

参考資料(資料 2 関係)

フィブリノーゲン-BBank 製造承認申請時の臨床試験資料

<承認申請書添付資料>

- | | |
|-------------------------------|-----|
| ① 正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症 (百瀬和夫ら) | … 1 |
| ② Fibrinogen の使用経験 (品川信良ら) | …25 |
| ③ Fibrinogen 使用経験 (岩谷宏ら) | …29 |
| ④ フィブリノーゲンの使用経験 (村上文夫) | …33 |
| ⑤ フィブリノーゲン-BBank の使用経験 (徳沢邦輔) | …37 |
| ⑥ 先天性無フィブリノーゲン血症の一例 (土屋与之ら) | …39 |

<上記論文の事後掲載資料>

～上記①の事後掲載論文～

- | | |
|---------------------------------------|-----|
| ⑦ 「正常位胎盤早期剥離に伴う低繊維素原血症」産婦人科治療 7 巻 4 号 | …45 |
|---------------------------------------|-----|

～上記②の事後掲載論文～

- | | |
|-----------------------|-----|
| ⑧ 「フィブリノーゲン-ミドリ治験報告集」 | …59 |
|-----------------------|-----|

副本

正常位胎盤早期剝離に伴う低線維素原血症

(Fibrinogen注射の奏効例)

東邦大学医学部産科婦人科学教室 (主任 林基之教授)

講師 百瀬和夫

助手 平塚 肇 池田文雄 内出洋道

正常位胎盤早期剝離に出血傾向を伴うことは、かなり古くから知られており DeLee(1901) は子宮胎盤出血の患者の病像を“temporary hemophilia” と呼び、Willson(1922) は血中毒素を想定して、これを“hemorrhagin” と名づけた。Dieckmann(1936) は重症早産患者10例中7例において血中 Fibrinogen 濃度が低く、うち3例では50mg% 以下であることを認め、Meloney ら(1949) はこれに対して Fraction I, 4.8g を用いて卓効をあげた。更に Weiner ら(1950) の広汎な臨床報告によつて、早産における血液凝固不全と Fibrinogen との関係はほゞ確立されるに至つた。

我が国では1959年に田村らが Symposium を行なつて、この分野に注意を喚起したが、症例の発表は比較的少なく、若干の綜説をみるにすぎない。私達は最近重症の早産に出血傾向を合併した2例を経験し、1例には Fibrinogen を使用して好結果を得たので報告する。

症 例 報 告

症例1 25才、2回妊娠0回産

家族歴 特記すべきことはない。

既往歴 初経14才、30日型正順、持続4日、経時障害はない。

甲第191号証
A

昭和36年23才で結婚、同年10月及び翌年2月、経済的理由により妊娠3カ月で人工中絶をうけた。

今回妊娠経過。最終月経は昭和37年7月25日より4日間、9月初旬から中旬にかけて軽い悪阻症状があり、胎動初覚は12月中旬で、分娩予定日は、38年5月2日とされた。本院受診までは開業医で定期的に診察をうけ、浮腫尿蛋白なく、血圧は120~126、70~80 mm Hgで、特に異常はなかつた。

現在経過。2月に入つてから下肢に浮腫が現われ、2月9日(妊娠才28週3日)午前10時頃より下腹部緊満感があり、胎動自覚なく、尿蛋白(++)、血圧200/120 mm Hgといわれ、本院へ紹介されてきた。

入院時所見。2月9日午後2時30分入院。顔面は浮腫状であるが、黄疸、貧血はない。意識は明瞭で、血圧160/108 mm Hg、尿蛋白(++)、下肢の浮腫も著明であつた。臍囲は86 cm、子宮底32 cm、子宮は全体としてやや硬く緊張し、児心音は聴取できず、内診所見で子宮口は完全に閉鎖し、外出血は認められなかつた。

重症妊娠中毒症に早産の合併を疑つたが、Oxytan 35 mg、Apuplon 1 mgを注射し、経過を監視することにしたところ、午後7時頃より強い悪心と共に凝血を混じた吐物があり、下腹痛を訴えるようになった。子宮は板状に固く緊張し、血圧98/84 mm Hg、顔面は蒼白で、凝度の意識障害があつた。

出血時間は13分以上に延長し、交叉試験の目的で採取した血液は30分後流動性で、凝固の傾向がなく、口腔内にも血液を認めたので、早急に低纖維素原血症の合併と診断し、輸血の準備ができるまで血管確保の目的で生理食塩水を点滴静注すると共に、これにFibrinogen 4 gを加えた。

以後の経過ならびに処置の概略は図1に示す通りであるが、午後11時

Fibrinogen 4 g注射後では出血時間約10分、凝固観察試験でも軟弱ながら凝血が形成されるようになった。そこで交叉試験ずみの保存血に変えると共に、更にFibrinogen 2 gを追加した。

内診では子宮口は辛うじて1指を通ずる程度で、同時に少量の外出血があつた。陣痛誘発の目的でAtonin-Oを分割皮下注射で計5単位用いたが、約2時間たつても所見に殆んど変化なく、Shockが回復しても、経陰分娩までにはなお長時間を要し、血液凝固障害再発の危険性も憂慮されたので、腹式希切を行なうことにした。

10日午前1時30分、Fibrinogen 総量6 g注射後は凝血の性状も著しく改善し、Smith法による測定では15秒(対照13~14秒)であつた。基礎麻酔はOxytan 70 mg、硫酸atropin 0.5 mgで、気管内挿管を行なつた。

手術所見。腹腔内には、暗赤色の血液を混じた腹水が吸引測定で955 ccあり、子宮は妊娠9カ月大、表面に点状出血、紫斑、血管拡張などを認め、いわゆるDoulaire子宮の像を呈していた。

深部横切開で骨盤位の児1440 gを娩出させたが、既に心搏動はなく、胎盤も殆んど同時に娩出された。その母体面には全面に凝血が附着し、完全に剝離していたものと思われるが、線維性附着物、楔窩、圧痕などは著明でなかつた。

胎児及び付属物娩出後も子宮はなお妊娠7カ月大で、羊水と共に吸引された血液1800 ccの他に約500 gの凝血があつた。これらを除去してからも子宮は依然として弛緩状態にありMethergin, Atoninなどにも反応せず、あたかも“たこ”の頭のものであつた。出血が子宮筋層内に及び、あるいは子宮剝離の適応かとも思われたが、若年の初産婦であり、麻酔も順調で、全身状

顔がやゝ落着いていたので、できるだけ保存的に処置することにした。すなわち子宮頸部切開創を腸線で縫合して出血をおさえ、温かい生理食塩水にひたしたタオルで子宮体を包み、前後壁から双手圧迫するようにした。Thromboplastin, fibrinolysin 又は activator などの血行内流入を避ける意味で、massage等の器械的刺激を与えないようにした。約20分後には子宮表面に熱がよつて、やゝ収縮の傾向が認められたが、依然として極めて軟弱であつた。しかし切開部からも、腔の方へも積極的に出血する徴候がなく、血圧も上昇の傾向を示したので、更に子宮壁を腸線、絹糸で2層に縫合し、手術を終つた。

術中の出血量は総計3352ccと計算されたが、この中には羊水や羊水も含まれているので、全身状態とくに血圧に注意しながら、同日午後4時までかけて、総量3000ccを輸血した。

術後の経過は極めて順調で、心配された後出血も殆んどなく、Chloromycetin 1g, Dichlotride 100mg内服で、血圧、浮腫、尿蛋白も徐々に改善された。尤も7日目に抜糸したところ、一部に縫合不全を来とし、浅い瘻孔が形成されていた。

術後4日目の出血時間2分、凝固時間開始3分、完結9分で、prothrombin時間14.1秒(対照14秒)、Fibrinogen値256mg%であつた。なお産後18日目の胸部X線写真では、肺野に異常なく、心臓は右のオ2号がやゝ突出しているが、病的という程ではなかつた。患者は現在(3月末)術後約50日になるが、黄疸などの副作用は認められていない。

症例のまとめ。低線維素原血症(Fibrinogen 推定60mg%以下)を合併した重症早産に、人Fibrinogen 製剤6gを注射して、血液の凝固性を著しく改善することができた。本例は典型的なCoulvaire子宮で、収縮極めて不

良であつたにもかゝらず、血液凝固能回復によつて保存的に処置し、弛緩出血なども全く認められなかつたものである。

症例2。 31才、2回妊娠、1回経産婦。

家族歴。 特記すべきことはない。

既往歴。 初経15才、30日型正順、持続4日、経時障害はない。結婚26才。28才初回妊娠時にも末期には顔面、下肢に中等度の浮腫をみたが、分娩は順調に経過したという。

今回妊娠経過。最終月経は昭和37年7月30日より3日間、8月下旬より軽い悪阻症状があつた。胎動自覚は12月下旬からで、分娩予定日は38年5月6日とされた。助産婦の診察をうけていたが、本年1月初旬より顔面、下肢の浮腫が著明となり、2月26日(妊娠才30週1日)朝、急に目の中に光が飛びかきような感じがあつたので、同日午後3時30分紹介により入院してきた。

入院時所見。顔面やゝ蒼白、浮腫、眼裂が殆んど開かないくらいであつた。血圧165/110mmHg、身長143cm、体重67kg、胸部理学的所見に異常なく、子宮底34cm、腹囲90cm、圧痛認められず、児頭を恥骨上方に触れ、児心音は左臍棘線上に聴取された。緊張は良好、10-9-10とや緩徐であつた。下肢、腹壁にも浮腫強く、尿蛋白(+++)、血色素68%、赤血球320万であつた。

重症妊娠中毒症に早産の合併を考えたが、まだ30週に入つたばかりで、児の生活可能性も低いと思われたので、Apresolin 20mgを注射し、Dichlotrideを与えて、一応待期することにした。

同日午後8時、血圧165/105mmHg、依然児心音は緩徐で、子宮壁の緊張はやゝ増強していたが、特に圧痛はなく、外出血も認められなかつた。

翌27日午前3時頃、急に嘔吐と腹痛を訴えたので診察すると、児心音既に消失し、子宮壁は固く緊張していたが、著明な圧痛や性器出血はなく、血圧170/100mmHgであつた。この時の出血時間は12分、凝血はかなり固く、安定したものであつた(Fibrinogen濃度192mg%, prothrombin時間24.6秒—対照14.8秒)。3時40分の内診所見では、子宮口1指を通じ、暗赤色の出血が少量あり、人工破膜すると、茶褐色の羊水を僅かに排出した。胎盤早剥が疑はれ診されたが、血圧180/150mmHgもあるので、Opystan 70mg注射だけで待期した。

7時30分までに外出血約20cc、腹痛と悪心嘔吐が続いていたが、内診で子宮口2指開大、頸管も1節くらいに短縮し、産瘤が形成されていた。血圧190/130mmHg、凝血試験ではやや軟らかな凝血を形成するが、融解の傾向はなかつた(Fibrinogen値224mg%)。

9時45分、1980gの男児を自然分娩したが、既に心搏動なく、皮膚の一部は剝脱していた。胎盤は2分後に娩出され、18cm×15cmの約半分を凝血が占め、圧痕、梗塞が顕著であつた。直後出血量は凝血をまじえて750ccで、直ちに400cc輸血した。血圧168/128mmHg, Prothrombin時間25.2秒(対照14.8秒), Fibrinogen値214mg%であつた。

産婦経歴は順調で、血清cobalt, cadmium反応, thymol混濁反応などの肝機能検査はいずれも正常で、Furadantine 400mg内服し、高血圧蛋白尿、浮腫は改善した。3月2日の出血時間3分、凝固時間開始3分、完結11分であつた。

症例のまとめ。早剥に産度の低線維素原血症(Fibrinogen濃度190mg%, 正常妊娠末期の半分以下)を合併したが、人工破膜し、血液凝固性の変化を観察しながら、約6時間後に無事経産分娩させたものである。

近年分娩時血液凝固異常に関する文献が数多く発表されているので、以下主を問題について綜的に考査を行なつてみた。

1. 低線維素原血症はいかなる場合に発生するか。

Kleinら(1956)はMt. Sindi病院で、3000例中3例に低線維素原血症をみたと云い、Scott '55は85000例中(1937~1955)8例(死亡4)に凝固障害があつたと述べ、Maiseelら(1956)も31488例中10例、Pereyra(1956)は9876例中4例、と報告しているが、近年本症候群が注目され、検査方法も改良されるに従つて、頻度も上昇の傾向にある。例えば、最近の代表的な報告をまとめてみると、表1のようになる。

Malagambaら(1961)は1.早剥の25%, 2.前置胎盤の18%, 3.総産胎盤の15%, 4. Missed abortion, Missed Labourの32%, 5.石鹼による人工流産の20%, 6.中毒症の15%, 7.胎盤一部残留の30%, 8.羊水栓塞の70%, 9.正常分娩の3%に凝固障害があると云つていますが、統計の根拠は明らかにされていない。Stama(1962)はすべての分娩の0.2~0.5%において、Fibrinogenが150mg%以下になつていると述べ、更に産科における凝固障害について広汎な綜説を行ない、凝固が完全に阻止されて分娩時出血が止まらないものとして、heparin療法中、重症血小板減少症、無線維素原血症、顕性血友病をあげ、凝固機構が一定程度働いて正常分娩可能なものとして、血小板減少症及び無力症、Jurgens病、血友病遺伝者、才因因子欠乏症などをあげている。これらの血液凝固障害で分娩時大出血を来すことが稀なのは、子宮に固有の止血機構として、筋収縮による血管腔の狭窄が起る外、妊娠末期に各因子が増加するためである。

この他比較的稀な例としては、慢性的低線維素原血症に早剥を反復するも

の (Pritchard 1961)、交性子宮筋腫妊娠に無線維素原血症を合併したもの (Glueck 1961)、産後後敗血症で溶血を起し、無線維素原血症となつたもの (Lutz 1962) などの報告がある。

産科疾患以外で低線維素原血症をみることは更に稀で、肺、肝、子宮、前立腺、胃などの悪性腫瘍や手術の際に若干報告されているにすぎない (Greeno 1962)。

2. 低線維素原血症の発生機序

血液凝固機序は複雑な要素からなり、変化が動的なために、現象を明確に把握することが困難で、従つて本症の発生機序にも多数の説が発表されている。

(1) 血管内凝固による凝固因子の減少

凝固物質が胎盤、脱着膜などから母体血中に入り、広汎な凝固を来す。析出した線維素は主に肺の毛細管網で濾過され、血清が循環するよりな状態になる。

動物実験で Wooldridge (1886) は、組織抽出物の注射により血液が凝固しなくなるのを認め、Gutmann (1914)、Mills (1921) はこれが Fibrinogen の減少によることを明らかにし、Schneider ら (1954) は Prothrombin、才V因子、血小板も減少し、肺循環動脈圧が上昇する一方、体循環血圧が下降して shock になるのをみた。Brinhouse ら (1955) は A.H.G. の減少を、Johnstone ら (56) は出血傾向が発現すると共に、肺に線維素性栓塞が生ずることを報告した。

又 Schneider (1950) は妊娠うさぎで、胎盤に機械的損傷を加えて肺栓塞を作り、Hidalzo (1952) は筋損傷により低線維素原血症になることを認め、Penick ら (1958) も組織抽出物の注射により、組織及び血液

Thromboplastin ができて、凝固因子が著しく減ずることを明らかにした。

早剥で急死した妊婦で、肺動脈に線維素栓塞があることは Schneider (1951) によつて報告され、Johnstone ら (1956) も同じ症候群で無線維素原血症になつていることを報じた。Hodgkinson ら (1954) は早剥で血小板減少を、Johnson ら (1952) は才V因子、Masure ら (1954) は才VI因子、Greenwalt ら (1954) は A.H.G. の減少をそれぞれ報告している。

Mills (1921)、Seeger ら (1951) は胎盤、脱着膜が凝固促進物質に富むことを明らかにし、Schneider (1952) は早剥の際にこれらの物質が血流内に移行する可能性があるとし、更に Mayer らは広汎な線維素塊が子宮静脈を閉塞している例を報告した。

これらの変化を図示すると、図2のようになる。

最近 Schneider ら (1962) は Thrombin 又は Thromboplastin を静注して Fibrination を起すと、Fibrinolysin が活性化されるがこれは Fibrinogen には作用しないという実験結果を発表した。Page (1951) は犬に人胎盤抽出物を注射し、Fibrinogen が減少するのを見ただが、総量 25 g が約 60,000 miles にも達するも細管網に分散すれば、たとえ線維素塊として認められることがなくても不思議ではないと述べ、この場合の Fibrinogen の急激な減少は、Plasmin による緩徐な分解では説明できないとした。又 Feeney (1955) は妊娠末期子宮の血流量は毎分 750 cc もあり、Fibrinogen → Fibrin 転換はこの大きな血管腔内で行なわれると云い、Ratnoff (1955) も Fibrinolysin が早剥の低線維素原血症の1次的原因ではあるまいという意見である。

Stamm(1962)は fibrinolysin — Streptokinase を注入して人為的につくつた無線維素原血症でも、血小板が障害されていなければ、たとえ血液が非凝固性でもつても、出血傾向があらわれないのに対し、分娩時の本症では、血小板その他の因子も同時に障害されているので、大出血の危険性があると述べ、原因が単一のものでないことを明らかにした。

(ii) 線維素溶解による凝固因子の減少

母体血中の線維素溶解酵素系が活性化し、Fibrinogen その他の凝固因子を破壊する。

Willson 1946 は早剝で Fibrinolysin を証明し、Cave(1955)も子宮胎盤血管における酵素として本酵素活性亢進を考え、Lees(1962)は同様の患者で、Lysin の活性が高まり、Fibrinogen を注射しても余り効果のなかつた症例を報告し、Fibrinogen 点滴を遅くすると出血が増強することから、減少過程は進行性のものであらうと述べた。

Philipps 1957 は早剝の発作と、Fibrinogen 最低値との間に 1~6 時間かゝることから、溶解現象を本症候群の主因とみなし、線維素溶解現象亢進による低線維素原血症 9 例をまとめ、Weiner 1953 は早剝で Plasmin 活性が上昇する原因として、(1)子宮から溶解酵素がでる、(2)血管内凝固によつて傷害された血管内皮から溶解酵素がでる、(3)子宮から Antiplasmin を抑制する物質がでる、(4)Shock によつて Plasminogen が賦活化されることをあげた。

Sharp 1958 は本症候群で、血中 Fibrinogen 値と Thrombin に対する反応性が必ずしも平行しないことを認めて、初期では Thrombin に対する反応性が低下しているのではないかと考えたが、更に Bellier 1961 は Fibrinogen の質的低下と量的低下を区別し、前者

を Dysfibrinogenemid と名づけた(図 3 参照)。

早剝の他にも、子宮内胎児死亡(Weiner 1950)、羊水栓塞(Ratnoff 1952)、人工流産(Gollub 1959)でも同じ現象が報告され血小板(O'Driscoll 1955)、Prothrombin(Weiner 1950)、オ V 因子(Soulier 1952)、A H G (Greenwalt 1954)なども減少しているという。

子宮内膜には強い Fibrinolysin 活性があり(Smith 1947)、循環血液中の本酵素系の activators が浸軟組織(Lewis 1952)、羊水(Albrechtsen 1955)などに証明されている。

本現象を図示すると図 4 のようになる。

(iii) 抗凝固物質放出による凝固障害

抗体又は heparin 様の抗凝固物質発生による出血傾向である。

Willson(1922)は早剝の全身出血と触媒中毒の間に類似性を認め、敗血症性流産(Oonley 1951)、羊水栓塞(Ratnoff 1952)、早剝(Masure 1954)、胎盤用手除去後(Jurgens 1954)などで、過 Heparin 血症が報告されている。Ratnoff 1951 は犬で、組織抽出物の注射により、Heparin 様物質が放出されるのみ、Schneider 1955 も胎盤注入による Shock は Heparin の作用によるものであるとした。Longo 1959 は肥満細胞の障害により Heparin 様物質が放出される機構を考えている。

(iv) 凝固因子の過度の消耗

Fritz 1956 は子宮内膜血中の fibrin 量を測定し、総量 63 g という数値をあげて、出血による Fibrinogen の消費が低線維素原血症の原因であるという Dieckmann(1936)の説に賛意を表した。Stouffer

(1958)も胎盤のFibrin沈着量とFibrinogen減少量がよく相応しているとして述べ、低線維素原血症になるのは、Hyperthromboplastinemiaによるのではなく、Thromboplastinに富む胎盤で、Fibrinogen→fibrinの転換が起るためであろうと述べている。

(V) 肝における凝固因子の生成不全

本症候群が比較的栄養状態の不良な異常妊娠分娩例に多いことから、肝における凝固因子の再生補給が低下していることを考えられるが、肝機能検査所見とは必ずしも平行しないので、その立証は甚だ困難である。

以上の如く、産科における凝固障害の発生機序は極めて複雑で、恐らくこれらの要因が組み合わされているのであろう。又各疾患によつて或程度機序が異なるものと思われ、Hodgkinsonら(1954)、Ruemar(1956)、Wille(1957)らは2型に、Malagambaら(1961)は3型に分けて説明しようと試みている。これをまとめると表2のようになる。

なお近年の血液凝固学説の発展につれて、産科における凝固障害の説明も、複雑な諸因子の組み合わせによつてなされようと試みられている(図5参照)。

とにかく本症候群においては、線維素原減少と線維素分解が重要な因子になつていることに異論はないようである。症例によつて溶解現象が認められたり、認められなかつたりするのは、診断の時期とか、証明の方法に問題があるのであろう。

ところでこの溶解現象がAbwehrfibrinolyseか、Beyleitfibrinolyseか決めることは、治療上かなり重要なことのように思われる(図6参照)。例えば前者であれば、抗酵素剤を用いることは、線維素溶解を進行させるため危険であるが、もし後者であれば、止血に必要な線維

素原の分解を防止する意味で、治療の目的にかなりことになるのである。後述するように抗酵素剤としてE-amino capron酸、Protamin、Cortisoneなどが用いられているが、線維素溶解現象の本態が完全に解明されていない現在、その使用には細心の注意が必要であろう。

3. 本症候群の名称について

Dieckmannによつて血中Fibrinogenの減少が指摘され、Weinerらによつて本態が詳細に研究されて以来、Fibrinogenopenia又はHypofibrinogenemiaなどと呼ばれてきたが、本症候群における血液凝固障害が、単なるFibrinogen濃度の低下だけでないことが明らかになるにつれて、Defibrinating Syndrome(Sharp 1958, Bellor 1961)、Defibrinierungsblutung(Wille 1957)、Tokokodgulopathie(Kaser, Malagamba 1961)などの名称が提議されている。しかし現在のところでは、その本質はFibrinogenを中心とした凝固因子の欠乏であり治療的にもFibrinogenの補給が最も効果的であるので、低ないし無線維素原血症と呼称してよいと思ふ。

4. 早産と低線維素原血症の合併

Dieckmann, Monoleyらの発表によつてWeinerら1950, 1953は早産患者の血液について研究し、Fibrinogenの減少又は消失、Protrombin濃度の低下、Fibrinolysinの出現などが、発作後に起ることを報告した。

早産の診断根拠、ことに重症度の定義は諸家の報告によつて一致していないので、早産患者にどのくらいの頻度で血液凝固障害が起つているか、文献上厳密な比較考察は無理かもしれない。

まずWeinerらは、激烈な症状をもつて始まり、劇症が広汎で、血液が凝

固しない重症早剥は5~10%であるといひ、Kinchら(1956)は軽症早剥のFibrinogen 濃度平均460mg%に対し、重症例では平均190mg%で、中毒症の有無よりも、血液凝固性の良否によつて早剥を分類する方がより合理的であると提唱した。

Waddington(1956)は早剥254例中1例、Neal(1956)は272例中6例、Heater(1957)は1~3度の早剥100例中3例、Dyer(1958)は132例中13例(うち母体死亡3)、Brown(1958)は243例中6例、Mannherz(1959)は5100例中3例、Bennet(1959)は522例中無線維素原血症5例、Kimburg(1959)は383例中4例(うち死亡1)、Kestalo(1958)は406例中3例に出血傾向を認め、Nilson(1958)は357例中7例に凝固障害があり、うち3例が死亡、早剥では一般にFibrinogen 濃度が正常以下であるが、症状を呈するものは比較的少ないと述べている。

Hodgkinsonら(1955)は早剥でFibrinogen を反復定量することにより、脱線維素が早剥によつて始まり、筋層の傷害が続く限り進行し、妊娠の終了と共に回復に向ふことを明らかにしたが、対象とした10例がすべてFibrinogen 減少を示したのに、症状を呈したのは2例で、特に重症は1例にすぎなかつたと報告した。Scott(1955)も重症又はやゝ重症の早剥では、30~40%に低線維素原血症があるが、出血傾向をあらわすことは稀であるといひ、Douglas(1955)は早剥398例の総括報告の際、Couly-vaire子宮を無線維素原血症の目やすとするならば、184例中13例7.9%であると述べ、Barry(1955)も早剥全例に多少ともFibrinogen の障害を認めるが、適当な検査法がないために見落されることが多いので、Couly-vaire子宮を重症低線維素原血症の表現とみなし、子宮に圧痛や硬化が著明なときは、本症の合併を考慮しなければならないと述べている。

最近の報告では、Hatton(1961)は早剥113例中23例でFibrinogen 50mg%以下であることを認め、Dyer(1959)は214例中16例、Porterは202例中12例、Perlin(1963)は116例中4例、Josey(1962)は22例中2例、Madry(1962)は250例中21例と、いずれもやゝ高率になつている傾向である。これに対して Adams(1959)は1953年の希切率50%が、55~57年に6%に低下すると共に、低線維素原血症が増加した(91例中10例)と述べている。希切率と凝固障害の関係については後述するが、本症候群がよく認識され、診断方法が進歩すれば、発生頻度はもつと高まるかもしれない。

Dage, Dyer(1959)は、早剥が母体に及ぼす影響として、(1)Shock、これは必ずしも血圧の下降と平行しない、(2)多発性の線維素栓塞、(3)脱線維素による凝固障害、(4)腎皮質、貧血と壊死、(5)血漿内線維素溶解系の賦活化などをあげ、血液の変化が母体死亡の主因をなしているため、非可逆性変化が発生しない初期に適切な対策が重要であると述べている。

5. 血液凝固障害の診断

Fibrinogen について。

Fibrinogen は Müller(1832)によつて血液中の1成分として証明され、Morawitzが血液凝固因子としての作用を認めて、これをオI因子と呼んだ。その分子量は約400,000で、50℃で凝固する。主に肝で生成され、Thrombin によつてFibrin になるが、この反応は、陰性に荷電しているFibrinogen の分子が、Thrombin 生成により電位を失ない、分子間に凝集重合が起るものとされている。

Fibrinogen の証明法。

非常に多くの報告がある。

- (1) Kjeldahl 法。Ca と Thrombin で fibrin に変え、この凝塊の窒素量から逆算する方法で、最も正確といわれている。
- (2) Schultze 加熱凝固法。Nissel 管内で、クエン酸加血漿を30cc、10分間加温する。これを2000回転で10分間遠心し、沈渣の量から Fibrinogen 量を求める。Kjeldahl 法との差は僅かで、25~30mg% にすぎないという。
- (3) Schneider 稀釈試験。Thrombin 稀釈液に全血を滴下し、凝固性を観察する。
- (4) Scott 法。クエン酸加血液に Thrombin 液を加え、凝固時間を測定する。
- (5) 凝血観察試験 (Weiner)。乾燥試験管に静脈血を採取し、37℃(室温でもよい)で凝固の有無、安定性などをみる方法(表3参照)。凝血が1時間以上安定していれば、一応止血するに足るだけの Fibrinogen があるものとされている。本法は簡単迅速で、容易に反復実施できるので広く行なわれているが、いつたん形成された凝血が融解した場合、Fibrinogen が乏しいのか、溶解酵素系が亢進しているのか決め難い等の欠点もある。
- (6) Fibrindex (Ortho)。Kinch(1957)、Hatton (1962)が凍結乾燥した Thrombin を Fibrinogen の定性反応に応用したものである。
- (7) Tyrosine 比色法。
- (8) Biuret 比色法。
- (9) Thromboelastogram (Hartert)、Malagamba ら(1961)が、本法を改良して、凝固異常の分析をすすめている。
- (10) その他、Clauss 迅速法、滴定法、turbidimeter (Parfentzev)

などがある。

Fibrinogen と妊娠、分娩、産褥。

Fibrinogen の血中濃度は、健康非妊婦220~400mg%で、妊娠月数と共に増加し、Bach (1962)によれば、5ヵ月290mg%、6ヵ月310mg%、7ヵ月320mg%、8ヵ月350mg%、9ヵ月410mg%、10ヵ月末平均500mg%となり、分娩時には減少に向かい、子宮口全開427mg%、胎盤娩出直後357mg%となるが、24時間で再び回復して429mg%を維持する。危険な濃度は80~100mg%とされているが、Beller & Roemer は150mg%で大出血した例を、Pritchard は40mg%でも症状のなかつた例をそれぞれ報告している。

一方本症候群における凝固因子の変化が多様なことから、Sharp (1958)は全血凝固試験、Thrombin 値、Thrombin 時間、Prothrombin 時間1段法、Fibrinogen 測定、血小板数、抗血友病globulin 才V因子、Prothrombin 消費試験、Prothrombin 測定、纖維素溶解、出血時間測定などを並行して検査することをすすめ、Longo 1959は bed-side tests として次の4つが最小限必要であるとじた。すなわち(1)凝血観察試験。凝固時間、大きさ、固さ、(2) Fibrinogen 定量。Thrombin 附加試験。(3) Heparin 凝塊物質の証明。患者血+正常血で凝固しなければ陽性。(4) Fibrinolysin の証明。患者血+正常凝血で融解すれば陽性。

Ingram (1960)は更に検査の順序について綿密な検討を行ない、次のように各段階をおつてすすめることを推奨したが複雑でやゝ実用性に欠けるうらみがある。

- (1) Thrombin 凝固時間。遊離 Heparin の証明。
- (2) Fibrinogen 附加 Thrombin 凝固時間。
Fibrinogen 欠乏の証明。
- (3) 検査血漿 + 健康血漿について Thrombin 凝固時間。抗凝固物質の証明。
- (4) Folidine blue 附加 Thrombin 凝固時間。
Heparin の確定試験。
- (5) Heparin 様抗凝固物質の定量。
- (6) Fibrinogen 定量。Fibrinolysin 検査。
- (7) Prothrombin 時間。主にオV因子。
- (8) Thromboplastin 生成試験。主に抗血友病 globulin に対して。

とにかく簡単な試験でも、迅速に反復して行ない(分娩前は1時間毎、分娩後は4時間毎ぐらい)、病状の早期発見に努めることが肝要である。

6. 凝固障害を合併した早剥をどう扱うか。

重症早剥の死亡率は高く、失血による直接死亡の他に、出血性 shock による腎、下垂体の病変のための2次的な死亡も加えれば、妊産婦死亡のかなりの部分を占めるものと思われる。今日では早剥における出血の本態が或程度明らかになり、早期に発見し、早期対策に乗りさえすれば、その殆んどを救いうるようになった。

Weiner (1953) は早剥の患者では、凝固障害の有無を知ることが、分娩型式(臨式か帝切か)を決めるよりも重要であることを強調し、34例の重症早剥(Fibrinogen 値 0 ~ 175 mg%) に対して、輸血(5000 cc まで)、Fibrinogen 注射(12 g まで)、を行ない、帝切率 47% で全例救いえたと報告した。Boston 産院の方針としてあげているところ

を簡単に述べると、軽症に対しては人工破膜により陣痛を誘発し、(1)破膜後 6~12 時間たつても有効な陣痛が開始しないとき、(2)破膜で出血が control されないとき、(3)剝離が進行し、児死亡の危険があるときには帝切を行なり。重症例では母体を主にし、まず無酸素血症があるかどうか、凝血観察を1時間毎に反復し、shock に対しては輸血を、必要があれば Fibrinogen を注射する、破膜すれば脱酸素の進行は停止し、溶解現象も消滅するが、4~12 時間たつても有効な陣痛が開始しなければ、凝固障害再発の危険性があるので帝切を行なりということである。たとえ Coulvaire 子宮のように変化が強い場合でも、経膈分娩は可能であり、又遅々早剥に合併する分娩後出血のために、子宮剝離を行なりのは、本末顛倒であつて、いわば出血部位を子宮体から他に奪えるだけにすぎない。早剥分娩後の大出血は、子宮弛緩のためよりはむしろ凝固障害によるものであるから、これさえ治療しておけば、大部分の症例において子宮剝離は避けられるであろう。私達のオ1例も、子宮の収縮は極めて悪かつたけれど、圧迫によつていつたん止血してからは後出血も殆んどなかつた。

Barry (1955)、Hester (1957) Dyer (1959) Adams (1959) からも同様の意見であり、Townsend (1955) によれば輸血、人工破膜の保存的療法で陣痛が開始しないのは、僅か5%にすぎず、帝切率は460例中4例であつたという。

一方 Monrozier (1955)、Nielsen (1958) は輸血や Fibrinogen の効果が余りない例では、脱落膜や胎盤遺残を除去するということ意味で、子宮剝離も必要であろうと云い、Poulsen (1958) は胎盤用手除去などの際に、Plasminogen, activator などを血行内に流入させる危険性があることを強調した。

人工破膜で陣痛が開始しない場合に、pitocin を使用してよいかどうか諸家の報告は必ずしも一致していない。例えば Murphy (1956) によれば、pitocin は線維素原欠乏を悪化すると云い、Paxson (1958) も過強陣痛のため更に栓塞の危険が高まると述べているが、Neal (1956)、Hester (1957)、Feeney (1955) らは積極的な処置こそ成績を向上させるとして、これに反対の立場をとっている。近年 Salvaggio (1960) が正常妊娠に pitocin 点滴を行なつてしらべたところでは、Fibrinogen 濃度や fibrinolysin 活性に有意の変化を及ぼすことはなかつたという。過強陣痛にならないように充分注意すれば、早産にも pitocin 点滴を応用できるであろう。

次に Fibrinogen の補給であるが、若干の例外はあるかもしれないけれど、今日では早産の凝固障害には殆んど特効的な効果をもっているものとされている。Goodfriend (1953) は低線維素原血症に対して、血中 Fibrinogen が凝固可能域に達するまで、迅速に輸血することは実際上殆んど不可能であると云い、Roemer (1956)、Stamm (1962) らもこれに賛同している。

Barczak 1955 は Fibrinogen を注射した場合、血中濃度の上昇が計算値以上であるのに気づき、生成が刺激されるのではないかと考えた。

Hodykinson, Ratnoff ら (1955) は Fibrinogen の自然回復率を毎時 2.0-4.0 mg % と算出し、急性期には毎時 2.5 mg % の割合で減少するので、破壊は毎時 5.0 mg % にも上ると述べる一方、Fibrinogen を注射して回復に向かう場合、この自然増加率も考慮に入れる必要があることを強調した。

Fibrinogen の使用基準としては、(1)異常出血が control され、(2)凝血の性状が改善し、(3)定性定量試験で 100-150 mg % 以上になるまで

と云われている。

早産に Fibrinogen が無効な凝固障害を合併することは稀であるが、Klein (1956) は溶解現象暴進例では Toluidine blue の抗 heparin 作用が有効であろうと云い、Murphy (1956) は Blutene, Willé (1957) Valentine (1958) らは Protamin sulfat, ACTH, Cortisone などを、Stamm (1962) は E-amino capron 酸をあげ、Madry (1962) は Polybrene (Abbott) を推奨した。我が国でも小林、杉浦 1962 は早産剝離切後の大出血で、溶解酵素系の亢進を認め、これに Ipsilon 静注が有効であつたと報告している。

しかし Drescher (1958) は Protamin 無効例をあげ、Roemer (1956) も抗 heparin 剤で止血せず、子宮を切除した 2 例を追加発表した。これらは本症候群の原因の多様性を示すものと思われる。

Kinch (1956)(1957) は Fibrinogen 減少だけでなく、血小板、Ac-globulin、オV因子なども減少しているので、凝固機序生体を正しくするために、新鮮血 2000 cc 毎に、Ca-gluconate 10 cc、Fibrinogen 4-6 g を加える必要があると云い、Roemer (1956) も低線維素原血症に他の因子の欠乏を合併すると、症状が重篤となるので、これらの不安定因子を新鮮血として補給すべきであると述べている。全血輸血は出血性 shock に対してももちろん必要であり、Weiner によれば、凝血量は実際の出血量の 40 % くらいしか示さないで、その倍以上輸血しなければならぬという。

Fibrinogen、血液が間にあわない場合には plasma とくに 2-4 倍の濃厚な注射が有効であるとされている (Barry, Scott, 1955) この他のいわゆる代用血液 plasma expander は、減少している

Fibrinogen を更に稀釈し、又 fibrin への転換を促進するので禁忌とされている (Scott, 1955)

7. 早剝における帝切の意義

早剝で胎盤を除去できれば、Fibrinogen 濃度は数時間で回復するが、分娩が終了しないうちは、凝固障害が発生し、或いは悪化する可能性があるため、分娩遅延は危険である。しかし凝固障害を治療しないうちに処置することは一層危険である。

人工破膜の効果として、Feenev (1955) は、(1)子宮内圧、胎盤後血腫の圧を下げ、(2)子宮一腎反射を遮断し、(3) thromboplastin 放出を抑え、(4)胎位胎勢を分娩準備に近づけ、(5)子宮収縮を促進することをあげている。Roemer (1956)は破膜により、剝離と出血が促されることもあるため、Fibrinogen を準備してから実施すべきであると云い、Hodykinson (1954)は破膜しないで pitocin を用いるのは危険であると述べている。

重症早剝で、人工破膜、pitocin でも分娩が進行しない場合には、帝切を考慮することになるが、Fibrinogen その他により、出血を或程度制御できるとしたら、帝切でどのくらい避けることができるだろうか、低線維素原血症が一般に認識されるようになってから、最近の代表的な早剝の報告をまとめると表4のようになる。

早剝の頻度については Hsu を除けば大差なく (0.52~1.3%)、帝切率はどちらかといえば低下の傾向にあるが (2.5~4.1.2%)、母児の死亡率や、凝固障害発生率の間に顕著な因果関係は認められないようである。

Roemer らも Fibrinogen や抗凝薬剤の活用によつて、帝切を少なくできるかどうか一概には云えないという意見である。しかし私達のオ1例の

ように、少なくとも帝切後の子宮剝離を避けることはできるように思う。

とにかく早剝における母体死亡の最大原因は、治療の時期を失することにあるので、輸血、酸素吸入で shock に対処すると共に、Fibrinogen, Cortisone などにより凝固障害を治し、急速送娩をはかるのが治療の原則であろう。

8. Fibrinogen 療法 of 副作用

Fibrinogen はプールされた大量の保存血液から作製され、その中に肝炎 virus を含む危険性が高いと云われている。Retter (1957) は3例の肝炎 (うち死亡1) を報告し、Paxson (1958) は61例中3例5%、Pritchard (1958)も727例中37例5%、死亡1という頻度をあげ、plasma の場合 (4.5%) に比して、それほど高率ではないので、使用を躊躇すべきではないと述べている。又 Zaino (1960)は2例の肝炎を追加し、予防的に γ -globulin を与えることを勧めた。

一方 Savage (1958) は Fibrinogen 大量使用後の脳栓塞を、Graham (1957) は腎障害による死亡例を報告し、Schneider (1958) も Thromboplastin による脱線維素性、Fibrinogen を濫用することは栓塞を促し、肺循環血圧上昇により、Corpulmonale 型の shock を起すことがあると警告している。

以上の如く本剤は低線維素原血症には極めて有効な反面、又危険性も伴なっているので、その使用には十分の慎重さが必要であろう。

総括

重篤な正常位胎盤早期剝離に合併した低線維素原血症2例を報告した。うち1例には Fibrinogen 製剤6gを使用し、血液凝固性の著るしい改善を認