

産科大量出血に対するクリオプレシピテートの有用性

岩尾 憲明¹⁾ 須波 玲²⁾ 大森真紀子²⁾ 樋口 浩二¹⁾ 伏見美津恵¹⁾
 中嶋ゆう子¹⁾ 深澤 宏子²⁾ 小笠原英理子²⁾ 小室真祐子²⁾ 奥田 靖彦²⁾
 平田 修司²⁾ 星 和彦²⁾

分娩時大量出血が生じた際に希釈性凝固障害、あるいは播種性血管内凝固症候群の併発が止血を困難にしている場合が少なくない。また、分娩時出血は外科的縫合だけでは止血できない特殊性もある。このような状況では血液凝固因子を速やかに止血可能域の濃度に上昇させて止血を図ることが最も重要である。そのためには新鮮凍結血漿だけでは不十分であり、凝固因子の濃縮製剤であるクリオプレシピテートを使用して急速に凝固因子を補充することが必要である。当院産科において分娩時に大量出血を生じた14症例(平均出血量5,005.6ml)に対してクリオプレシピテートを投与したところ、全例でフィブリノゲン値の速やかな上昇を認め、止血を得ることができた。大量出血による希釈性凝固障害で高度の低フィブリノゲン血症を生じた産科危機的出血に対してはクリオプレシピテートを併用した輸血療法が極めて有用であると考えられる。

キーワード：産科危機的出血、希釈性凝固障害、播種性血管内凝固症候群、クリオプレシピテート

緒 言

妊産婦死亡率(出産10万対)は昭和30年代に比較して現在では大きく低下している¹⁾(昭和30年;161.2, 昭和60年;15.1, 平成12年;6.3, 平成19年;3.1)が、分娩後出血による死亡率は依然として高い²⁾(平成12年;0.9, 平成18年;0.6, 平成21年;1.0)。分娩時に大量出血を生じる原因としては、胎盤付着部異常(前置胎盤、低置胎盤)、常位胎盤早期剥離、弛緩出血、産道裂傷(頸管裂傷、腔壁裂傷など)、癒着胎盤および羊水塞栓症などが挙げられる。出血点となる胎盤剥離面や軟産道損傷の裂傷は通常の外科手術と異なり縫合止血が困難な場合が少なくない。このため止血処置における子宮収縮剤の使用や創部の圧迫が優先されるといふ特殊性を有する³⁾。また、短時間に比較的大量の出血を生じることも分娩時出血の特徴である。そのために初期対応が遅れると大量出血によって妊産婦はショック状態となり⁴⁾、さらに凝固因子が急速に失われて止血困難な状態に陥る危険性があるので、「産科危機的出血への対応ガイドライン」⁵⁾に示されているように輸血療法を含めた迅速かつ適切な処置が重要である。

血液凝固障害を伴う大量出血を治療するためには失われた血液凝固因子をすみやかに止血可能域の濃度まで上昇させることが最も重要である。手術中の大量出

血時に生じる希釈性凝固障害・止血困難の本態は低フィブリノゲン血症であり、止血を図るためにクリオプレシピテートあるいはフィブリノゲン製剤の有効性が報告されている⁶⁾⁷⁾。また、欧米では凝固因子低下や低フィブリノゲン血症に対するクリオプレシピテート使用のガイドラインが作成されている⁸⁾⁹⁾。これらの報告を参考に、当院輸血細胞治療部では手術中の大量出血に伴う希釈性凝固障害による止血困難に対応するために、FFP-LR-Ap(従来の新鮮凍結血漿5単位製剤)からクリオプレシピテートを調製し備蓄している。当院での産科の大量出血症例の治療においてもクリオプレシピテートを使用し、その有効性を経験したので報告する。

対象と方法

2008年11月から2011年6月までの間に当院産科で分娩後の大量出血の治療を受け、クリオプレシピテートの投与を要した14例の妊産婦を対象とした。他院での分娩後に大量出血をきたしたために当院へ緊急搬送された妊婦は14例中6例であった。クリオプレシピテートを含めた輸血用血液製剤の投与前後でのヘモグロビン(Hb)値と血小板数の測定、止血機能検査(PT-INR, APTT, フィブリノゲン)を行い、治療経過と対比しながら出血の改善状況を評価した。クリオプレシピテ

1) 山梨大学医学部附属病院輸血細胞治療部

2) 山梨大学医学部産婦人科学講座

[受付日:2011年11月15日, 受理日:2012年3月21日]

ト投与後の止血機能検査は投与 10 分後に採血を行い測定した。クリオプレシピテート製剤の調製にあたっては、FFP-LR-Ap を 4°C で 24 時間かけて融解しクリオプレシピテートを析出させた後、大型冷却遠心機を用いて上清を分離して得られたクリオプレシピテートを -40°C で凍結保存し、使用時に 37°C で融解している。FFP-LR-Ap の 1 バッグ由来のクリオプレシピテートの容量は 5~10ml 程度なので、凝固因子濃度の低下時に急速静脈内投与が可能である。また、当院では大量出血発生時に患者の ABO 血液型に関わらず対応できるように AB 型の FFP-LR Ap を用いてクリオプレシピテートを調製している。そのため輸血の説明書にはクリオプレシピテートの使用も含めた異型適合血輸血について記載している。術中の大量出血症例では FFP-LR Ap 由来のクリオプレシピテートを 3 バッグを使用することを想定し、クリオプレシピテートを調製開始した当初は 6 バッグを備蓄していたが、その有効性が院内で認知されるようになると産科や心臓血管外科での使用症例が次第に増加し、止血困難例でクリオプレシピテートを大量に使用することもあったため、現在は AB 型のクリオプレシピテート 12 バッグを備蓄している。なお、クリオプレシピテート調製開始前に、赤十字血液センターから譲渡された新鮮凍結血漿 (FFP-LR2) 2 バッグを用いて試験的にクリオプレシピテートを調製してフィブリノゲン濃度を測定したところ、FFP-LR2 のフィブリノゲン濃度 185mg/dl に対してクリオプレシピテートでは 1,080mg/dl、及び 1,450mg/dl であり、フィブリノゲンが濃縮されていることを確認した。

結 果

対象症例を Table 1 に示す。経膈分娩後の弛緩出血が 4 例、産道裂傷・子宮破裂が 3 例、前置胎盤・癒着胎盤が 2 例、双胎妊娠が 2 例、帝王切開術後の弛緩出血は 3 例で、出血量の平均値は 5,005.6ml であった。クリオプレシピテート投与前の時点で大量出血のために Hb 値は全例で 10g/dl 未満に低下し、血小板数は 8 例で $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 未満に低下していた。止血機能検査では PT-INR (基準値: 0.86~1.22) は 9 例で延長し、APTT (基準値: 24.8~35.0 秒) は 12 例で延長し、1 例で測定不能であった。フィブリノゲン値 (基準値: 150~330mg/dl) は 6 例で 100mg/dl 未満に低下し、1 例で検出感度以下であった。産科的播種性血管内凝固症候群 (DIC) の合併は 4 例 (Case 2, 7, 13, 14) であった。クリオプレシピテートは平均 4.9 バッグが投与され、全例で止血が得られた。また、出血部位の血液の性状が当初は水様性で凝血塊の形成が全く認められなかったが、クリオプレシピテート投与後には、血液が徐々に粘性を帯びるようになることが観察された。

Fig. 1 にクリオプレシピテートを 6 バッグ以上使用した 3 症例 (case3, 7, 13) の治療経過の推移を示す。Case 3 (Fig. 1A) では癒着胎盤と分娩後弛緩出血のために他院から当院へ緊急搬送された時点で血小板数とフィブリノゲン値は正常域であった。しかし、凝固因子の低下を予測して搬送後早期にクリオプレシピテートを投与したにもかかわらず、止血処置中に再検したフィブリノゲン値は 86mg/dl に低下し、血小板数も $79 \times 10^3/\mu\text{l}$ に低下しており、短時間で病態が急速に進行していた。そのため、クリオプレシピテート 3 バッグの追加投与と血小板製剤 20 単位の輸血を行い、フィブリノゲン値 146mg/dl、血小板数 $126 \times 10^3/\mu\text{l}$ に改善して止血が可能となった。Case 7 (Fig. 1B) では分娩後に様々な止血処置を行うも産道裂傷による出血が止まらず、分娩前のフィブリノゲン値は 464mg/dl であったが、出血後約 1 時間で 75mg/dl に低下していた。クリオプレシピテート 3 バッグを投与したが、止血困難な状態が続き、30 分後に再検したところ、フィブリノゲン値は 56mg/dl とさらに低下していた。そのため、クリオプレシピテート 3 バッグの追加投与と血小板製剤 20 単位の輸血を行い、フィブリノゲン値 135mg/dl、血小板数 $77 \times 10^3/\mu\text{l}$ に改善したが、依然として出血が続くため子宮摘出術が実施された。術後にクリオプレシピテートを 2 バッグ追加投与し、凝固第 VII 因子製剤の投与も行い、さらに創部にフィブリノゲン加第 XIII 因子組織接着用シートも併用してようやく止血が得られた。なお、Case3, 7 ではクリオプレシピテート投与後の止血機能検査結果が判明するまでの間も出血が続くため、新鮮凍結血漿 (FFP-LR2) を併用して凝固因子を補充した。Case 13 (Fig. 1C) では弛緩出血による出血性ショックで他院から当院へ救急搬送された時点でフィブリノゲン値が検出感度以下に低下していた。そのためクリオプレシピテート 4 バッグを直ちに投与したが、その後も止血困難な状況が続き、フィブリノゲン値は 60 mg/dl と依然として低値であり、クリオプレシピテートの効果が十分ではなかった。さらにクリオプレシピテート 4 バッグを追加投与してフィブリノゲン値は 102 mg/dl と改善した。血小板数低下に対して血小板製剤 10 単位の輸血を行い、ガーゼ圧迫により徐々に出血量が減少し、止血を得ることができた。

考 察

救急搬送時には凝固因子の低下が著しく止血機能検査が測定不能であった例 (Case 13, 14) や、当初の止血機能検査が正常値であっても、その後の経過中に急激に凝固因子が低下する例 (Case 3, 7) で示されたように、分娩時の大量出血では赤血球や血小板だけでなく凝固因子も急速に失われることに注意する必要がある。

Table 1 Patient profile in obstetric massive hemorrhage

| Case | Age | Status | Pre-transfusion of Cryoprecipitate | | | | | | | | | | Post-transfusion of Cryoprecipitate (10 minutes after transfusion of Cryo) | | | | | | Clinical outcome | |
|------|-----|---|------------------------------------|---------------|----------|-----------|---------------|-----------|---|--------|------------|--------------|--|---|--------|------------|--------------|-----------------|------------------|----------------------|
| | | | Cryo (bag) | RCC-LR (unit) | ABT (ml) | PC (unit) | FFP-LR2 (bag) | Hb (g/dl) | Platelets ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | PT-INR | APTT (sec) | Fbgn (mg/dl) | Hb (g/dl) | Platelets ($\times 10^3/\mu\text{l}$) | PT-INR | APTT (sec) | Fbgn (mg/dl) | Obstetrical DIC | | Bleeding volume (ml) |
| 1 | 33 | twin gestation caesarean section hysterectomy atonic bleeding | 3 | 14 | 600 | 40 | 12 | 8.1 | 89 | 1.31 | 45.7 | 110 | 11.2 | 113 | 1.17 | 35.5 | 142 | no | 3,462 | alive |
| 2 | 26 | atonic bleeding | 1 | 14 | 0 | 10 | 7.2 | 98 | 1.20 | 30.9 | 236 | 8.5 | 121 | 1.15 | 28.3 | 236 | yes | 3,896 | alive | |
| 3 | 33 | placenta accreta atonic bleeding | 6 | 18 | 0 | 20 | 6.0 | 187 | 1.22 | 44.1 | 161 | 9.4 | 124 | 1.28 | 40.9 | 146 | no | 4,500 | alive | |
| 4 | 38 | post-myomectomy caesarean section thrombocytopenia | 3 | 14 | 0 | 20 | 7.8 | 56 | 1.17 | 40.8 | 177 | 9.6 | 78 | 1.08 | 35.7 | 176 | no | 3,741 | alive | |
| 5 | 35 | placenta previa placenta accreta caesarean section hysterectomy | 3 | 18 | 0 | 0 | 9.3 | 122 | 1.27 | 40.5 | 195 | 12.5 | 116 | 1.10 | 29.8 | 282 | no | 4,889 | alive | |
| 6 | 31 | vaginal laceration | 3 | 14 | 0 | 0 | 7.9 | 140 | 1.11 | 36.9 | 188 | 11.4 | 66 | 1.26 | 45.6 | 161 | no | 3,000 | alive | |
| 7 | 29 | uterine laceration hysterectomy | 8 | 48 | 0 | 60 | 8.3 | 52 | 1.75 | 65.7 | 75 | 9.3 | 65 | 0.82 | 34.6 | 138 | yes | 9,863 | alive | |
| 8 | 21 | atonic bleeding | 3 | 10 | 0 | 0 | 9.1 | 405 | 1.06 | 24.6 | 298 | 13.1 | 243 | 1.09 | 27.5 | 268 | no | 2,500 | alive | |
| 9 | 38 | uterine rupture hysterectomy | 9 | 38 | 0 | 50 | 8.6 | 87 | 2.04 | 90.5 | 77 | 10.4 | 74 | 0.92 | 50.1 | 139 | no | 11,710 | alive | |
| 10 | 30 | twin gestation caesarean section hysterectomy | 7 | 10 | 800 | 10 | 9.3 | 103 | 1.24 | 50.6 | 129 | 11.2 | 87 | 1.21 | 36.8 | 170 | no | 5,947 | alive | |
| 11 | 41 | post-myomectomy caesarean section atonic bleeding | 3 | 8 | 0 | 0 | 6.7 | 118 | 1.2 | 73 | 154 | 12.2 | 146 | 1.13 | 47.0 | 191 | no | 3,413 | alive | |
| 12 | 26 | atonic bleeding | 7 | 8 | 0 | 0 | 9.9 | 98 | 1.33 | 50.5 | 81 | 9.6 | 86 | 1.25 | 47.8 | 156 | no | 3,595 | alive | |
| 13 | 27 | atonic bleeding obstetric DIC | 8 | 16 | 0 | 10 | 6.9 | 181 | 1.84 | 52.7 | <50 | 11.3 | 123 | 1.22 | 33.1 | 143 | yes | 3,368 | alive | |
| 14 | 36 | caesarean section obstetric DIC hysterectomy | 5 | 28 | 0 | 20 | 9.6 | 59 | 2.05 | ND | 50 | 10.5 | 81 | 1.10 | 41.9 | 181 | yes | 6,195 | alive | |

Cryo: cryoprecipitate

ABT: autologous blood transfusion

Fbgn: fibrinogen

ND: not detected

DIC: disseminated intravascular coagulation

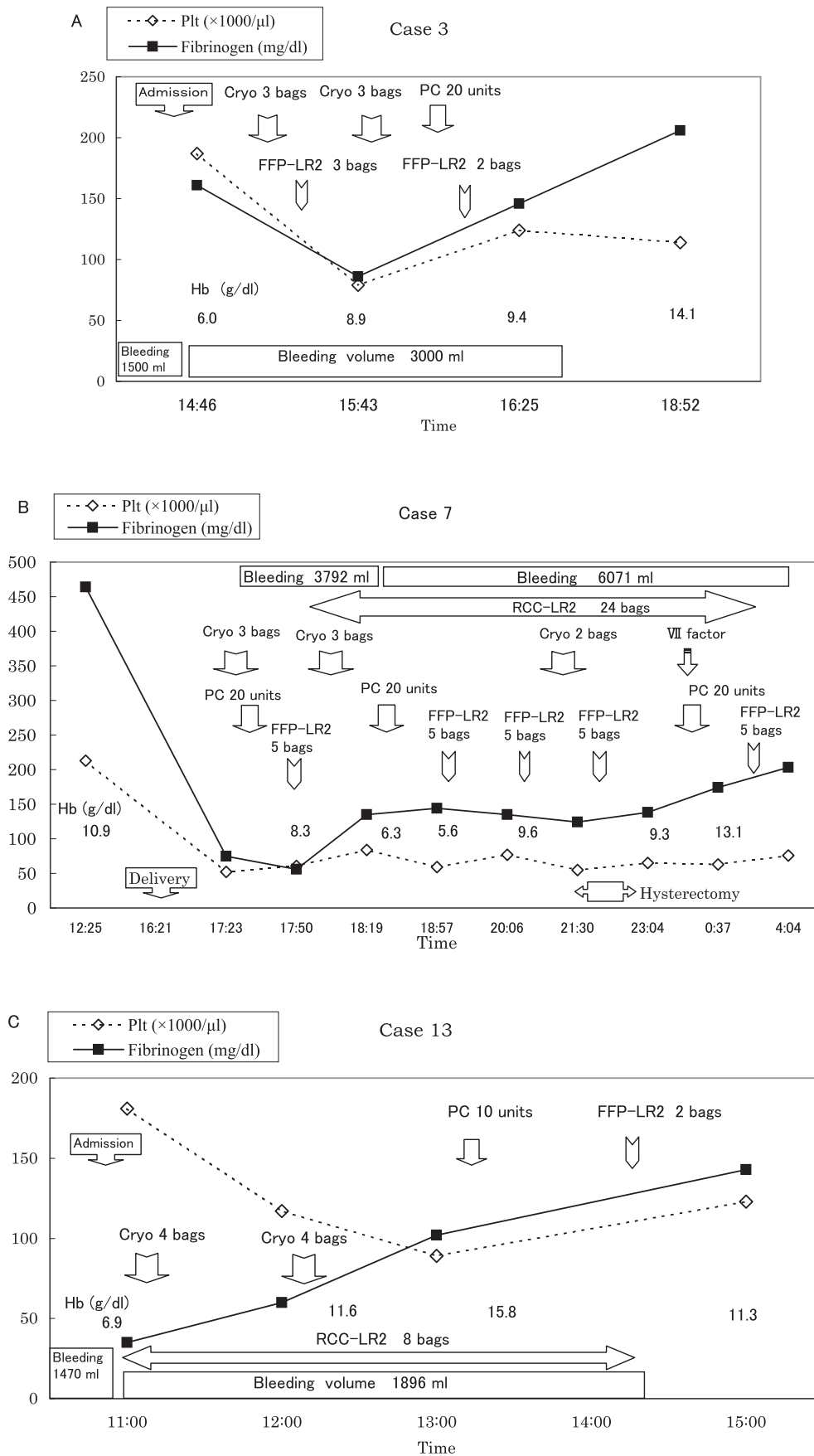


Fig. 1 Time course of fibrinogen and platelets during postpartum hemorrhage

る。フィブリノゲンは循環血液量の1.5倍程度の出血で止血のために必要な血中濃度(100mg/dl)以下になり、さらに失血に対する赤血球製剤の輸血や輸液が行われるために希釈性凝固障害が引き起こされる¹⁰⁾。血液凝固反応の最終基質であるフィブリノゲン濃度が50mg/dl程度にまで低下した状態では凝血塊の形成されない出血が続くので止血を図ることは不可能であり、凝固因子を十分量投与することが必要である。しかし、大量出血で失われた凝固因子を補充するためには新鮮凍結血漿(FFP)をかなり大量に輸注しなければならない上に、FFPはNa濃度が高い(165.5±3.0mEq/l)ため急速投与ができない。また、FFPの大量投与による循環負荷は多臓器不全や急性肺障害/急性呼吸窮迫症候群の発症率を有意に増加させ、クリオプレシピテートはそのリスクを軽減させ得ることが報告されている¹¹⁾。したがって分娩後の大量出血に対しては短時間で一気にフィブリノゲン濃度を上げることが可能なクリオプレシピテートの投与が有効である。クリオプレシピテートはFFPに含まれる凝固因子成分を析出させて濃縮したもので低フィブリノゲン血症の治療に有効であり、第VIII因子、von Willebrand因子の補充にも有用な製剤である¹²⁾¹³⁾。ただし、クリオプレシピテートの調製には2日間を要し、大型冷却遠心機などの設備も必要のためクリオプレシピテートを自施設で調製できない場合はフィブリノゲン濃縮製剤(保険適応は先天性低フィブリノゲン血症のみ)を使用することになる。フィブリノゲン濃縮製剤も産科の大量出血での有効性が報告されている¹⁴⁾。なお、献血供血者の個人差があるのでFFP由来のクリオプレシピテートでは、含まれるフィブリノゲン量が製剤バッグ毎に異なり、一定しないという欠点がある。そのため、保険適応の問題があるものの、フィブリノゲン補充の安定した治療効果を得る上ではフィブリノゲン濃縮製剤の方が優れているかもしれない。また、今回提示した14例全てにおいてクリオプレシピテートの効果が得られているが、6バッグ以上のクリオプレシピテートを投与した例が認められた。これは、分娩後の大量出血による著しい凝固因子喪失のために相当量のクリオプレシピテート投与が必要であったと考えられるが、フィブリノゲン含有量の少ないクリオプレシピテートのバッグが混在していた可能性にも留意する必要がある。したがってクリオプレシピテート投与後には必ず止血機能検査を行い、凝固因子の補充効果を確認することが大切である。

Case13のように1,400ml程度の出血量であってもDICを合併している場合には高度の凝固因子低下を生じることがあるので、出血量だけでは止血困難な状況なのかどうか判断ができない。したがって、分娩時の大量出血が発生すれば、直ちに血算と同時にフィブリノゲ

ン値を含めた止血機能検査を実施することが重要であり、やみくもに輸血を行うだけでは病態の改善を図ることはできない。また、Case 2, 4, 10, 11のように輸血前のフィブリノゲン値が100mg/dl以上であっても出血量が3,000ml以上に達する例があるので注意を要する。フィブリノゲン値が100mg/dl未満であればクリオプレシピテート投与の適応であるが、止血機能検査の検体採取時間と止血機能検査結果の報告時間には20分程度の時間差があるので、分娩時には短時間で大量出血を生じる可能性を考えると、止血機能検査の結果判明時には既にフィブリノゲン値の低下が進行していることも想定される。したがって、妊産婦のバイタルサインや止血困難な状況から見て臨床的に産科の危機的出血と判断され、凝固因子の急激な低下が予測される場合には、止血機能検査結果を確認する前にクリオプレシピテートの投与を考慮すべきである。たとえ、分娩後の大量出血に対して子宮摘出術が行われても凝固因子が補充されなければ、断端部からの出血やいわゆるoozingを止血できないので、止血処置を行っている間も止血機能検査を適時モニタリングし、クリオプレシピテートの追加投与や血小板製剤の輸血の要否の判断をしなければならない。産科の大量出血で止血困難に陥る原因が低フィブリノゲン血症であることを認識し、FFP投与時のような過剰な容量負荷やNa負荷もなく、一気にフィブリノゲン値を改善させることが可能なクリオプレシピテート(あるいはフィブリノゲン濃縮製剤)を用いれば、産科大量出血の止血が可能である。

文 献

- 1) 厚生統計協会編：国民衛生の動向・厚生指針 増刊、第56巻第9号、厚生統計協会、東京、2009。
- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編：平成21年人口動態統計 上巻、厚生統計協会、東京、2011。
- 3) 橘 大介, 中井祐一郎, 山根誠一, 他：周産期大量出血における当科での対応に関する検討。周産期学シンポジウム, 25: 23-26, 2007。
- 4) 宮内彰人：出血性ショックの管理。周産期医学, 38: 787-791, 2008。
- 5) 日本輸血細胞治療学会ホームページ：産科危機的出血への対応ガイドライン, <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/Guideline/Ref5-2.pdf> (2011年7月現在)。
- 6) 山本晃士, 菊地良介, 花井慶子, 他：肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療。日本輸血細胞治療学会誌, 54: 619-624, 2008。

- 7) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他: 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討—. 日本輸血細胞治療学会誌, 56: 36—42, 2010.
- 8) Fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets administration practice guidelines development task force of the college of American pathologists, Cooper ES, Bracey AW, Horvath AE, et al: Practice Parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. JAMA, 271: 777—781, 1994.
- 9) British committee for standards in haematology, blood transfusion task force, Duguid J, O'Shaughnessy DF, Atterbury C, et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. Br J Haematol, 126: 11—28, 2004.
- 10) 高松純樹: 周術期の出血とその対策. 編者 外須美夫, 大量出血, 真興交易, 東京, 2006, 89—102.
- 11) Watson GA, Sperry JL, Rosengart MR, et al: Fresh frozen plasma is independently associated with a higher risk of multiple organ failure and acute respiratory distress syndrome. J Trauma, 67: 221—230, 2009.
- 12) Padmanabhan A, Schwartz J, Spitalnik SL: Transfusion therapy in postpartum hemorrhage. Semin Perinatol, 33: 124—127, 2009.
- 13) Callum JL, Karkouti K, Lin Y: Cryoprecipitate: The current state of knowledge. Transfus Med Rev, 23: 177—188, 2009.
- 14) Bell SF, Rayment R, Collinx PW, et al: The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenemia rapidly during obstetric haemorrhage. Int J Obstet Anesth, 19: 218—234, 2010.

USEFULNESS OF CRYOPRECIPITATE IN THE TREATMENT OF MASSIVE OBSTETRICAL HEMORRHAGE

Noriaki Iwao¹, Rei Sunami², Makiko Omori², Hiroji Higuchi¹, Mitsue Fushimi¹, Yuko Nakajima¹, Hiroko Fukasawa², Eriko Ogasahara², Mayuko Komuro², Yasuhiko Okuda², Shuji Hirata² and Kazuhiko Hoshi²

¹Division of Transfusion Medicine and Cell Therapy, University of Yamanashi Hospital

²Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

Abstract:

When massive hemorrhage occurs during delivery, coincident disseminated intravascular coagulation or dilutional coagulopathy often makes hemostasis difficult. It is also noteworthy that postpartum hemorrhage cannot be stopped by surgical suturing alone. Under such conditions, it is essential to rapidly raise the concentrations of blood coagulation factors into their hemostatic ranges to achieve hemostasis. For this purpose, fresh frozen plasma alone is not sufficient; thus, it is necessary to rapidly replenish coagulation factors with cryoprecipitate, a concentrate of these factors.

In 14 patients who developed critical hemorrhage after delivery at the department of obstetrics of our hospital (mean hemorrhage volume, 5,005.6 mL), we performed administration of cryoprecipitate. In all patients, fibrinogen levels were rapidly increased, and hemostasis was achieved. Transfusion therapy combined with cryoprecipitate may be extremely useful for the treatment of critical obstetrical hemorrhage complicated with severe hypofibrinogenemia-related dilutional coagulopathy due to massive bleeding.

Keywords:

Critical obstetrical hemorrhage, dilutional coagulopathy, disseminated intravascular coagulation, cryoprecipitate