

表1: CTG評価項目の一致率

CTG評価項目	一致率(%)	k係数
心拍動基線	91.2	0.65
基線細変動	88.2	0.62
一過性頻脈	55.9	0.23
早発一過性徐脈	88.2	0.19
変動一過性徐脈	64.1	0.44
遅発一過性徐脈	80.6	0.57
遷延一過性徐脈	84.7	0.61
サイナソイダル	97.1	0.53

表2: 変動—過性徐脈と遅発—過性徐脈の—致率

分娩施設評価 vs 再評価	なし	変動のみ	遅発のみ	変動+遅発
なし	18	10	4	1
変動のみ	11	70	9	7
遅発のみ	1	1	23	5
変動+遅発	0	2	2	6

表3: 波形レベルの一致率

分娩施設評価 vs 再評価	レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 4	レベル 5
レベル1	3	2	3	0	0
レベル2	2	24	17	7	1
レベル3	0	9	39	11	1
レベル4	0	3	12	28	1
レベル5	0	0	1	1	5

表4:分娩時臍帯血pHならびにPaO₂値

推奨対応 vs 実際の対応	pH	PaO ₂ (mmHg)
対応一致(115)	7.246 ± 0.089	16.6 ± 7.3
over assessment(19)	7.206 ± 0.125	18.8 ± 10.8
under assessment(17)	7.272 ± 0.058	21.5 ± 11.9

厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)
妊産婦死亡及び乳幼児死亡の原因究明と予防策に関する研究

分担研究報告書

産科大量出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤 (rFVIIa : ノボセブン®)
の調査成績

研究分担者 中林 正雄 母子愛育会愛育病院病院長
研究協力者 小林 隆夫 県西部浜松医療センター院長

研究要旨

遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の産科大量出血に対する有用性を後天性血友病1例を除く24例で検討した。平均出血量は14,032mL (幅2,198-55,660mL、中央値9,781mL) で、rFVIIa投与により15例で止血、8例で出血減、1例で不変であった。子宮摘出は、投与前10例、投与後2例に施行された。救命効果としては搬送時すでに脳浮腫/低酸素脳症を呈していた1例を除く23例が救命できた。副作用としては2例に深部静脈血栓症 (1例は肺塞栓症合併)、1例に肺塞栓症疑い、1例に心電図で下壁・前壁梗塞を認めたが、いずれも無症候性であった。

A. 研究目的

周産期出血は、本邦では現在でも妊産婦死亡の第一位を占めている。産科大量出血例では、大量輸血・新鮮凍結血漿投与等を行っても止血せず、さらには動脈塞栓術・内腸骨動脈結紮術・子宮摘出術など種々の外科的処置を講じてもおお止血困難な症例に遭遇することが稀ではない。ところが、このような産科大量出血症例に対して、近年、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤 (rFVIIa) の有効性の報告が海外で相次ぎ、わが国でも 2006 年以降学会レベルでの症例報告が散見されるようになった。そこで、日本産婦人科・新生児血液学会では、2007 年以降の事業計画として「産科大量出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用調査」を行うことにした。この調査の目的は、わが国におけ

る産科大量出血症例に対する rFVIIa の有用性 (有効性、安全性等) を調査・解析し、本剤の適切な使用方法を答申することであり、将来的には observational study としてその結果を厚生労働省に報告し、本剤の保険適用を目指すとともに、出血に起因する妊産婦死亡を一人でも減らすことである。

B. 研究方法

調査は、学会報告、論文報告、製薬会社の使用報告、あるいは自らの使用報告に基づき学会の調査担当責任者から本剤を使用した施設 (主治医) に調査票を送付して行った。本研究は当該施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

2007 年 12 月に調査を開始し、2010 年 4

月までに後天性血友病（第Ⅷ因子インヒビター）の1例を含め28例が登録されており、27例（96.4%）が救命されている。今回は後天性血友病と未解析例を除き、24例での解析結果を報告する。出血原因（重複例あり）は、弛緩出血12例、常位胎盤早期剥離5例、前置胎盤/癒着胎盤4例、軟産道裂傷4例、子癇/妊娠高血圧症候群4例、その他であった。基礎疾患それぞれが弛緩出血となり得るため、大量出血の原因としては弛緩出血が最も多い（図1）。年齢の中央値は33歳（23-43歳）であったが、35歳以上の高齢が9例（37.5%）と多かった（図2）。12例に子宮摘出術が行われたが、10例はrFVIIa投与前、2例は投与後であった（図3）。投与回数は1回だけが13例、2回が7例、3回以上（最大5回）が4例で、初回平均投与量は84 μ g/kgであった（図4）。平均出血量は14,032mL（2,198-55,660mL）で（図5）、投与により15例で止血、8例で出血減、1例で不変であった。この1例は子宮破裂例であるが、1回投与後も止血しないため開腹したところ、子宮破裂が判明し子宮摘出された症例である（図6）。止血例では、rFVIIa投与時のフィブリノゲン値は166mg/dL、血小板数は5.5万/ μ Lであった（表1）。死亡例は、搬送時すでに脳浮腫/低酸素脳症を呈していた1例である（図3）。2例に深部静脈血栓症（1例は肺塞栓症合併）を認めたが、いずれも無症候性であった。また、1例に肺塞栓症疑い、1例に心電図で下壁・前壁梗塞例がみられたが、これらも無症候性で、rFVIIaとの因果関係は不明である。

D. 考察

生命危機的な産科大量出血に対して、

rFVIIaは新しい治療手段として注目されている。rFVIIaは現在、インヒビター保有血友病患者の止血治療に広く用いられているが、出血性ショックに対しては保険適用外である。投与に際しては緩徐に静注し、投与後の動静脈血栓には厳重に注意する必要がある。特に、抗線溶剤（トラネキサム酸）との併用は血栓症を助長する可能性があるため慎重に行う。現在国内外で多数例の使用経験が報告されているが、まだどのようなタイミングでrFVIIaを投与すべきか明確な基準はない。理論的には希釈性凝固障害やDICに至る前の早期のrFVIIa使用により血液製剤の使用量を大きく削減でき、かつ、母体救命のみならず子宮温存の可能性もある。しかし、どの施設でもむやみに使用されると適応外使用が増える可能性があり、血栓症など合併症が皆無ではないことを考慮すると推奨はできない。Ahonen Jらは、出血量が妊婦血液量の1.5倍以上になった時にrFVIIaの使用を考慮すべきだとしている。今回の調査では、rFVIIaの初回投与前の平均出血量は1万mLを超えており、rFVIIaが一般に周知されてないとはいえ、投与時期が遅すぎる感を否めない（図7）。実際、大量出血の結果多臓器不全に陥り、凝固障害が制御不能な状況下では回復は極めて困難なため、最後の止血手段としてrFVIIaの投与タイミングを遅くしすぎることは望ましくない。生理的濃度を超える高濃度のrFVIIaによる止血治療は、補充療法ではなく薬理的止血療法であり、rFVIIa製剤の止血効果は新鮮凍結血漿や血小板輸血を代替するものではない。rFVIIaはその作用機序から最低限の血小板が必要であり、止血局所のトロ

ンピンバーストにより強固なフィブリンネットを得るためにはフィブリノゲンは不可欠である。大量出血時の rFVIIa による止血ガイドラインが英国やイスラエルから提唱されており、血小板数は 50,000/ μ L 以上に、フィブリノゲン値は 100 mg/dL 以上に維持することが推奨されている。これらの条件下で rFVIIa は血管傷害部位で有効に作用すると考えられる。

今回の調査結果および海外の文献から判断して rFVIIa 投与の適応を以下のように提案する。すなわち、1) 出血量が 2,000mL を超えて出血性ショック・急性 DIC (血液が低凝固性) の場合は、投与を考慮しても良い。2) 裂傷等明らかな出血原因があれば、まず外科的処置を優先する。3) rFVIIa と動脈塞栓術の併用 (rFVIIa \rightarrow 動脈塞栓、動脈塞栓 \rightarrow rFVIIa) は非常に効果的であり、また局所止血剤との併用も有効である。4) rFVIIa の止血効果は投与後すぐに現れ、血中半減期が数時間と短いので、投与から 1 時間以内に止血効果がみられないようであれば、生理的体温の維持やアシドーシスの補正、血小板数、フィブリノゲン値を確認し調整したうえで、2 回目 (場合によっては 3 回目以降) を投与しても良い (表 2)。

なお、使用に際しては施設の倫理委員会の認可を受けること、および本人・家族のインフォームド・コンセントを十分に行うことが必須である。現状では薬剤費用は病院の持ち出しであるが、地方厚生局に保険外併用療養費を申請して承認が得られれば、保険診療との混合診療 (薬剤費の自費請求) が可能である。

E. 結論

産科大量出血において rFVIIa の投与は非常に有効と考えられた。rFVIIa が有効に働くためには十分なフィブリノゲンと血小板数が必要であるが、今後適切な投与方法や時期を検討することにより、輸血量の減少や子宮温存が可能となるばかりか、出血を原因とする妊産婦死亡を減らすことも可能と考えられる。

F. 研究発表

本報告は第 20 回日本産婦人科・新生児血液学会 2010 年 6 月 26 日浜松において発表した。

G. 参考文献

小林隆夫：産科大量出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤の使用成績 日産婦新生児血会誌 2010 : 20 (1) S47-4

図 1

登録症例の基礎疾患 (n=24)

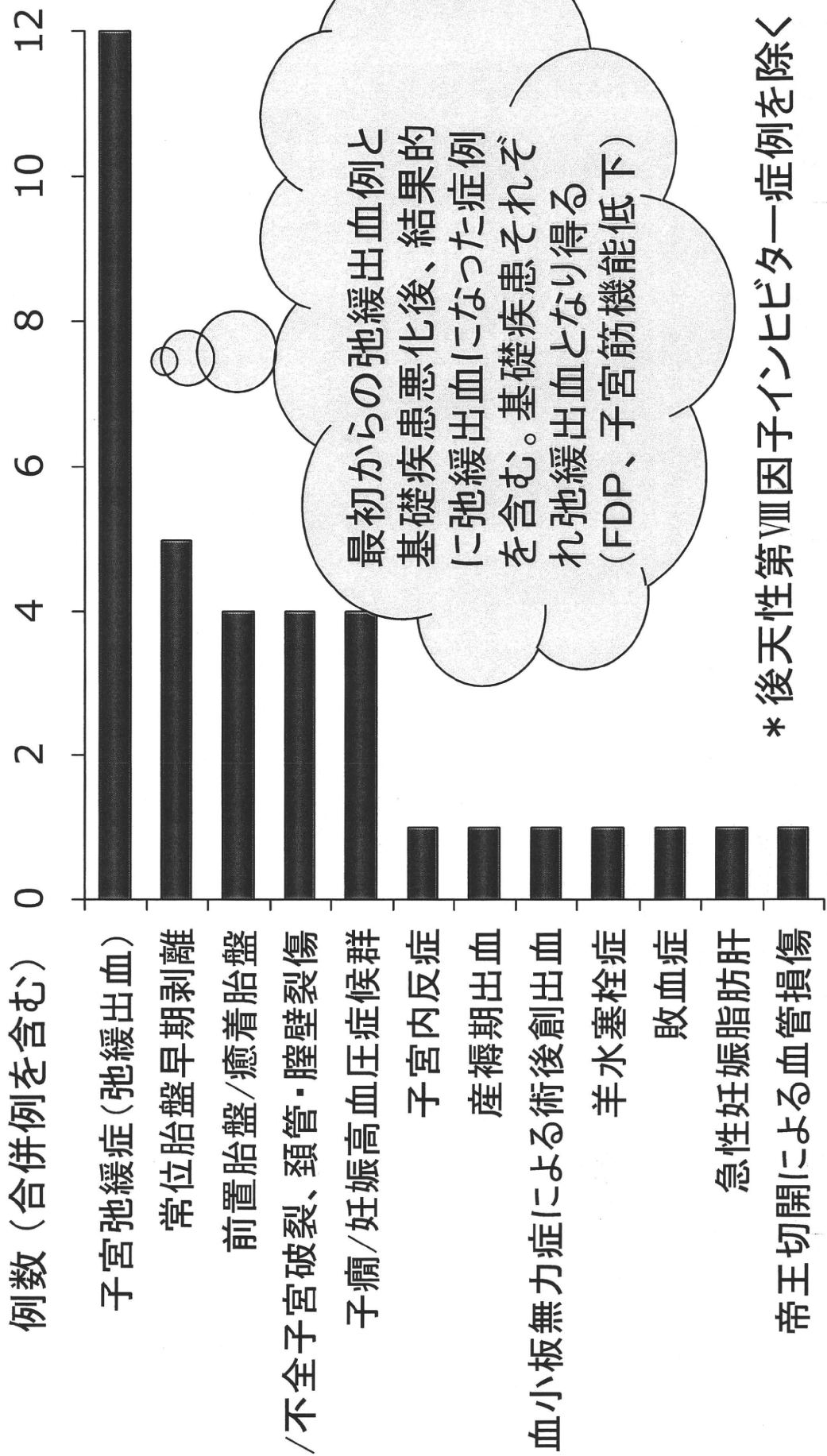


図 2

年齢 (n = 24)

中央値: 33歳 (幅: 23~43)

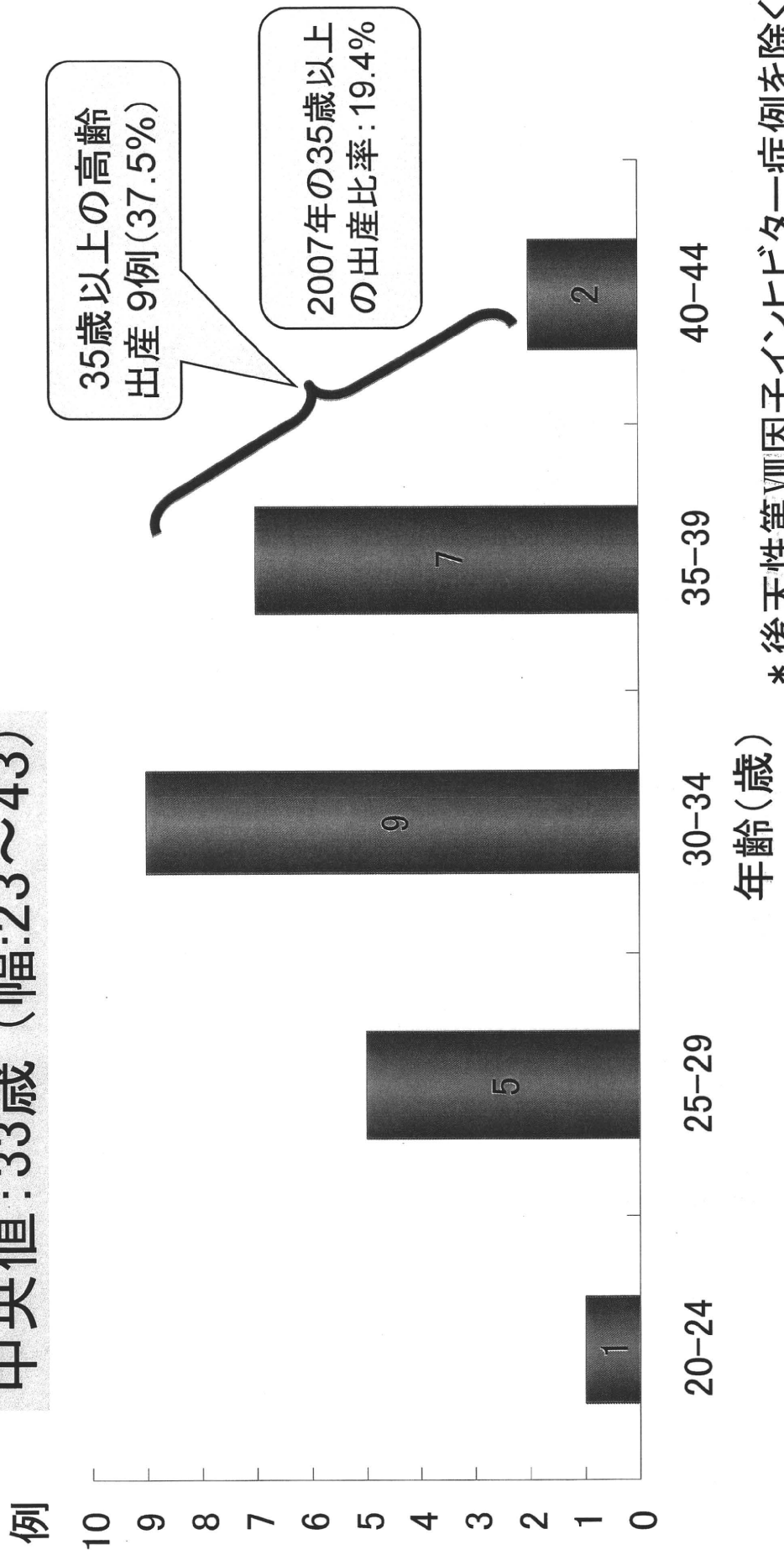
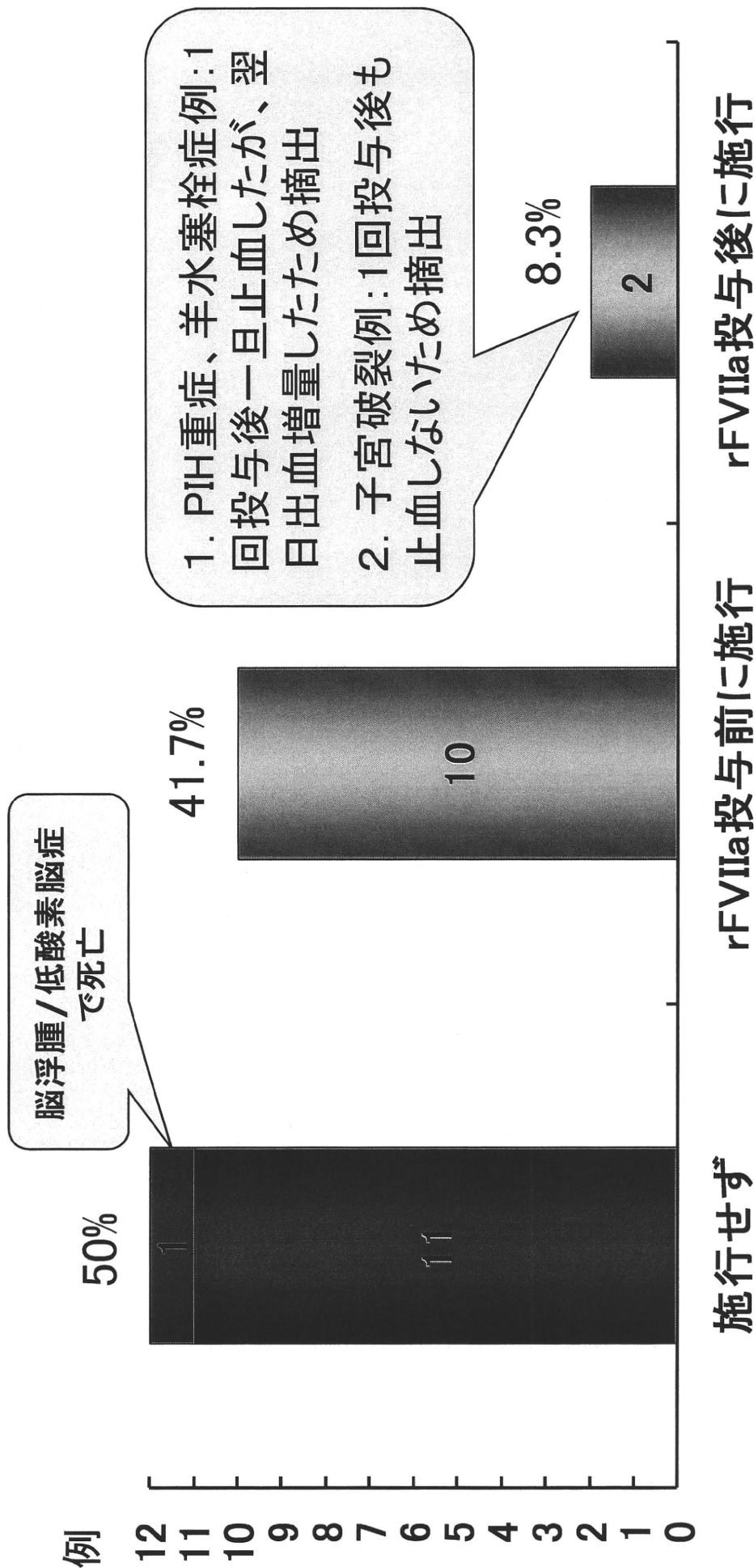


図 3

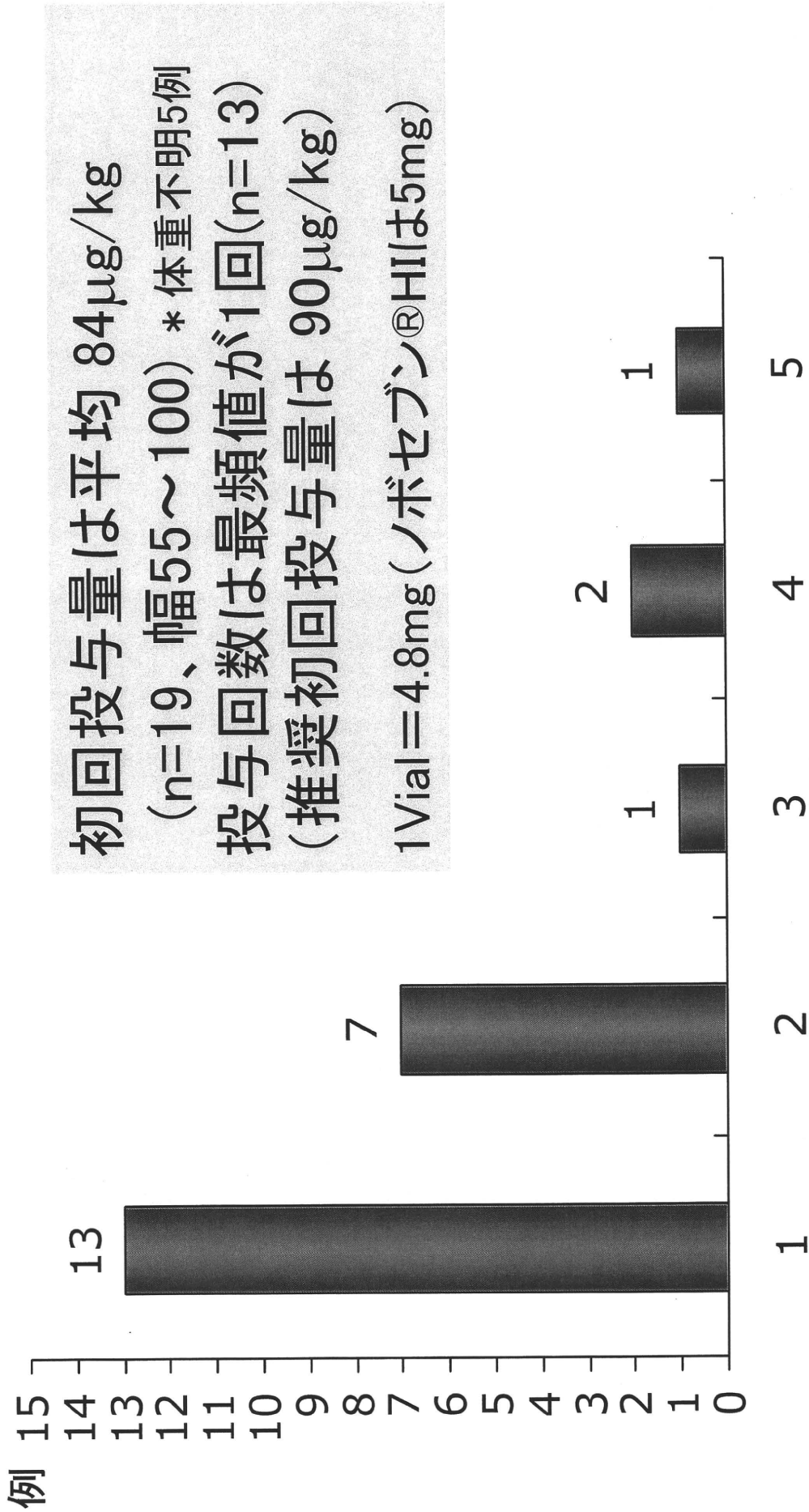
子宮摘出と転帰 (n=24)



* 後天性第Ⅷ因子インヒビター症例を除く

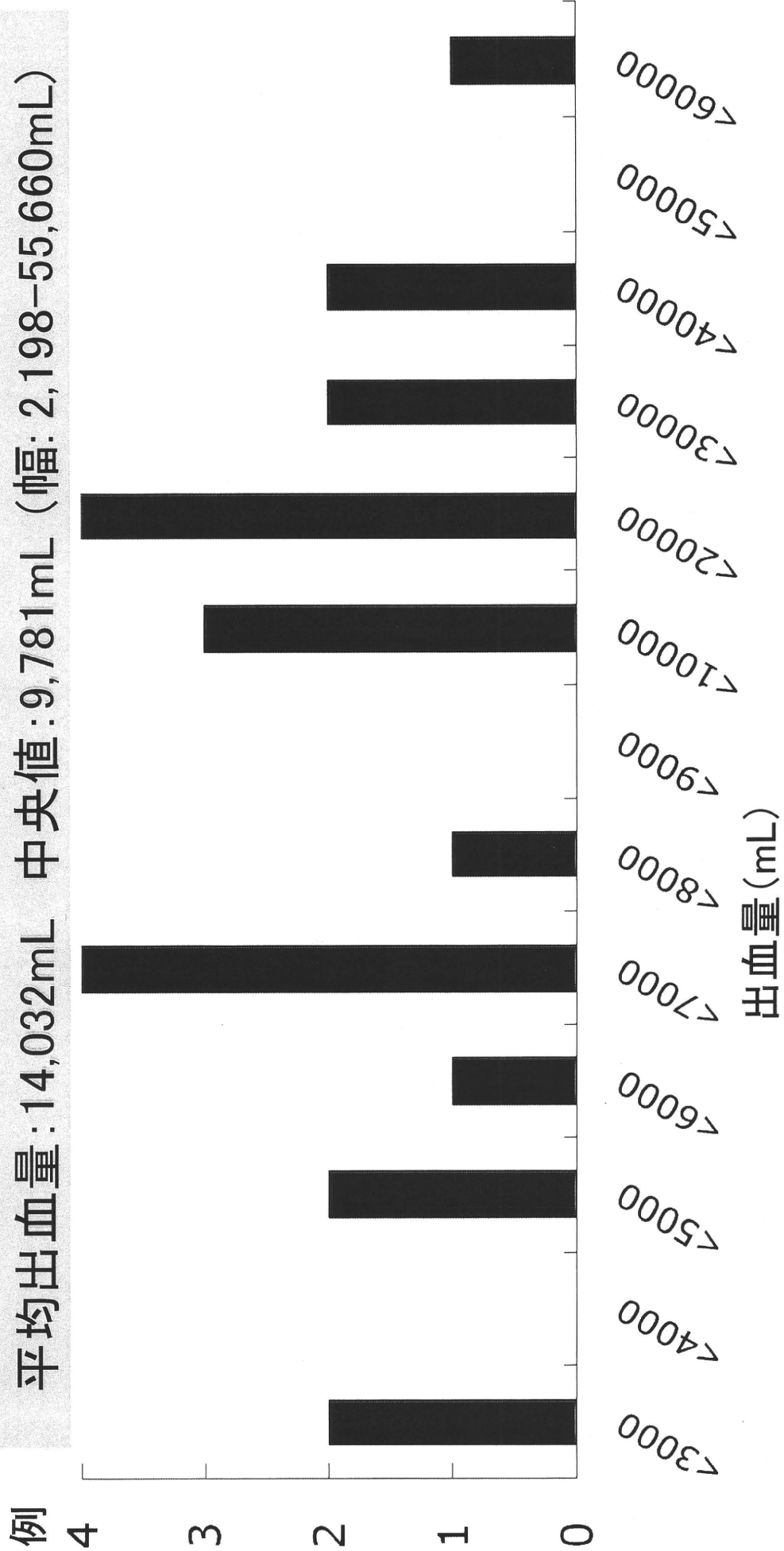
図 4

rFVIIaの投与量・回数 (n=24)



投与回数 * 後天性第Ⅷ因子インヒビター症例を除く

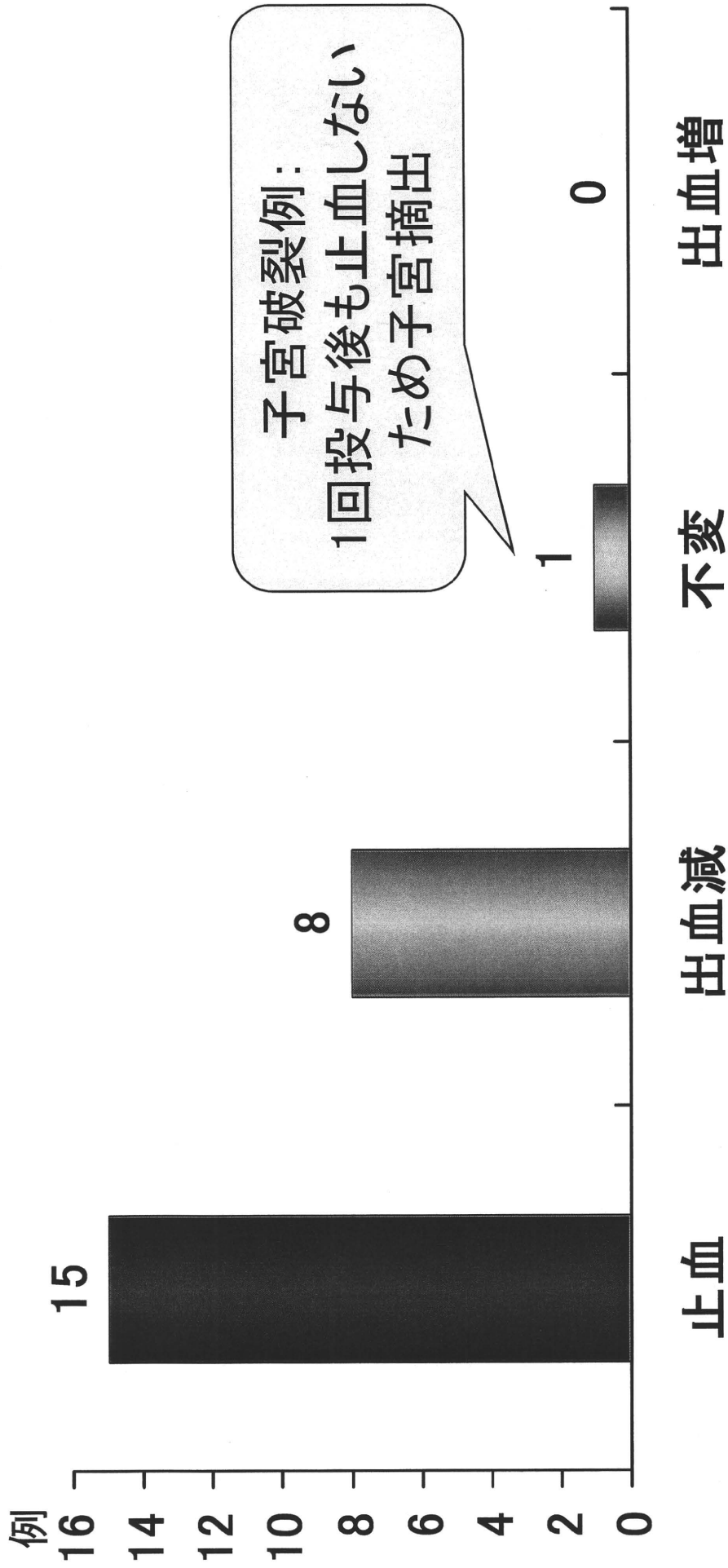
総出血量 (n=24)



* 後天性第Ⅳ因子インヒビター症例を除く

図 6

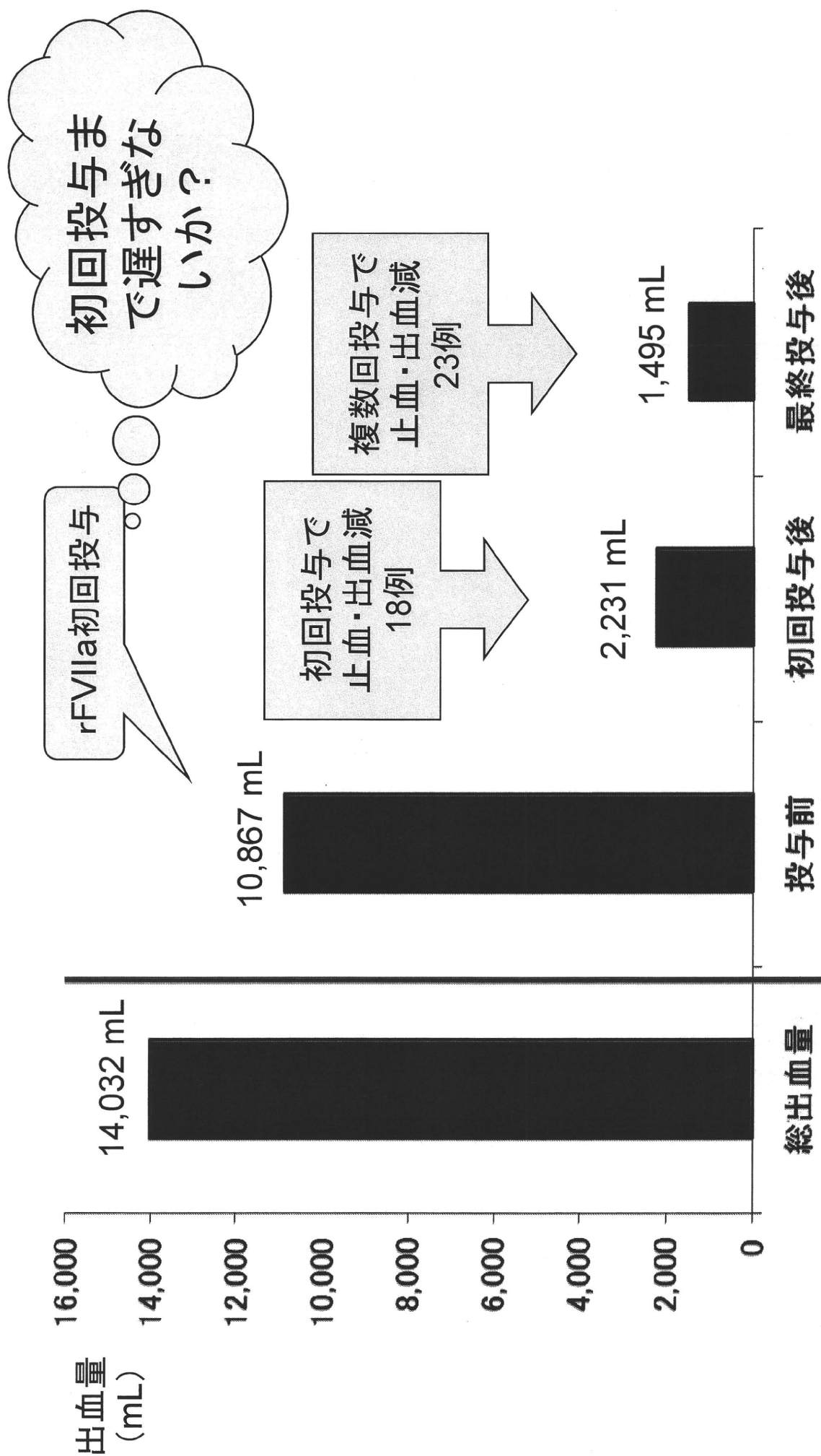
rFVIIaの有効性 (n=24) [最終投与後]



* 後天性第Ⅷ因子インヒビター症例を除く

図 7

rFVIIa投与前後の平均出血量の推移 (n=24)



* 後天性第Ⅷ因子インヒビターの症例を除く (投与後24時間における出血量)

表 1

rFVIIaの効果判定と投与時のフィブリノゲン値・血小板数

		rFVIIa投与時の フィブリノゲン値 *1 *2 (mg/dL)	rFVIIa投与時の 血小板数 *3 (万/ μ L)
止血 (n=15)	平均 \pm SD	156 \pm 81	8.4 \pm 6.2
	中央値 (幅) (例数)	166 (50-309) (n=14)	5.5 (0.8-20.8) (n=15)
出血減 (n=8)	平均 \pm SD	184 \pm 126	6.3 \pm 3.5
	中央値 (幅) (例数)	122 (50-422) (n=8)	5.5 (1.9-11.5) (n=7)

*1 検査値<20は20, <30は30, <50は50として計算
 *2 P=0.6387(分散分析), P=0.9714(Kruskal-Wallis検定)
 *3 P=0.3001(分散分析), P=0.5572(Kruskal-Wallis検定)

rFVIIa投与の適応

1. 出血量が2,000mLを超えて出血性ショック・急性DIC(血液が低凝固性)の場合は、投与を考慮
2. 裂傷等明らかな出血原因があれば、まず外科的処置を優先
3. rFVIIa製剤と動脈塞栓術の併用(rFVIIa製剤→動脈塞栓、動脈塞栓→rFVIIa製剤)は非常に効果的。局所止血剤も有効
4. rFVIIa製剤の止血効果は投与後すぐに現れ、血中半減期が数時間と短いので、投与から1時間以内に止血効果がみられないようであれば、(生理的体温の維持やアシドーシスの補正、血小板、フィブリノゲンを確認し調整したうえで)2回目を投与

厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)
妊産婦死亡及び乳幼児死亡の原因究明と予防策に関する研究

分担研究報告書

—帝王切開時大量出血例におけるショックインデックスの有用性—

研究分担者 中林 正雄 母子愛育会愛育病院病院長
研究協力者 中林 靖 母子愛育会愛育病院産婦人科
安達 知子 母子愛育会愛育病院産婦人科部長

研究要旨

帝王切開時大量出血例におけるショックインデックス (SI) の有用性について、当院で施行し術中出血量1,500ml以上の単胎妊婦256例を対象として後方視的に検討した。術中出血量2,000ml以上では、 $SI \geq 1.0$ となることが47.3%に認められ、そのような症例では輸血施行率は63.4%と高率であり、SIの有用性が認められた。帝王切開時大量出血の基礎疾患としては、前置・低置胎盤、常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群重症などであった。

A. 研究目的

母体死亡の主要原因は出娩時出血多量であり、その予防ため2010年4月に「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成された。同ガイドラインでは、経膈分娩時1,000ml以上の出血、帝王切開時2,000ml以上の出血、またはショックインデックス (SI) ≥ 1.0 以上を産科的危機出血としている。

今回、帝王切開時1,500ml以上の大量出血例に対して、SIの有用性について後方視的に検討した。

B. 研究方法

対象は2005年から2009年の5年間に当院で帝王切開した2,158例中、出血量1,500ml以上の単胎妊婦256例(11.9%)である。術中出血量1,500ml以上2,000ml未満をA群、2,000ml以上をB群とし、SI、

輸血について検討した。

SIは手術開始から術後30分までの値の中で最高値を抽出した。出血量は羊水込みの値とした。

C. 研究結果

1. SI 1.0を境とした症例分布(表1)
A群は146例、B群は109例でそれぞれ全帝王切開例2,158例中6.8%、5.1%を占めていた。A群、B群をさらに $SI \geq 1.0$ 、 < 1.0 の4群にわけて症例分布を検討した。 $SI \geq 1.0$ の症例はB群で52例、47.3%、A群で35例、24.0%であり、B群で有意に高率であった。なお、表1の中で、ガイドラインで産科危機的出血への対応に該当するのはB群110例とA群($SI \geq 1.0$)35例の145例(6.7%)であった。
2. SI 1.0を境とした輸血頻度(表2)
輸血は、A群は17例(11.6%)、B群は57

例(51.8%)に実施されており、輸血率はB群で有意に高率であった。また、A群とB群をあわせて、 $SI \geq 1.0$ では44.8%に、 $SI < 1.0$ では20.7%に輸血が施行されており、 $SI \geq 1.0$ では $SI < 1.0$ に比較し、輸血率は有意に高率であった。輸血率をさらに検討すると、B群($SI \geq 1.0$)は52例中33例(63.4%)と最も高く、次にB群($SI < 1.0$)、58例中24例(41.4%)、A群($SI \geq 1.0$)、35例中6例(17.1%)であった。 SI 値1.0以上、1.0未満の両者ともにB群はA群よりも輸血率は有意に高率であった。なお、ガイドラインでは産科危機的出血への対応に該当していないA群($SI < 1.0$)でも111例中11例(9.9%)に輸血が実施されていた。

3. 最終診断と大量出血の頻度および輸血率(表3)

大量出血をきたした症例のうち、頻度ならびに輸血率が高かった疾患は前置胎盤、低置胎盤、常位胎盤早期剥離、PIHおよびHELLP症候群であった。前置胎盤は79症例中53例(67.1%)が大量出血をきたしており、B群の占める割合が51.9%と大きいため輸血率も48.1%と他の疾患と比較し有意に高率であった。

DICは13例あり、全てB群で $SI \geq 1.0$ は10例(76.9%)、輸血は11例(84.6%)であった。子宮摘出は14例あり、B群は12例(85.7%)で $SI \geq 1.0$ は11例(78.6%)、輸血は13例(92.9%)であった。

D. 考察

「産科危機的出血への対応ガイドライン」では、帝王切開時2,000ml以上の出血、または $SI \geq 1.0$ 以上を産科危機的出血としている。帝王切開時の出血は羊水込みで表現

されることが多く、既破水例や羊水過多・過少の存在、さらには、出血の速度、妊婦の体格、術前の貧血の有無などにより、術中出血量が全身循環系に及ぼす影響は異なってくる。そのため産科危機的出血の指標として、出血量のみならず、 SI が有用と考えられている。

今回の検討でも、帝王切開時2,000ml以上出血例であるB群においては $SI \geq 1.0$ が47.3%であり、出血量1,500ml以上2,000ml未満のA群の24.0%に比べて有意に高値であった。またB群では51.8%に輸血が施行され、特にB群で $SI \geq 1.0$ の場合は63.4%に輸血が施行されていることから、帝王切開時2,000ml以上の出血と $SI \geq 1.0$ を産科危機的出血とするガイドラインの数値は妥当なものと考えられた。

一方、帝王切開時出血1,500ml以上2,000ml未満であるA群においては、 $SI \geq 1.0$ は24.0%と少ないが、そのうち17.1%に輸血が施行されており、注目すべきである。これらは手術開始から短時間に出血があり、止血操作がまだまだ不十分である時に施行させているものと推測された。

帝王切開時の輸血は疾患毎に臨床状態、出血の速度、止血操作の状況、出血量、 SI 等のバイタルサインをもとに対応していく事が重要である。

なお疾患としては、前置・低置胎盤は大量出血になる頻度が高く、他疾患と比較しても輸血率が高く、事前に診断が可能なことから、自己血貯血や子宮摘出の可能性も含めた十分な準備が必要と考えられた。

E. 結論

帝王切開時、術中出血量1,500ml以上の

単胎妊婦の検討により、術中出血量 2,000ml 以上では $SI \geq 1.0$ となりやすく輸血率も高率である。一方、術中出血量 1,500ml 以上 2,000ml 未満でも $SI \geq 1.0$ となり、輸血が必要なこともある。帝王切開時は疾患ごとに臨床症状、出血の速度、止血操作の状況、出血量、SI 等のバイタルサインを観察しつつ対応することが重要である。

F. 研究発表

本報告は第 20 回日産婦新生児血液学会、2010 年 6 月 26 日、浜松において発表した

G. 文献

1. 崎川牧子、安達知子、中林靖、松井大輔、浦野晃義、湯暁暉、檜垣博、鶴賀香弥、川名有紀子、竹田善治、中山摂子、坂元秀樹、中林正雄：子宮筋腫合併妊娠の臨床的検討—分娩時出血を中心として 日産婦新生児血会誌 2009;19(1) : S91-92
2. 高橋尚子、安達知子、富坂美織、浦野晃義、川名有紀子、竹田善治、中山摂子、坂元秀樹、中林正雄：当院における分娩時大量出血症例の検討 日産婦新生児血会誌 2008;18(1) : S105-106
3. 中林靖、安達知子、松井大輔、湯暁暉、檜垣博、鶴賀香弥、川名有紀子、竹田善治、中山摂子、坂元秀樹、中林正雄：当院における帝王切開時危機的出血量に対する検討 日産婦新生児血会誌 2010 : 20 (1) S 75-76

表 1

SI 1.0を境とした症例分布

全帝王切開例：2,158

	A群 (n=146) 出血量1500~1999 ml	B群 (n=110) 出血量 \geq 2000 ml	合計 (n=256)
SI \geq 1.0	35例 (24.0 %)	52例 (47.3 %) ^a	87例 (34.0 %)
SI<1.0	111例 (76.0 %)	58例 (52.7 %)	169例 (66.0 %)

ガイドラインによる危機的出血症例はB群+A群 (SI \geq 1.0)の145例(6.7 %)

a P<0.05 vs. A群