

日本産婦人科医会共同プログラム

2. 症例から学ぶシリーズ—妊産婦救急疾患の管理—

1)重症妊娠悪阻に対する肺塞栓症とウェルニッケ脳症の予防

座長：順天堂大学
竹田 省浜松医療センター院長
小林 隆夫同愛記念病院
川端 正清

はじめに

妊娠悪阻とはつわり症状が増悪し、頻回な嘔吐のため脱水・飢餓状態になり、乏尿・代謝性アシドーシスなど多彩な症状がみられるものをいう。本症は妊娠5～6週から発症し妊娠16週頃までには自然治癒するものであるが、まれに重症化することがある。重症妊娠悪阻と妊産婦救急、とくに妊産婦死亡と関連するものは肺塞栓症(PE)とウェルニッケ脳症である。以下、両疾患の予防を中心に解説する。

I 肺塞栓症

静脈血栓塞栓症(VTE)はこれまでわが国では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化などに伴い近年急速に増加している。臨床的に問題となるのは、深部静脈血栓症(DVT)とそれに起因するPEである。PEはDVTの一部に発症する疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり、わが国における重症PEの死亡率は20～30%とされている¹⁾。

日本産婦人科・新生児血液学会が行った1991年から2005年までの2回の全国調査(第1回調査：1991年～2000年²⁾、第2回調査：2001年～2005年³⁾)によると、妊産婦の場合、妊娠初期・妊娠後期・産褥期と3相性のピークがみられたが、第1回調査ではDVTは妊娠中発症と産褥期発症はほぼ同数、PEは80%弱が産褥期発症だったのに対し、第2回調査ではDVTの約80%が妊娠中発症、PEは産褥期発症が多いものの妊娠中発症も増加し、21世紀になってからは欧米と同様に妊娠中発症が激増していることが判明した。なかでも妊娠初期の発症が際立っている。妊娠初期の発症が多い理由は、①エストロゲンによる血液凝固因子の増加、②重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、③先天性凝固制御因子異常

Prophylaxis of Pulmonary Embolism and Wernicke Encephalopathy Caused by Severe Hyperemesis

Takao KOBAYASHI

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

Key words : Severe hyperemesis · Prophylaxis · Pulmonary embolism · Wernicke encephalopathy

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

の顕性化、さらには④妊娠初期からのプロテイン S(PS)活性の低下などが考えられる。日本人に最も多い先天性凝固制御因子異常は PS 欠乏症であるが、とくに PS 徳島変異のヘテロは、日本人の約55人に1人の保因者がいると推定されている。したがって、妊娠悪阻100人の患者を診ればほぼ2人は PS 欠乏症と考えられるわけで、正常経過でも妊娠初期から PS 活性が低下することに加え、もし重症妊娠悪阻で脱水と安静臥床を余儀なくされる場合は、強い血栓形成傾向となる。

近年、重症妊娠悪阻が契機と考えられる高齢妊婦の致死性 PE が散見される。係争中の事例があるため詳細は差し控えるが、「重症妊娠悪阻は妊婦の致死性 PE を起こし得る」ことに改めて注意を喚起したい。以下、実際の事例を参考に加工した事例を提示し解説する⁴⁾。

事例1

40歳代前半，2回経産婦。身長155cm，体重73Kg(BMI=30.4)

既往歴：9年前子宮外妊娠手術後に DVT 既往あり。

妊娠9週：産婦人科初診。初診時つわり症状はあったが、それほど強くはなかった。その後嘔吐するようになったが、受診せず。

妊娠10週：自宅で排便後に失神し、その後意識消失したため救急搬送となる。搬送直後に心肺停止したため蘇生術を行うも死亡。

事例1についての解説

➤VTE リスク因子として、高齢、肥満、DVT 既往が挙げられる。

➤今回妊娠中に VTE が発症する可能性が高いので、PS 活性等血栓性素因を含む血液凝固線溶系の精査を行い、最高リスク妊婦として妊娠初期から抗凝固療法を施行すべき妊婦である。

➤自院で対応できない場合は、初診時に高次医療機関へ妊娠管理を依頼すべきである。

➤VTE 最高リスク妊婦が嘔吐を来す場合は、脱水によりさらに VTE 発症の危険性が増大するので、ただちに受診するように指導すべきである。

➤救急搬送時および搬送後の治療方法に問題はなかったか。

事例2

30歳代後半，初産婦。身長158cm，体重80Kg(BMI=32.0)

妊娠8週：産婦人科初診。初診時つわり症状はあったが、尿ケトン体は陰性であった。血液検査施行して2週間後の受診を指示。

妊娠10週：その後嘔吐するようになりつわり症状が強くなったが、自己判断で自宅で安静にしていた。受診を翌日に控えた前夜(日曜日夜間)呼吸困難が出現したため、緊急受診した。補液を500mL 施行し、安静入院となった。ところが、翌朝トイレ歩行時に突然倒れ、心肺停止状態となった。ただちに蘇生しながら高次医療機関に搬送したが、死亡した。

事例2についての解説

➤VTE リスク因子として、高齢、肥満が挙げられるが、つわり症状がある場合は、たとえ初診時に異常がなかったとしても、特に VTE に注意することが肝要である。この時点では2週間後の受診で問題はない。

➤つわり症状が強くなったにもかかわらず自宅で安静にしていたことが問題である。異常があればただちに受診するように指導しておくべきであった。

➤VTE 高リスク妊婦が嘔吐を来し呼吸困難を呈する場合はただちに PE を疑い、血液検査、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定、酸素投与、ヘパリン静注等施行後、バイタルサインを観察しながら十分な補液を持続点滴すべきである。

.....

➤PE はトイレ歩行や排便・排尿などが誘因となって発症することが多いので、動作時には特に注意が必要で、歩行時には付き添うべきである。

➤しかし、PE の管理が自院で対応できない場合は、たとえ休日の深夜であっても高次医療機関へ搬送すべきである。

診断上のポイント⁴⁾⁵⁾

DVT の有無にかかわらず VTE リスク因子をもつ患者が下記症状を呈する場合は PE を疑う。

- 突発する胸部痛と呼吸困難、ショックを伴う心肺停止
- 軽い胸痛、息苦しさ、咳嗽、血痰など
- 酸素飽和度(SpO₂)の低下(90%以下)
- 歩行後やベッド上での体位変換、排便・排尿などが誘因となって PE が発症することが多いので、動作時には注意が必要

PE の症状がみられたら血液検査(血算、血液凝固線溶系、生化学など)、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)、心エコー検査、造影 CT、肺動脈造影、肺シンチ、下肢エコー検査(DVT の評価)等で診断する。

簡易かつ重要な検査は、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定である。もし、SpO₂が90%以下の場合は PE が発症している可能性が高いので、ただちにその後の確定診断・治療へと進まなければならない。90%以上95%以下は要注意であり、その後の状態を注意深く観察する。SpO₂ 90%は PaO₂ 60mmHg に相当するので、必要に応じて動脈血ガス分析も行う。緊急血液検査が可能であれば、血算、D タイマー等の血液凝固線溶系検査を行う。SpO₂が90%以下で D タイマーが高値を示す場合は、超音波検査を行う。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。PE 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。心エコー検査で PE が濃厚であれば、下肢エコー検査で DVT の有無を検索すべきである。

造影 CT 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。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 PE の診断は確定する。重症 PE で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緊急に施行する。

造影 CT や肺動脈造影は、妊娠中発症の場合は被曝やヨード剤の胎児への影響を否定できないため、生命危機的な緊急時に行うべきである。妊婦の被曝に関する記載を産婦人科診療ガイドライン—産科編2011から抜粋すると、i)受精後10日までの被曝では奇形発生率の上昇はないと説明する、ii)受精後11日～妊娠10週での胎児被曝は奇形を発生する可能性があるが、50mGy 未満では奇形発生率を増加させないと説明する、iii)妊娠10～27週では中枢神経障害を起こす可能性があるが、100mGy 未満では影響しないと説明するとなっており、それぞれエビデンスレベル B での推奨である⁶⁾。被曝に係る検査法で最も被曝線量が大きいのは大腿動脈ルートによる肺動脈造影で最大3.74mGy であるため、重症の PE 症例では造影 CT も肺動脈造影も差し支えないと思われる。

管理上の注意点⁴⁾⁵⁾

VTEの家族歴・既往歴を有する妊婦、抗リン脂質抗体陽性の妊婦はいうまでもなく、高齢や肥満妊婦などはリスクが高い。さらに重症妊娠悪阻で安静を余儀なくされ、あるいは嘔吐を繰り返す妊婦に対しては十分な補液を行い、脱水の予防に努めることが肝要である。ヘマトクリット値や尿中ケトン体測定のみならず、適宜Dダイマー測定や下肢超音波検査を実施し、場合によっては弾性ストッキングを着用し、DVTの予防に努める。なお、VTEの家族歴・既往歴、または血栓性素因を有する妊婦は妊娠初期からの抗凝固療法を施行すべきである。平成24年1月からはヘパリンカルシウムによるヘパリン自己注射が保険適用されており、1回5,000単位を1日2回皮下注射が推奨される。

救命のためまず行うべきこと

- 前述の症状がみられたら、まずPEを疑う
- 酸素投与
- 未分画ヘパリン静注(ヘパリンナトリウム5,000~10,000単位)
- 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、放射線科医などによる集学的治療
- 家族への連絡と説明

再発予防に向けての注意事項

- 妊娠初期はつわり(妊娠悪阻)により脱水傾向になりやすい
- この時期はDVTのできやすい時期であり、十分な飲水、補液を心掛ける必要がある
- 高齢や肥満妊婦では特に注意が必要
- 既往歴・家族歴の聴取が重要

たかが妊娠悪阻とあなどることなく、重症妊娠悪阻もウェルニッケ脳症とともに妊産婦死亡の原因となりうることを理解したうえで診療にあたってほしい。なお、妊娠中にPEが発症したとしても、適切な診断と治療を行えば正常分娩は可能であり、敢えて帝王切開を行う必要はないことも付け加えておく。

II ウェルニッケ脳症

ウェルニッケ脳症は重症妊娠悪阻による食事摂取不能およびその治療にあたっての十分なビタミンB1不足が原因とされ、眼球運動障害・失調性歩行・意識障害等を呈する疾患である。1979年~1996年のわが国の報告例50例をまとめた兼子らの報告によると、発症時期：平均13.9週、発症年齢：平均28.6歳、分娩歴：初産婦16例(36%)、経産婦28例(64%)、重症妊娠悪阻既往率：42%、妊娠悪阻症状出現から発症までの期間：平均5.2週、発症時ビタミンB1値：正常値23%、非妊時から発症までの体重減少：平均13.6Kgであった。また、死亡は2例にみられ、93%に神経学的後遺症がみられたという⁷⁾。

事例⁸⁾

20代前半、2回経妊1回経産婦。前回分娩時も初期に悪阻症状強く約7kgの体重減少があり、外来で点滴治療を受けていた。

既往歴および家族歴：特記すべきことなし

現病歴：妊娠8週頃から悪阻症状は出現していたが、スポーツドリンクが摂取できることを理由に自己判断で経過観察し、以後一度も受診せず。

妊娠12週4日：1か月にわたる摂食不能と非妊時より14kgの体重減少を主訴に近医を再診。重症妊娠悪阻の診断にて同日入院し、糖液を中心とした1日2,000mLの輸液療法が開始された。

妊娠13週1日：四肢脱力および開眼凝視症状が出現したため、大学病院に緊急搬送。

入院時所見：身長156cm、体重38.5kg(非妊時53kg)。顔貌は無欲状で開眼凝視および眼球突出を認めた。ビタミンB1は12ng/mLと低値。

神経学的所見：JCS I-3-Aの見当識障害があり、全方向での注視眼振を認めた。四肢に軽度の筋力低下と筋把握痛あり、下肢で深部腱反射消失と病的反射が出現。

頭部MRI所見：T2強調画像で視床内側に中程度の高信号域を認め、乳頭体はやや小さく、内部に高信号域が存在。ウェルニッケ脳症を疑った。

入院後経過：ただちにビタミン剤の大量補給を開始。総合ビタミン剤であるピタメジン[®]、ビタミンB1製剤であるヌトラゼ[®]、アリナミンF注[®]を使用し、入院当日にはビタミンB1を1日あたり200mg、翌日からは1日あたり900mgの連日静脈内投与。低糖液補液とビタミン剤の投与により、速やかに神経症状の改善が認められた。

妊娠13週3日：自発的な摂食は不可能であったため中心静脈栄養管理(IVH)とし、ビタミンB1は高カロリーによる消費を考え、1日あたり600mgを連日静脈内投与。その後悪阻症状は徐々に軽快した。

事例についての解説

➤前回妊娠時にも妊娠悪阻のため体重減少と点滴治療を受けていた既往があるため、今回妊娠時にも同様なことが予想される。今回初診時に異常があればただちに受診するように指導しておくべきであった。

➤近医入院時には、14kgの体重減少がある重症妊娠悪阻であったため、十分量のビタミンB1の補充が望ましかった。

➤神経症状が出現してから大学病院へ搬送したのはよい判断であり、その後の診断・治療は理想的なものであったため、救命できたものと考ええる。

管理上の注意点

ビタミンB1は糖質代謝の補酵素(解糖系ではグルコース→ピルビン酸→アセチルCoAと変化してTCA回路へと進むが、ビタミンB1はこのピルビン酸からアセチルCoAへの変化の過程に必須)であるため、重症妊娠悪阻の栄養障害に対して中心静脈栄養で高張糖液を輸液するとビタミンB1が大量に消費され、ウェルニッケ脳症を誘発しかねない。したがって、通常は50~100mg/日のビタミンB1を予防的に投与するが、高カロリー輸液の場合は250~500mg/日の投与も念頭におき、血中ビタミンB1濃度(正常範囲20~50ng/mL)を測定しながらビタミンB1不足にならないように注意することが肝要である。

さらに、いかなる治療を行っても症状の改善が得られず、栄養障害・代謝障害が増悪する症例においては人工妊娠中絶を考慮せざるを得ない。

おわりに

日本産婦人科医会で行っている偶発事例報告事業や妊産婦死亡報告事業によれば、PEは妊産婦死亡の約12%にみられるが、ウェルニッケ脳症での妊産婦死亡は近年報告がみられない。しかし、重症妊娠悪阻は治療の如何によっては死に至ることもあり得ることを銘記し、その予防および治療に努めていただきたい。

《参考文献》

1. 小林隆夫. 静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版. 小林隆夫(編), 東京: 中外医学社, 2010: 1-252
2. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他. 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
3. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他. 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
 4. 小林隆夫. 妊娠悪阻からの肺塞栓症. 周産期医学 2013;43:61—63
 5. 小林隆夫. 研修コーナー. 妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言 4)肺血栓塞栓症. 日産婦誌 2012;64:N418—N424
 6. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編集・監修. 産婦人科診療ガイドライン—産科編2011. CQ103妊娠中の放射線被曝の胎児への影響についての説明は? 東京:日本産科婦人科学会, 2011;12—15
 7. 兼子和彦, 竹内正人. 妊娠悪阻に伴う Wernicke-Korsakoff 症候群. 1997年厚生省心身障害研究班報告. 199—200
 8. 和田麻美子, 星 和彦, 他. 重症妊娠悪阻から Wernicke 脳症を発症した1症例. 日産婦関東連会報 2002;39:375—380
-