現代産婦人科　Vol.70 No.1，2021 年，pp.113-116

産科危機的出血に対しフィブリノゲン製剤を使用した４例

綱掛　恵・小西　晴久・平井雄一郎・張本　姿・藤本　英夫

市立三次中央病院　産婦人科

Four cases of critical obstetric hemorrhage treated with fibrinogen concentrate

Megumi Tsunakake・Haruhisa Konishi・Yuichiro Hirai・Shina Harimoto・Hideo Fujimoto

Department of Obstetrics and Gynecology, Miyoshi Central Hospital

産科危機的出血の病態は高度な低フィブリノゲン血症による凝固障害である。当院では産科危機的出血の要因となる産科播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）や低フィブリノゲン血症（フィブリノゲン≦150 mg/dl）に対するフィブリノゲン製剤（Fibrinogen Concentrate: FC）の使用に関し，2018年９月から院内倫理委員会の承認を得ている。当院で産科危機的出血に対しFCを用いた４例について報告する。
【症例】４例の分娩方法は全て帝王切開術で，３例が緊急症例であった。病態は常位胎盤早期剥離が２例，弛緩出血が２例であった。総出血量は平均2287 g（810－3459 g），産科DICスコアは９－20点であった。投与前のフィブリノゲンは平均111 mg/dl（41.9－148.7 mg/dl）と低下したが，投与後12時間までにフィブリノゲンは平均247.2 mg/dl（147－343.8 mg/dl）まで上昇した。４例のうち１例はFCのみでフィブリノゲンは上昇し，３例で新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma: FFP）を４－12単位使用した。全例で手術翌日までに止血は得られ，１例は妊娠高血圧腎症から急性腎不全を発症し血液透析を要した。
【考察】産科危機的出血の改善には止血や循環管理とともに迅速なフィブリノゲンの補充が重要である。FFPは溶解により投与が遅れることや大量投与による肺水腫や希釈性凝固障害が問題となる。FC ３ gはFFP 20単位に相当しフィブリノゲンを約100 mg/dl上昇させるため，総輸血量を低下させながら迅速にフィブリノゲンを補充することが可能である。

In critical obstetric hemorrhage, disseminated intravascular coagulation (DIC) and massive hemorrhage cause significant consumption of coagulation factors, especially fibrinogen, which contributes to the bleeding tendency. Therefore, rapid fibrinogen replacement is important, as is hemostasis and circulatory management. At our hospital, the use of fibrinogen concentrate for obstetric DIC and hypofibrinogenemia has been approved by the hospital ethics committee. We report four cases of critical obstetric hemorrhage treated with fibrinogen concentrate at our hospital.
All four patients delivered through cesarean section, and three of them were emergency cases. The pathologies were placental abruption in two cases and atonic bleeding in the other two cases. The mean total blood loss was 2287 g (810-3459 g), and the obstetric DIC score ranged from 9 to 20 points. Prior to fibrinogen administration, fibrinogen levels had decreased to a mean of 111 mg/dL (41.9-148.7 mg/dL); however, 12 hours after administration, fibrinogen levels had increased to a mean of 247.2 mg/dL (147-343.8 mg/dL).
Rapid fibrinogen replacement is important in critical obstetric hemorrhage; however, fresh frozen plasma administered late due to thawing and large doses can cause pulmonary edema and dilutional coagulopathy. Fibrinogen concentrate can efficiently and rapidly increase fibrinogen levels and stop bleeding.

キーワード：産科危機的出血，フィブリノゲン，フィブリノゲン製剤
Key words：critical obstetrical hemorrhage, fibrinogen, fibrinogen concentrate

緒　　言

産科危機的出血の病態は，高度な低フィブリノゲン血症による凝固障害であるため，その治療には止血や循環管理とともに迅速なフィブリノゲンの補充が重要である[1, 2, 3]。フィブリノゲンの補充には新鮮凍結血漿（Fresh Frozen Plasma: FFP）が用いられるが，溶解による投与の遅延や大量投与による肺水腫や希釈性凝固障害が問題となる。当院では2018年９月に院内倫理委員会の承認を受け，産科播種性血管内凝固症候群（Disseminated intravascular coagulation: DIC）や低フィブリン血症（フィブリノゲン≦150 mg/dl）に対しフィブリノゲン製剤（Fibrinogen Concentrate: FC）を使用している。産科危機的出血における当院でのFC使用経験を報告する。

症　　例

2018年９月～2021年３月までの当院での分娩件数は

1290例で，このうち産科危機的出血に対しFCを使用した症例は４例であった。

＜症例１＞

38歳，10妊３産。妊娠31週２日に大量の性器出血を認め救急外来を受診した。常位胎盤早期剥離と診断し，術前の血液検査を待たず，全身麻酔下で緊急帝王切開術を施行した。術中総出血量は810 g（術前の性器出血量は測定不能）で非凝固性であった。術後に判明した血液検査ではHb 5.6 g/dl，PLT 17.5×10^4/μl，凝固異常（フィブリノゲン148 mg/dl，PT 13.5秒，APTT 34.6秒，AT-Ⅲ 53.2%（基準値70%），FDP＞10 μg/ml）を認めた。Shock Index（SI）1.0，産科DICスコア10点であった。手術直後からFC ３ g，赤血球製剤（RBC）４単位，AT-Ⅲ 1500単位を投与した。FC投与後６時間までにフィブリノゲンは284 mg/dlまで上昇し，術後翌日の腟鏡診では出血は少量で凝固していた。特記すべき有害事象なく経過し，術後６日目に退院した。

＜症例２＞

37歳，４妊２産。妊娠33週０日に性器出血を認め救急外来を受診した。妊娠高血圧腎症，常位胎盤早期剥離と診断し，全身麻酔下で緊急帝王切開術を施行した。術中総出血量は1720 g（術前の性器出血量は測定不能），非凝固性出血であった。術後に再検した血液検査ではHb 4.2 g/dl，PLT 9.7×10^4/μl，凝固異常（フィブリノゲン41.9 mg/dl，PT 19秒，APTT 48.6秒，AT-Ⅲ 32.1%，FDP＞10 μg/ml）を認めた。SI 1.1，産科DICスコア13点であり，FC ３ g，RBC ４単位，AT-Ⅲ 1500単位，FFP ４単位を投与した。FC投与後12時間までにフィブリノゲンは147 mg/dl，術後翌日には254 mg/dlまで上昇し，腟鏡診では徐々に凝血塊を認めるようになり止血が得られた。妊娠高血圧腎症のため，術後早期にニカルジピン，硫酸マグネシウムを開始し，降圧と子癇予防を行った。術後翌日には呼吸状態は安定していたが，妊娠高血圧腎症から急性腎不全（血清Cr 3.91 mg/dl，eGFR 11.4 ml/min/1.73m^2，尿量＜0.5 ml/kg/時）を発症し，術後９日目まで血液透析を要した。血栓予防に抗凝固療法を行い，徐々に離床をすすめ術後22日目に退院した。

＜症例３＞

42歳，２妊１産。妊娠39週０日に陣痛発来し受診したが，子宮内感染により子宮内胎児死亡となった。誘発分娩を試みたが，重複子宮であり分娩遷延したため緊急帝王切開術を施行した。癒着胎盤であり術中に用手剥離を行った。胎盤剥離後子宮収縮剤を投与したが，子宮収縮は不良で弛緩出血となったため，子宮をB-Lynch縫合した。術中総出血量は3160 gでSI 2.0に達し，術中に意識レベルの低下を認めたため，全身麻酔に変更した。術中の血液検査でHb 5.9 mg/dl，PLT 5.6×10^4/μl，凝固異常（フィブリノゲン110 mg/dl，PT 15.3秒，APTT 59.7秒，AT-Ⅲ 33.7%，FDP＞10 μg/ml）を認め，産科DICスコア20点であった。非凝固性の出血であり，術中からFC ３ g，RBC 10単位（異型輸血を含む），FFP 12単位（異型輸血を含む），血小板製剤（PLT）20単位，AT-Ⅲ 1500単位を投与した。FC投与後12時間までにフィブリノゲン343 mg/dlまで上昇し，腟鏡診での出血は少量で凝固していた。術後翌日に抜管し，術後10日目に退院した。

＜症例４＞

34歳，１妊０産。妊娠37週３日，低置胎盤のため選択的帝王切開術を施行した。胎盤剥離面から持続出血を認め，術中にBakri®バルーンを留置し自己血300 gを返血した。帰室後，Bakri®バルーンの脱落により出血が増加した。非凝固性の出血で，術中からの総出血量は3459 g，SI 1.1，血液検査ではHb 6.5 g/dl，PLT 17×10^4/μl，凝固異常（フィブリノゲン146 mg/dl，PT 14.6秒，APTT 42.4秒，FDP＞10 μg/ml）を認め，産科DICスコア９点であった。子宮収縮剤の投与とともに，FC ３ g，RBC ６単位，FFP ６単位を投与した。FC投与後６時間でフィブリノゲンは276 mg/dlまで上昇し，術後翌日の腟鏡診での出血は少量で凝固していた。術後２日目から離床を開始し，術後７日目に退院した。

各症例のまとめを表１，各症例のフィブリノゲンの推移を図１に記す。症例２～３のフィブリノゲン推移にはFFP投与も含まれる。全例で子宮動脈塞栓術や子宮全摘術などの止血術なく，術後翌日までに止血を得られた。

表１　各症例のまとめ

症例	年齢	週数 妊娠分娩歴	産科合併症	病態	止血までの総出血量（g）	DICスコア（点）	使用した輸血量（単位）
①	38	31週 10妊３産	なし	常位胎盤早期剥離	810＋α	10	RBC：4
②	37	33週 4妊２産	妊娠高血圧腎症（重症型）	常位胎盤早期剥離	1720＋α	13	FFP：4 RBC：8
③	41	39週 2妊１産	子宮内感染症 子宮内胎児死亡 重複子宮 癒着胎盤	弛緩出血	3160	20	FFP：12 RBC：12 PLT：20
④	35	37週 1妊０産	低置胎盤	弛緩出血	3459	9	FFP：6 RBC：6

症例２では血液製剤投与後に急性腎不全を起こしたが，FCでは有害事象として腎機能障害の報告はなく，妊娠高血圧腎症によって生じたと考える。その他の有害事象である感染症，輸血関連急性肺障害，輸血後GVHD，血栓症は全例に認めていない。

考　　案

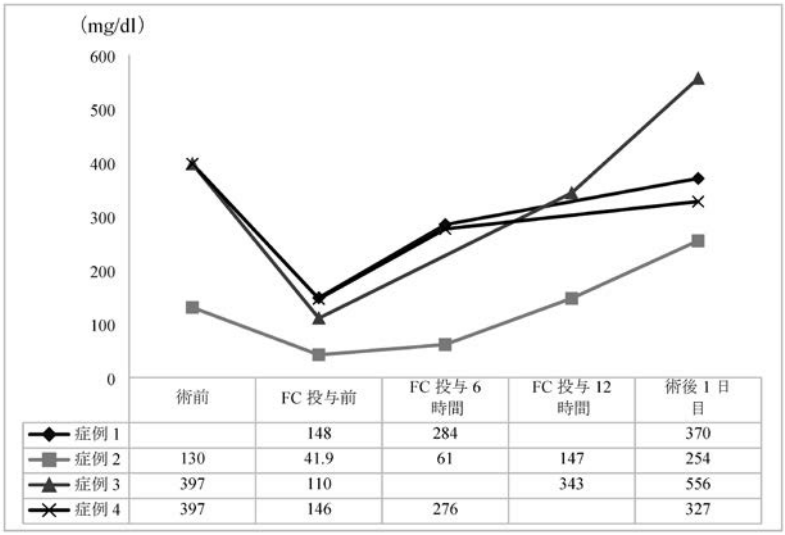
産科危機的出血は妊産婦死亡の主要原因の１つである。「産科危機的出血への対応指針2017」ではSI≧1.0の分娩時異常出血を認め，輸液や止血剤投与などの各種対応にもかかわらず，出血持続とバイタルサイン異常あるいはSI≧1.5，産科DICスコア≧８点，フィブリノゲン≦150 mg/dlを認めれば産科危機的出血とし，出血原因の検索や止血操作とともに直ちに輸血を開始することが記されている[4]。

産科危機的出血の病態は，常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症など血管内凝固が先行し早期に産科DICとなる消費性凝固障害と，弛緩出血や前置胎盤などの大量出血により凝固因子喪失が先行する希釈性凝固障害であり[2,5]，ともに過剰線溶を伴う高度な低フィブリノゲン血症を来す。フィブリノゲンは凝固反応の最終基質であり，血小板による一次止血に必須の蛋白であることから，低フィブリノゲン血症は止血不全に直結する[1]。また，他の凝固因子では止血可能な最低濃度は正常値の20－25％だが，フィブリノゲンの止血可能な最低濃度は正常値の40－50％（100 mg/dl）であり，大量出血ではまずフィブリノゲンが枯渇し凝固障害に陥る[1,2,4]。特にフィブリノゲンが150 mg/dlを下回ると止血能は急速に低下し，100 mg/dlを下回ると止血が困難となる[1]。以上から産科危機的出血における輸血療法では，凝固因子の中でもフィブリノゲンの迅速な補充が重要である。

止血を達成するにはフィブリノゲン≧200 mg/dlを保つことが必要である[3]。FFP ５単位（約450 ml）でフィブリノゲンが約30 mg/dl上昇するとされている。フィブリノゲンの補充には通常FFPが投与されるが，FFPは凍結保存が必要なため溶解に時間を要すること，フィブリノゲンを速やかに上昇させるためには大量かつ急速投与が必要となり，肺水腫や希釈性凝固障害，免疫学的副作用などの合併症のリスクが高まることが問題となる[2,8]。

近年，大量出血の止血において，クリオプレシピテートやFCの有用性が示されるようになった。「大量出血症例に対する血液製剤の適正使用ガイドライン」では心臓血管外科，産科，外傷による大量出血症例に対し，クリオプレシピテートやFCの投与が弱く推奨されている[3]。そのうち産科危機的出血症例では，フィブリノゲン＞200 mg/dlではFCやクリオプレシピテートの有効性が認められなかったことから，フィブリノゲン150～200 mg/dlがこれらの輸注トリガー値として提案されている[3]。クリオプレシピテートは施設での調整が必要でありFFPと同程度の管理が必要であるため，当院ではFC（フィブリノゲン－HT）を使用している。Makino et al. は，FC １ gにおけるフィブリノゲンの上昇は32.9±34.5 mg/dlと報告している[6]。FC ３ gはFFP 20単位（1800 ml）に相当しフィブリノゲンを100 mg/dl程度上昇させることができる[7,8]ため，総輸血量を低下させながら効率的にフィブリノゲンを補充することが可能である。また，産科危機的出血の多くは分娩前に予測困難であることに加え急速な転帰を辿るため，発症時の迅速な対応が必要という点において，FCはFFPやクリオプレシピテートに比べ保存期間が長いこと，溶解操作が10分程度と簡便かつ短時間であることも利点として挙げられる[1,8]。

現在FCは先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向



	術前	FC 投与前	FC 投与 6 時間	FC 投与 12 時間	術後 1 日目
症例 1		148	284		370
症例 2	130	41.9	61	147	254
症例 3	397	110		343	556
症例 4	397	146	276		327

図１　各症例のフィブリノゲンの推移

にのみ保険適用がある。その有害事象としてはアレルギー，血栓，感染症が挙がる。特に感染症については，過去に使用された患者の多くが肝炎ウィルスに感染し薬害訴訟となった背景があり，明確な適応や基準を満たさずFCが濫用されたことが問題とされている[9)]。現在は病原微生物の不活性化が徹底され，以前よりFCの安全性は高まっているが，「大量出血症例に対する血液製剤の適正使用ガイドライン」を参考に，適応と投与基準を遵守し適正に使用しなければならないと考える。

当院では，常位胎盤早期剥離，羊水塞栓症，弛緩出血などの産科出血に伴う産科DICと低フィブリノゲン血症をFCの適応とし，FC開始基準値としてフィブリノゲン≦150 mg/dlに設定している。今回当院で経験した４例は，２例が常位胎盤早期剥離，２例が弛緩出血による産科危機的出血であり，全例でフィブリノゲン≦150 mg/dlであることを確認しFC ３ gを使用した。症例１ではFC ３ g投与後６時間でフィブリノゲンは100 mg/dl以上上昇し，止血に有効であった。その他の症例ではさらなる凝固因子の補充と循環血液量の増加のためFFPを使用した。FFPを準備するまでの間にFCを併用することで迅速にフィブリノゲンを上昇させ，止血を得ることができたと考える。

結　　論

FCは効率的かつ迅速なフィブリノゲンの補充が可能であり，産科危機的出血に有用であると考える。今後さらなるエビデンスの蓄積が望まれる。

文　　献

1）山本晃士．産科DICによる大量出血の病態と止血治療．分娩と麻酔 2016；16：17-22.

2）山本晃士．産科大量出血の病態と輸血治療．日本輸血細胞治療学会誌 2012；58：745-752.

3）宮田茂樹．大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン．日本輸血細胞治療学会誌 2019；65：21-92.

4）日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会，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．産科危機的出血への対応指針2017. 2017，http://www.jaog.or.jp/all/letter_161222.pdf.［2021.05.23］

5）芝朋加，藤田靖明，高橋徹行，矢野華代，中田純，寺本友三．産科危機的出血におけるクリオプレシピテート製剤の有用性．麻酔 2019；68：749-755.

6）Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H. National survey of fibrinogen concentrate usage for postpartum hemorrhage in Japan: Investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynecol 2015; 41: 1155-1160.

7）Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sorensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive hemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. Br J Anaesth 2008; 101: 769-773.

8）板倉敦夫．産科出血と凝固障害―フィブリノゲン補充―．Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 2010；20：43-44.

9）山本晃士，松永茂剛，澤野誠，阿南昌弘，今井厚子，大木浩子，前田平生．大量出血に対するフィブリノゲン製剤のエビデンスと今後の展望．日本輸血細胞治療学会誌 2017；63：625-629.

【連絡先】
綱掛　恵
広島大学大学院医系科学研究科産科婦人科学教室
〒734-0001　広島県広島市南区霞町 1-2-3
電話：082-257-5262　FAX：082-257-5264
E-mail：m24tnkk@gmail.com