

カレントレビュー

3. 周産期

a. 羊水塞栓症

Amniotic Fluid Embolism

大井 豪一 寺尾 俊彦

Hidekazu OHI and Toshihiko TERAOKA

わが国における妊産婦死亡率は漸減し、欧米の周産期医療のレベルに達した。しかし、妊産婦死亡のなかで羊水塞栓症の占める割合は、むしろ漸増している。それは、羊水塞栓症以外の産科疾患での妊産婦死亡が減少している反面、羊水塞栓症の妊産婦死亡が減少していないからである。その原因として、羊水塞栓症は突然発症し、急激で重篤な経過をたどり、しかしその成因はおろか、その治療法さえも確立していないので、いまだ克服できない疾患として残されたことによるものである。死亡率は改善がみられず、発症者の約60～80%という極めて高率である¹⁾²⁾。羊水塞栓症発症頻度が非常に稀有なこと(約6～8万分娩に1例の頻度³⁾)、臨床情報、検体収集に非常な困難を要することも、本症解明の障害となっている。最近診断法が進歩し、例えば、従来弛緩出血とされていた症例のなかに、羊水塞栓症による死亡例もみつかり、医療訴訟の多い昨今、この症例に対する関心度

が増してきている。アメリカ合衆国においては、1988年より、羊水塞栓症登録制度が設けられ、その原因解明に向け統計学的な解析がもう既に施行されている⁴⁾。今からわが国において同じ制度が開始されたとしても約10年間のビハインドを呈することになる。しかし残念なことに、わが国においては開始される予定も聞かない。できる限り早期のリアクションを期待したい。

歴史

羊水塞栓症は、1926年 Meyer により初めて紹介された産科合併症である⁴⁾。しかし、全世界への登場はその15年後、1941年 Steiner and Lushbaugh により報告された分娩中に急死した妊婦の剖検組織所見によるものである⁵⁾。彼らの症例は、分娩中に急性ショックと肺水腫を併発した8人の妊婦の病理解剖において、すべての症例の肺の血管内部に胎児由来と思われる扁平上皮細胞やムチンを認めるといったものであった。1969年 Liban and Raz により羊水塞栓症剖検例において、肺以外の全身臓器(腎・肝・脾・膵・脳)にも同様に、扁平上皮が見出された⁶⁾。これらより、妊娠中の母体の突然死としての羊水塞栓症は、羊水及び胎便などの胎児成分が母体血中に流入して起こるものであると考え

浜松医科大学産科婦人科

〒431-3192 浜松市半田町3600

Department of Obstetrics and Gynecology,

Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

Key words: Amniotic fluid embolism・

Coproporphyrin・Mucin・Cytokine

1. 急激な血圧下降又は心停止
2. 急激な低酸素(呼吸困難, チアノーゼ, 呼吸停止など)
3. ほかに説明のできない凝固障害, すなわち血管内凝固や線溶亢進などを検査で説明, 又は重篤な出血症状の出現
4. 上記症状が分娩中, 帝王切開時, D & C時, 分娩後30分以内に起きた時
5. 観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合

(Am J Obstet Gynecol 1995:172より抜粋)

図1 羊水塞栓症登録基準

られた。また、その発症時期は、分娩中に最も多いが、時に妊娠中期の早産症例⁷⁾⁸⁾、治療的生理的食塩水子宮内注入時⁹⁾、帝王切開時¹⁰⁾¹¹⁾、分娩数時間後¹²⁾¹³⁾にも認められている。1988年に確立されたアメリカ合衆国の羊水塞栓症登録基準(図1)においては、その発症時期がある程度限定され、分娩中、帝王切開時、D & C時、分娩後30分以内に起きた時とされた¹⁾。

羊水塞栓症の発症が、羊水及び胎便の母体血中への流入であると考えられたため、諸家らは、羊水及び胎便を用いた動物実験を行った。その先駆者は、1941年 Steiner and Lushbaugh であった⁵⁾。その内容は、ヒトの羊水及び胎便をウサギや犬の静脈内に注入しヒト羊水塞栓症の肺組織と比較検討したものであった。その後も、多くの動物を用いた実験が報告されたが、そのほとんどは、ヒトの羊水及び胎便を種族の違う動物の血管内に注入するという方法や、麻酔を併用するという方法がとられていた。今現在においては、本症の発症原因がアナフィラキシーショックの可能性¹⁴⁾も否定できないため、これらの実験結果は、あまり意味をなさないものとされている。

さらに、1980年代になると、正常分娩の妊婦においても、胎児成分が血中より見出され、本症発症の原因において、胎児成分の母体血中流入は必要条件であるが、十分条件とはいえなくなった^{15)~17)}。また、この事実は、帝王切開後に子宮全摘術を行った検体子宮の静脈内より扁平

上皮が見出されていることよりも疑う余地のないものとなった⁶⁾¹⁸⁾。

また、1985年以降、羊水塞栓症患者の治療目的のために挿入されたスワングアンツカテーテルより、本症の患者の循環動態が明らかとなった。その内容として、肺動脈圧の軽度から中等度の上昇、肺毛細管楔状圧の上昇、そして、最も重要な所見として、左心室の機能障害又は、不全を呈することであった。ここでの、肺動脈圧と肺血管抵抗は、左心不全に伴い上昇するものであると考えられた¹⁹⁾。

そして、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」を病態とする疾患として定義され現在に至る。

最新技術が導入された現代の医学においても、羊水塞栓症発症原因は、いまだ不明であり、諸外国においても妊産婦死亡率のトップの座についている。

疫学

我々の施設に提供された臨床的羊水塞栓症24症例の情報解析によると、発症年齢は、多岐にわたるが高年妊娠に、初産婦に比較し経産婦(61.9:38.1)に、また分娩誘発例に多い(60.9:39.1)ことが認められた。しかし、発症頻度は、羊水混濁の有無には無関係(47.7:52.3)であった。これらの所見は、今までの報告に類似して

いるものであった¹¹¹⁾。羊水混濁症例は、最初の徴候から心停止までの時間が短く、また、神経学的障害や母体死亡の危険度が増加するという報告がある¹⁾。羊水塞栓症の発症した症例は、78%が破水後の発症であり¹⁾、頸管裂傷・子宮破裂・前置胎盤症例に多く認められている。これをいい換えれば、胎児成分が母体血中に入りやすい状態であるといえる。

臨床症状

羊水塞栓症の古典的な臨床症状は、まずショック症状を呈することが多い。具体的には、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、痙攣発作を起こすとされている。これらすべての症状を起こすわけではないが、一旦発症すると生命危機に瀕する重篤な疾患である。その後、子宮内腔や外陰部切開創などより出血傾向をも呈してくる。本症の約半数の患者が、症状発現から1時間以内に死亡する。播種性血管内凝固症候群(DIC)に移行する症例が約40%存在する。10~15%の患者が大発作痙攣に移行する。また、10~15%の患者の初発症状が痙攣発作である。ショック症状が、ほとんどなく、出血傾向のみを認めることもある。我々の施設に情報提供された24症例における初発症状は、呼吸困難が最も多く(85.7%)、以下低血圧(60.9%)、出血傾向(43.5%)、意識消失(34.8%)、発熱(13.0%)の順であった。

羊水塞栓症時における心肺機能については代表的な所見は、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ことである。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。その時の、肺における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。そして、最初のショックで死亡を免れた患者のなかの約

70~90%は、時間の経過と共に Adult respiratory distress syndrome (ARDS) の像を呈してくる¹¹⁹⁾。また、長時間続いた低血圧による二次的变化とし、腎不全が起こってくるといわれている。

血液検査

我々は、羊水及び胎便中に多量に存在する二つの物質(ムチン及び亜鉛コプロポルフィリン)に着目した。これら物質が母体血中に流入することにより、母体血清中のムチン及び亜鉛コプロポルフィリン濃度が上昇を示すと考えた。その結果、羊水塞栓症の血清学的診断法として、1993年に血清中の Sialyl Tn (STN) が有用であることを²⁰⁾、また1992年に亜鉛コプロポルフィリン(Zn-CP)の測定が有用であることを報告した²¹⁾。STN は、O糖鎖抗原の母核構造に存在する糖鎖であり、羊顎下腺ムチンをマウスに免疫したモノクローナル抗体 TKH-2 により認識される²²⁾。また、この抗体は、既存5種類のムチンを認識する抗体(TKH-2, MA54, MA61, CC49, B72.3)のなかで、胎便及び羊水中のムチンを認識するにあたり感度及び特異度に関して最も優れていることを、我々は既に証明し報告した²³⁾。現在、STN の測定は、大塚アッセイ研究所においてラジオイムノアッセイ法により行われている。また、Zn-CP は、胎便由来の胎児特有のポルフィリンで、羊水中に存在する。この物質は、405nm の励起光に対し580nm の大きなピークと630nm の小さなピークの蛍光を発する。そして、この580nm の波長は可視光のなかで長波長で、短波長の干渉が少ないため識別が容易であるという特徴を有している。そのため、高速液体クロマトグラフィー(HPLC法)を用いて測定可能である。この、Zn-CP は、当科において測定しており、今現在0.1pmol/mlの微量感度にての測定が可能である。なお、コプロポルフィリンは、光により分解されるため、暗所に保存

する必要がある。また、HPLC 機器は、検体が溶血血清であるとカラムが目詰まりを起こすため、検体採取後はできる限り早期に血清分離をする必要もある。

それぞれの物質の母体血中における正常閾値は、正常妊婦の陣痛発来から分娩直後において採血した血清より、STN 47.0U/ml, Zn-CP 1.6 pmol/ml(図2)と設定した(1998年4月現在)。STN 値は卵巣癌の腫瘍マーカーであるため、各施設より業者依頼が可能な検査である。我々が検討した臨床的羊水塞栓症のSTN 値(mean+SD)は、138.9+251.8U/ml(n=26)(図3)、Zn-CP 値(mean+SD)は、5.00+6.21 pmol/ml(n=9)(図4)であり正常分娩例と比較し有意に高値を示した。臨床的羊水塞栓症を呈した母体血清中の陽性率は、STN に関しては73.1%、Zn-CP に関しては66.7%であった。組織学的に羊水塞栓症を確認した症例(Established AFE)のSTN 陽性率は88.9%、Zn-CP 陽性率は100%であり、組織学的には確認されていないが可能性が非常に高い症例(Potential AFE)のSTN 陽性率は42.9%、Zn-CP 陽性率は71.4%であった。

最初のショックにて死亡する症例は約半数に

及ぶ。しかし、早期に死亡しなかった残りの約半数の症例は、時間の経過と共にARDSを呈してくる。そのため、我々は発症後7時間経過した母体血清中の炎症性サイトカイン量に着目した。発症後7時間とした理由は、①適当な症例数が4例(生存2例、死亡2例)存在したこと、②ARDS発生に深く関与しているIL-8は、侵襲を受けた後約6時間以降でピークになるという報告があったためである²⁴⁾。生存例2例の炎症性サイトカインIL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8は、図5に示したごとく、高値を呈さないが、死亡例2例の炎症性サイトカインのIL-6=6,340, 1,630pg/ml; IL-8=2,580, 600pg/mlは高値を示した。これらの値より、羊水塞栓症発症7時間後の母体血清中の炎症性サイトカインIL-6, IL-8は、患者の予後の指標となる可能性が示唆された。なお、高値を示した症例は、臨床的Multiple organ dysfunctional syndrome (MODS), ARDSを呈し死亡した。

診断

羊水塞栓症の確定診断は、死後の剖検により各臓器より胎児成分(扁平上皮、ムチン、毛髪、胎脂等)を見出すことである。一般的な染色法で

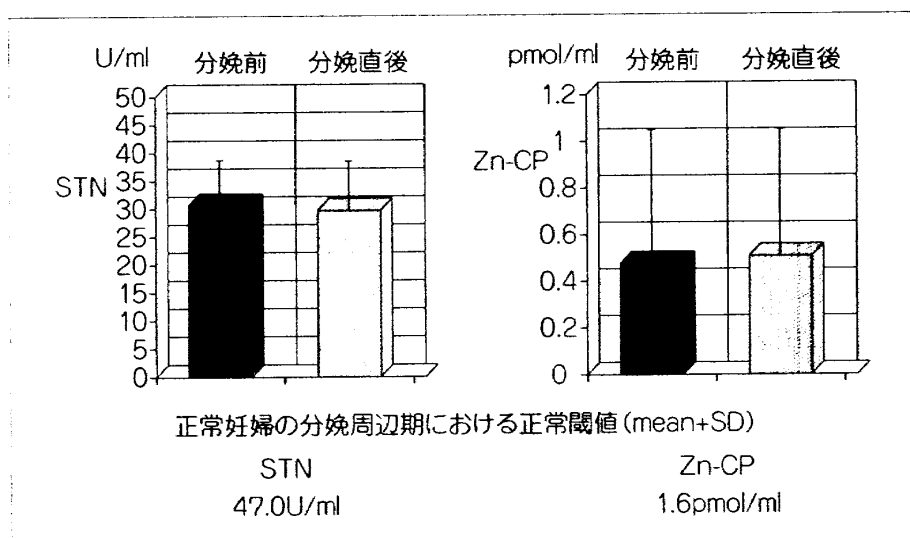


図2 分娩時における血清中 Zinc coproporphyrin と Sialyl Tn の推移

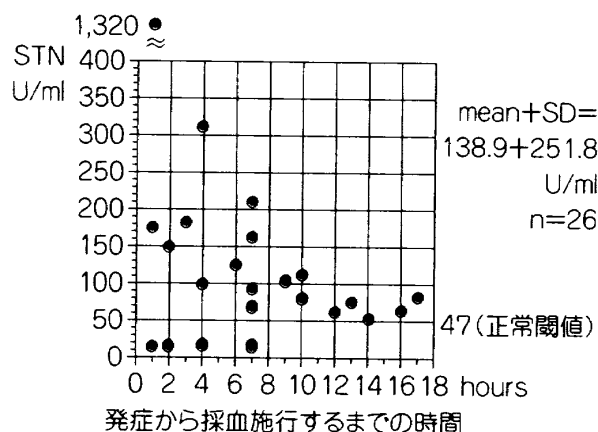


図3 臨床的羊水塞栓症における血清中 Sialyl Tn の値

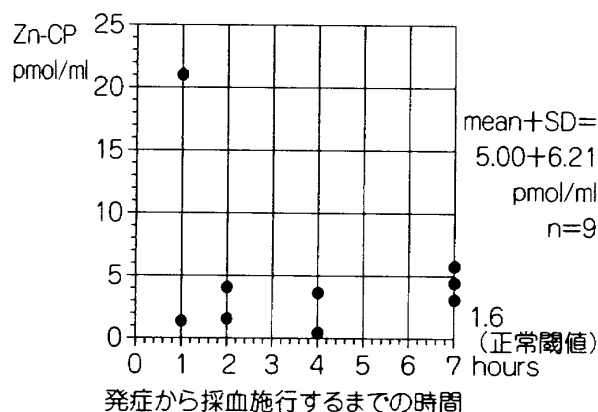


図4 臨床的羊水塞栓症における血清中 Zinc coproporphyrin の値

あるヘマトキシリンエオジン染色を用いた方法では、胎児成分を見出すためには不十分な方法であった。そのため、扁平上皮、胎脂、ムチンを見出すために、Attwood, Giemsa, Wright, Oil red O, Sudan black, Mucicarmine, Periodic acid-Schiff (PAS), アルシャンブルー染色が用いられた。特に、胎児由来のムチンが最も検出率が高いために、各種粘液染色法が用いられた。この原因の一つとして、ムチンの糖鎖は、蛋白質と比較すると安定で、古いパラフィン材料においても染色性が保たれていることが多いためであろう。現在 PAS 染色, アルシャン

	死亡症例 1	死亡症例 2
IL-1 β	5	46
TNF- α	83	100
IL-6	6,340	1,630
IL-8	2,580	600

	生存症例 1	生存症例 2
IL-1 β	30	16
TNF- α	36	60
IL-6	38	30
IL-8	71	65

図5 発症7時間後の母体血清中炎症性サイトカイン

STN 値 (U/ml)	症例数	分娩時出血量 (ml)
0~30	726	214 \pm 117
30~40	120	253 \pm 103
40~50	16	358 \pm 58
50~60	9	259 \pm 49
60~70	5	635 \pm 150
70~	3	890 \pm 244

図6 経陰分娩直後の母体血清 Sialyl Tn 値

ブルー染色, コロイド鉄染色など, 近接水酸基や酸性基を同定する方法は, 両基ともにムチンに多く含まれており, 一般的な検出方法として優れているため, 汎用されている。

生前診断は1976年 Resnik et al.²⁵⁾の登場までは, 臨床所見に頼っていたが, 彼らは, 中心静脈カテーテルより患者の右房内血液を採取しこのなかに, 扁平上皮やムチンを見出す方法を報告した。その後, この方法により本症を診断したとする諸家の報告が相次いでなされた^{26)~28)}。そのなかの一つの方法を解説する。1983年 Dolyniuk et al. は, 羊水塞栓症を特異的な組織細胞学的手法ですばやく診断する方法

を報告した²⁹⁾。彼らの方法は、1979年に Masson et al. が報告した方法をわずかにモディファイしたものである¹³⁾。その方法とは、治療中の羊水塞栓症患者の静脈や肺動脈よりスワングアンツカテーテルを用いて血液を採取し、生理的食塩水や3%の酢酸を用い、血球成分を破壊し、残りの細胞成分を Wright 染色のもと観察し、胎児の扁平上皮を見出すという方法である。

また、稀なケースであるが、患者の痰より胎児成分を見出したという報告もされた。しかし、1983年以降になると、正常分娩において肺動脈カテーテルより採取された血液中にも胎児扁平上皮が発見され、本症発症原因において、胎児成分の母体血中流入は必要条件であるが、十分条件ではなくなった。

その後1983年より、抗体を用いた免疫染色や蛍光物質を用いた染色法等の特殊染色技術が、本症の組織学的診断法に応用されるようになった。当然のことながら、従来の染色法に比較し、その染色感度は優れていた。ここに、その代表例を挙げる。扁平上皮に対する方法として、ヒトケラチンに対するウサギで免疫されたポリクローナル抗体を用いた免疫組織学的手法が、最初であった³⁰⁾。次なる手法は、母体とその胎児の血液型(ABO型)に差異のある症例にのみ用いられる方法である。胎児のABO型血液の抗体を用いた免疫染色法であった³¹⁾。胎児扁平上皮を染色するために、ローダミンB蛍光染色を用いた方法も報告された³²⁾。1993年になると、我々がムチンに対するモノクローナル抗体 TKH-2 を用いた方法を報告した。既存のムチン母核構造を認識する抗体は、5種類(TKH-2, MA54, MA61, CC49, B72.3)あり、胎児小腸への染色感度を検討したところ、TKH-2抗体が最も優れていた。そこで、10%胎便懸濁液を注入したウサギの各臓器に対し、TKH-2免疫染色と、従来のアルシヤンブルー染色を施行し、それらのムチン染色感度を比較した。この実験より、

TKH-2免疫染色は、従来のアルシヤンブルー染色に比較しムチンに対する染色感度が優れていることを報告した³³⁾。また、羊水塞栓症例における肺組織においても、従来からのムチン染色(例えばアルシヤンブルー染色)に比較して、ムチンに対する感度が優れていることを証明した³⁴⁾。

その他、羊水塞栓症の診断において、肺組織に注目しがちな傾向にあるが、子宮頸管内の血管内にもムチンや扁平上皮が見出されることも報告されている。この部位の検索も必要であると考える³⁵⁾。

病因論

羊水塞栓症の発症原因は、今も謎に包まれている。我々の施設に送られてきた検体より検討した結果、羊水塞栓症には、従来からいわれている古典的羊水塞栓症のごとく(強度の呼吸困難を伴い重篤なショックに陥った症例)、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、痙攣発作を起こした症例のほかに、分娩後弛緩出血様の強出血を示した症例のなかに(軽度の呼吸困難と強出血を伴いショックに陥った症例)、母体血清中のSTN, Zn-CP値が非常に高値を示す症例が存在することを確認した。そこで我々は、正常分娩のなかで出血が多かった症例のなかに、胎児成分の入った可能性があるか否かを検討した(図5)。その結果、STN値が60U/ml以上であった症例の分娩時出血量は、STN値が正常であった症例の分娩時出血量に比較し有意に高値を示した。このように、分娩時の出血量が多い症例は、羊水塞栓症のニアミス例である可能性が高いことが示唆された。この原因として、母体血中に流入した羊水や胎便量に関連しているものと考えている。その根拠として、羊水中には組織因子が、胎便中には多量のトリプシンが含まれているからである。我々の施行した下等動物を用いた実験ではあるが、胎便懸濁液を尾静脈より注入し

たマウスの小腸を、生体顕微鏡で観察したところ、血管内に多数の凝血塊様物質が流れている所見を確認した。しかし、この所見は、羊水注入では認められなかった。以上より、特に胎便が母体血中に多量に流入した場合、血中に遊離した胎便中のトリプシンが、凝血塊を形成させ、その結果として凝固因子の低下により強出血が起こる。そして、この時凝血塊が母体血中を流れるため、肺胞においてガス交換がうまく行えず、軽度の呼吸困難を呈するものと推測している。ここに、1 症例を示す(鹿児島市立病院の症例)。破水直後急激な腹痛を訴え、胎児仮死を認めたため、緊急帝王切開を施行した症例である。胎盤に早期剝離所見なく、術後動脈血酸素分圧の減少及び産科 DIC を認めた。発症 1 時間後の母体血清中の STN, Zn-CP 値は、STN 1,320 U/ml, Zn-CP 20.9pmol/ml であった。総出血量は 7,000ml に及んだ。このように、強出血型を呈した時の母体血清中 STN, Zn-CP 値は、採血時間が早期である場合高値を示す傾向にあるものと思われる。

また、羊水塞栓症古典的典型例においては、免疫学的な機序が働いたために起こったアナフィラキシーショックが最も有力な考えである。1996年 Benson and Lindberg は、羊水塞栓症の原因を I 型アナフィラキシーショックである可能性が高いと考え、母体血清中のトリプターゼ(発症後 30 分以降 2 時間以内)を測定することを推奨した³⁶⁾。しかし、その後、数例において、トリプターゼを測定したが、陽性例は、いまだ出現していない。また、同時に尿中(発症後 1 時間以内の尿)ヒスタミン値の測定も推奨している。近未来、Benson et al. は、我々との共同研究であるが、このショックのタイプが III 型アレルギー反応である可能性を報告する。その患者は、羊水塞栓症状を呈したにもかかわらず、母体血清中の STN 値が正常値を示した症例である。しかし、発症前、発症 1 時間後、発症 11

時間後の母体血清中 STN 値の推移が、逆 V 字型となったため、胎児成分の流入が起こり発症したのであらうと考えた。このように、胎児成分の流入量に関係がなく、流入量が少なくとも本症が発症するという考えが成り立つのではないだろうか。事実、時間的要素・輸液量などを考慮しなければならないが、我々の施設に送られた約 1/4 の臨床的羊水塞栓症症例の STN 値が、正常範囲内であった。以上、Benson et al. と我々は、古典的典型症例においては、免疫学的な機序が働き、母体血中に作られた胎児抗原が、母体循環のなかの IgG に結合し、補体が関与する炎症反応を活性化することにより、発症したものと推測している。そのため、このような羊水塞栓症の名称を、「Acute hypersensitivity reaction of pregnancy」に訂正することを提唱している³⁷⁾。

羊水塞栓症の、発症原因が今現在においても二つという複数個存在すると考えられるため、それらが、混じりあうことにより、非常に多くの臨床症状を呈する可能性が示唆される。実際の羊水塞栓症が前述したごとく、また報告されているように、さまざまな臨床症状を呈するのは、発症原因が複数個あるからではないのだろうか。

治療

約半数は、発症後 1 時間以内に死亡するという重篤な疾患であるが、その原因がはっきりしないため、予防的な方法は今のところ存在しないと考える。やはり、一般的なショックの治療法を行うことが、現状では、許された治療法であろう。そのなかでも、古典的典型例においては、一般的なショック療法以外に、大量のステロイド療法が有効な可能性が高い。また、ショックによる死亡を免れた症例は、高サイトカイン血症から他臓器不全に陥る可能性が高いため、ステロイド療法、プロテアーゼ抑制剤(Urinary

trypsin inhibitor, etc.), 血漿交換等が, 理論的には合致した治療法であるように思われる。

最後に

羊水塞栓症は非常に頻度の少ない疾患であるが, ここにも示したごとく, 強出血主体の羊水塞栓症例も存在しており, ニアミス例も含めると, もっと身近な疾患である可能性が示唆される。昨今, 母体血清中の STN, Zn-CP 値を測定することにより, この診断が可能となったため, 異常経過を示した症例において, 検査を希望し, 検体を当科に送付していただければ, 無償で迅速に対処する。また, 不幸にして本症で死亡した症例の確定診断や, 死因不明の妊産婦死亡の原因究明に, 組織学的診断を行う場合に従来からのムチン染色(例えばアルシャンブルー染色)のみではなく, TKH-2免疫染色を行うことを推奨する。パラフィン切片を当科に送付していただければ, やはり無償で迅速に対処する。

文 献

1. Clark SL, Hankins GDV, Dudley DA, Dildy GA, Flint Porter T. Amniotic fluid embolism: Analysis of the national registry. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 1158—1169
2. Morgan M. Amniotic fluid embolism. *Anesthesia* 1979; 34: 20—32
3. Marbie WC. Amniotic fluid embolism. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-fetal Medicine: Principles and Practice*, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994; 744—746
4. Meyer JR. Embolia pulmonar amniotica. *Brazil Med* 1926; 2: 301—303
5. Steiner PE, Lushbaugh CC. Maternal pulmonary embolism by amniotic fluid as a cause of obstetric shock and unexpected deaths in obstetrics. *JAMA* 1941; 117: 1245—1340
6. Liban E, Raz S. A clinicopathologic study of fourteen cases of amniotic fluid embolism. *Am J Clin Pathol* 1969; 51: 477—486
7. Price TM, Baker VV, Ceflo RC. Amniotic fluid embolism. Three case reports with a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1985; 40: 462—475
8. Koegler A, Sauder P, Marolf A, Jaeger A. Amniotic fluid embolism: A case with non-cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1994; 20: 45—46
9. Maher JE, Wenstrom KD, Hauth JC, Meis PJ. Amniotic fluid embolism after saline amnioinfusion: Two cases and review of the literature. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 851—854
10. Lafora JBM. Amniotic fluid embolism. Report of two cases with coagulation disorder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 805—806
11. Peterson EP, Taylor HB. Amniotic fluid embolism. An analysis of 40 cases. *Obstet Gynecol* 1970; 35: 787—793
12. Anderson DG. Amniotic fluid embolism. A re-evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98: 335—348
13. Masson RG, Ruggieri J, Siddiqui MM. Amniotic fluid embolism. Definitive diagnosis in a survivor. *Am Rev Resp Dis* 1979; 120: 187—192
14. Azegami M, Mori N. Amniotic fluid embolism and leukotrienes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 1119—1124
15. Plauche WC. Amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 982—986
16. Clark SL, Pavlova Z, Greenspoon J, Horenstein J, Phelan JP. Squamous cells in the maternal pulmonary circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 104—106
17. Lee W, Ginsburg KA, Cotton DB, Kaufman RH. Squamous and trophoblastic cells in the maternal pulmonary circulation identified by invasive hemodynamic monitoring during the peripartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 999—1003
18. Thompson WB, Budd JWL. Erroneous diagnosis of amniotic fluid embolism. *Am J Obstet Gynecol* 1963; 91: 606—616
19. Steven LC. New concepts of amniotic fluid embolism: A review. *Obstet Gynecol Survey* 1990; 45: 360—368
20. Kobayashi H, Ohi H, Terao T. A simple, noninvasive, sensitive method for diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal

- antibody TKH-2 that recognizes NeuAc α 2-6 GalNAc. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 848—853
21. Kanayama N, Yamazaki T, Naruse H, Sumimoto K, Horiuchi K, Terao T. Determining Zinc coproporphyrin in maternal plasma—a new method for diagnosing amniotic fluid embolism. *Clin Chem* 1992; 38: 526—529
 22. Kjeldsen T, Clausen H, Hirohashi S, Ogawa T, Iijima H, Hakomori S. Preparation and characterization of monoclonal antibodies directed to the tumor-associated O-linked sialosyl-2-6 α -N-acetylgalactosaminyl (sialosyl Tn) epitope. *Cancer Res* 1988; 48: 2214—2221
 23. 大井豪一, 小林 浩, 杉村 基, 寺尾俊彦. 胎便に反応するムチン母核構造を認識する抗体を用いた羊水塞栓症の診断に関する基礎的検討. *日産婦誌* 1992; 44: 813—819
 24. 佐治重豊, 加藤元久. 免疫応答からみた SIRS の病態生理. *医学のあゆみ* 1997; 181: 32—37
 25. Resnik R, Schwartz WH, Plumer MH, Benirschke K, Stratthaus ME. Amniotic fluid embolism with survival. *Obstet Gynecol* 1976; 47: 295—299
 26. Schaef RHM, deCampo T, Civveta JM. Hemodynamic alterations and rapid diagnosis in a case of amniotic fluid embolus. *Anesthesiology* 1977; 46: 155—157
 27. Chapman DR, Gluck P, Weakiley RG. Rapid diagnosis of amniotic fluid embolism. *JSC Med Assoc* 1978; 74: 287—289
 28. Lee KR, Catalano PM, Ortiz-Giroux S. Cytologic diagnosis of amniotic fluid embolism. Report of a case with a unique cytologic feature and emphasis on the difficulty of eliminating squamous contamination. *Acta Cytol* 1986; 30: 177—182
 29. Dolyniuk M, Orfei E, Vania H, Kartman R, Tomich P. Rapid diagnosis of amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 28—30
 30. Garland IWC, Thompson WD. Diagnosis of amniotic fluid embolism using an antiserum to human keratin. *J Clin Pathol* 1983; 36: 625—627
 31. Ishiyama I, Mukaida M, Komuro E, Keil W. Analysis of a case of generalized amniotic fluid embolism by demonstrating the fetal isoantigen (A blood type) in maternal tissues of B blood type, using immunoperoxidase staining. *Am J Clin Pathol* 1986; 85: 239—241
 32. Shapiro SH, Wessely Z. Rhodamine B fluorescence as a stain for amniotic fluid squames in maternal pulmonary embolism and fetal lungs. *Annals Clin Labo Science* 1988; 18: 451—454
 33. 大井豪一, 小林 浩, 寺尾俊彦. ムチン母核構造を認識する抗体 TKH-2 を用いた羊水塞栓症の新しい病理学的診断法. *日産婦誌* 1993; 45: 464—470
 34. Kobayashi H, Ooi H, Hayakawa H, Arai T, Matsuda Y, Gotoh K, Terao T. Histological diagnosis of amniotic fluid embolism by monoclonal antibody TKH-2 that recognized NeuAc α 2-6GalNAc epitope. *Hum Pathol* 1997; 28: 428—433
 35. Cheung ANY, Luk SC. The importance of extensive sampling and examination of cervix in suspected cases of amniotic fluid embolism. *Arch Gynecol Obstet* 1994; 255: 101—105
 36. Benson MD, Lindberg RE. Amniotic fluid embolism, anaphylaxis, and tryptase. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 737
 37. Benson MD, Kobayashi H, Silver RK, Ohi H, Greenberger P, Terao T, Haney E. Evidence of an immunologic etiology for amniotic fluid embolism. *JAMA* (In submission)