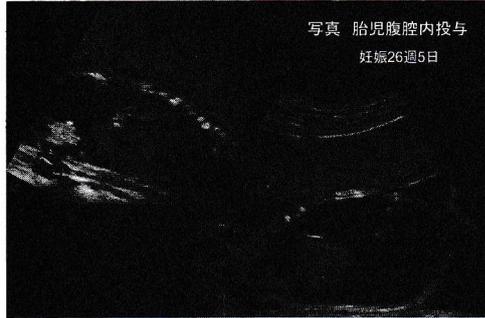


郵便物認可

写真 胎児腹腔内投与
妊娠26週5日



羊水を用いたPCR検査にて、サイトメガロウイルス-DNA陽性で診断した。抗体高力価の免疫グロブリン製剤を胎児腹腔内(写真)に、もしくは、母体静脈内に投与する胎児治療を行った。

胎児治療効果が認められた場合は治療を繰り返し、効果が無ければ妊娠32週を超えて児体重が1200g以上になった時点で分娩とし、バルガンシクロビルによる新生児治療を考慮した(図1)。

胎児治療を受けた出生児に、超音波検査、CT検査、聴性脳幹反応検査、眼底検査などの精査を行い、尿のサイトメガロウイルス核酸検査陽性で症候性の先天性感染症と診断された場合、新生児抗ウイルス薬治療を実施した。無症候性の先天性感染症と診断された場合は、抗ウイルス薬治療を行わなかった。

児の後遺症軽減 後改善も示唆

一方、他院で出生後に先天性感染症と診断され、大学病院小児科に搬送されてきた場合や、胎児期に診断されたが胎児治療を希望しなかった場合などに対しては、新生児にバルガンシクロビル治療のみが実施された。免疫グロブリン胎児治療とバルガンシクロビル新生児治療の両方、ないし胎児治療のみを受けた胎児治療グループと、バルガンシクロビル新生児治療のみを受けた新生児治療のみグループの出生児の発達をフォローアップした。1歳半と3歳になった時点で難聴の有無、片耳性か両耳性か、神経系の精査や発達指数によって、神経学的帰結を正常、軽度後遺症、重度後遺症の3つに分類し、胎児治療グループと新生児治療のみグループとの間で比較検討した。

●結果

2009~2019年の間に、15人が免疫グロブリン胎児治療を受けた。胎児治療によって胎児発育不全6人中4人が胎児体重発育を認め、1人で腹水が消失、1人で脳室拡大と肝腫大が消失した。2人が肺低形成で早期新生児死亡、2人が1歳半に至らず、残り11人の神経学的な帰結は、正常45.5%、軽度後遺症36.4%、重度後遺症18.2%であった。

一方、19人が新生児治療のみを受けた。1人が死亡、1人がフォローから脱落、1人が1歳半に至らず、2人が脈絡網膜炎のみで、残り14人の神経学的な帰結は、正常21.4%、軽度後遺症14.3%、重度後遺症64.3%であった。

図2に示すように、胎児治療グループの重度後遺症の割合は、新生児治療のみグループに比べて少なかった(18.2% vs 64.3%、 $p<0.05$)。

●考察

症候性の先天性サイトメガロウイルス感染症に対して、出生後にバルガンシクロビル新生児治療のみを行う場合も、出生前に胎児の先天性感染症と診断された場合には、免疫グロブリン胎児治療を行い、出生後に必要であれば新生児にバルガンシクロビル治療を行うことで、長期的な神経学的予後を改善できる可能性を世界で初めて示した。

胎児の先天性サイトメガロウイルス感染症に対しては、アラセボを使用した二重盲検試験で効果を調べることは、倫理的に問題が多い。今後、先天性サイトメガロウイルス感染症の胎児治療法の研究が進み、先天性感染症の後遺症に苦しむ子供の数が減ることを期待する。(米科学雑誌『Journal of Reproductive Immunology』で2020年12月16日にpre-proofが、2021年1月8日にfinal versionがオンラインで掲載)

妊娠初期における潰瘍性大腸炎の管理・治療



JCHO北海道病院 ME部

山際 誠 一主任臨床工学士

緒言

潰瘍性大腸炎(以下UC)は炎症性腸疾患の一つであり、若年者に好発する難治性の慢性疾患である。発症時期が妊娠適齢期にあたることから、妊娠時の管理・治療に関してしばしば問題となることがある。

今回、妊娠初期にUCが増悪し、積極的にはステロイド剤を使用できず、潰瘍性大腸炎治療薬による薬物療法のみで寛解導入が困難であったため、GCAPと併用することで治療効果が得られ、妊娠を継続し無事に出産することができた症例を経験したので報告する。

症例

- 【1】症例：29歳女性
- 【2】主訴：悪心・嘔吐・発熱・下痢(血便)・食欲不振
- 【3】家族歴：なし
- 【4】既往歴：なし
- 【5】現病歴：24歳頃

頃に直腸炎型のUCと診断された。Mesalazine2,400mg/日を投与されていたが、2016年に自己中断によって増悪し、3,600mg/日に投与量を増量し寛解導入となった。17年から同病院消化器内科でフォローアップ開始となり、同年に下部内視鏡でS状結腸まで観察し、直腸のみ病理所見でMatts Grade3程度であったが寛解状態を維持していた。

18年に内服薬の変更に伴い、Mesalazine2,400mg/日に減量した。同年に下部内視鏡で前年と同様にS状結腸まで観察するも所見は変わらず、Mesalazine坐剤1g/日が追加処方となった。

19年1月に第1子の妊娠(8週)が発覚した。間もなく悪心・嘔吐・発熱・下痢(血便)・食欲不振の症状があり、UCの増悪が考えられたため、Mesalazine4,800mg/日に増量し経過を見ることにしたが症状は改善することなく、1週間後に再診。即日入院となった。

【6】入院時身体所見：血圧104/88mmHg、脈拍数126回/分、体温37.3℃(自宅では38.7℃)、排便10回/日以上、頸血便(+)であった。妊娠週数は9週1日であり、入院1週間前に行った8週目の妊婦検診において、胎児頭殿長は15.9mm(8週2日相当)であった。

【7】血液検査所見：白血球数10,090/ μ L、CRP12.12mg/dLと高値であった。(表1)

【8】下部内視鏡検査所見：S状結腸まで観察し、びまん性に糜爛・小潰瘍・粘液付着あり・血管透見像消失の所見であった(Mayo内視鏡スコアGrade2)。

臨床経過(図1)

入院中については、患者の臨床症状および血液検査所見から、臨床的重症度による分類に当てはめると中等症程度のUCで相違なし。(表2)

第2病日からブデソニド注腸フォーム剤を4mg/日で開始した。

第4病日から1週間にわたりセフォチアム塩酸塩を1g/日で投与するも効果がなかったため中止した。この時点で妊娠週数は10週に満たず、胎児の薬剤への感受性は高い時期であった。産婦人科医とのカンファレンスで、寛解導入に必要な量のステロイド剤の投与は、可能性としては低いが胎児の成長に影響を及ぼす可能性があるため望ましくないことになり、ステロイド剤を使用できる時期になるまではGCAPを行うこととした。

第8病日から2~3回/週の頻度でGCAPを合計10回施行した。アダカラム(JIMRO)を使用し、1回あたり60分、血流量30mL/分で治療を行った。ブラッドアクセスは、右内頸静脈にダブルルーメンカテーテルを挿入した。抗凝固剤は、同病院ではナファモスタットメ

シル酸塩を第1選択としてきたが、分子量が539,58Daで胎盤を通過する可能性があり、胎児への影響が懸念されたため、今回は分子量が大きく胎盤通過性のないヘパリンを選択した。

表1. 入院時血液検査所見

WBC	10,090/ μ L	TP	6.9 g/dL
RBC	483*10 ⁴ / μ L	Alb	3.2 g/dL
Hb	14.5 g/dL	Na	134 mEq/L
Hct	40.3 %	K	3.4 mEq/L
Plt	34.9*10 ⁴ / μ L	Cl	98 mEq/L
T-Bil	0.4 mg/dL	Ca	8.9 mEq/L
D-Bil	0.14 mg/dL	BUN	4.3 mg/dL
ALP	249 IU/L	Cr	0.44 mg/dL
AST	13 IU/L	UA	5 mg/dL
ALT	10 IU/L	CK	11 IU/L
γ GTP	25 IU/L	CRP	12.12 IU/L

表2. 臨床的重症度による分類

	重症	中等症	軽症
1)排便回数	6回以上		4回以下
2)頸血便	(+++)		(+)-()
3)発熱	37.5℃以上	重症と軽症との中間	(-)
4)頻脈	90回/分以上		(-)
5)貧血	Hb 10g/dL以下		(-)
6)赤沈	30mm/hr以上		正常

一般的に分子量が300~600Daの薬物、蛋白結合率の低い薬物、脂溶性の高い薬物は胎盤を通過しやすい。

GCAP2回施行後より、CRP値は低下し37.5℃を超える発熱の頻度は減少した。また、血便は消失し、排便回数も10回/日未満に減った。GCAPにより治療効果が得られ寛解導入ができたと思われるが、出産までの長い妊娠期間中に再燃する可能性もあつたため、胎児の重要臓器が完成し薬剤感受性が低くなる妊娠12週目(第21病日)より、Prednisolone(以下PSL)を10mg/日で内服開始とした。

GCAP10回施行後に下部内視鏡を実施した。S状結腸は潰瘍底が再生上皮に覆われた病変が散在しており活動性は中度、直腸は発赤あり・血管透見像消失・粘液付着なしの所見で活動性は軽度であった(Mayo内視鏡スコアGrade1~2)。内視鏡検査所見上は若干改善した程度であったが、臨床症状は大きく改善していたため、第35病日に退院となった。

退院後もMesalazine4,800mg/日の内服を継続し、PSLは妊娠16週目に7.5 mg/日に減量。22週目に5.0mg/日に減量し、出産後に身体状況や生活状況が安定するまでは5.0mg/日の内服を継続することとした。

定期受診時の血液検査も異常なく経過した。妊婦検診で実施したエコー検査では、推定児体重は胎児発育曲線の正常範囲内にあり、胎児の発育も良好であることを確認した。

妊娠の経過は良好で、妊娠週数39週0日で正常経産分娩にて出生となった。児に奇形はなく出生後の経過は良好であり、日齢5日で予定通り退院となった。患者は出産前後で症状が再燃することにはなかった。

考察

本症例は妊娠初期の患者に対してステロイド剤を使用できず、GCAPを施行することにより、速やかに寛解導入を得ることができた。同時にGCAPがステロイド剤を使用できる妊娠週数になるまでの橋渡しの役割も担い、寛解を維持した状態で少量のステロイド剤の内服管理への移行が順調に行えた。

結語

妊婦に対するGCAPに関連する報告は少ないが、安全に施行でき、妊娠継続に有用な治療法であると考えられる。

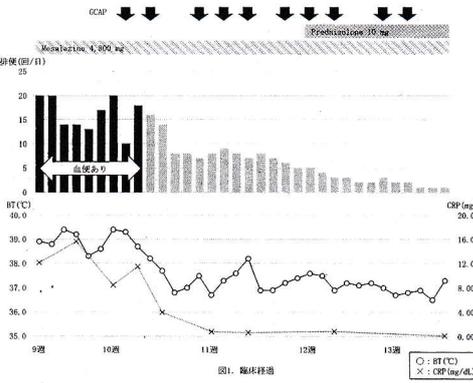


図1. 臨床経過