

201325035A

厚生労働科学研究費補助金  
地域医療基盤開発推進研究事業

わが国の妊産婦死亡原因の主要疾患に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 智明

平成 26 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
地域医療基盤開発推進研究事業

わが国の妊産婦死亡原因の主要疾患に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 智明

平成 26 (2014) 年 3 月

# 目 次

---

## I. 総括研究報告

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| 「わが国の妊産婦死亡原因の主要疾患に関する研究」<br>池田 智明 | 1 |
|-----------------------------------|---|

## II. 分担研究報告

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 「2013年羊水塞栓症登録事業のまとめ」<br>金山尚裕、木村聡 | 21 |
|----------------------------------|----|

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 羊水塞栓症における子宮組織解析について<br>田村直顕 | 25 |
|-----------------------------|----|

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 「第3回妊産婦死亡症例病理カンファレンス報告書」<br>若狭朋子 | 33 |
|----------------------------------|----|

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| 「周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究」<br>神谷千津子 | 37 |
|---------------------------------|----|

|  |    |
|--|----|
| 「妊娠中に突然発症し、救命できた動静脈奇形の2例の検討」<br>植田初江、吉松淳 | 61 |
|--|----|

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 妊産婦死亡時の部検と病理検査の指針作成委員会報告<br>金山尚裕 | 67 |
|----------------------------------|----|

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 羊水塞栓症の子宮病理の解析と指針作成<br>金山尚裕 | 75 |
|----------------------------|----|

|                     |    |
|---------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 | 79 |
|---------------------|----|

### 研究代表者

|       |                                     |            |
|-------|-------------------------------------|------------|
| 池田 智明 | 三重大学医学部産科婦人科<br>国立循環器病研究センター周産期・婦人科 | 教授<br>客員部長 |
|-------|-------------------------------------|------------|

### 分担研究者

|       |               |     |
|-------|---------------|-----|
| 池ノ上 克 | 宮崎大学医学部附属病院   | 病院長 |
| 金山 尚裕 | 浜松医科大学産婦人科学教室 | 教授  |

### 研究協力者

|        |                      |      |
|--------|----------------------|------|
| 石田 充代  | 明治大学農学部生命科学科生体機構学研究室 | 特任講師 |
| 植田 初江  | 国立循環器病研究センター臨床検査部病理部 | 部長   |
| 大谷 健太郎 | 国立循環器病研究センター研究所再生医療部 | 研究員  |
| 神谷 千津子 | 国立循環器病研究センター周産期・婦人科  | 医師   |
| 木村 聡   | 木村産科・婦人科             | 副院長  |
| 竹内 真   | 大阪府母子保健総合医療センター検査科   | 副部長  |
| 田村 直顕  | 浜松医科大学産婦人科           | 助教   |
| 松田 義雄  | 国際医療福祉大学産婦人科         | 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   |
| 若狭 朋子  | 近畿大学医学部奈良病院          | 准教授  |

# I .総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進事業）

総括研究報告書

わが国の妊産婦死亡原因の主要疾患に関する研究

(H24－医療－一般 036)

|       |      |              |     |
|-------|------|--------------|-----|
| 研究代表者 | 池田智明 | 三重大学医学部産科婦人科 | 教授  |
| 分担研究者 | 池ノ上克 | 宮崎大学医学部附属病院  | 病院長 |
| 分担研究者 | 金山尚裕 | 浜松医科大学産婦人科学  | 教授  |

研究要旨

1. 妊産婦死亡症例検討会と母体安全への提言

我々は過去約8年にわたって厚労省科学研究班を組織し、我が国の妊産婦死亡についての研究を行ってきた。平成22年からは、日本産婦人科医会との共同事業として我が国の妊産婦死亡を全例登録し、評価するシステムを確立した。現在の最も重要な活動の一つは、この評価システムを継続して運営することである。我々研究班は、同医会から得た詳細な資料をもとに死亡症例検討委員会小委員会を毎月、全体委員会を3ヶ月毎に開催してきた。ここで死因を明らかにし、行われた医療の評価を行い、これらをふまえて今後の予防対策を立案した。そして周産期医療の安全性を向上させるための「母体安全への提言」を毎年発行してきた。すなわち短期に問題点がフィードバック出来る、世界で初めてのシステムとして確立された。症例検討委員会により様々な妊産婦死亡をとりまく重要な問題点が指摘された。

2. 羊水塞栓症登録事業の推進

羊水塞栓症は妊産婦死亡の原因疾患のうちで最も重要な疾患の一つである。羊水塞栓症の登録事業は2003年に日本産婦人科医会の血清学的診断事業となり、平成22年より本研究班と協同し死亡症例における解析を行ってきた。羊水塞栓症が疑われた場合、浜松医科大学に臨床経過用紙と共に血清が送られる。この血清につき羊水塞栓症のマーカーを測定する。送られてきた検体数は2013年においては189症例であった。このうち母体死亡症例は14症例となっており我が国の母体死亡全症例の半数近くが羊水塞栓症事業に血清を送ってきていた。摘出した子宮がある場合は病理学的検索を行い羊水塞栓症の診断を確立することを試みた。羊水・胎児成分の存在を認める、子宮筋層間質の浮腫がある、組織所見でDIC所見がある、アナフィラクトイド反応の所見がある、以上すべてを満たした場合に「羊水塞栓症・子宮型羊水塞栓症」と診断し

た。

### 3. 妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成

妊産婦死亡の原因究明のためには病理学的検索が必須な場合が多い。これまで妊産婦死亡に対する剖検マニュアルを全国に配布してきたが、更なる質の向上を目指して2012年より開始された全国規模のカンファレンスは2013年には3回目を開くに至った。産婦人科医のみでなく病理医、法医と協同で死因究明を行える体制を作った。

### 4. 妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究

脳血管障害は羊水塞栓症と同様に妊産婦死亡の原因疾患で最も重要なものの一つである。このため脳血管障害に関して全国調査を行った。

脳出血は2006年の予後不良率61%に対して今回は32%と大幅に改善していた。脳梗塞は2006年の37%に対して26%とこちらも改善がみられた。

搬送に関しては前回の調査では脳出血の72%が産婦人科に搬送されていた。脳外科が10%、救急は15%であった。今回は脳出血が院外で発症した場合の最初の搬送先は44%が産婦人科、41%が救急、12%が脳外科であった。以前に比べて救急への搬送が増加していた。妊娠高血圧症候群の合併症が多く、その場合の予後が相対的に悪かった。

### 5. 周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究

周産期心筋症は間接産科的死亡原因の上位に挙げられているが疾患概念の周知が不十分で疾患原因も特定されていない。病態・病因解析に加え予後向上のシステム構築、高プロラクチン療法の有効性の検討のための前向き登録研究を行っている。

平成25年12月末で54症例の登録があった。うち診断基準に適合しない(心疾患の既往や途中棄権など)9例を除外し、45例で検討をした。

危険因子として、妊娠高血圧症候群の合併を36%、切迫早産治療を24%、多胎妊娠を7%に認めた。

登録症例に死亡例は無かったが、補助人工心臓を装着した患者が2人いた。心機能の主な指標である左室駆出率(LVEF)は、診断時 $27.1 \pm 7.8\%$ 、1年後 $52.7 \pm 11.2\%$ と、1年で正常に近い値まで回復していた。抗プロラクチン療法(ATP)の有効性の検討を行った。症例の内訳は45人中、30人にATPが実施された。診断時左室短縮率は、ATP非施行群15.2%に対し、ATP施行群では12.6%( $p=0.049$ )と、ATP施行群のほうがより低心機能であったが2週後以降の心機能には両群間で差がなく、ATPには、急性期の心機能改善効果が期待できる結果であった。しかしながら、長期予後改善効果については確認されなかった。

## 6. 心疾患合併妊娠の前向き調査、登録

平成 26 年より心疾患合併妊娠の前向き調査を行うためのフレームワークを作成した。

### A 研究目的

本研究の目的は母体の安全を究極まで高めることである。本邦の妊産婦死亡は近年においては 10 万対で約 3～5 で推移しており非常にまれである。このため死亡症例の原因究明と再発防止のためには妊産婦死亡例の全例登録が必要である。また妊産婦死亡の実数を把握することは諸外国との比較などのために重要なデータとなる。検討評価結果から問題点を明らかにすることで妊産婦死亡に対する予防策を打ち出し、「母体安全への提言」を毎年刊行し、日本産婦人科医会をはじめ関係各所および社会へ発信することが研究目的の中心である。

羊水塞栓症は妊産婦死亡における最も重要な疾患であるということがこの研究を通して分かってきており、妊産婦死亡を減らすことで本邦の妊産婦死亡のかなりの部分を減らすことができると考えられる。このため羊水塞栓症登録事業を推進することを目的とした。

妊産婦死亡は稀で羊水塞栓症など特殊な病態である場合が多く、剖検のレベルを保つことが重要である。また死亡症例以外にも産科出血による摘

出子宮の適正な病理検査法や血清診断など、病態の評価と疾患の診断に対する知見を得ることを目的とした。このような研究により妊産婦死亡の原因疾患の原因や病態の解明を行い、産婦人科医学の発展に寄与することも一つの目的とした。

妊産婦の脳血管障害も妊産婦死亡の重要な原因の一つである。これに対する全国調査を行い、実態を把握し予防、治療につなげることを目的とした。

心血管障害は 20 代前半の若い年齢層の妊産婦の最も多い原因である。医療の進歩により先天性心疾患を持つ妊婦や心臓病を持つ妊婦が増えてきたというのが一つの原因と考えられる。現在進行中の周産期心筋症の研究とあわせて、心疾患合併妊娠の全国多施設前向き症例研究を行い、妊産婦死亡の原因究明に役立てることを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 妊産婦死亡の登録と症例検討評価委員会開催

2010 年(平成 22 年)から、日本産婦人科医会によって、妊産婦死亡例の

全例登録が開始された。この産婦人科医会の協力により飛躍的に症例報告数が増加し成25年は37例と厚生労働省の発表とほぼ同等またはそれ以上の妊産婦死亡症例の報告を得ることができるようになった。報告書は同医学会で匿名化され、厚生労働科学研究班（わが国の妊産婦死亡原因の主要疾患に関する研究）に提供され、『妊産婦死亡検討評価委員会』によって死因や行われた医療の評価、今後の予防対策などが議論される。具体的には毎月、国立循環器病研究センターで開催される『妊産婦死亡 症例検討小委員会』において、約15名の産婦人科医、4名の麻酔科医、さらに数名の他科の医師によって評価案を作成した後、年に4回開催される『妊産婦死亡検討評価委員会』を経て最終的な症例評価報告書を産婦人科医会に提出している。

（本委員会のメンバーは産婦人科医22名、麻酔科医1名、弁護士1名、計24名で構成されている。）この会議で浮かび上がってきた問題点を、周産期医療の安全性を向上させるための提言として発表することを目的とした。

## 2. 羊水塞栓症登録事業の推進

羊水塞栓症は妊産婦死亡の原因疾患のうちで最も重要な疾患の一つである。羊水塞栓症の登録事業は2003年に日本産婦人科医会の血清学的診

断事業となり、平成22年より本研究班と協同し死亡症例における解析を行ってきた。

羊水塞栓症が疑われた症例が発生した場合、臨床経過用紙と一緒に血清を送付してもらう。血清マーカーとして亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP1)・シリアル Tn 抗原 (STN) ・C3・C4・インターロイキン-8 を測定している。Zn-CP1 と STN は胎便中に多く含まれるものでこれらが母体血中に流入したと考えられる。C3・C4は抗原抗体反応を補助する酵素（補体）であり、炎症やアレルギーで活性化され低下する。IL-8は炎症性サイトカインの一つであり、DICやSIRS、ARDSなどでも高値となる。平成25年は妊産婦死亡症例で検体が浜松医大に送付された例のすべてを解析することが出来た。

羊水塞栓症が疑われている妊産婦死亡症例で剖検が得られている場合は肺その他臓器の病理学的検査が出来るが、比較対象となるべき救命例で、臨床所見と血液検体以外の唯一解析可能な検体臓器は出血コントロール目的に摘出された子宮だけである。また剖検が得られない死亡症例においても子宮は摘出されている場合がある。このため摘出子宮において羊水塞栓症の診断を確立することは非常に有用なことでありと考えられる。今回

は妊産婦死亡の最も頻度の高い疾患である羊水塞栓症について病理診断指針を作成することを研究の課題とした。

### 3. 妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成

妊産婦死亡の原因究明のためには原因疾患の特徴より、病理学的検索が必須の場合が多い。平成 22 年に妊産婦死亡に対する剖検マニュアルが全国に配布されたが、更なる質の向上を目指して全国規模のカンファレンスを開くことを計画した。また最も頻度の高い羊水塞栓症にフォーカスし、指針の作成を試みた。

### 4. 妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究

脳血管障害は、我が国における妊産婦死亡において非常に重要な原因であるにも関わらずこれまで発症状況、治療や転帰についての全国調査は一度行われただけである。その後、日本救急医学会、日本産婦人科学会から「地域母体救命救急体制整備のための基本的枠組みの構築に関する提言」が発せられてからの変化は調査されていない。今回平成 22-23 年に発生した妊娠関連の脳血管障害について、発症リスク、初発時および受診時の状況、外科的治療の有無および母児の予後などをアンケート調査した。

対象施設は全国の周産期母子医療

センター、大学病院、441 施設とし、研究対象は妊娠中または妊娠終了後 1 年以内に発症した以下の脳血管障害を有する患者。1) 脳出血（脳実質内出血、脳室内出血、くも膜出血）2) 脳梗塞（脳静脈洞血栓症を含む）3) その他（硬膜下出血、等）（妊娠は、正常妊娠以外に、流産および子宮外妊娠も含む）とした。

### 5. 周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究

周産期心筋症は、母児の命にかかわる重要な疾患であるが、わが国においては、その疾患概念すら周知されていないのが現状である。平成 21 年のわが国初の後方視的全国調査結果より、60%以上の患者において、心不全発症時の初診医が、普段心不全診療に不慣れな産科医であった。これは、患者が妊産婦であるという周産期心筋症の特異性を反映している。また、患者の 40%が妊娠高血圧症候群、各 15%が双胎妊娠または切迫早産を合併しており、約 70%の患者が合併症妊娠として、産科医が注意して診療を行う患者であることも判明した。

本研究は、全国多施設前向き症例登録により、後方視的全国調査では、明らかでなかった危険因子の詳細や予後の把握のためのデータ集積、診断検査開発や病因に迫る採血・組織・遺伝

子検体の集約化を実施すると共に、疾患・治療情報を国内に普及させ、新規症例発生時には、迅速情報提供を継続して行うことを目的とする。

また、2010年より、新規治療法として抗プロラクチン療法が提唱されており、実施症例も増加してきている。本研究では、観察研究として同治療法の安全性や有効性の検討を行った。

平成22年10月、国立循環器病研究センター倫理委員会の研究承諾を得、全国多施設前向き症例登録研究を開始した。本研究における診断基準は下記のように定義した。

- ① 妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現した症例、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
- ② 左室駆出率 (EF:ejection fraction) < 50%
- ③ 他に心不全の原因となるものがない
- ④ 心疾患の既往がない

登録症例においては、診断時、1～2週後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後の5回、データシートと採血検体の回収を行う。心筋生検施行例は、組織検体も集約した。

収集した検体では、2007年に周産期心筋症の病因の可能性が報告された切断プロラクチン (vasoinhibin; Vi) や、プロラクチン切断酵素であるカテプシン活性を測定し、病因の可能性や診断検査として有用かどうかを検討

した。

治療内容についても詳細に調査し、近年報告のあった抗プロラクチン療法施行例における副作用の有無を確認し、非施行例との予後比較検討を行った。

## 6. 心疾患合併妊娠の前向き調査、登録

近年の医療の進歩により本邦の成人先天性心疾患の患者数は飛躍的に増加している。また生殖医療の進歩により妊娠率も高まり、これは心臓病を持つ女性においても例外ではない。

妊娠中は血栓が形成されやすく、血圧、心拍出量、心拍数が増加し不整脈も発症しやすい。先天性心臓病を持つ女性の妊娠・出産は既存の心臓病に対して上記の負荷が加わるため循環器系合併症の発症頻度が高い。今回の研究の目的は①心臓病を持つ女性の妊娠・出産・流産に関する現状調査を行い、将来のガイドライン作成、多施設共同研究に役立つ臨床データを集積すること、②心臓病を持つ女性が妊娠・出産を行うにあたり望ましい診療体系を検討することの2点である。

産婦人科、循環器内科、小児循環器科医師で構成される検討委員会にて対象疾患、登録項目、解析法に関する検討会を開催しスケジュールを下記とした。

| 年    | 月  |               |
|------|----|---------------|
| 2013 | 8  | 対象疾患、登録項目の選定  |
|      | 10 | 登録システムの検討     |
|      | 12 | 登録施設、登録期間の選定  |
| 2014 | 2  | 榊原記念病院倫理委員会提出 |
|      |    | 倫理委員会承認後      |
|      | 3  | 登録依頼文発送       |
| 2014 | 4  | 登録開始          |

## C. 研究結果

### 1. 妊産婦死亡の登録と症例検討評価委員会開催

平成 25 年に報告された症例はそれ 37 例であり、厚生労働省の母子保健統計と同等の症例数が集められており、全例登録が確立したことを示している。

これらの登録された症例を症例検討会で報告を受けた順に検討していき全体委員会で承認され最終報告とされたもの 83 例を用いて集計を行い内容の検討を行った。

#### 【妊産婦死亡の原因】

妊産婦死亡事例の 58%は直接産科的死亡であり、37%は間接産科的死亡に分類された。

原因で最も多かったのが産科危機的出血で 28%を占めていた。次いで、心肺虚脱型羊水塞栓症、心血管疾患がと

もに 13%、肺血栓塞栓症 10%、脳出血 9%であった。心血管疾患による死亡のうち解離性大動脈瘤破裂によるものが最多であった。その他、感染症(4 例とも劇症型 A 群溶連菌感染症)、くも膜下出血、悪性腫瘍が 3 例ずつ報告されている。

産科危機的出血の中で多いのが、DIC 先行型羊水塞栓症(37%)であり、次いで、弛緩出血、子宮破裂、常位胎盤早期剥離が各々12%、子宮内反症 9%となっていた。羊水塞栓症は、心肺虚脱型と DIC 先行型を合わせると 24 例(29%)にもおよんだ。

#### 【患者背景】

患者年齢別に比較すると 31~35 歳が最も多く、次いで 36~40 歳で、年齢分布は出産年齢分布よりも高齢にシフトしていた。また、初産婦が 35%を占めていたが、多産婦での死亡もあった。5 回以上の経産婦での死亡 2 例は、未受診妊婦など受診の遅れを伴う事例であった。

#### 【発症時期】

初発症状の発症時期は妊娠中 38%と最も多かった。分娩開始後の発症では、分娩第 2 期(12%)と胎盤娩出後の分娩第 4 期(12%)、帝王切開中(6%)の発症が多かった。妊産婦死亡事例の妊娠(分娩)時期の比較では、分娩周辺期のみではなく、妊娠初期にも事例が発生していることがわかる。肺血栓塞栓

症の事例で、妊娠初期の人工妊娠中絶術後の事例が報告されている。この事例は初期のつわりで脱水傾向になりやすい時期に、手術のため絶飲食になると血液濃縮が起こりやすいこととの関連も示唆されることから、術前補液などの重要性を示す事例であった。

#### 【分娩様式】

未分娩が 26%であった。分娩様式では、経膈分娩の 37%中に、鉗子・吸引・クリステレルなどの介入をした事例が半数以上(全体の 20%) を占めていた。このことは、胎児心拍数パターンの異常の発生が分娩経過中に発生した事例も多いことを示唆している。また、帝王切開事例(37%)の中にも分娩経過中に異常が発生した事例も含まれると考えられる。このように、母体に起こった何らかの事象によって急に胎児心拍数パターンに異常をきたし、それに対応して急速遂娩などの処置を行っている際に母体の徴候の顕在化が起こる事例などであると推察される。

#### 【初発症状】

初発症状で最も多かったのが意識障害で 22%、次いで、出血が 19%、呼吸困難が 8%であり、心停止、血圧低下、胸背部痛、腹痛が各 6%、発熱が 5%であった。

初発症状出現から心停止までの時間をみると初発症状の出現から 1

時間以内に 30.8%、2 時間以内に 46.2%、6 時間以内に 62.8%に心停止が起こっており、経過が非常に急速であることが伺える。

初発症状発生場所は、医療施設外が 12%、有床診療所 35%、産科病院 12%、総合病院 41%であった。多くが、入院中に発生していることが分かる。また、分娩数の比率と同様に総合病院と有床診療所にほぼ同等な頻度で発生しており、特に妊娠時にリスクの高い妊婦で発生しやすいことはないと考えられた。

#### 【施設間搬送】

施設間搬送は 57%で行われていた。出血事例は搬送決定まで時間を要しているケースが多いことも判明した。これは、出血が多いことを自覚した以降に止血処置などを行って時間が経過してしまっている結果かもしれない。また、このことが結果的な輸血の遅れの原因ともなり、困難な事ではあるが、出血状況に応じた素早い判断が重要であると考えられた。

#### 【剖検実施状況】

病理解剖 28%、司法解剖 17%、剖検なし 43%、その他 2%、不明 1%であった。

【年齢階級別に見た日本の妊産婦死亡率の変化とそれぞれの年齢階級の特徴の解析】

この調査の目的は年齢階級別の妊産

婦死亡率の比較を行い、年齢上昇とともに死亡率が上昇するかを検討することでありまたそれぞれの年齢階級における死因などの特徴を検討することである。過去の妊産婦死亡調査（厚労省研究班、長屋班）の年齢階級の妊産婦死亡率との比較を行うこととした。

平成22年から平成24年までに日本産婦人科医会に届け出られた152症例のうち妊産婦死亡症例検討委員会で検討された136例について5歳毎の年齢階級に分け、死亡率を算出しカイ二乗の傾向性の検定を行い年齢の上昇に伴い死亡率が増加するかを検討した。平成3年から平成4年にかけて行われた長屋班調査の197例についても同様に死亡率を算出し今回の結果と比較した。結果は以下の通りであった。20~24歳、25~29歳、30~34歳、35~39歳、40~44歳、45~49歳の妊産婦死亡率（10万対、以下同様）はそれぞれ平成22年~24年で1.9、2.8、3.3、7.6、12、40、平成3年から平成4年では4.7、6、9.5、24.5、115.5、524.5であり、同時期の一般女性と比較しても妊産婦死亡率は著明に低かった。両時期とも年齢が上昇すると死亡率が有意に上昇していた。この20年間で妊産婦死亡率は全年齢層で減少したが特に35歳以上で著明に減少していた。

今回の調査で各年齢階級における原因疾患で最も多かったのは20~24歳が心血管異常（3/6、50%）25~29歳が肺血栓塞栓症（5/25、20%）、30~34歳が産科危機的出血（12/39、31%）35~39歳が産科危機的出血（18/51、35%）40~44歳が肺血栓塞栓症、羊水塞栓症、頭蓋内出血（それぞれ3/13、23%）であり年齢による特徴があった。以上の検討より、この20年間で妊産婦死亡率、特に高齢妊娠における妊産婦死亡が著明に減少したことが明らかになった。死亡原因の調査とともに何がこの改善に寄与したかを今後検討していくべきであると考えられた。

#### 【母体安全への提言】

原因分析の集大成として母体安全への提言2012を発行し、日本産婦人科医会関連施設などに送付し日本産婦人科医会のホームページにも掲載し、周知をはかった。

#### 母体安全への提言2012

- (1) 産科危機的出血時および発症が疑われる場合の搬送時には、適切な情報の伝達を行いスムーズな初期治療の開始に努める。
- (2) 産科危機的出血時のFFP投与の重要性を認識し、早期開始に努める。
- (3) 産科危機的出血などの重症例への対応には、救急医との連携を密にして活用しうる医療資源を最大限に活用する。

(4) 心血管系合併症の診断・治療に習熟する。

(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。

## 2. 羊水塞栓症登録事業の推進

浜松医科大学に送られてくる症例数は、2013年は189症例であった。このうち、母体死亡症例は14症例となっており母体死亡症例の半数近くが羊水塞栓症事業に血清を送ってきていた。また摘出した子宮や肺の組織がある場合は追加解析として組織のHE染色、アルシアンブルー染色、サイトケラチン染色、Zn-CP1染色、C5aR(補体C5a受容体)染色を行い、病理組織学的所見からも検討を行った。

今回は、過去3年間に送られてきた症例の大量出血における死亡率の推移、および、当事業における組織の解析数増加について報告する。

### 1) 羊水塞栓症事業に送られてきた5000ml以上の出血症例の死亡率の推移

羊水塞栓症事業に送られてきた血清のうち、5000ml以上出血した症例の死亡率について検討した。2011年は24症例、うち死亡症例は8症例であった。翌2012年は63症例、うち死亡症例は7症例、昨年2013年は62症例のうち死亡症例は2症例であり、

死亡率は33.3%、11.1%、3.2%と、5000ml以上の出血で死亡した例が顕著に減少していた。出血・DICを初発症状とする羊水塞栓症の重要性を指摘されていることから、早めのFFP投与などの血液製剤の使用や産科危機的出血のガイドラインに準じた治療につながり母体の救命率が上がった可能性があると思われる。

### 2) 羊水塞栓症事業組織検体受付状況

2011年より、血清を送付した施設のうち止血目的で子宮を摘出した症例において、同意を得られた場合に限り血清検査と同時に摘出子宮の病理組織学的な所見からも検討を行い、さらなる原因究明に取り組んでいる。死亡例については子宮の他に肺についても同様の解析を行っている。各施設より送られてきた組織は2013年は子宮が33件、肺組織は4件であった。さらに今年度は、染色済プレパラートを病理医と一緒に見て検討を行う「病理標本検討会」にて、当事業の症例の病理学的検討を行った。病理医と法医より貴重な意見が出され診断がより明確になり診断基準の統一も図ることができた。

多くの症例解析から羊水塞栓症は初発症状および主病態から心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症の2つに分類した。妊産婦死亡に至

った例数は 21 例あり心肺虚脱型羊水塞栓症は 10 例、DIC 先行型羊水塞栓症は 11 例であった。それぞれの臨床的特徴を解析した結果を下記に示す。

#### 1) 心肺虚脱型羊水塞栓症の特徴

- ・ 平均年齢 34.8±4.1 歳うち初産 4 例であった。
- ・ 初発症状は呼吸苦 4 例、意識消失 5 例、不穏状態 1 例であった。
- ・ 初発症状から心停止までの時間（0分～2 時間 20 分、平均 37 分）であり、心停止までの時間が極端に短い。
- ・ 前期破水 3 例、誘発は 5 例、予定帝王切開 3 例であった。
- ・ 心肺虚脱症状の発症前に原因不明の胎児機能不全を認めたものが 4 例存在した。

#### 2) DIC 先行型羊水塞栓症の特徴

- ・ 全例胎盤娩出後（帝王切開児含む）サラサラした非凝固性器出血が初発でほとんど同時に子宮弛緩症が発症していた。
- ・ 発症から心停止まで平均 102 分であった。
- ・ 検査所見はフィブリノーゲン値の急激で極端な低下が特徴であった。
- ・ 11 例中 5 例はフィブリノーゲン値の凝固系検査がされていなかった。
- ・ 死因検討会では輸血療法（特に FFP）が遅延していると指摘された症例が 11 例中 9 例にあった。

・ DIC・弛緩出血と共に肺水腫を伴う症例が 5 例に存在した。

・ 陣痛誘発、促進は 11 例中 6 例、帝王切開は 2 例であった。

#### 羊水塞栓症の病理解剖所見

21 例の羊水塞栓症のうち病理解剖されていたものは心肺虚脱型羊水塞栓症 5 例、DIC 先行型羊水塞栓症は 4 例であった。これらの病理所見を比較検討した。心肺虚脱型羊水塞栓症は全例に肺の血管に羊水成分あるいは胎児成分が認められた。従来から言われているような典型的羊水塞栓症の病理像であった。

DIC 先行型羊水塞栓症では病理学的に肉眼所見で子宮弛緩症が特徴であり、巨大で浮腫上の子宮が特徴である。組織所見では全例に子宮血管にアルシアンブルー染色陽性などの羊水成分を認めた。肺血管に羊水成分が認められたのは 4 例中 1 例であった。また 4 例中 2 例に肺水腫を認めた。

下記のすべてを満たすものを羊水塞栓症・子宮型羊水塞栓症の子宮の特徴的所見であるとした。

- ・ 羊水・胎児成分の存在（必要条件）  
HE 染色、サイトケラチン染色、アルシアンブルー染色、Zn-CP 染色のいずれかの染色で子宮血管内に陽性所見
- ・ 子宮筋層間質の浮腫

肉眼所見：浮腫状で過大子宮（重量700g程度以上）

組織所見：HE染色。アルシアンブルー染色などで浮腫、DIC所見（多数の血管内血栓など）

アナフィラクトイド反応の所見

C5aR(CD88)染色等で陽性細胞多数（炎症細胞浸潤）

### 3. 妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成

妊産婦死亡の原因究明のためには原因疾患の特徴より、病理学的検索が必須の場合が多い。平成22年に妊産婦死亡に対する剖検マニュアルが全国に配布されたが、更なる質の向上を目指して全国規模のカンファレンスを開き最も頻度の高い羊水塞栓症にフォーカスし、指針を作成した。2012年より日本病理学会と協同で妊産婦死亡病理カンファレンスを行い、2013年11月20日には第3回を迎えた。

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解説をおこない、知識の共有を得てから症例検討を行った。

法医学会より発表1題、参加者6名（3大学）を得て、特に司法解剖における病態解析の問題点についても議論された。

司法解剖は事件性があると認定された症例について行われる。刑事事件が

疑われていることから、患者の臨床情報や生前の検査データなどは、当該病院の協力があれば解剖時点で提出される。しかし、多くの場合、病院の協力は得られず、執刀医は臨床情報がほとんどないままに解剖を施行しているとのことであった。また、解剖後の顕微鏡的検索においても（都道府県によって差はあるが）、顕微鏡用標本作製についての予算の制限が厳しく、十分な数の標本作製ができないとのことであった。

また、今回は妊娠に偶発的に合併した腫瘍性病変（胃癌、悪性リンパ腫、神経線維腫症）が提示された。これらの症例については妊娠中に急激に進行した疾患であり、このような不幸な転帰は避けられ得なかったと考えられるが、非常に貴重な発表であった。稀な病態であるだけに、臨床医への注意喚起を行う意味で重要な発表であった。

以下は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、意見である。

検討会において出された意見

・妊産婦死亡症例についてのコンサルテーションシステムを確立して欲しい

・司法解剖は原則、生前のカルテなどの臨床情報なしでの検索となることから、羊水塞栓症など、臨床症状が

重要な疾患についての検索は非常に難しい。また、予算も限られていることから、病理解剖並みの切り出し数などが難しい。

・神経線維腫症は比較的頻度の高い疾患であるが、血管病変を合併することは意外と知られていない。妊婦においては血管損傷のリスクが高いことを啓発する必要がある。

・胃癌における DIC と羊水塞栓症の DIC は、胃癌の存在が知られていない場合、両者の鑑別は困難である。

・妊娠に合併した妊婦の報告は、日本からの報告がほとんどある。そして末期の胃癌の場合胎児の娩出時期の決定についてはほとんど研究がなされていない。また、末期胃癌であるがほとんどが娩出後一週間以内に癌性リンパ管症を呈して亡くなっている。末期胃癌と娩出時期の決定については症例を集積して検討すべきである。羊水塞栓症については、昨年度の症例報告がすべて、病理学会でポスター発表されていることから、医中誌などでも相当数が検索される様になってきている。このことから、羊水塞栓症については昨年度に比べて、系統的に周到な解剖がなされていたと思われる。議論内容も昨年のカンファランスと比較して羊水塞栓症について理解された上での議論となっていた。

#### 4. 妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究

脳血管障害も羊水塞栓症と同様に妊産婦死亡の原因疾患で最も重要なものの一つである、脳出血、脳梗塞、その他硬膜下出血等に関して全国調査を行った。

脳出血は 2006 年の予後不良率 61% に対して今回は 32% と大幅に改善していた。脳梗塞は 2006 年の 37% に対して 26% とこちらも改善がみられていた。今回の調査では対象を全国の地域、総合周産期母子医療センター、大学病院としており、悉皆性に欠ける部分があった。しかし脳出血の早期診断率の向上がみられていることなど前回からの変化がいくつかの点で認められた。

搬送に関しては前回の調査では脳出血の 71.8% が産婦人科に搬送されていた。脳外科が 10.3%、救急は 15.4% であった。今回は脳出血が院外で発症した場合の最初の搬送先は 44.1% が産婦人科、41.2% が救急、11.8% が脳外科であった。

#### 5. 周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究

##### 全体解析結果:

平成 25 年 12 月末で 54 症例の登録を得た。うち診断基準に適合しない(心疾患の既往や途中棄権など)9 例を除外し、

45例で検討をした。

患者の平均年齢は33.8歳で、53%が初産婦であった。危険因子として、妊娠高血圧症候群の合併を36%、切迫早産治療を24%、多胎妊娠を7%に認めた。

診断時期は妊娠中9人、分娩～産褥1週間14人、産褥2週～1か月13人、産褥1～2か月3人、産褥2～3か月4人、産褥3～4か月2人であった。診断時のNYHA(New York Heart Associationの心不全分類)は、class IVが28人、class IIIが14人と、ほとんどの患者が重度の心不全状態であった。

分娩方法は経膈分娩が22人、帝王切開が23人で、帝王切開の理由が母体心不全・心筋症が8人、妊娠高血圧症候群が5人、産科適応が9人、不明が1人であった。

登録症例に死亡例は無かったが、補助人工心臓を装着した患者が2人いた。

心機能の主な指標である左室駆出率(LVEF)の平均は、診断時 $27.1 \pm 7.8\%$ 、2週後 $35.9 \pm 11.9\%$ 、3ヵ月後 $47.0 \pm 11.5\%$ 、6ヵ月後 $50.1 \pm 13.1\%$ 、1年後 $52.7 \pm 11.2\%$ と、1年で正常に近い値まで回復していた。6ヵ月後(n=32)の時点でLVEFが50%以上に回復していたのが59.4%(19人)であった。2009年に行った後ろ向き全国調査では、退院症例における半年後のLVEF $\geq 50\%$ の患者が63%であったので、心機能予後は当時とほぼ同

じであると考えられる。また、1年後(n=28)の時点でLVEFが50%以上に回復していたのが67.9%(19人)であった。

以上より、2009年の後ろ向きアンケート調査(患者数102人)と、今回の前向き研究(45人)を比較し、患者背景、危険因子の合併率、心機能予後がほぼ同じであることから、我が国における周産期心筋症の臨床像を、確実に同定できたと考えられた。

抗プロラクチン療法(ATP)の有効性検討:

ATPは、主治医の判断のもと、患者家族の同意を得て実施することとし、本症例登録研究は、観察研究の位置づけでATPの有効性検討を行った。

まず、症例の内訳として、45人中、30人にATPが実施され、15人はATPの実施なく経過観察された。また、ATP施行群のうち3人は、亜急性期から慢性期の使用や、短期間の施行であり、欧州から報告のあったプロトコール通り、急性期に8週間のATPを実施されたのが、27人であった。

ATP施行群では3人に消化器症状(嘔気)の副作用を認めた。

ATP非施行群(15人)と、スタンダードなATP施行群(27人)の心機能予後を比較した。診断時左室駆出率(LVEF)は、ATP非施行群で30.2%に対し、ATP施行群は25.8%( $p=0.087$ )、

診断時左室短縮率は、APT 非施行群 15.2% に対し、ATP 施行群では 12.6%( $p=0.049$ )と、ATP 施行群のほうがより低心機能であった。これは、心機能の低い症例ほど、考えられるすべての治療を実施する傾向にあるためと考えられる。このように、診断時心機能に差があったにもかかわらず、2 週後以降の心機能には両群間で差がなく、ATP には、急性期の心機能改善効果が期待できる結果であった。しかしながら、1 年後の予後には両群間で差がなく、かつ、2009 年の全国調査（ATP についての報告は 2010 年のため、ATP 施行症例は 1 例もなし）と比較しても、半年から 1 年後の予後に差がないことから、長期予後改善効果については、本観察研究では確認されなかった。

そこで、ATP の有無と血清プロラクチン量を検討した。治療群における 2 週後のプロラクチンは有意に低下していたが、3 か月以降は、非治療群と治療群でプロラクチン値が変わらなかった。現在、抗プロラクチン薬を 8 週間使用するプロトコールが提唱されているが、治療期間の延長も検討される結果と考察する。

周産期心筋症は母体間接死亡原因の上位に上げられているが疾患概念の周知が不十分で疾患原因も特定されていない。病態・病因解析に加え予

後向上のためのシステム構築、高プロラクチン療法の有効性の検討を行っている。

2009 年の後ろ向き全国調査では、4% の死亡率であったが、本研究登録症例において、死亡例は無かった。当該疾患では急性期死亡もしくは慢性心不全の進行による遠隔期死亡が多く、発症から 1 年間の前向き登録研究では、これら死亡例が登録されにくいためと考えられた。実際、本研究に登録は無いものの、母体死亡研究においては周産期心筋症と診断されている症例も目にする。一方、7 割の症例が 1 年後には正常心機能に回復し、3 割の症例は心機能低下残存していた。これは、2009 年の後ろ向き全国調査と全く同じ結果であった。

新規治療法として世界的に注目されている抗プロラクチン療法については、急性期の心機能改善効果が期待できる結果であった。しかしながら、長期予後改善効果については、未だ不明である。プロラクチン値は 3 ヶ月以降、抗プロラクチン療法の有無に関わらず値が同じであり、抗プロラクチン療法の現行プロトコールの変更も考えられる。

## 6. 心疾患合併妊娠の前向き調査、登録

対象疾患、登録項目の検討：我が国の成人先天性心疾患は小児循環器医が主に診療を行っているが、循環器内科