

安全な産婦人科医療を目指して

1. 医療安全対策シリーズ—事例から学ぶ—
2. 産科救急への対応

2. 血栓塞栓症・羊水塞栓症(産科的塞栓)

県西部浜松医療センター
小林 隆夫

座長：同愛記念病院
川端 正清

はじめに

羊水塞栓症と肺血栓塞栓症は全く別の疾患であり、発症原因も病態生理も異なっている。確かに広義の肺塞栓症は、静脈系で形成された塞栓子(血栓、脂肪、腫瘍、空気、羊水中の胎児成分など)が血流に乗って肺動脈を閉塞し、急性および慢性の肺循環障害を招く病態である。しかし、肺血栓塞栓症は下肢などの深部静脈血栓症から遊離した血栓が肺動脈を機械的に閉塞する疾患であるのに対し、羊水塞栓症は肺動脈本幹の機械的閉塞は全く見られず、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。妊産婦死亡の統計において両者は産科的塞栓として一括されているが、実際には、ショックに対する基本的治療を除けば、その診断方法や治療方法は全く異なるものである。重症例における臨床症状は、胸痛を伴う呼吸循環不全であるため、それだけでいずれかを鑑別することは困難であるが、通常羊水塞栓症では発症時期が破水の直後から分娩後数時間以内であるのに対し、肺血栓塞栓症は分娩後1日から3日である。

このように病態の異なる2つの疾患が産科的塞栓(ICD10分類：O88)とされているのは、発症時の症状が似かよっている上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¹⁾。2001年までは第1位であったが、静脈血栓塞栓症予防対策の浸透により、最近では肺血栓塞栓症発症数²⁾および産科的塞栓死亡数¹⁾が顕著に減少しており、予防効果がはっきり表れているといえよう(図1)。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、肺塞栓症のほとんどは肺血栓塞栓症であるため、以下本稿では肺塞栓症と記述する。

1. 肺塞栓症

【肺塞栓症とは】

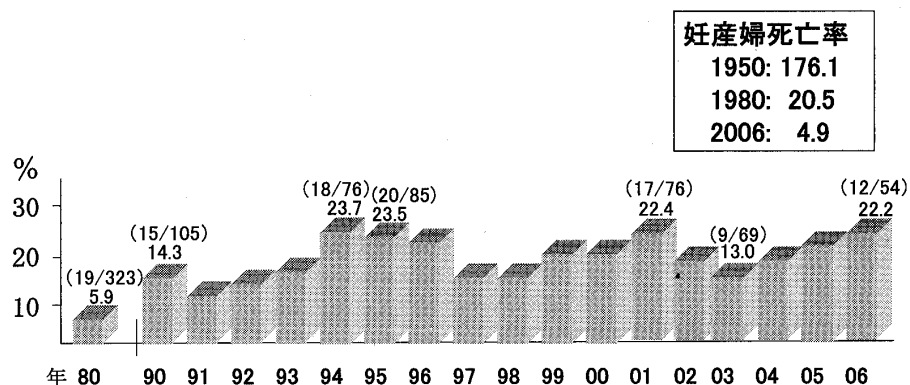
肺塞栓症(pulmonary embolism: PE)の多くは深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)からの血栓遊離により肺動脈を閉塞するため肺血栓塞栓症(pulmonary

Thromboembolism, Amniotic Fluid Embolism(Obstetrical Embolism)

Takao KOBAYASHI

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

Key words: Obstetrical embolism・Thromboembolism(pulmonary embolism)・
Amniotic fluid embolism・Maternal death



(図1) わが国における産科的塞栓の妊産婦死亡率に占める割合の年次推移(平成19年度母子保健の主なる統計より作成)

thromboembolism: PTE)をさす場合が多い。これらは合併することも多いので総称して静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)と呼ばれる。肺塞栓症は、特に手術後や分娩後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症し不幸な転帰をとる。近年、わが国においても生活習慣の欧米化に伴い肺塞栓症は増加の一途を辿っている。リスク因子としては、65歳以上、手術後、肥満、静脈血栓症合併/既往、長期臥床、悪性腫瘍、外傷・骨折後など、診療科別では、整形外科が最も多く、次いで一般外科、産婦人科の順である。また、肺塞栓症発症の誘因としては、排便・排尿、ベッド上体位変換、初回歩行などが指摘されている³⁾。

【産科における肺塞栓症】

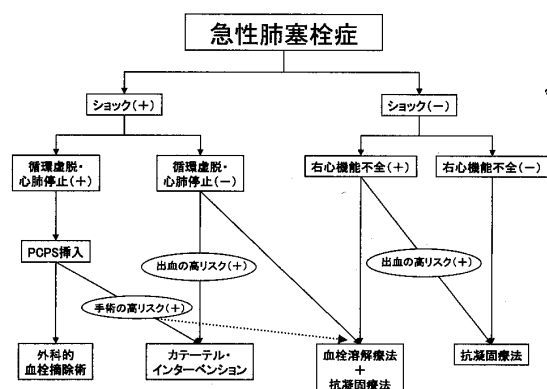
妊娠中は以下の理由で、静脈血栓塞栓症が生じやすくなっている。すなわち、1)血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化、プロテインS活性低下、2)女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、3)増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫、4)帝王切開などの手術操作による総腸骨静脈領域の血管(特に内皮)障害および術後の臥床による血液うっ滞、などである。

日本産婦人科・新生児血液学会の1991年から2000年までの調査報告では、妊娠中発症が22.4%、分娩後発症が77.6%、死亡率は14.5%であり、帝王切開は経膈分娩より約22倍発症が多かった。また、BMI25以上のオッズ比は1.89($p < 0.05$)、BMI27以上のオッズ比は3.47($p < 0.001$)となり、いずれも非発症妊婦との間に有意差がみられた⁴⁾。さらに2001年から2005年までの調査では、妊娠中発症が45.7%、分娩後発症が54.3%で、死亡率は8.5%であった⁵⁾。これらの調査によると、最近では妊娠中発症が増加しているものの死亡率は減少していることが明らかになった。

肺塞栓症のハイリスク妊婦と考えられるのは、血栓症の家族歴・既往歴、抗リン脂質抗体陽性、肥満、高齢妊娠、長期ベッド上安静(切迫流産、切迫早産、多胎、前置胎盤など)、常位胎盤早期剥離(早剥)の既往、帝王切開術後、著明な下肢静脈瘤などである³⁾。

【診断の手順】

最も大切なことは、注意深い臨床症状の観察である。肺塞栓症で最も多い症状は、突然発症する胸部痛と呼吸困難であるが、軽い胸痛、咳嗽から血痰やショックを伴い失神するものまで多彩である。早いものでは手術後12~24時間に急速に発症することもあるが、歩行を開始した術後に発症することが多い。特に、ベッド上での体位変換、歩行開始、排便・排尿などが誘因となって肺塞栓症が発症することが多いので、動作時には注意が必要



(図2) 肺塞栓症の診断から治療までのアプローチ(文献6より引用)

診断がついたら直ちに装着する。SpO₂ 90%はPaO₂ 60mmHgに相当する。心エコーでは、右室負荷に伴う右房・右室の拡大、収縮期における心室中隔の左室圧排像・奇異性壁運動、三尖弁閉鎖不全、肺高血圧(肺動脈平均圧>20mmHg)などを認める。MDCTは、緊急時の検査として現在最も有用と考えられている検査法である。短時間で両肺から骨盤内、そして下肢に至るまで血栓の描出が可能であるため、超音波検査と共に確定診断のためには是非施行すべきであるが、最重症例を除き妊婦には施行しない方がよい。肺動脈造影は、塞栓の部位と大きさを診るうえで非常に信頼度の高い検査法であり、血栓による血管内の陰影欠損像(filling defect)、血流途絶像(cut off)、壁不整などの所見が認められれば診断は確定する。肺動脈内に血栓溶解薬を投与する必要がある場合や、カテーテル・インターベンションを施行する場合には治療に先立って行う³⁾。

【治療の手順】

肺塞栓症の治療の基本は、呼吸および循環管理である。酸素投与下で、血圧に応じて薬物療法(塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルエピネフリンなど)を行う。図2⁶⁾に肺塞栓症の診断から治療までのアプローチを示すが、血圧・右心機能ともに正常である場合には、抗凝固療法のみで治療可能である場合が多い。抗凝固療法としては、未分画ヘパリン5,000単位を静注後、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)が正常の1.5~2.5倍、または活性化全血凝固時間(ACT)が150秒以上200秒以内となるように調節して持続投与する。未分画ヘパリンに引き続きワルファリンの内服を開始し、以後リスク因子の種類に応じて投与を継続する。ワルファリンは、プロトロンビン時間の国際標準化比(PT-INR)が1.5~2.5となるように調節する。血圧は正常であるも右心機能不全がある場合には、抗凝固療法のみでは予後が悪い場合が少なくなく、症例により血栓溶解療法(ウロキナーゼ:UK、組織プラスミノゲンアクチベータ:tPA)も考慮する。血栓溶解療法を行う際には創部からの出血が増量し、輸血が必要になることが多いので念頭に置いておく。急性循環不全(ショック)を呈する重症例では、カテーテル・インターベンション(カテーテル的血栓溶解療法、カテーテル的血栓破碎・除去術、流体力学的血栓除去術)や外科的血栓摘除術を選択してより積極的に肺動脈血流の再開を図る。また、経皮的な心肺補助装置(PCPS)を準備しておき、循環動態が保てない場合には躊躇なく使用を開始し心肺停止に陥るのを防ぐ。これらの診断治療の流れの中で、状態が許す限り早急に残存する深部静脈血栓症の状態を評価して、一時的な下大静脈フィルターの適応を判断する⁷⁾。

である。これらの症状がみられたら胸部X線写真、心電図、パルスオキシメータ、動脈血ガス分析(PaO₂の低下、多呼吸のためPaCO₂の低下)、血液検査(血算、血液凝固線溶系、生化学など)、心エコー・ドプラ検査、造影CT・MDCT(multi-detector CT)、MR・MRA(MR angiography)、核医学検査、肺動脈造影等で診断する。なかでもパルスオキシメータと心エコー検査は、ベッドサイドで非侵襲的に短時間で検査可能であるため、極めて有用な検査である。パルスオキシメータで酸素飽和度(SpO₂)が90%以下になると危険徴候であるため、深部静脈血栓症の

【救命のためのポイント】

いままで肺塞栓症の診断と治療について述べてきたが、正確な病状の把握とそれに応じた正しい治療が肺塞栓症患者救命のためのすべてである。そのためには血栓症のハイリスク例には常に注意を払い、予防対策を遂行することが重要であるが、突発的に発症した場合でも肺塞栓症を常に疑うことが診断の第一歩である。そして肺塞栓症が少しでも疑われたら、高次医療センターやICUへ速やかに移送し、循環器専門医、麻酔科医、胸部外科専門医などによる集学的治療が必要である。

2. 羊水塞栓症**【羊水塞栓症とは】**

羊水塞栓症とは、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、血管内血液凝固症候群(DIC)、多臓器不全などを引き起こす⁸⁾。

【ハイリスク例および誘因】

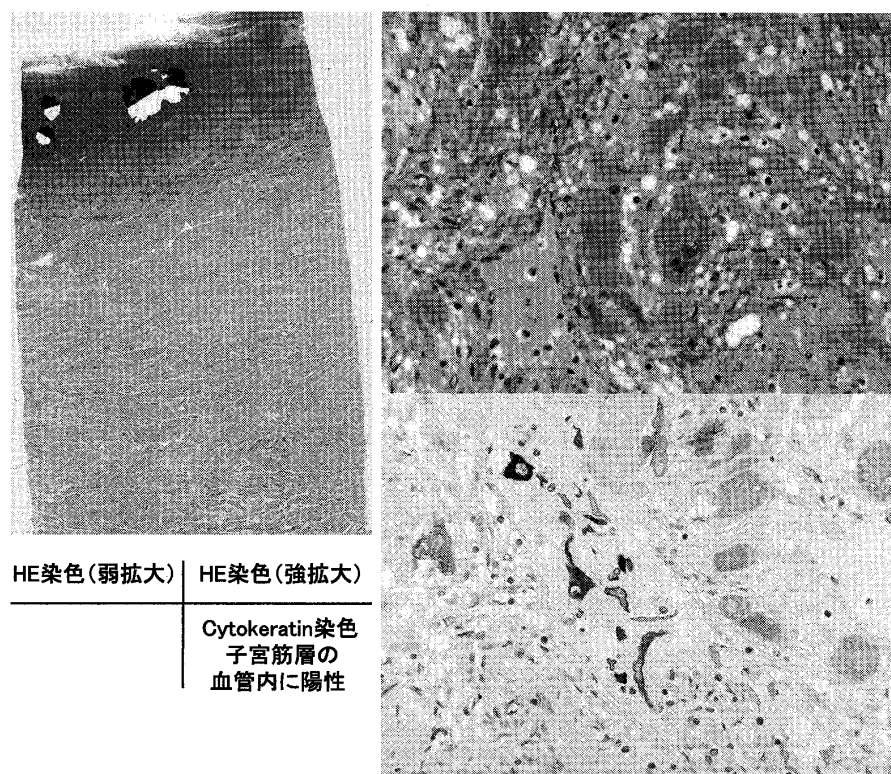
羊水塞栓症は陣痛発来後、とくに破水後に発症することが多い。羊水の流入経路は、子宮下節や子宮頸部と考えられるので、帝王切開例、瘢痕子宮、軟産道裂傷、常位胎盤早期剝離、前置胎盤(とくに癒着胎盤)等はハイリスクである。また経陰分娩でも経産婦、分娩誘発、過強陣痛(とくに破水後)、遷延分娩、羊水混濁、分娩前後の発熱例、さらにはアレルギーやアトピー患者の分娩例等はリスクが高いとされる。妊娠中では、人工流産、羊水穿刺や羊水過少症例に対する人工羊水(温生食水)の子宮内注入などは誘因となり得る。人工羊水の子宮内注入は、急激な子宮内圧の上昇により羊水塞栓症を引き起こす可能性があるのでハイリスクと考えられる。

【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、軽症の羊水塞栓症または羊水塞栓症の二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。

【診断】

羊水塞栓症は、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抹標本で羊



(図3) 子宮筋層の血管内に胎児成分が証明された例(文献9より引用)

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(図3⁹⁾)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、羊水塞栓症と診断してよい。

現在日本産婦人科医会で羊水塞栓症の血清検査事業が展開されているが、その際羊水塞栓症として、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が、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¹⁰⁾。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

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¹⁰⁾¹¹⁾。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、羊水塞栓症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。

【治療の実際】

羊水塞栓症死亡例は、発症後短時間(多くは1時間以内)で死に至る典型例と、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とに大別される。前者は約 50% にみられ救命は困難であるが、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。このように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、羊水塞栓症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」など羊水塞栓症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、羊水塞栓症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ビン製剤、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。必ずアンチトロンビン製剤を投与し、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、家族への連絡を直ちに行い、十分なマンパワーが確保できる施設で治療を行う(表 1⁸⁾¹²⁾)。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。

【症例に遭遇した場合の留意点】

羊水塞栓症の母体死亡率は 60~80% と高率である。したがって、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への連絡とともに、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、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。マンパワー

(表 1) 羊水塞栓症の管理・治療

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

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®) 1～5 μ g/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

アンチトロンビン製剤(アンスロビン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®)2,500抗Xa因子活性単位/日 静注

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

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

なお，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。

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に心がける。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

産科的塞栓(羊水塞栓症と肺塞栓症)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ものである。

《参考文献》

1. 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
2. 黒岩政之. 周術期肺血栓塞栓症の現状. 臨床麻酔 2006；30：916—924

3. 小林隆夫, Ⅲ. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症の予防対策. 4. 産婦人科領域. 静脈血栓塞栓症ガイドブック. 小林隆夫, 編 東京: 中外医学社, 2006; 117—132
4. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上克, 安達知子, 小橋 元, 前田 真. 産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績—. 日産婦新生児血会誌 2005; 14: 1—24
5. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 池ノ上克, 安達知子, 前田 真. 産婦人科血栓症調査結果2001—2005. 日産婦新生児血会誌 2008; 18: S3—S4
6. 安藤太三, 應儀成二, 小川 聡, 栗山喬之, 小林隆夫, 白土邦男, 中西宣文, 中野 赳, 丹羽明博, 増田政久, 宮原嘉之. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. Circulation Journal 2004; 68 (Suppl. IV): 1079—1152
7. 小林隆夫. 肺血栓塞栓症の治療と予防指針. 救急・集中治療ガイドライン—最新の治療指針—2008—'09. 岡元和文, 編 東京: 総合医学社, 2008; 231—234
8. 小林隆夫. 母体搬送. 羊水塞栓症, 肺塞栓症. 周産期医学 2006; 36: 1569—1576
9. 小林隆夫, 長谷川博雅. 羊水塞栓症. 呼吸 2009; 28: 393—398
10. 木村 聡, 大井豪一, 矢口千津子, 和田久恵, 小林 浩, 金山尚裕. 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
11. 木村 聡, 大井豪一, 水主川純, 和田久恵, 宮部勇樹, 幸村康弘, 小澤英親, 西口 富三, 金山尚裕. 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
12. 小林隆夫. 産科出血, 産科ショック. 今日の治療指針 2008年版. 山口 徹, 北原 光夫, 福井次矢, 総編 東京: 医学書院, 2008; 962—964