

## 羊水栓塞症の実験的研究

東京大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 坂元正一教授)

桜井 義 則

## Experimental Studies on Amniotic Fluid Embolism

Yoshinori SAKURAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Tokyo, Tokyo

(Director: Prof. Shoichi Sakamoto)

**概要** 39頭の犬に羊水や胎便などを静注して実験的に羊水栓塞症の症状を発生させ、その循環動態を比較検討して次の結果を得た。

1) ヒト羊水の反覆大量注入では本症のショック症状は発生しなかつたが、胎便汚染羊水、胎便懸濁液、胎便懸濁液上清、加熱処理胎便懸濁液、あるいは犬の胆汁注入により本症ショック症状が発生した。この場合ショック作用は胎便懸濁液および胎便汚染羊水が特に強かつた。

2) 本症ショック症状を起した例では動脈圧は注入後、速やかに低下し、そのままあるいは一旦回復し、再び低下して死亡した。右心室圧は瞬間死した例を除けば上昇して、肺動脈圧の亢進、肺血管抵抗の増大が示唆された。心拍出量は注入後低下し、一旦回復して再び低下するものが多かつた。また中心静脈圧は死亡直前に急上昇した。

3) 本症のショック症状は肺塞栓症による肺小動脈の機械的閉塞という物理的因子よりもむしろ羊水中の化学的因子や肺塞栓症により生じた血管作動性物質による肺血管収縮がその主因であろうと推察された。

**Synopsis** The circulatory state of the so-called experimental amniotic fluid embolism (AFE) was studied in 39 dogs.

The repeated infusion of a large quantity of human amniotic fluid had not produced the symptoms of AFE. But the infusion of human meconium-stained amniotic fluid, meconium suspension, its supernatant or boiled meconium suspension, or canine bile had produced the various typical shock symptoms of AFE. In these cases the shock effects were especially strong in the infusion of meconium suspension and the meconium-stained amniotic fluid.

In these shock symptoms, arterial pressure decreased quickly after the infusion. When sudden death was fortunately avoided, right ventricular pressure increased and increases in pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance were indicated. In most cases cardiac output decreased. Central venous pressure increased suddenly before death.

These experiments suggested that the pulmonary vasoconstriction was produced by the chemical factors in the amniotic fluid and by vasoactive substances released from the embolized lung. It also seemed that this pulmonary vasoconstriction rather than mechanical obstruction of pulmonary arterioles was probably the major cause of the shock symptoms of AFE.

**Key words:** Amniotic fluid embolism • Shock • Pulmonary vasoconstriction

## 緒 言

羊水栓塞症は羊水が破れた卵膜に隣接した静脈から母体血中に流入して起ると考えられる急性循環不全である。本症は10万の出生に対して2.7~29.8の割合で発症し<sup>23)</sup>、母体死亡率は約86%と高く<sup>4)</sup>、早いものは数分以内に、多くは30分から数時間で死亡する。本症は産科的原因による妊産婦死亡の9%近くを占め、最近7年間に米国で454

例の報告があるが<sup>20)</sup>、本邦では今までに20例近い報告があり、そのうち剖検で確認されたものは数例で、産科ショックの原因としては極めて稀な疾患と考えられている。しかし血液凝固異常を伴う後産期出血の一部は本症の亜型とも考えられるので最近重視されるようになり<sup>4)</sup>、治癒症例も増加しつつある。本症の成因としては羊水成分である胎児由来の上皮細胞、ムチン、毳毛、脂肪、胎便、

胎便由来の胆汁などの微細物 (particulate matters) が肺の小動脈に塞栓症を起すとされ、肺動脈圧の亢進、反射性の肺小動脈牽縮や気管支収縮を誘発し<sup>12)</sup>、左心房への血液還流減少、心拍出量減少を来して、臨床的にはまず急性ショック症状を起し、次いで羊水中の血液凝固促進物質による血管内血液凝固 (DIC) に基づく出血、さらに腎不全という3つの時期を経過するといわれる<sup>11)</sup>。本症は従来病理、血液凝固、一般循環動態などの面から実験的、臨床的研究がなされ、その病態生理は肺塞栓、アナフィラキシーおよび DIC の3つの病因により説明されている<sup>21)25)31)</sup>。しかし剖検による組織学的肺塞栓の程度と臨床症状との間には必ずしも相関関係がなく<sup>12)</sup>、症状は多分にアナフィラキシー様反応を呈することが多い反面、実験的胎便栓塞の微小循環の観察では肺血管牽縮はみられず肺血管床の機械的閉塞が本症の主な原因であるともいわれ<sup>29)</sup>、今なお本症の成因、診断および治療法は明確には確立されていない。しかも母体が死の転帰をとる場合には、その75%が初めの急性ショック期に死亡するため<sup>25)</sup>、その循環動態の詳細な検討は余り行われていない。そこで実験的ショックの病態生理を直ちに本症の臨床的ショックにおきかえることはできないとしても本症の循環動態と病態生理を検討するため次の研究を行った。

### 実験方法

I. 実験動物：病態生理的に臨床例に類似した条件を作成することは容易でないので、その第1段階として体重10kgの非妊雌あるいは雄の雑種成犬39頭を用いた。背臥位に固定してペントバルビタール15~20mg/kgの静脈麻酔下に気管内チューブを挿入しレスピレーター (アコマ AR-300) に接続して室内空気呼吸を維持し、下記の各種注入物を大腿静脈内に挿入したカテーテルより静注して実験的羊水栓塞症の症状を作成し、循環動態を比較検討した。ヘパリンは使用しなかつた。

II. 静脈内投与方法と注入物：本実験では本症発症に必要な最少量を推定する意味で、反覆静注法と一回静注法とを採用した。

(1) 羊水：コントロールとしてヒトの正常分娩時に胎便を全く含まない羊水を可及的に無菌的に採取して冷凍保存し、使用直前にガーゼで濾過して10秒間で静注した。

(2) 胎便汚染羊水：ヒト胎児の重症仮死で胎便により混濁汚染した羊水を冷凍保存し24時間以内に使用した。

(3) 胎便懸濁液：ヒトの胎便を冷凍保存し、胎便1gに滅菌生理食塩液10mlを加えて十分に混和したものが、日常遭遇する羊水混濁にほぼ相当すると考えられるので、これを胎便懸濁液として使用した。

(4) 胎便懸濁液上清：(3)の胎便懸濁液を3,000r.p.m., 30分間遠沈した上清を使用した。

(5) 加熱処理胎便懸濁液：(3)の液を10分間煮沸後使用した。

(6) 犬の胆汁：胆管チューブより一昼夜かけてこれを採取し冷凍保存後使用した。培養検査では全試料に大腸菌などのグラム陰性菌を検出した。

### III. 循環動態の測定法：

(1) 動脈圧 (以下 AP と略, 単位 mmHg)：圧測定用チューブを大腿動脈より腹大動脈まで挿入して測定した。

(2) 中心静脈圧 (CVP, cmH<sub>2</sub>O)：チューブを外頸静脈より上大静脈に挿入して測定した。

(3) 右心室圧 (RVP, mmHg)：SWAN-GANZ flow-directed balloon tipped catheter (Fr. 7) を大腿静脈より右心室内に挿入し圧波形より右心室内にあることを確認して Straingauge transducer (三栄測器) で収縮期圧を測定し、それを RVP とした。

(4) 心拍出量 (CO, l/min)：左第3肋間開胸により上行大動脈起始部を剝離し、ここに適合するプローブを装着、矩形波式電磁流量計 (日本光電 MF-26) で経時的に CO を測定した。

(5) 心電図 (ECG)：標準四肢誘導を用い、主に第II誘導にて描記した。

(1)~(5) はいずれも三栄測器ポリグラフ (142-8) で記録した。

### 実験成績

(1) 羊水注入群

予備実験として羊水 1ml/kg 体重を 1 回静注して数時間経過を観察したが、この群では循環動態に何ら変化を来さなかつた。そこで 5 頭の犬にそれぞれ体重 kg 当り 0.8, 1, 1.5, 3, 4ml の羊水を 5 分毎に反覆静注したが、全例 3 時間以上生存した。

AP はいずれも羊水注入 30 分後には低下し、60 分後には上昇傾向を示したが、死亡 10~15 分前には徐々に低下する傾向がみられた。RVP は、注入量が 0.8~1.5ml/kg (NO. 1~NO. 3) の場合には、

30~60 分後に低下した後、徐々に上昇して死亡 10~20 分前には注入前値以上に上昇したが、注入量が 3~4ml/kg (NO. 4, NO. 5) の場合には、注入 30 分後に注入前値以上に上昇し、死亡 10~20 分前には、さらに上昇する傾向がみられた。CO は全般に上昇する傾向がみられた。CVP は注入後にはあまり変動を示さなかつたが、死亡直前に急激な上昇が認められた。羊水 4ml/kg を 5 分毎に反覆注入した NO. 5 では、RVP は注入 30 分後に注入

表 1 胎便汚染羊水注入群の循環動態

(注) 総注入量：各時間での合計注入量 (ml), RVP：右室圧収縮期圧/拡張期圧 (mmHg), CO：心拍出量 (ml/min), MAP：平均動脈圧 (mmHg), CVP：中心静脈圧 (cmH<sub>2</sub>O)

時 間		時 間										時 間		時 間						
		0	10'	20'	30'	40'	60'	90'	120'	150'	0			10'	20'	30'	40'			
No. 1 0.1ml/kg 体重10kg 生存時間 140'	総注入量	0	3	5	7	9	13	19	24											
	RVP	48/2	39/1	38/1	36/0	34/0	39/0	44/1	82/5											
	CO	55	65	64	64	66	65	59	42											
	MAP	95	55	73	87	93	73	57	15											
	CVP	4	4	5	4	5	6	7	25											
No. 2 0.3ml/kg 体重9kg 生存時間 175'	総注入量	0	8.1	13.5	18.9	24.3	35.1	51.3	67.1	83.7										
	RVP	53/3	50/2	47/2	47/2	47/1	90/2	95/0	115/2	86/3										
	CO	50	63	63	63	67	50	41	63	50										
	MAP	120	142	143	160	167	175	175	182	123										
	CVP	6	6	7	7	7	7	7	6	8										
No. 3 0.3ml/kg 体重9kg 生存時間 45'	総注入量	0	8.1	13.5	18.9	24.3														
	RVP	39/2	40/2	63/3	62/3	90/5														
	CO	43	44	48	45	43														
	MAP	95	60	73	92	92														
	CVP	5	5	5	6	10														
No. 4 0.3ml/kg 体重11kg 生存時間 65'	総注入量	0	3.3	6.6	9.9	13.2	19.8													
	RVP	55/3	50/3	55/3	56/3	50/2	53/5													
	CO	24	16	20	20	16	24													
	MAP	117	83	83	87	93	58													
	CVP	6	6	6	6	5	15													
No. 5 0.3ml/kg 体重10kg 生存時間 75'	総注入量	0	6.8	10.2	13.6	17	23.8													
	RVP	43/3	40/2	35/1	43/1	40/2	43/0													
	CO	30	27	28	28	26	23													
	MAP	73	38	27	40	60	37													
	CVP	6	6	6	5	6	13													
No. 6 0.4ml/kg 体重8kg 生存時間 15'	総注入量	0	3.2																	
	RVP	42/2	46/0																	
	CO	25	16																	
	MAP	108	73																	
	CVP	5	15																	
No. 7 0.4ml/kg 体重9kg 生存時間 45'	総注入量	0	7.2	18	25.2	32.4														
	RVP	36/0	35/0	34/0	44/2	30/3														
	CO	17	14	13	13	12														
	MAP	83	33	95	60	63														
	CVP	4	4	5	5	10														
No. 8 0.5ml/kg 体重10kg 生存時間 15'	総注入量	0	5																	
	RVP	45/2	25/1																	
	CO	49	56																	
	MAP	143	80																	
	CVP	8	10																	
No. 9 0.5ml/kg 体重10kg 生存時間 25'	総注入量	0	5	10																
	RVP	46/3	40/1	43/4																
	CO	32	40	58																
	MAP	110	37	30																
	CVP	8	10	25																
No. 10 0.7ml/kg 体重9kg 生存時間 25'	総注入量	0	6.3	12.6																
	RVP	31/1	47/1	30/4																
	CO	53	56	47																
	MAP	160	77	62																
	CVP	5	7	25																
No. 11 1ml/kg 体重8kg 生存時間 45'	総注入量	0	8	8	16	16														
	RVP	22/1	40/0	40/2	40/2	30/7														
	CO	62	75	64	38	25														
	MAP	94	80	90	90	20														
	CVP	5	7	8	10	20														
No. 12 2ml/kg 体重11kg 生存時間 5'	総注入量	0																		
	RVP	40/8																		
	CO	34																		
	MAP	83																		
	CVP	5																		

前値のほぼ2倍に達し、一旦低下後死亡20分前に再び上昇し、APは注入直後一旦低下後回復して漸減し、死亡数分前にはCVPが急激に上昇し、羊水の過量投与(195分で1,280ml)による心不全で死亡した。このようにヒト羊水の反覆大量注入では、いずれも心不全で死亡し、本症の劇症型ショック症状は発生しなかつた。

### (2) 胎便汚染羊水注入群

胎便汚染羊水を12頭の犬に体重kg当り0.1ml(1例), 0.3ml(4例), 0.4ml(2例), 0.5ml(2例), 0.7ml(1例), 1ml(1例), 2ml(1例)ずつ5~10分毎(一部30分毎)に静注し、表1にその経過を示した。

すなわち、APは一旦低下した後徐々に回復後再び低下して死亡するという傾向がみられた。RVPは、注入量が0.1~0.5ml/kg(NO.1~9)の少量の場合には初め低下する傾向がみられたが、時間が経過して注入量が増加すると徐々に上昇し、0.7~2ml/kg(NO.10~12)の多量の場合には、注入直後より上昇した。COは、注入後上昇あるいは、低下して一定の傾向は得られなかつた。CVPは、注入後は変動は少なく、死亡直前に急上昇する傾向がみられた。本群の中でNO.11の1ml/kg注入例では、胎便汚染羊水8mlの静注により、RVPは15秒後に注入前値の2倍以上に上昇し、COは注入15秒後に虚脱した大動脈からプローブが滑脱して一時測定不能となり、APは注入5分後に注入前値の36.5%まで低下し、20分後に回復した。30分後胎便汚染羊水8mlの再注入により、RVPは80mmHg以上に上昇、COは測定不能となり、APは徐々に下降し、CVPは初回注入後は変化なく再注入5分後に15cm H<sub>2</sub>Oになり、10分後には20cm H<sub>2</sub>Oに上昇し、15分後に死亡した。

本群では、胎児仮死の程度と羊水量により胎便汚染羊水の混濁度が一定でないため、COには一定の傾向がみられなかつたが、RVPは大体上昇する傾向がみられ、また胎便汚染羊水0.4~2ml/kg一回注入により、典型的な本症の劇症型ショック症状が発生した。

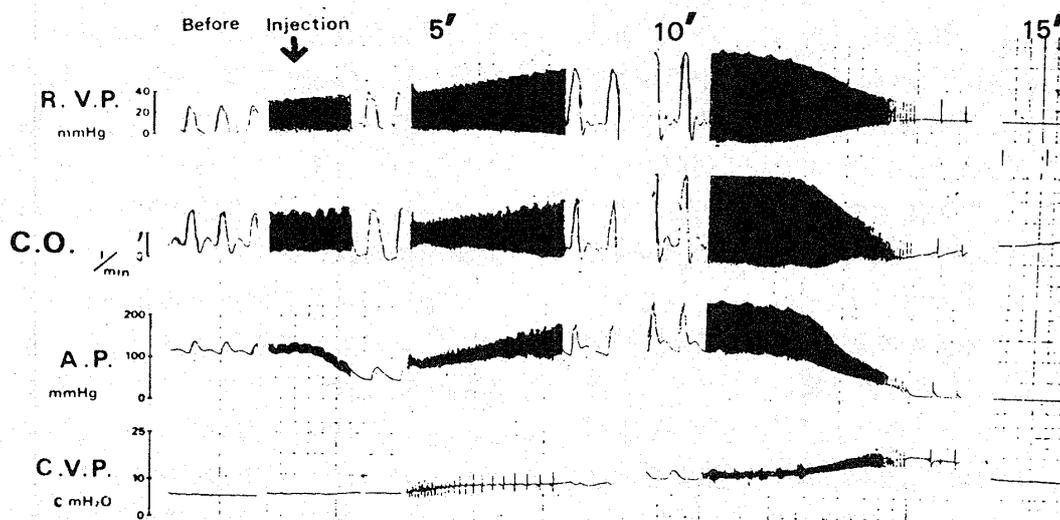
### (3) 胎便懸濁液注入群

本群の実験は臨床上の劇症型発生に必要な最少流入量を推定する目的で行った。所定の胎便懸濁液を7頭の犬に体重kg当り0.3ml(1例), 0.5ml(1例), 0.7ml(3例), 1ml(2例)ずつ10秒間かけて1回静注し、表2にその経過を示した。

表2 胎便懸濁液注入群の循環動態  
(記号, 単位は表1と同じ)

		時間				
		0	5'	10'	25'	45'
No.1 0.3ml/kg 体重10kg 生存時間 130'	総注入量	0	3	3	3	3
	RVP	35/1	35/1	35/1	53/3	70/5
	CO	95	19	24	95	80
	MAP	80	16	26	30	30
	CVP	5	5	6	7	9
No.2 0.5ml/kg 体重9kg 生存時間 30'	総注入量	0	4.5	4.5	4.5	
	RVP	36/1	30/2	36/2	38/3	
	CO	44	19	20	20	
	MAP	133	27	12	25	
	CVP	6	5	5	7	
No.3 0.7ml/kg 体重12kg 生存時間 15'	総注入量	0	8.4	8.4		
	RVP	45/2	56/2	25/5		
	CO	38	17	20		
	MAP	125	80	31		
	CVP	7	10	21		
No.4 0.7ml/kg 体重13.5kg 生存時間 15'	総注入量	0	9.5	9.5		
	RVP	24/0	42/0	80/0		
	CO	69	94	123		
	MAP	112	90	165		
	CVP	6	8	12		
No.5 0.7ml/kg 体重11kg 生存時間 10'	総注入量	0	7.7			
	RVP	37/2	36/4			
	CO	32	17			
	MAP	109	35			
	CVP	9	15			
No.6 1ml/kg 体重8kg 生存時間 15'	総注入量	0	8			
	RVP	47/3	58/2			
	CO	26	10			
	MAP	143	34			
	CVP	6	30			
No.7 1ml/kg 体重10.5kg 生存時間 10'	総注入量	0	10.5			
	RVP	39/0	21/3			
	CO	33	18			
	MAP	153	50			
	CVP	9	8			

図1 胎便懸濁液注入例 (No. 4, 0.7ml/kg, 13.5kg ♂) の循環動態  
(RVP: 右心室圧, CO: 心拍出量, AP: 動脈圧, CVP: 中心静脈圧)



APは、いずれも注入5分以内に注入前値の20~35%に低下し、回復しないまま、あるいは一旦回復して再び低下して死亡した。RVPは、急激にショック状態におちいつて10分以内に死亡した例では低下したが、それ以上生存した例ではいずれも漸増し、中には注入前値の2倍以上に上昇した例もあるが、末期には低下して死亡した。COは、APの低下と共に低下し、15分以上生存した例では注入前値以上に上昇した例もあるが、その後低下した。CVPは、いずれも末期に急上昇した。

NO. 4の0.7ml/kg注入例(図1)では、APは25秒後に下降した後上昇し、RVPは上昇し、COは一時低下後次第に増加し、いずれも10分後に最高値に達し、12分後にRVP, COおよびAPが急激に低下し、CVPは最後に上昇して15分後に死亡した。このように胎便懸濁液注入群はいずれも本症の劇症型ショック症状を起して、0.5ml/kg注入例では30分で死亡し、0.7ml/kg以上注入例では、15分以内に全例死亡した。

#### (4) 胎便懸濁液上清注入群

胎便懸濁液上清を5頭の犬に体重kg当り0.5ml(1例), 1ml(2例)ずつ1回注入した例と1.5ml(1例), 3ml(1例)ずつ10~30分毎に反覆注入した例とを比較検討した。

APは、いずれも注入5分後に注入前値の20~35%に低下した後回復し、再び徐々に低下し

て死亡した。RVPは1例のみ注入後一時的に低下したが、その他の例では全て漸増し、末期に低下した。COは、注入5分後にAPの低下と共に低下して一旦回復し、その後漸減した。CVPは、いずれも末期に急上昇した。ここで(3), (4)群の生存時間を比較すると胎便懸濁液上清注入群では胎便懸濁液注入群より生存時間がだいぶ延長しているが、上清1回注入例(NO. 1~3)では210~310分、多量反覆注入例(NO. 4, 5)では90~120分生存し、上清注入量が多い程生存時間が短縮している。しかも上清注入5分後にいずれもショック症状を呈したことから、胎便中の水溶性化学成分のみでも本症症状を起し得ることが示された。

#### (5) 加熱処理胎便懸濁液注入群

本群では加熱処理により注入液中の蛋白分解酵素(特にトリプシン)が変化した場合の影響をみた。加熱処理胎便懸濁液を6頭の犬に体重kg当り0.5ml(2例), 1ml(1例), 3ml(2例), 4ml(1例)ずつ、まず1回注入し、その後自然回復した例は死亡するまで5~15分毎に等量を反覆注入した。

APは、1回注入5分後に一時的に注入前値の30~40%に低下した後、次第に回復したので、それ以後5~15分毎に反覆等量ずつ注入したが、45~200分間生存した。RVPはいずれも上昇し、末期に低下した。COは5分後にAPの低下と共に

に一時的に低下した後回復し、中には注入前値以上に上昇した例もあつた。CVPは死亡直前に急上昇した。(3)と(5)群とを比較して、例えば加熱しない胎便懸濁液0.5ml/kg 1回注入例は30分で死亡したのに対し、加熱処理胎便懸濁液では0.5ml/kg ずつ反覆10数回注入しても3時間以上も生存し、煮沸により胎便中の蛋白分解酵素(特にトリプシン)が破壊されてショック作用が減弱し、延命効果があつたものと考えられた。

注入に使用した胎便懸濁液中のトリプシン様物質の測定方法には、合成基質分解法<sup>19)</sup>、カゼイン分解法<sup>18)</sup>、フィブリン分解法<sup>15)</sup>などがあり、胎便中のトリプシン量は合成基質分解法では、胎便煮沸前10 $\mu$ g/ml、煮沸後8 $\mu$ g/ml、またカゼイン分解法では、測定試料が不純なため、測定中ににごりが生じて結果が得られなかつた。またフィブリン分解法では、胎便煮沸前17.6 $\mu$ g/ml、煮沸後0となり、煮沸操作によりトリプシンが失活したものと考えられた。ここで、合成基質分解法では煮沸後もトリプシンの活性が認められたが、これは胎便中に含まれるトリプシン以外の酵素の影響が考えられるため、トリプシン様物質の測定結果としては、フィブリン分解法による結果が妥当と考えられる。

#### (6) 犬の胆汁注入群

胎便中の胆汁は本症の起因物質の一つと考えられているので、4頭の犬に体重kg当りそれぞれ0.8, 1, 2, 4mlの犬の胆汁を注入した。

APは、いずれも注入1~2分以内に注入前値の30~50%に低下し、初めの3例では5分後に回復した後漸減した。RVPはAPが回復した例では漸増後低下した。COは、APが回復した例では一旦低下後回復して、その後漸減した。CVPはいずれも、末期に急上昇した。NO. 4の4ml/kg注入例では、RVPは漸増、CO、APは急激に低下し、CVPは急激に上昇して3分後に30cm H<sub>2</sub>Oに達し、典型的な本症症状を呈して注入5分後に死亡した。したがって胎便中の胆汁成分も本症発生の化学的因子の一つになると考えられた。

#### 考 察

本症の成因、治療法などを解明するため従来

種々の実験が行われて来た。例えば、ヒト羊水を兎、犬、羊、サルなどに注入して、本症の病態生理が研究されて来たが、実験条件により、動物の種類、性、妊娠の有無、麻酔の有無、注入する羊水の種類および量、胎便の濃度、採取方法、試料の保存条件、濾過の有無などの微妙な問題がからんでいるため、病態生理に関して、今なお明確な結論が得られていない。

従来の実験的肺塞栓症の研究によれば<sup>5)</sup>、少量の異物を適量の生理食塩液と共に静注すると、肺動脈圧は即時に上昇してすぐ前値にもどることが多く、大動脈圧は直後一過性に下降し、心拍出量は不変、または軽度減少を来す。この肺動脈圧の変化は一過性で、肺血管床閉塞の物理的原因となり得ない程少量の異物でも起り、反射性の肺血管拏縮がその原因として疑われた<sup>5)24)</sup>。

Attwood et al.<sup>13)</sup>、Halmagyi et al.<sup>21)</sup>は、ヒト羊水を濾過して犬に1回注入しても、循環動態に何ら変化を来さないとしたが、本実験では犬に犬羊水の注入実験は行っていないが、犬にヒト羊水を死亡するまで少量反覆注入した場合、全例3時間以上後に死亡し、その死因のいずれもが羊水の過量投与による心不全で、投与量による影響以外、典型的な劇症型ショックは発症しなかつた。しかしヒト羊水を麻酔した非妊娠犬に注入した実験に問題があるとの批判もあつて、Adamson et al.<sup>10)</sup>は妊娠したアカゲザルに、Spence et al.<sup>30)</sup>は、無麻酔の家兎に自己新鮮羊水を注入したが、いずれも本症は発生せず、ヒト羊水を犬に注入しても免疫学的には特に問題はないと考えられる。

本症の剖検所見で、肺に胎児消化管由来のムチンや胆汁色素などの胎便関連物質が発見されることや、胎児仮死により羊水が混濁していた例に本症の発生頻度が高いことなどから、胎便が本症の病因の一つと考えられている。

Attwood et al.<sup>13)</sup>は犬に羊水胎便浮遊液やその上清を静注して本症症状を認めた。本実験で胎便汚染羊水注入により本症の劇症型ショック症状を発症し得たので、胎便が本症発症に関与している可能性が十分推測された。しかし流入した胎便汚染羊水の量や濃度差によつて本症発生には、可逆

性から不可逆性まで、軽症から劇症型までのかなり変化に富んだ臨床像が考えられる。羊水の質的、量的因子が弱い場合は、肺循環障害を来さないが、重症、不可逆性の場合には、肺が最初に濾過臓器として被害を受け、副血行路としての隣接肺動脈や気管支動脈などにより代償されることなく、肺循環障害を起して瞬間死を来すものと推察される。

胎便懸濁液0.3ml/kg 注入例では、約2時間生存したが、0.7ml/kg 以上注入例では15分以内に全例死亡し、これは体重60kgの妊婦では約40mlの胎便懸濁液の母体内流入により、劇症型本症が発症する可能性のあることを示唆している。

胎便懸濁液上清注入実験から、本症の発生には肺塞栓という物理的因子の他に、胎便中の化学的因子の関与が示唆された。寺尾ら<sup>9)</sup>は、化学的因子として胎便中の蛋白分解酵素を考え、これが血液凝固促進作用を有し、DIC発生のTriggerになるとした。棚瀬<sup>8)</sup>は、胎児仮死または子宮内胎児死亡により羊水中に多量の胎便由来の蛋白分解酵素が出現して本症発生の一成因になることを示唆した。また今井<sup>2)</sup>、尾池<sup>7)</sup>は胎便中の血液凝固促進性蛋白分解酵素(恐らくトリプシン)が本症発生に関与しているとした。現在蛋白分解酵素は第1に血液凝固機能の促進によるDICで、組織循環障害を進行させ、第2に心血管作動性物質、特にキニン類を産生し<sup>6)</sup>、キニン類遊離作用の活性はトリプシンが最も強く<sup>14)</sup>、キニンは平滑筋収縮、血圧低下、血管透過性亢進などをもたらし、これら2つの面から、胎便中の蛋白分解酵素が本症のショック症状の重症化に関与していると考えられる<sup>27)</sup>。

本実験では蛋白分解酵素が加熱により活性が消失し、加熱処理胎便懸濁液注入では加熱しない胎便懸濁液注入より延命効果があつたことから、化学的因子が大きな影響を及ぼしていることが、推測された。

また本症の剖検所見で、しばしば肺に胆汁色素を認めることから、Steiner and Lushbaugh<sup>31)</sup>は、胎便中の胆汁を本症の起因物質として注目したが、犬の胆汁中には細菌が常在するため急性敗血症または細菌による羊水の何らかの変化を本症発

生の原因とした報告もある<sup>12)</sup>。

ここで一連の本症発症実験で各種静脈内注入物総量1ml/kgの投与から死亡までのショック状態を比較してみると、ショック作用は物理的、化学的両作用のある胎便懸濁液が最も強烈で、注入後15分で死亡し、胎便汚染羊水では25分で死亡したが、物理的作用のみの加熱処理胎便懸濁液や化学的作用のみの胎便懸濁液上清あるいは胆汁注入ではいずれも20分以上生存し、胎便による反応が最も強かつた。この場合典型的な劇症型本症のショック症状を呈した胎便懸濁液注入群についてみると、本実験では肺動脈圧、肺血管抵抗の測定は出来なかつたが、10分以内に瞬間死した例を除けば、右心室圧は上昇して、肺動脈圧の亢進、肺血管抵抗の増大が示唆された。ここで肺塞栓症の病態生理を考察してみると、これには多数の研究があり、特に循環動態の変化、瞬間死の原因について肺血管床の物理的閉塞と神経反射による肺血管牽縮とが唱えられた。しかし近年の研究により肺はガス交換を行う臓器であると同時にプロスタグランディン(Prostaglandin, 以下略, PG)などの生物学的活性物質の産生、放出および不活化などに関与する一種の代謝器官であるとする見方さえ現われて来た<sup>28)</sup>。羊水中にはPGEが妊娠早期に存在し、分娩時には肺血管牽縮作用を有するPGF<sub>2α</sub>およびPGE<sub>2</sub>が増加することが知られている。またPGは多くの臓器組織で生合成され、肺にも高い生合成能が認められ、たとえば肺の過伸展、肺表面の機械的マッサージ、空気塞栓、微粒子の肺動脈内注入、Hypoxia、カテコールアミン、ヒスタミンあるいはアンギオテンシンなどの血管作動性物質による刺激や神経刺激などによる種々の刺激によりPGが速やかに(恐らく数分というような短時間で)かつ簡単に肺内で生合成され、その生合成は局所にあるPG前駆物質から肺毛細血管内皮細胞の表面caveoleに局在するPG合成酵素を介して行われ、新たに生合成されたPGが放出されるものと考えられている。さらにアナフィラキシー、adult respiratory distress syndrome, shock lungあるいは肺水腫などでPGがoverproductionされる。またPGは生体内では

不安定で肺循環を1回通過することによつてその約95%がPG分解酵素により肺で不活化されるといふ<sup>3)28)</sup>。肺で合成されるPGは主としてPGE<sub>2</sub>とPGF<sub>2α</sub>の2つで、放出されたPGのPGE<sub>2</sub>/PGF<sub>2α</sub>比は刺激に応じて種々変動する。PGF<sub>2α</sub>は肺血管(主として肺細静脈あるいはそこに至る小葉肺細動脈などのupstream vessel)平滑筋に直接収縮性に作用して肺血管の牽縮を来たして、肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の増大をもたらし、同時に末梢気管支の牽縮を起して、気道抵抗を増大させる<sup>22)</sup>。PGE<sub>2</sub>も肺血管の牽縮を起すが、その作用はPGF<sub>2α</sub>の約1/10といわれる。こうして肺はPGあるいはヒスタミンやセロトニンなどの血管作動性物質の代謝を通じて全身のhomeostasisの維持に参与している<sup>1)</sup>。そして肺塞栓症、特にmicroembolismにより、肺組織からPGE、PGF、セロトニン、ヒスタミンなどのchemical mediatorとなる血管作動性物質が速やかに産生、放出されて肺血管や気管支の牽縮、低血圧などを起すことが最近の研究により明らかにされて来た<sup>16)17)22)26)28)32)34)</sup>。

一方、本症は従来羊水中の微細物による物理的肺塞栓により発症すると考えられて来たが、剖検所見では、重篤なショック症状を惹起する程大量の微細物が肺に証明されるとは限らず、本症の病態を微細物による物理的肺塞栓症のみで説明することは出来ない<sup>12)25)</sup>。また剖検例で特殊染色を行つても、肺内での胎児成分の発見は難しいことも多く<sup>20)</sup>、寺尾ら<sup>9)</sup>も胎便中の蛋白分解酵素(恐らくトリプシン)が本症の起因物質の一つであろうとした。

ここで肺塞栓症における血管作動性物質についての最近の知見も考慮して、本実験から羊水栓塞症の病態生理は次のようなものであろうと考えた。すなわち胎便で汚染された羊水が何らかの機転で母体血中に流入して、胎便を中心とした胎児由来の微細物(particulate matters)が肺の小動脈にmicroembolismを起し、肺組織からプロスタグランジン、セロトニン、ヒスタミンなどの血管作動性物質が速やかに産生、放出されて、肺血管の牽縮、肺動脈圧の亢進、肺血管抵抗の増大に

よる肺循環障害および血圧低下を起して急性ショック症状を起すものと考えられる。さらに胎便中の血液凝固促進性蛋白分解酵素(恐らくトリプシン)による化学的作用(ショック作用)が相乗的に作用するものと思われる。この場合、本症の臨床症状と剖検による肺の病理解剖学的所見との間に必ずしも相関関係がないことから、本症のショック症状は物理的な因子よりもむしろ羊水中の化学的因子や肺塞栓症により生じた血管作動性物質による肺血管牽縮がその主因であろうと思われた。

以上のごとく本症発生の羊水の質的因子としては胎便や胎便由来の胆汁混入による羊水汚染、感染などによる羊水の何らかの変化あるいは羊水中のアナフィラキシー様反応を起す化学物質の関与が考慮される。さらに羊水の量的因子としては本症の重症度が母体内へ流入した羊水の量にも比例することから羊水過多、双胎、陣痛促進剤の使用による子宮内圧の上昇などが促進因子と考えられる。このように母体内へ流入した羊水の質的および量的因子により本症の多彩な臨床像が生ずるものと考えられる。

稿を終るにあたり御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました恩師坂元正一教授に深甚なる謝意を捧げると共に、直接御指導と御援助を賜りました帝京大学沖永荘一総長と帝京大学産科婦人科学教室荒井清教授に謹んで感謝の意を表します。

また本研究に御協力頂いた帝京大学産科婦人科学教室上滝次郎学士と持田製薬東京研究所酒巻道夫氏に厚く御礼を申し上げます。

なお本論文の要旨は第28回日本産科婦人科学会総会学術講演会で発表した。

## 文 献

1. 現代医療編集委員会編：プロスタグランジンの基礎と臨床。現代医療社、東京、1980。
2. 今井信昭：羊水塞栓症の成因並びに病態に関する実験的研究—特に胎便成分の果たす役割について—。日産婦誌、28：625、1976。
3. 北村 諭：Vasoactive substance と肺。呼吸と循環、21：688、1973。
4. 真木正博、小川克弘、斉藤正昭：羊水栓塞症について。産婦人科の実際、19：32、1970。
5. 村尾 誠、鶴沢 毅：実験的肺塞栓症の問題点。呼吸と循環、13：339、1965。

6. 小川 龍, 今井孝祐, 内田好司, 藤田達士: ショック発生機序における蛋白分解酵素の役割. 麻酔, 23: 207, 1974.
7. 尾池純子: 羊水塞栓症の成因に関する実験的研究, 特に胎便成分の血液凝固に及ぼす影響. 日産婦誌, 28: 359, 1976.
8. 棚瀬澄雄: 産科的低線維素血症発生機序に関する研究. 殊に羊水中の蛋白分解酵素に関する組織化学的研究. 日産婦誌, 27: 15, 1975.
9. 寺尾俊彦, 竹内忠倫, 蔡衍 華, 棚瀬澄雄, 寺島寿一, 今井信昭, 尾池純子, 大橋 孝, 細田紀久子, 徳田吉男, 鈴木揚子: 産科ショックの成因に関する研究. 日産婦誌, 25: 1009, 1973.
10. Adamson, K., Mueller-Henbach, E. and Myers, R.E.: The innocuousness of amniotic fluid infusion in the pregnant rhesus monkey. Am. J. Obstet. Gynecol., 109: 977, 1971.
11. Albrechtsen, O.K.: Hemorrhagic disorders following amniotic fluid embolism. Clin. Obstet. Gynecol., 7: 361, 1964.
12. Anderson, D.G.: Amniotic fluid embolism, A re-evaluation. Am. J. Obstet. Gynecol., 98: 336, 1967.
13. Attwood, H.D. and Dowing, S.E.: Experimental amniotic fluid and meconium embolism. Surg. Gyne. Obstet., 120: 255, 1965.
14. Back, N. and Steger, R.: Effect of inhibitors on kinin-releasing activity of proteases. Fed. Proc., 27: 96, 1968.
15. Blix, S.: The quantitative determination of fibrinolytic inhibitors in plasma or serum by means of the fibrin plate. Scand. J. Clin. & Lab. Invest., 16: 403, 1964.
16. Bowald, S., Eriksson, I. and Wiklund, L.: The influence of heparin on haemodynamics and blood gases during abdominal aortic surgery. Acta Chir. Scand., 146: 333, 1980.
17. Bowald, S., Eriksson, I. and Wiklund, L.: Effects of aortic occlusion in heparinized and non-heparinized pigs. Acta Chir. Scand., 146: 343, 1980.
18. Christensen, L.K.: A method for the determination of trypsin inhibitors in urine and serum. Scand. J. Clin. & Lab. Invest., 10: 177, 1958.
19. Dietz, A.A., Hodges, L.K., Rubinstein, H.M. and Briney, R.R.: Estimation of the antitrypsin activity of serum. Clin. Chem., 13: 242, 1967.
20. Guidotti, R.J., Grimes, D.A. and Cates, W. Jr.: Fatal amniotic fluid embolism during legally induced abortion, United States, 1972 to 1978. Am. J. Obstet. Gynecol., 141: 257, 1981.
21. Halmagyi, D.E., Starzecki, B. and Shearman, R. P.: Experimental amniotic fluid embolism: Mechanism and treatment. Am. J. Obstet. Gynecol., 84: 251, 1962.
22. Hyman, A.L., Spannhake, E.W. and Kadowitz, P.J.: State of the art. Prostaglandins and the lung. Am. Rev. Respir. Dis., 117: 111, 1978.
23. McLeod, A.G.W.: Fatal amniotic fluid embolism in Dade county. An unusual incidence. Am. J. Obstet. Gynecol., 113: 1103, 1972.
24. Parmley, L.F., North, R.L. and Ott, B.S.: Hemodynamic alterations of acute pulmonary thromboembolism. Circ. Res., 11: 450, 1962.
25. Peterson, E.P. and Taylor, H.B.: Amniotic fluid embolism, An analysis of 40 cases. Obstet. and Gynecol., 35: 787, 1970.
26. Rådegran, K., Drugge, U. and Obsson, P.: Pulmonary venoconstriction by induced platelet aggregation. Acta Anesth. Scand., 18: 243, 1974.
27. Rocha e Silva: Concerning mechanism of anaphylactic and tryptic shock. J. Immunol., 40: 399, 1941.
28. Said, S.I.: Endocrine role of the lung in disease. Am. J. Med., 57: 453, 1974.
29. Schneider, C.L. and Henry, M.M.: Meconium embolism in vivo. Am. J. Obstet. Gynecol., 101: 909, 1968.
30. Spence, M.R. and Mason, K.G.: Experimental amniotic fluid embolism in rabbits. Am. J. Obstet. Gynecol., 119: 1073, 1974.
31. Steiner, P.E. and Lushbaugh, C.C.: Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected death in obstetrics. JAMA, 119: 1245, 1340, 1941.
32. Todd, M.H., Forrest, J.B. and Hirsh, J.: Vasoactive substances in pulmonary embolism. Thromb. Haemostas., 38: 167, 1977.
33. Tucken, A., Weir, E.K., Reeves, J.T. and Grover, R.F.: Pulmonary microembolism: Attenuated pulmonary vasoconstriction with prostaglandin inhibitors and antihistamines. Prostaglandins, 11: 31, 1976.
34. Woolverton, W.C. and Hyman, A.L.: The pulmonary hemodynamic effects of lung thromboemboli in dogs. Surgery, 73: 572, 1973.

(No. 5212 昭57・12・16受付)