

(3) 産科出血の背景に『羊水塞栓症』があることを念頭に置き、血液検査と子宮の病理学的検討を行う

症例 3: 33歳。既往歴・現病歴：特記すべきことなし。妊婦健診でも異常は指摘されていない。妊娠38週6日、朝自宅トイレにおいて破水。大声をあげた後意識消失。心肺停止した。救急隊要請し、救急隊到着後蘇生しながら救急病院へ搬入。その後も蘇生続行するも反応せず母体死亡が確認された。患者血清は浜松医大に送付された。羊水塞栓症登録事業において亜鉛コプロポルフィリン(ZnCP1)およびシアリルTn(STN)測定され、それぞれZnCP1:44.5pmol/ml、STN:1384.7IU/mlと異常高値を示した。

評価: トイレでの突然の破水と同時に羊水成分が母体血中に流入したものと考えられる。古典的な羊水塞栓症の症例。浜松医大での血清検査における亜鉛コプロポルフィリン、STNの異常高値もそれを裏付ける結果となった。

症例 4: 39歳 未経産婦。妊娠初期よりタンパク尿を認め、26週より血圧上昇ありsuperimposed PIH、preeclampsia(EO)と診断された。32週CTG上徐脈出現。NRFSと診断され緊急帝王切開術を施行された。児娩出後、術中血圧60/40mmHgまで下降し、患者が一時的に不穏状態となる。出血もやや多めに認めた。(術中出血1930ml、羊水込)手術終了し帰室後、血圧97/56mmHg、脈拍146回/分、意識やや低下(JCSI-1)その20分後血圧測定不能。JCSI-20。酸素投与、輸血開始。手術室再入室。DIC進行していたため抗DIC療法をしつつ再開腹。ここまでの出血量4200ml。再開腹40分後心停止。ICUへ移動。心停止から2時間後死亡確認。剖検にて肺動脈内にalcian blue 陽性、cytokeratin 陽性、STN陽性の胎児由来細胞成分が検出された。ZnCP1:1.6pmol/ml以下、STN:10IU/ml以下、C3:29mg/dl、C4:3.4mg/dl、IL-8:8pg/ml以下であった。直接死因は大量輸血による高カリウム血症であったが、羊水塞栓症が原因のDIC症例である。

評価: 帝王切開中から術後にかけて急激に進行したDICの症例である。剖検結果から羊水塞栓症が考えられる。術中に患者が不穏状態となり血圧が低下したが羊水が流入したために起ったと思われる。ZnCP1、STNは陰性であったがC3・C4の低下が顕著であり、羊水成分の流入によりアナフィラクトイド反応が起こり、DICが惹起されたものであることが示唆される。

背景

羊水塞栓症(AFE)は分娩前後に羊水成分が母体血中に流入することによっておこる疾患である。主な症状として、呼吸苦・心停止・大量出血・DICなどがある。その病態、発症機序は不明な点も多いが、羊水・胎児成分が肺動脈内に塞栓することによっておこる物理的な機序と、羊水成分に対するアナフィラクトイド反応による発症機序と、複数のメカニズムが考えられている。確定診断は、剖検により肺動脈内に胎児・羊水成分が検出されることによるが、非剖検例や、生存

例においては臨床的羊水塞栓症診断として以下の基準を用いる。

『臨床的羊水塞栓症 診断基準』

以下の1～3のうち1と3および2の①～④の1つを満たすものを羊水塞栓症と診断する。

1. 分娩中または分娩後12時間以内に発症
2. 次にあげる①～④の症状を示し、それらに対し集学的な治療がなされたもの
 - ①心停止
 - ②1500ml以上の原因不明の大量出血
 - ③播種性血管内凝固(DIC)
 - ④呼吸不全
3. 今回の症状が羊水塞栓症以外の病態では説明のつかないもの

以上の定義からみても、急激な呼吸不全・ショックといった症状から、非凝固性子宮出血を伴う弛緩出血まで、臨床症状にバリエーションが大きいことは以前から指摘されていた。金山らは、1989年から2004年までの16年間における剖検輯報448,015例から、妊産婦死亡関連193例を検討したところ、羊水塞栓症は47例(24%)と最も多い原因であった。(1)また、病理学的に羊水塞栓症と診断されたもののうち、臨床的にも羊水塞栓症と診断されていたものは23例(51%)であり、その他の症例(49%)は原因不明のDIC、原因不明のショックなどと診断されていた。

また、2003年から浜松医大において羊水塞栓症登録事業が行われているが、この事業の2009年1月から同12月までの1年間に集められた検体の分析においても、前述の臨床的羊水塞栓症の診断基準を満たした52症例のうち3分の2に当たる30例は出血・DICを初発症状としており、残りの3分の1が呼吸苦などの胸部症状を示した。また、出血・DICを初発症状とし羊水塞栓症を疑われた症例の摘出子宮を病理学的に解析したところ、羊水・胎児成分が子宮筋の静脈中に見られるものが多数あることが分かった。

以上より我々研究班では羊水塞栓症を①cardiopulmonary collapse type(心肺虚脱型)/classical type、②postpartum hemorrhage/DIC・anaphylactoid type(産後出血DIC・アナフィラクトイド型)の二つに分類した。(ただし本症例検討会において、一時的に使用しているのみで、学会などの認定を受けた用語ではないことに注意が必要。)

提言の解説

羊水塞栓症の古典的な症状である胸部症状(心肺虚脱症状)を呈する症例だけでなく、急激にDICを発症した原因不明の出血症例においても羊水塞栓症を念頭に置くこと、また患者血清を浜松医大産婦人科教室に送付することを提言する。また、摘出子宮(剖検例も含む)の組織学的検討を後述の剖検マニュアルの内容を踏まえて当該施設の病理または法医学教室に依頼するのが望ましい。

【剖検・病理検査の注意点】 妊産婦死亡剖検マニュアル（妊産婦死亡に対する剖検マニュアル委員会（委員長 金山尚裕）から平成 22 年 8 月発行）

I. 肉眼的所見：産道に外傷がないか詳細に検索する。（ホルマリン固定後に行うのが望ましい）特に子宮頸部に見られる裂傷は小さなものでも記載する。子宮体部・底部の浮腫状変化の有無を観察する。肺は浮腫状で出血を伴い、右室が拡大し、肝臓はうっ血を示すことがあるが特異的な所見ではない。時に肺動脈内に胎便・胎脂・毳毛が見られることがある。

II. 組織学的所見：肺血管内に羊水成分を見いだすことが診断に重要である。羊水成分として胎児皮膚由来の上皮成分・毳毛・胎脂・胎児の腸管や胎便に由来するムチン・胆汁色素が挙げられる。これらはHE染色で同定することができるが、見落としやすい傾向にあるので、アルシアンブルー染色（メルク社製）や *cytokeratin* の免疫組織化学染色を併用した方が良い。凍結切片（ホルマリン固定後でも可。ただしパラフィン包埋はしない）でズダンⅢ染色を行い胎脂由来の脂肪成分を検出することも有用である。また両肺各葉から最低 1 個ずつの肺組織標本を採取する。子宮は頸部・体部・底部の最低左右 6 か所はブロックにし、肺と同様の検索を行う。DICを示す羊水塞栓症には子宮組織内の静脈に羊水成分が検出されることがある。また子宮体部・底部間質に広範な好中球浸潤を示すことがある。

III. 血清を採取し、浜松医科大学産婦人科教室での解析に供する。血清は遮光・冷凍保存する。（登録事業については後述）

IV. 死因が羊水塞栓症よりも他の疾患の可能性が高くても、分娩直後に死亡した女性では両肺に羊水成分がないか観察し、羊水が母体循環血液中に入りうるかどうか調べる。

V. 羊水成分が肺血管床に見いだせなくても本疾患は否定できない。アナフィラキシーショック様の病態を示すことがある。肺内小動脈内には好中球が充満していることがある。

VI. 肺動脈内に少数の羊水成分が見られることは正常妊娠でもみられることがあるが、多数の羊水成分が見いだせることは異常所見である。肺動脈の一部にトロホプラストが見られるものの、羊水成分が認められない場合は前述の臨床診断を参考にして判断する。

【羊水塞栓症登録（血清学的検査）事業】

羊水塞栓症登録事業では、羊水塞栓症が疑われた症例の臨床経過と患者血清を集積している。患者血清マーカーとして以下の項目を測定している。詳細・問い合わせは浜松医大産婦人科教室 <http://www2.hama-med.ac.jp/w1/obgy/afe2/top.htm> を参照のこと。

①亜鉛コプロポルフィリン (Z n C P 1) 正常値：1.6pmol/ml 未満

胎便中に含まれる物質で、HPLC 法により測定する。405nm の励起光に対して 580nm、630nm の蛍光を発する。

②シアリルT n (S T N) 正常値：46IU/ml 未満

ムチンを構成する母核構造の中の糖鎖。胎便中のムチンを認識する。

③C 3 正常値：80~140mg/dl / C 4 正常値：11~34 mg/dl

抗原抗体反応を補助する酵素。炎症やアレルギーで活性化される。

④インターロイキン8 (IL-8) 正常値：20pg/ml 未満

炎症性サイトカインの一つ。DICやSIRS・ARDSなどでも高値となる。

初発症状から①cardiopulmonary collapse type(心肺虚脱型)/classical type、②postpartum hemorrhage DIC・anaphylactoid type (産後出血DIC・アナフィラクトイド型)に分け、血清マーカーを比較したところ心肺虚脱型ではZ n C P 1・S T Nが異常高値を示し、産後出血DIC・アナフィラクトイド型においてはC 3・C 4が低値となる傾向が見られた。このことから、羊水塞栓症は羊水成分が母体血中に流入することにより肺動脈を機械的に塞栓する機序と、羊水成分の流入によるアナフィラクトイド反応によりDICや子宮筋の収縮不良が起こる機序があるのではないかと考えている。

将来的目標

羊水塞栓症、原因不明の産後大量出血・DICの原因に対する臨床的・基礎的研究を促進する。

Postpartum hemorrhage DIC・anaphylactoid typeの羊水塞栓症の疾患概念を病理学的・病態生理学的に実証し、疾患概念の確立をめざす。

文献

- (1) Kanayama N, Inore J, Ishibashi-Ueda H et al. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res. 37: 58-63, 2011.

(4) 産科危機的出血への対応ガイドラインに沿い、適切な輸血法を行う

症例 5.

20代、初産婦。吸引とクリステレル圧出法によって娩出、胎盤娩出後に子宮からの出血多く、「弛緩出血」と診断。血圧は、50～60/20～30mmHgと外出血量の割に低値であった。出血が持続、別の医師によって分娩3時間後に「子宮内反症」と診断される。全身麻酔下に、手動的に整復される。その後、輸血が開始されるが、心停止となる。蘇生がなされるが、DICとなり、高次施設へ搬送後死亡となる。病理解剖は未施行。

評価

子宮内反症の早期診断とともに、適切な輸液、輸血が望まれた症例である。適切な輸液、輸血には、バイタルサインの改善や、より高度なモニター（たとえば中心静脈圧など）を指標とすることが推奨される。

症例 6.

30代、初産婦。既往歴：蕁麻疹、アレルギー性結膜炎。満期で性器出血あり、低置胎盤疑いにて総合病院紹介となる。数日後、破水。胎児心拍数図で遷延性徐脈が出現し、緊急帝王切開を行った。術後ICU入室。帝王切開縫合時より創部からのサラサラした出血が始まり、子宮は弛緩状態であった。出血持続（2000ml超える）するためRCC-LRとFOY投与。検査所見で、血中ヘモグロビンは7g/dL台、Fibrinogen 50mg/dl以下、PT時間延長、D dimer 100 μ g/ml以上と異常高値、血小板数は正常であった。その後も出血増量するためMAPを投与。出血さらに継続し、4000mlを超える。数時間後、心停止。心マッサージ施行するも心室細動持続、肺停止、永眠する。病理解剖は子宮の静脈にアルシャンブルー陽性像が観察され、子宮体部筋層は浮腫状で顆粒球の間質浸潤が著明に見られた。

評価

本症例はDIC型後産期出血の1例である。DIC型後産期出血は分娩後DIC・弛緩出血を主体とする疾患で羊水塞栓症の病態に近いとも考えられている。分娩後に「凝固しないさらさらした血液」から始まりその後、弛緩出血→大量出血→ショックとなるのが特徴である。病理学的には子宮体部の間質の浮腫状変化と好中球の間質浸潤が特徴的である。子宮静脈にアルシャンブルー陽性像（羊水成分）が認められることもある。検査所見では発症当初は血小板数より血中フィブリノーゲン量の減少が顕著である。フィブリノーゲン測定を重視し、フィブリノーゲン値が低下していたら迅速に対応する必要がある。産科DICの治療は適切な輸血療法と抗DIC療法が重要である。本例では新鮮凍結血漿投与と抗DIC療法が行なわれなかったのが問題として指摘される。産科DICでは充分量の新鮮凍結血漿とアンチトロンビンの投与を早期に行うことがポイントである。

症例 7.

30 代、初産婦。第 3 三半期、妊娠高血圧腎症、胎児機能不全にて緊急帝王切開となる。早産児
娩出直後、血圧の急激低下あり。その後、DIC が急速に進行し、子宮内に非凝固性の出血が大量
に貯留する。十分な輸液と新鮮凍結血漿を中心とした濃厚赤血球を、急速に輸血した。その上で、
再開腹、子宮全摘出術を行い、閉腹時に心停止となる。蘇生中の血中 K 濃度が 10mmol/L 以上
であった。蘇生に反応せず、死亡。病理解剖にて、肺の細血管内に、アルジャンブルー陽性、サ
イトケラチン陽性、STN 陽性の羊水・胎児成分が検出され、羊水塞栓症と診断した。

評価

周産期三次施設で、羊水塞栓症が起こったにも関わらず、すばやい輸液、輸血によって対応した。
しかし、急速輸血の製剤中に高カリウム濃度の製剤が含まれていたと考えられ、高カリウム血症
から心停止となったと推定された。現在、日赤からの赤血球製剤・全血製剤は、輸血後 GVHD
予防のため、放射線照射済みの製剤が各施設に保存されているが、中に上清カリウム値が高値の
ものがある。日赤では、輸血情報として、大量輸血時や腎障害患者における高カリウム血症の注
意を呼びかけている。また、高カリウムによる心停止時の治療についても、確立した方法が無い
ことが、症例検討会で問題となった。

背景

1. 産科出血はわが国の母体死亡の最も重要な母体死亡原因である。

平成 18 年から 20 年の 3 年間に、日本産婦人科医会に登録された母体死亡 73 例の主原因の中
で、症例 6, 7 のような羊水塞栓症も含めて、主原因が産科出血と考えられる例は、58% に上つ
た。また、平成 22 年 1 月から 10 月までの 31 例の母体死亡中、詳細がわかる 28 例中 15 例 (54%)
が、産科出血であった。厚生省心身障害研究費「妊産婦死亡の防止に関する研究」(主任研究者：
武田佳彦東京女子医科大学教授)による平成 3 年、4 年の 197 例中の妊産婦死亡調査においても、
産科出血は 38% で第一位であった (1)。ただし、この統計では、羊水塞栓症は別統計である。
以上のように、産科出血はわが国の母体死亡の最も重要な原因である。産科危機的出血を予防し、
一旦起こった場合に、適切な治療を行うことは、わが国の妊産婦死亡の減少において、最重要課
題である。

2. 血液センターからの血液供給の問題点

製剤業務が赤字のため平成 25 年を目標に全国 11 カ所の血液センターが集約されることが決定
されている。分娩時大量出血は輸血の切れ目が母体生命の分岐点となるため、血液供給の確保と
その対策も各医療圏で早急に行う必要がある。コストパフォーマンスの関係ですべての分娩施設
で輸血用血液を十分にストックできない現状では、緊急時にはどのくらいの時間でどの程度の血
液を準備できるかを各施設で常日頃からシミュレーションしておくことが大切である。

3. 新鮮凍結血漿 (FFP) の使用制限についての問題点

輸血の安全かつ適正使用を行った場合に算定できる、輸血管理料が平成 17 年に制定された。

その中の項目として FFP の年間使用単位が RCC 年間使用単位との比で、輸血部門の専門化施設では 0.5 未満、準整備施設では 0.25 未満とする使用基準値を遵守した場合に、輸血管理料が算定できるようになった。(ただし、血漿交換は除く) このために臨床現場では、FFP の使用が控えられる方向付けがなされた。しかし産科出血とくに産科 DIC では凝固因子の補充が極めて重要である。欧米のようにクリオプレシピテートやフィブリノーゲン製剤が産科出血に保険適用されていないわが国では FFP に頼らざるを得ない。一般に、産科出血では FFP を充分使用することが必要であり、産科については輸血管理料の使用基準からははずすことを産科婦人科学会等から要望しているところである。いずれにしても産科 DIC では母体救命の観点から FFP を充分投与可能であるシステムの構築が必要である。

提言の解説

1 診断

ポイントは病態把握に際して外出血量だけで判断しないことである。大量出血の早期対応として外出血量が単胎の経腔分娩では 1000 mL を超えたら、帝王切開では 2000 mL を超えたら、輸血の準備をするのが望ましい。しかし分娩時の出血は床やベッド等に漏出しやすいこと、羊水が混入していることもあり、正確な出血量の把握は難しいことがある。さらにまとめて出血量を計測すると過少評価しやすいことも念頭に置く。分娩では外出血量が少量でも生命の危機となる内出血すなわち腹腔内出血・後腹膜腔出血を来す疾患(頸管裂傷、子宮破裂など)もある。内出血は診断が難しい場合があること、外出血が主体であっても分娩室では正確に出血量を把握することが難しいことなどがあり、出血の程度は循環動態から診断することが重要である。循環動態の把握には脈拍数を収縮期血圧で割ったショックインデックス (SI) が簡便で有用である。SI が 1 を超えたら、輸液を増加し輸血の準備を行う。SI が 1.5 を超えたら輸血を行う。

産科出血の特徴として DIC が早期に発生しやすいことが挙げられる。羊水塞栓症や DIC 型後産期出血では大量出血の前に DIC が発生することもある。比較的少量の出血でも「さらさらした凝固しない性器出血」をみたら産科 DIC の可能性を考慮する。産科 DIC スコア(表 1)は早期対応として有用といえる。「さらさらした凝固しない血液」に遭遇したら血中フィブリノーゲン値、FDP、D-Dimer、血小板数を測定する。産科 DIC スコアが 8 点以上であれば産科 DIC として対応する。

表1 産科DICスコア（備考）

以下に該当する項目の点数を加算し、8点～12点：DICに進展する可能性が高い、13点以上：DIC

基礎疾患	点数	臨床症状	点数	検査	点数
早 剥（児死亡）	5	急性腎不全（無尿）	4	F D P :10 μ g/dL以上	1
“（児生存）	4	“（乏尿）	3	血 小 板 :10万mm ³ 以下	1
羊水塞栓（急性肺性心）	4	急性呼吸不全(人工換気)	4	フィブリノゲン:150mg/dL以下	1
“（人工換気）	3	“（酸素療法）	1	P T :15秒以上	1
“（補助換気）	2	臓器症状（心臓）	4	出血時間 :5分以上	1
“（酸素療法）	1	“（肝臓）	4	その他の検査異状	1
DIC型出血（低凝固）	4	“（脳）	4		
“（出血量:2L以上）	3	“（消化器）	4		
“（出血量:1～2L）	1	出血傾向	4		
子 癇	4	ショック（頻脈:100以上）	1		
その他の基礎疾患	1	“（低血圧:90以下）	1		
		“（冷汗）	1		
		“（蒼白）	1		

2 対応

1) 出血性ショックに遭遇したら

治療としてはまず十分な晶質液の投与、必要に応じて人工膠質液の投与を行う。輸液は細胞外液製剤を2000mLくらいまでとする。人工膠質液大量使用は出血傾向を招くため1000mL程度までとする意見もある。同時に出血原因の探索・除去に努める。圧迫止血などの1次止血は可能ならば速やかに行う。出血がさらに持続しSIが1.5以上あるいは乏尿、末梢冷感、SpO₂低下などのバイタルサイン異常の場合は産科大量出血と判断し新鮮凍結血漿と赤血球製剤の輸血を開始する。高次施設においては集学的治療が必要なことから可能なかぎり集中治療部で治療する。

産科危機的出血ガイドラインは、日本麻酔科学会および日本輸血・細胞治療学会が2007年に発刊した危機的出血ガイドラインの、産科出血の特性を考慮したものである。したがって、全体を把握して指示を行うコマンドーの重要性と、リスクの層別化（risk stratification）に対するトリアージの概念がキーポイントであることは変わらない（図10）。たとえば、大量産科出血で輸血を急がなければ救命が難しいと判断される場合、救命を最優先した、未交差同型血を用いる。また、心停止が切迫しているような超緊急時には異型適合血、すなわちO型赤血球製剤とAB型新鮮凍結血漿を使用するなどである。

2) さらにさらした出血を伴う出血（産科DIC）に遭遇したら

まず早い時期に血中フィブリノーゲン、血小板数を測定する。発症初期では血小板数は正常値で、フィブリノーゲンのみが減少することが多い。フィブリノーゲン値100mg/dl以下ならDIC治療を検討する。産科疾患では大量出血の前にすでにDICが発生していることがある。産科DICスコアを可及的速やかに算出し、産科DICスコアが8点以上ならアンチトロンピン（3000単位）と新鮮凍結血漿10～15単位以上をまず投与することは試みて良い方法である。ポイン

トは赤血球製剤よりも新鮮凍結血漿を優先することである。赤血球製剤はあくまで出血量を見ながら投与すればよい。血小板の投与はDICの状態をみながら考える。多酵素阻害剤であるメシル酸ガベキサート20~40mg/kg/dayまたはメシル酸ナファモスタット0.06~0.2mg/kg/hrは適宜使用しても可である。輸血療法、薬物療法で十分な止血効果が得られない場合、子宮動脈や内腸骨動脈の塞栓術、子宮全摘術も考慮する。

**コマンドーの決定とリスクトリアージ
緊急度コードを用いた輸血管理部門への連絡と輸血**

患者、出血の状態	緊急度コード	赤血球製剤の選択例
出血しているが循環は安定	Ⅲ	交差済同型血
昇圧剤が必要 (産科的危機的出血)	Ⅱ	未交差同型血も可
心停止が切迫 (危機的出血)	Ⅰ	異型適合血 (緊急O型血も可)

図 10

将来的目標

1. 地域において、迅速な産科出血に対する対策を立てる

わが国の妊婦死亡の中で、産科出血が多い一つの原因として、小規模な産科施設が散在していることが指摘されている。(1)このため、平成8年に周産期医療対策整備事業が開始され、周産期施設の集約化が始まった。しかし、産婦人科診療に携わるマンパワーの減少、日赤の集約化など輸血事業を巡る問題が、産科危機的出血に対して大きく影を落としている。このため、地域性をもって、産科出血に対する診療体制を構築していく必要がある。第一次施設における、血液検査、クロスマッチ、輸血の確保を、高次施設との連携など、日ごろからシミュレーションを行っておくことが重要である。すなわち、地域別に、迅速な産科出血に対する具体的な対策を立てることをまず目標とする。

2. 産科危機的出血への対応ガイドラインの検証を行う。

平成 22 年に、産科出血の特殊性を考慮して、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児学会、日本麻酔科学会、日本輸血細胞治療学会が共同で、「産科危機的出血への対応ガイドライン」を制定した(図 11)。(2)患者と出血の状態と、治療への反応性に対して、緊急度をトリアージすることを試みたものである。このガイドラインの有効性の検証を、学会等でおこなうことを将来的目標として提言する。

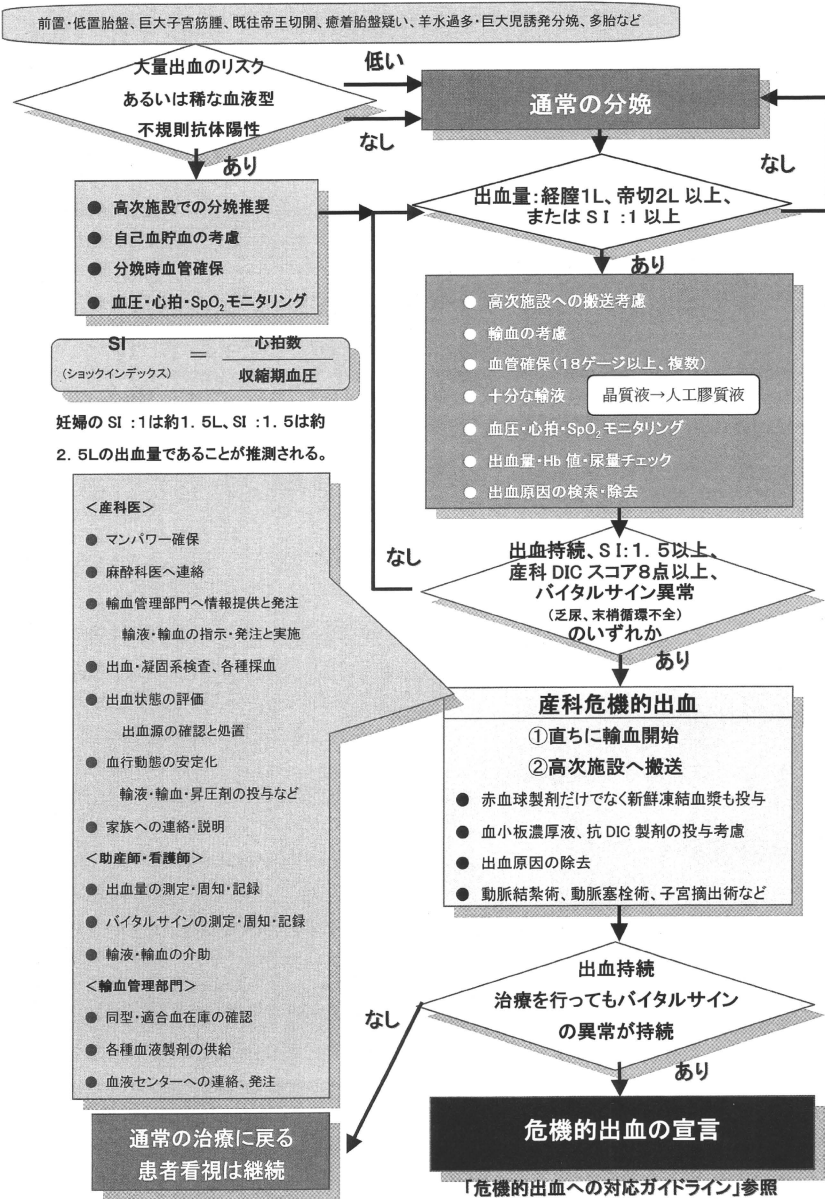
3. 急速輸血による高カリウム血症の予防と治療策を立てる。

症例 7 において、急速輸血が原因の高カリウム血症から心停止をした場合に、現在 GI 治療などある程度の効果があるものの、有効な治療方法がない。この事態に対する、予防と治療策を立てることを目標とする。

文献

- (1) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M et al. Causes of maternal mortality in Japan. JAMA 283:2712-2714, 2000.
- (2) 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会、日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会. 産科危機的出血への対応ガイドライン.2010年4月

図 11. 産科危機的出血への対応フローチャート（日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期新生児学会、日本麻酔科学会、日本輸血細胞治療学会）（2）



(5) 脳出血の原因として妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群の重要性を認識する

症例 8

40 代、初産婦。1 週に予定日超過のため誘発分娩を行ったが有効陣痛とならず一旦中止。その後、血圧の上昇が見られ (182/84 mmHg)、緊急帝王切開術で児を娩出した。術後、四肢の痙攣がみられ CT 撮影したところ脳出血を認めた。緊急開頭術を行ったが死亡となった。

評価

脳出血は、間接妊産婦死亡の上位を占める重要な疾患である。本例は分娩時に発症した妊娠高血圧症候群による脳出血と考えられる。本例のように母体年齢が 40 歳であることは脳出血のリスクが高いと考えられる。また、妊娠高血圧症候群が背景にある場合、脳出血の予後は悪化する。本例では迅速に CT 撮影され脳外科による開頭血腫除去術が行われている。救命できなかったが妊娠関連の脳血管障害に対して脳神経外科などの他科との連携が重要である。

背景

われわれ厚生労働省科学研究班は、妊娠関連脳血管障害の実態調査を行った。(1) 全国の総合病院、周産期母子医療センター、大学病院を対象に、平成 18 年 1 月から 12 月の 1 年間に行われた治療例をアンケート調査した。調査対象の 1,582 施設中、1,108 施設から回答が得られた (回収率 70%)。登録された 184 例の内訳は、脳出血 39 例、くも膜下出血 18 例、脳梗塞 25 例、脳静脈洞血栓症 6 例、子癇・高血圧性脳症 82 例、その他 11 例であった。(図 12)回収率も考慮して、子癇を除いた脳血管障害合併妊娠の発生は、年間約 120 例と考えられ、これは東京都で月間 1 例発症していることとなる。

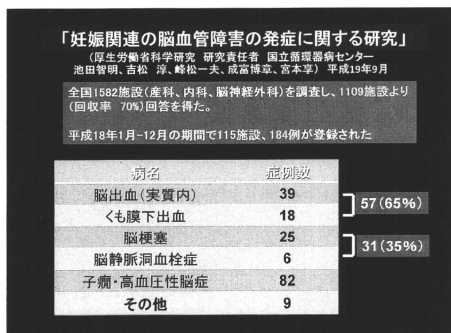


図 12

1. 妊産婦死亡には出血性脳血管障害が重要

わが国においては、欧米のそれと対照的に、脳出血およびくも膜下出血の出血性疾患が脳梗塞および脳静脈洞血栓症の梗塞性疾患の約2倍発生していた。これは、台湾の統計と同じであり、東アジア人の傾向が伺える(図13)。死亡と、一般的な行動に介助が必要と定義される修正ランキンスコア3度以上の重度後遺症の率からみても、脳実質内出血(以下、脳出血と呼ぶ)は、それぞれ約20%と40%であり(表2)、脳出血対策の重要性が再認識された。

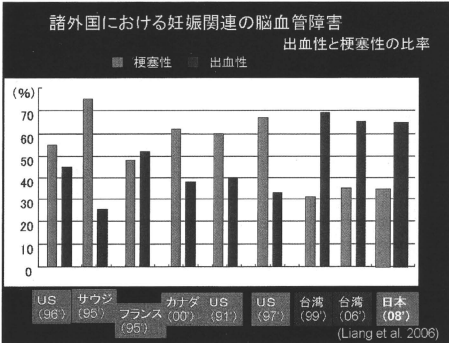


図 13

	死亡率	死亡+重度後遺症率 (修正ランキン スコア ≥3度)
脳出血	7/38 (18%)	23/38 (61%)
くも膜下出血	0/17 (0%)	4/17 (24%)
脳梗塞	0/19 (0%)	7/19 (37%)

表 2

2. 妊娠は脳出血を増加させる

本調査から、妊娠関連の脳出血死亡は7例であった。平成18年の人口動態統計中の脳出血死亡を、25歳から40歳まで5歳毎に妊娠関連と非妊娠関連とに分けて、図14に表した。30代では、約2倍妊娠関連の発症率が高いことがわかる。一般に、各疾患についての死亡率について、妊娠と非妊娠関連の統計をとった場合、妊娠関連の方が有意に低率であることが知られており“healthy pregnant effect”と呼ばれている。図15はわが国の、各年代における、妊娠と非妊娠関連の女性死亡率を表したものであるが、妊娠関連の死亡率は、非妊娠関連の約10分の1である。以上の結果から、妊娠は脳出血を20倍(2×10)程度、増加させると推定している。

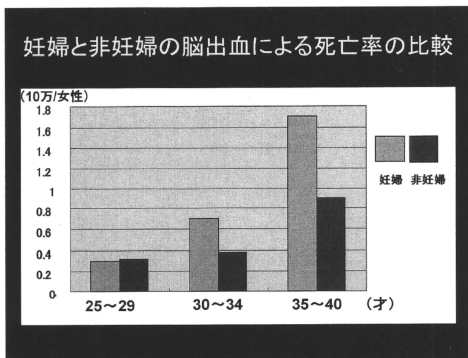


図 14

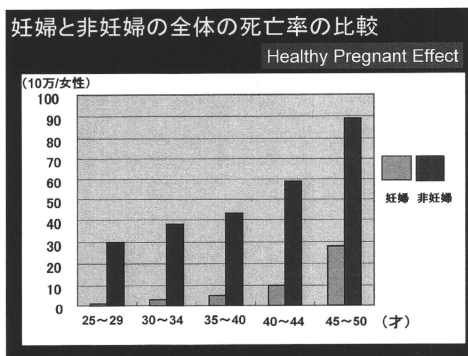


図 15

3. 妊娠関連脳出血の発症は分娩周辺に注意

図 16 に、発症時期別の脳出血、くも膜下出血、脳梗塞および脳静脈洞血栓症の頻度を示した。梗塞性障害が、分娩時と分娩後 24 時間以内にほとんど起こっていないのに比べて、脳出血は 4 つの異なる時期それぞれ同等におこっていることがわかる。しかし、分娩時は約 1 日、妊娠中が約 8 ヶ月、分娩後 24 時間以上が 1 ヶ月以上であることを考慮すると、いかに分娩周辺に集中しているかが示唆される。

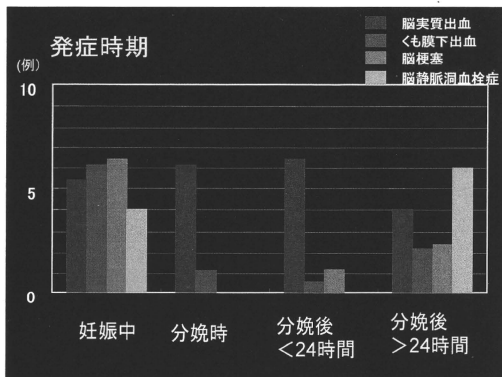


図 16

4. 妊娠関連脳出血の原因疾患と、それによる予後の差

脳出血の原因は、約 4 分の 1 が HELLP 症候群を含む妊娠高血圧症候群、約 4 分の 1 が脳血管異常であり、これには脳動静脈奇形ともやもや病が含まれる。残りのおよそ半数は、原因不明であった（表 3）。図 17 に原因別の死亡と予後不良の割合を示したが、妊娠高血圧症候群特に HELLP 症候群で脳出血を起こした場合が、他の原因で起こした場合よりも、重篤であることが示された。

脳出血の基礎・合併疾患	
基礎疾患(合併疾患)	
妊娠高血圧症候群・HELLP症候群	10(25.6%)
脳動静脈奇形	7(17.9%)
もやもや病	4(10.3%)

表 3

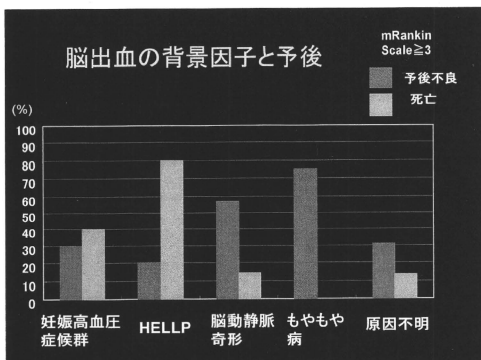


図 17

5. 脳出血を早期に発見することは、死亡減少につながるが、予後の改善には影響しない

表 4 は、死亡と予後不良に関する項目を、単因子解析したものである。HELLP 症候群は、死亡に対して約 40 倍、予後不良に対して約 20 倍リスクが増え、妊娠高血圧症候群も死亡に対して約 5 倍リスクが増えることから、これらの疾患対策が必要であることが、再度示された。発症から、CT で脳出血を診断するのに 3 時間以上かかった例では、死亡リスクを 6 倍増加させた。予後不良に関しては増加させなかった。図 18 に図示したが、3 時間以内に診断された例は、死亡は回避される傾向があったが重篤な障害まで回避することはできなかった。これは、意識障害や頭痛といった症状が重篤であった例は、臨床現場において CT 検査の必要性がより大きかったために、結果的に早期診断につながったとみるべきであろう。脳出血は、発症時の出血量と脳の部位で予後が決定され、その後の診断時期の早い遅いは、予後不良の程度と直接関係しないという、臨床的エビデンスに一致するものである。

脳出血の予後因子別のOdds比

Odds ratio (95% CI)

	予後不良	死亡
35歳以上	0.8 (0.2 - 3.4)	2.2 (0.4 - 11.8)
妊娠高血圧症候群	2.0 (0.4 - 9.5)	5.6 (1.0 - 31.7)
HELLP症候群	21.5 (1.1 - 424.4)	40.0 (3.3 - 483.7)
発症時中等度以上の意識障害	3.6 (1.7 - 7.8)	0.8 (0.6 - 1.1)
診断までの時間、3時間以上	0.4 (0.1 - 1.6)	6.1 (1.0 - 37.5)
手術	0.8 (0.2 - 3.0)	0.4 (0.1 - 1.9)

表 4

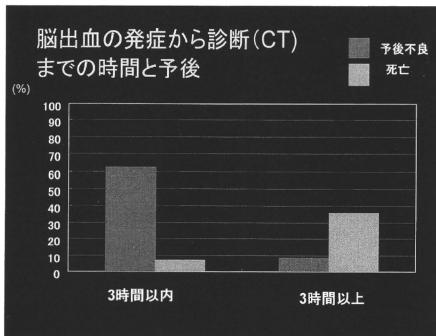


図 18

6. 脳神経外科との連携を図ることが重要である。

図 19 に、脳出血、くも膜下出血、および脳梗塞症例が発症した場合の初めに受診した診療科と最終的に受診した診療科を示した。初診は、産婦人科がほとんどであったが、最終的には脳外科で診療することがほとんどであり、特に脳出血では脳外科に約 90%が受診した。したがって、産婦人科と脳神経外科との連携をスムーズにすることの重要性が示された。

しかし、われわれ厚生労働省研究班の調査によって、全国の総合周産期母子医療センターの約 2 割は、妊産婦の脳血管障害に対応できないことが判明した。平成 16 年の奈良大淀病院、平成 18 年の東京墨東病院の妊婦脳出血症例は、脳出血などの一般救急を合併した症例に当時の周産期救急体制が、対応できないことで、社会問題まで発展した。

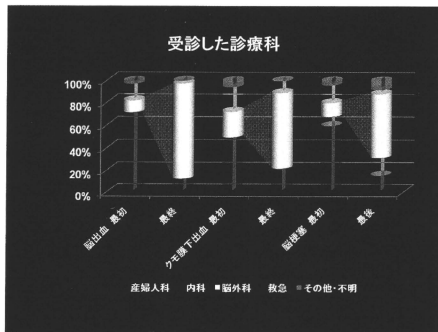


図 19

7. 脳血管障害は、妊産婦死亡の第 2 位である。

厚生省心身障害研究費による「妊産婦死亡の防止に関する研究班」(主任研究者: 武田佳彦 東京女子医科大学教授) は、平成 3, 4 年の 197 例の妊産婦死亡調査を行い、脳血管障害(すべて脳出血とくも膜下出血)は 28 例(14%)と、第 1 位の産科出血 74 例(38%)に次いで多い原因であった(2)。

提言の解説

1. 脳出血の原因として妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群の重要性を認識する

妊娠高血圧症候群と HELLP 症候群が原因の脳出血は、死亡や予後不良となる頻度が他の原因の脳出血と比べて高い。また、他の原因のものに比較して、出血の予防が可能と考えられ、まず、妊娠高血圧症候群の管理法と、HELLP 症候群の早期発見に対して、対策を講じることが提言として挙げた。

中林らは、日本産科婦人科学会専門医研修指定病院と救命救急センター998施設を対象に2004年に起こった妊産婦死亡を含めた重症管理妊婦に関するアンケートを行った(3)。この調査でも、HELLP 症候群の約4%に脳出血を伴い、その原因としての重要性が示された。注目すべきは、単胎の HELLP 症候群の71%に妊娠高血圧症候群を伴うのに比べて、双胎の HELLP 症候群で妊娠高血圧症候群を伴う例は、わずか25%であることがわかった。このことは、多胎においては、高血圧や蛋白尿などの妊娠高血圧症候群の徴候のみで管理した場合に、HELLP 症候群を見逃す可能性があり、血小板や肝機能などの定期的なチェックが、HELLP 症候群の早期発見に役立つのではと考えられる。

また、HELLP 症候群は内科の救急外来を受診することがあるので、妊婦が悪心・嘔吐、全身倦怠感で受診すれば、必ず血圧を測定し、高血圧、肝機能障害、血小板があれば直ちに産婦人科の診療を要請すべきである。

これらは、ガイドライン化に関して、学会などで検討されることが望ましいと考える。

2. 脳神経外科との連携を強化する。

平成23年に医会に登録された妊産婦死亡は39例であり、脳出血はそのうち2例のみであった。平成18年の妊娠関連脳血管障害調査において、1年間で7例の脳出血死亡があったところから、平成23年で未登録の脳血管障害による死亡症例が数例あることが推定される。医会への登録が、産婦人科医会会員に限られたことが、この過少登録の原因であろう。したがって、今後、他科の医師、特に脳神経外科医による登録も推進する必要がある。

また、診療体制において、脳神経外科との連携体制を構築または強化する必要がある、今後の問題点として挙げる。

将来的目標

1. 妊娠高血圧症候群、HELLP 症候群における、脳出血予防対策を検討する。
2. 脳神経外科医による、日本産婦人科医会への妊娠関連脳血管障害死亡例の登録を促進する。
3. 妊娠関連脳血管障害の診療体制における、脳神経外科と産婦人科との連携を強化する。

文献

- (1) 池田智明、吉松淳、峰松一夫、成富博章、宮本享. 妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」61-112, 2009.

- (2) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M et al. Causes of maternal mortality in Japan. JAMA 283:2712-2714, 2000.
- (3) 中林正雄、竹田省、久保隆彦ら. 妊産婦死亡および重症管理妊産婦調査の解析—早剥、HELLP 症候群ならびに子癇に関して—。厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」187-198, 2009.

(6) 妊産婦死亡が発生した場合、産科ガイドラインに沿った対応を行う

提言の解説

産婦人科ガイドラインでは、「妊産婦が死亡した時の対応は？(CQ903)」という設定で、以下のように Answer が記載されている。当該事例が発生した場合には、このガイドラインに準拠した対応を行う。

Answer

1. 当該施設における「院内事例調査委員会」などの院内の届出、調査システムにそって対応する。(A)
2. 日本産婦人科医会と各都道府県産婦人科医会に妊産婦死亡連絡票を提出し、その後、事例についての詳細を日本産婦人科医会に調査票を用いて報告する。(A)
3. 剖検の承諾が得られるよう極力努力する。(A)

妊産婦死亡は、「妊娠中または妊娠終了後満 42 日未満の女性の死亡で、妊娠の期間および部位には関係しないが、妊娠もしくはその管理に関連した、又はそれらによって悪化した全ての原因によるものをいう。ただし、不慮または偶発の原因によるものを除く」と定義されている。妊娠終了後 42 日～1 年に発生したものは、後発妊産婦死亡と呼び、WHO では後発妊産婦死亡を含めた 1 年未満の妊産婦死亡を統計に利用している。妊産婦死亡は、妊娠・分娩・産褥における産科的合併症が原因で死亡した直接産科的死亡と、妊娠前から存在した疾患または妊娠中に発症した疾患による死亡で、直接産科的原因によらない妊娠の生理的作用で悪化したと考えられる間接産科的死亡に分けられる。わが国において、全体で年間 40 例～60 例程度の妊産婦死亡が発生している。

妊産婦死亡発生時の初期対応

- 担当医が遺族に対して、死亡の経過説明とグリーフケアを、誠意を持って行う
- カルテ記載をできるだけ詳細に行う
- 「院内事例(事故)調査委員会」などが整備されている場合には、施設のシステムに従って報告、対応する

(日本産婦人科医会は、「妊産婦死亡初期対応マニュアル」を作成し配布しており、それも参考になる。)

日本産婦人科医会への報告

日本産科婦人科医会は、平成 16 年以降、「偶発事例報告事業」として、妊産婦死亡、満期新生児死亡、新生児脳性麻痺などの発生した場合、会員は各都道府県産婦人科医会に事例報告する事業を行っている。平成 22 年以降、妊産婦死亡報告を独立させた「妊産婦死亡報告事業」が開始された。

この事業の目的は、発生頻度の低い妊産婦死亡事例を確実に収集し、より詳細な資料