

妊産婦死亡の予防に関する研究

荒木 勤

1. 前年度までの研究成果

妊産婦死亡、ニアミス症例の最近の動向につき後方視野的検討を行った。

調査対象は東北地方、関東地方、東海地方、近畿地方の産婦人科を有する200床以上の医療施設72病院である。妊産婦死亡の頻度は各施設によっても異なるが、全分娩の0.005%~0.27%、平均すると0.019%であった。

□その原因疾患では産科出血性ショックによるものが最も多く全妊産婦死亡の32.6%を占める。特に少産の時代を背景にして、帝王切開率が20~30%に上昇し、必然的に2回目以後の帝王切開症例が増加し、それに伴う術中の大量出血症例が問題となっている。

□羊水塞栓症、血栓性肺梗塞を含めた肺梗塞による母体死亡は全死亡数の13.0%を占めた。羊水塞栓症の発症の予知は非常に困難であり、発症を早期発見するファクターとして母体血中の胎児成分の混入を診断する方法を検討した。

□常位胎盤早期剥離に起因する母体死亡は全母体死亡の4.3%の頻度であったが、超音波画像診断による早期発見、出血性ショックに対する治療法の進歩により、常位胎盤早期剥離を直接の原因とする出血性ショックによる死亡率は減少している。

常位胎盤早期剥離の発生頻度は1000分娩に3例であるが、60%以上が妊娠中毒症との関与は認められない非妊娠中毒症性の症例であった。このうち30%がその発症因子として絨毛羊膜炎(CAM)の存在が示唆された。このことより常位胎盤早期剥離発症予知の手段として顆粒球エラストラーゼ陽性、母体CRP値が4.0mg/dl以上を警戒域として次年度への検討課題とした。

□HELLP症候群の発生頻度は10000分娩に2~3例であった。このうち90%に重症妊娠中毒症が合併していた。HELLP症候群に関与した母体死亡症例は全死亡の4.3%の頻度であった。いずれも血小板減少による出血傾向に加え、重症妊娠中

毒症による子癇発作を合併し、直接死因は脳出血(被核部出血)であった。次年度への検討課題として重症妊娠中毒症からHELLP症候群に至る臨床的背景を調査することとした。同時にHELLP症候群の病態解明に関して、血管内皮から放出される一酸化窒素(NO)活性とHELLP症候群との関連につき基礎研究を継続することとした。

□妊産婦の代謝異常に関連した母体死亡は、重症妊娠悪阻死亡例が全妊産婦死亡の4.3%にみられた。特にビタミンB1欠乏症によるWernicke脳症あるいはその類似症状を経て意識障害から母体死亡に至った症例が注目された。糖質中心の輸液は体内でのビタミンB1消費を亢進させるため、個々の症例に適したエネルギーバランスを考え、治療方法を設定する必要があると思われた。さらに治療に頑迷に抵抗する難治性症例において、妊娠のterminationの適応を再検討する必要があると考えられた。

2. リサーチクエストション

1. HELLP症候群、羊水塞栓症を簡易にみつけるリスクファクターは何か?
2. HELLP症候群、羊水塞栓症の予防は可能か?
3. 妊産婦死亡、ニアミス症例の最近の動向につき統計的検討を加える。

3. 今年度の研究成果

1) 研究方法

妊産婦死亡を減少させるためには、原因疾患の排除が最良の予防策である。とくに以前より妊産婦死亡、ニアミス症例と関連の深い羊水塞栓症、HELLP症候群、常位胎盤早期剥離や重篤な内科的合併症、さらに最近増加傾向にある肺血栓および脳血栓症、また重症妊娠悪阻に伴って出現する重篤な神経障害の原因とされるビタミンB1欠乏症(ウェルニッケ脳症)に注目し、これらの病態

生理を解明し、各症例に基づいた具体的な予防対策を立てて行くことを基本方針とした。

2) 総括

1. 産科出血性ショック：前回帝王切開例の胎盤前壁付着では癒着胎盤の可能性があり、慎重な術前診断が要求される。カラードップラーによる診断が有効である。また、あらかじめ術中出血が予測されるケースでは自己血確保、自己血輸血のシステムが、様々な輸血に関するトラブルに対して有効であると考えられた。

2. 肺血栓症：最近増加傾向にあるが、その背景因子として

①長期臥床：少産の時代、切迫流産防止のための長期臥床に加え、帝王切開後の長期臥床が血栓形成の誘因となる場合がある。

②下肢静脈血栓：血液凝固検査としてTAT、また炎症所見としてCRPがその指標として有用である。また超音波カラードップラー法による大腿静脈の描出が有効な検査法である。対策としては、安静中でも軽い下肢の運動、また帝王切開後のヘパリン投与、早期離床を励行すべきである。また低血圧妊婦、脈圧の低い妊婦は血栓形成の危険因子である。

3. 羊水塞栓症：誘発分娩、帝王切開中は母体への羊水流入の可能性が高い。その早期診断として胎児小腸由来のSTNの母体血中濃度（46U/ml以上）をCUT-OFF値として提案する。また分娩中に「気持ちが悪い」、「胸苦しい」等の羊水塞栓症を少しでも疑う症例はヘパリン、AT-Ⅲ、ウリナスタチン等の投与をためらうべきではない。

4. 常位胎盤早期剥離：非中毒症性早剥においては絨毛羊膜炎（CAM）が、その発生機序に強く関連していると思われる。母体頸管エラストラーゼ陽性例、CRP4.0mg/dl以上は常位胎盤早期剥離の発症を常に念頭において取り扱うべきである。また中毒症性早剥においては蛋白尿を認めた症例が87%と高率に認められ、警戒群として取り扱う。

5. HELLP症候群

①疫学的背景は、妊娠30週以降の発症が76%を占める。また初産婦に57%と多く妊娠中

毒症を合併した症例は96%と高頻度である。この内、重症型は84%を占め特にPH型が最も多く、重症妊娠中毒症が本症候群に至る可能性が極めて高い。母体死亡例は急激な血小板減少に子癇発作を合併し脳出血から死亡に至るケースがほとんどである。なお血小板が6万以下に低下する症例は53%であった。また初発症状は上腹部痛が45%と最も多いが、これに対し安易に副交感遮断剤、臭化ブチルスコポラミン（ブスコパン）の投与が施行され、血管攣縮を助長したと思われる母体死亡例の報告があり今後の警鐘となると思われる。

②またHELLP症候群の病態として血管攣縮の関与があげられるが、血管内皮由来の一酸化窒素（NO）産生能とHELLP症候群との関連につき、基礎的研究が現在すすめられているが、内皮障害に伴うNOの基質たるアルギニンの利用障害に加え、重症妊娠中毒症においては、栄養障害的にアルギニンの摂取障害や蛋白尿に伴う排泄過多がNOの産生障害を招いている可能性が示唆された。

③さらに血管攣縮を外来レベルでチェックすべく、末梢循環での血圧波形を分析する試みが現在施行され、HELLP症候群に至る様な重症妊娠中毒症ではその収縮波形に独特の3峰構造を呈するものがあり、今後症例を増やし検討する予定である。

6. 3次救命救急施設における妊産婦死亡の実態調査

厚生省健康政策局指導課に登録されている全国128施設へのアンケート調査により以下の結果を得た。

①50%の救命救急センターにおいて妊産婦死亡の救命処置がおこなわれている。

②自宅、路上等の医療施設以外の突発的発症症例は、産科を通さず、ダイレクトにセンター搬送が行われ、産科的情報の乏しい背景もあり、正確な妊産婦死亡統計の把握の妨げになっている可能性があり、今後長屋班の統計結果とあわせ、あらためてシステム再編をふく

め考慮する必要がある。

7. 母体死亡時、ニアミス症例の胎児管理

産科救急の特殊性として、母体救命が第一義とされた時代から、最近の胎児医学の発達に伴い、母児両者の救命の時代へと移りつつある。その際、母体死亡例、脳死例での生存胎児の取扱いに関しては倫理的観点も含め多くの問題をかかえたままであり、今回の研究のひとつの大きな問題提起として次年度に検討する。

8. 妊産婦死亡に至る内科合併症について

白血病を含めた悪性新生物合併による妊産婦死亡が増加傾向にある。特に胃癌合併妊娠は、進行癌であるケースが多く、また症状が妊娠悪阻と類似している点、見過ごされがちであり、上部消化管内視鏡検査はその早期発見に有用と考えられる。また、妊娠に伴う生理的血液希釈の障害から諸臓器での血栓による母体死亡例も報告されており、妊産婦のヘマトクリット値は妊娠初期から十分に注意を払う必要がある。Hctが38%以上は血栓形成の危険域として慎重に管理すべきである。

9. 妊産婦代謝異常、重症妊娠悪阻からウェルニッケ脳症への背景因子の研究

重症妊娠悪阻によるビタミンB1の慢性的欠乏または利用障害から、ときにイリバーシブルな重篤な神経学的後遺症にいたる症例の報告があいつぎ、看過できない状況にある。今回の調査では血清ビタミンB1濃度と赤血球トランスフェラーゼに関しては、重症妊娠悪阻症例と対象群に有為差は認められなかった。一方で重症妊娠悪阻症例では著しい血液濃縮状態にあることが判明し、代謝異常の対処とともに血液濃縮による脳血栓発生の予防をも考え、治療にあたるべきである。

また神経症状の出現を見た場合は、非可逆的な

後遺症に至る前に最終的な治療として妊娠の中絶も考えねばならない。その適応に関し、アンケート調査も含め、慎重に検討すべきである。

4. 今後の研究方針

1) 前年度に引き続き、羊水塞栓症、HELLP症候群、常位胎盤早期剥離につき症例を集積し後方視野の検索を加え、発症の予知、早期発見に有効と思われるファクターを得る。

2) 最近増加傾向にあるMRSAを起炎菌とする産褥熱から肺血性ショックをきたす症例に対する予防対策につき検討する。

3) 血栓性肺梗塞に関して、そのハイリスク妊婦のマネージメントについて実際の治療法を検討する。また妊婦健診において、妊婦貧血のみならず血液濃縮の有無についても注意を払うべく、血栓形成につながる高ヘマトクリット値の危険域を設定する。

4) 重症妊娠悪阻症例において、ビタミンB1負荷試験を行い、利用率の検討を行う。また神経障害の原因として血液濃縮による脳血栓の有無、低Na血症につき再検討する。さらに治療抵抗性の症例に対する人工妊娠中絶の適応に関し、全国規模でアンケート調査をおこなう予定である。

5) 母体死亡に至る内科合併症妊娠に関して、救命例と死亡に至った症例を比較し、他科とのチーム医療による集学的治療の実態を明らかにする。

6) 母体死亡例、脳死例での生存胎児の取扱いに関しては倫理的、社会的、法的に多くの問題を包含しており、一定の見解は得られていない。特に脳死妊婦の胎児管理に対し、研究班としてのガイドラインについて試案を作成し、次年度への問題提起としたい。

 **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

2) 総括

1. 産科出血性ショック: 前回帝王切開の胎盤前壁付着では癒着胎盤の可能性があり、慎重な術前診断が要求される。カラードップラーによる診断が有効である。また、あらかじめ術中出血が予測されるケースでは自己血確保、自己血輸血のシステムが、様々な輸血に関するトラブルに対して有効であると考えられた。

2. 肺血栓症: 最近増加傾向にあるが、その背景因子として

(1) 長期臥床: 少産の時代、切迫流産防止のための長期臥床に加え、帝王切開後の長期臥床が血栓形成の誘因となる場合がある。

(2) 下肢静脈血栓: 血液凝固検査として TAT、また炎症所見として CRP がその指標として有用である。また超音波カラードップラー法による大腿静脈の描出が有効な検査法である。対策としては、安静中でも軽い下肢の運動、また帝王切開後のヘパリン投与、早期離床を励行すべきである。また低血圧妊婦、脈圧の低い妊婦は血栓形成の危険因子である。

3. 羊水塞栓症: 誘発分娩、帝王切開中は母体への羊水流入の可能性が高い。その早期診断として胎児小腸由来の STN の母体血中濃度(46U/ml 以上)を CUT-OFF 値として提案する。また分娩中に「気持ちが悪い」、「胸苦しい」等の羊水塞栓症を少しでも疑う症例はヘパリン、AT- 、ウリナスタチン等の投与をためらうべきではない。

4. 常位胎盤早期剥離: 非中毒症性早剥においては絨毛羊膜炎(CAM)が、その発生機序に強く関与していると思われる。母体頸管エラストーゼ陽性例、CRP4.0mg/dr 以上は常位胎盤早期剥離の発症を常に念頭において取り扱うべきである。また中毒症性早剥においては蛋白尿を認めた症例が 87%と高率に認められ、警戒群として取り扱う。

5. HELLP 症候群

(1) 疫学的背景は、妊娠 30 週以降の発症が 76% を占める。また初産婦に 57%と多く妊娠中毒症を合併した症例は 96%と高頻度である。この内、重症型は 84%を占め特に PH 型が最も多く、重症妊娠中毒症が本症候群に至る可能性が極めて高い。母体死亡例は急激な血小板減少に子癇発作を合併し脳出血から死亡に至るケースがほとんどである。なお血小板が 6 万以下に低下する症例は 53%であった。また初発症状は上腹部痛が 45%と最も多いが、これに対し安易に副交感遮断剤、臭化ブチルスコポラミン(ブスコパン)の投与が施行され、血管攣縮を助長したと思われる母体死亡例の報告があり今後の警鐘となると思われた。

(2) また HELLP 症候群の病態として血管攣縮の関与があげられるが、血管内皮由来の一酸化窒素(NO)産生能と HELLP 症候群との関連につき、基礎的研究が現在すすめられているが、内皮障害に伴う NO の基質たるアルギニンの利用障害に加え、重症妊娠中毒症においては、栄養障害的にアルギニンの摂取障害や蛋白尿に伴う排泄過多が NO の産生障害を招いている可能性が示唆された。

(3)さらに血管攣撃縮を外来レベルでチェックすべく、末梢循環での血圧波形を分析する試みか現在施行され、HELLP 症候群に至る様な重症妊娠中毒症ではその収縮波形に独特の3峰構造を呈するものがあり、今後症例を増やし検討する予定である。

6.3 次救命救急施設における妊産婦死亡の実態調査

厚生省健康政策局指導課に登録されている全国 128 施設へのアンケート調査により以下の結果を得た。

(1)50%の救命救急センターにおいて妊産婦死亡の救命処置がおこなわれている。

(2)自宅、路上等の医療施設以外の突発的発症症例は、産科を通さず、ダイレクトにセンター搬送が行われ、産科的情報の乏しい背景もあり、正確な妊産婦死亡統計の把握の妨げになっている可能性があり、今後長屋班の統計結果とあわせ、あらためてシステム再編をふくめ考慮する必要がある。

7. 母体死亡時、ニアミス症例の胎児管理

産科救急の特殊性として、母体救命が第一義とされた時代から、最近の胎児医学の発達に伴い、母児両者の救命の時代へと移りつつある。その際、母体死亡例、脳死例での生存胎児の取扱いに関しては倫理的観点も含め多くの問題をかかえたままであり、今回の研究のひとつの大きな問題提起として次年度に検討する。

8. 妊産婦死亡に至る内科合併症について

白血病を含めた悪性新生物合併による妊産婦死亡が増加傾向にある。特に胃癌合併妊娠は、進行癌であるケースが多く、また症状が妊娠悪阻と類似している点、見過ごされがちであり、上部消化管内視鏡検査はその早期発見に有用と考えられる。また、妊娠に伴う生理的血液希釈の障害から諸臓器での血栓による母体死亡例も報告されており、妊産婦のヘマトクリット値は妊娠初期から十分に注意を払う必要がある。Hct が 38%以上は血栓形成の危険域として慎重に管理すべきである。

9. 妊産婦代謝異常、重症妊娠悪阻からウェルニッケ脳症への背景因子の研究

重症妊娠悪阻によるビタミン B1 の慢性的欠乏または利用障害から、ときにイリパーシブルな重篤な神経学的後遺症にいたる症例の報告があいつぎ、看過できない状況にある。今回の調査では血清ビタミン B1 濃度と赤血球トランスケトラーゼに関しては、重症妊娠悪阻症例と対象群に有為差は認められなかった。一方で重症妊娠悪阻症例では著しい血液濃縮状態にあることが判明し、代謝異常の対処とともに血液濃縮による脳血栓発生の予防をも考え、治療にあたるべきである。

また神経症状の出現を見た場合は、非可逆的な後遺症に至る前に最終的な治療として妊娠の中絶も考えねばならない。その適応に関し、アンケート調査も含め、慎重に検討すべきである。