

羊水塞栓症は診断が難しく診断確定のために行うべき検査は少なくない。さらに子宮型の羊水塞栓症では、DICを伴う多量の産道出血のコントロールのために多種の薬剤を用いたり、血管内治療や外科的止血術などを行う場合もある。また心肺症状を初期症状とする羊水塞栓症の場合には、初期症状を乗り越えたのちに多量出血や多臓器不全の管理や治療が必要となる場合が少なくない。しかし本提言は、羊水塞栓症を発症したばかりのごく初期段階に、基本的な対症初療を適切に行うことを目的としたものである。

### 1. 対処を要する妊婦を捉える

突然の呼吸困難・胸痛・激しい下腹部痛などの訴えや、チアノーゼ・痙攣・意識消失・ショック・胎児機能不全といった徴候は、重篤な状態に陥った、あるいは陥る直前のサインであることが多い。したがって、ただちに患者のバイタルサインを確認し、患者の重症度を評価しなければならない。

### 2. バイタルサインの確認する

- ◆ まず意識レベルを確認する。肩を叩きながら呼びかける。
- ◆ 呼びかけに反応がなければ、呼吸と脈拍の有無を確認する。喘ぐような呼吸（死戦期呼吸）は呼吸とみなさない。脈拍は頸動脈を触れる。慣れない場合は橈骨動脈でも構わない。

- ◆ 呼吸も脈拍も確認できない場合は心停止と判断する。心停止しているか否かの判断に心音・呼吸音の聴診や心電図波形の確認は必要ない。
- ◆ 意識がないが呼吸があり脈拍が触れるとき、意識があるときには、血圧計・パルスオキシメーター・心電図を装着し、血圧・経皮的動脈血酸素飽和度・心拍数を確認し、それぞれの測定値によって必要な対処を行う。

### 3. 羊水塞栓症を疑う

1に挙げた症状や徴候があったり、心停止や低酸素血症、低血圧が認められるときには、羊水塞栓症を疑いながら、必要な対症療法を始める。

### 4. 状態に応じた対症療法を開始する

羊水塞栓症には心肺症状を引き起こす古典型と DIC を伴う産後出血を初発症状とする子宮型があり、初発症状や徴候も様々である。したがって現れた症状や徴候に応じて、それぞれの対症療法を行う。

#### ①心停止

- ◆ その場を離れずに応援を要請し、ただちに胸骨圧迫を開始する。心肺蘇生法（母体安全への提言 2010、産婦人科医会研修ニュース 2011 年 12 月 1 日参照）に従う。

#### ②低酸素血症

- ◆ パルスオキシメーターによって経皮動脈血酸素飽和度が 90%を下回る場合には呼吸の有無を確認し、呼吸があれば酸素投与を行う。
- ◆ リザーバー付マスクで 10L/分の酸素を投与すると吸入酸素濃度は 90%に達する。フェイスマスクで 8~10L/分の酸素を投与すると吸入酸素濃度 50%程度である。
- ◆ リザーバー付マスクの酸素投与でも酸素化不十分な場合や、患者の呼吸が弱い場合には気道確保と人工呼吸が必要である。
- ◆ 気道確保は気管挿管が望ましいが、慣れない場合にはマスク換気でも構わない。
- ◆ 人工呼吸の際には自己膨張式バックにリザーバーバックを接続し 15L/分で酸素を流す。
- ◆ 四肢で脈拍が触れにくいような末梢循環不全や低血圧があるときには、パルスオキシメーターによる動脈血酸素飽和度の値は信頼できない場合が多いので注意を要する。そのような場合には動脈血酸素飽和度の値に関わらず、酸素投与することを薦める。

#### ③低血圧

- ◆ 分娩前の妊婦では収縮期血圧が平常時血圧より 20%減少したら、また分娩後の褥婦で収縮期血圧が 80mmHg を下回った時には、昇圧対策が必要である。

- ◆ まず急速輸液を行う。輸液はブドウ糖を含まない人工膠質液（サリンヘス<sup>®</sup>など）またはリンゲル液（ラクテック<sup>®</sup>、ヴィーン F<sup>®</sup>など）が薦められる。
- ◆ 昇圧薬は、まずエフェドリンまたはフェニレフリン（ネオシネジン<sup>®</sup>）を投与する。
- ◆ エフェドリンは1 A を 8mL に希釈し 2mL（10mg）静注する。1～2 分で効果発現する。昇圧効果が不十分であれば追加投与するが、1 A 以上投与してもそれ以上の効果は望めない。
- ◆ フェニレフリンは1 A を 10mL に希釈し 1mL（0.1 mg）を静注する。30 秒～1 分で効果が発現するが 5 分以内に効果が消失する。昇圧効果を見て追加投与する。
- ◆ エフェドリンやフェニレフリンを繰り返し投与する必要がある場合や、より強力な昇圧効果を得たいときにはドパミンやドブタミンの持続静注を開始する。薬剤準備がやや煩雑なため、事前に施設にある薬剤を確かめ、患者体重によってどのように薬剤を準備すればよいのかを事前に確認しておく（付録参照）。
- ◆ 心停止の際に第一選択となるのはアドレナリンであり、エフェドリンやフェニレフリンでないことに注意する。

#### ④出血

- ◆ 太い静脈路（18 ゲージ以上、2 本以上）を確保する。
- ◆ まず急速輸液を行う。輸液の種類はブドウ糖を含まない人工膠質液（サリンヘス<sup>®</sup>など）またはリンゲル液（ラクテック<sup>®</sup>、ヴィーン F<sup>®</sup>など）が薦められる。
- ◆ 出血量に応じて輸血を行う。
- ◆ DIC 徴候（「さらさらした出血」）がないかに注意を払って出血の観察をする。

#### ⑤DIC

- ◆ 産科 DIC スコアが 8 点以上であれば、まず、新鮮凍結血漿を 15 単位以上、アンチトロンビンを 3000 単位投与する。
- ◆ ヘパリンは出血傾向を増悪させる危険性が大きいいため、投与しない。

#### ⑥痙攣

- ◆ 痙攣は脳細胞にダメージを与え、また痙攣中は呼吸停止となることが少なくない。したがってジアゼパム 5～10mg またはミダゾラム（ドルミカム<sup>®</sup>） 2～5mg を用いて痙攣を止めるように努める。
- ◆ 呼吸停止に伴う低酸素血症に備え酸素投与が薦められる。

#### ⑦アナフィラキシー（様）反応

- ◆ 羊水塞栓症の発症機序はまだ明らかではないが、アナフィラキシー（様）反応に類似

した病態であることが示唆されている。

- ◆ アナフィラキシー反応に対する処置としてヒドロコルチゾン 200mg を静脈投与する。
- ◆ ヒドロコルチゾンの抗アナフィラキシー効果発現までには4~6時間必要であるといわれ、即効性は期待できない。したがって呼吸や循環に対する処置を優先する。

#### 5. 鑑別診断のために

- ◆ 剖検結果なしに羊水塞栓症の診断をするための大きな決め手になるのが、血清亜鉛コプロポルフィリン (ZnCP1)、シリアル Tn (STN)、インターロイキン 8 (IL-8) 値である。羊水塞栓症を疑うような状態に陥った後にはなるべく早い時期に、測定用の採血を行う。血清 2mL 以上をアルミ箔などで遮光保存し、浜松医科大学産婦人科に送付する。検体送付の詳細については以下の HP を参照のこと。

<http://www2.hama-med.ac.jp/w1b/obgy/afe2/top.htm>

(付録) ドパミン、ドブタミンの持続静注法

- ◇ ドパミン製剤は 1mg/mL (0.1%) (輸液バッグ、シリンジ)、3mg/mL (0.3%) (輸液バッグ、シリンジ)、20mg/mL (アンプル) の3つの濃度のものが市販されている。
- ◇ ドブタミン製剤は 1mg/mL (0.1%) (輸液バッグ、シリンジ)、3mg/mL (0.3%) (輸液バッグ、シリンジ)、6mg/mL (0.6%) (シリンジ)、20mg/mL (アンプル) の4つの濃度のものが市販されている。

(1) 1mg/mLの製剤：希釈せずそのまま、輸液ポンプまたはシリンジポンプを用いて持続静脈投与する。1時間あたり投与量 (mL) は表1の通りである。例えば体重 60 kgの妊婦に 5 $\mu$ g/kg/分投与するときには、1時間あたり 18mL 投与すればよい。

表1 ドパミンまたはドブタミンを 1mg/mL 含む製剤の投与速度 (mL/時)

体重 (kg)	ドパミン/ドブタミン投与量 ( $\mu$ g/kg/分)				
	5	7	10	15	20
50	15.0	21.0	30.0	45.0	60.0
60	18.0	25.2	36.0	54.0	72.0
70	21.0	29.4	42.0	63.0	84.0
80	24.0	33.6	48.0	72.0	96.0
90	27.0	37.8	54.0	81.0	108.0

(2) 3mg/mLの製剤：希釈せずそのまま、輸液ポンプまたはシリンジポンプを用いて持続静脈投与する。1時間あたり投与量 (mL) は表2の通りである。例えば体重 60 kgの妊婦に 5 $\mu$ g/kg/分投与するときには、1時間あたり 6mL 投与すればよい。

表2 ドパミンまたはドブタミンを 3mg/mL 含む製剤の投与速度 (mL/時)

体重 (kg)	ドパミン/ドブタミン投与量 ( $\mu$ g/kg/分)				
	5	7	10	15	20
50	5.0	7.0	10.0	15.0	20.0
60	6.0	8.4	12.0	18.0	24.0

70	7.0	9.8	14.0	21.0	28.0
80	8.0	11.2	16.0	24.0	32.0
90	9.0	12.6	18.0	27.0	36.0

(3) 6mg/mL の濃度のドブタミンシリンジ：製剤をそのままシリンジポンプで持続静注する。投与速度は表 3 の通りである。例えば体重 60 kg の妊婦に 5 $\mu$ g/kg/分投与するときには、1 時間あたり 3mL 投与すればよい。

表 3 ドブタミンを 6mg/mL 含む製剤の投与速度 (mL/時)

体重(kg)	ドブタミン投与量( $\mu$ g/kg/分)				
	5	7	10	15	20
50	2.5	3.5	5.0	7.5	10.0
60	3.0	4.2	6.0	9.0	12.0
70	3.5	4.9	7.0	10.5	14.0
80	4.0	5.6	8.0	12.0	16.0
90	4.5	6.3	9.0	13.5	18.0

(4) 20mg/mL の製剤：50mL のシリンジにドパミンまたはドブタミン 150mg (7.5mL) を引き、生食で希釈して総量 50mL する。そしてシリンジポンプにて表 2 の速度で投与する。

## 提言 5. 肺血栓塞栓症の診断・治療に習熟する。

### 【はじめに】

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) はこれまで本邦では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている。VTE で臨床的に問題となるのは、深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) とそれに起因する肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) である。PTE は DVT の一部に発症する疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり致命的となるので、急速な対処が必要となる<sup>1,2)</sup>。PTE は、特に手術後や分娩後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症し、わが国では急性 PTE の死亡率は 20~30%とされている。本項では母体安全への提言として妊産婦死亡に向けて行うべき PTE 対策について解説する。

### 【成因・疫学】

妊娠中は以下の理由で、VTE が生じやすくなっている。すなわち、1) 血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化、プロテイン S 活性低下、2) 女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、3) 増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫、4) 帝王切開などの手術操作による総腸骨静脈領域の血管 (特に内皮) 障害および術後の臥床による血液うっ滞、などである<sup>1,2)</sup>。

日本産婦人科・新生児血液学会の 1991 年から 2000 年までの調査報告<sup>3)</sup>では、PTE は妊娠中発症が 22.4%、分娩後発症が 77.6%、死亡率は 14.5%であり、帝王切開は経膈分娩より約 22 倍発症が多かった。また、BMI25 以上のオッズ比は 1.89 ( $p<0.05$ )、BMI27 以上のオッズ比は 3.47 ( $p<0.001$ ) となり、いずれも非発症妊婦との間に有意差がみられた。さらに 2001 年から 2005 年までの調査<sup>4)</sup>では、妊娠中発症が 45.7%、分娩後発症が 54.3%で、死亡率は 8.5%であった。これらの調査によると、妊娠初期と後半期および産褥期に 3 相性のピークを示しているが、21 世紀になってからは妊娠中発症、とくに妊娠初期の発症が増加しているものの死亡率は減少していることが明らかになった。妊娠初期の発症が大きい理由は、エストロゲンによる血液凝固因子の増加、重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、さらには先天性凝固制御因子異常の顕性化などが考えられる。

日本病理剖検輯報に収載された平成元年から平成 16 年までの剖検例 468,015 例から妊産婦死亡を抽出すると 193 例あり、死因別では PTE は 25 例 (13.0%) と羊水塞栓症、DIC に次いで第 3 位であった<sup>5)</sup>。また、日本産婦人科医会では平成 16 年より偶発事例報告事業を行ってきたが、平成 21 年までの 6 年間で報告された 111 例の妊産婦死亡事例のうち、PTE は 14 例 (12.6%) であり羊水塞栓症 (含疑い)、出血に次いで第 3 位であった (表 1<sup>5)</sup>)。さらに平成 22 年からは妊産婦死亡報告事業を単独で行っているが、平成 22 年の妊産婦死亡 51 例のうち、PTE は 6 例 (11.8%) で羊水塞栓症、出血に次いで多かった。このうち産褥期発症の 5

例は全例が帝王切開分娩で、2例がPTEによる死亡であった<sup>6)</sup>。これらの報告をまとめると、日本での妊産婦死亡に占めるPTEの割合は12~13%前後と推察される。なお、最近では妊娠初期発症、とくに妊娠悪阻妊婦のPTE死亡例も散見されるので是非注意を喚起して欲しい(表2<sup>6)</sup>)。

### 【リスク因子】

一般的なVTEのリスク因子としては、65歳以上、手術後、肥満、VTE合併/既往、長期臥床、悪性腫瘍、外傷・骨折後などで、診療科別では、整形外科が最も多く、次いで一般外科、産婦人科の順である。ハイリスク妊婦と考えられるのは、血栓症の家族歴・既往歴、抗リン脂質抗体陽性、高齢妊娠(35歳以上)、肥満(妊娠後半期のBMI 27以上)、長期ベッド上安静(重症妊娠悪阻、切迫流産、切迫早産、妊娠高血圧症候群重症、多胎妊娠、前置胎盤など)、産褥期とくに帝王切開術後、習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)、血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)、卵巣過剰刺激症候群、著明な下肢静脈瘤などである<sup>1)</sup>。表3に欧米のガイドラインに記載されているリスク因子も含めて妊産婦のリスク因子をまとめた<sup>1,2 7-10)</sup>。

### 【診断の手順】

最も大切なことは、注意深い臨床症状の観察である。PTEで最も多い症状は、突然発症する胸痛と呼吸困難であるが、軽い胸痛、息苦しさ、咳嗽から血痰やショックを伴い失神するものまで多彩である。早いものでは手術後12~24時間に急速に発症することもあるが、歩行を開始した術後に発症することが多い。特に、ベッド上での体位変換、歩行開始、排便・排尿などが誘因となってPTEが発症することが多いので、動作時には注意が必要である。これらの症状がみられたら胸部X線写真、心電図、パルスオキシメータ、動脈血ガス分析(PaO<sub>2</sub>の低下、多呼吸のためPaCO<sub>2</sub>の低下)、血液検査(血算、血液凝固線溶系、生化学など)、心エコー・ドプラ検査、造影CT、MR angiography、核医学検査、肺動脈造影等で診断する。なかでもパルスオキシメータと心エコー検査は、ベッドサイドで非侵襲的に短時間で検査可能であるため、極めて有用な検査である。パルスオキシメータで酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)が90%以下になると危険徴候であるため、DVTの診断がいたら直ちに装着する。SpO<sub>2</sub> 90%はPaO<sub>2</sub> 60mmHgに相当する。心エコーでは、右室負荷に伴う右房・右室の拡大、収縮期における心室中隔の左室圧排像・奇異性壁運動、三尖弁閉鎖不全、肺高血圧(肺動脈平均圧>20mmHg)などを認める。造影CTは、緊急時の検査として現在最も有用と考えられている検査法である。短時間で両肺から骨盤内、そして下肢に至るまで血栓の描出が可能であるため、超音波検査と共に確定診断のためには是非施行すべきであるが、重症例を除き妊婦には施行しない方がよい。肺動脈造影は、塞栓の部位と大きさを診るうえで非常に信頼度の高い検査法であり、



血栓による血管内の陰影欠損像 (filling defect)、血流途絶像 (cut off)、壁不整などの所見が認められれば診断は確定する。肺動脈内に血栓溶解薬を投与する必要がある場合や、カテーテル・インターベンションを施行する場合には治療に先立って行う<sup>11)</sup>。図1に肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (2009年改訂版)<sup>12,13)</sup>に掲載された診断手順を示す。

なお、妊婦の被曝に関する記載を産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011から抜粋すると、i) 受精後10日までの被曝では奇形発生率の上昇はないと説明する、ii) 受精後11日～妊娠10週での胎児被曝は奇形を発生する可能性があるが、50 mGy未満では奇形発生率を増加させないと説明する、iii) 妊娠10～27週では中枢神経障害を起こす可能性があるが、100mGy未満では影響しないと説明するとなっており、それぞれエビデンスレベルBでの推奨である<sup>14)</sup>。被曝に関係する検査法で最も被曝線量が大いなのは大腿動脈ルートによる肺動脈造影で最大3.74mGyであるため (図2<sup>15)</sup>)、重症のPTE症例では造影CTも肺動脈造影も差し支えないと思われる。ただし、造影剤による胎児 (新生児) の一過性甲状腺機能低下症の可能性も否定できないので、注意を要する。

### 【治療の手順】

2004年暮れには日本循環器学会をはじめとする7つの学会が合同で「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」<sup>16)</sup>を発刊したが、今回改訂版<sup>12,13)</sup>が公表されたので、その中の治療ガイドラインの概要を紹介する。

わが国の急性PTEの死亡率は20～30%とされ、特に心原性ショックを呈した症例ほど死亡率は高い。PTEの治療の要点は、①急性期を乗り切れば予後は良好であるため、早期診断治療が最も重要となること、および②循環動態が安定した例では再発に注意し、DVTへの迅速な対応が必要となること、である。治療の基本は、呼吸および循環管理である。酸素投与下で、血圧に応じて薬物療法 (塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルエピネフリンなど) を行う。しかし、治療の中心は薬物的抗血栓療法であり、重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。出血リスクが高い場合には非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補い、重症例では経皮的心肺補助や外科的血栓摘除術も選択する。また、状態が許す限り早急に残存するDVTの状態を評価して、下大静脈フィルターの適応を判断する。図3<sup>12)</sup>に急性期の治療アルゴリズムの一例を示す。あくまでも基本的な考え方であり、個々の症例の病態や施設の状況に合わせて、柔軟に治療法を選択すればよい。

血圧・右心機能ともに正常である場合には、抗凝固療法を第一選択とする。抗凝固療法としては、未分画ヘパリン5,000単位を静注後、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が正常の1.5～2.5倍となるように調節して持続投与する。未分画ヘパリンに引き続きワルファリンの内服を開始し、以後リスク因子の種類に応じて投与を継続する。ワルファリンは、初めから3～5 mgを毎日1回服用し、数日間をかけて治療域に入れ、以後PT-INR (プロトロ

ンビン時間の国際標準化比) が 1.5~2.5 となるように調節して維持量を服用する<sup>11)</sup>。投与期間は、可逆的な危険因子がある場合には少なくとも 3 ヶ月間、特発性の場合には少なくとも 6 ヶ月間、さらに先天性凝固異常症や発症素因が長期にわたって存在する患者、あるいは再発を経験した患者では、無期限に投与を継続する(表 4<sup>12)</sup>)。ただし、ワルファリンは点状軟骨異栄養症等の奇形及び出血による胎児死亡の症例報告があるため、妊婦への投与は避け、分娩後の投与が推奨される。

血圧が正常であるも右心機能障害を有する場合には、抗凝固療法のみでは予後の悪い場合が少なくなく、効果と出血のリスクを慎重に評価して、組織プラスミノゲンアクチベータによる血栓溶解療法も選択肢に入れる。モンテプラゼの場合、13,750~27,500IU/kg を約 2 分間で静注する。ショックや低血圧が遷延する場合には、禁忌例を除いて、血栓溶解療法を第一選択とする。これらの治療を行ったにもかかわらず不安定な血行動態が持続する患者には、カテーテル・インターベンション(カテーテル的血栓溶解療法、カテーテル的血栓破砕・吸引術、流体力学的血栓除去術)や外科的血栓摘除術を選択し、より積極的に肺動脈血流の再開を図る。患者救命にとっては、診断治療の流れの中で患者の状態により臨機応変に躊躇なく治療を進めることが肝要である。

なお、血栓溶解療法は、妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険があるため、DVT のみの場合は原則として行わない。しかし、PTE を合併している場合は、その重症度に応じて使用する。

#### 【PTE 治療後の妊娠中の予防】

ヘパリンにより急性期の治療に成功した場合でも、アンチトロンビン欠乏症、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明らかな血栓性素因が存在する場合は、妊娠中に再発することが多いので、ヘパリンカルシウム 5,000 単位、1 日 2 回の皮下注射(低用量未分画ヘパリン)に切り替え、分娩時、さらには分娩後まで続行する。皮下注射は、入院して行う場合、通院して行う場合(近医も含む)、および自宅にて自己注射する場合がある。在宅ヘパリン自己注射は 2012 年 1 月 1 日より保険適用されたが、日本産科婦人科学会をはじめ 4 学会で作成した「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針<sup>17)</sup>」を参照し、ヘパリン自己注射の正しい知識や使用方法さらには副作用などに関して十分に教育指導したうえで使用を勧めていただきたい。なお、DVT が軽快した後に弾性ストッキング着用、十分な水分補給、下肢運動を励行し、下肢の血流うっ滞を防止することは基本的な再発予防法である。また、下肢超音波検査、D-dimer などの血液凝固線溶系検査、CRP、血算などは定期的に施行し、DVT を評価する<sup>2)</sup>。

DVT が一時的なリスクによるもので明らかな血栓性素因を認めない場合は、一時的なリスクが消失すれば分娩時までの抗凝固療法は必ずしも必要ない。定期的に DVT を検索しながら、弾性ストッキング着用などの基本的な再発予防法で対処する。もちろん、DVT の再発が見ら

れるような場合は、ヘパリン投与を再開する。ただし、明らかなリスクが不明の場合は、残りの妊娠期間中および分娩後の予防的抗凝固薬投与は必要と思われる。

### 【下大静脈フィルターに関して】

妊娠中に VTE を発症した妊婦でも、DVT が消失ないしは器質化、もしくは PTE が完治していれば留置の必要はないと思われる。しかし、薬物療法の禁忌例や維持不能例、ヘパリン投与によっても DVT が消失ないしは器質化しない、もしくは PTE を併発または再発している場合は、一時的な下大静脈フィルターの留置を考慮する。最近では回収式フィルターがあるので、恒久的なフィルター留置は可能な限り避けるべきである。一時的な下大静脈フィルター挿入に際しては、十分なインフォームド・コンセントを得た上で対処する。分娩方法はなるべく経膣分娩を選択するが、敢えて帝王切開を選択する場合は、術後 PTE 悪化の可能性について充分説明し、最高リスク例として抗凝固療法と理学的予防法を併用する（薬物療法が禁忌例を除く）。通常フィルターは分娩後 1 週間～10 日前後で抜去するが、フィルターを抜去する数日前からワルファリンも併用し、抜去後はワルファリン単独に切り替えていく。

### 【予防法】

わが国の PTE の増加に鑑み、欧米の予防ガイドライン<sup>18)</sup>を参考としつつ、日本人の疫学的データも出来るだけ多く収集して、その時点で日本人に最も妥当と考えられる肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症）予防ガイドラインが 2004 年 2 月（本編は 6 月）に提言された<sup>7)</sup>。それによれば、疾患や手術（処置）のリスクレベルを低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクの 4 段階に分類し、各々に対応する予防法が推奨されたが、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン改訂版<sup>12)</sup>」では、リスクの階層化および推奨される予防法は表 5、表 6 のように変更された。なお、対象患者の最終的なリスクレベルは、疾患や手術（処置）そのもののリスクの強さに付加的な危険因子（表 7<sup>7),12)</sup>）を加味して、総合的にリスクの程度を決定する。

#### ① 早期歩行および積極的な運動

VTE の予防の基本である。早期離床が困難な患者では、下肢の挙上やマッサージ、自動的および他動的な足関節運動を実施する。

#### ② 弾性ストッキング

入院中は、術前術後を問わず、リスクが続く限り終日装着する。出血などの合併症がなく、簡易で、値段も比較的安いという利点がある。

#### ③ 間欠的空気圧迫法

高リスクで、特に出血の危険が高い場合に有用となる。原則として、手術前あるいは手術中より装着を開始する。使用開始時に DVT の存在を否定できない場合には、十分なインフォ

ームド・コンセントを取得して使用し、PTE の発生に注意を払う。安静臥床中は終日装着し、離床してからも十分な歩行が可能となるまでは臥床時の装着を続ける。

#### ④低用量未分画ヘパリン

8 時間もしくは 12 時間ごとに未分画ヘパリン 5,000 単位を皮下注射する方法である。少なくとも十分な歩行が可能となるまで続ける。血栓形成の危険性が継続し長期予防が必要な場合には、ワルファリンに切り替えることを考慮する。出血のリスクを十分評価して使用する。特に、脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後は十分注意して使用し、抗凝固療法の減量も考慮する。

#### ⑤用量調節未分画ヘパリン

APTT を正常値上限に調節してより効果を確実にする方法である。煩雑な方法ではあるが、最高リスクでは単独使用でも効果がある。

#### ⑥用量調節ワルファリン

ワルファリンを内服し、PT-INR が目標値となるように調節する方法である。わが国では PT-INR 1.5~2.5 でのコントロールを推奨する。

#### ⑦低分子量ヘパリンおよび Xa 阻害薬

作用に個人差が少なく 1 日 1~2 回の皮下投与で済み、モニタリングが必要ないため簡便に使用可能である。また、血小板減少や骨減少といった副作用の頻度も低い。わが国では、低分子量ヘパリンとしてはエノキサパリンが股関節全置換術後、膝関節全置換術後、股関節骨折手術後、ならびに VTE の発現リスクの高い腹部手術後での使用に保険適用されており、また、Xa 阻害薬としてはフォンダパリヌクスが、VTE の発現リスクの高い下肢整形外科手術後ならびに腹部手術後での使用に保険適用されている。両者とも高リスクの帝王切開術後に使用可能である。

#### ⑧出血リスク評価

抗凝固薬を使用する際に最も注意することは出血リスク評価である。抗凝固薬には出血の副作用が報告されているので、リスクとベネフィットを十分に勘案した上で使用を決定し、投与中の出血の評価および止血対策にも心がけていただきたい。図 4<sup>10)</sup> に NICE ガイドラインの VTE リスク評価と出血リスク評価の関係を示す。すなわち、患者が入院した場合、まず VTE リスク評価を行い、次いで出血リスク評価を行う。出血リスクが高いと判断される場合は、例え VTE の最高リスクであっても抗凝固療法は選択せず理学的予防法のみを行う。ただし、出血リスクは時間とともに減少する可能性もあるので、常に再評価を行い、出血リスクが VTE リスクを下回った場合には、抗凝固薬投与を考慮する。

#### ⑨ガイドライン使用上の注意

予防ガイドラインにおいては、全ての患者に対する予防選択を画一的に簡素化することは困難である。個々の患者に対する予防方法は、担当医師と患者の双方の合意により総合的に決定され、最終的には、担当医師の責任と判断の下に各施設の実情に応じて施行されるべきものである。また、高リスク患者では、入院時または手術前に PTE の評価を行うことを忘れ

てはならない。なお、2004年4月から「肺血栓塞栓症予防管理料」305点が新設されている。

### 【救命のためのポイント】

正確な病状の把握とそれに応じた正しい治療がPTE患者救命のためのすべてである。そのためには高リスク妊産婦に対してはまずリスク評価を行い、そのリスクに応じて理学的予防法、場合によっては抗凝固療法を行うことが重要である。そして、パルスオキシメータも含めた注意深い臨床症状の観察を行い、もし、PTEを強く疑わせる徴候が認められた際には、PTEを常に疑うことが診断の第一歩である。直ちに酸素投与を開始し未分画ヘパリンを静注後、高次医療センターやICUへ速やかに移送し、循環器専門医、麻酔科医、胸部外科専門医などによる集学的治療が必要である<sup>19,20</sup>。

### 「疑うべき症状」

- DVTの有無にかかわらずVTEリスク因子をもつ患者が下記症状を呈する場合
- 突発する胸部痛と呼吸困難、ショックを伴う心肺停止
- 軽い胸痛、息苦しさ、咳嗽、血痰など
- 酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）の低下（90%以下）
- 初回歩行後やベッド上での体位変換、排便・排尿などが誘因となってPTEが発症することが多いので、動作時には注意が必要

### 「救命のためまず行うべきこと」

- 上記症状がみられたら、まずPTEを疑う
- 酸素投与
- 未分画ヘパリン静注（ヘパリンナトリウム5,000～10,000単位）
- 循環器専門医、放射線診断医、麻酔科医などへの連絡
- 確定診断のための検査（血液凝固線溶系、心エコー・ドプラ検査、造影CT、肺動脈造影等）
- 重症度に応じた呼吸・循環管理
- 抗凝固療法と血栓溶解療法、重症度に応じてカテーテル的治療等
- 家族への連絡と説明

### 【おわりに】

PTEに起因する妊産婦死亡に対する母体安全への提言をまとめた。PTEはわが国の妊産婦死亡原因の第3位である。近年は予防効果の浸透により妊産婦死亡例は減少しているものの、さらにより一層の妊産婦死亡防止可能な疾患である。そのためには高リスクの妊産婦を確実に抽出しPTE予防を推進することを基本として、仮にPTEを発症したとしても早期発見・

早期治療に努めてほしい。

高リスク妊産褥婦に対しては、PTE は「どの症例に起こっても当たり前」という考え方で接していただきたい。

表1 妊産婦死亡の内訳(日本産婦人科医会、平成16-21年)

文献より引用して作成

平成	16年	17年	18年	19年	20年	21年	合計	%
羊水塞栓症(疑い)	1	3	5	10	11	1	31	27.9
出血	0	2	5	3	4	3	17	15.3
肺血栓塞栓症	2	3	3	0	1	5	14	12.6
脳出血	0	0	3	2	2	2	9	8.1
妊婦高血圧症候群	0	1	4	1	0	0	6	5.4
常位胎盤早期剥離	2	2	0	1	0	1	6	4.5
感染症	1	0	0	0	0	4	5	4.5
人工中絶・外妊	1	1	1	0	1	0	4	3.6
子宮破裂	0	0	1	1	1	1	4	3.6
合併症	0	1	0	1	0	1	3	2.7
突然死	1	1	0	0	0	0	2	1.8
重症妊婦癲癇	0	0	2	0	0	0	2	1.8
薬剤	0	1	0	0	0	0	1	0.9
麻酔	1	0	0	0	0	0	1	0.9
その他	0	0	3	0	2	1	6	5.4
年間合計	9	15	27	19	22	19	111	100

表2 妊産婦死亡事例: 妊娠初期の肺血栓塞栓症

文献より引用して作成

- 41歳、2回経産婦
- 身長155cm、体重52Kg
- 9年前子宮外妊娠手術後深部静脈血栓症(左下肢静脈血栓除去術)の既往。
- 妊娠9週、産婦人科初診。つわり症状はあったが強くなかった。
- 妊娠10週、排便後に失神し、その後、意識消失のため救急搬送。
- 搬送直後に心肺停止。蘇生術を行うも死亡。

- 40代女性。妊娠10週、肺血栓塞栓症を発症し、母体搬送され入院。
- ヘパリン治療が行われる。
- 3日後、トイレ歩行時に再度、肺血栓塞栓症を発症し、心肺停止に。
- ICUにて管理するも死亡した。

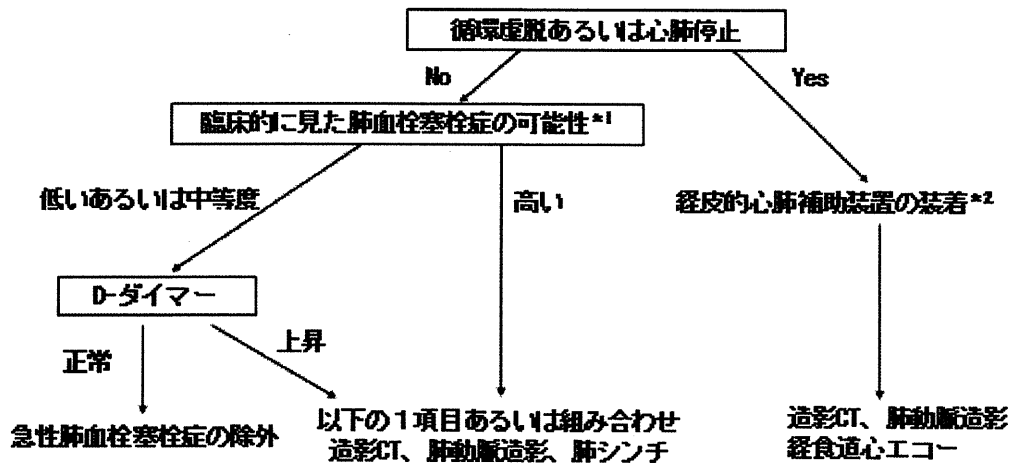


1. 妊娠初期はつわり(妊娠悪阻)により脱水傾向になりやすい。
2. この時期は深部静脈血栓症の起きやすい時期であり、十分な飲水、補液を心掛ける必要がある。
3. 高齢妊婦では特に注意が必要。
4. 既往歴・家族歴の聴取が重要。

表3 妊産婦における静脈血栓塞栓症のリスク因子

1. 静脈血栓塞栓症の既往 文献1,2,7-10より引用して作成
2. 血栓性素因
3. 高齢妊娠(35歳以上)
4. 肥満妊婦(妊娠後半期のBMI 27kg/m<sup>2</sup>以上)\*1
5. 長期ベッド上安静(重症妊娠悪阻・切迫流産・切迫早産・妊娠高血圧症候群重症・多胎妊娠・前置胎盤など)\*2
6. 産褥期、とくに帝王切開術後\*3
7. 習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)
8. 血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)
9. 卵巣過剰刺激症候群
10. 著明な下肢静脈瘤
11. 救命救急への入院
12. 内科的疾患合併(心疾患、腎疾患、代謝疾患、内分泌疾患、呼吸器疾患、炎症性疾患、急性感染症など)
13. 悪性疾患合併 など

注: 表は文献11,21,71,81より引用したものに文献91,101の取米のガイドラインに記載されている一般的なリスク因子1, 2, 11, 12, 13を追加して作成。  
 \*1 BMI (body mass index)は、取米では妊娠前または妊娠初期30kg/m<sup>2</sup>以上、\*2 取米では安静期間は3日以上、\*3 取米では出血多量及び輸血例も記載。



肺血栓塞栓症を疑った時点でヘパリンを投与する。深部静脈血栓症も同時に検索する。  
 \*1 スクリーニング検査として胸部X線、心電図、動脈血ガス分析、経胸壁心エコー、血液生化学検査を行う。  
 \*2 経皮的な心肺補助装置が利用できない場合には心臓マッサージ、昇圧薬により循環管理を行う。

図1 急性肺血栓塞栓症の診断手順 文献12より引用

図2 静脈血栓塞栓症に対する検査法の推定胎児被曝線量

文献15より引用して作成

検査法	推定胎児被曝線量 $\mu\text{Gy}$
胸部X線	< 10
片側静脈造影(腹部遮蔽なし)	3140
片側静脈造影(腹部遮蔽あり)	< 500
肺動脈造影(大腿動脈ルート)	2210~3740 (3.74mGy)
肺動脈造影(上腕動脈ルート)	< 500
肺血流スキャン	
99m TC-MAA (1~2mCi)	60~120
肺換気スキャン	
99m TC-SC	10~50
<sup>133</sup> Xe	40~190
CT撮影	
妊娠第1三半期	3~20
妊娠第2三半期	8~77
妊娠第3三半期	51~130

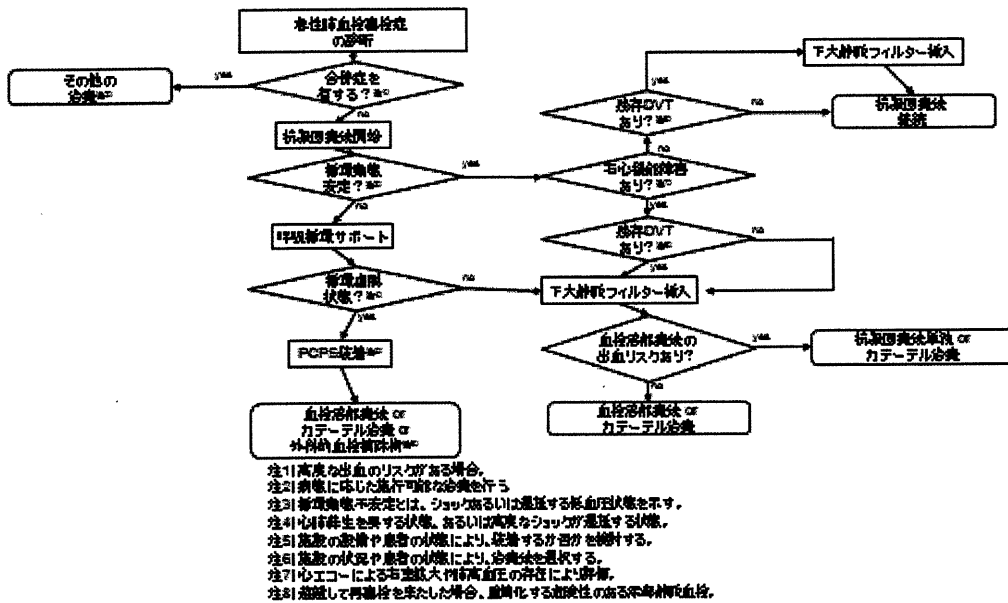


図3 急性肺血栓塞栓症の治療アルゴリズムの一例 (文献12より引用)

治療のアルゴリズムを不すが、あくまでも一例であり、最終的な治療選択は各施設の臨床実情に応じて決定することを持つるものではない。  
 DVT: 深部静脈血栓症, POPS: 肺動脈心臓病



表4 静脈血栓塞栓症に対する抗凝固療法の継続期間

文献12より引用

危険因子の種類	抗凝固療法の継続期間
危険因子が可逆的である場合	少なくとも3ヶ月間
特発性の静脈血栓塞栓症	少なくとも6ヶ月間
先天性凝固異常症 危険因子が長期にわたって存在する場合 複数回の再発を来したした場合	無期限

表5 リスクの階層化と静脈血栓塞栓症の発生率、および推奨される予防法

リスクレベル	下腿 DVT (%)	中腿型 DVT (%)	症候性 PTE (%)	致死性 PTE (%)	推奨される予防方法
低リスク	2	0.4	0.2	0.002	早期離床および積極的な運動
中リスク	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4	弾性ストッキング、あるいは 間欠的空気圧迫法
高リスク	20-40	4-8	2-4	0.4-1.0	間欠的空気圧迫法、あるいは 抗凝固療法*
最高リスク	40-80	10-20	4-10	0.2-5	(抗凝固療法*と間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (抗凝固療法*と弾性ストッキングの併用)

\* 整形外科手術および腹腔手術施行患者では、エノキサパリン、フォンダパリスクス、あるいは低用量ホム分国ヘパリンを使用。  
その他の患者では、低用量ホム分国ヘパリンを使用。

最高リスクにおいては、必要ならば、用量調整ホム分国ヘパリン(単剤)、用量調整ワルファリン(単剤)を選択する。

エノキサパリン使用法: 2000単位を1日2回皮下注。術後24時間経過後投与開始(参考: わが国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。フォンダパリスクス使用法: 2.5mg(腎機能低下例は1.5mg)を1日1回皮下注。術後24時間経過後投与開始(参考: わが国では、整形外科手術では15日間以上、腹腔手術では9日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。DVT: deep vein thrombosis, PTE: pulmonary thromboembolism (文献12より引用)

表6 産科領域の静脈血栓塞栓症のリスクの階層化

リスクレベル	産科領域
低リスク	正常分娩
中リスク	帝王切開術(高リスク以外)
高リスク	高齢肥満妊婦の帝王切開術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の経産婦
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の帝王切開術

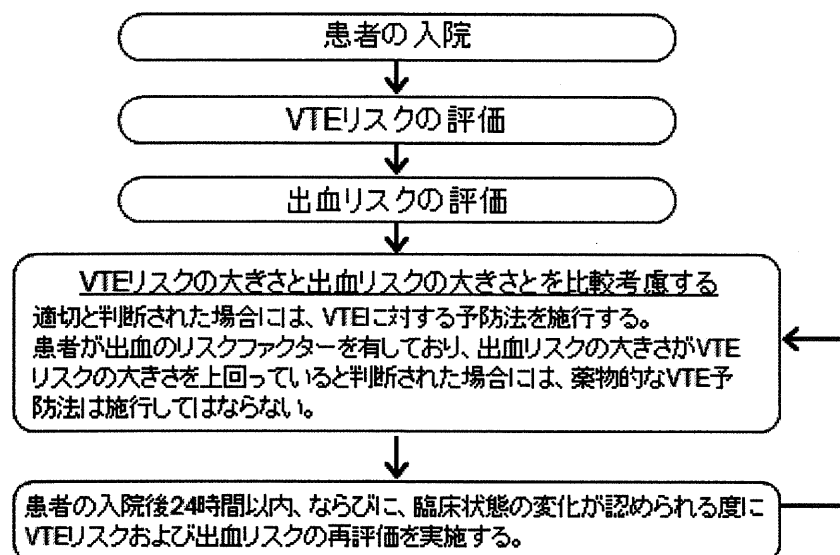
総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを1段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数積累すればリスクレベルを上げることを考慮する。リスクを高める付加的な危険因子は表4参照。(文献12より引用して作成)

表7 付加的な危険因子の強度【文献7,12より引用】

危険因子の強度	危険因子
弱い	肥満 エストロゲン治療 下肢静脈瘤
中等度	高齢 長期臥床 うっ血性心不全 呼吸不全 悪性疾患 中心静脈カテーテル 癌化学療法 重症感染症
強い	静脈血栓塞栓症の既往 先天性血栓性素因 抗リン脂質抗体症候群 下肢麻痺 下肢ギプス包帯固定

図4 抗凝固薬使用に関する静脈血栓塞栓症(VTE)リスク評価と出血リスク評価の関係

(文献10より引用して作成)



#### 【文献】

1. 小林隆夫. 静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂 2 版. 小林隆夫編集, 東京: 中外医学社; p1-252, 2010
2. 小林隆夫: 産婦人科領域における静脈血栓塞栓症予防の実践. 日産婦新生児血会誌 16(2): 14-22, 2007
3. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男ほか. 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—. 日産婦新生児血会誌 14(2): 1-24, 2005
4. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男ほか: 産婦人科血栓症調査結果 2001-2005. 日産婦新生児血会誌 18(1): S3-S4, 2008
5. 妊産褥婦死亡時の初期対応 (平成 23 年 3 月). 社団法人日本産婦人科医会編. 東京, p1-22, 2011
6. 日本産婦人科医会. 平成 23 年度全国医療安全担当者連絡会報告資料. 2012 年 11 月 13 日
7. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 (静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン作成委員会編, 東京: メディカルフロントインターナショナルリミテッド, p1-96, 2004
8. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011. CQ004 妊婦肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は? 編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 12-15, 2011
9. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians

- Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 133: 844S-886S, 2008
10. Venous thromboembolism: reducing the risk. NICE clinical guideline 92, 1-50, 2010.  
<http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
  11. 小林隆夫: 血栓塞栓症と羊水塞栓症(産科的塞栓). 産婦人科治療 100 増刊号: 716-723, 2010
  12. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン (2009 年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008 年度合同研究班報告)  
[http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009\\_andoh\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
  13. JCS Joint Working Group. Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis (JCS2009) -Digest Version-. Circ J 75(5): 1258-1281, 2011
  14. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2011. CQ103 妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は? 編集・監修 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会. 日本産科婦人科学会発行, 東京, 12-15, 2011
  15. Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. N Eng J Med 335: 108-114, 1996
  16. 安藤太三, 應儀成二, 小川聡ら: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. Circulation Journal 68 (Suppl. IV): 1079-1152, 2004
  17. ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. 公益社団法人日本産科婦人科学会、公益社団法人日本産婦人科医会、日本産婦人科・新生児血液学会、一般社団法人日本血栓止血学会.  
[http://www.jsoghn.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.jsoghn.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)
  18. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119 (1 Suppl): 132S-175S, 2001
  19. 小林隆夫: 妊産婦死亡予防に向けてーまず行うべきことー. 肺血栓塞栓症. 産婦人科の実際 60(1): 39-47, 2011
  20. 小林隆夫: 周産期における肺血栓塞栓症対策. 静岡県母性衛生学会学術雑誌 1(1): 3-10, 2011