

Conflict of interest statement

The authors declare that they do not have conflict of interest with respect to this manuscript.

Acknowledgements

We wish to thank C. Wakamatsu for her expert technical assistance. This study was supported in part by Grants-in-Aid from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (17590490) and the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (Research on Measures for Intractable Diseases).

References

- [1] Makris M, Leach M, Beauchamp NJ, Daly ME, Cooper PC, Hampton KK, Bayliss P, Peake IR, Miller GJ, Preston FE. Genetic analysis, phenotypic diagnosis, and risk of venous thrombosis in families with inherited deficiencies of protein S. *Blood* 2000;95:1935–41.
- [2] Dahlbäck B. Protein S and C4b-binding protein: components involved in the regulation of the protein C anticoagulant system. *Thromb Haemost* 1991;66:49–61.
- [3] Hackeng TM, van 't Veer C, Meijers JC, Bouma BN. Human protein S inhibits prothrombinase complex activity on endothelial cells and platelets via direct interactions with factors Va and Xa. *J Biol Chem* 1994;269:21051–8.
- [4] Koppelman SJ, Hackeng TM, Sixma JJ, Bouma BN. Inhibition of the intrinsic factor X activating complex by protein S: evidence for a specific binding of protein S to factor VIII. *Blood* 1995;86:1062–71.
- [5] Hackeng TM, Sere KM, Tans G, Rosing J. Protein S stimulates inhibition of the tissue factor pathway by tissue factor pathway inhibitor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3106–11.
- [6] Rosing J, Maurissen LF Tchaikovski SN, Tans G, Hackeng TM. Protein S is a cofactor for tissue factor pathway inhibitor. *Thromb Res* 2008(SV):60–3.
- [7] Ndonwi M, Broze Jr G. Protein S enhances the tissue factor pathway inhibitor inhibition of factor Xa but not its inhibition of factor VIIa-tissue factor. *J Thromb Haemost* 2008;8:1044–6.
- [8] Saller F, Brisset AC, Tchaikovski SN, Azevedo M, Chrast R, Fernandez JA, Schapira M, Hackeng TM, Griffin JH and Angelillo-Scherer A. Generation and phenotypic analysis of protein S-deficient mice. *Blood*. In Press 2009.
- [9] Walker FJ. Regulation of activated protein C by protein S. The role of phospholipid in factor Va inactivation. *J Biol Chem* 1981;256:11128–31.
- [10] Lu D, Xie RL, Rydzewski A, Long GL. The effect of N-linked glycosylation on molecular weight, thrombin cleavage, and functional activity of human protein S. *Thromb Haemost* 1997;77:1156–63.
- [11] Long GL, Lu D, Xie RL, Kalafatis M. Human protein S cleavage and inactivation by coagulation factor Xa. *J Biol Chem* 1998;273:11521–6.
- [12] Borgel D, Gaussem P, Garbay C, Bachelot-Loza C, Kaabache T, Liu WQ, Brohard-Bohn B, Le Bonniec B, Aiach M, Gandrille S. Implication of protein S thrombin-sensitive region with membrane binding via conformational changes in the gamma-carboxyglutamic acid-rich domain. *Biochem J* 2001;360:499–506.
- [13] Saller F, Villoutreix BO, Amelot A, Kaabache T, Le Bonniec BF, Aiach M, Gandrille S, Borgel D. The gamma-carboxyglutamic acid domain of anticoagulant protein S is involved in activated protein C cofactor activity, independently of phospholipid binding. *Blood* 2005;105:122–30.
- [14] Saller F, Kaabache T, Aiach M, Gandrille S, Borgel D. The protein S thrombin-sensitive region modulates phospholipid binding and the gamma-carboxyglutamic acid-rich (Gla) domain conformation in a non-specific manner. *J Thromb Haemost* 2006;4:704–6.
- [15] Yamazaki T, Hamaguchi M, Katsumi A, Kagami K, Kojima T, Takamatsu J, Saito H. A quantitative protein S deficiency associated with a novel nonsense mutation and markedly reduced levels of mutated mRNA. *Thromb Haemost* 1995;74:590–5.
- [16] Iwaki T, Mastushita T, Kobayashi T, Yamamoto Y, Nomura Y, Kagami K, Nakayama T, Sugiura I, Kojima T, Takamatsu J, Kanayama N, Saito H. DNA sequence analysis of protein S deficiency identification of four point mutations in twelve Japanese subjects. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:155–60.
- [17] Higuchi R. Recombinant PCR. In: innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, editors. *PCR Protocols*. San Diego, CA: Academic Press; 1990. p. 177–83.
- [18] Whitt M, Buonocore L, Rose JK. Liposome-mediated transfection. *Curr Protoc Immunol* 2001 Chapter 10:Unit 10.6.
- [19] Espinosa-Parrilla Y, Yamazaki T, Sala N, Dahlbäck B, Garcia de Frutos P. Protein S secretion differences of missense mutants account for phenotypic heterogeneity. *Blood* 2000;95:173–9.
- [20] Giri TK, Garcia de Frutos P, Yamazaki T, Villoutreix BO, Dahlbäck B. In vitro characterisation of two naturally occurring mutations in the thrombin-sensitive region of anticoagulant protein S. *Thromb Haemost* 1999;82:1627–33.
- [21] Okada H, Yamazaki T, Takagi A, Murate T, Yamamoto K, Takamatsu J, Matsushita T, Naoe T, Kunishima S, Hamaguchi M, Saito H, Kojima T. In vitro characterization of missense mutations associated with quantitative protein S deficiency. *J Thromb Haemost* 2006;4:2003–9.
- [22] Brown MA, Stenberg LM, Persson U, Stenflo J. Identification and purification of vitamin K-dependent proteins and peptides with monoclonal antibodies specific for gamma-carboxyglutamyl (Gla) residues. *J Biol Chem* 2000;275:19795–802.
- [23] Dahlbäck B, Hildebrand B, Malm J. Characterization of functionally important domains in human vitamin K-dependent protein S using monoclonal antibodies. *J Biol Chem* 1990;265:8127–35.
- [24] Cooper DN. Human gene mutations affecting RNA processing and translation. *Ann Med* 1993;25:11–7.
- [25] Okamoto Y, Yamazaki T, Katsumi A, Kojima T, Takamatsu J, Nishida M, Saito H. A novel nonsense mutation associated with an exon skipping in a patient with hereditary protein S deficiency type I. *Thromb Haemost* 1996;75:877–82.
- [26] Wang CS, Cooper TA. Splicing in disease: disruption of the splicing code and the decoding machinery. *Nature Rev Genet* 2007;8:749–61.
- [27] Okada H, Takagi A, Murate T, Adachi T, Yamamoto K, Matsushita T, Takamatsu J, Sugita K, Sugimoto M, Yoshioka A, Yamazaki T, Saito H, Kojima T. Identification of protein S alpha gene mutations including four novel mutations in eight unrelated patients with protein S deficiency. *Br J Haematol* 2004;126:219–25.
- [28] Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999;93:1798–808.

術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療

—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討—

山本 晃士¹⁾ 西脇 公俊²⁾ 加藤 千秋¹⁾ 花井 慶子¹⁾ 菊地 良介¹⁾
 柴山 修司¹⁾ 柳野 正人³⁾ 木内 哲也⁴⁾ 上田 裕一⁵⁾ 高松 純樹¹⁾

＜背景・目的＞手術関連死亡の最大原因は術中の大量出血であるが、その背景には外科的手技による止血が不可能な希釈性凝固障害という病態が存在する。したがって術中の大量出血を未然に防ぐには止血のための輸血治療が必要であり、その治療指針の確立が急務である。＜方法・結果＞術中の大量出血・大量輸血症例を後方視的に調査した結果、その60%強を胸部大動脈瘤手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術が占めていた。術中大量出血の背景にある止血不全の主要因は、出血量の増加にともなう凝固因子（特にフィブリノゲン）の喪失、枯渇であると考えられた。そこで上記症例の手術中に起こった低フィブリノゲン血症に対し、クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行ったところ、速やかなフィブリノゲン値の上昇と止血の改善、および術中出血量・輸血量の顕著な減少（平均で30～40%減）を認めた。＜結論＞術中の出血量増加時には、フィブリノゲン値を確認した上で速やかにフィブリノゲン濃縮製剤を投与することが、大量出血・大量輸血を未然に防ぎ、手術患者の予後改善に大きく貢献するとともに、血液製剤の使用削減・有効利用につながると考えられた。

キーワード：大量出血，希釈性凝固障害，低フィブリノゲン血症，胸部大動脈瘤，肝臓移植術

緒 言

手術関連死亡の最大の原因は術中の大量出血である。大量出血時には循環血液量の維持や赤血球輸血が重要であることは言うまでもないが、希釈性凝固障害が引き起こす止血不全に対する治療が大量出血を未然に防ぐ鍵となる¹⁾²⁾。従来、術中の大量出血および止血不全に対しては新鮮凍結血漿および濃厚血小板製剤の投与が標準的な治療であったが、その効果は不十分であることが多く、止血のための真に有効な輸血治療の確立が急務である。本研究はまず術中大量出血時の止血不全の病態機序を解明するため、術中に大量出血をきたすことの多い基礎疾患・術式について後方視的な調査を行い、術中の止血・凝固能を詳細に解析した。その上で、新鮮凍結血漿投与に替わる新たな治療としてクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行い、凝固検査値および止血の改善度、術中の出血量・輸血量、患者の予後等に及ぼす影響を検討した。以上を通じて、術中大量出血時における止血の

ための輸血指針を提言したい。

方 法

まず術中の大量出血症例の実態を把握するため、当院において2005年1月から2006年12月までの2年間、術中に4,000ml以上の大量出血をきたした症例、および濃厚赤血球製剤20単位以上の大量輸血を行った症例のカルテ調査を行った。調査項目は、年齢・性別、疾患名、術式、術前状態、出血量、輸血量、術前・術中の血液凝固検査データ、生命予後などである。

次に、上記の検討によって明らかとなった術中大量出血をきたしやすい基礎疾患・術式について、術中出血量の増加時における凝固能の変化を解析し、止血不全に至る要因につき検討した。具体的には、胸部大動脈瘤症例、肝臓移植術症例、肝臓癌・肝門部癌症例において、循環血液量に相当するほどの大量出血をきたした場合、一定の時間間隔でヘモグロビン値および血小板数測定と血液凝固検査（PT，APTT，フィブリノ

1) 名古屋大学医学部附属病院輸血部

2) 名古屋大学医学部附属病院麻酔科

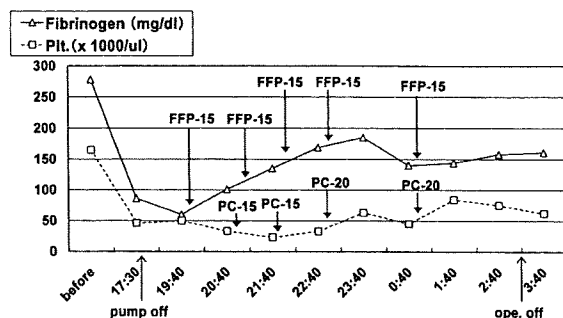
3) 名古屋大学医学部附属病院腫瘍外科

4) 名古屋大学医学部附属病院移植外科

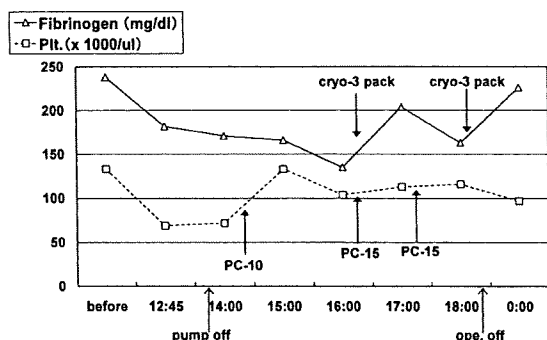
5) 名古屋大学医学部附属病院胸部外科

〔受付日：2009年3月31日，受理日：2009年8月12日〕

A A patient treated with fresh frozen plasma
(71-year-old woman with dissecting thoracic aortic aneurysm)



B A patient treated with cryoprecipitate
(72-year-old man with ascending thoracic aortic aneurysm)



C A patient treated with fibrinogen concentrate
(64-year-old man with thoracic and abdominal aortic aneurysm)

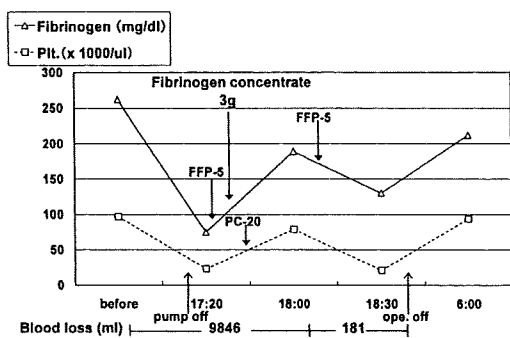


Fig. 1 Time course of fibrinogen levels and platelet counts during surgery in patients with thoracic aortic aneurysm. A: a case treated with fresh frozen plasma as hemostatic therapy; B: a case treated with cryoprecipitate (cryo); C: a case treated with fibrinogen concentrate. FFP: fresh frozen plasma (units); PC: platelet concentrate (units); Plt.: platelet counts; before: before operation; ope. off: the end of operation.

ゲン値の測定)を行った。止血のための輸血治療としてまず新鮮凍結血漿や濃厚血小板製剤の投与を行い、凝固検査値および実際の止血の改善度を評価した。そして止血に難渋するような全身性の出血傾向を認めた場合には、凝固検査値を確認した上でクリオプレシビテート製剤(当院輸血部にてあらかじめ新鮮凍結血漿

5単位製剤より作製し-40℃で保存しておいたもの)を3パック(新鮮凍結血漿15単位分)もしくはフィブリノゲン濃縮製剤(フィブリノゲン-HT®)3gの投与を行い、その後の出血量と血小板数・血液凝固能(PT, APTT, フィブリノゲン値)の変化、および実際の止血の改善度について検討した。フィブリノゲン補充効果の高いこれらの製剤を投与することで、術中の大量出血を食い止めることができるかどうか、血液検査値の評価も含めて新鮮凍結血漿投与の場合との比較検討を行った。なお、肝臓移植術の一部症例では2005年8月より術中にフィブリノゲン濃縮製剤を使用している³⁾。

2008年からは、胸部外科手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌手術症例において術中の出血量増加時に血中フィブリノゲン値の即時評価を行い、低フィブリノゲン血症を認めた場合にはすみやかにフィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充治療を積極的に行って、その止血効果を検討した。この新たな止血治療が各手術における出血量・輸血量の増減に及ぼす効果について、出血量に応じて迅速にフィブリノゲン値測定およびフィブリノゲン補充を行っていなかった2007年までの実態と比較検討した。

なお本研究の実施に際しては、手術中の止血治療として保険適応のないフィブリノゲン濃縮製剤を投与することについて院内倫理委員会の承認を得た。また、本研究の対象となる可能性のある手術予定の患者に対しては、あらかじめ大量出血が起こる可能性について説明し、その際の治療としてクリオプレシビテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤を投与することがある旨を話し、書面での同意を取得した。

結 果

2005年から2006年の2年間に83例の術中大量出血(4,000ml以上)もしくは大量輸血(赤血球製剤20単位以上)症例を認めたが、そのうち特に多かったのは胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術(24例:29%)、肝臓移植術(14例:17%)、肝臓癌・肝門部癌切除術(14例:17%)の3つであり、次いで心臓弁膜症(9例:11%)、産婦人科手術(3例)、腎臓癌摘出術(2例)であった。手術症例の術前の血液凝固検査値を見てみると、胸部大動脈瘤症例では約3分の2の症例でFDPおよびD-dimerの軽度~中等度上昇を認めた。また肝硬変を背景とする肝臓移植術、肝臓癌摘出術症例のほとんどで血小板数の低下、PTの延長(60%未満)およびフィブリノゲン値の低下(150mg/dl以下)を認めた。しかし、止血目的の輸血治療の必要性を判断するのに必須な凝固検査が術中に行われていた症例はごく一部であり、一般的には行われていないことが明らかとなった。術中大量出血症例においては、フィブリノゲン値を術中

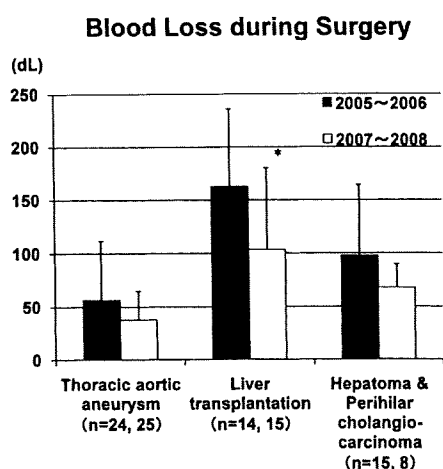


Fig. 2 Volume of blood loss during surgery in cases with massive hemorrhage ($> 4,000\text{ml}$) or massive transfusion ($> \text{RCC } 20\text{U}$). We performed a comparative analysis (2005 ~ 2006 vs. 2007 ~ 2008) in patients with thoracic aortic aneurysm (n = 24 in 2005 ~ 2006, n = 25 in 2007 ~ 2008), liver transplantation (n = 14 in 2005 ~ 2006, n = 15 in 2007 ~ 2008), and hepatoma/perihilar cholangiocarcinoma (n = 15 in 2005 ~ 2006, n = 8 in 2007 ~ 2008). Closed bars: cases in 2005 ~ 2006; Open bars: cases in 2007 ~ 2008. The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ (by unpaired t-test).

に測定した症例 (全 83 例中 28 例) の約 90% で 150 mg/dl 以下, 約 60% で 100mg/dl 以下を示しており, 極度の低フィブリノゲン血症が止血不全の要因であると考えられた。

次に, 胸部大動脈瘤手術症例において術中の出血量増加時における止血凝固能の変化を評価するため, 人工心肺離脱 1 時間前から 1 時間ごとに血小板数の測定および血液凝固検査を行った。術中に 4,000ml を超える出血をきたした場合, ほとんどの症例で血小板数は 50,000/ μl 以下に減少 (13 例中 12 例), フィブリノゲン値は 150mg/dl 以下に低下 (13 例中 11 例) しており, PT の最低値は平均で 23.6% と著明な出血傾向を認めた。止血のために血小板製剤, 新鮮凍結血漿の輸血が行われた, 代表的な 1 症例の検査値の推移を示す (Fig. 1A)。大量の血小板製剤, 新鮮凍結血漿の輸血にもかかわらず血小板数やフィブリノゲン値はすみやかに改善せず, 良好な止血が得られずに長時間を止血に要した。一方, 出血量の増加時にフィブリノゲン値の低下 (150mg/dl 以下) を認めた際, クリオプレシピテート 3 パック (新鮮凍結血漿 15 単位分) もしくはフィブリノゲン濃縮製剤 3g の投与を行った症例の検査値の推移を示す (Fig. 1B, C)。この治療によってフィブリノゲン値は 60~100 mg/dl ほど上昇し, それとともに止血は良好となった。Fig. 1C に示すように, フィブリノゲン値が一気に止血レベルまで上昇したことによりほぼ止血は達成され,

さらなる出血量の増加を防ぐことができた。

このような新たな止血治療が, 術中の出血量および輸血量に及ぼす影響について解析した。術中大量出血をきたしやすい代表的な手術である胸部大動脈瘤手術, 肝臓移植術, 肝臓癌・肝門部癌摘出術において, 4,000 ml 以上の術中大量出血を認めたか, あるいは赤血球製剤 20 単位以上の大量輸血を行った症例を取り上げ, 術中の止血治療としては新鮮凍結血漿の投与が一般的であった 2005~2006 年と, ほとんどのケースでクリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充を行った 2007 年~2008 年とで術中の平均出血量・輸血量を比較検討した。

まず術中出血量について見ると (Fig. 2), 2007~2008 年の胸部大動脈瘤手術 25 例 (うちクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 21 例) の 1 例平均出血量は 3,764ml で, 2005~2006 年 (24 例) の 1 例平均 5,647ml と比べて約 33% 減少していた。同様に 2007~2008 年の肝臓移植術 15 例 (うちフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 14 例) の平均出血量は 10,330 ml で, 2005~2006 年 (14 例) の平均 16,280ml と比べて 37% の減少であり, 肝臓癌・肝門部癌切除術では 2007~2008 年の 8 例 (うちフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 6 例) の平均出血量が 6,796ml で, 2005~2006 年 (15 例) の平均 9,782ml と比べて 31% の減少と, 3 つの手術とも顕著な減少を認めている。

上記の大量出血・大量輸血症例における術中輸血量について解析してみると (Fig. 3), 2007~2008 年の胸部大動脈瘤手術 25 例での 1 例平均は赤血球製剤 (RCC) 32.6 単位, 新鮮凍結血漿 (FFP) 46.1 単位, 血小板製剤 (PC) 37.2 単位であり, 1 例当たりの血液製剤平均使用量は 2005~2006 年 (24 例) の平均 (RCC 39.7 単位, FFP 62.5 単位, PC 47.7 単位) と比べて 23% の減少であった。肝臓移植術では 2007~2008 年 (15 例) の 1 例平均輸血量が RCC 18.8 単位, FFP 16.1 単位, PC 10.3 単位であり, 2005~2006 年 (14 例) の平均 (RCC 53.6 単位, FFP 47.1 単位, PC 34.6 単位) と比べて 1 例当たり 67% 減と著明に減少していた。肝臓癌・肝門部癌摘出術においては 2007~2008 年 (8 例) の 1 例平均輸血量が RCC 16.5 単位, FFP 25.3 単位, PC 3.8 単位であり, 2005~2006 年 (15 例) の平均 (RCC 34.4 単位, FFP 29.7 単位, PC 15.3 単位) と比べて 1 例当たり 43% の減少であった。

2007 年は術中のフィブリノゲン補充治療としてクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行ったが, クリオプレシピテート中に含まれるフィブリノゲン量を測定したところ, 新鮮凍結血漿 5 単位製剤間でのばらつきが大きく (n=10; 平均値 658 mg, 最低値 423mg, 最高値 749mg), クリオプレシピ

Number of transfusion units used during surgery

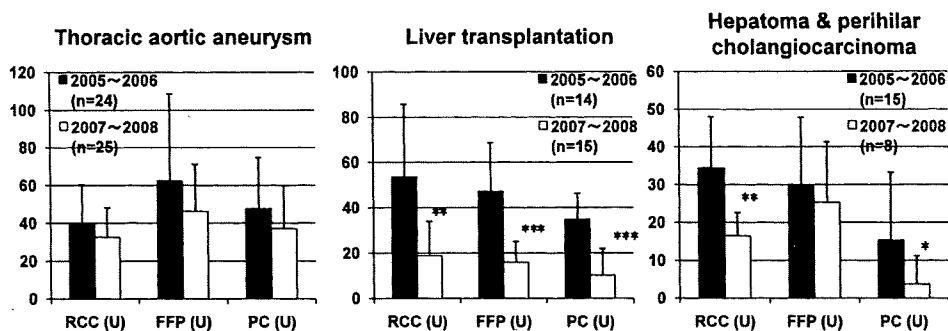


Fig. 3 Transfusion units during surgery in cases with massive hemorrhage (> 4,000ml) or massive transfusion (> RCC 20U). We performed a comparative analysis (2005~2006 vs. 2007~2008) in patients with thoracic aortic aneurysm (n=24 and 25), liver transplantation (n=14 and 15), and hepatoma/perihilar cholangiocarcinoma (n=15 and 8). Closed bars: cases in 2005~2006; Open bars: cases in 2007~2008. The data are presented as the mean ± SD. **p*<0.05; ***p*<0.001; ****p*<0.0001 (by unpaired *t*-test).

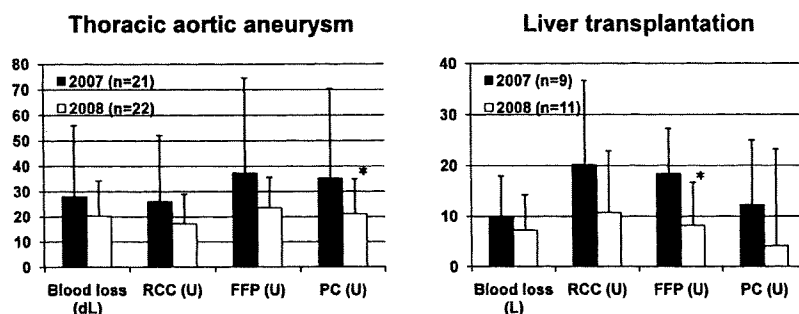


Fig. 4 Volume of blood loss and number of transfusion units during surgery in cases treated with fibrinogen concentrate. We performed a comparative analysis (2007 vs. 2008) in patients with thoracic aortic aneurysm (n = 21 and 22) and liver transplantation (n = 9 and 11). Closed bars: cases in 2007; Open bars: cases in 2008. The data are presented as the mean ± SD. * *p* < 0.05 (by unpaired *t*-test).

テート3パック(新鮮凍結血漿15単位分)の投与ではフィブリノゲン濃縮製剤3gの投与に比べて、血中フィブリノゲン値の上昇度が鈍い傾向を認めた。そこで2008年は術中の低フィブリノゲン血症に対し、原則としてフィブリノゲン濃縮製剤を投与することとした。術中の出血量が1,500~2,000mlに達した時点でただちにフィブリノゲン値を測定し、150mg/dlを下回っているか、それを下回る勢いで出血が続いていると判断された場合には、フィブリノゲン濃縮製剤3gの投与を行い、不十分なら再投与するという、より積極的なフィブリノゲン補充を行った。胸部外科手術および肝臓移植術の術中にフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行った全症例における平均出血量・輸血量について、2007年と2008年の比較検討結果を示す(Fig. 4)。2008年の胸部外科手術22例(うち胸部大動脈瘤17例)での術中平均出血量は2,033mlで、2007年(21例、うち胸部大動脈瘤

19例)の平均2,804mlと比べて27%の減少を認めた。1例当たりの平均輸血量は2008年がRCC17.3単位、FFP23.6単位、PC21.1単位で、2007年(RCC26.1単位、FFP37.3単位、PC35.2単位)と比べて37%の減少であった。一方、2008年の肝臓移植術11例での術中平均出血量は7,252mlで、2007年(9例)の平均9,873mlと比べて27%の減少であり、1例当たりの平均輸血量も2008年はRCC10.7単位、FFP8.2単位、PC4.1単位で、2007年(RCC20.2単位、FFP18.4単位、PC12.2単位)と比べて55%の著明な減少を認めた。なお、2008年にフィブリノゲン濃縮製剤を術中投与した全54例(肝臓、肝門部癌等の消化器外科症例、血管外科症例を含む)における本製剤の総投与量は253g(1例平均4.7g)であった。最後に、術中のクリオプレシビテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与が手術患者の予後に与える影響を検討した。術中の大量出血が原因と考えられた術後

2週間以内の早期死亡症例数は、2007年が1例（胸部解離性大動脈瘤）、2008年は2例（胸腹部大動脈瘤、胆嚢癌）で、両製剤の投与を行っていなかった2006年までの4分の1程度に減少した。

考 察

本研究により、術中に大量出血をきたしやすい患者の基礎疾患および術式として、胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術が代表的なものであることが明らかとなった。その原因として、胸部大動脈瘤症例では瘤局所における線溶亢進を主体とした消費性凝固障害（サイレントDIC）および出血量増加による凝固因子の漏出、枯渇が考えられた。また肝硬変を背景とした肝臓癌および肝臓移植術症例では、血小板減少および凝固因子の産生低下と、臓器自体の易出血性が出血傾向をまねいていると推測された。術中の大量出血時に凝固検査が行われている症例は非常に少なく、大量出血時に起こる希釈性凝固障害の評価およびそれに対する適切な止血治療が行われているとは言い難い現状であることが明らかとなった。

術中大量出血をきたした症例では、フィブリノゲン値が150mg/dlを下回ってくるとoozingを主体とする全身性の出血傾向が現れ、外科的処置では止血不可能となる。血小板の凝集にはフィブリノゲンが必須であることから、術中大量出血時に起こる希釈性凝固障害および止血不全の本態は高度な低フィブリノゲン血症であると考えられた。血液製剤の使用指針では、新鮮凍結血漿の投与基準はフィブリノゲン値100mg/dl以下とされているが、術中出血が持続している場合、検体採取時と検査結果確認時には30分～1時間近い時間差があると考えられ、術野における止血不全が始まっている時点でのフィブリノゲン値は150mg/dl前後であると予想される。したがって、実際の製剤投与時には測定結果よりさらに低フィブリノゲン血症が進行していると考えられるため、止血のためのフィブリノゲン補充治療はフィブリノゲン値100mg/dl以下での開始では遅く、150mg/dlを目安に行うのが適切であると言えよう。出血が持続している状況で血中フィブリノゲン値を一気に止血可能域（150～200mg/dl以上）に上げるためには、含有するフィブリノゲン濃度がけって高くなく上に溶解から投与完了まで長時間を要する新鮮凍結血漿の投与は不適切かつ不十分であり⁴⁾⁵⁾、フィブリノゲンを高濃度に含有する製剤を短時間で投与することが必要であると考えられた⁶⁾⁷⁾。肝移植症例では血中ADAMTS13が著減してlarge multimer vWFによる血小板血栓形成が臓器障害を招く恐れがあり、新鮮凍結血漿の投与が有益である可能性もあるが、術中の

新鮮凍結血漿投与という短期的なADAMTS13補充が肝移植患者の術後予後に影響するかどうかについては、今後の検討を待つべきであろう。

クリオプレシピテートとフィブリノゲン濃縮製剤を比較すると、ウイルス不活化処理の有無、備蓄量の確保、フィブリノゲン含有量などから総合的に考えて、フィブリノゲン濃縮製剤の使用が推奨される。海外では術中の低フィブリノゲン血症に対し、米国ではクリオプレシピテートが⁸⁾、また欧州ではフィブリノゲン濃縮製剤の投与が推奨されており⁹⁾¹⁰⁾、いずれも供給体制が確立している。我が国でも一刻も早く、術中大量出血時の低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン濃縮製剤が使用できるよう、厚生労働省および日本赤十字社へ働きかけが必要であると考えられる。

本研究により、術中の出血量増加時に適宜フィブリノゲン値を測定し、低フィブリノゲン血症に対してはクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤を投与して積極的にフィブリノゲン補充を行うことが、止血のための輸血治療として非常に有効であることが明らかとなった。両製剤の使用は術中出血量・輸血量を大幅に減少させて手術患者の予後の改善に大きく寄与するとともに、血液製剤使用量の大幅な削減にも貢献しうると考えられる。

結 語

最後に、以下の治療指針を提言する。

「術中大量出血を防ぐ、止血のための輸血指針」

1. 術中大量出血をきたしやすい手術（胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術、産科緊急手術など）では、大量出血の可能性を常に念頭に置き、適宜、止血・凝固検査（血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン値の測定）を行う。
2. 術中に循環血液量の50%を超える出血（1,500～2,000ml程度）を認めるか、それに迫る急激な出血が起こった場合、あるいはウージングのような限局しない出血傾向を認めた場合には、すみやかに血算・凝固検査を行う。（検査部は24時間の凝固検査体制を整えるとともに、手術室からの凝固検査用検体に対して、搬送および検査自体を最優先で迅速に対応する。）
3. 低フィブリノゲン血症（<100～150mg/dl）を認めるか（製剤投与の頃には）それに近づくと判断した場合には、
 - ①フィブリノゲン濃縮製剤（3g程度）
（それが入手できない場合には）
 - ②クリオプレシピテート（3～4パック：新鮮凍結血漿15～20単位分、ABO同型かAB型）
の投与によって一気にフィブリノゲン値の上昇（>150～200mg/dl）を図る。

(投与後にも適宜凝固検査を行い,不十分なら再投与する.)

4. 出血の速度が緩やかな場合には,新鮮凍結血漿での対応も可.

5. 血小板減少(<50,000/ μ l)に対しても,原則として低フィブリノゲン血症を改善させた上で適宜血小板輸血を行う.

文 献

- 1) 高松純樹: 周術期における輸血療法—総論. 医学のあゆみ「周術期輸血療法 UP DATE」, 224 : 183—189, 2008.
- 2) 山本見士: 大量出血(希釈性凝固障害)に対する輸血療法. 医学のあゆみ「周術期輸血療法 UP DATE」, 224 : 205—209, 2008.
- 3) 山本見士, 菊地良介, 花井慶子, 他: 肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療. 日本輸血細胞治療学会誌, 54 : 619—624, 2008.
- 4) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139—152, 2004.
- 5) Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, et al: The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. *Anaesthesia*, 59: 550—558, 2004.
- 6) Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for non-erythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 94: 773—781, 2001.
- 7) Weinkove R, Rangarajan S: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfus Med*, 18: 151—157, 2008.
- 8) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. An update report by the American Society for Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. *Anesthesiology*, 105: 198—208, 2006.
- 9) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*, 94: 221—226, 2008.
- 10) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.

癒着胎盤・前置胎盤

板倉 敦夫*

前置癒着胎盤は、帝王切開術中の多量出血の原因となる。帝王切開既往の前置胎盤では癒着胎盤のリスクが増加し、帝王切開率の上昇に伴い前置癒着胎盤の頻度は増加しているが、わが国の調査では1/2,500程度である。貯血式自己血によって、多くの前置胎盤で同種血輸血を避けることができるが、前置癒着胎盤には新鮮凍結血漿を含めた同種血輸血の準備も必要である。また、前置癒着胎盤の手術時の危機的出血回避のために、IVRが併用されているが、適応やその方法については、まだ議論の余地があり、適切な対策の確立が望まれる。

はじめに

前置癒着胎盤が注目されるようになったのは、この疾患を合併した女性が帝王切開術中に死亡し、女性の執刀医が2006年に逮捕・起訴されたことがきっかけであることは、言うまでもない。2004年に筆者は、日本産科婦人科学会学術講演会（日産婦）で、前置癒着胎盤の疫学調査結果をポスターセッションで発表し、この疾患は帝王切開時多量出血から妊産婦死亡の原因になる危険な疾患であり、interventional radiology (IVR) 等の補助治療も必要であるとの報告を行った。ところがこの報告を聞いていた学会関係者は、座長、前演者とその関係者、筆者の教室員の合計5人のみであった。この発表がポスターセッションの最終演題であったことも参加者が少なかった理由ではあると思うが、未解決の臨床の問題に対しては日産婦で討論することはないのだと痛感した。ほかに報道関係者

*Atsuo ITAKURA (教授)
埼玉医科大学産婦人科
〒350-0451 入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

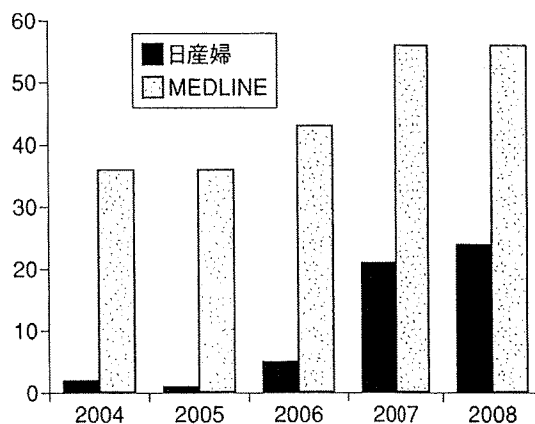


図1 癒着胎盤に関する日本産科婦人科学会学術講演会での演題数と、MEDLINE 検索による論文数

が1名聞いており後日記事になったが、それに対する反響は皆無であった。ところが筆者の主観ではあるが、2007年には日産婦会期中最も人を集めたポスターセッションとなり、2009年にはシンポジウムに取り上げられるほどになった。筆者が数えた日産婦総会での前置・癒着胎盤に関する演題数とMEDLINEでの“placenta accreta”で検索した論文数を図1に記載した。世界の論文数も増加しており、おもしろい

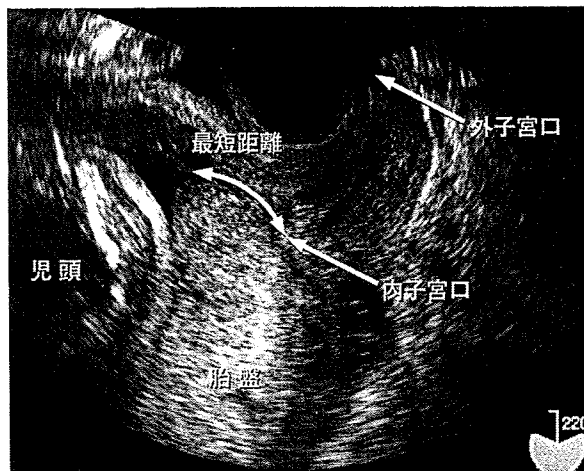


図2 全前置胎盤の経膈超音波断層像

ことに増加数は、日産婦の演題数とほぼ一致して、本疾患に注目が集まっているのは、わが国だけではないようである。しかし増加率では日産婦演題数が極端に高く、その演題数からみても、これまでそれぞれの施設ごとに対応していたことは間違いなく、基礎研究の発表が中心であった日産婦も、臨床に直接関係する演題数が増加し、こうした疾患を討論する場に変革したとも考えられる。

本特集は「いま周産期領域に増えるリスク」であることから、本稿では癒着胎盤、前置胎盤のリスクとその対策を中心に述べるため、本疾患の一般的な解説は他書を参考にさせていただきたい。

I. 癒着胎盤、前置胎盤の定義

癒着胎盤に関して、最近多くの学会でワークショップ、シンポジウムなどが組まれているが、結論を出すことに苦慮しているように感じられる。発生頻度が少なく臨床像が多彩であること以外に、癒着胎盤の定義が統一されていないことも、議論を集約できない理由であると考えられる。臨床的診断と病理組織学的診断が混在し、臨床的診断も診断基準に沿ったものから、手手的に剝離困難な胎盤を癒着胎盤として発表しているものまで混在しており、統一した基準をもとに論じられていないのが現状と考える。剝離面へ

の外科的治療・薬物投与によって子宮温存した報告から、胎盤剝離を行わずに子宮摘出を試みても、危機的出血を起こす癒着胎盤まで、同列に論議していても結論が出ないことは、明らかである。最近では、IVRなどの補助治療を組み合わせることによって、子宮温存を試みる例も増えているため、子宮を摘出して得られる病理組織学的診断ができない例も増加しており、さらに複雑となっているが、やはり基準に沿った診断が必要であり、Irving & Hertigの病理組織学的分類およびThiersteinの臨床的分類に沿った診断が適当と考える。「産婦人科研修の必修知識2007」に記載されているので、参考にさせていただきたい。また病理診断に関しては、胎盤は部位によって癒着の程度も異なるので、切片の切り出し方法なども基準を設ける必要があると考える。

一方前置胎盤の定義は、現在超音波所見による診断とそれに基づいた妊娠・分娩が行われるようになったため、日本産科婦人科学会周産期委員会が日本産科婦人科学会用語集・用語解説集の改訂案を作成した¹⁾。それによると、組織学的内子宮口を覆う胎盤の辺縁から同子宮口までの最短距離が2 cm以上の状態を全前置胎盤、上記距離が2 cm未満の状態を部分前置胎盤、同距離がほぼ0の状態を辺縁前置胎盤と暫定的に定義されている(図2)。この定義は暫定的ではあるが、より一般診療で行われている診断方法に近づいたものとなっているため、今後統一された検討が可能になるであろう。

II. 癒着胎盤、前置胎盤の疫学

本特集は「いま周産期領域に増えるリスク」であるが、果たして前置胎盤、癒着胎盤は増加しているのだろうか。わが国の帝王切開率の推移については、単一施設からの報告は多数みられるが、国全体の統計はなく、OECD health data 2008²⁾によると、現在OECD加盟30国で、国としての帝王切開率をデータとして利用できないのは、フランス、ギリシャ、ポーランド、

表 1 既往帝王切開回数と癒着胎盤の発生率

筆者 (報告年)	発生率 (%) (/前置胎盤)	既往帝王切開数別発生率 (%) (/前置胎盤)				
		0	1	2	3	4
Clark ら ⁸⁾ (1985)	12.2 (29/286)	5	24	47	40	67
Miller ら ⁵⁾ (1997)	9.3 (55/590)	3.5	20.4*	38.3*	—	—
Usta ら ¹²⁾ (2005)	6.3 (22/347)	1.9	15.6	23.5	29.4	33.3
Sumigama ら ¹⁰⁾ (2007)	5.6** (23/401)	1.14	37.8	38.5	0	—
Grobman ら ¹³⁾ (2007)	13.3 (113/868)	3	11	39	60 (≥3)	—

* : 切開層に胎盤が付着している例のみ

** : 嵌入胎盤と穿通胎盤例のみ

トルコ, 日本の5カ国のみである。国内からの報告をみても, 帝王切開率は増加しているであろうが, 正確なデータは不明である。国内のデータでは, 「いま増加する」とする根拠は十分ではなく, 日産婦でも数多く取り上げられるようになって, 危険であるとの共通認識が産婦人科医のなかに浸透したことで, 本疾患のリスクはむしろ減少しているのかもしれない。

そこで諸外国のデータを中心に, 「増えるリスク」について稿を進めるが, 先の OECD のデータによると, 米国の帝王切開率は1978年に15%であったが, 2002年には21%, 2005年には28%まで増加している。その理由として1980年代の分娩監視装置の導入と1995年以降の vaginal birth after cesarean section (VBAC) の減少が挙げられる。1990年代の半ばにVBACに伴う子宮破裂のリスクが報告されるようになり³⁾, National Center for Health Statisticsによると, 1996年には28%みられたVBAC率は, 2004年には9.2%まで減少しており⁴⁾, 帝王切開率の上昇に寄与していると考えられる。

1997年にMillerらは, 癒着胎盤の発生頻度が0.009% (62/155,670)であり, この50年間で10倍増加したと報告した⁵⁾。2005年のSilverらの報告では, 発生頻度は0.024% (91/378,063)となり⁶⁾, その数値はさらに倍増しているが, 前述のごとく診断方法によって発生率が異なるので, 数値の解釈には注意を要するが, 疫学的には癒着胎盤は増加していると考えらるべきであ

ろう。

一方前置胎盤の発生頻度は, 1979~1986年の米国データでは0.48%であり, 観察期間内には変化がなかったとされており⁷⁾, その後の報告でも0.38%⁵⁾, 0.20%⁶⁾と増加傾向は示していない。この原因としては, 前述のように診断方法・基準が時代とともに変化していることが大きいと考える。

癒着胎盤のリスク因子として, 前置胎盤, 筋腫核出術既往, 帝王切開術既往, Asherman症候群, 粘膜下筋腫および35歳以上の高齢妊娠が以前から報告されている⁸⁾⁹⁾。これらの因子のなかで, 前置胎盤は癒着胎盤のリスクを2,000倍高めると報告されており⁵⁾, さらにオッズ比が高い帝王切開既往のリスク陽性者が増加によって, 癒着胎盤といえば, 帝王切開既往の前置胎盤と考えられるほど, 癒着胎盤はこの二つの因子との関連が強い。

一方わが国では, Sumigamaらが2006年に前置癒着胎盤の疫学調査を報告したが¹⁰⁾, その発生頻度は0.039% (23/59,008)であり, 他の報告と比較しても少なくない。この報告では前置胎盤の発生率は0.68%と高く, 前置胎盤はアジア人に多いとされていることも影響している可能性もあるが¹¹⁾, ハイリスク妊娠が集中するいわゆる三次医療施設での統計であるため, 発生頻度は他の報告と単純に比較することはできない。

また既往帝王切開の回数とも相関があると報告されており, その報告例を表1にまとめた。

表2 帝王切開後妊娠の癒着胎盤に対するリスク

筆者 (報告年)	前回経膈分娩 (n)	前回帝王切開 (n)	経膈分娩後 妊娠の 癒着胎盤 (%)	帝王切開後 妊娠の 癒着胎盤 (%)	OR	95% CI
Kennare ら ¹⁴⁾ (2007)	27,313	8,725	0.004	0.07	18.79	2.28~864.6
Daltveit ら ¹⁵⁾ (2008)	637,497		0.03	0.07	1.9	1.3~2.8

表3 帝王切開後妊娠の前置胎盤に対するリスク

筆者 (報告年)	前回経膈分娩 (n)	前回帝王切開 (n)	経膈分娩後 妊娠の 前置胎盤 (%)	帝王切開後 妊娠の 前置胎盤 (%)	OR	95% CI
Lydon-Rochelle ら ¹⁶⁾ (2001)	75,755	19,875	0.47	0.69	1.4	1.1~1.6
Getahun ら ¹⁷⁾ (2006)	116,003	40,472	0.38	0.63	1.5	1.3~1.8
Yang ら ¹⁸⁾ (2007)	4,403,910	742,832	0.27	0.44	1.47	1.41~1.52
Kennare ら ¹⁴⁾ (2007)	27,313	8,725	0.68	1.25	1.66	1.30~2.11
Daltveit ら ¹⁵⁾ (2008)	637,497		0.22	0.36	1.5	1.3~1.8

多くは既往帝王切開回数との相関がみられるが、Sumigama らの報告では、1回の既往でも37.8%に癒着胎盤が合併しており、癒着胎盤は完全に術前診断できる方法はまだないことから、帝王切開既往妊婦では、前置胎盤であれば癒着胎盤を想定した準備が必要であろう。しかしながら、この報告から推察すると、いわゆるセンター病院での発生率でも、約1/2,500であることから、増加しているとはいえ、産婦人科医師一人が生涯に遭遇する機会はそれほど多くない稀な疾患である。

前述のように、帝王切開既往のある前置胎盤では、既往のない前置胎盤に比べ癒着胎盤のリスクが高いことは明らかであるが、これは前置胎盤となった場合に癒着胎盤となるのであって、帝王切開が次回妊娠の前置胎盤や癒着胎盤を増加させるのかは、別の検討が必要である。前回の分娩が経膈分娩、帝王切開の別で、次回分娩時の癒着胎盤、前置胎盤の発生率を比較した報告をそれぞれ表2、3に記載した。癒着胎盤の発生率を検討した報告は少なく、発生頻度が低いこともあり、報告によって大きく異なるが、前回帝王切開はオッズ比1.9~18.79で次回

妊娠の癒着胎盤を増加させる一方で、オッズ比1.4~1.66で前置胎盤も増加させる。しかし、増加させるといっても、帝王切開後の癒着胎盤は0.07%、前置胎盤は0.36~1.25%と、かなりその頻度は低い。帝王切開率を下げることは、前置癒着胎盤発生頻度を低下させることになるが、母体・胎児を守るための帝王切開を回避するほどの危険性はないと考える。

III. 輸血の準備について

産科手術に対して貯血式の自己血輸血が広まり、前置胎盤、癒着胎盤に対する帝王切開術がその対象疾患として、広く認知されるようになった。しかし、貯血目標量や貯血開始時期については、まだガイドライン等では示されていない。当院ではこれまでの経験から、前置胎盤では最大3,000 ml 程度の出血と予想し、これに合わせて警告出血がない例に対しては、全血1,000 ml を目標として33~34 週から貯血を開始している。CPDA 液入りバッグを用い、1回貯血量を200 ml として、Hb. \geq 10.0 g/dl で貯血可能とした結果、2006~2008 年までの前置胎盤

35% (15/43) で、目標貯血量に到達でき (図3), その間同種血輸血を必要としたのは、出血量 3,700 ml の 1 例のみであった。貧血や警告出血のために緊急手術となった例が目標到達できなかったが、この方法でおおよそ 3,000 ml までの術中出血量に対して同種血輸血を回避することが可能で、自己血の使用率は患者当たりで 56% であった。貧血になりやすい妊婦の貯血には、1 回貯血量を少なくするなどのきめ細かい配慮を行うことが有効であると考えた。

しかし、前置癒着胎盤の帝王切開+子宮摘出術での平均出血量は、IVR の補助治療を行わなければ 4,000~5,000 ml といわれており、10,000 ml を超すことも稀ではなく、自己血のみでは対応できない。産科手術での出血に関する問題点としては、短時間に大量の出血をきたすことがあることと、胎盤剝離面からの止血が必要なため、子宮収縮と二次止血機能が重要となり、他分野の手術より高いレベルの凝固能を必要とすることが挙げられる。通常出血多量に伴う希釈性凝固障害では、フィブリノゲン濃度で 100 mg/dl 以下が、新鮮凍結血漿 (FFP) 投与基準とされているが、産科手術ではそれより早期から投与が必要である。また FFP は濃縮製剤ではないため、いったん希釈性凝固障害に陥ると、回復に相当量の FFP が必要となるため、早期から投与せざるをえない。また全血貯血には、赤血球濃厚液よりは凝固因子が多く含まれるが、自己血のみでは不足するほどの出血量の場合は、希釈性凝固障害を起こしやすいことが予想されるため、やはり早期からの FFP 投与が必要となる。

IV. 出血対策 —腹部大動脈・総腸骨動脈・内腸骨動脈・子宮動脈の結紮・遮断—

学会での本疾患に関する話題の中心はその出血対策であり、流入血管の結紮や IVR の併用が多く報告されている。前置胎盤での主たる流入血管は子宮動脈である。子宮動脈は内腸骨動脈の分枝であり、内腸骨動脈の結紮は産婦人科

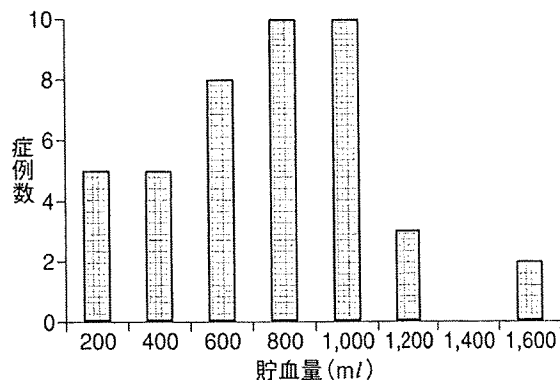


図3 埼玉医科大学病院での前置胎盤に対する自己血貯血量

貯血目標を 1,000 ml としているが、有効期限を超過した場合は追加貯血を行っている。

手術での出血量軽減のための手技として以前から汎用されている。しかし、内腸骨動脈結紮による出血量の軽減には限界があることが知られている¹⁹⁾²⁰⁾。その理由として、①子宮動脈以外の側副血行路の存在、②骨盤内臓器は外腸骨動脈との二重支配を受けている部位があるため、内腸骨動脈血流を遮断すると、外腸骨動脈から流入した血流が内腸骨動脈の分枝を逆流して子宮血流を維持するという²¹⁾、2点が挙げられる。そのため、バルーンカテーテルなどの他の血流遮断の方法が報告されている。腹部大動脈遮断カテーテル²²⁾は、救急で用いられる緊急避難的使用を前提として作成されており、透視を必要としないメリットはあるが、カテーテルが太く、刺入部やバルーン拡張部分の血管損傷の危険性が高い。総腸骨動脈遮断カテーテルは²³⁾、透視を必要とするため、ハイブリッド手術台がない施設では、血管治療室でバルーンカテーテル挿入後に手術室へ移送する必要があり、カテーテルが血管内を移動する migration の危険もあり、また総腸骨動脈が短い例では総腸骨動脈内へ固定することが困難な例もみられる。両者とも内外腸骨動脈の血流を遮断するので、下肢の虚血が懸念されるため、ヘパリンの使用や、長時間の連続遮断の回避も考慮されている。

一方内腸骨動脈内のバルーンカテーテルによ

る遮断は、ヘパリンの使用は不要であり、内腸骨動脈結紮より短時間で遮断することが可能であるため、有用性も高いとの報告も多いが²⁴⁾、結紮術と同様にその限界があることを、十分承知しておく必要がある。

IVRを用いた子宮動脈ほか側副血行路の塞栓術は、外腸骨動脈からの逆流は考慮する必要がないが、これまでの報告では胎盤付着のまま閉腹後塞栓術を行い、再度開腹術によって子宮を摘出する二期的手術としている¹⁰⁾。そのため2回の開腹術を必要とし、帝王切開時には胎盤剝離面からの出血はないことが前提であるため、部分癒着胎盤には行うことができない。しかし再開腹時の出血は少なく、落ちついて手術することが可能であるメリットも存在する。それぞれの方法の長所、短所を理解し、施設のレベルと術者の経験に合わせて選択することが妥当と考える。

おわりに

癒着胎盤、前置胎盤は、産科手術で最も高度な診断および治療技術を要する疾患であると考えられる。発生頻度が低いにもかかわらず臨床像が多彩であり、医師の能力や施設のレベルによって、予後が変わる可能性のある疾患である。本稿が、癒着胎盤や前置胎盤に遭遇した際のインフォームドコンセントや輸血などの手術前の準備や治療選択の一助になれば幸いである。

文 献

- 岡井 崇 : 前置胎盤・低置胎盤と癒着胎盤の超音波診断. 日産婦誌, 60 : 201-209, 2008.
- OECD health data 2008 : Statistics and indicators for 30 countries. Paris, France : Organisation for Economic Co-operation and Development ; 2008.
- Chauhan SP, Martin JN, Henrichs CE, et al : Maternal and perinatal complications with uterine rupture in 142,075 patients who attempted vaginal birth after cesarean delivery : a review of the literature. Am J Obstet Gynecol, 189 : 408-417, 2003.
- Menacker F : Trends in cesarean rates for first births and repeat cesarean rates for low-risk women : United States, 1990-2003, National vital statistics reports ; vol 54 no 4. Hyattsville, MD : National Centre for Health Statistics ; 2005.
- Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM : Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. Am J Obstet Gynecol, 177 : 210-214, 1997.
- Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, et al : Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. Obstet Gynecol, 107 : 1226-1232, 2006.
- Iyasu S, Safflas AK, Rowley DL, et al : The epidemiology of placenta previa in the United States, 1979 through 1987. Am J Obstet Gynecol, 168 : 1424-1429, 1993.
- Clark SL, Koonings PP, Phelan JP : Placenta previa accreta and prior cesarean section. Obstet Gynecol, 66 : 89-92, 1985.
- Gielchinskya Y, Rojansky N, Fasouliotis SJ, et al : Placenta accreta—Summary of 10 years : A survey of 310 cases. Placenta, 23 : 210-214, 2002.
- Sumigama S, Itakura A, Ota T, et al : Placenta previa increta/percreta in Japan—a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course. J Obstet Gynecol Res, 33 : 606-611, 2007.
- Yang Q, Wen SW, Caughey S, et al : Placenta previa : Its relationship with race and the country of origin among Asian women. Acta Obstet Gynecol Scand, 114 : 609-613, 2007.
- Usta IM, Hobeika EM, Abu Musa AA : Placenta previa-accreta : Risk factors and complications. Am J Obstet Gynecol, 193 : 1045-1049, 2005.
- Grobman WA, Gersnoviez R, Landon MB, et al : Pregnancy outcomes for women with placenta previa in relation to the number of prior cesarean deliveries. Obstet Gynecol, 110 : 1249-1255, 2007.
- Kennare R, Tucker G, Heard A, et al : Risks of adverse outcomes in the next birth after a first cesarean delivery. Obstet Gynecol, 109 : 270-276, 2007.
- Daltveit AK, Tollanes MC, Pihlström H, et al : Cesarean delivery and subsequent pregnancies. Obstet Gynecol, 111 : 1327-1334, 2008.
- Lydon-Rochelle M, Holt VL, Easterling TR, et al : First-birth cesarean and placental abruption or previa at second birth. Obstet Gynecol, 97 : 765-769, 2001.
- Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, et al : Previous cesarean delivery and risks of placenta

- previa and placental abruption. *Obstet Gynecol*, **107** : 771-778, 2006.
- 18) Yang Q, Wen SW, Oppenheimer L, et al : Association of caesarean delivery for first birth with placenta praevia and placental abruption in second pregnancy. *BJOG*, **114** : 609-613, 2007.
- 19) Iwata A, Murayama Y, Itakura A, et al : Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. *J Obstet Gynecol Res*, 2009 (in press).
- 20) Joshi VM, Otv SR, Majumder R, et al : Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG*, **114** : 356-361, 2007.
- 21) Burchell RC : Internal iliac artery ligation : hemodynamics. *Obstet Gynecol*, **24** : 737-739, 1964.
- 22) Masamoto H, Uehara H, Gibo M, et al : Elective use of aortic balloon occlusion in cesarean hysterectomy for placenta previa percreta. *Gynecol Obstet Invest*, **67** : 92-95, 2009.
- 23) Shin JC, Liu KL, Shyu MK : Temporary balloon occlusion of common iliac artery : New approach to bleeding control during cesarean hysterectomy for placenta percreta. *Am J Obstet Gynecol*, **193** : 1756-1758, 2005.
- 24) Dubois J, Garel L, Grignon A, et al : Placenta percreta : balloon occlusion and embolization of the internal iliac arteries to reduce intraoperative blood loss. *Am J Obstet Gynecol*, **176** : 723-726, 1997.

学会案内

第 113 回日本産科麻酔学会

日 時：平成 21 年 12 月 19 日（土）午前 10 時より

場 所：横浜シンポジア

横浜市中区山手町 2 番地 産業貿易センター 9 階 045-671-7151

・一般演題・教育講演

日本産科麻酔学会事務局：北里大学医学部産婦人科（内）事務担当：山本
〒 228-8555 神奈川県相模原市北里 1-15-1
tel : 042-778-8414 fax : 042-778-9433
e-mail : jsoap@med.kitasato-u.ac.jp
