

表1. 代表的なバルーンの種類

	Foley	Bakri	Sengstaken-Blakemore	フジメトロ オノタメトロ
素材	シリコン	シリコン	シリコン	ラテックス
容量	30ml	500ml	胃250ml/食道150ml	100-500ml
ドレナージ	可	可	可/不可	不可



図2. 代表的なバルーン (文献5より引用)

る⁽⁵⁾(表1, 図2)。現在、BakriバルーンのみがPPH時の使用目的で開発されたものであるが、他のバルーンによる止血方法も有効である(ただし適応外使用となる)。

有床診療所や一次施設では比較的簡便に短時間で行えるため、バルーンタンポナーデに習熟することが肝要である。試験として考え、15分後に止血が充分得られなければ、無効として次の止血法を考慮する。無効の時は、子宮破裂などの裂傷と、胎盤遺残の2つを考慮する。バルーンタンポナーデの止血機序は、出血部への直接圧迫止血、子宮への動静脈を内腔の方から圧迫することによって血流途絶させるなどが考えられている。バルーンタンポナーデ法は子宮収縮薬を用いた止血方法の効果不十分な場合に考慮される。B-Lynch法などの縫合止血法、内腸骨動脈結紮や血管内治療法などと併用する場合もあるが、簡便に行える方法のため、前段階の手技として試みるか、搬送時の可及的な処置として行う。いずれにしても適応は広く、使用の選択肢は今後広がることを期待される。

経腔的なバルーン挿入時は、子宮頸管を鉗子で把持するか、手指を用いて確実に頸管内から子宮内に挿入することが必要である。経腹超音波ガイ

ド下に位置を確認することが大切である。帝王切開時の挿入方法は、子宮筋層の切開創を閉創した後に経腔的に挿入する方法と、経腹的に子宮切開創から腔内に逆行性に挿入した後に子宮筋層を閉創する2種類がある。後者の場合、筋層縫合時に縫合針でバルーンを損傷しないように注意する。その後、バルーンを拡張させて十分に圧迫できているか確認する。

実際のバルーンは、滅菌水か生理食塩水などを用い、まず100~150mlを60mlのシリンジで注入し、止血効果を見る。その後、約50mlずつ分割注入し、止血が得られる最も少ない量で維持するのが一般的である。バルーン内容量は、出血の原因、子宮収縮の状況によって左右される。過度の拡張は疼痛の原因となりうるし、子宮破裂を助長する恐れがあるので注意が必要である。バルーン挿入後、経腔分娩例では子宮頸管が開大しているので、ガーゼパッキングによってバルーンの滑脱を防ぐことが必要である。視診、触診や超音波検査で適切な位置に挿入されていることを確認する。

バルーンタンポナーデのPPHに対する効果についての検討では、縫合止血法、骨盤内の動脈結紮、血管内治療と同等との報告がある⁽⁶⁾(表2)。

バルーンの抜去に対する統一的な見解はないが、24時間程度経過した後に、バルーンを徐々に縮小させ再出血のないことを確認する方法と一気に縮小させて抜去する方法のいずれも報告がある。

表2. PPHにおける各種手技の効果 (文献6より引用)

手技	効果 (%) (95%CI)
動脈塞栓術	90.7 (85.7-94.0)
子宮縫合止血法	91.7 (84.9-95.5)
内腸骨動脈結紮ないし子宮血流遮断	84.6 (81.2-87.5)
子宮腔内バルーンタンポナーデ法	84.0 (77.5-88.8)

(3) 産科危機的出血時のFFP投与の重要性を認識し、早期開始に努める

産褥出血は産科DICを伴う事が多いが、大量出血が先行して産科DICとなる場合と、産科DICが先行して大量出血となる場合に大別される。例えば、癒着胎盤や遺残胎盤などが原因の産褥出血では、大量出血が先行しそれに対する輸液やRCC輸血による希釈性の凝固障害がDICを引き起こし

ている場合が少なくない。一方、死胎児症候群や羊水塞栓では先行する産科DICの結果として大量出血が起こり得る。

大量出血が先行する場合であっても希釈性の凝固障害を防ぐためには、晶質液や膠質液の輸液、RCCの輸血だけでなく必要に応じてFFP輸血を考慮すべきである。

産科DICが先行する場合には、早期からFFP輸血を考慮すべきである。特に羊水塞栓では産科DICが先行することが多い。我々は、2010年に「産科出血の背景に、羊水塞栓症があることを念頭に入れ、血液検査と子宮病理検査を行う」ことを、さらに2011年には「羊水塞栓症に対する、初期治療に習熟する」ことを提言して、その具体的な対処法として「産科DICスコアが8点以上であれば、まず、新鮮凍結血漿を15単位以上、アンチトロンピンを3000単位投与する」ことを紹介した。しかし実際に産科危機的出血が起こっている状況では原因の鑑別は容易ではないので、治療が後手に回らないようにするためには十分な量のFFP輸血を早期から開始する必要がある。

1) 産褥出血に対してはRCC輸血よりもFFP輸血を先行させてもかまわない。

2010年に制定された産科危機的出血に対する対応ガイドラインでは、「各種対応にも拘わらず、SIが1.5以上、産科DICスコアが8点以上となれば産科危機的出血として直ちに輸血を開始する。一次施設であれば、高次施設への搬送が望ましい。産科危機的出血の特徴を考慮し、赤血球製剤だけではなく新鮮凍結血漿を投与し、血小板濃厚液、アルブミン、抗DIC製剤などの投与も躊躇しない。」と記載されている。

特に産科DICが先行していると考えられる場合には、RCC輸血よりもFFP輸血を先行させてもかまわない。ただし、FFPを溶解するためには、時間がかかるので早めに準備を始めることが大切である。

2) 産褥出血に対してはRCCよりもFFPの輸血量を多くしてもかまわない。

最近、外傷患者を対象とした臨床研究でRCCと

FFPの比を1:1以上にすることにより生存率が向上する可能性が報告されている。産科領域ではこれを裏付ける十分な証拠はないが、RCCとFFPの比を1:1以上にすることは許容されるであろう。

3) クリオプレシピテートや乾燥フィブリノーゲン製剤との使い分け

平成17年に制定された輸血管理料を算定するための条件として「FFPの年間使用単位がRCC年間使用単位との比で、輸血部門の専門化施設では0.5未満、準整備施設では0.25未満とする使用基準値を遵守すること」が要求されている。このために臨床現場では、FFPの使用が控えられる方向付けがなされた。

しかし欧米のようにクリオプレシピテートやフィブリノーゲン製剤が産科出血に保険適用されていないわが国ではFFPに頼らざるを得ないので、産科については輸血管理料の使用基準からはずすことを産科婦人科学会等から要望しているところである。

過剰なFFP投与は肺水腫の原因ともなり得る。しかし、産科危機的出血の最中には、多くの場合、出血性ショックとなっているので、FFP輸血は合理的である。

FFPにはフィブリノーゲン以外の凝固因子も含まれているので、フィブリノーゲンだけを単独で投与するよりも好ましい。

現在、我が国では産褥出血に対するフィブリノーゲン製剤の適応は認められていない。しかしFFPが供給されない場合や過剰輸液を避けなければならない場合にはフィブリノーゲン製剤の投与も検討すべきである。

文献

- (1) Tom Clutton-Brock. Critical Care. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer -2003-2005-, Confidential Enquiry into Maternal and Child Health. 238-247, 2007.
- (2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会. 産科危機的出血へ

の対応ガイドライン. 2010年4月

(3) Anderson, J.M. et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage. Am Fam Physician 2007; 75: 875-82.

(4) Cunningham, F. G. et al. Williams Obstetrics 23rd Ed.

(5) Georgiou, C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. BJOG 2009; 116: 748-757.

(6) Doumouchtsis, S.K. et al. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. Obstet Gynecol Surg 2007; 62: 540-7

の対応ガイドライン. 2010年4月

(3) Anderson, J.M. et al. Prevention and management of postpartum hemorrhage. Am Fam Physician 2007; 75: 875-82.

(4) Cunningham, F. G. et al. Williams Obstetrics 23rd Ed.

(5) Georgiou, C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. BJOG 2009; 116: 748-757.

(6) Doumouchtsis, S.K. et al. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. Obstet Gynecol Surg 2007; 62: 540-7

周産期医学

Perinatal Medicine (Tokyo)

2015 September

9

Vol. 45 No.9

www.tokyo-igakusha.co.jp

特集

周産期救急システム—現状とその対応

周産期医療体制のあり方について

—周産期救急システムを中心に

東京の周産期救急システム

—スーパー母体搬送システムを中心に

埼玉県母体・新生児搬送コーディネーター

—始動から3年5カ月が経過して

搬送システム

バックトランスファー

母体搬送

三角搬送

周産期救急連携へのITシステムの活用

宮崎県での産科救急連携への活用

大分県でのテレビ会議システムを活用した

周産期救急病診連携

ヘリコプター搬送

産科における周産期救急ヘリコプター搬送

新生児における周産期救急ヘリコプター搬送

国立病院機構長崎医療センター

新生児における周産期救急ヘリコプター搬送

青森県立中央病院

救急隊員との連携

非周産期医療従事者に対する周産期救急の講習会

—Basic Life Support in Obstetrics

周産期救急への講習会—地域の救急隊員を対象とした

新生児蘇生, 分娩対応講習会

西嶋康浩

久野宗一郎

中島桂子

岩崎志穂

中井章人

市場博幸

児玉由紀

飯田浩一

木田真紀

青木幹弘

網塚貢介

伊達岡 要

新井順一

救急救命士の新生児搬送へのかかわりの実態

救急搬送受け入れ照会からみる産科・周産期医療

搬送体制の現況と課題

災害発生時

産科

新生児科

Mother and child assistant team (MCAT) と

ドクターカー

疾患・病態別の周産期救急

〈産科編〉

産褥出血

子癇・脳出血

妊婦外傷への対応

羊水塞栓症

未受診妊婦

〈新生児編〉

新生児仮死と低体温療法を考慮した搬送

先天性心疾患を強く疑う症例の新生児搬送

特別な処置を必要とする新生児疾患

腹壁疾患

脊髄髄膜瘤

超早産児の搬送

病院外での出産

宮園弥生

小澤和弘

小笠原敏浩

和田和子

中村友彦

関 博之

丸尾伸之

後藤摩耶子

金山尚裕

水主川 純

五百蔵智明

豊島勝昭

藤雄木亨真

野中雄一郎

白石 淳

柿沼亮太



羊水塞栓症

金山 尚裕

羊水塞栓症の主な原因として羊水に対する過剰なアナフィラキシー様反応が示唆されている¹⁾。肺や子宮の組織学的検討の結果から従来からいわれていた肺動脈に羊水が塞栓するという物理的塞栓の症例は少なく、アナフィラキシー様反応を示す症例が多い。

羊水塞栓症の病型

羊水塞栓症は肺の血管に羊水成分、胎児成分を検出することにより診断されるが、剖検されなかった症例や救命例では臨床的な診断基準で羊水塞栓症の診断を行っている。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
(一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
(1,500 mL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
- 以上の三つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

この基準は米国、英国の羊水塞栓症の登録基準と比較し、分娩後の発症時間をいつまでに設定す

かなやま なおひろ 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 address : kanayama@hama-med.ac.jp

るかによって若干の相違(上記1)の項目)があるが、基本的な内容はほぼ同一のものである。

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の二つに分類されることが明らかになっている²⁾。そこで妊娠婦死亡症例検討評価委員会では羊水塞栓症を心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症の二つに細分類している。以下の1)と3)を満たし2)の下線を主体とするものを心肺虚脱型羊水塞栓症、1)と3)を満たし2)の二重下線を主体とするものをDIC先行型羊水塞栓症と呼ぶ。

- 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
(一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
(1,500 mL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
- 以上の三つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

DIC先行型羊水塞栓症では(B)の所見に加えて子宮が大きく、柔らかいのが特徴である。臨床的羊水塞栓症の早期診断精度を上げるためにも(B)に子宮弛緩症を加え、下記のような診断基準を今後提案していく予定である。

- 1) 妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場

表 患者背景

	心肺虚脱型羊水塞栓症 (N=21)	DIC先行型羊水塞栓症 (N=60)
年齢	35.2歳	33.5歳
アレルギー 既往・合併	38.1%(8/21)	22.0%(13/59)
初産/経産	9/21 (初産率42.9%)	33/60 (初産率55.0%)
NRFS	57.9%(11/19)	33.9%(20/59)
PROM	19.0%(4/21)	15.6%(9/58)
分娩誘発	52.4%(11/21)	46.7%(28/60)
帝王切開	47.1%(8/17)	48.3%(29/60)

合

2) 下記に示した症状・疾患

(一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) 子宮弛緩症を伴う分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1,500 mL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

以上の三つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。なお、DIC先行型の羊水塞栓症で病理学的に子宮弛緩症、子宮血管に羊水・胎児成分の検出、間質の炎症性細胞の浸潤を認める場合、子宮型羊水塞栓症と呼ぶ。

2012年度に浜松医科大学へ血清診断を依頼された臨床的羊水塞栓症の症例を、心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症に分けて患者背景を表にまとめた。

初発症状と重症化するまでの時間を比較すると、心肺虚脱型羊水塞栓症の初発症状は呼吸苦、意識消失、不穏状態、原因不明の胎児機能不全が多く、初発症状から心停止までの時間は30分程度であり経過が急激である。一方、DIC先行型羊水塞栓症の初発症状は胎盤娩出後(帝王切開時含む)サラサラした非凝固性器出血が初発で、同時に重症の子宮弛緩症が発症していた。出血がコント

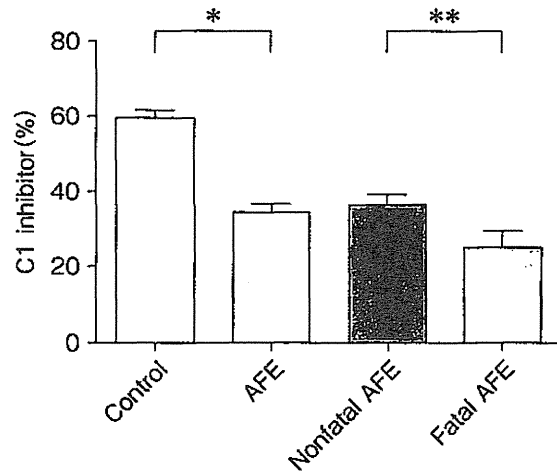


図1 C1インヒター値と羊水塞栓症

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

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

ロールできないと発症から2時間程度で心停止に至る例が多い。

羊水塞栓症の診断、病態把握に有用な検査

1. 画像検査

超音波断層法により後腹膜血腫や膈血腫などの血腫形成疾患でないことを確認する。子宮弛緩症があるか内診、外診、超音波断層法、CTで確認する。子宮のサイズと硬度は羊水塞栓症の早期診断に有効である。また記録をカルテに残すことも重要である。「子宮が臍上2指で子宮硬度豆腐状」との具体的な記載をする。肺のCTで肺水腫の有無、肺血栓塞栓症の有無を診断することも重要である。羊水塞栓症では肺水腫を伴うことが多い。

2. 一般血液検査

凝固系の測定 まずフィブリノーゲンとD-dimer, CBCを測定する。続いて補体C3, C4を測定する。フィブリノーゲンが極端な低値(100 mg/dL以下), D-dimer高値(50 μ g/mL以上), C3, C4低値(C3 80 mg/dL以下, C4 12 mg/dL以下)の時は羊水塞栓症を疑う³⁾。

3. 血清マーカー

救命された症例や、妊産婦死亡例で病理解剖が

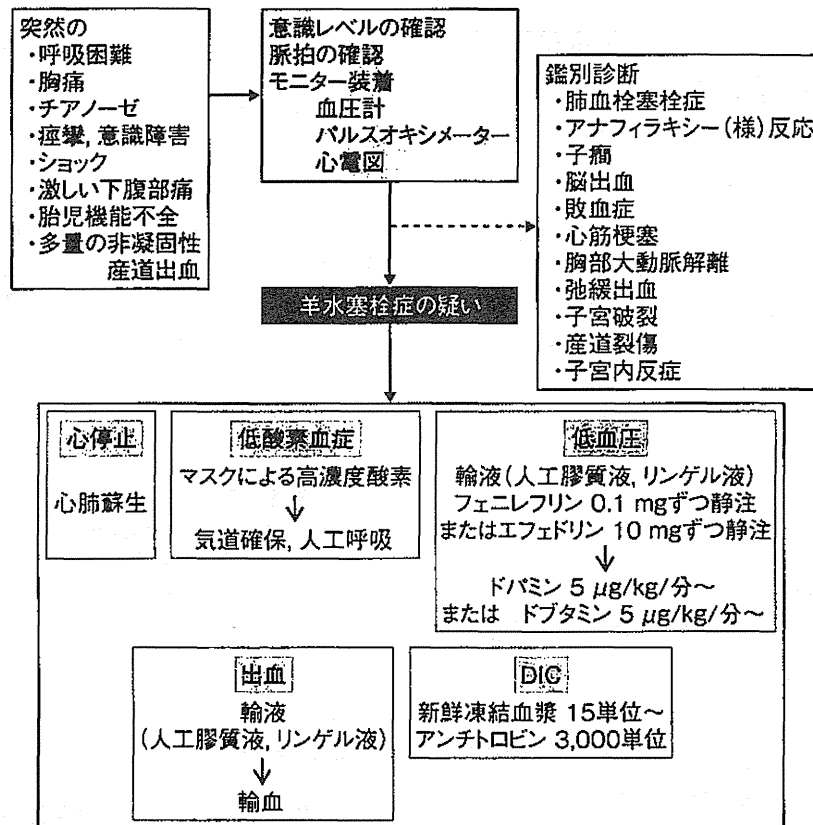


図2 羊水塞栓症の初期対応 (日本産婦人科医学会妊産婦死亡症例検討評価委員会, 2012)³⁾

※心肺虚脱型の羊水塞栓症では、肺塞栓血症とアナフィラキシー(様)反応の鑑別が困難であり、この二者も念頭に置いた対応が必要である

※痙攣が認められた場合には、ジアゼパム5~10 mgまたはミダゾラム2~5 mg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、フィブリノーゲン、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

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。浜松医科大学で測定してい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)がある。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は抗原抗体反応を補助する酵素(補体)であり、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。C3、C4はどの施設でも容易に測定できる検査であり、羊水塞栓症が疑われたら、フィブリノーゲン、CBCに加えてC3、C4の測定は早期診断に役立つ。

4. C1インヒビター

最近我々はC1エステラーゼインヒビター活性(C1インヒビター)が羊水塞栓症で減少していることを報告した⁴⁾。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

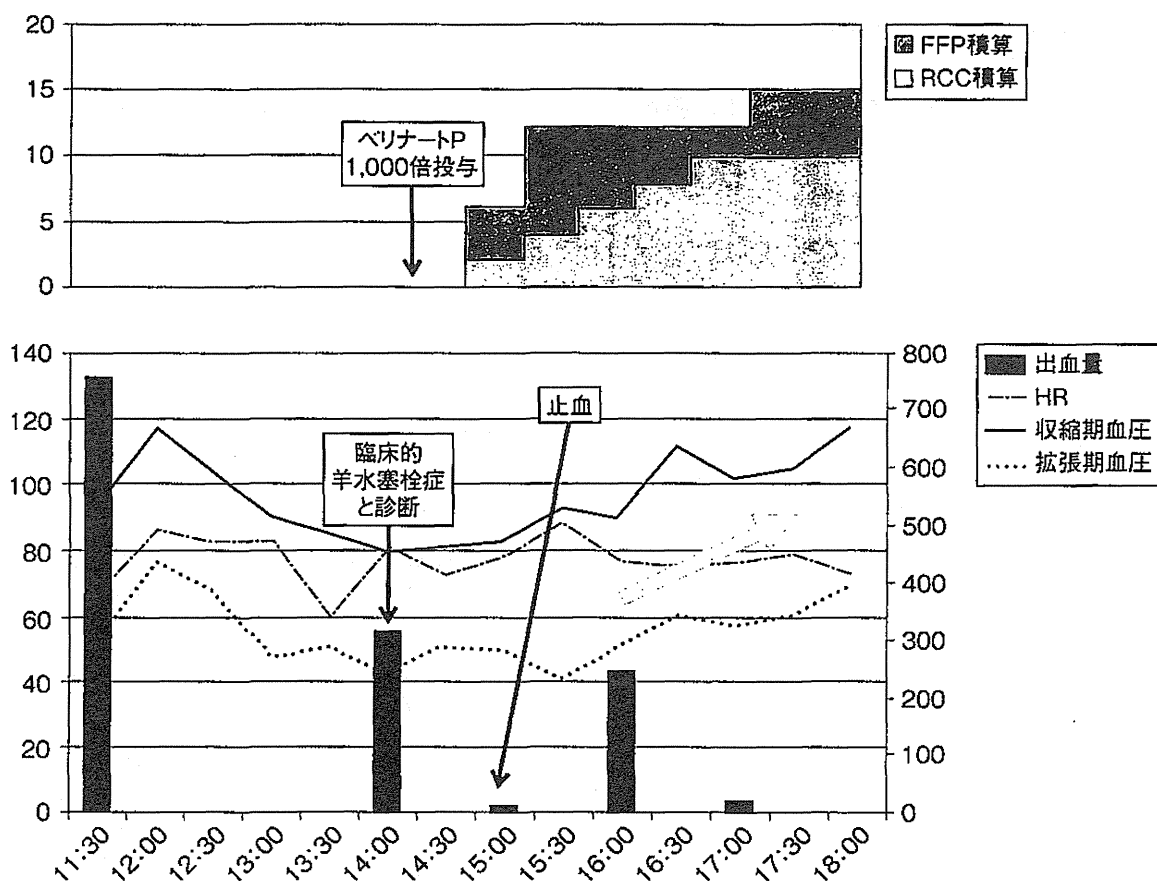


図3 C1インヒビター(ベリナートP)投与前後の vital sign および出血量

様反応はC1インヒビターの低下症から発生していることを報告した⁴⁾。C1インヒビターの測定は羊水塞栓症の診断、病態把握、予知のマーカーになると考えられる。

治療

1. 病態の把握および初期対応

羊水塞栓症をはじめとする産科ショックでは初期対応と並行してマンパワーを集めることと、可及的速やかにICUに移動させ管理することが大切である。鑑別診断および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」³⁾に記載してあることを忠実にを行う(図2)。全身型(心肺虚脱型)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(DIC先行型羊水塞栓症)はDICの早期対応によって救命率は上

がる。

2. 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。具体的な治療内容は下記に示した。

1) DIC療法の実際

- 1) FFP(10~15単位)とアンチトロンピン 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・症状を見ながら輸血 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時間程度で)
- 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：500～1,500 mg)

6) FOY等は適宜投与

上記を早期に行えば多くのDIC症例で改善が得られる。

2) 新しい薬物療法

今後羊水塞栓症の病因として最も考えられるC1インヒビター低下に対して、C1インヒビター(ベリナートP)の補充療法が注目されるであろう²⁾。我々は世界で初めて羊水塞栓症にC1インヒビターが有効であった症例を最近報告した⁵⁾。DIC先行型羊水塞栓症でまずC1インヒビターを1,000単位(2バイアル)投与したところ、重症の子宮弛緩状態が短時間に劇的に改善し子宮出血が止まった(図3)。なお、C1インヒビター(ベリナートP)は遺伝性血管浮腫の保険薬として承認されている。

3. 輸血療法

DIC、大量出血時は異型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する必要はない。

4. 外科療法

薬物療法で十分な止血効果を得られない場合、

外科的方法を考慮する。まず子宮腔内のバルーンタンポナーデを挿入し出血が減少するかみる。バルーンタンポナーデ法にて効果が得られなければ、子宮動脈塞栓術も考慮する。しかし、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とが多く、子宮全摘術によって子宮に含まれる大量のアナフィラトキシンが除去され、病態が改善に向かうことが多い。羊水塞栓症では子宮に大量のアナフィラトキシンが産生されていることから、子宮の温存にこだわりすぎると致命的になることがある。

文献

- 1) Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, et al : Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 97(4) : 510-514, 2001
- 2) Kanayama N, Tamura N : Amniotic fluid embolism : pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res* 40(6) : 1507-1517, 2014
- 3) 日本産婦人科医会妊産婦死亡症例検討評価委員会 : 母体安全への提言2011 Vol. 2, pp27-31, 2012
- 4) Tamura N, Kimura S, Farhana M, et al : C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. *Crit Care Med* 42(6) : 1392-1396, 2014
- 5) Todo Y, Tamura N, Itoh H, et al : Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. *Clinical Case Reports*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 2015 (in press)

* * *

妊娠・分娩と血液異常

10

Vol.25 No.10
2015

血液 フロンティア

Hematology Frontier

Hematology
Frontier

特集 妊娠・分娩と血液異常

序 ～妊産婦の大出血と血栓症～

1. 妊娠維持機構と凝固線溶系
2. 習慣流産と自己免疫～抗リン脂質抗体症候群～
3. 妊娠中に血小板減少をきたす病態と疾患
4. 妊娠・分娩と凝固系の異常
5. 妊娠・分娩と線溶系の異常
6. 妊娠高血圧症候群・HELLP
(Hemolysis/Elevated Liver enzymes/
Low Platelet count)症候群と凝固線溶系の異常
7. 子宮型羊水塞栓症と凝固線溶・補体系の異常
8. 産科危機的出血の治療
9. 産科播種性血管内凝固症候群の最近の治療

連載

- ・私のこの一枚 (136)
同種造血幹細胞移植の光と影
～Graft versus host disease, Secondary malignancy,
Graft versus tumor effect～
- ・学会印象記
第20回 欧州血液学会(EHA2015)
- ・臨床研究, 私の思い出 (158)
日本人のT細胞腫瘍とB細胞腫瘍
- ・世界の血液学と血液学専門誌 (2)
天野重安と日本血液学会

創立50周年 医薬ジャーナル社

7. 子宮型羊水塞栓症と 凝固線溶・補体系の異常

金山 尚裕
Kanayama Naohiro

浜松医科大学 産婦人科 教授

Summary 胎盤娩出後に子宮弛緩症とDICを呈し、病理学的な子宮の特徴として子宮重量が重く、血管に羊水成分検出、間質浮腫、炎症性細胞浸潤を示すものを子宮型羊水塞栓症と呼ぶ。
血液検査上、出血量に見合わない発症初期からのフィブリノーゲンの減少、C3、C4の低下が特徴である。子宮型羊水塞栓症の原因として、C1エステラーゼインヒビター低下によるアナフィラクトイド反応が考えられている。

はじめに

羊水塞栓症は肺の血管に羊水成分、胎児成分を検出することにより診断されるが、剖検されなかった症例や救命例では臨床的な診断基準で羊水塞栓症の診断を行っている。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(1,500 mL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。

この基準は米国、英国の羊水塞栓症の登録基準と比較し、分娩後の発症時間をいつまでに設定するかによって若干の相違(上記①の項目)があるが、基本的な内容はほぼ同一のものである。

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・播種性血管内凝固症候群(DIC)の2つに分類されることが明らかになっている。そこで、妊産婦死亡症例検討評価委員会では、羊水塞栓症を心肺虚脱型羊水塞栓症とDIC先行型羊水塞栓症の2つに細分類している。①と③を満たし、②の下線を主体とす

DIC(播種性血管内凝固症候群)

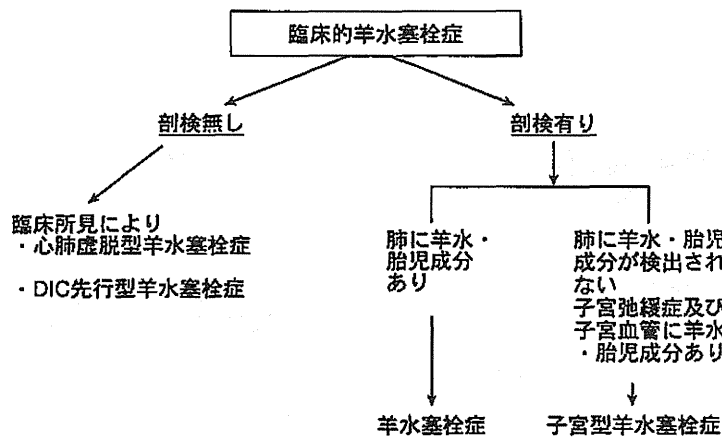


図1 羊水塞栓症の診断分類

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。(筆者作成)

るものを心肺虚脱型羊水塞栓症、①と③を満たし、②の二重下線を主体とするものをDIC先行型羊水塞栓症と呼ぶ。

1. DIC先行型羊水塞栓症と子宮型羊水塞栓症との関連

臨床的羊水塞栓症、羊水塞栓症、子宮型羊水塞栓症との関係を図1に示した。臨床的羊水塞栓症で剖検され肺に羊水成分を認める時、従来の羊水塞栓症(病理学的に証明された)であり、臨床的羊水塞栓症で肺に羊水成分を認めず、子宮に子宮弛緩症と子宮血管に羊水成分を認める症例については従来の羊水塞栓症とは区別し、子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提唱している(図1)^{1, 2)}。

種々の検討から、DIC先行型羊水塞栓症の多くは初発症状が子宮弛緩症とDICであることから、子宮型羊水塞栓症と同じ疾患であることが明らかになってきている。子宮型羊水塞栓症の診断は、病理学的に子宮弛緩症と子宮血管に羊水・胎児成分を認めることが重要である。特に子宮弛緩症はマクロの所見であり、ミクロの所見とともに子宮

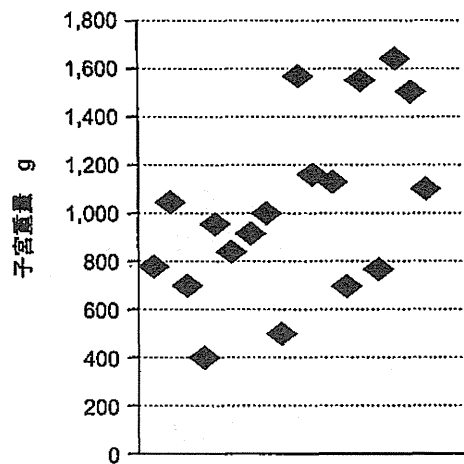


図2 臨床的羊水塞栓症の子宮重量
主に症例は子宮型羊水塞栓症である。

(筆者作成)

型羊水塞栓症を診断する上で重要である。「臨床的羊水塞栓症の基準を満たし、かつ胎盤娩出後子宮が大きく、子宮筋の硬度が非常に軟」である場合、子宮型羊水塞栓症と肉眼所見から推測できる。臨床的羊水塞栓症(主に子宮型羊水塞栓症)で子宮摘出された例の子宮重量を測定すると、平均子宮重

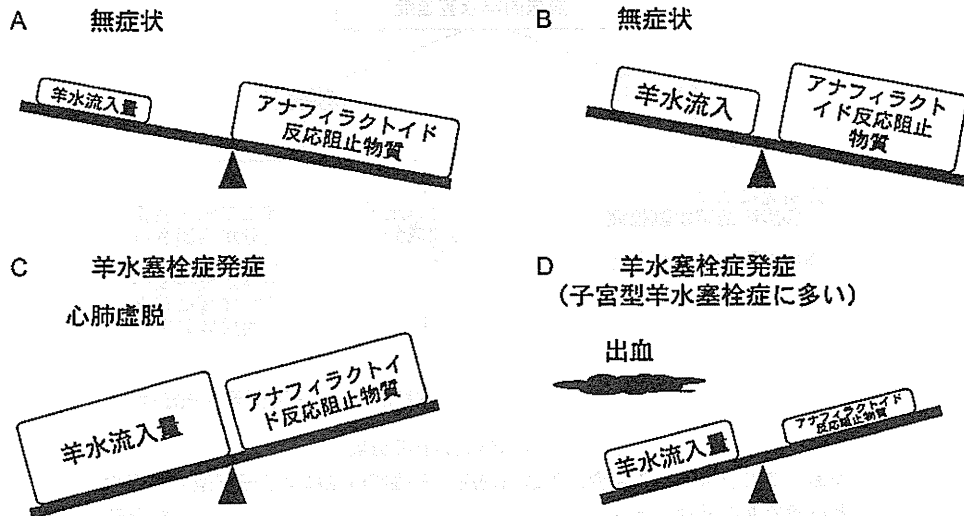


図3 羊水塞栓症発症機序

正常分娩でも羊水はある程度流入しているが、アナフィラクトイド反応阻止物質が十分であれば羊水塞栓症は発症しない。羊水流入が多く、アナフィラクトイド反応阻止物質を凌駕する場合や、羊水流入が多くなってもアナフィラクトイド反応阻止物質が少ない場合は、羊水塞栓症が発生する。Dは子宮型羊水塞栓症に多い。(筆者作成)

量は1013.3gであった(図2)。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。

2. 子宮型羊水塞栓症の病因, 病態

羊水塞栓症と子宮型羊水塞栓症は、基本的には羊水により母体にアナフィラクトイド反応が発生することが、その病態の本体である。従来から言われていた羊水や胎児成分による母体肺動脈などの物理的塞栓による発症は、比較的少ないことが最近判明してきた。羊水は胎児尿や胎児肺胞液、胎児細胞、胎脂などからなり、母体にとっては異種蛋白、抗原を含む体液である。羊水という異種蛋白と母体の生体防御系のアンバランスが存在すると、アナフィラクトイド反応、すなわち羊水塞

栓症が発生すると考えられる。羊水流入と羊水塞栓症の発生機序を図3に示した。羊水が母体循環系に流入することにより、母体に全く変化を起ささない場合と、初発症状として全身的にアナフィラクトイド反応(心肺虚脱)を発生する場合と、子宮弛緩症(難治性弛緩出血)を発生する場合がある。子宮型羊水塞栓症は図3のDに相当することが多い。羊水流入マーカーである亜鉛コプロポルフィリン-1やSTN抗原などの検出率が低い。このことは、大量に母体循環中に羊水が流入しなくても、羊水塞栓症が発生することが考えられる。子宮型羊水塞栓症では羊水により補体が活性化し、C3a C5aなどのアナフィラトキシンが大量に産生され、またブラジキニン(キニン)も急激に増加する。その結果、C3a C5aにより炎症性細胞が間質に浸潤し、キニンにより血管透過性が亢進し、子宮の間質浮腫が惹起される。我々は子宮間

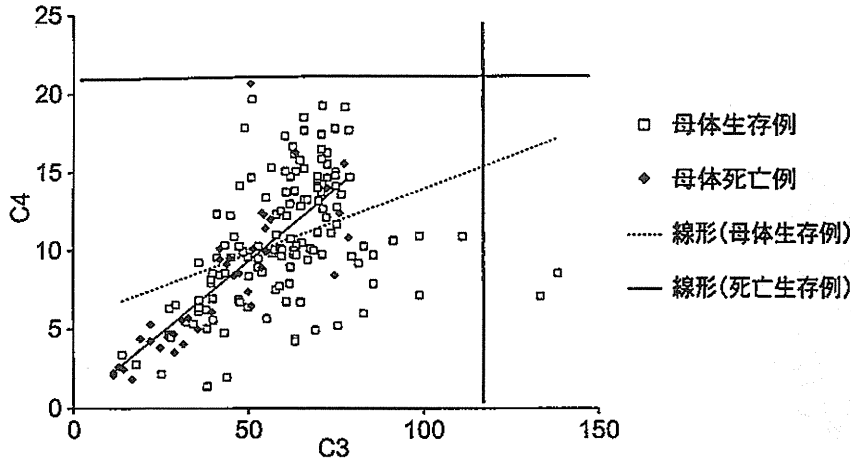


図4 臨床的羊水塞栓症におけるC3とC4の相関(2010, 2011年)
 図中の実線はC3, C4の妊婦正常下限値。

(筆者作成)

質に浸潤する炎症性細胞は好中球, マクロファージ, 肥満細胞が主体であり, T細胞は認めないことを見出したが, このことは補体系を中心とする自然免疫系が活性化していることを示している⁴⁾。また, アナフィラトキシンにより, 血液凝固のⅫ因子などが活性化し, 凝固亢進, 線溶亢進状態となる。臨床的には子宮は強く浮腫状となって難治性子宮弛緩症となり, DICとなる。このような子宮所見を有するものを子宮型羊水塞栓症と呼ぶ。

なお, 羊水の流入経路は, 卵膜の断裂部位より羊水成分が卵膜外漏出し, 子宮筋の裂傷部位や子宮内腔に露出した破綻血管から母体循環系へ入るとされている。

3. 子宮型羊水塞栓症の血液検査所見

1) フィブリノーゲン

子宮型羊水塞栓症の臨床的特徴として, 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

ンがある。DICが先行することから, 早期よりフィブリノーゲンなどの凝固因子が低下する。発症後1時間程度でフィブリノーゲン値が100 mg/dL以下(ちなみに妊娠後期のフィブリノーゲン値はおおよそ平均420 mg/dL)ということが特徴的である。

2) 血清C3, C4値

羊水塞栓症では補体系が活性化していることが知られている³⁾。

図4に我々の測定した臨床的羊水塞栓症の補体C3, C4の値と示した²⁾。どちらも正常妊婦に比較し低値を取っている。特に, 死亡例では低値をとる傾向にある。補体の活性化によりC3, C4が低値を取ることが考えられているが, classical pass wayとalternative pass wayのどちらがより活性化しているかは明らかではない。子宮型羊水塞栓症では発症初期よりC3, C4が低下している例が多い。

3) 血清マーカー

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

表1 各血清学的検査項目と意義

	項目と正常値	検査の意義
羊水塞栓マーカー	亜鉛コプロポルフィリン I (Zn-CP I) [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
	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。 左欄括弧内な非妊婦の値。 妊婦はこの正常値よりも高値をとる
サイトカイン血症	インターロイキン8 (IL-8) [20 pg/mL 未満]	炎症性サイトカインの1つ。 DIC や SIRS・ARDS などでも高値となる

羊水塞栓症の血清診断では羊水流入の有無、羊水流入に対して補体活性化の有無、アナフィラクトイド反応による炎症の程度を見ることが大切である。(筆者作成)

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1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。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、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²⁾。なお、ここで示したマーカーの症例は、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、そして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、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くとも羊水と母体免疫系と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 が発生したことを意味するものと考えられる。

4. C1 エステラーゼインヒビター

突然の浮腫を来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) が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、下痢などを来し、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、妊娠など) が挙げられている。

我が国の遺伝性血管浮腫の患者数は数百人程度と言われていたが、実際はもっと多い患者が存在することが指摘されている。遺伝性血管浮腫は3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→Ⅱ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血管浮腫が特徴である。血管浮腫と蕁麻疹の違いは、組織学的には蕁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。血管浮腫の特徴は、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 エステラーゼインヒビター活性 (C1 インヒビター) が羊水塞栓症で減少していることを報告した⁴⁾。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5)。

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

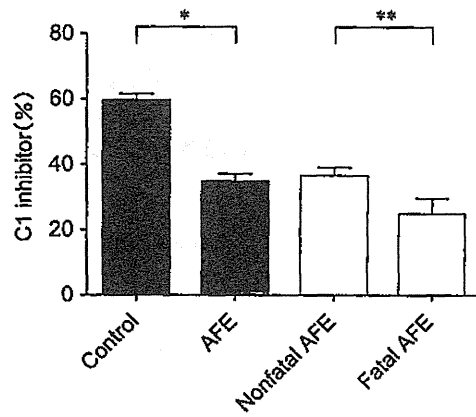
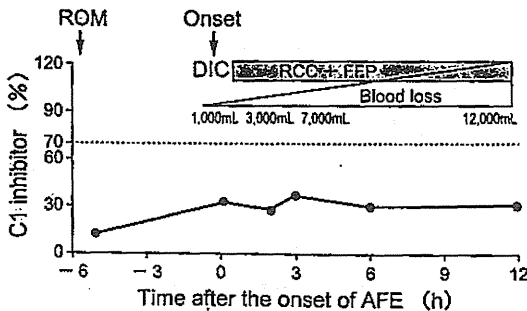


図5 C1 インヒビター値と羊水塞栓症

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

羊水塞栓症ではC1 インヒビターが極めて低値をとる。(筆者作成)

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

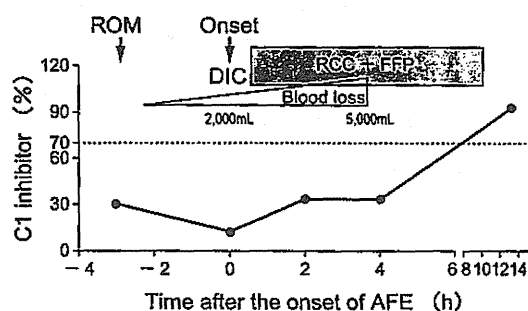


図6 発症前から採血できた羊水塞栓症のC1インヒビターの推移

左: 死亡例, 右: 救命例。死亡例ではC1インヒビター値が上昇せず, 救命例ではFFPの十分な投与により上昇している。(筆者作成)

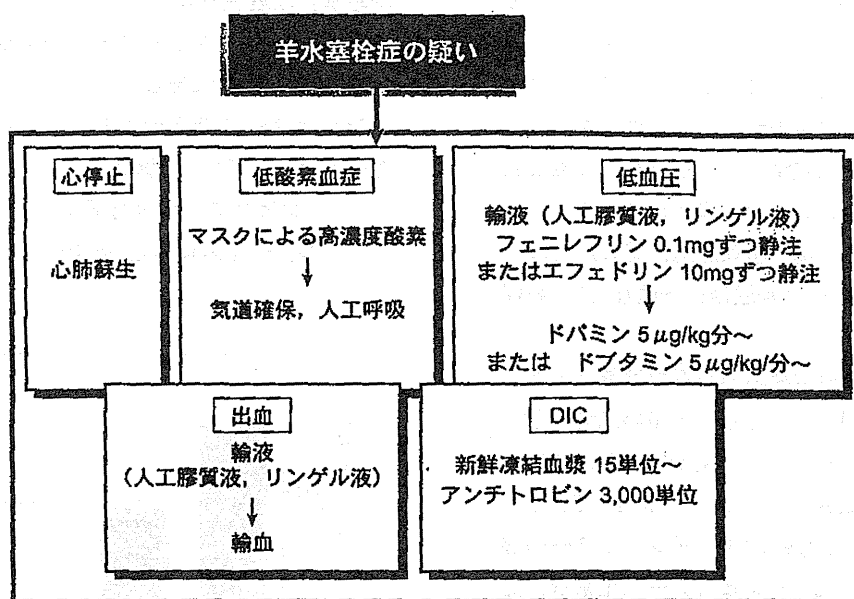


図7 羊水塞栓症の初期対応

羊水塞栓症では従来の蘇生に加えて出血・DIC対策が重要である。

(文献6より)

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していることを報告した。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6に発症前後でC1インヒビターが測定できた症例で、死亡例(左)と救命例(右)をそれぞれ示した。いずれも羊水塞栓症発症前より、C1インヒビターが発症前には低値で、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の迅速な対応、あるいは予防ができる可能性がある。

5. 治療

1) 初期管理

妊娠婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会から発刊されている母体安全への提言において、羊水塞栓症の初期対応を図7に示す。初期のショック対応(気道確保、血管確保、補液、抗ショック薬剤投与)とDIC対策(アンチトロンビン投与、可能ならばFFP投与)後、速やかに高次施設に搬送する。子宮型羊水塞栓症においては、出血とDIC対策を早期から行うことが肝要である⁵⁾。

大量出血時は異型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

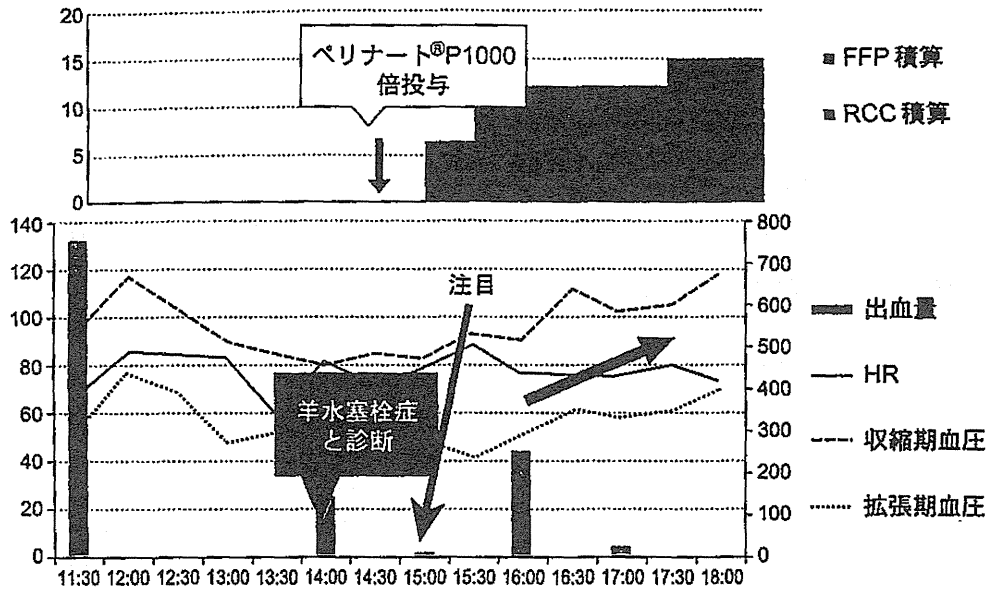


図8 C1 インヒビター (ペリナート® P) 投与前後の vital sing および出血量
 C1 インヒビターが難治性子宮浮腫を改善し、子宮型羊水塞栓症を改善したことが考えられた。
 (筆者作成)

する。また、FFP の早期からの大量投与が重要である。

1 次施設は上記初期対応できる範囲のことを迅速に行い、2 次施設に搬送する。2 次施設では早期より ICU で集中管理するのが望ましい。

重症 DIC が発症することが多いので、早期にアンチトロンビン (3,000 単位) を投与する。

新鮮凍結血漿 10 ~ 15 単位以上を投与する。赤血球製剤よりも新鮮凍結血漿を優先する。赤血球製剤はあくまで出血量を見ながら投与する。FFP : RCC 比は 1.0 以上とする。

子宮型羊水塞栓症では、ヘパリンを投与するタイミングがほとんどないとも重要である。羊水塞栓症では胎盤の tissue factor や羊水により、主にフィブリン血栓が血管内 (微小血管内血栓) に出現する。このとき、凝固、線溶因子が消費され、通常出血しないような軽微な血管の多

数の損傷部位から出血し、それが大量出血となる。このようなタイプの DIC は、短時間で凝固と線溶が亢進するのが特徴である。したがって、DIC の前段である過凝固状態の時期は時間的に短く、ヘパリンを使用するタイミングはほとんどない。治療の主体は凝固因子の補充と凝固抑制、線溶抑制を同時に行うことである。凝固因子補充として FFP 大量投与、凝固阻止としてアンチトロンビン、抗線溶としてウリナスタチン、トランサミンの大量投与 (2 ~ 4 g / 時間) を FDP、D-dimer が下降局面に入るまで行う。FDP、D-dimer が下降しても、大量投与すると血栓リスクが高まるので、FDP、D-dimer をモニターしながら行うことが重要である。ウリナスタチンは 30 万単位を発症初期に投与する。血小板濃厚液の投与は DIC の状態を見ながら考えるが、血小板数は 2 万 / μL 以上あれば必ずしも投与を急がなくてもよい。上記

治療にても改善されない重症 DIC では、保険適用外ではあるが国内外で実績のあるノボセブ®の使用を考慮してもよい。

6. 子宮型羊水塞栓症における C1 インヒビター投与

羊水塞栓症や子宮型羊水塞栓症では C1 インヒビターが低下していることから、C1 インヒビター投与による病態改善が推測される。C1 インヒビター(ペリナート®)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 インヒビター製剤の羊水塞栓症への応用も期待されていた。我々は子宮型羊水塞栓症において C1 インヒビター投与により改善した例を報告した⁷⁾。子宮型羊水塞栓症で C1 インヒビターを 1,000 単位投与すると、子宮弛緩状態が短時間に著明に改善し、子宮出血が止血された(図8)。

文 献

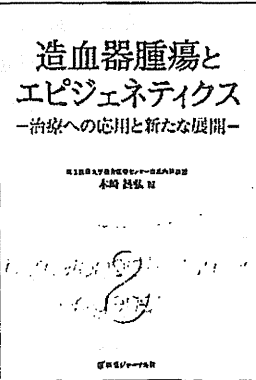
1) 日本産科婦人科学会周産期委員会 妊産婦死亡の原

因究明とその対応に関する小委員会. 日本産科婦人科学会誌 65 : 1406-1413, 2013.

- 2) Kanayama N, Tamura N : Amniotic fluid embolism : pathophysiology and new strategies for management. J Obstet Gynaecol Res 40 (6) : 1507-1517, 2014.
- 3) Busardò FP, Frati P, Zaami S, et al : Amniotic fluid embolism pathophysiology suggests the new diagnostic armamentarium : β -tryptase and complement fractions C3-C4 are the indispensable working tools. Int J Mol Sci 16 (3) : 6557-6570, 2015.
- 4) Farhana M, Tamura N, Kanayama N, et al : Histological characteristics of the myometrium in the postpartum hemorrhage of unknown etiology : a possible involvement of local immune reactions. J Reprod Immunol 110 : 74-80, 2015.
- 5) Tamura N, Kimura S, Kanayama N, et al : C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. Crit care med 42 (6) : 1392-1396, 2014.
- 6) 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 : 27-31, 2012.
- 7) Todo Y, Tamura N, Kanayama N, et al : Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism : A case report. Clin Case Rep 3 (7) : 673-675, 2015.

造血器腫瘍と
エピジェネティクス
—治療への応用と新たな展開—

ISBN978-4-7532-2579-8
C3047




造血器腫瘍と エピジェネティクス

—治療への応用と新たな展開—

埼玉医科大学総合医療センター血液内科教授 木崎 昌弘 編

B5判 252頁 定価(本体4,800円+税) 送料実費

ISBN978-4-7532-2579-8 C3047

 株式会社 医薬ジャーナル社 〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21 電話 06(6202)7280(代) FAX 06(6202)5295 (振替番号) 〒401-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TK1ビル 電話 03(3265)7681(代) FAX 03(3265)8369 (00910-1-33353)
<http://www.iyaku-j.com/> 書籍・雑誌バックナンバー検索, ご注文などはインターネットホームページから便利です。

遠隔地における救急医療のあり方

有賀 徹*

遠隔地における医療は厳しいものがある。しかし、現時点においては看護師、助産師による医療行為の実践を期待するところであるし、将来的には総合診療専門医が地域医療の不足した領域、ここでは産科領域を補う努力に期待したい。救急搬送では地域中核病院を軸にしたドクターヘリやドクターカーの投入が奏効している。これらの事例に鑑みると、地域の自治体消防による搬送手段とドクターヘリやドクターカーとを円滑に連携させることが重要である。この意味で地域メディカルコントロール協議会の意義は極めて大きい。地域ごとに具体的な搬送方法の構築に向けて、地域メディカルコントロール協議会での検討が大いに期待される。

はじめに

総務省消防庁によれば、2001年に4,347カ所あった救急告示病院は10年後の2011年に3,914カ所と約10%減少している。なかでも民間病院は3,067カ所から2,660カ所と13%も減少している¹⁾。そして、このことは、救急隊の搬送先として都市部で民間の救急告示医療機関への依存割合が大変大きいことから、都市部において搬送先の選定に深刻な状況をきたす原因の1つともなっている²⁾。

総人口の減少にもかかわらず、救急隊による搬送件数は高齢化の進展とともに全国的に漸次増加し、いずれ年に600万件を超えるであろうし、東京においても年間70万件を越す勢いで年に1万件の増加が続いている。東京の救急隊はかつて出勤から帰還までおおむね1時間程度であったところ、今や1時間半も要する事態に陥っている。このような救急医療における逼迫の状況は都市部において顕著であるとされる

が、そもそも医療資源の乏しい遠隔地においても、例えば医療機関に勤務する医師数の減少などあって、基本的な逼迫の状況は同じであると考える。

遠隔地における救急医療については、重症例となればなるほど、地域の中核的な医療機関に搬送せねばならないであろうから、まずはその方法論について「あるべき姿」を論考する。そして引き続き、産科医療について最近にわかに話題を集める総合診療専門医に関する議論などから多少の考察を進めたい。

1. 遠隔地における救急医療

遠隔地における救急医療の実態については、著者が担当する昭和大学医学部救急医学講座に学ぶ医師2名が、兵庫県豊岡市と千葉県旭市とに所在する救命救急センターにおいてそれぞれ研鑽する機会を得た。それらの遠隔地における実態などから遠隔地における救急医療のあり方を考える。

* Tohru Aruga 昭和大学病院(病院長)