

(2) その他、母体救急体制についての問題点についてお聞かせください。

本県は、一部の地域で、産婦人科医師のいない地域もあり、産婦人科医師や小児科医師の確保は、課題と考えています。

また、妊婦健診を全く受けずに出産に至る「飛び込み出産」の事例が、地域周産期保健医療体制づくり連絡会で協議されていますが、リスクも高いことから今後取組が必要と考えています。

(3) 母体救急以外の、周産期体制についての、現状と問題点について、ご意見をお聞かせください。

本県では、今後も、現在の地域分散型の周産期医療体制を維持することが、安心して子供を産み育てるために最も重要と考えています。

また、今後は、課題である NICU を退院した児童を含む長期療養児への支援について充実していきたいと思えます。

(4) 表の妊産婦死亡率と周産期死亡率について、貴都道府県の結果に対しての  
お考えをお聞かせください。

本県では、周産期医療体制への取り組みにより、周産期死亡率は、低い水準で  
推移しております。妊産婦死亡については、本県の出生数は、約1万程度なので、  
一人の死亡でも死亡率に大きく反映され、今回の結果に影響が出ているものと考え  
ています。

宮崎県の周産期における死亡事例については、全て地域周産期母子医療センタ  
ー又は総合周産期母子医療センターである宮崎大学医学部附属病院が対応する仕  
組みが機能しており、全例把握され、問題点も検討されています。

都道同府県名 ( 宮崎県 )  
記載者名 ( 福祉保健部健康増進課 生涯健康担当 濱田京子)

以下の質問にお答え下さい。

- (1) 母体救急医療体制に対して、従来の周産期システムの改良、変更などの取り組みをお聞かせ下さい。

当県においては、平成19年10月に総合周産期母子医療センターに指定した鹿児島市立病院を中心に、平成21年3月に認定した4か所の地域周産期母子医療センター等との機能分担や連携を図りながら、周産期医療体制の整備を進めてきたところである。

その中で、総合周産期母子医療センターである鹿児島市立病院は、従来から救命救急センターを併設しており、母体救急医療についても、対応可能な体制となっている。

さらに、救急搬送体制の充実を図る必要があることから、平成21年10月からは、県消防・防災ヘリに医師等が搭乗する救急搬送を開始したところである。

具体的に

- (a) 妊婦脳出血が起こった場合

総合周産期母子医療センター（鹿児島市立病院）の同一施設内において、24時間対応可能な脳神経外科（又は神経内科）医師がおり、施設内で、頭部CT、脳外科手術、ICUでの管理が可能である。

- (b) 妊婦心臓病の管理体制

総合周産期母子医療センター（鹿児島市立病院）の同一施設内において、24時間対応可能な循環器内科（又は心臓血管外科）医師がおり、施設内で、心臓カテーテル検査・治療、ICUでの管理が可能である。

- (c) 妊婦の交通事故が発生した場合

総合周産期母子医療センター（鹿児島市立病院）の同一施設内において、24時間対応可能な救命救急医（又は外傷診療可能な医師）がおり、施設内で、必要な検査・処置、緊急手術、ICUでの管理が可能である。

(2) その他、母体救急体制についての問題点についてお聞かせ下さい。

救急医療体制については、搬送体制の充実を図る必要があることから、そのための有効なシステムであるドクターヘリについての導入計画を策定したところであり、「県本土から熊毛地域」においては、平成23年度中の導入を目標とし、また、「奄美地域」においては本年度中にスケジュール等を含めた取りまとめを行うこととしており、現在、具体的な協議を進めているところである。

(3) 母体救急以外の、周産期体制についての、現状と問題点について、ご意見をお聞かせ下さい。

当県の周産期医療体制については、多くの離島を抱えていることや産科医等の不足、地域偏在などの課題があることから、周産期医療を支える産科医をはじめとする人材の確保に努めているほか、常勤の産科医のいない離島地域の妊婦に対する妊婦健診受診のための費用助成や総合周産期母子医療センターの新生児用ドクターカーの更新に対する助成など、安心して子どもを産み育てられる周産期医療体制の整備・充実に取り組んでいるところである。

(4) 表の妊産婦死亡率と周産期死亡率について、貴都道府県の結果に対してのお考えをお聞かせください。

当県の周産期死亡率については、近年、概ね全国平均を下回って推移しているが、妊産婦死亡率については、平成11年及び14年が特に高率であったことから、10年間の妊産婦死亡率が全国平均と比べて高値となっており、改善の必要がある事項として認識している。

そのため、周産期医療体制の整備（総合及び地域周産期母子医療センターの指定・認定、搬送体制の充実等）や妊娠中の母体の適切な健康管理（妊婦健診の公費負担助成、離島地域の妊婦の受診旅費助成、研修等による母子保健従事者の資質の向上等）などを推進してきたところである。

これらの結果、10年間のうち、後半5年間は前半5年間と比較して、妊産婦死亡数・率とも半数以下となっており、引き続き、安心して子どもを産み育てられる環境づくりに努めていくこととしている。

都道府県名 ( 鹿児島県 )

記載者名 ( 保健福祉部子ども福祉課母子保健係 白男川正守 )

## (1) 母体救急医療体制に対して、従来の周産期システムの改良、変更などの取り組みをお聞かせ下さい。

本県は県立病院である総合周産期母子医療センター2ヶ所と、地域周産期母子医療センター2ヶ所、大学の医学部附属病院である周産母子センター1ヶ所の5医療機関を中心に周産期ネットワークを構成し、母体、新生児搬送に対応している。また、総合周産期母子医療センターの2県立病院は3次救急医療機関でもあるため、妊婦が産科疾患以外の疾患を併発した場合にも対応可能である。

しかし、総合周産期母子医療センター1ヶ所が中部保健医療圏にあるほかは、4医療機関が人口の多い南部保健医療圏内にあるために、同保健医療圏内で未受診妊婦を救急搬送する場合や、計画外で自宅分娩となった母体・新生児の搬送先について一部混乱が生じていた。

周産期医療施設及び消防機関と協議を重ね、平成20年2月25に、南部保健医療圏域での「計画外自宅分娩の母児及び未受診妊婦の搬送」についてを作成し、周産期医療施設と消防機関で搬送の申し合わせ事項を定めた。主な内容は、消防機関の搬送手順、搬送体制及び受け入れ医療施設、その後の母児の診療について等である。

### 具体的に

- (a) 妊婦脳出血が起こった場合
- (b) 妊婦心臓病の管理体制
- (c) 妊婦の交通事故が発生した場合

本県の総合周産期母子医療センターは、周産期関係のハイリスク妊婦の診療から出産までを行う。と同時に、現在この2医療機関は脳卒中、急性心筋梗塞の救急医療指定機関でもあり、3次救急医療体制にあるため妊婦の交通事故にも対応可能である。

## (2) その他、母体救急体制についての問題点についてお聞かせください。

へき地である本島北部、及び離島の宮古・八重山保健医療圏では、同圏内での総合病院として中心的な役割を果たす県立病院の産婦人科医師の安定的な確保が難しい状況にある。

この3保健医療圏は、県立病院以外の産科医療機関が極めて少ないか、又は全くない地域であるとともに、周辺に有人離島を抱える保健医療圏でもある。

特に北部保健医療圏では、現在県立病院の産婦人科医師が2名で、また同圏内には分娩を取り扱う産科医療機関は2ヶ所と、補完する余力がなく救急対応が困難となっている。

産婦人科医師（兼任）が2名体制となった時点で、産科の救急搬送は、中部保健医療圏にある総合周産期母子医療センター（県立中部病院）に搬送し対応している。しかし、搬送まで約2時間を要し、身体的にも大変負担であり、また産後の通院にも経済的な負担が伴う。

救急の受け入れ先となる中部病院としても、保健医療圏内のハイリスク妊産婦の対応に加え、北部保健医療圏からの救急患者を受け入れることで加重的な負担となっている。

(3) 母体救急以外の、周産期体制についての、現状と問題点について、ご意見をお聞かせ下さい。

1. 中北部の保健医療圏には、総合周産期母子医療センターは1ヶ所しかなく地域の周産期医療施設で対応出来ない場合は全て受け入れるため、恒常的に負担が大きい。

それは、継続して経過観察が必要であるものの容態が安定し、ハイリスクを脱した妊産婦等が転院可能な医療機関、総合周産期母子医療センターを支える地域周産期母子医療センターの役割を担う医療機関が同保健医療圏内にないこともひとつの要因である。

2. 医療的ケアを必要とするNICU入院児について、家族が退院を希望しても、訪問看護ステーションとの連携体制や、レスパイト入院の受け入れ医療機関の整備が十分でないため退院が難しい状況にある。また、在宅での療養が困難な児についても、療育機関の定員や、医療スタッフの不在等でいずれも現段階では退院が難しい。

3. 離島に住む妊婦は、妊婦健診の受診、出産のために産科のある島外に出なければならず、身体的、経済的負担が大きい。主に船を利用するが、冬場や天候が悪い時に大荒れとなる地域もあり、島内の診療所で妊婦健診を望む声がある。

(4) 表の妊産婦死亡率と周産期死亡率について、貴都道府県の結果に対しての結果に対してのお考えをお聞かせください。

周産期死亡率及び妊産婦死亡率は1件あたりの比重が大きく、このデータだけで10年間の推移を見ることは困難なためコメントは難しい。

しかし、今後も妊産婦への保健指導に一層力を入れ、ハイリスク妊婦やハイリスク新生児の健康管理に取り組むなど、妊娠早期から関わることによって想定されるリスクの軽減に努めていきたい。

都道府県名 (沖縄県福祉保健部 国保・健康増進課)

記載者名 (母子保健班 神谷リカ)

厚生労働省研究補助金（子ども家庭総合研究）  
2009年度分担研究報告書

妊産婦死亡に対する剖検マニュアル作成小委員会報告（平成21年度）

小委員長	金山 尚裕	浜松医科大学産婦人科	教授
委員	池田 智明	国立循環器病センター周産期科	部長（研究班代表）
委員	植田 初江	国立循環器病センター臨床検査部病理	医長
委員	木村 聡	木村産科婦人科医院	副院長
委員	竹内 真	市立池田病院病理診断科	部長
委員	中山 雅弘	大阪府母子保健医療センター検査科	部長
委員	松田 義雄	東京女子医科大学周産期センター	教授
委員	吉松 淳	大分大学医学部地域医療・産婦人科	教授
委員	若狭 朋子	大阪赤十字病院病理部	副部長

緒言

日本剖検輯報より剖検ベースの本邦の妊産婦死亡の原因として羊水塞栓症が、DICによる出血死、肺血栓塞栓症、子宮破裂、子宮内反、頸管、臍裂傷等の産道裂傷がクローズアップされた。このような妊産婦死亡の頻度の高い疾患につき剖検輯報に記載された中から病理ブロックを入手しえた症例について、病態のさらなる解明のため組織学的解析を行った。特に剖検上肺と子宮について詳細に解析することの重要性が明らかになった。肺及び子宮の適切な病理診断について検討を加えた。妊産婦死亡として頻度の高い羊水塞栓症については各委員がそれぞれの切り口で解析した。

次に本研究班の主な活動目標である妊産婦死亡剖検マニュアルを作成した。妊産婦死亡剖検マニュアルは「病理と診断」に掲載予定である。妊産婦死亡剖検マニュアルは総論、肉眼的観察での注意点、組織標本、そして疾患各論の構成とした。疾患各論では直接母体死亡と間接母体死亡から成り、それぞれの疾患について概念、臨床状況、剖検での注意点を記載した。主要な疾患については図表も取り入れわかりやすく記載した。

剖検率、殊に病理解剖率を高めることは医療の改善に資するだけでなく無用な医事紛争の防止に直結する。「妊産婦死亡に遭遇したら剖検することは義務である」という認識が医療者、一般国民に根付くことを期待して止まない。それがよりよい産科医療を国民に提供することに繋がるからである。平成22年度には発刊されるよう鋭意努力している。本剖検マニュアルにより本邦の剖検レベルの剖検率の向上と均霑化に貢献できるものと考えている。



羊水塞栓症とD I C型後産期出血との関連について  
—羊水塞栓症の新しい概念—

分担研究者 金山 尚裕 浜松医科大学産婦人科 教授

緒 言

平成18年度よりスタートした厚生労働科学研究「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」で「妊産婦死亡に対する剖検マニュアル作成小委員会」の委員長として本邦の解剖所見に基づく妊産婦死亡の死因を究明した。平成元年から平成16年までに解剖されたすべての妊産婦死亡を抽出した。その結果、平成元年から16年までの間に193例の妊産婦死亡が存在し、妊娠30週以降の妊産婦死亡が184例であった。羊水塞栓症が24.3%、D I C（妊常位胎盤早期剥離、HELLP 症候群、妊娠高血圧症候群）による出血死が21.2%、肺血栓塞栓症13.0%、産道裂傷（子宮破裂、子宮内反症、頸管、膣裂傷）が11.4%、内科・外科合併症が9.8%、D I C型後産期出血が8.3%であった。羊水塞栓症が死因の1位としてクローズアップされた（1）。

羊水塞栓症の剖検診断と生前診断の齟齬例の内訳を検討すると、生前診断はD I C型後産期出血が12例（53%）、原因不明ショック7例（30%）、常位胎盤早期剥離2例（9%）であった。一方、臨床的に羊水塞栓症と診断された中で解剖診断上羊水塞栓症を認めなかったものは24例中1例のみであった。羊水塞栓症の臨床像としてD I C型後産期出血が臨床像として前面に出てくるタイプがあることが判明した。分娩後の原因不明弛緩出血及びD I Cを主体とする疾患群があることを産科医は経験的に認識しているが、その疾患群は羊水塞栓症の一病型であることが示唆された。D I C型後産期出血と羊水塞栓症の関連について研究を行った。

羊水塞栓症の病理診断について

アルシャンブルーは酸性ムチンを特異的に染色する。羊水は酸性ムチンが多く存在しているので羊水成分を検出する染色法として用いられている。本研究班で議論したところ、メルク社製のアルシャンブルーで染色することが精度よい結果が得られることが明らかとなった。他社のアルシャンブ

ルーでは特異性が低くまた感度が悪いことがあり注意を要する。羊水塞栓症の病理診断基準であるが本研究班の見解では肺動脈にアルシャンブルー染色が少しでも観察されたら羊水塞栓症と判断してもよいと考えている。正常妊娠・分娩でもでも少数のトロホプラストが母体血中に存在する可能性が指摘されている。母体血液は恒常的にト

ロホプラストと接触しているので正常例でもトロホプラストが母体血中で少量検出されることは想定できる。しかし羊水は母体血液とは直接、接してはいないので羊水成分が肺動脈で検出されれば異常所見と考えられる。

#### 臨床像がDIC型後産期出血主体の羊水塞栓症の解析

肺動脈に羊水成分が認められ羊水塞栓症と診断された症例の中でDIC型後産期出血が臨床像の主体である4例の子宮の組織学的検討を行った。子宮のHE染色、アルシヤンブルー染色を行った。この症例は肺動脈のアルシヤンブルー染色は軽度であったが、子宮の静脈にアルシヤンブルー陽性部分が広範囲に認められた。特徴的なのは子宮の間質に好中球と思われる細胞が多量に見られたことである(図1)。間質に広範囲に好中球が認められたのは4例中3例、中等度以上の好中球が見られたのは1例であった。程度の差はあれ全例に好中球の間質浸潤が見られた。好中球の間質浸潤は子宮頸部のみならず、子宮体部にも認められた。また症例によっては子宮の漿膜側にも好中球の浸潤が認められた。さらにアナフィラキシー反応で陽性になる補体C5受容体の染色を行った。4例とも子宮の間質細胞、リンパ球、血管内皮細胞等に陽性像が見られたことからアナフィラキシー反応が発生していることが示唆された。典型例を図2に示した。

#### DIC型後産期出血の子宮組織解析

DIC型後産期出血と診断された救命例で子宮を摘出された4例について子宮の組織解析を行った。染色はHE染色、アルシヤンブルー染色を行った。4例中4例に静

脈内にアルシヤンブルー陽性像が見られ、全例に好中球の浸潤が間質に見られ、2例は浸潤が高度であった。補体C5の受容体染色で子宮の間質細胞、リンパ球、血管内皮細胞等に陽性像が全例に観察され羊水塞栓症のDIC型後産期出血タイプと同様の染色像を認めた。静脈内にアルシヤンブルー陽性像が観察され、好中球の浸潤が間質に見られ、さらに補体C5の受容体染色も羊水塞栓症と同様の染色像を示したことからDIC型後産期出血と羊水塞栓症でDIC主体のものは同一の病態であることが予想された。分娩後の原因不明弛緩出血・DICいわゆるDIC型後産期出血はまれではない程度に遭遇する疾患である。DIC型後産期出血の発症機序であるが子宮の血管に流入した羊水が血液と反応してアナフィラキシー反応を起こすのか、あるいは頸管に多数存在する肥満細胞が羊水と接触しアナフィラキシー反応を起こりそれが子宮全体に伝搬する等が考えられるが、今後の検討が必要である。

#### 羊水塞栓症の新しい概念について

羊水塞栓症の肺組織には2つのタイプあることが本研究班の検討で明らかになっている。ひとつは肺動脈に広範囲に羊水成分、胎児成分を認める“古典的羊水塞栓症”であり、もうひとつは肺動脈に塞栓は少なくむしろ肺動脈に多数の白血球の集族を認め、アナフィラキシー反応と思われる病態を主体とするものである。子宮においても同様のことが言えそうである。多数の子宮静脈に羊水成分の塞栓が見られるタイプと塞栓は少なく子宮静脈や子宮間質に広範囲な白血球浸潤を認めるタイプである(2)。DIC型後産期出血例では発症後短時間に好中球

の間質に浸潤が見られることがあり、何らかの非特異的免疫反応が発生していることが窺われる。また好中球の間質浸潤により子宮の収縮機序が阻害され子宮弛緩が起こる。産科DICスコアの重要な基礎疾患として取り扱われているDIC型後産期出血の位置づけが今まで充分研究されて来なかった。欧米の教科書では後産期出血についてpostpartum hemorrhage (PPH)と大まかに括られているが、PPHの中にDIC型後産期出血があることは秋田大学の真木らが提唱した世界にない卓越した概念である。Williamsの教科書にもPPHという見出しがあるだけでDIC型という考え方がない。産科医は分娩後原因不明の弛緩出血とDICを合わせ持つ病態があることを経験的に知っている。その病態は子宮筋疲労→弛緩出血→DICという考え方が主流であったと思われる。羊水中の凝固促進物質の子宮への流入→子宮組織の非特異的免疫反応および凝固因子消費→子宮弛緩症・DIC→サラサラした出血を特徴とする弛緩出血という病態があることを指摘したい。我々はこれがDIC型後産期出血と考えている。子宮収縮の観点からはアレルギー性子宮炎による子宮弛緩症、またDICの観点からは羊水誘発DICといえるかもしれない。

これまでの検討を踏まえて羊水塞栓症を以下のようにとらえることを提唱したい(図4参照)。羊水の母体への流入により母体に様々な有害現象が惹起されることがある。羊水流入は全身流入と局所流入に分か

れる。全身流入による有害事象には心肺虚脱型、DIC型、混合型がある。心肺虚脱症型は羊水固形成分による塞栓タイプとアナフィラキシータイプがある。アナフィラキシータイプは羊水に対して母体が異常反応を起こし肺動脈などの攣縮及び羊水中の組織因子(TF)などの凝固促進因子が母体血と反応しDICを引き起こす。分娩後の子宮は多数の血管が露出しているためDIC型後産期出血という臨床像を呈す。混合型は両者が同時に起こるタイプである。古典的な羊水塞栓症は塞栓タイプあるいは混合型が主といえる。

局所流入には羊水流入が主に子宮に限局される。局所流入にも子宮静脈の塞栓タイプとアレルギータイプがある。アレルギータイプの機序は羊水が頸管の肥満細胞等のアレルギー関連細胞と接触しIL-8などのケモカインを多量に産生する。その結果子宮体部にも好中球が遊走し子宮が弛緩する。アレルギー性子宮炎といってもよいかもしれない。症例によっては流入した羊水により凝固因子が消費されDICが早期に起こる場合もある。最終的にサラサラした出血を伴った弛緩出血となる。

羊水が母体に流入しても有害事象(過敏反応)を惹起しない場合もあろう。有害事象を発生させるのは羊水の量の問題なのか、あるいは質の問題なのか、あるいは羊水と母体免疫系との適合性の問題なのかは不明であり、今後の研究が必要である。

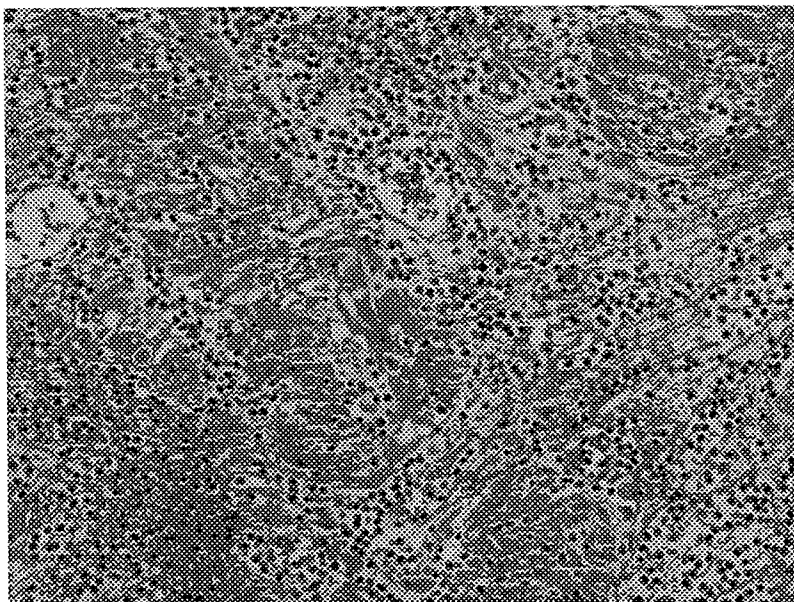


図1 DIC型後産期出血を主体とした羊水塞栓症の子宮(HE染色)  
間質に広範は好中球浸潤を認める

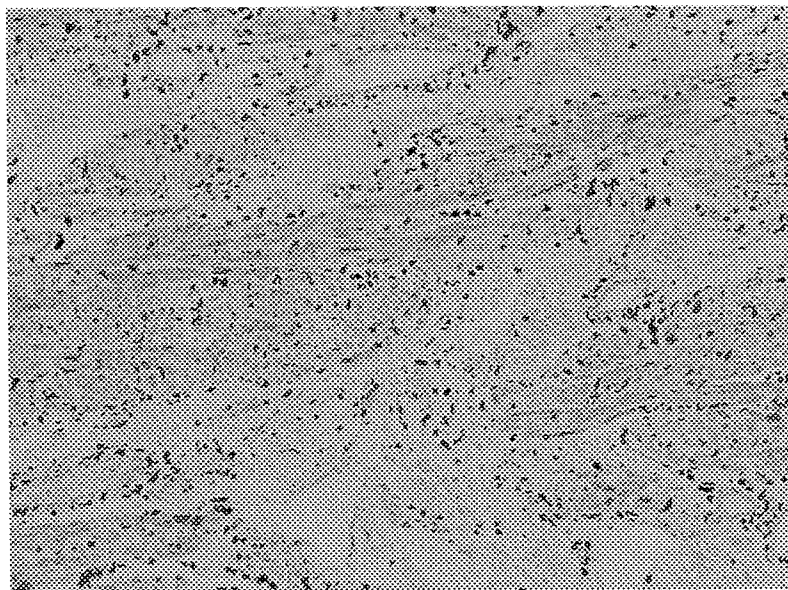


図2 DIC型後産期出血の子宮(C5a受容体染色)

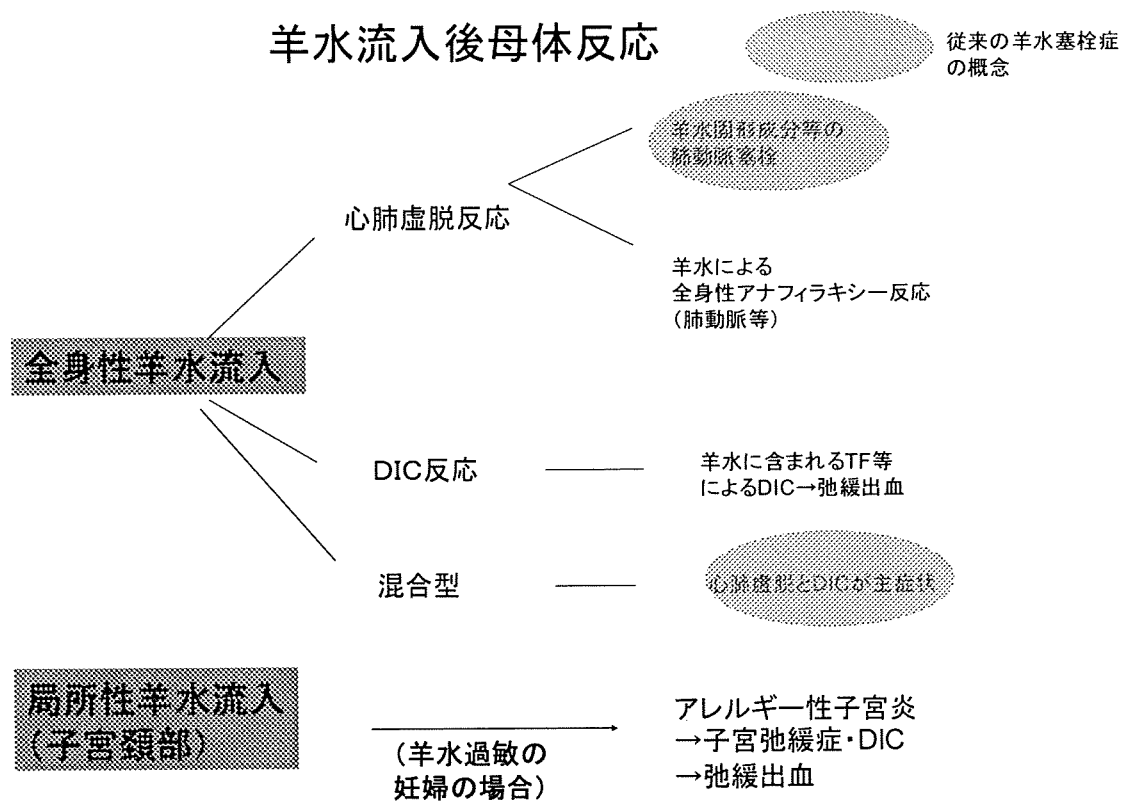


図3 羊水流入後母体反応

参考文献

1. Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T. Maternal Death Analysis from the Japanese Autopsy Registry for Recent 16 Years- Significance of amniotic fluid embolism- J Obstet Gynecol Res 2010 (in press)

2. 金山尚裕 産科と婦人科 羊水塞栓症 49:1091-96,2009

## 羊水塞栓症 9 例の臨床的検討：生存群と死亡群の比較

研究協力者 松田 義雄 東京女子医科大学産婦人科・母子総合医療センター 教授

### 要旨

羊水塞栓の臨床経過と生存例に関与する因子を評価するために、一つの三次医療施設で管理した 9 症例を対象として研究を行なった。羊水塞栓の診断は凝固異常を含む検査値異常を伴う典型的な臨床症状がみられた場合、あるいは剖検時に胎児成分が母体の肺動脈で検出された場合とした。5 症例は生存し、他の 4 例は死亡した。羊水塞栓の書発症状はさまざまであり、呼吸困難は 4 例しか認められなかった。他の症状としてはショック状態、下腹部痛、弛緩出血がみられた。症状の発現から治療開始までの時間は、非生存群（ $137.5 \pm 49.7 \text{min}$ ）よりも生存群（ $48.0 \pm 36.3 \text{min}$ ）で明らかに短かった。機能不全に陥った臓器の数は生存群で少なかった。羊水塞栓は、幅広い臨床症状を呈する疾患であることを理解する事が重要で、生存にとっては早期診断と治療が最も重要な因子であった。

詳細は以下の論文参照

# Amniotic Fluid Embolism: a Comparison between Patients Who Survived and Those Who Died

Y MATSUDA<sup>1,2</sup> AND M KAMITOMO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Perinatal Medical Centre, Tokyo Women's Medical University Hospital, Tokyo, Japan; <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynaecology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Japan

This study aimed to investigate comparative clinical courses for a series of women with amniotic fluid embolism (AFE) and to assess factors associated with patient survival. Clinical courses of nine patients with AFE in a single tertiary centre were reviewed. AFE was diagnosed when a woman presented with typical clinical symptoms accompanied by abnormal laboratory tests (including abnormal coagulation) or at autopsy when fetal debris was found in the maternal pulmonary arteries. Five patients survived and four died. The first clinical manifestations of AFE were

variable; dyspnoea was noted in only four patients. Other signs were state of shock, abdominal pain and uterine atony. The mean  $\pm$  SD interval between the onset of clinical manifestations and treatment was significantly shorter for survivors ( $48.0 \pm 36.3$  min) than for non-survivors ( $137.5 \pm 49.7$  min). The number of failed organs was significantly fewer for the survivors compared with the non-survivors. AFE was accompanied by a wide variety of clinical manifestations, but early diagnosis and treatment appeared to be the most critical factors associated with survival.

**KEY WORDS:** AMNIOTIC FLUID EMBOLISM (AFE); DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION; DYSPNOEA; SHOCK

## Introduction

Amniotic fluid embolism (AFE) is a rare obstetric syndrome in pregnant women that results in acute circulatory failure and disseminated intra-vascular coagulation (DIC).<sup>1</sup> It occurs in an estimated 1 out of 8000 – 80 000 births,<sup>2</sup> and the mortality rate is extremely high, at  $> 80\%$ .<sup>3</sup> The clinical presentation is characteristically abrupt and unexpected, characterized by dyspnoea, cyanosis and hypotension, but can be

variable.

The present study was designed to review the comparative clinical course among a series of nine women with AFE who were admitted to a single tertiary centre and to assess factors associated with survival.

## Patients and methods

### PATIENTS

This observational study involved the review of the clinical records for nine patients with

AFE who were admitted to the Kagoshima City Hospital, Kagoshima, Japan, from 1989 to 2000. The Institutional Review Board of Kagoshima City Hospital approved the study protocol and verbal informed consent was obtained from all participants. AFE was diagnosed when a woman presented with typical clinical symptoms accompanied by abnormal laboratory tests, including abnormal coagulation study results, or at autopsy when foetal debris was found in maternal pulmonary arteries.<sup>4</sup>

#### STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were carried out using the SPSS® statistical package, version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) for Windows®, and were performed using the Mann-Whitney *U*-test,  $\chi^2$  test and Fisher's exact probability test. A *P*-value < 0.05 was considered to be statistically significant.

### Results[QUERY 2]

#### CLINICAL OVERVIEW OF PATIENTS

The clinical profiles and characteristics of the nine patients are shown in Table 1. Mean  $\pm$  SD gestational age was  $38.9 \pm 1.5$  weeks, mean maternal age was  $28.4 \pm 7.1$  years and mean maternal parity was  $0.6 \pm 0.7$  for the nine patients. Three patients (patients 4, 5 and 6) gave birth at the Kagoshima City Hospital. The remaining six patients (patients 1, 2, 3, 7, 8 and 9) were referred to the Kagoshima City Hospital from other hospitals or antenatal clinics. Five patients survived (patients 1 – 5), while the remaining four patients died (patients 6 – 9), resulting in a mortality rate of 44.4%. Of the four patients who died, three were 'dead on arrival' (DOA) from the referral hospital/clinic (patients 7, 8 and 9).

Patients 7 and 9 were diagnosed with AFE based on the detection of foetal debris in maternal pulmonary arteries at autopsy. The

other seven (patients 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 8) were diagnosed with AFE based on their clinical course along with abnormal laboratory findings. In these patients, high levels of zinc coproporphyrin I (> 35 nmol/l), which is a characteristic component of meconium and has been reported to be useful for diagnosing AFE, were detected in maternal plasma.<sup>5,6</sup>

Risk factors for AFE associated with the patients were variable. Thick meconium staining of the amniotic fluid was found in five patients. Other risk factors included uterine rupture, lower uterine segment laceration during the course of vaginal birth after a previous caesarean section, non-reassuring fetal status, oxytocin administration, hypertonic uterus and vacuum delivery. None of the women in this study had a history of allergy.

Patient 4 was diagnosed with AFE during the intra-partum period whilst the other patients were diagnosed during the post-partum period, mainly soon after delivery. The clinical course for each patient before treatment is summarized below. All fetuses survived, except for the one born to patient 7.

The first clinical manifestations observed in this series of women with AFE were cyanosis, dyspnoea, chest pain, bleeding, [QUERY 1] state of shock, abdominal pain and uterine atony (Table 1).

The presence of coagulopathy was assessed in seven patients (patients 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 9). Six patients (patients 1, 3, 4, 5, 6 and 9) had fibrinogen levels < 100 mg/dl and prothrombin times that were abnormal. Antithrombin-III levels of < 60 mg/dl were found in three patients (patients 1, 3 and 6), and platelet counts were < 100 000/ml in three patients (patients 2, 5 and 9).

The mean interval from AFE symptom onset to treatment for the group of survivors was significantly shorter than for the group



TABLE 1. Clinical characteristics of patients with amniotic fluid embolism grouped according to whether or not they survived [QUERY 3]

Survivor group	Age (years)	Parity	Gestational period (weeks)	Delivery mode	Risk factors	First clinical manifestation	Time from AFE onset to		Failed organs				
							therapy (min)	Lung	Heart	Liver	Kidney	GI tract	
1	24	0	39	C/S	NRF5, meconium	Dyspnoea, cyanosis	90	F	F	F	F	F	F
2	35	1	39	vacuum	Pre-C/S, oxytocin, uterine rupture	Dyspnoea, cyanosis, chest pain	60	F	-	-	-	-	-
3	27	0	37	vacuum	NRF5, meconium	Uterine atony, shock	70	F	-	F	-	-	-
4	40	2	40	C/S	Meconium	Uterine atony, shock	10	F	F	-	-	-	-
5	16	0	37	NVD	Hyperstimulation, NRF5	Dyspnoea, uterine atony, abdominal pain, shock	10	F	-	F	F	F	-
Mean ± SD							48.0 ± 36.3 <sup>a</sup>	2.6 ± 2.3 <sup>b</sup>					
Non-survivor group													
6	29	0	37	NVD and C/S	NRF5, twin pregnancy	Cyanosis, hypotension, shock, uterine atony	180	F	F	F	F	F	F
7	27	1	40	NVD		Shock	175	F	F	F	F	F	F
8	33	0	41	C/S	Oxytocin, meconium, twin pregnancy	Shock	120	F	F	F	F	F	F
9	26	0	40	Vacuum	Oxytocin, meconium, NRF5	Dyspnoea	75	F	F	F	F	F	F
Mean ± SD							137.5 ± 49.7 <sup>a</sup>	5.0 ± 0.0 <sup>b</sup>					

<sup>a</sup>P = 0.032 for survivors compared with non-survivors for time to AFE symptom onset to treatment.

<sup>b</sup>P = 0.031 for survivors compared with non-survivors for number of failed organs.

Twins were delivered, one by normal vaginal delivery and the other by caesarean section.

GI, gastrointestinal; C/S, caesarean section; NRF5, non-reassuring fetal status; NVD, normal vaginal delivery; F, failed organ.

of non-survivors ( $P = 0.032$ ). The mean number of failed organs was also significantly fewer for the survivors compared with the non-survivors ( $P = 0.031$ ). These patients were treated and managed intensively, which included treatment with packed red blood cells, fresh frozen plasma, platelets and antithrombin-III concentrate.

#### EACH PATIENT'S PRE-TREATMENT CLINICAL COURSE

##### *Patient 1*

This patient was a 24-year-old pregnant woman who had been diagnosed with pre-eclampsia at another hospital. Her blood pressure was 145/95 mmHg and proteinuria was positive at 39 weeks of gestation when she was hospitalized for rupture of the membrane. Thick meconium staining of the amniotic fluid was found. Emergency caesarean section was performed due to non-reassuring fetal status. During surgery, she complained of dyspnoea that resembled an asthma attack. In spite of the administration of theophylline and steroids, her general condition worsened. Severe dyspnoea continued after surgery, whereupon she was transferred to the Kagoshima City Hospital.

##### *Patient 2*

This patient was a 35-year old pregnant woman who had undergone a caesarean section 3 years earlier for a previous delivery. At 39 weeks of gestation, at another hospital, she received oxytocin and prostaglandin to induce labour for a vaginal delivery. After vacuum delivery, vaginal laceration was noted and repaired. Abnormal genital bleeding and lower abdominal pain continued. Uterine rupture was diagnosed by vaginal examination. Emergency surgery was performed and the ruptured portion of the uterus was repaired. She was transferred to the Kagoshima City Hospital because of

persistent dyspnoea, chest pain and cyanosis.

##### *Patient 3*

At another hospital, this 27-year old pregnant woman delivered a baby by vacuum extraction at 37 weeks of gestation. Genital bleeding persisted, the uterus did not contract sufficiently and total blood loss exceeded 3000 ml. She was transferred to the Kagoshima City Hospital because she entered a state of shock. The initial diagnosis was uterine atony.

##### *Patient 4*

This patient was a 40-year old pregnant woman who was admitted to the Kagoshima City Hospital due to the onset of labour. Acute and severe uterine contractions occurred immediately after spontaneous rupture of the membrane. Because fetal bradycardia occurred simultaneously, emergency caesarean section was performed at 40 weeks of gestation. After delivery of the fetus and placenta, the uterus did not contract sufficiently and total blood loss exceeded 2000 ml. A diagnosis of uterine atony was made and a hysterectomy was performed. Although abruption placentae was strongly suspected in this patient, retroplacental haematoma was not found.

##### *Patient 5*

This patient was a 16-year old pregnant woman who was admitted to the Kagoshima City Hospital due to the onset of labour at 37 weeks of gestation. Uterine hypertonic contractions were noted. After acute progressive delivery, she complained of abdominal pain and dyspnoea, and was in a state of shock. Uterine contractions were very weak and abnormal genital bleeding persisted. No cervical or perineal lacerations were detected.

**Patient 6**

At 34 weeks of gestation, this 29-year old pregnant woman was admitted to the Kagoshima City Hospital for pre-eclampsia and twin pregnancy. Maternal blood pressure was 140/90 mmHg and proteinuria was positive. At 37 weeks of gestation, the first twin was delivered by spontaneous vaginal delivery, while the second twin was delivered by caesarean section due to prolonged deceleration. Three hours after the surgery, maternal blood pressure began to decrease. She tended to lose consciousness and to be cyanotic. Because abdominal distension continued, transabdominal puncture was performed. Bloody ascites was found. Emergent re-operation was performed with a hysterectomy because of severe uterine atony.

**Patient 7**

This patient was a 27-year old pregnant woman who delivered a baby at a private midwife's home at 40 weeks of gestation. The midwife transferred the baby to the Kagoshima City Hospital due to severe neonatal asphyxia. When she returned to her home clinic, the mother was in a state of shock. Abnormal genital bleeding persisted, the patient went deeper into shock and, as a result, was returned to Kagoshima City Hospital. She was pronounced DOA.

**Patient 8**

At another hospital, this 33-year old pregnant woman received oxytocin and prostaglandin to induce labour at 41 weeks of gestation. A caesarean section was performed because of poor progress of labour. Meconium staining of amniotic fluid was found. Six hours after surgery, the patient was in shock and complained of chest pain. As hypotension persisted, she was transferred to Kagoshima City Hospital but was pronounced DOA.

**Patient 9**

At another hospital, this 26-year old pregnant woman received oxytocin to induce labour at 40 weeks of gestation. Thick meconium staining of amniotic fluid was found. After vacuum delivery she complained of dyspnoea. She was transferred to Kagoshima City Hospital, but was pronounced DOA.

**Discussion**

Classically, the diagnosis of AFE was made at autopsy, with the demonstration of squamous cells or debris in the maternal pulmonary artery vasculature.<sup>7</sup> Subsequently, however, it has been demonstrated that squamous cells and other debris of presumed fetal origin might be found in blood aspirated from the central venous or pulmonary artery circulation of living patients with AFE.<sup>8</sup> The detection of squamous cells in the pulmonary artery circulation is not, however, pathognomonic for AFE, as some amniotic fluid may routinely enter the venous circulation of pregnant women.<sup>4,9</sup>

Originally, AFE was characterized by hypoxia, hypotension or haemodynamic collapse and coagulopathy.<sup>10</sup> The diagnosis of AFE must be made principally on the basis of clinical presentation and supportive laboratory studies and after excluding, with reasonable certainty, any other diagnosis such as septic shock, aspiration pneumonia, acute myocardial infarction, air embolism, pulmonary thromboembolism, cerebrovascular accident, eclampsia, anaphylaxis or coagulopathy associated with placental abruption.<sup>11,12</sup> In the present series, these symptoms were not present in any patient.

In the UK, since 1962 both suspected and confirmed cases have been included in the AFE category.<sup>13</sup> The criteria of the national register for suspected AFE in the UK are (1)

acute hypotension or cardiac arrest, (ii) acute hypoxia, or (iii) coagulopathy, or (iv) a combination of all of these symptoms, occurring during labour or Caesarean delivery or within 30 min of delivery with no other explanation for the findings. In the present study, each patient fulfilled one or more of these criteria. We believe, therefore, that the diagnostic criteria used in the present study were reasonable. A new registration procedure for AFE in Japan, including the results of this study, is now being established.

The mortality rate of 44.4% (4/9) in the current patient series was lower than previously reported rates (61 – 80%).<sup>3</sup> Gilbert and Dantelsen,<sup>14</sup> however, reported a much decreased mortality (26.4%) in a population-based study and speculated that this was the result of developments in intensive care and a multidisciplinary approach to the treatment of AFE.

In the series of women with AFE in the present study, meconium-stained amniotic fluid and uterine atony were observed in five and four patients, respectively. Phillips and Davidson<sup>15</sup> concluded that the amount of procoagulant in the meconium-stained amniotic fluid was sufficient to cause significant intravascular coagulation. Tissue factor, a primary biological initiator of coagulation, is found in increasing amounts in amniotic fluid as gestation increases. Lockwood *et al.*<sup>16</sup> postulated that the large quantities of active tissue factor in amniotic fluid could explain the changes in coagulation accompanying AFE. Thrombin

may stimulate secretion of vascular endothelin. Animal studies have shown that this vasoactive peptide can depress both myometrial and myocardial contractility. This, in turn, can contribute to both the haemodynamic changes and uterine atony frequently observed in AFE.<sup>17</sup> DIC-type postpartum haemorrhage without laceration of the birth canal appears to be a variant form of AFE without acute-phase symptoms.<sup>18</sup>

In the concept of the anaphylactoid syndrome of pregnancy, which was renamed by Dildy and Clark,<sup>10</sup> it is important to emphasize that the clinical findings are secondary to biochemical mediator levels, rather than pulmonary embolic phenomena. In addition to typical symptoms, physicians should be aware of, and carefully determine the presence of, atypical symptoms of AFE such as uterine atony or unexplained cardiorespiratory failure in the peripartum period.<sup>19</sup> Benson<sup>20</sup> proposed the classification of AFE as type 1 AFE syndrome with DIC (laboratory or clinical) and type 2 AFE syndrome without DIC. Identifying these clinical signs in the early stage of the disease process may contribute to an improvement in the survival rate of patients with AFE. A high level of suspicion for the disorder should, therefore, be maintained in order to facilitate early recognition and treatment of patients with AFE.<sup>21</sup>

### Conflicts of interest

The authors had no conflicts of interest to declare in relation to this article.

• Received for publication 8 May 2009 • Accepted subject to revision 15 May 2009

• Revised accepted 4 September 2009

Copyright © 2009 Field House Publishing LLP

### References

1 Clark SL: New concepts of amniotic fluid embolism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1990;

45: 360 – 368.

2 Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, *et al*: Amniotic fluid embolism: analysis of the