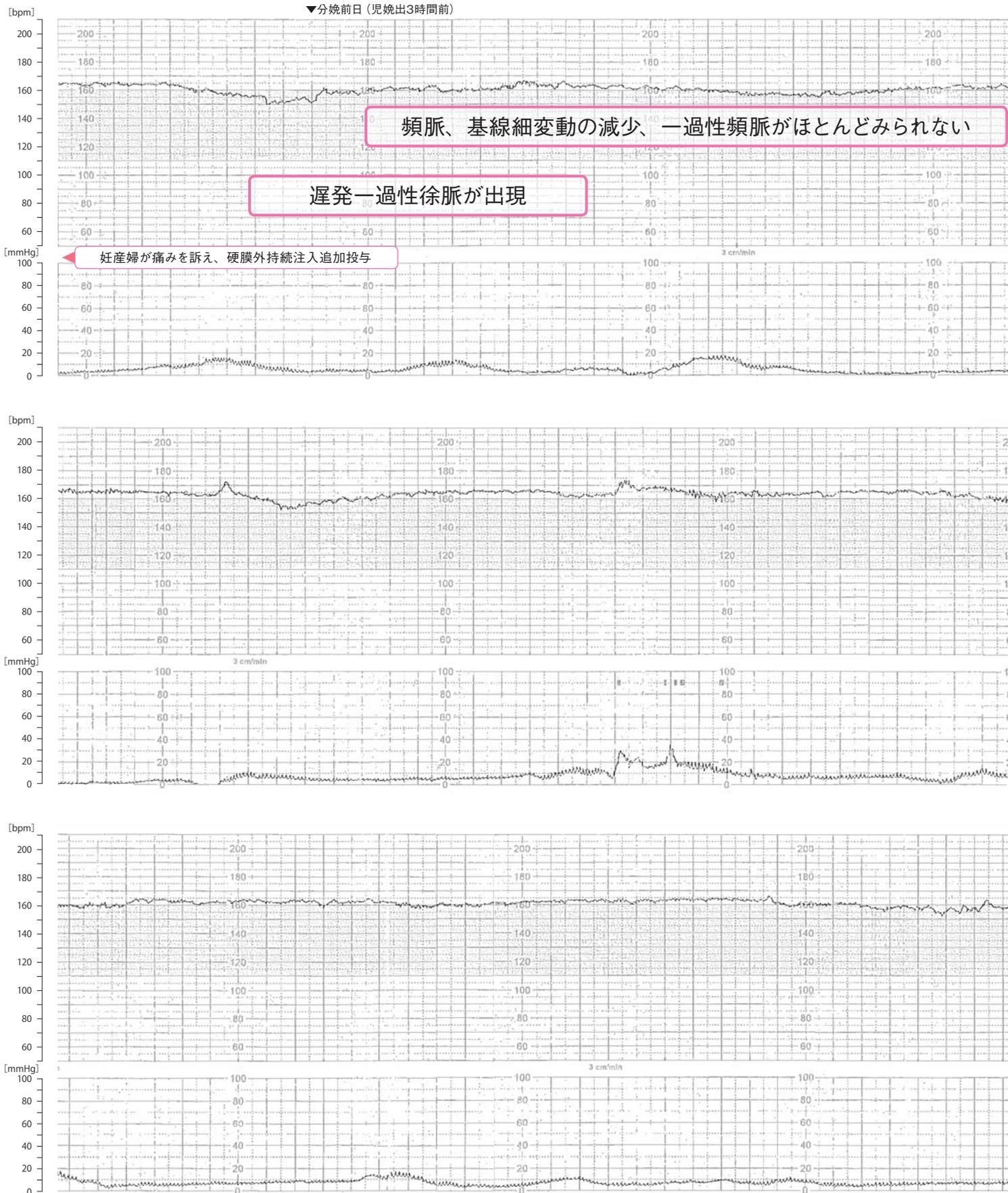
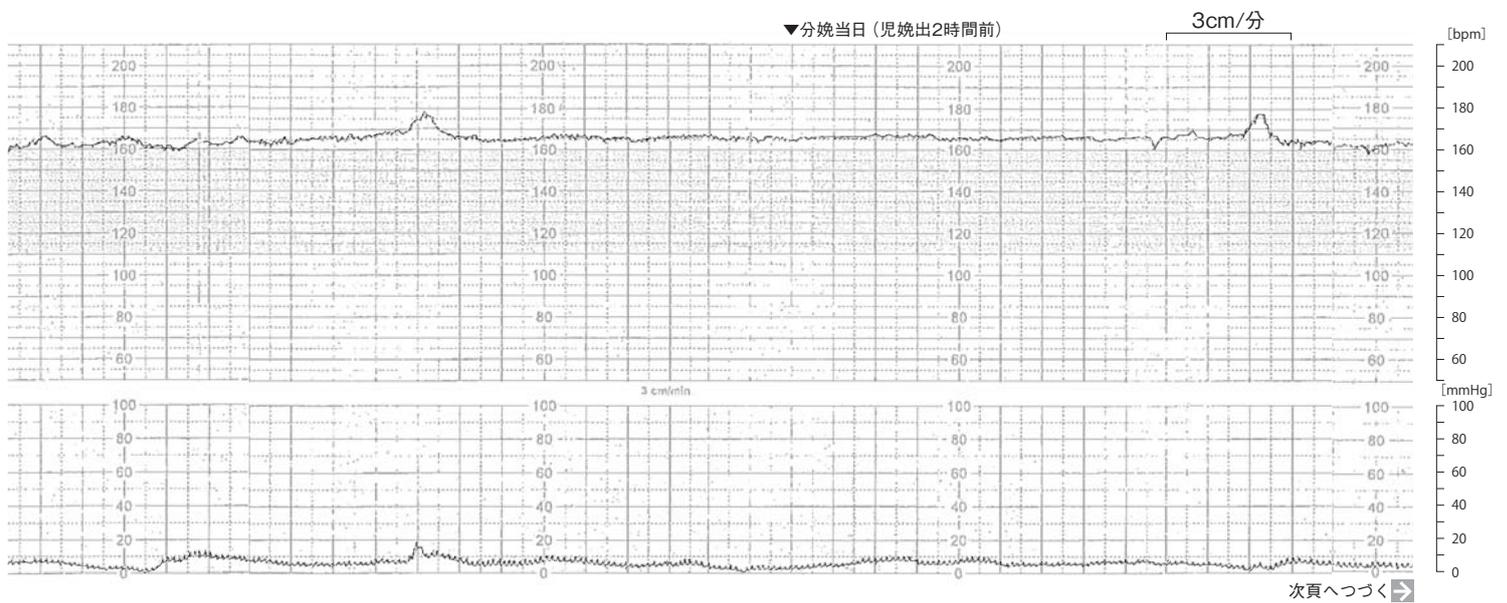
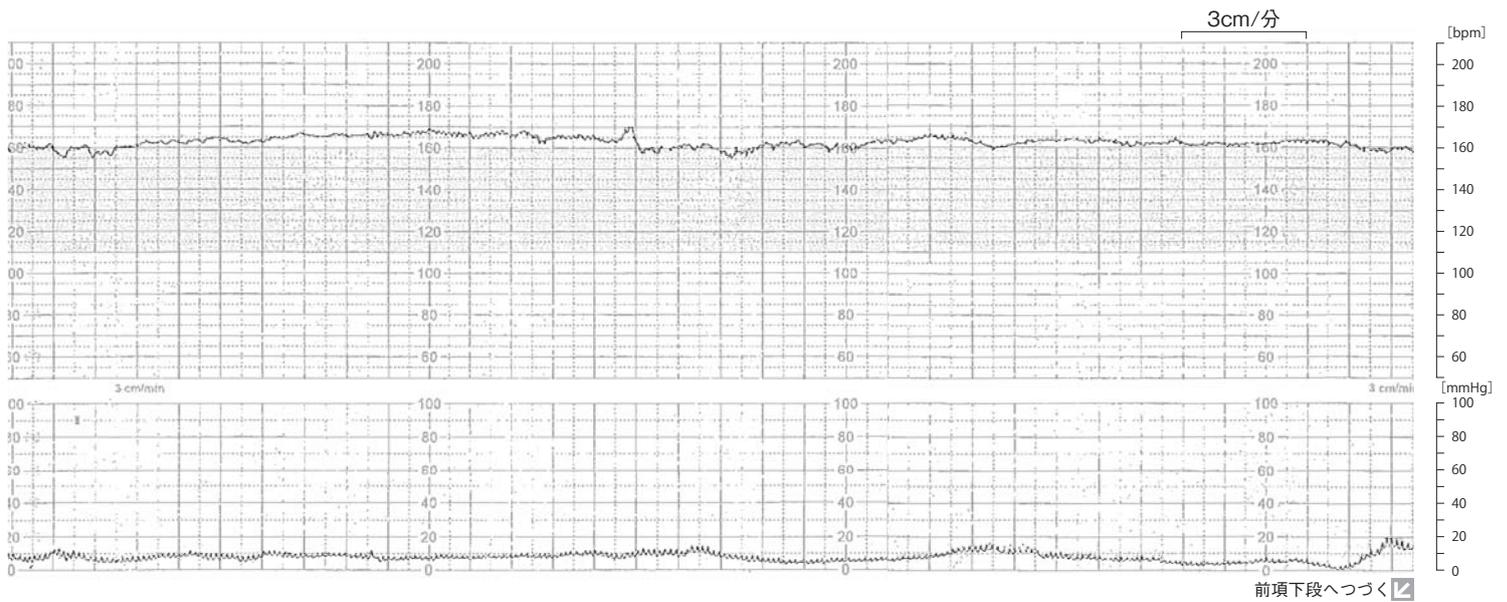
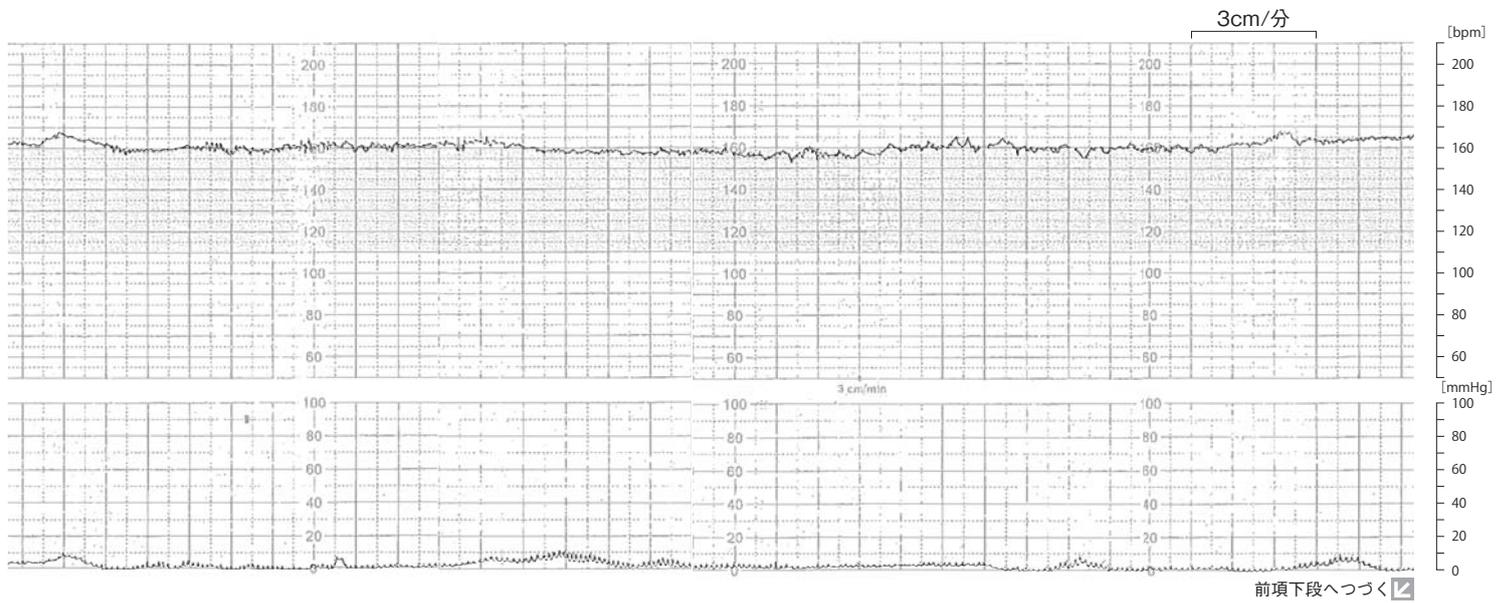


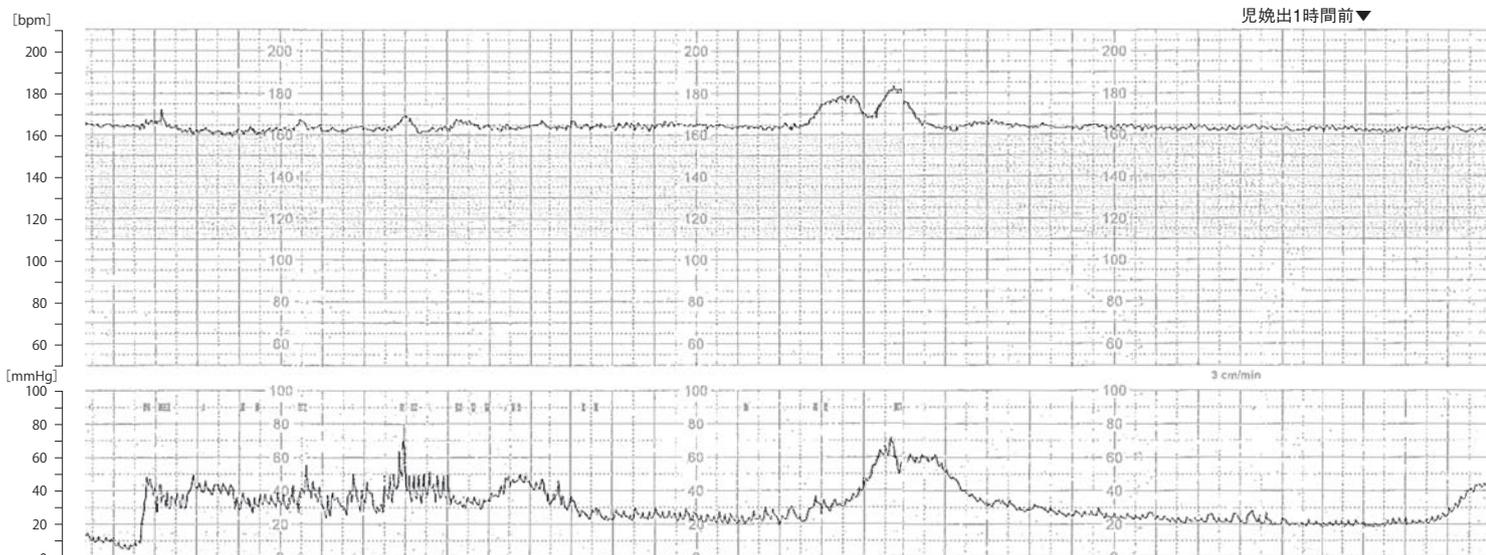
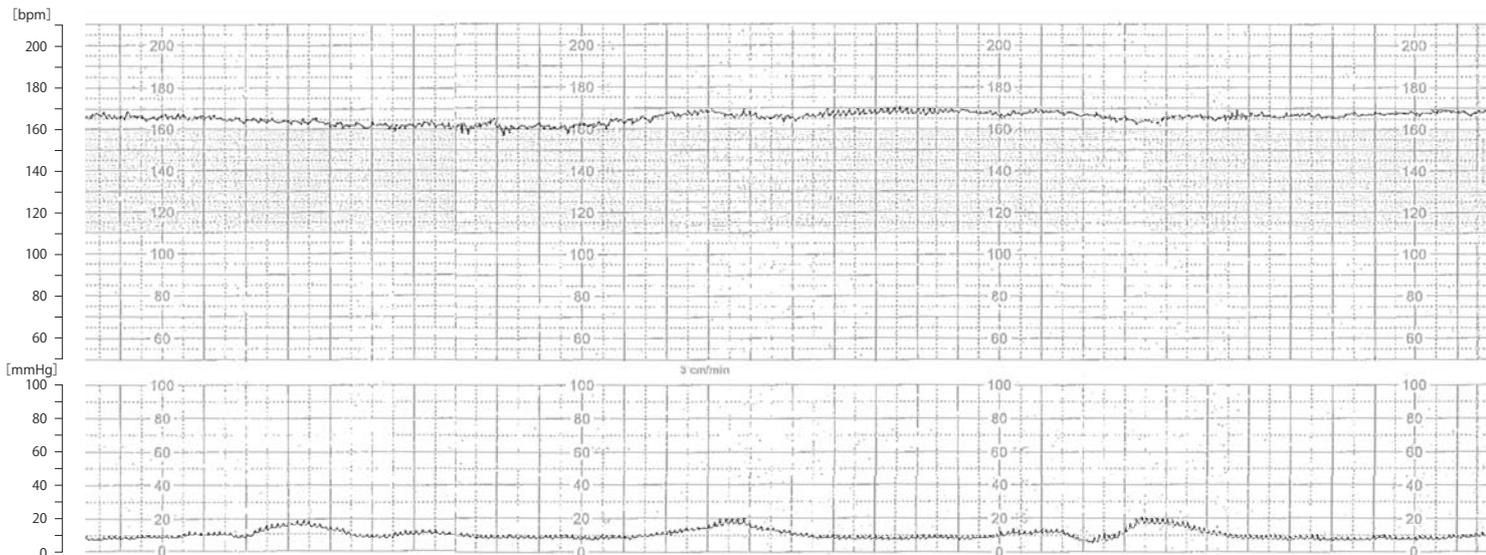
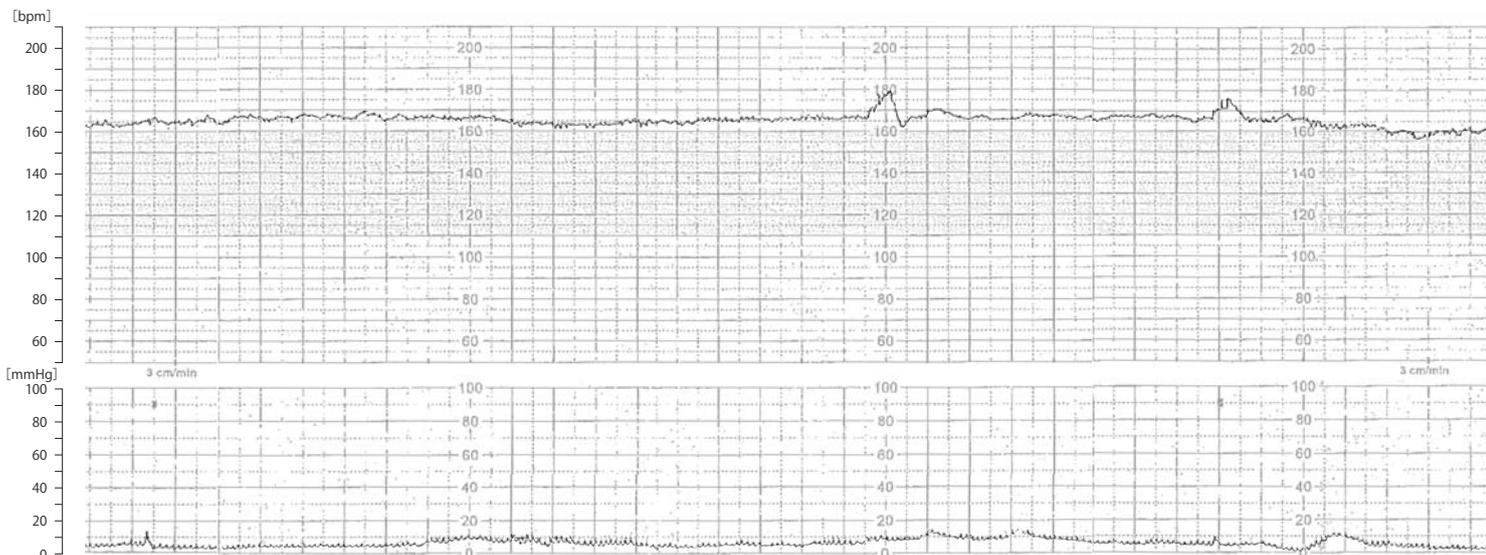
図4-III-8 子宮内感染を発症した事例③

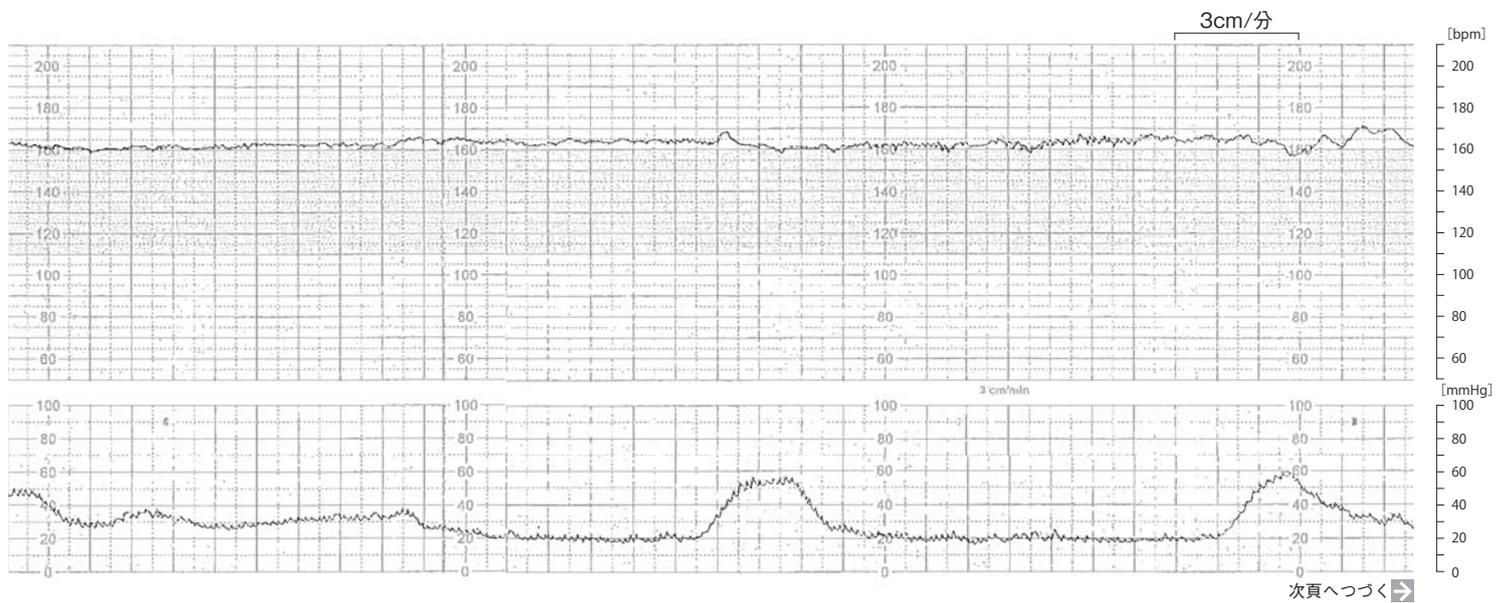
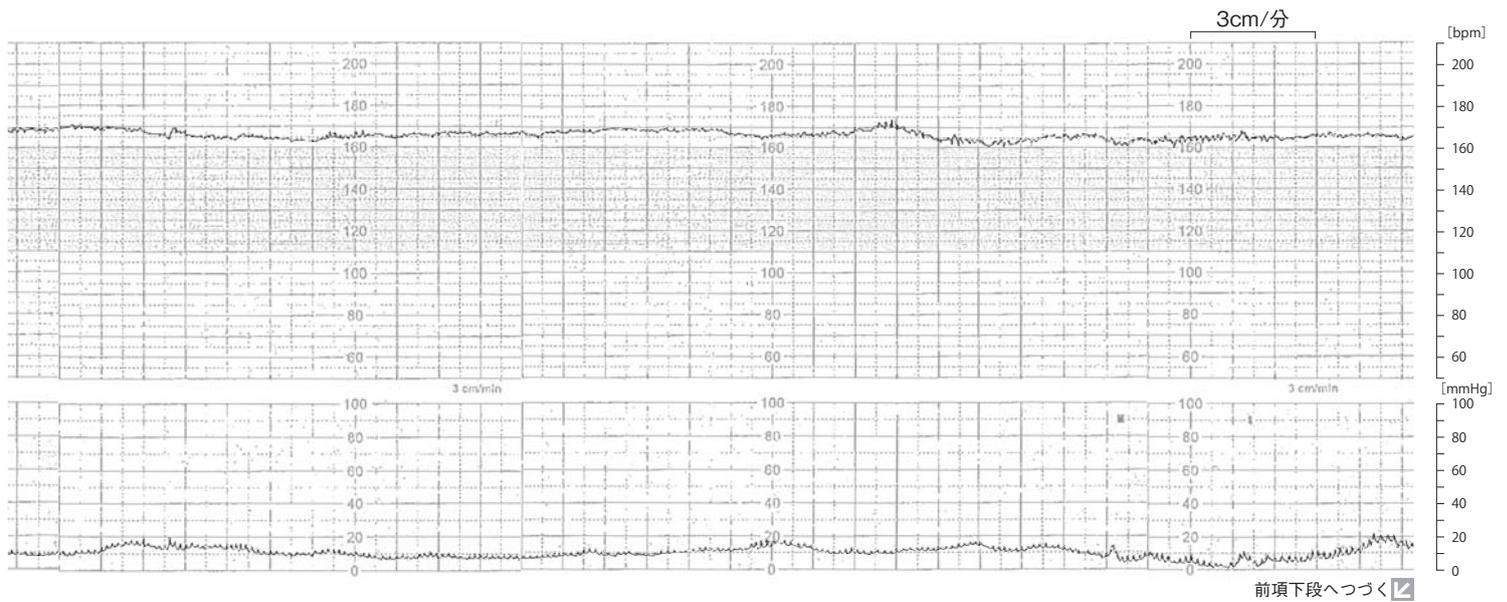
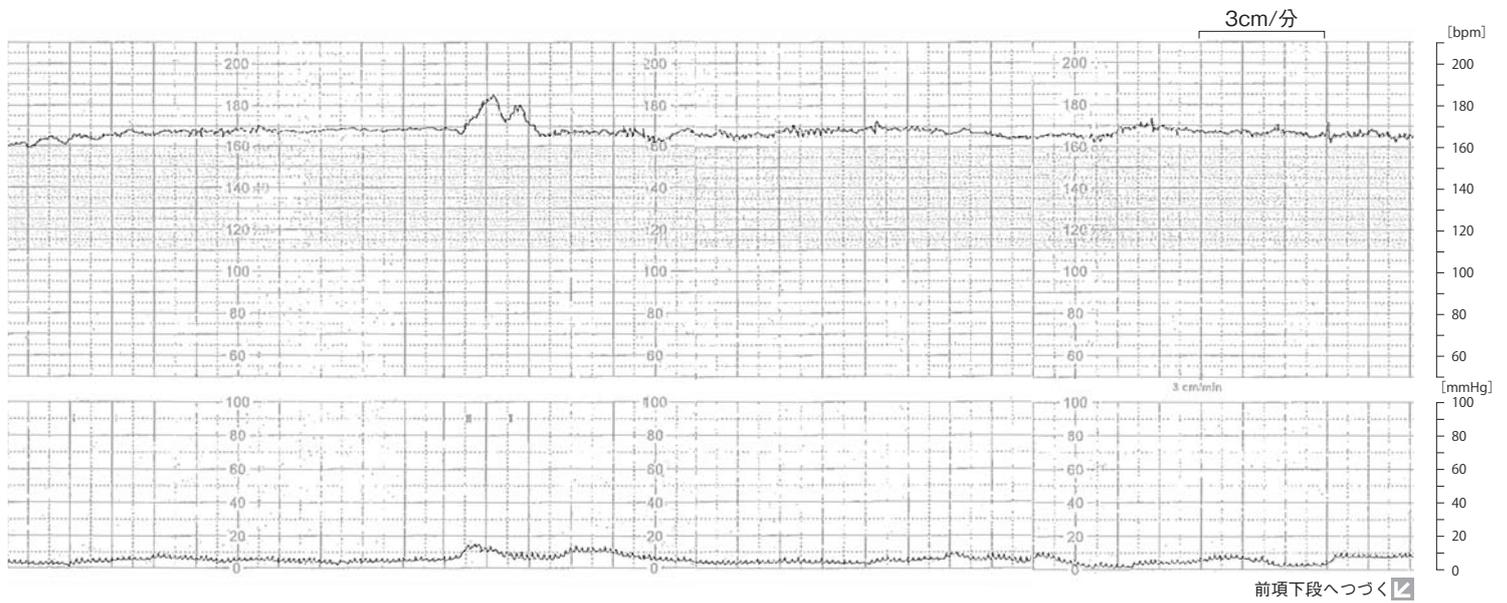
事例の概要

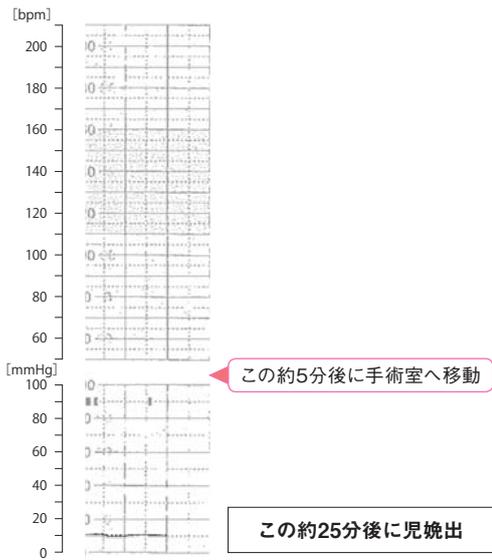
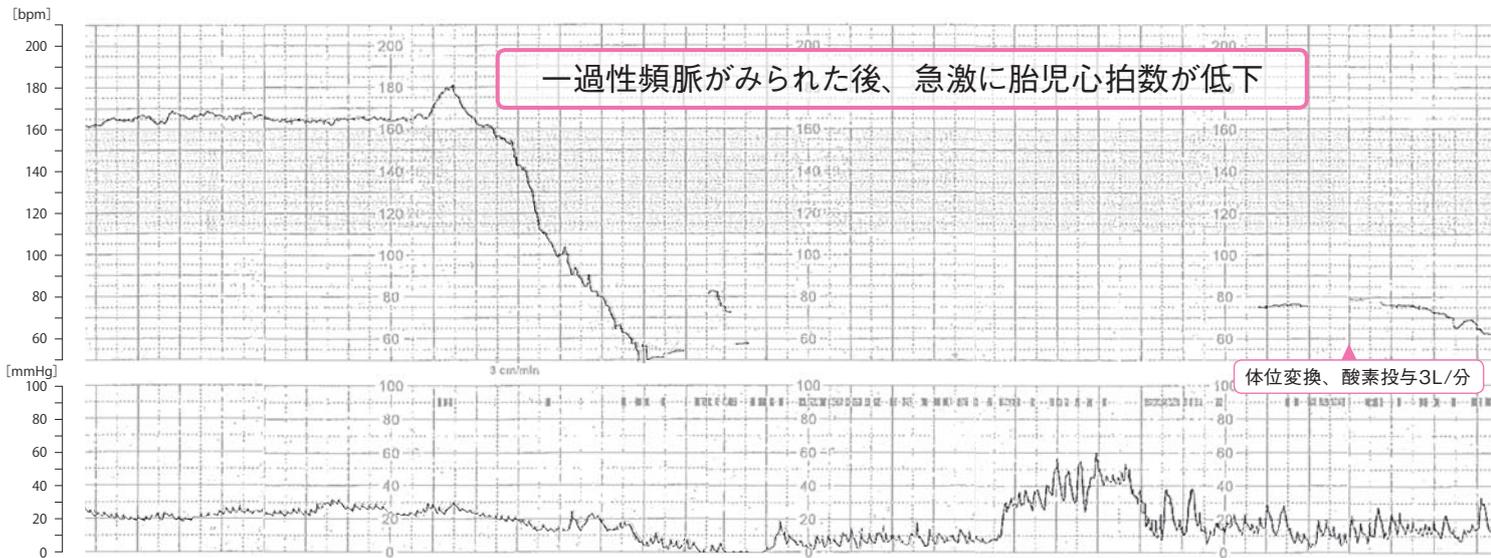
在胎週数41週、初産、分娩誘発のため入院、入院時内診所見（子宮口閉鎖、胎児先進部下降度-3~-2）、入院2日目より硬膜外無痛分娩開始、母体体温（最高値）：38℃台前半、GBS陽性、抗菌薬投与あり、前期破水なし、母体血液検査所見（白血球数=8000台、CRP≒5.4）





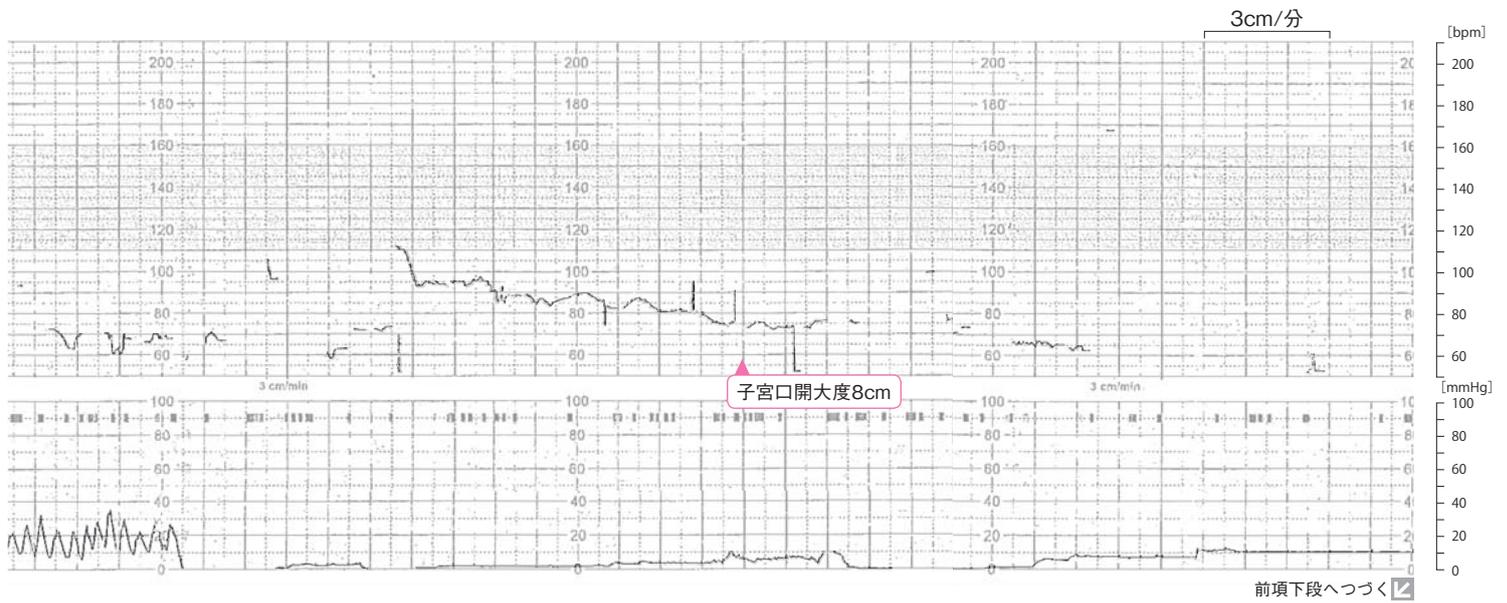






分娩
情報

緊急帝王切開術、羊水混濁なし、破水から児娩出まで約11時間、胎盤病理組織学検査:実施なし、出生体重:3100g台、アプガースコア1分後1点/5分後4点、UApH・BE=実施なし、新生児血液検査所見(白血球数・CRP=記載なし)、新生児細菌培養検査:大腸菌検出



2) 事例の概要

分析対象事例63件のうち、特に教訓となる2件の事例を以下に示す。これらの事例について、原因分析委員会により取りまとめられた原因分析報告書の「事例の概要」、「脳性麻痺発症の原因」、「臨床経過に関する医学的評価」、「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」をもとに、子宮内感染に関連する部分を中心に記載している。

事例 1

原因分析報告書より一部抜粋

臨床的絨毛膜羊膜炎所見があり、胎児頻脈・遷延徐脈がみられた、頸管内操作に起因する子宮内感染が脳性麻痺発症の原因の一つとされた事例

〈事例の概要〉

初産婦。妊娠36週の膣分泌物培養では、B群溶血性連鎖球菌（GBS）は陰性であった。妊娠36週より羊水量の減少がみられ、妊娠38週には羊水過少となり、分娩誘発の目的で入院となる。子宮頸管熟化が不良なため機械的頸管熟化としてラミセル、ラミナリアが子宮内に挿入され、薬物的頸管熟化法としてプロスタグランジンE₂錠の内服も開始したが、有効な効果は得られなかった。頸管内操作は、同日午後とその後2日間で計4回行われた。その後、プロスタグランジンE₂錠やオキシトシン点滴による陣痛促進が実施されたが、分娩の進行は認められなかった。入院4日目に自然破水し、同日午後に発熱が確認された。入院5日目には、陣痛増強とともに体温が39.2℃まで上昇し、血液検査では炎症所見（白血球数16000、CRP11）が認められた。胎児心拍数は頻脈となり、遷延性徐脈も認められた。妊産婦が左側臥位になると胎児心拍数の下降がみられ、助産師は胎児予備能低下の可能性を考え、念のため酸素マスク3L／分を開始した。医師は小児科医師の病院到着に合わせて手術を開始することとした。ウテメリン（リトドリン塩酸塩・切迫早産治療薬）2mg静脈注射をし、分娩停止、母体感染などのため、帝王切開術により児が娩出された。児の出生時体重は2100g台であった。アプガースコアは、1分後が1点、5分後が2点であった。臍帯動脈血ガス分析値は、pHが7.1台、BEが-12.6mmol／Lであった。NICU入院時の咽頭の細菌培養検査で黄色ブドウ球菌が検出され、分娩機関での臍帯血培養検査においても同菌を検出した。血液培養（静脈血）検査は陰性であった。

〈脳性麻痺発症の原因〉

脳性麻痺が発症した背景には、胎盤機能不全に起因する子宮内胎児発育遅延、慢性低酸素血症、頸管内操作に起因する子宮内感染（絨毛膜羊膜炎、胎児感染）、胎児炎症反応症候群、陣痛による胎児低酸素負荷、胎便吸引症候群などの諸条件が複合し、結果として実施された各種治療の効果が十分に得られず脳性麻痺が発症したものとする。

〈臨床経過に関する医学的評価〉

ラミセル、ラミナリアを挿入したことは一般的である。なお、繰り返し抜去、挿入が行われたことについては選択肢としてとしてあり得る。子宮内感染を想定し血液検査、

抗生物質の経静脈投与を実施したことは適確であった。高度遷延性徐脈への対応については、分娩が進行しないことや子宮内感染を否定できない発熱もあることから、速やかな分娩を行うとする意見がある。一方、急速遂娩の絶対的適応とは断定できないことや夜間帯であったので万全な体制が整う時間まで経過観察する判断はあり得るという意見もあり、賛否両論がある。

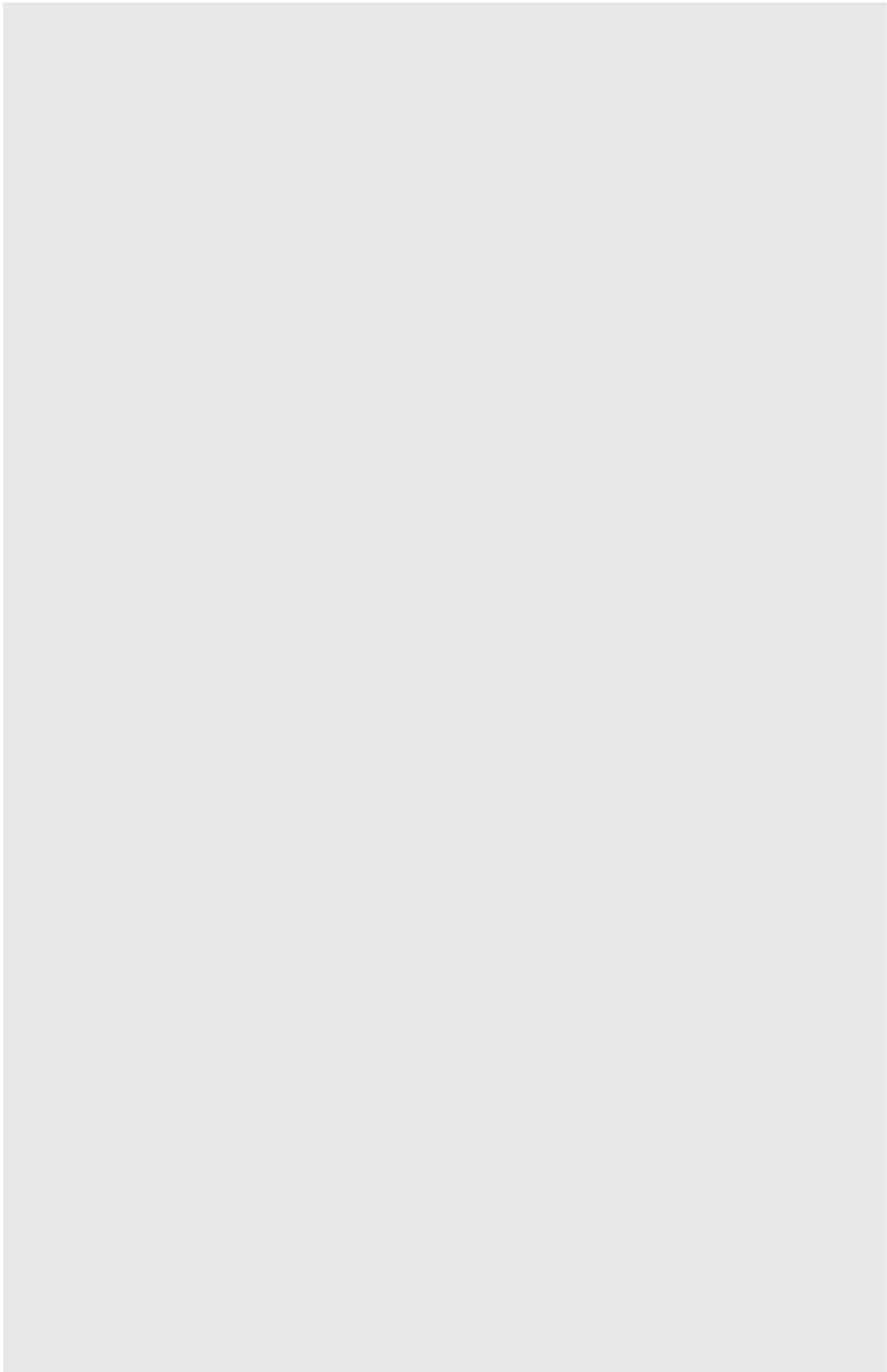
〈今後の産科医療向上のために検討すべき事項（分娩機関に対して）〉

- 母体発熱やCRPの上昇がみられる場合は、陣痛や内診所見から分娩の進行状態を確認する等、母児の全身管理が望まれる。
- 頸管熟化が未熟で、子宮口が閉鎖している時にラミナリア等を子宮内に挿入する場合は、子宮内感染のリスクがあるので十分な消毒、清潔操作、予防的抗菌薬の投与を行うとともに、妊産婦に対して、目的や方法、感染のリスク等について詳しい説明をすることが望まれる。
- 感染が疑われ、アプガースコアの低い児が出生した場合は、胎盤病理組織学検査に提出することが勧められる。

〈今後の産科医療向上のために検討すべき事項（学会・職能団体に対して）〉

- 子宮内感染が疑われる事例の対応ガイドラインの作成について：子宮内感染の存在下に胎児に低酸素負荷がかかると、子宮内感染が無いものに比較し、児の臓器が易障害性となる可能性が示唆されている。子宮内感染が明らかなものは、急速遂娩を考慮すべきであるが、軽症のものや潜在性のものに対する管理指針の作成を要望する。
- 子宮内感染の学術的な解析について：子宮内感染が新生児の脳性麻痺発症にどのような影響があるのかの学術的な解析を要望する。
- 機械的頸管熟化に用いられる医療材料からの子宮内感染の可能性が指摘されており、今後、それらの使用方法、使用上の留意点などについての検討を要望する。

事例 2



3) 分析対象事例における「脳性麻痺発症の原因」

原因分析委員会により取りまとめられた原因分析報告書の「脳性麻痺発症の原因」において、子宮内感染に関連して記載された内容を以下に示す。

(1) 子宮内感染と脳性麻痺発症との関連について

ア. 子宮内感染が脳性麻痺発症の主たる原因と考えられる事例

子宮内感染が脳性麻痺発症の主たる原因と考えられる事例は4件あった。

原因分析報告書より一部抜粋

- GBSによる子宮内感染によって胎児に全身性の炎症反応が起こり、中枢神経系障害を引き起こした可能性が高いと考えられる。
- 本事例の脳性麻痺発症は、重症肺炎による呼吸・循環不全の結果起こった低酸素性虚血性ストレスが主な原因と考えられる。その背景に子宮内感染が存在することは、母体の発熱や高位破水から児の娩出まで約29時間30分を要したこと、児のCRP上昇、臍帯の病理組織学検査で臍帯炎と診断されたことから推測される。気管内から胎便が吸引されていないことから、出生後の呼吸不全の原因としては、子宮内感染による重症肺炎の可能性が高いと考えられる。

イ. 子宮内感染が脳性麻痺発症の複数の原因の一つと考えられる事例

子宮内感染が脳性麻痺発症の複数の原因の一つと考えられる事例は19件あった。

子宮内感染と複合的に関与したと考えられる原因として、臍帯因子や常位胎盤早期剥離などがあった。この他、胎盤機能不全や胎児発育不全、母体発熱など慢性的に胎児への酸素供給が低下することや、遷延分娩や長時間の子宮収縮など分娩に時間を要し胎児の低酸素・酸血症が持続することにより、脳性麻痺を発症したと考えられる事例があった。

これらのうち、子宮内感染による「胎児低酸素等に対する予備能の低下」によって脳性麻痺を発症したと記載された事例は15件あった。

- 脳性麻痺発症の原因は、分娩中に胎児が急激な循環不全を伴う低酸素状態になったことであると考えられる。また、児に胎児発育不全を認めていたことから、胎内で軽度ないし中程度の慢性的な低酸素状態に陥っていたこと、および分娩時の感染により、低酸素・虚血に対する耐性、あるいは防御（代償）機構が減弱したことも脳性麻痺発症に関与した可能性がある。さらに、生後1日の高次医療機関入院時まで、新生児遷延性肺高血圧症候群により、児の低酸素状態、代謝性アシドーシス状態が持続したことが、脳性麻痺の症状を増悪させたと考えられる。
- 脳性麻痺発症の原因は、分娩中に進行した胎児低酸素状態による胎児低酸素・酸血症であると考えられる。胎児低酸素状態の原因は臍帯の物理的圧迫であった可能性が高いと考えられる。脳性麻痺発症の背景に絨毛膜羊膜炎があった可能性が高く、絨毛膜羊膜炎により胎児予備能が低下していた可能性が考えられる。また、母体発熱により酸素消費量が増加したことも、胎児の低酸素状態の発生に関与した可能性がある。さらに、分娩が遷延していたと考えられることから分娩中の繰り返す子宮収縮により胎児予備能が低下していた可能性も考えられる。
- 絨毛膜羊膜炎と臍帯炎による、炎症性サイトカインの増加が、胎児の低酸素状態に対する防御（代償）機構を減弱させ、低酸素刺激に脆弱であった可能性が高く、そこに妊産婦の発熱の持続によって生じた分娩中の低酸素性虚血ストレスが加わったことが脳性麻痺発症の原因となったと考えられる。
- 低酸素ストレスと子宮内感染症が要因となったと考えられる。低酸素ストレスは、単独で脳性麻痺を発症するほど重症であるとは考えられないが、子宮内感染症により低酸素・虚血性脳障害の発生に対する閾値が低下したことにより、脳性麻痺が発症したと考えられる。
- 脳性麻痺発症の原因は、常位胎盤早期剥離による胎盤の部分剥離により胎児への酸素供給が減少し、胎児の低酸素性虚血性脳症を発症したことが原因である可能性がある。また、炎症反応の上昇、アシドーシスの急激な進行も認めたことから、何らかのウイルスや細菌による胎内感染の可能性も考えられる。その他に臍帯因子が憎悪因子として関与した可能性も考えられる。なお、常位胎盤早期剥離発症の原因は不明である。
- 分娩時に急激に悪化した妊娠高血圧症候群により胎盤機能が良好な状態ではなかったことが考えられる一方で、子宮内感染を発症している点も検討する必要がある。妊娠分娩中は子宮内感染を強く示唆する臨床所見は認められなかったが、胎盤病理組織学検査では絨毛膜羊膜炎Stage II、臍帯炎Stage IIIと診断されている。一般的に絨毛膜羊膜炎や臍帯炎では、炎症性サイトカインが増加し、胎児の低酸素・虚血に対する防御機構を減弱させる可能性が指摘されている。妊娠高血圧症候群による胎盤機能の悪化が分娩時の胎児の低酸素・酸血症を発症させた原因と考えられ、さらに感染によって脳の低酸素および虚血に対する防御機構が低下していたことが影響した可能性がある。

ウ. 子宮内感染が脳性麻痺発症に何らかの関与ありと考えられる事例

子宮内感染以外が脳性麻痺発症の原因であった事例のうち、子宮内感染が何らかの要因と考えられる事例は4件、子宮内感染が増悪因子と考えられる事例は10件、原因は特定できないが子宮内感染が関与した可能性が否定できない事例は7件あった。

原因分析報告書より一部抜粋

- 胎盤病理組織学検査において重度の絨毛膜羊膜炎、臍帯炎が認められている。また、新生児の出生当日の血液検査所見において白血球数の増加を、その翌日には肺炎の所見を認め、極端な白血球数の減少から敗血症と診断されている。以上の臨床経過と所見から、本事例の胎児機能不全の直接の原因としては、子宮内で臍帯が圧迫されていた可能性が考えられるが、さらに出生前より絨毛膜羊膜炎による子宮内での胎児感染が存在していたことも、脳性麻痺発症を助長した可能性がある。
- 分娩前および分娩経過中に特に子宮内感染を疑わせる所見には乏しいが、胎盤病理検査では中等度から高度の絨毛膜羊膜炎の所見であった。これは不顕性の子宮内感染の存在を示唆する所見であるが、母体発熱などの臨床的絨毛膜羊膜炎の所見はなく、また経過中に胎児頻脈は一度も認められていない。こうした点は、絨毛膜羊膜炎が胎盤機能不全の原因であるとする根拠に乏しい所見であるものの、出生後に発症した胎便吸引症候群（MAS）の増悪因子として、脳性麻痺の病態悪化に関与した可能性はある。

(2) 胎児炎症反応症候群と脳性麻痺発症との関連について

原因分析報告書において胎児炎症反応症候群が「あり」または「疑いあり」などと記載された事例、および絨毛膜羊膜炎による炎症性サイトカインの増加が脳性麻痺発症に関与した可能性がある、可能性が否定できないなどと記載された事例は、29件（46.0%）あった。

子宮内感染と脳性麻痺の関連として、絨毛膜羊膜炎から胎児炎症反応症候群（FIRS）、脳障害、脳性麻痺という機序が考えられている。しかし、正常産では子宮内感染は脳性麻痺発症の危険因子としての寄与率は低いという報告もあり、また高サイトカイン血症そのものを証明し、かつ脳性麻痺との直接的な因果関係を証明した報告はない。

よって、原因分析委員会においては、正常産児の脳性麻痺発症が他の原因だけでは説明できない場合、子宮内感染（組織学的絨毛膜羊膜炎あるいは臨床的絨毛膜羊膜炎であればより該当する）が脳性麻痺発症の原因あるいは増悪因子として十分に考えられるとしている。また、一般的な機序としては、他の要因に加えて子宮内感染が存在すると、他の要因に対する抵抗性が減弱することから脳性麻痺を発症する可能性が高まると考えられるとしている。なお、子宮内感染が脳性麻痺の直接の原因になる可能性も完全には否定できないとしている。

原因分析報告書より一部抜粋

- 胎盤病理組織学検査で絨毛膜羊膜炎と診断されている。絨毛膜羊膜炎など分娩前の感染は炎症性サイトカインを増加させ、胎児の低酸素・虚血に対する耐性、あるいは防御（代償）機構を減弱させると考えられている。実際、臨床的絨毛膜羊膜炎では脳性麻痺の発生頻度が4.7倍、組織学的絨毛膜羊膜炎では13.2倍にのぼることが報告されている。したがって、本事例では、絨毛膜羊膜炎による炎症性サイトカインの増加が、胎児の防御機構を減弱させ、脳性麻痺発症の誘因、または増悪因子になっていた可能性が推察される。
- 胎内で重篤な低酸素状態が発生したと考えられる事象がおこっていた可能性が示唆されるが、アシドーシスの程度から判断すると、この低酸素状態のみが原因とは考えにくい。低酸素状態に加えて絨毛膜羊膜炎による炎症性サイトカインの増加が、脳性麻痺発症の原因の一つまたは増悪因子となった可能性が高い。

○臍帯静脈まで炎症が波及しているが、臍帯動脈までの炎症の波及はみられず、児への感染の波及は軽度であったと考えられる。一般的に、絨毛膜羊膜炎などの分娩前の感染は炎症性サイトカインを増加させ、胎児の低酸素・虚血に対する耐性、あるいは防御（代償）機構を減弱させると考えられている。よって、絨毛膜羊膜炎による炎症性サイトカインの増加が胎児の予備能を低下させ、中枢神経障害の発症を助長した可能性が考えられる。

4) 分析対象事例における「臨床経過に関する医学的評価」

原因分析委員会により取りまとめられた原因分析報告書の「臨床経過に関する医学的評価」において、子宮内感染に関連して記載された内容を以下に示す。

(1) 母体バイタルサインおよび分娩進行状態の確認

原因分析報告書より一部抜粋

- それまで不規則ではあっても陣痛が存在し、血液検査でCRPの上昇がみられ、母体が熱発していたのであれば、内診による分娩進行状態を確認するなど、母児の全身管理が行われていないことは一般的ではない。
- 一般的に、入院後の妊産婦の管理としては、数時間毎に体温等のバイタルサインが測定されることが多い。本事例においては特に破水していることから、子宮内感染の恐れがあり、妊産婦の熱感を感じるまでの6時間、バイタルサインを測定しなかったことは一般的ではない。

(2) 子宮内感染を考慮した血液検査の実施および対応

原因分析報告書より一部抜粋

- 妊産婦は妊娠39週に前期破水で入院となり、翌日に38.1℃の発熱、脈拍100回／分以上を認め、臨床的絨毛膜羊膜炎と診断できる状態であった。以降も児娩出まで発熱が続いており、絨毛膜羊膜炎と診断できる時期から児娩出までは46時間8分を要した。発熱後からパンスポリンの静脈注射を分娩に至るまでの間に4回行ったことは一般的であるが、血液検査によって子宮内感染の程度を調べなかったことは一般的でない。
- 妊娠39週、胎児心拍数が150～160拍／分で、妊産婦の体温が38℃であったことから、子宮内感染を考慮し血液検査を実施したことは一般的である。
- 白血球14100／ μ L、CRP2.59mg／dLという結果に対して、「白血球、CRPの軽度上昇はみられるが感染と断定するほどの上昇ではなく、抗生物質を投与しているため経過観察が可能」とする判断は、子宮口が9cmで開大しているため妥当であるという意見と、破水後2日経過し妊産婦に38℃の発熱がみられ子宮内感染が疑われる状態で、回旋異常が認められ分娩の進行が遷延しており、胎児心拍数陣痛図所見で頻脈が持続していたなどの状況を考慮すると、分娩方法の変更を行わず経過観察したことは一般的ではないという意見の賛否両論がある。

(3) 子宮内感染を疑う場合の胎児心拍数聴取

原因分析報告書より一部抜粋

- 分娩の活動期に入っていたと考えられ、母体発熱やCRPの上昇がみられたことを考慮すると、胎児評価は慎重に行うことが望まれ、約3時間半の間、胎児心拍数が確認されていないことは、一般的ではない。
- 子宮内感染が疑われ分娩が進行している状況では、胎児機能不全の早期診断のために分娩監視装置による連続的な胎児心拍数の確認や頻回の胎児心拍聴取などのより厳重な胎児管理が望まれるが、本事例では実施されておらず配慮に欠ける。

(4) 分娩の誘発・促進および急速遂娩による分娩終了

原因分析報告書より一部抜粋

- 妊娠38週の子宮収縮薬の投与開始時点で破水から約54時間が経過しているが、胎児心拍数に異常がみられないことから、分娩誘発を行ったことは一般的である。その後、分娩停止と感染徴候の出現により緊急帝王切開を決定したことは医学的妥当性がある。
- 妊娠39週再破膜後、翌日にPGF_{2α}による陣痛促進が開始された。子宮内感染の予防、妊娠高血圧症候群の合併の観点から早期に分娩を終わらせる目的で陣痛促進を開始したことは基準内である。
- 一般に破水から時間が経過するほど子宮内感染のリスクは増大するため、自然待機と分娩誘発とでは、分娩誘発を行った方が子宮内感染のリスクは減少するとされているが、その場合の適切な時期に関する明確な基準はない。本事例は、破水から約33時間後に分娩誘発が行われているが、それまでの間、感染兆候に留意した対応が行われており、分娩誘発の時期としては必ずしも基準を逸脱した時間とは考えられない。

(5) 胎児心拍数陣痛図の判読と対応

原因分析報告書より一部抜粋

- 30分間に2度、最下点80拍/分の未満の高度遷延性徐脈を認めている。この時点の判断として、分娩誘発にもかかわらず、子宮口の開大3cm、ならびに12時間におよぶ子宮内感染を否定できない発熱もあることから、羊水感染も想定しこの時点で速やかな分娩を行うとする意見がある。一方、前述の胎児心拍数モニターの見解は、急速遂娩の絶対的適応とする所見とは断定できず、また、児の子宮内胎児発育遅延が疑われること、夜間帯で小児科医も不在であるという背景因子を考慮すれば、小児科医師立ち会いのもと万全な体制での帝王切開が可能な時間まで経過観察するという判断はあり得るという意見もあり、この高度遷延性徐脈への対応については、賛否両論がある。
- 臨床的絨毛膜羊膜炎が認められず、胎児心拍数陣痛図上、胎児頻脈等の異常も認められなかったことから早期に妊娠終了を図る必要はなく、妊娠32週の胎児徐脈が出現するまで妊娠を継続したことは一般的である。

(6) 前期破水における子宮内感染の管理

原因分析報告書より一部抜粋

- 高位破水を疑う妊産婦に対して、感染予防と胎児心拍数に注意が必要と判断し、血液検査（白血球、CRP等）、体温測定を行い、臨床的に子宮内感染の有無について判断を行ったこと、また感染予防に対して抗菌薬の投与を行ったことは医学的妥当性がある。
- 前期破水への対応として、入院後に血液検査、抗菌薬の投与、分娩監視装置による胎児健康状態の確認が行われたことは一般的である。
- 妊娠40週、医師が、その後の胎児心拍数陣痛図で異常を認めないと判断していることを踏まえても、既破水入院の妊産婦を帰宅させたことは一般的でない。翌日の再入院後、医師が、その後の胎児心拍数陣痛図で異常を認めないとして、破水後36時間以上経過し、血液検査では前日より白血球およびCRP値の上昇を認める妊産婦を再度帰宅させたことは医学的妥当性がない。

(7) GBS陽性の管理および対応

原因分析報告書より一部抜粋

- 妊娠38週、妊産婦は破水で入院となった。妊娠24週にGBSが陽性で、アモキシリン水和物が処方されているが、その後再検査を行っておらず、分娩時にも抗生剤の投与を行っていない。ガイドラインでは、GBS陽性妊婦には、経膈分娩中、ペニシリン系薬剤の静脈投与による母子感染予防を行うとされており、本事例において抗生剤の投与を行わなかったことは一般的ではない。
- 本事例はGBS陽性妊産婦であった。「産婦人科診療ガイドライン-産科編2008」では、アンピシリンを初回2g静脈投与、以後4時間毎1gを分娩まで静脈投与することが推奨されており、入院時にピペラシリンナトリウム2gを静脈投与し、約8時間後に1gの静脈投与を実施したのみであることから、この対応は選択されることは少ない。

(8) 胎盤病理組織学検査の実施

原因分析報告書より一部抜粋

- 胎児機能不全の原因検索として、分娩後に胎盤の病理診断の実施、羊水細菌培養の提出を行ったことは適確である。
- 妊娠32週に絨毛膜羊膜炎と診断されていたが、診断の確定や脳性麻痺発症に関連する因子の検索、臍帯の状態の確認のために胎盤の病理組織学検査が行われることが望ましく、胎盤病理組織学検査を行わなかったことは一般的ではない。

(9) その他

原因分析報告書より一部抜粋

- 妊娠11週の膈分泌物培養検査の結果、細菌性膈症と診断され、抗菌薬等による治療が行われていたが、妊娠13週の膈分泌物培養検査でも細菌が検出されており、手術直前に細菌性膈症が完全に治癒していない可能性があった。このような状態で子宮頸管縫縮術を行ったことは賛否両論がある。

- 生後4日に、生後3日から持続する発熱のために小児科医が血液検査の上、小児科の入院管理としたことは一般的である。児に対して、感染の原因検索として血液と尿の細菌培養検査を選択したこと、この時点の所見をもとにした抗菌薬の選択については一般的である。
- 本事例のように、妊産婦に39℃台の発熱があり、重症の感染が疑われる母体から出生した児であれば、予防的に抗菌薬の投与を行うことが一般的であり、出生後に抗菌薬の投与を行わなかったことは一般的ではない。

5) 分析対象事例における分娩機関に対する「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」

原因分析委員会により取りまとめられた原因分析報告書の「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」において、分娩機関に対し子宮内感染に関連して記載された内容を以下に示す。

(1) 子宮内感染を疑う場合の胎児心拍数の連続監視

原因分析報告書より一部抜粋

- 臨床所見により子宮内感染の疑いが強まれば、分娩監視装置を用いた連続的な胎児心拍数監視の実施などハイリスク分娩としての管理を行うべきである。
- 一般的に、胎児頻脈や母体の発熱から子宮内感染を臨床的に診断することは困難なことが多く、また、胎児頻脈の場合、胎児心拍数が140拍/分となることは正常であると誤解される可能性があり、胎児心拍数モニタリングの所見から胎児機能不全と診断するのが難しい場合も存在する。そのため、子宮内感染が疑われる場合の胎児の頻脈については、特に注意深く観察し、対応する必要がある。
- 破水から長時間経過しておりハイリスクである場合、また急速遂娩実施から緊急帝王切開実施まで胎児機能不全の状態が考えられる場合、経膈分娩中は分娩監視装置の装着による連続的な胎児心拍の確認を行うことが望まれる。

(2) 子宮内感染を疑う場合の胎盤病理組織学検査の実施

原因分析報告書より一部抜粋

- 母体発熱が認められ、臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる所見があった。新生児仮死など異常分娩の場合は、その原因究明の一助として胎盤病理組織学検査の実施により子宮内感染の有無、程度を調べることを望まれる。
- 子宮内感染が疑われ、新生児仮死が認められる場合には、胎盤を病理組織学検査に提出することが強く望まれる。

(3) バイタルサインの測定や血液検査の実施による感染徴候の確認

原因分析報告書より一部抜粋

- 本事例における脳性麻痺の原因は特定できないが、胎内において発生していた絨毛羊膜炎が関係している可能性がある。胎内感染は、発熱など臨床的な診断が難しい場合も多いことから、入院時に膈分泌物培養検査、妊産婦のバイタルサインの測定や血液検査、また、臍帯血の細菌培養検査やCRPの測定等を行い、感染徴候の有無を観察することが望まれる。

- 本事例において、分娩経過中に38.0℃台の発熱が認められ、抗生剤の投与は行われていたが、随時、血液検査による感染の評価がなされなかった。母体が発熱しているときには、抗生剤を投与するとともに、採血を施行し臨床的絨毛膜羊膜炎の有無、程度を調べることを望まれる。
- 本事例のように、妊娠中に高度炎症所見が認められる場合は、尿沈査、尿培養、血液培養等を行い、感染症の原因検索を行うことが望まれる。

(4) その他

原因分析報告書より一部抜粋

- 絨毛膜羊膜炎が疑われるような子宮収縮抑制困難な切迫早産例では、早期娩出が望ましい場合もあり、娩出時期の決定は大変に難しく、周産期母子医療センターへの母体搬送なども含め、今後の対応を検討しておくことが望まれる。
- 母児感染により児が重篤な経過をたどった場合には、今後の再発防止を図るためにも院内で事例検討を実施することが望まれる。

6) 分析対象事例における学会・職能団体に対する「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」

原因分析委員会により取りまとめられた原因分析報告書の「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」において、学会・職能団体に対し子宮内感染に関連して記載された内容を以下に示す。

(1) 臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準や取扱い指針の作成

原因分析報告書より一部抜粋

- 臨床的絨毛膜羊膜炎に関する本邦の明確な診断基準は示されていない。母子の感染症は、脳性麻痺をはじめ、新生児予後に大きく影響する。したがって、本疾患の診断基準確立は急務であり、早急な対応を要望する。
- 胎児頻脈や母体の発熱から子宮内感染を臨床的に診断することは困難なことが多い。本事例においても、このような高度な胎児酸血症を推定することは難しかった。子宮内感染を合併した場合の胎児心拍数陣痛図の波形の判読方法について基準等を作成することや、臨床で汎用可能な絨毛膜羊膜炎の診断法と取扱い指針の開発が望まれる。

(2) 子宮内感染についての研究

原因分析報告書より一部抜粋

- 子宮内感染が新生児の脳性麻痺発症に及ぼす影響について研究することが望まれる。
- 現状では予測不能かつ極めて急性の経過をたどる予後の不良な子宮内感染に関連した胎児炎症反応症候群の病態の解明と臨床的な診断と治療に関する研究の推進が望まれる。
- 細菌性膣症の病態解明および治療法確立のための研究が望まれる。
- 子宮内感染を疑い抗生物質の投与継続が必要な妊産婦の分娩時期の判定における、羊水穿刺による羊水検査の有用性についての研究が望まれる。

(3) 子宮内感染を疑う場合の胎盤病理組織学検査の実施

原因分析報告書より一部抜粋

- 感染が疑われ、アプガースコアの低い児においては、「胎盤の病理組織学検査を行い、絨毛膜羊膜炎の有無と臍帯静脈血栓の有無を確認すること」を分娩取り扱い医療機関に対し周知することが望まれる。
- 胎盤の病理組織学検査について、絨毛膜羊膜炎の診断の際には、絨毛膜羊膜炎の程度（グレード）を明確にするよう日本病理学会に要望する。

(4) その他

原因分析報告書より一部抜粋

- GBSスクリーニングについて：妊娠中の膈分泌物培養検査でのGBS検出は、偽陰性率の高い検査であることが知られている。そこで、本感染の検出率を上げる検査法の開発や検体採取法の検討などについての研究を推進することが望まれる。
- 母体発熱時の対応について：分娩時に母体が発熱した場合の抗菌薬の使い方を含めた具体的な分娩管理法についての研究を推進することが望まれる。

7) 分析対象事例における国・地方自治体に対する「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」

原因分析委員会により取りまとめられた原因分析報告書の「今後の産科医療向上のために検討すべき事項」において、国・地方自治体に対し子宮内感染に関連して記載された内容を以下に示す。

原因分析報告書より一部抜粋

- 絨毛膜羊膜炎、子宮内感染の関与から脳性麻痺の発症を来たす事例については不明な点も多いことから、これらに関する研究についての支援が望まれる。
- 細菌性膈症から絨毛膜羊膜炎を経て子宮内感染を来たす事例について、脳性麻痺との関連についてはなお不明な点も多いことから、これらの研究についての支援が望まれる。

3. 子宮内感染に関する現況

1) 子宮内感染について

子宮内感染（胎内感染）には上行感染と経胎盤感染がある。上行感染は、膣・子宮頸管の病原体が子宮内へと上行し、胎児へ感染が及ぶものをいう。また、経胎盤感染は、妊娠中に母体が病原微生物に感染した場合、母体血液内に病原体が存在し、この病原体が胎盤を通過し、胎児へ移行して胎児に感染が及ぶものをいう^{1)～5)}。

絨毛膜羊膜炎（CAM：Chorioamnionitis）とは、胎児付属物である絨毛膜または羊膜に感染が及んだ状態をいう。絨毛膜羊膜炎は、絨毛膜羊膜に到達した細菌が産生するエンドトキシンが、局所のマクロファージなどに作用して炎症性サイトカインの産生を促し、これが子宮頸管の熟化と子宮平滑筋の収縮を惹起して早産を誘発する。在胎32週未満早産の50～70%に認められており、早産の原因として最も重要な因子である¹⁾。また、絨毛膜羊膜炎は出生後の胎盤病理組織学的検査により確定診断されるが、出生前には38.0℃以上の母体発熱等の症状や検査所見などにより臨床的に診断される。分娩中または破水後の母体発熱は、他の原因がないかぎり、通常は絨毛膜羊膜炎によると考えられ、発熱により母体と胎児は頻脈となり、帯下の悪臭や子宮底部の圧痛がみられる。

子宮内感染は、多くの場合、前期破水や細菌性膣症から上行性に頸管炎、絨毛膜羊膜炎、羊水感染、胎児感染へと、感染が波及していくと考えられている¹⁾。

細菌性膣症は、何らかの理由により乳酸桿菌が優位に存在し、酸性に保たれていた膣内が正常細菌叢から嫌気性菌を含む複数の菌種優位の状態へとシフトする状態をいう。妊産婦の細菌性膣症の頻度は15～20%とされ、流早産のほか、産褥子宮内感染や子宮内膜炎との関連性も指摘されている。絨毛膜羊膜炎の予防は膣や子宮頸管の細菌の上行感染を阻止することであり、細菌性膣症のコントロールが絨毛膜羊膜炎や早産の予防になるという報告もあるが、そのスクリーニングの方法や治療対象の選別などについては、未だ明確にされていない。

2) 胎児炎症反応症候群について

成人の敗血症において炎症反応が全身に及び多臓器不全となるような臨床像について、全身性炎症反応症候群（SIRS：Systemic inflammatory response syndrome）としてサイトカインの関与が示されている。子宮内においても同様の機序が存在し、胎児を主体とした全身性の炎症反応が起こるとして、胎児炎症反応症候群（FIRS：Fetal inflammatory response syndrome）が提唱されている。絨毛膜羊膜炎など炎症により炎症性サイトカインが生成され、それが胎児まで波及するとサイトカインや一酸化窒素、活性酸素などを介して、脳神経の障害（脳性麻痺、精神発達遅滞）や肺・腸管の障害等の多臓器障害など重篤な後遺症を来すと考えられている^{1)～5)}。

3) 子宮内感染の管理について

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」¹⁰⁾における子宮内感染症に関連する記載は以下の項目である。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」 一部抜粋

CQ.303 切迫早産の取り扱いは？

4. 一大要因として、下部成樹感染症(頸管炎、絨毛膜羊膜炎など)があるので、母体体温、白血球数、CRP値などを適宜計測し、それらが疑われる場合には子宮内への感染波及防止のために抗菌薬投与を行う。(C)
5. 羊水感染が疑われる時には早期娩出を考慮する。(C)

▽解説

絨毛膜羊膜炎は早産の主たる原因であり、その原因として細菌性膣症や頸管炎の上行波及が考えられている。妊娠中に細菌性膣症や頸管炎を発見したら早産ハイリスク群として扱う。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」 一部抜粋

CQ.304 前期破水の取り扱いは？

1. 上行感染防止のため、内診は必要最低限にとどめ、腔鏡を使用した状況把握に努める。(B)
2. 臨床的絨毛膜羊膜炎(解説参照)と胎児well-beingに注意し、母体体温、脈拍数、腹部触診、血算、CRP、NST(妊娠 \geq 26週)などの諸検査を適宜行う。(C)
3. 臨床的絨毛膜羊膜炎(妊娠 \geq 26週)と診断した場合は、陣痛発来を待機せず、24時間以内分娩を目指した分娩誘発もしくは帝王切開を行う。(C)
4. 母体発熱下(\geq 38.0度)での分娩中は母体敗血症なども考慮し、母体状態鉗子を強めるとともに、連続的胎児心拍数モニター(妊娠 \geq 26週)を行う。(B)
5. 妊娠37週以降では、分娩誘発を行うか、陣痛発来を待機する。(B)
6. 妊娠34～36週では妊娠37週以降に準ずる。
7. 妊娠34週未満では、以下のように対応する。
 - 1) 原則として低出生体重児収容可能施設で管理するか、あるいは低出生体重児収容可能施設と連携管理する。(B)
 - 2) 抗菌薬投与下での待機を原則とするが、低出生体重児対応能力により早期の分娩を考慮してもよい。(C)

▽解説

前期破水の管理方法は、・・・特に感染徴候の把握が重要で、母体の38.0度以上の発熱、血中白血球数の増加、CRP上昇、子宮収縮の増加、子宮の圧痛、胎児頰脈がある場合は臨床的絨毛膜羊膜炎を疑う。しかし、白血球数の増加やCRP上昇は、他に症状がない場合、特にコルチコステロイドを使用している場合には感染状況を反映していない

ことがあるので注意が必要である。・・・

絨毛膜羊膜炎の診断は分娩後の胎盤病理検査でなされるので、臨床の間では臨床的絨毛膜羊膜炎の診断を行う。臨床的絨毛膜羊膜炎診断の目安は以下のとおりである。

①母体に38.0度以上の発熱が認められ、かつ以下の4点中、1点以上認める場合

母体頻脈 ≥ 100 /分、子宮の圧痛、膣分泌物/羊水の悪臭、母体白血球数 $\geq 15,000/\mu\text{L}$

②母体体温が38.0度未満であっても、上記4点すべて認める場合

ただし、肺炎、腎盂腎炎、虫垂炎、髄膜炎、インフルエンザなどが①に合致してしまう可能性があるため、母体発熱時にはこれらの鑑別診断も行うことが望ましい。

・・・臨床的絨毛膜羊膜炎と診断した場合、抗菌薬を投与しながらの24時間以内分娩を目指した分娩誘発も、緊急帝王切開と同等な選択肢となる。ただし、母体敗血症等には十分注意する。・・・発熱原因が絨毛膜羊膜炎等の感染症でなくとも、母体発熱下では胎児酸素需要量が増し、胎児機能不全を通常より示しやすい可能性がある。したがって、分娩中に母体発熱を認める場合には通常より胎児well-being監視を強める必要がある。この観点から、母体発熱下（38.0度以上）で経膣分娩を行う場合には母児状態を厳格な監視下におき、連続的胎児心拍数モニターを行う。

妊娠37週以降の前期破水において、分娩誘発は、自然陣痛発来を期待しての待機に比べ、新生児感染率や帝王切開率にほとんど差が認められないが、絨毛膜羊膜炎や分娩後の母体発熱を減少させる。分娩誘発と待機両群の違いは大きいものではないので、いずれも選択肢となりうるが、待機時間が長いと臨床的絨毛膜羊膜炎への進展が懸念されるので、分娩誘発の方が望ましい（分娩誘発方法についてはCQ412参照）。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」 一部抜粋

CQ.404 微弱陣痛が原因と考えられる遷延分娩への対応は？

4. 母体発熱（ ≥ 38.0 度）下での分娩中は連続的胎児心拍数モニターを行う。(B)

▽解説

既破水、38度以上発熱等、感染が懸念される遷延分娩では抗菌薬を投与し、必要に応じて児の早期娩出を図る。・・・人工破膜には理論上、臍帯脱出や感染率上昇の危険があり、実際、絨毛膜羊膜炎頻度上昇を示唆する報告や臍帯脱出例がある。

「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」 一部抜粋

CQ.601 妊娠中の細菌性膣症の取り扱いは？

1. 細菌性膣症症状のある妊婦には治療を行う。(B)
2. 早産既往などの早産ハイリスク妊婦には、検出のための検査と抗生物質による早期の治療を考慮する。(C)

▽解説

現時点では、早産予防のため、無症状のすべての妊婦にスクリーニング検査をし、治療することについての有用性を断定できるだけのエビデンスはない。しかし、妊娠20週未満の早産に治療を開始する効果については、今後の追加研究を待っての検討が必要である。・・・現在、ハイリスク妊婦への検査・治療を推奨するにはデータがいまだ不十分であるが、有用である可能性があり、症例ごとに考慮されよう。

注)「産婦人科診療ガイドライン—産科編2011」のAnswerの末尾に記載されている

(A、B、C)は、推奨レベル(強度)を示しており、原則として次のように解釈する。

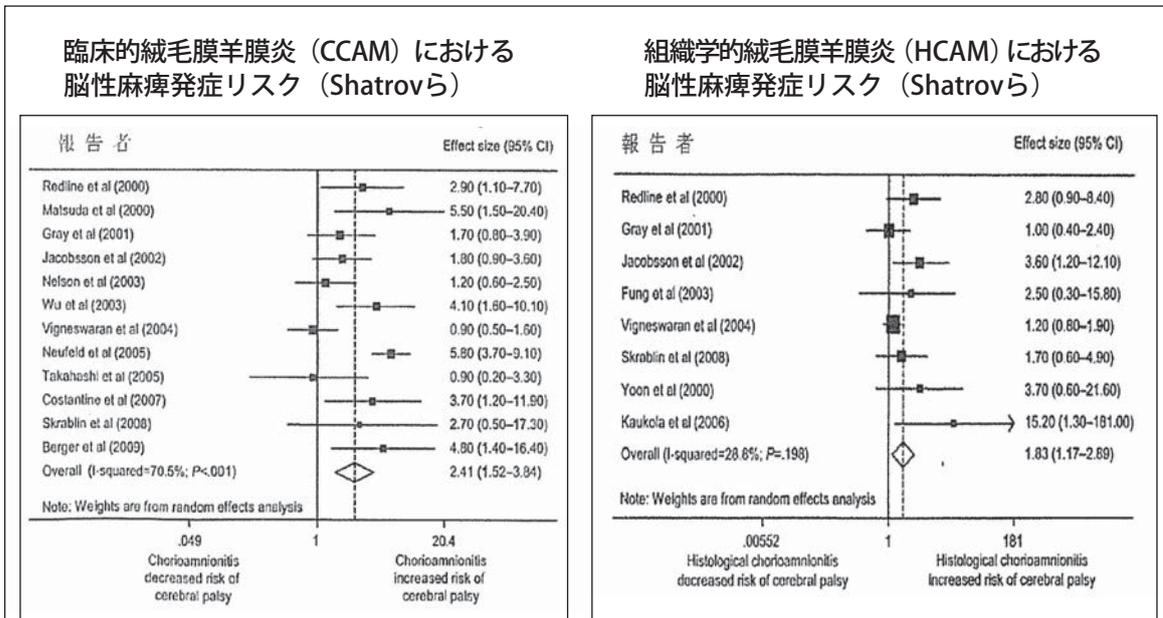
- A) (実施すること等が)強く勧められる
- B) (実施すること等が)勧められる
- C) (実施すること等が)考慮される(考慮の対象となるが、必ずしも実施が勧められているわけではない)

4) 子宮内感染と脳性麻痺との関連について

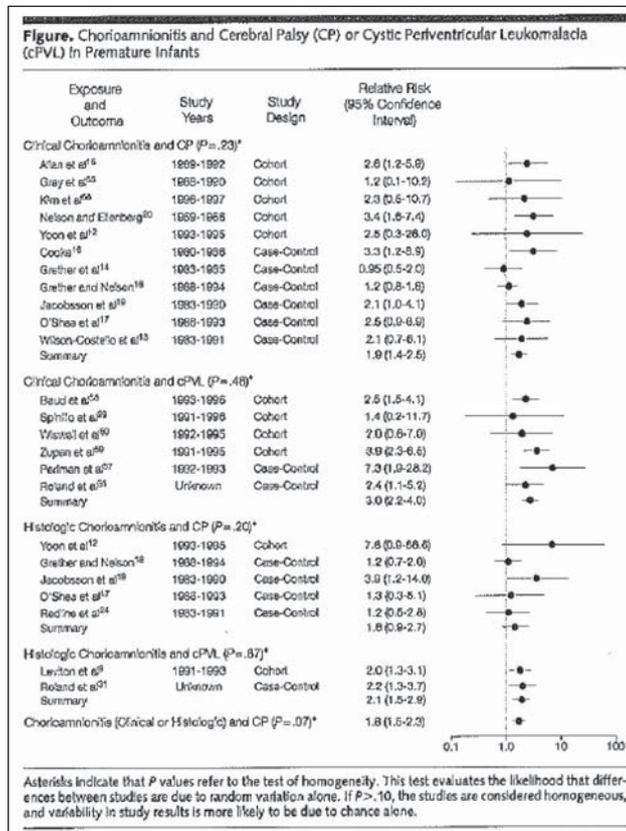
Shatrovら(2010)が抽出したケースコントロールスタディ20論文によるメタアナリシス¹²⁾によれば、脳性麻痺に関する臨床的絨毛膜羊膜炎および組織学的絨毛膜羊膜炎のオッズ比は各々2.42(95%信頼区間1.52-3.84)および1.83(95%信頼区間1.17-2.89)であり、子宮内感染を臨床的診断あるいは組織学的診断ととらえた場合、感染が認められた群における脳性麻痺のリスクは非感染群に比べて各々140%および80%増加すると結論付けている。

また、Yvonneら(2000)によるメタアナリシス¹⁴⁾によれば、早産児における臨床的絨毛膜羊膜炎と脳性麻痺発症の相対危険度は1.9(95%信頼区間1.4-2.5)、および脳室周囲白質軟化症(PVL)発症の相対危険度は3.0(95%信頼区間2.2-4.0)であり、ともに関連があるとされた。また、病理組織学的絨毛膜羊膜炎と脳性麻痺発症の相対危険度は1.6(95%信頼区間0.9-2.7)、臨床的絨毛膜羊膜炎では4.7(95%信頼区間1.3-16.2)であり強い関連があるとされた¹³⁾。(図4-III-9)

図4-III-9 絨毛膜羊膜炎と脳性麻痺に関するメタアナリシス



早産児の絨毛膜羊膜炎における脳性麻痺発症リスク (Yvonneら)



4. 再発防止および産科医療の質の向上に向けて

子宮内感染が単独で、あるいは他の因子と関連して中枢神経障害を起こすと考えられているが、その詳細は未だ明らかになっていない。本制度の分析対象である重度脳性麻痺の事例のみをもって、特定のことを結論づけることは困難であるが、子宮内感染や絨毛膜羊膜炎が診断され、かつ結果として重度脳性麻痺を発症したと考えられる事例の状況や胎児心拍数陣痛図を分析することは、今後の子宮内感染についての研究および再発防止に繋がるものと考えられる。

公表した事例319件のうち、臨床的に子宮内感染または絨毛膜羊膜炎があったとされた事例や、組織学的に子宮内感染または絨毛膜羊膜炎、臍帯炎があった事例、出生後に新生児の所見から子宮内感染があったとされた事例など、子宮内感染を発症したと考えられる事例が63件（19.7%）あり、これらを分析対象とした。

これらの中には、臨床的所見がみられたものの胎盤病理組織学検査が実施されず、絨毛膜羊膜炎等の確定診断に至らなかった事例があった。また、臨床的所見はみられないものの組織学的所見により診断された、または新生児の所見から子宮内感染があったとされた事例が約半数あった。

分析対象事例においては、母体発熱や血液検査で炎症所見がみられたにもかかわらず、分娩進行状態の確認や母体の全身管理、胎児の評価が行われていなかった事例や、前期破水であったが妊産婦の訴えがあるまでバイタルサインが定期的に測定されなかった事例などもあった。前期破水および母体発熱がみられる場合は、子宮内感染を考慮し、血液検査を実施するとともに、胎児のwell-beingに注意することが必要である。

GBS（B群溶血性連鎖球菌）については、妊娠中の膣分泌物培養検査の結果で陰性であったものの、分娩後に入院時や新生児の培養検査結果からGBS陽性であったことが判明し、児がGBS感染症を発症した事例があった。なお、破水時または入院時に膣培養検査を実施したと考えられる事例の検出結果については、GBSのほか、MRSA、大腸菌、カンジダなどであり、GBS、MRSA、およびカンジダについては新生児の培養検査でも検出された。

このようなことから、膣分泌物培養検査の実施時期や評価時期、採取方法などについて検討することや、妊娠時・分娩時の母体の情報を新生児の管理に有用とするための連携方法などを検討することも望まれる。

子宮内感染と脳性麻痺発症の関連については、分析対象事例のうち、子宮内感染が脳性麻痺発症の主たる原因と考えられる事例もあったが、子宮内感染が脳性麻痺発症の複数の原因の一つと考えられる事例が多かった。子宮内感染と複合的に関与したと考えられる原因として、臍帯因子や常位胎盤早期剥離などがあった。この他、胎盤機能不全や胎児発育不全、母体発熱など慢性的に胎児への酸素供給が低下することや、遷延分娩や長時間の子宮収縮など分娩に時間を要し胎児の低酸素・酸血症が持続することにより、脳性麻痺を発症したと考えられる事例があった。これらの多くは、子宮内感染による「胎児低酸素等に対する予備能の低下」や、胎児炎症反応症候群、絨毛膜羊膜炎による炎症性サイトカインの増加などが脳性麻痺発症に関与した可能性について記載されてお

り、子宮内感染を背景に他の因子に対する抵抗性が減弱し脳性麻痺を発症する可能性が高まると考えられる。

以上のようなことから、他の疾患や病態等に加えて子宮内感染が存在する場合、他の因子に対する抵抗性が減弱し脳性麻痺を発症する可能性が高まると考えられることから、子宮内感染、臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準に該当する場合は、定期的な検査の継続によりデータの推移に十分に注意し、連続的モニタリングにより嚴重に管理するとともに、状態の悪化がみられた場合は速やかに早期の分娩を目指すことが必要であると考えられる。また、臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる場合は、母体のバイタルサイン・血液検査等の所見を確認するとともに、分娩監視装置による連続的モニタリングや頻回の胎児心拍数聴取により慎重に胎児の状態を評価し、総合的に診断することも重要である。

分析対象事例における胎児心拍数陣痛図については、胎児頻脈（160拍／分以上）があった事例が29件（46.0％）あった。これら頻脈がみられた事例のうち、反復する一過性徐脈が持続した事例があった。これらは、基線の上昇（すなわち頻脈）を一過性頻脈と判断し、実際の徐脈（一過性徐脈の最下点）を基線と誤解する可能性も考えられる。

胎児頻脈は胎児の心不全が懸念され、特に絨毛膜羊膜炎の病態がある場合には胎児酸素絶対必要量が増大し、相対的に酸素不足に陥る可能性が高いことから、頻脈の持続時間が短くとも、予後不良であると考えられる。よって、頻脈の程度にかかわらず持続する頻脈（160拍／分以上）があり、母体発熱や血液検査など臨床的絨毛膜羊膜炎を疑う所見がある場合には、慎重な評価と対応が望まれる。

その他、一過性頻脈の減少または消失があった事例、基線細変動の減少または消失があった事例、またTachysyotoleがみられた事例なども散見された。これらは、正常ではないものの、直ちに急速遂娩を行うような重度の異常所見がないと判断された状態が続き、時間経過とともに異常所見が出現し、徐々に胎児の状態が悪化していったと考えられる。

以上のようなことから、胎児心拍数陣痛図について直ちに急速遂娩を行うような重度の異常所見がないと判断されるものの、正常ではない状態が続き、加えて母体発熱や血液検査など臨床的絨毛膜羊膜炎を疑う所見がある場合には、胎児心拍数陣痛図の慎重な評価と対応が重要である。また、その後に異常所見が出現したときに迅速に対応できるよう急速遂娩の準備や小児科医への連絡などを検討することも重要である。

また、これら子宮内感染や絨毛膜羊膜炎が診断され、かつ結果として重度脳性麻痺を発症したと考えられる事例の状況や実際の胎児心拍数陣痛図を今後も分析することにより、子宮内感染についての研究および再発防止に繋げていくことが重要である。

なお、母体発熱が認められるなど臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる所見があった場合や新生児仮死など異常分娩の場合は、その原因究明の一助として胎盤病理組織学検査を実施することも必要であると考えられる。また、その際は正確な結果が得られるよう、分娩時の詳細な情報についても併せて提供することも重要である。

以上のことから、再発防止委員会においては、再発防止および産科医療の質の向上に向けて、分析対象事例からの教訓として以下を取りまとめた。

1) 産科医療関係者に対する提言

(1) 前期破水や母体発熱がみられる場合の対応について

前期破水や母体発熱がみられる場合は、子宮内感染を考慮し、血液検査を実施するとともに、胎児のwell-beingに注意する。

(2) 臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準に該当する場合の対応について

臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準に該当する場合は、定期的な検査の継続によりデータの推移に十分に注意し、連続的モニタリングにより慎重に管理するとともに、状態の悪化がみられたときは速やかに早期の分娩を目指す。

(3) 臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる場合の胎児心拍数陣痛図の評価について

臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる場合は、母体のバイタルサイン・血液検査等の所見を確認するとともに、分娩監視装置による連続的モニタリングや頻回の胎児心拍数聴取により慎重に胎児の状態を評価する。また、以下のような場合は特に慎重に評価し、その後に異常所見が出現したときに迅速に対応できるよう急速遂娩の準備や小児科医への連絡などを検討する。

- ①胎児頻脈（160拍／分以上）がみられる場合
- ②反復する一過性徐脈が持続する場合
- ③一過性頻脈がない状態が持続する場合
- ④基線細変動の減少が持続する場合

(4) 臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われた場合の胎盤病理組織学検査の実施について

母体発熱が認められるなど臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる所見があった場合や新生児仮死など異常分娩の場合は、その原因究明の一助として胎盤病理組織学検査を実施する。また、その際は正確な結果が得られるよう、分娩時の詳細な情報についても併せて提供する。

2) 学会・職能団体に対する要望

(1) 子宮内感染の早期診断・対応に向けて、事例の集積および子宮内感染の機序などについて研究を推進することを要望する。

(2) 胎児心拍数陣痛図において反復する一過性徐脈が持続する場合や、一過性頻脈がない状態が持続する場合などについて、子宮内感染等との関連性について検証・研究することを要望する。

(3) 母体発熱が認められるなど臨床的絨毛膜羊膜炎が疑われる所見があった場合や新生児仮死など異常分娩の場合は、胎盤病理組織学検査を実施するよう周知することを要望する。

参考文献

- 1) 岡井崇, 綾部琢哉, 編. 標準産科婦人科学第4版. 東京: 医学書院, 2011.
- 2) 村田雄二編. 産科合併症. 大阪: メディカ出版, 2006.
- 3) 坂元正一, 水野正彦, 武谷雄二, 監修. プリンシプル産科婦人科学2. 東京: メジカルビュー社, 1998.
- 4) 佐藤和雄, 藤本征一郎, 編. [第2版] 臨床エビデンス産科学. 東京: メジカルビュー社, 2006.
- 5) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Obstetrics 23rd Edition. New York: Mcgraw-Hill Medical, 2010; 577-587, 804-831.
- 6) Lencki, et al. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 170 (5 Pt 1): 1345-51.
- 7) Blanc WA. "Pathology of the placenta membranes and umbilical cord in bacterial infections in man 1959". Perinatal disease. Naeye, RL. ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1981, 67-13.
- 8) 坂元正一. アメリカ産婦人科医会・アメリカ小児科学会編 脳性麻痺と新生児脳症-最新の病因・病態. 東京: メジカルビュー社, 2004.
- 9) MacLennan A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. BMJ. 1999; 319: 1054-1059.
- 10) 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. 東京: 日本産科婦人科学会事務局, 2011.
- 11) 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 2008. 東京: 日本産科婦人科学会事務局, 2008.
- 12) Shatrov, et al. Chorioamnionitis and Cerebral Palsy A Meta-Analysis. Obstet. Gynecol. 2010; 116 (2): 387-392.
- 13) 佐藤昌司. 子宮内感染と脳性麻痺の関連について. 日本産婦人科医会会報. 2013; 65 (5): 10-11.
- 14) Yvonne, et al. Chorioamnionitis as a Risk Factor for Cerebral Palsy A Meta-Analysis. JAMA. 2010; 284 (11): 1417-1424.
- 15) 中山雅弘. 目でみる胎盤病理. 東京: 医学書院, 2002.