

参考資料

参考 1 :

東京地方裁判所昭和 50 (1975)年 2 月 13 日判決「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の影響
医療現場のフィブリノゲン製剤の使用に関し、「弛緩出血ショック止血措置輸血措置懈怠」の裁判により医師側が敗訴したという事実がある。この裁判の概要を以下に示す。

昭和 42 年の事例であり、分娩後、子宮の収縮不全を原因とする弛緩出血によりショック状態に陥った産婦に対し、医師としては迅速な止血措置を行うと共に、出血量、血圧数及び一般状態を確実に観察把握の上、輸血適応の状態に達したときには、時期を失することなく速やかに輸血措置を講ずべきであり、これを怠った過失があるものとされた事例である。

この裁判の判決要旨にて、以下のように述べられている。

「分娩時の出血の中でも特に重大視されている弛緩出血、しかも子宮の収縮不全がその原因として疑われる状態であったのであるから、医師としては、これに対して迅速な止血措置を行うと共に、出血量、血圧数及び一般状態を確実に観察把握の上、輸血適応の状態に達したときには、時期を失することなく速やかに輸血措置を講ずべきであり、これに伴い、血液の性状につき凝固性が疑われるとき、又は多量の出血によって生ずる出血傾向を防止する必要があるときには、線溶阻止剤や線維素原の投与をなし、輸血にしても新鮮血の大量輸血を施すのが当を得た注意義務ということができるとすべきである。」

また、この判決では、輸血による血清肝炎の危険性についても以下のように述べられている。

「輸血には血清肝炎の問題があつて、昭和 40 年、同 41 年はその発生のピーク時であり、また昭和 42 年当時血液の供給体制も不備な状況にあつたことから、血液に代わるものでまず体液のバランスを維持するということが医師の通念であつたが、前示のような理由から、産科医としては輸血に踏切るタイミングも念頭に置くべきであるとされ、また産科出血に際して行われる輸血は生命に関係し、緊急を要する場合が多いので、さしあたっての問題はその必要量を確保することであると唱えられていた。」

以上の判決が、昭和 50 (1975)以降、フィブリノゲン製剤の使用増加につながったとの指摘があるが、医療現場においては、裁判の判決よりも教科書、治療指針等の記載を参考に治療を行っていると考えられる。

参考 2 : フィブリノゲン製剤の有用性についての主な報告

図表 5- 35 フィブリノゲン製剤の有用性・危険性に関する主な報告

※下記文献には、本編にて示された文献も含まれる

文献番号	年	出所	内容
5-35-1	1957 (S32)	GRAHAM JH, EMERSON CP, ANGLEM TJ. Postoperative hypofibrinogenemia: diffuse intravascular thrombosis after fibrinogen administration. <i>The New England Journal of Medicine</i> 1957; 257(3):101-104	従来、フィブリノゲンは先天性及び後天性フィブリノゲン血症状態を改善するために使用されており、その使用による合併症は、当時まで肝炎発生のみであったが、著者がフィブリノゲンを投与した後、術後低フィブリノゲン血症を生じて広汎な血管内フィブリン沈着及びこれによる内臓梗塞が生じた症例があったことを報告。
5-35-2	1959 (S34)	川上博 「産科領域に於ける無線維素原血症」 <i>産婦人科の実際</i> 1959; 8(5); 349-355	Fibrinogen の静注は確実な効果を有し、大体 30 分から 60 分で止血すること、現在わが国では Fibrinogen を入手することができず極めて不安である旨を記載。
5-35-3	1959 (S34)	田村久彌 「無線維素原血症」 <i>日本産科婦人科学會雑誌</i> 1959; 11(8); 186-198	無線維素原血症について、大量の輸血とフィブリノゲン (3g から 5g) の注射がなし得る唯一の手段であり、単なる輸血だけでは往々その出血を止めることができないことを記載。
5-35-4	1963 (S38)	CRONBERG S, BELFRAGE S, NILSSON IM. Fibrinogen-transmitted hepatitis. <i>The Lancet</i> 1963; 1(7288); 967-969	フィブリノゲン製剤を投与した 49 例の患者のうち、15 例に肝炎発生したこと、そのうち 6 例は輸血を受けたことがなく、他の肝炎感染源や肝障害の薬剤を服用したことがなかったこと、15 例すべてで肝炎感染はフィブリノゲン由来である可能性が高いことを記載
5-35-5	1965 (S40)	Rodriguez-Erdmann F. Bleeding due to increased intravascular blood coagulation. Hemorrhagic syndromes caused by consumption of blood-clotting factors (consumption-coagulopathies). <i>The New England Journal of Medicine</i> 1965; 273(25); 1370-1378	Dicekman が 1936 年に常位胎盤早期剥離ではフィブリノゲン値が低いことを実証し、Moloney らが 1949 年に後天性無線維素原血症の妊婦をフィブリノゲンを用いて治療したとの報告をしてから、無線維素原血症患者にフィブリノゲンを投与することが一般的となったが、Graham ら、Beischer 及び Gigon らなどが、常位胎盤早期剥離又は低線維素原血症患者に対して、フィブリノゲンを投与したところ、血管内血栓が生じたり、全身痙攣により死亡したり、無尿症が生じたりするなど、症状が悪化する例を報告したように、低線維素原血症患者に対するフィブリノゲン投与の安全性には疑問がある旨を記載。
5-35-6	1967 (S42)	百瀬和夫_ほか 「正常位胎盤早期剥離におけるショック」 <i>産婦人科の実際</i> 1967; 16(3); 203-211	胎盤早期剥離の治療方法として、精製人 Fibrinogen 製剤の注射については、若干の例外はあるかもしれないが、胎盤早期剥離の凝固障害にはほとんど特効的な効果を持つとされており、本邦でも近年製品化されるに至ったので、地区ごとに depot として 10g 程度常備しておくことが望ましいと記載。
5-35-7	1967 (S42)	二之宮景光_ほか 「輸血源よりみた血清肝炎発生に関する考察」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1967; 14(4・5・6); 184-185	供血源と肝炎の発生について調査したところ、献血単独輸血で肝炎を発病したものの中にフィブリノゲン製剤の投与が行われていたこと、胸部外科でフィブリノゲン製剤の投与を受けた 6 症例のうち 4 症例に肝炎の発生を認め、この製剤の危険性が大きいと痛感したことなどを記載。
5-35-8	1968 (S43)	真木正博,小宅教之,小川克弘 「正常位胎盤早期剥離の臨床」 <i>産婦人科治療</i> 1968; 17(1); 14-20	低線維素原血症の疑いがある場合には、出血量や出血時間を指標にしながらできるだけ新鮮血を輸血すること、輸血は保存血でも良いが、止血に必要な血小板、第 V 因子などは不足すること、線維素原を 3g から 6g は注射することは低線維素原血症による出血傾向の改善に極めて効果的であることなどを記載

文献番号	年	出所	内容
5-35-9	1968 (S43)	二之宮景光__ほか 「手術後肝障害発生に及ぼす各因子に関する研究」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1968; 16(4・5); 119-121	東大第2外科、胸部外科における輸血後肝炎発生の状況について、フィブリノーゲン製剤を投与したものの中で、3例について発生を認めたとし、さほど出血も甚だしくなく必然性の乏しい2,3の症例に対して行われたフィブリノーゲン製剤の漫然とした投与は反省すべきものと考えていると述べる。
5-35-10	1969 (S44)	島田信宏 「分娩周期期の出血-産科ショック-」 <i>助産婦</i> 1969; 23(5); 24-37	無フィブリノーゲン血症の治療は、出血対策のほかにフィブリノーゲン自体を投与する必要があるとした上で、フィブリノーゲンが入手できないときは、乾燥血漿や新鮮血輸血でも代用として役に立つと記載している。
5-35-11	1969 (S44)	村上元孝 __ ほか Consumption-Coagulopathy. <i>臨床血液</i> 1969; 10(2); 110-118	消費性凝固障害の治療としては、輸血及びフィブリノーゲンの輸注などが凝血因子の補給は出血症状に対しては無効なことが多く、ヘパリンのような抗凝固薬の投与が疾患の本質からも効果が期待されるが、その投与方法、効果に関してはいまだに一致した結論が得られていないと記載。
5-35-12	1970 (S45)	真木正博 「産科的低線維素原血症の臨床的考察」 <i>日本医事新報</i> 1970; 別刷(2387); 13-17	産科的低線維素原血症の治療として、第一には輸血(新鮮血が望ましい。)を行うが、輸血だけでは不足した線維素原を補うことができないため、フィブリノーゲン 3g から 5g を静注することを記載。
5-35-13	1970 (S45)	松岡松三, 渡部透 「血管内凝固症候群-内科領域を主として-」 <i>血液と脈管</i> 1970; 1(2); 149-164	出血と血栓が密接な関連性を有する一連の疾患群があり、以前から悪性腫瘍、白血病、感染症などで多数の血栓が見られることが注目され、著しいフィブリノーゲンの減少を来すことから、脱線維素症候群ともいわれているが、単なる低フィブリノーゲン血症という一つの現象に止まらず、凝固系の亢進、微小血栓の形成、抹消循環障害による臓器障害、二次的線溶亢進などを包含するものであり、血管内凝固症候群と呼ぶのが適当と考えられていることが記載されている。 また、消費性凝固障害を来す主な疾患としては、感染症、腫瘍、溶血性疾患、脂肪栓塞、肝硬変症、産科的疾患などが挙げられている。そして、凝固過程において消費されるフィブリノーゲン、第V、第VIII因子の低下が著しいとの報告が多いが、著者の胃癌又は急性全骨髄性白血病の症例では、第V因子、第VIII因子、接触因子の現象は著しかったが、プロトロンビン、第VII因子の現象はそれより軽度であり、第X因子が減少した症例は少なく、フィブリノーゲンは、胃癌例では正常範囲にあるものが多く、減少しても 100mg/dl 前後で著しい減少は認められなかったことが記載されている。さらに、治療法としては、出血、血栓の原因の除去、血栓による臓器障害に対する治療、末梢循環不全の改善などを行う必要があり、輸血及びフィブリノーゲンの単独投与は、血栓の材料を供給することになるため、禁忌であることが記載されている。
5-35-14	1971 (S46)	川上博 「産科ショックとその対策」 <i>産婦人科治療</i> 1971; 22(1); 1-7	いわゆる弛緩出血と呼ばれるものの中には線維素原減少性出血がかなり含まれていると考えられ、これは線維素原を補給しない限り輸血その他のいかなる治療を行ってもその出血は停止することがないから、早期に線維素原を補給する必要があると記載。
5-35-15	1971 (S46)	Sutton DM. et al. Intravascular coagulation in abruptio placentae. <i>Am. J. Obstet. Gynecol.</i> 1971; 109(4); 604-614	凝固因子濃縮製剤、特にフィブリノーゲンを投与することは、血清肝炎を伝播するリスクがかなり高く、線維素溶解を一層亢進させ、凝固障害が悪化する可能性があることから、適切ではないことを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-16	1972 (S47)	Waxman B, Gambrill R. Use of heparin in disseminated intravascular coagulation. <i>Am. J. Obset. Gynecol.</i> 1972; 112(3); 434-438	常位胎盤早期剥離 10 症例における凝固及びフィブリノゲン溶解系並びに血小板の機能の研究より、新鮮全血輸血及び、血小板を含む止血成分を十分補うことで循環血液量減少の状態を是正することがもっとも合理的な治療法であると考えられること、多量の出血があり、放血の危険が迫っていない限り、フィブリノゲン投与や輸血をする必要はほとんどなく、フィブリノゲン投与は他の枯渇した凝固因子の不足を補うことができないこと、病態の背景には凝固系が全体的に活性化することにあるから、抗凝固治療法によりこれを抑えることは理に適っていることなどから、従来のフィブリノゲン投与から抗凝固剤であるヘパリンの投与に変化してきたことなどを記載。
5-35-17	1973 (S48)	一戸喜兵衛, 吉田裕 「常位胎盤早期剥離」 <i>産婦人科治療</i> 1973; 26(6); 675-679	常位胎盤早期剥離にみられる血液凝固障害は、臨床的には、初期の血液凝固亢進期に続く凝固能低下期で遭遇し、線維素原量が低線維素原血症の基準である 150mg/dl 以下の場合には、凝固因子の補充のため新鮮血輸血や線維素原 3g から 5g の静注を行うが、血小板低下及び多因子性の凝固障害も合併するため、輸血をするにしても新鮮血が望ましいこと、線維素原静注は最小限に止め、過剰投与により血管内血液凝固を亢進させ再び線維素原の消耗を誘発する危険に注意すべきであることを記載
5-35-18	1975 (S50)	真木正博 「産婦人科領域における出血」 <i>診断と治療</i> 1975; 63(5); 769-773	(新鮮血、フィブリノゲン、抗プラスミン剤について) これらは血管内血液凝固症候群を促進する可能性があるが、著明な貧血や出血傾向がある場合はそれ自身が死亡につながるので、躊躇することなく十分量を使用すべきであると記載。
5-35-19	1975 (S50)	真木正博 「DIC の治療」 <i>日本臨床</i> 1975; 33(12); 43-49	DIC による消費性凝固障害に対する補充療法として、諸種の凝固因子を十分に含んでいる新鮮血輸血がよいが、消費性凝固障害であっても必ずしも出血を伴うとは限らないことから、出血や著明な貧血でなければ、輸血の必要はないこと、線維素原の低下が著明な場合はフィブリノーゲン (ミドリ十字) を追加補充し、線維素原濃度を約 150mg/dl まで上昇させることが望ましいこと、輸血や線維素原の輸注は、DIC を更に悪化させないかとの心配もあるので、止血してしまったら補充療法も切り上げるのが良いと考えることを記載。
5-35-20	1976 (S51)	松田保 『DIC 症候群』 <i>中外医学社</i> 1976. p.204-207	DIC の補充療法について、フィブリノゲン投与は全く無効で、血液又は血漿分画製剤の輸注は、出血性素因を軽減する方向には働かず、むしろ血栓の材料を補給して DIC 症候群の進行を促進する方向に作用すると考えられると記載。
5-35-21	1978 (S53)	寺尾俊彦, 小林隆夫 「DIC の診断と治療」 <i>産婦人科治療</i> 1978; 37(6); 664-669	DIC に対する補充療法として、輸血や線維素原の投与は、更に DIC を悪化させる可能性があるとも指摘されていることから、臨床症状や検査所見を勘案し過量投与にならないよう調整する必要があることが記載されている。
5-35-22	1978 (S53)	寺尾俊彦 「ショック、生体防衛能力低下と輸血」 <i>産婦人科の世界</i> 1978; 30(5); 13-16	ショックの末期では、いずれのショックでも血管内血液凝固症候群 (DIC) が発生し、前身の抹消血管に微細血栓が形成されると、血中の各種凝固因子 (特にフィブリノーゲン、第Ⅷ因子が消費されやすい。) や血小板が消費され、出血部位の止血が困難になること、止血を目的とした輸血には新鮮血が用いられるほか、血小板以外の凝固因子を補う目的では新鮮凍結血漿を使用することを記載。また、止血を目的とした血液製剤にはその他にフィブリノーゲンや AHG 製剤があり、産科では、現在 DIC として取り扱われる症候群がかつては産科的低線維素原血症と呼ばれ、フィブリノーゲンの低下のみが注目されてきたことから、フィブリノーゲン輸注の必要性が強調されてきたが、現在では DIC が起こるとフィブリノーゲンのみならず血小板数なども低下するため、むしろ新鮮血を輸注した方がよいとされていることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-23	1978 (S53)	高木輝,大里敬一 「外科領域における DIC」 <i>臨床病理</i> 1978; 32(臨時増刊); 153-166	DIC の症状や経過には、部門ごとに多少差があること、DIC の治療としては、基礎疾患の除去、ヘパリンの使用、欠乏因子の補給の 3 点が考慮されなければならないこと、欠乏因子の補充療法においては、極端な出血増加がない限り根気強くヘパリン使用を続けながら循環障害の改善に努めると同時に、新鮮凍結血漿による凝固因子の補給や血小板輸注による補充療法を行うことなどを記載。
5-35-24	1978 (S53)	吉利和 訳 『ハリソン内科書 第 8 版』 廣川書店 1978. p.2446-2455	正常血漿中のフィブリノゲン値は、200mg/dl から 400mg/dl であるところ、その欠乏は、先天性に起こることも、獲得性に起こることもあり、低フィブリノゲン血症及び血管内凝固を伴う疾患には、①凝固への局所的刺激として、巨大血管腫、大動脈瘤、巨大血栓などの血管性のものと火傷、死児稽留、胎盤早期剥離、羊水栓塞などの組織障害、②蛇毒、ショック、グラム陰性菌又は腸性筋による敗血症、前立腺腫瘍、白血病などの凝固への全身的な刺激、肝臓障害による凝固調節の刺激場度がことが記載されている。 また、DIC に対する第 1 の処置は、原因疾患に対するものであり、次の処置は、血液成分の補充であることから、補充療法は、抗凝固療法を行わずに施行すると血液凝固に対してより多くの基質を提供するにすぎず、血液凝固がコントロールされているかどうかを確実に知ることは困難である上、肝炎感染の危険があることから、フィブリノゲンはできる限り投与しない方がよいことが記載されている。
5-35-25	1979 (S54)	坂元正一,中村正雄,佐藤和雄 「産科領域と DIC」 <i>医学のあゆみ</i> 1979; 109(13); 927-933	産科領域の DIC の多くは消費性凝固障害の状態であるから、新鮮血輸血が理想的であるが、必要に応じて新鮮血漿輸血、血小板輸血、fibrinogen 製剤、アンチトロンビンⅢ製剤の投与などの補充治療を行うことと記載。
5-35-26	1979 (S54)	真木正博__ほか 「産科における急性 DIC の臨床 95 例から」 <i>汎発性血管内血液凝固症調査研究班 『昭和 53 年度事業績集報告』</i> 1979; p.18-22	フィブリノーゲンの使用や抗プラスミン剤の使用は DIC を悪化させるのではないかと心配はあるが、差し当たっての問題は止血させることであり、出血死から免れることであり、極端に言えば、輸血自体も DIC を悪化させる危険性はあること、95 症例のほとんどの症例に輸血、フィブリノーゲンの輸注、抗プラスミン剤の使用を行ってきたが、患者の止血による一次死亡を考えながら、今後もこの方針を変えるつもりはない旨を記載。
5-35-27	1980 (S55)	赤羽賢浩__ほか 「チンパンジーを用いたヒト Non-A, Non-B 型肝炎の感染実験 -血漿分画製剤 (Fibrinogen) による継代感染実験-」 <i>肝臓</i> 1980; 21(1); 78	ヒトに非 A 非 B 型肝炎を起こすという臨床的事実が確認されているロットのフィブリノゲン製剤 10ml を静脈内に接種して経過を観察し、その第 1 代感染チンパンジーの血清を第 2 代チンパンジーに静脈注射して経過を観察し、第 2 代感染チンパンジーの血清を第 3 代チンパンジーに静脈注射して経過を観察したところ、いずれも非 A 非 B 型肝炎発症を確認したことを記載。
5-35-28	1981 (S56)	寺尾俊彦,尾池純子,能登裕志 「羊水塞栓症」 <i>産婦人科 MOOK</i> 1981; 16; 187-197	羊水塞栓症について、最近では、フィブリノーゲンの使用は、よほど大量に出血した時以外は、使用しない方が賢明であるとの意見に傾いてきていること、発症すれば急速な転帰をとることが多いため、いたずらに手をこまねくことになりやすいので、不断のショック対策を講じておく必要があることなどを記載。
5-35-29	1981 (S56)	小林隆夫__ほか 「最近経験した DIC の 3 例」 <i>産婦人科・新生児血液</i> 1981; 5(1); 95-96	DIC が進行していたことから、ヘパリンを用いず、新鮮血輸血を施行しながら抗線溶液であるトラジロール、腎不全に対するラシックスなどを投与した後、子宮内死亡胎児の娩出を行うなどした結果、患者を救命することができた旨を記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-30	1981 (S56)	Bonnar F. Haemostasis and coagulation disorders pregnancy. <i>Haemostasis and Thrombosis</i> 1981; 454-463	産科における血液凝固障害及び重篤な出血は、胎盤早期剥離、羊水栓塞症、死亡胎児停留又は稽留流産などを素因として生じ、この際、血管内凝固及び繊維素溶解により凝固因子及び血小板が消費される結果として、止血障害が現れることが明らかにされていることが記載されている。また、胎盤早期剥離は、ほとんどの産科で凝固不全のもっとも一般的な原因となっており、その剥離の程度及び胎盤出血が著しいほど止血障害が現れやすいこと、フィブリノゲンが著しく減少している場合には、通常、第Ⅴ因子、第Ⅷ因子及び血小板も減少しており、この凝固因子の減少に伴い、フィブリン分解産物等が上昇し、これが循環内に流入することにより抗凝固作用が働くことが記載されている。そこで、これを前提として、胎盤早期剥離においては、循環血液量減少性ショックは血管内凝固を亢進することから、循環血液量を十分に修復することが、血管内凝固からフィブリン溶解への過程を予防するための重要な要素であり、重症な出血や凝固障害がある場合には、新鮮血を輸血し、これを入手できない場合には、フィブリノゲンおよびアンチトロンビンⅢを補充できる新鮮凍結血漿を用いるべきであり、濃縮フィブリノゲンは、その投与後にアンチトロンビンⅢを急激に減少させ、血管内凝固を悪化させ得ることから避けるべきことなどが記載されている。
5-35-31	1982 (S57)	Ashley T. Coopland COAGULATION DEFECTS. 『 <i>Obstetrics and Gynecology Fourth Edition</i> 』 1982. p.740-746	DIC の治療法について、従来は、重要と考えられていたフィブリノゲンを投与する治療法については、フィブリノゲンは消失した凝固因子の一つに過ぎないほか、肝臓がフィブリノゲンを回復させる能力はほぼ無制限であるから、このような治療法は、必要がないことが記載されている。
5-35-32	1983 (S58)	雨宮章 「産婦人科領域の DIC とその対策」 <i>産婦人科の実際</i> 1983; 32(1); 3-10	産科領域の DIC に対する療法として、フィブリノゲン製剤の投与については、DIC の発生機序から考えて、他科領域では DIC を助長するおそれがあることからむしろ禁忌と考えられているが、広範な創面を有し、大出血を伴う産科領域では、できる限り早急に止血することは患者の予後に有利と考えられ、この点が他科領域の DIC と異なると思われること、過量投与は DIC を助長させるおそれがあるため慎重な判断が必要であること、大出血に対する予防的投与は、DIC を医原的に発生させる可能性があり非常に危険であることから行ってはならないこと、その他の補充療法としては、新鮮凍結血漿及びクリオプレシピテートも利用価値が高いとされていることを記載。
5-35-33	1983 (S58)	神前五郎 「DIC とその治療」 <i>外科治療</i> 1983; 49(4); 398-406	DIC の治療として、基礎疾患の除去、抗凝固療法、補充療法、抗線溶療法があり、抗凝固剤としては、ヘパリンと FOY が使用されること、補充療法としては、輸血や新鮮凍結血漿が輸注が有効であり、フィブリノゲン液及びクリオプレシピテートなどは血管内の血栓形成を助ける可能性があることから、特別の場合以外には、使うべきではなく、使用する際にはヘパリン等の抗凝固療法下で行うべきと記載。
5-35-34	1983 (S58)	寺尾俊彦 「産科ショックと DIC」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(9); 883～889	DCI により失われた凝固因子も新鮮凍結血漿で補うことができ、fibrinogen 量が低下し止血困難となった場合にも、その大部分の場合では fibrinogen 製剤は不要であるし、また、fibrinogen 製剤を大量に投与すると DIC を助長させることを記載。
5-35-35	1983 (S58)	池ノ上克, 鮫島浩 「母体の出血傾向出現例に対する治療」 <i>周産期医学</i> 1983; 13(4); 525-529	産科 DIC の補充療法として、従来しばしば用いられてきた fibrinogen 製剤は、血清肝炎を起こす危険性が高いことから最近では避ける傾向にあると記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-36	1983 (S58)	鈴木正彦, 阿部穰, 岡宮久明 「DIC 症候群」 <i>産婦人科の世界</i> 1983; 35(1); 15-20	DICにより欠乏した血液凝固因子及び血小板を補充する補充療法としては、新鮮血輸血及び血小板輸血などが行われ、フィブリノゲンやその他の凝固因子製剤を投与することは、DICを更に悪化させるとの考え方もあり、現時点では、その投与は否定的な傾向にあると記載。
5-35-37	1983 (S58)	吉原なみ子 「供血者の選択に必要な検査」 <i>Medical Technology</i> 1983; 11(7)臨時増刊; 592-601	直近3年間の非A非B型肝炎発症率の上昇の原因の一つに、平均輸血量とくに血液成分輸血(血液成分製剤)の増加があると思われること、加熱人血漿蛋白及びアルブミンは輸血後肝炎の原因になりにくい、血漿、特にグロブリン製剤、フィブリノゲン、凝固性剤などは輸血後肝炎と大いに関連があり、これらの製剤の使用量急増は、非A非B型肝炎の増加の一端を担っているかもしれないと記載。
5-35-38	1984 (S59)	横井泰__ほか 「凝固因子製剤と術後肝炎の発生率について」 <i>日本輸血学会雑誌</i> 1984; 30(5); 370-371	東大胸部外科教室において、濃縮凝固因子製剤の投与を試みた結果、肝機能障害例の多発をみたことから、その追跡調査を行った報告であり、肝炎発生率は、凝固因子製剤と輸血併用の場合57%、凝固因子製剤のみの利用の場合33%、輸血のみの場合2%であったこと、凝固因子製剤別の肝炎発生率は、フィブリノゲン製剤57%、クリスマシン82%、AHF(乾燥抗血友病人グロブリン)88%、クリオブリン60%、コンコエイト40%となったが2剤以上併用した症例が多いため、ある凝固因子製剤の肝炎発症率の高さは併用されることの多かった他剤による可能性があることを記載した上で、凝固因子製剤投与における肝炎発生率は驚くべき高さであり、以降教室では凝固因子製剤投与に関してきわめて慎重に対処することとしていると述べる。
5-35-39	1985 (S60)	寺尾俊彦 「妊娠時の血液性状の変化フィブリノーゲン」 <i>産婦人科・新生児血液</i> 1985; 9(5); 445-455	今日ではDICに治療におけるフィブリノーゲンの占める位置も以前ほど絶対的なものではなくなったものの、DICの診断上は欠かせない物質であること、産科領域のDICでは、他科領域のそれとは異なり、フィブリノーゲンの低下が著明であることには変わりはないことを記載。
5-35-40	1985 (S60)	松田保 「治療総論」 <i>臨床病理</i> 1985; 63(臨時増刊); 79-89	フィブリノゲンは、それのみでは50mg/dl以下に低下しないと出血を生じず、DICに際してフィブリノゲン製剤を補充目的で使用することはあまり意味がないこと、血栓の材料を補給することによりDICを悪化させる可能性があることを記載。
5-35-41	1987 (S62)	松田保 「DICとその治療」 <i>臨床科学</i> 1987; 23(6); 680-687	DICの補充療法として、フィブリノゲンの輸注はあまり意味がないこと、最も著明に低下し、出血とも関連するのは、血小板及びプロトロンビンであるため、プロトロンビンを含む新鮮凍結血漿の補充がむしろ有効であることを記載。
5-35-42	1988 (S63)	真木正博 「フィブリノゲンと産科出血」 <i>医学のあゆみ</i> 1988; 145(11); 736-738	DICによる消費性凝固障害に対する治療法としては、①基礎疾患の排除、②これが困難な場合の抗凝固治療法、③抗蛋白分解酵素療法、④補充療法、⑤フィブリノゲン療法があることを記載。 フィブリノゲン療法について、「産科のDICの患者の中にはフィブリノゲンが著減し、致死的な出血をみるのがまれではなく、このような場合、もちろん輸血も行うが、最終的基質であるフィブリノゲンの補充は量的にも時間的にも効果的に行わなければならない。このときに及んで、輸血さえしていれば理論的に凝固因子が補えるのだから、フィブリノゲンを含めて成分輸血は不要と考える産科医はほとんどいないのではないか」との旨を述べ、外国の教科書ではクリオプレシペータを用いるのが肝炎発生防止の意味では有利としているが、フィブリノゲンの含有量には大差があるし、コスト的にも高価であることを記載。

文献番号	年	出所	内容
5-35-43	1988 (S63)	寺尾俊彦, 朝比奈俊彦 「特集 産科 DIC 治療の実際」 <i>臨床婦人科産科</i> 1988; 42(8); 735-738	消費性凝固障害に対する補充療法の項目で、DIC で失われた凝固因子や血小板は、諸種の凝固因子を含んでいる新鮮凍結血漿や新鮮血及び血小板浮遊液で十分補い得ること、fibrinogen 低下が著明な場合には、fibrinogen 製剤を投与することもあるが、大部分はその必要性はないこと、高 fibrinogen 状態はむしろ血液粘度を上昇させ、DIC をさらに悪化させる心配があること、同製剤を使用しても 1 日 3g にとどめることを記載。
5-35-44	1988 (S63)	Bryan M. Hibbard Blood coagulation and its disorders in pregnancy. <i>Principles of Obstetrics</i> 1988. p.267-268	胎盤早期剥離は、産科でみられる凝固不全の原因としてもっとも一般的なものであり、これが起きると、血液凝固カスケードが活性化し、その結果、凝固成分が継続的に消費され、また、活性化因子が局所的に放出されると、それにより局所性の繊維素溶解が生じ、FDP が上昇し、これが全身循環中へと放出されると、血小板機能やトロンビン/フィブリノゲン反応に影響を及ぼし、また、抗凝固作用も示すことが記載されている。そして、その管理として、凝固不全の発見及びその影響を最小限に食い止めるためには、ショックの治療を行い、かつ妊娠を終了させる必要があること、血液量減少症に対しては、保存赤血球、クリオプレシピテート又は新鮮凍結血漿を用い (11 中に 3g のフィブリノゲン、第Ⅴ、第Ⅷ、第Ⅸ因子を含有している。)、フィブリノゲンを単独で投与することは凝固過程を悪化させることもあることから禁忌であること、血小板減少症に対しては、濃縮血小板又は多血小板血漿を投与することが記載されている。
5-35-45	1989 (H1)	「研修ノート No.35 産科における救急処置」 <i>社団法人 日本母性保護医協会</i> , 1989	DIC の治療法の補充療法について、保存血、新鮮血、新鮮凍結血漿及び血小板輸血を行って凝固因子を補充し、フィブリノーゲンは止血困難な場合に用い、3g 使用するが、肝炎ウィルスが完全には除去されていないので慎重投与が必要と記載されている。
5-35-46	1989 (H1)	Elizabeth A. Letsky Coagulation defects in pregnancy. <i>Obstetrics</i> 1989; 557-568	DIC を伴う産科的出血の場合、フィブリノゲンが欠乏することはよく知られているが、フィブリノゲンの欠乏を重視しすぎており、フィブリノゲンの欠乏は、全般的な消費性凝固障害の一部に過ぎないことから、濃縮フィブリノゲンを用いてはならないこと、新鮮凍結血漿では、欠乏している第Ⅴ因子、第Ⅷ因子、アンチトロンビンⅢとともに、フィブリノゲンを豊富に投与することができること、プールした血液から調整した濃縮フィブリノゲンは、肝炎及び AIDS 感染のリスクがより高いほか、血管内凝固を悪化させるとの見解もあることを記載。
5-35-47	1993 (H5)	高橋芳右 (新潟大学医学部第 1 内科) 『DIC 治療の変遷と考え方』 <i>日本臨牀</i> 51(1)	DIC の補充療法として、DIC により血小板及び凝固性因子 (特にフィブリノゲン) が低下しているから、血小板の補充には濃厚血小板又は多血小板血漿を用い、凝固性因子の補充には新鮮凍結血漿、フィブリノゲン製剤などを輸注するが、DIC 亢進のおそれがあることから、抗凝固薬の投与下で補充を行うこと、血液製剤の使用に当たっては C 型肝炎、新鮮凍結血漿では過量投与に注意することを記載。
5-35-48	1993 (H5)	泉信一__ほか 「C 型慢性肝炎経過中に急性肝不全症状を呈した Acute on chronic の一例」 <i>日本消化器病学会雑誌</i> 1993; 93(臨時増刊); 336	フィブリノゲン製剤の単独投与により、その 1 か月後から肝機能障害異常が出現し、以後、C 型慢性活動性肝炎と診断されたことを報告。

文献番号	年	出所	内容
5-35-49	2003 (H15)	高松純樹(名古屋大学医学部附属病院輸血部) 『DICの治療』 総合臨床 2003; 52(5); 1671-1676	補充療法の項目で、APLや産科的DICではフィブリノゲン製剤が有効であること、クリオプレシペートはフィブリノゲン以外に第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、フィブロンectinなどを含有しており、フィブリノゲン製剤のかわりに欧米でよく用いられていること、新鮮凍結血漿はすべての凝血因子の補給に用いられるが、フィブリノゲン値を止血レベルである150mg/dl以上に維持できるように投与することは大量の血漿が必要になることから、フィブリノゲン製剤、あるいはクリオプレシペートが必要であることなどを記載。また、抗凝固療法を行わずに一方的に補充療法を行うことはかえってか凝固状態をもたらすので決して行ってはならないと述べる。
5-35-50	2008 (H20)	高松純樹(名古屋大学医学部附属病院輸血部)ら 『術中大量出血にともなう希釈性凝固障害の病態と止血治療—フィブリノゲン補充の重要性—』 日本血栓止血学会学会誌 2008; 19(5); 644	2007年4月以降、術中に循環血液量を上回る大量出血をきたした約20例について、ほぼすべての症例でフィブリノゲン値が150mg/dlを下回っていたため、濃厚血小板製剤の発注・輸血を行うとともに、フィブリノゲン製剤3-6gもしくは院内調整したクリオプレシペート3-6パックを投与したところ、出血傾向が改善して止血が得られたことを記載し、考察の項目で、術中の大量出血時に低フィブリノゲン血症を認めた場合には適切なフィブリノゲン補充を行うことが止血のために極めて重要であると述べる。

