

当院における慢性早剥羊水過少症候群 (CAOS) の 6 例

中野 志保¹⁾・池田 朋子²⁾・行元 志門²⁾・井上 唯²⁾・今井 統²⁾・恩地 裕史²⁾
秋定 幸²⁾・瀬村 肇子²⁾・越智 良文²⁾・阿南 春分²⁾・上野 繁²⁾・森 美妃²⁾
田中 寛希²⁾・阿部恵美子²⁾・近藤 裕司²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構 四国がんセンター 婦人科
2) 愛媛県立中央病院 産婦人科

Chronic abruption-oligohydramnios sequence (CAOS): Six case reports

Shiho Nakano¹⁾・Tomoko Ikeda²⁾・Shimon Yukimoto²⁾・Yui Inoue²⁾・Matome Imai²⁾
Hiroshi Onji²⁾・Miyuki Akisada²⁾・Hatsuko Semura²⁾・Yoshifumi Ochi²⁾・Haruchika Anan²⁾
Shigeru Ueno²⁾・Miki Mori²⁾・Hiroki Tanaka²⁾・Emiko Abe²⁾・Yuji Kondo²⁾

1) Department of Gynecologic oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center
2) Department of Obstetrics and Gynecology, Ehime Prefectural Central Hospital

慢性早剥羊水過少症候群 (chronic abruption-oligohydramnios sequence; CAOS) は, (1) 分娩 7 日以上前から持続する原因不明の性器出血, (2) 当初は羊水量が正常, (3) 破水の所見なく羊水過少に至る, この 3 項目を満たすものと定義され, 周産期予後不良な病態とされる。当院で 2010 年 1 月から 2018 年 12 月に経験した CAOS の 6 例について検討した。6 例は全て単胎で, 全例で生児を得た。平均初発出血週数は 16.1 週 (9-23 週), 平均分娩週数は 26.5 週 (24-29 週) で, 分娩方法は全例緊急帝王切開術であった。絨毛膜下血腫 (sub-chorionic hematoma; SCH) は 4 例に認めた。子宮内胎児発育遅延 (fetal growth retardation; FGR) を伴った症例は 3 例であった。出生児は 4 例に慢性肺疾患 (chronic lung disease; CLD) を合併し, そのうちの 1 例には在宅酸素療法を要し, また 1 例は CLD の増悪と肺高血圧により日齢 393 に死亡した。胎盤病理診断では 4 例に絨毛膜羊膜炎 (chorioamnionitis; CAM) を, 2 例にびまん性絨毛膜羊膜ヘモジデロシス (diffuse chorioamniotic hemosiderosis; DCH) を認めた。6 例のうち 1 例は CAOS と診断後, 一時的に羊水量の回復を認め, 妊娠 29 週まで妊娠期間を延長することができ, 出生児の呼吸状態も比較的良好であった。CAOS 症例の在胎期間は短く, 出生児には CLD を合併することが多く, CAOS でない早産時と比べ周産期予後不良であるが, 中には羊水量が回復し妊娠期間を延長できる症例もあり, それぞれの症例において, 経時的変化をとらえていくことが重要と考えられた。

Chronic abruption-oligohydramnios sequence (CAOS) is defined as: (1) vaginal bleeding in the absence of other identifiable sources, (2) with amniotic fluid volume (AFI) initially documented as normal, and (3) oligohydramnios without evidence of ruptured membranes. We investigated six cases of CAOS that occurred between 2010 and 2018 at our hospital. All patients were singleton pregnancies and had live babies. The average number of weeks of initial bleeding was 16.1 and to delivery was 26.5. The delivery method was emergency cesarean section in all cases. Four infants had chronic lung disease (CLD), with 1 requiring home oxygen therapy, and one dying at 393-days-old due to CLD and pulmonary hypertension. Placental pathology revealed chorioamnionitis (CAM) in 4 cases and diffuse chorioamniotic hemosiderosis (DCH) in 2 cases. One case experienced temporary recovery of AFI and was delivered at 29 weeks of gestation. This infant had a good respiratory condition. It has been previously reported that infants with CAOS have a shortened gestational age and worse prognosis than normal preterm infants. Temporary recovery of AFI may prolong the gestation period. Patients must be closely observed to capture changes over time.

キーワード: 慢性早剥羊水過少症候群, 羊水過少, 性器出血, びまん性絨毛膜羊膜ヘモジデロシス, 慢性肺疾患

Key words: CAOS, oligohydramnios, vaginal bleeding, DCH, CLD

緒 言

慢性早剥羊水過少症候群 (chronic abruption-oligohydramnios sequence; CAOS) は, (1) 分娩 7 日以上前から持続する原因不明の性器出血, (2) 当初は羊水量が正常, (3) 破水の所見なく羊水過少に至る,

この 3 項目を満たすものと定義される¹⁾。CAOS は早産の原因となり, さらには出生後の慢性肺疾患 (chronic lung disease; CLD), 肺低形成, dry lung に関連し周産期予後を増悪させる。しかしながら, いまだ原因は不明であり, 診断は容易ではなく, 治療も確立されたものはない。今回当院で CAOS と診断した 6 例について, その

妊娠経過，周産期予後について検討した。

方 法

当院で2010年1月から2018年12月に経験したCAOSの6例について初発出血週数，分娩週数，絨毛膜下血腫（subchorionic hematoma; SCH），子宮内胎児発育遅延（fetal growth retardation; FGR），児の予後，胎盤病理診断でのびまん性絨毛膜羊膜炎（diffuse chorioamnionic hemosiderosis; DCH）と絨毛膜羊膜炎（chorioamnionitis; CAM）の有無などの項目について検討した。

結 果

表1に6例の検討項目のまとめを示す。6例は全て自然妊娠であり，単胎であった。平均初発出血週数は16.1週で，うち5例が妊娠20週未満での初回出血であった。平均分娩週数は26.5週で全例緊急帝王切開術での分娩となった。SCHを4例に認め，FGRを伴った症例は3例であった。全例で生児を得，出生児は4例にCLDを合併した。胎盤病理診断ではDCHを2例に，CAMを4例に認めた。

表2に6例の要約を示す。臨床経過について，当院への紹介理由は症例4が妊娠12週での絨毛膜下血腫で

表1 6例のまとめ

平均初発出血週数	16.1週（9.0-23.0週）
平均分娩週数	26.5週（24.8-29.0週）
分娩方法	緊急帝王切開術 6/6例
Apgar score	
5分値 6点以下	2/6例
SCH合併	4/6例
FGR合併	3/6例
子宮内胎児死亡	0/6例
CLD合併	4/6例
DCH（胎盤病理）	2/6例
CAM（胎盤病理）	4/6例

SCH：sub-chorionic hematoma FGR：fetal growth retardation CLD：chronic lung disease DCH：diffuse chorioamnionic hemosiderosis CAM：chorioamnionitis

表2 6例の要約

症例	年齢	妊娠 分娩歴	初発 出血 週数	SCH	FGR	分娩 週数	分娩 方法	娩出 理由	出生体重 (g)	Apgar Score 1/5分	臍帯 動脈血 pH	CLD	DCH	CAM	児の 転帰
1	26	G1P0	23w0d	-	+	27w4d	緊急 CS	陣発 NRFS	677	2/2	7.26	-	-	+	健常
2	29	G3P2	15w0d	+	+	26w0d	緊急 CS	羊水過少 持続	691	4/7	7.30	+	+	+	HOT 発達 境界
3	33	G1P0	18w3d	-	-	24w5d	緊急 CS	陣発 NRFS	739	5/6	7.41	+	-	+	死亡
4	25	G4P3	14w1d	+	-	29w0d	緊急 CS	陣発 骨盤位	1211	6/7	7.34	-	-	-	発達 境界
5	30	G5P2	17w1d	+	+	26w4d	緊急 CS	陣発 NRFS	731	5/8	7.37	+	-	+	発達 境界
6	30	G3P1	9w0d	+	-	27w6d	緊急 CS	NRFS	909	6/8	7.35	+	+	-	健常

SCH：sub-chorionic hematoma FGR：fetal growth retardation CLD：chronic lung disease DCH：diffuse chorioamnionic hemosiderosis CAM：chorioamnionitis CS：caesarean section NRFS：non-reassuring fetal status HOT：home oxygen therapy

あった他は、前医にて切迫流産の診断で子宮収縮抑制剤の内服治療、もしくは持続点滴治療が開始された後の性器出血の持続、増悪、再出血であった。入院時の内診所見では、全例に少量の性器出血を認めたが肉眼的に確認できる羊水流出は認めず、子宮口は閉鎖であった。また腔分泌液中インスリン様成長因子結合蛋白1型（insulin-like growth factor binding protein-1; IGFBP-1）検査は、症例1は弱陽性、症例5、症例6は陽性で高位破水が否定できない所見であった。その他の3例は陰性であった。

診断に至った経緯について、症例1は、前医で当初の羊水過少は指摘されていなかったが、当院入院時、経腹超音波断層法にて羊水腔は計測不能であった。内診所見でも羊水流出を指摘されたことはなく、羊水流出の自覚症状も認めなかったことから、IGFBP-1検査は弱陽性の結果であったが、破水は否定的と判断しCAOSと診断した。症例2、症例3、症例4では入院後、破水の所見は認めないまま羊水過少が進行しCAOSと診断した。症例5、症例6は、高位破水が否定できない症例であったが、その後の内診所見にて出血を認めるものの肉眼的な羊水流出を確認することはできず、破水は否定的であった。経時的に羊水腔が減少しCAOSと診断した。6例において、血液検査所見から入院時にLenckiの臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準²⁾を満たす症例はなく、全例でリトリン塩酸塩持続点滴治療開始し、同時に抗生剤点滴治療も開始した。

分娩は全例緊急帝王切開術を行い、娩出理由は表2に示す。症例1は、入院翌日に子宮収縮が増加し、NRFSのため緊急で娩出した。症例2は、羊水過少の状態が持続し、また持続する出血によりHb 7.7 g/dlと貧血が進行し、妊娠継続は困難と考え妊娠週数も鑑み、妊娠26週0日に娩出した。症例3は、CAOSと診断後に完全破水を認め、妊娠継続を試みたが陣痛発来しNRFSのため、緊急で娩出した。症例4は、入院後羊水過少が進行し、妊娠22週3日にAFI 3 cmとなった。しかしながら妊娠24週4日にはAFI 14 cmまで回復を認め妊娠を継続、妊娠29週0日に陣痛発来し、骨盤位のため緊急帝王切開術を施行した。

児は、症例1は肺低形成が強く、出生直後より開始された人工呼吸に対し十分な反応が得られなかったが、生後15分後より人工呼吸に反応し徐脈の改善を認め、積極的治療へ移行した。その後の治療により後遺症は認めなかった。症例2ではCLDを合併し生後11か月まで在宅酸素療法（home oxygen therapy; HOT）を必要とし、症例3ではCLDとそれに伴う肺高血圧（pulmonary hypertension; PH）の治療に難渋し改善を得られず日齢393日に死亡した。症例4はCAOS診断後に羊水量が回復した症例であるが、出生直後より人工呼吸管理を開始

したが翌日には抜管でき、CLDの合併は認めなかった。症例5、症例6はいずれもCLDの合併を認めたが、治療により経過は良好であった。

考 察

CAOSとは、1998年にElliott et al.により提唱された病態で、慢性の常位胎盤早期剥離（慢性早剥）に羊水過少を合併したものとされる。慢性早剥では、母体静脈圧上昇により静脈還流が阻害され、胎盤辺縁下の静脈破綻を起こし出血し、その血液により脱落膜と絨毛膜が剥離し血腫形成や性器出血をきたす。動脈性出血による急性の胎盤早期剥離とは異なり、緩徐に進行し、血腫形成によって羊膜絨毛膜への血液供給が減少し胎盤機能不全や胎児腎機能悪化などによって羊水過少が引き起こされると推測されている^{1), 3)}。初回出血を20週未満に認めた例では、有意に分娩週数が早く、早期に発症した例ほど予後不良となる危険性が高いと報告されており、また平均在胎週数は妊娠27-28週と言われる¹⁾。今回の6例について、6例のうち5例が妊娠20週未満での初回出血であり、平均分娩週数は26.5週で全例緊急帝王切開術での分娩となっており、報告される平均在胎期間よりも早い週数で胎児娩出が必要となった症例が多かった。一方で、症例4は妊娠14週より性器出血を認め、妊娠22週に羊水過少となるも、その後羊水量が回復し妊娠29週まで妊娠継続し、児にもCLDを合併しなかった。CAOSと診断後に、約8-10週の経過で羊水量が回復した場合、妊娠継続により健児を得られる可能性が指摘されており、初回出血が妊娠初期であっても、胎児胎盤機能不全の所見がない場合には、中期中絶や人工早産は控えるべきとの考え方もある⁴⁾。

SCHは4例に認めた。SCHはCAOS症例の75%に合併するとされ、またSCHが長期化し慢性早剥となる症例が存在することも報告されており⁵⁾、SCH合併症例ではCAOS発症の可能性に注意する必要があると考えられる。FGRは結果的に3例に認められた。CAOSの羊水過少の原因として胎盤機能不全が推測されているが、そうであればFGRも高率に合併することが予想されるものの、これまでの報告ではFGRの合併は少ないとするものが多い^{1), 6), 7)}。

CAOSの経過中には、卵膜が脆弱化し前期破水に至る例や、卵膜の透過性が亢進し腔分泌物よりIGFBP-1が検出され破水と診断される例、また出血の血漿成分の流出が肉眼的に破水と誤認される例もあり、CAOSの診断は容易ではない。症例5、症例6は入院時にIGFBP-1検査陽性で高位破水も否定できない内診所見であったが、2例ともに持続する羊水流出の所見がないまま羊水過少に至ったためCAOSと診断した。このように徐々にCAOSの疑いが強くなる症例もあり、診断までに時間を要し苦

慮する場合もある。しかしながら、出生前にCAOSと疑い、診断することで、CAOSを合併しない早産時と比較し、より慎重な新生児管理の必要性を予測することができると考える。

CAOSと新生児の肺疾患の関連について、胎児が血性羊水中に長期間存在することで、羊水中のヘモジデリン等の血液分解産物が児の気管支上皮や肺胞を損傷することや、ヘモジデリンを貪食したマクロファージがサイトカインを産生し、細胞障害を生じることなどによると考えられている⁵⁾。DCHは、胎盤での出血がマクロファージに貪食され、ヘモジデリン血漿として絨毛膜板や羊膜に沈着した病理学的所見である。DCHと診断した46%にCAOSを認めた報告では、新生児遷延性肺高血圧症やdry lung症候群が発症しやすく、長期的にはCLDとなる頻度が高いとされている⁸⁾。今回6例中4例にCLDを合併し、中でも症例3はCLDとそれに伴うPHに対する集中治療を継続したが救命は困難であった。また、胎盤病理学的検査にてDCHと診断された2例はどちらも児のCLDを合併していた。

胎盤病理学的検査にてCAMと診断されたのは6例中4例で、このうち臨床的CAMの診断基準を満たすものはなかった。これまでの報告においても、CAOS 15例中全例にCAMを認めたもの⁷⁾、24例中10例に認めたもの¹⁾、3例中2例に認めたもの⁶⁾と、CAMの合併は高率である。感染が進行する前に児を娩出することが望ましいが、治療開始時期の妊娠週数を鑑み、妊娠期間延長を最優先し6例全例で子宮収縮抑制剤投与開始時に抗生剤投与を行った。症例2と症例5では長期の抗生剤投与を要した経過で、どちらも胎盤病理学的検査でCAMと診断された症例であった。

当初、SCH、切迫流早産、高位破水疑い等の診断で治療開始した6例であるが、経過とともに破水のない羊水過少へ進行しCAOSと診断した。単なる切迫早産、前期破水とは異なり、出生平均週数は早く、また児には高率にCLDを合併し、救命が困難であった症例や新生児治療において難渋した症例を認めた。一方で、羊水量が回復し妊娠期間が延長でき、児にCLDを認めなかった症例もあった。CAOSを疑った場合、周産期予後不良となることを予測した、嚴重な妊娠管理が求められ、また患者家族への情報提供も必要となるが、今回の症例4のように経時的に変化する症例があることも考慮に入れる必要があると思われた。

結 語

切迫流早産、前期破水として治療開始されることの多いCAOSであるが、その周産期予後は不良であり、妊娠中に診断し予後予測した管理を行う必要があると思われた。中には、羊水量が回復し妊娠期間を延長できる症

例もあり、それぞれの症例において経時的変化をとらえていくことが重要と考える。

文 献

- 1) Elliot JP, Gilpin B, Strong TH Jr, Finberg HJ. Chronic abruptio-oligohydramnios sequence. J Reprod Med 1998; 43: 418-422.
- 2) Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS. Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1345-1351.
- 3) Harris BA Jr. Peripheral placental separation: a review. Obstet Gynecol Sur 1998; 507-581.
- 4) 小野寺洋平, 小原幹隆, 三浦喜典. CAOSが原因と考えられた一過性羊水過少の1例. 日周産期・新生児会誌 2015; 51: 941.
- 5) Yoshida S, Kikuchi A, Sunagawa S, Takagi K, Ogiso Y, Yoda T, Nakamura T. Pregnancy complicated by diffuse chorioamniotic hemosiderosis; Obstetric features and influence on respiratory disease of the infant. J Obstet Gynecol Res 2007; 33: 788-792.
- 6) 興石太郎, 幡亮人, 長田久夫, 古堅善亮, 三橋直樹, 醍醐政樹, 佐藤洋明, 梅崎光. CAOS (Chronic abruptio-oligohydramnios sequence) の3例. 日周産期・新生児会誌 2008; 44: 94-98.
- 7) Kobayashi A, Minami S, Tanizaki Y, Shiro M, Yamamoto M, Yagi S, Okutani T, Kumagai T, Higuchi R, Ino K. Adverse perinatal and neonatal outcomes in patients with chronic abruptio-oligohydramnios sequence. J Obstet Gynecol Res 2014; 40: 1618-1624.
- 8) Ohyama M, Itani Y, Yamanaka M, Goto A, Kato K, Ijiri R, Tanaka Y. Maternal, neonatal, and placental features associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis, with special reference to neonatal morbidity and mortality. Pediatrics 2004; 113: 800-805.

【連絡先】

中野 志保
独立行政法人国立病院機構四国がんセンター婦人科
〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160
電話: 089-999-1111 FAX: 089-999-1100
E-mail: bb115332@gmail.com