

産科大量出血の病態と輸血治療

山本 晃士

キーワード：産科 DIC，希釈性凝固障害，低フィブリノゲン血症，クリオプレシビテート，
フィブリノゲン濃縮製剤

はじめに

健康な妊産婦が出産時に亡くなってしまう，などというのはひと昔前のできごと，と思われがちであるが，現在でも日本全国で年間 50 名前後の妊産婦死亡が報告されており，そのうち大量出血が原因で亡くなった方が約 25% でもっとも多い¹⁾。つまり年間 15 名前後の妊産婦が大量出血が原因で亡くなっているわけであるが，その半数以上は，適切な輸血治療がなされていれば救命できた可能性が高いと指摘されている。大量輸血を始めとする高度な救命処置を必要とする妊産婦重症例も，年間数千例ほど存在する（死亡例の 70 倍以上）と推測されている。しかし出産（妊産婦）は病気（患者）ではなく，医療の進んだ現代において出産時に出血多量で妊産婦が亡くなるということは，当人・家族にとって到底受け入れがたいことであり，なんとしても救命しなければならない。しかし産科大量出血の特徴は，「予測困難なケースが多い」ことと「短時間で出血量が一気に増えて危機的大量出血に至る」ことであり，その対応は遅れることが多い。さらに，産科出血では胎盤剝離部など“面からの出血”が起こるので，止血処置が非常にむずかしく，妊産婦が生命の危機に瀕することになる。本稿では，産科大量出血の病因・病態を凝固障害という観点から考え，それに対してどのような輸血治療を行うべきか，実効性のある対応について述べてみたい。

産科大量出血の原因と特徴

妊娠中は子宮および胎盤血流量が非常に多くなるため，様々な原因で子宮および胎盤由来の出血が起こりやすい。出産時の局所における止血は，生理的な止血凝固機転によるというよりは，子宮筋の収縮に依存する割合が大きく，その機能不全は出血量の増加に直結する。産科大量出血の原因は，前置胎盤，癒着胎盤，

胎盤早期剝離，弛緩出血，産道裂傷，子宮破裂，産科 DIC の合併など多岐にわたるが²⁾，原疾患によって止血法や輸血治療も異なるため，迅速な鑑別が肝要である。しかし発症前から予測できて輸血準備が可能な疾患は前置胎盤のみであり，低リスク妊婦からの突然発症も多いため，多くの産科出血症例では輸血製剤の準備はなされておらず緊急輸血が必要となっている。また日本では診療所や助産所での分娩比率が約 50% と他の先進諸国より高く，輸血治療を開始できずに高次医療機関へ搬送されるケースが多いため，輸血治療の開始が遅れやすい。いずれにしても凝固障害に起因する出血は産科出血にもっとも特徴的であり，それは術野に溜まった血液が凝血塊を形成しえないことなどから判断できる。また，出血量の増加およびそれに対する補液や赤血球輸血にともなって血中の凝固因子濃度が高度に低下する凝固障害（希釈性凝固障害）も，他疾患での術中出血に比べて少量の出血で発生しやすい。さらに，胎盤早期剝離や羊水塞栓症などに合併することが多い産科 DIC は，DIC を起こす基礎疾患の中でも非常に出血傾向が強い病態であり，凝固因子，特にフィブリノゲンの消費が著しく速く進むので大量出血の危険が高い³⁾。以上を考えると，出産時の大量出血に対してはその病態をよく理解し，早め早めの実効性のある輸血治療を行うことがきわめて重要であると言える。

産科大量出血における凝固障害

1) 産科出血の凝固障害の特徴は“フィブリノゲンの枯渇”

産科大量出血時の凝固障害をひとことで表すなら，それは“フィブリノゲンの枯渇”である。出産時に出血量が 1,500~2,000ml を超えてくると，妊婦の凝固因子喪失が進み，赤血球輸血や補液が優先されることも相まって“希釈性凝固障害”が起こる。これはすな

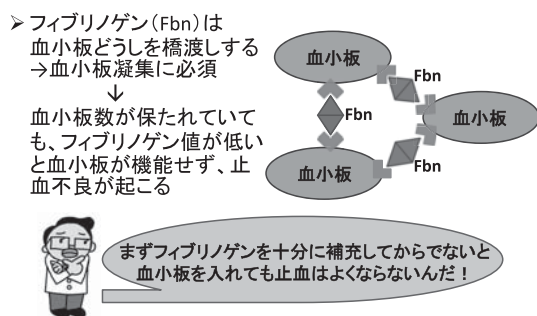


図1 フィブリノゲンが枯渇すると血小板が機能しない

わち、凝固因子の血中濃度が止血可能域を下回ってしまう、“止血のための原材料が足りなくなった”状態である。実は大量出血が起こったときにまっさきに止血可能域を下回る凝固因子はフィブリノゲンであることがわかっている。なぜなら、ほとんどの凝固因子の止血可能最低レベルが正常値の約20%であるのに対し、フィブリノゲンは約40% (100mg/dl) であるからである⁴⁾。つまり他の凝固因子はまだ止血可能レベルを保っている、フィブリノゲンだけが止血可能レベルを下回ってしまう、という状態が起こりうる。したがって、産科凝固障害を早期に診断するマーカーとしてはPT, APTT 値ではなく、血中フィブリノゲン値がもっとも優れている⁵⁾。また、フィブリノゲンは凝固反応系の最後の原料となるタンパクであり、他に代償できる因子がない。平たく言えば、それ以外の凝固因子がいくらあっても、フィブリノゲンが極度に不足していると最終的に止血栓が形成されず、止血不全をまねくということである。さらに、フィブリノゲンは血小板が機能(凝集)するために必須のタンパクであるため(図1)、血小板数が維持されていてもフィブリノゲン値が止血可能レベルを下回っていると、止血不全が起こることになる。血中フィブリノゲン値が150mg/dl を切ると止血能は急速に低下していき、100mg/dl を切ると止血能の低下は加速度的に進行する(図2)。なお、フィブリノゲン値が止血可能最低レベルである100mg/dl を下回っていても、PT, APTT は正常値を保っていることがしばしばあるので、注意が必要である。

2) 産科DICを合併すると…

産科DICを合併している妊婦では、フィブリノゲンが急速に枯渇していく。産科DICは胎児や胎盤組織の一部が母体血中に流入することにより凝固線溶系が活性化されて引き起こされるが、その特徴は過剰な血栓溶解をきたす“高度な線溶亢進状態”であり、出血傾向が極めて強い⁶⁾。すなわち、母体血中に生成された微小血栓を溶解するプラスミンが過剰産生され、フィブリンの溶解だけでなくフィブリノゲンも分解されてしまうため、フィブリノゲンの枯渇が非常に早く進む(消

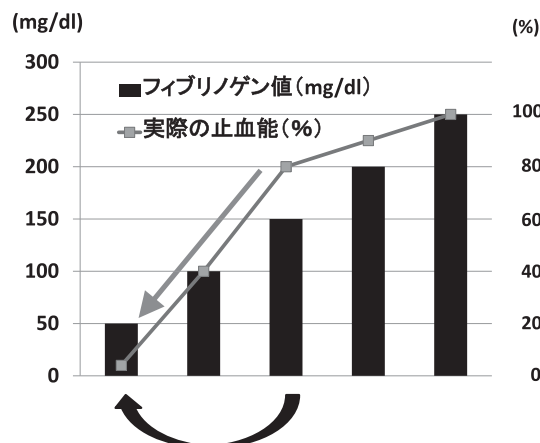


図2 フィブリノゲン値と止血能の関係
フィブリノゲン値が150mg/dl を切ると止血能は急激に落ちていき、100mg/dl を切ると顕著な止血不全状態となる

費性凝固障害)。また、産科DICの凝固検査上の特徴はFDPの著増であり、D-ダイマーの上昇は軽～中等度で、両者の間に明らかな解離が認められる。HELLP症候群を除けば、敗血症性DICや急性白血病のDICに見られるような顕著な血小板減少は認められず、血小板数の低下は軽度であることが多い。産科DICスコアは基礎疾患と臨床症状に重みづけられた加点となっており⁷⁾、「子宮から出血した血液または採血血液が低凝固性の場合」産科DICスコアの加点は大きく、産科DIC診断の重要な因子となっている。

3) 産科大量出血の臨床的特徴

このように、産科大量出血時の凝固障害は2つの経路(消費性+希釈性)で進むことが多く、短時間のうちに、通常の輸血治療では回復不能な高度な凝固障害(フィブリノゲン枯渇)に至る(図3)⁸⁾。フィブリノゲンが枯渇することによる出血の特徴は、「ある時点から突然現れる全身性の出血傾向」と言える⁹⁾。これは図4に示すように、豪雨時の堤防決壊による大洪水によく似た現象である。出産時に出血量が増えても、血小板数やフィブリノゲン値が止血可能域を保っている(堤防がなんとか踏みとどまっている)うちは止血栓を形成できるので全身性の出血傾向は起こらない。ところが、さらに出血量が増加あるいは産科DICが進んでフィブリノゲン値が止血可能域(通常は100mg/dl)を下回る(堤防がくずれて決壊した!)と同時に止血栓が形成されなくなり、まったく固まらない血液が一気に湧き出てくることになる。臨床的には希釈性凝固障害の特徴である「出血点を特定できないウー징グ」や「赤インクのようなサラサラの出血」が続き、新鮮凍結血漿投与など通常の輸血治療による止血は不可能となる。以下に、産科DICから希釈性凝固障害を起こして大量出血に至り、ヘモグロビン値が3.8まで低下して出血性

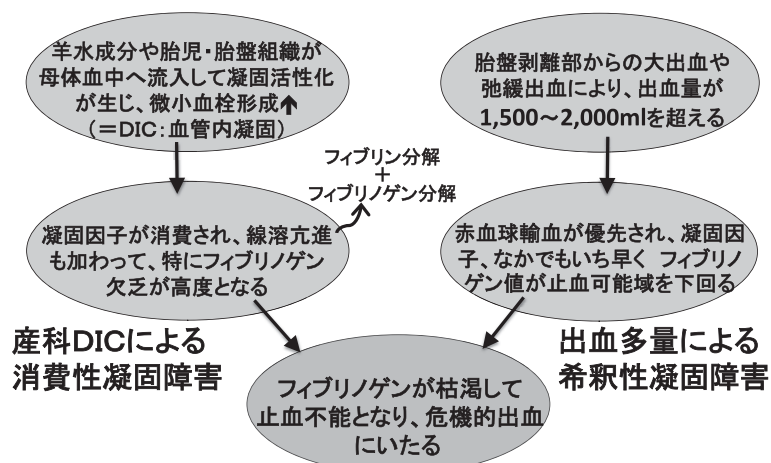


図3 産科大量出血では2つの経路で凝固障害が進行する

＜産科大量出血が突発的に一気に起こる機序＞

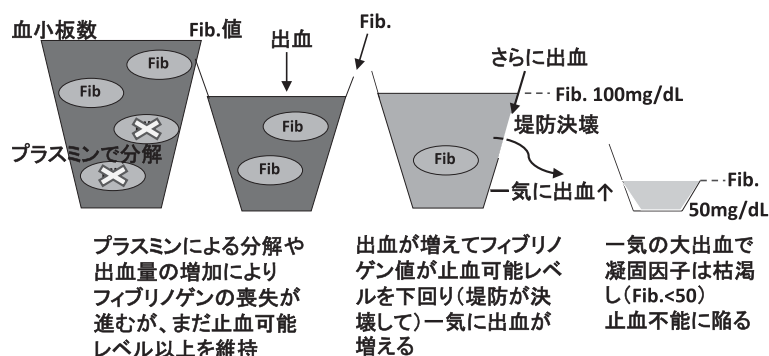


図4 産科大量出血をきたすメカニズムは豪雨時の堤防決壊と似ている！

ショックに陥った妊産婦症例の臨床経過ならびに看護記録を紹介する。まさに産科大量出血の臨床的特徴をよく表した観察記録である。

＜37歳の経産婦：臨床経過＞

妊娠22w5dに性器出血あり、全前置胎盤で部分早期剥離を認め、岐阜より名大病院産科へ搬送（DIC score 7点でpre DIC）された。高度な凝固異常（Fib.126, FDP 144, D-dimer 30）を認め、FOYの投与が開始された。1週間後に性器出血が増加し、胎盤早期剥離の疑いで緊急帝王切開となった。術中出血量は600mlほどだったが、閉腹時より止血困難を認めた。帰室後も性器出血に加えて縫合部の皮下出血が続き、濃厚赤血球および新鮮凍結血漿の輸血を施行するも循環動態は悪化した。

＜以下、看護記録より抜粋＞

（帝王切開前）：子宮頸部よりジワ～ッと出血みられ、たらたらと出血し出すと、あっという間に多量の血液が広がった。

（帝王切開後）：縫合部皮下からの出血多く、非凝固性の血液がさらさら流れてくる。→輸血指示。

（3時間後）：たらたらと出血続き（1,000ml/3時間）濃い血尿も認める。→輸血全開で継続し、FOYおよびアンチトロンビン製剤を投与。

（2時間後）：パットを交換するたびに多量の出血を認める。→性器出血止まらずプレショック状態へ。

産科大量出血に対する輸血治療

1) 赤血球輸血

2010年に示された「産科危機的出血への対応ガイドライン」によれば、経陰分娩では出血量が1,000ml、帝王切開では2,000mlを目安として赤血球輸血の準備をし、種々の止血処置によっても出血がコントロールできずショックインデックス（心拍数÷収縮期血圧）が1.5以上または産科DICスコアが8点以上となったら、「産科危機的出血」としてただちに赤血球輸血を開始することとなっている。ただし、ショックインデックスは出血開始後の輸液管理によって変化することから、出血が持続しているようなら、ショックインデックスが1.5まで上昇しなくても躊躇なく赤血球輸血を開始すべ

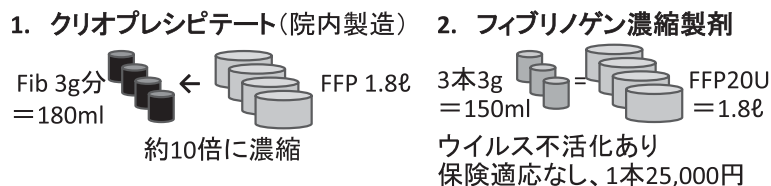


図5 希釈性凝固障害に対する輸血治療のカギは迅速なフィブリノゲンの大量補充！

- 出血が持続している状況では、フィブリノゲンを高濃度に含有する製剤を短時間で投与し、血中フィブリノゲン濃度を一気に上げる(>200～250mg/dl) 必要がある
- 理想的には15分で3～4g (FFP1.8～2.5ℓ相当) のフィブリノゲン補充 (フィブリノゲン3～4gの投与で血中濃度は約100mg/dl上昇)

きであろう。他院からの救急搬送例など、タイプ&スクリーンの確定していない妊産婦の場合は、迷わずO型Rh(+)のRCC(いわゆるO型ノンクロス)を投与する(異型適合赤血球輸血)。また、産科出血ではDICを合併しやすいことを考慮して、新鮮凍結血漿もほぼ同時に投与を開始すべきであると考えられる⁸⁾。場合によっては異型新鮮凍結血漿輸血(AB型FFP)も必要となろう。交差適合試験を行う時間的余裕の無い場合には未交差同型赤血球(いわゆる同型ノンクロス)輸血を行う。大量輸血にともない同型赤血球製剤の院内備蓄が足りなくなった際にも、異型適合赤血球輸血を行うことになる。赤血球輸血によってある程度のヘモグロビン値(Hb>8～9)が維持されないと、次項で述べる止血にも悪影響がおよぶ。止血栓の核となるのはやはり赤血球であり、血小板やフィブリンだけでは強固な止血栓は形成し得ない。

2) 凝固因子の補充—新鮮凍結血漿

次に、産科大量出血時の輸血治療としてもっとも重要な凝固因子の補充について述べる。産科大量出血時の希釈性凝固障害による出血に対しては、圧迫、縫合、電気メスでの焼灼術など外科手技的な止血処置は無効であり、凝固能を回復させる輸血治療が必須となる。迅速に実効性のある凝固因子補充が行われれば止血が達成され、それ以降のあらゆる輸血が不要となって妊産婦は危機を脱する。我が国では、産科出血に限らず術中大量出血時の凝固因子補充は、新鮮凍結血漿によって行うのが原則となっている。しかし、実際のところ術中大量出血患者や大量出血妊産婦は、すべての凝固因子の補充を必要としているのだろうか？ 実は前項でも述べたように、産科大量出血時に起こる凝固障害の本態はフィブリノゲンの枯渇であり、それ以外の凝固因子の補充は必ずしも必要ない。したがって、大量出血を起こした妊産婦の凝固障害を改善させて止血を達成できるかどうかは、いかに迅速に高濃度のフィブリノゲンを補充して、血中フィブリノゲン値を止血可能域まで上げるかにかかっている³⁾。輸血ガイドライン

では大量出血時の新鮮凍結血漿の投与開始はPT, APTT>基準値の2倍(欧米では1.5倍)が目安とされているが、産科大量出血ではPT, APTTの延長に先行して血中フィブリノゲン値が低下するので、血中フィブリノゲン値<150mg/dlを投与開始ポイントとすべきであろう⁵⁾¹⁰⁾。また新鮮凍結血漿の投与量は、濃厚赤血球：新鮮凍結血漿の比で1：1～1.4が望ましいと報告されている¹¹⁾¹²⁾。

さて、血液製剤の使用指針では新鮮凍結血漿5単位(450ml)の投与で血中フィブリノゲン値は約30mg/dl上昇すると謳っているが、それはまったく出血が起こっていない場合の話であり、術中および出産時や外傷時にかなりの勢いで出血が続いている場合には、そのフィブリノゲン補充効果はほとんど期待できない^{10)13)～15)}。新鮮凍結血漿投与で凝固因子の補充を図ろうとすると、その容量の多さから逆に血液の希釈が進み、かえって血中フィブリノゲン濃度の上昇が望めなくなる¹⁶⁾。また、新鮮凍結血漿は意外とNa含有量が多く、その大量投与は肺うっ血を助長するので注意が必要である。

3) 凝固因子の補充—クリオプレシピテート/フィブリノゲン濃縮製剤

血中フィブリノゲン値が100mg/dlを下回り、なおも出血が持続している状況では、フィブリノゲン含有濃度の低い新鮮凍結血漿(1g/600ml)の投与で凝固能を上げ止血を達成することは不可能で、フィブリノゲンを濃厚に含有する製剤の急速投与が必要となる。たとえば、新鮮凍結血漿を約10倍に濃縮したクリオプレシピテートは約1g/60mlの濃度でフィブリノゲンを含有しており、容量もフィブリノゲン3g分が180mlで短時間投与が可能である(図5)¹⁷⁾¹⁸⁾。また、乾燥ヒトフィブリノゲン濃縮製剤は、1gを50mlの溶解液で溶かして点滴静注するものであるが、これも3g分が150mlに相当し、急げば10分以内で投与が完了する。この場合の目標フィブリノゲン値は200mg/dl以上とすべきであるが、より強固なフィブリン血栓を形成するためには250mg/dlを目標にすべきとの報告もある¹⁹⁾。

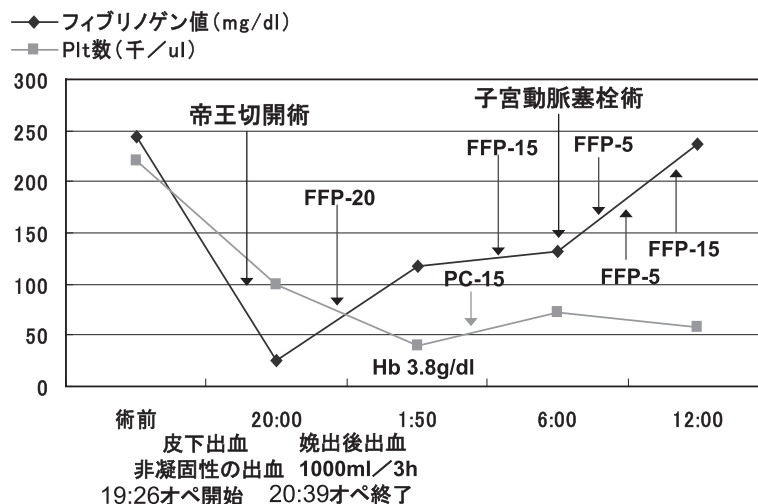


図6 産科大量出血症例における FFP での輸血対応
37 歳女性：前置胎盤，胎盤早期剝離（緊急帝王切開術）
輸血量：RCC 20U，FFP 60U，PC 15U

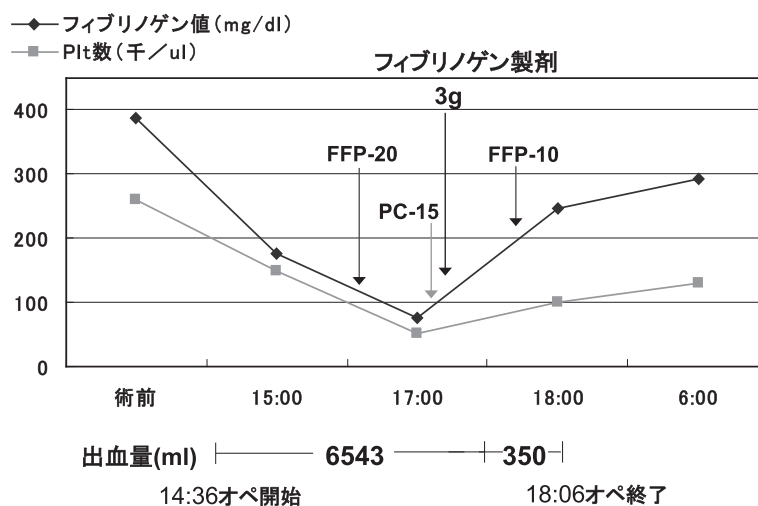


図7 産科大量出血でのフィブリノゲン製剤使用症例
37 歳女性：前置・癒着胎盤（帝王切開術＋子宮全摘術）
総出血量：6,893ml 輸血量：RCC 24U，FFP 30U，PC 15U

出血の勢いにもよるが，フィブリノゲンを 4g（新鮮凍結血漿では約 2,500ml に相当）ほど投与すれば，血中フィブリノゲン値は 100mg/dl ほど上昇すると考えられている²⁰⁾．短時間（15～20 分以内）で一気にフィブリノゲン値が 200～250mg/dl を超えれば，強固な止血栓が形成され，すみやかに止血が得られるはずである．すでに欧米では，フィブリノゲンの枯渇状態に対するクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与がほぼ確立した治療となっており^{21)～24)}，産科出血に対する使用報告例も増えている²⁵⁾²⁶⁾．当院における産科大量出血症例で，希釈性凝固障害による出血に対して新鮮凍結血漿のみで治療した症例（図6）と，フィブリノゲン濃縮製剤を投与した症例（図7）での輸血経過および血中フィブリノゲン値，血小板数の推移を示

す．フィブリノゲン濃縮製剤がいかにすみやかに低フィブリノゲン血症を改善させるか，理解していただこう．このように，クリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤の集中投与により，大量出血妊産婦のフィブリノゲン値は止血可能域を超え，良好な止血が達成されると期待される．ちなみにクリオプレシピテートは新鮮凍結血漿として保険請求可能であるが，フィブリノゲン濃縮製剤は保険適応外であり，1 本 1 g が 25,000 円である．ただ医学的には，病原ウイルスの不活化処理がなされ，フィブリノゲン含有量も明確で TRALI（輸血関連肺障害）の発症リスクもないフィブリノゲン濃縮製剤のほうが推奨される．また，産科 DIC を合併している場合には，フィブリノゲン補充に加えてアンチトロンビン製剤やヘパリン硫酸製剤（オ

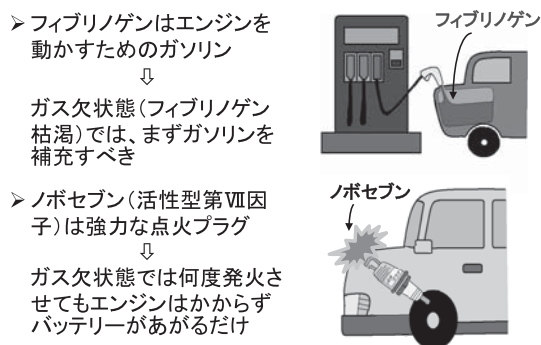


図8 フィブリノゲン濃縮製剤とノボセプン

ルグラン), トロンボモジュリン製剤(リコモジュリン)などの投与を考慮すべきである²⁷⁾。

4) 活性型第Ⅶ因子製剤および血小板輸血

「フィブリノゲン濃縮製剤は産科出血の止血には効果がない」という一部の産科医の意見を聞くことがある。もしそういう症例があるなら、それは産科出血の原因が希釈性凝固障害によらない外科的要因による出血である場合か、あるいはフィブリノゲン濃縮製剤の投与量が足りない(200mg/dlを超えていない)、もしくは出血の勢いがすさまじくてその投与が追いつかないような場合であろう。明らかに希釈性凝固障害が起こっているにもかかわらず、フィブリノゲン濃縮製剤を投与しても止血が得られない場合には、さらなるフィブリノゲン濃縮製剤の大量投与(4~8g)を試みる(250~300mg/dl以上となっても差し支えない)とともに活性型第Ⅶ因子製剤の投与を考慮する。活性型第Ⅶ因子製剤は外傷など制御困難な出血に対しての止血効果が報告されており、産科出血にも投与されている²⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾。我が国でも現在までに20例ほどの報告があり³⁰⁾、多くの例で妊産婦の救命に寄与していると考えられている。しかし適切な投与量や投与基準を示した報告はなく、DICや血栓症を惹起する可能性があるため、適応となる症例はきわめて限られる。また薬価が非常に高いにもかかわらず(1バイアル5mgが約45万円)保険適応外であることにも留意しなければならない。また、活性型第Ⅶ因子製剤は血中フィブリノゲン値が止血可能域を下回っている状況では止血効果が発揮されないと考えられ(図8)、フィブリノゲンを十分補充しても止血が得られない危機的出血の場合にのみ、限定して使用すべきである。

一方、血小板数が5万を切った場合には濃厚血小板製剤10~20単位の輸血も行うべきである。しかし、先に述べたようにフィブリノゲン枯渇状態では血小板が機能しないので、血中フィブリノゲン値を止血可能域に上げてから血小板を輸血すべきである。さらに言え

ば、血中フィブリノゲン値を改善させることにより出血の勢いがおさまってきたところで血小板を輸血しないと、せっかく投与される血小板も血管外に流出してしまい、止血効果が発揮されないことになる。

5) 産科凝固障害に対する具体的な対応指針

産科出血で出血量が1,000~1,500mlに達した場合には、ただちに凝固検査を行って血中フィブリノゲン値を評価し、すでに150mg/dlを下回っているか、出血の勢いから考えて早晩下回ると予想された場合には、新鮮凍結血漿投与だけでの止血は期待できず、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤の投与により、実効性のあるフィブリノゲン補充を迅速に行うことが最も重要である。

おわりに

これまで述べてきたように、産科大量出血時の凝固障害の本態は「フィブリノゲンの枯渇」であり、大量出血妊婦の止血能は血中フィブリノゲン値によって評価できる。そして輸血治療のポイントは、何といっても「迅速かつ十分な赤血球輸血とフィブリノゲンの急速補充」である。新鮮凍結血漿だけでの凝固因子(フィブリノゲン)補充に止血効果を期待するのは危険であり、その見極めは、出血している血液の性状と血中フィブリノゲン値の測定によりなされるべきである。産科大量出血に直面した産科医は、パニックに陥ることなく担当麻酔科医および院内の輸血責任医師と連携して、迅速にもっとも実効性のある輸血治療を行わなければならない。また、ハイリスク妊婦の搬送が比較的多い病院では、産科大量出血に対する病院の危機管理の一環として、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤を備蓄しておく必要がある。

文 献

- 1) The Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, 2011, <http://winet.nwec.jp/toukei/save/xls/L100220.xls>.
- 2) Al-Zirqi I, Vangen S, Forsen L, et al: Prevalence and risk factors of severe obstetric haemorrhage. BJOG, 115: 1265—1272, 2008.
- 3) McLintock C, James AH: Obstetric hemorrhage. J Thromb Haemost, 9: 1441—1451, 2011.
- 4) Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth. Analg, 81: 360—365, 1995.

- 5) Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, et al: The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost*, 5: 266—273, 2007.
- 6) Thachil J, Toh CH: Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Reviews*, 23: 167—176, 2009.
- 7) 小林隆夫: 産科 DIC の特徴と DIC スコア. 医学のあゆみ「DIC—診断・治療の最前線」, 238: 77—82, 2011.
- 8) 板倉敦夫: 産科領域の輸血療法. 図解臨床輸血ガイド. 2011, 105—117.
- 9) 山本晃士: 術中大量出血時の輸血治療. 図解臨床輸血ガイド, 2011, 118—132.
- 10) 山本晃士: 新鮮凍結血漿の投与基準を検証する—実効性のあるトリガー値の提唱—. 日本輸血細胞治療学会誌, 57: 442—448, 2011.
- 11) Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, et al: The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*, 63: 805—813, 2007.
- 12) Matsunaga S, Seki H, Ono Y, et al: A retrospective analysis of transfusion management for obstetric hemorrhage in a Japanese obstetric center. *ISRN Obstet Gynecol*, Epub: Feb 6, 2012.
- 13) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139—152, 2004.
- 14) Dara SI, Rana R, Afessa B, et al: Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med*, 33: 2667—2671, 2005.
- 15) Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al: Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*, 248: 578—584, 2008.
- 16) Chowdhury P, Saayman AG, Paulus U, et al: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol*, 125: 69—73, 2004.
- 17) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. An update report by the American Society for Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. *Anesthesiology*, 105: 198—208, 2006.
- 18) 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.
- 19) Bolliger D, Szlam F, Molinaro RJ, et al: Finding the optimal concentration range for fibrinogen replacement after severe haemodilution: an in vitro model. *Br J Anaesth*, 102: 793—799, 2009.
- 20) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.
- 21) Weinkove R, Rangarajan S: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenaemic states. *Transfus Med*, 18: 151—157, 2008.
- 22) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*, 94: 221—226, 2008.
- 23) Sørensen B, Bevan D: A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br J Haematol*, 149: 834—843, 2010.
- 24) Rahe-Meyer N, Sørensen B: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost*, 9: 1—5, 2011.
- 25) Bell SF, Rayment R, Collins PW, et al: The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenaemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anesth*, 19: 218—223, 2010.
- 26) Glover NJ, Collis RE, Collins P: Fibrinogen concentrate use during major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*, 65: 1229—1230, 2010.
- 27) Macphail S, Talks K: Massive post-partum haemorrhage and management of disseminated intravascular coagulation. *Curr Obstetr Gynaecol*, 14: 123—131, 2004.
- 28) Franchini M, Franchi M, Bergamini V, et al: A critical review on the use of recombinant factor VIIa in life-threatening obstetric postpartum hemorrhage. *Semin Thromb Hemost*, 34: 104—112, 2008.
- 29) Ahonen J: The role of recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*, Epub: Apr 2, 2012.
- 30) 小林隆夫: 産科領域の大量出血と輸血療法. 医学のあゆみ「周術期輸血医療 UPDATE」, 224: 221—226, 2008.

UNDERLYING MECHANISMS OF AND TRANSFUSION THERAPY FOR OBSTETRIC MASSIVE HEMORRHAGE

Koji Yamamoto

Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

Keywords:

obstetric DIC, dilutional coagulopathy, hypofibrinogenemia, cryoprecipitate, fibrinogen concentrate

©2012 The Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

Journal Web Site: <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/>