

■アクションリスト 患者到着までに行っておく事									
■受け入れ場所									
産科病棟・MFICU		救急部・ER			手術室		その他		
■輸血確認									
院内備蓄:									
RCC	A	単位	B	単位	O	単位	AB	単位	
FFP	A	単位	B	単位	O	単位	AB	単位	
血小板	A	単位	B	単位	O	単位	AB	単位	
血液センターからの取り寄せ									
取り寄せ時間		分							
備蓄量									
■緊急確保医師連絡									
産婦人科	済	未	院内	当直	オンコール				
麻酔科	済	未	院内	当直	オンコール				
救急科	済	未	院内	当直	オンコール				
放射線科(IVR)	済	未	院内	当直	オンコール				
その他	循環器	脳外	外科	内科					
■手術室の手配 済・未									
■看護師の応援 済・未									
■検査部への連絡 済・未									
■患者カルテ作成 済・未									
■検査オーダー 済・未									

#### 提言4. 心血管系合併症の診断・治療に習熟する。

平成 22～23 年の母体死亡 91 例中 14 例（15%）が心・血管系に起因する母体死亡であった。

内訳

- 2 例 産褥(周産期)心筋症
- 4 例 解離性大動脈瘤破裂、心タンポナーデ
- 1 例 原発性肺高血圧症
- 2 例 QT 延長症候群、致死性不整脈
- 1 例 機械弁合併妊娠（僧房弁狭窄症）
- 2 例 心筋障害、心筋炎
- 2 例 冠動脈病変

#### 14 例中 2 例 産褥(周産期)心筋症

提言①産褥（周産期）心筋症の危険因子（高齢、妊娠高血圧症候群、多胎、塩酸リトドリンの使用）を持つ妊産褥婦が、心不全症状（咳嗽、呼吸困難、急激な体重増加、浮腫など）を訴えた場合、産褥(周産期)心筋症を鑑別に入れる。疑われる場合には、胸部レントゲンや心エコー検査、血清 BNP 測定などが心不全診断に有用である。

#### ■解説

塩酸リトドリン使用、高血圧、多胎で急激な体重増加を認め、呼吸困難、胸水貯留を呈する症例では産褥（周産期）心筋症のリスクが高い<sup>(1),(2)</sup>。分娩前後の『体重増加、呼吸困難、頻脈』に留意し、疑えば循環器内科にコンサルトを行うべきである。産褥心筋症では経胸壁心エコー検査で拡大した左室と左室駆出率（LVEF）が 45%以下に低下しているのが特徴的である<sup>(3),(4)</sup>。急性期には、利尿剤、血管拡張薬や強心薬を主とした一般的な心不全治療を行うが<sup>(5),(6)</sup>、高度な循環不全に陥り PCPS（経皮的心肺補助装置）から左室補助人工心臓を導入する事もある。本調査における産褥（周産期）心筋症による死亡例では、呼吸困難に対して酸素投与を開始し、数時間後に突然意識消失し、PEA（無脈性電気活動）を認めた。PCPS を導入し心拍は再開したが数日後に循環不全で死亡との報告である。呼吸困難、体重増加、浮腫等は、正常妊婦も訴える症状であり、妊娠の生理的変化によるものか、心原性かの鑑別が、臨床症状のみでは難しいことが多い。産科医は、まれな疾患ではあるが産褥心筋症を念頭におき、内科医への相談のタイミングを遅らせないことが重要である。近年、プロラクチンが産褥（周産期）心筋症を悪化させる動物実験のデータも報告されており<sup>(7)</sup>、産褥（周産期）心筋症患者における抗プロラクチン療法の有効性を検討する全国多施設共同研究が進行中である（<http://www.周産期心筋症.com>）。

#### 参考文献

1. Rutherford JD. Heart Failure in pregnancy. Curr Heart Fail Rep.

- 2012;9:277-281.
2. Elkayam U, Jalnapurkar S, Barakat M. Peripartum cardiomyopathy. *Cardiol Clin.* 2012 ;30:435-440.
  3. Biteker M, Ilhan E, Biteker G, Duman D, Bozkurt B. Delayed recovery in peripartum cardiomyopathy: an indication for long-term follow-up and sustained therapy. *Eur J Heart Fail.* 2012 ;14:895-901.
  4. Katsuragi S, Omoto A, Kamiya C, Neki R, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T et al. Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy. *J Perinatol.* 2012;3:170-175.
  5. Blauwet LA, Cooper LT. Diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy. *Heart.* 2011;97:1970-1981.
  6. Hilfiker-Kleiner D, Struman I, Hoch M, Podewski E, Sliwa K. 16-kDa prolactin and bromocriptine in postpartum cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:174-182.

#### 14 例中 1 例 原発性肺高血圧症

提言②咳、呼吸困難、血痰例では肺高血圧症を鑑別する。まず、心電図で右心負荷、経皮酸素飽和度モニターで低酸素血症の評価を行う。

#### ■解説

原発性肺高血圧症はまれな疾患であるが、妊娠・産褥期の死亡リスクが 30~60%と非常に高い<sup>(1),(2)</sup>。肺血管抵抗が増加、血管床が減少し肺血管内血栓を作りやすい特徴を持ち<sup>(3)</sup>。ゆえに循環血液量が増加、過凝固を特徴とする妊娠に対しては許容しがたい循環特徴を持つ<sup>(4)</sup>。死亡例は経膈分娩 5 日後、肺高血圧クライシスという急激に肺動脈が狭窄し左心房への血流が減少した病態が起こり、低酸素血症から全身けいれんを起こして急死した。万が一、肺高血圧症の妊婦に遭遇したら産科、麻酔科、循環器科による集中管理が必要である。分娩は多くの論文で経膈分娩を進められているが<sup>(5)</sup>、未診断で高度の心不全状態で救急搬送される例も多く、帝王切開で慎重に分娩させ、母体の集中管理を行わなければならない場合もある。胎盤娩出後、オキシトシンによる子宮収縮は肺高血圧を悪化させることもあり注意が必要である。選択的な体血圧の上昇や瀉血等、高度の術中麻酔管理も必要である<sup>(4)</sup>。術後の母体循環管理も血管内脱水、肺水腫のために非常に水分の治療域が狭く、過凝固で PCPS 回路内血栓、Swan-Ganz カテーテル血栓など予想せぬ事態が連続する事もある。挿管、疼痛が肺高血圧を悪化させる事は有名であるが、術後麻薬の長期使用も末梢血管を開きすぎる可能性もあり、術後も循環器内科のみならず、麻酔科との連携も重要である。エポプロステノール、シルデナフィル、ボセンタン等の薬剤の開発により肺高血圧症患者の生存率は大きく改善した<sup>(6),(7)</sup>。エポプロステノール、シルデナフィルは妊娠中にも使用できる薬剤であり適応を考慮すべきである<sup>(8)</sup>。

## 参考文献

1. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31: 1650-1657.
2. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzouli MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J.* 2009; 30: 256-265.
3. Galiè N, Hoeper MN, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-2537.
4. Katsuragi S, Neki R, Kamiya C, Osato K, Nakanishi N, Ikeda T. et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2012;76:2249-2254.
5. Roberts NV, Keast PJ. Pulmonary hypertension and pregnancy: a lethal combination. *Anaesth Intensive Care.* 1990; 18: 366-374.
6. A phase III multicenter, collaborative, open-label clinical trial of sildenafil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. Satoh T, Saji T, Watanabe H, Ogawa S, Takehara K, Tanabe N, et al. *Cir J.* 2011; 75: 677-682.
7. Fukumoto Y, Shimokawa H. Recent progress in the management of the pulmonary hypertension. *Cir J.* 2011; 75: 1801-1810.
8. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, et al. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 1206-1210.

## 4例 大動脈解離 心タンポナーデによる急死

提言③背部痛、突然発症する心停止では解離性大動脈瘤破裂、心タンポナーデを考慮に入れる。診断にはCTが有用である。

### ■解説

妊娠中はマルファン症候群の患者においては大動脈解離の発症率が高まる(発症率4.4%)<sup>(1)</sup>。妊娠中の大動脈解離はtype Aの解離がtype Bの解離に比べて多い<sup>(2),(3)</sup>。マルファン症候群は高身長、蜘蛛状指、などの身体的特徴が診断の一つではあるが、必ずしも高身長などの身体的特徴を持たないマルファン症候群の妊婦も存在する<sup>(4)</sup>。さらに、外観が正常なマルファン症候群で大動脈径も正常な女性の胸部MRIにて大動脈血管壁の伸縮性が低下している事が発表された<sup>(5)</sup>。マルファン症候群の診断は The

revised Ghent nosology for the Marfan syndrome に準じて行う<sup>6)</sup>。

4例の大動脈解離はいずれも高血圧などのリスクはなく2例は自宅で意識消失し発症時に心肺停止で発見された。うち1例では perimortem cesarean section が施行され新生児は生存した。もう一例は、母児とも一度も心拍が再開する事なく死亡した。後の2例は、救急搬送先の病院で心停止した。背部痛出現から2時間で死亡した例では来院時レントゲン検査、心電図検査では異常がなかったがCT室で心停止。蘇生を行いながら施行したCTで大動脈解離、心タンポナーデと診断された。来院後心停止までの2時間で大動脈解離により心嚢液が増加し心タンポナーデをきたしたものと推測される。発症から11時間後に心肺停止した症例では、患者は強い背部痛を繰り返し訴えたが循環器医師のいない産院で、鎮痛剤投与され数時間が経過した。強い背部痛の場合、大動脈解離も念頭に入れた監視の強化が必要である。強い背部痛を主訴に救急搬送されてくる場合、大動脈解離の診断に習熟した循環器医師と共に診察を行う体制が望ましい。

#### 参考文献

1. Katsuragi S, Ueda K, Kamiya C, Osato K, Niwa K, Ikeda T et al. Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan syndrome. *Circ J*. 2011;75:2545-2551.
2. Groenink M, de Roos A, Mulder BJ, Verbeeten B Jr, Timmermans J, Zwinderman AH et al. Biophysical properties of the normal-sized aorta in patients with Marfan syndrome: evaluation with MR flow mapping. *Radiology*. 2001 ;219:535-540.
3. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*. 2010;47:476-485.

#### 14 例中 2 例 QT 延長症候群、不整脈による死亡

提言④QT 延長症候群、心室性不整脈に関する妊娠リスクを周知する

##### ■解説

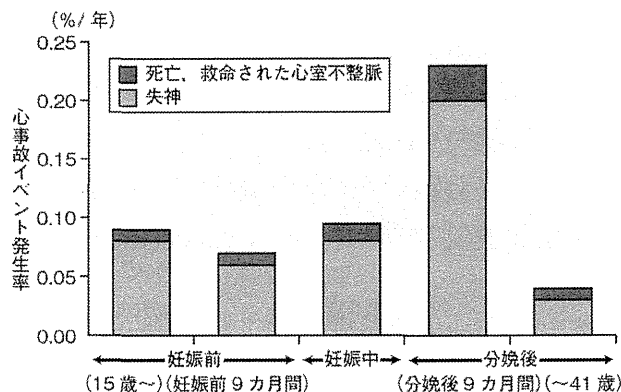
QT 延長症候群 (LQT) の症例は突然死の家族歴を持ち、妊娠第 2 期動悸、息切れを認めた。心電図にて QT 延長を指摘されたが、この事は産科医師に告げられないまま、マイコプラズマ肺炎疑いにてジスロマックが処方され、翌日突然の呼吸苦、血圧低下を来した。ジスロマックは QT 時間を延長させる恐れがあり、LQT には禁忌の薬剤である。LQT の診断は心電図所見と臨床症状 (失神発作、先天性聾) と家族歴を点数化して行う。LQT 患者の 50~70% に遺伝子異常が認められる。

先天性 LQTS と妊娠との関連について

先天性 LQTS の妊娠による心事故イベント (心停止、失神発作) は妊娠前と比較し妊

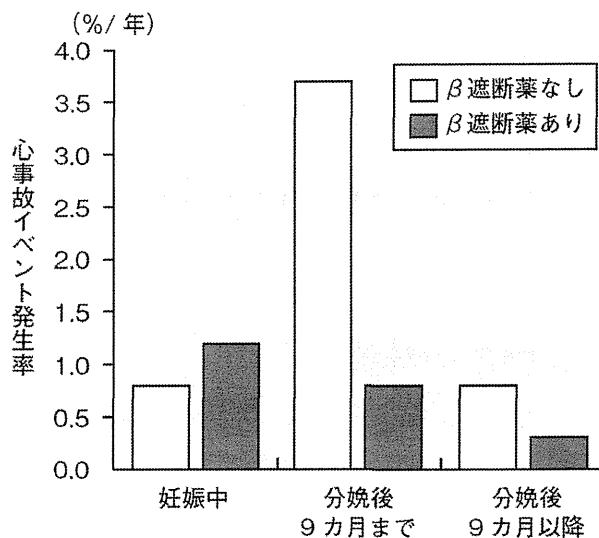
娠中は増加しないが、産褥期に有意に多く認め(1),(2)。Torsade de Pointes (TdP) と呼ばれる多形性心室頻拍の予防は LQT1, LQT2 では  $\beta$  遮断薬、LQT3 ではメキシレチンが第一選択である。LQT2 では分娩後に失神発作の頻度が高く認められ予防には  $\beta$  遮断薬が有効である。

QT 延長症候群の妊娠時期における心事故イベント発生率(1)(Seth J Am Coll Cardiol2007)



脚注) 心事故イベントの発生率は、分娩後、特に 9 か月以内に有意に増加する。

妊娠時期における  $\beta$  遮断薬の有用性(1) (Seth J Am Coll Cardiol2007)



脚注) 分娩後に増加する心事故イベントに対し、非妊時と同様に  $\beta$  遮断薬が有効である。

もう一例は妊娠初期の心電図で右室流出路起源の PVC が記録されている。若年者の右室流出路の PVC は良性の事が多いが、VT が 200/分を超えると予後不良の事もあり(3)、ホルター心電図による解析が必須である。ホルター心電図を患者が断り検査が進

んでいないまま、妊娠・分娩が進行し産褥期に突然死した。

参考文献

1. Seth R, Moss AJ, McNitt S, Zareba W, Andrews ML, Qi M et al. Long QT syndrome and pregnancy. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1092-1098.
2. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, Hall WJ, Robinson J, Locati EH et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. Circulation. 1998 ;97:451-456.
3. Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Nakamura S. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. J Am Coll Cardiol. 2005; 46:1288-1294.

14 例中 1 例 機械弁合併妊娠（僧房弁狭窄症）による死亡

提言⑤機械弁合併妊娠のリスクを認識する

■解説

機械弁合併妊娠では妊娠中過凝固になるために弁血栓を形成しやすい。

その他下記のリスクが考えられる。

- ① 妊娠初期のワーファリンによる催奇形性（6週～11週）
- ② 妊娠中の過凝固状態および作用が不安定なヘパリンの使用による弁血栓のリスク
- ③ ワーファリンによる胎児出血性合併症のリスク
- ④ 抗凝固療法による母体出血性合併症のリスク
- ⑤ 分娩時多量出血の可能性
- ⑥ 児の未熟性の問題

1. 僧房弁弁膜症と母児のリスク<sup>(1)</sup>

	母児ともに低リスク	母児ともに高リスク
僧帽弁狭窄症	重度の肺高血圧合併なし 弁口面積 > 1.5cm <sup>2</sup> 圧較差 < 5mmHg	NYHA 心機能分類 II-IV 度 重度肺高血圧合併 左室機能低下
僧帽弁逆流症	NYHA 心機能分類 I-II 度 左室機能正常	① NYHA 心機能分類 III-IV 度 ② 重度肺高血圧合併 ③ 左室機能低下
僧帽弁逸脱症	僧帽弁逆流なし 軽・中等度の僧帽弁逆流あるも左室機能正常	

## 2. 機械弁における抗凝固療法

### ヘパリンとワーファリン

非妊娠時はワーファリンを内服する。抜歯などで出血する場合は主治医の許可を受けてワーファリンを中止する等の生活をする。妊娠 6 週までにヘパリンに切り替える。ワーファリンは初期に軟骨形成不全のリスクあり。妊娠 6～12 週の使用で 4～10% の発症率<sup>(2)</sup>、容量との関係も言われており 5mg/日以下ではリスクが低いといわれている<sup>(3)</sup>。ワーファリンは妊娠中期は胎児出血のリスクあり、脳出血等。在胎 22～25 週の新児も新生児脳出血が新生児予後と大きく関連しこれを増加させる可能性もある。一方ヘパリンは催奇形性、胎児脳出血のリスクは 0%。胎盤を通過しないためである。妊娠中は循環血液量が増加し、腎血流量が増えヘパリン代謝量も増える＝妊娠中は必要量も増える。APTT を検査しながらヘパリン量を決定するが、妊娠中の過凝固傾向のため変動する。弁血栓は脳梗塞、肺動脈血栓塞栓症のリスクにつながる。

### 参考文献

1. 日本循環器学会、日本産婦人科学会、日本小児循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会：心疾患患者の妊娠・出産に関するガイドライン(2010 年改訂版)Circ J:1-85,2010
2. Oakley CM. Anticoagulation and pregnancy. Eur Heart J. 1995;16:1317-1319.
3. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1637-1641.

### 14 例中 2 例 冠動脈病変による死亡

提言⑤冠動脈解離（分節状中膜融解症）は若年女性でも発症する可能性があり、妊娠中は発症リスクが増加し虚血性心疾患（心筋梗塞）の原因となりえることを理解する。

### 15 例中 2 例 心筋障害による死亡

提言⑥突然死の中に心筋障害も鑑別に入れる。

#### ■解説

リスクのない切迫早産妊婦が早朝に死亡で発見。病理解剖にて Acute eosinophilic myocarditis の診断がついた。



提言5. 妊産婦死亡が起こった場合は日本産婦人科医会への届け出とともに病理解剖を施行する。

## 症例

30代、経産婦。

妊婦健診は異常なし。妊娠39週0日に陣痛発来のため夕方入院。未破水。夜間に病室で倒れているところを発見。破水所見あり。CPRを開始し、高次施設へ搬送されたが、胎児死亡および2時間30分後には母体死亡が確認された。突然発症した心肺虚脱症状より羊水塞栓症が疑われ、病理解剖が行われた。解剖所見では肺血管内に胎児成分および羊水成分、微小血栓（DIC）を認め、羊水塞栓症と確定診断した。

## 評価

破水直後に発症し、急激な心肺虚脱症状をきたした羊水塞栓症である。病理解剖が行われていなければ、肺動脈血栓塞栓症や致死性不整脈の可能性もあり、確定診断ができなかった。

## 提言の解説

妊産婦死亡率は2010年に出生10万に対して4.2とようやく欧米レベルに達してきた。とはいえ年間50人前後の妊産婦が不幸な転機をとっている。妊産婦死亡は妊娠・分娩という状況下で、特殊で複雑な病態で起こっている。病因、治療法、予防法が確立されていない病態も多い。このため除外診断を含めた全身の網羅的な検索が必要である

そこで2012年の提言では妊産婦死亡を減らすためには、病態解析が必須であるという立場から、「妊産婦死亡が起こった場合は日本産婦人科医会へ届け出とともに病理解剖を施行する」ことを提言する。

## 病理解剖の重要性

妊娠、分娩の仕組みは未だ解明されていない点があり、妊娠高血圧症候群、産科出血など異常分娩についてはその病態も不明瞭な部分が多い。このため妊産婦死亡が発生した場合、その原因が後方視的に検討してもはっきりしないこともまれではない。さらに異常分娩は突発的に発生することから、事前に予想して妊産婦から各種のデータを集めることも困難である。このため、現在においても妊産婦死亡の病態解析には、事後のデータではあるが、病理解剖以外に方法がない。

昨今、死後画像検索（Autopsy Imaging, Ai）の利用が模索されている。現在のAiの技術は、脳出血や動脈解離などの構造の変化については有用であるが、羊水塞栓症や妊娠高血圧症候群においてはその有用性は限られており、病理解剖との併用が必要である。

妊産婦死亡はその社会的重要性から時に法医学解剖（司法解剖、行政解剖）となることも多い。しかし、法医学解剖は犯罪捜査を基本に行われるものであることから剖検結果は原則として非公開となり、原因の分析や今後の対策にその結果が残念ながら反映されにくい。

これらのことから、現状においては、病理解剖が病態解析には最も適した方法である。なお、欧米諸国では妊産婦死亡のほとんどが剖検される仕組みになっており、英国では義務化されている。

#### 病理解剖を進めるにあたって解決すべき問題

わが国では、社会情勢や宗教観・死生観の相違により、欧米に比して剖検率をあげることは難しい。しかし剖検によって診断ができる疾患（羊水塞栓症、肺動脈血栓塞栓症や冠動脈解離、脳動脈解離）が少なからずあることおよび癒着胎盤や深部頸管裂傷など、解剖することによって除外できる疾患が数多くあることをご遺族に示し\*、さらに、普段から理解を得るように広報する必要がある。

また、マルファン症候群など、遺伝性の血管病変など、次世代に遺伝しうる病変が原因であることも少なからずあることもご遺族に説明すべきであろう。

中小の産婦人科診療施設では妊産婦死亡に遭遇しても病理解剖をする手段がないところ、これまで病理解剖をしたことがない施設がほとんどである。日本産婦人科医会の調査では、各都道府県に少なくとも1箇所は病理解剖を実施できる二次施設が確保されている。今後は、病理解剖ができる施設の共同利用など解剖実施体制の活用方法の整備が必要である。

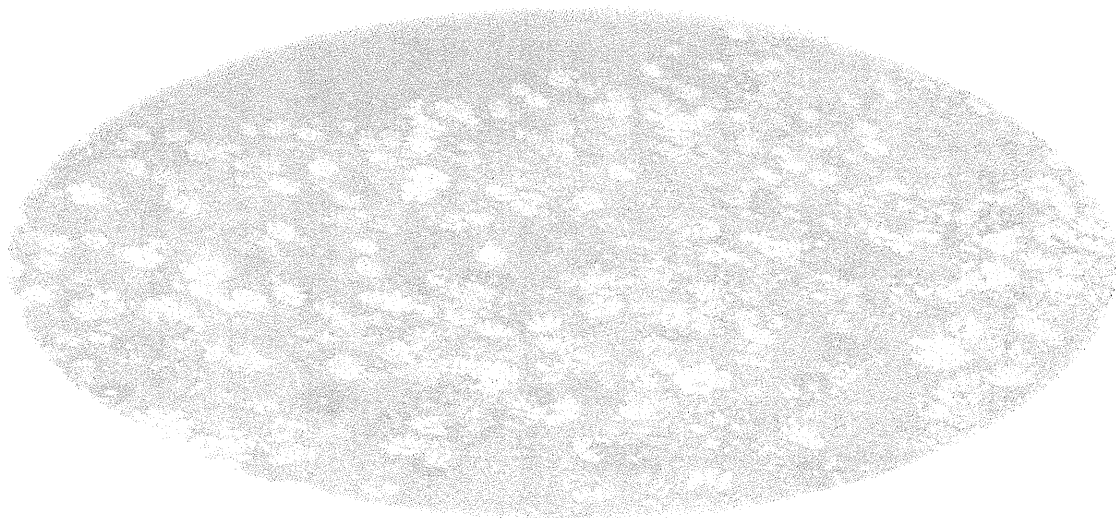
\*参考までに妊産婦死亡の際の「病理解剖のお願い」の例文を添付する。

## 病理解剖のお願い

この度はご家族・ご親族の方がお亡くなりになり、謹んで故人のご冥福をお祈りいたします。

お悲しみのところ、誠に恐縮ですが病理解剖のご承諾をお願い申し上げます。妊産婦死亡は突然発生することが多く、死因も不明なことが多いのが実情です。病理解剖は、生前の臨床診断が妥当であったか、あるいは現在の診療技術では明らかに出来なかった病気や異常がなかったかなどをはっきりさせるため行います。癌の患者さんであっても癌で亡くなるとはかぎりません。最後の直接死因は感染であったり、出血であったり、場合によっては治療が原因であったりします。病理解剖は患者さんが受けることの出来る唯一で、最後の、最も正確な診断の機会です。妊産婦死亡においても病理解剖を行えば多くの死因の究明が可能となります。逆に、病理解剖をしなければ、死因が判らないまま荼毘に付されることとなります。死因が判明することによりご家族、ご親族の心労が軽減されることでしょう。今後、今回と同じような転帰をとるかもしれない妊婦さんへの救命にも繋がります。先進国では妊産婦死亡例のほとんどは病理解剖されます。日本ではまだ法律化されてはいませんが、妊産婦が亡くなられた場合病理解剖することが推奨されています。

ご心配、ご不安はお有りと存じますが、どうか主治医から充分説明をお聞き頂き、病理解剖の意義をご理解の上、ご承諾をお願い申し上げます。



【 妊 産 婦 死 亡 班 】

## 羊水塞栓症の臨床・病理像からみた分類

研究分担者 金山尚裕 浜松医科大学産婦人科 教授

### 研究要旨

臨床的に羊水塞栓症を診断するには臨床的羊水塞栓症の基準が用いられている。臨床的羊水塞栓症には心肺虚脱を主体とするものと、大量性器出血（弛緩出血）・播種性血管内凝固症候群(DIC)を主体とするものがある。前者は剖検で肺に羊水成分を確認できることが多いが、後者は肺に羊水成分を確認できないことが多い。羊水塞栓症の病理診断は肺に羊水成分を認めることが基本になっているが、弛緩出血・DICを主体とする臨床的羊水塞栓症を病理学的にはどのように取り扱うか決まっていない。弛緩出血・DICを主体とする臨床的羊水塞栓症の子宮所見を検討すると1)子宮が腫大して子宮弛緩症を認めること、2)組織所見で子宮の浮腫及び子宮の血管に羊水成分を認める、3)子宮にアナフィラキシー様反応が見られること特徴である。このような臨床的羊水塞栓症を病理学的には子宮の所見が特徴的なことから子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提案する。

### A. 臨床的羊水塞栓症の定義

臨床の現場で羊水塞栓症を診断するには臨床的羊水塞栓症の診断基準(表1)が用いられる。下記②で心停止、呼吸不全を初発症状や症状の主体とするものは心肺虚脱型、大量出血・DICを主体とするものをDIC先行型、そして両者を初発とする混合型に臨床的には分類できる。

表1 臨床的羊水塞栓症の基準

- 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（1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（1500ml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3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

### B. 羊水塞栓症の病態と臨床経過

羊水塞栓症には臨床的には2つの代表的病態がある。心肺虚脱反応を中心病態とした症例では、発症後の経過も早く短時間で心停止にいたることが多い。そのため救命が困難な症例が多い。一方 DIC、弛緩出血(DIC先行型羊水塞栓症)を初発とする臨床的羊水塞栓症は迅速なDIC対策により心肺虚脱に比較し、救命率が高い。

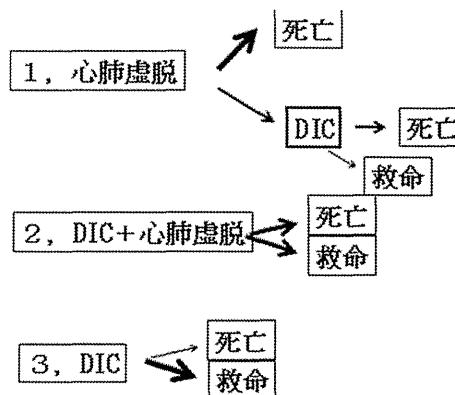


図1 羊水塞栓症の臨床経過（→の太さは頻度）

図1に羊水塞栓症の代表的な臨床経過を記した。心肺虚脱型羊水塞栓症は羊水成分による物理的塞栓あるいはアナフィラキシー様反応が病因であるが、DIC先行型羊水塞栓症は病因が不明である。

### C. 羊水塞栓症の病理診断

羊水塞栓症の病理診断は剖検例の肺動脈や肺血管の羊水成分の検出で行われてきた。Clarkらは臨床的羊水塞栓症と診断された症例の73%（22例中16例）の肺に羊水成分が見られたと報告している(1)。また最近 Sinicinaらは妊産婦死亡で羊水塞栓症では全例の肺に羊水成分を認めたが、非羊水塞栓症例では1例も羊水成分は確認できなかったと報告している(2)。多くの文献から肺に羊水成分が認められることは精度の高

い羊水塞栓症の診断といえる。留意すべき点は、絨毛間腔において絨毛細胞は常に母体血と接しているため絨毛細胞やその断片が肺に存在することは正常妊娠でもあり得る。肺に少量の絨毛細胞だけを観察した時は羊水塞栓症の診断には慎重を要す。また動物実験で清澄羊水を動物に注入しても肺に塞栓は観察されなかったが、胎便が羊水に混入していると初めて肺に羊水成分、胎児成分が観察された(3)。肺において胎便の観察は羊水塞栓症の診断で重要であることを報告している。実際、我々は胎便固有の成分である亜鉛コプロポルフィリン-1の抗体を作成しこれを用いて羊水塞栓症の肺の病理診断を行っている(4)。亜鉛コプロポルフィリン-1の抗体は精度良く胎便を検出しているので今後羊水塞栓症の診断に有用なものになっていくと思われる。

## 2. DIC 先行型羊水塞栓症の特徴

臨床的羊水塞栓症の中で DIC 先行型羊水塞栓症は表2の下線がおもな診断項目となる。

DIC 先行型羊水塞栓症の病理解析を行った。

表2 DICが先行、主体となる臨床的羊水塞栓症は下線の項目が満たされ診断される

- 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  
(1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  
(1500mL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3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

図2に DIC 先行型羊水塞栓症のマクロ像を示した。子宮は極端に腫大し、子宮組織は軟で重量も1380gあった。典型的な子宮弛緩症である。図3aに DIC 先行型羊水塞栓症の肺、子宮の1例の病理像を示した。肺胞は HE 染色で好酸性を示す液体で閉められているものが多く存在し肺水腫の所見であるが、肺血管にアルシヤンブルーや、亜鉛コプロポルフィリン-1の陽性像はなく肺に羊水の流入は認められない。アナフィラキシー様反応を示す C5aR の染色の陽性細胞はほとんど認められない。一方この症例の子宮の体部所見は HE で子宮は浮腫状で、血管には血栓が観察される。アルシヤンブルー染色及び亜

鉛コプロポルフィリン-1染色の陽性像が子宮の血管に認められる。また C5aR 陽性像が子宮間質の組織球に多数認められる。

図3bに別の症例の DIC 先行型羊水塞栓症の子宮の組織像を示した。子宮体部の所見は前の症例と同様で子宮は浮腫状で、アルシヤンブルー、亜鉛コプロポルフィリン-1陽性像が子宮の血管に見られ、C5aR 陽性細胞が多数間質に存在する

図3cにどの施設でも染色可能な HE 染色、アルシヤンブルー染色の DIC 先行型羊水塞栓症の肺と子宮の組織所見を示した。肺には肺水腫像、肺血管に羊水成分はほとんど観察されず、子宮は浮腫像と多発血栓、子宮の静脈に羊水成分が観察される。

図4に羊水塞栓症の臨床症状と肺、子宮の病理の関係をまとめた。従来型の羊水塞栓症(心肺虚脱型羊水塞栓症)では肺の血管に羊水成分が認められる、一方、子宮は浮腫像や子宮血管に羊水成分を必ずしも認めない。一方、DIC 先行型羊水塞栓症では肺に羊水成分を認めないことが多いが、肺水腫がしばしば存在する。子宮の所見としては子宮弛緩症が顕著で子宮の血管に羊水成分を認め、アナフィラキシー様反応が子宮組織に観察される。

- |   |   |
|---|---|
| <p>1) 心肺虚脱型<br/>呼吸不全、意識消失、胸痛 →<br/>失禁、胎児機能不全等</p>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺の血管に羊水成分 or 肺の血管に羊水成分 + アナフィラキシー様反応</li> <li>・ 肺水腫をしばしば認める</li> <li>・ 子宮はDIC先行型と同様の所見がある場合とない場合がある</li> </ul> |
| <p>2) DIC先行型<br/>DIC、子宮弛緩症(産道からの分娩III、IV期の非凝固性出血、難治性弛緩出血) →</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肺水腫を認めることがあるが肺に羊水成分を認めないことが多い</li> <li>・ 子宮弛緩症で浮腫像を認める</li> <li>・ 子宮の静脈に羊水成分 + アナフィラキシー様反応</li> </ul>          |

図4 羊水塞栓症の臨床症状と肺、子宮の病理の関係

DIC 先行型羊水塞栓症では子宮が腫大して子宮弛緩症を認めること、組織所見で子宮の浮腫、子宮の血管に羊水成分を認めること、子宮にアナフィラキシー様反応が見られることなどが特徴である。DIC 先行型羊水塞栓症は病理学的には子宮の所見が特徴的なことから、従来型の羊水塞栓症とは区別して子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提案したい。子宮型羊水塞栓症の考え方を図5に示した。子宮型羊水

塞栓症のDICや子宮弛緩は子宮の血管の塞栓によるものではなく、アナフィラキシー様反応によって病態が惹起されていると考えられる。

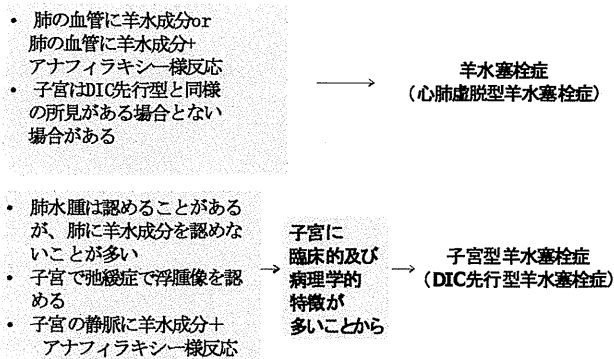


図5 子宮型羊水塞栓症の考え方：

子宮型羊水塞栓症とは子宮の血管の塞栓によりDIC、子宮弛緩が発生しているということではなく、子宮に流入した羊水がなんらかの機序を經由してDIC、難治性子宮弛緩症を惹起していると推測される

#### E. 子宮型羊水塞栓症の病理診断における今後の課題

妊産婦死亡死因検討委員会ではDIC・子宮弛緩症を主体とする羊水塞栓症を臨床的にはDIC先行型羊水塞栓症とし、子宮の病理から子宮型羊水塞栓症と分類している。今後、子宮型羊水塞栓症の定義を明確にするために、1)DIC先行型羊水塞栓症の肺の所見の集積、2)子宮血管の羊水成分検出が子宮型羊水塞栓症の必須条件であるか否か、3)子宮弛緩症のマクロの診断基準を設定する(分娩時子宮の標準重量等)、4)子宮の組織所見の基準設定(アナフィラキシー様反応の程度、間質の浮腫、好中球浸潤の程度等)を決定する必要がある。

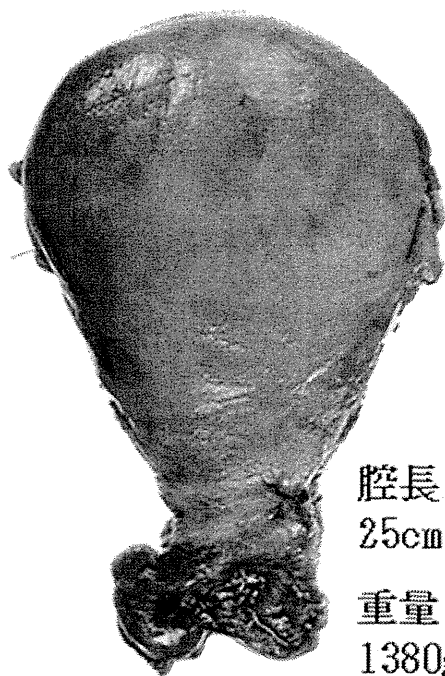
#### F. 文献

1. Clark SL, Hankins GD, Dudley DA, Dildy GA, Porter TF. Amniotic fluid embolism: analysis of the national registry. Am J Obstet Gynecol. 1995 Apr;172(4 Pt 1):1158-67; discussion 1167-9.

2. Sinicina I, Pankratz H, Bise K, Matevossian E. Forensic aspects of post-mortem histological detection of amniotic fluid embolism. Int J Legal Med. 2010 Jan;124(1):55-62.

3. Hankins GD, Snyder R, Dinh T, Van Hook J, Clark S, Vandelan A. Documentation of amniotic fluid embolism via lung histopathology. Fact or fiction? J Reprod Med. 2002 Dec;47(12):1021-4.

4. Hikiji W, Tamura N, Shigeta A, Kanayama N, Fukunaga T. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. Forensic Sci Int. 2012 Dec 26. doi:pii: S0379-0738(12)00545-2.



腔長  
25cm

重量  
1380g

図2 DIC先行型羊水塞栓症のマクロ像

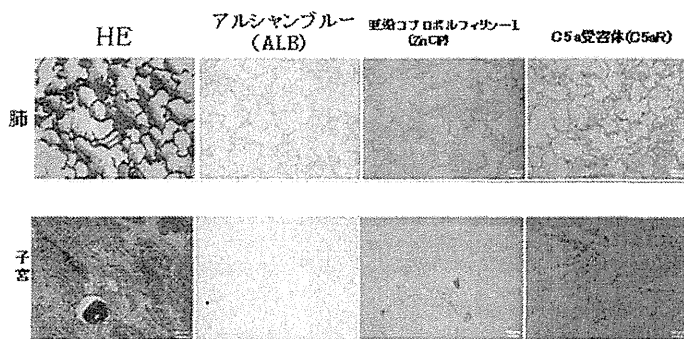


図3a 剖検されたDIC先行型羊水塞栓症の典型的組織像：  
肺は肺水腫が見られるも、肺の血管に羊水成分は認められない。一方子宮は浮腫像 (HE)、子宮の血管に羊水成分 (ALB、ZnCP)が見られ、子宮の間質にアナフィラトキシン (C5a)の産生が見られる。

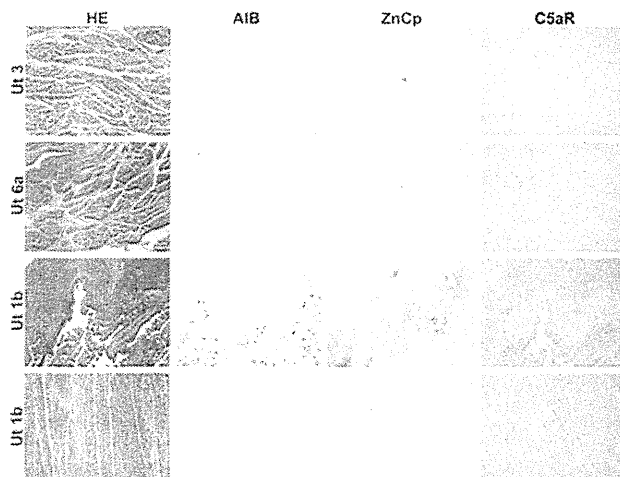


図3b DIC先行型羊水塞栓症の典型的子宮組織像 (3aとは異なる症例で子宮体部に浮腫像 (HE) 体部血管に羊水成分 (ALB、ZnCP)およびアナフィラトキシン (C5a)の産生が見られる

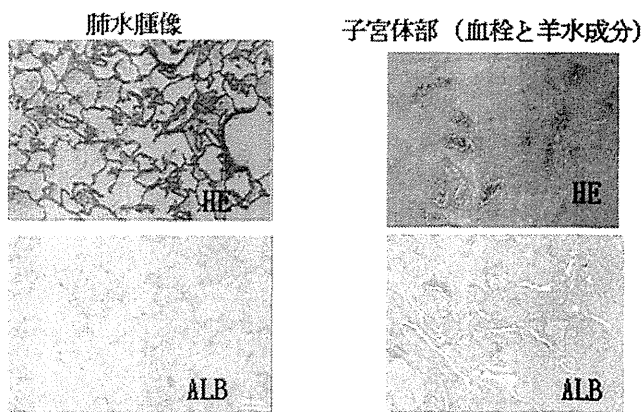


図3c DIC先行型羊水塞栓症の特徴的組織像：  
肺水腫像は見られるが肺の血管に羊水成分観察されない。子宮の血管に多数の血栓、ALB陽性像が見られる。



## 第1回妊産婦死亡症例病理カンファレンス

研究協力者 若狭朋子 大阪赤十字病院病理部 副部長

### 第1回妊産婦死亡症例病理カンファレンス議事録

「人工妊娠中絶、妊産婦死亡の地域格差に関する研究」

主任研究者：池田 智明

「妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成」委員会

委員長：金山 尚裕

日時：2012年11月21日（水）15:30～18:30

会場：ウイングあいち会議室 906号室

参加人数：57人

委員会メンバー出席者：金山尚裕	浜松医科大学産婦人科学教室	教授
池田智明	三重大学産科婦人科学教室	教授
吉松 淳	国立循環器病研究センター周産期・婦人科	部長
植田初江	国立循環器病研究センター病理部	部長
若狭朋子	大阪赤十字病院病理部	副部長
竹内 真	大阪府母子保健総合医療センター検査科	副部長
木村 聡	木村産科・婦人科	副院長
栗生由季子	大阪大学大学院医学系研究科法医学講座	助教
田村直顕	浜松医科大学産婦人科学教室	助教

座長：吉松 淳

1. 開催挨拶 若狭朋子 15:20

特別講演

2. 妊産婦死亡の最近の動向 池田智明 15:25～15:40

3. 羊水塞栓症の新しい考え方～子宮型羊水塞栓症について～ 金山尚裕 15:40～16:00

<症例検討会>

座長：竹内 真

1. 帝王切開中の子宮型羊水塞栓症が疑われる1剖検例 済生会下関総合病院病理科

奥田信一郎 16:00～16:20

2. 分娩第1期に発症した羊水塞栓症の1例 大阪赤十字病院病理部 若狭朋子 16:20～16:40

3. 分娩時に羊水塞栓症を来たし死亡した1例 帝京大学溝口病院臨床病理科 阿曾達也 16:40～17:15

<10分間休憩>

座長：若狭朋子

4. 弛緩出血の1例 防衛医科大学校病理病態学講座 松原修

5. 肺動脈血栓塞栓症の1例 防衛医科大学校病理病態学講座 松原修 17:15～17:40
6. 劇症型A群溶連菌感染症による妊婦死亡の1剖検例 九州大学形態機能病理学 阿萬 紫 17:40～18:00
7. 頭蓋骨内椎骨動脈解離破裂（解離性動脈瘤破裂）によるクモ膜下出血にて急死した褥婦の1剖検例  
石澤 伸 18:00～18:20

病理学会へのアピールを考え、病理学会秋期大会の前日に、病理学会の行われるウイנקあいちで開催し、57名の参加者を得た。

症例検討の前に、班会議の研究成果でもある妊産婦死亡の動向について池田班長、羊水塞栓症の最近の知見について金山教授から解説をいただき、症例検討を行った。

妊産婦死亡の解剖については、経験はない病理医がほとんどであるだけに、羊水塞栓症など妊産婦特有の病態について非常に勉強になったと、高い評価をいただいた。

以下、検討会で行ったアンケートの結果と検討会で出された要望、意見について報告する。

発表者へ実施したアンケートの結果（有効回答数 5）

1. 剖検マニュアルは役に立ったか

- 役に立った（3名）
- 知らなかった、（1名）
- 解剖時には発刊前だった。（1名）

2. 作製したブロックの数。（有効回収数5）

- 全体の切り出し数 : 81, 74, 36, 47, 59 個 平均 61.1 個
- 内、肺の切り出しの個数 : 29, 10, 5, 12, 8, 6 個 平均 11.6 個

3. 解剖の時産婦人科医と一緒にいったか

- 立ち会ってもらった：3例
- 執刀医自身が産婦人科医 1例
- 立ち会いなし：2例

4. 実際に解剖を開始するまでにご苦労について

- とにかく手続きが大変だった。（3）
- 経過、画像診断から遺族は病理解剖に納得いただけている症例でも、突然死だけに、届け出などの手続きが非常に煩雑であり、解剖開始までに12時間を要した。

5. マニュアルに新しく加えて欲しい項目

- 劇症型A群溶連菌感染症の剖検ポイントをもう少し記載してほしい  
分娩型劇症型溶連菌感染症においては球菌集塊は子宮筋層、子宮血管内、胎盤に多く見られ、周囲に炎症反応が伴わないときもある。
- 動脈瘤解離の剖検ポイントをもう少し記載してほしい
- 頭蓋内動脈解離など、分野によらず若い人に多い疾患のリストを載せて欲しい。

検討会において出された意見

- コンサルテーションシステムを確立して欲しい
- 弛緩出血という言葉は、病理診断では、なるだけ使わない方がよいと提言するべきである。
- 産科出血の細分類の提示が必要。出血イコール弛緩出血ではなく、その原因として、深部頸管裂傷、AFE、胎盤遺残、真の弛緩出血（子宮筋疲労）などが鑑別疾患に上がることを提示する必要がある。

- 血栓症、DIC、弛緩出血などの検索における詳細な法医学的文献がないので、今後は法医学会も参考にできるマニュアルが欲しい。

#### 検討会において確認された項目

- 羊水塞栓症において羊水の流入量と症状は相関しない。
- 羊水塞栓症は解剖して初めて判明することもある。臨床的に羊水塞栓症が疑われる症例は剖検を必ず行うことが大切である。(栗生先生、金山先生)
- 羊水の流入量をもって重度、軽度とはいえない。羊水の流入が多ければ重症の可能性は高まるが、少量であっても重症例はある。スズメバチに刺されて少量の毒が体内に入っても死に至ることはあるのと同じ理由と思われる。また子宮型羊水塞栓症では子宮に最初にアナフィラトキシンが産生され、それが肺などの全身に回り、重症化するケースが多いと思われる。この場合、アナフィラキシーショックであることの診断はできてもその原因が羊水であることは難しい場合も考えられる。少なくともショックを起こした症例においては、血中胎児由来物質の測定と子宮血管内の羊水物質の検索を行う必要がある。
- 羊水塞栓症において肺血栓塞栓症が合併することは、少なくとも、浜松医科大学に集積されている症例においては過去にない。正常妊娠でも絨毛細胞は少量循環しているので、絨毛細胞による肺血栓塞栓症は存在するかもしれないが、羊水が循環することは正常妊娠ではまずないので、羊水により肺血栓塞栓症はほとんどないと思われる。
- 劇症型 A 群溶連菌感染症には急激に早産に至る例が多いことから、感染によって強烈な子宮収縮が起こると想像される。A 群溶連菌感染症の毒素により、AFE と同様に、子宮筋にアナフィラキシー様反応が起こったのではないかと。今後、アナフィラキシーに関連する補体の検索が必要である。

#### <追記>

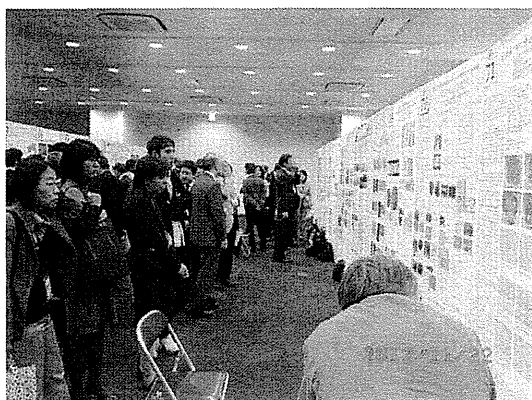
##### 第 56 回日本病理学会秋期大会におけるポスター発表について

今回の症例検討会を踏まえて、2012 年 11 月 22～23 日に行われました病理学会秋期大会において、一般演題は全例ポスター発表を行った。学術集会長のご配慮で、6 例のポスターは、まとめて掲示することができた。多数の参加者をいただき、活発な議論が行われた。

学術集会長からは、病理解剖の具体的な技術、検索の技術を供覧できたことで、若い人の教育に役立ったという評価をいただいた。

病理学会剖検技術委員会からは、どんな形であれ、このような症例検討会を継続して欲しい、という要望をいただいた。

参加した病理学会会員の投票により、松原先生と石澤先生が優秀演題賞を受賞した。羊水塞栓症研究事業、妊産婦死亡評価検討委員会の存在を、広く病理学会にアピールできたと思われる。



## 妊産婦における肺血栓塞栓症の予防としての下大静脈下大静脈フィルターでの採取組織の検討

研究協力者 植田 初江 国立循環器病研究センター病理部 部長

### 研究要旨

本研究班 2009 年度の植田初江の解析から肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) は羊水塞栓症、出血性ショックに続いて妊産婦死因の第 3 位であった。そこで本年度は妊産婦の PTE について、出産前に下大静脈フィルターを挿入した 12 症例について検討した。肺血栓塞栓症は深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) が原因の多くを占めているが、その原因として凝固能異常を基礎に有していることがある。凝固能の精査や DVT の有無を検索することは重要であり、ハイリスク妊婦については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り、出産直後の致死的な大きな肺血栓塞栓症を予防できる。

### 共同研究者

高木 弥栄美 (国立循環器病研究センター  
心臓血管内科 医師)

根木 玲子 (国立循環器病研究センター  
周産期・婦人科 医長)

### A. 緒言

前回は報告したが産科領域においては acute PTE の約 90% は下肢 DVT に起因するとされている<sup>(1)</sup>。日本での妊娠中および産褥期での PTE 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<sup>(2)</sup>。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<sup>(3)</sup>。また、多くは DVT に起因する PTE は分娩後の発症が多く<sup>(4)</sup>、とくに帝王切開術後の発症が経膈分娩後の発症より高頻度であることが知られている。2010 年度の当研究班でも報告したように、本研究班の 2010 年度の研究<sup>(5)</sup>では acute PTE は

羊水塞栓症<sup>(6)</sup>、出血性ショック、に続いて妊産婦死亡の原因として第 3 位であった。死亡に至る症例こそ少ないものの、DVT を有する症例は多く、常に PTE の合併をきたす危険性を考慮すべきである<sup>(6)</sup>。最近、凝固能異常がある妊婦に出産前に temporary filter を下大静脈に挿入する症例が増えてきたので、今年度はこれについて検討する。

### B. 研究結果

temporary filter 留置症例 12 例は平均年齢 30.8 歳(22-39 歳)、留置期間は分娩前挿入から産褥抜去まで 1 日から 10 日間(平均 5.8 日)であった。全例が DVT 合併妊娠であったが、その基礎疾患としては 3 例が抗リン脂質抗体陽性、1 例がアンチトロンビン III 欠損症、2 例がプロテイン S 欠損または低下症、1 例が肥満であった。また 2 例(1 例は抗リン脂質抗体陽性、1 例はプロテイン S 欠損)に PTE の既往歴が存在した。次に最近経験した症例を提示する。