

妊産婦死亡に対する剖検マニュアル作成に向けて
—肺血栓塞栓症—

研究協力者 植田 初江 国立循環器病研究センター臨床病理科 医長
研究協力者 高木弥栄美 国立循環器病研究センター心臓内科 肺循環
研究代表者 池田 智明 国立循環器病研究センター周産期・婦人科 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しばしばであり、病理所見による診断は意義が高い。

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56例について解析をすすめてきた。昨年度まで、羊水塞栓症について検討してきたが、今年度は、羊水塞栓症、出血性ショックに続いて第3位であった肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism: PTE）に着目した。PTEは深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）を原因とするものが多く、DVTの病歴があれば、出産前に下大静脈フィルターを挿入し、PTEを予防することが可能である。本年度は妊婦にtemporaryの下大静脈フィルターを挿入した症例について報告する。

緒言

産科領域においては深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）の約4～5%が急性肺血栓塞栓症（acute pulmonary thromboembolism: acute PTE）に関連していると言われ、また、acute PTEの約90%は下肢DVTに起因するとされている¹⁾。日本でのPTEの妊娠、産褥期での発症率は0.02%（経膈分娩後0.003%・帝王切開分娩後0.06%）であり死亡率14.5%との報告がある²⁾。妊娠期におけるDVTの発症率は非妊娠時に比較し5倍以上、また帝王切開時には経膈

分娩と比較し7～10倍発症率が増加するとされている³⁾。そのうちPTEは分娩後に発症することが多く⁴⁾、帝王切開術後の発症が経膈分娩後の発症より22倍の発症率であるとの報告もある⁵⁾。日本でも生活習慣の欧米化に伴いDVTが急速に増加し、周産期におけるDVT発症も並行し増加していることから、PTEを合併し、PTEによる死亡が大きな問題となっている。2008年度の当研究班でも報告したように、本研究では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解析した。妊産婦死亡 182 例の内訳は下記の表のとおりであり、acute PTE は羊水塞栓症、出血性ショックに続いて第 3 位であった。

病理解剖 診断	症例 数	平均 年齢
羊水塞栓症	47	32.7±5.4
肺血栓性塞栓症	23	32.2±5.9
DIC(早剥、HELLP)	41	
敗血症	8	
弛緩出血	16	
前置・癒着胎盤	3	
子宮破裂	22	
急性妊娠脂肪肝	1	
内科・外科的合併症	18	
原因不明	3	

本年度はさらに妊娠中に temporary の下大静脈フィルターを挿入した症例(分娩例、非死亡例)についても検討したので報告する。

結 果

国立循環器病研究センターで妊娠中に temporary の下大静脈フィルターを挿入した症例は 2001 年から 12 例であった。全例 DVT を指摘されており、分娩 1 週間後に抜去されている。抜去された下大静脈フィルターの組織学的な解析では 12 例のほとんどが新鮮血栓で血小板血栓とフィブリンから構成されていた。(図 1)

考 察

妊産婦における深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症の機序について、妊娠中は生理的に過凝固の状態であり DVT を発症しやすく、特に妊娠中期は中枢側に massive な血栓を生じやすいといわれている⁸⁾。血栓形成の原因として、エ

ストロゲンの平滑筋弛緩作用により下肢の静脈に血流の鬱滞、また妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫による還流低下も重なり血栓形成が増強する^{7,8)}。妊娠関連性の DVT の 80% が左下肢に生じることについては子宮の増大ならびに腰椎と右総腸骨動脈により左総腸骨静脈が生理的に狭窄しやすいと考えられている⁹⁾。先天性血栓性素因としてはプロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などさまざま血液凝固系系の異常があるが妊娠中にその症状が出現しやすいことも関連している可能性がある¹⁰⁾。

骨盤内の静脈血栓は妊娠関連での DVT 発症の 10% 程度であるといわれている³⁾。先天性血栓性素因、欧米化による肥満女性の妊娠率の上昇、高齢出産などの後天性素因、帝王切開などの手術操作による総腸骨静脈領域の血管内皮障害・血液凝固能の亢進、術後の臥床により血栓が出現し肺血栓塞栓症の発症リスクとなる。

深部静脈血栓症ならびに肺血栓塞栓症を合併した場合には、ICU での呼吸循環動態管理などの集学的治療や抗凝固療法を行い、場合により一時的な下大静脈フィルターを挿入し分娩に臨む必要がある。自験症例では下肢 DVT に対しフィルター挿入下に分娩、血栓の消退縮小を確認した。分娩 1 週間後にフィルターを回収した。図 1 左は フィルターに付着した血栓を示す。病理組織にて器質化ならびに新鮮血栓が混在していた。(図 1 右) また 1800 年代後半のドイツの病理学者が呈した Zahn 線条といわれる血栓の堆積による年輪のようなフィブリンの層状形成を認める赤色血栓も認められた。(図 2) 一部には炎症細胞も伴っていた。以上のように妊婦における肺血栓塞栓症の病理像については様々な形態をとり一

定ではない。

まとめ

肺血栓塞栓症は急性発症であり、致命的となる可能性がある。周産期領域においては妊婦であること自体がDVTの素因であり肺塞栓症を合併するリスクが高い。また慢性肺血栓塞栓症の素因のなりうる可能性も示唆し、予防対策ならびに早期発見治療を取ることが重要である。

文献

- 1) Baker WF. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Med Clin North America* 1998;82:459-76
- 2) 小林隆夫・他：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症-1991年から2000年までの調査成績. *日産婦新生児血液会誌* 2005 ; 14 : 1-24 (II)
- 3) Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF, et al: Venous thrombosis during pregnancy: Leg and trimester of presentation. *ThrombHaemost* 1992; 67:519-520
- 4) Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al : Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: A 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706
- 5) Rutherford S, Montoro M, McGehee W,

- Strong T. Thromboembolic disease associated with pregnancy: an 11 year review [abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164(Suppl):286
- 6) Ulander VM, Lahtola A, Kaaja R: Long-term outcome of deep venous thrombosis during pregnancy treated with unfractionated heparin or low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2003;111:239-242
 - 7) Gordon M: Maternal physiology in pregnancy in normal and problem pregnancies. In: *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*. Gabbe S, Niebyl J, Simpson J (Eds). New York, Churchill Livingstone, 2002, pp 63-92
 - 8) Macklon NS, Greer IA, Bowman AW: An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:191-197
 - 9) Ray JG, Chan WA: Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium; A meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54:265-271
 - 10) Andra H. James, MD, MPH. Pregnancy and thrombotic risk: *Crit Care Med* 2010; 38[Supple]:S57-S63

图 1

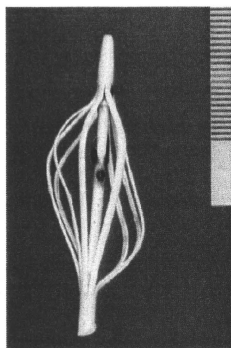
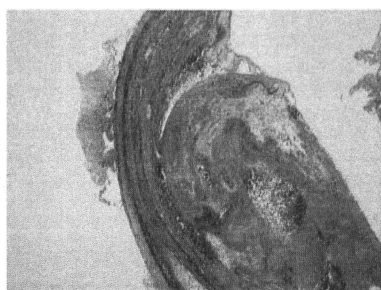
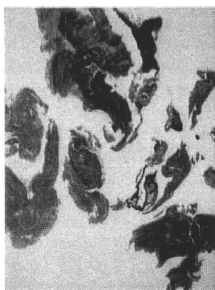


图 2



摘出子宮におけるアナフィラトキシン（C3aR、C5aR）および種々のサイトカイン(IL-6,IL-8,IL-10,IL1 β ,TNF- α ,TGF- β)の免疫組織学的検討

研究協力者 中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療センター検査科 部長

研究協力者 木本哲人 大阪府立母子保健総合医療センター検査科 臨床検査技師

要旨

羊水塞栓症は、死因として最も頻度が高く、また分娩後 DIC、原因不明弛緩出血、常位胎盤早期剥離として臨床診断されている症例の中にも多く含まれている可能性が高い。病理学的診断においても典型的に多数の羊水内容物が肺血管内に認められ、広範に塞栓を生じている例以外では、診断に困難な症例も少なくない。一方で、羊水塞栓症の進展には、物理的な羊水内容の肺血管内での貯留自体よりも、アナフィラキシーを含め生体の反応が重要であるともいわれている。このような観点から、今年度は、妊婦における産後の大出血等により摘出を予後なくされた症例につき、アナフィラキシー反応に関与する補体関連物質および種々のサイトカインの免疫染色を行い、羊水塞栓症診断の可能性および羊水塞栓症との関連を検討した。

結果は、子宮組織において、羊水塞栓症診断例と他の疾患とを比較し、羊水塞栓症例で有意にアナフィラキシンマーカー(C3aR)の増加が認められた。炎症性サイトカインについて、羊水塞栓症診断例と他の疾患とを比較したが、有意な結果は乏しかった。

研究目的

妊産婦の死亡は重篤且つ急激な経過をとり、その基礎疾患については臨床的に診断困難なことが多い。妊産婦死亡の正確な診断のために、肺の解析は極めて重要であるが、子宮においてもその検索は重要である。羊水塞栓症の診断には、

肺の血栓・栓塞が重要であることはいうまでもないが、その発生メカニズムに対してアナフィラキシーの存在の有無が注目されている。補体成分の C3a、C4a、C5a は、アナフィラキシーの惹起に重要な物質である。病理標本において、受容体の生成を分析することによりアナフ

イラキシーの動態解析が可能である。更にこれらの例で、炎症性サイトカインの関与があるか？関与するとすれば、どのようなサイトカインかを検討するために、保存検体から解析可能な抗体で免疫染色を施行した。

A. 研究方法

産後の出血等により摘出を余儀なくされた子宮 8 例を用いた。3 例は、羊水栓塞症の診断が確定されており、1 例は羊水栓塞症が強く疑われているが、DIC（詳細不明）の症例である。コントロールとして、早剥が 1 例、頸管裂傷が 3 例である。

アナフィラキシー反応に関与する補体関連物質および種々のサイトカインの免疫染色を行い、羊水栓塞症の可能性を検討した。アナフィラキシー反応に関しては、C-kit（ニチレイ）、C3aR(Santa Cruz)、C5aR(Santa Cruz)、また、炎症関連物質として種々のサイトカイン；IL-6(Santa Cruz)、IL-8(Santa Cruz)、IL-10(Santa Cruz)、IL1 β (Santa Cruz)、TNF- α （コスモバイオ）、TGF- β (Santa Cruz)、IL2R（ニチレイ）を用いた。

B. 研究結果

子宮標本におけるアナフィラキシーなどの免疫染色の結果を表 1 に示す。C3aR は粘膜において、5 例に陽性であった。3 例は、羊水栓塞症確定例であり、1 例は当センターで臨床診断が不

明であるが、羊水栓塞症が強く疑われた例であった。他の 1 例は頸管裂傷例であった（図 1）。筋層においては、羊水栓塞症のみならずほとんどの例において陽性であった。早剥の 1 例にのみ陰性であった。陽性部位は、血球成分と考えられ、活性化リンパ球の可能性が考えられた。C5aR はほとんどが陰性であったが、羊水栓塞症の 1 例と羊水栓塞症疑い症例にのみやや強い陽性像を示した（図 2）。陽性部位は、血管内皮あるいは線維芽細胞などが考えられた。この例は、羊水栓塞症が疑われた症例であった。しかし、羊水栓塞症確定例においては陽性像を示さなかった。筋層においては、全例において陰性であった。肥満細胞の浸潤の有無を見るために CD117(Ckit) の染色を行ったが、全ての例で陰性であった。また、IL2R の発現も見だが陰性であった。

サイトカインの発現を見たのが表 2 である。IL6 は、3 例において陽性像を示した。2 例は羊水栓塞症であった。しかし、非羊水栓塞症例（症例 5）においても強陽性を示す例もあり、特異な所見とは考えられなかった。IL8、IL10、TNF- α においては全例陰性であった。IL1- β は少数の例で陽性像であったが、羊水栓塞症例に特異な所見とは言えなかった。TGF β は多くの例で陽性を示した。粘膜側はほぼ全例に陽性であったが、筋層側で、羊水栓塞症

例に強く発現される傾向があった。

C. 考案

アナフィラキシーの形成に重要な anaphylatoxin は肥満細胞を刺激し、ヒスタミンなどの放出に関与する (図 3) ¹⁾。Anaphylatoxin の重要な一部である C3aR の免疫染色を今回施行した。C3aR は、C3a に対応するレセプターで、脳や活性化 B リンパ球において、喘息等のアレルギー状態のときに発現が見られる ²⁾。3 例の羊水塞栓症診断症例は強い陽性所見を示し肺での羊水塞栓症診断の補助診断として利用される可能性が考えられる。一方、C5aR は肝臓・肺や血管内皮細胞にアレルギー疾患や炎症性疾患時に発現される ^{3),4)}。

子宮標本における C3aR や C5aR の検討では羊水塞栓症例により強く発現が見られた。一方、子宮の羊水流入の検討では、有意な差が得られず、子宮ではむしろアナフィラトキシンの方が羊水塞栓症の補助診断として役立つ可能性がある。炎症関連のサイトカインに関して、IL6 や TGF- β など診断に役立つ可能性があるものの、大部分は否定的であった。今後多くの症例で検討したい。

D. 文献

- 1) Rubin E and Farber JL. Pathology 2nd edi. Lippincott, Philadelphia 1994, p48
- 2) Humbles AA et al A role for the C3a anaphylatoxin receptor in the effectoe phase of asthma. Nature

2000;406:998-1001

- 3) Floreani AA, Heires AJ, Welniak LA et al Expression of receptor for C5a anaphylatoxin(CD88) on human bronchial epithelial cells. J.Immunol 1998;160:5073-81
- 4) Gasque P, Singhrao SK, Nel JW et al Expression of the receptor for complemet C5a anaphylatoxin(CD88) is upregulated on reactive astrocytes, microglia and endothelial cells in the inflamed human central nervous system. Am. J.Pathol 1997;150:31-41

E. 今年度の研究発表 (論文)

1. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N. 「 Brachmann-de Lange syndrome with congenital diaphragmation hernia and NIPBL gege mutation 」 Congenital Anomalies 2010; 50: 2 129-132
2. Namba F, Hasegawa T, Nakayama M, Hamanaka T, Yamashita T, Nakahira K, Kimoto A, Nozaki M, Nishihara M, Mimura K, Yamada M, Kitajima H, Suehara N, Yanagihara I. Placental Features of Chorioamnionitis Colonized With Ureaplasma Species in Preterm Delivery Pediatric Research 2010; 67:166-172
3. Ito Y, Goldschmeding R, Kasuga H, Claessen N, Makayama M, Yuzawa Y,

- Sawai A, Matsuo S, Weening J, Aten J. Expression patterns of connective tissue growth factor and of TGF- β isoforms during glomerular injury recapitulate glomerulogenesis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: 545-558
4. Ohata Y, Ozono K, Yamazaki M, Okada T, Nakayama M, Hirai H, Michigami T. Placenta Expresses Klotho and FGFR1 in Syncytiotrophoblast and Can Respond to FGF23. *PLacenta* 2010; 31: 153
5. Kohono M, Miura K, Yamasaki K, Nakayama D, Yoshimura K, Nakayama M, Masuzaki H. A Case of Placental Mesechymal Dysplasia Placenta 2010; 31: 149
6. 中山雅弘. C M V 感染症の胎児・胎盤の病理 第 16 回 ヘルペス感染フォーラム, エムディエス 2010 40-43
7. 中山雅弘. 胎盤の組織学的所見 周産期医学 2010; 40: 1007-1013
8. 中山雅弘, 木本哲人, 植田初江. 羊水塞栓症における肺・子宮での組織および免疫組織学的検討 産科と婦人科 2011; 78: 178-185

図 1- C3aR の粘膜陽性像 (症例 1-頸部)

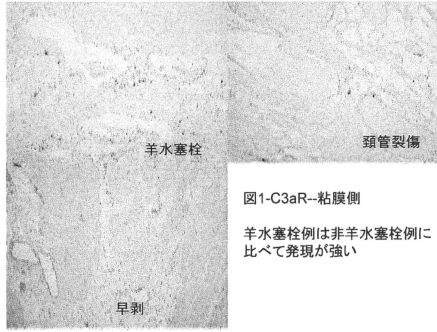


図 2- C5aR の粘膜陽性像 (症例 1-体部)

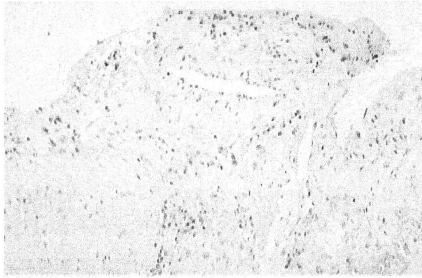


図2- C5aRの粘膜陽性像 (症例1-体部)

図 3-アナフィラキシンの生理学的活性図

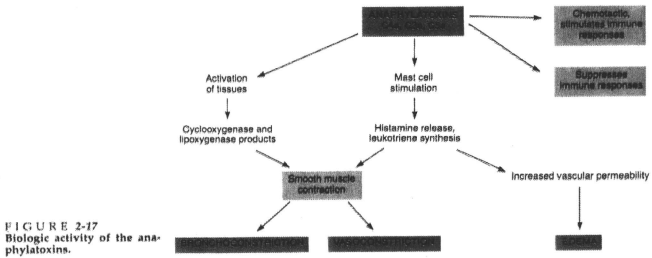


FIGURE 2-17
Biologic activity of the anaphylatoxins.

表1 アナフィラキシー

症例No.	診断	C3aR		C5aR		C-Kt		IL2R		STN	
		粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層
1-1(体部)	不明 DIC	++	++	++	+	-	-	-	-	-	-
1-2(頸部)	不明 DIC	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-
2-1(体部)	早期 DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-2(頸部)	早期 DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-1(体部)	網管裂傷	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-
3-2(破裂部)	網管裂傷	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4(体部)	網管裂傷	+	++	-	-	-	-	+	-	-	-
5(体部)	網管裂傷	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-
6(破裂部)	羊水嚢腔	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-
7	羊水嚢腔	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
8	羊水嚢腔	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-

表2 サイトカイン

症例No.	診断	IL6		IL8		IL10		IL1β		TNF-α		TGFβ	
		粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層	粘膜側	筋層
1-1(体部)	不明 DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1-2(頸部)	不明 DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-1(体部)	早期 DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2-2(頸部)	早期 DIC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-1(体部)	網管裂傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3-2(破裂部)	網管裂傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4(体部)	網管裂傷	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5(体部)	網管裂傷	++	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
6(破裂部)	羊水嚢腔	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++
7	羊水嚢腔	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	++	++
8	羊水嚢腔	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
妊産婦死亡及び乳幼児死亡の原因究明と予防策に関する研究

分担研究報告書

妊産婦死亡の死因究明における法医解剖との連携に関する研究

研究分担者 的場梁次 大阪大学大学院医学系研究科法医学教室 教授
研究協力者 栗生由季子 大阪大学大学院医学系研究科法医学教室 助教

研究要旨

本邦の周産期死亡の死因究明の現状として剖検率の低さに加えて、病理解剖でなく法医解剖〔司法解剖あるいは行政解剖〕として剖検が行われることが相当数あることが挙げられ、法医・臨床・病理が連携を取りやすい環境を整えることが重要である。妊産婦死亡の死因究明において臨床・病理が法医解剖との連携を深めることが今後検討される課題であり、我々は法医解剖例に関して検討し、連携を図る上での課題を研究した。2002年から2008年の全国の法医鑑定例概要より妊産婦死亡の大多数は司法解剖になっており、またその数は増加傾向にある。我々は透明性の高い公平な第3者機関の設立に向け一層の働きかけが重要であるとともに、現行法の下では司法解剖にあたる法医解剖医と連携が取れるよう働きかけていかなければならない。

A. 研究目的

本邦の周産期死亡の死因究明の現状として剖検率の低さに加えて、病理解剖でなく法医解剖〔司法解剖、行政解剖、承諾解剖〕として剖検が行われることが相当数あることが挙げられる。犯罪の疑いありとして捜査機関が関与した事例、つまり司法解剖に関しては情報を開示しないことが多い。臨床側からみると法医解剖の結果が還元されず、医療の質の向上・再発防止に結びつかないのである。妊産婦死亡は産科特有の疾患が主要な死因になるため、剖検医にとって専門性の高い疾患を診断することは容易ではなく、専門医と連携して死因究明にあたることは法医解剖医にとっても重要である。そのため法医・臨床・病

理が連携を取りやすい環境を整えることが非常に重要である。妊産婦死亡の死因究明において臨床・病理が法医解剖との連携を深めることが今後検討される課題であり、我々は法医解剖例に関して検討し、連携を図る上での課題を研究し提案を行う。

B. 研究方法

法医鑑定例概要を用いて2002年から2008年までの全国の法医解剖における妊産婦死亡例を検討した。

（倫理面への配慮）鑑定例概要使用にあたり日本法医学会倫理委員会より承認を得た。

C. 研究結果

法医鑑定例概要は全国各大学の鑑定例

に関するデータが記された部内書類であるが、詳しい事例の記載がない施設もあり、必ずしも全例が検討できているわけではない。

表1に鑑定例概要より調べ得た妊産婦死亡数を示す。病院外で死亡した事例は5例で、うち3例は事故や他殺等の外因死例である。その他の病院外死亡は自宅出産後に死亡した事例などである。病院内で死亡した妊産婦の解剖が圧倒的に多く、また図1に示すように近年その解剖数は増加している。外因の関与が疑われる事例や病院外で死亡した事例などは法医学的視点の必要な事例であり、病院内の死亡事例でもこうした事故原因究明の視点は法医学が大きく貢献できるであろう。

2005年より診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業が開始されているが、その実施にあたっては様々な課題がある。現行法制度下では医師法第21条に基づく届け出が必要となる事案についてはモデル事業対象とならないこと、法令上の調査権限を持たないため、診療記録等の提示を受けられない場合があること、解剖にあたる法医・病理医・臨床立会医の確保が難しいことなどである。この図にあげた例が全例ではないが、全体としては司法解剖が行われる例が多数をしめる。司法解剖においては解剖によって得られた情報が刑事事件の真相解明や犯人特定などに重大な影響を与えるため、解剖情報を提供することが他の解剖に比べて困難になる場合がある。解剖時には事件性がないと思われる事例でも、警察・検察が事件性の疑いありとして司法解剖にした以上、すべての司法

解剖例に高度な守秘義務を負うことになる。よって司法解剖例には“情報の壁”ができてしまうのである。多くの先進国では医療関連死で医学的に死因が明らかでない場合は犯罪性の有無にかかわらずほぼ全例で司法解剖が行われるが、その結果は民事紛争解決に利用できるよう柔軟に開示され、悪質な過誤事例については刑事手続きに移すことを考慮するというのが一般的である。医療側にとっても遺族側にとっても公平な第3者機関が調査権限を持ち、人的にも充実した制度を確立することが重要である。

D. 考察

現行法のもとでは妊産婦死亡の剖検が司法解剖で行われることが少なくないため、司法解剖を行う全国の法医解剖医に対し、専門医にコンサルティングしやすい体制を整えることが急務である。平成22年8月に本研究班の妊産婦死亡に対する剖検マニュアル委員会より妊産婦死亡剖検マニュアルが発行されたが、今後このマニュアルの活用度や検体送付や臨床医へのコンサルティングの状況に関し、各法医学教室への聞き取りを含めた調査が必要である。そして妊産婦死亡の正しい診断がなされるために全国の法医解剖医に広くマニュアルを広め、臨床・病理など専門医とのコネクションを広げる一助としたい。

E. 結論

透明性の高い公平な第3者機関の設立に向け一層の働きかけが重要であるとともに、現行法の下では司法解剖にあたる法医解剖医と連携が取れるよう働きかけてい

かなければならない。

G. 文献

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他

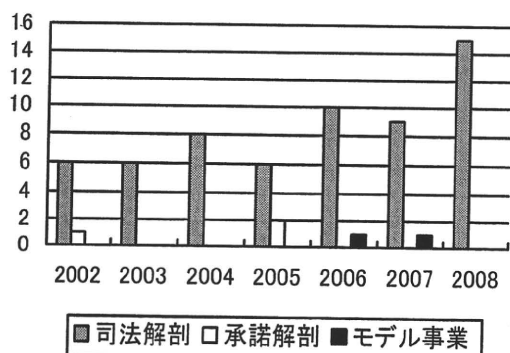
参考文献

- 1) 山南貞夫：臨床医と法医の連携は可能か. J. jap. SIDS Res Soc Vol. 4, 15-18, 2004
- 2) 藤田眞幸：医療関連死の問題における法医学的視点の役割. 医学のあゆみ vol. 228. 8, 849-854, 2009
- 3) 岩瀬博太郎：混沌から抜け出すための鍵. 医学のあゆみ vol. 224. 6, 471-476, 2008
- 4) 舟山眞人, 齋藤一之：司法解剖の流れ. 病理と臨床 vol. 19. 5, 539-545, 2001
- 5) 日本法医学会課題調査報告 診療関連死の法医解剖に関する調査
- 6) 診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業 事業実施報告書 2009

表 1

病院外 死亡	(うち明らかな 外因死)	病院内 死亡
5	3	60

図 1



厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

「妊産婦死亡及び乳幼児死亡の原因究明と予防策に関する研究」
妊産婦死亡調査救命救急医療との連携モデル研究班

主任研究者：池田智明 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部 部長
分担研究者：木村 正 大阪大学 大学院医学系研究科産科学婦人科学 教授
研究協力者：桂木真司 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部 医長
研究協力者：金川武司 大阪大学 大学院医学系研究科産科学婦人科学 助教

研究要旨

本邦の妊産婦死亡率は、世界最高水準を達成しその水準を維持しているが、更なる妊産婦死亡の減少には、妊産婦死亡の検討だけでなく、重症妊産婦の検討を行う必要もある。本研究は、妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例の実態を正確に把握すべく、大阪府内で発生した妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例を、前方視的に調査した。本研究期間中に、1例の妊産婦死亡と148例の重症妊産婦の発生があった。重症妊産婦の発生率は約158人に1例の割合で発生していることが分かった。また、疾患別の検討では、産科疾患においては、出血性疾患が最も多かったが、非産科疾患では、脳血管障害が最も多かった。このことは、これまで以上に、分娩施設の集約化や、周産期医療システムと救急医療システムの協力体制の必要性が浮かび上がった。

A. 研究目的

本邦の妊産婦死亡率は、1960年代は先進国にもかかわらず、高い状態にあった。しかし、1970～80年代には妊産婦死亡率は急速に改善し、世界最高水準を達成し、その後も、その水準を維持している。しかしながら、2000年以降は、妊産婦死亡率の減少率は鈍化している。妊産婦死亡率のさらなる減少を図るには、医療レベルの向上だけでは限界で、これまでに、分娩施設の集約化や、周産期医療システムと救急医療システムの協力体制のシステム作りが望まれ、過去にも研究が行われてきた。これには、医療従事者のみならず行政的にも協力体制の確立が必要である。

一方で、これらの研究・試みにも関わらず、2009年には、妊産婦死亡率の再増加の兆しが見られる。これは、本邦には妊産婦死亡を正確に把握するシステム

が存在せず、今までは、妊産婦死亡が公表されている以上に多く発生している可能性があり、今までの妊産婦死亡数には、報告が正確になされているか否かに依存しているかもしれない。まずは、正確な実態を把握することが肝要である。

また、妊産婦死亡を減少させることは、周産期医療の最大目標の一つであるが、世界最高水位水準を達成した本邦においては、妊産婦死亡の減少だけでなく、そこに至るまでの過程にある重症妊産婦症例の減少にも取り組む必要がある。もちろん妊娠そのものに一定のリスクは必ず存在し、ましては、今や生殖医療による妊娠や妊婦の高齢化により、重症妊産婦の発生はますます避けられないのかもしれない。しかし、重症妊産婦の発生事例について検討することにより、周産期医療の最大の目的である妊産婦死亡の減少につながると思われる。妊産婦死亡率や重症妊産婦症例の減

少を図るには、まずは、正確な実態を把握することが肝要である。過去にも妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例について、限定的に行われた研究は多数あるが、いずれも後方視的に行われた研究がほとんどである。

本研究は、妊産婦死亡率や重症妊産婦症例の減少を図るために、正確な実態を把握する目的にて、大阪府における全分娩施設を対象に、前方視的に妊娠・分娩中の妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例について調査した

B. 研究方法

【対象】

大阪府における全分娩施設（総合病院 66施設、救命救急センター 9施設、個人病院 93施設）を対象に、2010年8月～2011年1月の6ヶ月間に大阪府内で、発生した妊娠・分娩中の妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例について、前方視的に調査した。

【調査方法】

①事前報告

妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例の発生数について、総合病院、救命救急センターを対象に、2010年8月～10月の前期と、2010年11月～2011年1月の後期に分けて、前方視的に調査を行った。すなわち、前期においては、2010年7月に各施設に対して、妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例の調査の依頼を行った。すなわち、妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例の搬送事例が発生した場合や院内で発生した場合に、漏れなく別紙1に記載していくものである。また、後期においては、2010年10月に各施設に対して、依頼を再度行い、同様に、報告するものである。さらには、より確実に調査できるように、妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例の搬送側になるであろう個人病院にも、2010年7月に各施設に対して、別紙2を送付し、妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例が発生した時点で、FAXでの報告を依頼した。

事前報告書には、起こった事例として、妊産婦死亡、重症産科救急疾患、妊娠・産褥期における救急疾患、妊娠・産褥期における重篤な症状、その他重篤と判断

した症例の5項目に大きく分類し、さらに、各大分類を疾患別、症状別に分類し、報告を依頼した。

なお、FAXの送付には、患者の個人情報に記載しないように発生時期、発生施設名のみとした。また、のちに症例を総合病院での報告と照合して、症例の重複がないようにして、症例数や症例の詳細を検討した。

②詳細調査（個票の報告）

また、報告された症例については、再度、別紙3の個票を送付し、詳細について調査した。すなわち、患者背景として、妊産婦年齢、妊娠週数、経産数、児数、分娩様式、発生時期、既往歴、妊娠分娩歴を記載の上、症状発生から最終治療施設に到着するまでの時間経過、最終治療施設での入院経過、最終診断、転帰、また、最後に記載者による回避可能事例であったかどうか考察するものである。

③解析内容

報告症例に対して、下記について検討した。

- 1) 妊産婦死亡数、重症妊産婦発生数および発生率の検討
- 2) 重症妊産婦死亡の検討
- 3) 重症妊産婦の検討
- 4) 搬送時間
- 5) 回避可能・不可避の検討

C. 研究結果

6ヶ月の調査期間中に、報告された妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例は、149症例であった。

主な内訳は、妊産婦死亡が1例（臨床的羊水塞栓）、重症産科救急疾患が84例、妊娠・産褥期における救急疾患が13例、妊娠・産褥期における重篤な症状が41例、その他重篤と判断した症例が10例である。

【死亡症例】

研究期間中に、1例のみ母体死亡症例があった。臨床診断は羊水塞栓。39歳の1回経産婦で、既往歴や妊娠経過に異常は認められなかった。妊娠40週に、巨大児が疑われて誘発分娩が行われた。分娩中に、突然の意識消失および全身の脱力感にて発症した。そ

の後、吸引分娩にて経膈分娩するも産婦の状態に改善なく搬送先に連絡、搬送が決定した。発症からわずか32分後には、救急隊が到着したが、産婦はすでに心肺停止の状態、発症から59分後には搬送先の高度救命救急センターに到着している。搬送先では、依然、心肺停止の状態、大量の性器出血を認めていた。検査ではヘモグロビンが4.5g/dlと著大な貧血を認めていた。蘇生処置にて一時心拍は回復するも、搬送時から認めていた性器出血はコントロールされず、発症から約4時間後に、死亡確認されている。蘇生中に行われた頭部CTでは、異常は認められなかった。

【重症産科救急疾患】

重症産科救急疾患は、84例の報告があったが、内訳は図1のごとくである。出血性疾患関連が最も多い。

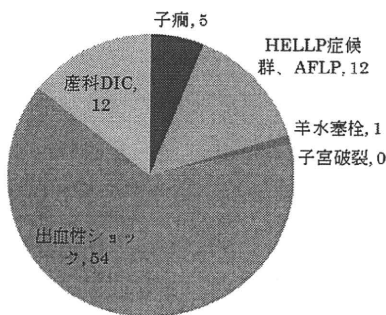


図1 重症産科救急疾患

【妊娠・産褥期における救急疾患】

妊娠・産褥期における救急疾患は、13例の報告があったが、内訳は図2のごとくである。脳血管障害が最も多く、敗血症が続く。

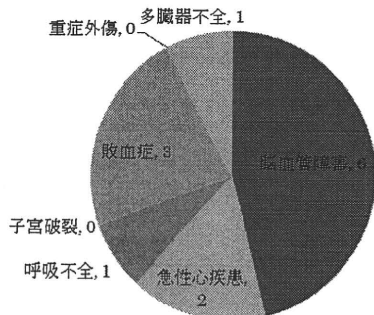


図2 妊娠・産褥期における救急疾患

【妊娠・産褥期における重篤な症状】

妊娠・産褥期における重篤な症状は、41例の報告があったが、内訳は図3のごとくである。ここでも、出血が最も多く、続いて意識障害、腹痛が続く。

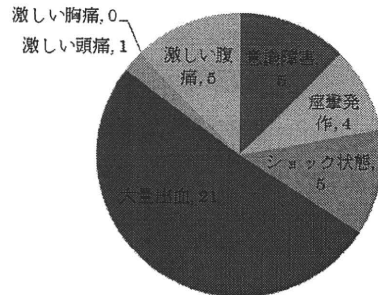


図3 妊娠・産褥期における重篤な症状

【全疾患別】

全救急疾患を示す。

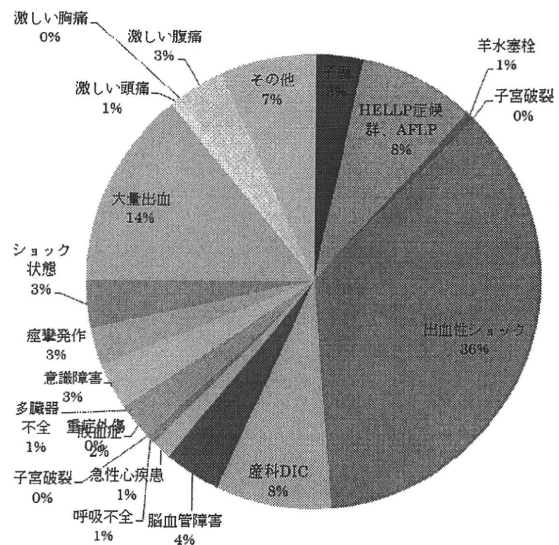


図4 全疾患別

出血やDICに伴うものが58%で、続いて妊娠高血圧症候群やその類縁疾患が11%、脳血管障害が4%と続く。

【搬送先】

搬送症例でかつ検討可能な症例における（高度）救命救急センターに直接搬送された症例は、20%であっ

た。

【搬送症例における搬送決定から搬送までの時間】

検討可能症例からの算出される搬送症例での、搬送決定から搬送までの時間は、平均52.6分（13-140分）であった。

【回避可能か否か】

検討可能症例からの、回避は不可能であったと報告された症例は、70%、回避可能症例と報告された症例は11%であった。不明、無回答が19%であった。

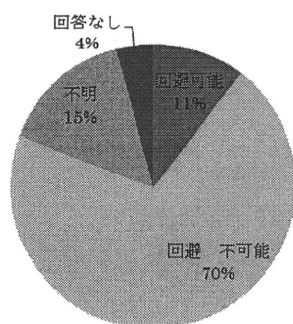


図5 回避可能症例か否か

D. 考察

妊産婦死亡は、氷山の一角で水面下にはそれ以上の重症妊産婦が隠れている。また、統計上現れてこないものもある。妊産婦死亡の減少には、妊産婦死亡の検討だけでなく、重症妊産婦の検討を行うことによってはじめて達成される[1]。この調査は、妊産婦死亡を含めた重症妊産婦症例の実態を正確に把握すべく、大阪府内で前方視的に調査したもので、いくつかの事項が見出された。

第一に、重症妊産婦の発生率は、約158人に1例の割合で発生している点である。本研究期間における総分娩件数は、現時点で、来年度の母子保健統計を待たねばならない。しかし、平成19年度と平成20年度の大阪府における年間分娩件数は、78,837と、78,074であり、約78,000件/年と推測される。半年間に有効回答が61%の施設から得られたことから類推

するに、約23,600が母集団と推測される。すなわち本研究で報告された妊産婦死亡を含めた重症妊産婦症例は149症例であり、重症妊産婦の発生率は約1/158と推測される。これは、いままでに報告された発生率より高い。2004年に全国で行われた母体死亡および重症管理妊産婦調査検討では、1/250と報告されている。また、アメリカにおいては1/200 [1]、カナダでは1/217 [2]、オランダでは1/140と報告されている [3]。これらは、重症妊産婦の定義にも異なるし、統計の取り方によっても異なってくると考えられる。しかし、今や生殖医療や周産期医療の向上により今までは妊娠することのなかった合併症を有する女性が、妊娠または妊娠継続可能になったことは、これから重症妊産婦の発生率がますます上昇することが予測される。一方で、Kuklinaらによると、重症妊産婦の発生率の上昇は年齢や合併症に関係なく帝王切開率の上昇に伴うものと報告している [4]。

第二に、重症妊産婦においても、妊産婦死亡の原因疾患と同様、出血やDICに伴うものが一番多い点である。産科はblood businessととえられる所以通りである。これらについては、前置胎盤、多胎、子宮筋腫といった大量出血がある程度は推測可能なものもあるが、そうでない場合も存在する。そういった予測されずに発生する症例に対して全施設において、とくに小規模分娩施設において対応するのは非常に困難と考える。ここにおいても、分娩施設の集約化の必要性が浮かび上がる。また、産科救急以外の疾患についても、妊産婦死亡の原因疾患と同様、脳血管障害が一番多かった。本研究期間に脳血管障害による妊産婦死亡はなかったが、死亡率が非常に高い疾患が妊産婦の産科疾患以外で最も多い点の特記を要する。ここにおいても、妊産婦救急疾患に、産科医だけでなく救命救急医のサポートの必要性が浮かび上がる。

第三に、回避が可能であると回答された症例が11%あったことである。これらには、手技的な問題や管理に問題があった事例である。これらは、医療側の知識や経験不足から起因するものや、場合によ

っては、妊産婦側の問題（未受診妊産婦）に起因していた。これらの事例は、すぐに妊産婦死亡や重症妊産婦の減少に直結可能な事例であり、医療従事者の持続的な医学知識の研鑽や、一般人への妊娠そのものに有する低いながらも必ず存在するリスクの啓発が必要である。

本研究には、いくつかの限界もある。まず、第一に報告を各施設に依存しているために生じるバイアスが上げられる。報告を各施設に依存しているため、報告数が限られてしまい、大阪府内の妊娠・分娩における重症妊産婦症例の網羅的な検討が困難になった。本研究に当たり、大阪府における全分娩施設である総合病院 66施設、個人病院 93施設および、救命救急センター 9施設に調査を依頼したが、回答施設は、分娩取り扱いの総合病院に限れば、66施設中40施設（61%）であった。また、各施設での前方視的調査を依頼したが、報告は前・後半期 3ヶ月ごとの報告であり症例の漏れが生じている可能性もある。よって、本研究の結果の解釈においても限界があると思われる。妊産婦死亡率や重症妊産婦症例の減少を図るには、まずは、正確な実態を把握することが重要である。そういったシステムの構築が望まれていたが、妊産婦死亡に関しては、ようやく運用が始まった。すなわち、平成22年1月から始まった「妊産婦死亡報告システム」である。これにより、妊産婦死亡数の正確な把握と詳細については検討され、一定の効果が期待される。しかし、重症妊産婦症例に関しての正確な発生数は、地域ごとに試みられてきたに過ぎない。このような研究により、ある程度の現状把握は可能であるが、発生数が少ないために統計学的に信頼できるほどの解析が困難であること多い。本研究においては、母集団の少なさが第二の問題点である。本研究期間における総分娩件数は不明であるが、平成20年度の大阪府における年間分娩件数78,074と、半年間に有効回答が61%の施設から得られたことから類推するに、約23,600が母集団と推測される。日本の周産期医療水準からすると、母体死亡例が1例認めるかどうかの集団でしかなく、今後、統計学的な検討が必要になった

場合、検出力に限界が考えられる。日本産科婦人科学会が企画する「全国における重症妊産婦症例の実態調査」は期待が持たれる。しかし、研究レベルではなく、重症妊産婦発生数の正確に把握する日本全国規模での調査可能なシステムづくりに、行政も含めた活動が望まれる。

E. 結論

重症妊産婦の発生率は約158人に1例の割合し、過去の報告と比較して発生率が上昇していた。また、重症妊産婦の疾患別では、産科疾患では、従来通り出血性疾患が最も多かったが、非産科疾患では、脳血管障害が最も多かった。このことは、これまで以上に、分娩施設の集約化や、周産期医療システムと救急医療システムの協力体制の必要性が浮かび上がった。

参考文献：

- [1] Callaghan WM, Mackay AP, Berg CJ. Identification of severe maternal morbidity during delivery hospitalizations, United States, 1991-2003. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Aug;199(2):133. e1-8.
- [2] Allen VM, Campbell M, Carson G, Fraser W, Liston RM, Walker M, Barrett J. Maternal mortality and severe maternal morbidity surveillance in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010;32(12):1140-6.
- [3] Zwart JJ, Richters JM, Ory F, de Vries JI, Bloemenkamp KW, van Roosmalen J. Severe maternal morbidity during pregnancy, delivery and puerperium in the Netherlands: a nationwide population-based study of 371,000 pregnancies. *BJOG.* 2008 Jun;115(7):842-50.
- [4] Kuklina EV, Meikle SF, Jamieson DJ, Whiteman MK, Barfield WD, Hillis SD, Posner SF. Severe obstetric morbidity in the United States: 1998-2005. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 Pt

1):293-9.

F. 健康危険情報

分担研究につき記入せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 周産期センターと救命救急センターの協業とその課題: 木村正; 日本産科婦人科学会雑誌62巻9号 p1684-1690, 2010
- 2) 瀧内剛, 木村正, 産科救急の診療 前置胎盤: 産婦人科治療, 100巻増刊, p 679-688, 2010
- 3) 大阪における重症妊娠合併症への対応を目指した周産期医療と救急医療との連携: 末原則幸, 杉本壽, 小倉裕司, 中谷壽男, 鍛冶有登, 松岡哲也, 木村正, 荻田和秀, 依岡寛和, 松尾重樹, 塩田充, 池田智明, 桂木真司, 厚生科学研究班「周産期医療システムと救命救急システムの協力体制に関する研究」班: 産婦人科の進歩、62巻2号、p123

2. 学会発表

- 1) 周産期と医療安全 周産期医療システムと医療安全 近接した公立病院における産婦人科共同運用についての包括的研究: 橋本洋之(泉州広域母子医療センター市立貝塚病院), 久松武志, 福井温, 青木恵子, 赤井研樹, 瀧俊毅, 馬場幸子, 荻田和秀, 光田信明, 長松正章, 森重健一郎, 木村正, 西條辰義; 第28回周産期学シンポジウム、2009. 1、京都
- 2) 当施設でのもやもや病合併妊娠の予後に関する検討 妊娠中に出血症状により初めて診断されたもやもや病合併妊娠の1例を通じて: 三宅達也(大阪大学), 富松拓治, 谷口友基子, 香山晋輔, 磯部晶, 金川武司, 澤田健二郎, 木村正, 荻田和秀; 第61回日本産科婦人科学会、2009. 4、京都

- 3) 周産期センターと救命救急センターの協業とその課題: 木村正; 第62回日本産科婦人科学会、2010. 4、東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

I. 研究協力

本研究における大阪府「妊産婦死亡含めた重症妊産婦症例の実態に関する調査」にあたり、データの提供をいただきました大阪府内の病院・医院の先生方に感謝いたします。また、本研究にあたり、助言・協力をしていただきました大阪産婦人科医会会長 高木哲先生(高木レディースクリニック 院長)、GCS(大阪産婦人科診療相互援助システム) 光田信明先生(大阪府立母子保健総合医療センター産科部長)、塩田充先生(近畿大学産科婦人科学 教授)、松尾重樹先生(大阪市立総合医療センター産科婦人科 部長)、鍛冶有登先生(大阪市立総合医療センター救命救急センター 部長)、荻田和秀先生(市立泉佐野病院産婦人科 部長)、依岡寛和先生(関西医科大学産科婦人科 助教)、橘大介先生(大阪市立大学産科婦人科 助教)、藤田大輔先生(大阪医科大学産科婦人科 助教) 米田嘉次先生(米田産婦人科 院長)、大阪府医療対策課 金森佳津さん(大阪府医療対策課 課長)に深謝申し上げます。

別紙1

記

- 1) 調査期間：2010/08/01～2011/01/31
 前期と後期に分けて、まずは、2010/08/01～2010/10/31 の前期で報告していただきます。
- 2) 調査対象症例：以下に示します

妊産婦死亡（妊娠中または分娩後42日以内の母体の死亡）	
重症 産科救急疾患	
子癇	HELLP 症候群、急性妊娠脂肪肝
羊水塞栓	子宮破裂
出血性ショック（前置胎盤、癒着胎盤、弛緩出血、子宮外妊娠など）	産科DIC（常位胎盤早期剥離）
妊娠、産褥期における救急疾患	
脳血管障害	急性心疾患（心不全、心筋梗塞など）
呼吸不全（肺塞栓、肺水腫、重症喘息発作など）	敗血症
重症外傷	多臓器不全（肝・腎不全、薬物中毒など）
妊娠、産褥期における重篤な症状	
意識障害	痙攣発作
ショック状態	大量出血
激しい頭痛	激しい胸痛
激しい腹痛	
その他、重篤と判断した症例	

以上

公務ご多用中とは存じますが、趣旨をご理解いただき、なにとぞご高配下さいますようお願い申し上げます。

事務担当

大阪大学大学院医学系医学科 産科婦人科学教室 金川武司

連絡先 06-6879-3351（産科婦人科学医局）