

子宮型羊水塞栓症に対してフィブリノゲン製剤を使用し救命しえた1例

宇山 拓澄・藤田真理子・加藤 俊平・田中 教文・坂下 知久

JA 尾道総合病院 産科婦人科

Uterine-type amniotic fluid embolism treated with fibrinogen concentrate: A case report

Takuto Uyama · Mariko Fujita · Syunpei Kato · Norifumi Tanaka · Tomohisa Sakashita

Department of Obstetrics and Gynecology, JA Onomichi General Hospital

羊水塞栓症は母体血中に流入した羊水に対するアナフィラクトイド反応が主病態とされているが、子宮局所にアナフィラクトイド反応が発症し、重症の子宮弛緩症と短時間で進行する播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）を特徴とする子宮型（DIC先行型）羊水塞栓症という新たな概念が提唱されており、輸血や抗DIC療法を施行してもDICにより妊産婦死亡に至る場合がある。産科危機的出血に対してフィブリノゲン製剤は保険適応外使用であるが、止血困難なDIC症例への有効性が報告されている。今回子宮型羊水塞栓症による産科危機的出血に対してフィブリノゲン製剤を使用することで子宮動脈塞栓術（UAE）が可能となり救命できた症例を経験したので報告する。

症例は37歳初産婦、妊娠糖尿病のため妊娠39週3日に分娩誘発を施行した。分娩直前に突然、胎児機能不全となり吸引分娩とクリステレル圧出法で娩出した。娩出後より大量の子宮出血が始まり、子宮収縮剤投与を行うも止血に至らなかった。フィブリノゲン値が測定感度以下でありFFP投与を行うも、十分な止血は得られなかったためフィブリノゲン製剤3g投与したところ、出血の勢いが低下したためUAEを施行でき救命に成功した。分娩直後の出血量は約5,500g、使用した血液製剤は赤血球濃厚液（RBC）32単位、新鮮凍結血漿（FFP）30単位、濃厚血小板30単位、フィブリノゲン製剤3g、AT-Ⅲ製剤1,500単位であった。

止血困難な産科危機的出血例、特に低フィブリノゲン血症においてフィブリノゲン製剤の使用は有効であり、凝固能が改善することで外科的療法の実施も可能となるため、より効果的な止血を得ることができる。特にFFP投与が大量に必要な症例に対してフィブリノゲン製剤投与は有用と考えられた。

Amniotic fluid embolism is an anaphylactoid reaction to the amniotic fluid entering the maternal blood, but in uterine-type (preceding disseminated intravascular coagulation (DIC)) amniotic fluid embolisms, the anaphylactoid reaction develops locally in the uterus, and is characterized by severe uterine laxity and DIC that progresses rapidly. A 37-year-old primipara woman had labor induced at 39 weeks of gestation due to gestational diabetes. Before delivery, non-reassuring fetal status was observed, which necessitated forced delivery. She began bleeding heavily after delivery, and uterotonic agents did not stop the bleeding. Since the fibrinogen level was insensitive to measurement, fresh-frozen plasma (FFP) was administered; however, sufficient hemostasis was not achieved. Therefore, fibrinogen concentrate was administered, and coagulation improved. Uterine artery embolization was then performed, and the patient was saved because bleeding decreased. The use of fibrinogen concentrate is effective in obstetric crises with bleeding where hemostasis is difficult, especially in cases with hypofibrinolysis syndrome. The improvement in coagulation enables surgical treatment to be performed, so that more effective hemostasis can be achieved. In particular, the administration of fibrinogen concentrate was considered useful for those cases requiring a large amount of FFP.

キーワード：子宮型羊水塞栓症、フィブリノゲン製剤、播種性血管内凝固症候群、アナフィラクトイド反応

Key words: uterine-type amniotic fluid embolism, fibrinogen concentrate, disseminated intravascular coagulation, anaphylactoid reaction

緒 言

羊水塞栓症は母体血中に流入した羊水に対するアナフィラクトイド反応が主病態とされている。発症率は2～3万分娩に1例と報告されており、典型例では分娩中、分娩直後に呼吸困難、呼吸不全、意識障害、ショック・心停止、子宮出血などの症状を呈する。また

播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）を合併し止血に難渋するケースがほとんどである。また金山らは全身ではなく子宮局所にアナフィラクトイド反応が発症し、重症の子宮弛緩症と短時間で進行するDICを特徴とする、子宮型（DIC先行型）羊水塞栓症（本稿では以下子宮型羊水塞栓症）という新たな概念を提唱している^{1)～4)}。DICに対して輸血

や抗DIC療法を施行しても止血困難な場合もあり、フィブリノゲン製剤は保険適応外であるが使用を考慮しても良いとされている⁴⁾。今回、分娩直後より大量の出血を来し、産科危機的出血に対してフィブリノゲン製剤を使用し救命しえた子宮型羊水塞栓症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：37歳 161 cm 68.8 kg (非妊時体重57 kg)
 妊娠分娩歴：3妊0産 (自然流産1回, 人工妊娠中絶1回)
 合併症：妊娠糖尿病, 子宮筋腫 (子宮底部漿膜下3.7 cm, 子宮右側2.6 cm)

現病歴：人工授精にて妊娠成立。前医で妊娠管理を行われており、妊娠26週2日の75 gOGTTで2点陽性 (75-183-173) であった。妊娠30週3日, 当院に紹介となり妊婦健診を継続した。血糖値はインスリンによりコントロールは良好であった。

妊娠39週1日, 妊娠糖尿病のため分娩誘発目的の入院とし, メトロイリゼで頸管拡張を行い, 妊娠39週3日, 午前8時からオキシトシンによる誘発分娩を開始した。15時20分に早期破水し, 内診所見は開大2 cmで児頭はSt-3 (骨盤入口上) にあり, 羊水混濁はなかった。オキシトシン20ミリ単位/分で分娩誘発を行っていたが, 17時18分, 突然, 高度遅発一過性徐脈および高度遷延一過性徐脈が出現した (図1)。内診所見は開大



図1. 胎児心拍陣痛図
 突然生じた高度遅発一過性徐脈および高度遷延一過性徐脈。



図2. 腹部造影CT

明らかな血管外漏出は認めなかったが, 子宮底は臍上4 cmと弛緩していた。

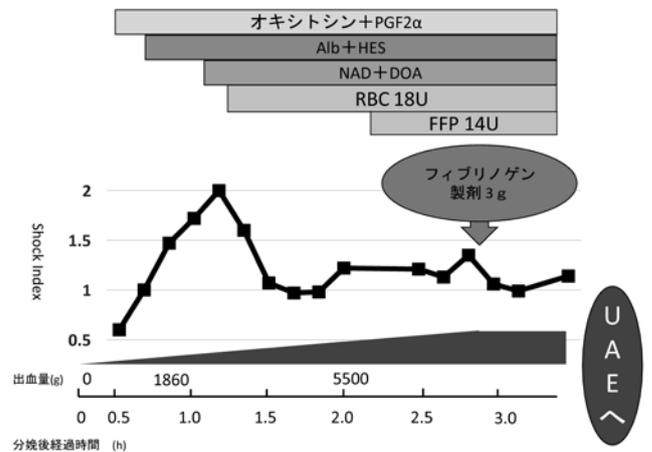


図3. Shock Indexの推移および輸血, 薬剤, 出血量
 注: HES: 人工膠質液 NAD: ノルアドレナリン DOA: ドパミン

7 cmで児頭はSt+2（瀾部下腔）にあり，分娩進行していた。体位変換，酸素投与を行ったが，子宮頻収縮を認め胎児心拍数が回復しなかったため急速遂娩の方針とした。17時25分，子宮口全開大，さらに児頭の下降を認めたため吸引分娩とクリステレル圧出法で17時35分に経膈分娩となった。胎盤は速やかに娩出され，胎盤欠損や卵膜遺残なく，胎盤早期剥離を疑うような血塊の付着も認めなかった。

出生児は体重 2,890 g，男児，Apgar score: 7点（1分後，皮膚色 0点，呼吸 1点），8点（5分後，皮膚色 1点，呼吸 1点），臍帯動脈血pH 7.033，臍帯静脈血pH 7.089であった。

分娩後，オキシトシン 5 単位の静脈注射し，オキシトシン 5 単位入りの点滴を施行したが，子宮底臍下 1 横指，硬度良好であるものの少量出血が持続していた。頸管裂傷は認めなかった。腔壁裂傷部の縫合を開始したが，持続出血があるためメチルエルゴメトリン 0.2 mg の筋肉注射，オキシトシン 5 単位の静脈注射を行った。しかし子宮は弛緩し，出血が持続するため可及的にヨードホルムガーゼによる子宮内タンポナーデを行い，再度裂傷部の縫合を再開したが，間もなくヨードホルムガーゼを超えて持続出血を認めた。静脈ルートを追加で確保後にヨードホルムガーゼを抜去し，再度ヨードホルムガーゼ挿入を行った。この時点で出血量は 800 g であった。分娩後 30 分，縫合終了したが，子宮からの出血は持続しており，血圧 90/51 mmHg，脈拍：92/分と Shock Index (SI) > 1 となったため，オキシトシン 5 単位/時間と PGF2 α 600 mg/時間の持続投与を開始とした。分娩後 40 分，血圧 68/38 mmHg，脈拍：104/分と SI > 1.5 となったためドパミン開始し，膀胱留置カテーテルを挿入した

ところ，肉眼的な血尿を認めた。産科危機的出血と診断し，赤血球濃厚液（RBC）および新鮮凍結血漿（FFP）のオーダー及び麻酔科医師に応援を依頼した。分娩後 50 分，総出血量が 2,000 g となり血圧 50/24 mmHg，脈拍：101/分と SI > 2 となったためドパミンとエフェドリンで昇圧を図りつつ，人工膠質液，アルブミン製剤急速投与を開始した。この時点で，Hb 4.3 g/dL，PLT 12.0 万/ μ L，Fibrinogen 測定不可，FDP 1,200 μ g/mL 以上であった。産科 DIC スコアは 21 点であり，直ちに内頸静脈ルートと動脈ラインを確保した。分娩後 70 分，ノルアドレナリンを追加，RBC を急速投与開始し SI は徐々に改善した。ここまでの出血量は 5,500 g であった。分娩後 120 分，子宮は軟であったが血圧 104/47 mmHg，脈拍：113/分と SI < 1.5 となったため，速やかに CT 室に移動し造影 CT を施行した。明らかな血管外濾出や，出血点は認めなかったが，子宮底は臍上 4 cm であった（図 2）。CT 後は ICU に入室し集学的治療を行った。分娩後 140 分，FFP が解凍したため急速投与を開始した。分娩後 170 分，RBC 計 10 単位，FFP 計 6 単位投与するも Hb 2.4 g/dL，PLT 3.9 万/ μ L，Fibrinogen 25 mg/dL 以下，FDP 126.9 μ g/mL であり非凝固性の出血が持続し不穏状態となったため，呼吸循環管理目的に気管内挿管を行った。分娩後 190 分，RBC 計 14 単位，FFP 計 12 単位投与するも非凝固性の出血が持続していたため，フィブリノゲン製剤 3 g を投与したところ出血の勢いが低下し，血管造影室への移動が可能となり，止血目的に子宮動脈塞栓術（UAE）を行う方針とした（図 3）。移動前には Hb 6.1 g/dL まで改善していた。分娩後 230 分，血管造影室に移動し，両側子宮動脈を塞栓したところ（図 4）出血は減少し，RBC の急速投与をしなくとも SI: 1 前後

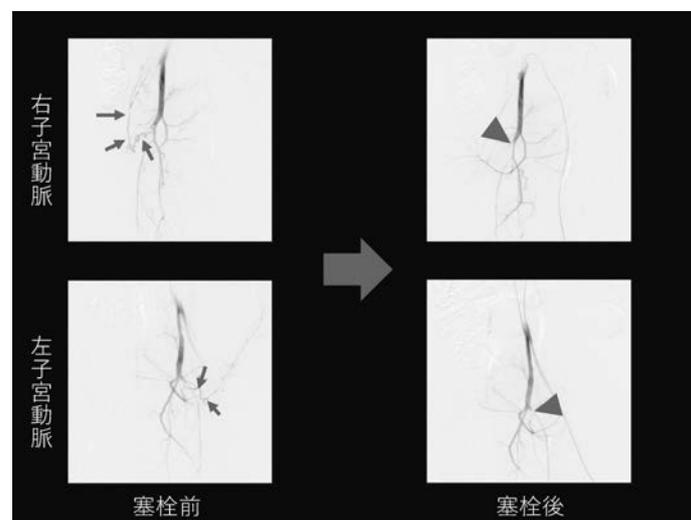


図 4. 子宮動脈塞栓術画像

子宮動脈からの明らかな血管外濾出は認めなかったが，塞栓することで出血が少量となった。
子宮動脈（→）と，子宮動脈塞栓後（△）。

で推移するようになった。術後はICUでの呼吸循環管理を継続し、AT-Ⅲ製剤1,500単位の投与も行った。帰室後の採血ではHb 6.3 g/dL, PLT 3.3万/ μ L, Fibrinogen 199 mg/dL, FDP 49.3 μ g/mLと改善を認めた。この際にA群 β 溶連菌抗原迅速試験も提出したが陰性であった。

術後2日目に抜管したが、術後4日目に酸素化不良があったため血栓症除外目的に造影CTを施行したところ、両側胸水を認めたため、フロセミドの内服を開始した。術後7日目の胸部レントゲン写真で両側胸水が減少していることを確認し、術後8日目に退院となった。

分娩直後の総出血量は約5,500 g (総出血は約10L)、血液製剤使用量はRBC 32単位, FFP 30単位, 濃厚血小板30単位, フィブリノゲン製剤 3g, AT-Ⅲ製剤1,500単位であった。

胎盤病理を提出したが、明らかな異常所見は認めなかった。

UAE後に採取した血清を浜松医科大学産婦人科

教室に送った結果、Zn-CP1 < 1.6 pmol/mL (cut off 1.6 pmol/mL), STN 16.0 U/mL (\leq 45.0 U/mL), C3 69.0 mg/dL (非妊時80~140 mg/dL), C4 15.0 mg/dL (非妊時11.0~34.0 mg/dL), C1インヒビター活性48.0 % (\geq 42.0 %) とC3が基準値外であった。

考 察

羊水塞栓症は羊水が母体に流入して肺塞栓が発症すると考えられていたが、近年羊水による物理的塞栓よりはアナフィラクトイド反応による発症機序が主なものと考えられている¹⁻⁴⁾。アナフィラクトイド反応は、心臓や肺、子宮など全身で生じ、またフィブリノゲンも分解されフィブリノゲン値が減少するため、心肺虚脱やDICが発症する。もともと病理学的に肺血管内に胎児・羊水成分を認めることで診断される疾患であるが、救命するためには臨床的に羊水塞栓症と早期診断することが重要であるため、臨床的羊水塞栓症の診断基準が設けられている(表2)³⁾。さらに金山らは臨床所見から羊水

表1. 血液検査

	分娩前	分娩後50分	分娩後170分	UAE直後 (分娩後330分)	UAE翌日
RBC ($\times 10^4/\mu$ L)	392	132	70	204	279
Hb (g/dL)	11.7	4.3	2.4	6.3	8.7
Hct (%)	37.2	12.6	\leq 10.3	17.3	24.3
Plt ($\times 10^4/\mu$ L)	16.9	12	3.9	3.3	6
PT (%)		12	23	60	70
APTT (秒)		93.9	106.6	40.1	34.9
Fibrinogen (mg/dL)		測定不能	\leq 25	199	253
FDP (μ g/mL)		\geq 1,200	126.9	49.3	28.9
D-dimer (μ g/mL)			64.3	18.2	11.4
AT-Ⅲ (%)		41	25	59	71

表2. 臨床的羊水塞栓症の診断基準(文献3より引用)

-
- 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) 呼吸不全
- C) 播種性血管内凝固症候群
- D) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血(1,500mL以上)
- 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つを満たすものと臨床的羊水塞栓症と診断する。
-

塞栓症を「突然、呼吸停止・心停止するケース：心肺虚脱型」と「分娩後出血性ショックになるケース：子宮型（DIC先行型）」に分類している。心肺虚脱型は胸痛、呼吸苦、意識消失、原因不明の胎児機能不全、不穏などを初発症状とすることが多い。一方、子宮型羊水塞栓症は、胎盤娩出後のサラサラした非凝固性器出血が初発、重症の子宮弛緩症を併発、短時間に進行するDIC（発症から1時間程度でフィブリノゲン値が100~150 mg/dL以下になることが多い）とされている。日本産科婦人科周産期学会委員会は子宮型羊水塞栓症の早期診断基準を「子宮底が臍上2横指（3~4 cm）以上かつ子宮筋層が浮腫状で非常に柔らかい、かつフィブリノゲン値が150 mg/dL以下⁵⁾」としている。本症例では臨床的羊水塞栓症の診断基準（表2）の①、②のC）とD）、③を満たしていた。またフィブリノゲン値は測定不能であり、かつ子宮収縮不良を満たしており、子宮型羊水塞栓症と考えられた。しかし、初発症状としては原因不明の胎児機能不全を呈しており心肺虚脱型に特徴的な症状も示しており、両病態が混合している可能性も考えられる。

羊水塞栓症の血清マーカーとして羊水や胎便中に含まれるZn-CP1やSTNを用いられる。いずれのマーカーも特異度は100%であり、検出されれば肺動脈に羊水成分が存在すると判断できるが、大量輸液、大量輸血後の検体であった場合は検出されないことがある。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の高値が特徴的とされている⁶⁾。これ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クトイド反応が生じることでDICが生じていると考えられている。本症例では大量輸液、輸血前の血液検体が保存できなかったが、治療後の検体でC3の低下を認めており、治療前は著明に低下していた可能性が示唆される。

羊水塞栓症の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ている。具体的には展退していない頸管の人工破膜、頸管裂傷、吸引分娩や鉗子分娩、妊娠高血圧症候群、前置胎盤などが挙げられており、注意が必要である。また、Marian et al.の報告によると羊水塞栓症のリスクとして、分娩誘発（オッズ比3.82）、多胎分娩（オッズ比10.9）、帝王切開術（オッズ比8.84）である⁷⁾。本症例でも分娩誘発中の自然破水後に羊水塞栓症を発症していた。

2010年から2019年の期間において妊産婦死亡数は約40~50例で推移し、原因として最も多かったのが産科危機的出血で19%、心肺虚脱型羊水塞栓症は12%であった。産科危機的出血の最多死亡原因は、子宮型羊水塞栓症（45%）であるが、年次推移で見ると2016年以降は減少してきている。産科危機的出血は30分~4時間未満で

心肺停止例が多く比較的急に病態が進行するが、心肺虚脱型羊水塞栓症ほど急速ではなく、子宮型羊水塞栓に対する認識の広がりによる早めの対応が救命に繋がっている可能性がある⁸⁾。そのため疑った際には、初期対応と並行してマンパワーを集め、①出血性ショックへの対応、②DICへの対応、③子宮弛緩への対応を考える必要がある。子宮型羊水塞栓においては出血とDIC対策が重要でこれらを早期から行わなければショックから離脱できない。FFPの早期からの大量投与が重要であり、まずはFFP（10~15単位）とAT-III製剤3,000単位を中心とした輸血が大切である。しかし、フィブリノゲン値測定は結果が出るまで時間がかかること、またFFPの解凍に時間を要することを考慮すると、サラサラとした非凝固性の出血を認める際にはフィブリノゲン値の結果が出る前でもFFPを依頼し、躊躇なく投与開始することも必要である。フィブリノゲン値が150 mg/dLに満たない場合はフィブリノゲン製剤や遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤投与も考慮する^{9, 10)}。フィブリノゲン製剤1gはFFP4単位前後に相当し、投与によりフィブリノゲン値は約40 mg/dL上昇すると報告されており、その上昇値は個体差が少ない¹¹⁾。そして薬物療法で十分な止血効果が得られない場合は、外科的療法を考慮する。まずバルーンタンポナーデを挿入し出血が減少するか見る。効果が得られなければUAEも考慮されるが、子宮にアナフィラトキシンが大量発生していることが多く、子宮全摘術により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ため、止血に難渋する場合は子宮摘出を躊躇してはいけないとされている¹²⁾。本症例においては、日中の分娩誘発後の発症であり、マンパワーが多く、迅速な対応により速やかに集学的治療を行うことができたが、分娩40分後にFFPを依頼し、解凍するまでに時間がかかり投与開始が分娩後140分と時間がかかっている。フィブリノゲン製剤を投与後に凝固能が改善し、出血の勢いが低下したことでUAE施行が可能となったことから、止血困難な産科危機的出血例、特に低フィブリノゲン血症においてフィブリノゲン製剤の使用は有効であり、凝固能が改善することで、外科的療法の実施も可能となるためより効果的な止血を得ることができる。特にFFP投与が大量に必要な症例に対して、投与まで時間がかかると判断した段階でフィブリノゲン製剤投与を行うことも有用であると考えられる。

結 語

分娩誘発後の子宮型羊水塞栓症の1例を経験した。早急なマンパワーの確保、迅速な輸血、集学的治療、抗DIC療法が救命に重要であることを再認識させられた。特にFFP依頼から投与まで時間がかかるため、発症早期にフィブリノゲン製剤を投与することで、迅速に外科的

療法を行える可能性が高くなると思われる。

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(1): 58-63.
- 2) 小田智昭, 田村直顕, 金山尚裕. 8. 子宮型羊水塞栓症. *産科と婦人科* 2017; 5: 563-570.
- 3) Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(6): 1507-1517.
- 4) 金山尚裕. 羊水塞栓症. *日本周産期・新生児医学会雑誌*2016; 52: 803-814.
- 5) 日本産科婦人科学会周産期委員会. 妊産婦・胎児死亡減少のための小委員会報告. *日産婦誌* 2017; 69: 1467-1469.
- 6) Benson M, Kobayashi H, Silver R, OI H, Greenberger P, Terao T. Immunologic Studies in Presumed Amniotic Fluid Embolism. *Obstetrics & Gynecology* 2001; 97(4): 510-514.
- 7) Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk J. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstetrics & Gynecology* 2010; 115(5): 910-917.
- 8) 妊産婦死亡症例検討評価委員会. 母体安全への提言. 2019; vol.10: 9-21.
- 9) 牧野真太郎. 産科出血の止血処置フィブリノゲン療法. *Thrombosis Medicine* 2017; 7(1): 10-15.
- 10) 後藤未奈子, 土肥聡, 村元美幸, 加藤明澄, 市塚清健, 長塚正晃. 産科危機的出血に対し遺伝子組み換え活性型血液凝固第Ⅷ因子製剤を使用し, 救命しえた1例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2017; 53(4): 1077-1082.
- 11) Kikuchi M, Itakura A, Miki A, Nishibayashi M, Ikebuchi K, Ishihara O. Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 770-776.
- 12) 金山尚裕. 産科出血とDIC, 羊水塞栓症. *ICUとCCU* 2018; 42(6): 367-374.

【連絡先】

宇山 拓澄
JA 尾道総合病院産科婦人科
〒722-8508 広島県尾道市平原1-10-23
電話: 0848-22-8111 FAX: 0848-23-3214
E-mail: t-uyama320922@outlook.jp