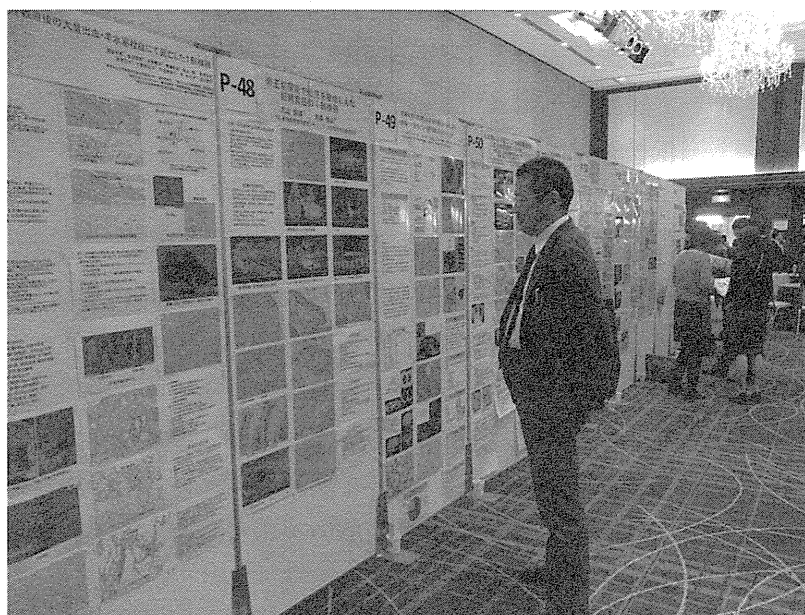


- P-45: 著しい出血傾向を示した子宮型羊水塞栓症の1例  
若狭 朋子 (大阪赤十字病院 病理診断科)
- P-46: 分娩4時間後に死亡した羊水塞栓症の1剖検例  
里 梯子 (けいゆう病院 病理診断科)
- P-47: 分娩直後の大量出血・羊水塞栓症にて死亡したI剖検例  
岡田 千尋 (横浜市立大学附属市民総合医療センター 病理診断科)
- P-48: 帝王切開手術で胎児を救命しえた妊婦胃癌の1剖検例  
方山 揚誠 (PCL盛岡病理細胞診センター)
- P-49: 妊娠後期に急激な全身状態悪化から死に至り、剖検にて悪性リンパ腫が明らかとなった一例  
中井 登紀子 (奈良県立医科大学 病理診断学講座)
- P-50: 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  
矢嶋 信久 (八戸市立市民病院 臨床検査科)



上：ポスター会場風景  
下：優秀演題賞 受賞式

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と押さえつつ、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・SpO<sub>2</sub> 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部検例

#### 【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膈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レ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、吸引分娩により女兒を分娩した。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・多発肝腫瘍が認められたため、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える。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。

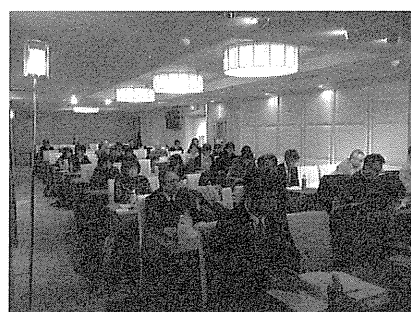
妊婦の悪性腫瘍死亡例の剖検報告は稀であり、演者（方山）は千例以上の剖検を執刀しているがこの1例だけであった。

### 以上の症例に対する意見、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npas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  
 田村直頭 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:肉眼的には明らかな病変なし

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 (分娩時 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+ 静脈内好中球 まれ 静脈内塞栓子 血栓様組織	2/20	1+	1+
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)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 経腔分娩

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

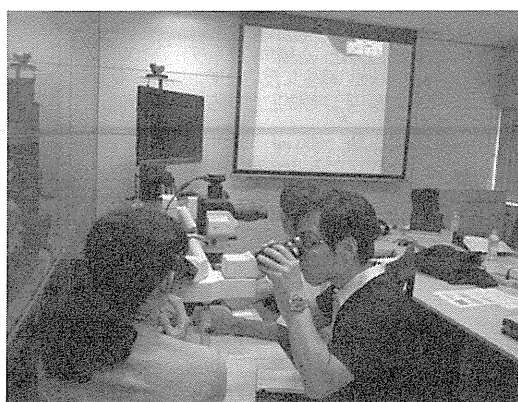
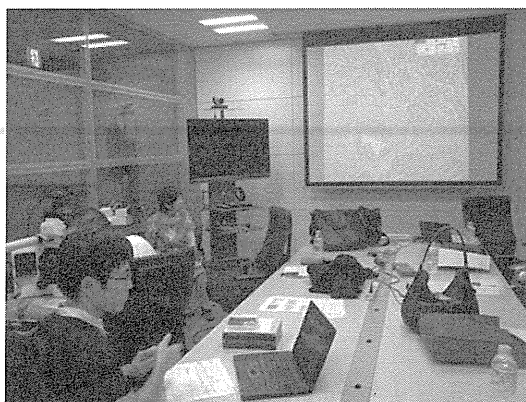
出血量:	>4000 ml
ZnCP1:	2.3 (cut off 1.6 pmol/ml)
STN:	<10 (45 U/ml 以下)
C3:	19 (80-140 mg/dl)
C4:	4 (非妊時 11-34 mg/dl)
C1INH:	<25 %
IL8:	1611 pg/ml

### N24-95

HE	AB	ZnCP1 (3E9)	C5aR
血栓 角化物?	1 lesion +	+	塗染
-	+	-	塗染
-	+	?	+
癒着胎盤?前置胎盤?	+	++	+
子宮筋膜炎 3+	1/20	2+	3+
静脈内好中球 まれ			
静脈内血栓 角化物1/20			
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
好中球およびリンパ球の浸潤が目立つ			に陽性
血管内に好酸性物質あり			ただし、バックグラウンド
胎児成分、羊水成分あり			も強い
<b>&lt;評価&gt;</b>			
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見られているのを全員で確認。
- AB(アルキザンブルー)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。



妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究

研究者責任者	池田 智明	三重大学産婦人科	教授
研究者責任者	宮本 享	京都大学脳神経外科	教授
研究者責任者	海野 信也	日本産科婦人科学会周産期委員会	委員長
事務局	吉松 淳	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部	部長
	神元 有紀	三重大学産婦人科	講師

---

研究計画等の概要

脳血管障害は、わ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、日本産科婦人科学会から「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、約 1500 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、くも膜下出血）
- 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、正常以外の妊娠以外に、流早産および子宮外妊娠も含む）とした。調査票（別紙を送付、回答を得る。該当する症例がない場合ははがきで回答を得る。該当する症例がある場合は厳重なセキュリティーのもと管理された専用のウェブサイトにて調査項目につき回答してもらおう。重複登録や登録漏れをチェックするために、再度聴き取り調査が行えるように、連結可能匿名化とした。

費用負担に関する事項

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

人工妊娠中絶、妊産婦死亡の地域格差に関する研究

(H24-次世代一般-001) 主任研究者 池田智明（三重大学産婦人科教授）

より費用は全額負担された。

知的所有権に関する事項

本研究から知的所有権が生まれることはないと考えられるが、知的所有権が発生する場合には日本産科婦人科学会周産期委員会（委員長 海野信也）に属する。

#### 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨が、アンケート調査対象施設に十分に説明されたうえで実施された。国立循環器病研究センターでは本研究の事務局として匿名化されたデータの解析を行うが得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証した。本研究は日本産科婦人科学会の倫理委員会において、倫理的配慮が妥当であることの承認をうけて行われた。

【研究目的】妊娠に関連した脳血管障害は、わが国における妊産婦死亡の原因として重要な疾患である。現在行われている妊産婦死亡の調査と分析では間接妊産婦死亡の中で最も多く、全体でも 3 番目に多い死因である。さらに、脳血管障害による妊産婦死亡は、社会的に注目されている問題でもある。平成 18 年 8 月に起こった奈良県大淀町の病院で、脳出血の妊婦が次々に他の病院に搬送を断られた末に死亡したケースは、現在の周産期搬送システムの「ひずみ」をあらわにした。平成 20 年には日本救急医学会、日本産科婦人科学会から「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、現在も状況改善のための取り組みが継続中であるものの抜本的な解決に至っていないのが現状である。

以上のように、妊娠に関連した脳血管障害は周産期医療において極めて重要な問題であるにも関わらず、リスクファクターや予後など、臨床像はこれまで国立循環器病センター（当時）が一度調査をし、我が国における発生数や妊娠高血圧症候群や HELLP 症候群が発症因子、予後不良因子であることを示して以来、詳しく調査されておらず、明らかにされていない。

今回、日本脳外科学会と協力し、日本産科婦人科学会周産期委員会（海野信也委員長）の事業として全国の周産期母子医療センターや大学病院を対象とし、妊娠関連の脳血管障害に関して発生状況と臨床像を調査することは、妊娠関連の脳血管障害の早期診断、治療法を確立すること、さらに脳卒中治療施設と周産期施設との有効なネットワークを構築することに役立ち、最終的に妊産婦死亡を減少させるものと期待される。

#### 【研究方法】研究責任者及び研究組織

（1）研究責任者：海野信也（日本産科婦人科学会周産期委員会）、宮本 享（日本脳外科学会）、池田智明（三重大学産婦人科）

研究責任者 海野は日本産科婦人科学会周産期委員会の立場から研究全体を統轄する

研究責任者 池田は本研究の発案者として研究内容を作成し、研究の進捗を監督する

研究責任者 宮本は日本脳神経外科学会の立場から研究計画を監修し、脳外科側からの協力の責任者となる

（2）事務局：国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部、吉松 淳（国立循環器病研究センター周産期・婦人科部）、

神元有紀（三重大学産婦人科）

## 研究の対象及び方法

### （3）対象

対象施設：全国の周産期母子医療センター、大学病院  
（約 450 施設）

対象疾患：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様

- 1) 脳出血（脳実質内出血、脳室内出血、くも膜下出血）
- 2) 脳梗塞
- 3) その他（脳静脈洞血栓症、硬膜下出血、等）

※妊娠は、正常以外の妊娠以外に、流早産および子宮外妊娠も含む。

### 母集団と抽出症例：

本調査の対象母集団は、上記対象施設において平成 22 年 1 月～平成 23 年 12 月までの 1 年間に診察した全症例である。その中で、妊娠中または妊娠終了後 1 年以内に発症した、上記対象疾患症例を抽出する。

### （4）方法

後ろ向き登録研究としてアンケート調査を行う。調査票（別紙 1）を各施設に送付し、回答を得る。該当する症例がない場合ははがきで回答を得る。該当する症例がある場合はまず、該当症例があることを厳重なセキュリティーのもと管理された専用のウェブサイトに入力する。ウェブ

サイトから自動的に ID とパスワードが振り当てられ、メールで産科施設責任者に知らせられる。登録施設責任者はその ID とパスワードで調査項目回答欄にログインし、調査項目につき回答してもらう（調査内容は別紙 2）。重複登録や登録漏れをチェックするために、再度聴き取り調査が行えるように、連結可能匿名化とする。他の業務に用いることの無い専用サーバーをメディカルトリビューン社内に設置し、回答用に立ち上げられたウェブサイトにて症例がある場合、アクセスしてもらう。登録施設は連結可能キーとして施設内登録番号を独自に入力する。施設内登録番号と患者氏名は登録施設内でしか連結することはできない。

ウェブサイト上の設問に回答し、回答終了後サーバーに送信する。サーバー上のデータには研究者のみ独自に与えられたアクセスキーでアクセスすることができるがその場合、施設内登録番号にはアクセスできない。また、個々の端末にはデータを閲覧できてもダウンロードすることはできない。最終的な解析に必要なデータはキーロック付きの電子媒体として事務局に送付される。

紙媒体のデータは症例がない場合に「症例なし」と記載されたはがきのみとなる。

### （5）知的所有権に関する事項

本研究から知的所有権が生まれることはないと考えられるが、知的所有権が発生する場合には日本産科婦人科学会周産期委員会（委員長 海野信也）に属する。

### （6）倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針(平成20年12月1日)」に従って作成されている。事前に本研究の主旨が、アンケート調査対象施設に十分に説明されたうえで実施される。国立循環器病研究センターでは本研究の事務局として匿名化されたデータの解析を行うが得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。本研究は日本産科婦人科学会の倫理委員会において、倫理的配慮が妥当であることの承認をうけて行われる。

#### 1) 集積データ :

本研究においては、すべて匿名化されたデータとして集積されるが情報は個人情報として取り扱う。その理由は、妊娠関連の脳血管障害は、妊産婦死亡に繋がることも多く、死亡例において、年齢や発症時期から個人を特定できる恐れもあるからである。個人情報は個人情報管理者の管理のもと連結可能匿名化を行う。個人情報管理者は日本産科婦人科学会周産期委員会委員 金山尚裕委員(浜松医科大学産婦人科 教授) 必要がある場合(再調査、重複の防止)には個人情報管理者から権限を委託された研究責任者(海野)が再連結を行う。国立循環器病研究センターにおかれる事務局内で再連結されることはない。また、本研究への登録施設としての国立循環器病研究センターでの個人情報管理者は研究所副所長とする。

#### 2) データの保管方法とその件数 :

アンケート集計データは、日本産科婦人科学会周産期小委員会事務局内の、施錠

した保管室において厳重に保管する。アンケートによる症例数は、約200例を予想している。

#### 3) データの保存

媒体の安全管理方法 :

紙媒体は日本産科婦人科学会周産期小委員会事務局内の、施錠した保管室において厳重に保管する。PCはLANに接続されていない専用のもを使用する。使用者認証によりシステム管理を行い、盗難防止の措置をする。

関係資料の保存はアンケート期間終了後1年間とし、紙媒体、および専用サーバー内のデータを破棄する。

4) 匿名化の方法およびそのタイミング :  
調査対象施設において、調査票記載医師が、記載時に「調査票」の施設内登録番号によって匿名化を行う。調査票には、記載した医師名の記入も求める。

#### 5) 利用目的を変更された場合 :

個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的範囲を超えると考えられる場合には、各調査施設に再同意を取得する。

## 【結果】

### (1) 全体像

アンケートを送付した 441 施設で登録症例数は全体で 78 症例(63 施設)であった。症例なしの施設は 166 施設、最終回答率は 51.9%であった。

表 1. 登録症例の概要 (2 例は不明、脳出血と脳梗塞ともに発症は 2 例)

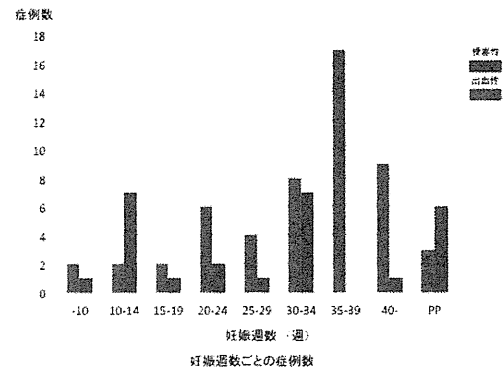
	出血性脳卒中	梗塞性脳卒中
登録症例数	53	25
年齢	31.8 ± 5.3	32.6 ± 5.0
初産/経産	32/21	14/11
発症週数	29.6 ± 11.7	26.5 ± 11.6

登録症例の概要を表 1 に示す。出血性脳卒中は 53 例、梗塞性脳卒中は 25 例であった。不明は 2 例あり、今回の解析からは除外する。出血性脳卒中と梗塞性脳卒中の合併例は 2 例あり、ともに脳静脈洞血栓症によるもので最終的な主症状は出血であったので出血性として解析した。出血性脳卒中と梗塞性脳卒中は約 2:1 で発症しており、欧米の報告とは逆で出血性優位であることがわかる。前回 2006 年の調査(妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究、厚生労働省科学研究 研究責任者 池田智明)でも 2:1 で出血性が多く発生しており同様の結果であった。

発症時の年齢はそれぞれ 31.8 ± 5.3 歳、32.6 ± 5.0 歳で有意差は無い。ともに初産での発症が多く初産率は 60%、56%である。調査年の日本全体の初産率は約 47%であることから妊娠中の脳血管障害はやや初産に多く発症しているといえる。

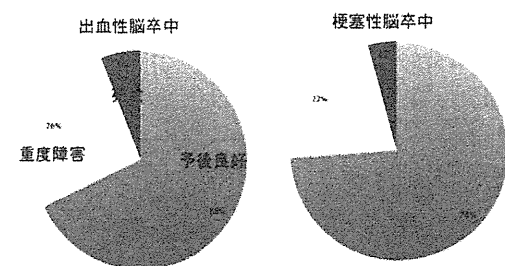
週数ごとの発症者数を図 1 に示す。出血性脳卒中の場合、発症週数は妊娠初期は少なく、妊娠後半期に向かって症例数が増加する。ピークは妊娠 35 週以降にあり、分娩後には少ない。一方、梗塞性脳

卒中では妊娠初期、後期、産褥期の 3 つのピークがある。この点は前回の調査とやはり同様である。



発症のタイミングは出血性脳卒中では妊娠中が 33 例 (63.5%)、分娩中が 8 例 (15.4%)、分娩後が 11 例 (21.1%)であった。梗塞性脳卒中では妊娠中が 18 例 (72.0%)、分娩中は 1 例 (4.0%)、分娩後が 6 例 (24.0%)であった。梗塞性脳卒中では分娩中の発症は 1 例しか無いが、出血性脳卒中では 11 例、21.1%を占める。分娩中の血圧上昇が脳出血の要因のひとつであることが示唆される。

予後は modified Rankin scale で評価された。出血性脳卒中では予後良好 (mRS 0-2) 34 例、重度障害 (mRS 3-5) 13 例、死亡が 3 例であった (不明 3 例)。一方、梗塞性脳卒中では予後良好 17 例、重度障害 5 例、死亡が 1 例 (不明 2 例)であった。



出血性での予後は梗塞性に比してやや悪い傾向が見られる。

### (2) 出血性脳卒中

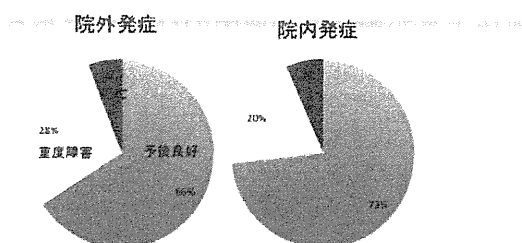
出血性脳卒中は 53 例の登録があった。

その内訳は脳実質内出血 30 例、くも膜下出血 25 例であった。(2 例は脳実質内出血、くも膜下出血合併、解析では脳実質内出血に入れた)

30 例の脳実質内出血の発症時平均年齢は 31.8 歳であった。初産/経産は 20/10 で平均経産回数は 0.5 回、平均発症週数は 29.9 週であった。くも膜下出血では発症時平均年齢は 32.3 歳、初産/経産は 11/12、平均経産回数は 0.74 回、平均発症週数は 30.8 週であった。死亡例はそれぞれ 2 例、1 例登録された。

	脳実質内出血	くも膜下出血
登録症例数	30	23
年齢	31.8 ± 6.1	32.3 ± 4.2
初産/経産	20/10	11/12
発症週数	29.9 ± 11.0	30.8 ± 6.9

出血性脳卒中の発症場所は院外発症が 35 例、院内発症が 18 例であった。院内発症ではやや予後が良好な傾向が見られる(下図)。



出血性脳卒中が院外で発症した場合の最初の搬送先は 14 例(41.2%)が救急、15 例が産婦人科、4 例が脳外科、1 例が内科であった(不明 1)。救急に搬送された 14 例中 12 例でその後、外科的治療がなされている。手術されなかった 2 例のうち 1 例は内科に転科し保存的に治療され mRS 0 で退院している。もう 1 例は JCS III-300 で脳外科に転科しているが手術無く死亡している。急速な転帰であったことが予想される。

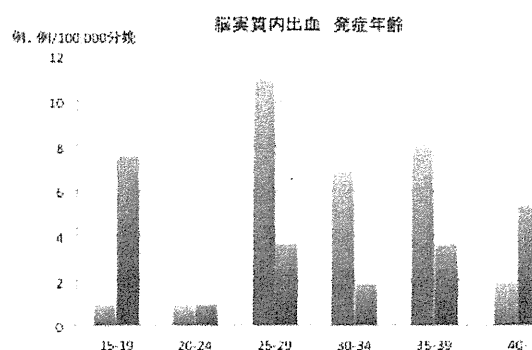
救急に搬送された場合 66.6%は 3 時間以内の診断を得ているが、産婦人科に搬

送された場合、3 時間以内に診断されたのは 46.2%とやや減少する。脳外科への搬送では全例 3 時間以内の診断となっている(出血性脳卒中全体での院内発生では 83.3%、院外発生では 51.4%)。後述するがこのことは予後の改善に必ずしも寄与していない。

## 1) 脳実質内出血

### 1)-1 発症年齢、発症の時期

発症年齢の分布を以下の図に示した。

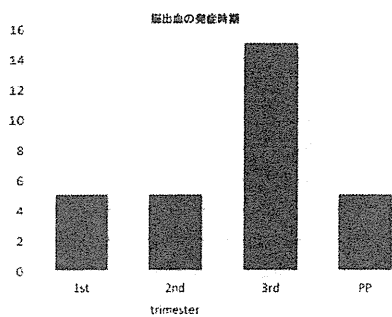


青は症例数、赤は各年代グループでの 100,000 分娩あたりの発症数である。

15-19 歳では 1 例だけであるが分娩数が少ないため比率が高くなる。基本的には年齢が上昇すると頻度は高まる。25-29 歳のグループにひとつのピークがあるのは後に述べるが脳動静脈奇形を背景に持つ場合の発症年齢が比較的若年であることによると考える。

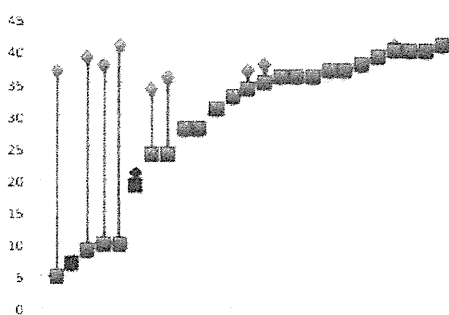
20 例が妊娠中、5 例が分娩中、5 例が分娩後であった(不明 1 例)。

妊娠中、分娩中の発症週数は前述の通り 29.9 週であった。分娩中の 5 例は平均 39.2 週に発症していた。発症週数は 1st trimester 5 例、2nd trimester 5 例、3rd trimester 15 例、分娩後 5 例であった。



脳実質内出血の場合、妊娠後期での発症が多いことが分かる。この点は後に述べるその背景疾患である妊娠高血圧症候群との関連によると考えられる。

発症と分娩の時期を解析すると 25 週未満では 5 週に発症した 1 例を除いて妊娠の継続が図られている。



発症週数と分娩週数 (赤四角は発症週数、青菱形は分娩週数、黒抜きは生児を得られなかった症例)

発症時期別に予後を解析すると、妊娠中発症では重度障害が 42.1%、死亡が 1 例みられ、予後不良は 47.2%であった。分娩中発症では死亡例はなかったが重度障害は 75%でより重症であった。分娩後発症では重度障害を 1 例、死亡を 1 例認めたが残りの 3 例は予後良好であった。分娩中発症例は妊娠中発症や分娩後発症より、より予後が悪い傾向が認められた。

#### 1)-2 分娩方法

全体としては経膣分娩が 5 例で行なわれており、24 例で帝王切開が行なわれた

(1 例は流産)。妊娠中に発症した 20 例では 2 例のみ経膣分娩となっている。この 2 例はそれぞれ妊娠 10 週に発症し 38 週、40 週に分娩となっている。共に脳静脈洞血栓症から発生した脳実質内出血であった。両症例とも退院時は mRS 0 で予後は良好であった。分娩時に発症した 5 例中 1 例は経膣分娩されている。吸引分娩が選択されており、発症時に急速遂娩が可能な状態であったことが推測される。この症例は発症時の JCS は 0、最終的な予後は mRS 2 で軽症であった症例である。妊娠中発症、分娩中発症の症例での帝王切開率は 88%になる。分娩後発症の 5 例は経膣分娩 3 例、帝王切開 2 例であった。分娩方法と予後には関連を認めなかった。

#### 1)-3 背景因子

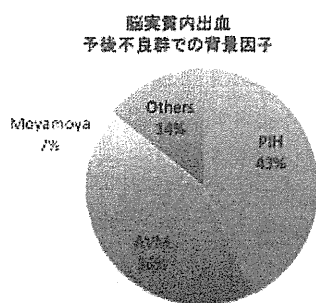
妊娠高血圧症候群は 10 例 (33.3%) で認めた。うち、HELLP 症候群は 2 例認めている。脳動静脈奇形 (AVM) は 9 例でみられ、うち 1 例は妊娠高血圧症候群、HELLP を発症していた。もやもや病は 3 例であった。

	n	(%)
妊娠高血圧症候群	10	(33.3%)
HELLP症候群	2	(6.7%)
脳動静脈奇形	9	(30.0%)
もやもや病	3	(10.0%)

2006 年の調査では妊娠高血圧症候群は 25.6%、HELLP 症候群は 12.3%、脳動静脈奇形は 17.9%、もやもや病は 10.3%で認められている。妊娠高血圧症候群が妊娠中の脳実質内出血の発症因子であることが今回の調査でも確認できた。

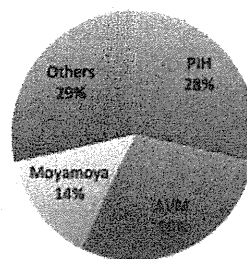
	妊娠高血圧症候群	脳動静脈奇形
年齢(歳)	34.3	30.4
妊娠中	4	8
分娩中	3	0
分娩後	3	1
発症週数(週)	37.7	25.6

主要な背景因子である妊娠高血圧症候群と脳動静脈奇形とでその病像を比較したところ、妊娠高血圧症候群を背景とする症例は妊娠中、分娩中、分娩後に発症は同じように分布しており、平均発症週数は37.7週であった。脳動静脈奇形では妊娠中に発症は集中しており、平均発症週数は25.6週であった。発症年齢は30.4歳と妊娠高血圧症候群の34.3歳に比較して若年である。予後は妊娠高血圧症候群では予後良好が4例、重度障害が3例、死亡はみられなかった。脳動静脈奇形に妊娠高血圧症候群、HELLPを発症していた1例は発症時JCSがIII-300で手術されており、重度障害を残したが救命されている。予後不良であった14例での背景因子を解析するとその43%は妊娠高血圧症候群を背景に持ち、36%は脳動静脈奇形、7%はもやもや病を背景に持っていた。



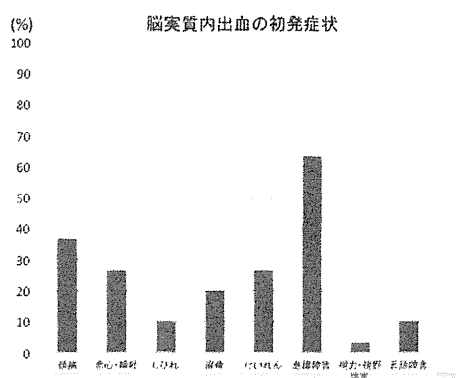
一方、予後良好群では妊娠高血圧症候群、脳動静脈奇形の占める割合は低くなる。

脳実質内出血  
予後良好群での背景因子



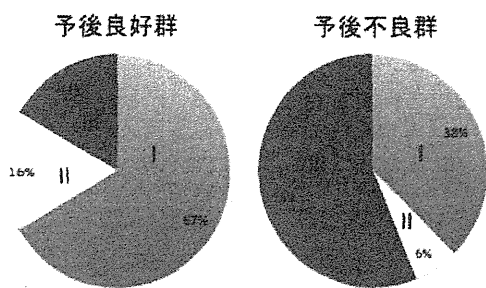
妊娠高血圧症候群は発症因子であり、また予後を増悪する因子であることが示唆される。

#### 1)-4 症状



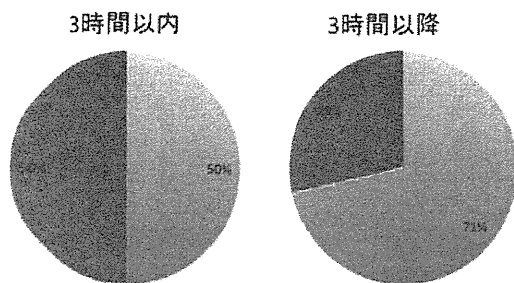
初発症状では意識障害が最も多く認められている。前回の調査でも意識障害が最も多く56%で認められている。意識障害の程度を来院時のJCSでみると予後良好群での発症時JCSは67%でJCS 0かIであったが予後不良群(重度障害、死亡)では38%に過ぎなかった。一方、JCS IIIは予後良好群ではJCS IIIは17%であったが予後不良群では56%と半数以上であった。発症時にJCSがIIIである場合に予後不良となるのはOdds ratioで6.4(C.I. 95%, 1.1-34.5)であった。





1)-5 診断

診断方法は 29 例で CT が撮影されていた。そのうち 11 例で MRI が行なわれている。MRI 単独は 1 例のみであった。診断までの時間を解析すると 71.4%で 3 時間以内であった。前回の調査では 66.6%であったことから早期診断への意識は根付いてきている。



青は予後良好群、赤は予後不良群  
しかし、必ずしも予後改善には貢献していないように見える。前回の調査では死亡に関しては早期診断が有効であると考えられたが、生存例の重度障害は改善しないという結果であった。今回の調査では死亡例が 2 例であったため評価できないが、死亡例は 2 例とも 3 時間以内に診断されていた。3 時間以内での診断率は明らかに向上しているが、発症部位や程度による要因の方が予後に与える影響が強いと考えられる。

1)-6 手術

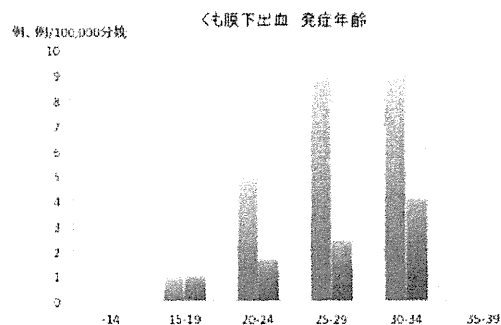
外科的治療は 16 例で行なわれている。予後は良好群が 4 例、重度障害、死亡が 11 例であった(不明 2 例)。保存的療法が

なされた症例の予後はそれぞれ 10 例、3 例であった。術前の JCS をみると外科的治療がされた群では JCS 0-I は 3 例、II-III は 11 例(保存的療法ではそれぞれ 7 例、6 例)で重症例が多い。このことから、手術は予後を改善しないというより、手術療法はもともと重症例で多くなされており、その結果として予後不良例が多いと考えられる。

2) くも膜下出血

2)-1 発症年齢、発症の時期

くも膜下出血は 23 例が解析の対象となった。発症年齢の平均は 32.0 歳、その分布は以下のものであった。

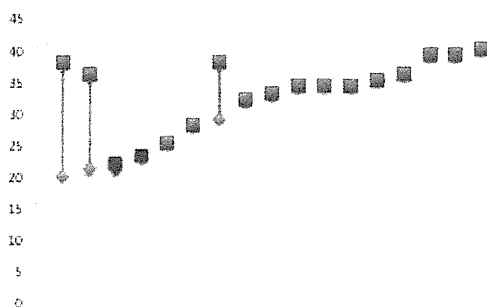


青は症例数、赤は各年代グループでの 100,000 分娩あたりの発症数  
年齢の増加とともに発症率が増加することが分かる。脳実質内出血では背景因子により発症年齢にばらつきがみられるがくも膜下出血ではほぼ単一の因子と考えられ(脳動脈瘤)、年齢の要因が明確に現れていると考える。

発症のタイミングは 14 例が妊娠中、3 例が分娩中、6 例が分娩後であった(不明 1 例)。妊娠中、分娩中の平均発症週数は 30.7 週であった。

発症週数は 1st trimester 0 例、2<sup>nd</sup> trimester 5 例、3<sup>rd</sup> trimester 11 例、分娩後 6 例であった。脳実質内出血と比較して妊娠初期の発症は少ない。発症と分娩の時期を解析すると 25 週未満では 21

週、23週に発症した2例を除いて妊娠の継続が図られている。21週に発症した症例は発症時にJCS III-300で手術はされおらず退院時死亡となっている。



発症週数と分娩週数（赤四角は発症週数、青菱形は分娩週数、黒抜きは生児を得られなかった症例）

23週の症例は手術はされていないが他施設に搬送されており予後は不明である。

発症時期別に予後を解析すると、妊娠中発症では重度障害が15%、死亡が1例みられ、予後不良は23.1%であった。分娩中発症、分娩後発症では重度障害を認めず、全て予後良好であった。

## 2)-2 分娩方法

全体では帝王切開が13例で行なわれた。経膣分娩は9例で行なわれ（1例不明）脳実質内出血より経膣分娩例が多い。妊娠中に発症した14例では4例が経膣分娩となっている。分娩時に発症した3例中1例は経膣分娩されている。分娩後発症の6例では1例のみ帝王切開後の発症であった。妊娠中、分娩時発症での帝王切開率は70.5%であった（妊娠中発症では71.4%）。脳実質内出血での88%（妊娠中発症では90%）より経膣分娩がなされている。

## 2)-3 背景因子

脳動脈瘤が11例（47.8%）で認められ、

最も多い背景因子であった。妊娠高血圧症候群は5例（21.7%）で認められ、1例がHELLP症候群であった。脳動脈奇形（AVM）は2例でみられ、もやもや病はなかった。一般にくも膜下出血の原因としては脳動脈瘤破裂が80~90%、残りの大半は脳動脈奇形と言われている。頻度は約20人/10万人人口/年（日本）、好発年齢は50~60才、女性が2倍多く、危険因子として高血圧、喫煙、多量の飲酒、家族性などが知られている。今回の結果では脳動脈瘤、脳動脈奇形は約半数にとどまっているが、手術症例以外では破裂後に原因検索しても明瞭に動脈瘤が確認されない場合も少なくない。今回のデータでも脳動脈瘤、脳動脈奇形が確認されている14例中12例は手術された症例である。手術症例に限れば脳動脈瘤は81.8%（9例で脳動脈瘤、2例で脳動脈奇形）で確認されている。逆に原因が特定されていない9例全てで手術はなされていない。これらの多くは脳動脈瘤破裂と考えるのが妥当と思われる。今回の調査では47.8%しか脳動脈瘤は認めていないが上記を考慮すると、くも膜下出血の背景は妊婦で特異的であるとは言えず多くが脳動脈瘤によるものであると推測できる。

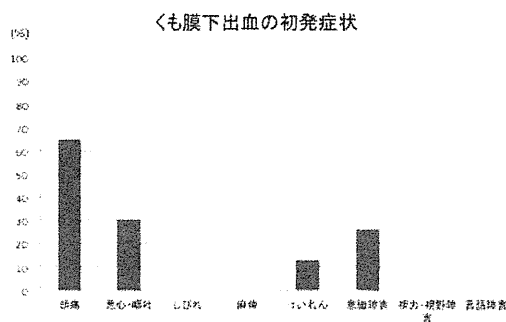
妊娠高血圧症候群を発症している場合、その予後は全例良好で重度障害は認めない。脳実質内出血は異なり、発症因子ではあるが予後増悪因子とは言えない。

	n	(%)
脳動脈瘤	11	(47.8%)
妊娠高血圧症候群	5	(21.7%)
脳動脈奇形	2	(8.7%)

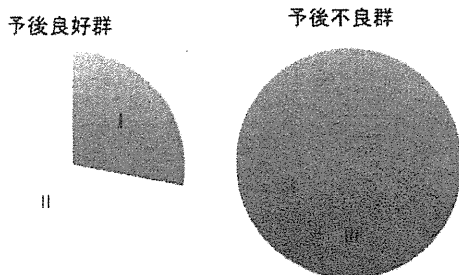
## 2)-4 症状、予後

初発症状では頭痛が最も多く、65.2%

で認められた。次いで悪心嘔吐(30.4%)、意識障害(26.1%)が認められた。くも膜下出血の初発症状が頭痛であることは教科書的知識であるが予後不良であった3例では頭痛を認めていない。これはいきなりの意識障害で頭痛を訴える間もなく発症したためであろうと考えられる。

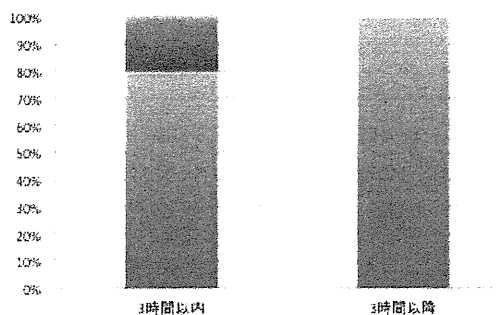


意識障害の程度を来院時の JCS でみると予後良好群での発症時 JCS は 72.2%で JCS 0 か I であった。予後不良群（重度障害、死亡）では全例で JCS III-300 であった。いずれにしても、発症時の意識障害の程度は予後に直結していることは明らかと言える。



### 2)-5 診断

診断方法は 22 例で CT が撮影されていた。そのうち 7 例で MRI が行なわれている。MRI 単独は 1 例のみであった。診断までの時間を解析すると 15 例 (65.2%) で 3 時間以内であった。3 例の予後不良であった症例は全て 3 時間以内に診断されている。やはり、診断を迅速に行なう努力は必要であるが、必ずしも予後改善に寄与しているとは言えない。



青は予後良好、赤は予後不良（1 例の死亡を含む）

### 2)-6 手術

外科的治療は 11 例で行なわれている。手術と背景因子との関係については「2-3 背景因子」に述べた。術前の JCS では手術群では 0-I が 5 例、II-III が 6 例、保存的療法群がそれぞれ 8 例、2 例で比較的重症例が手術されている。予後は手術された症例では良好群が 9 例、不良群は 2 例（保存的療法ではそれぞれ 10 例、1 例、不明 1 例）であった。ともに死亡の 1 例は受診時の JCS が III-300 で手術にいたらず死亡している。

### 2)-7 予後

くも膜下出血の全体の予後は脳実質内出血に比べて良好と言える。予後良好が 19 例、重度障害が 2 例、死亡が 1 例であった。予後良好で退院する率は 83.4%で脳実質内出血の 50%に比べて高率であった。クモ膜下出血では 30%は治療により後遺症なく、約 50%は初回の出血で死亡する。残り 20%では後遺障を残すとされている。今回の結果から、妊娠関連のくも膜下出血は必ずしも一般に比べて予後が悪いとは言えない（注、年齢階層別の予後比較ではない）。

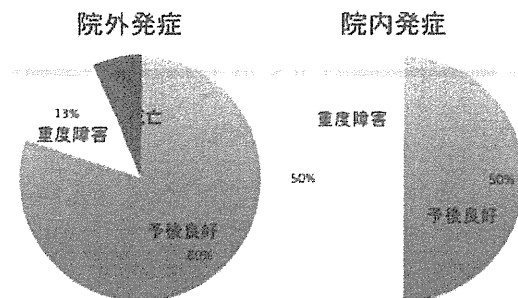
### (3) 梗塞性脳卒中

梗塞性脳卒中は 25 症例が登録された。

2006年の調査では30例の登録であった。発症時の平均年齢は32.6歳で出血性脳卒中より高年齢な傾向があった。初産/経産は14/11、平均経産回数は0.54回であった。それぞれ2006年と比較すると2006年は平均年齢は32.0歳、初産/経産は13/17、平均経産回数は0.84回であった。今回の方が初産率が高く平均経産回数が多い。

以下の解析は脳実質内出血を合併した2例を除いた23例で行なう。

梗塞性脳卒中の発症場所は院外発症が16例、院内発症が7例であった。予後は症例数が少ないため比較できないが院内発生では半数が重度障害となっており、院外発生よりその割合は多い。院内発生の7例中4例は分娩後入院中の発症であった。その4例の背景として子宮筋腫1例、妊娠高血圧症候群1例、糖尿病1例であった。



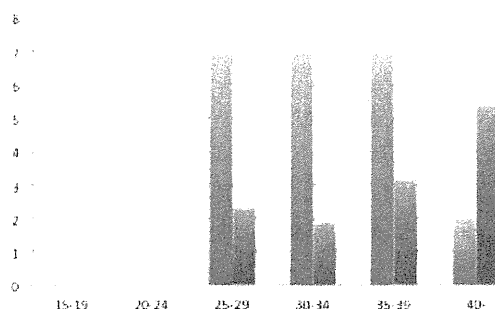
院内発生の診断までの時間は3時間以内が3例(42.9%)であった。院外発生では5例(31.3%)で早期診断率は低い。出血性脳卒中での院内発生では83.3%、院外発生では51.4%で梗塞性脳卒中の早期診断率の低さが目立つ。

梗塞性脳卒中が院外で発症した場合の最初の搬送先は7例(41.2%)が救急、2例が産婦人科、3例が内科、1例が脳外科であった(不明3)。院外で発生して救急に搬送された場合の3時間以内の診断率は7例中3例(42.9%)で、産婦人科に搬送されて場合には1例も3時間以内に診断さ

れていない。(全体の診断時間は後述)

### 1) 発症年齢、発症の時期

発症の年齢は平均で32.6 ± 5.0歳、初産での発症が多く初産率は56%であった。発症年齢の分布を示す。全て25歳以上であり若年者の発症は無かった。前回の調査では20-24歳が5例、25-29歳が6例、30-34歳が10例、35-39歳が6例、40-44歳が3例で年齢分布に違いが見られた。



青は症例数、赤は各年代グループでの100,000分娩あたりの発症数

今回の調査では年代別分娩数での割合では40歳以上での発症率が高いことが示された。これは脳実質内出血、くも膜下出血と同様である。

発症時期は妊娠中の発症が最も多く16例、分娩中は1例のみで6例が分娩後の発症であった(妊娠中18、分娩中0、分娩後12、2006年データ)。1<sup>st</sup>、3<sup>rd</sup> trimesterと分娩後に発症は多くみられ、それぞれ6例、3例、8例、6例であった。

