

Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷

Saving mothers lives in Japan

日本
の
妊産婦を
救うために
2015

企画 石渡 勇 池田智明
監修 日本産婦人科医会医療安全委員会
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) 池田班
編集 関沢明彦 長谷川潤一

東京医学社

総論

厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の取り組み

はじめに

われわれの厚生労働省研究費による妊産婦死亡に関する研究も、2015年には10年目を迎える(表1)。ここで、これまでの活動を振り返ってみる。

厚生労働科学研究における 妊産婦死亡に関する研究の歴史

これまでの妊産婦死亡に関する厚労研究としては、1995年度から始まった厚生省心身障害研究「妊産婦死亡の防止に関する研究(主任研究者 東京女子医科大学教授 武田佳彦)」がある。この研究の特記すべき業績は、分担研究として行われた「妊産婦死亡の原因の究明に関する研究(主任研究者 国立医療・病院管理研究所主任研究官 長屋憲)」である。厚生省情報統計部に登録されていた1991、1992年の妊産婦死亡症例230例のうち、調査可能であった197例に關与した施設である病院、診療所、助産所、計327施設について、周産期専門の医師が現地聞き取り調査を行った。その結果、72例(36.5%)が総合的に判断して「救命の可能性」があったと結論づけられた¹⁾。また、先進諸國中、わが国で妊産婦死亡が高い理由として、分娩施設と医師、助産師が相対的に分散していることをあげた。この種の研究はレビューとして当時としては画期的であり、医学的、行政的にみても理にかなった結論であった。しかし、その公表の仕方から一部で批判の対象となり、その後このような研究は継続されなかった。

表1 「妊産婦死亡」に関する2006年度からの厚生労働科学研究の名称

2006～2008年度 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」
2009～2011年度 成育疾患克服次世代育成基盤研究事業「妊産婦死亡及び乳児死亡の原因究明と予防策に関する研究」
2012～2013年度 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」
2014～2015年度 地域医療基盤開発推進研究事業「周産期医療と他領域との効果的な協働体制に関する研究」

厚生労働省科学研究「妊産婦死亡班」の 再出発

筆者は、2006年から厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」の研究代表者として、妊産婦死亡に関する研究を再開した。2006～2008年度の3年間の研究成果である最終報告書に、五つの提言を行ったが、それぞれについて以下に解説する。

(提言1) 死亡診断書に妊娠チェック欄を加えるなど、妊産婦死亡とその状況について正確に把握する

妊産婦死亡統計の「過少届出問題」は、先進諸国において早くから指摘されており、正確な統計を行うためにさまざまな取り組みや提言を行って

きた。例えば、死亡診断書に妊娠していたか否かを記載する、妊娠チェック欄を設けるなどである。また、妊娠可能年齢の女性の死亡診断書と出生証明書の間で、年齢、住所、名前などをマッチングするリンケージ法も米国を中心に行われている。われわれは、2007年における10～49歳女性の16,301件の死亡票と、死亡日からさかのぼって1年間以内の出生票を、女性の生年月日と住所地符号でリンケージした。その結果、妊産婦死亡として届けられていない死亡で、実際には妊産婦死亡として数えられるべき症例は、少なくとも17例の間接産科的死亡と、5例の直接産科的死亡の計22例と推定した(表2)。2005年の国の統計による妊産婦死亡は62例であるが、それにこの22例を追加すると、妊産婦死亡率は3.5%増加して5.7から7.4となる。また、間接産科的死亡は20%から、欧米並みの41%になることがわかった。

(提言2) 脳血管障害、急性心疾患、敗血症などの母体救急疾患にも対応できるように周産期医療体制を再構築する

2008年に、都立墨東病院の妊婦脳出血死亡例に端を発した分娩の安心・安全問題において、本研究班の妊娠関連脳血管障害に関するデータ、例えば、脳出血は1カ月に全国で約10例発生しているというデータが活用された²⁾。この際、妊婦の一般救急の充実を求めて、「周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会」が厚生労働省で開かれ、2010年の周産期医療整備指針改正につながった。この懇談会において、産婦人科、救急救命科、新生児科との連携が模索されたが、脳神経外科、循環器科などの関連診療科は参加しておらず、その点でバランスを欠いていたことは否めない。

われわれ厚労研究班は、2008年に全国の周産

表2 レコードリンケージ法にて妊産婦死亡登録漏れが疑われた22例の内訳(2005年)

間接妊産婦死亡 17例
脳出血・くも膜下出血 10例
急性心臓死 5例
心筋症 1例
大動脈解離 1例
直接妊産婦死亡
肺血栓塞栓症 5例

母子医療センターと大学病院に、一般救急疾患(敗血症などのICU疾患、成人急性脳疾患、成人急性心疾患、成人外傷)に対応可能か否かをアンケート調査した³⁾。その結果、総合周産期母子医療センターの約1/4の施設が、一般救急症に対応不可能と答えた。そのほとんどは、子ども病院がセンターを標榜している施設であった。日本では、未熟児新生児医療センターを基盤に、周産期医療センターが展開してきた経緯があるが、これら施設は、成人の救急疾患に対して対応できないという問題が明らかになったのである。その後、行政的には、母体救急医療は一般救急医療に包含されて取り扱われるようになってきている。しかし、母体と胎児という二つの生命を取り扱う特殊性に十分な配慮がなされなければならない。

(提言3) 周産期医療内の医師・助産師・看護師の協働体制(スキルミックス)を確立する

本研究班が発足した時代には、産科医や助産師などの周産期に携わる職種の絶対数が不足していることが大きな問題となりつつあった。妊産婦死亡減少のみでなく、周産期死亡などの減少にも配慮したシステムが必要であり、これらに成功している地域に学ぶという目的で、都道府県ごとの妊産婦死亡率と周産期死亡率をプロットした。妊産婦死亡率を1年間で表すと、1人の増減でも大き

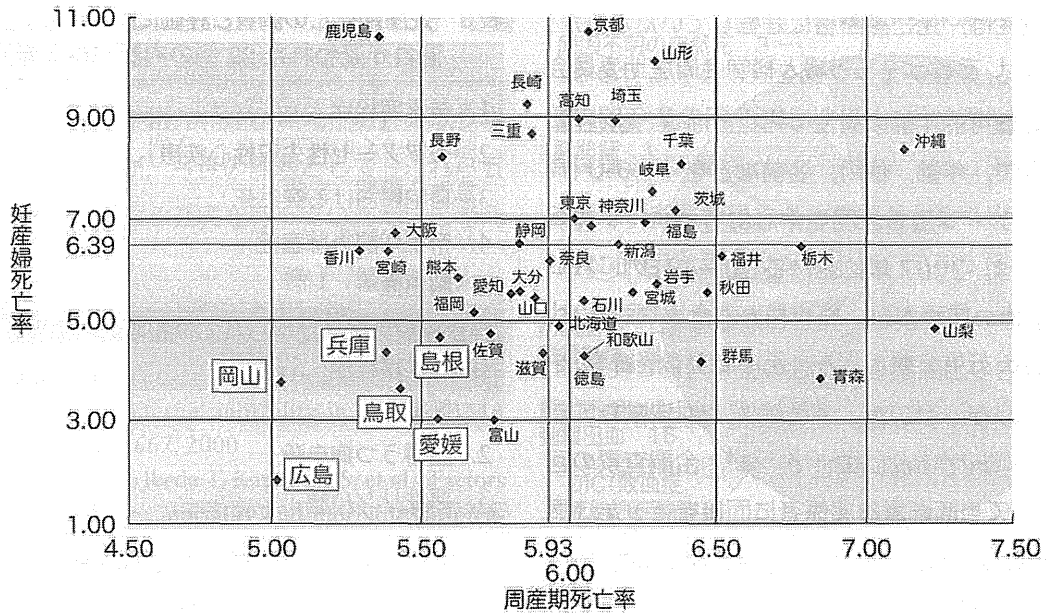


図1 妊産婦死亡率と周産期死亡率の相関関係(1995～2004の10年間)

く変化するため、1995～2004年の10年間の平均を計算した(図1)。妊産婦死亡率が最も低い県は広島県(1.84)であり、その他、愛媛、鳥取、岡山、島根と中四国地方の諸県が低い値であった。周産期死亡率からみても、これらの地域が優れていた。その後の分析により、この地域は、比較的早期から周産期施設の集約化と重点化が推し進められたことと、人的な周産期ネットワークが良好であることなどが、周産期医療の指標が良好である理由と考えられた。

(提言4) 専門性・信頼性・中立性を担保した妊産婦死亡の評価システムを構築する

2006年2月、福島県立大野病院において産婦人科医師が業務上過失致死罪および医師法(異常死届出義務)違反のため逮捕された事件は、検察に対して、産婦人科医のみでなく医療界からの強い批判と抗議を引き起こした。帝王切開術の手技という医療行為が、刑事裁判の対象として裁かれたためである。この事件の前(2005年)から、医療

の透明性を求めて内科学会を中心に、「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」が始められていたが、大野病院事件はこの流れを加速し、「医療安全調査委員会」法案が検討された。政権が交代したためにこの流れは一時中断したが、再度2014年6月には医療法の改正に医療事故調査制度が盛り込まれ、現在、施行するためのガイドラインが考案されており、2015年10月から施行される予定である。

わが国の妊産婦死亡の調査と評価に関するモデル事業

われわれ厚労科学研究班はモデル事業として、2006年から、独自に妊産婦死亡の第三者評価を始めた。国立循環器病センター(当時)の倫理委員会承認を得た後に行ったが、当時のモデル事業は、現行のもの、①当該産科施設と遺族の同意を得ること、②調査者が直接、施設にうかがい聞き取り調査することの2点が異なる。概要は以下であ

る。

対象として、日本産科婦人科学会周産期委員会データベースから、2004、2005年の2年間の死亡例を抽出した。当該施設長と産婦人科診療科長の承諾を得た場合に限り、死亡患者遺族の承諾を書面と口頭で得た。遺族の承諾を得た症例に対して、施設長、産婦人科診療科長に調査票(症例の社会的背景、妊娠分娩の経過、死亡に至る経緯等)を送付し、当該施設から一部調査票が返送されてきた後に、選抜された調査担当者が、全調査票の回収を兼ねて当該医療の関係者に面接を行った。調査担当者は、調査した結果から当該症例の症例報告書を作成し、評価委員による症例検討評価委員会を開催し、死亡に直接結びついたと考えられる原因の確定と救命の可能性についての検討を合議によって行った。

その結果、モデル事業として5例において、死亡した医療機関と遺族の同意が得られ検討した。一方、その他の7例は、医療施設の同意が得られず先に進めなかった。遺族の不同意で検討されなかった症例はなかった(表3)。医療施設側にこの事業へ参加することの動機づけを強くする方策と、日本産科婦人科学会周産期データベース以外に対象の確保策を考えることが必要であった。その後、2010年に日本産婦人科医会の協力を得て、現行の妊産婦死亡登録事業となったが、その間、5年を要した。

(提言5) 妊産婦死亡に対する病理検査および解剖検査ガイドラインを作成する

妊産婦死亡において、病態と死との関連を考案し、正確な死因を究明するために解剖検査(剖検)は必須である。しかし、わが国において、妊産婦死亡という稀で比較的特殊な領域において、必ずしもすべての病理医および法医が十分な知識をもち合わせているとは限らない。英国で行われてい

表3 妊産婦死亡の調査と評価に関するモデル事業

情報収集と評価ができた症例
1. 羊水塞栓症
2. チアノーゼ性先天性心疾患
3. 自宅における突然死
4. 帝王切開後肺塞栓
5. 脳出血
当該施設の同意が得られず情報収集と評価ができなかった例
1. 肝臓癌
2. 産褥うつ病自殺
3. 悪性リンパ腫
4. 肺塞栓症
5. HELLP症候群
6. 原発性肺高血圧症
7. 妊娠高血圧症候群, 脳出血

る妊産婦死亡の登録、評価方式は、個々の報告に対して、剖検の質を評価し、妊産婦死亡の剖検にあたっての注意点を具体的にガイダンスとして普及させている。わが国においても、同様なシステムの構築と啓発を行う必要があった。

われわれ研究班は、まず過去の剖検結果を調査するべく、1989年から2004年までの日本病理剖検輯報に登録された妊産婦死亡193例について検討した(図2)。最も多い原因は羊水塞栓症であり、解剖診断と臨床診断の異なることの多かった疾患は、羊水塞栓症、敗血症・死胎児によるDIC、産道裂傷、内科的・外科的合併症であった⁴⁾。

次に、2010年、英国にならって、病理検査と解剖検査の標準化のために「妊産婦死亡剖検マニュアル」を作成し、全国の病理部門、法医学教室および周産期センターに約1,200部を配布した。

おわりに

以上、厚生科学研究「妊産婦死亡班」の取り組みを述べてきたが、今後の課題として、これら五つの提言のさらなる充実を行っていきたいと考えている。

文献

- (1) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M, et al : Causes of maternal mortality in Japan. JAMA 283 : 2661-2667, 2000
- (2) Yoshimatsu J, Ikeda T, Katsuragi S, et al : Factors contributing to mortality and morbidity in pregnancy-associated intracerebral hemorrhage in Japan. JOGR 40 : 1267-1273, 2014
- (3) 池田智明, 禰 純子 : 妊娠に合併した一般救急疾患受け入れに関する全国アンケート、厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」, pp111-207, 2007
- (4) Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, et al : Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years : significance of amniotic fluid embolism. JOGR 37 : 58-63, 2010

(池田 智明 Tomoaki Ikeda)

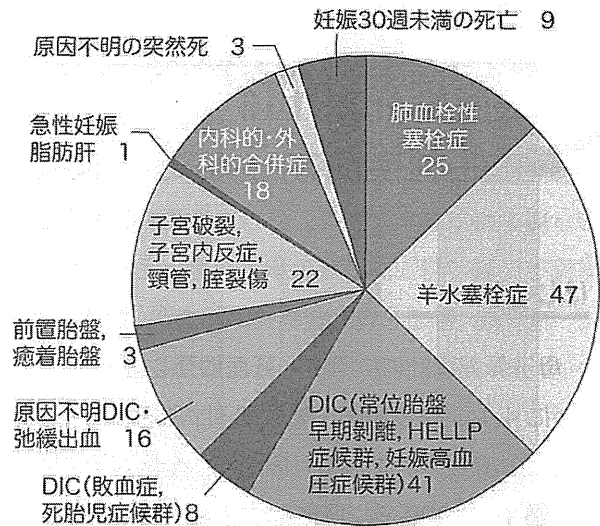


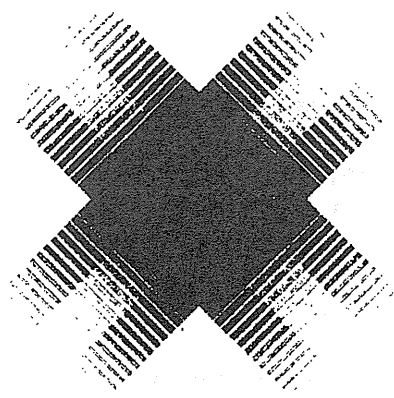
図2 解剖所見に基づく疾患別妊産婦死亡の割合 (1989~2004年, 剖検報193例)

周産期医学

Perinatal Medicine (Tokyo)

2015 Vol.45 増刊号

2015年12月25日発行 第45巻増刊号(毎月1回10日発行) ISSN 0386-9881 Shusanki Igaku



周産期診療 べからず集

企画

『周産期医学』編集委員会

責任編集

楠田 聡 *Satoshi KUSUDA*

側島久典 *Hisanori SOBAJIMA*

馬場一憲 *Kazunori BABA*

細野茂春 *Shigeharu HOSONO*

松田義雄 *Yoshio MATSUDA*

箕浦茂樹 *Shigeki MINOURA*

DON'TS IN PERINATAL CARE

東京医学社

105. 分娩後危機的出血において羊水塞栓症を疑ったら採血を行い、日本産婦人科医会羊水塞栓症事業に検体を送ることを考慮することを怠るべからず

金山尚裕

Naohiro Kanayama

浜松医科大学産婦人科

[〒 431-3192 静岡県浜松市東区半田山 1-20-1]

e-mail : kanayama@hama-med.ac.jp

Key Words : 羊水塞栓症, 日本産婦人科医会羊水塞栓症事業

羊水塞栓症の確定診断は、剖検による病理診断である。救命例や剖検されない症例における羊水塞栓症の診断は臨床像に加えて血清補助診断が重要である。羊水塞栓症が疑われたら、羊水塞栓症の血清診断を行う。羊水塞栓症の血清診断は日本産婦人科医会から委託され、浜松医科大学で行っている。羊水塞栓症の補助診断として血清学的な方法がある。羊水固有物質を母体血中で捉える方法で亜鉛コプロポルフィリン1 (Zinc coproporphirin 1 : Zn-CP1) やシアリル Tn (STN) が使用される^{1,2)}。またアナフィラトキシン様反応の関与をみるために C3, C4, 高サイトカイン状態をみるために IL-8 も同時に測定している (表)。

なお、亜鉛コプロポルフィリン1は光で変成するため、採血後は血清にしてアルミ箔などを用いて遮光することが大切である。心肺虚脱型ではこれらが高値を示す。DIC, 弛緩出血型(子宮型)ではこれらの羊水マーカーが検出されないことがある。一方 C3, C4 が極端な低値をとることが多い。C3, C4 は総合病院では院内検査でも行っているところが多いので羊水塞栓症の初期簡易診断としてフィブリノゲン値と C3, C4 を測定することは有用である。

表 血清補助診断マーカー

- ①亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP1)
正常値：1.6 pmol/mL未満
胎便中に含まれる物質で、HPLC法により測定する。405 nmの励起光に対して580 nm, 630 nmの蛍光を発する。
- ②シアリル Tn (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。胎便中のムチンを認識する。
- ③C3 正常値：80~140 mg/dL(非妊婦)
C4 正常値：11~34 mg/dL(非妊婦)
抗原抗体反応を補助する酵素。炎症やアレルギーで活性化される。妊婦では、上記正常値より高値をとる。
- ④インターロイキン8(IL-8)
正常値：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。

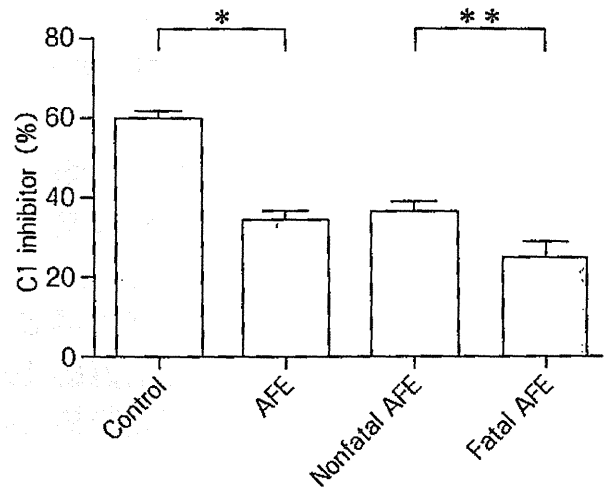


図 C1インヒター値と羊水塞栓症
Nonfatal AFE 羊水塞栓症救命例
Fatal AFE 羊水塞栓症死亡例

新しいマーカー：C1エステラーゼインヒター

最近、我々はC1エステラーゼインヒター (C1インヒター) が羊水塞栓症で減少していることを報告した³⁾。死亡例では特にC1インヒターの下が著しく25%を切る症例も多数存在している (図)。C1インヒ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すべてC1インヒビターの低下症から発生していることが示唆される。発症前から血清検体があった症例ではC1インヒビターが発症前より低値を示していたことから, C1インヒビターは羊水塞栓症のハイリスク群になる可能性がある⁴⁾。羊水塞栓症の治療に早期よりの新鮮凍結血漿 (FFP) が有効であることは知られていたが, FFPに含まれているC1インヒビターも病態改善に寄与していることが考えられる。またC1インヒビター(ベリナート[®])は遺伝性血管浮腫の治療薬として保険採用されており, C1インヒビターの羊水塞栓症への応用も期待される⁴⁾。

文献

- 1) Kanayama N, et al : Determining zinc coproporphyrin in maternal plasma—a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem* 38 (4) : 526–529, 1992
- 2) Kobayashi H, et al : A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognizes NeuAc alpha 2-6 GalNAc. *Am J Obstet Gynecol* 168 (3 Pt 1) : 848–853, 1993
- 3) Tamura N, Kimura S, Farhana M, et al : C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit care med* 42 (6) : 1392–1396, 2014
- 4) Kanayama N, Tamura N : Amniotic fluid embolism : pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res* 40 (6) : 1507–1517, 2014

* * *

産科婦人科疾患 最新の治療 2016-2018

オンライン
アクセス権
付き

編集 吉川史隆・倉智博久・平松祐司
名古屋大学 大阪府立母子保健 岡山大学
総合医療センター

巻頭トピックス

1. 産科婦人科領域のガイドライン・管理指針解説
2. 内視鏡学会 技術認定取得のポイント
3. 腹腔鏡手術の適応とトレーニング
4. ロボット手術の現況と展望
5. 卵巣がんに対する分子標的治療薬
6. 産科救急のピットフォール：妊娠と外傷
7. Oncofertility：がん治療と生殖医療
8. 妊娠と薬
9. 授乳と薬
10. 低用量経口避妊薬(OC)と血栓症
11. 女性アスリートのヘルスケア
12. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)
13. 胎児染色体検査
14. 生殖補助医療(ART) 出生児の長期予後
15. 妊娠と放射線

南江堂

疾患概念

産科DIC (disseminated intravascular coagulation, 播種性血管内凝固) は、病態から主に2つに分類される。DICから出血となるもの(DIC先行型)、もう1つは出血からDICとなるものである。

前者は産科に多いDICで、血液凝固因子の消費が先行し、その後に大量出血となるパターンである。常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子癇、HELLP症候群などがあり、特に出血量が少ないうちにDICが先行する産科疾患の代表としては羊水塞栓症(子宮型含む)と常位胎盤早期剥離がある。

後者は、血管の断裂により大量出血となり、その結果血液凝固因子が消費され希釈性凝固因子欠乏からDICとなるもので、外科系疾患によくみられるものである。産科では子宮破裂、産道裂傷、帝王切開の縫合不全などが代表的なものである。

一方、前者のDIC先行型は微小血管から漏れ出すような出血を呈し、外科的止血は困難である(図1)。DIC治療を優先的に行う必要がある。DIC治療が遅れると短時間で致死的となる。本項では妊産婦死亡率の高いDIC先行型の治療方針について述べる。

治療のための診断・検査

産科では産科DICスコアを用いて迅速に診断し対応するのが基本である。まず産科DICスコアの点数を算出する(表1)。

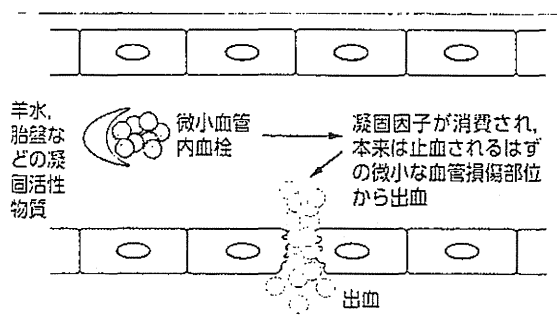


図1 羊水塞栓症・胎盤早期剥離のDIC機序

スコアが8点以上ならDIC治療を開始する。スコアが8点以下でも1~1.5Lの出血を認めたら、必ずフィブリノゲン値を測定する。

治療

治療方針

フィブリノゲンの測定値によって図2のように対応する。出血量が1~1.5Lの範囲でもフィブリノゲン値が200~300mg/dLならDIC先行型の産科DICの可能性があり、150~200mg/dLならDICは濃厚、150mg/dL以下ならDIC先行型の産科DICとして出血量に関係なく治療を開始する。血小板数も参考にはするが、DIC先行型の産科DICでは血小板数は初期にはあまり減少しないことが多く注意を要する。洗浄赤血球(RCC)はヘモグロビン値やヘマトクリット値を参考に投与開始を考慮する。

治療の実際

DIC先行型の産科DICでは初期投与の輸血としては凝固因子を補うための新鮮凍結血漿(FFP)投与が最も重要である。抗DIC治療薬も早期に投与する。まず凝固阻止薬のアンチトロンビンと抗線溶薬のトラネキサム酸、ウリナスタチンの投与を行う。トラネキサム酸は大量投与が必要である。しかし、副作用として回復期の血栓形成があり、血栓防止のため、抗線溶薬はD-dimerが減少し始めたら中止する。

トピックス

羊水塞栓症とC1インヒビター

羊水塞栓症ではC1インヒビターが低下していることが報告されている。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考えられる。C1インヒビター低下症によって惹起される既存の疾患としては、遺伝性血管浮腫、後天性血管浮腫が知られている。羊水塞栓症患者の子宮や肺は血管浮腫であることが示唆されている。C1インヒビターは遺伝性血管浮腫の治療薬としてすでに保険採用されており、安全性も証明されているので、C1インヒビターが羊水塞栓症の治療薬として登場する可能性がある。

表 1 産科 DIC スコア

12以下に該当する項目の点数を加算し、8~12点：DICに進展する可能性が高い、13点以上：DIC、とする

基礎疾患	点数	臨床症状	点数	検査	点数
常位胎盤早期剥離 (児死亡)	5	急性腎不全 (無尿)	4	FDP: 10 µg/dL 以上	1
(児生存)	4	(乏尿)	3	血小板: 10 万/µL 以下	1
羊水塞栓 (急性肺性心)	4	急性呼吸不全 (人工換気)	4	フィブリノゲン: 150 mg/dL 以下	1
(人工換気)	3	(酸素療法)	1	PT: 15 秒以上	1
(補助換気)	2	臓器症状 (心臓)	4	出血時間: 5 分以上	1
(酸素療法)	1	(肝臓)	4	その他の検査異状	1
DIC 型出血 (低凝固)	4	(脳)	4		
(出血量: 2 L 以上)	3	(消化器)	4		
(出血量: 1~2 L)	1	出血傾向	4		
子癇	4	ショック (頻脈: 100 回/分以上)	1		
その他の基礎疾患	1	[低血圧: 90 mmHg (収縮期)以下]	1		
		(冷汗)	1		
		(蒼白)	1		

FDP: フィブリン、フィブリノゲン分解産物、PT: プロトロンビン時間
 (日本産科婦人科学会ほか: 産科危篤的出血への対応ガイドライン, p4, 2010. <http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/100327guideline.pdf> より改変)

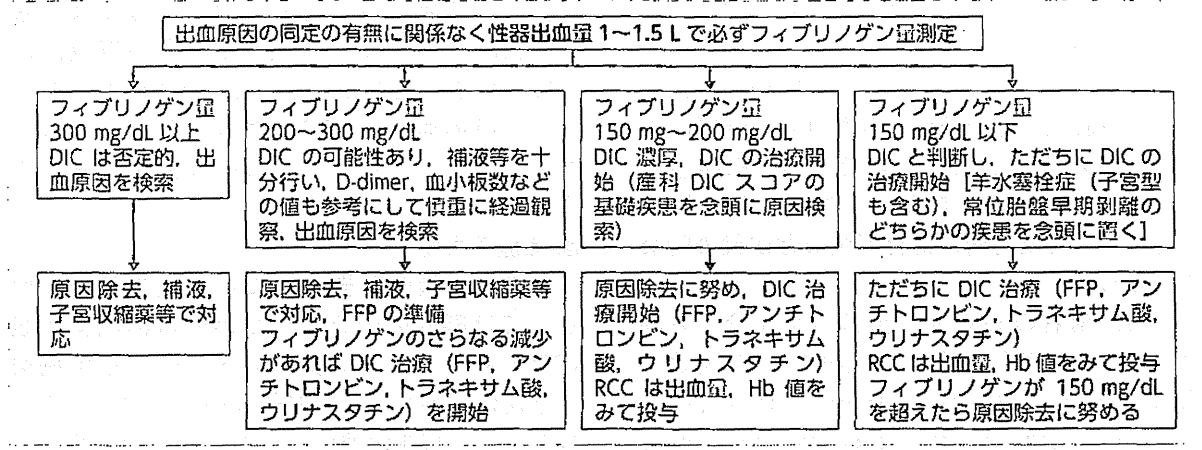


図 2 産科 DIC(DIC 先行型)の治療フローチャート

* 同時に CBC や D-dimer も測定する。

1. 処方例

① DIC 先行型 DIC の基本的処方
 (補液) ラクテック注 500 mL 以上. 投与量はバイタルサインで適宜.
 (血漿増量薬) ボルペン輸液 500 mL. 投与量は輸血までのつなぎと考える.
 新鮮凍結血漿 10~15 単位
 RCC は出血量に応じて投与する.
 アンスロビン P 3,000 単位, 静脈投与
 ミラクリッド 30 万単位, 静脈投与
 トランサミン注 5% 4~8 A, 1 時間程度で点滴静注
 上記に加えて適宜下記の投与を行う.
 FOY 20~40 mg/kg/日, またはフサン 0.06~0.2 mg/kg/時

血小板濃厚液 10 単位
 上記治療を行っても出血量が 5,000 mL 以上で DIC が改善されない場合, 下記を投与する.
 フィブリノゲン HT 静注用 2~6 g 静脈投与
 ノボセブン静注用 5 mg 静脈投与
 ② HELLP 症候群, 子癇などの妊娠高血圧症候群関連の DIC の基本的処方
 (補液) ラクテック注 500 mL 以上. 投与量はバイタルサインで適宜.
 (血漿増量薬) ボルペン輸液 500 mL. 投与量は輸血までのつなぎと考える.
 新鮮凍結血漿 5~10 単位
 血小板濃厚液 10 単位
 アンスロビン P 3,000 単位, 静脈投与
 ミラクリッド 30 万単位, 静脈投与

Saving mothers lives in Japan

日本 の
妊産婦を
救うために
2015

企画 石渡 勇 池田智明
監修 日本産婦人科医会医療安全委員会
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) 池田班
編集 関沢明彦 長谷川潤一

東京医学社

各論 間接産科的死亡

先天性心疾患

ハイリスク先天性心疾患とは

以下、妊産婦死亡の可能性のある先天性心疾患の一部(表 1)について記載する。

1. 完全大血管転位心房位血流変換手術後

完全大血管転位心房位血流変換手術後は、全身の血流を担う体心室は右室のままであり、心機能低下、三尖弁逆流(TR)、上室性不整脈が問題となる。心房位血流転換術後で、体心室右室機能が良好かつ不整脈を認めない患者は、妊娠リスクは低い^{1,2)}。出産年齢である 20 歳代後半は、右室駆出率が 40% 台に低下していることが多く、妊娠中、出産後に右室機能不全(約 10~25%)、三尖弁逆流増大、心房細動を含む上室性頻拍(数%)、洞機能不全などの合併症が起こることがある。早産、低出生体重児出産がやや多い。

2. Fontan 手術後

Fontan 手術は機能的修復術で、肺に血流を駆出する心室がなく、右房あるいは体静脈が肺動脈への通路となる。したがって、中心静脈圧、心房圧は高く、静脈血うっ滞と低心拍出量に基づく心血管合併症を伴う。心不全、不整脈、血栓形成などが問題となる。妊娠中の循環血流量増加(容量負荷)、出産時の急激な血行動態の変動に対する適応予備能は低い。妊娠後期は上室性頻拍、心房細動、心不全を伴いやすく、さらに、凝固能が亢進するため血栓を生じやすい。NYHA I~II 度で心機能が良好で洞調律が保たれている患者は、妊娠出産は可能であるが、重大な母体合併症を生じることがある。また、低心拍出量と軽度のチアノーゼを認めるため流産、低出生体重児出産の頻度が高い³⁾。一般と比べ、排卵が安定せず不妊の頻度は高い⁴⁾。出産時に病状が悪化し、出産後に心不全が持続することがある。今後、年間 500 人程度の Fontan 術後の女性が毎年成人を迎えるため、今後、妊娠出産は大きな問題になるとされている。

表 1 妊娠中嚴重な注意を要する、妊娠前の修復手術(再手術)が必要、あるいは妊娠を避けることが推奨される先天性心疾患と病態

1. 肺高血圧(特発性肺高血圧, Eisenmenger 症候群)
2. 流出路狭窄(大動脈弁高度狭窄, > 40~50 mmHg), 閉塞性肥大型心筋症
3. 心不全(NYHA class III 度以上, 左室駆出率: < 35~40%), 拡張型心筋症
4. Marfan 症候群, 大動脈拡張疾患(大動脈拡張期径: > 40 mm)
5. 機械弁置換術後
6. チアノーゼ型疾患(特に, 酸素飽和度(SpO₂): < 85%)
7. Fontan 術後
8. 修復術後の高度遺残, 続発病変

3. 未修復チアノーゼ型先天性心疾患および修復術後チアノーゼ残存

チアノーゼ残存患者は、妊娠中に体血管抵抗が低下するため、右左短絡が増加して、チアノーゼが増悪することが多い。心予備能に乏しく、心不全を生じる場合も多い。血液凝固因子異常、血小板減少/機能異常などの出血凝固系異常、末梢血管拡張/増生を伴うため、分娩時に大量出血を起こしやすい。一方、妊娠後期の凝固機能亢進により肺梗塞、脳血栓を生じることもある。心不全、チアノーゼ増悪、肺内出血血栓、大動脈弁閉鎖不全などの母体合併症を約30%に認める^{5,6)}。SpO₂ 85%以下では生産児が得られる確率は非常に低く(12%程度とされる)、自然流産、死産、早産、低出生体重児等の胎児合併症の発生率が非常に高い。心機能が悪く(駆出率=40%以下)、チアノーゼが中等度以上の場合は、母児ともにリスクが高いため、妊娠を避けることが推奨される。特に、肺血管拡張療法が普及している現在でもEisenmenger症候群の妊産婦死亡率は20~70%と高い^{7~9)}。妊産婦死亡は、出産直後から数日~1カ月以内が多い⁸⁾。胎児死亡率も50%前後と高い。高度の肺血管閉塞性病変(肺高血圧)を伴うEisenmenger症候群は、避妊を勧めるべき代表的な疾患である。

事例：20代、初産婦

先天性心疾患(心内膜床欠損症)があり、3歳時に、心房中隔欠損症の手術を施行し、4歳時に、僧帽弁置換術(MVR, 機械弁)を施行した。術後は、近医小児科でワーファリン内服しながらフォローを受けていた。妊娠したため、妊娠5週産婦人科を受診した。NYHA I度の心不全あり、ワーファリンからヘパリン自己注射に切り替えた。併診した小児科では、僧帽弁のサイズが小さく(MVR後のMS)、心不全徴候もあるため妊娠継続は困難であると患者に説明がされた。妊娠12週、自宅で呼吸困難、咳嗽があり、会話も短時間しかできなくなった。横になると苦しく、睡眠も困難であった。妊娠13週、背臥位がとれなくなり、小児科に入院となった。酸素吸入でSpO₂ 90%、心拍数110/分、肺野は左右ともう音を聴取、心不全の診断で強心薬などの治療が開始された。しかし、すぐに意識消失(JCS III-300)、血圧55/23 mmHgとなり、心肺蘇生が行われたが、死亡確認となった。

評価

小児期に施行された僧帽弁置換術(MVR, 機械弁)による相対的僧帽弁狭窄症合併妊娠であった。NYHA I度であるが、弁輪径が小さく妊娠継続は困難な状態であった。僧帽弁狭窄症合併妊娠では、母体の循環容量が増大した時に左心負荷から肺うっ血となり心不全・肺水腫を引き起こす可能性が高い。本症例は、妊娠初期であったが、同様の機序で肺うっ血および心不全となり死亡した可能性が高い。また、不整脈による心停止の可能性も否定できない。ワーファリンからヘパリンに抗凝固薬を変更しているが、その後の抗凝固が十分かどうかは不明であるため、血栓による死亡も否定できないと考えられた。

提言

- ・成人先天性心疾患妊娠に対する情報が不足しており、弁置換後の女性は、妊娠希望前に心機能の評価を行う。
- ・幼少期の弁置換患者が成人した場合、小児の体格に見合うサイズの人工弁輪径のため相対的な弁狭窄となり、さまざまな合併症(時に致命的)が引き起こされることを念頭に置く。
- ・成人先天性心疾患の女性および妊婦に対する診療を行う場合、各診療科の連携が必要なことは当然であるが、コーディネートを行う主診療科(産婦人科)が主体的に動く。

はじめに

医療の発達之恩恵を受けて、先天性心疾患全般の予後は、著明に改善している。これに伴い、妊娠可能ないし妊娠希望の先天性心疾患女性は急速に増えている。わが国では、現在、総妊娠数の0.5~1%は、先天性心疾患女性の妊娠である¹⁰⁾(図1)。また、新生児医療の進歩に伴い、早期産児の生存率と予後が飛躍的に改善した。このため、妊娠後期の母体の循環負荷、合併症が強い場合は、その負荷を避けて出産し児をもつことも可能となっている。さらに、少子高齢化が進む時代にあつて、いかなる疾患の女性の妊娠出産希望も支援していくことが求められている。しかし一方では、妊娠、出産、育児による循環負荷が、先天性心疾患母体に及ぼす影響も危惧されている。最近、妊娠出産の高年齢化がみられるが、先天性心疾患の女性は、一般よりも強く子どもをもちたいという希望があることが多く、若い年齢で結婚することが少なくない⁷⁾。しかし、自分が心臓病をもっているために、結婚生活、妊娠出産が可能であるか、妊娠出産での注意点は何か、普通分娩ができるか、

子どもに遺伝しないか、育児は大丈夫かなど多くの不安を抱えている。

心血管疾患にみられる妊産婦死亡

心血管疾患は、妊産婦の5大死因の一つであり、日本産婦人科医学会と厚生省研究班の2010~2012年の152例の妊産婦死亡例の検討(母体安全への提言2013)¹¹⁾では、心血管疾患の死亡数は16/152である。20~24歳の若年の年齢層では、5大死因で最も頻度が高い(3/6:50%)。心血管疾患による死亡は、20~24歳で最も頻度が高いものの、すべて40歳未満で発生しており、各年齢層にほぼ均等に分布する。2012年の提言¹²⁾では、心血管系合併症の診断治療に習熟する必要があるとしている。また、日本産婦人科医学会で毎年行っている妊産婦死亡の報告事業で、症例評価結果報告書が作成された2010~2013年の4年間の妊産婦死亡146例の解析¹¹⁾では、心血管疾患は、全体の10%を占めている。心血管疾患は多くの疾患を含むが、大動脈解離が6/14と多くを占めている。その中で、いわゆる先天性心疾患は1例と比較的少ないが、大動脈解離は、

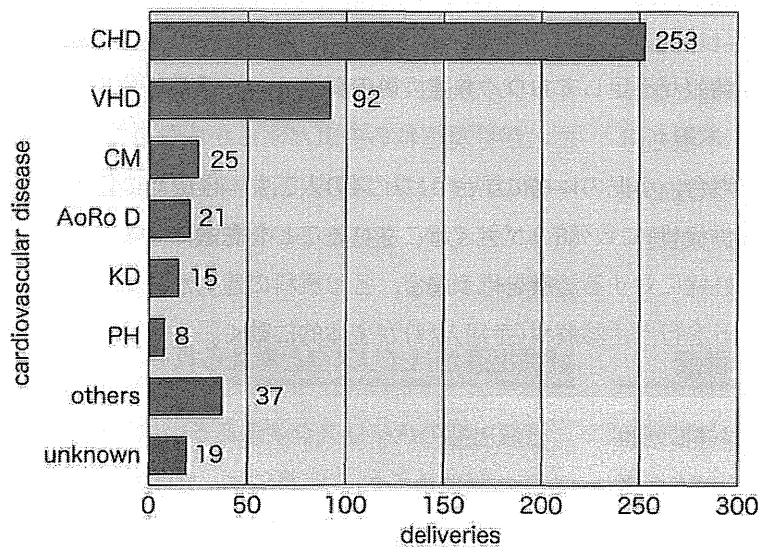


図1 心血管疾患女性の妊娠出産の頻度(2002~2003)

日本の出産取り扱い施設138施設での調査。2002~2003年の2年間に80,455人の出産を認め、769人(0.96%)が、心疾患女性の出産。470人(0.58%)が、structured heart diseaseの女性の出産であり、そのうち253人(53.8%)が先天性心疾患女性の出産であった。
CHD:先天性心疾患, VHD:弁膜疾患, CM:心筋症, AoRo D:大動脈疾患, KD:川崎病, PH:肺高血圧疾患

表 2 妊娠出産時の循環生理とその他の身体変化

1. 血行動態的变化 全血液量：正常時の 140～150% 増加 心拍出量：正常時の 140～150% 増加 末梢血管拡張，静脈血圧上昇 陣痛：500 mL/回の血管内容量負荷，出産時出血：500～900 mL
2. 血液学的変化(凝固能亢進，貧血)
3. 呼吸機能の変化(分時換気量増加)
4. 内分泌学的変化(コルチゾール，エストロゲンの増加)
5. 自律神経学的変化(心拍数増加，不整脈増加)
6. 大動脈壁変化(大動脈中膜の弾性線維断裂，大動脈拡張)

Marfan 症候群や大動脈二尖弁などの先天性心疾患に合併することが非常に多い。このため，先天性心疾患は心血管疾患死亡の重要な原因の一つと考えるてもよいと思われる。

妊娠出産時の母体の血行動態やそのほかの変化と心機能

妊娠中は，体液循環の負荷のみならず，血液学的，呼吸機能的，内分泌学的，自律神経学的な変化をきたし，心拍出量，心拍数，不整脈が増加，凝固能亢進，大動脈中膜弾性線維の断裂と大動脈拡張が生じる(表 2)。また，出産時は，陣痛，出血，出産直後の静脈還流増加など急激な血行動態変化が起こる。出産に対する精神的ストレスも少なくない。母体治療薬は，胎児奇形の原因となることもある。さらに，育児による疲労，不眠も母体へ大きな影響を及ぼす。これらが，先天性心疾患患者の妊娠，出産，そして，出産後の心機能に影響を及ぼすことになる。

先天性心疾患にみられる妊娠中の合併症

先天性心疾患女性の多くは，一般と同様に妊娠出産が可能であるが，合併症を認め，治療を必要とすることもある。また，流産や低出生体重児の

頻度が高い。先天性心疾患女性の妊娠出産時に認められる主要な母体合併症は，心不全，不整脈，血栓塞栓，出血，高血圧，大動脈解離，チアノーゼ増強，感染性心内膜炎などである^{7,13)}。妊娠中の治療薬投与時は，胎児への影響を考慮する必要があり，出産後も多くの薬剤は母乳移行する。流産，低出生体重児，死産なども，胎児の大きな合併症である。先天性心疾患は多彩であり，それぞれの先天性心疾患に特有の病態，血行動態を伴い，妊娠出産中の合併症，注意点が異なることも少なくない。成人先天性心疾患女性の増加とともに，Fontan 術後など複合先天性心疾患術後，チアノーゼ型先天性心疾患の合併妊娠も経験するようになった。これに伴い，妊娠出産時の合併症，ハイリスク疾患，妊産婦死亡率が高く妊娠を避けることが推奨される疾患が明らかになりつつある。一部のハイリスク疾患では，妊娠前に修復術を行っておくか，避妊あるいは妊娠を中断することが勧められる。

妊娠出産がハイリスクと考えられる先天性疾患

妊娠出産のハイリスク疾患あるいは妊娠を避けることが勧められる疾患には，①肺高血圧疾患(特に Eisenmenger 症候群)，②大動脈瘤，拡張を

表 3 先天性心疾患の妊娠出産で起こり得る母体、胎児合併症

母体	
1.	心不全
2.	不整脈〔上室性頻拍, 心室頻拍(VT)〕
3.	血栓, 塞栓, 出血(人工弁, 奇異性血栓, 肺血栓)
4.	高血圧(大動脈縮窄)
5.	大動脈拡張, 瘤, 解離(Marfan症候群, 大動脈縮窄, 大動脈二尖弁)
6.	チアノーゼ増悪
7.	細菌性心内膜炎
胎児	
1.	流産, 死産, 低出生体重児(低酸素, 低心拍出量に起因することがある)
2.	催奇形性, 薬物副作用
3.	先天性心疾患の再発

伴う疾患(Marfan症候群, 大動脈二尖弁兼大動脈拡張など), ③チアノーゼ残存疾患, ④左室流出路狭窄(大動脈弁狭窄), ⑤心不全, ⑥Fontan術後, ⑦機械弁装着後, ⑧修復術後の高度遺残, 続発病変などがある(表 1)^{7,10,13~17)}。

先天性心疾患女性の妊娠では, 固有の循環動態を把握する必要がある。先天性心疾患女性の妊娠は計画的に行うべきで, 産科周産期科医だけではなく, 循環器科医(あるいは小児循環器科医), 成人先天性心疾患を専門とする医師, 麻酔科医, 新生児科医, 看護師との連携を必要とする場合も多い¹⁸⁾。帝王切開は, 心不全の合併, 大動脈拡張, 機械弁などの場合に適応となるが, 先天性心疾患という理由のみでは行わず, 多くは産科的適応に基づく⁷⁾(表 3)。ハイリスク疾患は, 分娩中血行動態のモニターを厳重に行う必要があり, 無痛分娩は循環動態に与える影響が少ないとされる。心不全, 不整脈などの合併症のため母体の病態が悪化した場合には, 妊娠中断(中絶ないし早期娩出)を考慮することがある。32 週以降であれば, 出生後の児は正常に発育する可能性が高く, 出産を考慮できる。1,000 g未満(超低出生体重児)もしく

は妊娠 28 週未満の超早産児の予後は, 周産期医療の発達した現在でも良好ではない¹⁹⁾。ハイリスク疾患で, 心臓血管手術での修復が可能な場合は, 妊娠前の手術が勧められる。手術後 6 カ月以上経てば, 心機能は回復して, 妊娠・出産のリスクは低下する。しかし, Fallot四徴, Ebstein病, 完全大血管転位心房位血流変換手術(MustardないしSenning手術)後などの一部では, 妊娠出産を契機に心機能が低下し, 出産後も低心機能が持続する場合もある^{20,21)}。

中等度リスク以上の疾患では, 妊娠出産を安全に進めるには, チーム診療と妊娠前カウンセリングが不可欠である。現在, 日本では, 先天性心疾患女性の妊娠出産に関する専門家は非常に少なく, この分野に関する成書も十分ではない。このため, 先天性心疾患女性の妊娠の際に, 適切なカウンセリングが十分に行われていないことも多い。その結果, 妊娠出産が可能であるにもかかわらず, 避妊を勧められたり, 妊娠出産が非常に危険であるにもかかわらず妊娠して, 重大な合併症を生じたりすることもみられている。また, 妊娠, 出産に際して, 的確なアドバイス, 治療を受けら