

EURObservational Research Programme

PPCM Registry

The electronic Case Report Form will be accessed through the website of the EURObservational Research Programme (EORP):

<http://www.eorp.org>

To register and obtain login codes to access the EORP website, please contact the EORP department:

eorp@escardio.org

The front page contain the mandatory key questions qualifying a patient as potential PPCM:

1. Peripartum stage
2. Signs and/or symptoms of heart failure
3. Ejection fraction <45%
4. Other causes of heart failure excluded

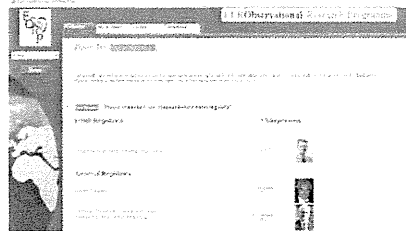
This will ensure that mainly patients with suspected PPCM will be entered.



EURObservational Research Programme

Survey and Register

Cardiology
Research
Programme



www.escardio.org

ヨーロッパ心臓病学会
European Society of
Cardiology: ESC)
でも
症例登録リサーチである
EURObservational
Research Programme
の一環として
2012年から
周産期心筋症の症例登録を
開始しています
(EURObservational
Research)

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/eorp/surveys/ppcm/Pages/peripartum-cardiomyopathy.aspx>

ESC2013 レポート

9月3日、アムステルダムで開催された ESC congress 2013 の会期に合わせて、上記症例登録リサーチの途中経過報告と、今後の課題・改善点についての discussion を兼ねた関連会議が開催されました。

2013年8月までに、20カ国32病院から90症例が登録され、その患者背景は表1のようでした。学会の周産期心筋症セッションにおいても、欧米（日本も含む）とアフリカの臨床像が異なること（欧米・日本における最大危険因子は妊娠高血圧症候群であるが、アフリカではそのような症例が非常に少なく、また、予後や再発率も異なる）が取り上げられていましたが、本症例登録はESC参加国の多民族性を反映し、ヨーロッパ、アフリカ、アジアから広く症例が集まっている点で、このような人種間・国別における臨床像の差異をより明確にできるものと期待されます。また、目標症例数が1000例であり、希少疾患研究においては、大規模研究といえます。

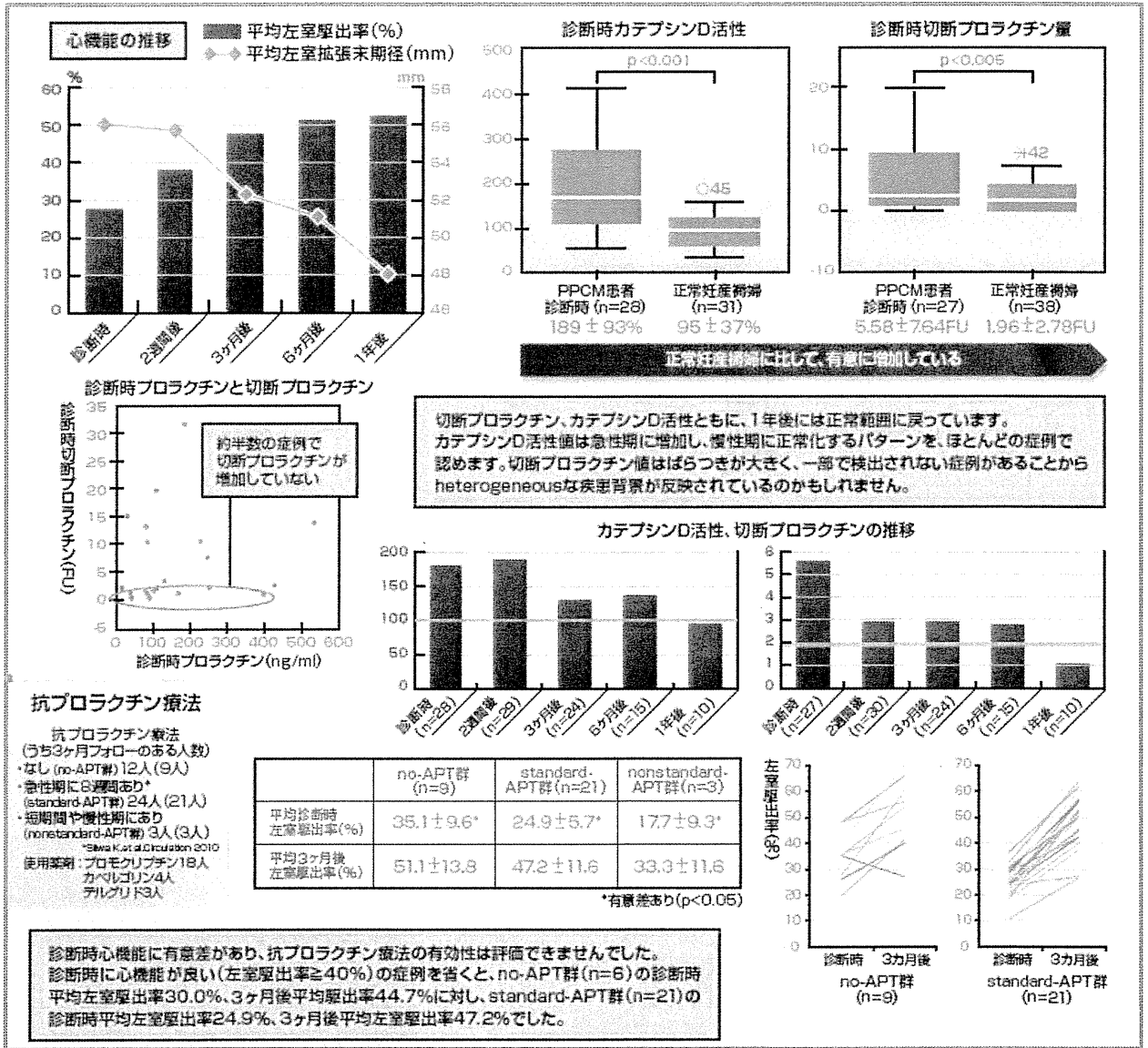
学会セッションでは、周産期心筋症の基礎研究成果が報告され、「周産期心筋症は、血管障害による疾患」という概念が提唱されつつあります（詳細については、次号のPPCM news letterで解説予定です。乞うご期待！）病因・病態解明に向け、世界規模で前進していることを実感し、今後、これらの基礎研究とPREACHERやESC registryなどの臨床研究が結び付き、トランスレーショナルリサーチとして発展する必要性を改めて感じました。（神谷）



ESC2013 アムステルダム
周産期心筋症関連会合にて
(写真中央 主任研究者 Karen Sliwa 先生)

表1 Baseline characteristics

年齢	30.5 ± 0.7 歳
経産回数	2.6 ± 0.2 回
妊娠高血圧症候群	24.4%
喫煙	11.5%
HIV 感染	3.5%
診断時 NYHA III~IV	60.5%
診断時左室拡張末期径	61.6 ± 0.9mm
診断時左室収縮末期径	51.8 ± 1.3mm
診断時左室駆出率	29.8 ± 1.3%
診断時 Hb	11.5 ± 0.2mg/dL
利尿剤の使用	63.2%
β 遮断薬の使用	57.9%
プロモクリブチンの使用	63.2%



事務局からお知らせ

～ 遺伝子検査について ～

PREACHER 登録の有無に関わらず、周産期心筋症の既往がある女性に遺伝子研究へのご協力をお願いしています。(検査結果は非開示) 詳細は PREACHER ホームページをご覧ください。

～ 日循専門医申請について ～

1年後のデータをご登録後、日循専門医認定更新「10単位の申請」を行っております。日循の申請締切りは毎年3月末です。申請書がお手元にない場合は、EDC データセンターにお連絡ください。

◆ 研究について ◆

周産期心筋症全国調査事務局

国立循環器病研究センター周産期・婦人科内
神谷干津子 池田智明

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
TEL:06-6833-5012 (内線:8681)

◆ 症例登録システムについて ◆

EDC データセンター (AHIT株式会社)

〒530-0001 大阪市北区梅田 2-2-2-19F
TEL:06-6133-5739 FAX:06-6133-5869
E-mail:preacher@ahit.co.jp

※ニュースレターの送付が不要の方は上記までメールでお連絡頂きますようお願いいたします

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）
分担研究報告書

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

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

研究協力者 吉松 淳 国立循環器病研究センター周産期・婦人科 部長

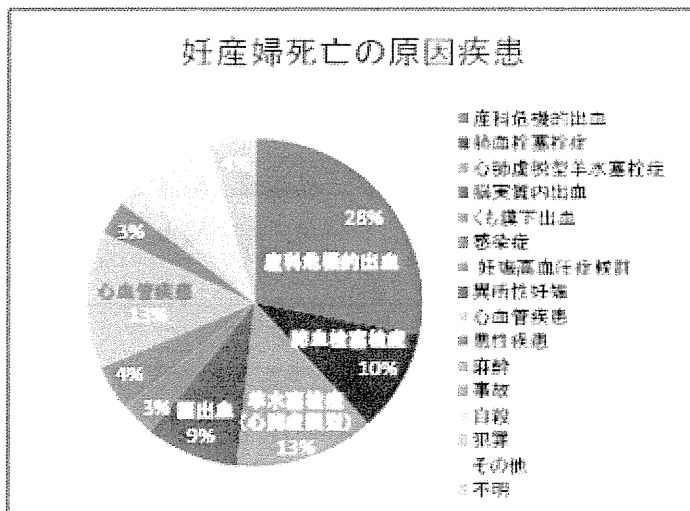
研究要旨

妊産婦死亡の原因の上位である頭蓋内出血は、的確な診断と手術等の処置により妊娠中であつても救命できる症例もある。動静脈奇形による頭蓋内出血は10代から20代に発症する1つのピークがあり、死亡に至らないまでも妊娠中に今eventが発症する可能性がある。今年度は動静脈奇形の破綻による脳内出血が妊娠中に起こり、脳動静脈奇形（arterio-venous malformation, AVM）を外科的に切除して再発を予防し、救命できた2例について報告する。

緒言

日本の妊産婦死亡は年間50-60例と報告される。その数は非常に少ないものの、間接産科的死亡の原因として挙げられている最悪の事態を免れた基礎疾患を有する妊娠の母集団は多いと推定される。頭蓋内出血は下図のグラフが示すように妊産婦死亡の中で多い疾患であるが、既往歴、家族歴、自覚症状などから早期診断が期待できる疾患群でもある。今年度は妊娠25週に失語と右麻痺を発症し、脳動静脈奇形（AVM）と診断され妊娠30週にAVM摘出術を行い、40週で分娩した症例と、妊娠5週で後頭葉皮質下出血を認め、手術となった症例を報告する。

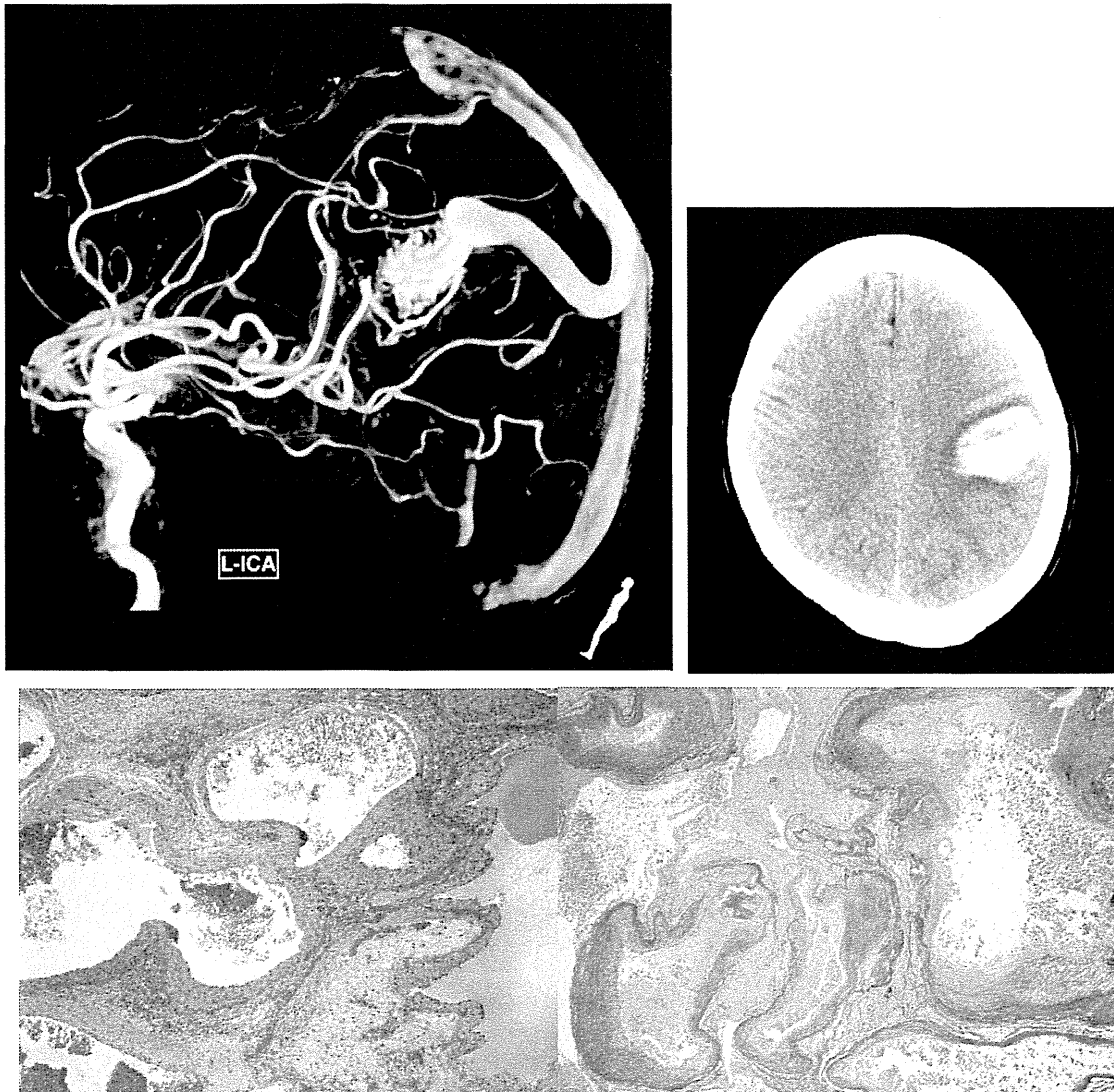
平成 22-24 年妊産婦死亡 症例検討実施 83 事例のまとめ



研究結果

症例1：27歳女性 妊娠27週

27週から子宮口開大のため安静目的で入院中、夕方突然に右片麻痺と失語発症。頭部CTにて左頭頂葉に皮質下血腫を認め、当院へ緊急搬送された。入院時意識は清明であったが、失語、構音障害あり、右下肢は運動障害、またMRIで左中大脳動脈をfeederとする径3.8cmのAVM (Spetzler-Martin grade 2) を認めた。胎児超音波検査では推定体重は920-950gであった。発症から4週間ごろが脳神経外科的には手術可能であったが、児に関しては30週の早産児では脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia, PVL) のリスクが残るため、まずAVMの手術を行い、後日分娩の方針を患者本人、配偶者、家族説明し、同意が得られたため、先に脳神経外科で手術を行い、後日 (AVM破裂のリスクがなくなれば経膈) 分娩の方向となった。手術中に胎児心拍低下が続くようなことがあれば、緊急帝王切開を行えるように準備を行い、妊娠30週2日に脳神経外科でAVM摘出およびAV瘻摘出を行った。手術中は胎児心拍モニタリングを行った。術中、子宮収縮は無かったが、術後NCUで子宮収縮が5-6分毎になったため、マグセント2 g/hrまで増加した。右片麻痺に対しては右手指の巧緻動作や書字などを施行し、徐々に改善を認めていた。妊娠31週1日脳神経外科から周産期科へ転入。分娩時の処置に関して脳神経外科医師と相談した結果、急激な血圧上昇を避けるため無痛分娩の方針となった。妊娠40週0日自然陣痛発来。男児娩出した (体重3138 g, Apgar score 9/9/10)。分娩経過中には胎児心拍数モニタリングにて概ねreassuring fetal statusであった。臍帯動脈血液ガス: pH 7.299, PCO2 45.5, PHC3 21.7, BE -3.7。産後、母児ともに経過は順調。右上肢の軽度の感覚障害の残存あり、介助を時々要していた。MRI検査施行後母児ともに退院した。



3D血管造影：AVMを介し直接静脈洞が造影される

頭部CT：皮質下頭頂部に出血を認める。

AVM組織：動脈と拡張した静脈の直接吻合が脳実質内に認められ、周囲への出血も認められる。(左 HE染色, 右 EVG染色)

症例2 31歳女性 G2P2 妊娠5週

突然の頭痛と嘔吐で緊急来院。CTにて左後頭葉の皮質下出血を認めたため、緊急入院となった。妊娠5週のため、腹部を保護してCT,MRI撮影施行し、細血管の集簇などの所見から左後頭葉の径約2cmのAVM (Spetzler-Martin grade 2) と診断された。血腫の拡大もなかったため、保存的経過観察されたが、入院中妊娠7週に性器出血を認め、流産を確認した。その6週後にAVMの摘出術を行った。術後は神経学的にも著変なく、軽快退院した。

考 察

脳動静脈奇形（AVM）は脳血管奇形の中でも最も多く、脳内出血やくも膜下出血の原因になるが、60歳を超えて発症することはまれである。脳動静脈奇形の診断される平均年齢は33歳で、男女差はない。脳動脈瘤に較べるとより若年層に発症する疾患であり、妊娠可能年齢である。脳動静脈奇形の年間出血率は2-4%と報告されており、出血が起こると突然の激しい頭痛とともに、意識障害、出血した部分の脳機能障害（麻痺、知覚障害、視野障害、嚥下、呼吸障害、運動失調など）が起こる。出血した場合の死亡率は約10%、脳機能障害の発症する率が30-50%と報告されている。AVMは組織学的に様々な厚さの血管壁を持つ集合体として認められ、しばしば脳実質内に迷入している。AVMの拡張した血管壁が破綻し、出血を起こすと脳実質を圧迫し致死的となることがある。妊娠中のAVM破裂に伴う出血はSpetzler-Martin gradeに依るが、脳神経外科と連携して可能な限り再発を予防するためにも血管内治療や外科的摘出術など、妊娠中であっても積極的な治療が必要と思われる。

表 脳動静脈奇形に関するSpetzler-Martin分類(1986)

	特 徴	点 数
大きさ	小(< 3 cm)	1
	中(3 ~ 6 cm)	2
	大(> 6 cm)	3
周囲脳の機能的重要性	重要でない(non-eloquent)	0
	重要である(eloquent)	1
導出静脈の型	表在性のみ	0
	深在性	1

大きさ、周囲脳の機能的重要性、導出静脈の型の点数の合計点数をgradeとする。

重症度(grade) = (大きさ) + (機能的重要性) + (導出静脈の型)
= (1, 2, 3) + (0, 1) + (0, 1)

(Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 1986 ; 65 : 476-483)

まとめ

動静脈奇形の破綻による脳内出血が妊娠中に起こり、AVMを外科的に切除して再発を予防し、救命できた2例について報告する。

文 献

- 1) 円グラフ: 妊産婦死亡検討評価委員会 日本産婦人科医会医療安全部会
平成22-24年妊産婦死亡 症例検討実施83事例のまとめ～母体安全への提言～
日本産婦人科医会第67回記者懇談会平成25年7月10日
- 2) 脳卒中治療ガイドライン2009; 5-1.脳動静脈奇形:159-164.
- 3) Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N. Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 2007;107:965-972.
- 4) Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg 1986;65:476-483.

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）
分担研究報告書

研究分担者 金山尚裕 浜松医科大学産婦人科 教授

妊産婦死亡時の剖検と病理検査の指針作成委員会報告

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	三重大学医学部産科婦人科 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	大阪府母子保健総合医療センター検査科 副部長
委員	若狭朋子	近畿大学医学部奈良病院 准教授
委員	松田義雄	国際医療福祉大学産婦人科 教授
委員	木村聡	木村産科・婦人科 副院長
委員	田村直顕	浜松医科大学産婦人科 助教

はじめに

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押さえつつ、漏れなく剖検ができるようになっている。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ことである。本年度の主な活動は以下の 2 つである。

- 1) 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・病理標本検討会を開催
- 2) 妊産婦死亡のもっと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以下に活動内容を示した。

1) 妊産婦死亡症例病理カンファレンス（第 3 回）・病理標本検討会 ・妊産婦死亡症例病理カンファレンス（第 3 回）

平成 25 年 11 月 20 日（水）甲府富士見ホテル（山梨県甲府市）で開催した。全国から参集した参加者は病理医、法医、産婦人科医の 43 人であった。法医学より発表 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。発表された 6 症例の抄録とその後の議論について示す。

症例 1) 分娩直後の大量出血・羊水塞栓症にて死亡した 1 剖検例

【症例】

38 歳女性。妊娠初期より母児共に異常なく経過していたが、32 週 6 日切迫早産として近医入院。33 週 3 日、前期破水・高位破水と診断されたが、著変なく 34 週 3 日退院。39 週 4 日大量出血（本人によると約 1,000 ml）、破水感あり再入院。39 週 5 日、高位破水の診断。同 6 日分娩誘発により経膈分娩後に大量出血があり圧迫止血を施行するも出血止まらず、血圧・SpO₂ 低下、CPA となり分娩より約 3 時間半後に当院へ救急搬送された。蘇生継続するも回復せず分娩より約 4 時間後死亡が確認された。臨床的に出血量は計 2,000 ml 以上と推定。産科 DIC スコア 13 点以上であった。

【病理解剖所見】

子宮は 29×14 cm 大、出産直後で弛緩しており子宮頸部は出血調であったが、明らかな裂傷や穿孔は認めなかった。子宮内に胎盤遺残なし。組織学的に、子宮の血管内に胎児由来の角化物と微小血栓が軽度見られた。両肺とも背部に著明なうっ血水腫、血管内には羊水塞栓物と微小血栓を軽度認めた。両腎に尿細管壊死を認めた。

【考察】

弛緩出血/羊水塞栓症/DIC が発症しショックとなり、出血のコントロールもできず死亡したものと考えられる。

症例 2) 羊水塞栓症に DIC を併発した母体死亡の 1 剖検例

【はじめに】

現在本邦では、年間約 40 例の妊産婦死亡が起こっており、そのうち約 30% が羊水塞栓症を発症している。

【症例】

39 歳女性経産婦。第 1 子出産時に胎盤早期剥離の疑いがあり、今回妊娠時においては肥満症および妊娠高血圧症を認めた。

【現病歴】

陣痛発来にて入院後、約 3 時間程度で経膈分娩にて出産。しかし、出産後も母体からの出血が持続し血圧が低下したため、大量輸液、子宮収縮剤投与を行うも改善なく、痙攣とともに意識障害が出現。心肺停止となったため、救急救命センターへ搬送されるも死亡が確認された。

【病理所見】

肺の Alcian blue 染色および Mucin 染色陽性、Cytokeratin 免疫染色などにより羊水成分が推定された。また、Zudan3 染色にて胎脂成分が陽性となった。胎盤では後血腫により早期剥離が疑われた。一方、血清学的検査所見では亜鉛コプロポルフィリンおよび STN 値がいずれも異常高値を示した。

【考察】

羊水塞栓症は非常に死亡率が高く、DIC 先行型では約 40%、古典的羊水塞栓症では約 60% といわれる。しかしながら、これらの診断は、臨床的診断基準によって判断されており、解

剖における羊水塞栓症の診断基準はいまだ定立されておらず、早期の確立が期待される。

症例3) 分娩4 時間後に死亡した羊水塞栓症の一剖検例

【はじめに】

羊水塞栓症の発生頻度は数万～10 万分娩につき1 例と言われているが、発症するとその致死率は60-90% と極めて高く、現在でも周産期母体側で最も問題となる疾患である。

【症例】

33 歳未経産の女性。自然妊娠で異常なく経過し、39 週0 日に前期破水にて入院。3 時間半後正常分娩となるも直後から多量の性器出血があり、そのコントロール不能なため子宮膣上部切除が施行された。術中に心肺停止状態となり、心マを行いつつ手術を終了したが回復せず、分娩後4 時間で死亡した。

【剖検所見】

肺は350, 360 g と重量増加は軽度で、強いうっ血を示す領域が認められたが、組織学的にfibrin 血栓は目立たなかった。高分子ケラチンの免疫染色にて肺胞血管内に角化物や角化細胞が確認され、羊水塞栓症と診断された。

【まとめ】

羊水塞栓症は急性期反応と亜急性反応に分けられ、本例は前者に該当する。機械的塞栓というよりも母体への羊水流入による化学伝達物質の種々の作用によってDIC, ショックが生じるとされるが、近年ではアナフィラキシーショックである可能性が示唆されている。本例につき、その観点も含めた検討を行い、若干の考察を加える。

以上3 症例の羊水塞栓症に関する議論

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ようになってきている。このことから、羊水塞栓症については昨年度に比べて、系統的に周到的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。

症例4) 右血胸により死亡した神経線維腫症I 型合併褥婦の1 剖検例

【はじめに】

神経線維腫症I 型(NF1)は、多発性神経線維腫を特徴とした比較的頻度の高い遺伝性疾患である。今回、右血胸により死亡したNF1 合併褥婦の症例を経験したので報告する。

【症例】

30歳代後半の女性。20 歳代前半にNF1 と診断されている。0 妊0 産。

【家族歴】

祖母がNF1 と推定されている。

【現病歴】

妊娠39 週6 日に前期破水により入院となった。40 週0 日に胎児機能不全を認めたため、吸引分娩により女児を分娩した。産後出血は150 g。分娩後より右肩痛と呼吸苦を時折自覚

した。分娩後約7時間50分後に急激な呼吸苦の増悪と右肩-側胸部痛を訴えた後、心肺停止状態となった。蘇生後、右胸腔に液体貯留がみられ右胸腔ドレナージが行われたところ、約4 Lの血性胸水が排出された。開胸術が行われ、右腕頭静脈と上大静脈移行部付近よりの出血が認められたため、止血された。その後、集中治療が行われたが分娩後約2日後に死亡確認となった。

【病理所見】肉眼的に右腕頭静脈と上大静脈の移行部に長さ約6 mmの裂孔形成が認められ出血源と考えられた。組織学的に裂孔部付近を含む頸部の静脈に、神経線維腫の浸潤が認められた。

【考察】

本例は神経線維腫の浸潤により静脈の脆弱性をきたし、分娩時の怒責による静脈圧上昇で次第に裂孔が形成され、大量血胸に至ったと推測された。文献的にNF1の血胸はほとんどが動脈病変で、本例は極めて稀な例と考えられた。

症例5) 妊娠後期に急激な全身状態悪化から死に至り、剖検にて悪性リンパ腫が明らかとなった一例

【症例】36歳女性

【現病歴】

第4子妊娠中で定期健診を受けていたが特に問題はなかった。死亡11日前より微熱・全身倦怠感が出現し、7日前に当院受診。血液検査にて、血液疾患が疑われたため、同日緊急帝王切開術が施行された(36週0日)が、術後経過に問題はなかった。翌日施行された骨髄検査で骨髄中に少数の異型リンパ球様細胞を指摘、CT検査で多発リンパ節腫大・肝脾腫・多発肝腫瘤が認められたため、悪性リンパ腫が疑われたが、死亡前日より急速に呼吸状態が悪化し永眠された。

【剖検所見】

多数の腫大リンパ節に大型異型リンパ球の増殖を認め、びまん性大細胞型リンパ腫(DLBCL)と診断した。リンパ腫細胞は多臓器に浸潤しており、肺・肝臓では血管や類洞への浸潤が目立った。

【考察】本例はDLBCLの中で比較的予後良好とされているGCB typeであったが、骨髄生検の染色体分析では複雑核型異常が確認されているなど、生物学的悪性度が高かったものと考えられる。また、帝王切開時に得られた胎盤において絨毛内血管や絨毛間にリンパ腫細胞が認められており、現在のところ児への転移はないが、今後も十分な観察が必要と考える。

症例6) 帝王切開手術で胎児を救命しえた妊婦胃癌の1剖検例

症例は20代後半の初診時26週の妊婦。20数年前の症例である。来院10日前より右胸痛あり、その後息苦しさ、咳嗽出現し、八戸市立市民病院呼吸器内科受診。胸部レントゲンで両下肺野に線状陰影と右第7肋骨の破壊像あり即日入院。胸水、胸膜生検では腫瘍は証明されなかった。動脈血ガス分析で、低換気進行し、貧血も出現。検査データでDICの所見となり、状態悪化したため入院7日に帝切施行。胎児は救命したが、母体は帝切直後に

更に状態悪化し死亡した。

剖検では胃硬癌であり、低分化腺癌の像で、リンパ節転移の他に肝、両肺、骨髄、卵巣、脾臓、腹膜などに転移が認められた。リンパ管侵襲が強く、胸膜直下では癌性リンパ管炎の像を呈していた。

本症例は呼吸困難など呼吸器症状で来院し、消化器症状の訴えはなかった。悪性腫瘍を疑うも妊婦であり、十分な検査ができずに症状が悪化し、入院7日で死亡した。剖検では胃癌が証明され、肺で

は腫瘍のリンパ管浸潤が著明であった。また腫瘍細胞を含む静脈血栓症が認められた。

妊婦の悪性腫瘍死亡例の剖検報告は稀であり、演者（方山）は千例以上の剖検を執刀しているがこの1例だけであった。

以上の症例に対しての意見、議論

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。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蒙する必要がある。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、意外と困難である。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、このような転帰は避けられなかったと考えられるが、非常に貴重な症例であった。

全体を通しての意見、要望

- 妊産婦死亡病理解剖のコンサルテーションシステムを確立して欲しい
- 法理解剖の現状についての要望があった。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が多いので鑑定に苦慮する。特に羊水塞栓症など、臨床症状が重要な疾患についての診断は非常に難しい。また、予算も限られていることから、切り出し可能な切片も限られており、病理解剖なみの切り出しができない。結果として十分な診断ができないことがある。



・病理標本検討会

さらに今年度は、同じ染色済プレパラートを病理医 3 名で同時に見て検討を行う「病理標本検討会」を開催した。研究対象の症例の染色済プレパラートをあらかじめ 3 名の病理医に別々に見て頂き、その結果をもとに再検討を行ったので報告する。

期 日 : 平成 25 年 9 月 11 日 (水) 16:00~18:00

場 所 : オリンパス株式会社大阪支店

出席者 : 植田初江 国立循環器病研究センター病理部 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

若狭朋子 近畿大学医学部奈良病院 准教授

田村直顕 浜松医科大学産婦人科 助教

検討標本 : 6 症例 (生存症例 4 症例, 死亡症例 2 症例)

この他に新たに 7 症例 (すべて生存例) を追加検討

死亡症例 1

N24-82

死亡例

38歳 0経妊0経産 39週6日 経膈分娩

破水2日間、PGF2a、オキシトシンにて誘発

20:12 分娩 娩出直後より出血多量

21:00 ショック、出血傾向

22:41 心停止 心臓マッサージ

23:35 DOA 蘇生に反応せず

＊病理解剖:肉眼的には明らかでない病変なし

出血量: 3000 ml
ZnCP1: 1.6 (cut off 1.6 pmol/ml)
STN: 10.0 (45 U/ml 以下)
C3: 13 (80-140 mg/dl)
C4: 3.6 (非妊時 11-34 mg/dl)
C1INH: <25 %
iL8: 50 pg/ml

N24-82

HE	AB	ZnCP1 (3E9)	C5aR
血栓	-/+? 薄い/+	+? コンタミ?/+/+	流血中白血球陽性、 筋層内肥満細胞陽性
子宮筋層炎症 1+	2/20	1+	1+
静脈内好中球 まれ 静脈内血栓栓子 血栓様組織			
子宮筋の変性および壊死が強い 好中球の浸潤が目立つ 血管内に好酸性物質あり 胎児成分あり		血管内に陽性	
<評価> 子宮型疑い?(due to AB and ZnCP1)			

検討結果)

- ・ HE 染色は全員一致で陽性。好中球が目立ちマストセルも多いことを確認。
- ・ AB(アルジャンブルー)染色において血栓を確認。
- ・ 子宮型羊水塞栓症の可能性が高い。

死亡症例 2

N24-95

死亡例
 38歳 0経妊0経産 36週0日 経膈分娩
 01:03 分娩
 01:13 嘔吐、呼吸不全
 心肺停止状態にて2次施設へ搬送
 蘇生、DIC、子宮からの出血コントロール困難のため子宮摘出
 術後もDIC改善せず永眠

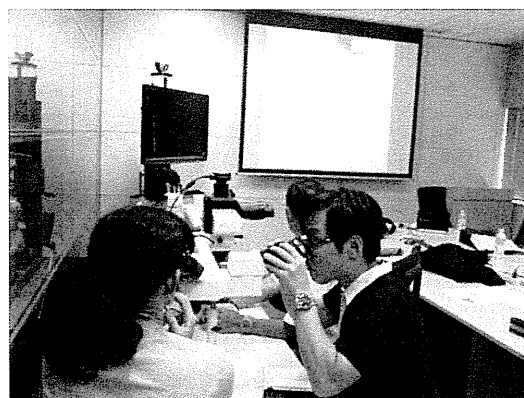
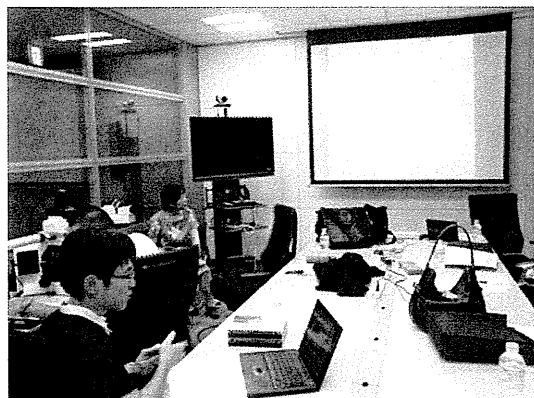
出血量: >4000 ml
ZnCP1: 2.3 (cut off 1.6 pmol/ml)
STN: <10 (45 U/ml 以下)
C3: 19 (80-140 mg/dl)
C4: 4 (非妊時 11-34 mg/dl)
C1INH: <25 %
IL8: 1611 pg/ml

N24-95

HE	AB	ZnCP1 (3E9)	C5aR
血栓 角化物?	1 lesion +	+	強染
-	+	-	強染
-	+	?	+
癒着胎盤?前置胎盤?	+	++	+
子宮筋膜炎症 3+	1/20	2+	3+
静脈内好中球 まれ			
静脈内血栓子 角化物/20			
間質に浮腫あり	浮腫部で陽性	陽性	好中球およびリンパ球に陽性
好中球およびリンパ球の浸潤が目立つ			ただし、バックグラウンドも強い
血管内に好酸性格質あり			
胎児成分、羊水成分あり			
<評価>			
癒着胎盤? (due to the deep invasion ? of trophoblast)			
子宮型? (due to ZnCP1 and C5aR)			

検討結果)

- ・ HE 染色にて複数の箇所では染まっているのを全員で確認。
- ・ AB(アルジャンブル)染色は良く染まっている。筋細胞が染まっているので浮腫が酷いと言える。
- ・ ZnCP 1 染色は非常に綺麗に染まっている。全員一致で陽性。
- ・ サイトケラチン染色済みのプレパラートも追加で確認。全員一致で陽性。
- ・ 全身型羊水塞栓症の可能性が高い。



まとめ :

複数の病理医と同時に確認をすることで診断がより明確になり且つ各々の見解の統一も図ることができた。今回のような症例検討会は大変有意義でありさらなる原因追究の為に是非今後も続けて行きたいと考える。

羊水塞栓症の子宮病理の解析と指針作成

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

厚生労働科学研究で行っている妊産婦死亡症例検討評価委員会（以下評価委員会）では日本産婦人科医会に登録された妊産婦死亡の死因解析が行われている。死因解析委員会での解析では心肺虚脱型羊水塞栓症と DIC 先行型羊水塞栓症を合わせた羊水塞栓症がもっとも妊産婦死亡の頻度の高い疾患である。羊水塞栓症の病因、病態、特に子宮の病理を明らかにすべく、評価委員会の評価結果報告書及び調査書から羊水塞栓症について解析を行った。

結果：

1) 羊水塞栓症の臨床的特徴

臨床的羊水塞栓症の診断基準を下記に示した。

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。

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が心肺虚脱症と弛緩出血・DIC の 2つに分類されることが明らかになっている。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した。

心肺虚脱型羊水塞栓症の特徴

- 平均年齢 34.8±4.1 才、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。
- 心肺虚脱症状の発生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。

DIC 先行型羊水塞栓症の特徴

- 全例胎盤娩出後（帝王切開時含む）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（発症後 2 時間以内に 100mg/dl 以下となった例は測定された 6 例中全例であった（具体的には 81,47,<50,<30,<50, <50mg/dl)。
- 11 例中 5 例はフィブリノーゲン等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。

2) 羊水塞栓症の病理解剖所見

21 例の羊水塞栓症の内、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の肺、子宮の病理所見を表 1 に示した。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。

表1 心肺虚脱型羊水塞栓症の剖検所見

	肺	子宮	発症後心停止までの時間
症例A	肺全体の肺動脈枝、毛細血管多数の羊水成分あり	特に所見なし	1時16分
症例B	肺毛細血管の拡張、鬱血胎児由来細胞あり	特に所見なし	35分
症例C	肺小血管内に胎児由来の角質認める	特に所見なし	13分
症例D	肺動脈、肺の小血管にアルシャンブルー陽性、扁平組織	特に所見なし	3分
症例E	肺血管内にアルシャンブルー、サイトケラチン、STN陽性像あり、炎症細胞の浸潤著明	子宮弛緩、炎症細胞浸潤著明	1時間

DIC 先行型羊水塞栓症の羊水塞栓症の臨床所見および肺、子宮の病理所見を表2に示した。

表2 DIC先行型羊水塞栓症の剖検所見

臨床症状	肺	子宮	発症後心停止までの時間
症例A DIC初発、咳嗽以外の呼吸器症状 最後までなし	肺水腫	子宮弛緩、子宮内静脈にアルシャンブルー陽性像多数	約1時間
症例B DIC初発 呼吸器症状最後までなし	肺に所見なし	子宮弛緩、子宮内静脈にアルシャンブルー陽性像多数	約1時間
症例C DIC初発でその後 発症胸部痛、呼吸不全	肺血管に ケラチン陽性像あり	子宮弛緩、子宮内静脈に ケラチン陽性像	1時55分
症例D 前置胎盤で帝王 切開時DIC	肺水腫 肺に羊水成分なし	子宮弛緩、頸部から峡部の血管にアルシャンブルー陽性 ケラチン陽性細胞 血管内皮下に小円形の細胞の浸潤	1時間3分

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、巨大で浮腫状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ャ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。

考察

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、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。心肺虚脱型羊水塞栓症の子宮の所見は5例中4例に特別な所見はなく、1例に子宮弛緩症と炎症性細胞浸潤が著明な像が

見られた。心肺虚脱型羊水塞栓症は羊水成分・胎児成分が肺動脈を中心に塞栓状態となりショック、意識消失などが発生していることが推測された。心肺虚脱型羊水塞栓症では比較的大量の羊水が母体循環系に流入することが示唆された。

DIC 先行型羊水塞栓症ではマクロ所見として子宮弛緩症（浮腫状の巨大子宮）とミクロ所見として子宮の血管に全例羊水成分を認めた。子宮弛緩症は著明な子宮の浮腫状態である。組織所見では子宮の平滑筋の筋細胞を割るように浮腫が存在している症例もある。一方、DIC 先行型羊水塞栓症で肺に羊水成分を認めたのは 1 例のみであったが、50%に肺水腫が存在した。DIC 先行型羊水塞栓症の肺の特徴としては羊水成分の検出よりは肺水腫の方が特徴的と思われた。死因検討委員会で検討した症例の中には DIC 先行型羊水塞栓症の肺所見として「濡れ雑巾をしぼったような肺水腫の所見」との病理医の指摘もある。子宮、肺を中心とした浮腫状病変が DIC 先行型羊水塞栓症の特徴と言える。羊水流入によってより羊水と接触しやすい臓器（具体的には子宮と肺）が浮腫状変化を来しやすいと考えられた。病理解剖されなかった症例でも DIC 先行型羊水塞栓症ではほぼ全例に弛緩出血が観察されている。羊水流入により子宮、肺を中心とした浮腫状変化が DIC 先行型羊水塞栓症の特徴であることが示される。浮腫状変化が劇的に発生する機序が DIC 先行型羊水塞栓症の病因と密接に繋がっている可能性がある。

上述のように臨床的羊水塞栓症の中で DIC 先行型羊水塞栓症は肺に羊水成分、胎児成分を認めないものが存在した。英国の羊水塞栓症の病理診断では肺の血管に羊水・胎児成分を検出することが条件となっている。英国の基準を適用すると、臨床的羊水塞栓症に合致していても、肺に羊水成分を認めないものは羊水塞栓症とは言えなくなってしまう。そこで肺に羊水・胎児成分を認めなくても（切り出したブロック内で羊水・胎児成分が検出されない）、臨床的羊水塞栓症の基準を満たし、子宮病理で以下の所見を認めるものを子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提案する（田村各論参照）。尚、子宮型羊水塞栓症の所見が子宮にあっても、肺に羊水成分を認めた場合は従来通りの“羊水塞栓症”と診断される。

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

- ・ 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、ZnCP-1 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
肉眼的所見：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（炎症性細胞浸潤）

Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桂木真司 池田智明 中西宣文	肺高血圧症に合併する妊娠	中西宣文	肺高血圧症に合併する妊娠	医薬ジャーナル社	日本	2013	311-324
金山尚裕	I. 産科疾患—C. 異常分娩 14羊水塞栓症	吉川史隆, 倉智博久, 平松祐司	産科婦人科疾患最新の治療 2013-2015	南江堂	日本	2013	131-132
金山尚裕	羊水塞栓	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針 2014	医学書院	日本	2013	1198-1199

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Nobori T, Mizutani H.	Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases	Int J Hematol.	97 (3)	345-50	2013
Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara K.	Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience.	Neurol Med Chir (Tokyo)	53 (8)	565-70	2013
Horio H, Kikuchi H, Ikeda T	Panel Data Analysis of Cardiotocograph (CTG) Data	StudHealth TechnolInform	192	1041	2013