



羊水塞栓症

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 静岡県母性衛生学会 公開日: 2025-08-26 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金山, 尚裕 メールアドレス: 所属: 浜松医科大学
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000436

羊水塞栓症

金山尚裕

Naohiro KANAYAMA

浜松医科大学産婦人科

【はじめに】

羊水塞栓症は、羊水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。本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、後述する分娩後のDIC・弛緩出血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。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%との報告もある。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⁾。近年、羊水塞栓症は妊婦が死亡するもっとも頻度の高い疾患と言えよう。

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・癒痕子宮・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。浜松医科大学は日本産婦人科医会の委託を受けて羊水塞栓症の血清診断事業を行っているが、2010年に臨床的羊水塞栓症と診断された中で誘発分娩または帝王切開が羊水塞栓症全例の6割強であった。

【病因、病態】

羊水中の胎児成分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。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きた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²⁾。羊水の子宮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。この機序として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などを多量に産生し、子宮筋は弛緩し浮腫状となる。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と考えられている。

【症状および病型の特徴】

病態としては2つに分かれる。心肺虚脱、意識消失などを主症状とするタイプとDIC・弛緩出血、胎児機能不全など主症状とするタイプである。前者は心肺虚脱型羊水塞栓症であり、後者はDIC先行型羊水塞栓症と呼ぶ³⁾。DIC先行型羊水塞栓症で子宮の病理所見がある場合子宮型羊水塞栓症と提唱されている。心肺虚脱型羊水塞栓症では呼吸症状やショックの発現前に原因不明の胎児機能不全を示す例があることも多い。厚生労働科学研究で行っている妊産婦死亡症例検討評価委員会では日本産婦人科医会に登録された妊産婦死亡の死因解析が行われている。登録制度が行われ、平成22年度から死亡例についてほぼ全例の死因解析が行われている。平成22年1月より平成24年年11月までに解析された症例75例あり、そのうち羊水塞栓

羊水塞栓症

症は21例あった。その中で心肺虚脱型羊水塞栓症は11例、DIC先行型羊水塞栓症は10例あった。それぞれの臨床的特徴を下記に示した。

心肺虚脱型羊水塞栓症の特徴

- 平均年齢34.8±4.1才、うち初産4例であった。
- 初発症状は呼吸苦4例 意識消失5例、不穏状態1例であった。
- 初発症状から心停止までの時間（0分～2時間20分、平均37分）であり心停止までの時間が極端に短い。
- 前期破水3例、誘発は5例、予定帝王切開3例であった。
- 心肺虚脱症状の発生前に原因不明の胎児機能不全を認めたものが4例存在した。

DIC先行型羊水塞栓症の特徴

- 全例胎盤娩出後（帝王切開時含む）サラサラした非凝固性器出血が初発でほとんど同時に子宮弛緩症が発症していた。
- 発症から心停止まで平均102分であった。
- 検査所見はフィブリノーゲン値の急激で極端な低下が特徴（発症後2時間以内に100mg/dl以下となった例は測定された6例中全例であった（具体的には81,47,<50,<30,<50,<50mg/dl）。
- 11例中5例はフィブリノーゲン等の凝固系検査がされていなかった。
- 死因検討会では輸血療法（特にFFP）が遅延していると指摘された症例が11例中9例にあった。
- DIC・弛緩出血と共に肺水腫を伴う症例が5例に存在した。
- 陣痛誘発、促進は11例中6例、帝王切開は2例であった。

【検査・診断】

1) 羊水塞栓症の臨床診断

救命するためには臨床的に羊水塞栓症を診断することが重要である。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（1500ml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。

2) 検査

画像検査

超音波断層法により後腹膜血腫や腔血腫などの血腫形成疾患でないことを確認する。子宮弛緩症があるか内診、外診、超音波断層法、CTで確認する。子宮のサイズを記録しておくことは羊水塞栓症の診断極めて重要である。肺のCTで肺水腫の有無、肺血栓塞栓症の有無を診断することも重要である。羊水塞栓症では肺水腫を伴うことが多い。

一般血液検査

凝固系の測定 まずフィブリノーゲンとD-dimer、CBCを測定する。続いて補体C3、C4を測定する。フィブリノーゲンが極端な低値（100mg/dL以下）、D-dimer高値（50 μ g/mL以上）、C3、C4低値（C3 80mg/dL以下、C4 12mg/dL以下）の時は羊水塞栓症を疑う。

血清マーカー

救命された症例や、妊産婦死亡例で病理解剖が得られない時に血清による羊水塞栓症の補助診断を行うことが勧められる。血清マーカーとして亜鉛コプロポルフィリン（Zn-CPI）・シアリルTn（STN）・C3・C4・インターロイキン8（IL-8）を測定している。Zn-CPIはHPLC（high

performance liquid chromatography) 法、STNはRIA法、C3・C4はTIA法、IL-8はEIA法にてそれぞれ測定している。Zn-CP1やSTNは羊水および胎便中に多く含まれるもので、これらが母体血中に検出されれば胎児成分が母体血中に流入したと考えられる。C3・C4は抗原抗体反応を補助する酵素（補体）であり、炎症やアレルギーで活性化され低下する。IL-8は炎症性サイトカインの1つであり、DICやSIRS、ARDSなどでも高値となる。羊水マーカーである亜鉛コプロポルフィリン-1とSTNについてマーカーの特性を検討してみた（投稿準備中）。剖検症例24例において肺動脈に羊水成分が検出されるか否かで検討すると、亜鉛コプロポルフィリン-1は感度:73%、特異度:100%、PPV:100%、NPV:69%であり、STNは感度:33%、特異度:100%、PPV:100%、NPV:47%であり、どちらのマーカーも検出されれば肺動脈に羊水成分が存在することになる。剖検で確定した羊水塞栓症でも、大量輸液、大量輸血後の検体であった場合、遮光が十分されていない検体であった場合、そして胎脂などの脂肪成分が主に肺動脈に塞栓している場合は亜鉛コプロポルフィリン-1やSTNは検出されないことも考えられる。羊水マーカーの羊水塞栓症に対する感度が100%ではないことはそのようなことを反映していると考えられる。一方、DICが先行する子宮型羊水塞栓症では羊水マーカーの検出率は低く、C3、C4の著明低下、IL-8の高値が特徴である。これは子宮型羊水塞栓症では母体循環系に流入する羊水は少なくとも羊水と母体免疫系との接触により子宮にアナフィラキシー様反応が発生し、凝固線溶系が活性化し、DICが発生したことを意味するものと考えられる。

C1インヒビター

最近我々はC1エステラーゼインヒビター（C1インヒビター）が羊水塞栓症で減少していることを報告した⁴⁾。死亡例では特にC1インヒビターの低下が著しく25%を切る症例も多数存在していた（図1）。

C1インヒビターは補体系の抑制のみならず、キニン系、線溶系にも直接作用する。羊水塞栓症

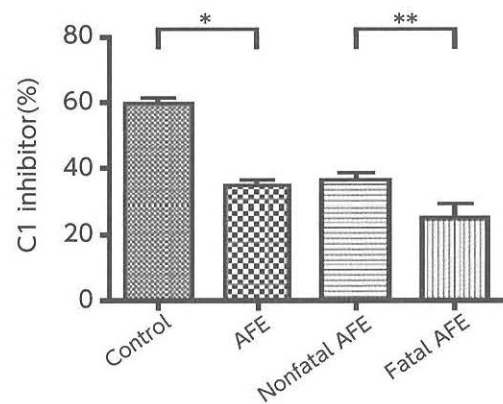


図1 C1インヒビター値と羊水塞栓症、AFE：羊水塞栓症Nonfatal AFE羊水塞栓症救命例、Fatal AFE羊水塞栓症死亡例

の子宮弛緩症(子宮浮腫)、DIC、アナフィラキシー様反応はC1インヒビターの低下症から発生していることを報告した。C1インヒビターの測定は羊水塞栓症の診断、病態把握に今後重要になると考えられる。

病理診断

心肺虚脱型羊水塞栓症は肺の血管に羊水成分あるいは胎児成分が認められる。心肺虚脱型羊水塞栓症は羊水成分・胎児成分が肺動脈を中心に塞栓状態となりショック、意識消失などが発生していることが病理所見からも推察される。一方、DIC先行型羊水塞栓症ではマクロ所見として子宮弛緩症(浮腫状の巨大子宮)とミクロ所見として子宮の血管に羊水成分を認めるのが特徴である。子宮弛緩症は著明な子宮や肺の浮腫状態である。組織所見では子宮の平滑筋の筋細胞を割るように浮腫が存在している症例もある。一方、DIC先行型羊水塞栓症で肺に羊水成分を認めないこともある。DIC先行型羊水塞栓症は肺に羊水成分、胎児成分を認めないものが存在する。臨床的羊水塞栓症の基準を満たし、子宮病理で子宮弛緩症と子宮の血管に羊水成分を認める症例については従来の羊水塞栓症とは区別し、日本産科婦人科学会の周産期委員会では子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを提唱している(図2)。また臨床的羊水塞栓症で子宮全摘された症例で子宮に上記所見を認めれば子宮型羊水塞栓症と呼ぶことを合わせて述べている。

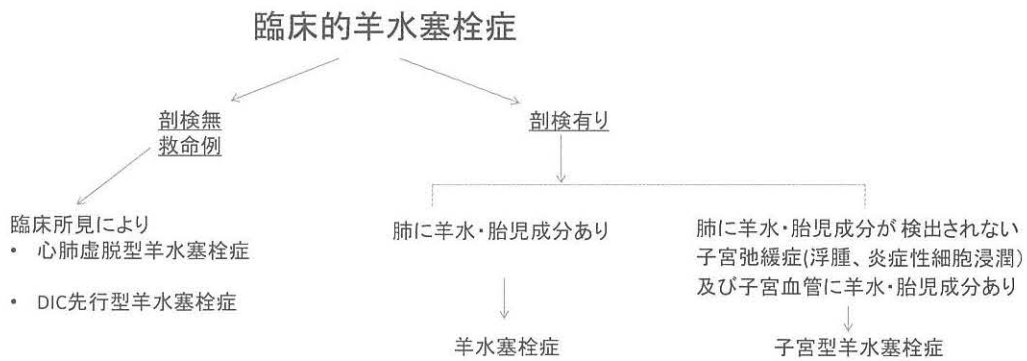


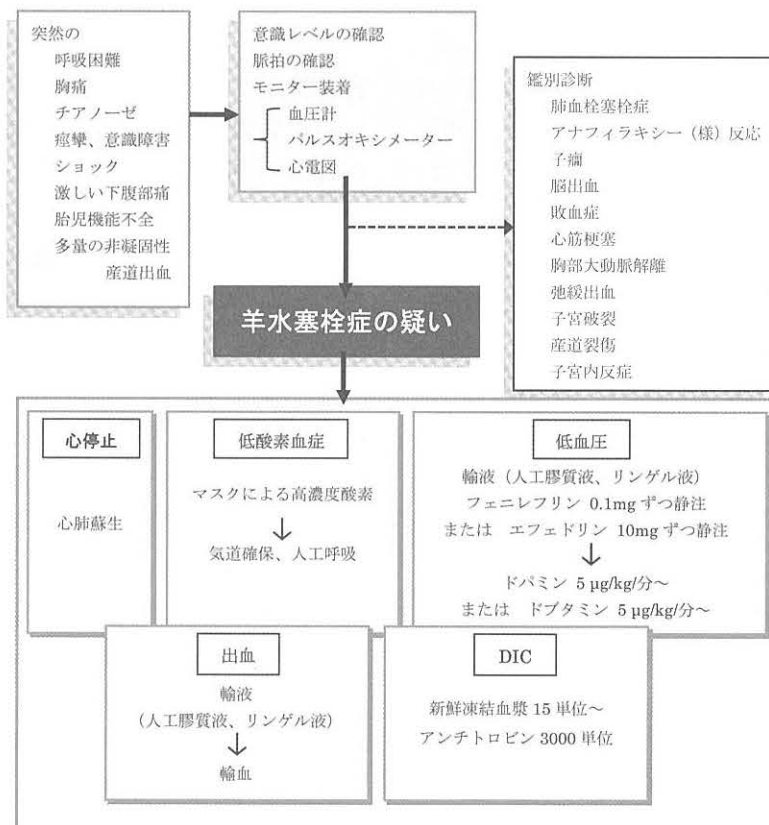
図2 羊水塞栓症の診断分類
(尚、摘出子宮がある場合、子宮病理所見と臨床所見により子宮羊水塞栓症と診断できる場合がある)

【治療】

① 病態の把握および初期対応

羊水塞栓症を始めとする産科ショックでは初期対応と並行してマンパワーを集めることと、可及的速やかにICUに移動させ管理すること大切である。

鑑別診断および羊水塞栓症の初期対応としては妊産婦死亡症例評価委員会（代表 池田智明）の「母体安全への提言2011 Vol.2」⁵⁾に記載してあることを忠実に行う（図3）。全身型の羊水塞栓症では未だに救命することが困難な症例も多



- ※ 心肺虚脱型の羊水塞栓症では、肺塞栓血症とアナフィラキシー（様）反応の鑑別が困難であり、この二者も念頭においた対処が必要である。
- ※ 痙攣が認められた場合には、ジアゼパム5~10mgまたはミダゾラム2~5mgを静注する。
- ※ 羊水塞栓症はアナフィラキシー（様）反応と類似した病態であることも示唆されており、副腎皮質ステロイドの投与を考慮すべきである。
- ※ 診断のためには、フィブリノゲン、血小板、Dダイマーの測定が特に重要である。
- ※ STN や ZnCP1 などの測定のため、2~3mL 程度の血清を遮光凍結保存しておく。

図3 羊水塞栓症の初期対応（妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医学会編）

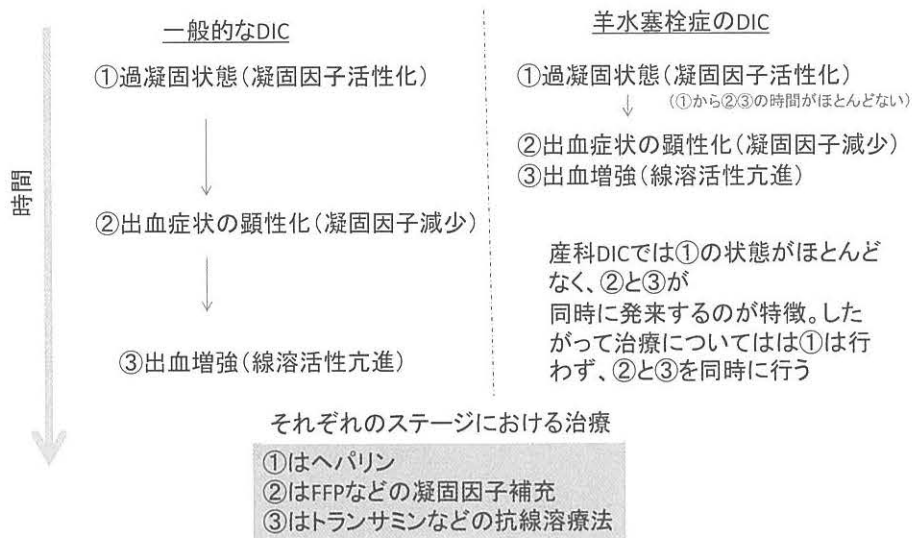


図4 羊水塞栓症によるDICの特徴

数あるが、迅速な初期対応は予後を大きく左右する。子宮型羊水塞栓症はDICの早期対応によって救命率は上がる。

② DIC対策

DIC対策のポイントは凝固因子の早期からの大量補充と大量の抗線溶療法である。羊水塞栓症のDICは凝固の亢進と線溶の亢進が劇的に進行するので両者に対して十分な治療を行うことがポイントである。羊水塞栓症のDICの特徴を図4に示した。

羊水塞栓症では凝固因子の消費とともに線溶の顕著な亢進が特徴である。したがって羊水塞栓症によるDICでは凝固因子の補充と線溶因子の補充、同時に凝固抑制、線溶抑制を図る必要がある。凝固因子の補充と線溶因子の補充はFFPで、凝固抑制はアンチトロンビンで、線溶抑制はトラネキサム酸やウリナスタチンで行う。具体的な治療内容は下記に示した。

DIC療法の実際

- 1) FFP (10~15単位) とアンチトロンビン 3000単位投与、RC C-LR投与は出血の程度で決める
- 2) その後は検査・症状を見ながら輸血 FFP : RCC比 1.5以上を目指す
- 3) 血小板は病態を考慮して投与を考える

- 4) ウリナスタチン30万単位投与、トラネキサム酸 2~4g投与 (1時間程度)
- 5) ステロイド大量静脈投与 (発症早期に投与することが重要 : 500~1500mg)
- FOY等は適宜投与

上記を早期に行えば多くのDIC症例で改善が得られる。今後羊水塞栓症の病因としてもっとも考えられるC1インヒビター低下に対してC1インヒビターの補充療法が注目されるであろう。C1インヒビターは遺伝性血管浮腫の治療薬としてベリナートRとして保険採用されている。臨床的羊水塞栓症ではベリナート1000単位 (2バイアル) 投与が至適量として考えられている³⁾。

③ 輸血療法

DIC、大量出血時は異型出血をためらわない。急ぐ時には具体的にはO型RCC, AB型FFPを投与する。またFFPの早期からの大量投与が重要で、血小板濃厚液は必ずしも初期より投与する必要はない。

④ 外科療法

薬物療法で十分な止血効果が得られない場合、外科的方法を考慮する。まず子宮腔内のバルーンタンポナーデを挿入し出血が減少するか見る。バルーンタンポナーデ法にて効果が得られなければ、子宮動脈塞栓術も考慮する。しかし、羊水塞

栓症は多くの場合アナフィラトキシンが子宮に大量発生していることが多く、子宮全摘術によって子宮に含まれる大量のアナフィラトキシンが除去され、病態が改善に向かうことが多い。大量にアナフィラトキシンが産生している子宮に子宮動脈塞栓術を行うことによる壊死や膿瘍形成を伴うことがあるので留意する。

【不幸な転帰の場合の対応】

妊産婦死亡に遭遇した時の対応は以下がポイントである。

- 1) 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。
- 2) 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。
- 3) 施設長に届け出で、調査システムに沿って対応する。
- 4) 血清を遮光して保存する。

【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免疫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暴露されることはない。また破水していたとしても重層扁平上皮である腔に羊水が漏出される分にはあまり母体免疫・アレルギー細胞とは接触しない。破水により羊水が頸管組織や子宮組織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。そこで羊水塞栓症の予防のために以下のことが重

要と考える。

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認識する。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が高まっている。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を認識する。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くなる。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。羊水混濁の羊水や遷延分娩の羊水は種々のケミカルメディエーターが多量に含まれており、そのような症例の破水時は注意して管理する。

以下に予防のポイントをまとめた。

- 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
- 帝王切開は羊水塞栓症のリスクのある分娩であると認識する
- 帝王切開時なるべく羊水をリークさせない
- 低置胎盤、子宮内腔に近い子宮筋腫、腺筋症の破水時は特に注意
- 非生理的な人工破膜はしない。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
- 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
- 羊水混濁、遷延分娩の破水例は注意して管理
- クリステレル圧出法+吸引分娩後は注意して管理
- 子宮内圧が上昇するような処置（メトロ等）は注意して管理

【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. 37:58-63, 2011.
2. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, et al. Immunologic studies in presumed amniotic fluid embolism. Obstet Gynecol. 97(4): 510-514. 2001
 3. Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jun;40(6):1507-17.
 4. Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. Crit Care Med 2014 Jun;42(6):1392-6.
 5. 妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医会. 母体安全への提言2012, 2 : 27-31.