

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

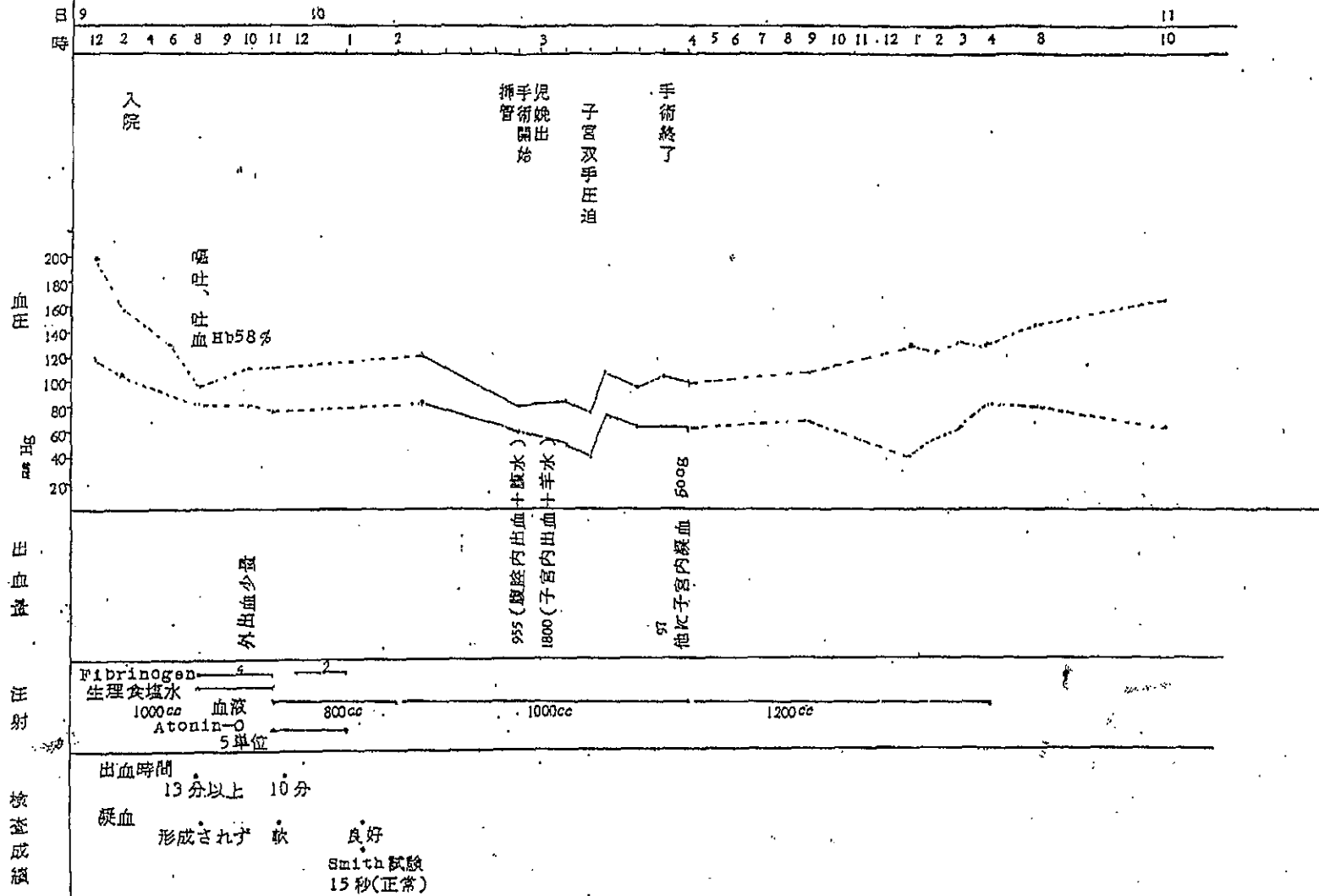


図 1

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		
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		

15

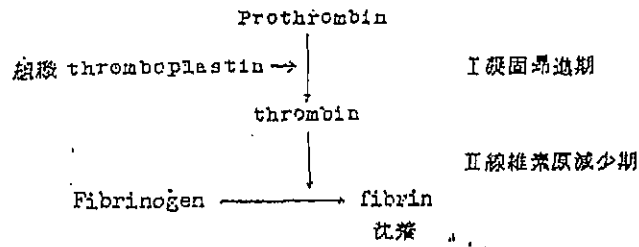


図 2

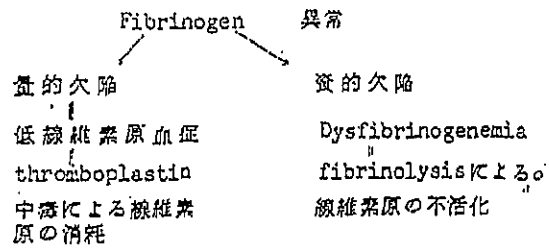


図 3

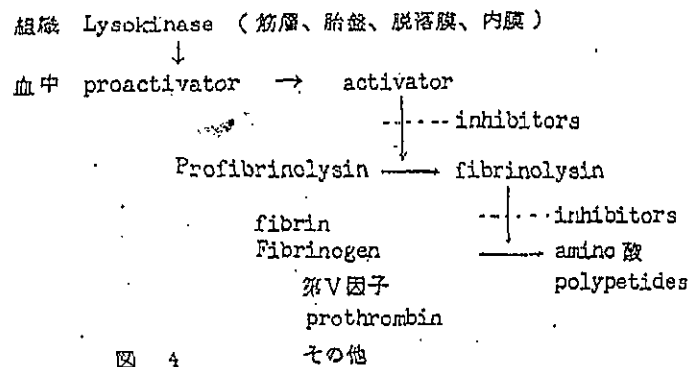
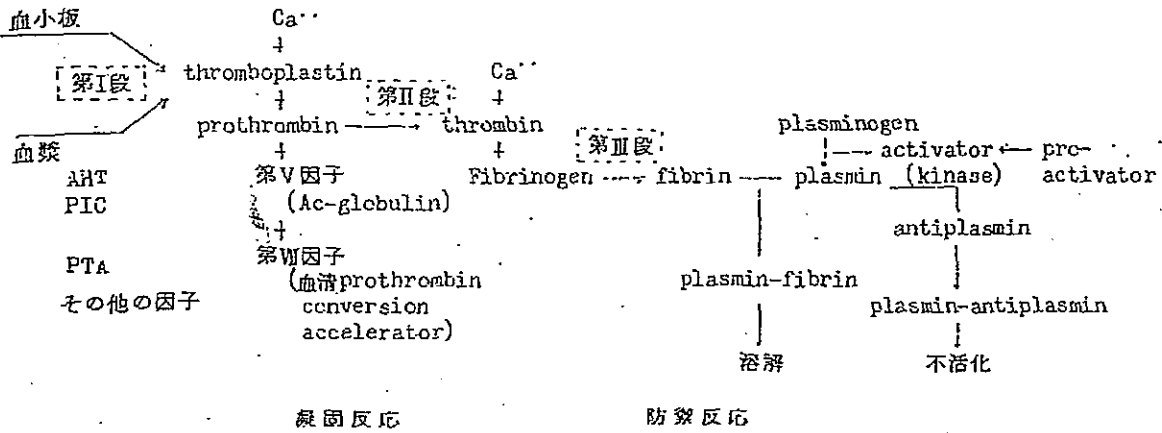


図 4

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



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

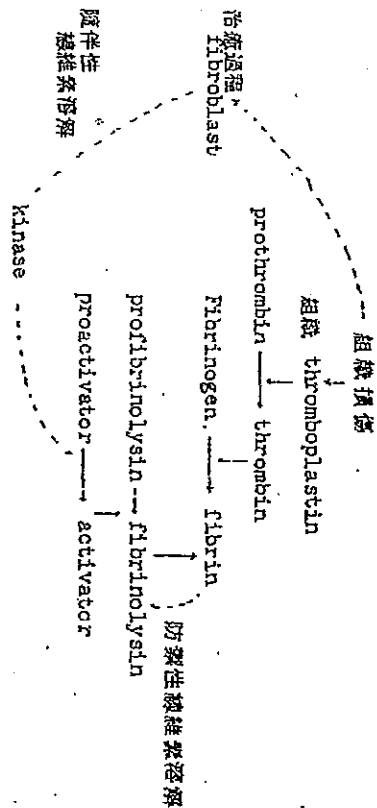


図 6

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		帝王切		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, 248 (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) Delorme, 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'incoagulabilité 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. 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 Verhalten einzelner Gerinnungsabtoron unter der Geburt. Geburtsh. Frauenh. 18, 415 (1958) (102) Schwenzer, A. W. Deibrinderungs 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. Deibrination syndrome 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 Deibrinerungssyndrom. 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. & Walslaude, 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 disease 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 Deibrinerungsblutung 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メチブタン、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求められた。

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 2g を与えたところ、41.9% 上昇し 210 mg% に改善された。更に術前 1g 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、

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 220 mg% 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	36.0	
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

日本医科大学附属病院産婦人科 (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 $320 \times 10^4$ 、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、これは投与前に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、未婚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 $362 \times 10^4$ 、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浸性の出血を来し、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-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プロン酸 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、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。