

安全な産婦人科医療を目指して—事例から学ぶ—

1. 医療安全対策シリーズ
2. 重症の産科合併症

# 1. 羊水塞栓症による DIC

座長：杏林大学  
岩下 光利

県西部浜松医療センター  
小林 隆夫

足利赤十字病院  
春日 義生

## はじめに

羊水塞栓症(amniotic fluid embolism : AFE)は、羊水中の胎児成分による肺内小血管の機械的閉塞およびケミカルメディエータなど液性成分によるアナフィラキシー様ショックが原因とされる疾患である<sup>1)2)</sup>。AFEは肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism : PTE)とともに産科的塞栓(ICD10分類 : O88)とされているが、これは発症時の症状が似かよっているうえに妊産婦死亡率の高い疾患として知られているからである。産科的塞栓は、わが国では分娩後出血に次いで第2位の死亡率となっている。2001年までは第1位であったが、静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism : VTE)予防対策の浸透により、最近ではPTE発症数および産科的塞栓死亡数<sup>3)</sup>が顕著に減少しており、予防効果ははっきり表れているといえよう。しかし、重症例では依然として救命が困難であるため、いかに早期に診断し、早期に治療するかが救命のポイントである。なお、2007年の産科的塞栓死亡数はゼロであったが、これは日本産婦人科医会の妊産婦死亡調査数と大きく異なるので、信頼性に欠ける。

## 病 態

AFEとは、羊水および胎児成分が母体血中へ流入することによって引き起こされる「肺毛細血管の閉塞を原因とする肺高血圧症と、それによる呼吸循環障害」を病態とする疾患である。その発症頻度は2~3万分娩に1例とも報告されているが、母体死亡率は60~80%と高率である。本症発症には、羊水が母体血中へ流入することが必須条件である。その病因としては、羊水中の胎児成分(胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなどの微粒物質)と液性成分(胎便中のプロテアーゼ、組織トロンボプラスチンなどのケミカルメディエータ)の関与が有力視されている。羊水の流入は、卵膜の断裂部位→(子宮筋の裂傷部位)→子宮内腔面に露出した破綻血管→母体循環系と考えられている。流入した羊水成分は、静脈系、右房、右室、肺動脈を経て肺内の小血管に機械的閉塞をきたすと同時に、ケミカ

### DIC Caused by Amniotic Fluid Syndrome

Takao KOBAYASHI

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

**Key words** : Amniotic fluid embolism · Maternal death · DIC · Protease inhibitor

ルメディエータが肺血管の攣縮，血小板・白血球・補体の活性化，血管内皮障害，血管内凝固などをきたし，肺高血圧症，急性肺性心，左心不全，ショック，DIC，多臓器不全などを引き起こす<sup>1)2)</sup>。

### ハイリスク例および誘因

AFE は陣痛発来後，とくに破水後に発症することが多い。羊水の流入経路は，子宮下節や子宮頸部と考えられるので，帝王切開例，瘢痕子宮，軟産道裂傷，常位胎盤早期剥離，前置胎盤(とくに癒着胎盤)等はハイリスクである。また経腔分娩でも経産婦，分娩誘発，過強陣痛(とくに破水後)，遷延分娩，羊水混濁，分娩前後の発熱例，さらにはアレルギーやアトピー患者の分娩例等はリスクが高いとされる。妊娠中では，人工流産，羊水穿刺や羊水過少症例に対する人工羊水(温生食水)の子宮内注入などは誘因となり得る。人工羊水の子宮内注入は，急激な子宮内圧の上昇により AFE を引き起こす可能性があるのでハイリスクと考えられる<sup>1)2)</sup>。

### 症 状

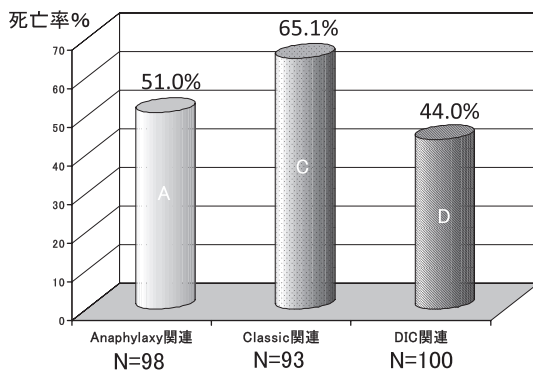
典型的な症状は，分娩中あるいは分娩後の呼吸困難(胸内苦悶，咳嗽発作等)や不穏状態と血圧の低下であり，重篤なものは引続き痙攣，チアノーゼ，出血傾向，呼吸停止，心停止に至る。呼吸障害は無症状といえるものから重篤なものまでみられ，その重症度は心拍出量の低下，ショック，DIC，多臓器不全などの程度により決まる。なかには合併した DIC による子宮出血が初発症状の場合もあるため，分娩周辺期の出血多量の場合，軽症の AFE または AFE のニアミス例とみなして早期の診断・治療が必要である。また，これらのショック症状(呼吸循環不全)が分娩時出血量に見合わない場合は，本症の発症を疑う<sup>1)2)</sup>。

### 診 断

AFE は，その典型的な臨床症状によりある程度診断は可能である。確定診断は，死後の剖検で肺組織に羊水や胎児成分を証明するか，生存中なら肺動脈血の塗沫標本で羊水成分を証明することである。なお，子宮筋層の血管内に羊水や胎児成分が証明された場合は，羊水成分の母体血中流入を強く示唆するものであり，臨床症状が本症に見合えば本症と診断可能である。近年，末梢血で非侵襲的に診断する方法，すなわち，亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP)とシアリル TN 抗原(STN)が有用と考えられている。また，死亡例の剖検肺組織においてはムチン染色を行うことが大切である。肺組織に胎児成分を見出せなくてもこれらムチン染色が陽性であれば，AFE と診断してよい<sup>1)2)</sup>。

現在日本産婦人科医会で「羊水塞栓症血清検査事業」が展開されているが，その際 AFE として，確定羊水塞栓症と臨床的羊水塞栓症が分類されている。確定羊水塞栓症とは，死後の剖検により臓器に胎児成分が見出された場合をいい，臨床的羊水塞栓症とは，剖検できなかった例か，あるいは救命された例で以下の基準を満たすものをいう<sup>4)</sup>。すなわち，

- 1) 妊娠中または分娩後12時間以内の発症
- 2) 下記に示した症状・疾患(ひとつ，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
  - ①心停止
  - ②分娩後2時間以内の大量出血(1,500mL 以上)
  - ③播種性血管内凝固症候群
  - ④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



(図1) 羊水塞栓症のタイプ別死亡率(文献6より引用)

採血としては、緊急時の一般的な検査や血液凝固系検査のほかに、Zn-CPやSTN用の血液(血清で可)も保存しておく。Zn-CPは光によって分解されてしまうので、採血管のすべてをアルミホイルで包み遮光した状態で冷蔵保存する。臨床的羊水塞栓症が疑われた場合は、必ずZn-CP用の血清を保存し、日本産婦人科医会の「羊水塞栓症血清検査事業」に基づき血清を浜松医科大学産婦人科に送付していただきたい。なお、木村らは臨床的羊水塞栓症の診断基準(スコア1)およびZn-CP、STNの2項目に補体(C3, C4)とIL-8の2項目(スコア2)を加味した「羊水塞栓症スコア」を提唱している<sup>4)5)</sup>。本スコア高値例ほど予後不良であることから、臨床症状のみならず血清学的検査が異常値を呈する症例では、AFEの診断に加え予後の予知にも有用であると考察している。今後症例の蓄積とともに本スコアの精度向上が図られ、広く普及することが期待される。

### 死亡例のタイプ別解析

AFE死亡例は、発症後短時間(多くは1時間以内)のうちに血圧低下、呼吸困難、心肺停止などで死に至る典型例(Anaphylaxy typeとClassic type)と、突然死を免れた後にDICが発症し多臓器不全に陥った結果死に至る例(DIC type)とに大別される。前者は約50%にみられ救命は難しいが、後者では気管挿管による人工換気のもと循環動態を改善し、DICの治療、多臓器不全の改善に成功すれば救命の可能性はある。大井らによると、「羊水塞栓症血清検査事業」も含め1992年から2006年までに浜松医科大学に集積された135例において、死亡例は65例(48%)、生存例は70例(52%)であった。また、死亡率をタイプ別にみると(例数nは重複のため多くなっている)、Anaphylaxy type(n=98)で51.0%、Classic type(n=93)で65.1%と高く、DIC type(n=100)で44.0%と比較的低かったが、135例のうちDICを合併した症例は74.1%に達した(図1)<sup>6)</sup>。

### 治療の実際

AFEでは母体死亡率が極めて高く、治療は母体優先となるので、胎児・新生児の予後も極めて不良である。したがって、AFEのハイリスク例には細心の注意をはらい、「息苦しい」「胸が痛い」などAFEの初発症状がみられたら、時期を失することなく血管確保(18ゲージ以上のエラスター針：末梢静脈または中心静脈)、気道確保(マスクによる酸素投与、気管挿管による補助呼吸、高濃度酸素による陽圧呼吸治療)、循環系モニターとしてスワ

(表 1) 羊水塞栓症の管理・治療(文献 1 より引用, 改変)

1. 母体に対する処置・検査
  - 血管確保(18ゲージ以上のエラスター針：末梢静脈または中心静脈)
  - 気道確保(マスクによる酸素投与, 気管挿管による補助呼吸)
  - 循環系モニター：スワンガンツカテーテル挿入(肺動脈楔入圧および中心静脈圧の測定, 右心系の血液採取)
  - 尿量モニター：バルーンカテーテル挿入
  - 心電図・血圧モニター
  - 胸部X線撮影
  - 緊急時の一般的な検査や血液凝固系検査, Zn-CP や STN 用の血液(血清で可).
2. 母体に対する治療
  - 抗ショック療法：ステロイド(ソル・コーテフ®)250～1,000mg 静注(1日数回に分ける)
  - 塩酸ドパミン(イノパン®)1～5μg/kg/分 持続点滴
  - 抗サイトカイン療法：ウリナスタチン(ミラクリッド®)10万単位静注, 1日3回
  - 抗DIC療法：下記薬剤の単独または併用
    - ヘパリン 最初に5,000～10,000単位静注
    - アンチトロンピン製剤(アンソロピンP®)40～60単位/kg/日 点滴静注
    - メシル酸ガベキサート(エフオーワイ®)20～39mg/kg/日, またはメシル酸ナファモスタット(フサン®)0.06～0.2mg/kg/時 持続点滴
    - 低分子量ヘパリン(フラグミン®)75単位/kg/日 点滴静注
    - ダナパロイドナトリウム(オルガラン®)2500抗Xa因子活性単位/日 静注
  - 大量出血に対して：
    - 出血量や血小板数に応じて, 濃厚赤血球輸血, 血小板輸血, 新鮮凍結血漿輸注
    - 保険適用外であるが, 止血目的で以下の製剤投与も考慮する.
    - フィブリノゲン製剤 3g 点滴静注
    - 遺伝子組換え活性化型血液凝固第Ⅶ因子製剤(ノボセプン®)90μg/kg(通常4.8mg)2～5分かけて緩徐に静注
3. 胎児に対して
  - 分娩前の場合は, 胎児モニター
    - 子宮口全開大前なら帝王切開
    - 子宮口全開大後なら鉗子・吸引分娩

\* 応援医や高次医療機関への連絡とともに, 家族への連絡をただちに行う。

\* 臨床的羊水塞栓症が疑われた場合は, 必ず Zn-CP 用の血清を保存し, 日本産婦人科医学会の「羊水塞栓症血清検査事業」に基づき血清を浜松医科大学産婦人科に送付

ンガンツカテーテル挿入(肺動脈楔入圧および中心静脈圧の測定, 右心系の血液採取), 尿量モニターとしてバルーンカテーテル挿入, 心電図・血圧モニター, 胸部X線撮影などを行い, 早期に診断・治療することこそが本症の救命につながるであろう。

ショックに対しては, ステロイド, 塩酸ドパミン, ウリナスタチンなどの投与を行う。また, AFE が疑われた場合でまだ出血症状が出現していない場合は, ただちにヘパリン5,000～10,000単位を静注するが, DIC に対してはアンチトロンピン製剤, メシル酸ガベキサート, またはメシル酸ナファモスタット, 低分子量ヘパリンやダナパロイドナトリウムなどの点滴静注, 濃厚赤血球輸血・新鮮凍結血漿等の投与をためらわず施行し, ICUにて全身管理を行う。なお, 分娩前にショックとなった場合, 児は胎児機能不全(突然, 胎児徐脈となる場合が多い)となるが, まず母体に対する治療を行いつつ, 子宮口全開大前なら帝王切開を, 子宮口全開大後なら鉗子・吸引分娩を行う。また, 血小板数が著減し

ていたり、線溶が著明に亢進している場合のDICに際しては、すぐに帝王切開などの手術操作をすべきではない。必ずアンチトロンピン製剤を投与し、十分な輸血を準備したうえで行うことが肝要である。また、場合によっては裂傷部位縫合、血腫除去、内腸骨動脈結紮、子宮動脈塞栓術、子宮摘出術などの外科的処置も必要となるので、本症が少しでも疑われたら応援医(麻酔科医、新生児科医など)、血液センターや高次医療機関への連絡とともに、家族への連絡をただちに行い、十分なマンパワーが確保できる施設で治療を行う。なお、全く正常に経過した分娩中にも本症の発生がみられることも事実であるので、できれば分娩時の血管確保はしておきたいものである(表1)<sup>12)</sup>。

### 症例に遭遇した場合の留意点

AFEの母体死亡率は高率であるため、本症が発症してからでは救命は困難となる。本症が疑われたら救急治療のABC(A: Airway, B: Breathing, C: Circulation)を行い、ただちに応援医や高次医療機関および家族への連絡を行う。発症後短時間で死に至る典型例では救命の可能性はほとんどないが、突然死を免れた後にDICが発症する症例では、救命の可能性はある。マンパワーのある基幹病院へいち早く母体搬送を行い、最善の努力を尽くすことが大切である。家族には胎児はもちろん母体死亡率が極めて高いことをよく話し、治療経過中も家族と密に連絡を取るよう心がける。もし、不幸にも治療の甲斐なく死亡した場合は、死因について家族への十分な説明を行い、確定診断のために必ず解剖の実施を説得する。肺組織のムチン染色等が確定診断の根拠となるからである。もし解剖の承諾が得られない場合でも、その旨を文書で記載してもらい、必ず血液(血清)を保存しておく。

### おわりに

AFEは妊産婦死亡率の高い疾患である。救命のポイントは早期診断・早期治療にかかっているため、少しでも本症が疑われたらただちに家族への連絡と共に救急医療体制を取ることである。治療にはマンパワーが必要であるため決して一人で対処しようとせず、常に診断・治療の手順を含めたリスクマネジメント体制を整えておきたい。

#### 《参考文献》

1. 小林隆夫, 長谷川博雅. 羊水塞栓症. 呼吸 2009; 28: 393—398
2. 小林隆夫. 血栓塞栓症と羊水塞栓症(産科的塞栓). 産婦人科治療 2010; 100(増刊号): 716—723
3. 財団法人母子衛生研究会. 母子保健の主なる統計. 平成19年度刊行. 東京: 母子保健事業団, 2008: 78—80
4. 木村 聡, 大井豪一, 矢口千津子, 他. 羊水塞栓症の新しい診断基準の提案. 日産婦新生児血会誌 2005; 15: S57—S58
5. 木村 聡, 大井豪一, 水主川純, 他. 羊水塞栓症の予後因子の検討. 日産婦新生児血会誌 2006; 16: S15—S16
6. 大井豪一, 植栗千陽, 小池奈月, 他. 症状別解析からみた羊水塞栓症の致死的因子. 日産婦新生児血会誌 2009; 19: S21—S22