

羊水塞栓症

Amniotic Fluid Embolism

疫学

- 羊水塞栓症の発症頻度は以前、約2万から8万分娩に対し1例程度と考えられていたが、最近ではニアミス例が多いこと、後述するDIC・弛緩出血を主体とする疾患に羊水塞栓症が含まれる例があることより、実際の頻度はもっと高いことが指摘されている。
- 本邦で平成元年から16年までの間に193例が妊産婦死亡で剖検されたが、その中で羊水塞栓症が24.3%と第1位であった¹⁾。
- 最新の英国の報告では10万分娩中2例とされている。死亡率は以前60~80%と非常に高率であったが最近の報告では20~40%との報告が多い。
- 10万分娩中5例前後といわれている。
- 羊水塞栓症発症のリスクとして羊水成分が母体血中に流入しやすい状況が考えられる。具体的な因子としては羊水穿刺・人工羊水注入・多胎・分娩時裂傷・瘢痕子宮・分娩誘発・帝王切開・前置胎盤などが挙げられる。2010年の英国の報告では分娩誘発がオッズ比3.86、多胎妊娠10.9、帝王切開8.84と高くなっている。

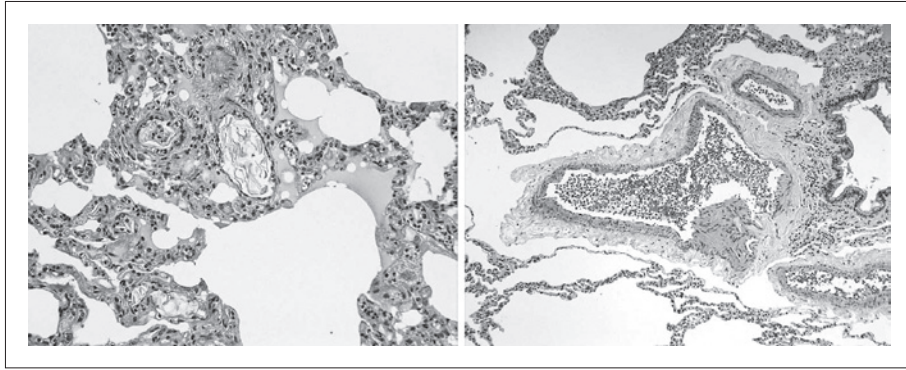
病因

- 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)と液性成分(胎便中のプロテアーゼ、組織因子など)が母体循環に比較的大量に流入することにより発症すると考えられている²⁾。
- 羊水の流入経路は、卵膜の断裂部位より羊水成分が卵膜外漏出し、子宮筋の裂傷部位や子宮内腔に露出した破綻血管から母体循環系へ入るとされている。流入した羊水成分は、胎児成分が肺をはじめとした母体血管の小血管に物理的閉塞を来す場合と羊水の液性成分が、アナフィラクトイド反応を起こし肺血管の攣縮、血小板・白血球・補体の活性化を来す場合がある³⁾。
図1左に母体肺動脈の胎児成分による物理的塞栓の羊水塞栓症を、図1右にアナフィラクトイド反応による羊水塞栓症を示した。図1右はアルシャンブルー染色であるが、アルシャンブルー陽性像の周囲に多数の炎症性細胞の集積がみられることから、羊水によるアナフィラクトイド反応が発生しているケースである。物理的塞栓による羊水塞栓症は意外と少なく、アナフィラクトイド反応による肺動脈の攣縮のケースが実際には多い。
- 羊水の子宮血管への局所流入によっても羊水塞栓症は発生する。羊水が子宮組織と接触しアナフィラクトイド反応が子宮で発生し、その結果DIC、弛緩出血となることがある(図2)。羊水が頸管の肥満細胞等のアレルギー関連細胞と接触しブラジキニンやIL-8などを多量に産生する。この結果子宮筋は弛緩し浮腫状となる。このようなタイプの羊水塞栓症をDIC先行型羊水塞栓症と呼び、上記子宮の組織所見(子宮血管への羊水流入+浮腫状変化)がある場合子宮頸羊水塞栓症と呼ぶ。
- 血管内ではアナフィラクトイド反応により過凝固、高線溶状態となりDICが進行する。臨床的にはサラサラした非凝固性の出血を伴った弛緩出血となる。

病態

- 病型として呼吸困難、胸痛、ショック症状などの心肺虚脱を主体とするものと、DIC、

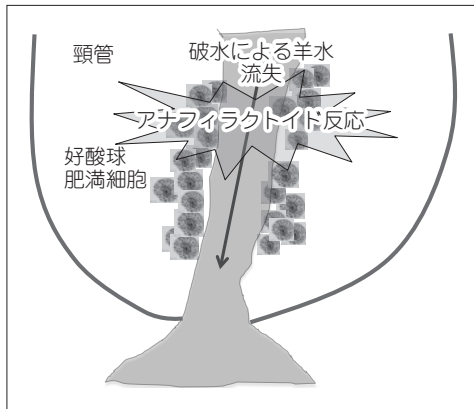
.....



(図1) 羊水塞栓症の肺病理所見

左：羊水の物理的成分による羊水塞栓症

右：アナフィラクトイド反応によると思われる羊水塞栓症



(図2) 羊水による子宮頸部のアナフィラクトイド反応

弛緩出血を主体とするものがある。

●心肺虚脱症状を主体とするものは突然胸内苦悶を訴え、不穏状態を呈し、チアノーゼ、呼吸困難、咳、痙攣発作を起こす。このような患者は羊水塞栓症の10～15%の患者にあり、一旦発症すると短時間で生命危機に瀕する重篤な疾患となる。このタイプの検査所見としては肺毛細管楔状圧の上昇に伴い、左心室の機能不全を呈する。また、左心室の作業指数が低下し、体循環血管抵抗は低下する。この際、肺において、著明な水泡音を伴う肺水腫が急速に進展する。肺のX線写真は、発症直後には特徴的な所見に乏しく、次第

に肺中心部より両側に均等な浮腫性浸潤を呈することが多い。

- 弛緩出血、DICから発症するタイプの特徴として、分娩後に「凝固しないさらさらした血液」から始まりその後弛緩出血→大量出血→ショックになるパターンである。剖検例をよく調べてみると実際は羊水塞栓症であるのに生前診断は原因不明の弛緩出血・DICと診断されているものが多い。
- 初発症状を胸部・呼吸症状主体の心肺虚脱と、弛緩出血・DIC主体のものに分けると3分の1が心肺虚脱、3分の2が出血・DICである。図3に羊水塞栓症の概念図を示す¹⁾。
- 初発症状として分娩時に下腹痛を伴う原因不明の胎児機能不全があることがある。

診断

- 死亡症例の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ことによる。羊水の酸性ムチンを検出するアルシャンブルー染色、胎便成分を検出する亜鉛コプロポルフィリン-I染色が有用である⁴⁾。その他胎児皮膚由来のケラチン染色や胎便・羊水のムチン由来の糖蛋白であるTKH-2(STN)染色も有用である。母体肺に絨毛細胞

由来の細胞が検出されることは正常妊娠でもあるが、羊水成分が肺に染色されることは正常妊娠ではほとんどないため肺のアルシアンブルー、あるいは亜鉛コプロポルフィリン-1染色陽性は羊水塞栓症の重要な所見である。

- 救命例では肺の組織は得られないので臨床的に羊水塞栓症を診断することは重要である。そこで使用されているのが羊水塞栓症の臨床的診断法であり以下に示す。

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

- A) 心停止
- B) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1,500mL以上)
- C) 播種性血管内凝固症候群
- D) 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

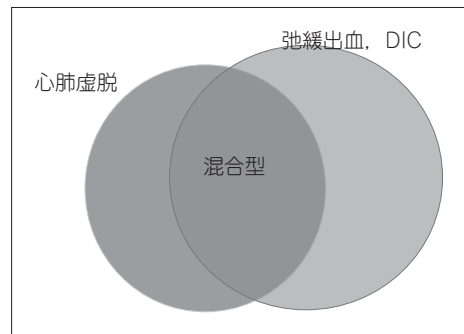
以上の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。この診断基準はあくまで早期に治療を行うための臨床診断であり、この基準を満たすものの中には羊水塞栓症以外のものも含まれる可能性はある。

- 羊水塞栓症の補助診断として血清学的な方法がある。羊水固有物質を母体血中で捉える方法で亜鉛コプロポルフィリン-I (Zinc coproporphirin1 : Zn-CP1) やシアリル Tn(STN) が使用される。なお、亜鉛コプロポルフィリン-1は光で変成するため、採血後は血清にしてアルミ箔などを用いて遮光することが大切である。心肺虚脱型ではこれらが高値を示す。DIC、弛緩出血型(子宮型)ではこれらの羊水マーカーが検出されないことが多い。

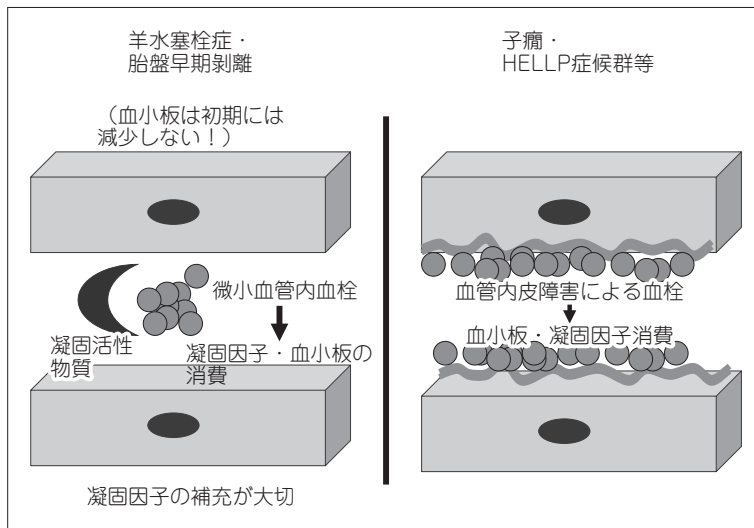
治療

●初期管理

- 1) 1次施設における搬送の時期は初期のショック対応(気道確保、血管確保、補液、抗ショック薬剤投与)とDIC対策(アンチトロンピン投与、可能ならばFFP投与)後速やかに高次施設に搬送する。
- 2) 2次施設では早期よりICUで集中管理するのが望ましい。基本的対応としては産科危機的出血の対応ガイドラインに基づいて行う。低血圧に対しては、エピネフリン、塩酸ドーパミンや塩酸ドプタミン(1~5 μ g/kg/min)の投与を行い血圧維持・尿量維持に努めることが重要である。高用量の副腎皮質ステロイドホルモン(ヒドロコルチゾンとして500mgから1,500mg)も効果を示すことがある。
- 3) 重症DICが発症することが多いので早期にアンチトロンピン(3,000単位)投与する。
- 4) 新鮮凍結血漿10~15単位以上を投与する。赤血球製剤よりも新鮮凍結血漿を優先する。赤血球製剤はあくまで出血量をみながら投与する。FFP : RCC 比 1.5以



(図3) 羊水塞栓症の病態



（図4） 羊水塞栓症によるDICの特徴

上を目指す。血液凝固因子の補充を優先する理由として図4に示したように羊水塞栓症や常位胎盤早期剥離のDICは凝固因子の活性化による血管内血栓が産生されるために起こるので凝固因子の補充は最優先に考える。

- 血栓血小板の投与はDICの状態をみながら考えるが、血小板数は2万/ μL 以上あれば必ずしも投与を急がなくてもよい。
- 上記治療にても改善されないDICでは保険適用外ではあるが国内外で実績のあるノボセブンの使用を考慮してもよい。
- 従来、本症が疑われた場合、ヘパリン投与を勧めることもあったが、羊水塞栓症は急速にDICが進行し大出血を来す症例が多いことからヘパリンは使用しない方が無難である。

不幸な転帰の場合の対応

- 必ず病理解剖を行う。家族が解剖に否定的であっても原因究明の重要性を話し剖検が得られるよう極力努力する。
- 日本産婦人科医会と各都道府県産婦人科医会に妊産婦死亡連絡票を提出し、その後事例についての詳細を日本産婦人科医会に調査票を用いて報告する。
- 施設長に届け出て、調査システムに沿って対応する。

予防

- 羊膜、絨毛膜は羊水と母体を隔てる重要なバリアである。卵膜特に羊膜により羊水と母体アレルギー細胞との接触が制限されているといえる。したがって、卵膜が破綻した時は母体にアナフィラクトイド反応が起こりやすい時と認識して日常の分娩管理することが肝要である。破水していなければ妊娠中は母体の肥満細胞、好酸球、好塩基球などのアレルギー関連細胞が大量の羊水に曝露されることはない。また破水していたとしても腔内に羊水が漏出されればあまり母体アレルギー惹起細胞とは接触しない。なぜならば腔は皮膚と同じように厚い重層扁平上皮から形成されていて、母体免疫細胞とほとんど接触することはないからである。

- 破水により羊水が頸管組織や子宮筋と触れれば子宮局所に大なり小なりアレルギー様反応が惹起される。
- 破水時、羊水と母体との接触はなるべく少なくした方がよいと考えられる。破水の正常は適時破水である。適時破水とは「子宮口が全開大し破水が起こる」ことである。この当たり前に昔から記載されていたことが安全な分娩管理に重要である。
- 胎児先進部のステーションが高い位置での人工破膜、展退していない症例の破膜は頸管の円柱上皮あるいは頸管の間質(裂傷がある場合)と接触することからアレルギー反応が起こりやすいともいえる。
- 頸管裂傷等の傷が発生した時は羊水が直接母体血中に流入する可能性も高まることを認識する。
- 吸引分娩や鉗子分娩は羊水塞栓症のリスクが高くなることが知られている。既往頸管裂傷、アレルギー疾患合併妊娠、切迫早産、妊娠高血圧症候群、低置胎盤、前置胎盤なども羊水塞栓症のリスクが高い。これらのリスクを持つ妊婦の破水時は慎重に経過をみることも重要である。

羊水塞栓症の早期診断、予防対策のポイント

- 1) 計測出血量で安心しない。内出血例があること、背側に出血が回り正確な外出血量が計測できないことを常に頭に置く。計測出血量は分娩時あてにならないことがある。
- 2) 脈拍を重視。ショックインデックスに注意。脈拍数に注意を払うことが肝心である。常日頃よりショックインデックスを計算するように心がける。血圧だけをみているとショックの診断が遅れることがある。
- 3) 羊水塞栓症では顕性化する前に不穏状態、呼吸苦、強い下腹痛、原因不明の胎児機能不全などがある。
- 4) 原因不明の弛緩出血やサラサラした出血に要注意。産科 DIC の特徴は大量出血の前に子宮弛緩症や血液凝固が消費されサラサラした出血が出現しその後大量出血が起こることである。
- 5) 破水に注意。羊水塞栓症は破水を契機に発生する。破水後しばらくの間は母児の状態を注意深く観察する。
- 6) 非生理的な人工破膜はしない。上述のように頸管の内腔に羊水が接触することが羊水塞栓症のリスクであるので station-1 より高い位置の破膜、子宮口が5cm 未満の人工破膜は避ける。
- 7) 前期破水の誘発分娩は慎重に管理する。羊水が母体血中に入りやすい状況なのでハイリスク分娩として管理する。

《参考文献》

1. Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T. Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years : significance of amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 2011 ; 37 : 58—63
2. Steiner PE, Lushbauch CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. JAMA 1941 ; 117 : 1245—1340
3. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, et al. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 510—514

-
4. Hikiji W, Tamura N, Shigeta A, Kanayama N et al. Fatal amniotic fluid embolism with typical pathohistological, histochemical and clinical features. *Forensic Sci Int.* 2013 10 ; 226(1-3) :

〈金山 尚裕*〉

*Naohiro KANAYAMA

**Department of Obstetrics and Gynecology Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka*

Key words : Amniotic Fluid Embolism, DIC, uterine atony, Zinc coproporphyrin-1, rupture of membranes

索引語 : 破水, 羊水マーカー, DIC, 弛緩出血, アナフィラクトイド反応
