

201132011A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための

輸血療法の確立

—手術中の大量出血をいかにして防ぐか—

平成23年度 総括・分担研究報告書

平成24年3月

研究代表者 荻野 均

(東京医科大学外科学第二講座)



『術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための

輸血療法の確立

—手術中の大量出血をいかにして防ぐか—』

課題番号 : H21—医薬—一般—013

研究代表者

荻野 均 東京医科大学外科学第二講座主任教授

研究分担者

高松 純樹	愛知県赤十字血液センター所長
榑野 正人	名古屋大学医学部附属病院消化器外科教授
稲田 英一	順天堂大学医学部附属病院麻酔科教授
板倉 敦夫	埼玉医科大学産婦人科教授
上田 裕一	現・天理よろづ相談所病院 院長 前・名古屋大学医学部附属病院心臓血管外科教授
	平成 22 年 4 月 1 日から平成 23 年 12 月 31 日
大北 裕	神戸大学医学部附属病院心臓血管外科教授
宮田 茂樹	国立循環器病研究センター輸血管理室医長
佐々木 啓明	国立循環器病研究センター心臓血管外科医長

# 目 次

## I. 総括研究報告書.....1

荻野 均

## II. 分担研究報告

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐ—.....5

小林 真一郎、横山 幸浩、榑野 正人

産科出血と凝固系検査の変化.....7

稲田 英一、角倉 弘行

笠置 益弘、北嶋 由佳、鈴木 祥子、佐藤 正規

周産期大量出血における止血治療の試み.....13

板倉 敦夫

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐか—.....18

上田 裕一、荒木 善盛

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐか—.....20

藤田 靖之、大北 裕

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐか—……………25

佐々木 啓明、宮田 茂樹

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………31

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷 ……………35

# I. 総括研究報告書

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐか—

総括研究報告書

研究代表者 荻野 均

東京医科大学外科学第二講座 主任教授

厚生労働科学研究補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
総括研究報告書（平成 23 年度）

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
－手術中の大量出血をいかにして防ぐか－

研究代表者 荻野 均 東京医科大学外科学第二講座主任教授

研究要旨

手術中の大量出血は周術期死亡原因の一つであるが、外科的出血に止まらず内因性の凝固障害による大量出血をきたした場合は、通常の外科的止血法はほぼ無効で、止血にかかわる諸因子を有効に補充すること以外に止血を達成する方法はないといえる。本研究では、大量出血が予想される、胸部大動脈手術（3 施設）、肝切除術（1 施設）、産科 DIC を含む緊急産科手術（2 施設）などの三領域で、術前貯血の意義、術中出血とその病態、そのための輸血療法の現況、さらに一步踏み込んだ濃縮フィブリノゲン製剤投与の有効性、などについて、計 6 施設で検討した。その結果、産科領域における術前貯血の意義、胸部大動脈手術や産科 DIC による大量出血時の急性低フィブリノゲン血漿の発生状況、およびそれらに対する濃縮フィブリノゲン製剤による補充療法の有効性、などが確認された。術中大量出血に伴う予後の改善や輸血量の減少を目的として、今後さらにデータを蓄積するとともに、これら製剤の薬事承認を目指した活動を並行して進めていく必要があると考える。

A. 研究目的

外科手術中、および前置胎盤、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症などによる「産科 DIC」による大量出血は、周術期死亡の最大原因であり、患者の予後に大きく影響する。これら大量出血の原因は、外科的出血と凝固障害による出血の二つに分類される。特に、後者の場合は外科的手法による止血は効果が少なく、止血にかかわる諸因子を適切に補充すること以外に方法がない。本研究では、後者の、術中大量出血や産科 DIC の際に発生する凝固障害の本態の解明、およびそれに対する有効な輸血療法（術前貯血や凝固因子補充療法）の確立を目標とする。

最終の本年度は、各部門で以下の目標をたて、研究を継続実施した。

1. 胸部大動脈手術:① 周術期におけるフィブリノゲン値が出血量に与える影響について前向きに検討する。② 実際の濃縮フィブリノゲン製剤の投与例の基礎疾患、術式、術中血液凝固能について解析を行い、凝固検査値、止血改善度、輸血量および患者予後に及ぼす影響、などを検討する。
2. 大量肝切除術:大量肝切除時に、肝星状細胞で産生され、von Willebrand factor (VWF) の切断酵素である ADAMTS13 および VWF などの凝固線溶関連因子の変動を検討する。
3. 産科 DIC:① 帝王切開症例のうち、周術期出血量 > 2,000 ml の症例において、輸血療法や術前および術後の凝固系検査について検討する。② 新鮮凍結血漿 (FFP) による凝固因子補充の補助的

方法であった濃縮フィブリノゲン製剤をむしろ優先して投与することで、有害事象および FFP や濃厚赤血球 (MAP) の投与量を減少させることができるかについて検討する。さらに、③ 産科自己血が凝固因子の補充にも有用であるかを確かめるために、産科自己血中に含まれる凝固因子の濃度・活性の貯蔵期間における変化を測定する。

## B. 研究方法

1. 胸部大動脈手術 (3施設: 国立循環器病研究センター、名古屋大学、神戸大学の心臓血管外科):

① 胸部大動脈周術期におけるフィブリノゲン値が出血量に与える影響についての前向き観察研究 (国立循環器病研究センター): 対象は胸部大動脈手術症例で、周術期 (術前、術中、術後) に定期的にフィブリノゲン値と出血量を測定した。

② 心臓血管外科手術での大量出血に対する濃縮フィブリノゲン製剤の止血効果と患者予後に及ぼす影響に関する検討 (神戸大学、名古屋大学): 心臓血管外科領域における術中の FFP および濃厚血小板製剤投与で止血困難な大量出血に対し術中に濃縮フィブリノゲン製剤を投与した症例において、年齢、性別、疾患名、術式、術前状態、輸血量、術前・術中・術後の血液凝固能、予後を検討した。

2. 肝切除術 (1施設: 名古屋大学): 葉切除以上の肝切除 52 例と臍頭十二指腸切除術 (PD) 24 例で、開腹前、標本摘出時、手術終了時、術後 1、2、4、7、14 日目の凝固線溶関連因子を測定した。

3. 産科緊急症例や産科 DIC における術前貯血、出血、濃縮フィブリノゲン製剤の効果に関する検討 (2施設: 順天堂大学、埼玉医科大学):

① 帝王切開周術期出血  $\geq 2000$  ml であった症例の術前合併症、出血量、輸血量、周術期血算および凝固検査について検討した。

② 産科 DIC による止血困難な大量出血に対し、濃縮フィブリノゲン製剤の投与を優先する新プロトコルを定め、有用性を検討した。

③ 産科自己血貯血中のフィブリノゲン濃度を貯蔵中

の時間経過での変化を調査した。

## C. 研究結果

1. ① 術中、プロタミンによるヘパリン中和直後にはフィブリノゲン値は術前の半分 (150 mg/dl) まで低下し、その後徐々に増加し、40 分後には 200 mg/dl まで上昇した。それに伴い、出血量は、フィブリノゲン値の上昇と共に減少した。特に、急性大動脈解離例ではフィブリノゲン値は平均 109 mg/dl まで著明に低下していた。②-a) 32 例に対し  $2.3 \pm 0.8$  g の濃縮フィブリノゲン製剤を使用した結果、平均フィブリノゲン濃度は  $102.6 \pm 43.8$  mg/dl から  $180.6 \pm 40.4$  mg/dl に上昇し ( $p < 0.001$ )、それに伴い、凝固機能は術前値にまで回復を認めた。ほぼ十分な止血効果が得られ、出血による死亡は 1 例のみであった (神戸大)。②-b) 心臓血管外科手術全体の 48 例 (24.6%) に、 $5.3 \pm 6.8$  (2-18) g の濃縮フィブリノゲン製剤を使用した。術中最低フィブリノゲン値と濃縮フィブリノゲン製剤使用量は、 $< 50$  mg/dl: 15.7 g (3 例)、51-100 mg: 5.0 g (4)、101-150 mg/dl: 5.1 g (30)、151-200 mg/dl: 2.88 g (7)、 $> 201$  mg/dl: 3.75 g (4) で、濃縮フィブリノゲン製剤の有効性が確認できた (名古屋大)。

2. 肝切除例は、PD に比較し VWF 抗原 / ADAMTS13 活性上昇を認め、特に肝切除後の血栓性合併症例ではより高い傾向にあった。また、VWF 抗原 / ADAMTS13 活性上昇には出血量より ( $P = 0.258$ ) より残肝容積 ( $P < 0.001$ ) が有意に相関した。

3. ① 帝王切開において、出血  $< 3000$  ml 未満では同種血輸血の必要度は低く、自己血貯血により輸血が回避できる割合が高かった。出血  $\geq 3000$  ml では、MAP と FFP がほぼ必要であり、投与単位比は 1:0.9 であった。大部分の症例で、術後フィブリノゲン値は 100 mg/dl であった。② 新プロトコルでは、濃縮フィブリノゲン製剤により FFP および MAP の使用量を少なくすることができた。③ 妊婦血液から採取した自己血にはフィブリノゲンが多く含まれ、貯血期間中も軽度の濃度低下のみ

で、産科 DIC に対する有効性が示唆された。

#### D. 考察

心臓血管外科領域、特に胸部大動脈手術は、その術式の大きさ、複雑さ、侵襲の大きさ、術前の凝固・線溶系障害などにより、術中大量出血を来しやすい。特に、急性大動脈解離症例で特に大量出血を来していない症例においても、術中の平均フィブリノゲン濃度は止血に必要とされる限界の 100 mg/dl 前後まで低下していることが判明した。したがって、このような症例では、止血のために急速なフィブリノゲンの補充が必須となりうる。一方、待機手術例で、ヘパリン中和直後のフィブリノゲン血中濃度が 150 mg/dl で、その時期に出血量が最大となり、その後フィブリノゲン濃度が上昇するにつれて、出血量が減少していく過程が観察できた。また、胸部大動脈手術を中心に大量出血例に濃縮フィブリノゲン製剤を投与した二施設において、濃縮フィブリノゲン製剤の投与により血中フィブリノゲン濃度は有意に上昇し、凝固機能の回復と共に止血能の改善が確認でき、最終的に患者の予後の改善につながっていた。

産科領域では、帝王切開時に 2000 ml 以上の出血がしばしば発生したが、3000 ml 以下の出血では輸血の必要性が低いことが判明した。また、前置胎盤や巨大子宮筋腫合併などの大量出血が予想される症例では、自己血貯血が実施されることで、同種血輸血の回避が可能であった。しかしながら、「産科 DIC」の発症が示唆される症例では、術前からフィブリノゲン値の高度低下と FDP の高度上昇を認め、大量の FFP が必要と考えられる。特に、常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症に代表されるように、凝固因子が消費され DIC が先行して凝固障害を起こすため、他領域より少量の出血においても凝固因子が不足して止血困難となる。したがって、少量の出血の場合においても、産科 DIC スコアで DIC と診断されたら、凝固因子を短時間に補充することが肝要である。その意味で、FFP と異なり、血液型判定が要らず、融解の必要のない濃縮フィブリノゲン製剤による産科 DIC の管理は、特に有用性が高いと考える。FFP より優先的に濃縮フィブリノゲン製剤を投与する新しいプロトコールにより、輸血使用量を減少させることができ、特に有害事

象も認めなかった。さらに、近年広がりつつある産科自己血貯血中の凝固因子を貯蔵自己血バックの中で測定し、凝固因子の補充に役立つのかについての検討では、妊婦自己血の中には、凝固第 V 因子、第 VIII 因子、フォンビルブラント因子は低く、凝固因子の補充には不十分であるが、フィブリノゲンは 5 週間の貯血でも高濃度を維持し、600 ml の妊婦自己血を貯血すれば、返血時に 2.4g のフィブリノゲンを投与できる可能性が示唆され、産科 DIC の予防、初期治療に有用であると考えられる。

#### E. 結論

胸部大動脈手術、肝切除術、産科領域の緊急手術および産科 DIC での大量出血による凝固障害、特に急性低フィブリノゲン血症に対する、濃縮フィブリノゲン製剤の有効性が確認されつつある。今後さらに、データを蓄積するとともに、これら製剤の薬事承認を目指した活動を並行して進めていく必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 板倉敦夫: 子宮筋腫核出術後の安全な妊娠・分娩管理は 産科と婦人科 2012;79:307-311, 2012
- 2) 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 手術医学 32:20-25, 2011
- 3) 稲田英一: 緊急手術患者に対する輸血の実際. 外科治療 104:264-272, 2011
- 4) 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 麻酔科医・集中治療医に必要な血液凝固、線溶系が分かる本、武田純三、田中健一編集、真興交易医書出版部、東京、p99-106, 2011
- 5) 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 看護師のための臨床輸血: 学会認定・輸血看護師テキスト、学会認定・輸血看護師制度カリキュラム委員会編、中外医学社、東京、p11-2, 2011
- 6) 稲田英一: 緊急輸血と大量輸血. スタンダード輸血検査テキスト、認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会編、医歯薬出版株式会社、p211-218, 2011



## 2. 学会発表

- 1) 稲田英一:危機的出血への対応、第35回日本血液事業学会総会、浦和市、2011年10月
- 2) 稲田英一:産科麻酔における危機管理:日本麻酔科学会の取り組み 日本臨床麻酔学会第31回大会、那覇市、2011年11月
- 3) 寺澤幸枝、碓氷章彦、大島英揮、吉住朋、桑原史明、岡田正穂、田中啓介、荒木善盛、成田裕司、上田裕一:心臓大血管手術における術中自己血回収装置の有効使用に関する検討 第54回関西胸部外科学会学術集会 2011年6月

## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
総合研究報告書

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐ—

研究分担者  
名古屋大学腫瘍外科  
小林真一郎 横山幸浩 椰野正人

研究要旨

目的

大量肝切除術で、A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) をはじめとする凝固線溶関連因子がどのように変動するかを検討した。

方法

葉切除以上の肝切除 52 例とコントロール群の膵頭十二指腸切除術 (PD) 24 例で、開腹前、標本摘出時、手術終了時、術後 1,2,4,7,14 日目 の 8 ポイントで凝固線溶関連因子を採血した。

結果

肝切除例は、PD に比較し VWF 抗原/ADAMTS13 活性上昇を認め、特に肝切除後の血栓性合併症例ではより高い傾向にあった。また VWF 抗原/ADAMTS13 活性上昇には術中出血量より ( $P=0.258$ ) より残肝容積 ( $P<0.001$ ) が有意に相関した。

結論

大量肝切除後の VWF 抗原/ADAMTS13 活性上昇は、血栓性合併症発症に関与する可能性が示唆される。



#### A. 研究目的

大量肝切除術では、周術期に凝固線溶系障害、血栓性合併症を経験することがある。しかし、凝固線溶関連因子が大量肝切除時にどのように変動し、それが周術期合併症にどのように関与するかの詳細な報告はない。

肝星状細胞で主に産生される A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) は von Willebrand factor (VWF) の切断酵素であり、VWF 抗原/ADAMTS13 活性が上昇することにより血小板血栓形成から微小循環障害をおこすことが推測される。本研究では、大量肝切除に伴い ADAMTS13、VWF をはじめとする凝固線溶関連因子の変動を検討した。

#### B. 研究方法

2010年6月から2011年3月までに施行された葉切除以上の肝切除 52例とコントロール群の膵頭十二指腸切除術 (PD) 24例で、開腹前、標本摘出時、手術終了時、術後 1,2,4,7,14 日目の 8ポイントで凝固線溶関連因子 (ADAMTS13、VWF、血小板、PT、APTT、Ⅶ因子、フィブリノーゲン、TAT、PIC) を採血した。

(倫理面への配慮)

registered University hospital Medical Information Network, <http://www.umin.ac.jp/> ID 000006642).

#### C. 研究結果

肝切除例は、PD に比較し ADAMTS13、フィブリノーゲン、Ⅶ因子の低下を認め VWF、TAT、PIC の上昇を認めた。PT、APTT に差は認めなかった。

また、VWF 抗原/ADAMTS13 活性の上昇は PD 例に比較して肝切除例で有意に高く、この

差は術後 14 日目まで継続した。さらに肝切除後に血栓性合併症を発症した 3 例は VWF 抗原/ADAMTS13 活性がより高い傾向にあった。また VWF 抗原/ADAMTS13 活性上昇には術中出血量より (P=0.258) より残肝容積 (P<0.001) が有意に相関していた。

#### D. 考察

VWF 抗原/ADAMTS13 活性比の上昇が血栓性合併症に関与している可能性が示唆される。VWF 抗原/ADAMTS13 活性比を正常にたもつために ADAMTS13 濃縮製剤を投与することは、出血のリスクなく血栓性合併症を予防する可能性があるのではないかと考える。

#### E. 結論

大量肝切除後の VWF 抗原/ADAMTS13 活性の上昇は、血栓性合併症発生に関与する可能性が示唆される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
投稿中

2. 学会発表

2012年4月20日日本外科学会発表予定

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他

厚生労働科学研究補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

分担研究報告書

「術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
—手術中の大量出血をいかにして防ぐか」  
産科出血と凝固系検査の変化

研究分担者

研究分担者	稲田英一	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座教授
研究協力者	角倉弘行	国立成育医療研究センター手術・集中治療部産科麻酔部門長
	笠置益弘	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座助手
	北嶋由佳	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座助手
	鈴木祥子	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座助手
	佐藤正規	国立成育医療研究センター手術・集中治療部・麻酔科医員

研究要旨

産科出血は妊産婦死亡の重大な原因である。そのうち、帝王切開は大出血の危険因子である。そこで、順天堂医院および国立成育医療研究センター（2011年）、順天堂練馬病院（2010年）において実施された帝王切開症例のうち術中出血量（羊水込み）が2,000ml以上であった症例について、輸血療法、周術期の血算や凝固系検査などについて出血量ごとに3群に分け、後ろ向きに検討した。出血量が2000～2500mlであった症例は42症例、2500～3000mlであった症例は23例、3000ml以上であった症例は18例であった。3群間に年齢、身長、体重に有意差はなかった。自己血貯血実施例で出血量が3000ml未満の場合は、同種血輸血回避率が高かった。3000ml以上の出血があった症例では、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿投与症例が16例（83.9%）であり、その投与比（単位数）は1：0.9であった。血小板輸血が必要であったのは、3000ml以上出血群のうちの5例（27.8%）であった。3000ml以上出血群では、これらの輸血療法にも拘わらず、PT-INR上昇や、aPTTの軽度の延長、フィブリノゲン値低下、血小板数減少が認められた。帝王切開時に2000ml以上の出血があった症例では、産科DICに陥る症例の割合が出血量依存性に上昇していた。3000mlまでの出血では同種血輸血の必要度は低く、自己血貯血により同種血輸血が回避できる割合が高かった。アンチトロンビンⅢ（ATⅢ）の低下症例も多く、ATⅢ製剤の投与が必要な症例もあった。

帝王切開時において3000ml未満の出血量では同種血輸血の必要度は低く、自己血貯血により同種血輸血が回避できる割合が高かった。出血量が3000ml以上では、赤血球濃厚液と新鮮凍結血漿の投与がほとんどの症例で必要であり、その投与単位比は1：0.9であった。大部分の症例で、術後フィブリノゲン値は100mg/dlとなった。

## A. 研究目的

妊産婦死亡率は低下し、2007年には10万出産当たり3.2人にまで低下したものの、分娩前出血や産褥期出血は、産科的塞栓（羊水塞栓と肺塞栓血栓症）、妊娠高血圧症候群とともに重大な死因となっている<sup>i</sup>。世界的に見ても、産褥期出血は母体死亡の重大な原因である<sup>ii</sup>。世界保健機構（WHO）も産褥期出血への対応についてのガイドラインを公表している<sup>iii</sup>。米国においても、カリフォルニア州やニューヨーク州でも産科出血管理のためのガイドラインがだされている<sup>iv</sup>。

日本麻酔科学会や、日本輸血・細胞治療学会などが中心となり、「危機的出血への対応ガイドライン」や、「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成された<sup>vi</sup>。産科危機的出血へのガイドライン<sup>vi</sup>では、大量出血や危機的出血の危険因子をもつ妊婦の同定と、自己血輸血や、高次施設での分娩など、出産前からの対応についてガイドラインを示すとともに、産科出血により危機的状況となりつつある場合の対応について述べている。産科出血では2000ml程度の比較的少ない出血量でも産科DICを起こす可能性がある。産科DICの特徴は、著しい消費性凝固障害と線溶亢進である<sup>vii</sup>。産科危機的出血が起きた場合には、新鮮凍結血漿などを早期から投与しフィブリノゲン（Fbg）を補充する必要がある。外傷と同様に、赤血球輸血：新鮮凍結血漿：血小板濃厚液の比を6：4：1とすることを推奨する論文もある<sup>viii</sup>。まずFbgを補うことが重要と考えられるが、その目標値も100mg/dlとするものもあるが、150mg/dl（以上）とするものがあり、標準的な目標値は定まっていない<sup>ix</sup>。

そこで、順天堂医院（2011年）および順天堂練馬病院（2010年）において実施された帝王切開症例のうち、周術期出血量が2,000mlを超えた症例において、輸血療法や術前および術後の凝固系検査について検討した。

## B. 研究方法

2011年に順天堂医院および成育医療研究センターで実施された帝王切開手術および2010年に順天堂練馬病院において施行された帝王切開術のうち、周術期出血量が2000ml以上であった患者の術前合併症、出血量、輸血量、周術期血算および凝固検査所見について、電子カルテからデータを抽出した。

（倫理面への配慮）

データ収集は後ろ向きのものであり、データ収集のために特別なインターベンションは行っていない。個人を特定できる情報は省いて処理を行った。また、データ抽出および処理にあたっては、二次情報処理の承諾を得た。

## C. 研究結果

順天堂医院で27例、成育医療研究センターで22例、順天堂練馬病院で34例、合計83例が解析対象となった。周術期の出血量2000ml以上～2500ml未満（2000～2500ml群）、2500ml以上～3000ml未満（2500～3000ml群）、3000ml以上（3000ml以上群）の3群に分けて検討した。

2000～2500ml群は42例、2500～3000ml群は23例、3000ml以上群は18例であった。3000以上群の出血量は3000mlから10140mlに分布していた。患者の年齢、身長、体重などに有意差はなかった（表1）。血算や凝固検査や出血量が2000～3000mlでは欠落しているものが多く、それらは解析対象から除外した。

表1：患者背景

出血量	2000 ～ 2500ml	2500 ～ 3000ml	3000ml 以上
総数	42	23	18
平均出血量 (ml)	2147±132	2665±154	4786 ± 1887 (3000～10140)
年齢 (歳)	35.2±4.3	36.1±5.6	36.1±4.1



身長 (cm)	159±6	159±6	159±5
体重 (kg)	66.0 ± 11.8	64.0±10.5	61.2±8.8
定時： 緊急	23:13	17:6	10:8

術前検査において、ヘモグロビン値、血小板数、PT-INR、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)などに有意差はなかった(表2)。妊婦では生理的貧血傾向があることと、Fbg値が上昇していることが確認された。出血量が2000ml~3000mlのものでは、術後の凝固系検査を行っていないものが多かった。術前および術後検査で、検査した症例数が5例に満たないものは、表のデータから除外した。各群間で術前の凝固系検査および血小板数に有意差はなかった。

すべての群において、aPTT、PT-INRは、術前値と比較し、術後値の方が有意に高かった。Fbg値は、2500~3000ml群、3000ml以上群で低下していた。3000ml以上群のうち1症例(出血量4155ml)では、新鮮凍結血漿を41単位輸血されていたにも拘らず、術後Fbg値は69mg/dl(術前値348mg/dl)であり、PT-INRも1.56であった。血小板濃厚液10単位輸血後の血小板数は7.8万/μl(術前値24.6万/μl)と減少していた。出血量が10140mlであった症例では、新鮮凍結血漿が22単位輸血され、術後Fbg値は141mg/dlであった。

表2：術前および術後の血算および凝固系検査

出血量	2000 ~ 2500ml	2500 ~ 3000ml	3000ml 以上
術前 Hb (g/dl)	10.9±1.1	10.5±1.1	10.0±1.2
術前 Plt (万/μl)	22.5±6.4	22.8±8.1	21.6±6.5

術前	0.99 ±	1.00 ±	1.02 ±
PT-INR	0.11	0.12	0.11
術前 aPTT (sec)	28.5±3.8	25.6±2.1	30.1±6.0
術前 Fbg (mg/dl)	446±100	400±122	373±111
術後 Hb (g/dl)	8.7±1.5**	8.7±1.4**	7.8±1.8**
術後 Plt (万/μl)	20.1 ± 6.1**	17.6 ± 5.2**	13.1 ± 5.0**
術後	1.09 ±	1.08 ±	1.15 ±
PT-INR	0.08*	0.11*	0.15*
術後 aPTT (sec)	32.2 ± 4.0**	34.6 ± 7.8**	37.8 ± 10.1**
術後 Fbg (mg/dl)	(測定例 2例のため除外)	294±77**	219±95**

Hb:ヘモグロビン値, Plt: 血小板数

Fbg:フィブリノゲン値

\*:P<0.05 術前値との比較

\*\* : P<0.01 術前値との比較

輸血率および輸血量を表3に示す。自己血輸血を受けたのは2000~2500ml群で5例、2500~3000ml以上群では8例、3000ml以上群は5例であった。自己血が準備されていたのは、全前置胎盤、筋腫手術後、巨大筋腫合併など、大量出血となるリスクが高い症例が大部分であった。自己血貯血量は、400mlから1600mlまで分布していた。同種血輸血が実施された割合は、2000~2500ml群は2.3%、2500~3000ml群は4.3%、3000ml以上群は88.9%であった。2000~3000mlの出血量があった症例で自己血が準備・使用されていた8症例のうち、同種血輸血が行われたのは1例のみであった。3000ml以上群では、自己血輸血が実施されたのは5例であったが、同種血輸血が回避できたのは1例のみであった。1600mlの自己血貯血が行われていた2症例では出血量が

5000ml 以上あり同種血輸血は回避できなかった。

3000ml 以上輸血群では 16 症例 (88.9%) で新鮮凍結血漿が投与されていた。中央値で見た場合、RCC : FFP=1 : 1.18 であった。自己血貯血を赤血球製剤と血漿製剤と考えると、赤血球製剤 : 血漿製剤=1 : 0.9 であった。

血小板輸血が実施されたのは 3000ml 以上輸血群のみであった。血小板濃厚液輸血率は 27.8% (3 例) であった。18 症例のうち、5 例では血小板数は 5 万~10 万/ $\mu$ l 以下であった。そのうち 3 例は 10 単位、1 例は 30 単位の血小板濃厚液の輸血を受けていた。

表 3 : 輸血症例数と輸血量

出血量	2000 ~ 2500ml	2500 ~ 3000ml	3000ml 以上
自己血貯血輸血症例数	3 例	5 例	5 例
RCC 輸血症例数	0 例	2 例 4 単位 10 単位	15 例 中央値 8 単位 (0~54 単位)
FFP 輸血症例数	1 例 2 単位	2 例 4 単位 30 単位	11 例 中央値 9 単位 (4~54 単位)
PC 輸血症例数	0 例	0 例	5 例 中央値 10 単位 (0~30 単位)

FDP が 10mg/dl 以上に上昇していた症例数は、2000~2500ml 群で 6 例 (14.2%)、2500~3000ml 群で 7 例 (30.4%)、3000ml 以上群で 7 例 (38.9%) であった。原疾患や、ATⅢ値の低値なども認められた。2500~3000ml 群の 1 例は常位胎盤早期剥離による緊急手術であり、術前の F b g 値が 65mg/dl と高度に低下していた。RCC10 単位と FFP30 単位の輸血と、ATⅢ製剤の投与が行われた。術後 F b g 値は 125mg/dl、PT-INR は 1.20

であり、FDP も 45.3mg/dl と上昇していた。術前から産科 DIC に陥っていたと考えられる。術後 FDP は全例で測定されているわけではないので、全体に占める割合は不明であるが、2000ml 以上の出血があった場合には、産科 DIC に陥っていた症例が、出血量依存性に増加することが示唆された。3500ml 以上群の少なくとも 5 症例で ATⅢ製剤の投与が実施されていた。

#### D. 考察

帝王切開では 2000ml 以上の出血がしばしば起きていた。しかし、2000~3000ml の出血では、輸血が必要症例の頻度は低い。全前置胎盤や巨大子宮筋腫合併などのために大量出血が予想される症例では、自己血貯血が実施されていることが多く、同種血輸血の回避が可能であった。2000~3000ml の出血では、術前値と比較し、PT-INR 上昇、aPTT 延長、血小板減少症などが起きていたが、明らかな出血傾向は認められなかった。しかし、術後 FDP 値の上昇などから産科 DIC 発症が示唆される症例が認められた。胎盤早期剥離があり緊急手術となった症例では、術前から F b g 値の高度の低下と、FDP の高度の上昇があり、産科 DIC であったと考えられる。新鮮凍結血漿 30 単位の投与で、術後 F b g 値は 128mg/dl となった。このような症例では大量の新鮮凍結血漿投与が必要と考えられる。

3000ml 以上の出血があった症例では、同種血輸血の必要性が高く、赤血球製剤と新鮮凍結血漿をほぼ同単位数投与する必要があった。その結果、術後 PT-INR の平均値は 1.15 と軽度に延長しているに留まった。1 例は新鮮凍結血漿が 41 単位、血小板濃厚液が 10 単位輸血されたにもかかわらず、PT-INR は 1.56、F b g 値は 69mg/dl と低値であり、血小板数も 7.8 万/ $\mu$ l であった。

#### E. 結論

帝王切開時に 2000ml 以上の出血があった症例では、産科 DIC に陥る症例の割合が出血量依存性に上昇していた。3000ml までの出血量では同種

血輸血の必要度は低く、自己血貯血により同種血輸血が回避できる割合が高かった。出血量が3000ml以上では、赤血球濃厚液と新鮮凍結血漿の投与がほとんどの症例で必要であり、その投与単位比は1:0.9であった。大部分の症例で、術後Fbg値は100mg/dlとなった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 稲田英一：危機的出血への対応ガイドライン. 手術医学 2011 ; 32 : 20-25
- 2) 稲田英一：緊急手術患者に対する輸血の実際. 外科治療 2011 ; 104 : 264-272
- 3) 稲田英一：危機的出血への対応ガイドライン. 麻酔科医・集中治療医に必要な血液凝固、線溶系が分かる本、武田純三、田中健一編集、真興交易医書出版部、東京、2011年、pp.99-106
- 4) 稲田英一：危機的出血への対応ガイドライン. 看護師のための臨床輸血：学会認定・輸血看護師テキスト、学会認定・輸血看護師制度カリキュラム委員会編、中外医学社、東京、pp.11-20
- 5) 稲田英一：緊急輸血と大量輸血. スタンダード輸血検査テキスト、認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会編、医歯薬出版株式会社、2011年、pp.211-218

### 2. 学会発表

- 1) 稲田英一：危機的出血への対応. 第35回日本血液事業学会総会、浦和市、2011年10月
- 2) 稲田英一：産科麻酔における危機管理：日本麻酔科学会の取り組み. 日本臨床麻酔学会第31回大会、那覇市、2011年11月

## H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

<sup>i</sup> 加藤里絵：妊産婦死亡の変遷と妊婦の心肺蘇生法. 麻酔 ; 2010 ; 59 : 303-310

<sup>ii</sup> Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2009;114:115-23

<sup>iii</sup> WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta.

[http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf)

<sup>iv</sup> California maternal quality care collaborative ob hemorrhage resources. [http://www.cmqcc.org/resources/ob\\_hemorrhage/ob\\_hemorrhage\\_protocol\\_tools\\_version\\_1\\_4](http://www.cmqcc.org/resources/ob_hemorrhage/ob_hemorrhage_protocol_tools_version_1_4)

<sup>v</sup> Managing maternal hemorrhage. [http://planaheadnewyork.com/professionals/protocols\\_and\\_guidelines/maternal\\_hemorrhage](http://planaheadnewyork.com/professionals/protocols_and_guidelines/maternal_hemorrhage)

<sup>vi</sup> 入田和男、稲田英一：産科危機的出血への対応ガイドライン. 麻酔 2011 ; 60 : 14-22

<sup>vii</sup> Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73

<sup>viii</sup> Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of lifethreatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47:1564-72



---

<sup>ix</sup> Lewis NR, Bruncker P, Jemire SJ, Kaufman RM: Failure of recombinant VIIa to correct the coagulopathy in a case of severe postpartum hemorrhage. *Transfusion* 2009;49:689-695

厚生労働科学研究補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

周産期大量出血における止血治療の試み  
研究分担者 板倉 敦夫 埼玉医科大学 教授

研究要旨：産科大量出血では、DIC 基礎疾患がなくても、他科領域も発生する凝固因子の枯渇より少ない出血量で凝固障害が発生する。前年度までの研究で、産科出血による凝固障害発生時には、乾燥ヒトフィブリノゲン投与の有用性を示した。そこで本年度は、①産科 DIC による止血困難な大量出血に対する抗 DIC 療法で乾燥ヒトフィブリノゲン投与を優先するプロトコールを定め、その有用性について検討した。②産科自己血貯血中のフィブリノゲン濃度を貯蔵中の時間経過での変化を調べた。①新プロトコールによる管理は、FFP の使用量を有意に減少させ、RCC の使用量も少なくする傾向を示した。②妊婦血液から採取した自己血には、フィブリノゲンが多く含まれ、貯血期間中も軽度の濃度低下のみであったフィブリノゲン投与を優先して DIC 管理することは、輸血量を減少させる。また産科自己血は DIC を予防するために必要なフィブリノゲンが含有しており、積極的に取り入れることで、術中の産科 DIC の予防に寄与できる。

#### A. 研究目的

産科 DIC は線溶亢進型 DIC の代表的疾患で、大量出血のために妊産婦死亡の原因となり、管理には不足した凝固因子を急速補充し、DIC 状態から早期に回復させる必要がある。これまでの本研究により、血中フィブリノゲンの不足が産科 DIC の主たる原因であることを明らかにした。現在わが国での凝固因子の補充法としては、FFP が代表的であるが、昨年度までに乾燥ヒトフィブリノゲン投与の有用性を示した。今年度は、これまで FFP による凝固因子補充の補助的な治療法であった乾燥ヒトフィブリノゲンを FFP に優先して投与することで、その効果、有害事象および FFP の投与量や RCC の投与量を減少させることができ

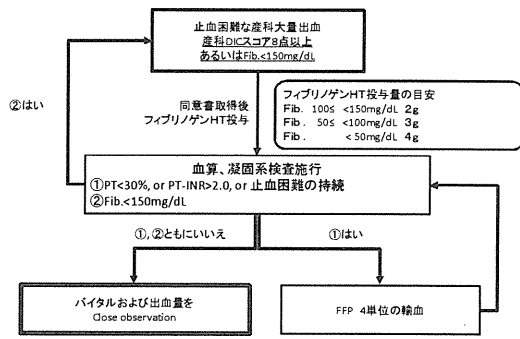
るのかについて、検討を加えた。

さらに、産科自己血が凝固因子の補充にも有用であるかを確かめるために、産科自己血中に含まれる凝固因子の濃度・活性の貯蔵期間における変化を測定した。

#### B. 研究方法

1. 産科 DIC に対する管理を表 1 のプロトコールで統一し、出血量、使用した RCC, FFP, PC, 追加治療の有無及び有害事象の有無を記録した。
2. 前置胎盤等で分娩時の大量出血が予想される妊婦の自己血貯血時に、貯血血液の一部の提供を受けて、凝固因子濃度を測定した。

図1 産科DICの管理プロトコール



(倫理面への配慮)

乾燥ヒトフィブリノゲンの適応外投与、産科DICの管理プロトコールについては、研究開始前に埼玉医科大学病院 IRB に申請し、承認を得た。

妊婦自己血中凝固因子の測定についても妊婦 10 例、対照として婦人科手術に備えた貯血患者 10 例より血液の提供を受けて、凝固因子を測定する研究に対しても、研究開始前に埼玉医科大学病院 IRB に申請し、承認を得た。

さらにいずれも研究についても、管理プロトコール、フィブリノゲンの適応外投与、貯血血液内の凝固因子を測定する以前に、妊産婦（患者本人が十分な意思を表明できない状態の場合は家族）より署名による同意を得て施行した。

### C. 研究結果

1. 新プロトコール開始後、当院では産科 DIC 患者を 10 例管理した。全例乾燥ヒトフィブリノゲン使用する当科の管理方針について、説明したところ、書面による同意がえられたので、管理プロトコールに沿った管理を行った。

表1に昨年までの乾燥ヒトフィブリノゲン投与を行った旧プロトコール群と、今回の産科 DIC 管理プロトコールに基づき管理した新プロトコール群と、以前乾燥ヒトフィブリノゲンを投与せずに、FFP のみで凝固因子を補充していたフィブリノゲン未投与群に分類して、患者背景として、DIC 管理前の検査データを示す。多くの例が、

表1 DIC 管理前の検査値

	フィブリノゲン未投与 (N=9)	フィブリノゲン投与(旧プロトコール)(N=18)	フィブリノゲン投与(新プロトコール)(N=10)
Hb (g/dL)	7.1±1.7	6.5 ± 2.7	7.3±3.2
フィブリノゲン (mg/dL)	81±13	84±30	98±37
PT(%)	55±11	47±21	52±16

DIC 発症後に当院へ母体搬送されており、症度が異なる例が含まれているが、3 群間に背景の有意差を認めなかった。

表2に推定総出血量を示す。フィブリノゲン未投与群と旧プロトコール群間で、有意差が見られたが、旧プロトコール群と新プロトコール群間、フィブリノゲン未投与群と新プロトコール群間では、出血量に有意差は見られなかった。

表2 推定総出血量(mL)

フィブリノゲン未投与 (N=9)	フィブリノゲン投与(旧プロトコール)(N=18)	フィブリノゲン投与(新プロトコール)(N=10)
2018±1305	3097±1856	2796±1603

管理で使用した輸血製剤の単位数を図2に示す。乾燥ヒトフィブリノゲンは、凝固因子であることから、未投与群と投与群では有意差が見られるのは当然とも考えられるが、旧プロトコールから新プロトコールへ変更後もさらに、FFP の使用単位数は有意に減少した。その2 群間では RCCn 使用量も減少傾向を示した。

担当医評価によるフィブリノゲン投与の奏功率は、旧プロトコールで 89% (17/19) であったが、新プロトコールでは 100% (10/10) と、投与プロトコールの変更によっても、奏功率の低下はみられなかった。またフィブリノゲン投与に関連する有害事象は見られなかった。