

ているので、非可逆性変化が発生しない初期に適切な対策が必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) によって血液中の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、これを第1因子と呼んだ。その分子量は約400,000で、50°C で凝固する。主に肝で生成され、Thrombin によって Fibrin に変るが、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こ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) Schulze 加熱凝固法。Nissel 管内で、クエン酸加血漿を 50°C、10分間加熱する。これを2,000回転で10分間遠沈し、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°C (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

表 3

血液凝固	凝血融解	Fibrinogen 濃度
せ	ず	60mg%以下
良	状	60~120mg%
比較的固い	60分以内 2時間以内に一部	120~150mg%
固い	せ	150mg%以上

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、いっ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などの欠点もある。

(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) Thromboelastogramm (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) この他、Clauss 迅速法、滴定法、turbidimeter (Parfentzer) 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カ月 290mg%、6カ月 310mg%、7カ月 320mg%、8カ月 350mg%、9カ月 410mg%、10カ月末平均 500mg % となり、分娩時には減少に向かい、子宮口全開大 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 % でも症状のなかっ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、第V因子、Prothrombin 消費試験、Prothrombin 測定、線維素溶解、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した。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 様物質の証明。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ってすすめることを推奨したが、複雑でやや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) Toluidine 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. 主に第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、迅速に回復して行ない(分娩前は1時間毎、分娩後は4時間毎ぐらい)病変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る程度明らかにされ、早期に発見し、早期対策に誤まりさえなければ、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(産式か帝王切開か)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 0~175mg %) に対して、輸血(6,000ccまで)、Fibrinogen 注射(12g まで)を行ない、帝王切開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時間たっ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)剥離が進行し、児死亡の危険があるときには帝王切開を行なう。重症例では母体を主にし、まず無線維素原血症があるかどうか、凝血観察を1時間毎に回復し、shock に対しては輸血を、必要があれば Fibrinogen を注射する。破膜すれば脱線維素の進行は停止し、溶解現象亢進も消滅するが、4~12時間たっ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王切開を行なうということである。たとえ Couvraire 子宮のように変化が強い場合でも、経産分娩は可能であり、又屢々早剥に合併する分娩後出血のために、子宮切除を行なうのは、本末顛倒であって、いわば出血部位を子宮体から他に変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切除は避けられるであろう。私達の第1例も、子宮の収縮は極めて悪かったけれど、圧迫によっていったん止血してからは、後出血も殆んどなかった。

Barry (1955), Hester (1957), Dyer (1959), Adams (1959) と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、帝王切率は460例中4例であったという。

一方 Monrozier (1955), Nilsen (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意味で、子宮切除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) が正常妊婦に pitocin 点滴を行なっ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ったという。過強陣痛にならないように充分注意すれば、早剥にも 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、今日では早剥の凝固障害には殆んど特効的な効果をもつとされている。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) と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。Hodgkinson, Ratnoff ら (1955) は Fibrinogen の自然回復率を毎時 20.4mg % と算出し、急性期には毎時 25mg % の割合で減少するので、破壊は毎時 50mg % 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 100~150mg % 以上になるまでと云われている。

早剥に Fibrinogen が無効な凝固障害を合併することは稀であるが、Klein (1956) は溶解現象亢進例では Toluidine blue の抗 heparin 作用が有効であろうと云い、Murphy (1956) は Blutene, Wille (1957), Valentini (1958) らは Protamin sulfat, ACTH, Cortisone などを、Stamm (1962) は s-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) は早剥希切後の大出血で、溶解酵素系の亢進を認め、これに Ipsilon 静注が有効であったと報告している。

しかし Drescher (1958) は Protamin 無効例をあげ、Roemer (1956) も抗 heparin 剤で止血せず、子宮を剔除した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、第V因子なども減少しているので、凝固機序全体を正しくするために、新鮮血2,000cc 毎に、Ca-gluconate 10cc、Fibrinogen 4~6g 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、病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ないという。

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が (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. 早剥における希切の意義

早剥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、或は悪化する可能性がある。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、Feeney (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ので、Fibrinogen を準備してから実施すべきであると云い、Hodgkinson (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。

重症早剥で、人工破膜、pitocin でも分娩が進行しない場合には、希切を考慮することになるが、Fibrinogen その他により、出血を或る程度制御できるとしたら、希切を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、最近の代表的な早剥の報告をまとめると表4のようになる。

早剥の頻度については Hsu を除けば大差なく (0.52~1.3%)、希切率はどちらかといえば低下の傾向にあるが (2.5~41.2%)、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 にも Fibrinogen や抗酵素剤の活用によって、希

表 4

報告者	発表年次	分娩総数	早 剥		希 切		児 死 亡		母 死 亡		低線維素原血症
			数	頻度 %	数	頻度 %	数	率 %	数	率 %	
Douglas	1955	71,826	398	0.55	164	41.2	138	34.7	5	1.25	Coulvaire 13/184=7.9'
Hester	1957	7,434	100	1.3	3	3	68	68	4	4	3 3 %
Kastalo	1958	84,591	406	0.48	136	33.5	196	45	12	2.95	出血傾向 3
Nilsen	1958	55,578	357	0.64	13	3.6	235	65	9	2.5	7
Dyer	1959	39,076	214	0.54	81	37.9	141	65.8	6	2.8	16 7.4%
Burger	1960	17,822	169	0.93	12	7.1	69	40.8	3	1.8	0
Hendelmann	1960	26,470	126	0.48	19	15	50	39.5	1	0.8	1
Porter	1960	54,286	283	0.52	7	2.5	170	60.1	5	1.8	12 4.2%
Perlin	1963	27,817	197	0.7	49	25	80	40	1	0.5	4/116
Hsu	1960	1,532	32	2.09	21	65.6	28	87	5	15.62	5/8
福田	1960	4,941	10	0.20	2	20	7	70	0	0	2/5

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。しかし私達の第1例のように、少なくとも帝王切後の子宮切除を避けることはできるように思う。

とにかく早産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、急速遂娩をはかるのが治療の原則であろう。

#### 8. Fibrinogen 療法の副作用

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。Retlaw (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  $\gamma$ -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 による血栓維素に、Fibrinogen を濫用することは栓塞を促

し、肺循環血圧上昇により、cor pulmonale 型の shock を起こ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剥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めた。子宮に高度の Couvaine 状の変化がある場合でも、本剤の使用によって出血を control できれば、子宮切除を避けることができるように思う。

更にこの問題に関連した比較的最近の文献を綜説し、発生頻度、発生機序、名称、治療法及び Fibrinogen 注射後の副作用などについて若干の考察を行なった。

本論文の一部は38年2月、108回日産婦東京地方部会の Symposium に追加発表した。林教授、木下助教授の御指導、御校閲を感謝すると共に、中央検査部加下博士、第1外科河上学士の御協力に謝意を表する。

Fibrinogen (Cutter 製) は日本ブラッド・バンクの提供によるものである。

#### 文

- 1) Adams, J. Q. et al: Management of premature separation of the placenta. *Obst. Gynec.* 14, 724 (1959).
- 2) Bach, W. Das Plasmafibrinogen in der Sgt, unter der Geburt, im Wochenbett und die Afibrinogenämie. *Zbl. Gyn.* 84, 1187 (1962).
- 3) Barczak, E. M. Abruptio placentae with hypofibrinogenemia. *Obst. Gynec.* 5, 248 (1955).
- 4) Barry, A. P. et al. Acquired fibrinogenopenia in pregnancy. *Brit. Med. J.* II, 287 (1955).
- 5) Beller, F. K. et al. Fibrinogenolysis as a cause of obstetric hemorrhage. *Am. J. Obst. Gynec.* 82, 520 (1961).
- 6) Beller, F. K. et al. Tissue activator of the fibrinolytic system in placental tissue. *Obst. Gynec.* 20, 117 (1962).
- 7) Bierstedt, P. Eine Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogen im Vollblut. *Geburtsh. Frauenhk.* 20, 1318 (1960).
- 8) Boyd, J. F. The possible role of the placenta in hypofibrinogenemia. *Surg. Gynec. Obst.* 105, 741 (1957).
- 9) Burger, K & Gotz, F. Zur Therapie der vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta.

#### 献

- Zbl. Gyn. 82, 140 (1960).
- 10) Byrne, A. D. Fibrinogenopenia and excessive fibrinolysis in the blood. *Med. J. Australia.* 43, 455 (1956).
- 11) Bysshe, S. M. Premature separation of the normally implanted placenta. *Am. J. Obst. Gynec.* 62, 38 (1951).
- 12) Cave, W. H. et al. Uteroplacental apoplexy. *Am. J. Obst. Gynec.* 69, 202 (1955).
- 13) Cherry, S. H. et al. Hypofibrinogenemia associated with placenta previa and placenta previa accreta. *Surg. Gynec. Obst.* 112, 551 (1961).
- 14) C. T. Hsu et al. Studies on abruptio placentae. *Am. J. Obst. Gynec.* 80, 253 (1960).
- 15) Cohen, A. M. & Siksky, A. The obstetrical haemorrhagic syndrome. *Acta obst. gynec. scand.* 37, 8 (1958).
- 16) Daro, A. F. et al. Premature separation of the normally implanted placenta. *Am. J. Obst. Gynec.* 72, 599 (1956).
- 17) DeLee, J. B. A case of fatal hemorrhagic diathesis with premature detachment of the placenta. *Am. J. Obst.* 44, 785 (1901).
- 18) Delerue, J. & Denoëud, F. Syndrome hémor-

- rhagique par défibrination. Bull. Fed. Soc. Gynec. Obst. 7, 424 (1955).
- 19) Dieckmann, W. J. Blood chemistry and renal function in abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 31, 734 (1936).
  - 20) Dumont, M. Le décollement prématuré du placenta normalement inséré. Presse méd. 70, 1075 (1962).
  - 21) Douglas, R. G. et al. Premature separation of the normally implanted placenta. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 62, 710 (1955).
  - 22) Drescher, A. & Endreß, W. Afibrinogenämie und Aprotrombinämie bei vorzeitiger Lösung der Plazenta. Zbl. Gyn. 80, 285 (1958).
  - 23) Dyer, I. & McGaughey, E. V. Abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 77, 1176 (1959).
  - 24) Eastman, N. J. Obstetrics. 622 (1956).
  - 25) Eisner, P. Das fibrinolytische System des Blutes während physiologischer und pathologischer Verhältnisse in der Geburt. Geburtsh. Frauenhk. 18, 438 (1958).
  - 26) Ferguson, J. H. & Hatton, R. L. Abruptio placentae and rupture of the marginal sinus of the placenta. Am. J. Obst. Gynec. 78, 947 (1959).
  - 27) Forgács, J. et al. Über Änderungen der Blutgerinnungsverhältnisse bei schwereren Fällen der vorzeitigen Ablösung einer normal sitzenden Plazenta. Zschr. Geb. Gyn. 154, 340 (1960).
  - 28) Fresh, J. M. et al. Blood-clotting studies in parturient women. Obst. Gynec. 7, 117 (1956).
  - 29) Gabriels, A. G. et al. Abruptio placentae. Obst. Gynec. 5, 254 (1955).
  - 30) Giltman, T. et al. Plasma fibrinogen activity in pregnancy. Lancet. 7092, 70 (1959).
  - 31) Glueck, H. I. et al. Afibrinogenemia in pregnancy apparently due to a degenerating leiomyoma. Obst. Gynec. 18, 285 (1961).
  - 32) Gollub, S. et al. Obstetrical hemorrhage in criminal abortion and abruptio placentae. J. Lab. Clin. Med. 53, 765 (1959).
  - 33) Goodfriend, M. J. et al. Defective blood coagulation associated with premature separation of the placenta. Am. J. Obst. Gynec. 65, 1034 (1953).
  - 34) Greene, L. A. Acquired hypofibrinogenemia. Obst. Gynec. 19, 692 (1962).
  - 35) Guilhem, P. et al. Conduite à tenir dans les hémorragies obstétricales par afibrinémie. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 7, 622 (1955).
  - 36) Hartmann, R. C. & McGanity, W. J. Fibrinogen deficiency in pregnancy. Obst. Gynec. 9, 466 (1957).
  - 37) Hatton, R. L. Coagulation defects in patients with abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 82, 177 (1961).
  - 38) Held, E. Hämorrhagische Diathese mit Fibrinogenmangel in der Geburtshilfe. Schweiz. Med. Wschr. 86, 241 (1956).
  - 39) Hendelman, M. & Fraser, W. D. A clinical analysis of abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 80, 17 (1960).
  - 40) Hester, L. L. & Salley, J. The management of abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 74, 1218 (1957).
  - 41) Hodgkinson, C. P. et al. Etiology and management of hypofibrinogenemia of pregnancy. J. A. M. A. 154, 557 (1954).
  - 42) Hodgkinson, C. P. et al. Hypofibrinogenemia and defects of coagulation. Obst. Gynec. 5, 465 (1955).
  - 43) Ingram, G. I. C. et al. Acute coagulation disorders at parturition. J. Obst. Gynec. Brit. Emp. 67, 367 (1960).
  - 44) Jackson, D. P. et al. Fibrinogenopenia complicating pregnancy. Obst. Gynec. 5, 223 (1955).
  - 45) Jolley, W. E. & Leary, E. D. Rapid turbidimetric assay for plasma fibrinogen. Obst. Gynec. 20, 354 (1962).
  - 46) Jürgens, J. Die Klinische Bedeutung fibrinolytischer Vorgänge. Med. Wschr. 84, 2285 (1959).
  - 47) Käser, O. Über Blutgerinnungsstörungen bei Fällen von schwerer vorzeitiger Lösung der Plazenta. Geburtsh. Frauenhk. 12, 10, (1951).
  - 48) Kimburg, R. A. Antepartum hemorrhage. Am. J. Obst. Gynec. 78, 1161 (1959).
  - 49) Kinch, R. A. H. Hypofibrinogenemia in pregnancy and the puerperium. Am. J. Obst. Gynec. 71, 746 (1956).
  - 50) Klein, J. I. et al. Postpartum hemorrhage due to a depletion of fibrinogen. Am. J. Obst. Gynec. 71, 51 (1956).
  - 51) Koren, Z. et al. Placenta previa accreta with afibrinogenemia. Obst. Gynec. 18, 138 (1961).
  - 52) Kostalo, K. Observations on the premature separation of the normally implanted placenta. Acta Obst. Gynec. scand. 37, 155 (1958).
  - 53) Lakatos, I. Zur Fibrinotherapie der Gerinnungsstörungen in der Gestation. Zbl. Gyn. 82, 1189 (1960).
  - 54) Larkin, J. M. & Philipp, E. E. Early operative interference in afibrinogenemia of pregnancy. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 63, 422 (1956).
  - 55) Larkin, J. M. & Philipp, E. E. Further experience with hypofibrinogenemia of pregnancy. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 64, 215 (1957).
  - 56) Lees, O. H. & Gate, J. M. Hypofibrinogenemia. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 69, 324 (1962).
  - 57) Leroux, M. Les syndromes hémorrhagiques obstétricaux avec défaut de coagulation du

- sang par défibrination. Gynec. Obst. 55, 357 (1956).
- 58) *Levine, W. et al.* Spontaneous correction of hypofibrinogenemia. Obst. Gynec. 19, 551 (1962).
  - 59) *Lewis, J.H. et al.* Fibrinolytic hypofibrinogenemia. Am. J. Obst. Gynec. 75, 418 (1958).
  - 60) *Little, W.A. & Phillips, L.L.* The fibrinolytic enzyme system and placental fibrin deposition. Am. J. Obst. Gynec. 84, 421 (1952).
  - 61) *Longo, L.D.* Fibrinogen deficiency in pregnancy. Obst. Gynec. 14, 97 (1959).
  - 62) *Lutz, E.E.* Afibrinogenemia due to postabortal clostridium welchii infection. Obst. Gynec. 20, 270 (1962).
  - 63) *Madry, J.T.* Blood coagulation defects during pregnancy. Obst. Gynec. 20, 232 (1962).
  - 64) *Maisel, F.J. & Cartnick, E.N.* Afibrinogenemia. Obst. Gynec. 7, 341 (1956).
  - 65) *Malagamba, G.* Über einen Falluteroplazentarer Apoplexie mit Ungerinnbarkeit des Blutes. Zbl. Gyn. 83, 1823 (1961).
  - 66) *Malagamba, G. & Pfeiffer, G.* Zur Diagnostik der Tokokoagulopathie mittels Thrombelastographie. Zbl. Gyn. 83, 1829 (1961).
  - 67) *Mannherz.* Defibrinierungsblutung und Muttersterblichkeit. Geburtsh. Frauenhk. 19, 717 (1959).
  - 68) *Masure, R. & Schockaert, J.A.* Acute syndromes consequent on increased consumption of fibrinogen in obstetrics. Gynecologia 138, 75 (1954).
  - 69) *Moloney, W.C. et al.* Acquired afibrinogenemia in pregnancy. N. Eng. J. Med. 240, 596 (1949).
  - 70) *Monroziés, M.* Quatre nouvelles obserations d'incoagulabilité sanguine par afibrinémie. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 7, 593 (1955).
  - 71) *Monroziés, M. & Biermé, R.* Opération de Porro pour afibrinémie. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 10, 466 (1958).
  - 72) *Moore, J.G. et al.* The assessment of fibrinogen deficiency in pregnancy. Am. J. Obst. Gynec. 83, 1036 (1962).
  - 73) *Morin, P. et al.* A propos d'un cas d'afibrinémie. Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 9, 409 (1957).
  - 74) *Murphy, C.J. et al.* Afibrinogenemia. Am. J. Obst. Gynec. 72, 1197 (1956).
  - 75) *Niesert, H.W.* Das Verhalten der Fibrinolyse unter der Geburt. Arch. Gynäk. 187, 144 (1955).
  - 76) *Niesert, H.W.* Untersuchungen über die Gerinnungsfähigkeit des Blutes unter der Geburt. Geburtsh. Frauenhk. 16, 862 (1956).
  - 77) *Niesert, H.W.* Zur Spontanfibrinolyse unter der Geburt. Geburtsh. Frauenhk. 18, 436 (1958).
  - 78) *Nilsen, P.A.* Premature separation of the normally implanted placenta. Acta. Obst. Gyn. scand. 37, 195 (1958).
  - 79) *Nielsen, E.B. & Poulsep, P.E.* Erfahrungen mit Fibrinogenbehandlung von afibrinogenämischen Blutungen. Geburtsh. Frauenhk. 18, 443 (1958).
  - 80) *Page, E.W. et al.* The cause of the blood coagulation defect following abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 61, 1116 (1951).
  - 81) *Paxson, N.F. et al.* Experience with a blood fibrinogen bank. Am. J. Obst. Gynec. 75, 618 (1958).
  - 82) *Perlin, I.A. & Stewart, J.* Abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 85, 284 (1963).
  - 83) *Pereyra, A.J. & Lawler, M.P.* Spontaneous rupture of the liver in afibrinogenemia during pregnancy. Obst. Gynec. 7, 552 (1956).
  - 84) *Phillips, L.L. et al.* A study of cytofibrinokinasase and fibrinolysin in extract of tissue. Am. J. Obst. Gynec. 71, 342 (1956).
  - 85) *Phillips, L.L. et al.* The role of the fibrinolytic enzyme system in obstetrical afibrinogenemia. Am. J. Obst. Gynec. 73, 43 (1957).
  - 86) *Phillips, L.L. & Mendelhall, H.W.* Unexpected cases of hypofibrinogenemia. Am. J. Obst. Gynec. 84, 429 (1962).
  - 87) *Porter, J.* Conservative treatment of abruptio placentae. Obst. Gynec. 15, 690 (1960).
  - 88) *Poulson, P.E. & Nielsen, E.B.* Five cases of hypofibrinogenemic haemorrhage in pregnancy treated with fibrinogen. Acta Obst. Gynec. Scand. 37, 472 (1958).
  - 89) *Pritchard, J.A.* Abruptio placentae and hypofibrinogenemia. Am. J. Obst. Gynec. 76, 347 (1958).
  - 90) *Pritchard, J.A.* Chronic hypofibrinogenemia and frequent placental abruption. Obst. Gynec. 18, 146 (1961).
  - 91) *Pschyrembel, W.* Praktische Geburtshilfe. 497 (1958).
  - 92) *Pschyrembel, W.* Über 4 Fälle von Afibrinogenämie. Zbl. Gyn. 82, 569 (1960).
  - 93) *Puder, H.* Zur Theorie der Plazentalösung. Zbl. Gyn. 80, 608 (1958).
  - 94) *Ratnaff, O.D.* Hemorrhagic states during pregnancy. New. Eng. J. Med. 253, 63 and 97 (1955).
  - 95) *Retlaw, P.L. et al.* Hepatitis following therapy for afibrinogenemia. Obst. Gynec. 10, 169 (1957).
  - 96) *Roemer, H. & Beller, F.K.* Die Störung der Blutgerinnung bei vorzeitiger Plazentalösung. Geburtsh. Frauenhk. 16, 8 (1956).

- 97) Ruckstuhl, L. et al. Changes in fibrinolytic parameters during the course of normal pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.* 84, 424 (1962).
- 98) Salvaggio, A.T. Effect of intravenous pitocin on fibrinogen and fibrinolysin. *Obst. Gynec.* 15, 757 (1960).
- 99) Schneider, C.L. "Fibrin embolism". *Surg. Gyn. Obst.* 92, 27 (1951).
- 100) Schneider, C.L. Coagulation defects in obstetric shock. *Am. J. Obst. Gynec.* 69, 758 (1955).
- 101) Schwenzer, A.W. Das Verhalteneinzelter Gerinnungsfaktoren unter der Geburt. *Geburtsh. Frauenhk.* 18, 445 (1958).
- 102) Schwenzer, A.W. Defibrinierungs blutungen in der Geburtshilfe. *Dtsch. Med. Wschr.* 84, 2321 (1959).
- 103) Scott, J.S. Blood coagulation failure in obstetrics. *Brit. Med. J.* 11, 290 (1955).
- 104) Sharp, A.A et al. Defibrination syndrome in pregnancy. *Lancet.* 7060, 1309 (1958).
- 105) Stamm, H. Koagulopathien während der Geburt. *Geburtsh. Frauenhk.* 22, 671 (1962).
- 106) Stirnemann, H. & Büchler, L. Neue Erkenntnisse über das Defibrinierungssyndrom. *Klin. Wschr.* 39, 1280 (1961).
- 107) Stouffer, J.G. & Ashworth, C. T. Hypofibrinogenemia and the placenta. *Am. J. Obst. Gynec.* 75, 407 (1958).
- 108) Talbert, L.M. et al. Acquired. coagulation defects of pregnancy. *Obst. Gynec.* 18, 69 (1961).
- 109) Torup, D & Wielandt, J. Premature separation. *Acta. Obst. Gyn. scand.* 39, 291 (1960).
- 110) Turunen, A. et al. Die Fälle von Ablatio placentae. *Geburtsh. Frauenhk.* 20, 593(1960).
- 111) Valentine, G.H. Fibrinolytic disease in both mother and newborn. *Obst. Gynec.* 14, 462 (1958).
- 112) Vara, P. Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt. *Geburtsh. Frauenhk.* 18, 432 (1958).
- 113) Waddington, H.K. Fetal salvage in abruptio placentae. *Am. J. Obst. Gynec.* 73, 816 (1957).
- 114) Weiner, A.E. et al. Coagulation defects associated with premature separation of the normally implanted placenta. *Am. J. Obst. Gynec.* 60, 379 (1950).
- 115) Weiner, A.E. et al. Incoagulable blood in severe premature separation of the placenta. *Am. J. Obst. Gynec.* 66, 475\*(1953).
- 116) Wille, P. Schwerer Defibrinierungsblutung und Eklampsie. *Zbl. Gyn.* 79, 1740 (1957).
- 117) Willson, P. Uteroplacental apoplexy in accidental hemorrhage. *Surg. Gynec. Obst.* 34, 57 (1922).
- 118) Zaino, E.C. Homologous serum hepatitis following the administration of fibrinogen. *Obst. Gynec.* 15, 404 (1960).
- 119) 藤沢, 妊娠中毒症の凝血学的研究. *日産婦*, 8, 381 (1956).
- 120) 福田他, 早割における凝固試験の意義. *産と婦*, 24, 579 (1957).
- 121) 福田他, 早割に関する2~3の検討. *産と婦* 27, 1048 (1960).
- 122) 福田他, 早割, 産婦の治療, 3, 391 (1961).
- 123) 加来, 早割. *産と婦* 20, 432 (1953).
- 124) 川上, 産科における無線維素原血症, *産婦の実際*, 8, 349 (1959).
- 125) 川上, 妊娠分娩産褥出血, *治療大系*, 314 (1962).
- 126) 貴家, Fibrinogen 欠乏と産科出血. *産婦の実際*, 7, 445 (1958).
- 127) 貴家, 産科ショックの背景. *産婦の治療*, 6, 134 (1963).
- 128) 小林他, 早割に伴う線維素溶解現象. *産婦の世界*, 14, 715 (1962).
- 129) 久慈, 日赤産院の早割. *産と婦*, 22, 873 (1955).
- 130) 馬, 早割における凝固因子. *産婦の世界*, 12, 394 (1960).
- 131) 松岡, 止血機序. *産と婦*, 27, 551 (1960).
- 132) 森田他, 新しい止血剤. *産と婦*, 27, 557 (1960).
- 133) 品川, 線維素原溶解酵素系の化学と病態生理. *産婦の世界*, 13, 10 (1961).
- 134) 島津, 早割凝固異常にタコステプタン. *産婦の世界*, 11, 1157 (1959).
- 135) 田村, 無線維素原血症. *日産婦*, 11, 1202(1959).
- 136) 田村, 産婦の治療大系, 332 (1962).
- 137) 徳田他, 早割の1例. *産と婦*, 28, 123 (1961).
- 138) 早稲田, 妊娠中毒症と Fibrinogen *日産婦*, 9, 1 (1957).
- 139) 梅沢, 産科出血死. *産婦の世界*, 11, 505 (1959).
- 140) 山村, 早割. *治療大系*, 156 (1962).
- 141) Schneider, C.L. 他, 線維素血症と脱線維素血症と脱線維素血症. *日産婦*, 14, 1206 (1962).

副本

# フィブリノーゲン-ミドリ

## 治験報告集

目 次 (順序不同)

1. 正常位胎盤早期剥離に伴なう低線維素原血症 (Fibrinogen 注射の奏効例) 東邦大学医学部産科婦人科学教室 講師 百 瀬 和 夫 .....	1	5-5
2. フィブリノーゲン-ミドリ の使用経験 .....	15	5-10
大阪大学医学部産科婦人科 講師 村 上 文 夫 .....		
3. 先天性低フィブリノーゲン血症の一例 .....	17	5-3
中央鉄道病院 小 児 科 土 屋 与 之 .....		
臨床検査科 河 合 忠 .....		
4. 低線維素原血症に対する線維素原の使用経験 .....	19	5-6
弘前大学医学部産科婦人科教室 教授 品 川 信 良 .....		
5. Fibrinogen 使用経験 .....	25	5-7
日本医科大学付属病院産科婦人科教室 講師 岩 谷 宏 .....		
6. 家族性先天性低線維素原血症に対するフィブリノーゲン-ミドリ の治療効果 .....	26	5-4
東京医科大学内科 助教授 勝 沼 英 字 .....		
7. フィブリノーゲン-ミドリ の使用経験 .....	33	5-8
昭和大学医学部産科婦人科学教室 教授 藤 井 吉 助 .....		
8. 子宮筋腫による長期出血に対する Fibrinogen の使用例 .....	36	5-11
福島医大産科婦人科学教室 教授 貴 家 寛 爾 .....		
9. 線維素原の測定法および低線維素原血症について .....	39	
弘前大学医学部産科婦人科 助教授 真 木 正 博 .....		



株式会社

**ミドリ十字**

(旧：日本ブラッド・バンク)



# フィブリノーゲンの使用経験

大阪大学医学部障内外科

講師 村 上 文 夫

フィブリノーゲンは、必須の血液凝固因子であって正常人血漿中には、200~400mg% の濃度で存在し、これがおおよそ 100mg% 以下に減少すると出血性素因を発現する。

フィブリノーゲン減少症は、先天性にも存在するが、その多くは後天性のもので、おおよそ次の3つの原因で引き起される。

- 1) フィブリノーゲン産生障碍
- 2) 広範な血管内血液凝固によるフィブリノーゲンの消費
- 3) 過剰の線維素溶解酵素 Plasmin が血中に出現するためにフィブリノーゲンが分解される(線維素溶解性紫斑病)。

1) は、フィブリノーゲン産生母地たる肝の実質傷害、特に進行せる肝硬変症においてしばしば見られ、2) は胎盤早期剥離、子宮内胎児死亡(特にRh因子不適合)、肺その他の臓器に対する広範な手術侵襲にともなうしばしば起り、これら臓器あるいは組織に含まれる第Ⅲ因子(組織トロンボプラスチン)が血流に入り、一時に大量のトロンピンを生成するために起るものである。3) は進行した癌(特に前立腺癌、肺癌癌および胃癌)、比較的大きな手術侵襲(特に前立腺、肺、脾、脾の手術)、胎盤早期剥離、肝実質傷害などを契機としてしばしば起り、腫瘍による侵襲、手術による組織損傷などによって組織中から大量の Plasminogen activator が血流に移行し、血中に過剰に含まれている Plasminogen を活性酵素 Plasmin に変えるためにフィブリノーゲンが分解、減少するものと考えられている。

特に手術侵襲に関連して発生する場合は、損傷組織よりの突発的な Oozing という形で現われることが多く、私達の統計によれば、その5.5%が出血のため死亡している。

ところで、このようなフィブリノーゲン減少症々例に対するフィブリノーゲン補給手段として、在来は専ら血液あるいは乾燥血漿の輸注に頼らなければならなかった。

しかし、血液あるいは血漿輸注によるフィブリノーゲン補給ということには、次のような種々の難点が指

摘されていた。

1) 輸注する血液あるいは血漿中のフィブリノーゲン含量がさほど高くないので、フィブリノーゲンの十分な止血閾値を保つためには大量且つ頻回の輸注を必要とするため Hypervolemia を招来する危険がある。

2) 輸注にはある程度の時間がかかるので、突発的に起ったフィブリノーゲン減少を急速に是正するのが困難である場合が多い。

3) 正常血液(血漿)中には常に過剰の Plasminogen が存在するため高度の線維素溶解現象が起っている症例(即ち Activator が血漿中に大量に放出されている状態)にこれを輸注すると、Plasmin の活性化がかえって活発になり出血を増強させることになる。

このような事情から、フィブリノーゲン含量が高く、しかも Plasminogen 含量の少ない血液製剤の出現が待たれ、遂に Cohn の血漿第Ⅰ分割がこの目的にかなうものとされて、1950年頃より欧米においてはさかんに用いられ、かなり良好な成績をあげている。

私達も最近かかる製剤であるフィブリノーゲン・ミドリ(株式会社ミドリ十字製)の提供を受け、これを術後出血に使用して若干の知見を得たのでその主なものをここに略述する。

症例1 32才♀ Bandi 氏症候群

別脾を行なったが、手術創の Oozing が術中から術後にかけて頑固に持続したのでフィブリノーゲン2バイアル(2g)を静脈内に輸注、数時間後に Oozing は停止し、術後7日に抜糸したあと創縁は清浄で、治癒退院。

症例2 9才♂ 特発性血小板減少性紫斑病

別脾を施行、術後手術創からの Oozing が続いたので直ちにフィブリノーゲン2バイアル(2g)を輸注、出血は間もなく停止した。2週間後治癒退院。

症例3 52才♀ 直腸癌

手術後化学療法に基因すると思われる潜在性出血性素因を発見、直にフィブリノーゲン2バイアル(2g)を輸注、顕性の出血起らず。

症例4 23才♀ 胆管閉塞

肝管空腸吻合を行なった直後より、手術創よりの顕発性出血が起った。直にフィブリノーゲン1バイアル

を静脈内投与。出血は漸次減少し、翌日更に1バイアルを追加したあと、出血は停止した。

症例5 63才 ♂ 直腸癌

直腸切除、淋巴節廓清の途中滲透性毛細管出血が起り、輸血量約6000ccに達す。フィブリノーゲン4バイアル、イブシロンアミノカプロン酸10gの静脈内投与を行なった後出血は停止し、術後の経過は良好。

症例6 11才 ♂ 血友病A

右足関節出血穿刺後の出血にフィブリノーゲン1バイアルを使用。さほど凝固障害の改善は得られず、これは、フィブリノーゲンが保存血漿より作られたため血漿第Ⅳ因子の含量が少ないためと思われる。

症例7 38才 ♂ 外傷性頭蓋硬膜下血腫

開頭、血腫を除去した後、手術創よりの滲透性出血を訴えたのでフィブリノーゲン2バイアル、イブシロンアミノカプロン酸20gを静脈内投与、出血は停止した。

結 論

これらの術後出血にフィブリノーゲン-ミドリ 1~2gを使用しいずれも著効を収めたが、現在なお多数の症例について追試中であるが、外科領域における出血性疾患に対し本剤の存在意義は実に大きく、その応範囲も広いものと考えられる。

## 低線維素原血症に対する線維素原の使用経験

弘前大学医学部産科婦人科学教室 (主任教授 品川信良)

品川 信良 真木 正博 菊池 峯雄  
渡辺 節躬 菊池 永清 佐々木 京子

低線維素原血症 (Hypofibrinogenemia) という恐ろしい病気があるということは、産科以外の方々の間にも、近年その認識が深まりつつある。しかして、この低線維素原血症の恐ろしさを知れば知るほど、治療用に用いられる線維素原 (注: 実験室用のものはこれまでもあった。) の出現、特にその市販の日を、わが国の多くの実地医家は、どれだけ待ちこがれていたか分らない。

これまでのわが国では、まことに遺憾ではあるが、低線維素原血症が疑われ、たとえその確診がついたとしても、多くの実地医家にとって、線維素原は恰も高嶺の花のごとく、遙か手の届きかねるところにあり、僅かに新鮮血の輸血や線溶阻止剤 (イブシロン・アミノカブロン酸) の投与という、比較的消極的な対策をもって、能事おわれりとしなければならなかった。この悲哀は、学生に対する講義にもおよんでいた。すなわち、多くの講堂では、低線維素原血症患者にアメリカ等では、積極的に線維素原そのものが投与され、非常に治療効果を取っているが、しかしわが国の現状では……と、思わず声が低められていた。

もちろん、日本中の全部が全部そうであったとは限らない。例えば私たちは、この状態に甘んぜず、ひそかに株式会社ミドリ十字の好意にすがって、サンフランシスコの Cutter 社製の線維素原 ("Parcnogen") を入手し、1962年以來用いていた。そしてその都度、これなしには絶望的とも思われた低線維素原血症患者の救命に成功してきた。しかし、これまでのわが国としては、これはあくまでも例外的なことに属する。

従ってこの度、Cutter 社と株式会社ミドリ十字との技術提携によって、医療用の線維素原が広く市販される運びになったときいては、実地医家としての私たちの感慨はまことに無量であり、また、この方面の研究にいささか従事してきたものとしての喜びは、筆舌に尽くしにくいものがある。隨(ロウ)を得て蜀を望むの感はあるが、この上は、在來の海外の製品に既るとも劣らぬものであることを希うとともに、分譲や精製の手技に一層の改良が加えられることを祈ってやまない。

ここに市販線維素原の誕生を祝賀するとともに、

株式会社ミドリ十字 および Cutter 社が当教室にこれまで寄せられた御好意に感謝する意味で、低線維素原血症患者に対して私たちがこれまで線維素原 "Parcnogen" を使用してみた経験を報告することにする。

症例 1

35才の5回経妊、2回経産婦 (他の3回は人工妊娠中絶)。

遺伝性出血性疾患の家族歴はない。

初経は16才、以後順調。30日型、5日間持続、中等量。

分娩時および人工妊娠中絶時に異常出血は1度もなかったという。しかし、34才のときに腹式卵管結紮術を受けているが、この際には、術後手術創から大出血を来し、輸血等を受けたことがあるという。

1963年3月23日、歩行中に大量の性器出血 (500~700ml) をきたし、このため直ちに某病院の産婦人科に入院した。この日は丁度、月経が始まる予定の日であったという。特に腹痛等はなかった。

輸血(保存血)、各種の止血剤の投与、腔内クランプ等を受けたが、かなり大量の出血がつづくので、3月29日、当科に入院した。

入院時所見 全身的な出血傾向は見出しにくく、紫斑や鼻粘膜等からの出血はなかった。

子宮は正常大で、子宮付属器等にも異常はなかった。しかし子宮口からは、新鮮な血液が依然として流出していた。

早速、血液凝固能検査を行なってみたところ、線維素溶解能の亢進を伴った低線維素原血症 (線維素原量は 95.8mg/dl) であることが分かったので、とりあえずイブシロン・アミノカブロン酸 (以下ε-ACAと略す)、サイクロナミン、メテルギン等を投与してみた。しかし、これでも止血傾向はなかったので、最終的な処置の1つとして、線維素原 (パレノゲン) 1gmをゆっくり静注したところ、にわかに止血し始め、血液凝固能も改善されてきた。そしてその後は全然出血もなく、入院9日目退院した。なお退院時の線維素原量は 100mg/dl であった。

この例の入院時から退院時までの、血液凝固能検査成績のうちの主なものを表示すると、表Iのごとくで