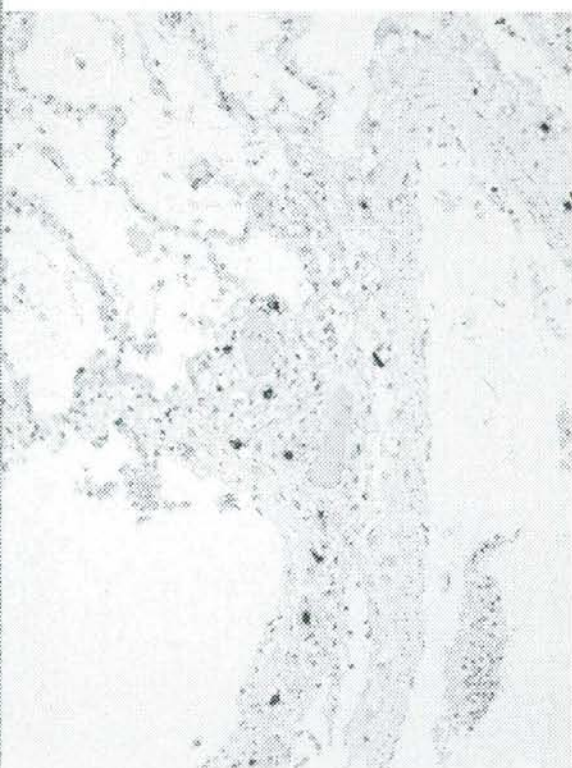


図3-症例-18
羊水栓塞例は、
C3aRが強陽性



図3-症例-14

非羊水栓塞例は、
C3aR陽性所見が乏し
い



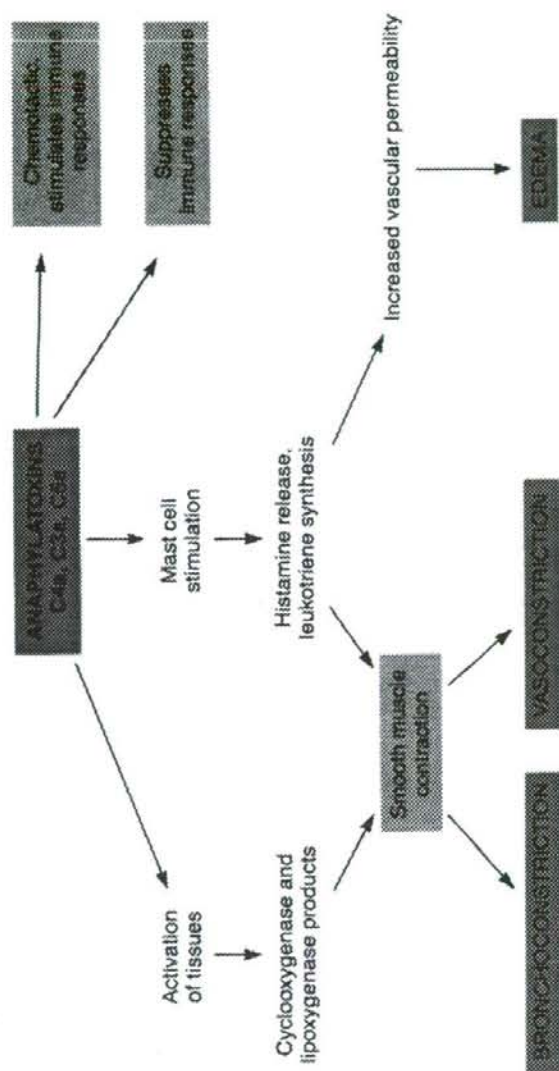


FIGURE 2-17
Biologic activity of the anaphylatoxins.

図-5-アナフィラトキシンの作用機作

妊産婦死亡に対する剖検マニュアル作成に向けて
—剖検輯報からの妊産婦死亡症例における
子宮および肺での組織および免疫学的検討—

研究協力者	植田 初江	国立循環器病センター臨床検査部病理	医長
研究協力者	竹内 真	市立池田病院病理診断科	科長
研究協力者	中山 雅弘	大阪母子保健総合医療センター検査科	部長
主任研究者	池田 智明	国立循環器病センター周産期科	部長

〔研究要旨〕 妊産婦死亡はその頻度は少ないものの症状、経過があまりにも劇的であり、検査等も十分行えないことが多く、的確な臨床診断がしばしば困難である。昨今、ショック状態の妊産婦の搬送については社会的にも問題となっているが、臨床診断がついていないことも、円滑な搬送システムを十分に利用できないことに関連している可能性がある。いかなる病態においても正確な死因究明を目的として剖検（病理解剖）を行い、最終診断を得ることは、今後経験される症例の臨床診断を確実なものとするためにも必須である。本研究は妊産婦死亡の剖検に際し、日本全国のどこにおいても的確な診断を行うことができるよう、妊産婦死亡における標準化された剖検マニュアルを作成することを目的としている。

本研究班では、1989年から2004年までの日本病理剖検輯報に登録された妊産婦死亡剖検例について後ろ向きに95例において解析をすすめてきた。解析途中であるが、これまでに以下のような所見を得た。

- ① 剖検輯報から妊産婦死亡例での産後死亡には他の疾患に比して羊水塞栓症が多い傾向にあった
- ② DIC例の剖検肺動脈内に胎児成分に混じって好中球浸潤が多く認められ、その好中球にIL8陽性であることから血中レベルのIL8の測定の重要性を示唆した
- ③ 子宮筋層内の静脈内にも羊水塞栓が確認され、羊水塞栓が子宮の弛緩の原因となることが示唆された
- ④ 弛緩出血などの出血性ショックが臨床診断として剖検された症例に羊水塞栓症が確認された。

〔結語〕 あらためて病理解剖の重要性を確認した。

緒言
妊産婦の周産期ショック状態は非常に重篤

であり、その救命率は非常に低い。昨今、
妊産婦の搬送システムの整備不良が指摘さ

緒言

妊産婦の周産期ショック状態は非常に重篤であり、その救命率は非常に低い。昨今、妊産婦の搬送システムの整備不良が指摘されているが、日本での妊産婦死亡についての大規模調査はこれまでほとんどされてこなかった。日本病理剖検輯報は、1960年(1958年度剖検)を第1輯とし、毎年刊行されている。日本の大学病院や認定病院・一般病院における病理解剖の記録を多数集めたもので、国際的にも類例なく、日本人の病気の実態を反映する貴重なデータの集積となっている。現在、2006年度分まで、985施設、約100万剖検のデータを納めるまでに至っている。本研究ではこの日本病理剖検輯報を用いて、この妊産婦死亡の原因を明らかにする目的で1989年から2004年までの16年間に輯報に登録された妊産婦死亡剖検症例を後ろ向きに解析した。また、本研究の解析から妊産婦死亡の臨床診断、剖検診断における補助になる様、主要病理所見について検討した。

方法

1989年から2004年までの16年間の日本病理剖検輯報に載った妊産婦死亡例129症例を登録各施設に標本の借用を依頼し2008年4月の時点で95例(73.6%)が集まってきた。今回はそのうちの35例の肺と子宮の借用標本について、以下の染色を施行し、病理組織学的に再検討した。染色はHE染色に加え、羊水成分であるムチンと胎児表皮扁平上皮成分を証明するためにAlcian blue染色および、SialyTn-1(STn1)抗体(Abcam)の免疫染色、上皮性マーカーであるサイトケラチンAE1/AE3(DAKO:Japan)

の免疫染色を行い、妊産婦死亡のなかで羊水塞栓症が、また肺のみならず、子宮での病変についても検討した。

結果

妊産婦死亡35例の病理解剖例の再解析を行った。剖検施設での病理診断および、今回の再解析の結果は表1、2に示す。35例の平均年齢は32.5±7.1才であった。剖検の結果、病理診断で角化物質、ムチンを肺で確認し、羊水塞栓症と確定診断できたものが11例、また、角化物質は確認できなかったものの、肺動脈内に好中球の集簇を高度に認め、IL8が陽性であり、病理学的に羊水塞栓症を強く疑った症例は3例であった。病理解剖にて羊水塞栓症または羊水塞栓症を強く疑った症例14例のうち8例では臨床診断は羊水塞栓症ではなく、弛緩出血、DICなどであった(表2)。また、羊水塞栓症の2例において、子宮静脈内に角化物質を確認できた。

また、出血性ショック、DICの臨床診断で、病理解剖所見からも、DIC状態としか診断できなかった症例が8例認められた。これらの症例についても、ムチン染色、ケラチンの免疫染色(AE1/AE3)、IL8免疫染色、STn1免疫染色はいずれも陰性であり、DICをもたらした直接原因は病理組織からも解明できなかった。

剖検施行施設での病理診断が羊水塞栓症ではなかったが、今回の特殊染色、免疫染色の追加から羊水塞栓症が明らかとなった症例は14例中1例のみであった。肺血塞栓症においては平均年齢が全体と比較し、3歳高い傾向にあった。

表 1 (妊産婦死亡の剖検診断)

病理解剖診断	症例数	平均年齢
羊水塞栓症(確診)	11	31.2±6.8
羊水塞栓症(疑診)	3	36.0±5.3
脳内出血	2	32.5±2.1
肺血栓塞栓症	5	35.5±5.9
出血性ショック、DIC	8	32.6±3.7
心筋症	3	26.7±4.0
大動脈解離	1	31
劇症肝炎	1	30
肺真菌症	1	30
	35	32.5±7.1

表 2 (臨床的に羊水塞栓症とされなかった症例の内訳)

年齢	臨床診断	病理解剖診断 羊水塞栓症	ムチン/ケラチン (肺)	PMN/IL8 (肺)
22	分娩後急死	確診	+/+	
42	弛緩出血	疑診	+/-	
36	分娩時ショック	確診	+/+	PMN+
30	急性呼吸不全	確診	+/+	IL8+
27	分娩後DIC	確診	+/-	PMN2+
34	早産後DIC	確診	+/-	PMN+
37	出血性ショック	確診	-/+	PMN+
27	妊娠中毒症	確診	-/+	PMN+

考察

妊産婦の重症合併症は脳内出血が多いといわれているが、剖検輯報による解析では脳内出血の症例が少なかった。このことは脳内出血は臨床症状が比較的典型的であり、また、CT、MR等の検査により臨床診断が発症後早期から可能であることから、早期治療による救命例が多いこと、また死亡例も臨床診断が確立されていることから剖検

が行われていないためと推察される。一方、羊水塞栓症の臨床症状は急激なショック症状、呼吸不全を示すことが多く、CT等でも特異的な所見はなく、最終的にはDIC状態となるため、臨床診断が非常に困難である。したがって、最終診断できる病理解剖の意義は非常に高い。羊水塞栓症の病理学的解析を進めることが今後の治療へとつながることを期待する。

産褥期心筋症は3例のみであったが、剖検輯報では心筋症としてのみ登録されている可能性があると思われる。

総括

- ① 妊産婦死亡における臨床診断がDICや出血性ショックなどで、羊水塞栓症の臨床診断に至らなかった症例の8例が病理解剖診断では羊水塞栓症であった。羊水塞栓症の臨床診断の困難さをあらためて確認し、かつ、病理解剖の重要性を示した。
- ② DIC症例の剖検組織では肺動脈内に好中球浸潤が多く認められ、その好中球にIL8陽性であることから血中レベルのIL8の測定の重要性を示唆した。また、アナフィラキシーとの関連も示唆された。
- ③ 子宮の静脈内にも羊水塞栓が確認され、羊水塞栓が娩出後子宮の収縮不全の原因の1つと考えられた。
- ④ 病理解剖された各施設での羊水塞栓症の剖検診断の正確さを再認識し、日本の病理医のレベルの高さを確認できた。

文 献

- 1) Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA et al. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry Am J Obstet Gynecol 172:1158-69, 1995
- 2) Kobayashi H, Ooi H, Hayakawa H et al. Histological diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAC alpha 2-6 GalNAc epitope. Hum Pathol 28:428-433,1995
- 3) Tuffnell DJ, Johnson H. Amniotic fluid embolism: the UK register Hospital Medicine 6:8,532-34, 2000
- 4) Manchanda R, Sriemevan A. Anaphylactoid syndrome caused by amniotic fluid embolism following manual removal of placenta Obstetric case reports. J Obstet Gynaecol. 25:201-2, 2005
- 5) Sharon D. Amniotic fluid embolus: a review of the literature CAN J Anesth 1:88-98, 2001
- 6) KC Katchy, F Ziad, et al. Emergency obstetric hysterectomy in Kuwait: a clinic - pathological analysis. Archiv Gynecol Obstet 273:360-5, 2006
- 7) Sakuma M, Sugimura K, Nakaura M et al. Unusual pulmonary embolism. Septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. Circ J 71:772-775, 2007

非羊水塞栓症の子宮の組織解析・染色
-非羊水塞栓症症例におけるアルシアン青染色と STn1 免疫組織染色の
陽性態度について-

研究協力者 若狭 朋子 大阪赤十字病院病理部 副部長

緒言

羊水塞栓症は母体血管内に羊水、胎児成分が流入することにより、大出血と循環不全などを引き起こす重篤な疾患である。古くより存在は知られているが、非常にまれであるために診断が難しい疾患のひとつである。

現在、診断は分娩直後に突如として発症する心停止、原因不明の大量出血、DIC、呼吸不全などの臨床症状、または、母体血液、組織中の羊水および胎児成分の検出でなされる。この胎児成分の検出は、摘出子宮等の病理検体にアルシアン青染色を用いた羊水成分の検出と母体血清中の亜鉛コプロポルフィリンおよび Sialyl Tn(STN)の検出が用いられている。しかしこれらの方法はいずれも一般病院で速やかに実施できる検査ではなく、診断には2日以上の日数が必要とされる。そのため診断は事後とならざるを得ない。それゆえに羊水塞栓症は未だ十分に病態が解析されず、救命困難な疾患のひとつとなっている。

一方、我々の研究班の検討によると、正常分娩であっても母体血液中には胎児成分が混入していることがわかってきた。即ち、

血清学的検索のみでは、偽陽性もありうるということである。では病理組織を用いた検索では偽陽性は存在するのであろうか。そもそも分娩直後の子宮を摘出することは非常にまれであり、背景には大量出血など、羊水塞栓に非常に類似する病態が存在するものばかりである。そこで、今回は非羊水塞栓症症例、中でも重度頸管裂傷と胎盤早期剥離など、臨床経過からも羊水塞栓が否定できる症例を対照群として、羊水塞栓症以外の摘出子宮において、羊水の母体への混入が形態的に確認できるものかどうかを、アルシアン青染色と STn1 免疫組織染色を行い検討した。さらに偽陽性となりうる所見についても検討した。

方法

対象は大阪府立母子保健総合医療センターで産褥期に摘出された子宮6例である。全例インフォームドコンセントを得ている。診断はDIC（播種性血管内凝固症候群）1例、胎盤早期剥離1例、胎盤早期剥離+DIC 1例、重度頸管裂傷（胎盤娩出後5-6時間）3例であった。

標本は子宮頸部および胎盤床から離れた

子宮体部筋層、胎盤床より採取した。6 症例のホルマリン固定パラフィン包埋標本をもちいてアルシャンブルー（メルク(Merck KGaA)、ドイツ・ダルムシュタット)と STn1 免疫染色 (STn 219, GeneTex, San Antonio, TX, USA) を染色した。

判定基準：

アルシャンブルー（以下 AB）染色

血管内、特に静脈内において、フィブリン血栓の付着を伴う AB 陽性粘液を羊水塞栓と判定した。

STn1 免疫組織染色

血管内、特に静脈内における陽性所見をもって胎児成分と判定した。

結果

いずれも症例においても上記の基準をみえず静脈内に血栓の付着を伴う明らかな羊水および胎児成分の混入は認めなかった。HE 染色においても角化物などの胎児成分は認めなかった。

STn1 染色の判定においては、血管壁など切片の端において物理的な擬陽性所見が認められた。AB 染色では以下のような擬陽性所見が認められた。

(1) 頸管裂傷症例 (Fig.1)

血管内に AB 陽性の粘液が認められたが、周囲のフィブリンの付着がないことから、頸管腺粘液の混入と考えられた。同様の粘液の混入は胎盤付着部の血管内にも認められた。

(2) DIC 症例 (Fig.2)

動脈内に血液成分を取り囲むように陽性物質が認められた。連続切片をもちいた STn1 免疫組織染色では陰性であったこと、また、圧の高い動脈内に認められたことから、こ

れらは切片作成中に混入した物質と考えられる。

(3) 胎盤早期剥離+DIC (Fig.3)

静脈内に AB 陽性物質を認めた。これらは STn1 陰性であるが、血液成分と混在していることから胎児成分の可能性もある。

(4) 頸管裂傷 (Fig.4)

脱落膜内の内膜腺の内部に、内膜線から分泌されたと考えられる粘液が染色された。妊娠後期の脱落膜では内膜腺上皮が確認しがたいため、血管との鑑別が難しい。

(5) 胎盤早期剥離+前置胎盤 (Fig.5)

肥厚した動脈内皮は AB 陽性に染色される。特に分娩後 5 時間程度経過した症例では内皮の肥厚が著明になることから判定においては十分に注意が必要である。同様の所見は頸管裂傷症例においても認められた。

(6) 胎盤早期剥離+前置胎盤 (Fig.6)

胎盤付着部においては間質に AB 陽性酸性ムコ多糖類が沈着することが知られている。この酸性ムコ多糖類が AB 染色では偽陽性と誤認しやすい。

考察

検索し得た症例やスライドの数は少ないが、非羊水塞栓症例において、AB 染色と STn1 染色の双方が陽性となる症例はなかった。この二法を用いて検出できるほどの量の胎児成分は母体に混入していないと考えられる。STn1 免疫染色においては偽陽性となる所見はなかった。

一方 AB 染色単独においては擬陽性としやすい所見として、(1)頸管腺粘液、(2)脱落膜化した内膜腺の分泌物、(3)胎盤付着部間質、(4)胎盤娩出後 5 時間以上たった子宮に認められる肥厚した動脈内皮、が上げられ

る。特に脱落膜においては妊娠中期以降、血管の弾性板が消失していることから、内膜腺と血管の鑑別はABでは不可能である。これらの擬陽性の鑑別にはSTnI染色を併用する必要があった。AB染色とSTnI染色のどちらが優れているのかと考えると、この二法にはそれぞれ長所短所がある。

免疫染色は一般にその染色性が、固定方法や固定時間、染色技術などによって非常に左右される。なかでもSTnI抗体は染色が難しく、固定時間が長すぎる症例では染色が不可能なことも多い。STnI染色のみで胎児成分の有無を判定することは、特異性は高いのだが、逆に偽陰性となる可能性もあり、実際的ではないといえよう。一方AB染色は安定しており、その染色性は固定時間や染色技術に左右されることが少ない。前述したように偽陽性所見は多いが、感度の高い方法である。

このことから今後多施設から症例を収集し検討するにおいては、感度の高いAB染色と、特異性の高いSTnI染色を組み合わせることによって、より正しく症例を抽出できると考えられる。

以上の結果を踏まえて、今後、摘出子宮における最低限必要な検索部位は(1)癒着胎盤等胎盤異常を検索するための胎盤附着部

(2)血管裂傷や子宮破裂においては血管損傷部、子宮破裂部、(3)羊水塞栓の検索のために子宮頸部4方向と胎盤附着部から離れた子宮体部、をそれぞれ、内膜面から漿膜面にかけての全層について標本を採取し検討するように提唱したい。(1)(2)は肉眼的に確認できる病巣であるため、検索を忘れることはないと思われるが、羊水塞栓症は肉眼的に確認される病巣がないことか

ら、心して(3)を採取する必要がある。また母体死亡にいたるような重症例においては癒着胎盤などに羊水塞栓症が合併している可能性も考えられる。今後、羊水塞栓症の病態解明のため、標準的な検索方法としてこの検索方法を産科、病理診断科双方に普及する必要があると思われる。

参考資料

子宮血管の経時的変化

子宮血管の変化は子宮内膜側と腹膜側で異なる。

I.子宮内膜側：

(分娩直後)

分娩直後では子宮の血管弾性板は消失している。このため動静脈の鑑別は困難である。さらに子宮筋層内には無数の血管壁の薄い、類洞様の血管を認める。(附Fig.1)

(5時間後)

この類洞様の血管は速やかに消失し、5時間後までにほとんど消失する。

一方ある程度太い動脈においては、血管内皮が偏心性の肥厚がおこる。

しかしまだ内弾性板は不連続である。静脈の弾性板は確認できない。(附Fig.2)

(9時間後)

分娩後9時間経過すると、弾性板の再生は血管の全周にわたる。しかし未だ二重以上に多層化している。静脈の弾性板は確認できない。静脈の内皮も肥厚は認めない。(附Fig.3)

(産褥19日目)

産褥19日目の症例では血管は内皮が肥厚し内腔が狭窄している。静脈では内皮の肥厚は認めず、弾性板は19日目には非妊時と同様な状態に完成されている。

(産褥 60 日目)

血管内皮の肥厚は 60 日目には消失し、非妊時の血管と同様になる。(子宮復古の完成)

II. 子宮腹膜側

(分娩直後)

分娩直後は内膜側と同様に筋層の間に血管壁のほとんどない類洞様の血管が多数存在する。

しかし筋性動脈においては分娩直後から弾性板は確認され、軽度の内膜肥厚も認められる。

静脈の弾性板は確認されず、内膜肥厚も認めない。

(5 時間後)

分娩後 5 時間で類洞様血管は狭小化する。筋性動脈の内膜肥厚は軽度にとどまる。静脈の弾性板は確認されず、内膜肥厚も認めない。

(110 時間後)

静脈壁に弾性繊維の増加を認める。

(産褥 19 日目)

動脈の内膜肥厚は消失している。産褥の経過中腹膜側の静脈の血管内皮の肥厚は認めない。

静脈壁に弾性繊維を認める。

(産褥 60 日目)

静脈壁に花冠状の弾性板として確認される構造物が完成する。

この花冠状の弾性板は、以後長年にわたって残存する。(附 Fig.4)

III. オキシトシンレセプターの発現の経時的变化

胎児娩出直後の子宮では筋層の筋細胞束にオキシトシンレセプターは発現しているが、

動脈及び静脈周囲の血管壁の平滑筋は発現していない。(附 Fig.5)

娩出後 5 時間の子宮では筋細胞束のみならず、血管壁の平滑筋もレセプターが発現した。(附 Fig.6)

その後オキシトシンレセプターは持続的に発現しており、産褥 19 日目の子宮にも確認されたが、産褥 60 日目の子宮ではオキシトシンレセプターの発現は消失していた。

Figure legend:

Fig.1: 頸管裂傷症例(AB:STn1)

非特異的な粘液。周囲のフィブリンの付着がない。

Fig.2: DIC 症例(AB:STn1)

動脈内の非特異的な粘液。STn1 染色(右)は陰性

Fig.3: 胎盤早期剥離+DIC (AB)

静脈内のアルシヤン青陽性物質

Fig.4: 頸管裂傷 (AB: 弾性繊維染色)

脱落膜内の内膜腺と思われる

Fig.5: 胎盤早期剥離+前置胎盤 (AB: 弾性繊維染色)

肥厚した動脈内皮は陽性に染色される

Fig.6: 胎盤早期剥離+前置胎盤 (AB)

胎盤付着部間質が染色される

附 Fig.1: 子宮内膜側 分娩直後

分娩直後では血管弾性板は消失している。

子宮筋層内には無数の血管壁の薄い、類洞様の血管を認める。(上 H.E, 下 EVG 染色)

附 Fig.2: 子宮内膜側 5 時間後

血管内皮に偏心性の肥厚がおこる。しかし内弾性板は不連続である。(上 H.E, 下 EVG 染色)

附 Fig.3: 子宮内膜側 9 時間後(EVG 染色)

弾性板の再生は血管の全周にわたるが、未

だ多層化している。

附 Fig.4 : 子宮腹膜側 産褥 60 日目
静脈壁に花冠状の弾性板が形成される。
(EVG 染色)

附 Fig.5: オキシトシンレセプター染色 分
娩直後
動脈及び静脈周囲の血管壁の平滑筋は発現
していない。

附 Fig.6: オキシトシンレセプター 娩出後
5 時間
血管壁の平滑筋も陽性となる。

参考文献

産褥子宮における血管復古の過程とオキシ
トシンレセプターの発現について
(Gynecol Obstet Invest 2009;67:137-144)



Fig.1: 頸管裂傷症例 (AB:STn1)
 非特異的な粘液
 周囲のフィブリンの付着がない。



Fig.2: DIC症例 (AB:STn1)
 動脈内の非特異的粘液。
 STn1染色(右)は陰性

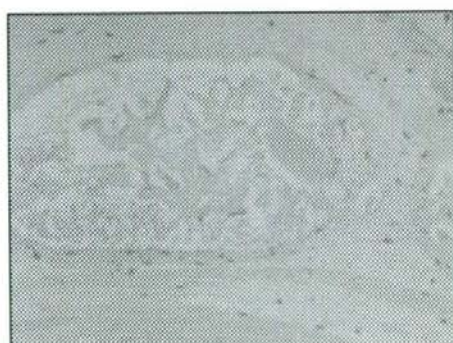


Fig.3: 胎盤早期剥離+DIC (AB)
 静脈内のアルシアン青陽性物質

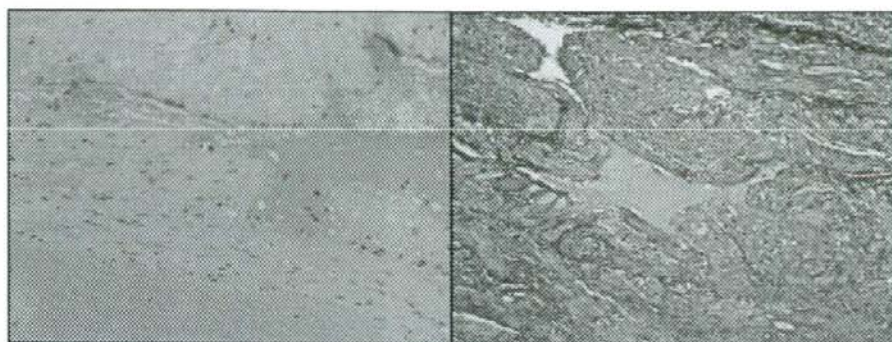


Fig.4: 頸管裂傷 (AB:弾性繊維染色)
脱落膜内の内膜腺と思われる

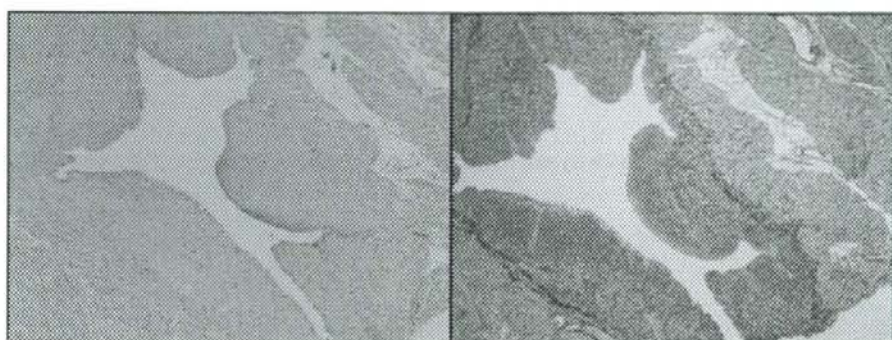
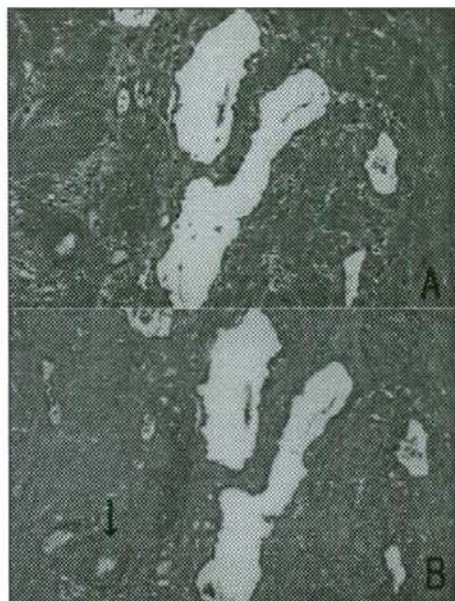


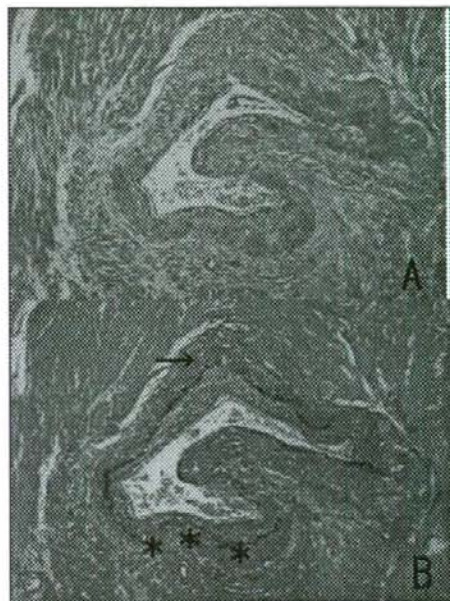
Fig.5: 胎盤早期剥離+前置胎盤 (AB: 弾性繊維染色)
肥厚した動脈内皮は陽性に染色される



Fig.6: 胎盤早期剥離+前置胎盤 (AB)
胎盤附着部間質が染色される



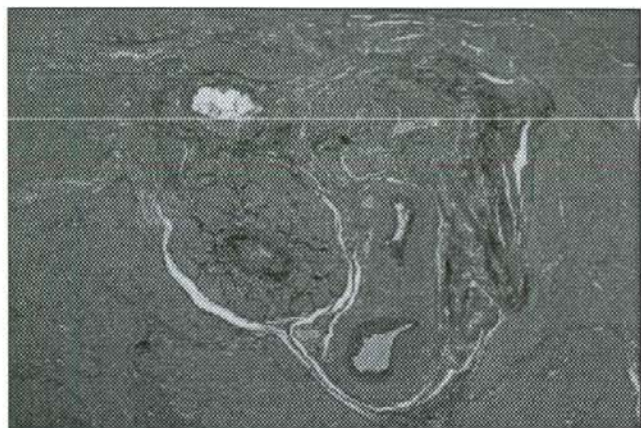
附Fig.1: 子宮内膜側 分娩直後
 分娩直後では血管弾性板は消失している。
 子宮筋層内には無数の血管壁の薄い、類
 洞様の血管を認める。
 (上H.E, 下EVG染色)



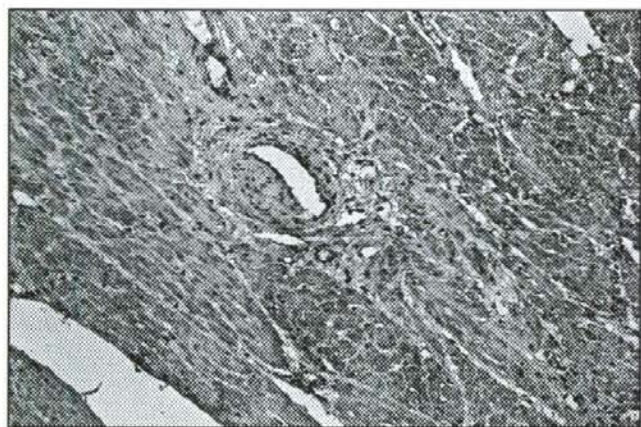
附Fig.2: 子宮内膜側 5時間後
 血管内皮に偏心性の肥厚がおこる。
 しかし内弾性板は不連続である。
 (上H.E, 下EVG染色)



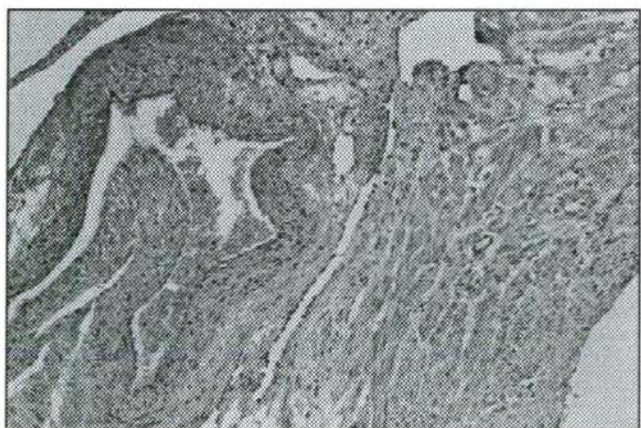
附Fig.3: 子宮内膜側 9時間後 (EVG染色)
 弾性板の再生は血管の全周にわたるが、未だ多層化している。



附Fig.4:
子宮腹膜側 産褥60日目
静脈壁に花冠状の弾性板が形
成される。(EVG染色)



附Fig.5.
オキシトシンレセプター染色
分娩直後
動脈及び静脈周囲の血管壁
の平滑筋は発現していない。



附Fig.6.
オキシトシンレセプター染色
娩出後5時間
血管壁の平滑筋も陽性となる。

母体の危機的状況への対応-ホームページを利用したディスカッション

主任研究者 池田 智明 国立循環器病センター周産期治療部 部長
分担研究者 吉松 淳 国立循環器病センター周産期治療部 医長

研究要旨

【研究目的】

「母体の危機的状況にどのように対応すればよいのか」、それは我々が最も知りたい情報のひとつである。しかし、そういう状況への対応を高いエビデンスレベルで論説した研究やガイドラインは存在しない。実際、母体の危機的状況に対して RCT を行うことは現実的でないことがその理由の一つと思われる。そこで、これまでに報告された症例をもとにして、現場でどのように危機的状況を乗り切ったのかを検討するためクローズドなホームページを立ち上げ、会員による WEB 上での情報交換をこころみた。

【研究方法】

症例は実際の症例をもとにした架空の症例とし、危機的状況を乗り切った過程と、それを裏打ちする医学的事実が掲載された。WEB は新たに開発し、管理者権限で参加者に ID とパスワードを配布した。管理者の承認した参加者のみが閲覧できる。また、記事の執筆は管理者が依頼し、執筆権限を与えたもののみとした。それぞれの記事に対する意見、質問は閲覧権限以上の参加者すべてに可能とした。症例は実際の症例に即してはいるが架空とし、個人が特定できる内容は記載されないこととしている。また、一般公開されておらず SSL 対応のセキュリティがかけられている。

【結論】

実際の臨床ではさまざまな要因が複合的に関与しあい、患者の病状に影響を与える。一元的にすべての出来事を説明できることはほとんどないが我々は症例ごとに最も適した対応をすることが求められている。一人の医師が経験することには限りがあり、数多くの医師の持つ経験と知識を共有することがこのホームページを通じて可能になると思われた。いつ遭遇するかもしれない母体の生命を脅かす状況にその経験と知識は役立つと考える。

【研究目的】

「母体の危機的状況にどのように対応すればよいのか」、それは我々が最も知りたい情報のひとつである。しかし、そういう状況への対応を高いエビデンスレベルで論説した研究やガイドラインは存在しない。実際、母体の危機的状況に対して RCT を行うことは現実的でないことがその理由の一つと思われる。そこで、これまでに報告された症例をもとにして、現場でどのように危機的状況を乗り切ったのかを検討するためクローズドなホームページを立ち上げ、会員による WEB 上での情報交換をこころみだ。

【研究方法】

症例は実際の症例をもとにした架空の症例とし、危機的状況を乗り切った過程と、それを裏打ちする医学的事実が掲載された。WEB は新たに開発し、管理者権限で参加者に ID とパスワードを配布した。管理者の承認した参加者のみが閲覧できる。また、記事の執筆は管理者が依頼し、執筆権限を与えたもののみとした。それぞれの記事に対する意見、質問は閲覧権限以上の参加者すべてに可能とした。

【倫理面での配慮】 症例は実際の症例に即してはいるが架空とし、個人が特定できる内容は記載されないこととしている。また、一般公開されておらず SSL 対応のセキュリティがかけられている。

【結果】

以下にこれまでの記事とディスカッションを記載する

1. 「敗血症性骨盤静脈血栓症とはどのような疾患ですか？」

数年前、私どもが経験した典型的な症例を提示します。

28 歳、妊娠 34 週二絨毛膜二羊膜性双胎、切迫早産、未破水、第 1 子骨盤位のため選択的帝王切開を施行した。術前の膈分泌物培養検査、CRP は陰性。術中トラブルはなかった。ルーチーンの予防的抗菌薬 (ABPC/SBT) を術前、術後 1 回点滴投与した。術後 2 日目より明らかな臨床症状を伴わない 38 度以上のスパイク様発熱と CRP、白血球数の上昇を認めたため、FMOX、AMK を投与した。解熱時は全身状態良好で創部に異常なく、内診、USG にて子宮・付属器にも異常を認めなかった。術後 4 日目、膈分泌物、尿、喀痰および血液培養検査を行い、子宮内容除去、脳脊髄液検査、胸部 X-p、頭部・腹部 CT 施行した。腹部 CT にて右卵巢静脈に血栓を認めたためヘパリンナトリウム 1 万単位/日開始し、IPM/CS に変更した。他の検査には異常を認めなかった。7 日目より免疫グロブリン製剤を投与するも改善傾向を認めないため、9 日目に腹部造影 CT、MRI を撮影したところ、右卵巢静脈に血栓を認め、他に異常所見なく、臨床経過から敗血症性骨盤静脈血栓症と診断した。ヘパリンナトリウム 2 万単位/日に増量し、抗菌薬を ABPC、CLDM、GM に変更した。結果、術後 11 日目より解熱した。その後経過順調で、ヘパリンナトリウムをワルファリンカリウムに変更し術後 22 日目に退院した。

敗血症性骨盤静脈血栓症は、米国で経膈分娩 9,000 に 1 例、帝王切開 800 に 1 例の発症と報告されているが、本邦では未だ稀な病態である。近年、血栓症の発症が増加しており、産褥期の発熱をみた場合、当疾

患も念頭に置いて診断・治療を行う必要があると思われる。

コメント・質問

(コメント 1) ヘパリンの投与と、有効な抗生物質の投与が決めたと思います。ヘパリンは、1万単位(予防量)と2万単位(治療量)の2種類を行っておられますが、診断がついた時点で、APTTを1.5~2.5倍に延長させるぐらいの、治療量が良いのでしょうか?ワルファリンは、6週間ぐらい行ったほうが良いのでしょうか?

(コメント 2) 敗血症性骨盤静脈血栓症と診断した後は、ヘパリン投与量をAPTT値2倍を目標としてコントロールしました。その後循環器内科で管理していただきワーファリンを6ヶ月間投与されたそうです。

2.

「CQ1 常位胎盤早期剥離による胎児死亡は経膣分娩すべきか帝王切開すべきか」

「CQ2 常位胎盤早期剥離による胎児死亡のDICの治療は」

CQ1

常位胎盤早期剥離(以下、早剥)には、様々な病態が認められるが、発症後すぐに胎児ジストレス~死亡に至ることが多く、また数時間後には母体DICを来す可能性があり、周産期死亡・妊産婦死亡の主な原因の1つである。そのために、迅速かつ確かな診断と対応が望まれる。産婦人科診療ガイドライン産科編2008には早剥の対応について、早剥の程度が軽く母児の状態が安定している場合以外、原則急速遂娩を図ること、および母体のDICについての迅速な診断と治療が明記されている。しかし、既にIUFD

を来している早剥(以下、早剥IUFD)の児の娩出方法については、施設のDIC対応能力や患者の状態で判断するとして、経膣分娩と帝王切開のいずれを選択すればよいかについては結論を出していない(1)。

DICの治療には、原因の除去と凝固障害の改善が求められる。このうち、原因の除去に重点をおいた考えが、帝王切開をしてでも早期に娩出をするという方針を導いている。しかし、一旦母体血管内で消費性の凝固障害が生じている場合、胎盤や血腫を除去しても、DICは改善しない。むしろ、凝固障害の改善が不十分な状態では、腹壁や子宮の切開層からの止血が困難となり、手術自体が母体のリスクを急速に悪化させる可能性がある。一方、十分なDIC治療を行えば、DICはさほど急速に進行するわけではなく、経膣分娩させるだけの時間的余裕があるという経験から欧米では、経膣分娩が推奨されている(2、3、4)。

しかし他の産科的適応がある場合や、経膣分娩トライアル後も出血のコントロールが難しい場合、分娩の進行が不良な場合は帝王切開が余儀なくされる。また、総合的な判断から帝王切開のほうが安全に管理できると判断される場合には帝王切開が選択される。その場合は、術前からの十分なDIC管理が重要である。

(1)日本産科婦人科学会、日本産婦人科医学会：常位胎盤早期剥離(早剥)の診断・管理は？産婦人科診療ガイドライン—産科編2008。杏林舎：91-94, 2008。

(2)Cunningham MD: Placental abruption. Williams' Obstetrics, 22nd ed, McGraw-Hill: 811-819, 2004.

(3)Oyelese Y, Ananth CV: Placental abruption, Obstet Gynecol, 108: 1005-1016, 2006

(4)Chamberlain G, Steer P: ABC of labour care, BMJ, 318:1342, 1999.

CQ2

早剥時のDICの診断は産科DICスコアに基づいて行う。早剥のDICの原因は主に消費性の凝固障害であり、凝固因子の消費は胎盤後血腫の中で生じるものもあるが、むしろ血腫からトロンボプラスチンや活性化された凝固因子が母体血管内に流入して生じるものの方が多いと考えられている(1)。その場合、血小板血栓を主体とした一次止血よりもむしろフィブリン血栓を主体とした二次止血の障害のほうが重要である。そのため、フィブリノーゲン値は有用な診断治療の目安となり、100mg/dL以下の場合、新鮮凍結血漿の投与が必要となる。

アンチトロンピンはDICの原因であるトロンピンの産生により消費されるが、ヘパリンによる抗凝固作用には欠かすことが出来ないで、活性値70%以下の場合では投与が必要である。一方、ヘパリン製剤は、特に分娩前や帝王切開前は出血を助長する可能性があり、投与しにくい。実際は、急いで投与しなくても血管内皮にヘパラン硫酸が大量に存在するので、アンチトロンピンの投与のみで、抗DIC効果は期待できる(2)

早剥による大量出血に際して、循環血液量を維持するために大量の細胞外液などを輸液すると、凝固因子が希釈され、結果的に出血傾向の増悪につながるがあるので注意を要する。

それ以外のDIC治療薬として、メシル酸ガベキセート、ウリナスタチンなども、即効性はないものの、出血を助長することなく抗DIC効果が期待できるため、適宜投与す

る。

もし帝王切開を行うならば、血小板を50000/ μ L以上に保つことが重要であるが、他の血液製剤に比べて入手に時間を要することが多いため、100000/ μ Lをきったら、取り寄せを考慮する。また、既に貧血がある場合は当然であるが、貧血が軽度の場合でも、手術時には、腹壁および子宮筋層からの大量の出血も予想されるため、充分量の濃厚赤血球を用意しておく必要がある。

(1)Kanisi SI, Walkinshaw SA, Preston C: Pregnancy outcome in severe placental abruption. Br J Obstet Gynecol, 110: 679-683, 2003

(2)杉村 基:産科DICの管理. 周産期医学, 38: 793-798, 2008

(コメント1) 早剥で胎児死亡の経膈分娩症例をたくさん経験されていると思います。生の経験からのポイントを教えていただければと思います。

(コメント2) 大変よくわかるアンサーありがとうございます。1月に開かれた、日産婦周産期委員会で、中林先生、水上先生の2004年のわが国で発生した556例の早剥の報告がありました。115例(20.7%)がIUFDであり、経膈分娩はわずか13名(11.3%)であり、帝王切開は96例(83.5%)、不明6例(5.2%)で、帝切が主流であることがわかりました。一方、IUFD早剥の50.4%(58/115)に輸血が行われていたのに対し、IUFD記載のない早剥の輸血率は、15.0%(66/441)と低かったです。わが国の、IUFD早剥が適応を決めて経膈をめざせば、この輸血率が低下するかどうか、興味あるところですね。