

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、凝血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Couluaire子宮の像を呈していた。

深部横切開で骨盤位の児1140 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。

産褥経過は順調で、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時間後に無事経陰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按を行なつてみた。

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、脾、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。

早剝で急死した妊婦で、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) は早剝で血小板減少を、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) は早剝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 2.5 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 7.5 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 が早剝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ら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ら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ら(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Anti-plasmin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ら(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ら(1961)はFibrinogenの質的低下と量的低下を区別し、前者

をDysfibrinogensmidと名づけた(図3参照)。

早剝の他にも、子宮内胎児死亡(Weinerら1950)、羊水栓塞(Ratnoffら1952)、人工流産(Gollubら1959)でも同じ現象が報告され血小板(O'Driscollら1955)、Prothrombin(Weinerら1950)、オV因子(Soulierら1952)、AHG(Greenwaltら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ら1952)、羊水(Albrechtsenら1955)などに証明されている。

本現象を図示すると図4の上ようになる。

(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ら1951)、羊水栓塞(Ratnoffら1952)、早剝(Masure 1954)、胎盤用手除去後(Jurgensら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ら(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ら(1956)は子宮内膜血中のfibrin量を測定し、総量63g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っているものと思われ、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、本症発群がよく認識され、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) この他、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 検物質の証明。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 2.04 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. 早産における帝切の意義

早産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。

重症早産で、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、最近の代表的な早産の報告をまとめると表4のようになる。

早産の頻度については 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、治療の時期を失ふことにあるので、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、急速送産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

めた。子宮に高度の Coulvaire 状の変化がある場合でも、本剤の使用によつて出血を 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、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つた。

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、中央検査部畑下博士、才 1 外科河上学士の御協力に謝意を表す。

Fibrinogen は、日本ブラッド・バンクの提供によるものであつて感謝する。

	11
8	10

血圧

出血量

注射

検査成績

以上
 あり。
 F、
 不安
 に
 決
 る。
 一十

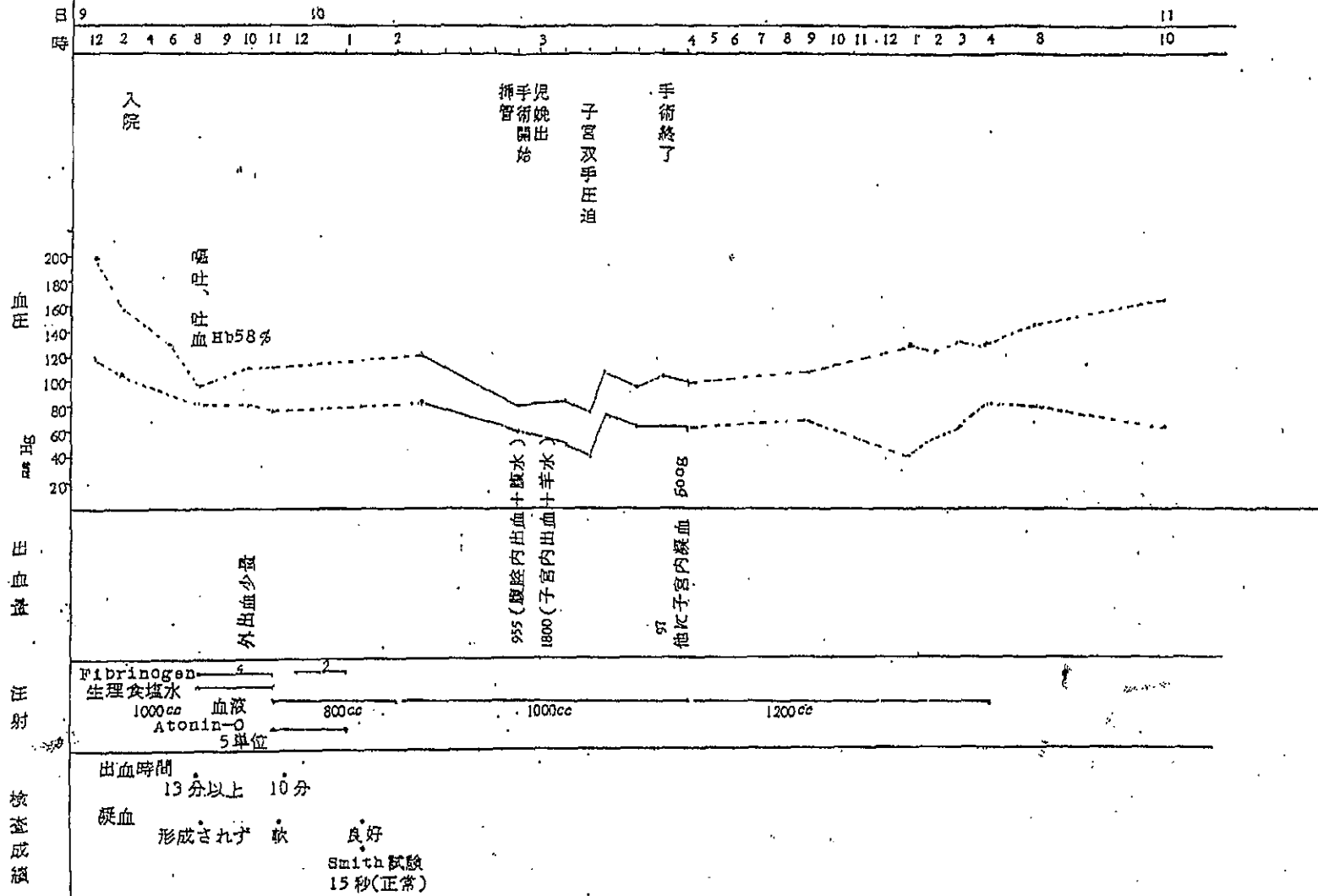


図 1

表 1

	Paxson 氏	Longo 氏	Madry	Nilsen
	Philadelphia 1953-57	Los Angeles 1951-57	Augs. Sta 1956-60	1958年までの 文献上の集計
低酸素血症	46例 / 215,432 生存可能分娩例	48 / 75,000	39 / 23,403	
早期剥離	32	32 母体死亡 1	21	100以上
胎児死亡	15	2	2	60以上
産期出血	19	4 2	18	
羊水栓塞	5			15以上
胎盤残留	5			
子宮破裂		2 2		
産 産		6 1	1	
中毒症			9	
その他	2	2		
計	産科出血 78 (重複 2例)	48 6		

15

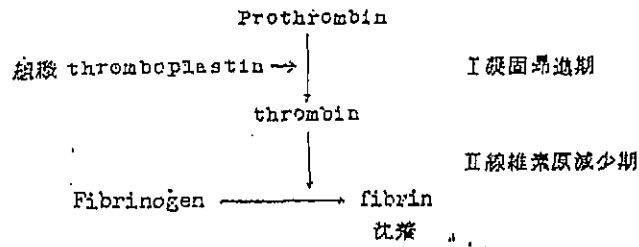


図 2

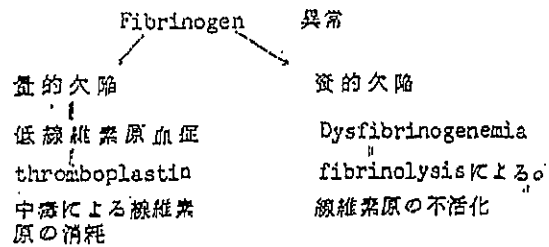


図 3

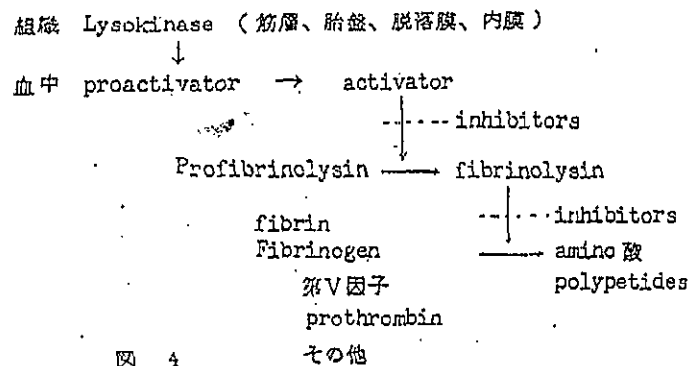
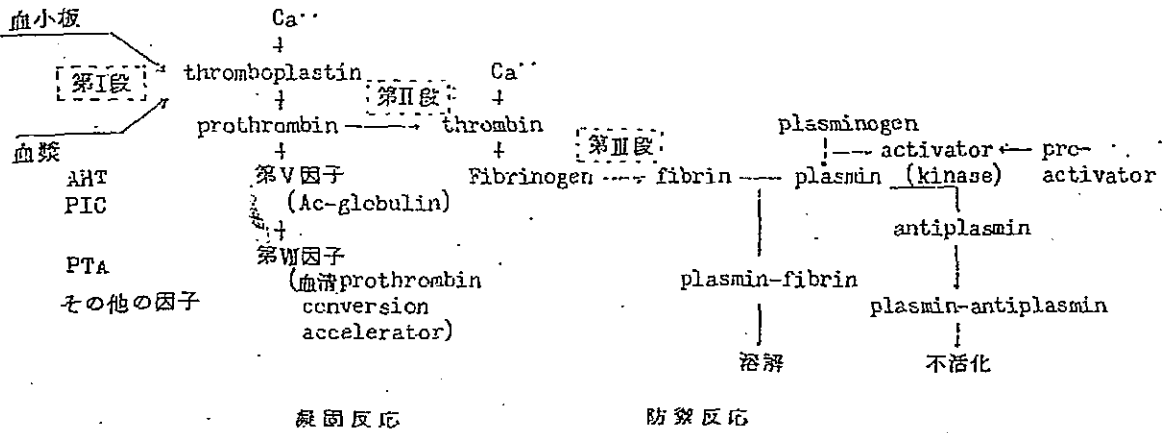


図 4

表 2

臨床経過	早期剝離型	子宮内胎児死亡型	羊水栓塞型
	急性	慢性	超急性
発生機序	過 thromboplastin血症 血小板減少症 血小板無力症 線維素溶解現象 { 原発性 随伴性 低又は無線維素原血症 Thromboplastin の血漿因子欠乏	過 heparin血症 線維素溶解現象 低又は無線維素原血症 第V, 第VII因子の欠乏	過 heparin血症 過 antithrombin血症 低線維素原血症 血小板減少症
子宮の血性浸潤	著明	殆んどない	軽度

16



AHG: antihemophiliac globulin (抗血友病A)
 PTC: plasma thromboplastin component (抗血友病B)
 PTA: plasma thromboplastin antecedent (抗類血友病)

図 5

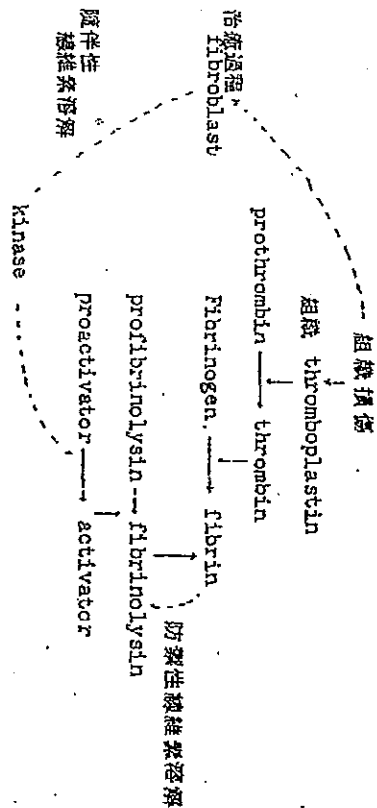


図 6

血液凝固	凝血溶解	Fibrinogen 濃度
正常	50分以内	60mg%以下
腫状	2時間以内	60~120mg%
比較的固い	2時間以内	120~150mg%
固い	2時間以内	150mg%以上

表 3

報告者	発表年次	分娩総数	早産		産切		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 $\frac{13}{184} = 7.9\%$
Heeter	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	$\frac{4}{116}$
Hau	1960	1,532	32	2.09	21	65.6	28	87	5	15.62	$\frac{5}{8}$
福田	1960	4,941	10	0.20	2	20	7	70	0	0	$\frac{2}{5}$

表 4

文 献

- (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 Set, unter der Geburt, im Wochenbett und die Fibrinogenämie. *Zbl. Gyn.* 84, 1187 (1962). (3) Barczak, E. M. Abruptio placentae with hypofibrinogenemia. *Obst. Gynec.* 5, 218 (1955). (4) Barry, A. P. et al. Acquired fibrinogenopenia in pregnancy. *Erit. Med. J.* II. 287 (1955). (5) Beller, F. K. et al. Fibrinogenolysis as a cause of obstetric hemorrhage. *Am. J. Obst. Gynec.* 82, 620 (1961). (6) Beller, F. K. et al. Plasme activator of the fibrinolytic system in placental tissue. *Obst. Gynec.* 20, 117 (1962) (7) Berstadt, 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 & Goltz, F. Zur Therapie der vorzeitigen Lösung der normal sitzenden Plazenta. *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, 263 (1960)
 (15) Cohen, A. M. & Sikkel, 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) DeLerne, J. & Denoeud F Syndrome hémorragique 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 normale-
 ment 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. &

Endrep, 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, M. 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) Forgacs, J. et al. Über Änderungen der Blutgerinnung-
 sverhältnisse 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) Gillman, 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. 16, 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 a tenir dan les hemorrhagies obstetricales par afibrinemie. Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 7, 622 (1955) (36) Hartmann, R.C. & McGanify, W. T. Fibrinogen deficiency in pregnancy. Obst. Gynec. 9, 466 (1957) (37) Hatton, R.L. Coagulation defects in patients with abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 22, 177 (1961) (38) Held, E. Hämorrhagische Diathese mit Fibrinogenmangel in der Geburtshilfe. Schweiz. Med. Wschr. 26, 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. & Salloy, 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) Josey, W. E. & Levy, E. D. Rapid turbidimetric assay for plasma fibrinogen. Obst. Gynec. 20, 354 (1962) (46) Jurgens, J. Die klinische Bedeutungen fibrinolytischer Vorgänge. Med. Wschr. 84, 2285 (1959) (47) Käser, O. Über Blutgerinnungsstörungen bei Fällen von schwerer vorzeitiger Lösung der Plazenta. Geburtsh. Frauenhk. 12, 12 (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) Laktos, I. Zur Fibrinogentherapie der Gerinnungsstörungen in der Gestation. Zbl. Gyn. 82, 1189 (1960)

21

(54) Larkin, I. M. & Philipp, E. E. Early operative interference in afibrinogenemia of pregnancy. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 63, 422 (1956) (55) Larkin, I. M. & Philipp, E. E. Further experience with hypofibrinogenemia of pregnancy. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 64, 215 (1957) (56) Lees, D. H. & Gate, J. M. Hypofibrinogenemia. *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.* 69, 324 (1962) (57) Leroux, M. Les syndromes hemorrhagiques obstetricaux avec defect de coagulation du sang par defibrination. *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. Afibrino-

genemia. *Obst. Gynec.* 7, 341 (1956) (65) Malagamba, G. "Uber einen Fall uteroplazentarer Apoplexie mit Ungerinnbarkeit des Blutes. *Zbl. Gyn.* 83, 1823 (1961) (66) Malagamba, G. & Pfeiffer, G. Zur Diagnostik der Tokokoagulopathie mittels Thromb elastographie. *Zbl. Gyn.* 83, 1829 (1961) (67) Manherz Defibrinierungsblatanalyse 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 observations d'incapacité sanguine par afibrinémie. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 7, 593 (1955) (71) Monroziés, M. & Eierma, R. Operation de Porro pour afibrinémie. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 10, 466 (1958) (72) Mocra, 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 dun cas d'afibrinémie. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 9, 409 (1957)

22

(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. Frauenjk. 16, 1862 (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. & Poulsen, P.E. Erfahrungen mit Fibrinogenbehandlung von afibrinogenämischen Blutungen. Geburtsh. Frauenhk. 18, 443 (1958) (80) Page, F. 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) Philipps, L.L. et al. A study of cyto-

fibrinokinase and fibrinolysin in extract of tissue. Am. J. Obst. Gynec. 71, 342 (1956) (85) Philipps, 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) Poulsen, P.E. & Nielsen, F.B. Five cases of hypofibrinogenemia haemorrhage in pregnancy treated with fibrinogen. Acta obst. gynec. Scand. 37, 472 (1958) (89) Fritchard, J.A. Abruptio placentae and hypofibrinogenemia. Am. J. Obst. Gynec. 76, 347 (1958) (90) Fritchard, J.A. Chronic hypofibrinogenemia and frequent placental abruption. Obst. Gynec. 18, 146 (1961) (91) Pschgrebel, W. Praktische Geburtshilfe. 497 (1958) (92) Pschgrebel, W. Über 4 Fälle von Afibrinogenämie. Zbl. Gyn. 82, 569 (1960) (93) Puder, H. Zur Theorie der Plazentalösung. Zbl. Gyn. 80, 608 (1958) (94) Ratnott, O. D. Hemorrhagic states during pregnancy. New Eng. J. Med. 253, 63 and 97 (1955) (95) Rettew, P.L. et al. Hepatitis following therapy for

fibrinogenema. Obst. Gynec. 10, 169 (1957) (96) Roemer,
 H. & Bellor, F. K. Die Störung der Blutgerinnung bei vorzeitiger Plazentalosung. Geburtsh. Frauenh. 16, 8 (1956)
 (97) Rückstuhl, L. et al. Changes in fibrinolytic parameters during the course of normal pregnancy. Am. J. Obst. Gynec. 87, 424 (1962) (98) Salvaggio, A. T. Effect of intravenous pitocin on fibrinogen and fibrinolysin. Obst. Gynec. 15, 757 (1960) (99) Schneider, C. T. "Fibrin embolism" Surg. Gyn. Obst. 92, 27 (1951) (100) Schneider, C. T. Coagulation defects in obstetric shock. Am. J. Obst. Gynec. 69, 758 (1955) (101) Schwenzer, A. W. Das Verhalten einzelner Gerinnungsabtoron unter der Geburt. Geburtsh. Frauenh. 18, 415 (1958) (102) Schwenzer, A. W. De fibrinierungs blutungen in der Geburtshilfe. Dtsch. med. Wochr. 84, 232 (1959) (103) Scott, J. S. Blood coagulation failure in obstetrics. Brit. med. J. II, 290 (1955) (104) Sharp, A. A. et al. Defibrination syndroms in pregnancy. Lancet. 7060, 1309 (1958) (105) Stamm, H. Koagulopathien während der Geburt. Geburtsh. Frauenh. 22, 671 (1962) (106) Strinemann, H. & Buchler, L. Neue Erkenntnisse über das De fibrinierungs syndrom. Klin.

Wochr. 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. & Wistlandt, J. Premature separation. Acta Obst. Gyn. scand. 39, 291 (1960) (110) Turunen, A. et al. Die Fälle von ablatio placentae. Geburtsh. Frauenh. 20, 593 (1960) (111) Valentine, G. H. Fibrinolytic diasease in both mother and newborn. Obst. Gynec. 14, 462 (1958) (112) Vare, P. Schwankungen des Fibrinogengehaltes während der Geburt. Geburtsh. Frauenh. 18, 432 (1958) (113) Waddington, H. K. Fetal salvage in abruptio placentae. Am. J. Obst. Gynec. 73, 816 (1957) (114) Wetner, A. E. et al. Coagulation defects associated with premature separation of the normally implanted placenta. Am. J. Obst. Gynec. 60, 379 (1950) (115) Wetner, A. E. et al. Incoagulable blood in severe premature separation of the placenta. Am. J. Obst. Gynec. 66, 475 (1953) (116) Wille, P. Schwere De fibrinierungsblutung 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、早産における凝固試験の意義、産と婦、24, 579 (1957) (121) 福田他、早産に関する2~3の検討、産と婦、27, 1048 (1960) (122) 福田他、早産、産婦の治療、3, 391 (1961) (123) 加来、早産、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、早産に伴う線維素溶解現象、産婦の世界 14, 715 (1962) (129) 久慈、日赤産院の早産、産と婦、22, 873 (1955) (130) 馬、早産における凝固因子、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、早産凝固異常にタロステプタン、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、早産の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、早産、治療大系、156 (1962)

(141) Schneider, C.L. 他、線維素血症と脱線維素血症、日産婦、14, 1206 (1962)

副本

Fibrinogen の 使用 経 験

弘前大学医学部 産婦人科教室

(主任 品川信良 教授)

助教授 真木正博
菊池水清

甲第 192 号証
A

○はじめに

産婦人科領域で Hypofibrinogenemia に起因する出血は重要な出血性疾患で、しばしば不幸の転帰をとることは、私共が日常の臨床で経験する機会が多い。

過去、Hypofibrinogenemia に対する適当な薬剤を欠いていたため、治療に支障を来し、出血多量は直ちに二次性ショックの誘因となることから、emergency に用いることの出来る薬剤の出現がもたれた。

私共は、たまたま日本ブラッド・バンクより提供された Fibrinogen 製剤 を使用する機会をえたので、これを産婦人科の臨床に用いた結果、満足すべき効果を生じ、若干の症例によつてこれを報告する。

症例 1、 41才、♀

この患者は著明な性器出血を伴つた所謂出血性メトロパチーの患者である。

平常月経；昭和37年11月以前は正常月経であつたが、11月以降特別の原因もなく無月経となる。本年3月19日より比較的大量の不正子宮出血が3~4週間続き、重症貧血のため5月21日某院に入院、輸血及びビブシロンの注射により一時亜快したが、再度不正子宮出血を認めるようになり、子宮全摘除術の適応と考え、6月16日手術の目的で麻酔を行つたところ、穿刺孔からの出血が止らず、血液学的諸検査をした結果、出血時間は17分と延長していた。出血性傾向のため、手術を中止した。

6月9日本院に入院して、血液学的検査を再び行つたが、著明な Fibrinogen の低下 (88 mg%) と total plasmin の増加 (これは以前に起つた線溶亢進を意味する) が認められた他、特に著明な変化が認められなかつた。

そこで、Fibrinogen の適応と考え Fibrinogen 2 g を与えたところ、41.9% 上昇し 210 mg% に改善された。更に術前 1 g を追加して子宮摘除

を行つた。術中特に出血傾向を認めることなく、手術を完了することが出来た。

術後経過順調で20日目に退院した。退院時の血液学的諸検査に異常は認められなかつた。

症例2、 35才、 0

月経正常、既往症特別なものなし。

本年3月23日外出中、不正子宮出血を著明に認め、某医院に入院、機能性子宮出血の疑いで輸血その他の治療をうけたが軽快せず、3月29日本院に入院、血液学的諸検査を行つたところ、血液凝固因子として最も重要な Fibrinogen の低下 (96.8 mg%) 並びに融解現象の亢進を著明に認めた。

病態生理学的に Fibrinogen の適応と考え、Fibrinogen 1g を注射し同時に補助的な意味で他剤 (イブシロン・アミノカプロン酸、ダイシノン) を併用したところ著効を示し、翌日から殆んど完全に止血した。図に示されている如く4日後に Fibrinogen 濃度を測定した結果、44% 上昇し 220mg% に改善された。経過は図のとおりである。(なお本症例は Tohoku Journal Experimental Medicine に投稿中である。)

図 S. C. 35 Y

Date	24/III	29/III	6/III
Therapy	Blood transfusion (200-400ml every day)	Fibrinogen 1g Thromboplastin	Dicynone (0.25-0.5g/day) -ACA (14-16g/day)
Temperature °C	37.0		
Fibrinogen (mg%)	96.8	220	170 180
Uterine bleeding		Curretage	

○結 語

本稿に報告した症例は2例にすぎなく、著効性を示すことには不満であるが現在なお多数の症例について追試中であり、その臨床効果を制約的に見られることも少ない。

Fibrinogen の応用が、産婦人科領域における出血性疾患の治療に重大な意義をもつことは上記の症例からも明らかであり、その応用範囲は広いと推定する。

27

副本

Fibrinogen 使用 経 験

日本医科大学附属医院産婦人科（主任 真柄正直教授）

講師 岩 谷 宏
鈴 木 五 六

甲第193号証

産婦人科領域に於いて、われわれの注目すべき疾患の一つは fibrinogen (線維素原) の欠乏の結果生ずる出血性素質である。

この種の状態は afibrinogenemia (無線維素原血症)、hypofibrinogenemia (低線維素原血症)、afibrinogenesis など、それぞれの程度によつて名称が付せられているが、総括して、これらを fibrinogen 欠乏症の名称が用いられている。

この fibrinogen の減少が著しい場合、出血は一般に強く、その補給は急を要するものである。

しかし fibrinogen 投与の有効なことは判明していても、これの入取は困難であり、従つてこのよりの症例に遭遇した場合には、従来は血漿または新鮮血の輸血が唯一の治療法として採用されていた。

われわれは今回 fibrinogen の提供を受けたので子宮胎盤出血 3 例、子宮頸癌並びに子宮膠筋腫の手術例 7 例に fibrinogen の使用を試みた。

ことにその使用経験を報告する。なお検査法として出血時間は Duke 氏法、凝固時間は Sahli-Fonio 氏法、血中の fibrinogen 定量は、チロゲン法を用いた。

症 例 1

患者は 32 才、1 回経産で家族歴及び既往症には特記すべきことはなく、また月経歴も初経 14 才以来経過順調で 28 日型、持続 5 日間で経時障害もなかつた。初回分娩も正常産で妊娠中毒症などは認められなかつた。

今回は約 6 カ月間の無月経の後、下腹痛を伴う強度の性器出血並びに高血圧 180/132、蛋白尿 8%、浮腫を主訴として来院した。なお全身状態は極

めて悪化していた。

以上の所見から妊娠6カ月子宮胎盤血管と診断した。

血液検査の結果、血色素60多(ザーリー)、赤血球数 320×10^4 、白血球数11,000、出血時間は52分30秒と著しく延長していた。凝固時間は開始3分、完結7分で略々正常値であつた。

そこで輸血並びにFibrinogen 2grを投与したところ、投与後、性器出血は極度に減少し、また出血時間は12分30秒となり著明に短縮した。凝固時間は開始5分、完結11分30秒で、これは投与前と比較して変化は認めなかつた。

上記の処置を施し、患者の一般状態の回復を待つて切開分娩を施行した。手術時に、この種の疾患に著明な出血は全く認められなかつた。

術後第2日には、凝固時間は開始5分、完結11分30秒で術前に比較して悪化は認められなかつたが出血時間は1分30秒で正常値を示していた。

なお、血中fibrinogen値は、投与前並びに投与後、溶血を起したため不幸にして測定出来なかつたが、術後第5日の測定値は535mg/dlと正常値よりも高い値を示した。

症例 2

患者は33才、未産で家族歴及び既往歴に特記すべきことはなく、月経歴も初経17才で経過整調、30日型で持続は5日間、経時障害はなかつた。

結婚後、稍々強度の不正性器出血と接触出血を来たすようになり、当外来を訪れた。

その結果、子宮腹部に略々鶏卵大の腫瘍を伴つた子宮腹部筋腫であつた。

血液検査所見は、血色素68多(ザーリー)、赤血球数 362×10^4 、白血

球数5,800、出血時間は12分で中等度延長を示したが、凝固時間は開始3分15秒、完結8分であつた。

手術前日の夜間、凝血を伴つた強度の出血を来たしたので腔内強圧マンボンを施すと同時にFibrinogen 1grを投与し、投与後、出血時間を測定したところ、3分45秒で、著明な短縮を認めた。

他の症例は子宮頸癌の手術に際して、Fibrinogenを、それぞれ1gr宛投与したのであるが、これもその効果は有効であつた。

即ち、広汎性子宮全摘除術施行時に、血管損傷のための出血でなく、手術野全域に亘つて加温性の出血を来し、手術操作時に支障を来たしたのでFibrinogen 1grを投与したところ、明らかに出血が減少する傾向を示したのである。

以上が、われわれが経験したFibrinogen投与の症例であるが、Fibrinogenの使用によつて10例とも出血傾向が減少し、更に出血時間が短縮されることだけは明らかのように思われた。

今後、更に症例を追加して検討を試みる次第である。

症例 1

診断 子宮胎盤出血 (妊娠6ヵ月)

	投与前	Fibrinogen 2gr投与30分后	Fibrinogen 2gr投与2~5日后
出血時間	52分30秒	12分30秒	1分30秒
凝固時間 開始 完結	3分 7分	3分 11分30秒	3分 11分30秒
Fibrinogen 測定値	溶血のため 測定不能	"	535 mg/dl

副本

フィブリノーゲンの使用経験

大阪大学医学部陣内外科

講師 村上文夫

甲第194号証
A

33
33

フィブリノーゲンの使用経験

大阪大学医学部内外科

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つて、正常人血漿中には、200~400mg %の濃度で存在し、之が大凡 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、大凡次の3つの原因でひき起される。

- 1) フィブリノーゲン産生障害
- 2) 広岐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實質傷害、特に進行せる肝硬変症に於てしばしば見られ、2) は胎盤早期剝離、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岐な手術侵襲に伴つてしばしば起り、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ビ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、肺癌及び胃癌)、比較的大きな手術侵襲(特に前立腺、肺、脾、脾の手術)、胎盤早期剝離、肝實質傷害などを契機としてしばしば起り、腫瘍による侵蝕、手術による組織損傷などによつ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、在来は専ら血液或は乾燥血漿の輸注に頼らなければならなかつた。

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) 輸注する血液或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、突発的に起つ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つている症例(即ち Activator が血流中で大量に放出されている状態)にこれを輸注すると、Plasmin の活性化がかえつて活発になり出血を増強させることとなる。

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りものとされて、1950 年頃より欧米に於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-BBank(日本ブラッド・バンク製)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 ♀ Banti 氏症候群

別脾を行つたが、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-BBank 2 パイアル(2 g)を静脈内に輸注、数時間後に Oozing は停止し、術後 7 日目に抜糸したあと創縁は消淨で、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-BBank 2 パイアル(2 g)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-BBank 2 パイアル(2 g)を輸注、顕性の出血起らず。

症例 4 25 才 ♀ 胆管閉塞

肝管空腸吻合を行つた直後より、手術創よりの瀰漫性出血が起つた。直にフィブリノーゲン 1 パイアルを静脈内投与。出血は漸次減少し、翌日更に 1 パ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、淋巴節廓清の途中瀰漫性毛細管出血が起り、輸血量約 6000 cc に達す。フィブリノーゲン 4 パイアル、イブシロンアミノカブロン酸 10 g の静脈内投与を行つた後出血は停止し、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Ⅷ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、手術創よりの彌漫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。

36
其他食道癌(2例)、胃癌(6例)、胃切除(4例)、直腸癌(3例)、
胆石症(2例)の手術中或は手術後に、低線維素原血症予防の目的で夫々1
バイアル宛の静脈内投与を行つたが、これら症例に出血を訴えたものなく、
又全例(24例)に於いて何ら特記すべき副作用は見られなかつた。

結 論

この他24例の術後出血にフィブリノーゲン-BBank 1~2gを使用し
何れも著効を収めたが、現在なか多数の症例について追試中であるが、外科
領域に於ける出血性疾患に対し本剤の存在意義は実に大きく、その応用範囲
も広いものと考えられる。

フィブリノーゲン-BBank の使用経験

国立渋川病院外科部長
徳 沢 邦 輔

GOPP の血漿第 1 分割になるフィブリノーゲン-BBank を特に手術侵襲
に関連して発生したフィブリノーゲン減少症に使用し、何等の副作用なく、
何れも初期の目的を達したので略述する。

患 者	病 名	フィブリノーゲン -BBank 使用量	副 作 用
宮 ○ 武 ○	前 立 腺 癌	1g × 2	な し
林 ○ ○	胃 癌	1g × 2	な し
六 ○ 久 ○	パンチ氏症候群	1g × 3	な し
多 ○ 常 ○	肺 癌	1g × 2	な し
小 ○ 一 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
岩 ○ 夕 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
成 ○ 一 ○	胃 癌	1g × 2	な し
渡 ○ 三 ○	腸 切 除	1g × 2	な し
伊 ○ 貞 ○	直 腸 癌	1g × 1	な し
吉 ○ 新 ○	胃 癌	1g × 2	な し
後 ○ 寿 ○	胃 癌	1g × 2	な し
古 ○ 恵 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
外 ○ 圭 ○	肺 癌	1g × 2	な し
下 ○ 初 ○	前 立 腺 癌	1g × 1	な し
安 ○ 薫 ○	肺 切 除	1g × 3	な し
竹 ○ ツ ○	パンチ氏症候群	1g × 2	な し
阿 ○ 竜 ○	直 腸 癌	1g × 2	な し
西 ○ 新 ○	胃 癌	1g × 1	な し
須 ○ 良 ○	脾 臓 切 除	1g × 1	な し
佐 ○ 英 ○	肺 癌	1g × 3	な し
吉 ○ 榮 ○	肺 癌	1g × 2	な し
岸 ○ 敷 ○	直 腸 癌	1g × 2	な し

甲第 195 号証
A

Handwritten mark or scribble

Faint handwritten notes or scribbles

副本

先天性無フィブリノーゲン血症

の一例

中央鉄道病院

小児科 土屋 与之
臨床検査科 河合 忠

甲第196号証
A

39

先天性無フィブリノーゲン血症 の一例

1.序:

先天性無フィブリノーゲン血症は血液凝固の最終段階に於て必須とされるフィブリノーゲンを欠如するといひ稀有なる先天的血清蛋白異常症であつて、1920年に Rabe & Salomon¹⁾ によつて其第1例が報告されて以来三十数例の報告がある。本邦に於ては森田、加々見²⁾ (1957年)の報告を第1例として二、三の報告例を見るに過ぎない。

最近我々は本症の一例を継験し、日本ブラッドバンクの御好意によりフィブリノーゲンを試用する機会を得たので、茲に其概要を報告する。

2.症例:

患児は2年8ヶ月の女兒(体重12.0 Kg)生下時体重2970 gm、満期安産。母親は妊娠3ヶ月及び6ヶ月時流産の儀ありて、黄体ホルモン剤の注射を受けたことがある。乳児期の栄養法は人工栄養。

生後第6日目臍帯脱落時より臍帯出血が持続し、ビタミンK剤を投与するも止血せず。臍帯断端を縫合するも該部よりの出血持続し、貧血強度、虚脱状態となり輸血(30~50cc)を反覆施行されて後止血した。それ以外顕微な外力によつても容易に皮下出血を来し、下肢には青あざの絶えたことが殆んど無かつた。

1年2ヶ月時、右拇指先端を小さく切つて出血し、約3日間止血しなかつた。

2才時転んで後頭部を打ち高度な皮下血腫を生じたことがある。齒齦出血、鼻血、関節腔内出血の如きは無い。新様な出血性素質の存在にも拘らず、患児の一般状態は良好で、身体的並に精神的發育は尋常であつた。

家族歴に関しては特記すべき事を認めない。即ち両親は健康で血族結婚ではない。同胞2名。両親及び兄(6才)の出血時間並に凝固時間は総べて正常であつた。其他父系並に母系の親族に出血素因を有すると認められる者は存在しない。

既往歴：本疾患を除いては著症を極す。

現症：両側膝部及び左脛骨様に硬貨大の皮下出血斑を1~2ヶ認むるも、他に外観上異常なく、発育並に栄養状態は良好。胸部、心肺共に異常なく、腹部は平坦且つ柔軟、肝脾を触れず、リンパ腺の腫大なく、又血友病を思はしめる関節の変形も無い。口腔及び齒齦出血も認められない。

3. 検査所見：血液像 - Hb 15 gm/dl. 赤血球数 5.4×10^4 , 白血球数 7,000
白血球分類 0.2/0.0.5.28/68.2/0 Ht 37% 網状赤血球 8‰ 血小板数 (Ponic 法) 162,000. 赤沈値 (1時間) 1.5 Rumpel Ledde 現象 - 陰性, ツベルクリン反応 - 陰性, 血清ワ氏反応 - 陰性, 糞所見 - 異常なし, 糞便 - 寄生虫卵 (-) 潜血反応 (-). 胸部レ線所見及び心電図所見異常なし, 血液化学的検査所見 - GB1057. GP1032, total serum protein 8.8 gm/dl, Viscosity 1.78 Na 147 mEq/L, K 5.3 mEq/L, Cl 98 mEq/L, Ca 5.4 mEq/L, Cephalin Cholesterol flocculation Test (-) Thymol turbidity tes 2. Serum Cholinesterase activity (Acholeat) 正常,

4. 血液凝固学的検査所見

出血時間は Duke 法により 14 分。患者の血液は採血後室温および 37°C に 24~72 時間放置しても全く凝固しない。静脈穿刺部には皮下血腫を生じた。患者血漿を 56°C に加熱せるも凝固乃至絮状沈澱を生ぜず、更に 2.5% 塩化カルシウムを加えても絮状沈澱を生じない。患者血漿 1 ml に 10 単位の トロンビンを加えても全く凝固を起さない。Tiselius 装置による患者血漿の電気泳動分画に際してフィブリノーゲン分画を認めない。(図. 1 参照)

Cullen - Van Slyke 法により測定せる血漿フィブリノーゲン量は Zero. 患者血清 (患者血液を抗凝固剤を加える事なく 37°C に放置後遠沈) 1 ml を正常人血漿 1 ml に加え凝固時間を測定せる所 1.0 秒間で凝固を生ずる。簡便法 (Miale) により患者血漿中に Fibrinolysin の増加は認めない。

以上記述せる臨床所見其に諸検査成績に鑑み、本患児は Congenital afibrinogenemia なることが確認された。

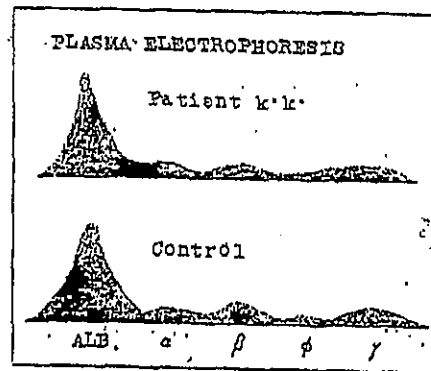


図 1

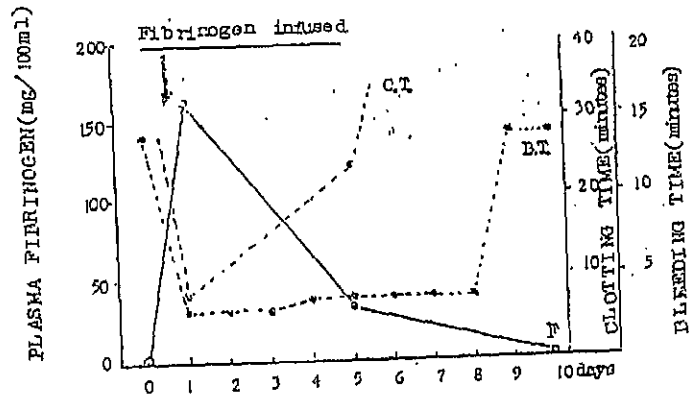


図 2

5. 先天性無フィブリンノーゲン血症に対するフィブリンノーゲン静注の効果

フィブリンノーゲンは体重当量80 mg、即ち960 mgを1時間50分に亘つて静脈内に持続点滴注入し、血中フィブリンノーゲン量及び出血時間並に凝固時間を測定して其推移を観察した。

図2に示す如く注入終了10分後に測定せる血中フィブリンノーゲン量は、161 mg/100ccに達した。之は正常値の $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$ に該当するものと見られる。同時に測定せる出血時間は3分30秒、凝固時間は9分で、共に正常化せることが認められた。

次に注入後第4日目に於ける血中フィブリンノーゲン量は3.2 mg/100ccで既に最初の値の $\frac{1}{3}$ に低下して居り、出血時間は4分、凝固時間は24分である

あつたが、Clot formationは不完全にして部分的であつた。第9日目に於ては血中フィブリンノーゲン量は我々の用いた測定法に依つては測定し得ず、血液の凝固も起らず注入されたフィブリンノーゲンは略々完全に其血中より消失したものと認められた。出血時間は第7日目迄は4分であつたが、第8日目より14分に延長せるを認めた。尚第7日目の朝息児が転んで右膝をついたが、皮下出血斑の出現を来さなかつた。

フィブリンノーゲン注入による副作用と思はれるものは認められず、注入後今日迄約2ヶ月を経過するも肝炎の発現を認めない。

6. 考按並に結語

2年8ヶ月の女児に於ける先天性無フィブリンノーゲン血症例を報告した。

出生後止血困難な脳脊出血があり、皮下出血を来し易く、其血液は全く凝固せず、血中フィブリンノーゲンの完全な欠如を認めた。

本例に対するフィブリンノーゲンの注入(体重当量80 mg)は血中フィブリンノーゲン量を161 mg/100ccに上昇せしめ、直ちに凝固時間及び出血時間の正常化をもたらし得た。血中フィブリンノーゲン量は以後漸減して第4日目には32 mg/100cc、第9日目にはZeroとなつた。

先天性無フィブリンノーゲン血症に於ける出血発現時の治療には、輸血又は血漿注射が行はれるが、近時日本ブラッド、バンクの技術陣によつて製品化されたフィブリンノーゲンは本症に適用するのに極めて合理的であり、Life savingな治療法を提供するものと考えらる。

調査に當り、本症例の研究に御懇篤な御指導を賜つた 東邦大学森田教授、東京医科大学福武教授、藤巻博士に深甚なる謝意を捧げると共に、フィブリンノー

ゲンを御提供下さつた日本ブラッド・バンクの御好意に感謝致します。

以上

(第14回東日本小児科学会発表予定)

参考文献

- 1 Rabe & Salomon : Dtsch. Arch. Klin. Med. 132.240.1920
- 2 H.Morita & M.Kagami : Acta Haematologica 17.315.1957.

43

11/11

11/11

11/11

11/11

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)

百瀬和夫* 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) は子宮胎盤流血の患者の病像を“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) は重症早剥患者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、Moloney 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って、早剥における血液凝固不全と Fibrinogen との関係はほぼ確立されるに至った。

我が国では1959年に田村らが Symposium を行なうて、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、若干の総説をみるにすぎない。私達は最近重症の早剥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。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120~126/70~80mmHg で特に異常はなかった。

現症経過 2月に入ってから下肢に浮腫が現われ、2月9日(妊娠第28週3日)午前10時頃より下腹部緊満感があり、胎動自覚なくなり、尿蛋白(卅)、血圧200/120mmHg 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160/108mmHg、尿蛋白(卅)、下肢の浮腫も著明であった。腹囲86cm、子宮底32cm、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った。

重症妊娠中毒症に早剥の合併を疑ったが、Opystan 35mg、Apoplone 1mg 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98/84mmHg、顔面は蒼白で、軽度の意識障害があった。

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分後も流動性で、凝固の傾向がなく、口腔内にも血液を認めたので、早剥に低線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 4g を加えた。以後の経過並びに処置の概略は図1に示す通りであるが、午後11時 Fibrinogen 4g 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。そこで交叉試験済みの保存血に変えると共に、更に Fibrinogen 2g を追加した。

内診では子宮口は羊うじて1指を通ずる程度で、同時に少量の外出血があった。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時間たっても所見に殆んど変化なく、Shock が回復しても、経産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、腹式帝王切を行なうことにした。

10日午前1時30分、Fibrinogen 総量 6g 注射後は凝血の性状も著しく改善し、Smith 法に於ける測定では15秒(対照13~14秒)であった。基礎麻酔は Opystan 70mg、硫酸 Atropin 0.5mg で、気管内挿管を行なった。

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955cc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 Couvelaire 子宮の像を呈していた。

* 東邦大学医学部産婦人科教室(主任 林 基之教授)
講師 **助手

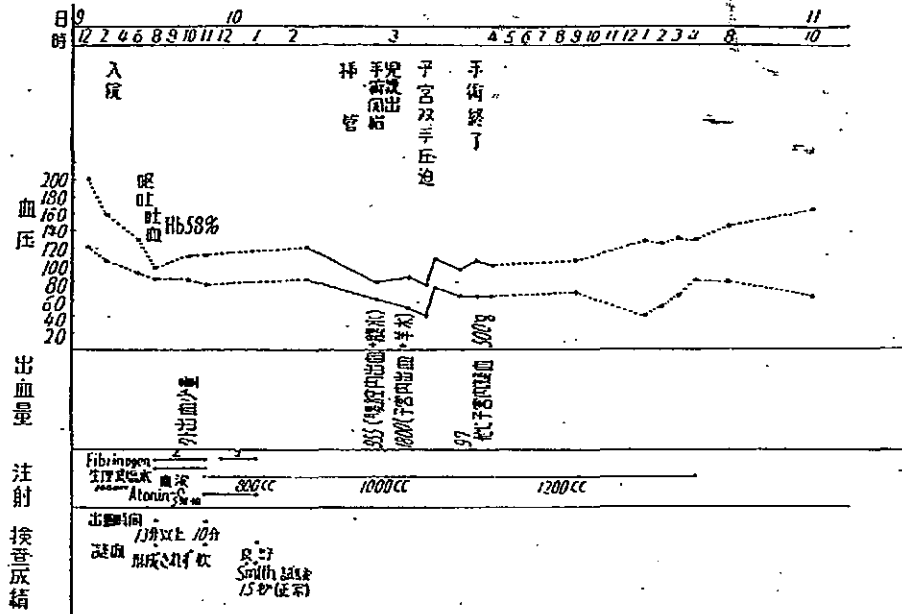


図 1

深部横切開で骨盤位の児 1,140g 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、完全に剥離していたものと思われるが、線維性附着物、梗塞、圧痕などは著明でなかった。

胎児及び附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 1,800cc の他に約 500g の凝血があった。これらを除去してから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”の頭のような状態であった。出血が子宮筋層内に及び、あるいは子宮剔除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、全身状態がやや落着いていたので、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に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、前後壁から双手指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凝りがよって、やや収縮の傾向が認められたが、依然として極めて軟弱であった。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、手術を終った。

術中の出血量は総計 3,352cc と計算されたが、この中には腹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 3,000cc 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。ただ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 %であった。なお産褥18日目の胸部X線写真では、肺野に異常なく、心臓は右の第2弓がやや突出しているが、病的という程ではなかった。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 Couvainre 子宮で、収縮極めて不良であったにもかかわらず、血液凝固能回復によって保存的に処置し、弛緩出血なども全く認められなかったものである。

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 初産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った。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25日(妊娠第30週1日)朝、急に目の中に光が飛びかうような感じがあったので、同日午後3時30分紹介により入院した。

入院時所見 顔面やや蒼白、浮腫強く、眼裂が殆んど開かないくらいであった。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, 腹圍 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 とやや緩徐であった。下肢、腹壁にも浮腫強く、尿蛋白(卅)、血色素68%, 赤血球320万であった。

重症妊娠中毒症に早剝の合併を考えたが、まだ30週に入ったばかりで、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、子宮壁の緊張はやや増強していたが、特に圧痛はなく、外出血も認められなかった。

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 であった。この時の出血時間は12分、凝血はかなり固く、安定したものであった(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。胎盤早剝がほぼ確診されたが、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、融解の傾向はなかった(Fibrinogen 値 224mg%)。

9時45分、1,980gの男児を自然分娩したが、既に心搏動なく、皮膚の一部は剥脱していた。胎盤は2分後に娩出され母体面 18cm×15cm の約半分を凝血が占め、圧痕、梗塞が顕著であった。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%であった。

産褥経過は順調で、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。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分であった。

症例のまとめ 早剝に軽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、以下主な問題について綜說的に考按を行なってみた。

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. Sinai 病院で、3,000例中3例に低線維素原血症をみたと云い、Scott (1955)は 85,000例中(1937~1955) 8例(死亡4)に凝固障害があったと述べ、Maisel ら(1956)も31,488例中10例、Pereyra (1956)は 9,876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って、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.早剝の25%, 2.前置胎盤の18%, 3.産着胎盤の15%, 4. Missed abortion, Missed labour の32%, 5. 石輪による人工流産の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っているが、統計の根拠は明らかにされていない。Stamm (1962)はすべての分娩の0.2~0.5%において、Fibrinogen が 150mg%以下になっていると述べ、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、凝固機構が或る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、Jürgens 病、血友病遺伝者、第Ⅷ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ることが稀なのは、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こる外、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剝を反復するもの(Pritchard 1961)、変性子宮筋腫妊娠に無線維素原血症を合併したもの(Gluck 19

表 1

	Paxson ら	Longo ら	Madry	Nilsen
	Philadelphia 1953~57	Los Angeles 1951~57	Augusta 1956~60	1958年までの 文献上の集計
低線維素原血症	46例/215,432 生存可能分娩例	48/75,000	39/23,403	
早期剥離	32	32 母体死亡 1	21	100以上
胎児死亡	15	2	2	60以上
第三期出血	19	4 2	18	
羊水栓塞	5			15以上
胎盤残留	5			
子宮破裂		2 2		
流産		6 1	1	
中毒症			9	
その他	2	2		
計	産科出血 78 (重複2例)	48 6		

61). 流産後敗血症で溶血を起とし、無線維素原血症となったもの (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、脾、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 (Greene 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、従って本症の発生機序にも多数の説が発表されている。

(i) 血管内凝固による凝固因子の減少

凝固物質が胎盤、脱落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血管網で通過され、血清が循環するような状態になる。

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、第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。Brinkhouse ら (1955) は AHG の減少を、Jonstone ら (1956) 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。

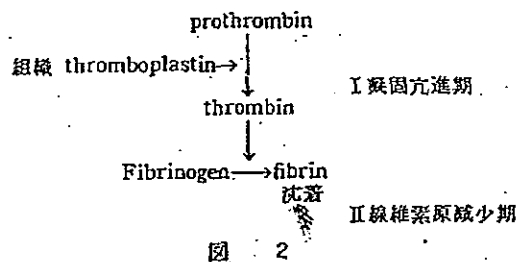
又 Schneider (1950) は妊娠うさぎで、胎盤に機械的損傷を加えて肺栓塞を作り、Hidalzo (1952) は筋損傷により低線維素原血症になることを認め、Penick ら (1958) も組織抽出物の注射により、組織及び血液 thromboplastin ができて、凝固因子が著しく減ること

を明らかにした。

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

Mills (1921)、Seegers ら (1951) は胎盤、脱落膜が凝固促進物質に富むことを明らかにし、Schneider (1952) は早産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 を起こすと、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

するのをみたが、総量 25g が約 60,000 miles にも達する毛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 750cc 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 Fibrinolysis が早期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った無線維素原血症でも、血小板が障害されていないければ、たとえ血液が非凝固性であっても、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 ら (1946) は早期で Fibrinolysin を証明し、Cave (1955) も子宮胎盤血における毒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った症例を報告し、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ろうと述べた。Phillipps ら (1957) は早期の発作と、Fibrinogen 最低値との間に1~6時間かかることから、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 ら (1953) は早期で 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)血管内凝固によっ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 によって plasminogen が賦活化されることなどをあげた。

Sharp ら (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 Beller ら (1961) は Fibrinogen の質的低下と量的低下を区別し、前者を Dysfibrinogenemia と名づけた (図3参照)。

早期の他にも、子宮内胎児死亡 (Weiner ら1950)、羊水栓塞 (Ratnoff ら1952)、人工流産 (Collub ら1959) でも同じ現象が報告され、血小板 (O'Driscoll ら1955)、Prothrombin (Weiner ら1950)、第V因子 (Sö-

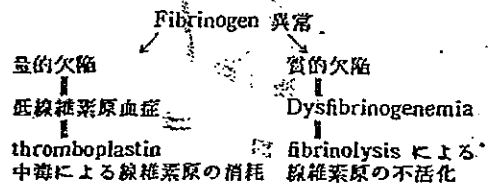


図 3

ulier ら1952)、AHG (Greenwall ら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 ら1952)、羊水 (Albrechtsen ら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。

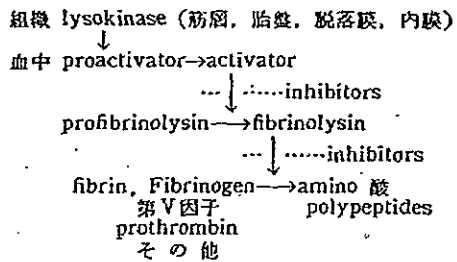


図 4

(iii) 抗凝固物質放出による凝固障害

抗体又は heparin 様の抗凝止物質発生による出血傾向である。

Willson (1922) は早期の全身出血と蛇毒中毒の間に類似性を認め、敗血症流産 (Conley ら1951)、羊水栓塞 (Ratnoff ら1952)、早期 (Masure 1954)、胎盤用手除去後 (Jürgens ら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をみ、Schneider (1955) も胎便注入による shock は Heparin の作用によるものであるとした。Longo ら (1959) は肥満細胞の障害により Heparin 様物質が放出される機序を考えている。

(iv) 凝固因子の過度の消耗

Fritz ら (1956) は子宮内凝血中の Fibrin 量を測定し、総量 63g 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述べ、低線維素原血症になるのは、Hyperthromboplastinemia によるのではなくて、Th-

romboplastin に含む胎盤で、Fibrinogen→fibrin の転換が起こるためであろうと述べている。

(r) 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も考えられるが、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。又各疾患によって或る程度機序が異なっているものと思われ、Hodgkinson ら (1954)、Roemer (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。

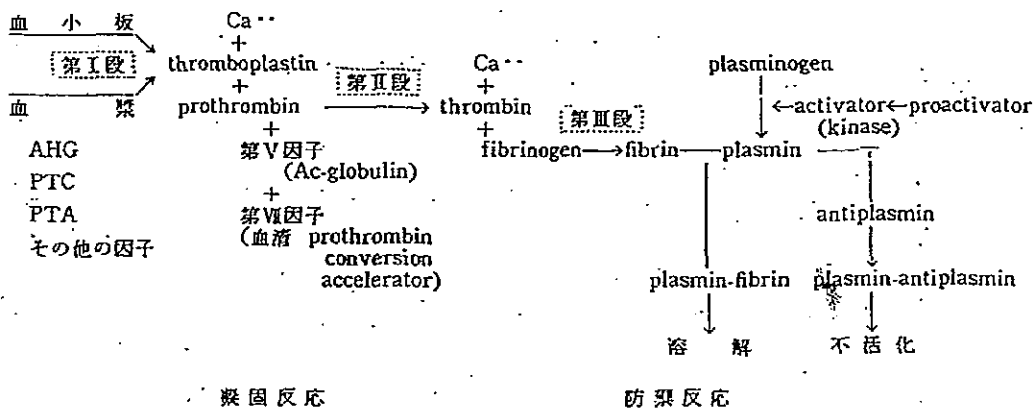
なお近年の血液凝固学説の発展につれて、産科における凝固障害の説明も、複雑な諸因子の組み合わせによってなされようと試みられている。(図5参照)。

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っていることに異論はないようである。症例によって溶解現象が認められたり、認められなかったりするの、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、Begleitfibrinolyse 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、線維素栓塞を進行させるた

表 2

	早期剝離型	子宮内胎児死亡型	羊水栓塞型
臨床経過	急性	慢性	超急性
発生機序	過 thromboplastin 血症 血小板減少症 血小板無力症 線維素溶解現象 (原発性 随伴性) 低又は無線維素原血症 thromboplastin の血漿因子欠乏	過 heparin 血症 線維素溶解現象 低又は無線維素原血症 第V、VII因子の欠乏	過 heparin 血症 過 antithrombin 血症 低線維素原血症 血小板減少症
子宮の血性浸潤	著	殆んどない	軽度



AHG: antihemophilic globulin (抗血友病A)
 PTC: plasma thromboplastin component (抗血友病B)
 PTA: plasma thromboplastin antecedent (抗類血友病)

図 5

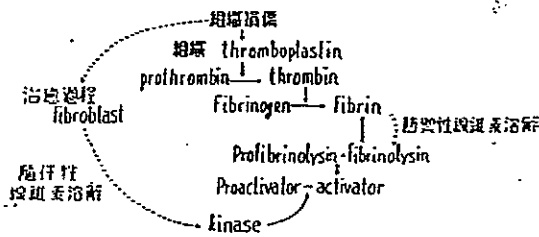


図 6

め危険であるが、もし后者であれば、止血に必要な線維素原の分解を防止する意味で、治療の目的にかなうことになるのである。後述するように抗酵素剤として ϵ -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らう。

3. 本症候群の名称について

Dieckmann によって血中 Fibrinogen の減少が指摘され、Weiner らによって本態が詳細に研究されて以来、Fibrinogenopenia 又は Hypo-, Afibrinogenemia 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, Beller 1961), Defibrinierungsblutung (Wille 1957), Tokokoagulopathie (Käser, Malagamba 1961) などの名称が提案されている。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、低いし無線維素原血症と呼称してよいと思う。

4. 早剥と低線維素原血症の合併

Dieckmann, Monoley らの発表について、Weiner ら (1950, 1953) は早剥患者の血液について研究し、Fibrinogen の減少又は消失、Prothrombin 濃度の低下、Fibrinolysin の出現などが、発作後に起こることを報告した。

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

まず Weiner らは、激烈な症状をもって始まり、剝離が広汎で、血液が凝固しない重症早剥は 5~10% であると云い、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っ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、Hester (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5,100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)、Kostalo (1958) は406例中3例に出血傾向を認め、Nilsen (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って始まり、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う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例にすぎなかったと報告した。Scott (1955) も重症又はやや重症の早剥では、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云い、Douglas (1955) は早剥398例の総括報告の際、Coulvaire 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、Coulvaire 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、Halton (1961) は早剥113例中23例で Fibrinogen 150mg % 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、Josay (1962) は22例中2例、Madry (1962) は250例中21例と、いずれもやや高率になっている傾向である。これに対して Adams (1959) は1953年の帝切率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。帝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、発生頻度はもっと高まるかもしれない。

Page, 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) 胃皮質の乏血と壊死、(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 0~175mg %) に対して、輸血(6,000ccまで)、Fibrinogen 注射(12g 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切を行なう。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切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) は早剥帯切後の大出血で、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. 早剥における帯切の意義

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、帯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、帯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%)、帯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、帯

表 4

報告者	発表年次	分娩総数	早 剥		帯 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 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ため、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 Couvreur 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. & Siskin, 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) Josey, W. E. & Leay, 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 Fibrinogentherapie 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 Fall uteroplazentarer 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 observations 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 cytofibrinokinase 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 Verhalteneinzeln 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. Schwere 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ってしばしば起り、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、腫瘍による侵蝕、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 岩雄
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・アミノカプロン酸) 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めているが、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・アミノカプロン酸 (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、そ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

表I 症例1. 低線維素原血症による過多月経患者の血液凝固能検査成績

検査項目	入院時 (1962-3-29)	線維素原1gm使用後 (1962-4-2)	退院時 (1962-4-6)
血液凝固時間	6分30秒		
プロトロンビン時間	11秒	11秒3	11秒3
線維素原量	96.8mg/dl	220mg/dl	180mg/dl
線維素溶解酵素活性			
I. 稀釈血漿溶解法	卅	—	—
II. Euglobulin 分層法			
1. カゼイン分解能	2.5γ	2.3γ	3.2γ
2. 線維素原分解能	127.5γ	69.3γ	69.3γ
3. 線維素分解能	94.3γ	90.0γ	

ある。

症例2

41才の2回経妊，1回経産婦(他の1回は自然流産)。家族歴に，遺伝性出血性の疾患はない。

初潮は14才。以後整調。

18才のときには右卵巣腫瘍摘除を，38才のときには虫垂切除を受けているが，術中や術後に異常出血はなかったという。また分娩や流産に際しても異常出血はなかったという。

1962年春頃から月経は不順となり，1963年の1月と2月は無月経。そして3月になったら，凝血塊を混じた大量の性器出血が現われてきた。出血は，2〜3日後にはやや減量してきたが，その後もほとんど毎日つづくので某病院で診察を受けたところ，子宮筋腫と診断され，手術をすすめられた。しかし5月15日頃から出血はなくなったので手術を延ばしていたが，5月21日

になって再び出血してきたので，遂に手術を受けることになった。

6月6日，腰椎麻酔下で子宮摘除を某病院において受ける予定であったが，腰椎穿刺部位から出血が止まらぬため，担当医は，何か重大な出血性素因があるものと考え，手術を中止し，患者を当科に紹介してきた。

入院時所見 紫斑その他の全身的な出血傾向は認められなかった。しかし子宮は鶏卵大に硬く腫脹し，子宮口からは月経様の血液が流出していた。子宮内膜の診査標本片は，いわゆる腺囊腔性の増殖像を呈していた。

子宮筋腫のほか血液凝固障害もあるのかも知れないと考え線維素原量を測定してみたところ，僅か 88 mg/dl しかなかった。そこで線維素原 (パレノゲン) を1日 1gm ずつ4日間静注したところ，出血は全くと

表II 症例2. 出血傾向を呈した子宮筋腫+低線維素原血症患者の血液凝固能検査成績

検査項目	入院時 (1963-6-9)	Progesterone 80mg投与後 (6-18)	線維素原3gm 投与後(6-23)	線維素原4gm投与 開腹手術の翌日 (7-4)	手術後8日目 (7-16)
血液凝固時間	7分				
出血時間	7分			4分	3分30秒
プロトロンビン時間	12秒3	10秒6	10秒	9秒4	12秒
線維素原量	88mg/dl	100mg/dl		210mg/dl	152mg/dl
線維素溶解酵素活性 (Euglobulin 分層法)					
1. カゼイン分解能	93.2γ			8.3γ	5.2γ
2. 線維素原分解能	80.0γ			46.8γ	59.3γ
3. 線維素分解能	38.0γ				

まり、線維素原濃度も 210mg/dl に上昇した。

そこで今度は安心して子宮摘除を行なうことにした。

手術時には特に異常出血もなく、また術後の経過も順調であった。そして20日目に退院した。

この症例の主な血液凝固能検査成績を表示すると、表Ⅱのごとくである。

症例 3

28才の5回経妊、0回経産婦、3回は自然流産、1回は早産、1回は人工流産。

家族歴に遺伝性の出血性疾患はない。

15才の初経以来、月経は30日型、7日間持続、中等量で概むね正調。

現病歴 最終月経は1962年3月21日から7日間、妊娠と診断され、某医に定期的に検診を受けていたが、11月初旬から浮腫と高血圧を指摘されていた。11月15日夕方、突然腹痛が現われ、次第に増強し、かつ生殖器出血(約400ml)も現われてきたので、某医を訪れたところ、常位胎盤早期剥離(Abruptio placentae)と診断され、当科に紹介されてきた。

入院時所見 顔や下肢には著明な浮腫があり、尿蛋白は8%に認められた。血圧は116/70mmHg、体内出血は少しあったが、その他には、出血傾向らしいものは認められなかった。

子宮底までの長さは30cm、横径は90cm、腹壁や子宮壁は非常に敏感で、圧痛は著明であった。胎児部分はまだ触知できたが児心音は聴取できなかった。

子宮口は4cm開大、先端部は殿部で、他に胎盤のようなものは触れなかった。子宮口からは、比較的新鮮な血液が流出していた。

「妊娠10カ月、常位胎盤早期剥離、胎児死亡」の診

断のもとに、直ちに血液凝固能の検査を開始したが、その結果、線維素溶解活性の亢進を伴った低線維素原血症を合併していることが分かったので、新鮮血輸血、補液、ε-ACA のほかに線維素原(パレノゲン)3gmも投与して止血をはかりながら、経膈分娩を企てた。出血は、線維素原3gmの投与により全く止血し、一般状態もかなり好転し、無事膈式に分娩を終了することができた。胎児娩出直後にメテルギンを静注したためであろうが、第3期出血量は僅か200mlであった。しかし胎児は既に死亡しており、また胎盤には約400gmの凝血塊が付着しており、胎盤表面の約8%を覆っていた。

なお本例における分娩経過中の総出血量は約1,000mlであるが、私たちのこれまでの経験からするならば、本例ぐらいの症例では、もしも線維素原を投与しなかったとするならば2,000~3,000mlの出血はあったらと推定される。

産褥経過は全く順調であった。

なお表Ⅲは、この患者に対して行なわれた血液凝固能検査成績の大要である。

症例 4

20才の未産婦。

遺伝性出血性疾患の家族歴はない。

初経は15才、30日型、順調。

1963年10月4日から5日間の月経を最後として妊娠したが、重症悪阻のため1964年1月6日、やむなく人工妊娠中絶を受けることになった。このため、まずラミナリヤの挿入を受け、1月7日、ラボナル麻酔下に内容除去術を受けたが、術後2時間頃から強い子宮出血が現われてきた。

そこで強硬タンポンを施し、各種止血剤、ε-ACA、

表Ⅲ 症例3. 胎盤早期剥離+低線維素原血症患者の血液凝固能検査成績

検査項目	入院時	入院後6時間	線維素原1gm投与後	線維素原3gm投与、分娩直後	線維素原5gm投与後、入院後16時間
血液凝固時間	7分	5分30秒			
プロトロンビン時間	240秒	210秒	14.0秒		
トロンビン時間	113秒	20.5秒	14.5秒		
線維素原量	35mg/dl	47mg/dl	90mg/dl	145mg/dl	286mg/dl
線維素原溶解酵素活性					
Ⅰ. 稀釈血漿溶解法	Ⅲ	Ⅲ	—	—	—
Ⅱ. Euglobulin 分層法					
1. カゼイン分解法	64.0γ	62.0γ	53.0γ	49.5γ	56.0γ
2. 線維素原分解法	50.5γ	48.0γ	44.0γ	35.2γ	44.0γ
3. 線維素分解法	39.0γ	42.0γ	42.0γ	44.8γ	41.2γ

表IV 症例4. 人工妊娠中絶直後に低線維素原血症のため、出血傾向を呈した患者の血液凝固能検査成績

検査項目	出血時—内容除去術終了後 2時間 (線維素原投与前) (1964-1-8)	線維素原投与後8日目 (1964-1-16)
プロトロンビン時間	16秒	10秒
カルシウム再加時間	630秒	180秒
トロンビン時間	凝固せず	11秒
線維素原	40.0mg/dl	201.6mg/dl
線維素溶解酵素活性		
I. 稀釈血漿溶解法	卅	—
II. Euglobulin 分層法		
1. 線維素分解能	72γ	33γ
2. 線維素原分解能	52γ	40γ
出血時間	119分	

レプチラーゼ等を投与したが全然止血せず、かつ出血時間は40分以上にも延長していることが分かったので、線維素原 (パレノゲン) 1gm を静注し、更に新鮮血 400ml を輸血したら、間もなく止血した。

表IVは、本例における血液凝固能のあらましである。

症例5

28才の2回経妊。2回経産婦。

家族歴や前病歴に異常はない。

初経は16才。以後月経は順調で、28日型、中等量。

最終月経は1963年8月13日から3日間。以後無月経となり、12月末頃からは胎動も現われてきた。

現病歴 1964年5月2日午前3時頃から陣痛様の腹痛が現われ、午前7時頃からは悪心、嘔吐、筋肉出血等も現われてきた。また少量ながら性器出血もあった。

午前10時、某病院産婦人科に入院。血圧は90/70 mmHg、尿蛋白 (+)、顔面は蒼白、口腔粘膜にも出血が認められた。

子宮底は38cm、圧痛は著明で、児心音は聴取できなかった。子宮口は2cm 開大、軽度には胎嚢を形成。胎盤らしいものは触知しない。子宮口からは、比較的新鮮な血液が流出していた。

「妊娠10カ月、胎児死亡、低位胎盤早期剥離」の診断のもとに、直ちに血液凝固能を検査するとともに、赤沈を測定した。ところが凝塊は極めて軟く、しかも3時間で完全に溶解したことや、赤沈は6mm (1時間値) であったこと等から、「低線維素原血症であることは動かすべからざる事実と考え、まず血管を確保し、新鮮血、ε-ACA 等を投与しながら腔式分娩をはかった。

新鮮血等の投与開始後も出血はつづいていたものとみえ、子宮底は次第に上昇 (40cm) し、腹囲も増大 (92cm) していった。

午後4時頃、子宮口は約5cm 開大したので人工破水を行なった。ところが羊水の流出につづいて、子宮内に貯留していたと思われる暗赤色の血液が強く流出してきた。その総量は2,000ml にも達したと思われる。凝血塊は全然認められなかった。一応血液の流出がとまったところで子宮底を測ってみたが、32cm であった。

この頃になって線維素原 (パレノゲン) が到着し、その静注が開始された。約1.5gm 注入された頃から、流血してくる血液は凝固するようになってきた。

そこで、全開大に近くなるのを待って鉗子をかけ、児を娩出させた。

胎児娩出後、直ちに子宮収縮剤を投与したにもかかわらず、子宮の収縮は悪く、第3期出血量は1,000ml にも及んだ。しかし幸い、血管と気道が確保されていたので、患者はショックにも陥ることなく、無事危機を脱した。

総出血量は3,000ml と推定される。

本例における血液凝固能検査成績は、表Vに示す如くである。

考 察

低線維素原血症、特に産婦人科や外科等で日常みられる後天性のもの発生原因については、論議が多く、その原因は未詳といわざるを得ない。現状においては、少なくとも単一の機作で、すべての症例を説明することは困難である。その詳細については省略することにして、ここでは、当教室で現在とりつつある見解に基づいて、(1)本症の発生と分類、(2)本症の主要症状

表V 症例5. 胎盤早期剥離+低線維素原血症患者の血液凝固能検査成績

検査項目	入院直後 (1964-5-3)	線維素原2g/ml, 新鮮血 400ml(静注後, 分娩中 (1964-5-3)	分娩終了後 (1964-5-3)	産褥11日目 (1964-5-14)
血液凝固時間	10分			
全血溶解時間	3時間で完全に溶解			
プロトロンビン時間	30秒	13秒	13.2秒	11.3秒
トロンビン時間	凝固せず	15秒	16秒	10秒
線維素原量	58.8mg/dl	145.3mg/dl	156mg/dl	396mg/dl
線維素溶解酵素活性 一掃試血漿溶解法	卅	+	+	-

(a)本症の診断, (b)本症の治療の4点について, その概要を略記するとどめる。

1. 本症の発生と分類

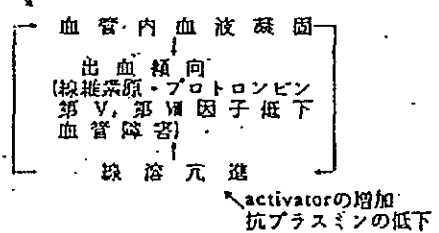
本症の発生には肝機能の低下や先天性の素因が関係することは勿論であるが, 産科領域でみられるものには, 血管内の血液凝固と線溶の亢進とが主として関与する。これらの立場から当教室では本症を, 次のように分類している。

- I. 先天性低- または無線維素原血症
- II. 後天性低線維素原血症

- 1. 産生不全性
- 2. 消耗性
 - (i) 血管内(または子宮腔内)血液凝固性
 - (ii) 線溶性
 - (a) 高プラスミン性
 - (b) 低抗プラスミン性

血管内血液凝固と線溶とのいずれが第1義的なものかということ, は, まだ明らかでない, 極めて解決困難な問題である。私たちの現段階における考えを模式図にして示すと次の如くである。(付図1)

図1. 血管内血液凝固および線溶と出血傾向との関係
組織トロンボプラスチン



なお本症は, 次のような疾患の場合に発生し易いとされている。

常位胎盤早期剥離, 羊水栓塞, 胎盤組織遺残, 子宮破裂, 強度の血管裂傷, 子宮及び子宮前症, 前置胎盤, 手術侵襲(帝王切開など), 肝機能障害, 死亡胎児の子宮腔内長期滞留, 血液型不適合, 変性筋腫, 肺手術, 前立腺疾患, 悪性腫瘍, その他。

2. 本症の主要症状

- 1). 持続性の止血し難い出血 (通常子宮から) 流出する血液は比較的新鮮であり, 凝血しにくい, 凝血を生じても軟く, また溶解し易い。
- 2). 皮膚, 粘膜のどこかからの出血 (鼻粘膜, 口腔粘膜, 歯齦部, 血尿, メレナ等)
- 3). 穿刺部位 (血管損傷部位) からの oozing
- 4). ショック症状, 特に胸内苦悶を訴え, 不穏状態となる。
- 5). その他, 基礎疾患 (早産など) の諸症状を伴うものが多い。

3. 本症の診断

特に行なわれるべき検査項目およびその特徴は次の如くである。

- 1). 赤沈の遅延
- 2). 全血凝固時間の異常 (逆に短縮していることもある)
- 3). 全血溶解時間の短縮
- 4). 出血時間の延長
- 5). 血小板の減少
- 6). 線維素原量の低下
- 7). 線溶活性の亢進
- 8). トロンビン時間の延長
- 9). CCF Tの陽性化
- 10). ヘパリン耐性試験の延長

4. 本症の治療

治療の要諦は次の如くである。

- 1). 子宮収縮剤の投与を始めとする産科学的一般止血処置
- 2). 凝血学的治療
 - (a) 線維素原や新鮮血の投与
 - (b) 線溶阻止剤(イブシロン・アミノカプロン酸)の投与
 - (c) 副腎皮質ホルモンの静注

(4) ビタミンK₁の投与

(5) サイクロナミン (ダイシノン) の投与

3). ショックに対する治療

(1) 血管の確保, 輸血および補液

(2) 気道の確保, 酸素吸入

(3) 末梢血管の拡張 (Hydergin, 塩酸プロカインの投与)

(4) ヘパリンの点滴静注

総括

線維素原投与により止血救命できた5例の低線維素原血症患者の臨床経過を報告するとともに, 本症の(1)発生と分類, (2)主要症状, (3)診断, (4)治療についても略述した。

産婦人科や外科領域等で, 漠然と“出血死”と記載されていたり, “出血傾向”と大まかに取扱われているもののなかには, 本症は少ない筈である。この意味で, 本症治療上の最大の武器の1つである線維素原が, 1日も早く分娩室や手術場に, 替わく常備される日のくることを折念してやまない。

文 献

1. 品川, 笹村, 菊池岩, 鎌田: “分娩時の異常子宮出血, 特に Hypofibrinogenemia について”. 産と婦, 25: 1249 (1959)
2. 品川, 真木: “線維素(原)溶解酵素系の化学と病理生理”. 産婦人科の世界, 13: 10 (1961)
3. 真木, 菊池永, 佐藤: “線維素原定価法の吟味”. 日産婦誌 13: 1081 (1961)
4. 真木: “妊産婦の凝血能と弛緩出血”. 日産婦東北会報, 9: 51 (1961)
5. 真木: “Pathophysiology of Plasmin System. Report 1. Routine Measuring Method of Plasmin System in This Clinic.” Tohoku J. Exp. Med., 78: 264 (1962)
6. 菊池岩: “産科出血の凝血学的診断と治療”. 日産婦東北会報, 11: 51 (1963)

(1964-7-15)



製造発売元

株式会社 **三ドリ十字**

(旧：日本ブラッド・バンク)

本店及工場	大阪市城東区瀬生町3丁目1 電話 (931) 6644~7-9474~5	金沢出張所	金沢市尾張町32 電話 (31) 1515, (2) 6845
大阪第2工場	大阪市都島区都島中道6丁目151 電話 (921) 5477~9	京都支店	京都市南区西九条高島町38の1 電話 (68) 5321~5
道徳町営業所	大阪市東区道徳町1丁目11の4 電話 (231) 0694~5	神戸支店	神戸市葵合区御幸通2丁目1の1 電話 (22) 7244~6
東京血液銀行	東京都荒川区口暮里町6の262 電話 (891) 0181~3	高松出張所	高松市福岡町2丁目12番地20号 電話 (2) 1041~3
東京支店	東京都千代田区岩木町2丁目 3番1号(山瀬ビル) 電話 (866) 7156	仙台支店	仙台市北1番町89 電話 (23) 5317~8
新宿営業所	東京都新宿区柏木町5丁目100B 電話 (368) 5161-5162	福岡支店	福岡市渡辺通2丁目3街区玉英ビル 電話 (76) 6336~9
横浜営業所	神奈川県横浜市中区寿町139 電話 (64) 9940	小倉血液銀行	北九州市小倉区片野木町6の7 電話 (52) 4277-4493
静岡支店	静岡市春日町3丁目31 電話 (54) 3426~7	札幌出張所	札幌市南1条西6丁目 電話 (24) 272-250795
名古屋支店	名古屋市中村区二ツ橋町4丁目60 電話 (471) 3106~8	長岡出張所	長岡市坂之上町3丁目1の1番地 電話 (2) 4633-3157・(3) 4827
名古屋営業所	名古屋市中区市場町3の7 電話 (971) 2131-9249	新潟営業所	新潟市東町1丁目1(東ビル内) 電話 (44) 1285

(1966-3-学)