

共同企画-2 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

座長：同愛記念病院
川端 正清

浜松医療センター
小林 隆夫

石渡産婦人科病院
石渡 勇

はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism : VTE)はこれまで本邦では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている。肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism : PTE)は深部静脈血栓症(deep vein thrombosis : 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致命的となるので、急速な対処が必要となる^{1,2)}。PTE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、わが国では急性PTEの死亡率は20~30%とされている。本項では母体安全への提言として妊娠婦死亡に向けて行うべきPTE対策について解説する。

救命のためのポイント

正確な病状の把握とそれに応じた正しい治療がPTE患者救命のためのすべてである。そのためには高リスク妊娠婦に対してはまずリスク評価を行い、そのリスクに応じて理学的予防法、場合によっては抗凝固療法を行うことが重要である。そして、パルスオキシメータも含めた注意深い臨床症状の観察を行い、もし、PTEを強く疑わせる徵候が認められた際には、PTEを常に疑うことが診断の第一歩である。ただちに酸素投与を開始し未分画ヘパリンを静注後、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³⁾。

Pulmonary Thromboembolism

Takao KOBAYASHI

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

Key words : Pulmonary thromboembolism · Risk assessment · Prophylaxis · Anticoagulant therapy · Thrombolytic therapy

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反は科研製薬株式会社、(株)マッキンゼー・ヘルスケア・ワールドワイド・ジャパンです。

「疑うべき症状」

- ・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
- ・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)
- ・初回歩行後やベッド上の体位変換, 排便・排尿などが誘因となって PTE が発症することが多いので, 動作時には注意が必要

「救命のためまず行うべきこと」

- ・上記症状がみられたら, まず PTE 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)
- ・循環器専門医, 放射線診断医, 麻酔科医などへの連絡
- ・確定診断のための検査(血液凝固線溶系, 心エコー検査, 造影 CT, 肺動脈造影等)
- ・重症度に応じた呼吸・循環管理
- ・抗凝固療法と血栓溶解療法, 重症度に応じてカテーテル的治療等
- ・家族への連絡と説明

成因・疫学

妊娠中は以下の理由で, VTE 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¹⁾²⁾。

日本産婦人科・新生児血液学会の2度にわたる全国調査⁴⁾⁵⁾によると, VTE の発症は妊娠初期と後半期および産褥期に3相性のピークを示しているが, 21世紀になってからは妊娠中発症, とくに妊娠初期の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。妊娠初期の発症が大きい理由は, エストロゲンによる血液凝固因子の増加, 重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床, さらには先天性凝固制御因子異常の顕性化などが考えられる。

日本病理剖検誌に収載された平成元年から平成16年までの剖検例468,015例から妊娠婦死亡を抽出すると193例あり, 死因別では PTE は25例(13.0%)と羊水塞栓症, DIC に次いで第3位であった⁶⁾。また, 日本産婦人科医会では平成16年より偶発事例報告事業を行ってきたが, 平成21年までの6年間で報告された111例の妊娠婦死亡事例のうち, PTE は14例(12.6%)であり羊水塞栓症(含疑い), 出血に次いで第3位であった(表1⁶⁾)。さらに平成22年からは妊娠婦死亡報告事業を単独で行っているが, 平成22年の妊娠婦死亡51例のうち, PTE は6例(11.8%)で羊水塞栓症, 出血に次いで多かった。このうち産褥期発症の5例は全例が帝王切開分娩で, 2例が PTE による死亡であった⁷⁾。これらの報告をまとめると, 日本での妊娠婦死亡に占める PTE の割合は12～13%前後と推察される。なお, 最近では妊娠初期発症, とくに妊娠悪阻妊娠の PTE 死亡例も散見されるので是非注意を喚起して欲しい。

なお, 表2に欧米のガイドラインに記載されているリスク因子も含めて妊娠婦の VTE

(表1) 妊産婦死亡の内訳(日本産婦人科医会, 平成16~21年)

文献6より引用して作成

| 平成 | 16年 | 17年 | 18年 | 19年 | 20年 | 21年 | 合計 | % |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| 羊水栓栓症(疑い) | 1 | 3 | 5 | 10 | 11 | 1 | 31 | 27.9 |
| 出血 | 0 | 2 | 5 | 3 | 4 | 3 | 17 | 15.3 |
| 肺血栓栓症 | 2 | 3 | 3 | 0 | 1 | 5 | 14 | 12.6 |
| 脳出血 | 0 | 0 | 3 | 2 | 2 | 2 | 9 | 8.1 |
| 妊娠高血圧症候群 | 0 | 1 | 4 | 1 | 0 | 0 | 6 | 5.4 |
| 常位胎盤早期剥離 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 6 | 4.5 |
| 感染症 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 5 | 4.5 |
| 人工中絶・外妊 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 | 3.6 |
| 子宮破裂 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 4 | 3.6 |
| 合併症 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2.7 |
| 突然死 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.8 |
| 重症妊娠悪阻 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1.8 |
| 薬剤 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| 麻酔 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0.9 |
| その他 | 0 | 0 | 3 | 0 | 2 | 1 | 6 | 5.4 |
| 年間合計 | 9 | 15 | 27 | 19 | 22 | 19 | 111 | 100 |

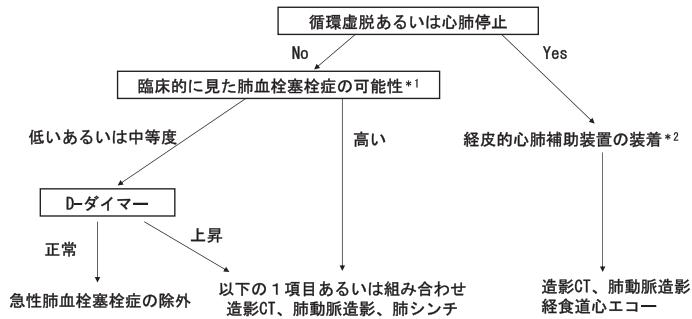
(表2) 妊産婦における静脈血栓栓症のリスク因子

文献1, 2, 8~11より引用して作成

1. 静脈血栓栓症の既往
2. 血栓性素因
3. 高齢妊娠(35歳以上)
4. 肥満妊娠(妊娠後半期のBMI 27kg/m²以上)*1
5. 長期ベッド上安静(重症妊娠悪阻・切迫流産・切迫早産・妊娠高血圧症候群重症・多胎妊娠・前置胎盤など)*2
6. 産褥期、とくに帝王切開術後*3
7. 習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)
8. 血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)
9. 卵巣過剰刺激症候群
10. 著明な下肢静脈瘤
11. 救命救急への入院
12. 内科的疾患合併(心疾患、腎疾患、代謝疾患、内分泌疾患、呼吸器疾患、炎症性疾患、急性感染症など)
13. 悪性疾患合併など

注: 表は文献1, 2, 8, 9より引用したものに文献10, 11の欧米のガイドラインに記載されている一般的なリスク因子1.. 2.. 11.. 12.. 13.を追加して作成。

*1BMI(body mass index)は、欧米では妊娠前または妊娠初期30kg/m²以上、*2欧米では安静期間は3日以上、*3欧米では出血多量および輸血例も記載。



(図1) 急性肺血栓塞栓症の診断手順

文献12より引用

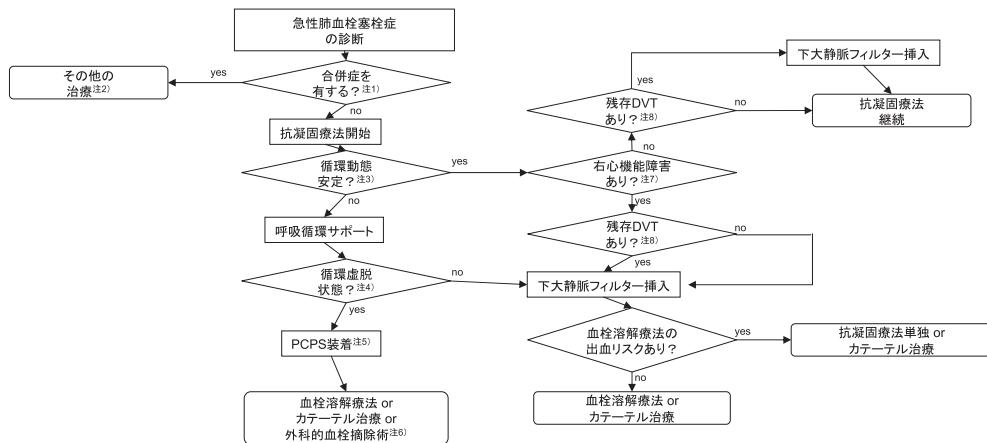
リスク因子をまとめた^{1)2)8)~11)}。

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。PTE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、息苦しさ、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PTEが発症することが多いので、動作時には注意が必要である。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、とくにD-ダイマー、血液生化学など)、心エコー検査、造影CT、MR angiography、核医学検査(肺シンチ)、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%以下になると危険徵候であるため、下肢エコー等でDVTの診断がついた場合にはただちに装着する。SpO₂ 90%はPaO₂ 60mmHgに相当する。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。重症例の場合は妊婦に施行しても構わない。図1に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(2009年改訂版)¹²⁾に掲載された診断手順を示す。

治療の手順

わが国の急性PTEの死亡率は20~30%とされ、特に心原性ショックを呈した症例ほど死亡率は高い。PTEの治療の要点は、①急性期を乗り切れば予後は良好であるため、早期診断治療が最も重要なこと、および②循環動態が安定した例では再発に注意し、DVTへの迅速な対応が必要となること、である¹²⁾。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(塩酸ドバミン、塩酸ドプタミン、ノルエピネフリンなど)を行う。しかし、治療の中心は薬物的抗血栓療法であり、重症度により



- 注1)高度な出血のリスクがある場合。
 注2)病態に応じた施行可能な治療を行う。
 注3)循環動態不安定とは、ショックあるいは遷延する低血圧状態を示す。
 注4)心肺蘇生を要する状態、あるいは高度なショックが遷延する状態。
 注5)施設の設備や患者の状態により、装着するか否かを検討する。
 注6)施設の状況や患者の状態により、治療法を選択する。
 注7)心エコーによる右室拡大や肺高血圧の存在により評価。
 注8)遡離して再塞栓を来たした場合、重篤化する危険性のある深部静脈血栓。

(図2) 急性肺血栓塞栓症の治療アルゴリズムの一例(文献12より引用)

治療のアルゴリズムを示すが、あくまでも一例であり、最終的な治療選択は各施設の医療資源に応じて決定することを妨げるものではない。

DVT：深部静脈血栓症、PCPS：経皮的心肺補助

抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。出血リスクが高い場合には非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補い、重症例では経皮的心肺補助や外科的血栓摘除術も選択する。また、状態が許す限り早急に残存するDVTの状態を評価して、下大静脈フィルターの適応を判断する。図2¹²⁾に急性期の治療アルゴリズムの一例を示す。あくまでも基本的な考え方であり、個々の症例の病態や施設の状況に合わせて、柔軟に治療法を選択すればよい。

なお、血栓溶解療法は、妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険があるため、DVTのみの場合は原則として行わない。しかし、PTEを合併している場合は、その重症度に応じて使用する。

PTE治療後の妊娠中の予防

ヘパリンにより急性期の治療に成功した場合でも、アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など明らかな血栓性素因が存在する場合は、妊娠中に再発することが多いので、ヘパリンカルシウム5,000単位、1日2回の皮下注射(低用量未分画ヘパリン)に切り替え、分娩時、さらには分娩後まで続行する。皮下注射は、入院して行う場合、通院して行う場合(近医も含む)、および自宅にて自己注射する場合がある。在宅ヘパリン自己注射は2012年1月1日より保険適用されたが、日本産科婦人科学会をはじめ4学会で作成した「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針¹³⁾」を参照し、ヘパリン自己注射の正しい知識や使用方法さらには副作用などに関して十分に教育指導したうえで使用を勧めていただきたい。なお、DVTが軽快した後に弾性ストッキング着用、充分な水分補給、下肢運動を励行し、下肢の血流うっ滞を防止するこ

(表3) 産科領域の静脈血栓塞栓症リスクの階層化と予防法

| リスクレベル | 産科領域 | 予防法 |
|--------|---|--|
| 低リスク | 正常分娩 | 早期離床および積極的な運動 |
| 中リスク | 帝王切開術(高リスク以外) | 弾性ストッキング、あるいは 間欠的空気圧迫法 |
| 高リスク | 高齢肥満妊婦の帝王切開術、 静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因の経脛分娩 | 間欠的空気圧迫法、あるいは 抗凝固療法* |
| 最高リスク | 静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因の帝王切開術 | (抗凝固療法*と間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (抗凝固療法*と弾性ストッキングの併用) |

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを1段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることを考慮する。

*腹部手術(帝王切開を含む)施行患者では、エノキサパリン、フォンダパリヌクス、あるいは低用量未分画ヘパリンを使用。

エノキサパリン使用法：2000単位を1日2回皮下注、術後24時間経過後投与開始(参考：わが国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。フォンダパリヌクス使用法：2.5mg(腎機能低下例は1.5mg)を1日1回皮下注、術後24時間経過後投与開始(参考：わが国では、腹部手術では9日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。(文献12より引用して作成)

とは基本的な再発予防法である。また、下肢超音波検査、D-ダイマーなどの血液凝固線溶系検査、CRP、血算などは定期的に施行し、DVTを評価する²⁾。

予防法

「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改訂版¹²⁾」では初回予防ガイドラインから若干変更されたが、産科領域におけるリスクの階層化および推奨される予防法を表3にまとめて示した。早期歩行および積極的な運動を基本的な予防法とし、中リスクには弾性ストッキングもしくは間欠的空気圧迫法(理学的予防法)を、高リスクには理学的予防法もしくは抗凝固療法を、最高リスクには抗凝固療法と理学的予防法の併用が推奨された。なお、抗凝固薬は未分画ヘパリンとワルファリン以外に低分子量ヘパリン(エノキサパリン)および選択的Xa阻害薬(フォンダパリヌクス)もVTEの発現リスクの高い腹部手術後での使用に保険適用されている。両者とも高リスクの帝王切開術後に使用可能である。

抗凝固薬を使用する際に最も注意することは出血リスク評価である。抗凝固薬には出血の副作用が報告されているので、リスクとベネフィットを充分に勘案した上で使用を決定し、投与中の出血の評価および止血対策にも心がけていただきたい。

おわりに

PTEに起因する妊産婦死亡に対する母体安全への提言をまとめた。PTEはわが国の妊産婦死亡原因の第3位である。近年は予防効果の浸透により妊産婦死亡例は減少しているものの、さらにより一層の妊産婦死亡防止可能な疾患である。そのためには高リスクの妊産褥婦を確実に抽出しPTE予防を推進することを基本として、仮にPTEを発症したとし

ても早期発見・早期治療に努めてほしい。

《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. 産婦人科領域における静脈血栓塞栓症予防の実践. 日産婦新生児血会誌 2007; 16: 14-22
3. 小林隆夫. 妊産婦死亡予防に向けて—まず行うべきこと—. 肺血栓塞栓症. 産婦人科の実際 2011; 60: 39-47
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年までの調査成績一. 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. 妊産褥婦死亡時の初期対応(平成23年3月). 社団法人日本産婦人科医会(編), 東京, 2011; 1-22
7. 日本産婦人科医会. 平成23年度全国医療安全担当者連絡会報告資料. 2012年11月13日
8. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会(編), 東京:メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2004; 1-96
9. 産婦人科診療ガイドライン—産科編2011. CQ004妊娠肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は? 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会(編集・監修), 東京:日本産科婦人科学会, 2011; 12-15
10. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). Chest 2008; 133: 844S-886S
11. Venous thromboembolism: reducing the risk. NICE clinical guideline 2010; 92: 1-50 <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
12. 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(2009年改訂版). 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
13. ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針. 公益社団法人日本産科婦人科学会, 公益社団法人日本産婦人科医会, 日本産婦人科・新生児血液学会, 一般社団法人日本血栓止血学会 http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf