

## 教育講演

## 妊産婦死亡と肺塞栓

浜松医科大学産婦人科教授

金山 尚 裕

## Maternal Mortality and Lung Embolism

Naohiro KANAYAMA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka***Key words :** Amniotic fluid embolism · ARDS · SIRS · Deep vein thrombosis · Pulmonary embolism

**要旨** 羊水塞栓症の補助診断のため全国から送られた検体の症例 111 例を解析した。111 例中 20 例が確定羊水塞栓症、68 例が臨床的羊水塞栓症であり、それら以外の診断がついた症例を非羊水塞栓症群とした。これら 3 群を臨床的に比較検討した。分娩歴、分娩誘発の有無、発症時期についてみると羊水塞栓症は経産婦に多い傾向がみられ、分娩誘発症例が多いのが特徴であった。羊水塞栓症の初発症状として呼吸困難、血圧低下が高頻度にみられた。分娩合併症においては、羊水混濁は非羊水塞栓症では 1 例もなかったのに対して確定羊水塞栓症では 28%、臨床的羊水塞栓症では 18% 占めていて、羊水混濁は羊水塞栓症のリスクファクターと考えられた。出血量は、臨床的羊水塞栓症で平均 5,000ml であり、多くの症例で DIC を伴っていた。妊娠合併症として、羊水塞栓症は妊娠中毒症妊婦に発生しやすい傾向にあった。羊水塞栓症の発症機序としてアナフィラキシーショックが発生しそれを乗り越えた症例は ARDS や多臓器不全、systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の病態に移行すると推測された。羊水塞栓症患者の救命のためには羊水塞栓症のステージにあわせた治療が必要である。羊水塞栓症のリスク因子として羊水混濁、誘発分娩、帝王切開があり、分娩経過が遅延しているいわゆる難産症例は羊水塞栓症を念頭において管理する必要がある。

肺血栓塞栓症は産褥早期の発生が最も頻度が高い。産褥期に血栓症が発生しやすい理由の一つにステロイドホルモンの消退が挙げられる。エストロゲンの消退を動物で再現すると、エストロゲンの消退にともないトロンビン産生能が上昇した。今まであまり注目されなかったホルモン変動は産褥の易血栓症の一因と考えられた。産褥血栓症のリスクファクターとして肥満、高齢妊娠、帝王切開、長期臥床、分娩時の脱水が挙げられる。リスクに応じてヘパリン、間歇的下肢加圧マッサージ、弾性ストッキングなどの予防対策を立てることが大切である。プロテイン C 感受性比が静脈血栓症の予知マーカーの候補として示唆された。

1994 年以降産科的肺塞栓は常に妊産婦死亡の原因として第 1 位を占めている。産科的肺塞栓は主に羊水塞栓症と肺血栓塞栓症である。羊水塞栓症は産科学が進歩したのにもかかわらずその原因が不明であり発生率は減少していない。また肺血栓塞栓症は近年生活習慣病が増加するに伴い急増し社会的問題にもなっている。妊産婦死亡を減少

させるためにはこの 2 つの肺塞栓対策が急務となっている。

## 1) 羊水塞栓症

我々の施設では 1992 年より羊水塞栓症 (amniotic fluid embolism : AFE) の補助診断として亜鉛コプロポルフィリンと STN 抗原による母体血清診断を世界に先駆けて開始した<sup>1)2)</sup>。また AFE の

表1 各施設より羊水塞栓症 (amniotic fluid embolism: AFE) を疑い送られてきた 111 症例の解析

確定羊水塞栓症 (established AFE)	20 例
組織 (肺・子宮) + 血清 =	13 例
組織 (肺・子宮) のみ =	7 例
臨床的羊水塞栓症 (potential AFE)	68 例
非羊水塞栓症 (none-AFE)	22 例
子宮破裂・出血性ショック	6 例
肺血栓塞栓症	5 例
HELLP 症候群	3 例
TIA	2 例
重症妊娠中毒症・肺水腫	2 例
弛緩出血	1 例
子宮切開創縫合不全・出血性ショック	1 例
敗血症ショック	1 例
上室性不整脈	1 例

表2 臨床的羊水塞栓症の診断基準

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
  - 1) 心停止
  - 2) 分娩後 2 時間以内の原因不明の大量出血 (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 (Benson MD: Arch Fam Med 1993 より改変)

確定診断法として精度の高い TKH-2 抗体による肺組織免疫染色法も開発した<sup>3)</sup>。現在、これらの診断法は全国的に認識され、毎年 10 症例前後の AFE 疑い症例の検体依頼があり当大学は AFE 解析の拠点となっている。血清診断と病理診断のため全国から送られた 111 例 (1992~2002 年) を解析した。羊水塞栓症疑いで送られた検体の症例を臨床情報、STN の免疫染色等の結果から表 1 のごとく 3 群に分類した。肺の病理検査で胎児成分が確認されたものを確定羊水塞栓症とし、臨床症状から羊水塞栓症と診断されたものを臨床的羊水塞栓症とした。表 2 には Benson and Lindberg の臨床的羊水塞栓症の診断基準を示した<sup>4)</sup>。111 例中 20 例が確定羊水塞栓症、68 例が臨床的羊水塞栓症であり、それら以外の診断がついた症例を非羊水塞栓症群とした。これら 3 群を臨床的に比較検討

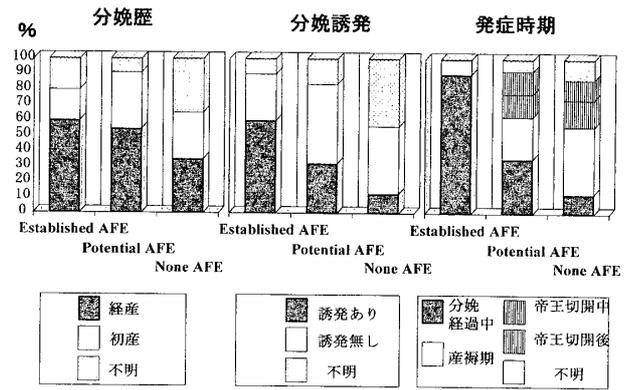


図1 羊水塞栓症と分娩形態

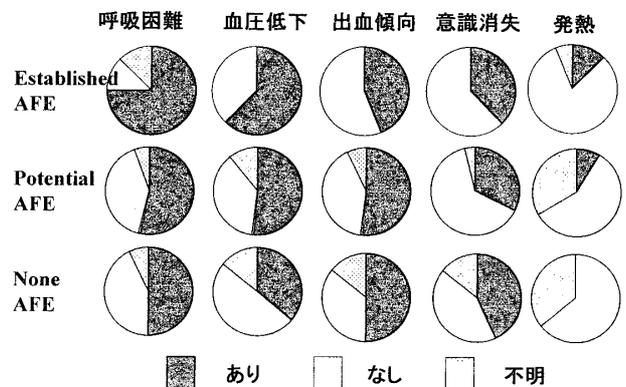


図2 羊水塞栓症の初発症状

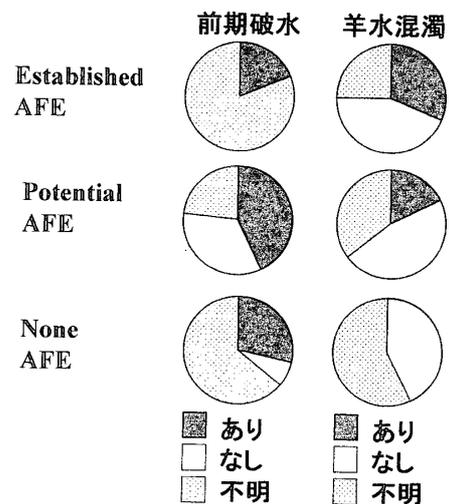


図3 羊水塞栓症と分娩合併症

した。

分娩歴、分娩誘発の有無、発症時期についてみると羊水塞栓症は経産婦に多い傾向がみら

表3 妊娠合併症

	Established AFE	Potential AFE	None AFE
妊娠中毒症	3 (15%)	14 (21%)	1
切迫早産	1	8	0
切迫流産		3	0
多胎		1	2
妊娠悪阻	4	0	1
頸管裂傷		2	0
右卵巣嚢腫		1	0
前置胎盤		2	1
その他		4	0

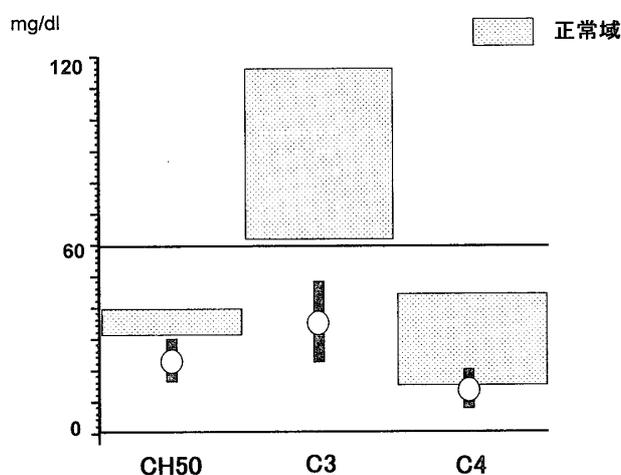


図4 羊水塞栓症発症後の血清補体価

れ、非羊水塞栓症群に比較して分娩誘発症例に多いのが特徴であった(図1)。発症時期では確定羊水塞栓症は分娩経過中が最も多くなっているのに対し、臨床的羊水塞栓症は帝王切開症例にも多く発生していた。羊水塞栓症の初発症状として呼吸困難、血圧低下が高頻度にみられた(図2)。また非羊水塞栓症ではみられていない発熱が羊水塞栓症例にみられるのが特徴的であった。分娩合併症においては、臨床的羊水塞栓症では前期破水が多いのが特徴的であった(図3)。羊水混濁は非羊水塞栓症では1例もなかったのに対して確定羊水塞栓症では28%、臨床的羊水塞栓症では18%を占めていて、羊水混濁は羊水塞栓症のリスクファクターと考えられた(図3)。出血量は、臨床的羊水塞栓症で平均5,000mlであり、多くの症例でDICを伴っていることが推測された。妊娠合併症とし

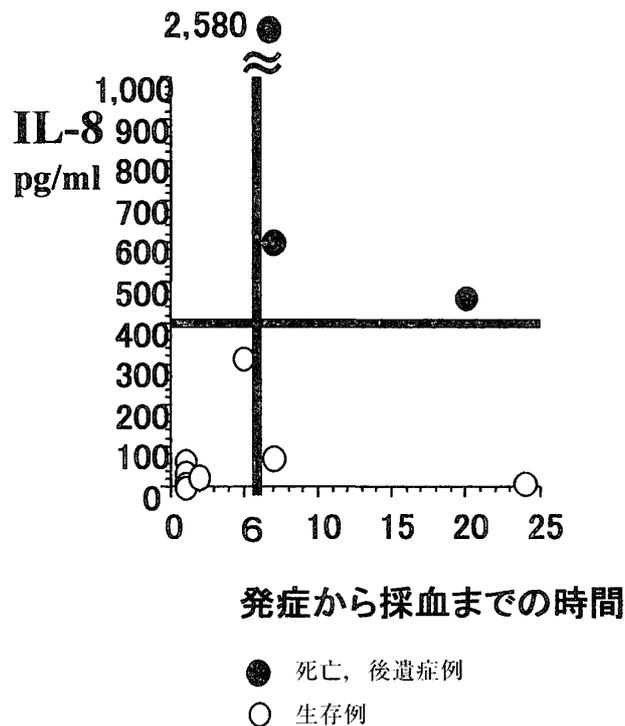


図5 血清IL-8と羊水塞栓症の予後

て、羊水塞栓症は妊娠中毒症妊婦に発生しやすい傾向を認めた(表3)。妊娠中毒症妊婦では血中で絨毛細胞が検出されやすいことが知られており、胎児成分の母体への感作が起こりやすく羊水塞栓症のアレルギー説との兼ね合いから興味もたれる結果である。

肺組織を解析すると肺組織の構造が保たれている例は早期死亡例であり、一方発症後数日経ってからの死亡例は肺組織が破壊されており、好中球の浸潤が強度であった。発症後数日経った羊水塞栓症の組織像はARDSであり、臨床的にもARDS症状を呈することが多い。羊水塞栓症はアナフィラキシーショックで発症し、その後2次的変化としてARDSや多臓器不全が発生するのではないかと考えられる。実際補体を測定してみると、CH50, C3, C4いずれも羊水塞栓症で低値をとった(図4)。さらに初期のショックを乗り切った症例でinterleukin-8(IL-8)を測定してみると、発症6時間以上経過した症例でIL-8が高値を示すものに死亡例や重篤な合併症が多いことが見出された(図5)。初期のアナフィラキシー的变化を乗り越

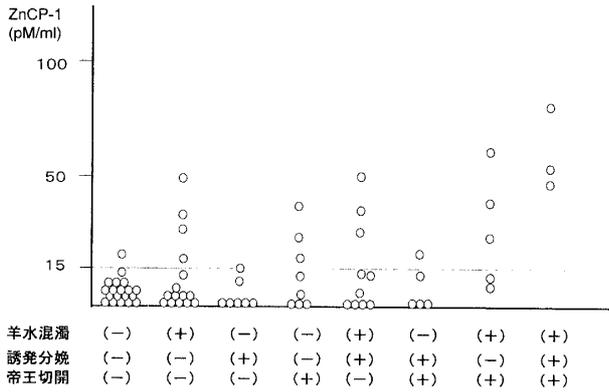
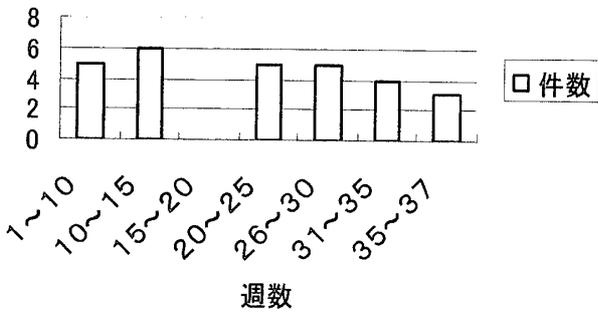
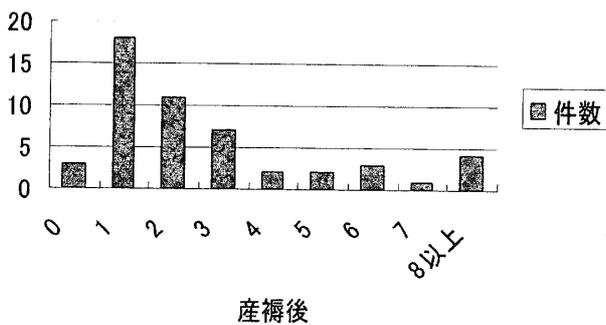


図6 母体血清中 ZnCP-1 と産科処置

産科発症時期【妊娠中】



産科発症時期【産褥期】



妊娠中 29例 (5~37週) : 33.7%  
産褥期 51例 (0~14日) : 59.3%

図7 産科症例発症時期別頻度  
(日本産婦人科新生児血液学会調査途中集計)

えた症例は ARDS や多臓器不全, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) の病態に移行すると推測される。羊水塞栓症患者の救命のためには羊水塞栓症のステージにあわせた治療が必要であろう。

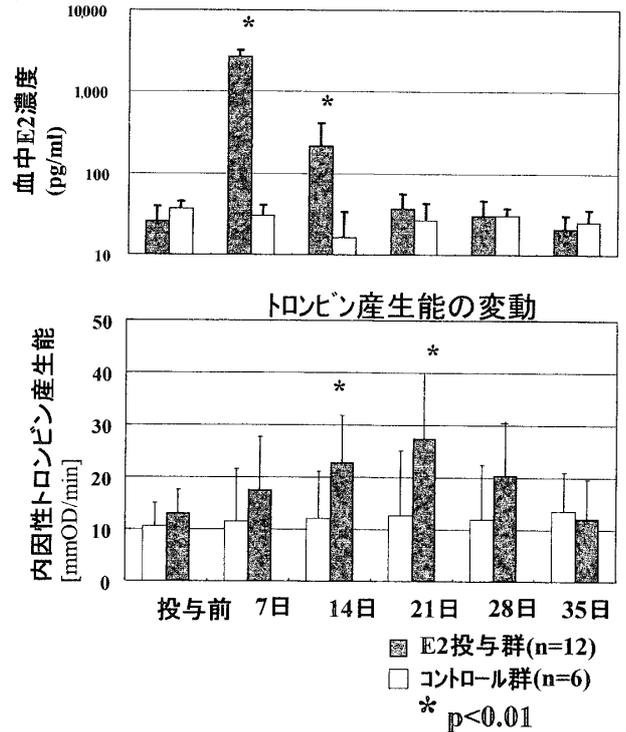


図8 E2投与ラットにおける血中 E2 濃度の経時的変化

羊水塞栓症の予防対策を考えるうえで、母体血清中亜鉛コプロポルフィリン (ZnCP-1) 値と各種産科処置との関連をみた。羊水混濁のある誘発分娩では亜鉛コプロポルフィリンは5例中3例高値を示した(図6)。さらに羊水混濁例で誘発分娩が成功せず帝王切開になった症例では3例中3例高値を示した。羊水混濁、誘発分娩、帝王切開で2つ以上重なった場合はより慎重に対応することが肝要であり、分娩経過が遷延しているいわゆる難産症例は羊水塞栓症を念頭において管理する必要がある。

2) 肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症の妊娠時期別頻度をみると、産褥早期に最も頻度が高い(図7)。後天的血栓傾向患者における血栓症の危険度においても、産褥期は平常時に比較し11倍も血栓症が発生しやすいと報告されている<sup>5)</sup>。産褥期は子宮の退縮に伴う血流の鬱滞、凝固能の亢進、血管内皮機能変化が同時に起こるため血栓症が発生しやすくなっていると考えられる。どのような因子によってこのような状況が誘導されるか不明な点が多いが、我々は

内分泌学的観点から検討してみた。産褥期のホルモン変動で特徴的なのは胎盤からのステロイドホルモンの消退である。我々はエストロゲンの消退に着目し、産褥のエストロゲンの消退をエストロゲン投与マウスで再現した。すなわちマウスのエストロゲンの変化とトロンビン産生能をみてみた。エストロゲンの消退に伴いトロンビン産生能が上昇することが明らかになった(図8)。エストロゲンが急激に消退した21日目にトロンビン産生能が最高値をとった。エストロゲンの急激な消退が血栓形成傾向を誘導したといえる。今までは

まり注目されなかったホルモンの消退は産褥の易血栓症の一因と考えられた。

下肢静脈血栓症が疑われたときの管理として、理学的所見として下肢の腫脹、Homan's sign が重要である。血液検査ではCRPと白血球の上昇、Dダイマーの上昇、そして超音波カラードプラーによる血流障害が確定診断となる。深部静脈血栓症が診断されればヘパリン5,000単位をまず皮下注射その後肺血栓塞栓症の検索を行うことが必要で

表4 臨床的に深部静脈血栓症が疑われた場合の管理

◆視診, 触診 (下肢の腫れ, Homan's sign 等)
◆血圧, 脈拍, 呼吸状態の把握
◆経皮的酸素飽和度 (パルスオキシメータ)
◆血液検査 (血算, CRP, フィブリノゲン, Dダイマー, PT, aPTT, TT, 凝固系チトラート採血を血漿分離し冷凍保存)
◆超音波カラードプラー
◆ヘパリン 5,000 単位皮下注射後肺塞栓症の検索

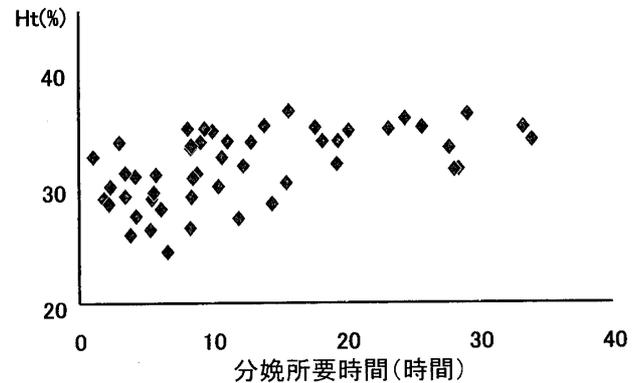


図9 分娩所要時間と Ht(%)

表5 6th ACCP ガイドライン

Levels of Thromboembolism Risk in Surgical Patients Without Prophylaxis *					
Level of Risk Examples	Calf DVT, %	Proximal DVT, %	Clinical PE, %	Fatal PE, %	Successful Prevention Strategies
Low risk Minor surgery in patients, 40 yr with no additional risk factors	2	0.4	0.2	0.002	No specific measures Aggressive mobilization
Moderate risk Minor surgery in patients with additional risk factors; nonmajor surgery in patients aged 40 — 60 yr with no additional risk factors; major surgery in patients, 40 yr with no additional risk factors	10—20	2—4	1—2	0.1—0.4	LDUH q12h, LMWH, ES, or IPC
High risk Nonmajor surgery in patients, 60 yr or with additional risk factors; major surgery in patients, 40 yr or with additional risk factors	20—40	4—8	2—4	0.4—1.0	LDUH q8h, LMWH, or IPC
Highest risk Major surgery in patients, 40 yr plus prior VTE, cancer, or molecular hypercoagulable state; hip or knee arthroplasty; hip fracture surgery; major trauma; spinal cord injury	40—80	10—20	4—10	0.2—5	LMWH, oral anticoagulants, IPC/ES + LDUH/LMWH, or ADH

\* Modified from Gallus et al. and International Consensus Statement

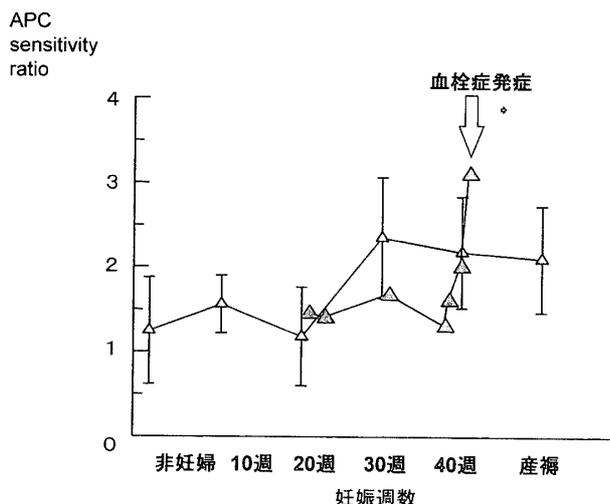


図10 静脈血栓症発症症例における妊娠産褥期の活性化プロテインC感受性の変化

ある(表4)。

産褥の肺血栓塞栓症を減少させるためには予防対策がなによりも肝要である。産褥血栓症のリスクファクターとして肥満、高齢妊娠、帝王切開、長期臥床、分娩時の脱水があげられる。日本産婦人科新生児血液学会の中間集計から肺血栓塞栓症の平均年齢は31.8歳、深部静脈血栓症は30.8歳であり、やや高齢の妊娠に多いことが認められた。BMIは肺血栓塞栓症平均25.7であり肥満症例はリスクが高いことがみられた。第2のリスクとして帝王切開があげられる。同集計によると1991年から2000年までの10年間に39症例の発症があり、4症例が死亡していた。帝王切開分娩中25症例が発症し、発症頻度としては0.046%であった。最近3年間では発症頻度としては0.2%に近づいており、帝王切開後はきわめて肺血栓塞栓症の頻度が高いことが明確になっている。ライデントロンボフィリア study グループの後天的血栓傾向における血栓症の危険度において、産褥に次いで2番目にランクされているのが入院長期臥床である<sup>5)</sup>。切迫早産や妊娠中毒症などによる長期臥床は血流の鬱滞をきたし静脈血栓症のリスク因子であることを忘れてはいけない。図9は合併症のない妊婦の分娩時間と分娩直後のヘマトクリット(Ht)を示したものである。分娩所要時間の長いものにヘマトクリットが高い症例が多く分布してい

る。いわゆる難産では補液が不十分で脱水傾向になっている症例があることが考えられ、分娩遷延時の脱水傾向は血栓症のリスクとして注意すべきである。

第6回アメリカ胸部疾患学会の血栓症対策ガイドラインを表5に示した。lowからhighestまでの4段階に分けその対策を示している。症候性PTEが1~2%の発症率を示す状態をmoderate riskとして、その対策として1日2回のヘパリンと間歇的下肢加圧マッサージ(IPC)、弾性ストッキング(GCS)の着用が推奨されている。またhigh riskでは1日3回のヘパリン、IPC、GCSの着用を勧めている。最近3年間の帝王切開分娩における発症頻度については前述したように0.2%に近づいており、low riskからmoderate riskの間に位置することになる。

静脈血栓症の予知ができればより適確な予防対策が可能である。特にヘパリン等の薬物投与はできるかぎり少なくすることが望ましい。肥満や高齢などのリスクファクターがあれば血栓症のリスクが上昇することは前述したが、血液凝固学的変動がどのレベルに達したら血栓症が発症するかについては現時点ではその指標が存在しない。我々はプロテインC感受性比が予知マーカーになるのではないかと考え検討を加えた<sup>6)</sup>。図10は発症前からプロテインC感受性を調べることでできた症例を示す。妊娠30週より急激に感受性が低下し、発症直前には非妊時の3分の1程度までAPCに対する感受性が低下していた。APCに対する感受性の変化は発症前から凝固学的変化を示していることが予想される。従来の凝固マーカーであるTATやFDPでは血栓症発症の予知は困難であることが知られている。プロテインC感受性は血栓症発症の予知因子となることが示唆された。

#### 謝 辞

本講演では信州大学医学部小林隆夫先生および浜松医科大学産婦人科諸先生方に多大なる協力を賜り深甚なる謝意を表します。

#### 文 献

1. Kanayama N, Yamazaki T, Naruse H, Sumimoto K, Horiuchi K, Terao T. Determining zinc copro-

- porphyrin in maternal plasma—a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem* 1992 ; 38 : 526—529
2. *Kobayashi H, Ohi H, Terao T.* 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* 1993 ; 168 : 848—853
  3. *Oi H, Kobayashi H, Hirashima Y, Yamazaki T, Kobayashi T, Terao T.* Serological and immunohistochemical diagnosis of amniotic fluid embolism. *Semin Thromb Hemost* 1998 ; 24 : 479—484
  4. *Benson MD, Lindberg RE.* Amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 737—743.
  5. *Rosendaal FR.* Risk factors for venous thrombotic disease. *Thrombo Haemost* 1999 ; 82 : 610—619
  6. *Sugimura M, Kobayashi T, Kanayama N, Terao T.* Detection of marked reduction of sensitivity to activated protein C prior to the onset of thrombosis during puerperium by endogenous thrombin potential-based assay. *Thrombo Haemost* 1999 ; 82 : 1364—1365
-