

分娩誘発中に子宮型羊水塞栓症を発症し、救命し得た1例

新家 朱理・松井寿美佳・牛越賢治郎・名護 可容・別宮 史朗

徳島赤十字病院 産婦人科

Case of uterine-type amniotic fluid embolism occurring during induction of labor

Akari Shinya・Sumika Matsui・Kenjiro Ushigoe・Kayo Myogo・Shirou Bekku

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima Red Cross Hospital

羊水塞栓症は稀であり発症予測が困難で、発症すると急激に悪化する致死的な疾患である。今回、分娩誘発中に子宮型羊水塞栓症を発症したが、集学的治療にて救命し得た症例を経験したので報告する。

症例は35歳女性、2妊1産、前医で凍結融解胚移植にて妊娠成立した。妊娠10週から当院管理となり、経過は良好であった。妊娠41週に分娩誘発を施行し、自然破水から31分後に胎児の高度徐脈の出現を認めた。その後回復がみられず超緊急帝王切開術を施行した。子宮切開創部の止血が得られず、子宮収縮不全となり、腔から多量の非凝固性出血を認めた。ショックインデックス(SI) >1.5となり出血量が1700gに達した時点で輸血を開始した。子宮収縮剤を投与するも子宮弛緩は改善せず、子宮摘出術を施行した。最終的に総出血量は5200g、総輸血量は赤血球濃厚液20単位(うちO型4単位)、クリオプレシピテート32単位、新鮮凍結血漿12単位、血小板20単位となった。摘出子宮の病理標本において、子宮筋層の血管内に胎児角化物を認めため子宮型羊水塞栓症と病理診断された。その後、患者は術後17日に退院となった。

本疾患は通常の分娩経過でも起こり得る病態であることを常に念頭におき、難治性の子宮弛緩や非凝固性出血を認めた場合には、子宮型羊水塞栓症を疑い、早期に集学的治療を開始することが重要である。

Amniotic fluid embolism is a rare and fatal disease that progresses rapidly. Predicting its onset is difficult. In this report, we present a surviving case in which a uterine amniotic fluid embolism developed during induction of labor. Severe bradycardia developed after spontaneous rupture of the membranes during induction at 41 weeks; therefore, an emergency caesarean section was performed. However, bleeding from the uterine incision persisted. Uterine atony gradually occurred, and a large amount of non-coagulable blood leaked from the vagina. A hysterectomy was performed, and the total amount of blood loss was 5200 g. The total transfusion consisted of 20 units of red blood cell concentrate, 32 units of cryoprecipitate, 12 units of fresh frozen plasma, and 20 units of platelets. In the pathological specimen, fetal keratinide was found in the blood vessels of the uterine myometrium. Hence, a uterine-type amniotic fluid embolism was diagnosed. Since this complication can occur even during the normal course of labor, it is noteworthy that uterine-type amniotic fluid embolisms can be a cause of uterine atony when non-coagulable vaginal bleeding is observed, and multidisciplinary treatment is recommended at an early stage.

キーワード：子宮型羊水塞栓症、羊水塞栓症、播種性血管内凝固症候群、子宮弛緩

Key words：uterine-type amniotic fluid embolism, amniotic fluid embolism, disseminated intravascular coagulation, uterine atony

緒 言

子宮型羊水塞栓症は、羊水が子宮に流入することによりアナフィラクトイド反応が起こり、子宮弛緩や播種性血管内凝固症候群(DIC)を引き起こすと考えられている。急激に進行する致死的な疾患である¹⁾。今回、妊娠41週で分娩誘発中に胎児機能不全を生じたことにより施行された緊急帝王切開術中に子宮収縮不全とDICをきたしたため、子宮摘出術を行い、子宮型羊水塞栓症と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

患者：35歳女性、153cm 61.3kg(非妊時53.5kg)
妊娠分娩歴：2妊1産(4年前に経膈分娩 妊娠40週1日 女児3388g 分娩時出血550g)
既往歴：甲状腺機能低下症のため甲状腺ホルモン剤にて加療中
家族歴：脳腫瘍(祖母)、高血圧(父母と祖父)
現病歴：前医で凍結融解胚移植にて妊娠成立した。当院での分娩希望にて妊娠10週2日に紹介となり、以降の妊娠経過は良好であった。妊娠35週時の血液検査では、Hb 11.7g/dl、血小板 22.3万/ μ l、フィブリノゲン

429mg/dlであった。

妊娠41週0日、予定日超過のため分娩誘発目的で入院、ネオメトロディスクを挿入し、オキシトシン点滴で誘発するも分娩に至らなかった。

妊娠41週1日、内診で子宮口は3cm開大しており、オキシトシン点滴で誘発を開始した。14時10分からオキシトシン点滴を最大投与量（20ミリ単位/分）とした。15時15分に自然破水し、子宮口は4cm開大、児頭St-3であった。15時46分に突然の高度徐脈が出現し、同時に子宮収縮の間隔が1分未満となった。オキシトシン点滴中止、酸素10L投与開始、体位変換を行うも胎児徐脈は回復しなかった。子宮口6cm開大、児頭St-2であったため、経膈分娩は困難と判断し、15時54分に超緊急帝王切開術を決定した。血圧107/66、脈拍94でショックインデックス（SI）<1であった。

16時00分に手術室搬入し、16時06分、全身麻酔下に帝王切開術を開始、16時07分に3240gの女児を出生した。児のApgar Score 3点（1分後）/9点（5分後）で、臍帯動脈血pH 6.921であった。羊水混濁や臍帯巻絡は認めなかった。子宮切開時に創部直下に血塊を認め、胎盤早期剥離を疑ったが胎盤はすぐに剥離されることはなく、胎盤後血腫も認めなかった。切開創の縫合後に創部と膀胱剥離面からの出血が持続し、次第に子宮収縮も不良となった。17時16分、麻酔科医より動脈血ガス分析でのHb 4.6g/dlとの指摘があり、腔側から確認すると多量の非凝固性出血を認めた。この時点で出血量1700g、血圧73/50mmHg、脈拍111/分とSI>1以上であり、血液検査でHb 2.3g/dl、血小板 9.3万/ μ l、フィブリノゲン 80mg/dlと低下を認め、初期対応としてクリオプレシテート12単位、濃厚赤血球液6単位（院内に患者血液型の在庫がなかったため、O型4単位を投与した）、新鮮凍結血漿4単位を依頼し、急速投与を行った。ノルアドレナリン持続投与も開始した。子宮収縮剤の静脈注射と局所注射を行うも全く効果がなく子宮は浮腫状に柔らかく臍上3指まで腫大していた。18時30分頃、収

縮期血圧50~70mmHgを推移し心拍は110~120bpmでSI>1.5~2と悪化しており、血液検査にてHb 6.2g/dl、血小板 6.6万/ μ lと低値を認め、前出の3種類の血液製剤と血小板製剤を追加依頼し、投与を行った。止血困難と考え、子宮摘出の方針とした。

19時05分、子宮摘出術を開始し21時49分に終了した。子宮を摘出すると、非凝固性出血は認めなくなり、収縮期血圧100mg以上・SI<1で安定したため、輸血依頼も終了した。摘出子宮は972gで裂傷などの異常所見は認めず（図1）、胎盤は546gで欠損は認めず、臍帯にも異常は見られなかった。総出血量は5200g（帝王切開：4400g、子宮摘出：800g）であった。総輸血量は赤血球濃厚液20単位（うちO型4単位）、クリオプレシテート32単位、新鮮凍結血漿12単位、血小板20単位であった。表1に臨床経過と表2に血液検査所見の推移を示す（表1、表2）。

出生した児は小児科医の診察において、胎児徐脈となる疾患などはみられず、胎児徐脈の原因は不明であった。

術後はICU管理とし、術後2日目に一般病棟へ転棟、その後血圧上昇がみられたため降圧剤内服を開始し、術後17日目に自宅退院となった。産後1か月で血圧は正常域となった。

摘出子宮の病理結果にて、子宮壁の血管内に血栓と胎児の角化物と思われる羊水成分を認めたため子宮型羊水塞栓症と診断された（図2）。

考 案

2010-2021年の妊産婦死亡517例の原因疾患の第1位は産科危機的出血であり、その原因の44%を子宮型羊水塞栓症が占める²⁾。羊水塞栓症は、約4万分娩に1例と発症は稀であるが、発症から急激に増悪の一途をたどるため、致死率が20-60%と高い³⁾。機序として母体循環内に羊水が流入することでアナフィラクトイド反応が生じることにより、補体系、キニンカリクレイン系の活性

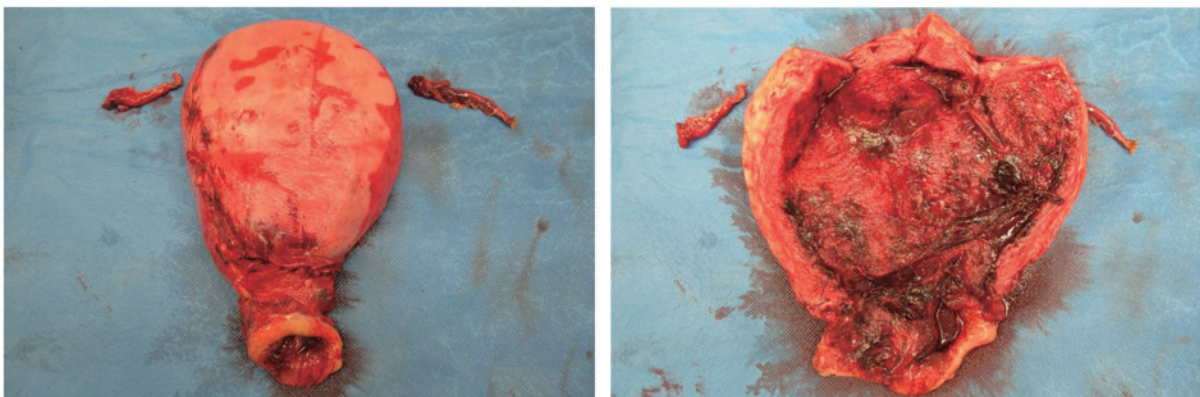


図1 摘出子宮写真：摘出子宮は972gで腫大しており、子宮に裂傷などは認めない

表1 臨床経過：分娩経過と緊急帝王切開・子宮摘出術中の臨床経過を表す

15:15	自然破水 子宮口開大4cm	BP122/63 P71 SI<1
15:46	胎児徐脈出現 子宮口開大6cm	BP107/66 P94 SI<1
15:54	超緊急帝王切開決定	
16:00	手術室搬入	
16:06	全身麻酔下に帝王切開開始	BP96/67 P79 SI<1
16:07	児娩出：女児3240g A S3/9 子宮切開創縫合後、出血が持続し 次第に子宮収縮が不良となった	
17:16	動脈血ガス分析：Hb 4.6g/dL（出血量：1700g） 腔側から多量の非凝固性出血を認めた	BP73/50 P111 SI>1.5
17:50	輸血開始 ・RBC 6単位 ・クリオプレシピテート6単位 ・FFP 2単位 ・ノルアドレナリン開始	BP53/35 P125 SI>2
18:31	子宮収縮剤に全く反応せず止血困難 ・RBC 2単位 ・クリオプレシピテート8単位 ・FFP 2単位 （帝王切開術の出血量：4400g）	BP74/47 P118 SI>1.5
19:05	子宮摘出術開始 ・トラネキサム酸1g ・RBC 6単位 ・クリオプレシピテート8単位 ・FFP 4単位 ・血小板 20単位	BP84/50 P103 SI>1
21:49	手術終了（子宮摘出術の出血量：800g） （総出血量：5200g）	BP123/86 P116 SI<1

表2 血液検査所見：妊娠前から緊急帝王切開・子宮摘出術中・術後の血液検査所見を表す

	妊娠35週	帝王切開術中 輸血開始前	子宮摘出術開始前	子宮摘出術後	分娩翌日
WBC (/ μ l)	10250	14980	11860	14870	15750
Hb (g/dl)	11.7	2.3	6.2	7.9	8.5
Plt ($\times 10^4$ / μ l)	22.3	9.3	6.6	10.6	9.8
APTT (秒)	30.5	72.4		29.8	28.9
PT (%)	113	19		65	76
PT-INR	0.93	3.51		1.31	1.31
Fib (mg/dl)	429	80	112	165	210
D-dimer (μ g/ml)				44.2	10.8

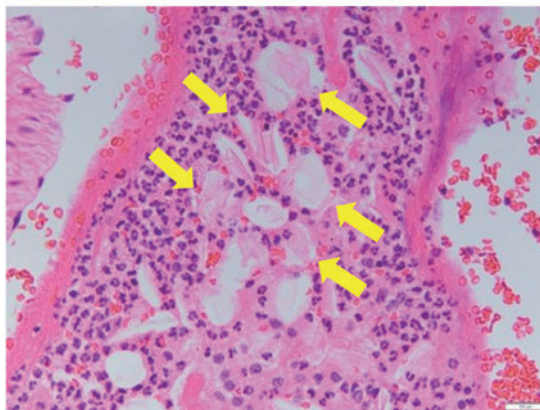


図2 子宮の病理写真（HE染色×400）：子宮血管内に胎児の角化物を認める

表3 臨床的羊水塞栓症の診断基準（文献1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) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血（1500ml以上）
C) DIC
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

化が起こる。それに伴い子宮や肺を中心に急激に血管透過性が亢進し、間質に血管浮腫が発生し子宮弛緩症および肺水腫を来すとされている¹⁾。凝固線溶系も過剰に活性化されるので、DICが発生すると考えられている¹⁾。Kanayama et alは主病態が呼吸循環不全であるものを「心肺虚脱型」、弛緩出血であるものを「子宮型」と分類することを提唱している¹⁾。羊水塞栓症のリスク因子は、英国の調査によると分娩誘発（相対リスク3.86）、帝王切開（相対リスク12.5）、前置胎盤及び胎盤剥離（3～10倍のリスク）、子癇、多胎妊娠、母体年齢 \geq 35歳などである⁴⁾。その他、経腹羊水穿刺、頸部縫合糸除去、鈍的腹部外傷など分娩に関連のない発症も報告されている⁵⁾。米国の研究では、典型的な羊水塞栓症を発症した59人のうち66%がアトピー、またはラテックス・薬物・食物に対するアレルギーを持っており、同時期に分娩した女性の31%と比較して有意であった⁶⁾。

妊娠中・分娩進行から分娩後に不穏、意識障害、胎児機能不全、大量出血、子宮弛緩などを認めた際はフィブリノゲン値とD-dimerを評価する。羊水塞栓症ではアナフィラクトイド反応によりフィブリノゲン自身が分解されるため早期よりフィブリノゲン値が減少する⁷⁾。フィブリノゲン値（通常妊娠後期で400～600mg/dL）が150mg/dL未満かつD-dimerが40 μ g/mLを超えていれば臨床的羊水塞栓症を疑う。そうでなければ、脳卒中や肺血栓塞栓症など他の疾患を考える⁸⁾。

羊水塞栓症の確定診断は、母体循環内に胎児成分が証明されることであるが、発症が急激で緊急治療を要するため臨床症状を主体とした診断基準が採用されている¹⁾（表3）。本症例では、診断基準の①と②のB) C)、③を満たしており、臨床的羊水塞栓症と診断される。さらに、提唱されている子宮型羊水塞栓症の早期臨床診断基準である、1) 子宮底長が臍上2指（3～4cm）以上、2) 子宮筋層が非常に軟らかい、3) フィブリノゲン値が150mg/dL以下⁹⁾の3項目すべてを満たしていた。

本症例では、前期破水の際に羊水が子宮血管内に流入して子宮内でアナフィラクトイド反応が発生し、初発症状として胎児徐脈が起こり、帝王切開術中にDICと子宮

弛緩が顕在化したと推測されるが、今後症例の蓄積などで検討の余地があると考えられる。

羊水塞栓症の血清マーカーとして、亜鉛コプロポルフィリン（ZnCP-1）、シアリルTN（STN）、C3、C4、IL-8が測定されている。子宮型羊水塞栓症では、羊水流入が子宮に限局しているため、ZnCP-1とSTNは正常値となり、アナフィラクトイド反応を反映してC3、C4は著明に低下し、炎症マーカーであるIL-8は上昇する¹⁾。本症例では、大量輸血前の血液検体保存ができておらず、マーカー検査は行えていない。

子宮型羊水塞栓症の治療は、大量出血、DIC、子宮弛緩それぞれにたいして同時に迅速に対応していかなければならない。凝固の亢進と線溶の亢進が劇的に進行するので、凝固・線溶因子補充のためFFPの早期大量投与が重要である。FFPにはC1インヒビターが含まれているがクリオプレシピテートにはほとんど含まれていない¹⁰⁾。FFPの大量投与は肺水腫の恐れがある。保険適用外使用となるが、クリオプレシピテートやフィブリノゲン製剤は低フィブリノゲン血症の治療に有効で、容量負荷を抑えることができる⁷⁾。

当院においては、輸血部で新鮮凍結血漿4単位からクリオプレシピテート1パック（30ml・4単位）を作成しており、18パック（72単位）の在庫を保持している。電子カルテ上の輸血依頼画面からオーダー入力し、5～10分程度の解凍で投与できる。副作用は新鮮凍結血漿と同様でアレルギー症状の出現や、過凝固に注意が必要である。短時間での大量出血時の凝固因子補充は、クリオプレシピテートを単独もしくは新鮮凍結血漿と併せてオーダーし、先に解凍できるクリオプレシピテートを投与しながら採血結果を待ち、その後の出血の状況を見て輸血量を決定している。

また、フィブリノゲン製剤は、当院でかつて採用されていたが、使用症例がなかったために現在採用中止となっている。その他、羊水塞栓症に対して効果があると報告のある遺伝子組み換え型血液凝固第Ⅷ因子製剤（ノボセブン[®]）やC1インヒビター製剤も採用されていない。本症例を踏まえ、これらの製剤の採用について今後検討予定である。

その他の治療薬として、アナフィラクトイド反応に対して高用量の副腎皮質ステロイドホルモンが効果を示すことがある。

子宮からの出血が止まらない場合、バルーンタンポナーデ、動脈塞栓術、compression suture、子宮摘出術などの外科的治療が選択される。血小板 >5 万/ μ L、フィブリノゲン >150 mg/dLとなつてから行うのが望ましい。止血に難渋する場合には子宮摘出を行うことも重要とされており、子宮全摘によって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^{8) 10)}。子宮型羊水塞栓症の摘出子宮においては、肉眼所見で子宮体部・底部の浮腫を認め、ミクロ像では血管内に胎児皮膚由来の上皮成分、毳毛、胎脂を認める^{11) 12)}。

本症例では、胎児の高度徐脈が回復しない状態での手術決定と手術開始であったため、手術前の血液検査を行っていなかった。フィブリノゲンは大量出血の予測因子となりうるため¹³⁾、本症例では手術開始時点ですでに低下していた可能性は考えられる。容態の把握と急変に備えるため、手術前や開始時に少なくとも血算と凝固系の採血は必要と考えられる。そして、帝王切開術中に腔側からの非凝固性出血を早期に確認していれば、輸血をより早く開始できていた可能性はあったと考えられる。子宮収縮剤に全く反応しない重度の子宮弛緩であり、compression sutureは効果が乏しいと考えられ、また子宮動脈塞栓術を行う時間的余裕もないと考えられたため、子宮摘出術の方針とした。子宮摘出後に非凝固性出血はみられなくなり、止血を得た。

帝王切開術中に子宮型羊水塞栓症の臨床診断に至っていなかったが、発症が平日の日中であり、麻酔科医と手術室スタッフの協力のもと、大量輸血と抗DIC治療で全身状態の維持と子宮摘出術が可能となり救命し得たものと考えられる。

今後、産科スタッフの教育と他科と輸血部とが連携してシミュレーションを行うことで、より早期の診断と対応が可能になると考えられる。

結 語

羊水塞栓症は通常の分娩経過でも発症しうる病態であり、治療抵抗性の子宮収縮不全や非凝固性の出血が持続する場合は、子宮型羊水塞栓症を疑うことが重要であり、人員の確保と大量輸血、抗DIC治療を速やかに行うことが救命につながると考えられる。

文 献

1) Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology and new strategies for management. *Obstet Gynecol Res* 2014; 40(6):

1507-1517.

- 2) 妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医学会. 母体安全への提言2021 Vol.12. http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2022/06/botai_2021.pdf. [2022.12.01]
- 3) Clark SL. Amniotic fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 337-348.
- 4) Knight M, Tuffnell D, Brocklehurst P, Spark P, Kurinczuk JJ. Incidence and risk factors for amniotic-fluid embolism. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 910-916.
- 5) Haines J, Wilkes RG. Non-fatal amniotic fluid embolism after cervical suture removal. *Br J Anaesth* 2003; 90: 244-250.
- 6) Stafford IA, Moaddab A, Dildy GA, Klassen M, Berra A, Watters C, Belfort MA, Romero R, Clark SL. Amniotic fluid embolism syndrome: analysis of the United States International Registry. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 2: 100083.
- 7) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医学会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会, 日本IVR学会. 産科危機的出血への対応指針2022. https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/shusanki_taioushishin2022.pdf. [2022.12.01]
- 8) 小田智昭, 金山尚裕. 羊水塞栓症(子宮型・心配虚脱型). *周産期医学* 2020; 50(8): 1404-1410.
- 9) 周産期委員会 妊産婦・胎児死亡減少のための小委員会. 周産期委員会報告 羊水塞栓症の子宮所見の臨床的検討. *日産婦誌* 2017; 69: 1467-1469.
- 10) 金山尚裕. 産科出血とDIC. 羊水塞栓症. *ICUとCCU* 2018; 42: 367-374.
- 11) 若狭明子, 植田初江, 竹内真. 妊産婦死亡の病理解剖. *病理と臨床* 2019; 37: 976-981.
- 12) 松林純, 若狭明子, 柳井広之. 血栓症/塞栓症と臓器障害. *診断病理* 2018; 35(4): 264-279.
- 13) Matsunaga S, Masuko H, Takai Y, Kanayama N, Seki H. Fibrinogen may aid in the early differentiation between amniotic fluid embolism and postpartum haemorrhage: a retrospective chart review. *Sci Rep* 2021; 11: 8379.

【連絡先】

新家 朱理
徳島赤十字病院
〒773-8502 徳島県小松島市小松島町字井利ノ口103番
電話: 088-532-2555 FAX: 088-532-6350
E-mail: krtkg15@gmail.com