

高いことが容易に理解できる。

羊水塞栓症の血清診断事業で次のようなことが明らかになっている。全身性に羊水が流入した羊水塞栓症では亜鉛コプロポルフィリンやSTNなどの羊水マーカーが陽性となりかつ補体の低下が著しくなる。一方、羊水の限局的流入、接触による症例では補体の変化が著しいものの亜鉛コプロポルフィリンやSTNは正常値であることが多い⁵⁾。羊水塞栓症の血清マーカーの変化も図8の分類とよい相関を示している。

羊水によるアナフィラクトイド反応を考えた分娩管理 (羊水塞栓症の予防)

羊膜、絨毛膜は羊水と母体を隔てる重要なバリアである。卵膜特に羊膜により羊水と母体アレルギー細胞との接触が制限されているといえよう。したがって、卵膜が破綻したときは、母体にアナフィラクトイド反応が起こりやすいときと認識して日常の分娩管理することが肝要と思われる。破水していなければ妊娠中は母体の肥満細胞、好酸球、好塩基球などのアレルギー関連細胞が大量の羊水中に曝露されることはない。また破水していたとしても腔内に羊水が漏出されればあまり母体アレルギー惹起細胞とは接触しない。なぜならば腔は皮膚と同じように厚い重層扁平上皮から形成されていて、母体免疫細胞とほとんど接触することはないからである。

破水により羊水が頸管組織や子宮筋と触れれば子宮局所に大なり小なりアナフィラクトイド反応が惹起されることが、羊水塞栓症の研究から明らかになった。破水時、羊水と母体との接触はなるべく少なくしたほうがよいと考えられる。破水の正常は適時破水である。適時破水とは「子宮口が全開大し破水が起こる」ことである。この当たり前に昔から記載されていたこと

が安全な分娩管理に重要であると思われる。ウシやウマなどの哺乳類の分娩は、被膜児で分娩され母親が卵膜を食いちぎり破膜する。分娩後に破水が起こるのが普通である。翻ってヒトのお産で適時破水あるいは被膜児分娩はどのくらいあるであろうか。最近の分娩は分娩早期に破水させ分娩を誘導することが多くなっているように思える。羊水と接触の少ない分娩をもう一度考え直すことは分娩のリスクを軽減することになるかもしれない。

胎児先進部のステーションが高い位置での人工破膜、展退していない症例の破膜は頸管の円柱上皮あるいは頸管の間質(裂傷がある場合)と接触することからアレルギー様反応が起こりやすいともいえよう。頸管内は1層の円柱上皮のみで覆われていて母体免疫細胞と容易に接触しやすいと考えられるからである。また頸管裂傷等の傷が発生したときは羊水が直接母体血中に流入する可能性も高まる。吸引分娩や鉗子分娩は羊水塞栓症のリスクが高くなることが知られており、これは頸管裂傷が機械分娩では起こりやすいことが原因かもしれない⁴⁾。また、既往頸管裂傷、アレルギー疾患合併妊娠、切迫早産、妊娠高血圧症候群、低置胎盤、前置胎盤などは羊水塞栓症のリスクが高いことが知られている⁴⁾。これらのリスクをもつ妊婦の破水時は慎重に経過をみることも重要である。

前述のとおり、帝王切開は切開した筋層に必ず羊水が接触するので大なり小なりのアレルギー様反応が起こる。なるべく羊水との接触が少ない手術術式を検討することも重要と思われる。羊水が大量に子宮組織、腹腔内に漏出すると母体にアナフィラクトイド反応が起こる可能性がある。帝王切開での破水前後の補体C3の変化を検討してみると、補体が破水後に極端に減少した症例は羊水が腹腔内に大量漏出した症例であることをわれわれは確認している(投稿準備中)。帝王切開の子宮切開時に助手が羊水

をしっかり吸引すること,あるいは「C section retractor」のようなものを使用し羊水のリークを減少させることは安全管理上よいと考えられる。

●文献

- 1) 真木正博: 羊水塞栓症. 産科と婦人科 1990; 57: 279-281.
- 2) 真木正博・他: 妊産婦の凝血能と弛緩出血. 日本産科婦人科学会東北地方部会誌 1961; 9: 51-54.
- 3) Kanayama N, et al: Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years: significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 2011; 37: 58-63.

- 4) Kramer MS, et al: Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. Lancet 2006; 368: 1444-1448.
- 5) 木村 聡・他: DIC 初発羊水塞栓症と心肺虚脱羊水塞栓症の血清マーカーの比較. 産婦人科新生児血液誌 2011 (in press)

著者連絡先

〒431-3192
静岡県浜松市東区半田山 1-20-1
浜松医科大学産婦人科
金山尚裕

■ 産科と婦人科バックナンバー特集一覧 ■ (価格は税5%込)

第70巻(平成15年)	
〈増刊号〉産婦人科手術療法マニュアル	7575
第11号〈特大号〉産婦人科診療 症候から診断・治療へ	6195
第71巻(平成16年)	
〈増刊号〉検査値をどう読むか	6825
第11号〈特大号〉女性内科疾患 外来プライマリ・ケア	7245
第72巻(平成17年)	
〈増刊号〉産婦人科 薬物処方の実際	6615
第11号〈特大号〉産科診療マニュアル-産科異常への対応-	5775
第73巻(平成18年)	
〈増刊号〉産婦人科 インフォームド・コンセントの実際	6090
第11号〈特大号〉産婦人科救急対応マニュアル	5775
第74巻(平成19年)	
〈増刊号〉産婦人科 新画像診断-外来・病棟で役立つ画像判読のポイント-	7350
第11号〈特大号〉こんなときどうする産婦人科外来マニュアル	5775
第75巻(平成20年)	
〈増刊号〉産婦人科 ホルモン療法マニュアル	6825
第11号〈特大号〉産婦人科感染症診療マニュアル	6300
第76巻(平成21年)	
第1号 母乳哺育を考える	2730
第2号 性ステロイドホルモンの作用	2730
第3号 初期妊娠異常の診断と管理	2730
第4号 卵巣がん手術に必要な知識と手技	2730
〈増刊号〉産婦人科 手術療法マニュアル	7875
第5号 産婦人科専攻医の研修-何を教える?何を学ぶ?(周産期編)	2730
第6号 産婦人科専攻医の研修-何を教える?何を学ぶ?(生殖医療編)	2730
第7号 産婦人科専攻医の研修-何を教える?何を学ぶ?(一般婦人科編)	2730
第8号 産婦人科専攻医の研修-何を教える?何を学ぶ?(婦人科腫瘍編)	2730
第9号 産科大量出血に備える	2730

第10号 再生医療の将来と産婦人科	2730
第11号〈特大号〉産婦人科関連 専門医ガイドブック	5250
第12号 子宮腺筋腫	2730
第77巻(平成22年)	
第1号 知っておきたい婦人科がんのリスク	2730
第2号 高齢妊娠の諸問題	2730
第3号 生殖機能調節の新しい視点	2730
第4号 妊娠を考慮した子宮頸部初期病変への対応	2730
〈増刊号〉産婦人科 検査マニュアル	6825
第5号 婦人科がん臨床試験参加に必要な知識	2730
第6号 産婦人科領域における新たな止血法・輸血法	2730
第7号 子宮内膜症合併不妊の治療法	2730
第8号 抗凝固療法の新しい展開	2730
第9号 婦人科がんに関する最近の話題	2730
第10号 産科医と助産師との連携はどこまでできる	2730
第11号 無月経	2730
第12号 まれな子宮内膜症への対応	2730
第78巻(平成23年)	
第1号 婦人科がんの Molecular Biology	2730
第2号 妊産婦死亡と病理学	2730
第3号 生殖医療と周辺領域との関わり	2730
〈増刊号〉産婦人科 救急マニュアル	6300
第4号 感染症の古くて新しい展開	2730
第5号 進行・再発婦人科がんの治療と管理	2730
第6号 胎児死亡と胎盤病理	2730
第7号 生殖医療と周産期医療の今後	2730
第8号 卵子のエイジング	2730
第9号 婦人科における遺伝性腫瘍の取扱いの実際	2730

☆お問い合わせ,ご注文は下記へ

〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル
振替 00170-9-30203
営業部 E-mail: eigyobu @ shindan.co.jp

TEL 03-3580-2770(営業) FAX 03-3580-2776
(株) 診断と治療社・営業部

羊水塞栓症とアレルギー

金山 尚裕

はじめに

羊水は胎児細胞、胎児尿、胎児肺胞液、羊膜由来細胞などを含み、母体にとっては異種抗原も含まれ半自己ともいえる。しかし羊水にどの程度の抗原性があるか、あるいは羊水がどの程度のアレルギー反応を惹起する力があるかについての報告はほとんどない。我々は2003年より日本産婦人科医会の委託事業として羊水塞栓症の血清診断事業を行ってきた。羊水流入マーカーとして重鉛コプロポルフィリン、STNを、アナフィラキシーマーカーとしてC3、C4を測定している。全国から多くの症例の血清検体や子宮・肺組織が送られている。その解析から羊水塞栓症は大きく分けて心肺虚脱型、DIC型、混合型の三つの病態があることが明らかになってきた(図1)¹⁾。DIC型は真

木らの提唱した産科DICスコアに用いられているDIC型後産期出血と類似病態と考えられる。心肺虚脱型では重鉛コプロポルフィリン、STN、C3、C4すべてのマーカーが異常値をとることが多い。DIC型ではアナフィラキシーマーカーのC3、C4異常値をとることが多い。羊水が母体血中に流入した場合、細胞などの固形成分による塞栓症は少なく、アナフィラキシー機序によるものが多いことも判明している。また母体循環系に流入しなくても、羊水が子宮と接触するだけでもDICが発生する症例があることも示唆されている。羊水と子宮のアレルギー反応について羊水塞栓症を中心に考察してみる。

アレルギー反応の分類と羊水塞栓症

アレルギー反応の発症機序は即時型(I型)、細

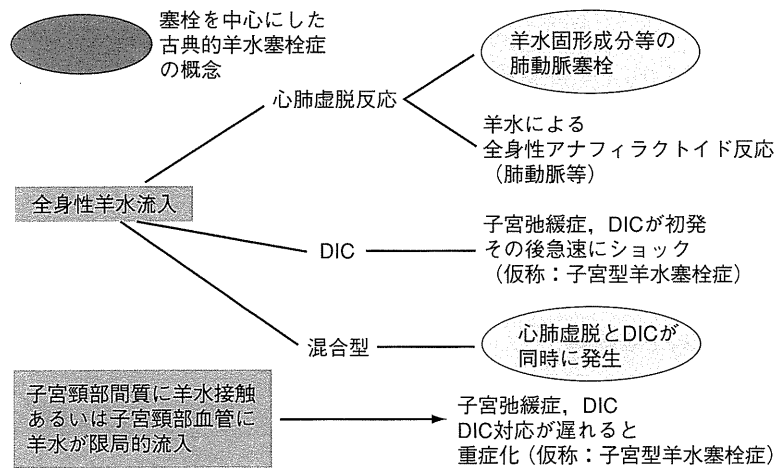


図1 羊水流入あるいは接触後の母体反応

かなやま なおひろ 浜松医科大学産婦人科 〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1
E-mail address: kanayama@hama-med.ac.jp

胞障害型(Ⅱ型), 免疫複合型(Ⅲ型), 細胞障害型(Ⅳ型)に分類される。Ⅰ型はIgEを介す反応でショックを伴うようなアナフィラキシー反応を起こしやすい。アナフィラキシー反応に似ているがアレルギー機序に基づかない反応をアナフィラクトイド反応という。厳密にはアナフィラクトイド反応はアレルギーに属さないが, 両者の鑑別は難しいことも多い。

上記の中で羊水塞栓症の病因として関連があるのは, アナフィラキシー反応とアナフィラクトイド反応であろう。アナフィラキシー反応はIgEを介して肥満細胞が脱顆粒して起こるが, アナフィラクトイド反応はIgEを介さず肥満細胞が脱顆粒を起こす。アナフィラクトイド反応は補体活性化を通して仲介され, 初めて抗原に曝露された場合でも発生する。ヨードによるショックが有名である。ヨード造影剤などの異物により補体が活性化しC3a, C5aが産生される。C3a, C5aはアナフィラトキシンとも呼ばれ肥満細胞を活性化・脱顆粒させ血管作動因子, 走化性因子, 炎症を惹起する酵素等を分泌する。虫刺症の中ですずめばちによるショックは有名であるが, これがアナフィラキシー反応なのかアナフィラクトイド反応なのかについては必ずしも明確ではない。アナフィラキシー反応, アナフィラクトイド反応では補体由来のアナフィラトキシンが産生されることより血中C3, C4値が低下する。羊水塞栓症で血中C3, C4の有意な低下がみられることから羊水塞栓症でアナフィラキシー反応・アナフィラクトイド反応が起こっていることが示唆される²⁾。その機序として羊水のアナフィラトキシン産生能がある。Hae-gerら³⁾によると, 羊水と母体血清をインキュベートするとC3a, C5aが用量依存性に増加したということからも, 羊水はアナフィラトキシンを産生する力があることがわかる。

羊水塞栓症の子宮組織

浜松医科大学には全国から羊水塞栓症疑いの血清のみならず, 子宮, 肺組織も送られている。羊水塞栓症の子宮組織を解析してみると子宮体部間質に浮腫が発生し, その間質に好中球の浸潤を著

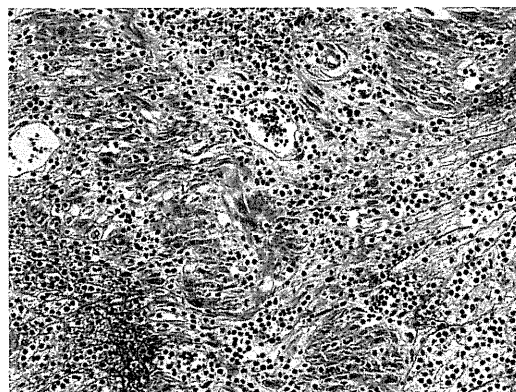


図2 羊水塞栓症の子宮体部組織(HE染色)
好中球を主体とする炎症細胞が子宮筋層に浸潤している

しく認める症例が多いことが判明した(図2)。症例によっては漿膜側まで好中球の遊走, 浸潤が認められる例もあった。正常妊婦の分娩時に子宮頸部の組織が浮腫状になり, 間質に好中球が遊走することはよく知られている。すなわち頸管熟化反応である。羊水塞栓症では頸管熟化様反応が頸部を越えて子宮体部にまで発生していることがわかった。特にDIC型でその傾向が強いことも認められている。換言すれば羊水塞栓症の特徴は「子宮体部熟化」であるといえるかもしれない。妊娠後期のプロゲステロンの消退や胎児先進部などの伸展刺激により子宮頸部にIL-8などの炎症性サイトカインが発生し, その結果子宮頸部に好中球が遊走し頸管熟化が起こる。それ故頸管熟化は生理的炎症反応ともいわれる。羊水塞栓症では子宮体部まで熟化様反応が起こってしまうのである。

子宮体部熟化の機序は不明であったが, 浜松医科大学へ寄せられる臨床情報や各種検体の検査結果から, 羊水が子宮にアレルギー反応を引き起こし「子宮体部熟化」が発生していることが示唆されている。頸管裂傷, 帝王切開などでは羊水が上皮に覆われていない子宮組織と接触する。接触により症例によってはアレルギー反応が発生する。その際多量のアナフィラトキシン(C3aやC5a)が産生される。それらが肥満細胞などを活性化し, 肥満細胞から炎症性サイトカイン, 血管透過性物質, 好中球遊走物質を放出しアナフィラキシー反応が起こる機序が予想されている。C3a受容体,

C5a 受容体は組織でアナフィラキシー反応が発生していたか否かを見る指標となる。DIC を主体とする羊水塞栓症(仮称子宮型羊水塞栓症)ではほとんどの症例で C5a 受容体が子宮体部間質の炎症性細胞で中等度以上に染色された(図 3)。

帝王切開による局所アナフィラキシー反応

帝王切開は羊水塞栓症の最も高いリスクファクターであることが知られている⁴⁾。なぜ帝王切開は羊水塞栓症が起りやすいのであろうか。合併症のない選択的帝王切開で破水前後の C5a 受容体の変化を図 4 に示した。破水後の切開創周辺の組織で C5a 受容体の染色性が高まることを見いだし

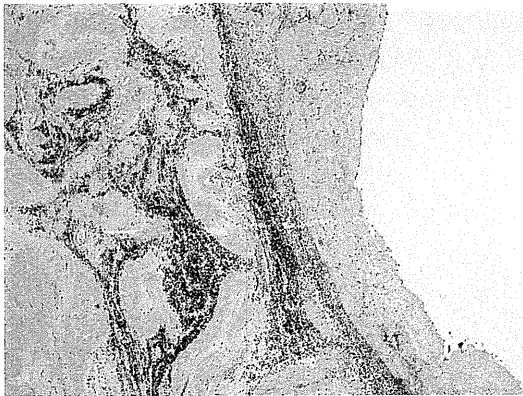


図 3 補体 C5a 受容体染色

子宮漿膜下の筋層に広範囲の炎症性細胞に染色されている

た(投稿中)。染色部位は血管内皮および血管周囲の好中球、リンパ球などであり、羊水が母体子宮筋と接触することによりこれらの細胞からアナフィラトキシンである C3a、C5a が発生することが示唆される。正常経膈分娩では露出した子宮筋と羊水が接触することはまずない。帝王切開では必ず子宮筋と羊水が接触するが、このことが羊水塞栓症のリスクとして帝王切開があがる理由かもしれない。

通常の帝王切開ではアナフィラトキシンの産生が局所に止まっているのに、なぜ羊水塞栓症ではアナフィラクトイド反応が子宮体部まで進展してしまうのであろうか？ 未だその点は不明である。羊水の質によるのか、羊水と子宮の接触面積の差異によるのか、あるいは母体のアレルギー反応の起りやすさ(母体のアレルギー体質の程度)によるのか、いずれかの可能性があるが今後の検討課題である。

羊水に含まれるアレルギー関連物質

羊水にはさまざまなアレルギー関連メディエーターが含まれる。代表的なものを列挙する。

1. IL-16

IL-16 はリンパ球、好酸球、マクロファージなどを遊走させかつ活性化させる。IL-16 は妊娠中期の羊水には多量に含まれ満期に向けて徐々に減少するが、満期の羊水もこれらの細胞の遊走能を

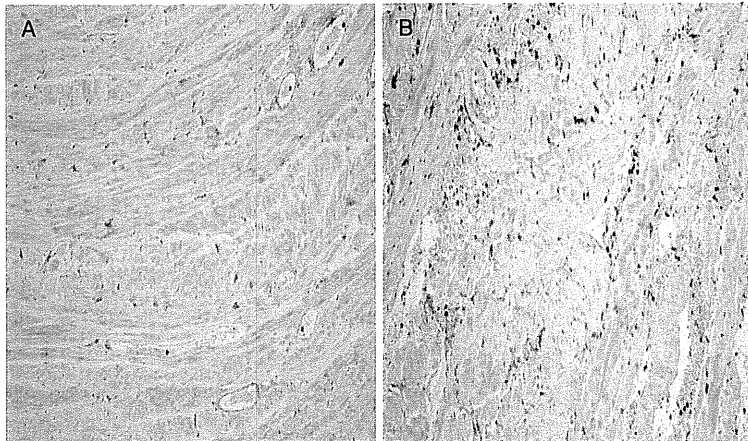


図 4 破水前後の C5a 受容体の変化

A: 破水前 B: 破水後

破水後血管周囲の間質に染色性の増強がみられる

もつ⁵⁾。また IL-16 は単球を刺激し炎症性サイトカインを産生させる作用をもつ⁶⁾。

2. アナフィラトキシン産生惹起物質

補体が活性化した時に C3a, C5a が産生される。これらは平滑筋を収縮させ、血管透過性を高め、肥満細胞からヒスタミンを分泌する。C3a, C5a はアナフィラトキシンとも呼ばれている。血清と羊水をインキュベートすると C3a, C5a が産生される³⁾。羊水はアナフィラキシー物質産生能力をもつといえる。母体の肥満細胞を活性化する物質が羊水に含まれ、これが大量に流入した時に母体からトリプターゼなどのアレルギー物質が産生され羊水塞栓症が起こるとの見解もある⁷⁾。

3. IgE

羊水中には IgE が存在する。母体の IgE は胎盤を通過しないが、母体から移行したアレルギー物質が胎児の腸管のリンパ球に反応し IgE が産生され、それが羊水に移行することが考えられている⁸⁾。

4. 好酸球

羊水中には好酸球が含まれており、早産時には好酸球が羊水中に多量に増加することが報告された⁹⁾。羊水中の好酸球が母体血中に流入した時にどのような反応が発生するかは不明である。早産は細菌性膣症から絨毛膜羊膜炎が発生する機序が主な原因であるといわれてきた。卵膜や胎盤に対する過剰なアレルギー機序が原因になっている早産があることが示唆されており、今後の研究が期待される。

羊水によるアナフィラクトイド反応を考えた 分娩管理

羊膜、絨毛膜は羊水と母体を隔てる重要なバリアである。卵膜特に羊膜により羊水と母体アレルギー細胞との接触が制限されているといえよう。したがって、卵膜が破綻した時は母体にアナフィラクトイド反応が起こりやすい時と認識して日常の分娩管理することが肝要と思われる。破水して

いなければ妊娠中は母体の肥満細胞、好酸球、好塩基球などのアレルギー関連細胞が大量の羊水に曝露されることはない。また破水していたとしても腔内に羊水が漏出されれば、あまり母体アレルギー惹起細胞とは接触しない。なぜならば膣は皮膚と同じように厚い重層扁平上皮から形成されていて、母体免疫細胞とほとんど接触することはないからである。

破水により羊水が頸管組織や子宮筋と触れれば、子宮局所に大なり小なりアナフィラクトイド反応が惹起されることが、羊水塞栓症の研究から明らかになった。破水時、羊水と母体との接触はなるべく少なくしたほうがよいと考えられる。破水の正常は適時破水である。適時破水とは「子宮口が全開大し破水が起こる」ことである。この当たり前に昔から記載されていたことが安全な分娩管理に重要であると思われる。ウシやウマなどの哺乳類の分娩は被膜児で分娩され母親が卵膜を食いちぎり破膜する。哺乳類では分娩後に破水が起こるのが普通である。翻って、ヒトのお産で適時破水あるいは被膜児分娩はどのくらいあるであろうか。最近の分娩の傾向として分娩早期に破水させ、分娩を誘導することが多くなっているように思える。羊水と接触の少ない分娩をもう一度考え直すことは、分娩のリスクを軽減することになるかもしれない。

胎児先進部のステーションが高い位置での人工破膜、展退していない症例の破膜は頸管の円柱上皮あるいは頸管の間質(裂傷がある場合)と接触することからアレルギー反応が起こりやすいともいえよう。頸管内は1層の円柱上皮のみで覆われていて母体免疫細胞と容易に接触しやすいと考えられるからである。また頸管裂傷等の傷が発生した時は、羊水が直接母体血中に流入する可能性も高まる。吸引分娩や鉗子分娩は羊水塞栓症のリスクが高くなることが知られており、これは頸管裂傷が機械分娩では起こりやすいことが原因かもしれない。また既往頸管裂傷、アレルギー疾患合併妊娠、切迫早産、妊娠高血圧症候群、低置胎盤、前置胎盤などは羊水塞栓症のリスクが高いことが知られている。これらのリスクをもつ妊婦の破水時は慎重に経過をみることも重要である。

帝王切開は切開した筋層に必ず羊水が接触するので、大なり小なりのアレルギー様反応が起こる。なるべく羊水との接触が少ない手術術式を検討することも重要と思われる。羊水が大量に子宮組織、腹腔内に漏出すると母体にアナフィラクトイド反応が起こる可能性がある。帝王切開での破水前後の補体 C3 の変化を検討してみると、補体が破水後に極端に減少した症例は羊水が腹腔内に大量漏出した症例であることを我々は確認している(投稿準備中)。帝王切開の子宮切開時に助手が羊水をしっかり吸引すること、あるいは「C section retractor」のようなものを使用し羊水のリークを減少させることは、安全管理上よいと考えられる。

文献

- 1) Kanayama N, Inori 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
- 2) 木村 聡, 金山尚裕, 他 : DIC 初発羊水塞栓症と心肺虚脱羊水塞栓症の血清マーカーの比較. 産婦人科新生児血液誌, 2011 (in press)
- 3) Haeger M, Bengtson A, Karrison K, et al : Complement activation and anaphylatoxin (C3a and C5a) formation in preeclampsia and by amniotic fluid. *Obstet Gynecol* **73** : 551-556, 1989
- 4) Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al : Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System : Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour : a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* **368** (9545) : 1444-1448, 2006
- 5) Thornton CA, Holloway JA, Shute JK, et al : Human mid-gestation amniotic fluid contains interleukin-16 bioactivity. *Immunology* **126** : 543-551, 2009
- 6) Mathy NL, Scheuer W, Lanzendorfer M, et al : Interleukin-16 stimulates the expression and production of pro-inflammatory cytokines by human monocytes. *Immunology* **100** : 63-69, 2000
- 7) Fineschi V, Gambassi R, Gherardi M, et al : The diagnosis of amniotic fluid embolism : an immunohistochemical study for the quantification of pulmonary mast cell tryptase. *Int J Legal Med* **111** : 238-243, 1998
- 8) Warner JO : The early life origins of asthma and related allergic disorders. *Arch Dis Child* **89** : 97-102, 2004
- 9) Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, et al : The clinical significance of eosinophils in the amniotic fluid in pre-term labor. *J Matern Fetal Med* **23** : 320-329, 2010

各 論

羊水塞栓症

金山尚裕*

羊水塞栓症の主な病態は心肺虚脱と DIC であるが、初発症状は様々である。サラサラした出血、胸痛、呼吸困難、意識低下、強い腹痛、胎児機能不全はよくみられる症状である。心肺虚脱タイプでは呼吸器症状出現後、急速にショックになる。DIC タイプではサラサラした出血の後、子宮弛緩、弛緩出血、大量性器出血が出現することが多い。羊水塞栓症を診断するための重要なポイントは上記初発症状が破水に絡んでいることである。治療としてはまず危機的産科出血の対応に準拠して行う。早期に血中フィブリノーゲン値を測定し、フィブリノーゲンが低下なら早期にアンチトロンピンと新鮮凍結血漿を投与する。

1. 疑うべき症状

羊水塞栓症の主な病態は心肺虚脱と DIC であるが、初発症状は様々である。胸痛、呼吸困難、原因不明の血圧低下、意識低下はよくみられる全身症状である。DIC の初発症状としては圧倒的にサラサラした非凝固性の性器出血である。サラサラした出血の後、子宮弛緩、弛緩出血、大量性器出血が出現することが多い。意外と見落としやすい初発症状として次のものがある。強い腹痛と胎児機能不全である。子宮に一致する原因不明の強烈な腹痛は比較のみられる症状である。また CTG 上突然の重度変動一過性徐脈、遅発一過性徐脈、遷延性徐脈を認めることもよくある。羊水塞栓症を疑うもう一つ重要なポイントは上記初発症状が破水に絡んでいることである。破水後比較的早期に上記症状が発生したら羊水塞栓症を強く疑う。

2. 救命のためまず行うべきこと

前記の症状を認めたら羊水塞栓症を疑う。同時に後述する臨床的羊水塞栓症の診断基準に適合していれば治療を開始する。治療としてはまず心肺虚脱や意識低下症状があれば蘇生の ABC を行う。同時に危機的産科出血として集中治療部、救急部、手術室などで集学的治療を行う。血中フィブリノーゲン値を早急に測定する。フィブリノーゲン値が 100 mg/dl を切っていれば下記の DIC 対策を行う。1 次施設では施設で可能な応急の呼吸、循環管理し、同時にアンチトロンピン 3,000 単位とウリナスタチン 10~30 万単位を投与して高次施設に搬送する。

■ 抗 DIC 療法

- 1) FFP (10~15 単位) とアンチトロンピン 3,000 単位投与、RCC-LR 投与は出血の程度で決める。クリオプレシピテートが得られる施設では FFP 15 単位に相当する量を投与する。
- 2) ウリナスタチン 10~30 万単位投与

* Naohiro Kanayama 浜松医科大学産婦人科

3) ステロイド静脈投与(発症早期に投与することが重要：500～1,500 mg)

3. 頻 度

羊水塞栓症は、羊水が母体血中へ流入することによって引き起こされる「肺毛細管の閉塞を原因とする肺高血圧症と、それによる呼吸循環障害」を病態とする疾患である。わが国で1989～2004年の間に193例が妊産婦死亡で剖検されたが、そのなかで羊水塞栓症が24.3%と第1位であった¹⁾。羊水塞栓症は妊婦が死亡する最も頻度の高い疾患といえる。

4. 病 態

羊水塞栓症は羊水中の胎児成分(胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなど)と液性成分(胎便中のプロテアーゼ、組織トロンボプラスチンなど)が母体循環に流入することにより発症すると考えられている²⁾。羊水の母体血中への流入が必要条件であり、ほとんどの症例は破水後に発生する。流入経路は、卵膜の断裂部位より羊水成分が卵膜外漏出し、子宮筋の裂傷部位や子宮内腔に露出した破綻血管から母体循環系へ入るとされている。流入した羊水成分は、胎児成分が肺内の小血管に機械的閉塞をきたす場合と液性成分のケミカルメディエーターが、肺血管の攣縮、血小板・白血球・補体の活性化をきたす場合がある。後者の機序として羊水は母体にとって半自己であることから、羊水がアレルギー反応を起こす例が存在することが考えられる³⁾。実際、肺や子宮にアナフィラキシー反応のような所見がみられることがある。原因は機械的閉塞あるいは血管攣縮のどちらにせよ、結果として肺高血圧症、急性肺性心、左心不全、ショック、DIC、多臓器不全などを引き起こす。初期のショック、DICを乗り越えた症例では高サイトカイン血症によるSIRS、ARDSによる呼吸障害を引き起こし予後はよくない。

病型として呼吸困難、胸痛、ショック症状などの心肺虚脱を主体とするものと、DIC、弛緩

出血を主体とするものがある。心肺虚脱症状を主体とするものは突然胸内苦悶を訴え、不穏状態を呈し、チアノーゼ、呼吸困難、咳、痙攣発作を起こす。いったん発症すると短時間で生命危機に瀕する重篤な疾患となる。このタイプの検査所見としては肺毛細管楔状圧の上昇に伴い、左心室の機能不全を呈する。肺において、著明な水泡音を伴う肺水腫が急速に進展する。肺におけるX線写真は、発症直後には特徴的な所見に乏しく、次第に肺中心部より両側に均等な浮腫性浸潤を呈することが多い。一方もう一つのタイプは弛緩出血、DICから発症するものである。分娩後に「凝固しないサラサラした血液」から始まりその後弛緩出血→大量出血→ショックになるパターンである。このような症例の剖検例をよく調べてみると生前診断は原因不明の弛緩出血・DICと診断されているものが意外と多いことが明らかになっている¹⁾。産科DICスコアの基礎疾患として重要視されているDIC型後産期出血はこのタイプの羊水塞栓症が多く含まれていることが示唆されている。

5. リスク因子

最近、カナダで300万分娩の解析から羊水塞栓症のリスク因子が抽出された⁴⁾。その報告によると、羊水塞栓症のリスクは35歳以上、誘発分娩、帝王切開、吸引分娩、鉗子分娩、羊水過多症、頸管裂傷、子宮破裂、前置胎盤、胎盤早期剝離、子癇、胎児機能不全であった。オッズ比が5倍以上のものは帝王切開、鉗子分娩、子癇であった。なかでも頭位の帝王切開は自然経陰分娩と比較し12.5倍、羊水塞栓症になりやすいことが報告されている。普段われわれが行っている帝王切開は経陰分娩と比較し羊水塞栓症のリスクが高いことを認識すべきであろう。

6. 診 断

1 死亡例の診断

剖検組織(主として肺)より、肺動脈に羊水成分を見出すことである。組織解析としてヘマトキシリンエオジン染色を用いた方法では、羊

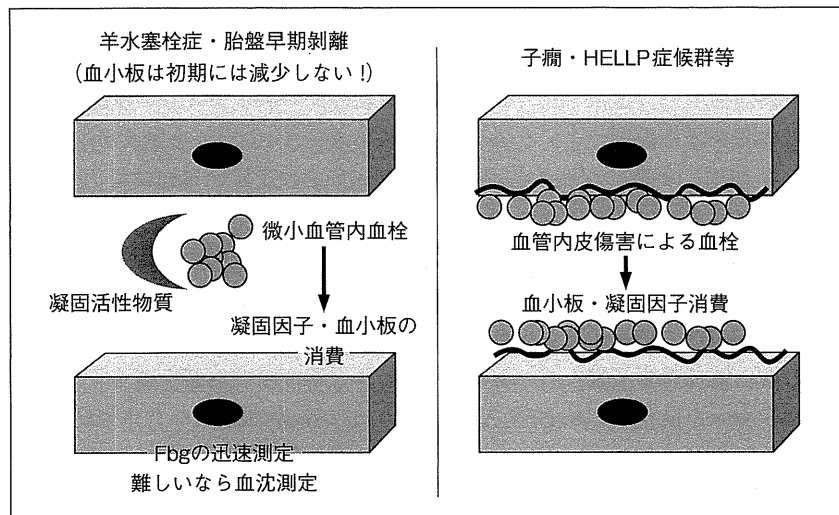


図1 代表的産科DICの二つのパターン

水成分を見出すためには精度が低い。羊水由来の酸性ムチンを見出すアルシンプルーを用いたアルシンプルー染色が診断に重要である(メルク社製のアルシンプルーが染色性に優れている)。必要に応じてサイトケラチンやSialyl Tn (STN) の免疫染色を行う。

2 臨床診断

臨床的に羊水塞栓症を診断することは重要である。

以下に示す基準で臨床的羊水塞栓症と判断される。米国のBensonらの臨床診断をもとに作成されたものである。

- (1) 妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合
 - (2) 下記に示した症状・疾患(一つまたはそれ以上でも可)に対して集中的な医学治療が行われた場合
 - a) 心停止
 - b) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1,500 ml以上)
 - c) 播種性血管内凝固症候群
 - d) 呼吸不全
 - (3) 観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合
- 以上の三つを満たすものを臨床的羊水塞栓症

と診断する。この診断基準はあくまで早期に治療を行うための臨床診断であり、この基準を満たすもののなかには羊水塞栓症以外のものも含まれる可能性はある。このなかで分娩後2時間以内の原因不明の大量出血と播種性血管内凝固症候群の頻度が多く重要である。日本で提唱されて汎用されている産科DICスコアの基礎疾患として重要な位置を占めるものにDIC型後産期出血がある。上述のごとくDIC型後産期出血は臨床的羊水塞栓症と極めて類似した病態と考えられる。

羊水塞栓症、DIC型後産期出血では胎盤組織成分や羊水成分によりフィブリノーゲンなどの凝固因子がまず消費され、その後、出血が出現することが多い。すなわち羊水塞栓症や常位胎盤早期剝離のDICでは凝固因子消費→DIC→出血となるパターンが多い(図1)。羊水塞栓症の場合、発症当初出血量は多くないがDIC所見が存在するという時期が存在する。一方、子癇やHELLP症候群に伴うDICは血管内皮傷害が病態の中心となる。この場合のDICは血小板数の減少が早期に起こる(図1)。

従って、羊水塞栓症の早期診断としてフィブリノーゲンの迅速な測定が重要である。フィブリノーゲンが迅速に測定できない施設では血沈

を測定し遅延の程度によりフィブリノーゲン量を推定する。

羊水塞栓症の補助診断として血清学的な方法がある。羊水固有物質を母体血中でとらえる方法である。羊水・胎便中に多量に存在す Sialyl Tn (STN), 亜鉛コプロポルフィリン-1 を母体血中で測定するものである。亜鉛コプロポルフィリン-1 は光で変成するため、採血後は血清にしてアルミ箔などを用いて遮光することが大切である。遮光した血清は日本産婦人科医会の事業として各種マーカーを測定しているの、浜松医科大学産婦人科まで送付していただきたい（連絡先：浜松市東区半田山 1-20-1, 浜松医科大学産婦人科 電話 053-435-2309）。STN や亜鉛コプロポルフィリン-1 は羊水の母体血中への流入をみるものであり、病態形成に関与するマーカーではない。

7. 治療および管理

羊水塞栓症の心肺虚脱タイプには短時間にショックとなり救命が難しい場合も多いが、DIC が前面に出るタイプは早期の適切な対応により救命できる可能性が出てくる。上述したように DIC の早期対応が救命できるか否かの分岐点になる。

われわれの推奨している羊水塞栓症の対応を以下に記した。

蘇生の ABC 後、ICU で循環、呼吸管理を行う。同時に下記の DIC 対策を行う。

1 抗 DIC 療法

- (1) FFP (10~15 単位) とアンチトロンビン 3,000 単位投与、RCC-LR 投与は出血の程度で決める
- (2) その後は検査・症状をみながら輸血、FFP : RCC 比 1.5 以上を目指す
- (3) 血小板は病態を考慮して投与を考える
- (4) ウリナスタチン 10~30 万単位投与
- (5) ステロイド大量静脈投与 (発症早期に投与することが重要 : 500~1,500 mg)
- (6) FOY などは適宜投与
ポイントは早い時期に血中フィブリノーゲン

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 100 mg/dl 以下なら DIC 治療を速やかに行う。フィブリノーゲンの測定が迅速に行えない施設では血沈値を測定する。血沈値の遅延を認めれば DIC と判断する。羊水塞栓症が疑われたらアンチトロンビン (3,000 単位) と新鮮凍結血漿 10~15 単位以上をまず投与する。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。この点は通常のショック患者の輸血療法と異なる。赤血球製剤はあくまで出血量をみながら投与すればよい。FFP : RCC 比 1.5 以上を目指すようにする。血小板の投与は DIC の状態をみながら考えるが、血小板数は 2 万/ μ l 以上あれば必ずしも投与を急がなくてもよい。なお、ヘパリンは理論的には羊水塞栓症の DIC にも効果が得られることが考えられるが、実際にはヘパリンの投与により出血が増量し増悪することが多いので投与しない。理由としてヘパリンはアンチトロンビンと協同作用で初めて抗凝固作用を示すので DIC のようにアンチトロンビンが低下しているような場合は効きにくい。

羊水塞栓症はアレルギーの関与が考えられるので初期のステロイド投与は効果が期待される。水溶性ステロイド剤 (ソルコーテフなど) を早期に投与する。多酵素阻害剤であるメシル酸ガベキサート 20~40 mg/kg/day またはメシル酸ナファモスタット 0.06~0.2 mg/kg/hr は適宜使用しても可である。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。

上記を早期に行えばほとんどの DIC 症例で改善が得られるがそれでも難渋する DIC 症例はノボセブン (factor VII) 1 V (4.8 mg) 静脈投与を考慮する。

8. 不幸な転帰における対応

羊水塞栓症においては上記の対応を行っても妊産婦死亡が発生することがある。特に多数の肺動脈に羊水が流入するような症例では死亡率

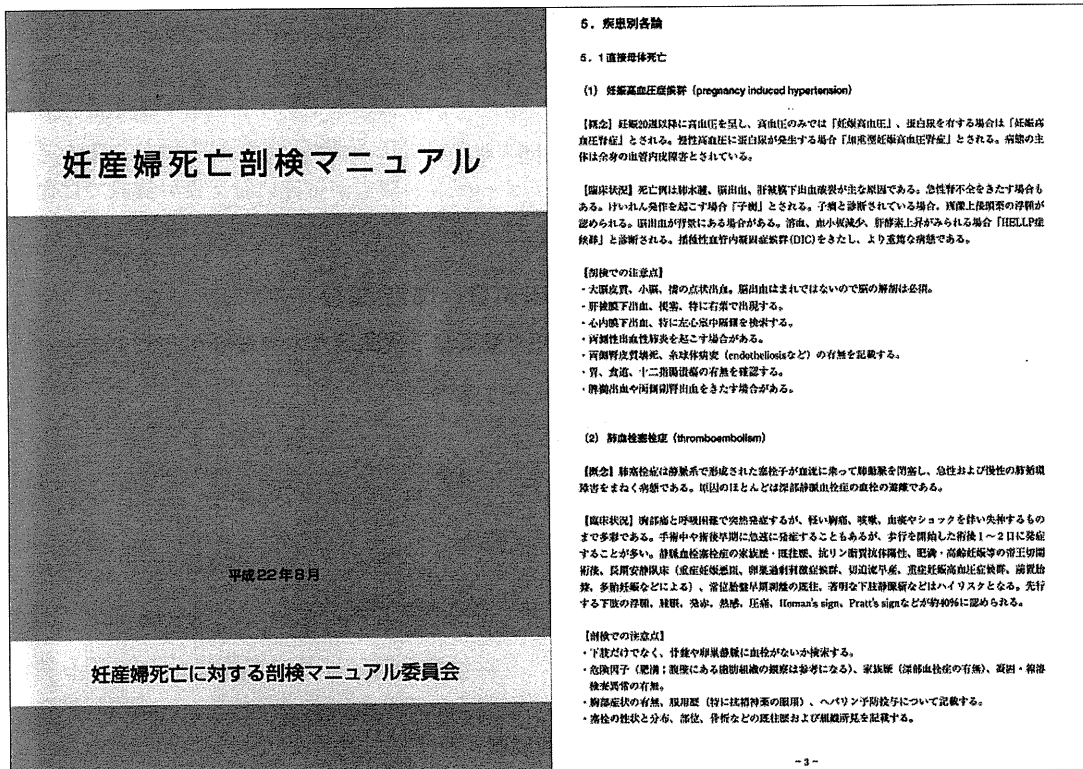


図2 妊産婦死亡剖検マニュアルの表紙と内容の一部

は高率である。妊産婦死亡に遭遇したら死因解析のために病理解剖を行うことが肝要である。羊水塞栓症は子宮、肺の所見が特徴的であり、剖検によって初めて診断されることも多い。最近、妊産婦死亡剖検マニュアルが妊産婦死亡に対する剖検マニュアル委員会から発刊された(図2)。全国の病理学教室、病院病理部、法医学教室、周産期センターに配布されている。マニュアルに沿って解剖すれば羊水塞栓症を見落とすことはないの、病理解剖時にはこのマニュアルの使用を勧めたい。また妊産婦死亡時には当該施設の院内事例調査委員会と平成22(2010)年度より日本産婦人科医学会への妊産婦死亡全例登録制度が開始されているので、日本産婦人科医学会に報告する。

文 献

- 1) 金山尚裕: 羊水塞栓症—DIC 型後産期出血との関連について—。産と婦 49: 1091-1196, 2009
- 2) Steiner PE et al: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. JAMA 117: 1245-1340, 1941
- 3) Benson MD et al: Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 97: 510-514, 2001
- 4) Kramer MS et al: Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour: a retrospective, population-based cohort study. Lancet 368: 1444-1448, 2006

当院における帝王切開時危機的出血量に対する検討

A clinical study of massive hemorrhage at cesarean section at Aiiiku hospital

中林 靖 Yasushi NAKABAYASHI	安達知子 Tomoko ADACHI	松井大輔 Daisuke MATSUI	湯 暁暉 Xiaohui TANG
桧垣 博 Hiroshi HIGAKI	鶴賀香弥 Kaya TSURUGA	川名有紀子 Yukiko KAWANA	竹田善治 Yoshiharu TAKEDA
中山摂子 Setsuko NAKAYAMA	坂元秀樹 Hideki SAKAMOTO	中林正雄 Masao NAKABAYASHI	

要 旨

【目的】「産科危機的出血への対応ガイドライン」では、帝王切開時出血に関し2,000ml以上またはショックインデックス (SI) ≥ 1.0 を産科危機的出血への対応が必要であるとしている。そこで、われわれの施設における帝王切開時の大量出血症例に対して、ガイドライン指針の内容についての後方視的検討を行った。

【対象・方法】対象は2005年から2009年に当院で帝王切開した2,158例中、術中出血量1,500ml以上の単胎妊婦256例とした。術中出血量1,500以上2,000ml未満をA群、2,000ml以上をB群とし、検討項目をA群とB群間でのSI値、輸血、DICスコア、子宮摘出の有無の比較とした。

【結果】B群輸血率は50%を超え、A群と比較し有意に高率であった。またDICスコア8点以上の症例や特殊症例を除いた子宮摘出症例は全てB群であった。なお、ガイドラインで産科危機的出血への対応に該当しないA群 (1.0) で11例 (9.9%) に輸血が実施されていた。

【考察】ガイドラインは妥当であると考えられたが、A群 (SI <1.0) でも輸血が実施されていたことより、症例毎に臨床所見の観察やSI等のvital signを基に対応する事が重要と考えられた。

ABSTRACT

【Objectives】 According to the "Guidelines for obstetric massive hemorrhage", hemorrhage of 2,000 ml or more or showing shock index (SI) higher than 1.0 is considered catastrophic hemorrhagic event. In this retrospective study, we examined the institutional cesarean cases associated with heavy bleeding to evaluate the applicability as well as clinical usefulness of the guideline.

【Patients and Methods】 Two hundred and fifty-six singleton pregnancies whose intra-operative blood loss exceeded 1,500 ml were extracted from 2,158 cesarean births in this hospital between 2005 and 2009. Cases of intra-operative blood loss greater than 1,500 ml but less than 2,000 ml are designated group A. Cases with blood loss of 2,000 ml or more were designated group B. SI, blood transfusion, DIC scores and incidence of hysterectomy were compared between the two groups.

【Results】 The rate of blood transfusion in group B, representing more than 50%, was significantly higher than in group A. Cases with DIC (score ≥ 8) or cases of hysterectomies without 2 special cases were exclusively seen in group B. Eleven patients (9.9%) in group A (SI <1.0) which, according to the guideline, are not necessarily considered as obstetric hemorrhage risk, had blood transfusions.

【Conclusions】 The guidelines were considered to be reasonable, however, as blood transfusions were done in group A (SI <1.0), it appeared important that the decision should be individualized based on the clinical observations such as vital signs or SI scores.

Key words; guideline for obstetric massive hemorrhage, cesarean section, shock index

総合母子保健センター愛育病院産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Aiiiku Maternal and Child Health Center, Aiiiku Hospital
 著者連絡先 : 〒830-0011 東京都港区南麻布5-6-8 総合母子保健センター愛育病院 中林靖
 TEL: 03-3473-8321 FAX: 03-3473-8406 e-mail: ynaka@aiiiku.net

目的

周産期管理の進歩により本邦の母体死亡率は著しく低下し、世界で最も低い国となったものの、母体死亡の主要原因である分娩時および分娩後出血の占める割合は依然として大きい。そこで、より安全な周産期管理の実現を目的に、関連5学会により「産科危機的出血への対応ガイドライン」が2010年4月に作成された。同ガイドラインでは経膈分娩時1,000ml以上、帝王切開時2,000ml以上またはショックインデックス (SI) ≥ 1.0 を産科危機的出血への対応が必要であるとしており、輸血の考慮・準備や高次施設への搬送に関する指針を示している。そこで今回、われわれは帝王切開時に大量出血 ($\geq 1,500$ ml) をきたした症例に対して後方視的検討を行い、SIも含めてガイドライン指針について検討を行った。

対象と方法

対象は2005年から2009年の5年間に当院で帝王切開した2,158例中から、帝王切開時出血量1,500ml以上の単胎妊婦256例 (11.9%) とした。帝王切開時

出血量が1,500ml以上2,000ml未満をA群、2,000ml以上をB群とした。検討項目はA群とB群でのSI値、輸血、DICスコア、子宮摘出の有無などについての比較をするとともに、ガイドラインの対象に該当しないA群 (SI <1.0) の症例について、その背景、輸血の有無などについて検討した。なお、SI値は手術開始から術後30分までの値の中で最も高値を示した値を抽出した。また、出血量は羊水込みの値とした。

成績

1. SI 1.0を境とした症例分布 (Table 1)

A群は146例、B群は109例でそれぞれ全帝王切開例2,158例中6.8%、5.1%を占めていた。A群、B群をさらにSI ≥ 1.0 、 <1.0 の4群にわけて症例分布を検討した。SI ≥ 1.0 の症例はB群で52例、47.3%、A群で35例、24.0%であり、B群で有意に高率であった。なお、Table 1の中で、ガイドラインで産科危機的出血への対応に該当するのはB群110例とA群 (SI ≥ 1.0) 35例の145例 (6.7%) であった。

Table 1. Distribution of cases of massive hemorrhage divided by SI Score at 1.0

	Group A (n=146, 6.8%) Blood loss 1,500~1,999ml	Group B (n=110, 5.1%) Blood loss ≥ 2000 ml	Total Number 256/2,158 (11.9%)
SI ≥ 1.0	35 cases (24.0%)	52 cases (47.3%) ^a	87 cases (34.0%)
SI < 1.0	111 cases (76.0%)	58 cases (52.7%)	169 cases (66.0%)

a: P <0.05 vs. group A SI: shock index

Table 2. Rate of blood transfusion (BTF) divided by SI Score at 1.0

	Group A (n=146) Blood loss 1,500~1,999ml	Group B (n=110) Blood loss $\geq 2,000$ ml	Total (n=256)
BTF (%)	17 cases (11.6%)	57 cases (51.8%) ^a	74 cases (28.9%)
SI ≥ 1.0	6/35 cases (17.1%)	33/52 cases (63.4%) ^{ab}	39/87 cases (44.8%) ^b
SI < 1.0	11/111 cases (9.9%)	24/58 cases (41.4%) ^a	35/169 cases (20.7%)

a: P <0.05 vs. group A b: P <0.05 vs. SI <1.0 SI: shock index

2. SI 1.0を境とした輸血頻度 (Table 2)

輸血は、A群は17例 (11.6%)、B群は57例 (51.8%) に実施されており、輸血率はB群で有意に高率であった。また、A群とB群をあわせて、SI \geq 1.0では44.8%に、SI $<$ 1.0では20.7%に輸血が施行されており、SI \geq 1.0ではSI $<$ 1.0に比較し、輸血率は有意に高率であった。輸血率をさらに検討すると、B群 (SI \geq 1.0) は52例中33例 (63.4%) と最も高く、次にB群 (SI $<$ 1.0)、58例中24例 (41.4%)、A群 (SI \geq 1.0)、35例中6例 (17.1%) であった。SI値1.0以上、1.0未満の両者ともにB群はA群よりも輸血率は有意に高率であった。なお、ガイドラインでは産科危機的出血への対応に該当していないA群 (SI $<$ 1.0) でも111例中11例 (9.9%) に輸血が実施されていた。

3. 最終診断と大量出血の頻度および輸血率 (Table 3)

大量出血をきたした症例のうち、頻度ならびに輸血率が高かった疾患は前置胎盤、低位胎盤、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群 (PIH) およびHELLP症候群であった。前置胎盤は79症例中53例 (67.1%) が大量出血をきたしており、B群の占める割合が51.9%と大きいため輸血率も48.1%と他の疾患と比較し有意に高率であった。

4. DICスコア 8点以上の症例の検討 (Table 4)

DICスコア 8点以上の症例は13例で、全てB群で緊急帝王切開であった。13症例のうちSI \geq 1.0は10例 (76.9%) であり、輸血実施は11例 (84.6%)、子宮摘出は6例 (46.2%) であった。診断の内訳はDICスコアの要因となる常位胎盤早期剥離が多く、6例 (46.2%) に認められ、次に前置胎盤が3例 (23.1%)、弛緩出血が2例 (15.4%) であった。なお、常位胎盤早期剥離の輸血症例は4例認められ、早期に輸血を行った2例ではSI $<$ 1.0の範囲で管理できた。

5. 子宮摘出症例の検討 (Table 5)

子宮摘出症例は14例認められ、その内B群は12例 (85.7%) であった。SI \geq 1.0の症例は11例 (78.6%) であり、輸血症例は13例 (92.9%) であった。最終診断の内訳は、癒着胎盤 8例 (57.1%)、前置胎盤 5例 (35.7%) はすべて癒着胎盤であり、弛緩出血 4例 (28.6%) であった。なお、B群に該当しない2例はどちらも子宮筋腫症例であり、1例は帝王切開時にすでに子宮摘出が予定されていた症例で、もう1例はきわめて稀な巨大頸部子宮筋腫 (13kg)¹⁾ などの特殊な症例であった。

Table 3. Distribution of massive hemorrhage and blood transfusion (BTF) rate by final diagnosis

Final Diagnosis	Total Number in 5 years	Group A+B	Group A	Group B
Placenta Previa	79 cases	53 cases (67.1%)	12 cases (15.2%)	41 cases (51.9%)
		BTF 38/79 (48.1%)	BTF 7/12 (58.3%)	BTF 31/41 (75.6%)
Low-lying Placenta	54 cases	20 cases (37.0%) ^a	10 cases (18.5%)	10 cases (18.5%) ^a
		BTF 12/54 (22.2%) ^a	BTF 5/10 (50.0%)	BTF 7/10 (70.0%)
Placental Abruptio	60 cases	12 cases (20%) ^a	6 cases (10.0%)	6 cases (10.0%) ^a
		BTF 5/60 (8.3%) ^a	BTF 1/6 (16.7%)	BTF 4/6 (66.7%)
PIH (severe) and HELLP syndrome	171 cases	9 cases (5.3%) ^a	8 cases (4.7%) ^a	1 case (0.6%) ^a
		BTF 2/171 (1.2%) ^a	BTF 1/8 (12.5%)	BTF 1/1 (100%)

a: P < 0.05 vs. placenta previa PIH: pregnancy induced hypertension

Table 4. Reviewing cases of DIC scores at 8 or more

Total number	13 cases (group B)
SI \geq 1.0 (%)	10 cases (76.9)
Total blood loss (ml) mean \pm SD	3,599 \pm 1,773
Blood transfusion (%)	11 cases (84.6)
Hysterectomy (%)	6 cases (46.2)
Diseases (%)	Placental abruption: 6 cases (46.2)
	Placenta previa: 3 cases (23.1)
	Atonic bleeding: 2 cases (15.4)
	others: 8 cases (61.5)

SI: shock index

Table 5. Reviewing cases of hysterectomy

Total number	14 cases (%)
group B	12 cases (85.7)
SI \geq 1.0	11 cases (78.6)
Total blood loss (mean \pm SD) ml	4,918 \pm 1,793
Blood transfusion	13 cases (92.9)
DIC score \geq 8.0	8 cases (57.1)
Diseases	Placenta accreta ^a : 8 cases (57.1)
	Placenta previa ^a : 5 cases (35.7)
	Atonic bleeding: 4 cases (28.6)

a: Duplication; 5 cases SI: shock index

Table 6. Reviewing cases of blood transfusion in Group A (SI < 1.0)

Total number (Blood transfusion)	11 cases
Total blood loss (mean \pm SD) ml	1,687 \pm 148
Only autotransfusion (%)	9 cases (81.8)
DIC score \geq 8 (%)	0 cases (0)
Diseases	Placenta previa : 5 cases (45.4)
	Low-lying placenta : 3 cases (27.3)

SI: shock index

6. A群 (SI<1.0) の輸血症例の検討 (Table 6, 7)

A群 (SI<1.0) のうち11例 (9.9%) に輸血が実施されていた。このうち、自己血輸血のみで対応した症例は9例 (81.8%)、DICスコア8点以上の症例は認められなかった。子宮摘出症例は1例認められたが、前述の特殊な症例¹⁾であった。診断の内訳は前置胎盤が5例 (45.4%)、低位胎盤が3例 (27.3%) であった。

7. SI≥1.0となった時点での出血量の検討 (Table 8)

SI≥1.0症例は87例認められ、これらの症例でSI≥1.0となった時点の出血量を詳細な記録のある60症例で検討した。出血量の記載時点は実際の出血時点より測定が遅れていることは明らかであるが、SI≥1.0となった時点は手術開始31.8±19.6分、平均出血量は1,695±557mlであった。SI≥1.0時点

での出血量が1,000ml以上1,500ml未満は20例 (33.3%)、手術開始40.3±18.5分、1,500ml以上2,000ml未満は24例 (40%)、手術開始30.3±20.5分、2,000ml以上は16例 (26.7%)、手術開始37.3±22.0分であり、最終的にB群となったものは1,000~1,500mlの出血で5/20 (25%) に、1,500~2,000mlの出血で15/24 (62.5%) に認められた。なお、出血量が1,000ml以上1,500ml未満および1,500ml以上2,000ml未満のグループで輸血を要した症例は、輸血を要しない症例と比較して、それぞれ32.3±22.6分 vs. 41.7±18.1分、26.9±20.8分 vs. 34.4±20.3分と有意差はないものの短時間でSI≥1.0となる傾向が認められた。

Table 7. Reviewing cases of blood transfusion (BTF) in group A (SI<1.0)

	Diagnosis	Gestational weeks	BTF (ml)	DIC Score	SI	BTF (bags)	C/S: Elective /Emergency
1	Placenta previa	35	1,990	4	0.82	autotransfusion *(3)	elective
2	Placenta previa	36	1,800	1	0.88	autotransfusion (1)	elective
3	Placenta previa	37	1,788	1	0.7	autotransfusion (1)	elective
4	Placenta previa	36	1,550	1	0.82	autotransfusion (1)	elective
5	Placenta previa	35	1,500	1	0.96	autotransfusion (1)	emergency
6	Low-lying placenta	37	1,765	1	0.88	autotransfusion (1)	elective
7	Low-lying placenta	37	1,700	1	0.91	autotransfusion (1)	elective
8	Low-lying placenta	37	1,700	1	0.89	autotransfusion (2)	elective
9	Uterine myoma	40	1,520	1	0.87	autotransfusion (1)	elective
10	Giant uterine myoma ^a	37	1,565	5 (7) ^b	0.62 (1.63) ^b	RCC・FFP abundant	elective
11	Placental abruption	37	1,683	6	0.76	RCC 6 unit FFP 6 unit	emergency

a: a case which was transferred to another hospital after C/S and had hysterectomy at 3 POD.

b: Score just before transfer.

* autotransfusion 1 bag=350ml, SI: shock index, C/S: cesarean section, RCC: red blood cell, FFP: fresh frozen plasma, POD: postoperative day

Table 8. Reviewing hemorrhage volume at the moment of $SI \geq 1.0$

Hemorrhage (ml)	No. of Cases (%)	Time* (min) (mean \pm SD)	Cases (group A)	Cases (group B)	Blood transfusion (%)
<1,000	0	—	0	0	0
$\geq 1,000$, <1,500	20 (33.3)	40.3 \pm 18.5	15	5	3 (15.0)
$\geq 1,500$, <2,000	24 (40.0)	30.3 \pm 20.5	9	15	13 (54.2)
$\geq 2,000$	16 (26.7)	37.3 \pm 22.0	0	16	13 (81.3)
1,695 \pm 557 as average of total cases	60 (100)	31.8 \pm 19.6	24	36	29 (48.3)

*from onset of operation to the point when SI reaches 1.0 (n=60) SI: shock index

考 察

今回の検討でも明らかのように、前置胎盤症例では大量出血に至る頻度が高く、他疾患と比較して輸血率も高いことより、自己血貯血や子宮摘出も含めた十分な準備が必要と考えられる。また、DICスコア8点以上であった症例や、特殊な症例を除いた子宮摘出症例が全てB群であった事、さらにB群の輸血率は50%を超え、A群と比較し有意に高率であったことより、帝王切開時2,000ml以上を産科危機的出血への対応とする当ガイドラインは妥当であると考えられる。

一方、今回の検討で、ガイドラインの指針で産科危機的出血への対応とされていないA群 ($SI < 1.0$) で11例 (9.8%) に輸血が実施されていたことは、注目すべきことである。当院の帝王切開時平均出血量 (単胎) は938ml²⁾ であり、帝王切開時1,500ml以上の出血症例はインシデントレポートを提出し症例の集積と検討を行っている。

当ガイドラインでは、危機的出血への対応の基準値として、帝王切開時 (2,000ml以上) と経膈分娩時 (1,000ml以上) との間に1,000mlの出血量の差がみられる。帝王切開では経膈分娩と比較して、一般的に平均出血量が多いが全身管理が行われていることや、破水していない症例も含まれるため出血量を実出血量よりも多く計上される可能性があることなどから、帝王切開時は「2,000ml以上」に決定された可能性がある。一方、帝王切開症例は経膈分娩

例よりもハイリスク症例が多く、もともと手術操作による侵襲は大きく、短時間に大量の出血が起きやすいことは明らかである。そこで、特に1,500ml以上2,000ml未満の症例について分析・検討を行った。

A群 ($SI < 1.0$) での輸血11症例の分析で、前置・低位胎盤が多かった事より、術中の早めの輸血開始によって危機的状況に至らず、SIが1.0未満の範囲で適切に管理ができたとも考えられる。なお、当群において、前期破水や羊水過少の症例は認められなかったため、この11症例だけが特別に実出血量が多かった可能性はなかった。A群 ($SI < 1.0$) の輸血内容を検討すると、大部分が自己血輸血であり、自己血輸血は同種血輸血と比べ感染症等の問題が少ないため、その事が輸血実施に影響を与えている可能性も否定はできない。しかし、Table 8 に示したように、 $SI \geq 1.0$ となった時点の平均出血量が1,695 \pm 557 mlであったことや短時間での大量出血例では総出血量の評価は遅れることが多い事からも、ガイドラインでは該当しない1,500ml以上2,000ml未満で $SI < 1.0$ の出血症例も産科危機的出血への対応症例に準じて管理することが必要であると考えられた。さらに手術開始後早期に出血量が1,000ml~1,500mlに達し、かつ止血操作がいまだ不十分である時は、短時間のうちに大量出血やSIが1.0以上に至る可能性も考慮して、輸血の準備に対する早期の対応が必要である。最終的には症例毎に臨床診断、症状の観察、止血操作の状況やSI等のバイタルをもとに対応して

いく事が重要であると考えられた。

文 献

- 1) 崎川牧子、安達知子、中林靖、松井大輔、浦野晃義、湯暁暉、檜垣博、鶴賀香弥、川名有紀子、竹田善治、中山摂子、坂元秀樹、中林正雄：子宮筋腫合併妊娠の臨床的検討-分娩時出血を中心として 日産婦新生児血会誌 2009; 19(1): S91-2.
- 2) 高橋尚子、安達知子、富坂美織、浦野晃義、川名有紀子、竹田善治、中山摂子、坂元秀樹、中林正雄：当院における分娩時大量出血症例の検討 日産婦新生児血会誌 2008; 18(1): S105-6.

Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan

Takao Kobayashi · Masao Nakabayashi · Akira Yoshioka · Makoto Maeda · Tsuyomu Ikenoue

Received: 4 August 2011 / Revised: 17 November 2011 / Accepted: 18 November 2011 / Published online: 9 December 2011
© The Japanese Society of Hematology 2011

Abstract Only a limited number of case reports documenting the off-label use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in Japanese patients with postpartum haemorrhage (PPH) have been published. Data on Japanese cases with severe PPH in which rFVIIa was administered were collected. Data of obstetric haemorrhage patients treated with rFVIIa between 2005 and 2010 were retrospectively collected throughout Japan. The data included patients' background information, blood product requirements, dose/timing of rFVIIa, and adverse effects. Treating clinicians subjectively assessed the effect of rFVIIa on bleeding at each administration using four categories: "Stopped", "Decreased", "Unchanged", and "Increased". A total of 25 women received rFVIIa for the treatment of obstetric haemorrhage in 18 institutions. After the final administration, bleeding was "stopped" in 16 patients (64%), "decreased" in eight patients (32%), and "unchanged" in one patient (4%). A significant reduction in blood product

requirement was observed following the first rFVIIa administration. Hysterectomy was required in two patients (15.4%) after rFVIIa administration. Four asymptomatic thrombotic events were reported in three patients. These results suggest that rFVIIa can be a beneficial therapeutic option that can reduce blood loss and prevent hysterectomy in Japanese patients with massive obstetric bleeding.

Keywords Hysterectomy · Postpartum haemorrhage · Recombinant activated factor VII

Introduction

Peripartum haemorrhage remains the leading cause of maternal morbidity and mortality in Japan, and accounted for approximately 20% of Japanese maternal deaths in 2009 [1]. The management of massive obstetric haemorrhage consists of administration of blood components such as red blood cells (RBCs), fresh frozen plasma (FFP), and platelets, followed by surgical interventions such as packing and tamponading of bleeding areas [2]. Early effective treatment is essential to achieve haemostasis, but management of massive obstetric haemorrhage remains challenging, which sometimes results in haemostatic failure leading to a fatal outcome.

Recombinant factor VIIa (rFVIIa; NovoSeven®, Novo Nordisk, Denmark) was originally developed for the treatment of haemophilia patients with inhibitors against factor VIII or IX [3]. The mechanism of action of rFVIIa involves increased thrombin generation, changes in fibrin structure, and enhanced platelet deposition and aggregation [4]. Since its action was reported to be direct and localized at damaged sites, interest in the potential use of rFVIIa in cases of haemostatic failure with the standard treatments

T. Kobayashi (✉)
Hamamatsu Medical Center, 328 Tomitsuka-cho, Naka-ku,
Hamamatsu, Shizuoka 432-8580, Japan
e-mail: tkoba@hmedc.or.jp

M. Nakabayashi
Aiiiku Maternal and Child Health Center, 5-6-8 Minami Azabu,
Minato-ku, Tokyo, Japan

A. Yoshioka
Nara Medical University, 840 Shijo-cho, Kashihara, Nara, Japan

M. Maeda
Department of Obstetrics and Gynecology, Mie Chuo Medical
Center, 2158-5 Hisai Myojin-cho, Tsu, Mie, Japan

T. Ikenoue
University of Miyazaki Hospital, 5200 Kihara, Kiyotake,
Miyazaki, Miyazaki, Japan