

図1 産科 DIC の発生機序

性が亢進し消費され、その後出血傾向となるパターンなどがある。②や③は産科出血に特徴的であり、その発生機序を図示した（図1）。

特に②のパターンは他科の疾患のDICにはないパターンであり、かつ急速にDICが進行するので注意を要する。羊水塞栓症、常位胎盤早期剥離や後述する弛緩出血のなかにはこのパターンで大量出血の前にDICが発生することもある。比較的少量の出血であっても「さらさらした凝固しない性器出血」をみたらこのパターンの産科DICの可能性を考慮する。このパターンの検査結果は血小板よりフィブリノゲン値の減少、FDP・D-dimerの上昇が早期に起こるのが特徴である。産科出血では急速にDICが進行する例があるので、検査結果を待たずに治療を早期に開始したほうがよい場合が多い。そこで臨床的な視点からDICを判定できる産科DICスコアの使用が推奨される。

産科大量出血において最も頻度の高い疾患は弛緩出血である。弛緩出血には大きく分類して子宮平滑筋弛緩（myoatony）と血管平滑筋弛緩があるが、DICを合併しやすいのは後者である。子宮平滑筋弛緩は子宮筋の疲労から発生するものであり、弛緩出血のなかでは最も多いタイプである。

血管平滑筋弛緩は以下のような病態である。胎盤娩出後、正常の経過では子宮内の血管は生物学的結紮により血栓が形成され止血される。しかし過剰に凝固を促進する因子や過剰に線溶を促進する因子が母体血管内に存在すると、全身の血管で凝固因子が消費され子宮の血管内に血栓が産生されない状態となるか、あるいはいったん形成された血栓が溶解してしまうことになる。結果として子宮が収縮しても血管内に血栓が存在しないため出血が持続することになる。真木<sup>3)</sup>は凝固異常に伴う血管平滑筋弛緩をcoagulo-vasculatnyと命名した。血管平滑筋弛緩は臨床所見としてはDIC型の後産期出血と言える。胎盤娩出後、裂傷もないのにサラサラした出血があり、その後急速にDIC、弛緩出血に進行するパターンが多い。子宮平滑筋弛緩と血管平滑筋弛緩の差異を図2

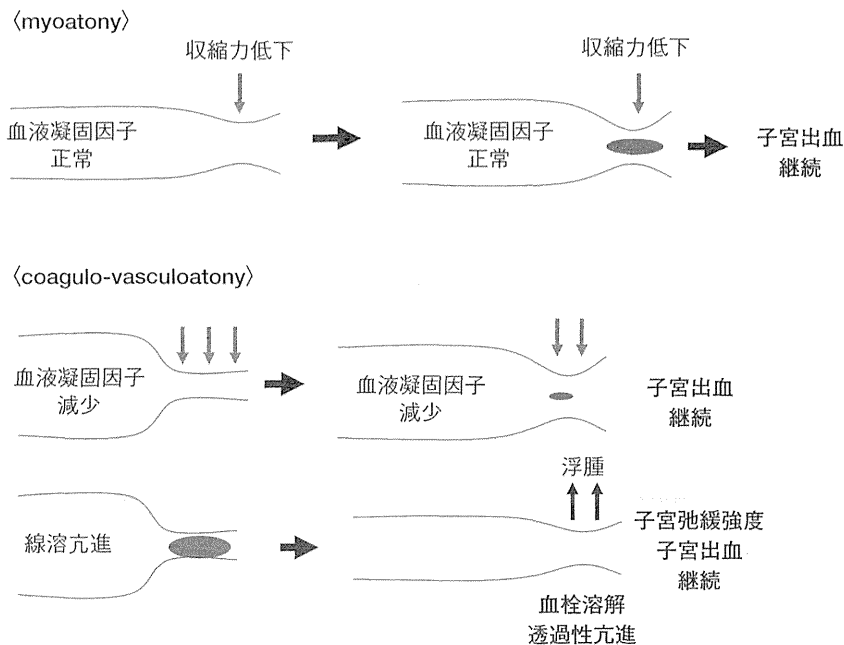


図2 子宮平滑筋弛緩による弛緩出血と血管平滑筋弛緩による弛緩出血の差異

に示した。血管平滑筋弛緩では新鮮凍結血漿（FFP-LR）を投与すると子宮の収縮が改善することを経験するが、これは FFP-LR 投与で凝固線溶の異常が改善されたことで子宮の収縮が促進されたためと考えられる。

血管平滑筋弛緩による弛緩出血・DIC は、FFP-LR などの血液凝固因子を補うことにより子宮弛緩症が改善され子宮出血も止血に向かう。

### 産科出血の管理

管理についても「産科危機的出血への対応ガイドライン」に基づいて行う<sup>4)</sup>。

■SI 値 $\geq 1.0$  あるいは経膈分娩時出血量 $\geq 1.0$  L（帝王切開分娩時出血量 $\geq 2.0$  L）の場合  
特にリスクのない妊婦においても、出血量が多めと判断したら速やかに静脈ライン確保を行う。出血量が多くなるほど、静脈ライン確保が困難となるからである。出血量にもよるが、大量出血では複数の静脈ライン確保が必要となることから早めに複数ラインを確保しておくことが望ましい。輸液（なるべく太い針で）開始と同時に輸血の発注や高次施設への搬送を考慮する。十分な乳酸リンゲル、酢酸リンゲルなどの晶質液、および必要に応じて人工膠質液の投与を行う。細胞外液製剤輸液は2,000 mL くらいまでを、人工膠質液輸液は大量となると出血傾向を招くため1,000 mL 程度を目安とする。

■SI 値 $\geq 1.5$ 、産科 DIC スコア $\geq 8$ 、あるいは乏尿・末梢冷感・SpO<sub>2</sub> 低下等出現の場合  
「産科危機的出血」と診断し、輸血の準備が整い次第ただちに「輸血開始・高次施設への搬送」を行う。高次施設においては集学的治療が必要なことから可能な限り集中治療部で治療する。産科出血は DIC に移行しやすいので、赤血球濃厚液投与時には DIC の所見を当初認めなくても FFP-LR を投与する。FFP-LR にはフィブリノゲンなどの

凝固・線溶因子が含まれており、その投与は凝固・線溶因子の補充となり重要である。止血に必要な血中フィブリノゲン濃度は 100 mg/dL 以上とされるので、FFP-LR 投与によりフィブリノゲン値 $\geq$ 100 mg/dL を目指す。

抗 DIC 薬はアンチトロンビンをまず投与する。初回投与量は 3,000 単位とする。ウリナスタチン、メシル酸ナファモスタットなどの抗 DIC 薬も適宜使用する。血小板濃厚液も適宜投与する。血小板数が 2 万/ $\mu$ L 以下の場合、肺出血などの出血が発生しやすくなるので産科危機的出血では血小板輸血が必要となることが多い。

### 救命を優先した輸血療法

大量産科出血で輸血を急がなければ救命が難しいと判断される場合、救命を最優先した輸血を行う。未交差同型血を用いることも可能である。心停止が切迫しているような超緊急時には異型適合血も可能である。O 型赤血球製剤と AB 型 FFP は超緊急時に使用できることを念頭に置いておくことが重要である。また Rho (D) 抗原が陰性の患者で Rho (D) 陰性血が入手できない場合は Rho (D) 陽性の血液を使用してもよい。Rho (D) 陽性の血液を Rho (D) 陰性患者に使用した場合は、48 時間以内に不規則抗体検査を実施し、抗 D 抗体が検出されない場合は抗 D 免疫グロブリンの投与を考慮する。

### ● 文献

- 1) Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H : Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years : significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 37 : 58-63, 2011
- 2) Silver HM, Seebeck MA, Carlson R : Comparison of total blood volume in normal, preeclamptic, and non-proteinuric gestational hypertensive pregnancy by simultaneous measurement of red blood cell and plasma volumes. Am J Obstet Gynecol 179 : 87-93, 1998
- 3) 真木正博, 菊池水清, 水谷 毅, 他 : 妊産婦の凝血能と弛緩出血. 日本産科婦人科学会東北地方部会誌 9 : 51-54, 1961.
- 4) 産科危機的出血への対応ガイドライン (案) : 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期新生児学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血細胞治療学会, 2009

## 羊水塞栓症の対処法

金山 尚裕

### はじめに

羊水塞栓症は発症形態としては主に二つある。呼吸不全、意識消失、ショック、胎児機能不全がほぼ同時に発生するタイプと、後産期のDIC、弛緩出血、胎児機能不全が前面にでるタイプがある。原因は、前者では羊水の固形成分が多数の肺動脈に塞栓しているかあるいは全身性のアナフィラキシー様反応、後者は子宮主体のアナフィラキシー様反応と考えられている。前者は心肺虚脱型の羊水塞栓症、後者は子宮型羊水塞栓症(DIC先行型羊水塞栓症)といえる。

### 初期対応

羊水塞栓症の初期対応としては、妊産婦死亡症例評価委員会(代表 池田智明)の「母体安全への提言 2011 Vol. 2」<sup>1)</sup>に記載してあることを着実にを行うことが肝要である(図1)。全身型の羊水塞栓症では未だに救命することが困難な症例も多数あるが、迅速な初期対応は予後を大きく左右する。子宮型羊水塞栓症はDICの早期対応によって救命率は上がる。

### DIC 対策

DIC対策のポイントは、凝固因子の早期からの大量補充と大量の抗線溶療法である。羊水塞栓症のDICは凝固の亢進と線溶の亢進が劇的に進行するので、両者に対して十分な治療を行うことがポ

イントである。羊水塞栓症のDICの特徴を図2に示した。

羊水塞栓症では凝固因子の消費とともに線溶の顕著な亢進が特徴である。FDPが100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ を超えることが多々ある。なぜ羊水塞栓症では線溶が亢進するのであろうか？一つの解釈としてXII因子によるPAI-1の不活化がある(図3)<sup>2)</sup>。その結果tPAが活性化され、最終的にプラスミンが活性化される。線溶が異常亢進するDICは羊水塞栓症や常位胎盤早期剥離などが代表的である(図4)。したがって、羊水塞栓症によるDICでは凝固因子の補充と線溶因子の補充、同時に凝固抑制、線溶抑制を図る必要がある。凝固因子の補充と線溶因子の補充はFFPで、凝固抑制はアンチトロンビンで、線溶抑制はトラネキサム酸やウリナスタチンで行う。具体的な治療内容は下記に示した。

### 抗DIC療法

- 1) FFP(10~15単位)とアンチトロンビン:3,000単位投与,RCC-LR投与は出血の程度で決める。
- 2) その後は検査・症状をみながら輸血:FFP:RCC比1.5以上を目指す。
- 3) 血小板は病態を考慮して投与を考える。
- 4) ウリナスタチン30万単位投与,トラネキサム酸2~4g投与(1時間程度)。
- 5) ステロイド大量静脈投与(発症早期に投与することが重要:500~1,500mg)。
- 6) FOY等は適宜投与。

上記を早期に行えばほとんどのDIC症例で改善が得られるが、それでも難渋する症例はノボセブン(factor VII)1V(4.8mg)静脈投与を考慮する。

かなやま なおひろ 浜松医科大学産婦人科  
〒431-8192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1  
E-mail address: kanayama@hama-med.ac.jp

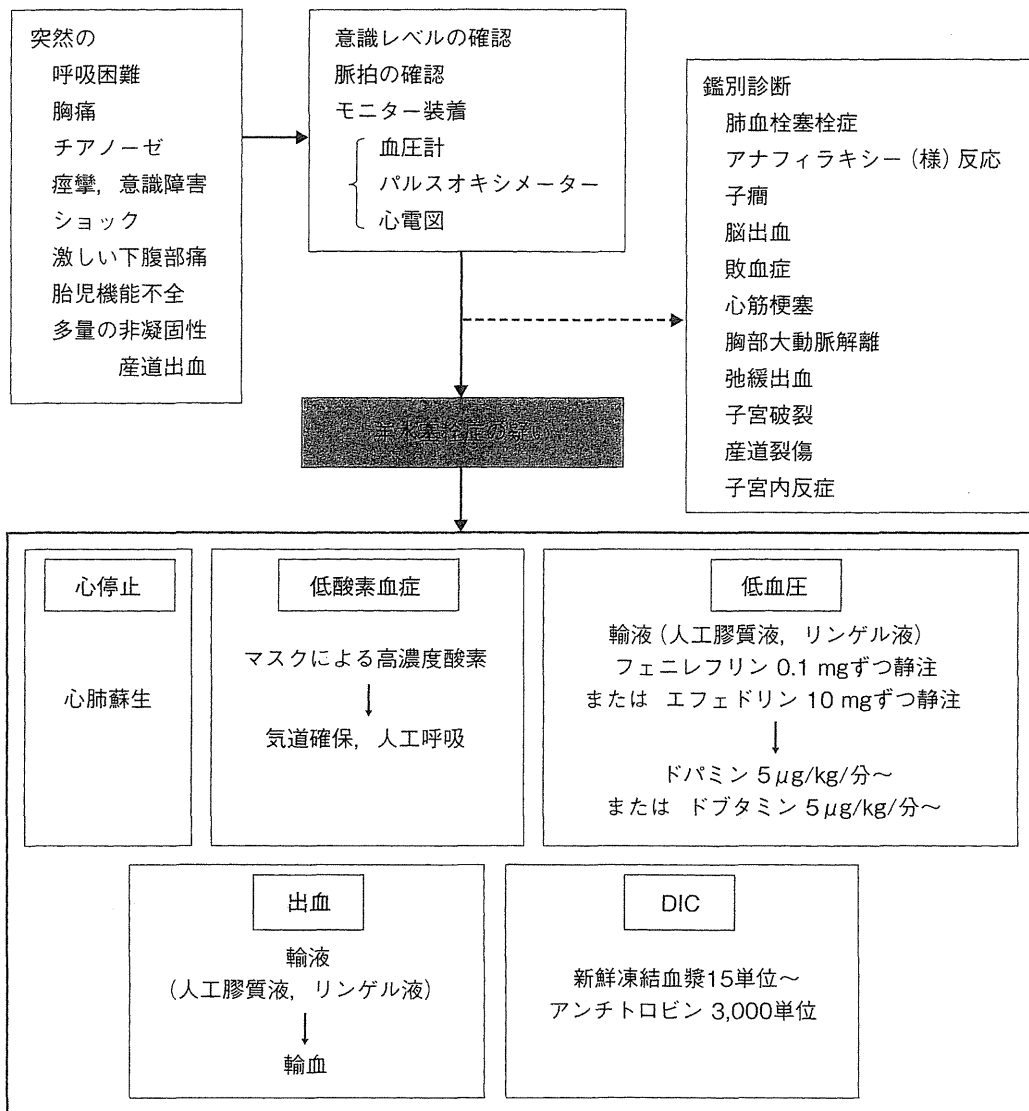


図1 羊水塞栓症の初期対応(妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医学会, 2012)<sup>1)</sup>

※心肺虚脱型の羊水塞栓症では、肺塞栓栓症とアナフィラキシー(様)反応の鑑別が困難であり、この2者も念頭に置いた対処が必要である

※痙攣が認められた場合には、ジアゼパム5~10mg またはミダゾラム2~5mg を静注する

※羊水塞栓症はアナフィラキシー(様)反応と類似した病態であることも示唆されており、副腎皮質ステロイドの投与を考慮すべきである

※診断のためには、フィブリノゲン、血小板、Dダイマーの測定が特に重要である

※STN や ZnCP1 などの測定のため、2~3 mL 程度の血清を遮光凍結保存しておく

する必要はない。

### 輸血療法

DIC, 大量出血時は異型適合血の輸血をためらわない。急ぐ時には具体的にはO型RCC, AB型FFPを投与する。またFFPの早期からの大量投与が重要で、血小板濃厚液は必ずしも初期より投与

### 外科療法

薬物療法で十分な止血効果が得られない場合、子宮全摘術も考慮する。羊水塞栓症は多くの場合アナフィラトキシンが子宮に大量発生しているこ

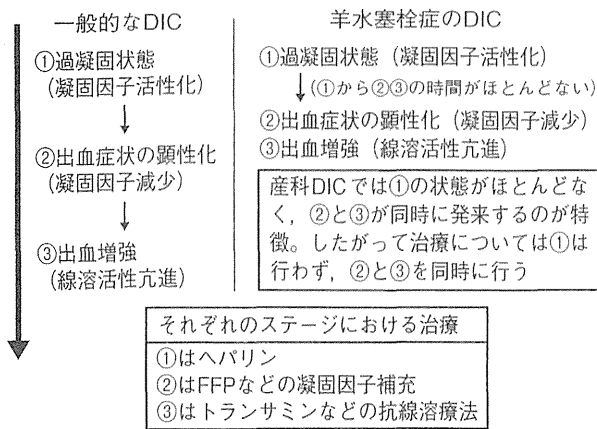


図2 羊水塞栓症によるDICの特徴

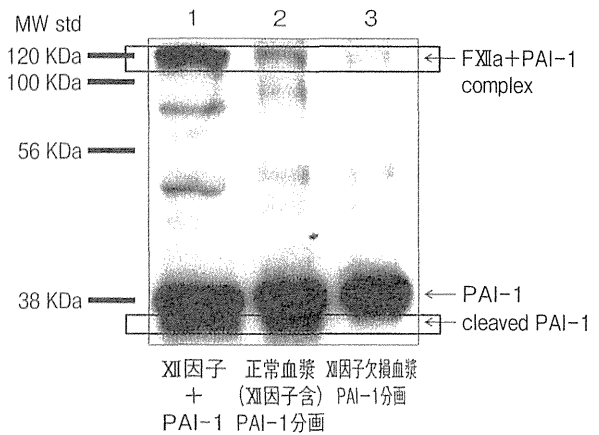


図3 XII因子によるPAI-1不活化 PAI-1のウエスタンブロット(Tanakaら, 2009)<sup>2)</sup>

レーン1: pureなPAI-1+pureなXII因子  
レーン2: 正常血漿をカオリンで活性化  
レーン3: XII因子欠損血漿をカオリンで活性化

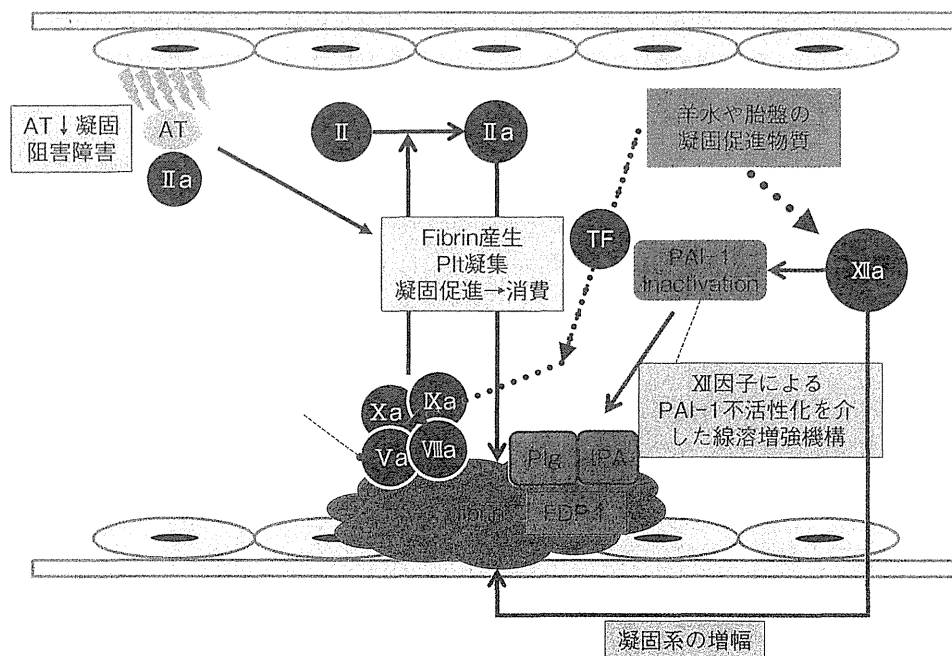


図4 羊水塞栓症のDICの特徴

FFPによる凝固因子と線溶因子(PAI-1等)の補充が大切

とが多く、子宮全摘術によってアナフィラトキシンの除去→病態の改善に向かうことが多い。このような理由から羊水塞栓症の外科的療法としては、子宮全摘術を子宮動脈や内腸骨動脈の塞栓術より優先したほうがよい場合がある。子宮全摘する場合は、可能な限り子宮全摘術を行う。膈上部子宮全摘術はDICが再燃することがある。子宮全

摘術では子宮頸部が軟化しており、第2助手が子宮頸部のオリエンテーションをつけながら手術を進める。術中も出血傾向の有無に留意して行い、適宜抗DICを強化する。普段の手術よりかなり慎重に止血を行う。ドレーンを適切な位置に入れる。ドレーン先端による血管の損傷による再出血のこともあり、素材の柔らかいドレーンを用い

る。ドレーンの先端の位置に気をつける。重症例では心臓マッサージによる胸骨裏面や鎌状間膜から出血していることもあり、閉腹の際注意を要する。

術後の管理としてはICUで呼吸循環管理を行う。手術によりDICは一過性に増悪するのでフィブリノーゲン、FDP、D-dimer、CBCに注意し出血・DICの状態を的確に把握する。大量輸血による高K血症に注意する。必ずカリウムを測定する。心電図のT波の高さに注意する。腎不全も発生しやすくなるので、必要なら早期より腹膜透析を行う。また肝不全などMOFの程度をしっかりと把握することも重要である。

---

### 不幸な転帰の場合の対応

---

妊産婦死亡に至った場合、下記の対応をする。

- 1) 必ず病理解剖を行う。家族が解剖に否定的であっても原因究明の重要性を話し剖検が得られるよう極力努力する。
- 2) 日本産婦人科医学会と各都道府県産婦人科医学会に妊産婦死亡連絡票を提出し、その後事例についての詳細を日本産婦人科医学会に調査票を用いて報告する。
- 3) 施設長に届け出て、調査システムに沿って対応する。

---

### 羊水塞栓症の予防

---

我々が考えている羊水塞栓症の予防対策を下記に列記した。

羊膜、絨毛膜は羊水と母体を隔てる重要なバリアである。卵膜、特に羊膜により羊水と母体アレルギー細胞との接触が制限されているといえる。したがって、卵膜が破綻した時は母体にアナフィラクトイド反応が起こりやすい時と認識して、日常の分娩管理することが肝要である。破水していなければ妊娠中は母体の肥満細胞、好酸球、好塩基球などのアレルギー関連細胞が大量の羊水に曝露されることはない。また破水していたとしても腔内に羊水が漏出されれば、あまり母体アレルギー惹起細胞とは接触しない。なぜならば、腔は

皮膚と同じように厚い重層扁平上皮から形成されていて、母体免疫細胞とほとんど接触することはないからである。破水時、羊水と母体との接触はなるべく少なくしたほうがよいと考えられる。正常な破水は適時破水である。適時破水とは「子宮口が全開大し破水が起こる」ことである。この当たり前に昔から記載されていたことが安全な分娩管理に重要である。したがって、胎児先進部のステーションが高い位置での人工破膜、展退していない症例の破膜は、頸管の円柱上皮あるいは頸管の間質(裂傷がある場合)と接触することからアレルギー反応が起こりやすいともいえる。

クリステレル圧出法や、吸引・鉗子分娩で頸管に負荷がかかったような場合、羊水が母体血中に流入しやすい状況であることを認識する。既往頸管裂傷、アレルギー疾患合併妊娠、切迫早産、妊娠高血圧症候群、低置胎盤、前置胎盤なども羊水塞栓症のリスクが高い。これらのリスクをもつ妊婦の破水時は慎重に経過をみることも重要である。

帝王切開は羊水塞栓症のリスクの高い分娩であることを認識する<sup>3)</sup>。帝王切開の娩出時、必ず羊水が母体の組織と接触し、局所では大なり小なりキニン-カリクレイン系の不活化、XII因子の活性化が生じている。この反応が子宮体部まで及ぶと子宮弛緩症、DIC、すなわち子宮型羊水塞栓症が発生すると考えられる。そこで児の娩出時羊水をなるべくリークさせない、子宮筋層と羊水の接触を最小限にとどめる努力をする。娩出時子宮底をあまり圧迫せずソフトに娩出させることなどが、羊水と母体免疫系の接触を避ける観点から重要と思われる。

### 文献

- 1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医学会：母体安全への提言 2, pp27-31, 2012
- 2) Tanaka A, Suzuki Y, Sugihara K, et al : Inactivation of plasminogen activator inhibitor type 1 by activated factor XII plays a role in the enhancement of fibrinolysis by contact factors in-vitro. *Life Sci* **85** : 220-225, 2009
- 3) Kramer MS, Rouleau J, Baskett TF, et al : Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System : Amniotic-fluid embolism and medical induction of labour : a retrospective, population-based cohort study. *Lancet* **368** (9545) : 1444-1448, 2006

# 羊水塞栓症の概念と 妊産婦死亡例における診断 妊産婦死亡

金山尚裕

---

金原出版株式会社

---



# 羊水塞栓症の概念と 妊産婦死亡例における診断 妊産婦死亡

金山尚裕\*

羊水塞栓症には、心肺虚脱、意識消失などを主症状とするタイプと、DIC・弛緩出血、胎児機能不全などを主症状とするタイプがある。前者は心配虚脱型の羊水塞栓症であり、後者はDIC先行型（子宮型羊水塞栓症）である。組織学的診断においては、肺と子宮が重要である。血管内の羊水成分の検出およびアナフィラクトイド反応の検出がポイントである。血清による補助診断としてZn-CP1, STN, C3, C4, IL-8がある。Zn-CP1, STNが陽性ならば肺動脈に塞栓が存在し、C3, C4が低値ではアナフィラクトイド反応が示唆される。

## はじめに

羊水塞栓症の発症頻度は以前、約2~8万分娩に対し1例程度と考えられていたが、最近ではニアミス例が多いこと、DIC・弛緩出血を主体とする疾患に羊水塞栓症が含まれる例があることより、実際の頻度はもっと高いことが指摘されている。本邦で1989年から2004年までの間に193例が妊産婦死亡で剖検されたが、そのなかで羊水塞栓症が24.3%と第1位であった<sup>1)</sup>。羊水中の胎児成分（胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなど）と液性成分（胎便中のプロテアーゼ、組織因子など）が母体循環に流入することにより発症すると考えられている。しかし最近では羊水の母体循環系への流入のみならず、羊水と子宮の局所的接触あるいは子宮の血管系への少量の流入でもDIC・弛緩出血が発生することも指摘されている。羊水が母体と適合せずアナフィラクトイド反応を生じる症例が多いことから「羊水母体適合不全」という概念が

多くの羊水塞栓症症例の本態であると考えられる。

## 1. 羊水塞栓症の分類

臨床症状から羊水塞栓症は大きく分けて2つに分かれる。心肺虚脱、意識消失などを主症状とするタイプと、DIC・弛緩出血、胎児機能不全など主症状とするタイプである。前者は心配虚脱型の羊水塞栓症であり、後者はDIC先行型（子宮型羊水塞栓症）と言える。病理学的解析では塞栓タイプとアナフィラクトイド対応の2つの組織像がある。心肺虚脱型の羊水塞栓症では肺動脈に塞栓がみられるもの、アナフィラクトイド反応がみられるもの、そして両者がみられるものの3つがある。一方、子宮型羊水塞栓症は子宮間質や血管内皮のアナフィラキシー様反応が特徴的である。

羊水塞栓症の発症機序として羊水の流入量が多く塞栓によるものも一定数は存在するが、羊水に対する母体のアナフィラクトイド反応のほうが多いといえよう。すなわち羊水塞栓症の発

\* Naohiro Kaneyama 浜松医科大学産婦人科（教授）

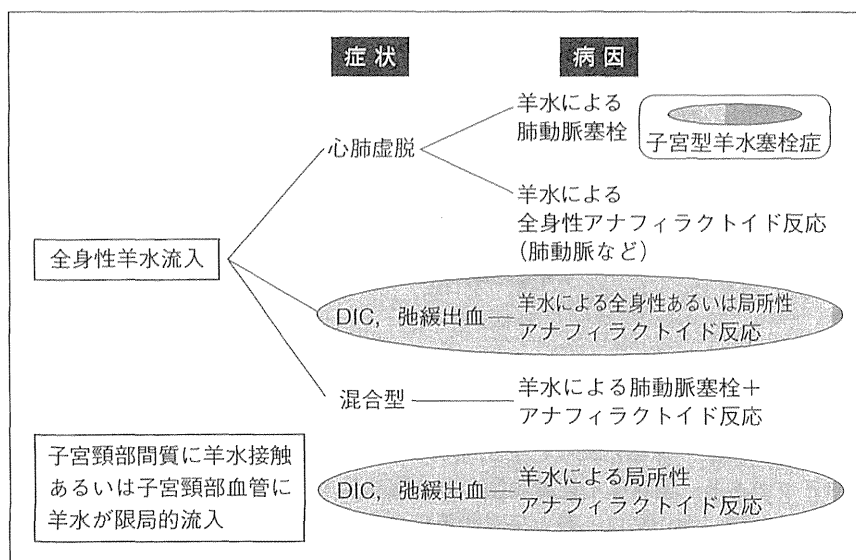


図1 症機序からみた羊水塞栓症の分類づけ

症において羊水の母体循環系への流入は必要条件ではあるが十分条件ではない。発症には羊水中の固形成分の大量流入かあるいは流入した羊水に対する母体のアナフィラキシー様反応のどちらかが必要になる。後者の発症機序が多いと考えられる。図1に羊水塞栓症の病態，病因についてまとめた。

## 2. アナフィラクトイド反応と羊水塞栓症

従来，このタイプの羊水塞栓症は羊水成分が肺動脈に塞栓することにより発症すると考えられていたが，最近の研究によると塞栓によるものよりは肺動脈を主体とした血管攣縮によるものが多いとされている。心肺虚脱症状を主体とするものは突然胸内苦悶を訴え，不穏状態を呈し，チアノーゼ，呼吸困難，咳，痙攣発作を起こす。このような患者は羊水塞栓症の10～15%の患者にあり，いったん発症すると短時間で生命危機に瀕する重篤な疾患となる。このタイプの検査所見としては肺毛細管楔状圧の上昇に伴い，左心室の機能不全を呈する。また，左心室の作業指数が低下し，体循環血管抵抗は低下する。この際，肺において，著明な水泡音を伴う肺水腫が急速に進展する。肺のX線写真は，発症直後には特徴的な所見に乏しく，次第に肺中

心部より両側に均等な浮腫性浸潤を呈することが多い。全身型の代表的な肺組織像を図2に示した。図2aは多くの肺動脈に上皮細胞やデブリリスによる塞栓がみられる。塞栓タイプの羊水塞栓症である。図2bはアルシヤンプルー染色であるが，アルシヤンプルー陽性像の周囲に多数の炎症性細胞の集積がみられることから，羊水によるアナフィラクトイド反応が発生しているケースである。アナフィラクトイド反応による肺動脈の攣縮がおこっていたことが示唆される。

子宮型羊水塞栓症の特徴として，原因不明の下腹痛を伴う胎児機能不全あるいは分娩後に「凝固しないさらさらした血液」から始まりその後，弛緩出血→大量出血→ショックになるパターンである。剖検例をよく調べてみると子宮にアナフィラクトイド反応が発生していることが非常に多い。図3に子宮型羊水塞栓症の子宮におけるアナフィラトキシン産生をみるC5a受容体染色を示した。

## 3. 妊産婦死亡時の剖検について

司法解剖や行政解剖は結果がフィードバックされないため病理解剖を強く勧める（命をかけるぐらいの気持ちで）。病理解剖を行うときは

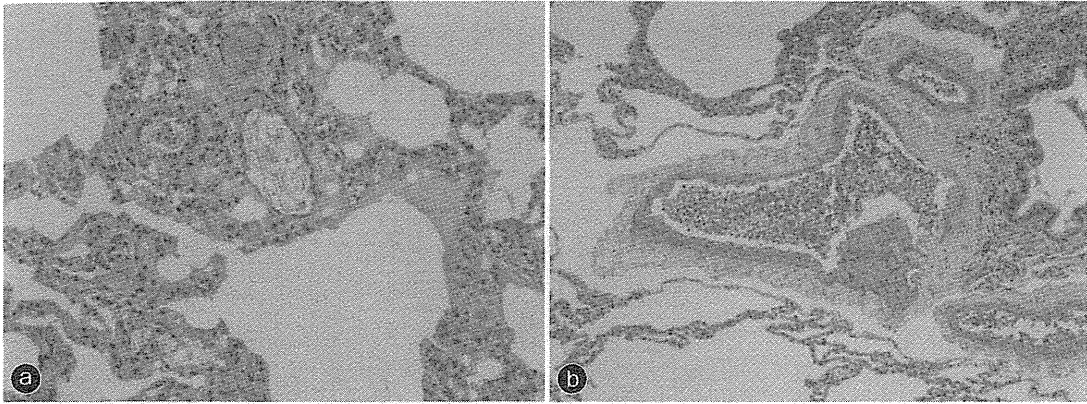


図2 羊水塞栓症の肺病理所見  
a: 羊水の物理的成分による羊水塞栓症, b: アナフィラクトイド反応によると思われる羊水塞栓症。

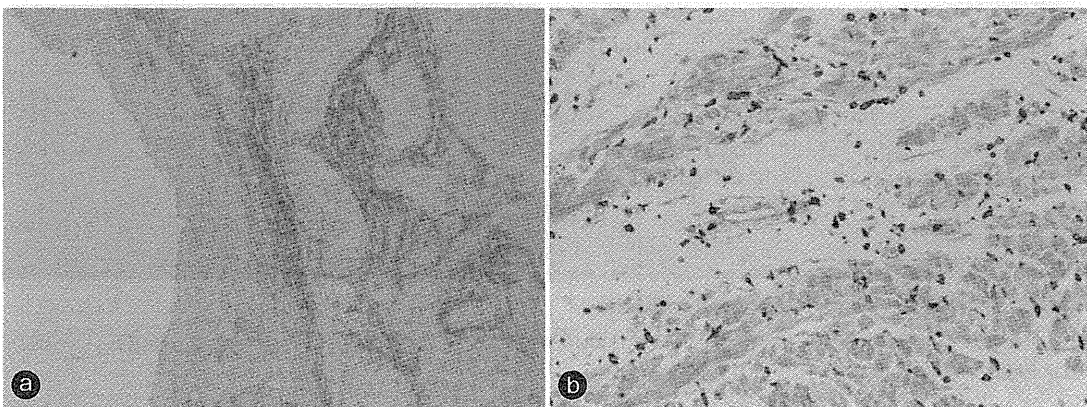


図3 子宮型羊水塞栓症における C5a(アナフィラトキシン)受容体染色  
a: ×10 倍, b: ×100 倍。子宮の間質の細胞(主に遊走細胞)に染色像が見られる。

全国の病理学教室, 病理部に配布してある『妊産婦死亡剖検マニュアル』を参考に行う(図4)。

#### 4. 羊水塞栓症の剖検のポイント

##### 1 肉眼所見

産道に外傷がないか詳細に検索する(ホルマリン固定後に行うのが望ましい)。特に子宮頸部に見られる裂傷は小さなものでも記載する。子宮体部, 底部の浮腫状変化の有無を観察する。肺は浮腫状で出血を伴い, 右室が拡大し, 肝臓はうっ血を示すことがあるが, 特徴的な所見ではない。ときに肺動脈内に胎便, 胎脂, 毳毛がみられることがある。血清を採取し浜松医大産婦人科での解析に供する。血清は遮光しておく。

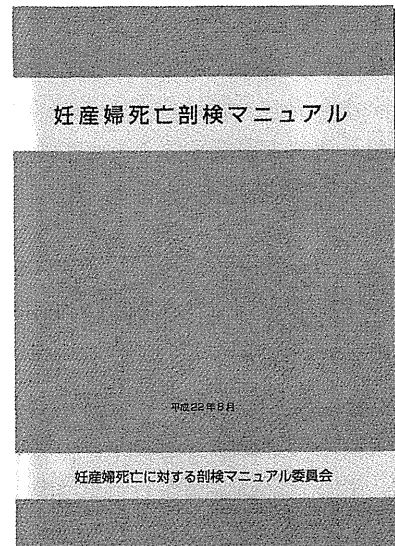


図4 『妊産婦死亡剖検マニュアル』の表紙  
羊水塞栓症の剖検のポイント。

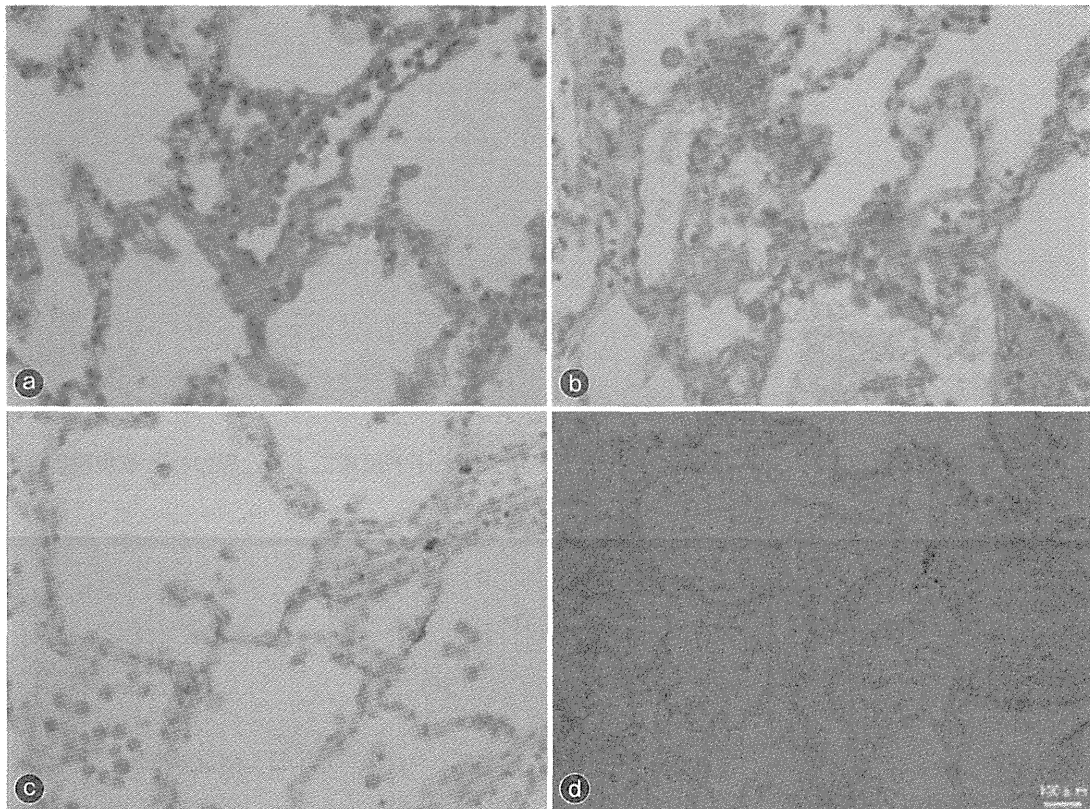


図5 各種染色による羊水塞栓症の肺組織像  
 a: アルシャンブルー染色, b: シアリル Tn 抗原染色, c: サイトケラチン染色, d: 亜鉛コプロポルフィリン-1 染色。

## 2 肺の組織所見

肺血管内に羊水成分を見いだすことが診断に重要である(図5)。羊水成分として胎児皮膚由来の上皮成分, 毳毛, 胎脂, 胎児の腸管や胎便に由来するムチン, 胆汁色素が挙げられる。これらは HE 染色で同定することができるが, 見落とししやすい傾向にあるので, アルシャンブルー染色(メルク社製)やサイトケラチン染色, シアリル Tn 抗原染色, 亜鉛コプロポルフィリン-1 の免疫組織化学染色を併用したほうがよい。凍結切片(ホルマリン固定後でも可, ただしパラフィン包埋はしない)でズダンⅢ染色を行い胎脂由来の脂肪成分を検出することも有用である。また, 両側各葉から最低1個ずつの肺組織標本を採取する。

アルシャンブルーは酸性ムチンを特異的に染色する。羊水は酸性ムチンが多く存在しているので羊水成分を検出する染色法として用いられ

ている。われわれの検討では, メルク社製のアルシャンブルーで染色することによって精度のよい結果を得られることが明らかとなった。他社のアルシャンブルーでは特異性が低くまた感度が悪いこともあり注意を要する。羊水塞栓症の病理診断基準であるが, 厚生労働省研究班の見解では肺動脈にアルシャンブルー染色が少しでも観察されたら羊水塞栓症と判断してもよいとしている。正常妊娠・分娩でも少数のトロホプラストが母体血中に存在する可能性が指摘されている。母体血液は恒常的にトロホプラストと接触しているので正常例でもトロホプラストが母体血中で少量検出される。しかし羊水は母体血液とは直に接してはいないので羊水成分が肺動脈で検出されれば異常所見と考えられる。

肺にアナフィラクトイド反応がどの程度発生しているかを検討することも重要である。C5a 受容体は骨髄系の細胞のみならず, 血管内皮,

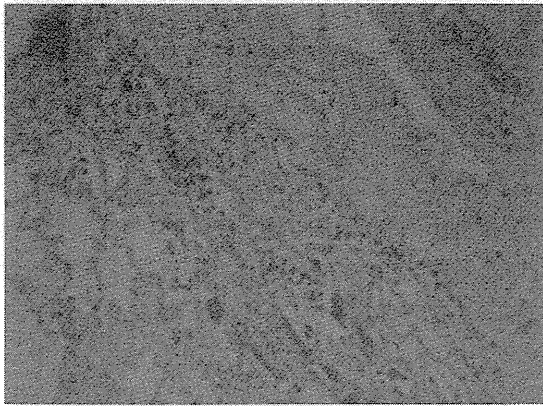


図6 羊水塞栓症の肺のC5a受容体染色  
肺動脈内や肺の間質に陽性細胞が見られる子宮の肉眼、組織所見。

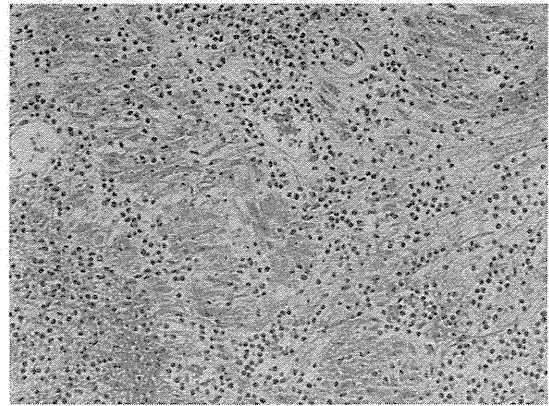


図7 羊水塞栓症の子宮体部組織（HE染色）  
好中球を主体とする炎症細胞が子宮筋層に浸潤している。

間質細胞のアナフィラクトイド反応も検出できることからC5a受容体の免疫染色はアナフィラクトイド反応の発生を判断するのに優れている<sup>2)3)</sup>。羊水塞栓症のアナフィラクトイド反応を発生した肺所見を図6に示した。

### 3 子宮の肉眼、組織所見

子宮頸部、峡部は羊水の流入路になることが多いのでよく観察する。特に内腔側の裂傷や擦過傷の有無をチェックする。子宮は頸部、体部、底部の最低左右6カ所はブロックにし、肺と同様の検索を行う。DICを示す羊水塞栓症には子宮組織内の静脈に羊水成分が検出されることがある。また子宮体部、底部間質に広範な好中球浸潤を示すことがある。

浜松医科大学には全国から血清のみならず、子宮、肺組織も送られている。剖検所見から羊水塞栓症と診断された症例の子宮を解析すると、DICを主体とした羊水塞栓症の特徴的な子宮所見は以下のようなものである。子宮の静脈にアルシアンブルー陽性像が存在し、子宮体部間質では浮腫状変化が発生し、その間質に好中球の浸潤を著しく認めることである（図7）。

症例によっては漿膜側まで好中球の遊走、浸潤が認められる例もある。正常妊婦の分娩時に子宮頸部の組織が浮腫状になり、間質に好中球が遊走することはよく知られている。すなわち頸管熟化反応である。羊水塞栓症では好中球浸

潤が頸部を超えて子宮体部にまで発生していることがわかった。特にDICが先行する羊水塞栓症でその傾向が強いことも認められている。妊娠後期のプロゲステロンの消退や胎児先進部などの伸展刺激により子宮頸部にIL-8などの炎症性サイトカインが発生し、その結果子宮頸部に好中球が遊走し頸管熟化がおこる。それゆえ、頸管熟化は生理的炎症反応とも言われる。DIC先行の羊水塞栓症では子宮体部まで熟化様反応がおこっていることが多い。

C5a受容体染色を行うと上述図3のように、子宮内の血管内皮、間質の細胞、間質に浸潤した炎症性細胞に陽性像が認められる。羊水によりアナフィラトキシシン（C3aやC5a）が産生され肥満細胞などをからブラジキニンなどの炎症性メディエーターが産生されていることが示唆される。

妊産婦死亡例で剖検されなかったが、子宮が摘出されている場合や、救命例で子宮が摘出されている場合は上記のような子宮組織を解析することにより羊水塞栓症の発生を診断できることがある。

### 5 血清マーカーによる羊水塞栓症の補助診断

救命された症例や、妊産婦死亡例で病理解剖が得られないときに血清による羊水塞栓症の補助診断を行うことが勧められる。血清マーカーと

して亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP1)・シアリルTn(STN)・C3・C4・インターロイキン8(IL-8)を測定している。Zn-CP1はHPLC (high performance liquid chromatography) 法, STNはRIA法, C3・C4はTIA法, IL-8はEIA法にてそれぞれ測定している。Zn-CP1やSTNは羊水および胎便中に多く含まれるもので、これらが母体血中に検出されれば胎児成分が母体血中に流入したと考えられる。C3・C4は免疫反応やアナフィラキシー様反応で変化する。IL-8は炎症性サイトカインの1つであり、DICやSIRS, ARDSなどでも高値となる。羊水マーカーである亜鉛コプロポルフィリン-1とSTNについてマーカーの特性を検討してみたところ、剖検症例24例において肺動脈に羊水成分が検出されるか否かで検討すると、亜鉛コプロポルフィリン-1は感度:73%, 特異度:100%, PPV:100%, NPV:69%であり、STNは感度:33%, 特異度:100%, PPV:100%, NPV:47%であり、どちらのマーカーも検出されれば肺動脈に羊水成分が存在することになる。剖検で確定した羊水塞栓症でも、大量輸液、大量輸血後の検体であった場合、遮光が十分されていない検体であった場合、あるいは胎脂などの脂肪成分が主に肺動脈に塞栓している場合は、亜

鉛コプロポルフィリン-1やSTNは検出されないことも考えられる。羊水マーカーの羊水塞栓症に対する感度が100%ではないことはそのようなことを反映しているのであろう。一方、DICが先行する子宮型羊水塞栓症では羊水マーカーの検出率は低く、C3, C4の著明低下, IL-8の高値が特徴である。これは子宮型羊水塞栓症では母体循環系に流入する羊水は少ないが、羊水と子宮の接触により子宮にアナフィラキシー様反応が発生し、凝固線溶系が活性化し、DICが発生したことを示唆するものである。

## 文 献

- 1) Kanayama N et al : Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years : significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 37 : 58-63, 2011
- 2) Haviland DL et al : Cellular expression of the C5a anaphylatoxin receptor (C5aR) : demonstration of C5aR on nonmyeloid cells of the liver and lung. J Immunol 154 : 1861-1869, 1995
- 3) Zwirner J et al : Expression of the anaphylatoxin C5a receptor in non-myeloid cells. Mol immunol 36 : 877-884, 1999

# 産科と婦人科 別刷

Vol. 79 No. 5 (2012年5月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

---



特集 分娩3期, 4期の取り扱い

## 7. 弛緩出血

かみ やま なお ひろ  
金山尚裕

浜松医科大学産婦人科

### 要旨

弛緩出血の原因に胎盤遺残, 子宮平滑筋弛緩, 血管平滑筋弛緩, 峡部裂傷などがある。治療は病因により異なる面があるのでその原因を検索することが肝要である。胎盤遺残は内診・画像, 子宮平滑筋弛緩は臨床経過, 血管平滑筋弛緩は血液検査, 峡部裂傷は内診・画像で診断する。治療として胎盤遺残は胎盤除去, 子宮平滑筋弛緩は子宮収縮薬, 血管平滑筋弛緩は新鮮凍結血漿やアンチトロンビン, 峡部裂傷はメトロリンテルなどによる圧迫止血, 子宮動脈の塞栓術, 外科的処置などを行う。

KeyWords 胎盤遺残, 子宮平滑筋弛緩, 血管平滑筋弛緩, DIC型後産期出血, 峡部裂傷

### 弛緩出血の種類

弛緩出血は子宮弛緩症により発生する。子宮弛緩症は様々な病因により発生するので弛緩出血は症候群ともいえる。子宮弛緩症を起こす要因として, ①胎盤遺残, ②子宮平滑筋弛緩(myotony, 平滑筋自体の収縮力低下), ③血管平滑筋弛緩(coagulo-vasculotony, 線溶亢進による血栓溶解とそれに付随する血管弛緩状態), ④峡部裂傷の4つが代表的な原因と考えると理解しやすい。下記にそれぞれの病態と管理について述べたい。

### 胎盤遺残

胎盤が遺残することにより遺残部位で子宮収

縮が傷害され, その結果生物学的結紮が起これば子宮出血が起こるものである。癒着胎盤などが存在すると遺残胎盤が発生しやすい。診断は分娩直後に子宮腔内を丹念に診察すること, 疑わしい場合超音波断層法を行うことによりほとんどの症例で可能である。それでも判断が難しい場合はMRIを併用すると診断はより確実になる(図1)。分娩後胎盤母体面をしっかりと観察すること, 子宮腔内を探ることにより診断が迅速になる。対応は出血が増量してくるときは胎盤の排出を行うが, その際癒着胎盤の有無に留意する。癒着胎盤が否定的の場合は超音波下に胎盤鉗子を用いて胎盤の除去を行い, 除去後は子宮収縮薬を投与する。画像診断等で癒着胎盤が疑われる場合は大出血の可能性があるため, その場合は子宮動脈塞栓術や子宮全摘も視野に入れて対応する。子宮動脈塞栓術を行いその後





図1 遺残胎盤のMRI(T1強調画像)

胎盤除去を行う、あるいはメトトレキサート(MTX)などで胎盤を壊死状態にして2期的に娩出することが考慮される。

出血が多くなければ子宮収縮薬を投与しながら自然排出を期待し、経過観察することも可能な症例はある。

## 子宮平滑筋弛緩

子宮平滑筋弛緩(myoatony)は子宮筋の疲労から発生するものであり弛緩出血の中では最も多いタイプである。羊水過多、多胎妊娠による子宮筋の過伸展、子宮収縮薬による遷延分娩、子宮筋腫・腺筋症合併妊娠などで発生しやすい。子宮平滑筋細胞の収縮機序が阻害されているので、対応は物理的に子宮底マッサージ、子宮冷罨法、薬物療法として麦角剤、オキシトシン、プロスタグランジン $F_{2\alpha}$ の投与がある。子宮平滑筋弛緩では血液の凝固・線溶系が正常ならば上記治療で改善する例がほとんどである。もし改善しない場合は後述の血管平滑筋弛緩や

峡部裂傷などが合併している可能性が高い。

## 血管平滑筋弛緩

胎盤娩出後正常の経過では子宮内の血管は生物学的結紮により血栓が形成され止血される。しかし過剰の凝固を促進する因子や過剰に線溶を促進する因子が母体血管内に存在すると、全身の血管で凝固因子が消費され子宮の血管内に血栓が産生されない状態となるか、あるいはいったん形成された血栓が溶解してしまうことになる。結果として子宮が収縮しても血管内に血栓が存在しないため出血が持続することになる。真木は凝固異常に伴う血管平滑筋弛緩をcoagulo-vasculoatonyと命名した<sup>1)</sup>。血管平滑筋弛緩は臨床所見としては播種性血管内凝固(DIC)型の後産期出血といえる。胎盤娩出後、裂傷もないのにサラサラした出血があり、その後急速にDIC、弛緩出血に進行するパターンが多い。子宮平滑筋弛緩(myoatony)と血管平滑筋弛緩(coagulo-vasculoatony)の差異を図2に示した。血管平滑筋弛緩では凍結新鮮血漿(FFP)を投与すると子宮の収縮が改善することを経験するが、これはFFP投与で凝固線溶の異常が改善され子宮の収縮が促進されたと考えられる。

われわれの関連施設で行った弛緩出血120例の検討では出血量が2,000~3,000 mLの弛緩出血でもDICが10%程度に発生していた(図3)。産科DICは必ずしも大出血による希釈性の凝固因子低下だけでないことを示唆している。すなわちDIC→子宮弛緩症→弛緩出血という経過の症例があり、このような例では早期のDIC対策が重症化の防止に重要である。

DICが大量出血よりも先行する原因は凝固因子、線溶因子を活性化する生理活性物質が母体血液に流入することが考えられる。それを惹起する最も可能性のある生理活性物質は羊水と胎盤組織であろう。

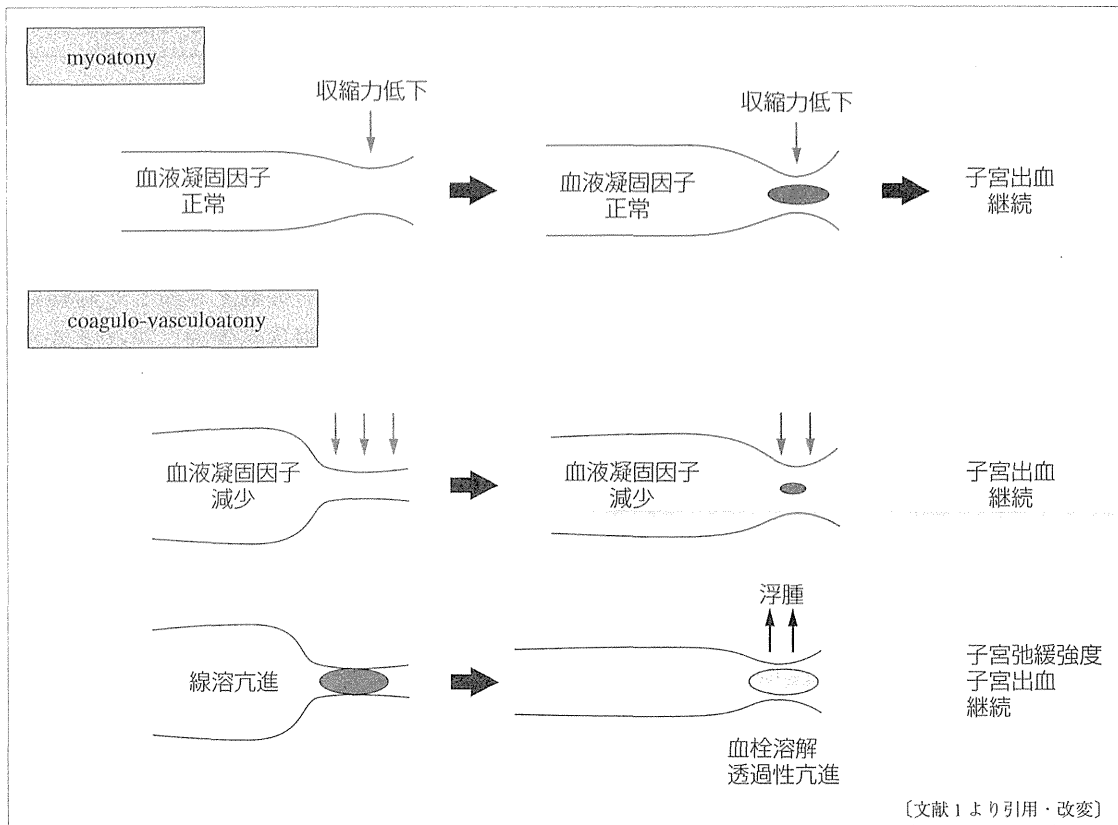


図2 子宮平滑筋弛緩による弛緩出血と血管平滑筋弛緩による弛緩出血の差異

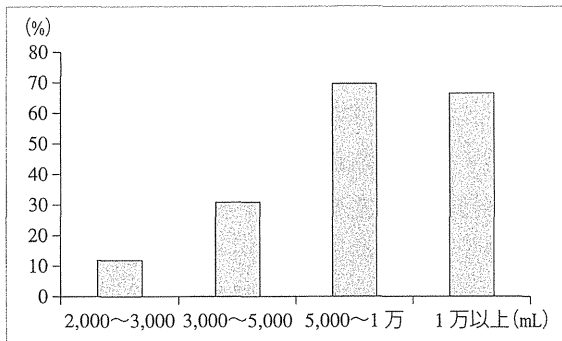


図3 分娩時出血量とDICの発生率

羊水によるDICの発生機序は以下のように想定されている。頸管からの母体血中あるいは組織への羊水流れにより子宮にアナフィラクトイド反応が発生し、凝固線溶因子が活性化する。これが全身性に発生すれば通常の羊水塞栓症となる。このアナフィラクトイド反応が子宮中心に発生すると子宮内の血管内の線溶が亢進

し血管平滑筋弛緩となり子宮腔内へ大量の出血をきたし弛緩出血の状態となる<sup>2)</sup>。血管平滑筋弛緩(DIC型後産期出血)で子宮を摘出した症例の子宮組織を解析すると以下のようなことが判明している。子宮静脈に羊水成分の塞栓がみられ、子宮間質に広く好中球の浸潤がみられる<sup>3)</sup>。さらに補体C5a受容体染色(アナフィラクトイド反応の指標となる)を行うと子宮の間質細胞や遊走細胞、血管内皮にC5a受容体が陽性となる(投稿中)。血管平滑筋弛緩による弛緩出血には羊水によるアナフィラクトイド反応が原因となるものがあり、それは子宮を中心とした羊水塞栓症ではないかと推察できる。このような病態をわれわれは子宮型羊水塞栓症とよぶことを提唱している。羊水流入あるいは接触後の母体異常反応について図4に示した。

胎盤成分の流入による弛緩出血の発生は常位

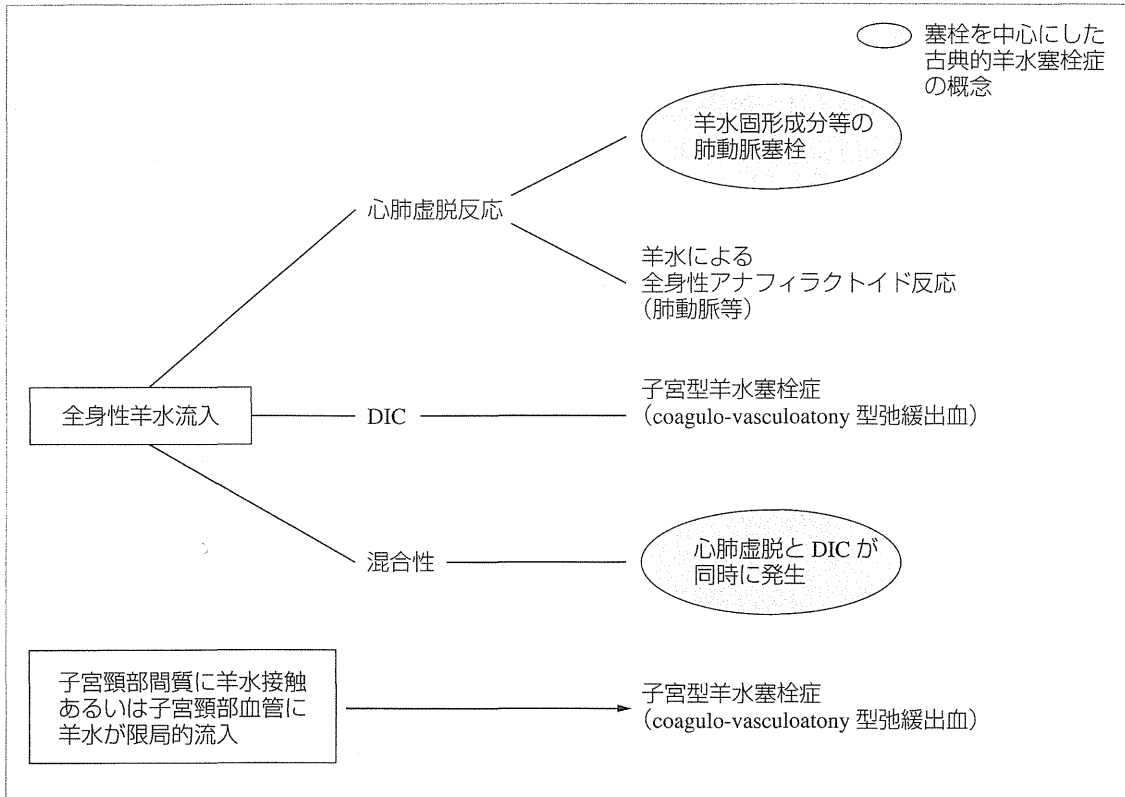


図4 羊水流入あるいは接触後の母体異常反応

胎盤早期剥離でみられる。胎盤の早期剥離により胎盤由来の組織因子が子宮の血管に流入し子宮血管内で凝固・線溶が亢進しDICが発生し血管平滑筋弛緩となる。常位胎盤早期剥離の初期に子宮は血栓形成で硬くなるが、時間の経過とともに線溶が亢進し子宮弛緩状態となり弛緩出血が発生する。

### 峡部裂傷(深部頸管裂傷)による弛緩出血

峡部の裂傷により持続性の子宮出血が起こり、初期は峡部に血腫が形成されるため、だるま型の子宮となる(図5)。

発生当初は子宮体部の収縮は維持されていることが多いが、その後弛緩状態に移行し弛緩出血となる。この機序は不明であるが、子宮峡部は頸部と体部を繋ぐコントロールタワーであり自律神経が密集している。峡部の裂傷によりが

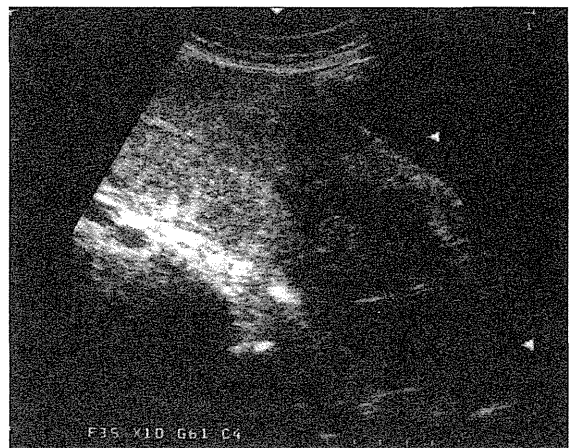


図5 峡部裂傷によるだるま型子宮

体部へ通じる神経経路が傷害され子宮を弛緩状態に導くことが考えられる。また峡部の裂傷は羊水が子宮組織内に流入しやすいことから子宮型羊水塞栓症が発生する可能性もある。いずれにしても峡部の裂傷の診断は難渋することが多く治療が後手に回ることが多い。また子宮弛緩

症やDICも起こりやすいので、分娩後に頸管裂傷がなく子宮内腔から鮮血性の出血があり、エコーでだるま型の血腫をみたら峡部の裂傷と判断する。対応としてはメトロリントルを子宮腔内に挿入し圧迫し1次止血を試みる。ガーゼによる圧迫よりも奏功することが多い。DICが発生しやすいのでフィブリノーゲン値、FDP、D-dimer、血小板は必ず測定する。異常値があればアンチトロンピンやFFPを早めに投与する。メトロリントル挿入とDIC対策で止血が得られることが多いが、これらの処置でも出血する場合は子宮動脈塞栓術や開腹術を行う。

#### 謝辞

MRI、超音波画像を提供していただいた徳永

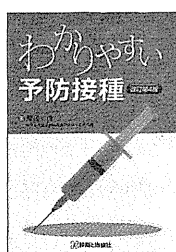
直樹氏に深謝する。

#### ●文献

- 1) 真木正博・他：妊産婦の凝血能と弛緩出血。日本産科婦人科学会東北地方部会誌 1961；9：51-54.
- 2) Kanayama N, 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.
- 3) 金山尚裕：DIC型後産期出血は子宮型羊水塞栓症か？産科と婦人科 2011；83：1253-1259.

#### ●著者連絡先

〒431-3192  
静岡県浜松市東区半田山1-20-1  
浜松医科大学医学部産婦人科  
金山尚裕



## わかりやすい予防接種 (改訂第4版)

帝京大学附属溝口病院小児科教授 渡辺 博 著

●A5判・170頁・定価2,100円(本体2,000円)税5% ISBN978-4-7878-1833-1

●好評書籍の改訂第4版。予防接種に関する基礎知識や具体的な指導・注射方法に加え、Hib、ヒトパピローマ、結合型肺炎球菌ワクチンなど新しいワクチン情報、また予防接種スケジュール表を新たに追加した。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F  
電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776  
<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: [eigyobu@shindan.co.jp](mailto:eigyobu@shindan.co.jp)

(11.04)