

症例は23歳、初産婦、喫煙歴あり、肥満妊娠30週ごろより左下肢の腫脹、疼痛があり、DVTが疑われ当院を紹介された。血管エコー【図1】の結果、左下肢静脈に血栓エコーを認めたため、ヘパリン5000単位静注し、続いて2.5ml/h (14.9U/kg/h、25000U/日)をとようとした。APTT1.5-2.0倍、40-65秒の治療域でcontrolする方針となった。適宜、AT-Ⅲも70%以上を保つように補充した。1週間後に超音波再検したところ大腿静脈の血栓は少し縮小していた。症状も軽快しており、ヘパリンカルシウム在宅皮下注にて外来管理とした。分娩予定入院時、血管エコー検査の結果壁在血栓の残存があり、ヘパリンNa持続点滴(30000単位/日)のままIVCフィルター挿入となった。分娩後4時間で抗凝固療法再開(ヘパリンNa持続点滴10000単位/日)。産褥1日目の採血では、可溶性フィブリンモノ>80.00 H、PT 107%, PT-INR 0.85であった。下肢静脈エコーでは、フィルター内にエコー輝度が高い約2cmの領域があり、総腸骨静脈は圧排されており内部は血栓で充満されていた。産褥2日目IVCフィルター抜去。肉眼的に血栓の付着を確認し、飛来血栓か新鮮血栓かを確かめるために病理検査を行った【図2.3】。病理検査の結果、下肢静脈に付着していたと推察される器質化血栓【図4】とフィブリンを多く認める新鮮血栓【図5】が混在し、継続的な血栓形成があると推察された。産褥3日目、ヘパリンからワーファリン内服に切替えるためワーファリン3mg/日より開始した。産褥6日目で経過は良好であった。

産褥	1日目	2日目 (フィルター 抜去)	4日目	5日目	6日目
APTT	29	41	33	47	44
PT(%)	107	95	115	113	100
PT-INR	0.85	0.91	0.84	0.85	0.91
AT-Ⅲ(%)	73	80	68	77	96

産褥8日目、PT-INRが1.5以上と治療域を達成したため、ヘパリン持続点滴を中止、INRが安定化後退院となった。

C. 考 察

日本でも生活習慣の欧米化に伴い各年齢層、特に女性の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。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、特に妊娠期のDVT発症は中枢側にmassiveな血栓を生じやすいといわれている⁽⁶⁾。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妊娠子宮の増大ならびに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⁾。今回の症例では血栓性素因が12例中6例、50%にプロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群、アンチトロンビンⅢ欠損症が認められ、その6例中2例はPTEの既往歴を認めた。1例は肥満であった。12例中7例がハイリスク妊婦であった。

妊娠末期には分娩前後の出血に関連して凝固能亢進が起こると言われている。このことはDVTの発症に大きく関与することは言うまでもないが、血管エコー検査からDVTの検出が有用であり、妊婦には必須の検査と考える。DVTが認められた場合、temporaryの下大静脈フィルター挿入はPTEを高頻度に回避でき、ハイリスク妊婦はeffectiveな手段である。

以上、本年度は妊娠中にtemporaryの下大静脈フィルターを挿入し、PTEを回避できた症例12例について最近の症例を中心に検討したので報告した。

D. まとめ

国立循環器病研究センターで分娩前後で temporary の下大静脈フィルターを挿入した 12 例は全例 DVT を指摘されており、7 例に DVT の基礎疾患（プロテイン S 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群、アンチトロンビンⅢ欠損症）が認められた。抜去された下大静脈フィルター内の組織学的な解析では 12 例のほとんどが新鮮血栓と器質化血栓の混在であった。一部には炎症細胞も伴っていた。

E. 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. *Thromb Haemost* 1992; 67:519-20.
- 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) 植田初江、高木弥栄美、池田智明. 妊産婦死亡に対する剖検マニュアル作成に向けてー肺血栓塞栓症ー. 平成22年度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」報告書.
- 5') 高木弥栄美、植田初江: 肺血栓塞栓症. *産科と婦人科* 2011;78:163-9.
- 5") 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* 2011; 37:58-63.
- 6) James AH: Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:326-31.
- 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;104:191-7.
- 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;54:265-71.

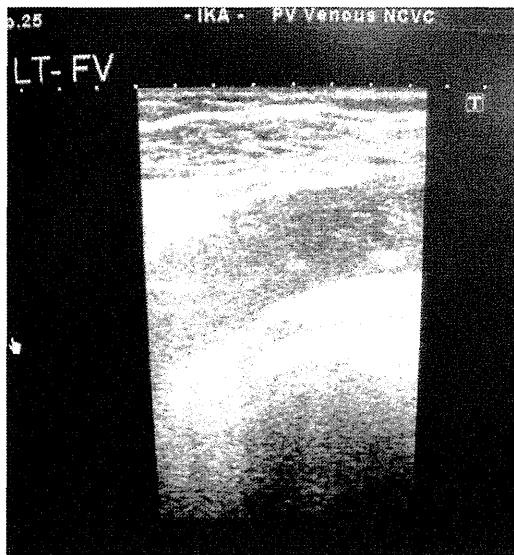


図 1

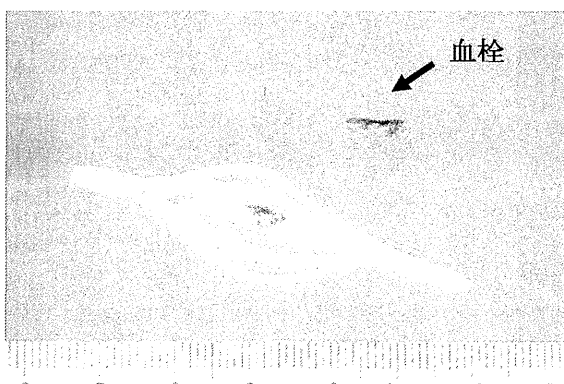


図 2 IVC filter

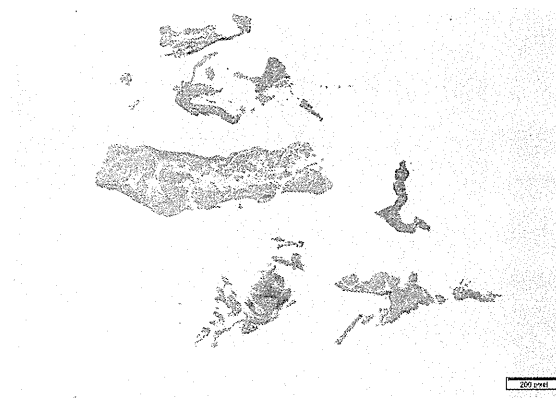


図 3 血栓全体像

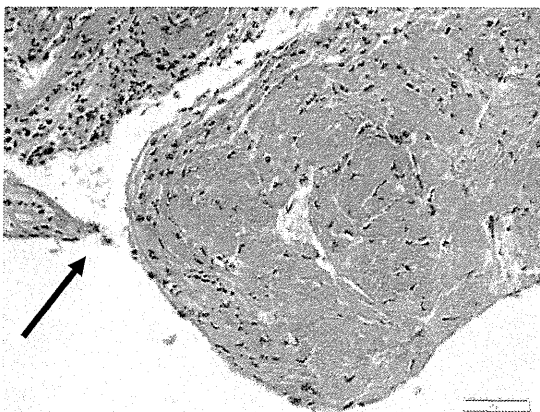


図 4 器質している部分

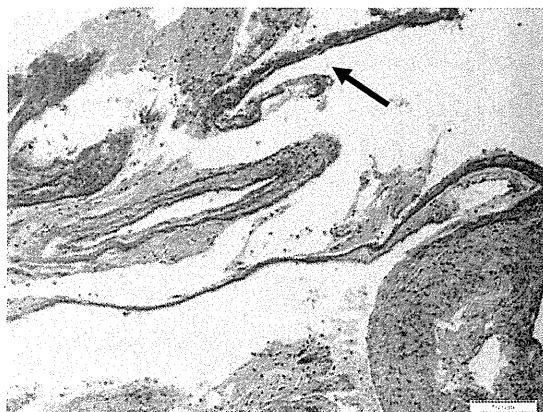


図 5 フィブリン血栓成分

妊産婦感染症の起炎菌同定に関する研究

研究協力者 的場梁次 大阪大学大学院医学系研究科法医学教室 名誉教授
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

生前には確定診断が困難であった様々な感染症が、解剖後に判明する事があり、微生物検査は剖検例でも重要である。今回経験した劇症型 A 群溶連菌感染症の妊婦突然死例を経験し、起炎菌同定に関し検討を行った。細菌培養同定検査、培養分離株からの発赤毒素遺伝子の解析、質量分析 (MALDI-TOF MS) 法を用いた菌種同定検査のいずれから A 群溶連菌が同定された。迅速に菌種同定検査を行うことができる質量分析法は、法医剖検試料の分析にも有用であると考えられた。

A. 研究目的

生前には確定診断が困難であった様々な感染症が、解剖後に判明する事があり、微生物検査は剖検例でも重要である。生前の情報が少ない場合の多い法医解剖では、特に死後の微生物検査による感染性病原菌の有無の判定は重要である。感染症原因菌の同定のためには培養採取を行い、これら原因菌を培養し確認することが重要であるが、血液、気道などで認められた細菌を「起炎菌」と容易に判断する事は危険である。死後時間が経過した解剖であれば遺体は腐食が進行し、死後に非責任病原体の繁殖の可能性がある。一般的に病理解剖に比べて法医解剖は死後経過時間が長いことから、剖検時採取検体中の死後繁殖菌の影響が比較的大きいと言える。死後採取検体の微生物検査においては、死後に繁殖した非責任病原体と感染症起炎菌の識別が重要な課題である。

微生物同定検査はゲノムの時代からポストゲノムの時代になり、わが国でも 2011 年より質量分析が用いられるようになった。質量分析の利点としては検査が比較的迅速に行えることと、検査方法が比較的簡単であることである。今後法医試料のデータベースの構築が進めば非常に有効な診断方法となりえる。

妊産婦死亡の原因のひとつとして溶血性連鎖球菌感染症が挙げられる。劇症型 A 群溶連菌感染症(分

娩型)は、主に気道から血行性に子宮筋層に感染し発症するといわれており、分娩誘発・分娩進行とともに急激に敗血性ショックが進行し、高率に母体・胎児の死亡をもたらす疾患である。今回、当教室において劇症型 A 群溶連菌感染症の妊婦突然死例を経験し、起炎菌同定に関し検討を行った。

B. 研究方法

1. 細菌培養同定検査

剖検時採取の検体(血液)を各種培地にて好気培養を行った。

2. 培養分離株からの毒素遺伝子の解析

細菌培養同定検査にて採取された分離株をもちいて毒素遺伝子の有無を PCR 法を用いて検出した。また、M 蛋白をコードする遺伝子の有無による emm 型別を行った。

3. 質量分析法(MALDI-TOF MS 法)による同定

細菌培養同定検査における標準株をもちいて MALDI-TOF-MS: AutoflexSpeed (Linear モード)にて解析を行った。75%エタノール→ギ酸→アセトニトリルによる抽出法を用い、上清を直接 target へ塗布し、HCCA (α -cyano-4-hydroxy-cinnamic acid)マトリックスを載せ測定した。解析には Biotyper ソフトウェア Ver3.0 を用い、Real Time Classification にて自動測定/自動解析を行なった。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム研究を行っている大阪大学の倫理委員会に申請し承認を得、倫理に対して十分な配慮の元に研究を行っている。

C. 研究結果

1. 細菌培養同定検査

血液中より8菌種が分離され、皮膚常在細菌および大腸菌、A群溶血性連鎖球菌が検出された。

2. 毒素遺伝子解析

Streptococcus pyogenes 血清型 T-1 が検出された。PCR 法にて発赤毒素遺伝子 speA(+), speB(+), speC(-)が認められ、M 蛋白をコードする遺伝子による型別(emm 型別)では、emm1.0 であり、最近よく劇症型心筋症で分離される菌と一致した。

3. 質量分析法による細菌同定検査

細菌培養同定検査における標準株を用いて目的細菌の検出を行ったところ、A 群β溶連菌特異的パターンとID score2.0以上の菌種レベルの信頼性で検出可能であった。

20 検体の各行程所要時間を測定したところ、ターゲットに載せるサンプリングに10分、イオン化試薬(Matrix)を重層するのに15分、MS計立ち上げ、キャリブレーションを行うのに10分、MS計で自動測定し、菌種同定するのに25分かかり、全行程で計約60分(1検体あたり約3分)で菌種が同定できた。

D. 考察

今回死後約36時間の剖検採取心臓血の血液培養を行い、多菌種の常在菌の増殖は認めたものの、病原菌と考えられるA群溶連菌の培養同定を行うことが可能であった。

A群溶連菌の病原因子は莢膜をはじめ、付着因子やM蛋白などの菌体表層因子、ストレプトリジン、ストレプトキナーゼなどの菌体外毒素等が知られている。今回型別を検討した発熱性毒素は、菌体外毒素の1つであり、発熱性毒素遺伝子speA~Cを調べたところ、本症例は最も保有割合の多いA+Bであった。また、M蛋白遺伝子(emm)のシーケンスを比較しM型別

(emm 型別)を行ったところ、emm1.0 であり、近年劇症型でよくみとめる型と一致した。

MALDI-TOFMS 法は、従来法と比較しても高い同定一致率が得られ、迅速同定検査として有用と考えられた。今後、さらに信頼性を高めるには、多菌種の菌株での追加検討や、複数菌種混在試料の検討が必要である。

E. 結論

法医解剖試料からの微生物同定検査においても、生前に同定されていなかったA群溶連菌の同定が可能であった。今回検討したMALDI-TOF MS法は、ルーチンの迅速細菌同定法として有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山本琢磨、藤村吉博、石西綾美、栗生由季子、的場梁次:ADAMTS13と血栓性血小板減少性紫斑病 妊産婦死亡.産婦人科の実際 第61巻第9号 p1289-1295, 2012

2. 学会発表

当教室で経験した妊産婦死亡4例の検討(第96次日本法医学会学術全国集会.p70 2012)

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

なし

胎盤での亜鉛コプロフィリン-1 抗体および C5a receptor 抗体の発現についての検討 の研究

研究協力者 竹内 真 大阪府立母子保健総合医療センター検査科 副部長

研究要旨

胎盤において、正常分娩および羊水混濁、子宮型羊水塞栓症、アナフィラキシーショックの症例を対象にその特徴と亜鉛コプロフィリン-1 (ZnCP-1)抗体および C5a receptor (C5aR)抗体の発現を検討した。羊水混濁症例では絨毛膜板にメコニウムを貪食したマクロファージを、アナフィラキシーショックの症例では脱落膜にリンパ球を認めた。子宮型羊水塞栓症では特徴的な所見はなかった。免疫組織染色では、ZnCP-1 抗体はメコニウムに発現していたが、C5aR 抗体は発現しなかった。症例が少ないのでさらなる検討が必要である。

共同研究者

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)

A. 緒言

羊水塞栓症(AFE)は、羊水および胎便などの胎児成分が母体血中に流入したためにおこる疾患で、妊産婦死亡の中で、高い死亡率のにもかかわらず漸増傾向にあり、全体の3分の1を占める。これは、突然発症し急激に重篤な経過をたどること、発症頻度が非常に少ないこと、臨床情報などの収集が困難であること、確定診断が剖検によってなされることなどにより、その発症原因や予防方法が未だに解明できていない状況にあるためである。また、診断は剖検によって確定されるために剖検されていない妊産婦死亡の中にも潜在的に存在する可能性がある疾患でもある。近年、心肺虚脱症状よりむしろ DIC 型後産期出血が主体で、子宮内に羊水塞栓を認める子宮型羊水塞栓症の存在も明らかになってきている。さらに、その病態の伸展にアナフィラキシーの関与が示唆されている。

一方、胎盤は一部に母体成分(脱落膜)を含んでいるため、その部分を評価することにより、剖検がなされていないくとも母体疾患の病態を解明することができる可能性があると考えられる。

B. 目的

胎便成分である亜鉛コプロフィリン-1 (ZnCP-1)抗体およびアナフィラキシーに關与するとされている C5a receptor (C5aR, CD88)抗体抗体による胎盤での発現を検討する。

C. 研究方法

対象は正常分娩6例および羊水混濁2例、子宮型羊水塞栓症1例、臨床的に CEZ のアナフィラキシーショックを疑われる症例 1 例である。各症例の肺の組織標本に対して、HE 染色および ZnCP-1 抗体、C5aR 抗体による免疫組織染色を行い、その意義について検討した。

D. 研究結果

1. 正常分娩および羊水混濁症例の胎盤では、ZnCP-1 抗体による免疫組織染色ではメコニウムに発現が認め、C5aR 抗体による免疫組織染色では好中球と一部の intermediate trophoblast に発現を認めた。
2. 子宮型羊水塞栓症の症例の胎盤では、脱落膜にわずかに好中球の浸潤があり、C5aR 抗体の発現を認めた。しかし、脱落膜の血管内に羊水塞栓を疑う所見はなく、ZnCP-1 抗体の発現も認めなかった。
3. CEZ によるアナフィラキシーショックを疑われた症例の胎盤では、脱落膜にリンパ球の浸潤を認めたが、ZnCP-1 抗体および C5aR 抗体の発現はなかった。

E. 考察

子宮型羊水塞栓症の胎盤では、HE 染色では脱落

膜にわずかに好中球の浸潤が認められたが、脱落膜にある血管には羊水塞栓を疑う所見はなかった。免疫組織染色で浸潤している好中球に C5aR 抗体の発現を認めた。しかし、正常分娩の胎盤でも脱落膜に好中球の浸潤は認められ、C5aR 抗体の発現もあり、C5aR 抗体そのものが好中球に発現するため特徴的な所見とは言い難い。

CEZ によるアナフィラキシーショックを疑われた症例の胎盤では、脱落膜にリンパ球の浸潤を認めた。これは、おそらくアナフィラキシーに関与して動員されたリンパ球の可能性が高いと推測されるが、C5aR 抗体の発現はなかった。

羊水混濁症例で絨毛膜板にメコニウムを貪食したマクロファージを認め、ZnCP-1 抗体の発現を認めた。

今回は剖検ができなくても検査が可能な胎盤において病理学的に検討を加えたが、症例数は少ないため、特徴を見いだすことができなかった。それぞれの症例を重ね、胎盤から疾患の原因や病像を把握できるかを模索していきたい。

F. 参考文献

- 1) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al: Williams obstetrics 23rd ed. McGraw Hill, New York, p788-90, 2009.
- 2) Opperman MU, et al: Probing human receptor for C5a anaphylatoxin with site-directed antibodies. J. Immunol 1993; 151:3785-94.
- 3) Furuta N, Yaguchi C, Itoh H, et al: Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord. Placenta 2012;33:24-30.
- 4) 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 2009;49:1091-96.

妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成委員会報告（平成 24 年）

小委員長	金山尚裕	浜松医科大学産婦人科	教授
委員	池田智明	三重大学医学部産婦人科	教授（研究班代表）
委員	吉松 淳	国立循環器病研究センター周産期婦人科	部長
委員	植田初江	国立循環器病研究センター病理部	部長
委員	竹内 真	大阪府母子保健医療センター検査科	副部長
委員	若狭朋子	大阪赤十字病院病理部	副部長
委員	松田義雄	東京女子医科大学周産期センター	教授
委員	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
委員	木村 聡	木村産科婦人科	副院長
委員	田村直頭	浜松医科大学産婦人科	助教

緒言

平成 22 年妊産婦死亡に対する剖検マニュアル作成委員会にて「妊産婦死亡剖検マニュアル」を作成し、全国の病理学教室、法医学教室、周産期センターに配布した。「妊産婦死亡剖検マニュアル」は総論と各論からなっている。この妊産婦死亡剖検マニュアルに沿って解剖すれば、重要なポイントをしっかりと押さえつつ、漏れなく剖検ができるようになってきている。「妊産婦死亡剖検マニュアル」配布後はこのマニュアルに沿って解剖する施設が増え、剖検レベルが均霑化され高い評価を頂いている。実際、剖検時の見落としや、診断の誤りを減らすことに繋がる事例も出現している。平成 24 年には実際に妊産婦死亡の剖検を行う場のチェックリスト機能を持つマニュアルとして「妊産婦死亡剖検マニュアル簡易版」を作成し全国に送付した（巻末参照）。今後、より精度の高い剖検を行って頂くためには、事例毎の検証や記載されている項目の重み付けが重要である。本研究班の研究の主旨は妊産婦死亡の剖検のさらなる質を向上させるためである。そのために今年度以降順次「妊産婦死亡剖検マニュアル」に記載されている疾患を中心に剖検や組織解析のポイントを明確にし、また適宜補足説明を加える予定である。その結果、より精度の高い死因究明がされることを期待するものである。

本年度の活動として妊産婦死亡の剖検例について 病理医師間で共通の知識、認識を持つ目的で、全国から病理医を招聘し病理カンファレンスを開催した。1 回目のカンファレンスは 11 月 21 日（名古屋）に日本病理学会の前日に、2 回目は 2 月 8 日（大阪）に行った（詳細は金山、若狭の報告参照）。

第1回妊産婦死亡症例病理カンファレンスの概要

2012年11月21日(水) 15:00～

ウインクあいち会議室 906号室

参加人数：57人

座長：吉松 淳

1. 開催挨拶 若狭朋子 15:20

2. 基調講演

1) 妊産婦死亡の最近の動向 池田智明 15:25～15:40

本邦における妊産婦死亡の統計および死因の解析システム等について明快に講演された。

2) 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

妊産婦死亡の最大の原因である羊水塞栓症の病態、病型、病理所見の特徴について講演した。

<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 16:00～16:20

済生会下関総合病院病理科奥田信一郎

(スライドにて発表)

質問1人目：血管浮腫状態が背景にあると思うが、本症例では子宮の血管透過性が高まっているのか。あるいはじんましんのような皮下浮腫と同じ変化なのか。

質問2人目：血管裂傷の周辺に浮腫が、子宮型羊水塞栓症といえるのではないか。

質問3人目：子宮体部にもアナフィラキシー様反応があれば子宮型羊水塞栓症だが、体部に羊水成分を認めない場合はアナフィラキシー様反応を認める場合子宮型羊水塞栓症と言わない方がいいのか。

回答) この症例ではアナフィラキシー様反応が全身にあったので臨床的には羊水塞栓症だが、子宮の病理として子宮型羊水塞栓症といえるかどうかは今後の同じような症例の集積が必要であろう。

2. 分娩第1期に発症した羊水塞栓症の1例 16:20～16:40

大阪赤十字病院病理部 若狭朋子

(スライドにて発表)

質問1人目：肺の血管に固定液を注入すると法医学的解剖が困難になるのでは。

回答) 法医学的には注入せず固定するのが、一般的であるが、注入する場合もある。

質問2人目：アナキラフィシーの反応が肺に集中している気がするが、これを全身のアナフィラキシーとしてよいのか。

回答) ショックではある。蘇生に無反応、血管内脱水、肺水腫、気管の痙攣があるのでアナフィラキシーと形容できるのではないと思われる。

質問3人目：羊水の流入経路はどこなのか。

回答) 経路については、破水をしていることから子宮頸部がもっとも考えられる。

質問4人目：胎動はなかったのかあったのか。肝臓の重量はどうか。元々母体にベースとなる疾患はなかったのか。

回答) NSTは問題なし。妊娠経過が正常か否か判らない。肝臓について妊婦の正常の重量ははっきりしない。

栗生先生と、金山先生より、羊水塞栓症は解剖して初めて判明することもあるため羊水塞栓症が疑われる症例は必ず剖検を行うことが大切とのコメントあり。

3. 分娩時に羊水塞栓症を来し死亡した1例 16:40~17:15

帝京大学溝口病院臨床病理科 阿曾達也

(スライドにて発表)

質問1人目：分娩直後DIC、ATH、後日(5日後に死亡→起訴・民事裁判中の症例を抱えており、原告は羊水塞栓症の存在を否定、弛緩出血を訴えているが、軽度の羊水塞栓症の場合どう判断および診断するのか。

回答) 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、少なくとも重症例はあると思う。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。

血栓症、DIC、弛緩出血などの詳細な法医学的文献がないので、今後は司法も参考にできるマニュアルが欲しい。流入量と所見はパラレルではなく、弛緩出血にもいくつか分類があるが、弛緩出血の原因に遷延分娩や長期の子宮収縮薬使用による子宮の筋肉疲労が従来言われてきたが、子宮筋の疲労で重症の弛緩出血になるケースは比較的少ないと思われる。弛緩出血の原因としては胎盤遺残、深部頸管裂傷(峽部)、子宮型羊水塞栓症(凝固因子が枯渇化し、生物学的結紮があっても血栓形成不全のため血管虚脱がおこり、止血しない状態)があるが、子宮型羊水塞栓症がもっとも重症の弛緩出血であろう。

質問2人目：この症例のショックはアナフィラキシーなのか、それとも他の原因なのか。

回答) 気管の収縮などの所見もあるのでおそらくアナフィラキシー様反応と思われる。

座長：若狭朋子

4. 弛緩出血の1例 17:15~17:25

5. 肺動脈血栓塞栓症の1例 17:25~17:40

防衛医科大学校病理病態学講座 松原修

(スライドにて発表)

質問1人目：1症例目(弛緩出血)について 頸管の奥で裂傷が起こっているのではないか。

回答) 深部頸管裂傷は子宮弛緩症を起こしやすいのでそうかもしれない。

質問2人目：1症例目について、動脈塞栓術で止血できているのか、子宮破裂と深部頸管裂傷どう区別するのか。

回答) 動脈塞栓術で完全止血できているか不明である。

質問3人目：2症例目(肺血栓塞栓症)について 末梢にはなくても壁材血栓についてくる。閉塞部もあるが肺の末梢動脈は詰まっても溶けやすいのではないか。

回答) そうかもしれない。

質問4人目：羊水塞栓症で肺血栓塞栓症が起こることがあるのか。

回答) 浜松医科大学に集積されている症例では過去にないと思う。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。

質問5人目：正常の肺の所見は、肺の重量はどのくらいか。

回答) 不明である。(今後正常妊婦の臓器の重量を調査することは重要であり、今後本研究班で検討していくことになった)

質問6人目：2症例目について この血栓は元々肺で大きくなったのか。末梢から飛んできたものが育って付いたものなのか。

回答) 血栓症というからにはそこに原因がないとは言いがたい。したがって血栓部位に **recanalization** が発生するのが一般的であろう。実際、内膜剥離術後の血栓は二次血栓になり、その中で血管新生起こる。末梢の血管の血栓部位で **recanalization** が発生しそれが飛ぶことはまれだと思う。

6. 劇症型A群溶連菌感染症による妊婦死亡の1剖検例 17:40~18:00

九州大学形態機能病理学 阿萬 紫

(スライドにて発表)

質問1人目：胎児が出ていたことから、強烈な子宮収縮が起こったのではないか。A群溶連菌感染症の毒素によりアナフィラキシー様反応が起こったのではないか。菌がグラム陰性菌になっていることから特殊な菌なのか、羊水塞栓症と同じような検査を行ったらどうか。

回答) そうかもしれない。ご指摘ありがとうございます。

質問2人目：菌固の血栓は動脈なのか、静脈なのか。

回答) 径の大きさから考えて動脈ではないかと思うが判断が難しい。

質問 3 人目: 血管に菌があれば、感染性なものと断定してよいか。

回答) 一般的にはそう思う。

※マニュアルへの要望有り

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

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 18:00~18:20

富山県立中央病院病理診断科 石澤 伸

(スライドにて発表)

質問 1 人目: 椎骨動脈解離動脈解離と心臓の冠動脈はほぼ同じなのか。

回答) 不明です。

※マニュアルへの要望有り

動脈瘤解離の剖検ポイントをもう少し記載してほしい

第 1 回カンファランスのまとめ

6 症例の議論は予定の時間を超え、熱心に討論された。病理、法医の先生方の関心が高いことが明らかになった。今後このようなカンファランスを継続していくことが無用な係争の防止、妊産婦死亡の減少に資することが出席者の間で認識された。

上記第 1 回カンファランスで剖検や組織解析の重点事項を明確化すること、「妊産婦死亡剖検マニュアル」の一層の充実化を望む声があった。具体的には今回の症例検討においては A 群溶連菌感染症と動脈解離・血管の疾患について剖検のポイントについてもう少し具体的な記載して欲しいという要望があった。そこでこれらの剖検や組織解析のポイントを得るべく、A 群溶連菌感染症と肺血栓塞栓症、大動脈動脈解離を担当した剖検医及び当研究班の専門家によるクローズドな検討会を第 2 回の妊産婦死亡病理カンファランスを開催することになった。

また妊産婦における臓器の重量についての過去の報告がほとんどないことも判明した。肺、子宮、肝臓などの重量について正常、異常の判断基準を作成することが重要であると意見が集約された。

第2回妊産婦死亡症例病理カンファランスの概要

2013年2月8日（金）16:00～19:00

メディカ出版第一会議室

参加者：病理医5人、法医1人、産婦人科医3人

第1回妊産婦死亡症例病理カンファランスを受けて、第1回で話題になった疾患を中心に、実際に剖検を担当した医師に参加を頂き、本研究班のメンバーと共に剖検の進め方、解析のポイント、死因等について検討した。

症例毎の検討内容を以下に示す。

- 1) 1例目は劇症型A群溶連菌感染症（GAS）による streptococcal toxic shock syndrome（STSS）の症例である。A群溶連菌感染症でSTSSの妊産婦死亡例が提示された。この症例ではA群溶連菌の菌塊が多くの臓器の血管に認められた。特に子宮では多くの血管に菌塊が多数認められた。また子宮自体に強い急性炎症所見が見られた。子宮がフォーカスとなって全身に菌塊が波及したことが示唆された。子宮卵巣以外の他多く臓器の血管で菌塊および血栓形成が認められた。A群溶連菌感染症の特徴として血管内の菌塊の周囲に好中球等の白血球浸潤が少ないことが示された。あまたSTSSは肺水腫を伴いやすいがその機序は不明であること、STSSはDICを伴いやすいが、DICの病理学的特徴は腎臓の糸球体血管のフィブリン血栓であることが示された。複数の病理医から一般的に腎臓の糸球体血管のフィブリンが認められればDICと判断してもよいとの見解であった。しかしDICが進行して線溶亢進状態になればその糸球体の血栓は観察されなくなる可能性もあるとのコメントもあった。文献的にはSTSSは産褥期に非常に多いことが示された。本症例のように妊娠初期の発生はきわめてまれであることが報告された。また劇症型A群溶連菌感染症（GAS）の伝搬経路として陰などの生殖管由来が多いことも示された。
- 2) 2例目は帝王切開後の産褥2日目の肺血栓塞栓症症例の剖検所見が報告された。肺動脈に血栓所見はほとんどなく、下大静脈から左総腸骨静脈にできた広範な血栓が右心房に塞栓している症例が紹介された。右心房に血栓塊が存在することもあるので右心房をしっかりと観察することが重要であることが明らかになった。また委員から肺血栓塞栓症の症例から肺動脈を検索する際は心臓を摘出する前にまず肺動脈を開け鞍部に血栓があるか否かを検索する必要があるとのコメントを頂いた（心臓を摘出してから肺動脈をあけると、肺動脈鞍部等に存在していた血栓が末梢に移動して存在が確認できなくなる可能性が高いので）。また肺血栓塞栓症の初発としてひらめ筋の深部静脈血栓症が重要であるので、肺血栓塞栓症が疑われる症例では可能なかぎりひらめ筋の解剖も重要であるとの意見があった。

血栓の存在した部位は血管内皮下に炎症性細胞浸潤（好中球）が存在するので、血栓の存在の有無を見るひとつの情報であるとのコメントがあった。

- 3) 3 例目はマルファン症候群でスタンフォード A 型の大動脈解離で死亡した症例である。この症例では左冠動脈領域の広範な心筋梗塞が認められた。スタンフォード A 型の大動脈解離では冠動脈の圧迫、解離を伴うことが多く、それによる心筋梗塞に注意する必要があることが指摘された。提示された症例では左冠動脈の新生内膜による肥厚も始まっていた。機械弁の血栓は生前に血栓が存在しそれが冠動脈に飛んだ可能性もあると指摘された。右の冠動脈領域の血栓も観察された。両側の冠動脈領域の心筋梗塞が心不全から死亡に至ったのではいかかとコメントされた。動脈解離の剖検時や心不全の死亡が疑われる症例ではすべての冠動脈内に血栓形成があるかについて検索する必要があることを指摘された。とくに新生内膜が認められる症例では血栓の有無について注意が必要である。また本症例では急性解離だけではなく慢性解離所見もあり以前にも解離を起こしていた可能性が指摘された。本症例の問題点として人工弁の部分の切り出しがないこと、AV node などの伝導系の切り出しがないことが指摘された。心疾患が疑われる突然死では伝導系の部位の切り出しも必要とのコメントがあった。動脈解離の病理診断について植田先生よりコメントがあった。アザン染色で中膜の欠損や断裂、不均一な走行などが動脈解離の組織診断のポイントであることが示された。特に新生内膜の下にある血管組織を注意深く観察することが肝要であるとのコメントを頂いた。マルファン症候群などでは中膜の乱れなどで解離の診断することが重要であるとの指摘も頂いた。

- 4) 4 例目は子宮型羊水塞栓症（DIC 先行型羊水塞栓症）の症例が提示された。臨床経過は DIC、弛緩出血が初発症状である。本症例の子宮の病理（マクロ、ミクロ）を検討した。

① 子宮型羊水塞栓症に見られる子宮の浮腫の診断（子宮弛緩症の診断）

マクロにて子宮の重量は重要であるが、現時点では正常と異常の定義がない。また正常褥婦における産褥日数別の子宮の正常な重量については不明である。竹内委員より大阪府立母子センターで摘出された子宮重量を測定してみるとの提案がなされた。

② 子宮弛緩症の組織診断

HE にてどのように子宮弛緩症を診断するか。いくつかの事例を見ながら、子宮筋の束と束の間の間質の幅は浮腫を見る判断基準になるのではという意見が出された。アーティファクトと浮腫の鑑別としてアルシヤンブルー染色で間質がアルシヤンブルーにて弱く染色されていれば浮腫として判断してよいのではという意見が出された。

③ 子宮のアナフィラクトイド反応の判定について

子宮型羊水塞栓症では子宮間質に C5aR の陽性細胞が多数見られるのが特徴である。この陽性細胞がいかなる細胞であるか議論したところ、C5aR の免疫染色で主に染色されているのは組織球（マクロファージ）であろうと複数の病理医からコメントがあっ

た。また子宮型羊水塞栓症の別の症例では組織球に加え子宮筋および血管内皮も広範に染色されている例もあることが田村委員より紹介された。

④ 母体血管への羊水の流入マーカーについて

組織解析における母体への羊水流入マーカーとしてはアルシヤンブルーより亜鉛コプロポルフィリン-1の免疫染色は高感度であるとの意見が出された。

- 5) 全体を通じて以下の点が今後妊産婦死亡の剖検の基本情報として重要であることが提案された。

剖検時の臓器の重量、特に心臓、肺、肝臓の重量が定義されていない。具体的には心臓は生理的に肥大傾向であるが、正常の定義が不明である。肝臓は正常でもやや黄色の色調をしているが、どの程度の色調が正常か不明である。また肝臓は生理的に腫大しているが、どの程度の腫大が正常か不明である。肺は A 群溶連菌感染症や羊水塞栓症で肺水腫が見られることがあるが、どのくらいの重量が異常か。少なくとも非妊婦では各肺 150～200 g 前後である。今回検討した 700 g はあきらかな肺水腫であろうとコメントされた。また羊水塞栓症や A 群溶連菌感染症に見られる肺水腫の特徴として好酸性の液体が肺胞に存在することが特徴ではないかと議論があった。



妊産婦死亡剖検マニュアル簡易版

妊産婦死体の注意点

肺循環系

- (1) 空気塞栓症
上下大静脈および右房に泡だつた血液や気泡
- (2) 羊水塞栓症
肺動脈幹、左右主肺動脈に血栓・塞栓の有無
膈、子宮頸部、子宮体部を小さい裂傷も含めて詳細に検索する(ホルマリン固定後)。
- (3) 肺血栓塞栓症
肺摘出前に肺動脈幹から左右肺動脈を切り開いて確認する
(骨髄内静脈、下肢静脈血栓にも注意)

心血管系

心筋症、解離性大動脈瘤、腸間膜・脾・肝動脈瘤

呼吸器系

気胸麻酔直後に亡くなった場合、上気道の裂傷や胃内容物の誤嚥の確認

消化器系

食道裂傷、消化管穿孔、肝臓の重量、脂肪変性、壊死、出血、自殺や薬物使用の際は胃・腸内容物を確認し凍結保存する

泌尿器系

尿の採取、母体の脂肪肝が見られたときは、胎児・新生児尿の有機酸・脂肪酸分析を行う

生殖器系

子宮の大きさ、壁の厚さ、重量の測定
外陰部、膈、子宮頸部、子宮体部の裂傷、子宮内の胎盤遺残物や血塊、子宮内反症、卵管妊娠

中枢神経系

硬膜内の静脈洞血栓、脳下垂体の出血・梗塞

その他

脾裂傷、褐色細胞腫(副腎)

胎 盤

胎盤の大きさ、重量、臍帯の長さ、直径の測定、胎盤後血腫、辺縁出血(特に臍帯附着部)、胎盤の貧血(出血性病変)、脱落膜の欠如や子宮筋層の胎盤母体面への附着(癒着胎盤)母体面の硬化像、虚血像(妊娠高血圧症候群)、胎盤表面の色調、膜癒着

組織標本やブロックにするべき臓器、採取すべき検体

組織標本やブロックにするべき検体

病変部、脳下垂体、心室、肺(各葉1か所)、肝、腎、副腎、卵巣、子宮の胎盤床、子宮頸部、子宮体部、胎盤

採取すべき検体

心臓血(培養および血清分離し遮光、凍結保存)、胃内容物、胆汁、尿

直接妊産婦死亡

出血

- 出血部位とその程度、胎盤の付着部位、産道外傷
- 胎盤早期剥離、前置胎盤
- 羊水塞栓症が原因のことがある

羊水塞栓症

- 産道に外傷(大きさは関係ない、子宮頸部は要注意)
- 子宮体部および底部の浮腫、肺の浮腫・出血、右室拡大、肝臓うっ血
- 肺動脈内に胎便、胎脂、ぜい毛がみられることがある

肺血栓塞栓症

- 下肢静脈血栓、骨盤・卵巣静脈血栓
- 塞栓の性状と分布、部位、骨折などの既往歴および組織所見

子宮破裂

- 裂傷の腔壁、子宮頸部からの連続性の検索
- 子宮は前壁切開した後に水平断で検索する

妊娠高血圧症候群

- 大脳皮質・小脳・橋の点状出血、肝被膜下出血、梗塞(特に右葉)、心内膜下出血(特に心室中隔側)、出血性肺炎、腎皮質壊死・糸球体病変、胃・食道・十二指腸潰瘍、脾・副腎出血

常位胎盤早期剥離

- 胎盤後血腫の大きさ、母体面の血栓や陥没、子宮の色調

感染症・敗血症

- 子宮内膜炎、子宮筋膿瘍、化膿性卵管炎、骨盤腹膜炎、絨毛膜羊膜炎・臍帯炎、胎盤膿瘍、絨毛炎

前置胎盤・癒着胎盤

- 胎盤着床部のサンプリング、手術摘出した子宮の再検

急性妊娠脂肪肝

- 肝臓は蒼白で、小さい
- 胎児・新生児尿の有機酸・脂肪酸分析を行う

子宮内反症

子宮外妊娠

- 子宮外妊娠の部位と大きさ、出血量および切除部の組織学的検索

間接妊産婦死亡

脳出血

循環器系疾患

- 先天性心疾患、虚血性心疾患、心筋症、動脈瘤、冠状動脈解離、Marfan症候群、Ehlers-Danlos症候群
- 心筋症は、典型的な病理学的所見がないこともある

その他

- 動脈瘤破裂、甲状腺機能亢進症、肝炎

分娩取り扱い施設における産科危機的出血への輸血対応に関する調査

研究協力者 照井克生 埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科診療科長(准教授)

研究要旨

母体死亡の主要な原因である産科出血を減らすために、輸血の現状について全国の分娩取り扱い 2968 施設を対象にアンケート調査を行った。産科出血はまれで、しばしば予測不能な緊急事態であるが、産科一次施設における血液製剤が常備しにくい現実とその背景が明らかとなった。輸血が必要と判断してから実際に輸血を開始するまでの所要時間については、半数以上の施設が満足していなかった。産科危機的出血への対応ガイドラインは広く知られ、活用されている実態も示された。今後の課題として、個々の施設や地域ごとに緊急輸血のシミュレーションを行い、課題を明確にし、施設内外の血液製剤供給体制を改善する必要がある。

共同研究者

久保 隆彦（国立成育医療研究センター周産期センター産科）

奥富 俊之（北里大学病院産科麻酔部門）

加藤 里絵（北里大学病院産科麻酔部門）

角倉 弘行（国立成育医療研究センター周産期センター産科麻酔科）

A. 研究目的

本研究班では、日本産婦人科医会の協力により、妊産婦死亡事例の検討を行ってきた。その結果、日本においては産科出血が依然として妊産婦死亡理由の主な原因であることが判明した。そこで本研究班による「母体安全への提言 2011」では、「地域の実情を考慮した危機的産科出血への対応を、各地域別で立案し、日頃からシミュレーションを行う」ことを提言した。

しかし産科出血に対して迅速に輸血を開始するための障害として、血液製剤を小規模施設では常備しにくい診療報酬上の問題や、血液センターの集約化などによる血液製剤の発注から実際に輸血を開始するまでの所要時間延長、クロスマッチのマンパワー不足などが考えられる。

そこで本分担研究においては、全国の分娩取り扱い施設における産科危機的出血への輸血対応の実態を調査し、迅速な輸血施行への課題を明らかにする目

的で、アンケート調査を行うこととした。

B. 研究方法

調査対象：全国の分娩取り扱い施設のうち、産科医療補償制度加入の全 2968 施設

調査期間：平成 24 年 2 月 22 日から同年 3 月 12 日

調査方法：文書送付による記名式アンケート調査

調査項目：施設種別、産科危機的出血に対する自施設治療の範囲、年間分娩数、年間輸血症例数、産科危機的出血による年間搬送件数、搬送先、患者搬送所要時間、輸血用血液製剤備蓄量と種類、自己血貯血実施率、血液製剤発注における電子カルテ使用状況、輸血決断から輸血開始までの所要時間、輸血部の有無、血液センター集約化の影響、クロスマッチの状況（場所、担当者、所要時間）、円滑な輸血開始の障害要因、異型適合血輸血実施経験、未クロスマッチ同型血輸血経験、緊急輸血時のシミュレーション実施率、「産科危機的出血への対応ガイドライン」実施状況。

（倫理面への配慮）

アンケート回答に際しては、患者の個人情報是不要である。また、調査結果の処理や公表においては、個別施設名の特定が不可能な形で実施する。

C. 研究結果

I. 回答率および回答施設種別

①回答率:2968 施設中の 1427 施設から回答が得られた(回答率 48.1%)。

②回答施設の周産期センター状況:総合周産期母子医療センター(以下総合 C)が 62 施設(回答施設中 4.3%)、地域周産期母子医療センター(以下地域 C)が 148 施設(回答施設中 10.4%)、周産期センターではない分娩施設(以下非周産期 C)が 1112 施設(回答施設中 77.9%)であった。

周産期センターの種類別の回答率は、総合 C が 87.3%、地域 C が 62.5%、非周産期 C が 41.8%であった。

③回答施設の種類:助産所(回答施設中 0.1%)、産科診療所 824(回答施設中 57.7%)、産科病院 83 施設(回答施設中 5.8%)、総合病院 500(回答施設中 35.0%)であった。

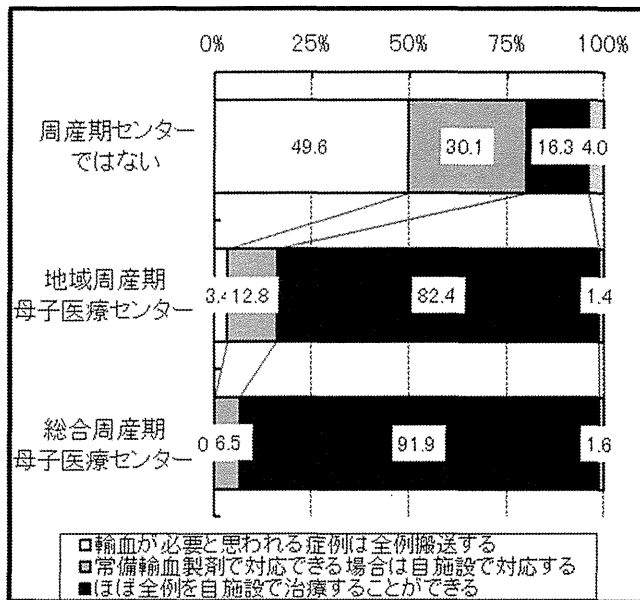
④回答者の内訳

医師が 91.9%、助産師 4.1%、看護師 1.3%、輸血部技師 2.7%、事務職 2.9%、その他 0.6%であった。

⑤産科危機的出血に対する自施設での治療範囲(図 1)

「ほぼ全例を自施設内で治療することができる」と回答した施設が総合 C では 91.9%、地域 C では 82.4%、非周産期 C では 16.3%であった。「常備輸血製剤で対応できる場合は自施設内で対応する」と回答した施設は、総合 C の 6.5%、地域 C の 12.8%、非周産期 C の 30.1%であった。「輸血が必要と思われる症例は全例搬送する」施設は、総合 C では 0 だったが、地域 C では 3.4%、非周産期 C では 49.6%であった。

図 1. 産科危機的出血に対する対応範囲

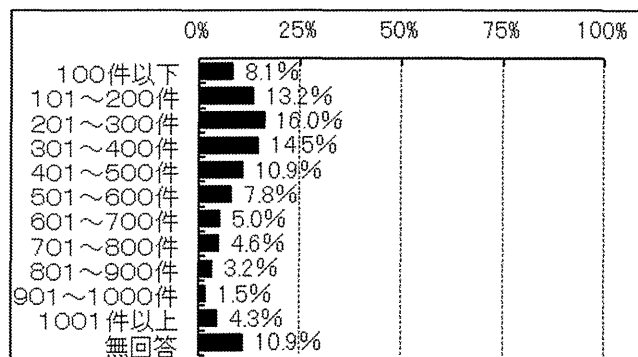


II. 年間分娩数および輸血症例数

①年間分娩数(2011年、図 2)

年間分娩数が 200 件台の施設数が最も多かった。年間分娩数の施設タイプ別平均値は、総合 C が 726.9 件、地域 C が 546.2 件、非周産期 C が 341.0 件であった。

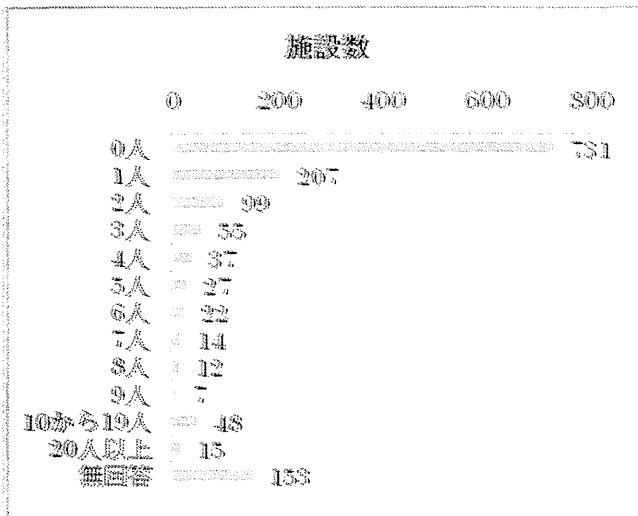
図 2. 年間分娩数の分布(2011年、回答施設中%)



②年間輸血症例数

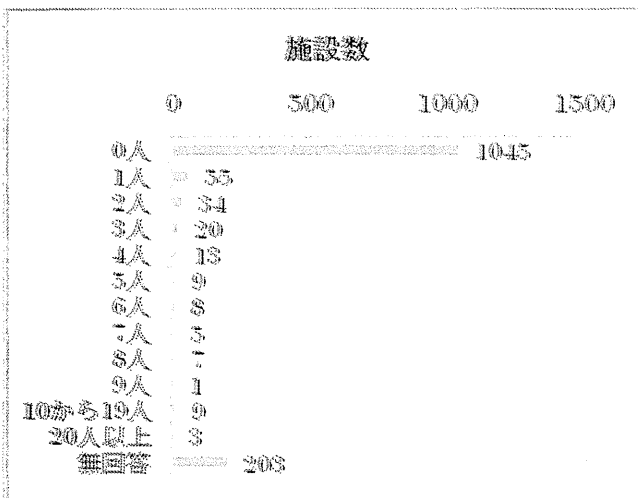
院内発症の年間輸血症例数の分布を図 3 に示す。0 人しか発症しなかった施設が最も多く、輸血を要する事態は分娩施設ではまれにしか発生していない実情が分かる。

図 3. 年間輸血症例数の分布(2011年、院内発症)



次いで、搬送症例での年間輸血症例数の分布を図4に示す。やはり0件の施設が極めて多かった。

図4. 年間輸血症例数の分布(2011年、搬送症例)



院内発症の輸血症例数は、総合Cでは1施設平均8.3例、地域Cでは4.6例、非周産期Cでは1.5例であった。しかし院内発症輸血症例の57.4%は非周産期Cで発生していた。

搬送症例での輸血症例数は、総合Cでは1施設平均4.0例、地域Cでは1.8例、非周産期Cでは0.8例であった。搬送例での輸血症例は、総合と地域を合わせた周産期センターが全症例の83.9%を担っていた。

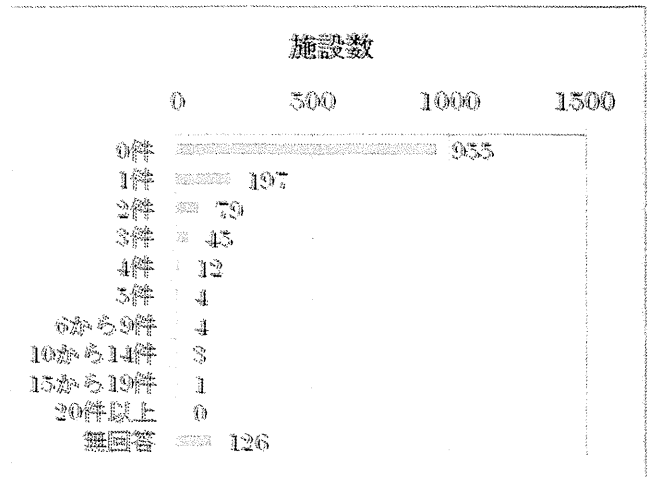
③産科危機的出血での転院搬送件数

出血が原因で他院へと搬送した2011年の症例数を図5に示す。0件の施設が最も多く、出血が原因での転院搬送はまれにしか生じない事態であることが分かる。一方で、搬送件数の合計は633件であり、本調査の回答率を考慮すると、日本全国で一年に1300件ほ

ど出血による産褥搬送が行われているものと推定される。

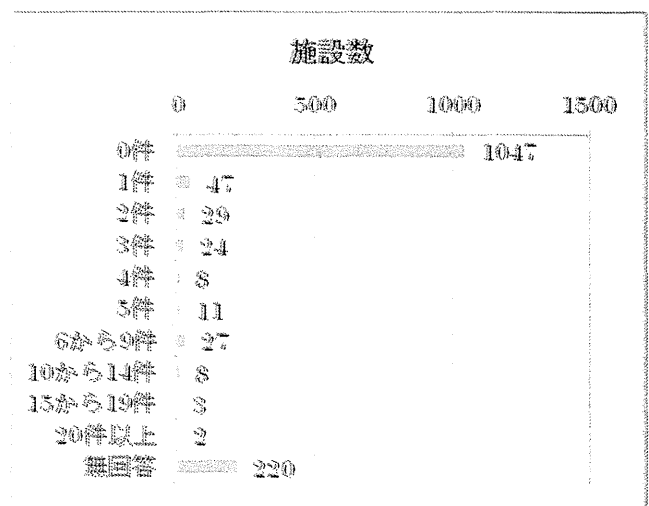
転院搬送をした件数を周産期センタータイプ別に見ると、総合Cが20件(搬送件数全体の3.4%)、地域Cが12件(全体の2.1%)、非周産期Cが551件(94.5%)であり、周産期センターではない施設が主要な搬送元であった。

図5. 産科危機的出血が原因で他院へと転院搬送した件数の分布(2011年)



出血が原因で他院から自院へと搬送を受け入れた件数を図6に示す。0件の施設が最も多く、転院搬送と同様に、出血による産褥搬送受け入れは、まれにしか生じない事態であることが分かった。

図6. 産科危機的出血が原因で他院からの転院搬送件数の分布(2011年)



出血搬送受け入れ件数は全体で665件であり、図5に示す搬出件数とほぼ合致していた。最多は年間29