

血管内には羊水のムチン成分であるアルシヤンブルー陽性物質(図3)や、胎児成分のcytokeratin(AE1/AE3)陽性物質(図4)を認めた。以上より子宮型羊水塞栓症と診断した。

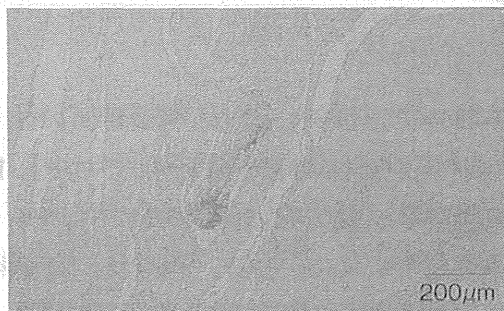


図3 子宮型羊水塞栓症：特殊染色
血管内にアルシヤンブルー陽性物質を認める。



図4 子宮型羊水塞栓症：免疫組織染色
血管内にcytokeratin陽性物質を認める。

評価

摘出子宮を詳細に検索することで子宮型羊水塞栓症の診断に至った。疾患概念の理解と詳細な検索がなければ、弛緩出血と診断された可能性がある。

事例2：40代、経産婦

妊娠37週に下腹部痛と性器出血を認めたため、自ら救急車を呼んだ。搬送先病院では、胎児心拍の消失と胎盤後血腫を認め、常位胎盤早期剥離による胎児死亡と診断した。経膣分娩で2,500gの児を娩出、胎盤には胎盤後血腫を認めた(図5)。以後も出血は持続し、DICを起こし、心肺停止し、集中治療にもかかわらず出血は改善せず、翌日死亡確認となった。

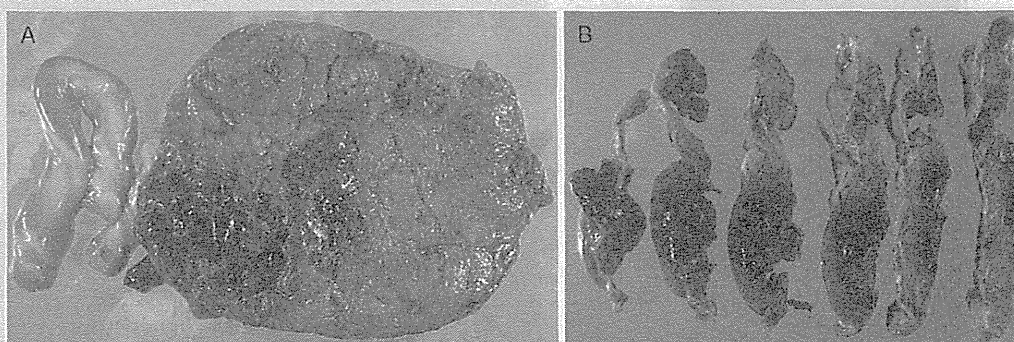


図5 常位胎盤早期剥離

A：母体面に胎盤後血腫を認める。B：剖面。血腫が周囲の胎盤を圧迫し陥没を形成している。

評価

常位胎盤早期剥離により胎児死亡となった妊産婦に対して、経膣分娩により児を娩出させた。しかし出血傾向が持続し、DICを起こし大量出血となり死亡したと考えられた。

提言

- ・妊産婦死亡の主原因である産科危機的出血の症例では、子宮および胎盤の検索を必ず行う必要がある。
- ・検査医は、子宮型羊水塞栓症および常位胎盤早期剥離の疾患概念や病理所見に習熟する。

検索方法について^{2,3)}

- ・子宮は前壁にY字切開を入れて内部を肉眼的に確認し、その後できる限り速やかに十分量の10%ホルマリン(体積の10倍以上)に浸けて固定する。
- ・胎盤は肉眼観察を行い、母体面の血液を強く拭かないように心がけて、子宮と同様に速やかにホルマリンに浸けて固定する。

どちらも血液が豊富であるために固定不良となることが多い。可能であれば、1~2時間固定した後、新しい10%ホルマリンに交換して固定をすすめることを推奨する。そして2日以内に病理診断に提出する。

固定後、

- ・子宮は裂傷の有無、癒着胎盤の有無を確認した上で、できれば水平断(CT断)で割を加えて検索する。血塊が付着している出血点と思われる部分は、出血点を含むように割を加えて検索する。標本作製は、子宮頸部1カ所、体部については漿膜面から内膜面までを連続した切片として胎盤付着部から4カ所、胎盤が付着していない部分から4カ所、切り出すことを推奨する。
- ・胎盤は、臍帯を胎児側と母体側から2カ所、卵膜を1カ所、病変がある部分を含めて4カ所以上の合計7カ所以上について標本作製することを推奨する。

代表的な疾患の病理所見**1. 子宮型羊水塞栓症(DIC先行型羊水塞栓症)⁴⁾**

分娩後より出血が始まり、急速にDIC、弛緩出血に進行する病態で、後述する病理所見がある場合は子宮型羊水塞栓症、症状だけで病理検索を行っていない場合はDIC先行型羊水塞栓症と呼ばれている。古典的羊水塞栓症(心肺虚脱型)と比較して、心肺虚脱症状は軽微である。子宮を検索すると、肉眼所見では深部頸管裂傷を認め、子宮は柔らかく浮腫状で重さも600g以上(通常の産褥子宮は400g程度)を示す。組織所見では、子宮筋層内の血管内に羊水成分や胎児成分を認める。これらは、羊水のムチン成分であるアルシヤンブルー陽性物質や胎児の皮膚成分であるcytokeratin AE1/AE3陽性物質、胎便成分であるZnCP1などである。また、アナフィラクトイド反応が証明されることもある。

2. 常位胎盤早期剥離⁵⁾

正常に子宮壁に付着した胎盤が児娩出前に何らかの原因で剥離する病態で、病理診断する際には胎盤後血腫(retroplacental hematoma)を証明することが重要である。胎盤後血腫は母体面に大きく新鮮なblood clotが存在し、大きさは200cm³が目安となる。これらのblood clotは、胎盤の辺縁に存在する(marginal hematoma)ことが多く、短時間で周囲の絨毛組織を圧迫する。さらに時間とともに乾燥し、固くなる。色も赤色から

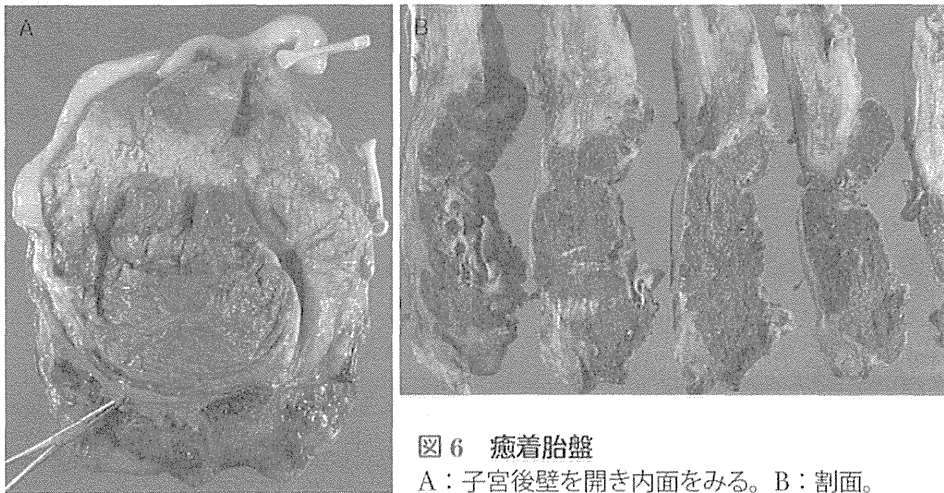


図6 癒着胎盤
A：子宮後壁を開き内面をみる。B：剖面。

赤褐色，時に緑っぽく変色する。そして，周囲に梗塞が伴ってくる。発症後1時間以内の新鮮な胎盤後血腫は，通常分娩後の母体からのblood clotと区別が難しいことがある。小さくて限局した胎盤後血腫は，ホルマリン固定した後も見落とされやすい。罹患部位の母体面が平坦な時やblood clotが剥がれおちている場合は，剖面で観察するとblood clotが周囲を圧排していたり，blood clotが存在したと推測される部位が陥没(indentation)として観察されることがある。

3. 癒着胎盤⁶⁾

癒着胎盤は，絨毛が脱落膜を介さず直接子宮筋層に付着し侵入した状態で，そのため分娩後に胎盤が容易に剥離できない病態である(図6)。これは脱落膜が少ない，もしくは欠落しているために生理的に生じる裂け目が起こらない結果，欠落した脱落膜部や子宮筋層に胎盤小葉が強く付着してしまうのが原因である。癒着胎盤を診断する際は，胎盤だけではなく，摘出した子宮や搔爬した子宮筋層も検索する必要がある。分娩の際に，癒着に伴い胎盤小葉が粉碎してなくなっているため，多くの場合，胎盤では正確に評価することが難しい。摘出した子宮にその胎盤小葉や胎盤が付

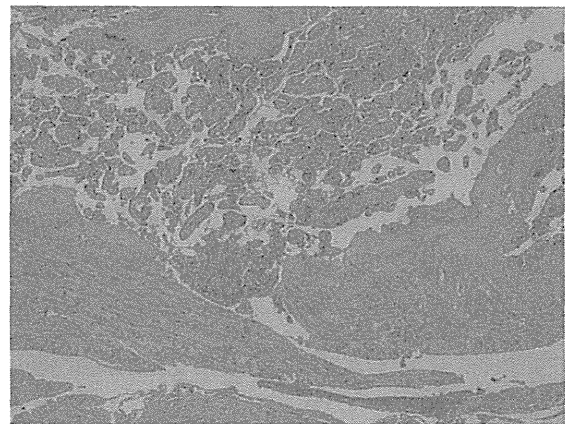


図7 癒着胎盤組織像
脱落膜を欠き，絨毛組織を筋層内に認める。

着していることもある。組織所見では，絨毛組織が脱落膜を介さずに子宮筋層の上もしくはその中へ侵入していること，すなわち脱落膜の欠落を証明することが重要である(図7)。

まとめ

産科危機的出血の原因の確定のためには，子宮および胎盤の双方を十分に検索することが必須である。特に胎児因子，胎盤因子の検索のためにも胎盤の検索は重要である。

文献

- (1) 妊産婦死亡症例検討評価委員会・日本産婦人科医会：母体安全への提言 2013, 2014
- (2) 妊産婦死亡に対する剖検マニュアル委員会：妊産婦死亡剖検マニュアル, 2010
- (3) Rosai J: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 10th ed., Elsevier, New York, pp2632-2633, 2011
- (4) 金山尚裕：羊水塞栓の臨床・病理像からみた分類 人
- (5) 竹内 真：早剥の病理. 周産期医学 43: 447-452, 2013
- (6) 竹内 真：癒着胎盤・前置胎盤. 病理と臨床 32: 524-529, 2014

(竹内 真 Makoto Takeuchi)



基本編

羊水塞栓症の血清検査と子宮病理検査

はじめに

羊水塞栓症の病態は二つに分かれる。突然の心肺虚脱を主症状とするタイプと、DIC・弛緩出血などを主症状とするタイプである^{1,2)}。救命例や剖検や組織所見がない場合は、前者を心肺虚脱型羊水塞栓症と呼び、後者をDIC先行型羊水塞栓症と呼ぶ。

心肺虚脱型羊水塞栓症

- ・初発症状は胸痛，呼吸苦，意識消失，原因不明

の胎児機能不全，不穏状態などが多い。

- ・初発症状から心停止までの時間は極端に短い。

DIC 先行型羊水塞栓症

- ・胎盤娩出後のサラサラした非凝固性器出血が初発
- ・重症の子宮弛緩症を併発
- ・短時間に進行するDIC（発症から1時間程度でフィブリノゲン値が100 mg/dL以下になることが多い）

事例：30代，初産婦

妊娠初期より蛋白尿を認め，妊娠26週より血圧上昇あり，妊娠高血圧腎症と診断された。妊娠32週胎児心拍数図で徐脈が出現し胎児機能不全と診断され，緊急帝王切開術が施行された。児娩出後の術中血圧は60/40 mmHgまで下降し，不穏状態となった。出血量は2,000 gであった。帰室後，血圧97/56 mmHg，脈拍146回/分，意識はやや低下し(JCS I-1)，その20分後に血圧測定不能となった(JCS II-20)。酸素投与，輸血を開始し，抗DIC療法をしながら再開腹した。ここまでの出血量は4,500 mLで，再開腹40分後に心停止となった。ICUへ移動し，心停止から2時間後に死亡確認となった。剖検では肺動脈内にアルシヤンプルー陽性，cytokeratin陽性，STN陽性の胎児由来細胞成分が検出された。ZnCP1 1.6 pmol/mL以下，STN 10 U/mL以下，C3 29 mg/dL，C4 3.4 mg/dL，インターロイキン8 (IL-8) 8 pg/mL以下であった。

評価

直接死因は大量輸血による高カリウム血症であったが，羊水塞栓症が原因のDIC症例であった。剖検結果から羊水塞栓症が考えられた。術中に患者が不穏状態となり血圧が低下したが，羊水が流入したために起こったと思われた。ZnCP1，STNは陰性であったがC3・C4の低下が顕著であり，羊水成分の流入によりアナフィラクトイド反応が起こり，DICが惹起されたものであることが考えられた。

提言

- ・羊水塞栓症の病理診断では複数の染色法で肺に羊水成分を認めることが必要である。
- ・DIC先行型羊水塞栓症では早期よりフィブリノゲン値が低値となる。
- ・羊水塞栓症では羊水流入マーカー（ZnCP1, STN), C3, C4, IL-8 の測定が病態把握に有用である。

血清マーカー検査

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時に、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 ZnCP1・STN・C3・C4・IL-8 を測定している。ZnCP1 は HPLC (high performance liquid chromatography) 法, STN は RIA 法, C3・C4 は TIA 法, IL-8 は EIA 法を用いる。ZnCP1 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 は抗原抗体反応を補助し、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 (表 1)。

羊水マーカーである ZnCP1 と STN についてマーカーの特性を検討してみた。剖検で羊水塞栓症が確定した 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、ZnCP1 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。なお、ここでいう羊水塞栓症は、臨床的にはほとんどが心肺虚脱型羊水塞栓症である。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、遮光が十分されていない検体、そして

表 1 各血清学的検査項目と意義

	検査項目と正常値	検査の意義
血清マーカー (羊水流入のマーカー)	ZnCP1 [1.6 pmol/mL 未満]	胎便中に大量に含まれる物質 HPLC法により測定 405 nm の励起光に対し、580 nm, 630 nm の蛍光を発する
	STN [正常値: 46 IU/mL 未満]	ムチンを構成する母核構造の中の糖鎖 胎便中の高分子ムチンを認識
アナフィラクトイド反応	C3 [80 ~ 140 mg/dL] C4 [11 ~ 34 mg/dL]	自然免疫系の主要な物質 炎症やアレルギーで活性化される 左欄括弧内は非妊婦の値 妊婦はこの正常値よりも高値をとる
高サイトカイン血症	IL-8 [20 pg/mL 未満]	炎症性サイトカインの一つ DIC や SIRS・ARDS などでも高値となる

表2 羊水塞栓症の病型別血清マーカーの比較

	心肺虚脱型 (n=21)	DIC先行型 (n=60)
ZnCP1**	5.6±8.0	2.1±1.9
STN	58.7±106.0	19.6±26.4
C3*	99.8±34.0	62.5±22.9
C4*	21.1±9.9	11.8±5.8
IL-8	2,348±6,970	5,742±2,434

* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$

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、ZnCP1 やSTNは検出されないことも考えられる。血清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と考えられる。一方、DICが先行するDIC先行型羊水塞栓症(組織所見がある場合は子宮型羊水塞栓症)では血清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くとも、羊水と母体免疫系と接触すること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が発生したことを意味するものと考えられる。表2に、心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症のマーカーの値を示した。

C1 インヒビター

突然の浮腫をきたす遺伝性血管浮腫の原因は、C1 エステラーゼインヒビター(C1 インヒビター)欠損であることが知られている。浮腫の部位として四肢の皮膚が多いが、消化管に発生すれば腹痛、下痢などをきたし、喉頭に発生すれば喉頭浮腫により窒息死することもあり救急疾患として重要である。発作の原因として、各種ストレス(寒冷曝露、外傷、組織圧迫、感染)とエストロゲンの高値状態(ピル服用、妊娠等)があげられている。

わが国の遺伝性血管浮腫の患者数は数百人程度といわれていたが、実際はもっと多くの患者がいることが指摘されている。遺伝性血管浮腫は三つのタイプに分類されている。Type 1: C1 インヒビターの低下, Type 2: C1 インヒビターの機能低下, Type 3: C1 インヒビターは正常量, 妊娠中に発症, あるいは女性ホルモン投与により発症→XII因子のmutationが考えられている。組織学的には、真皮下の広範な浮腫が特徴である。血管浮腫とじん麻疹の違いは、組織学的にはじん麻疹は皮下浮腫であり、血管浮腫は皮下より深部の間質の血管周囲の浮腫である。血管浮腫では、ある血管周囲に浮腫が発生すると、徐々にその初発部位を中心に浸潤性に浮腫が広がるという特徴がある。最近我々はC1 インヒビター活性が羊水塞栓症で低下していることを報告した³⁾。死亡例では特にC1 インヒビターの低下が著しく、25%を切る症例も多数存在していた(図1)。

C1 インヒビターは補体系の抑制のみならず、キニン系、線溶系にも直接作用する。羊水塞栓症の子宮弛緩症(子宮浮腫)、DIC、アナフィラキシー様反応はC1 インヒビターの低下症から発生することを報告した。C1 インヒビターの測定は羊水塞栓症の診断、病態把握に今後重要になると

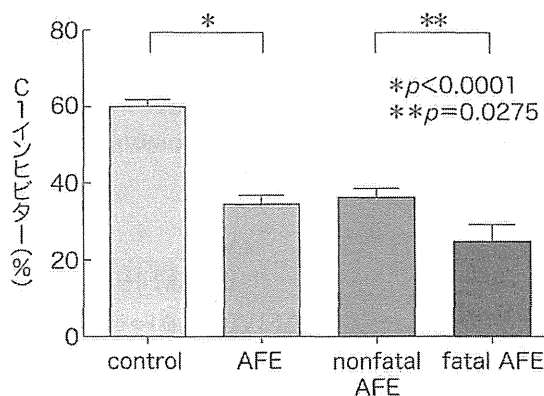
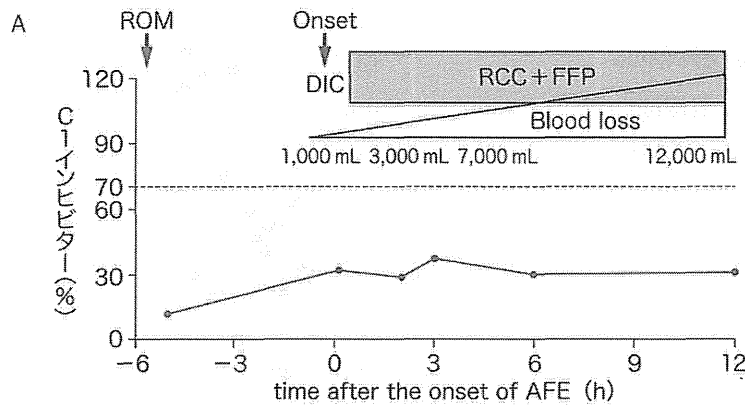
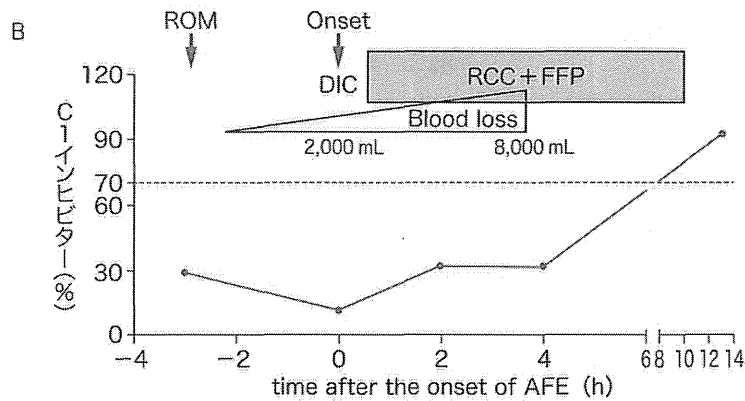


図1 C1 インヒビター値と羊水塞栓症

AFE: 羊水塞栓症 nonfatal AFE: 羊水塞栓症救命例 fatal AFE: 羊水塞栓症死亡例



発症前 C1 インヒビター 30%であったが、
FFP 等との治療で上昇し救命された



発症前 C1 インヒビター 30%であったが、
FFP 等との治療で上昇し救命された

図 2 発症前から採血できた羊水
塞栓症の C1 インヒビター
の推移
A: 死亡例 B: 救命例

考えられる。

C1 インヒビターは羊水塞栓症の予知に使用できる可能性がある。浜松医科大学に送付されている血清はほとんどが発症後のものであるが、発症前の血清が送付されることもある。図 2 に発症前後に C1 インヒビターが測定できた症例で、死亡例(A)と救命例(B)をそれぞれ示した。いずれも、羊水塞栓症発症前から C1 インヒビターが低値で、FFP の投与により C1 インヒビターが増加した症例は救命され、増加しなかった症例は死亡している。C1 インヒビター測定により、羊水塞栓症へのハイリスク群を抽出できる可能性を示している。すなわち、妊娠後期に C1 インヒビターの測定を行い、低値群は羊水塞栓症のリスクがあり、破水時に厳密な管理を行うことで羊水塞栓症への

迅速な対応、あるいは予防ができる可能性がある。

病理診断

心肺虚脱型羊水塞栓症では肺の血管に羊水成分、あるいは胎児成分をほとんどの例で認める。一方、DIC 先行型羊水塞栓症では子宮の変化が顕著である。肺と子宮の特徴について以下に述べる。

1. 肺の肉眼所見

肺は浮腫状変化を示していることが多い。濡れ雑巾を絞ったように水分が貯留していることもある。

2. 肺の組織所見

1) 羊水成分の検出

両側各葉から最低 1 個ずつの肺組織標本を採取する。肺血管内に羊水成分を見出すことが診断に重要である。アルシャンブルー染色(メルク社

製)やcytokeratin, STN抗原, ZnCP1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時に有用である。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ことは想定できる。しかし羊水は母体血液とは直接, 接してはいないので羊水成分が肺動脈で検出されれば特徴的所見と考えられる。

2) 浮腫状変化

HE染色やアルシャンブルー染色で, 肺胞や間質に浮腫状変化を観察する。

3) アナフィラクトイド反応の検出

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, 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。

3. 子宮の肉眼所見

子宮の所見としては子宮の血管浮腫, すなわち子宮弛緩症である。血管浮腫の指標として子宮重量がある。現在まで浜松医科大学に集積されている臨床的羊水塞栓症(救命例含む)の, 子宮重量の集計を図3に示した。34症例で平均子宮重量は1,013.3gであった。産褥0~1日の平均子宮重量が400g前後であることを勘案すると, 羊水塞栓症では子宮が重いことが判明している。

4. 子宮の組織所見⁴⁾

子宮は頸部, 体部, 底部の最低左右6カ所をブロックにし, 肺と同様の検索を行う。

1) 子宮の静脈で羊水, 胎児成分を検出。染色は

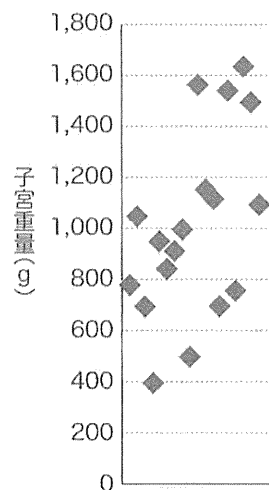


図3 羊水塞栓症の子宮重量

HE染色, アルシャンブルー染色, cytokeratin染色, ZnCP1染色, STN抗原

- 2) 子宮血管にDICの所見(子宮血管において多発性血栓とエオジン陽性成分の消失。エオジン陽性は血液中のフィブリノゲンなどの血漿蛋白が十分存在する時に検出される)
- 3) 間質浮腫: HE染色やアルシャンブルー染色で間質浮腫像(アルシャンブルー染色は母体血管での羊水成分の検出のみならず, 間質の浮腫を観察するにもよい。アルシャンブルー染色で間質がび漫性に染色されれば, 浮腫が存在していたことを意味する)
- 4) 間質における炎症性細胞浸潤およびアナフィラクトイド反応の検出(C5aR染色で間質に広範な陽性像が観察される)

羊水塞栓症の子宮組織におけるアルシャンブルー, cytokeratin, ZnCP1による羊水成分の検出を図4に, アルシャンブルー染色による子宮の間質浮腫の検出を図5に示した。

また, 図5の臨床的診断と病理診断をあわせた羊水塞栓症の診断分類を図6に示した。

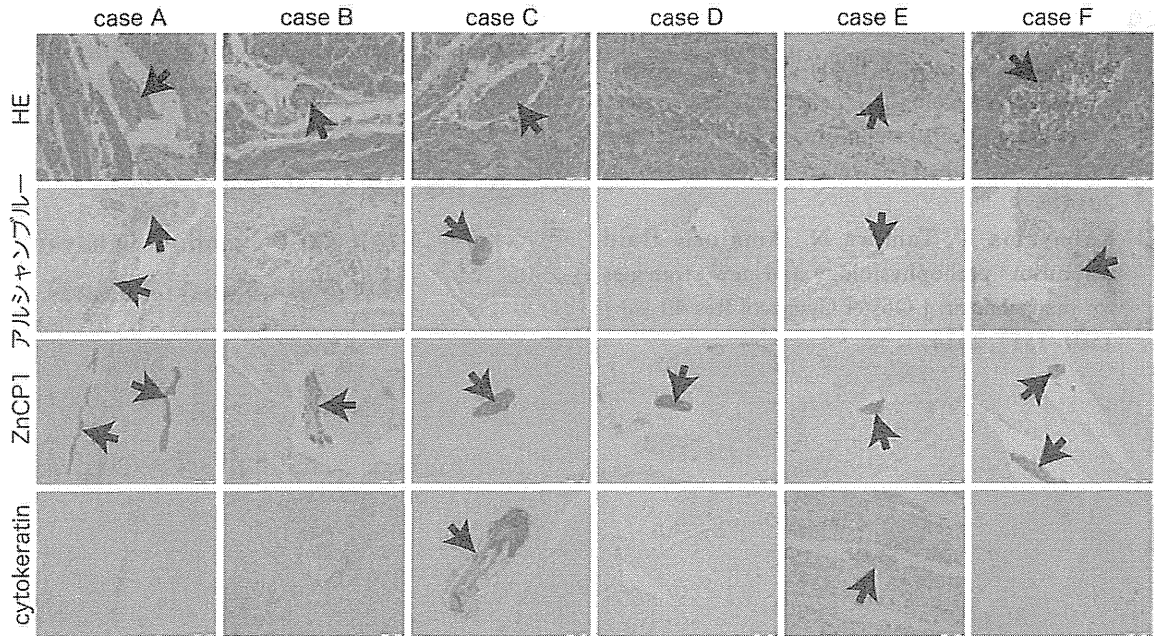


図 4 羊水塞栓症の子宮における各種染色による羊水成分の検出

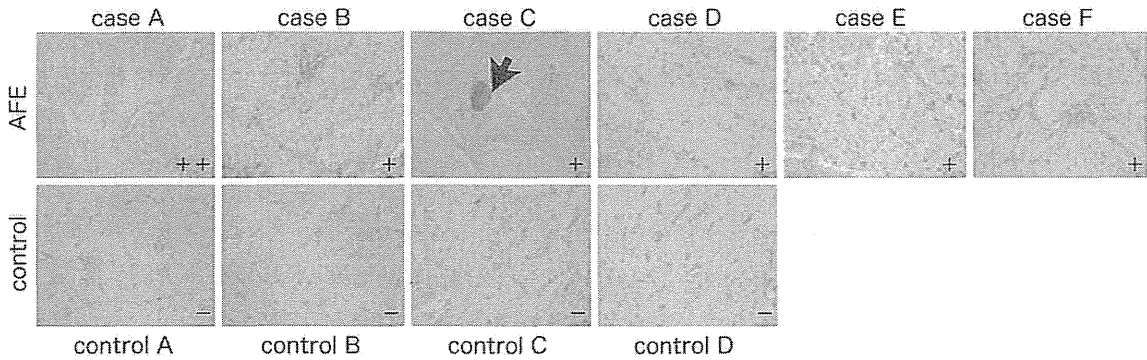


図 5 羊水塞栓症の子宮の間質浮腫

アルシャンブルー染色は羊水成分の検出に使用されるのみならず、間質浮腫の証明に有用である。すべての羊水塞栓症で間質浮腫を認める。case Cは血管内にもアルシャンブルー染色陽性になっている。

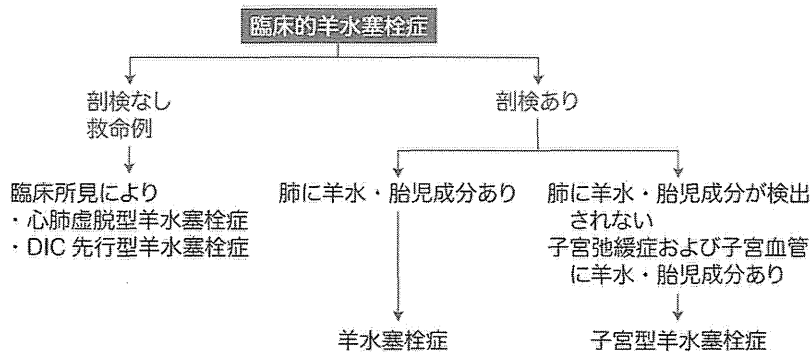


図 6 羊水塞栓症の診断分類
なお、摘出子宮がある場合、子宮病理所見と臨床所見により子宮型羊水塞栓症と診断できる場合がある。