

Acute obstetric coagulopathy during postpartum hemorrhage is caused by hyperfibrinolysis and dysfibrinogenemia: an observational cohort study

分娩後異常出血における急性産科的血液凝固障害は線溶亢進とフィブリノゲン異常症が原因  
： 観察的コホート研究

de Lloyd L, et al. J Thromb Haemost. 2023;21(4):862-879. PMID: 36696216

分娩後異常出血 (Postpartum hemorrhage, PPH) は出血を制御できないと産科危機的出血に進展する。血中フィブリノゲン値 < 200 mg/dL は産科危機的出血への進展を予知する指標であるが、実際には出血量が 1,500 mL の PPH 症例の 5% (Bell SF, et al. Int J Obstet Anesth, 2021)、2,500 mL の PPH 症例の 17% (Bell SF, et al. Int J Obstet Anesth, 2022) で認められる。一方、羊水塞栓症 (Schröder L, et al. Arch Gynecol Obstet, 2020) や常位胎盤早期剥離 (早剥) (McNamara H, et al. Int J Obstet Anesth, 2015) では、線溶亢進、フィブリノゲン値の著明な低下、第 V・VIII 因子の減少をきたすことが報告されている。しかし PPH に関連した血液凝固障害の報告は少なく、この詳細については明らかになっていない。そのため現状では外傷領域の研究データに基づいた治療戦略が採用されている。そこで、本研究ではエビデンスに基づく治療とアウトカムの改善を目指すため、PPH に伴う凝固パラメータの変化ならびに凝固障害について調査することを目的とした。

2017 年 5 月～2019 年 5 月に分娩した 11,279 例の妊婦から、出血量 > 1,000 mL の PPH (原因として弛緩出血、産道裂傷、癒着胎盤、前置胎盤、胎盤遺残)、早剥、羊水塞栓症を有する 518 例 (4.6%) の女性を対象とした。血算、PT、APTT、Clauss 法による機能的フィブリノゲン値 (Clauss 法フィブリノゲン値)、rotational thromboelastometry (ROTEM sigma) をすべての症例で評価した。出血量 > 2,000 mL、早剥、羊水塞栓症、フィブリノゲン濃縮製剤・FFP 投与症例、治療中に 2 回以上血液検体採取した症例では血漿検体を用いて追加の検査を行った。凝固系は第 II、V、VII、VIII、IX、X、XI 因子活性、XIII 因子抗原、von Willebrand 因子抗原、endogenous thrombin potential (ETP) を測定した。「フィブリノゲン異常症」は Clauss 法フィブリノゲン値と ELISA 法で測定したフィブリノゲン抗原量を用いて Clauss 法フィブリノゲン値/フィブリノゲン抗原量比 (健常妊婦中央値 0.76、四分位範囲 0.72～0.92) としてあらわした。抗凝固系はプロテイン C 抗原量とプロテイン C 活性を測定した。線溶系は D-dimer、プラスミノゲン、プラスミン/アンチプラスミン複合体、ROTEM sigma の EXTEM (組織因子経路) アッセイにおける maximum lysis (ML) を評価した。

症例エントリーの段階では、「Clauss 法フィブリノゲン値」 ≤ 200 mg/dL の頻度は PPH の 2.4%、早剥の 6/27 例 (22.2%) であった。出血量 > 3,000 mL の症例では「希釈性凝固障害」が認められた。本研究の対象となった 518 例の妊婦のうち、148 例が血漿検体を用いた追加の検査を行った。この中で早剥 5 例、羊水塞栓症 1 例、弛緩出血 1 例、産道裂傷 1 例、前置/癒着胎盤 2 例、胎盤遺残 1 例、原因不明の血液凝固障害 1 例の 12 例 (1.06/1000 例) からなるサブグループでは、線溶亢進 (プラスミン/アンチプラスミン複合体 > 40 µg/mL)、D ダイマー高値、低フィブリノゲン血症 (「Clauss 法フィブリノゲン値」低下)、フィブリノゲン異常症 (Clauss 法フィブリノゲン値/フィブリノゲン抗原量比の低下) (中央値 0.57、四分位範囲 0.48～0.68)、第 V・VIII 因子の減少、プロテイン C 活性上昇を特徴とする明確な血液凝固障害を認め、「急性産科的血液凝固障害」と定義した。このうち 50% の症例で胎児・新生児死亡と関連し、母体の輸血量、フィブリノゲン濃縮製剤投与症例数、ICU 入院症例数が増加した。

結語として、急性産科的血液凝固障害の症例はまれであったが、線溶亢進、Clauss 法フィブリノゲン値低下、フィブリノゲン異常症を特徴とする重篤な凝固障害がみられ、胎児予後不良に関連した。

本研究では、羊水塞栓症や早剥だけでなく PPH を引き起こす他の原因疾患を含めて横断的に検討しており、興味深い。研究結果として、低フィブリノゲン血症、線溶亢進だけでなく、「フィブリノゲン異常症」が特徴であることを示しているが、これらの原因が明らかになれば止血機能を早急に回復させる、「より効率的な治療」を選択できると考えられる。

(2023 年 10 月 文責：評議員・幹事 小田智昭)