

日本産婦人科・新生児血液学会誌

The Japanese Journal of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

Vol.33 No.2

'24



日本産婦人科・新生児血液学会

The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

表紙のシンボルマークは、母と子の血液を表したものです。

ごあいさつ

日本産婦人科・新生児血液学会誌も巻を重ねて、今回33巻2号を発刊する運びとなりました。新型コロナウイルス感染症のため、延期やオンライン開催となった第30、31回から第32、33回の学術集会では現地での開催が実現しました。まだまだマスクフリーとはいきませんでした。この学会でしかお目にかかれない方々との会話は楽しいものです。面白いもので、旧知の仲ではマスク越しでも、相手の表情が想像できるため、楽しく会話ができるのですが、マスクなしの顔を拝見したことない方との会話は、初対面でなくても少しぎこちなさが残ってしまいますし、名刺交換を再度行ってしまうなどの失敗も犯してしまいます。コロナ禍も3年が経ち、オンラインでの学術集会も確立してきた印象があります。聞くところによりますと、一部の学会では参集できるようになっても、会場に集まる参加者数には戻らず、オンラインでの視聴を継続する学会員が多いとか。学術集会も「多様性」が生まれたようです。

今年度の学術集会は、細野会長が趣向を凝らして下さい、従来にはない学術集会となったように感じました。シンポジウム3セッション、特別講演2セッション、教育講演2セッション、解説講演、DICセミナー、ハンズオンセミナー、共催セミナー（ランチョンセミナー、共催セッション）4セッションを企画されました。学術集会長の方の登壇や薬理学的観点からの薬剤投与など、本学会にとっては新しい視点からの講演もあり、楽しみながら勉強となる学術集会であったと感じました。本誌では、第33回学術集会で発表、議論しました講演の中から投稿していただいた11編の総説を掲載しております。本学会に集う皆様からの学会誌へのなお一層のご支援をお願いしたいと存じます。

編集委員長 板倉 敦夫
日本産婦人科・新生児血液学会

CONTENTS

第33回学術集会

REVIEW

特別講演 1

深層学習とビッグデータでできること

5

What can be done with Bigdata using Deep Learning

日本大学理工学部応用情報工学科 細野 裕行 他
Hiroyuki HOSONO

特別講演 2

産科領域における鉄代謝と鉄補充への展望 一貯血式自己血輸血指針の理解へー

9

New insights into iron metabolism and the ferrous supplementation lead
to the clinical guidance of autologous blood transfusion in obstetrical practice

浜松医科大学 産婦人科家庭医療学講座 杉村 基
Motoi SUGIMURA

教育講演 1

周産期診療に役立つ血栓・止血のイロハ

21

Mechanisms of thrombosis and hemostasis for perinatal care

自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門 大森 司
Tsukasa OHMORI

教育講演 2

臨床薬理学を基盤とする小児期の薬物投与設計

31

Pediatric Pharmacotherapy from the Perspective of Clinical Pharmacology

日本大学薬学部 臨床薬物動態学研究室 辻 泰 弘
Yasuhiro TSUJI

企画シンポジウム 小児の輸血療法

新生児・小児の輸血 ―日本輸血・細胞治療学会ガイドライン改定案について―

37

Transfusion in Neonates and Children - Proposed Revision Guidelines
of the Japanese Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会 小児輸血ガイドライン作成小委員会

青森県立中央病院 ゲノム医療部 北 澤 淳 一
Junichi KITAZAWA

企画シンポジウム 小児の輸血療法

小児の血液・がん診療における輸血療法

43

Transfusion medicine in pediatric oncology

北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 真 部 淳
Atsushi MANABE

シンポジウム 1 産科危機的出血とフィブリノーゲン

POCTにおける低フィブリノーゲン血症の同定

47

Diagnostic accuracy of hypofibrinogenemia in postpartum hemorrhage using point
of care testing (POCT) devices

埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター母体胎児部門 中 村 永 信 他
Eishin NAKAMURA

シンポジウム 1 産科危機的出血とフィブリノーゲン

羊水塞栓症における血液凝固障害の病態と対応

53

The pathophysiology and management
of blood coagulopathy involving amniotic fluid embolism

テキサス小児病院輸血医学・血液凝固学部門、ペイラー医科大学病理学・免疫学講座 小 田 智 昭
Tomoaki ODA

シンポジウム 1 産科危機的出血とフィブリノーゲン 当院でのフィブリノーゲン製剤の使用実態 The use of fibrinogen concentrate in a single university hospital in Japan	65
--	----

順天堂大学 産婦人科学講座 竹 田 純
Jun TAKEDA

シンポジウム 2 妊娠高血圧症候群関連DICの関連 HELLP症候群の管理 Management of HELLP syndrome	69
--	----

奈良県総合医療センター産婦人科 佐 道 俊 幸 他
Toshiyuki SADO

シンポジウム 2 妊娠高血圧症候群関連DICの関連 Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) の診断と管理 Diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)	75
--	----

慶應義塾大学医学部産婦人科 池ノ上 学
Satoru IKENOUE

CONGRESS REPORTS

学会会則・役員名簿・投稿規定	81
----------------	----

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

特別講演 1

深層学習とビッグデータでできること

What can be done with Bigdata using Deep Learning

細野裕行

Hiroyuki HOSONO

関 弘翔

Hiroto SEKI

要 旨

近年特筆すべきことは、特徴量選択をAI自らが行う深層学習の成功と、インターネット・IoT等技術の飛躍的進化によりビッグデータと呼ばれる大量のデータが収集可能となったことである。深層学習とビッグデータの組み合わせにより、これまでには考えられなかったような、精度の高い認識、推論、予測が可能となった。また、入力データさえ準備できれば、深層学習を用いたAIを誰もが構築運用できるPythonに代表されるコンピュータプログラム言語やそのライブラリ等が用意されている。ただし、構築したAIの解析結果が真に信用に値するかを判断することは難しい。このためにはAIの出した解析結果の根拠を説明する技術が大変重要になってきている。これは、説明可能なAI (Explainable AI; XAI) として研究が進められているが、特に命に直接かわる医療・薬学等の領域でのAI活用のためには、XAIの開発は急務である。

Key words; AI, ブラックボックス問題, XAI

日本大学理工学部応用情報工学科: Dept. of Computer Engineering, College of Science and Technology, Nihon University

著者連絡先: 〒274-8501 千葉県船橋市習志野台7-24-1 日本大学理工学部応用情報工学科 細野裕行

TEL: 047-469-5439 FAX: 047-469-5657 e-mail: hosono.hiroyuki@nihon-u.ac.jp

緒言

人工知能（AI）研究の歴史¹⁾において、現在は第三次ブームとして盛んにAI研究がおこなわれている。

第1次ブームは1950年代後半から1960年代である。1949年に現在の基本的なコンピュータ・アーキテクチャのひとつであるノイマン型コンピュータが誕生したことにより、コンピュータによる推論・探索が可能となった。AIと親和性の高い、LISPやPrologといったコンピュータ言語もこの頃誕生している。ただし、当時のAIでは、迷路の解き方等の単純な仮説の問題は扱えても、複雑な問題を解くことは出来ず、ブームも下火となった。

第2次ブームは、1980年代である。大学教育の現場でも、Comon LISPやPrologが取り入れられた。エキスパートシステムという言葉は、当時AIに疎かった著者らでも耳にしたぐらいだった。国家プロジェクト「第5世代コンピュータ」が推進されるなど、AIという言葉が広く世間一般に広まった時代だった。しかし、当時の技術では膨大な情報を扱うことも蓄積することも不可能だったため、ブームは再び下火となった。

そして2006年から現在まで続く第3次ブームである。このブームは機械学習技術の進化とIoT実用化・ビッグデータ収集の容易さによるところが大きい。

機械学習とは、大量の学習用入力データを用いて、法則やパターンを見つけ出すプログラムである。学習を完了した機械学習プログラムは学習済みモデルと呼ばれ、新しい入力データに対して高精度で予測が行えるようになる。従来の機械学習では、入力データすなわち特徴量は人間が選択して与えていたものであった。この特徴量の選択が機械学習の肝であったのだが、深層学習（Deep Learning）と呼ばれる中間層が複数ある多層ニューラルネットワークの登場で、特徴量選択の煩わしさから人間が解放されることになった。

一方、ビッグデータとは何か。総務省情報通信白書平成24年版²⁾によると、「事業に役立つ知見を導出するためのデータ」と定義している。どの程度のデータ規模かという量的側面では、「典型的なデータベースソフトウェアが把握し、蓄積し、運用し、

分析できる能力を超えたサイズのデータ」であり、具体的には数10Tbyte以上となっている。質的側面では、データの出所が多様である点（インターネット、IoT等）を考慮して、「高解像」「高頻度」「多様性」の3点が大切とされている。先にビッグデータの収集が容易になったと書いたが、研究利用の側面からみると、量的にも質的にも難しいところがある。研究者にとっては、如何に良質なビッグデータに接することが出来るかが重要になってきている。

ビッグデータを使って深層学習を行うことにより、これまでに考えられなかったような、精度の高い認識・推論・予測が可能となった。顕著な例として良く取り上げられるのが、Google DeepMind社が開発したAlphaGoであろう。蓄積された棋譜データ約16万局から得られる3,000万手に及ぶビッグデータをもって学習したAIは、トップ棋士すら敵わない強さである（AlphaGoの最新作であるAlphaGo ZEROは囲碁ルールさえ与えればビッグデータすら不要の自己学習で最強ということなので、これも驚きである）。医療の世界でも、ゲノム解析など様々なことに応用されてきている。入力データさえ揃えば、誰でも解析できるくらいツールも準備されつつある。ただし、その解析結果が信用に値するかを判断することは、なかなか難しい問題である。コンピュータが出した結果だから正しいは、初学者が陥りやすい罠である。これは深層学習の課題の一つであるブラックボックス問題と呼ばれている。AIの出した解析結果の根拠を説明するための技術は、説明可能なAI（Explainable AI：XAI）として研究が進められている。

深層学習で何ができるのか

一般に深層学習を用いたAIが得意としている機能は、画像認識、音声認識、自然言語処理、推論・予測、機械制御の5分野と言われている。医薬分野への応用としてはいずれの機能も役立つと考えられるが、ここでは最近の著者ら取り組みを紹介したい。

まず、画像認識の応用例である。著者らは、日本大学病院放射線科との共同研究で乳がんのための手術支援研究を行っている。現在、乳がん検査のMRI撮影はうつ伏せだが、実際の手術は仰向けで執行される。手術で問題となるのは、うつ伏せ状態から仰

向け状態に変わることにより、がん細胞の位置がMRI撮影の位置とずれてしまうことである。このずれを執刀医の経験と勘で補正している。そこで、安全性・経済性両面で患者の負担が少ない仰向けMRIから造影仰向けMRIをAIによって生成する研究を行っている（Figure 1 参照）。

次に、画像認識と推論・予測機能を合わせた応用例として、日本大学医学部附属板橋病院呼吸器内科と行っている共同研究を紹介する。日本国内の有病率が人口の4%で今や国民病とも呼ばれる睡眠時無呼吸症候群（SAS）の潜在患者数は実に成人男性の20%を占めると言われている。SASの精密検査は1

日入院が必要な程で、簡易検査でもかなりの時間がかかり、受診を妨げる要因となっている。スマートフォンなどを使った撮影で院外でも簡単に検査できるようにすれば、医者および患者に多大なメリットとなる。そこで、2D写真から3D形状を再現し、SASリスクを判別するシステムの研究を行っている（Figure 2 参照）。

最後に紹介するのは、日本大学薬学部との共同で開発した、推論・予測機能を用いた薬物治療効果予測AIシステムである³⁾。薬を投与後の経時的な薬物血中濃度の推定は、従来、薬学者が解析していたが、そこにAIを導入することにより精度を高めたシ

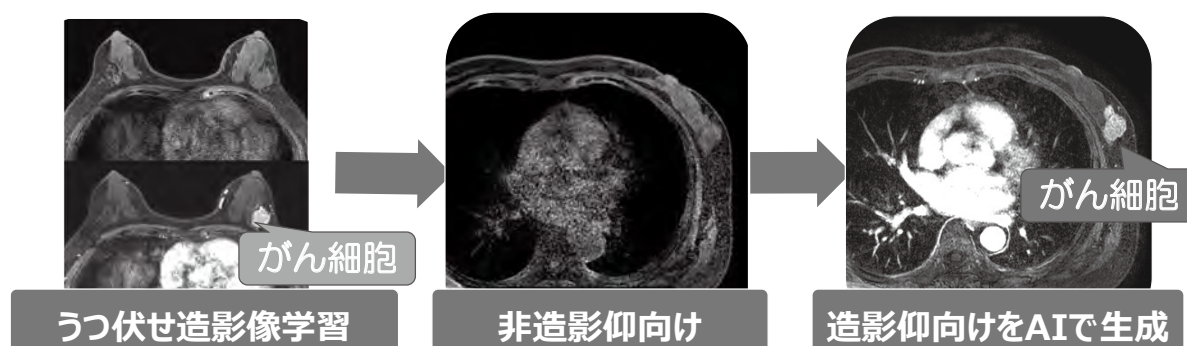


Figure 1. 画像認識の応用例



Figure 2. 画像認識および推論・予測の応用例

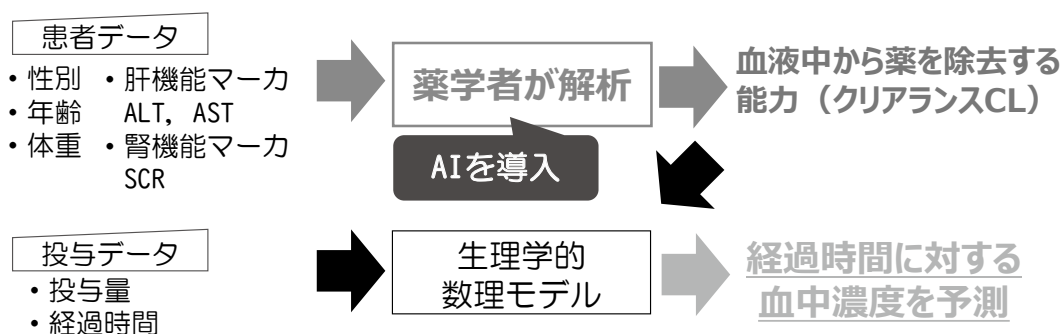


Figure 3. 推論・予測の応用例

システムを構築できた (Figure 3 参照)。また、この予測AIにXAI手法の一つSHAPを適用することで、AIの予測傾向が、薬学者が解析した結果と相違ないことを保証した。この成果は薬学者と工学者の双方の知見を持ちよることによって初めて実現できたものである⁴⁾。

結 語

現在、ビッグデータと深層学習の組み合わせにより、誰もが様々な新しい知見や予測を手に入れることが可能な時代となった。しかし、万人が良質なデータに接するには、まだまだ時間を要する。また、得られた知見や予測が本当に科学的かを判断するツールの開発はまだまだこれからである。

文 献

- 1) 総務省 情報通信白書平成28年版, <https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/h28.html> (2023年4月27日閲覧)
- 2) 総務省 情報通信白書平成24年版, <https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/h24.html> (2023年4月27日閲覧)
- 3) Ogami C, Tsuji Y, Seki H, et al. : An artificial neural network – pharmacokinetic model and its interpretation using Shapley additive explanations. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology 10.7: pp.760-8, 2021.
- 4) 細野, 関 : AIとは – 医療分野における活用, 周産期医学, Vol.52, No.7, pp.933-7, 2022.

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

特別講演 2

産科領域における鉄代謝と鉄補充への展望 —貯血式自己血輸血指針の理解へ—

New insights into iron metabolism and the ferrous supplementation lead
to the clinical guidance of autologous blood transfusion in obstetrical practice

杉村 基

Motoi SUGIMURA

要 旨

鉄は酸素輸送並びに貯蔵、エネルギー産生、DNA合成において、関連するたんぱく質や酵素の生物学的機能発現に必須となる金属元素のひとつである。特に妊娠時は母体—胎児—胎盤系の鉄需要の亢進に対し、鉄欠乏は周産期予後に負の影響を与える可能性がある。また、分娩時大量出血の可能性のある高リスク妊娠の増加もあり、周産期領域において鉄代謝と補充は重要な課題である。一方、2000年以降、鉄代謝調節因子（ヘプシジン）並びに関連する細胞膜輸送機能タンパク質（フェロポーチン）の新たな発見とともに遺伝性鉄過剰症の病態も明らかとなってきた。さらに従来の高分子量型静注鉄製剤から、アレルギー反応の惹起が理論上極めて低く、徐放性が向上したオリゴ糖—鉄分子複合体である新規低分子量型鉄製剤が開発されている。分娩後出血のみならず貯血式自己血貯血での鉄補充の可能性など、鉄代謝とその補充に関する医学的知見と環境は大きく変わりつつある。

Key words: 鉄代謝、ヘプシジン、フェロポーチン、オリゴ糖—鉄分子複合体

浜松医科大学 産婦人科家庭医療学講座：Department of Obstetrics, Gynecology and Family Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

著者連絡先：〒431-8021 静岡県浜松市東区半田山1丁目20番1号 浜松医科大学 産婦人科家庭医療学講座 杉村基

TEL: 053-435-2111（代表）内線2309 e-mail: msugimu@hama-med.ac.jp

1 はじめに

鉄は酸素輸送並びに貯蔵、エネルギー産生、DNA合成において、関連するたんぱく質や酵素の生物学的機能発現に必須となる微量元素のひとつである^{1,2)}。特に妊娠期には母体－胎児－胎盤系による鉄需要の高まり³⁾、分娩産褥期の出血、乳汁への鉄の分泌による母体の鉄喪失もあり、周産期予後に関連して鉄補充の重要性が認識されてきた。また、非妊娠時には子宮筋腫や子宮腺筋症といった過多月経を伴う婦人科疾患に罹患する場合もあり、妊娠期を含む女性のライフサイクルにおいて、鉄の喪失、需要亢進、補充は避けることのできない課題である。

ところが、鉄代謝の特性として吸収から体内での貯蔵、再利用の過程は、生理的にほぼ閉鎖循環の構造となっており、遺伝子変異による鉄代謝異常や外部からの過剰な鉄投与などによる過剰鉄の組織沈着は、鉄の特性であるフリーラジカル産生による細胞組織障害を惹起する一面を有する⁴⁾。

産婦人科領域における鉄に関連する診療上の指針としては、1991年、日本産婦人科学会栄養代謝委員会による報告が妊娠時の鉄欠乏性貧血の定義診断の指針を示したが⁵⁾、その後更新されていない。2015年、鉄バイオサイエンス学会は同指針に基づいた産婦人科領域の鉄欠乏性貧血について管理指針を提示し⁶⁾、現在改訂4版が発刊の予定である。一方、2023年産婦人科ガイドライン産科編ではシステムティックレビューとして妊娠時貧血の基本的取り扱いを公表しているが、日本における貧血と周産期予後の関連性について独自データの乏しさを指摘しており、鉄欠乏に対する鉄補充の取り扱いについて前出の管理指針⁶⁾を踏襲している⁷⁾。

一方、2000年前後から、鉄に関連した基礎・臨床医学領域では大きな進展がみられるようになってきた。第1に、①鉄代謝において鉄代謝調節因子であるヘプシジン^{8,9)}と鉄イオンの細胞膜輸送の機能性たんぱく質であるフェロポーチン^{10,11)}に関する知見が集積されるようになってきたこと、また、②生体内鉄代謝に関連する各種遺伝子群（ヘモジュベリン、ヘプシジン、トランスフェリン受容体2、フェロポーチン）の変異に基づき発症する原発性鉄過剰症と、それ以外の他の原因により引き起こされる続発性鉄過剰症の病態が明らかとなってきたこと、さ

らに、③従来の高分子量型静脈注射鉄製剤からオリゴ糖－鉄分子複合体など、理論上アレルギー反応の惹起率が極めて低く、徐放性が向上した新規低分子量型鉄製剤が開発され^{12,13)}、ヨーロッパでは同剤の大量、急速静脈内投与が可能となってきたこと、が注目すべき点である。

2000年以前の従来の鉄代謝－鉄補充の理解からは大きく変貌している。産科領域では特に潜在的に鉄欠乏状態となりやすい妊娠女性や、分娩周辺期での大量出血、鉄補充が必須な貯血式自己血輸血を理解するうえで上記3点の理解が不可欠である。

2 周産期における鉄の機能

前述したように、鉄は酸素輸送並びに貯蔵、エネルギー産生、DNA合成といった多彩な生物学的機能発現に関与している^{1,2)}。また、フェリチンによる鉄貯蔵能を超えた過剰な鉄は細胞内に不安定鉄プールが形成され、フェントン反応によるフリーラジカル産生を引き起し細胞臓器障害の原因となるが⁴⁾、感染微生物を破壊する側面も持つ¹⁵⁾。

周産期の観点からすると、第一に、多くの生物学的に重要な分子に見られる鉄含有化合物であるヘムはグロビンと結合し、酸素の輸送や貯蔵に関連した非酵素的たんぱく質を形成する。母体組織への酸素の供給に必須のものであり、胎児－胎盤系では胎盤絨毛細胞を介して胎児循環への酸素供与が行われる。

第2には、電子の輸送に関連するヘム酵素やエネルギー代謝に関わる酸化還元酵素活性を持つ鉄－硫黄（Fe-S）クラスタータンパク質の形成にかかわる。ヘム酵素のひとつであるシトクロムは細胞のエネルギー生産に必要なミトコンドリアの電子輸送に重要な役割を持ち、特に細胞における主要なエネルギー貯蔵化合物であるATPの合成の際に、電子運搬体として働く。母体組織のエネルギー産生のみならず、胎児自体の成長や妊娠を支える胎盤絨毛細胞の亢進したエネルギー需要に対応するために鉄は重要な役割を演じている。

第3には、DNA複製に必要なデオキシリボヌクレオチドの合成を触媒するリボヌクレオチド還元酵素（RNR）は鉄依存性酵素である。RNRは、DNA損傷に反応してDNA修復も促進する。またDNAポ

リメラーゼやDNAヘリカーゼなどのDNA合成や修復に不可欠なその他の酵素は、鉄硫黄(Fe-S)クラスタータンパク質である。そのため、細胞内の鉄の枯渇は、細胞の周期進行、成長、および分裂を阻害することがわかっており、母体—胎児—胎盤系の形成維持に不可欠と考えられる。

こうした鉄機能の特性から、鉄の欠乏状態が多様な周産期異常を引き起こす可能性には合理性がある。母体鉄欠乏と周産期予後との関連性について過去、臨床報告がなされてきているが、母体ヘモグロビン濃度が6 g/dl以下では胎児低酸素や胎児死亡のリスクが増加することが臨床的に観察されている¹⁶⁾。また、妊娠中の鉄欠乏性貧血は早産や低出生体重児などの原因となるとの報告がある^{17, 18)}。一方で、早産や低出生体重児との関連性が明確でないとするものもある¹⁹⁾。貧血と産後うつなどとの関連性も指摘されるが²⁰⁾、否定的な報告もある²¹⁾。これらは鉄欠乏と周産期異常の間には複合的要因が関与していることが一因と思われる。

3 周産期における鉄代謝

非妊娠時と妊娠時の鉄の代謝について古くより検討がなされている。

一般に、非妊娠時、食事により摂取される鉄の量は1日約10mgであるのに対し、吸収される量は約1～2 mgである。女性ではヘモグロビン含有鉄は1,700mg、貯蔵鉄は300mgとされ、便、尿、汗といった生理的鉄喪失量は1日約1mgであるが、月経により平均1日約0.55mg(月経周期当たり約16mg)失われる(Figure 1.)。過多月経(経血量が140mL以上/周期当たり)では約60mg以上/周期の鉄を喪失することになり、食事のみでは容易に鉄欠乏を惹起すると推測される²²⁾。そのため、妊娠した時点での貯蔵鉄量は、妊娠までの過多月経の有無(月経量)や食事での鉄摂取の習慣により影響を受け、年齢階級や個人差が大きい。令和元年の厚生労働省による国民健康・栄養調査では、貧血治療のための薬剤使用者を除いた30～39歳の非妊娠女性の血色素量、MCV、血清鉄濃度は、他の年齢階級(20～29歳、40～49歳)よりも低いことが示されている。

妊娠女性(産褥女性)

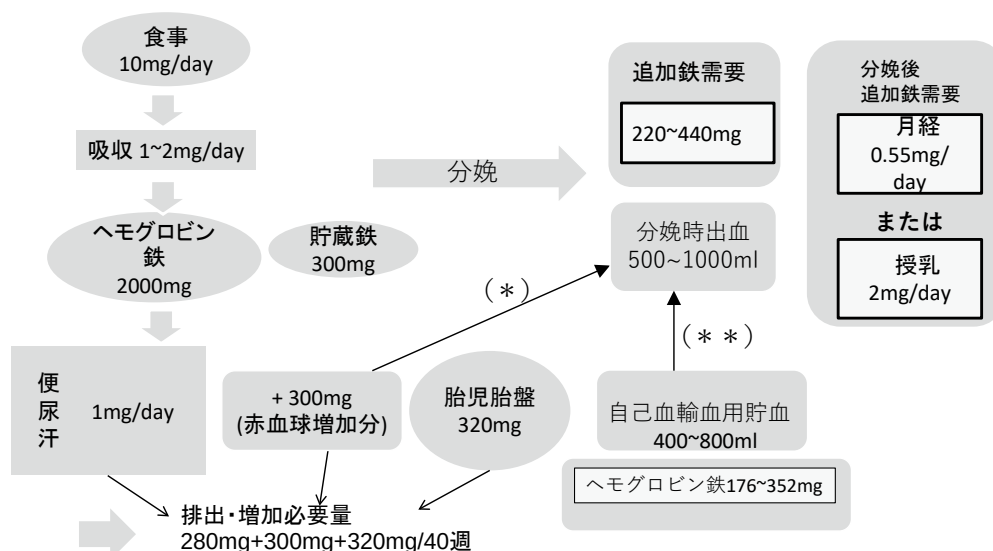


Figure 1. 妊娠産褥女性における鉄吸収と鉄需要

(*) ; 赤血球増加分は分娩時出血以外が母体鉄循環に還流

(**) ; 貯血の返血により母体血鉄循環に還流

既往の妊娠分娩産褥を契機とした鉄欠乏状態の継続や同時期の過多月経などの結果である可能性がある (Table 1.)²²⁾。

また妊娠期間中には、胎児胎盤に320mg、赤血球容量も妊娠中期から後期にかけて10から15%程度増加するため母体ヘモグロビン量に300mg、生理的に排泄される鉄280mgをあわせ、約900mgの追加の鉄摂取が必要とされる。妊娠前半は無月経であるため

鉄の喪失は減少するが、妊娠の中一後期では前述したように需要が増加し、約300mgといわれる妊婦自身の貯蔵鉄量だけでは十分対応できず、鉄の補充が必要となる (Figure 2.)。

そのため、日本人の食事摂取基準2020年版²⁴⁾では妊娠により追加で必要な鉄摂取量は妊娠初期2.5mg/日、中期・後期9.5mg/日としている。これらは月経がない場合の推定平均必要量及び推奨量に付加す

Table 1. 日本における非妊娠女性の血色素、MCV、血清鉄の年齢階級別平均値および標準偏差

	20 ～ 29歳	30 ～ 39歳	40 ～ 49歳
Hb量 (g/dL) [平均値±標準偏差]	13.3 ± 1.0	12.9 ± 1.3	13 ± 1.2
MCV [平均値±標準偏差]	90.4 ± 4.6	89.9 ± 5.7	90.6 ± 4.8
血清鉄 (μg/dL) [平均値±標準偏差]	82.4 ± 42.9	68.3 ± 33.7	73.3 ± 39.2

貧血治療のための薬剤使用者を除く

文献23より引用改変

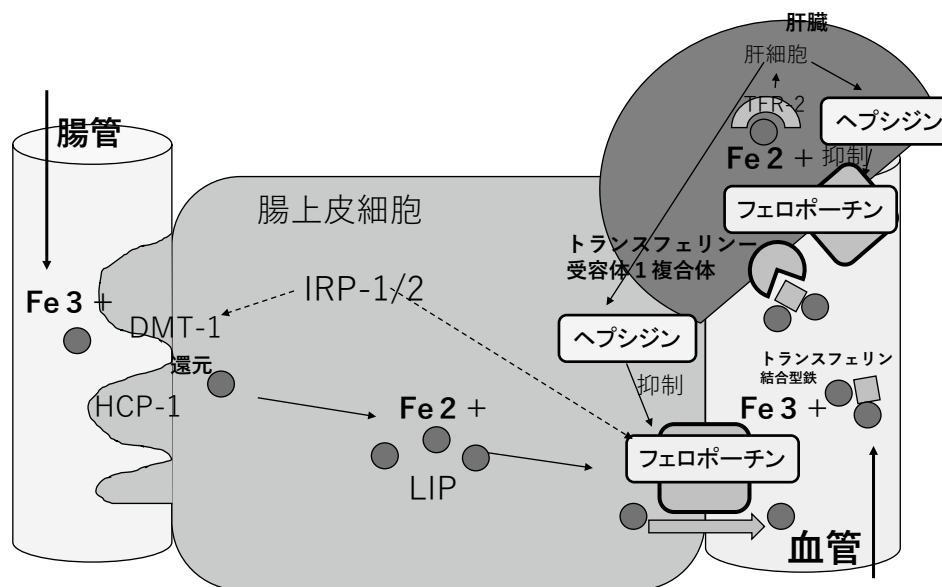


Figure 2. ヘプシジン-フェロポーチンによる鉄代謝制御系

Fe3+は腸管上皮細胞に吸収、Fe2+に還元されフェロポーチンにより母体血管内循環に輸送される。再びFe3+としてトランスフェリン結合鉄として循環、トランスフェリン受容体1複合体として肝細胞内に取り込まれる。細胞膜輸送ではフェロポーチンを介したヘプシジンによる調節が行われる。妊娠中の母体ヘプシジンの低下は母体血漿中への鉄供給を増加する。ただ、経胎盤性に胎児への鉄供給が増加するかは胎盤絨毛細胞のフェロポーチン発現量にも依存し、不明な点がある。

DMT: divalent metal transporter, HCP-1: heme carrier protein-1, IRP-1/2: iron regulatory protein, LIP: labile iron pool, TFR: transferrin receptor

る値である (Table 2.)。妊娠中、十分な補充がなされ、なおかつ分娩時出血量が多くない場合には、母体赤血球増加に伴い赤血球内貯蔵された鉄は、妊娠終了とともに母体に還元されることになる²⁵⁾。一方で、十分な補充がなされない例や分娩時の大量出血例、授乳に伴う母乳への鉄分泌により、そのまま貯蔵鉄の枯渇もしくは鉄欠乏性貧血に至る場合もある。

例えば妊娠中に900mgの総鉄需要を補うためには、妊娠後期吸収率を0.4と設定すると概算で換算経口鉄剤量は2,250mgとなる。妊娠後期、1日当たり100mgを約3週間投与することになる。貯蔵鉄300mgが枯渇した鉄欠乏性貧血では同量以上の補充が必要となる。

また、分娩時1,000mLの出血が認められた場合には以下 (*) の計算式により、非妊娠時体重50Kgの女性ではヘモグロビン濃度13g/dLに相当する喪失ヘモグロビン鉄重量は概算で440mgと計算される。妊娠中に総需要量の十分な補充が行われていない場合にはその補充が必要となる。

(*) 記載されている鉄重量はヘモグロビン鉄重量であり、必要な経口投与鉄量は吸収率 (非妊娠時では約0.1～0.15、妊娠後期では約0.4) で除した量となる。また出血量に含まれる鉄重量は、ヘモグロビン濃度 (g/dL) × 出血量 (dL) × 3.39mg/gで計算される。ヘモグロビン1gに含まれる鉄重量を3.39mgとしている。

4 周産期における鉄の代謝調節

近年の鉄代謝研究における大きな進展は、閉鎖循環型の鉄代謝構造における鉄代謝調節因子に関するものである。

鉄代謝調節因子であるヘプシジン⁸⁾、と鉄イオンの細胞膜輸送の機能性たんぱく質であるフェロポーチン¹¹⁾に関する知見の集積²⁶⁾は鉄代謝の理解に大きな展開をもたらした。ヘプシジンは肝臓で産生され、血漿中の鉄濃度の調節や臓器組織での鉄の動態に関与しているペプチドホルモンである。腸管上皮から取り込まれた鉄は細胞内で不安定鉄プールを形成し、その後フェロポーチンにより血液循環内に放出される。ヘプシジンはフェロポーチンに結合することで、リソソームに輸送し分解、鉄の体内への吸収を抑制する (Figure 2.)。同様に、網内系マクロファージなど各種臓器組織内にプールされている鉄は、フェロポーチンに結合し細胞外に放出されるが、ヘプシジンはフェロポーチンに結合しその機能を抑制する。その結果、腸管での鉄吸収→血漿中への放出の抑制や、網内系のマクロファージなどからの血漿中への鉄放出を抑制することで、血漿中の鉄代謝を調整している。ヘプシジンは炎症時増加するが、IL-6により産生亢進し、鉄吸収を抑制することが知られている。一方、低酸素状態では低酸素誘導因子はヘプシジンの産生を抑制し、鉄吸収を増加する。エリスロポエチンの増加もヘプシジンを抑制することで、鉄吸収を促進する。

Table 2. 要因加算法によって求めた鉄の推定平均必要量・推奨量・妊娠期の付加量

	胎児への 鉄貯蔵	臍帯胎盤 への鉄貯蔵	循環血液量 の増加に 伴う鉄需要	合計	合計鉄必要 量	吸収率	推定平均 必要量 (付加量)	推奨量 (付加量)
	(mg/期)	(mg/期)	(mg/期)	(mg/期)	(mg/日)		(mg/日)	(mg/日)
初期	25	50	0	30	0.32	0.15	2.1	2.6
中期	75	25	150	250	2.68	0.40	6.7	8.0
後期	145	45	150	340	3.64	0.40	9.1	10.9

文献24より引用改変

周産期における観察では、母体血中ヘプシジン濃度は妊娠中第2三半期から第3三半期にかけて生理的に低下しており、結果的に妊娠後期の鉄吸収率を増加させる。また、分娩後産褥期には24時間以降速やかにヘプシジン濃度は増加し、増加前への回復が認められている²⁷⁾。このように、正常妊娠では妊娠分娩期間を通して消化管を介した鉄の吸収、血漿中への放出は時期により変動しており、鉄利用効率は非妊娠時と比較して大きく変化している。

また、肥満妊婦²⁸⁾や妊娠高血圧症候群妊婦²⁹⁾では正常妊婦と比較してヘプシジン濃度の軽度上昇が認められており、妊娠合併症によっては鉄代謝への影響が示唆される。

一方、母体の鉄代謝調節と比較して、胎児-胎盤系における鉄代謝調節には不明な点が多い。妊娠中の母体ヘプシジンの低下は母体血漿中への鉄供給を増加する。ただ、経胎盤性に胎児への鉄供給が増加するかは胎盤絨毛細胞のフェロポーチン発現量にも依存し、不明な点がある。絨毛間腔内を流れる母体血中のトランスフェリン結合型鉄はシンシチトロフォブラスト細胞膜上に発現しているトランスフェ

リン受容体1と結合、複合体を形成し、最終的にフェロポーチンにより胎児血管周囲に鉄イオンとして移動する。その後、胎児血管内皮細胞を介して胎児血液循環に移動し、トランスフェリン非結合鉄もしくはトランスフェリン結合鉄の形で存在すると考えられている (Figure 3.)³⁰⁾。ただ、ヒトでは明らかでないものの、マウスを用いた検討では、母体が高度貧血時には胎盤におけるトランスフェリン受容体1発現の増加を認めるが、フェロポーチン発現は抑制されることが観察されている³¹⁾。胎盤絨毛細胞におけるエネルギー産生に必要な呼吸電子伝達系の維持に鉄配分を優先し、胎児への鉄移動を抑制している可能性がある。母体ヘモグロビン濃度が6 g/dl以下では胎児低酸素や胎児死亡のリスクが増加することが臨床的に観察されているが¹⁶⁾、低ヘモグロビン濃度による酸素運搬効率の低下だけが原因ではない可能性がある。背景となる高度の鉄欠乏が絨毛細胞のエネルギー産生の減少を惹起し、どの程度細胞機能不全を引き起こしているかについては十分な研究がなされていない。

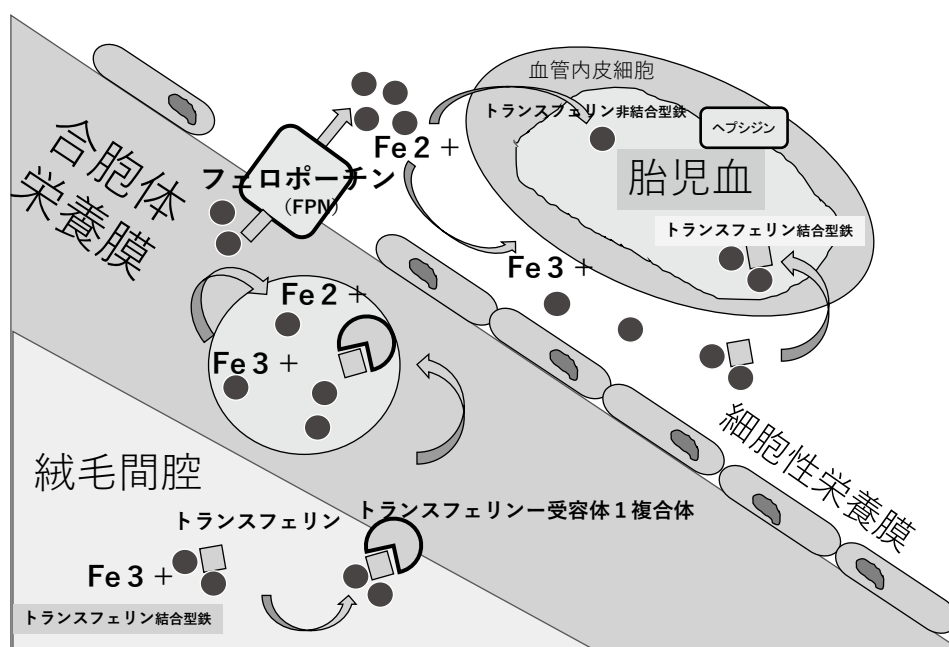


Figure 3. 絨毛細胞における鉄代謝

文献30より引用改変

5 周産期における鉄補充と鉄過剰

a) 妊娠中の鉄欠乏と鉄補充について

一般的な貧血の定義は単位容積血液中のヘモグロビン量（濃度）が11g/dL未満の状態を指す。鉄欠乏の結果ヘモグロビン量が減少している状態を鉄欠乏性貧血と診断するが、妊娠中の循環血漿量の増加による希釈性妊婦貧血とは区別される。また、骨髓造血の異常、ヘモグロビン産生の異常や鉄代謝関連タンパク質の機能異常による貧血も存在するため、鉄投与量に見合うヘモグロビン値の改善が見られない場合には原因検索が必要である⁷⁾。必要があれば血液内科受診が勧められる。妊娠時の鉄欠乏の判断に関しては、日本産婦人科学会栄養問題委員会報告⁵⁾や、それに基づいた鉄バイオサイエンス学会の基準⁶⁾が現行で参考となる。なお世界保健機構（WHO）の基準ではヘモグロビン濃度が、成人男子は13.0g/dL未満、成人女子や小児は12.0g/dL未満、高齢者では男女とも11.0g/dL未満と定義している。

鉄欠乏性貧血と診断された場合

妊娠中

妊娠9週末満の例においてはヘモグロビン値11g/dL未満、MCV、血清フェリチン値、血清鉄、総鉄結合能などを参考に鉄欠乏性貧血と診断し治療することが推奨される。

妊娠9週以降ではヘモグロビン値11g/dL未満かつMCVが $85\mu\text{m}^3$ 未満では鉄欠乏性貧血と診断し治療することが推奨される（Figure 4.）。治療の第一選択は経口鉄剤投与だが、状況によっては静注用鉄剤投与も選択される。鉄バイオサイエンス学会では分娩後の鉄欠乏性貧血例も含め以下を提示している。

①副作用が強く経口鉄剤を服用できない、②出血など鉄の損失が多く経口鉄剤で間に合わない、③消化器疾患（炎症性腸疾患など）で鉄剤の内服が不適切、④消化管からの鉄吸収低下例、⑤透析や自己血輸血の際の鉄補給の場合、を挙げている³²⁾。

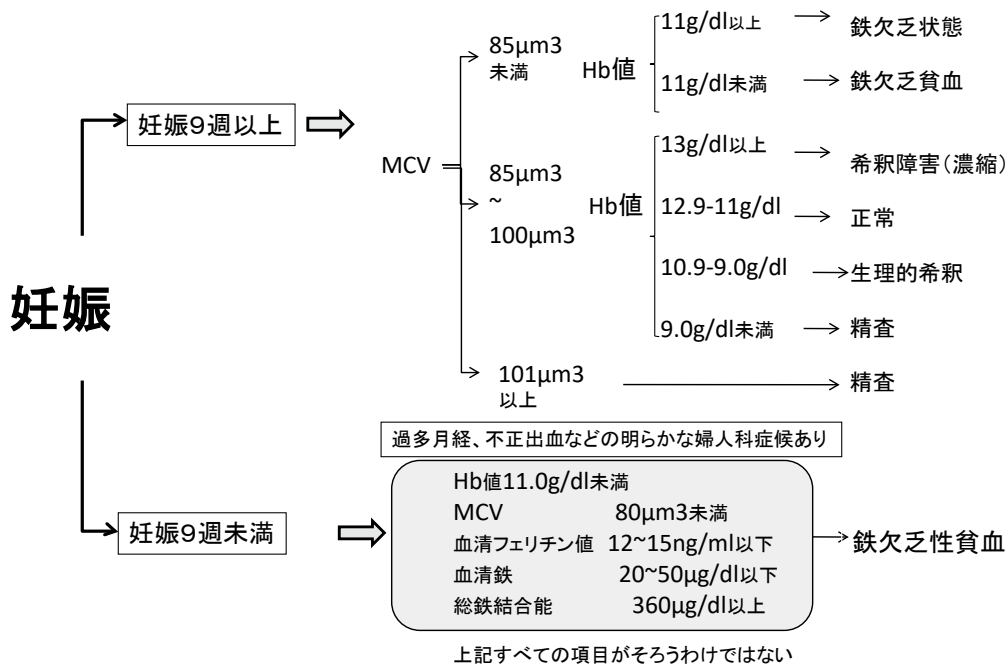


Figure 4. 妊娠時の貧血の診断管理

文献6より引用改変

分娩後

日本においては分娩後の鉄剤の投与について投与指針は示されておらず、非妊娠女性の取り扱いに準じている。国際産婦人科連合（FIGO）の分娩後女性への推奨ではヘモグロビン値が正常範囲となっても、貯蔵鉄を充填するため鉄の補充は3か月間少なくとも産後6週間投与を推奨している³³⁾。鉄補充のない正常妊娠の妊婦57例の検討では、ヘモグロビン濃度は分娩後正常化するが、MCV、フェリチン値は正常値以下であり、貯蔵鉄が枯渇していることを示す報告がある^{34, 35)}。

鉄欠乏性貧血と診断されないが貯蔵鉄が枯渇している場合

日本ではヘモグロビン値が11g/dL以上かつMCVが $85\mu\text{m}^3$ 未満は鉄欠乏状態と判断する。日本では一般的にヘム鉄、非ヘム鉄の豊富な食材の摂取を進めている²⁴⁾。北米などは妊娠中の低用量の経口鉄剤が推奨されている³⁶⁾。

b) 鉄過剰について

一方、フェリチンといった鉄貯蔵タンパク質の貯蔵能を上回る鉄剤が外部から長期に投与された場合危惧されるのが、過剰鉄による組織障害の問題である。生理的な喪失（1～2mg/日）や体外への出血、妊娠時の胎児－胎盤系の鉄需要などを除けば、鉄代謝は閉鎖した再利用構造をとっており、腸管からの吸収はヘプシジン－フェロポーチン系によりほぼ厳密に管理されている。そのため原発性（遺伝性）鉄過剰症と呼ばれる病態の多くは生体内鉄代謝に関連する各種遺伝子群（ヘモジュベリン、ヘプシジン、トランスフェリン受容体2、フェロポーチン）の複数の変異もしくは病態群により形作られていると考えられるようになっている。こうした遺伝子変異の有病率は欧米と比較して、本邦を含めたアジアなどの他の地域では疫学的頻度は低く、大きな違いがあることが報告されている³⁷⁾。

そのため、遺伝性が多い欧米と異なり、本邦での鉄過剰症の中心は、ほとんどが続発性鉄過剰症に分類される長期・大量に及ぶ赤血球輸血に起因する輸血後鉄過剰症が主体とされる³⁸⁾。続発性鉄過剰症の原因として挙げられるものには、無効造血（骨髓

異形成症候群など）、アルコール起因性、ウイルス性肝障害などとともに、医源性鉄過剰症（特に静注用鉄過剰投与）がある。

医源性鉄過剰症については、経腸管投与か経静脈投与かにより区別する必要がある。経口鉄剤については腸管上皮におけるヘプシジン－フェロポーチン系の鉄代謝により比較的厳密に調節されていると考えられる。経静脈投与については肝臓を中心とした代謝制御が行われるが腸管上皮での鉄代謝調節は受けないため、必要な鉄需要を計算することとヘモグロビン値に基づく総鉄投与量算出の内田らの式³⁹⁾を参考に適切な鉄投与量を決定する必要がある。さらに、投与終了後8週間以降を目安に、ヘモグロビン濃度、血清フェリチン値を参考とし、患者の状態を注意深く観察することで鉄過剰投与のリスクを減じることができると考えられる。

6 新規鉄剤の導入と展望

従来、鉄欠乏性貧血に対する鉄剤の投与に当たり、その副作用として、①経口剤内服時の消化器症状（嘔気、便秘、下痢など）②静注鉄剤投与時の糖鎖に対するアレルギー、急激な血中鉄濃度の上昇や急速高用量投与時による過剰鉄の問題が挙げられてきた。

①については、鉄剤とともに胃炎胃潰瘍剤の併用が行われてきたが、クエン酸第一鉄製剤と比較して消化器症状発現頻度の低下が示されたクエン酸第二鉄製剤⁴⁰⁾に新規保険適用が認められた。

②について、製薬技術の進歩により大きな変貌がなされてきている。

2000年代に入り、従来指摘されていた高分子量型静注鉄剤によるアレルギー反応や過剰鉄のリスクを低減化するため、オリゴ糖－鉄分子複合体など理論上アレルギー反応の惹起性が低く、構造上、鉄の徐放性を特徴とした低分子量型鉄製剤が開発された。日本においても⁴¹⁾、デルイソマルトース第二鉄⁴²⁾やカルボキシマルトース第二鉄⁴³⁾が投与可能となった。日本における分娩後出血例への投与や日本人を対象としたものではないが妊娠後期での妊娠女性への投与検討がなされ、非劣性試験において既存薬剤と差がないことが示されている。今後周産期領域において、新規静注用鉄剤による高用量急速投

与による鉄補充の選択肢が北米の様に⁴⁴⁻⁴⁶⁾得られる可能性がある。

日本輸血・細胞治療学会の科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第2版）では、鉄欠乏性貧血などの補充療法で改善する患者において、生命の維持に支障をきたす恐れがある場合以外は赤血球輸血を推奨しない⁴⁷⁾としており、鉄補充の重要性が強調されている。

背景には近年、産科領域では、帝王切開率や母体年齢の上昇に伴い産科周術期では前置癒着胎盤をはじめ大量出血が予想される疾患頻度が増加し、他家輸血を含め、術前に輸血の準備が必要となることが多い点が挙げられる。また、輸血を想定していない場合でも、鉄欠乏性貧血がある場合には事前に改善を図り、出血時の輸血可能性を低くすることが求められる。分娩後の大量出血に対し、可能な限り輸血を回避もしくは輸血量を減らすため、急速、高用量の静注鉄剤の投与が考慮される場面が多くなると考えられる。

というのも、同種輸血後の不規則抗体産生、輸血後移植片対宿主病、未知の感染症リスクや限られた輸血用血液資源への配慮の必要性から、貯血式自己

血輸血の重要性は増している。日本輸血・細胞治療学会は2015年から18年の輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合的調査を行っているが、回答施設数 5,022-5,434施設（回答率 51%）の同調査では、年間血液製剤別使用実績で貯血式自己血輸血は、妊娠分娩例での赤血球製剤輸血例全体の20～30%を占めている⁴⁸⁾（Figure 5.）。

そのため、日本自己血輸血・周術期輸血学会では自己血輸血に関する指針を示してきており⁴⁹⁾、妊婦に関してはその血液学的特性を勘案した実施指針が示されている。産科領域の貯血式自己血輸血実施指針（2020）では、1回採血量、採血時の基準ヘモグロビン値、原則エリスロポエチン投与は行わない点、胎児心拍数モニタリング下での胎児評価を行いながら実施するなど、予定手術を行う非妊娠成人を対象とした貯血の原則と比較していくつかの点が異なる。産科領域の貯血式自己血輸血では妊婦としての特性に注意が払われているが、貯血に当たっては貯血喪失する鉄に関して鉄剤の補充が必須となっている。原則的には経口鉄剤による補充が行われるが、鉄バイオサイエンス学会からの提言基準（前出）³²⁾によっては静注鉄剤の選択適応が生じる。

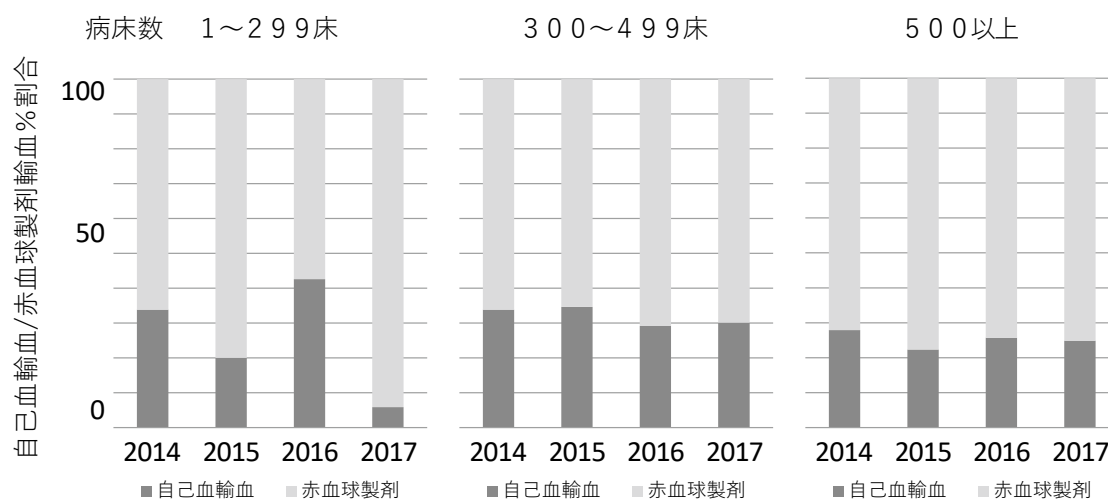


Figure 5. 妊娠分娩例における年間血液製剤別使用実績

終わりに

2020年以降の鉄代謝の知見は進み、鉄欠乏に対する鉄補充の選択肢は多様化している。分娩後出血のみならず貯血式自己血貯血での鉄補充の可能性など、鉄代謝とその補充に関する医学的知見と環境の変化を認識する必要がある。

文 献

- 1) Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med*. 2014; 45: 92-102.
- 2) Daher, R.; Karim, Z. Iron metabolism: State of the art. *Transfus. Clin. Biol*. 2017; 24: 115-9.
- 3) Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 257S-64S.
- 4) Emerit, J. Beaumont, C. Trivin, F. Iron metabolism, free radicals, and oxidative injury. *Biomed. Pharmacother*. 2001, 55, 333-9.
- 5) 日産婦・栄養問題委員会報告：妊婦貧血の現状分析並びに用語・診断基準に関する解説 日産婦誌1991; 43:1183.
- 6) 杉村基 産婦人科：妊婦貧血、過多月経などに伴う貧血への鉄剤使用 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂 [第3版] 響文社, 札幌 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会編. 2015; 59-61.
- 7) 公益社団法人 日本産科婦人科学会 日本産婦人科医会 編監：妊娠中の貧血に対する対応は？ 産婦人科診療ガイドライン 産科編2023年版. 東京：杏林社.
- 8) Krause A, et al.: LEAP-1, a novel highly disulfide-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Lett* 2000; 480: 147-50.
- 9) Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 1434-43.
- 10) Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004; 306: 2090-3.
- 11) Donovan A, Lima CA, Pinkus JL et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005; 1: 191-200.
- 12) Auerbach M, Henry D, Derman RJ et al. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. *Am J Hematol*. 2019; 94: 1007-14.
- 13) Auerbach M, Henry D, DeLoughery TG. Intravenous ferric derisomaltose for the treatment of iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2021; 96: 727-34.
- 14) Winter WE, Bazydlo LA, Harris NS. The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med*. 2014; 45: 92-102.
- 15) Bhaskaram P. Immunobiology of mild micronutrient deficiencies. *Br J Nutr*. 2001; 85 Suppl 2: S75-80.
- 16) Carles G, Tobal N, Raynal P et al. Doppler assessment of the fetal cerebral hemodynamic response to moderate or severe maternal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 794-9.
- 17) Milman N. Iron in pregnancy: How do we secure an appropriate iron status in the mother and child? *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 50-4.
- 18) Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* 2012; 156: 588-600.
- 19) Haider BA. et al: Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f3443.
- 20) Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 2003; 133: 4139-42.
- 21) Kempainen L, Mirjami M, Ekholm E. et al. Gestational anemia and maternal antenatal and postpartum psychological distress in a

- prospective FinnBrain Birth Cohort Study. BMC Pregnancy and Childbirth 2022; 22: 704.
- 22) 厚生労働省. 日本人の食事摂取基準 2010年版 p286-95.
 - 23) 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査報告 2019年版 p129,p152.
 - 24) 厚生労働省：「日本人の食事摂取基準」策定検討会：日本人の食事摂取基準（2020年版）「日本人の食事摂取基準」策定検討会報告書 p311-21; 2020年版
 - 25) Maternal physiology. In Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL et al (eds): Williams Obstetrics, 24nd ed. 2014, p55 MacGraw-Hill, New York.
 - 26) Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. Biochim Biophys Acta. 2012; 1823: 1426-33.
 - 27) van Santen S, Krooth JJ, Zijderfeld G et al. The iron regulatory hormone hepcidin is decreased in pregnancy: a prospective longitudinal study. Clin Chem Lab Med 2013; 51: 1395-401.
 - 28) Cao C, Pressman EK, Cooper EM et al. Pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain have no negative impact on maternal or neonatal iron status. Reprod Sci 2016; 23: 613-22.
 - 29) Toldi G, Stenczer B, Molvarec A et al. Hepcidin concentrations and iron homeostasis in preeclampsia. Clin Chem Lab Med 2010; 48: 1423-6.
 - 30) Fisher AL, Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr 2017; 106: 1567S-74S.
 - 31) Sangkhae V, Fisher AL, Wong S. et al. Effects of maternal iron status on placental and fetal iron hemostasis. J Clinical Invest 2020; 130: 625-40.
 - 32) 小船雅義 鉄剤の臨床効果と用法上の注意 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂[第3版] 響文社, 札幌 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会編. 2015; 46.
 - 33) FIGO working group on good clinical practice in maternal-fetal medicine. Int J Gynecol Obstet. 2019; 144: 322-4.
 - 34) Whittaker PG, Macphail S, Lind T. Serial hematologic changes and pregnancy outcome. Obstet Gynecol 1996; 88: 33-9.
 - 35) Milman N, Agger AO, Nielsen OJ. Iron supplementation during pregnancy. Effect on iron status markers, serum erythropoietin and human placental lactogen. A placebo controlled study in 207 Danish women. Dan Med Bull 1991; 38: 471-6.
 - 36) American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 233: anemia in pregnancy. Obstet Gynecol 2021; 138: e55-e64.
 - 37) Hattori A, Miyajima H, Tomosugi N et al.: Clinicopathological study of Japanese patients with genetic iron overload syndromes. Pathol Int 2012; 62: 612-8.
 - 38) 輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド改訂版作成のためのワーキンググループ：輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド 令和4年度改訂版
 - 39) 内田立身 他：鉄欠乏性貧血の静注療法における鉄投与量の再検討. 臨床血液 1996; 37: 123-8.
 - 40) Komatsu N, Arita K, Mitsui H, et al. Efficacy and safety of ferric citrate hydrate compared with sodium ferrous citrate in Japanese patients with iron deficiency anemia: a randomized, double-blind, phase 3 non-inferiority study. Int J Hematol. 2021; 114: 8-17.
 - 41) Kawabata H, Tamura T, Tamai S, et al. Intravenous ferric derisomaltose versus saccharated ferric oxide for iron deficiency anemia associated with menorrhagia: a randomized, open-label, active-controlled, noninferiority study. Int J Hematol. 2022; 116(5): 647-58.
 - 42) Sugimura M, Ohtani Y, Tamai S, Kishimoto U, Ito N. Ferric derisomaltose for the treatment of iron deficiency anemia with postpartum

- hemorrhage: Results of a single-arm, open-label, phase 3 study in Japan J Obstet Gynaecol Res. 2023; 49: 1-10.
- 43) Busnelli A, Fabiani C, Acerboni S et al. Efficacy of ferric carboxymaltose for treatment of iron deficiency anemia diagnosed in the third trimester of pregnancy: A case-control study J Obstet Gynaecol Res. 2023; 49: 1161-6.
- 44) Govindappagari S, Burwick RM. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron: systematic review and meta-analysis. Am J Perinatol 2019; 36: 366-76.
- 45) Lewkowicz AK, Gupta A, Simon L et al. Intravenous compared with oral iron for the treatment of iron- deficiency anemia in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. J Perinatol 2019; 39: 519-32.
- 46) Sultan P, Bampos S, Shah R et al. Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2019; 221: 19-29.e3.
- 47) 日本輸血・細胞治療学会 CQ1-4 鉄欠乏性、ビタミン B12 欠乏性など、明らかに補充療法で改善する貧血において赤血球輸血トリガー値はどのくらいか. 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第2版）2018
- 48) 一般社団法人日本輸血・細胞治療学会HP (http://yuketsu.jstmct.or.jp/medical/medicine_and_medical_information/comprehensive_investigation/ 2023閲覧)
- 49) 一般社団法人日本自己血輸血・周術期輸血学会 HP (http://www.jsat.jp/jsat_web/index.html 2023閲覧)

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

教育講演 1

周産期診療に役立つ血栓・止血のイロハ

Mechanisms of thrombosis and hemostasis for perinatal care

大森 司

Tsukasa OHMORI

要 旨

血液は血管内腔を循環して物質を運搬することで生体のホメオスタシスを維持する。血管が破綻すると血液の滲出（出血）を最小限にするように止血反応が生じる。止血反応は大きく血小板が関与する一次止血と凝固因子による二次止血に分類される。一次止血では血小板が局所に粘着、活性化し、最終的に凝集塊を形成する。この活性化した血小板膜上で二次止血である凝固因子カスケードが進行して、フィブリン血栓が形成される。一方、止血反応が血管内腔を塞がないように種々の抗血栓作用で念密に制御されている。血小板活性化は血管内皮細胞から分泌されるプロスタサイクリンや一酸化窒素によって抑制される。凝固因子の反応はアンチトロンビン、プロテインC、プロテインSなどの抗凝固反応で進みすぎないように調整され、フィブリン血栓は線溶反応によって適切な大きさに修復される。これらの止血反応の理解は出血性疾患や血栓性疾患の診断や治療方針の決定に重要である。

Key words; 血小板、凝固因子、抗凝固、線溶

自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門：Department of Biochemistry, Jichi Medical University School of Medicine

著者連絡先：〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1 自治医科大学医学部 生化学講座 病態生化学部門 大森司

TEL: 0285-58-7324 FAX: 0285-44-2158 e-mail: tohmori@jichi.ac.jp

はじめに

血液は血管の中を流れ、各臓器に物質の運搬を行う。血管壁が損傷して、血液が血管外へ濾出（出血）すると、これを最小限にするために止血反応が働く。止血反応は血球成分である血小板と肝臓から産生される凝固因子による。一方で、止血反応が進行して血管内腔が途絶すると虚血を生じるため、血管内腔は内皮細胞からの一酸化窒素やプロスタサイクリン、さらには抗凝固物質や線溶によって血液の流動性を保っている。このように、生体は血管内では血栓・抗血栓のバランスを取りながら、血管内の流動性を保ちつつ、出血が生じた際には、破綻部位局所で効率よく止血栓を形成する。このバランスの破綻が出血傾向や血栓傾向に結びつく。止血は血小板、凝固、線溶がお互いに関連しながら効率良く血栓を形成するが、便宜的に血小板の関わる止血反応を一次止血、凝固因子による止血反応を二次止血とすると理解しやすい。一次止血では、血小板が血管の破綻部位に粘着、活性化し、最終的に凝集塊を形成する。二次止血では、活性化した血小板膜上に凝固因子が結合して凝固カスケードを止血栓局所で進行させる。凝固因子の反応は酵素反応であり、上流の凝固因子が下流の凝固因子を切断して活性化し反応を増幅させ、最終的にフィブリン血栓を形成する。出血を川の堤防の決壊、止血反応をその修復に例えると、血小板の関わる一次止血は土嚢として機能し、凝固因子は土嚢を強固にするセメントの役割と考えると理解しやすい。線溶反応はフィブリン血栓を適切な大きさに溶解して止血反応を修復するものであり、セメントを適切な大きさにしている。本稿では、日常診療に役立つように、止血のメカニズムの基本について、注意したい疾患や病態と合わせて解説する。

血小板とその異常

1) 血小板の生物学

血小板は無核の血球細胞で、骨髄において造血幹細胞の巨核球分化を経て産生される。血小板の寿命は7～10日程度と赤血球と比べるとはるかに短い。赤血球と同様に無核の細胞であるが、その細胞内の構造は赤血球とかなり異なる。血小板は細胞骨格に富み、ミトコンドリアを持つ。血栓形成部位で

細胞内シグナル伝達によって活性化し、形態変化、放出反応、凝集反応を引き起こす。血小板は、細胞内に α 顆粒、濃染顆粒、リソソームをもつ。顆粒内容物は活性化と共に局所にエクソサイトーシスによって放出され、自身や周囲の血小板活性化を増幅し、局所の血栓形成を修飾する。血小板は無核であるために、新しいタンパク質合成がほとんどできない。妊娠時の血栓予防によく用いられる抗血小板薬アスピリンは、その標的分子であるシクロオキシゲナーゼに不可逆的に結合する。核が存在する内皮細胞では新しいシクロオキシゲナーゼを常に産生することができるため、アスピリンの作用は大きくはない。一方、核を欠く血小板は新しくタンパク質合成ができないため、少量のアスピリン投与（30 mg程度で十分といわれる）によって血小板のシクロオキシゲナーゼは完全に抑制され、その効果は血小板寿命まで持続する。よって現在の低用量アスピリンは抗血小板作用を発揮するのに十分な量が投与されていると考えて良い¹⁾。

2) 血小板数の異常

日常診療で遭遇する頻度が高い血小板異常は血小板数の低下である。血中の血小板数の基準値は、15万～40万/ μ Lと幅広い。血小板数の低下に遭遇した時、特に初診時に出血傾向がない場合では、まず偽性血小板減少と巨大血小板を伴う遺伝性疾患を除外する必要がある²⁾。偽性血小板減少は全血スピッツの抗凝固薬として用いられるEDTAが原因となり、採血後に試験管の中で血小板同士が結合してしまい、自動測定によって血小板数が低く見積もられる現象である。末梢血塗抹標本で引き終わりに血小板凝集塊をみることで診断できる。採血後、EDTAを用いずに直ぐに測定するか、凝固採血管（クエン酸ナトリウム含）、またはテオフィリン入の採血管を用いることで正しい値が得られる事が多い。May-Hegglin異常症（MYH9異常症）などの巨大血小板を伴う遺伝性疾患の診断にも末梢血塗抹標本が有用である。末梢血塗抹標本で通常よりも大型の血小板が目立つことが特徴である。また、顕性遺伝のため、両親のどちらかも血小板数低下や巨大血小板を指摘されている事が多い。偽性血小板減少や巨大血小板症は通常であれば治療が必要ない。

特発性血小板減少性紫斑病（免疫性血小板減少、ITP）と誤診され、不必要な治療を受けていることもある。これらを除外して、実際に血小板数が低い場合は、血小板減少のメカニズムとして産生部位である骨髓の異常、もしくは血小板寿命の短縮、および分布異常を考える。骨髓での異常の場合は他の血球異常を伴う事が多い（造血器悪性腫瘍や再生不良性貧血など）。血小板寿命の異常では、免疫学的なITP、血栓形成による血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、播種性血管内凝固（DIC）があるが、それぞれの詳細については他誌に譲る。各手技に必要な血小板数の目安についてはITP治療の参照ガイド³⁾、妊娠ITPの管理については妊娠合併ITP診療の参照ガイド⁴⁾を参考にしていきたい。

3) 血小板活性化反応の異常

血小板数の異常以外に一次止血異常を引き起こす疾患を理解するために、血小板活性化の過程を理解する必要がある⁵⁾。Figure 1に血小板活性化から凝集までの過程を示す。血管壁が破綻し内皮細胞下のコラーゲンが露出すると血中のフォンヴィルブランド因子（VWF）が結合する。これが血小板の粘着反応である。その後、血小板は局所のトロンビンやコラーゲンにより活性化し、活性化血小板は血小板に特異的、かつ豊富に存在する膜タンパク質 GPIIb/IIIa（インテグリン α IIb β 3）が活性型となり、フィブリノゲンと結合することで、お互いの血

小板同士が凝集塊を形成する。以下に、それぞれのステップ毎に重要な疾患について述べる。

i) 粘着反応：血小板の粘着反応は内皮下のコラーゲンに結合したVWFに血小板上のGPIIb/IX/Vが結合して開始される。VWFは内皮細胞から分泌されるタンパク質で、血液中では複数のVWFが結合したマルチマー構造をとる。内皮細胞から分泌されるVWFは超巨大マルチマー構造であり、これを適切な大きさに切断するVWF切断酵素がADAMTS13である。VWFマルチマーは、血中では折りたたまれたバネのような構造で循環しており、この状態だと血小板と結合できない。血栓形成部位で、内皮細胞下に存在するコラーゲンに結合したVWFは血流によって進展することで、血小板の付着部位が露出し、ここに血小板が付着する。動脈血栓に血小板の関与が大きいことは、動脈の血流、特にプラーク形成部位などでは血流が早くVWFの構造変化が起きやすいことに起因する。VWFの量的・質的な遺伝性疾患がフォンヴィルブランド病（VWD）である（後述）。逆に、VWF切断酵素ADAMTS13が低下し、巨大なVWFが血中に流れることで、微小血管での血小板血栓によって消費性に血小板数が低下する病態が、TTPである。TTPはADAMTS13の遺伝子異常による先天性と、ADAMTS13に対する自己抗体が生じる後天性に分けられる。一般診療

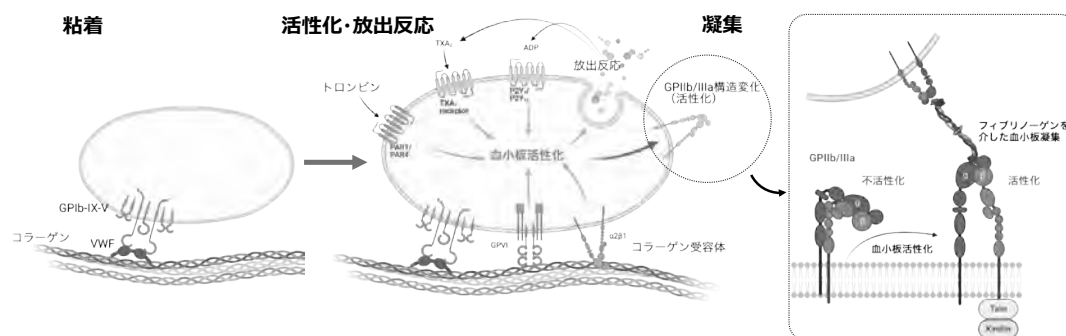


Figure 1. 血小板血栓形成のメカニズム

血小板は血管内皮細胞の損傷部位に露出したコラーゲンに結合したフォンヴィルブランド因子（VWF）と糖タンパク質（GP）Ib複合体を介して粘着する。粘着した血小板はコラーゲン受容体やトロンビンにより活性化し、血小板活性化物質を放出し、さらに自身と周囲の血小板活性化を増幅させる。活性化血小板はGPIIb/IIIaの構造変化をきたし、フィブリノゲンを介して血小板同士が凝集塊を形成する。図は内科 2023; 132: 698-703から引用、筆者がBioRender.comにて作成。

では後天性が主体である。VWFの受容体として働く、血小板上のGPIIb/IX/Vの先天異常はBernard-Soulier症候群と呼ばれる稀な先天性血小板機能異常症で、巨大血小板と粘着反応の低下が特徴である。

- ii) 放出反応と凝集：血栓局所に粘着した血小板はコラーゲンや局所のトロンビンが血小板の受容体に結合して細胞内シグナル伝達によって活性化する。活性化した血小板は顆粒内容物に含まれるADPやセロトニン、及びトロンボキサン A_2 を放出し、さらに自身、および周囲の血小板の活性化を増幅する。臨床で用いられる主な抗血小板薬の標的は、この血小板活性化の増幅の抑制である。アスピリンはシクロオキシゲナーゼを不可逆的に阻害して血小板活性化物質トロンボキサン A_2 の産生を抑制する。クロピドグレルは肝臓での代謝産物がADP受容体 $P2Y_{12}$ に不可逆的に結合して、この反応を抑制する。細胞内シグナル伝達によって活性化した血小板では、GPIIb/IIIaがフィブリノゲンと結合して、最終的に血小板凝集を形成する。GPIIb/IIIaは流血中の不活性化の血小板では折りたたまれた構造をとりフィブリノゲンと結合しない。血小板が局所刺激によって活性化するとGPIIb/IIIaが起き上がった構造になることでフィブリノゲ

ンと結合する。GPIIb/IIIaの先天的な異常が血小板無力症である。また、活性化した血小板は細胞膜リン脂質の表面にホスファチジルセリンが表出して陰性荷電となることで凝固因子が結合できるようになり、凝固カスケードの足場を提供する⁶⁾。これによって凝固反応は血小板膜上で効率的に生じる。

凝固とその異常

1) 凝固カスケードの生理学

凝固因子は肝臓で産生されるタンパク質である。凝固因子の半減期は短く（数時間～数日）、常に肝臓で合成される必要がある。凝固因子の多くは酵素であるが、不活性化の状態で流血中に存在し、血管内では活性化して凝固反応を引き起こさない。通常であれば、凝固因子カスケードは血栓形成部位局所で、特に活性化した血小板膜上のリン脂質上で増幅されることで、効率よく血栓形成を局所に限局させる。DICは、基礎疾患に伴い血栓局所でなく血管内腔でトロンビンが生じて凝固血栓をきたす病態である。

凝固因子反応の最終的な目的は、血管破綻部位におけるトロンビンによるフィブリン血栓の形成である（Figure 2）。フィブリノーゲンがトロンビンによってフィブリンとなる。フィブリノーゲンは血中

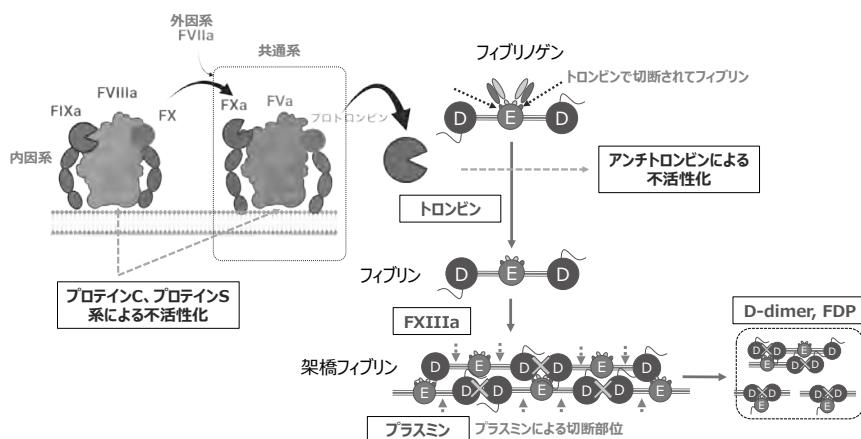


Figure 2. 凝固、抗凝固反応と線溶

フィブリノーゲンのフィブリノペプチドがトロンビンによって切断されフィブリンとなり、最終的に活性化第XIII因子（FXIIIa）により強固なフィブリンとなる。トロンビンは共通系の活性化第X因子（FXa）によって生じる。FXaを生じるのに内因系と外因系がある。フィブリン血栓は線溶によって分解されてFDPやD-dimerを生じる。トロンビンはアンチトロンビンによって速やかに不活性化される。トロンビンによって活性化されたプロテインCはプロテインSとともに補因子である第VIII因子（FVIIIa）と第V因子（FVa）を分解する。図は内科 2023; 132: 698-703から改変、一部はBioRender.comにて作成。

に大量に存在するタンパク質であるが、タンパク質の頭の部分にフィブリノペプチドとよばれる陰性荷電に富む構造があり、フィブリノーゲン同士の結合を妨げている。トロンピンはこのフィブリノペプチドを切断し、フィブリンにする。できたフィブリンは最終的に第XIII因子の作用によって強固なフィブリン血栓となる。最終的なフィブリン血栓を効率よく形成させるため凝固因子カスケードが存在する。凝固因子カスケードは、下流の凝固因子の切断を段階的に繰り返して反応を増幅させる。この反応は共通系、内因系、外因系に分類される。凝固反応は外因系から始まる。凝固反応を車に例えると、外因系はエンジンをスタートさせる意味があるが、その効率は悪い。効率よく凝固反応を進行させるためには内因系の役割が必要で、いわば内因系は車のアクセルの意味合いをもつ。

トロンピンを産生させるのが共通系である。共通系はプロトロンビンと活性化第X因子（FXa）と第V因子（FV）の3者複合体（プロトロンビナーゼ複合体）である。活性化した第V因子が活性化血小板の上で、FXaとプロトロンピンを構造的に近づけて、FXaによるプロトロンピンの切断活性を10～20万倍に増幅する（Figure 2）。外因系と内因系はいずれも、第X因子（FX）を活性化させて共通系を作動させる。上述した通り、外因系によるFXの活性化反応は内因系よりも遥かに弱い。外因系は組織因子による第VII因子の活性化で、これがFXを活性化させる。内因系経路は第XII因子から開始される。ただし、第XII因子は遺伝的に欠損しても出血傾向を示さないため、生理的な止血反応に関与しない。内因系の反応増幅に重要なのが第VIII因子（FVIII）を含めたXase複合体である。FVと同様にFVIIIは活性化に伴い活性化血小板に結合し、FIXaとFXと複合体を形成して、FIXaによるFXの活性化反応を増幅する（Figure 2）。

2) 凝固系検査の解釈法

日常診療で凝固系のスクリーニング検査として、凝固時間を反映するプロトロンビン時間（PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が行われる⁷⁾。凝固因子は肝臓で産生されるタンパク質であるため、これらの凝固時間は、肝硬変や低栄養、

ビタミンK欠乏など、凝固因子産生能が低下する場合に延長する。また、DICでも消費性の凝固因子低下が生じた際には延長する。PT、APTTはそれぞれ外因系、内因系を評価する臨床検査である。よって、APTT単独延長であれば内因系、PT単独延長であれば、外因系、両者に異常があれば共通系の異常を考えて、測定する凝固因子を絞り込む。問題点として覚えておきたい点としては、これらの凝固時間の臨床検査は、単一の凝固因子低下に対する感度が悪いことである。単一の凝固因子低下では凝固因子活性が30%未満にならないとAPTT延長が明らかにならない。つまり軽症の血友病などではAPTT延長が軽度にとどまる。小児期からの出血傾向や家族歴がある場合には、APTTが基準範囲だからといって先天性の凝固因子欠乏症を除外せず、凝固因子測定を積極的に進めるべきである。また、PTについてはINR（国際標準比）という形で検査試薬間の標準化がされているが、APTTは使用する凝固活性剤などの種類によって検査試薬の間の差が著しく標準化されていない。そのため、異なる施設間のAPTT検査値の解釈には留意が必要である。特にヘパリンへの感受性や軽症血友病の診断、抗リン脂質抗体への反応性は検査試薬毎に大きく異なる。PT、APTT延長に遭遇した場合には、その延長が凝固因子の欠乏によるのか、凝固因子の阻害物質によるかを評価する必要がある。その評価に用いられるのが、クロスミキシングテストである。クロスミキシングテストは健常人の血漿と患者血漿を一定の割合で混ぜ、直後、2時間後の凝固時間（PT、APTT）を測定する。血友病などの凝固因子欠乏の場合には正常血漿と混和した場合、30～50%健常血漿が混入すると凝固時間は、ほぼ正常化する。逆に後天性血友病などの阻害物質が存在する場合には、正常血漿が混入しても凝固時間が延長する（阻害パターン）。阻害パターンの場合に鑑別で問題になるのが、抗リン脂質抗体である。凝固因子阻害物質（インヒビター）と抗リン脂質抗体との鑑別のために、クロスミキシングテストにおいて混合直後と2時間後のパターンを比較する。抗リン脂質抗体によるAPTTの延長は混和した直後から認められるのに対して、凝固因子インヒビターの場合には、2時間後に延長が目立つようになる。もちろん、鑑別には出血症状等の臨床症

状の有無が重要である。

3) 凝固異常を呈する主な疾患

日常診療で覚えておきたい凝固異常は、APTTが延長する病態として血友病、後天性血友病、およびVWDを抑えておきたい⁸⁾。また、出血傾向を伴わず、かつAPTTクロスミキシングテストで即時型の阻害反応の場合には、抗リン脂質抗体による凝固時間延長を考えたい。以下に各疾患について簡単に概説する。

- i) 血友病：先天性の凝固異常症としては最も頻度が高い。FVIII、FIXの異常が、それぞれ血友病A、Bである。両遺伝子共にX染色体に存在するため、男児に主に発症する。その他の凝固因子は常染色体に存在するため、出血傾向のある先天異常に遭遇することは稀である。血友病は遺伝子異常に伴う血中の凝固因子が低下して出血傾向を呈する。出血治療の改善に伴って、現在の血友病患者の生命予後は健常男性とほぼかわらない。一方で繰り返す関節出血に伴って生じる血友病関節症の発症が生活の質（QOL）を阻害するため、重症や中等症については出血を予防するための定期的な出血予防療法が一般的である。近年では凝固因子の半減期を伸ばした半減期延長型製剤や二重特異性抗体であるエミシズマブの登場によって、定期投与の患者負担は大分軽減された。血友病患者の出血管理の具体的な方法はガイドラインを参照していただきたい⁹⁾。周産期には、保因者女性、および新生児の管理が問題となる。保因者女性は、これまで出血傾向を呈さないと考えられてきた。しかし、保因者毎にX染色体不活性化の程度が異なるため、保因者の凝固因子活性には幅があり、中には血友病患者と同様に凝固因子活性が低いことがある。逆に凝固因子活性が正常でも保因者は否定できない。よって、保因者診断に血中凝固因子活性は使用してはならない。一方、保因者の出血管理のために凝固因子活性を測定しておくことは重要である。周産期では、保因者女性に凝固因子活性などに応じて適切な補充療法を行うと共に、血友病の男児が生まれる可能性を常に考え、新生児科との協力ができる施設

での出産管理が望ましい。分娩形式は欧米では帝王切開が推奨されるが、日本では個々の症例ごとに選択することになっている。少なくとも、分娩時に吸引分娩を行うことは頭蓋内出血の危険のため、禁忌である。周産期の管理の詳細については診療ガイドを参照いただきたい¹⁰⁾。

- ii) 後天性血友病：後天性にFVIIIに自己抗体が生じる出血性疾患である。临床上は、過去に出血傾向のない高齢者の出血傾向でAPTTが延長する場合に疑う。FVIII以外の凝固因子、特にビタミンK依存性凝固因子に自己抗体が生じることは極めて稀である。高齢者に多い疾患であるが、女性では妊娠・分娩時に発症することがあり、30歳代にも一つのピークがある。後天性血友病の診断・治療についてガイドラインが出版されている¹¹⁾。2022年には先天性血友病Aに用いられる二重特異性抗体エミシズマブが、後天性血友病の出血傾向の抑制に保険収載された。
- iii) VWD：VWFの量的・質的な遺伝性疾患がVWDである。VWDは女性の先天性出血疾患として最も多い。病型が大きく1～3に分けられるが、日常診療で遭遇することが多い1型、2型（2A、2B）は顕性遺伝であり、両親のどちらかに出血傾向があることが多い。VWDの診断は血中VWFが30%未満で診断されるが、血液型O型の場合には、他の血液型にくらべて30%程度VWFが低下するため、診断に注意を要する。VWFは、血小板の粘着反応に必要なだけでなく、FVIIIを安定化するキャリアタンパク質として機能する。よって血中VWF低下に伴いFVIIIが低下してAPTTが延長する。VWD患者の妊娠・分娩時などの管理については、参考文献を参照していただきたい¹²⁾。

抗凝固とその異常

生体内では、上記の凝固反応が過剰になり血管内腔を塞がないように適切なブレーキ機構が働いている。これが抗凝固機構である¹³⁾。抗凝固機能にはフットブレーキとして働くアンチトロンビンと、エンジンブレーキとして働くプロテインC、プロテインS系が存在する。これらのブレーキ機構の先天

的な異常（ヘテロ接合体）が若年での血栓傾向の原因となる。これらの遺伝的異常を呈する患者の周産期管理については診療の手引を参照いただきたい¹⁴⁾。プロテインC、プロテインSの両アレル（両遺伝子）異常は、新生児電撃性紫斑病とよばれる新生児期の重篤な血栓症を引き起こす。血栓症を併発した、これらの遺伝性血栓性素因は特発性血栓症として難病指定されており、申請することで医療費の自己負担が軽減される。また、これらの特発性血栓症について遺伝子診断が収載されている（遺伝カウンセリングが整備されている施設に限る）。その他の生体内の抗凝固機構として外因系凝固を調整するTFPI（tissue factor pathway inhibitor）もある。2023年にはTFPIを阻害する抗体薬（concizumab）がインヒビターのある血友病に対して保険収載された。

- 1) アンチトロンビン：肝臓で作られる抗凝固物質で、トロンビンやFXaなどの活性化凝固因子と1:1で結合して、凝固因子活性を直接阻害する。抗凝固薬であるヘパリンはトロンビンとアンチトロンビンの結合を促進して、抗凝固作用を発揮する。ヘパリン使用時にはアンチトロンビン濃度を適切に維持する必要がある。トロンビンとアンチトロンビンの複合体（TAT）がDICにおける血栓傾向をしめす検査として使用される。アンチトロンビン遺伝子のヘテロ接合体は、下記のプロテインC、プロテインS異常のヘテロ接合体よりも、血栓リスクが高いことが知られている。アンチトロンビン遺伝子異常のホモ接合体は欠損マウスの表現型からは生存しないと考えられている。
- 2) プロテインC・プロテインS：凝固反応のスピード（トロンビン）がでるほど、これをエンジンブレーキのように抑えるのがプロテインC、プロテインSである。血栓形成部位に生じたトロンビンが血管内皮細胞上のトロンボモジュリンと結合し、この複合体がプロテインCを活性化させる。活性化プロテインCはプロテインSを補因子として、血小板膜上の活性化FV、FVIIIを分解する。プロテインCの標的が凝固反応を促進する構造が類似する補因子であるFV、FVIIIであることがポイントである。プロテインC、

プロテインSの遺伝子異常が先天性の血栓傾向となり、ホモ接合体は新生児電撃性紫斑病の原因となる。欧米では活性化プロテインC抵抗性（APC resistance）と呼ばれるFVのLeiden変異と呼ばれる遺伝子異常が最も頻度が高い血栓性素因である¹⁵⁾。FVの遺伝子変異によって活性化プロテインCに分解されない。日本ではFV Leiden変異は報告されていないが、その他のFV遺伝子異常がAPC resistanceを引き起こし血栓症の原因となることが知られている¹⁶⁾。

- 3) トロンボモジュリン：出生直後からの血栓症と出血をくり返す患者において、トロンボモジュリンのアミノ酸置換によってトロンビンが結合できなくなる遺伝子変異（トロンボモジュリン長崎）が同定されている¹⁷⁾。

線溶とその異常

線溶反応はプラスミンによってフィブリン血栓を適切な大きさに溶解する反応である¹⁸⁾。プラスミンはプラスミノゲンがプラスミノゲンアクチベーターによって活性化されて生じる。最終的にはプラスミンがフィブリンの腕の部分切断する。そのため隣同士のフィブリンが結合した物質であるD-dimerが生じる。血中のD-dimerを含むフィブリン分解産物（FDP）の上昇はフィブリン血栓が生じ、これが線溶反応によって溶解されていることを意味する（Figure 2）。プラスミノゲンアクチベーターがプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1（PAI-1）、プラスミンは $\alpha 2$ -プラスミンインヒビター（アンチプラスミン）により不活性化される。 $\alpha 2$ -プラスミンインヒビターとプラスミンの複合体がPICとして、DICの際に線溶活性の評価として用いられる。脳梗塞などに用いられる組織型プラスミノゲンアクチベーター（tPA）はプラスミノゲンを活性化しプラスミンにすることで線溶反応を促進し、血栓を溶解する薬剤である。PAI-1は内皮細胞から分泌されるタンパク質で、炎症反応などで誘導される。敗血症性DICでは血中PAI-1が上昇することで線溶反応が抑制され、溶けにくい血栓を生じる。PAI-1の上昇は敗血症性DICの予後因子ともなりうる¹⁹⁾。止血薬として用いられるトラネキサム酸はプラスミンのフィブリン血栓への結合

を抑制して、線溶反応を抑制することで強固な血栓形成を促す薬剤である。周産期出血の際にトランエキサム酸の有効性については出血量を減じる可能性があるものの、予後について一定の結論が得られていない²⁰⁾。

おわりに

血栓形成のメカニズムやその破綻による疾患について簡単に概説した。止血反応は学生時代から敬遠されがちな分野であるが、この分野の知識は、様々な領域に横断的に必要なものである。本稿が、少しでも読者の理解に繋がり、血栓止血分野に少しでも興味を持っていただければ幸いである。

文 献

- 1) Ohmori T, Yatomi Y, Nonaka T, Kobayashi Y, Madoiwa S, Mimuro J, ほか. Aspirin resistance detected with aggregometry cannot be explained by cyclooxygenase activity: involvement of other signaling pathway(s) in cardiovascular events of aspirin-treated patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2006年6月; 4(6): 1271-8.
- 2) 柏木浩和, 桑名正隆, 村田満, 島田直毅, 高蓋寿朗, 山之内純, ほか. 成人免疫性血小板減少症診断参照ガイド2023年版 [Internet]. 一般社団法人 日本血液学会; 2023 [cited 2023年12月24日]. Available at: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.64.1245>
- 3) 柏木浩和, 桑名正隆, 羽藤高明, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, ほか. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019改訂版 [Internet]. 一般社団法人 日本血液学会; 2019 [cited 2023年12月24日]. Available at: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.60.877>
- 4) 宮川義隆, 柏木浩和, 高蓋寿朗, 藤村欣吾, 倉田義之, 小林隆夫, ほか. 妊娠合併特発性血小板減少性紫斑病診療の参照ガイド [Internet]. 一般社団法人 日本血液学会; 2014 [cited 2023年12月24日]. Available at: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.55.934>
- 5) van der Meijden PEJ, Heemskerk JWM. Platelet biology and functions: new concepts and clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. 2019年3月; 16(3): 166-79.
- 5) Li X, Sim MMS, Wood JP. Recent Insights Into the Regulation of Coagulation and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020年5月; 40(5): e119-25.
- 7) 大森 司. 出血性疾患の診断アプローチ [Internet]. 一般社団法人 日本血液学会; 2013 [cited 2023年12月24日]. Available at: <https://doi.org/10.11406/rinketsu.54.1888>
- 8) 矢富裕. 出血性疾患の診療のポイント. *日本内科学会誌*. 2013年; 102(3): 658-63.
- 9) 藤井輝久, 天野景裕, 渥美達也, 石黒精, 大平勝美, 岡本好司, ほか. インヒビターのない血友病患者に対する止血治療ガイドライン: 2013年改訂版. *日本血栓止血学会誌*. 2013年; 24(6): 619-39.
- 10) 瀧正志, 朝比奈俊彦, 佐藤俊幸, 武山雅博, 野上恵嗣, 長江千愛, ほか. エキスパートの意見に基づく血友病周産期管理指針 2017年版. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 2017年; 27(1): 53-66.
- 11) 酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, ほか. 後天性血友病A 診療ガイドライン2017年改訂版. *日本血栓止血学会誌*. 2017年; 28(6): 715-47.
- 12) 日笠聡, 渥美達也, 石黒精, 金子誠, 高橋芳右, 野上恵嗣, ほか. von Willebrand病の診療ガイドライン 2021版. *日本血栓止血学会誌*. 2021年; 32(4): 413-81.
- 13) Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Protein C anticoagulant and cytoprotective pathways. *Int J Hematol*. 2012年4月; 95(4): 333-45.
- 14) 小林隆夫, 森下英理子, 津田博子, 根木玲子, 小嶋哲人, 大賀正一, ほか. 遺伝性血栓性素因患者の妊娠分娩管理に関する診療の手引きQ&A(解説). *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 2021年; 30(2): 55-4.
- 15) Castoldi E, Rosing J. APC resistance: biological basis and acquired influences. *J Thromb Haemost JTH*. 2010年3月; 8(3): 445-53.
- 16) Nogami K, Shinozawa K, Ogiwara K, Matsumoto T, Amano K, Fukutake K, ほか.

Novel FV mutation (W1920R, FVNara) associated with serious deep vein thrombosis and more potent APC resistance relative to FVLeiden. *Blood*. 2014年 4 月; 123(15): 2420-8.

- 17) Okada M, Tominaga N, Honda G, Nishioka J, Akita N, Hayashi T, ほか. A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation. *Blood Adv*. 2020年 6 月; 4(12): 2631-9.
- 18) Risman RA, Kirby NC, Bannish BE, Hudson NE, Tutwiler V. Fibrinolysis: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023年 2 月; 7(2): 100081.
- 19) Madoiwa S, Nunomiya S, Ono T, Shintani Y, Ohmori T, Mimuro J, ほか. Plasminogen activator inhibitor 1 promotes a poor prognosis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2006年12月; 84(5): 398-405.
- 20) Hurskainen T, Deng MX, Etherington C, Burns JK, Martin Calderon L, Moher D, ほか. Tranexamic acid for prevention of bleeding in cesarean delivery: An overview of systematic reviews. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022年 1 月; 66(1): 3-16.

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

教育講演 2

臨床薬理学を基盤とする小児期の薬物投与設計

Pediatric Pharmacotherapy from the Perspective of Clinical Pharmacology

辻 泰弘

Yasuhiro TSUJI

要 旨

小児と成人の薬物動態学 (pharmacokinetics, PK) と薬力学 (pharmacodynamics, PD) の差異には、生理学的因子が関連していることが少なくない。例えば、体組成、全身の水分量、タンパク結合、シトクロム P450、消化管運動や消化管内 pH、臓器機能 (例: 腎機能や肝機能) 等の変動が挙げられる。小児の臓器機能は、生後からの数年間で急激に変動し成人の値に近づく。本来、薬物治療では、効果・副作用、疾患の症状および病態の進行などの PD を第一に見極めながら、そこから、逆算的に血中薬物濃度、投与回数、1 回投与量などの PK を考慮すべきである。しかしながら、現状の小児における薬物投与設計では、曝露-反応関係が成人と類似していることを前提に、成人との PK の差異のみに関心の目が向けられている。従って、小児と成人では、臓器や機能の成熟度や副作用発現頻度の相違があり、有効性や安全性を担保する投与量や投与法が患者ごとに異なる可能性を常に考慮しておかなければならない。

Key words; clearance, clinical pharmacology, drug concentration, maturation, pharmacokinetics

日本大学薬学部 臨床薬物動態学研究室: Laboratory of Clinical Pharmacometrics, School of Pharmacy, Nihon University

著者連絡先: 〒274-8555 千葉県船橋市習志野台7-7-1 日本大学薬学部臨床薬物動態学研究室 辻泰弘

TEL: 047-465-2111 e-mail: tsuji.yasuhiro@nihon-u.ac.jp

緒 論

科学的に裏付けされた薬物療法の有効性と安全性を最大限に高めることを目的とする臨床薬理学の研究領域では、薬物療法の個別化に主眼が置かれている。さらに、合理的な薬物投与計画法を実践するためには、臨床薬物動態学を基盤に最適な薬物療法を選択する必要がある¹⁾。薬の効果は、薬物動態 (pharmacokinetics, PK) と薬理作用 (pharmacodynamics, PD) の二つの側面から決定される。PKとは、薬物が体内に入ってから消失するまでの一連の過程 (吸収・分布・代謝・排泄) を指し、PDとは、薬物がどこにどのように作用するのかということを示す。すなわち、望んだ治療効果を得るためには、ターゲットとするPDを発揮する薬物が体内の適切な組織に適切な量で存在しなければならない。従来より、薬物治療の基本は、効果・副作用、疾患の症状および進行具合などのPDを第一に見極めながら、そこから、逆算的に血中薬物濃度、投与回数、1回投与量などのPKを考慮することからはじまる。これはPKPD理論と言われ、感染症、臓器移植、がん領域などの薬物療法の個別化投与設計に応用されている。しかし、小児と成人におけるPKとPDの差異には、生理学的因子が関連していることが少なくない。例えば、体組成、全身の水分量、タンパク結合、シトクロムP450、消化管運動や消化管内pHおよび臓器機能 (例：腎機能や肝機能) 等の変動が挙げられる。ヒトは全ての生理機能が完全に備わった状態で生まれてくるわけではなく、生後の発達に伴い必要な生理機能を獲得する。

本稿では新生児、および小児の薬物動態の成熟過程に着目した薬物投与設計の考え方について理解を深めたい。

薬物濃度の考え方

一般に体内に存在する薬物の量と薬物の効果は比例する。そこで、薬物の体内における動きを数式で表現することができれば、各患者にどの程度の投与量で、どの程度の頻度で薬物を投与すれば良いのかということを示すことができる。しかし、生命科学が発展した現在においても、投薬後のある任意の時間における体内に存在する「真の」薬物量を直接的に知ることはできない。そこで私たちは2つ

の解決策を用いている²⁾。

- 1) 薬物量を間接的に知るため、患者の血液を採取し、血漿中 (L) に含まれる薬物量 (mg) の測定を行い、血中薬物濃度 (mg/L) を定量情報として得る
- 2) 薬物量を間接的に知るため、投与量 (mg) と既知のPKパラメータ (分布容積 [L] など) を用いて血中薬物濃度 (mg/L) を予測情報として得る

1) は病院内や外部委託先の検査機関によって定量値が還元される。ここでは2) について詳述する。添付文書や医薬品インタビューフォームでは、投与量ごとの最高血中濃度 (Cmax)、最高血中濃度到達時間 (Tmax)、消失半減期 (t1/2) および血中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) などが記載されており (Table 1)、これらPKパラメータから薬物の特徴を考察することができる。PKパラメータは、投与量を再考および次の血中薬物濃度の推移を予測するために用いられる。血中薬物濃度の推移は治療効果や副作用発現と結びついているので、血中薬物濃度を予測することが可能になれば、最終的に治療効果や副作用発現についても予測することが可能になる。

クリアランスと分布容積から

薬物濃度を予測する

投与量の増減に比例してCmaxやAUCも比例する場合を線形性という。これらのPKパラメータは直感的に理解できるPKパラメータであるが、そうでないPKパラメータも存在する。それが、クリアランス (CL) と分布容積 (Vd) である。

CLは単位時間あたりに薬物を除去できる血液量 (時間/容積)、すなわち薬物を体外に排泄する除去能力を示す。基本的に薬物の排泄に大きく寄与する臓器は腎臓である。成人の糸球体ろ過量は100mL/min (=6L/h) である。このため、CLの値が糸球体ろ過量を大きく超える薬物は、糸球体ろ過以外の近位尿細管への能動分泌や胆汁排泄などが関係していることがわかる。すなわち、CLが大きいほど薬物は生体内から速く消失し、CLが小さいほど消失は遅くなる。

Table 1. 添付文書に記載されている代表的な薬物動態パラメータ

名称	略語	英語表記	単位	説明
最高血中濃度 ピーク濃度	Cmax	Maximum Concentration	mg/L ($\mu\text{g/mL}$)	薬物を投与した後の最高血中濃度
最高血中濃度 到達時間	Tmax	Time of maximum concentration	h (min)	薬物を投与してから最高血中濃度に達するまでの時間
クリアランス	CL	Clearance	L/h (mL/min)	単位時間あたりに薬物を取り除く（除去）ことができる血液の体積（容積）
分布容積	Vd	Volume of Distribution	L (mL)	体内に薬物が分布していると考えられる体積（容積）
消失（吸収） 半減期	t1/2	Half-life	h (min)	血中薬物濃度が50%（半分）量になるまでの時間
消失速度定数	ke	Elimination rate constant	h^{-1} (/h)	薬物が体内から消失するときの速度定数
吸収速度定数	ka	Absorption rate constant	h^{-1} (/h)	薬物が吸収部位（主に小腸）から全身循環血に移行するときの速度定数
生物学的利用能 （バイオアベイラビ リティ）	F	Bioavailability	%	投与された薬物の全量に対して、実際に循環血へ移行する割合（静脈内投与はF=1）
血中薬物濃度- 時間曲線下面積	AUC	Area under the blood concentration -time curve	$\text{mg}\cdot\text{h/L}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	薬物投与後から任意の経過時間における累積の暴露量であり、血中薬物濃度推移の曲線下部の面積を算出
定常状態	SS	Steady state		薬物を繰り返し投与し、「体内に吸収される薬物の量」と「体内から消失する薬物の量」が等しくなり、薬物の血中濃度が一定になった状態

一方、薬物を投与したとき、薬物は血液・体液などあらゆる組織に分布する。このとき薬物が血液・体液などに対して、どれだけの体積に分散（移行）したかを表す見かけの容積が分布容積Vdである。基本的に体重が70kgの成人の細胞外液（血漿＋間質液）量は14Lである。このため、Vdの値が細胞外液量を下回る薬物は、血漿タンパクとの結合性が強く、細胞膜の透過性も低い。Vdの値が細胞外液量を上回る薬物は、細胞膜の透過性が高く、細胞内を含めて全体液中に均等に分布することがわかる。すなわち、Vdが小さいほど、薬物は高濃度に血液中（厳密には血漿中）存在し、Vdが大きいほど血中の薬物濃度は低値を示す。

このCLとVdというPKパラメータを用いることで血中薬物濃度の時間推移を予測することができる。例えば、急速静脈内投与されたときの血中薬物濃度

の時間推移（Ct）はEquation 1で表される。

$$C_t = \frac{\text{Dose}}{V_d} \times \exp\left(-\frac{CL}{V_d} \times t\right)$$

Equation 1

ある薬物を投与量A_{mg}で投与したという条件下において、任意のt時間における薬物濃度（C_t）の計算式である。ここでDoseは投与量A、tは薬物投与後の経過時間、CLはクリアランス、V_dは分布容積を表している。患者ごとに投与量や薬物投与後の経過時間が同じでも、クリアランスや分布容積が患者ごとに異なるのであれば、薬物濃度が異なるということが理解できるはずである。実は治療薬物モニタリングで利用される血中薬物濃度シミュレーションは、このような方程式と投与時間、採血時間、

薬物濃度の表形式データをスプレッドシートソフトウェアに組み込みグラフィカルに表示させている。また、先述のとおり、小児の場合は生後の発達に伴い必要な生理機能を獲得するため、暦年齢が同じでもPKパラメータの患者間のばらつきは大きい。特に薬物の代謝および排泄能力を如実に反映するCLは成長とともに大きく変動する。

小児におけるクリアランス

投与量を考える上で非常に重要なPKパラメータはCLである。ここではCLの単位として全身クリアランス (CL_{tot} [L/h]) と体重 1 kgあたりのクリアランス (CL/kg) に分けて詳説する。CL_{tot}とは、薬物投与後の肝代謝による胆汁排泄、呼気中排泄、汗中排泄や腎排泄などの総和で表される。標準体重を70 kgとした場合は、70kgあたりのCL (L/h/70kg) として考える。一方で、CL/kgはCL_{tot}を患者の体重で除した値 (L/h/kg) である。

小児と成人で最も大きく（数値として）異なるものは体重である。ヒトが示す体重の範囲は、未成熟児の0.5kgから極度の肥満患者の250kgまで500倍の差がある。多くの薬物における添付文書では、1回何mgや体重 1 kgあたり何mgと非常に分かりやすく、計算が必要ない（もしくは簡単な計算で済む）投与量が記載されている。このように、体重に基づく投与量調節が行われている薬物も多いが、CL_{tot}は体重と線形に変動するわけではない。CL_{tot}は体重の3/4乗に比例する³⁾。従って、CL_{tot}は小児を

体重の3/4乗で補正したアロメトリックモデルを用いて表すことが可能である (Equation 2)。

$$CL_{child} = CL_{adult} \times \left(\frac{TBW_{child}}{TBW_{std}} \right)^{3/4}$$

Equation 2

TBW_{child}およびTBW_{std}は、小児の体重および成人の標準体重70kgを示しており、CL_{adult}には標準体重70kgにおけるCL (L/h/70kg) が用いられる。また、小児、特に新生児では肝および腎機能が成人と比較して未成熟であり、小児におけるCLは臓器の成熟度も考慮すべきである⁴⁾。出生時点での肝および腎機能は未成熟であるが、出生後急速に成熟する。成人を100%とすると、腎機能の指標である糸球体ろ過速度 (GFR) の成熟度は出生時点において成人の40%程度であるが、出生後1年で90%程度まで成熟し、出生後2年で成人と同程度となる⁵⁾。一般的に12歳以上における生理機能の多くは、成人とほぼ同程度とみなすことができる。ここで、体格および成熟度を考慮した時の年齢に伴うCLの増加をFigure 1で示す。2歳頃までは、体格および臓器成熟度の急速な成長に伴いCL_{tot}は急速に上昇する。体重あたりのCL/kg (L/h/kg) は、乳幼児期において大きな値を示し、年齢の増加に伴い成人と同程度に近づく。小児のCLに着目した薬物動態の特徴をTable 2に要約した^{6,7)}。

例えば、塩酸バンコマイシンの添付文書の用法

Table 2. クリアランスに着目した小児薬物動態の特徴

早産児、新生児および乳幼児（0 から 2 歳未満）

- ・肝および腎機能は未成熟で、在胎期間、受胎後週齢および出生後の年齢で大きく異なる
- ・肝および腎機能は成熟し続けるが、1 – 2 歳までに体重あたりで示される多くの薬物クリアランスは成人値を上回る可能性がある

児童（2 歳から12歳未満）

- ・薬物クリアランスのほとんどの経路（肝および腎機能）は成熟し、体重あたりのクリアランスは成人値を上回る
- ・この時期から薬物クリアランスの変動は個々の代謝経路の成熟度に依存するようになる

青少年（12歳から）

- ・成人とほぼ同じクリアランスおよび生理機能を有するとみなせる

(文献 6、7 を参考に著者改変)

用量には、成人には1日2g、小児には1日40mg/kgを投与すると記載されている。しかし、12歳小児の体重が50kgを超えている時、小児の1日投与量は成人の1日投与量2g(2,000mg)を超える計算になる。確かにCL/kgは成人より亢進しているが、CLtotは小児より成人のほうが大きい。従って、臨

床薬物動態学の観点からは、体格の大きい小児は成人とみなして投与設計を行い、成人量を超える用量は投与しない。その根拠として、小児におけるバンコマイシンの体重当たりのクリアランス(L/h/kg)は、年齢1歳をピークとして、その後は成長に伴い低下していく⁸⁾(Figure 2)。

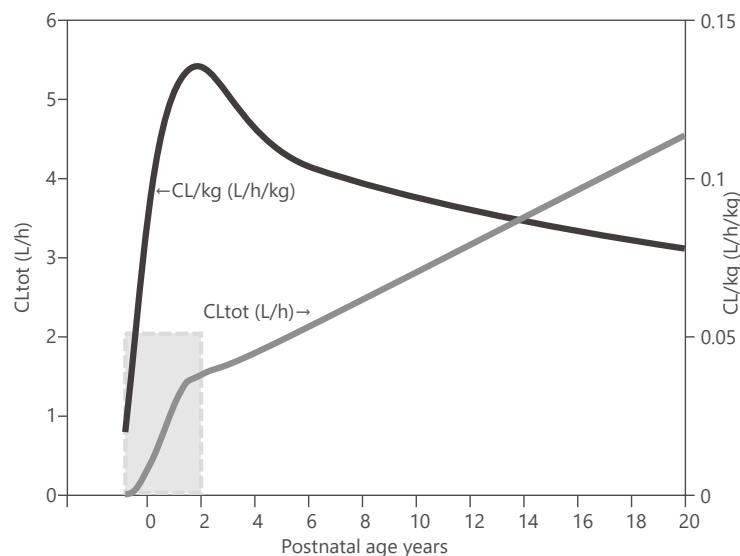


Figure 1. 出生後のクリアランスの成熟

左の軸はCLtot (L/h)、右の軸は体重あたりのCL/kg (L/h/kg) を表している

(文献4を参考に著者改変)

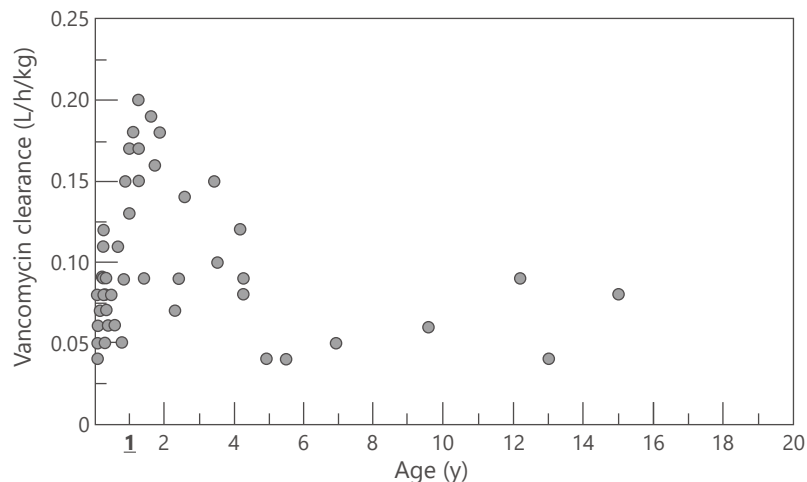


Figure 2. 小児患者を対象とした塩酸バンコマイシンの体重あたりのクリアランス

Ageは出生後年齢(歳)を示している

(文献8を参考に著者改変)

最後に

本稿では小児のCLに着目した薬物動態と薬物濃度の考え方を論じた。小児を対象にしたPKPDに関する臨床研究は、成人におけるPKPD研究と比較して報告が少ない。この理由は明白であり、小児における不必要な薬物の曝露や侵襲を可能な限り控えなければならないからである。従って、小児患者における薬物治療ではPKPDについての少ない情報をもとに、成人におけるデータを上手く外挿することで適切な投与設計を行う必要がある。その一方で、小児患者では急速な身体および生理機能の成長に伴い、特にPKは成人と比較して急速に変動するため、成長・成熟度を考慮した投与設計を行わなければならない。本来は小児を対象としたPKPD研究を基に、薬物や疾患ごとに適切なターゲット（薬物濃度や臨床検査値など）を設定するべきである。

pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients. *Ther Drug Monit.* 1998; 20(6): 612-8.

文 献

- 1) 一般社団法人日本臨床薬理学会. 臨床薬理学第4版. 東京: 医学書院; 2017. p2-14.
- 2) Tsuji Y. Understanding of measured and predicted drug concentrations with a focus on uncertainty and variability. *SCIENTIFIC INSTRUMENT NEWS.* 2023; 20(1): 1-5.
- 3) Holford N, Anderson B. Allometric size: The scientific theory and extension to normal fat mass. *Eur J Pharm Sci.* 2017; 109S: S59-S64.
- 4) Holford N, Heo YA, Anderson B. A pharmacokinetic standard for babies and adults. *J Pharm Sci.* 2013; 102(9): 2941-52.
- 5) Anderson B, Holford N. Mechanistic Basis of Using Body Size and Maturation to Predict Clearance in Humans. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2009; 24(1): 25-36.
- 6) 厚生労働省. 小児集団における医薬品の臨床試験に関するガイダンス 2000 [Available from: <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/03/dl/s0330-10n.pdf>].
- 7) 矢野育子, 福田剛史, 佐藤淳子, et al. 小児領域の医薬品開発におけるファーマコメトリクスの活用について. *臨床薬理.* 2016; 47(3): 89-104.
- 8) Yasuhara M, Iga T, Zenda H, et al. Population

第33回日本産婦人科・新生児血液学会
企画シンポジウム 小児の輸血療法

新生児・小児の輸血

—日本輸血・細胞治療学会ガイドライン改定案について—

Transfusion in Neonates and Children - Proposed Revision Guidelines
of the Japanese Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy

日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会
小児輸血ガイドライン作成小委員会

北澤淳一
Junichi KITAZAWA

要 旨

日本輸血・細胞治療学会で作成した「科学的根拠に基づく小児の輸血ガイドライン」について概説する。
Clinical question (CQ) として、下記を設定した。

- CQ1：新生児における赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか？
- CQ2：新生児における血小板輸血のトリガー値はどれくらいか？
- CQ3：サイトメガロウイルス抗体陰性血の適応疾患は何か？
- CQ4：心不全を有する新生児における赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか？
- CQ5：交換輸血について（適応疾患、交換輸血量、方法、使用する血液など）
- CQ6：新鮮凍結血漿投与の適応疾患・病態は何か？

文献収集し、各CQの推奨度を提示した。現在の版ではCQ1-3を公開しているが、執筆時点では改訂版（CQ1-3の文献の再評価とCQ4-6の追加）を公開できていないが、小児科学会関連学会の意見聴取後に公開する予定で準備を進めている。

Key words; neonate, childhood, transfusion therapy

青森県立中央病院 ゲノム医療部：Aomori Prefectural Central Hospital Department of Genome Medicine
著者連絡先：〒030-8553 青森県青森市東遼道2丁目1-1 青森県立中央病院 ゲノム医療部 北澤淳一
TEL: 017-726-8111 FAX: 017-726-8273

1. はじめに

日本輸血・細胞治療学会ではガイドライン委員会を組織し、また日本医療研究開発機構（AMED）や厚生労働省科学研究補助金による研究として、製剤別に科学的根拠に基づく製剤使用ガイドライン¹⁻³⁾を作成した。小児輸血に関しては、製剤別のガイドラインとは別に小児輸血ガイドライン委員会が組織され、科学的根拠に基づく小児輸血ガイドライン⁴⁾を作成した（Table 1）。

EBM（根拠に基づく医療）普及推進及び診療ガイドラインを参照できる仕組みの開発研究事業（Minds）に則り、clinical question（CQ）を策定し、文献収集し根拠・エビデンスの強さから推奨度を決定した。設定したCQは、科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン⁴⁾では、以下に記載するCQ1～4を策定したが、CQ4は論文が少なかったため取り下げ、CQ1～3について検討して公開した。その後の委員会活動では、論文収集期間を拡大し、さらにCQをCQ1～6（CQ4を再検討）に増やして検討した。また、ガイドラインとしては公開していないため、CQ4～6についてはpreliminaryな状況ではあるが、現在の状況を概説する。

2. CQ1 新生児における赤血球輸血の

トリガー値はどのくらいか？

- ①非制限輸血liberal transfusion strategyよりも制限輸血restrictive transfusion strategyを推奨する（1B）とした。ヘモグロビン値（Hb）やヘマトクリット値（Ht）をトリガー値（この値を下回ったら輸血するという閾値）とした輸血療法と、トリガー値を利用しない輸血を比較しているが、臨床効果および副反応発生率に差を認めないとする研究が複数存在し、また、制限輸血とすることで、非制限輸血よりドナー数・輸血投与量が少ないという利点があったため、制限輸血を推奨するとした。わが国では、トリガー値よりも、ターゲット値（この値を下回らないようにする値）が用いられてきたが、他国のガイドラインでは一般的にターゲット値が用いられており、それを踏襲した。しかし、わが国では血液製剤の緊急的入手が困難な場合があり、ターゲット値の考えが重要であることは認識している。
- ②急性期を脱し、全身状態が安定している児では、Hb 7g/dLをトリガーとする（2C）。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としてはエキスパートオピニオンを基にしたガイドライン（英国⁵⁾お

Table 1. 小児輸血ガイドライン策定組織（敬称略）

- ・ガイドライン委員会（委員長・松本雅則、担当理事*、委員長◎）
 - ・小児輸血ガイドライン作成タスクフォース（H25-29）（小原◎、北澤、東、小川、梶原、小山、細野、堀越、星*⇒立花*）
 - ・小児輸血ガイドライン小委員会（H29-R2）（北澤◎、小原、東、梶原、小山、細野、堀越、安井、立花*）
 - ・小児輸血ガイドライン小委員会（R2-R5）（北澤◎、小原、東、梶原、小山、細野、堀越、安井、北東、松本*）
- ・AMED研究・松下班（班長・松下正）
 - ・科学的根拠に基づく血液製剤の使用ガイドライン作成に関する研究（H25-27）
 - ・さらなる適正使用に向けた、血液製剤の使用と輸血療法の実施に関する研究（H28-30）
- ・厚労科研・松本班（班長・松本雅則）
 - ・日本の輸血医療における指針・ガイドラインの適切な運用方法の開発（R2-R4）
 - ・科学的エビデンス等に基づき医療環境に応じた適切な輸血療法実施についての研究（R5-R7）
- ・関連学会：日本輸血・細胞治療学会、日本小児科学会、日本小児血液がん学会、日本新生児成育医学会、日本周産期新生児学会、日本産婦人科・新生児血液学会、日本小児外科学会

よび米国⁶⁾を参照する。他国のガイドラインを参考にするが、そのトリガー値をわが国で用いることはガイドライン委員会共通の考え方であった。

- ③投与量は10–20mL/kg (2D) とした。二重盲検試験のような明確な研究が実施された報告がないため、エビデンスの強さがDとなったが、この輸血量は現在でも一般的に利用されている数値である。

3. CQ2 新生児における血小板輸血の

トリガー値はどれくらいか

- ①Liberal transfusion threshold よりもrestrictive transfusion threshold を推奨する (B)。血小板数をトリガー値とした輸血療法と、トリガー値を利用しない輸血を比較し、臨床効果および副反応発生率に差を認めないとする研究が複数存在し、制限輸血を推奨するとした。
- ②急性期を脱し、出血症状を認めない児では、血小板数2-3万/ μ Lをトリガーとする (2D)。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としてはエキスパートオピニオンを基にした既存のガイドライン (英国⁵⁾) を参照する (2C)。
- ③体重の少ない、未熟な児、特に生後数日以内、あるいは凝固障害を併発している児はより高い血小板数を維持することを推奨する (2C)。

4. CQ3 サイトメガロウイルス

抗体陰性血の適応疾患は？

- ①科学的根拠に基づく小児輸血ガイドライン⁴⁾では、母体がサイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性または陽性が確認されていない場合に行う胎児輸血、また同様の母体から出生した児に、生後28日未満の間に行う輸血の際には、可能であればCMV抗体陰性血の使用を推奨する (2C)、とした。しかし、その後の委員会の文献検討では、抗体陰性ドナー由来製剤と白血球除去血液製剤によるサイトメガロウイルス伝播率はほぼ同等である (2C)、との結論に達した。

註) 本校執筆時点では、新生児における輸血とCMV感染については永井⁷⁾の報告が参考になる。また日本造血・免疫細胞療法学会⁸⁾

が公開している造血細胞移植ガイドライン-サイトメガロウイルス感染症 (第5版)⁸⁾では「日本国内における血液製剤は白血球除去が施行されており、CMV抗体陽性血液製剤でもCMV感染の確率は低いため、必ずしもCMV陰性血液製剤を要しない」とCMV陰性血を推奨していないことも参考にする必要がある。

5. CQ4 心不全を有する新生児における

赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか

- ①Liberal transfusion threshold よりもrestrictive transfusion threshold を推奨する (2C)。
- ②急性期を脱し、全身状態が安定している児では、Hb 9g/dLをトリガーとする (2C)。ここでは、病態別にエキスパートオピニオンが記載されている英国のガイドライン⁵⁾を参照した。

6. CQ5 交換輸血について

- ①適応疾患としては、高ビリルビン血症、敗血症 (CQ5-1) (B)、薬物中毒 (CQ5-3) (B)、transient abnormal myelopoiesis (TAM) (CQ5-4)、白血球増加 (CQ5-5) が挙げられた。一方、代謝疾患 (高アンモニア血症など) (CQ5-4) (C) は交換輸血の適応とは言えないと結論した。
- ②具体的な方法として、適切な交換輸血量 (CQ5-7) は、160-200mL/kg (2D)、適切な速度 (CQ5-8) は、2時間以上かけての実施 (2D)、ルート数 (CQ5-9) は2ルート法 (2D)、をそれぞれ推奨した。二重盲検試験のような明確な研究が実施された報告がないため、エビデンスの強さがDとなったが、この方法は現在でも一般的に利用されている。
- ③使用する血液 (CD5-10 ~ 12) は、合成血製剤 (O型赤血球液を遠心し、上清を除去後にAB型新鮮凍結血漿を加えた製剤; 合成血液-LR「日赤」など)、新鮮な全血製剤、または新鮮凍結血漿+赤血球液の混合液を用いることが出来る (2D) と推奨した。「新鮮な全血」は、現在では、GVHD予防の放射線照射やドナーの血液採取時点でのPCR等による感染症検査ができないため、輸血に用いられることはほぼない。また、日本赤十字社

では全血製剤が存在するが、実際には在庫まで数日を要することを考えると、全血製剤による交換輸血は現実的ではない。合成血製剤では保険適用はABO不適合輸血のみとなっているが、使用する赤血球製剤の血液型として、ABO以外の血液型をあらかじめ相談できれば他の血液型不適合でも利用できる。近隣の都道府県赤十字血液センターとの密な連絡が不可欠となる。

- ④新鮮凍結血漿と赤血球液を混合して使用する場合の適切な混合比（CQ5-13）は、Htとして50%ほどを推奨する（2D）。製剤としての赤血球液（Ht 60%程度）と新鮮凍結血漿の単純な混合ではHtが低くなるため、院内調整する際には注意が必要である。

7. CQ6 新鮮凍結血漿投与の適応疾患・病態

- ①投与（使用）が推奨される：凝固因子障害（多因子欠乏（C）、濃縮製剤のない単一因子欠乏（C）、ビタミンK欠乏（A）、観血的処置への予防的投与（A）、高ビリルビン血症の交換輸血（A）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）・Goodpasture症候群・重症筋無力症（B）。
- ②投与（使用）が推奨されない：小児心臓体外循環回路CPB（B）、多血症に対する部分交換輸血（A）、敗血症・呼吸窮迫症候群（A）、低血圧・hypovolemic shock（A）、仮死に対する低体温療法時の凝固障害（A）、未熟児脳室内出血に対する予防的投与（A）。大量輸血ガイドラインでは、hypovolemic shockでは新鮮凍結血漿を使用することになっており、病態に応じた使用が必要であり、このガイドラインとの齟齬が生じている点に留意が必要である。
- ③投与量は15–20mL/kg（A）を推奨する。

8. 輸血時の留意事項

- ①成人と異なり血管が細くルート確保が困難な小児、特に乳児では、輸血ルートとして血管内留置カテーテルが利用されることがある。内腔の細さ、ルートの長さで加圧されることになるため、溶血に留意する必要がある。
- ②輸血速度が体重ごとに設定されており、輸血投与量も過量となりやすいため、輸血関連循環過負荷

（TACO）にも留意が必要である。

体重が少ない乳児では、製剤の分割が実施されることがあるが、清潔操作やバック取り違い防止などに課題がある。日本輸血・細胞治療学会では、血液製剤の院内分割マニュアルver2.0⁹⁾を公開している。

- ③血液製剤内のカリウムが、体重の低い乳児の血清カリウム値を高くする可能性があり、カリウム吸着フィルターが利用されることがある¹⁰⁾。

9. 残された課題

小児輸血ガイドライン作成小委員会は、新生児医療、小児血液・がん医療を専門とする委員から構成されている。そのため、外科疾患への関与が少ない。今後は、日本輸血・細胞治療学会等の関連学会において、小児の外科疾患に関する輸血療法にも視点を向けて改訂を行っていきたい。

本報告の要旨は第33回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会で発表した。なお、本報告で用いたガイドラインの詳細については、科学的根拠に基づく小児輸血のガイドラインに記載しているので参照願いたい。

文 献

- 1) 米村雄士, 松本雅則, 稲田英一, 上田恭典, 大石晃嗣, 久保隆彦, 熊川みどり, 末岡榮三朗, 園木孝志, 長井一浩, 藤島直仁, 松下正. 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン（改訂第2版）. 日本輸血細胞治療学会誌, 2018; 64: 688-99.
- 2) 高見昭良, 松下正, 緒方正男, 藤井伸治, 久富木庸子, 藤原慎一郎, 松本雅則, 富山佳昭. 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン: 2019年改訂版. 日本輸血細胞治療学会誌, 2019; 65: 544-61.
- 3) 松下正, 長谷川雄一, 玉井佳子, 宮田茂樹, 安村敏, 山本晃士, 松本雅則. 科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿（FFP）の使用ガイドライン [改訂第2版]. 日本輸血細胞治療学会誌, 2019; 65: 525-37.
- 4) 北澤淳一, 小原明, 東寛, 小川千登世, 梶原道子,

- 小山典久, 細野茂春, 堀越泰雄, 松本雅則, 松下正. 科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン. 日本輸血細胞治療学会誌, 2017; 63: 741-7.
- 5) O'Riordan JM, Fitzgerald J, Smith OP, et al: National Blood Users Group. Transfusion of blood components to infants under four months: review and guidelines. *Ir Med J*, 2007; 100: suppl 1-24 following 496.
- 6) Roseff SD, Luban NL, Manno CS. Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*, 2002; 42: 1398-413.
- 7) 永井正. 新生児におけるCMV感染経路. 日本輸血細胞治療学会誌, 2018; 64: 479-83.
- 8) 一般社団法人日本造血・免疫細胞療法学会. 造血細胞移植ガイドライン-サイトメガロウィルス感染症 (第5版). https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/01_03_01_cmv05.pdf (最終アクセス: 2024.2.4)
- 9) 藤田浩, 奥田誠, 梶原道子, 小山典久, 鷹野壽代, 細野茂春, 松崎浩史, 宮作麻子, 矢澤百合香, 宮田茂樹. 血液製剤の院内分割マニュアル 改訂2.0. 日本輸血細胞治療学会誌, 2020; 66: 517-23.
- 10) 藤田浩, 五十嵐滋, 奥田誠, 梶原道子, 小山典久, 鷹野壽代, 細野茂春, 松崎浩史, 宮作麻子, 矢澤百合香, 宮田茂樹. 小容量分割製剤へのカリウム吸着フィルターの使用基準. 日本輸血細胞治療学会誌, 2019; 65: 538-43.

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

企画シンポジウム 小児の輸血療法

小児の血液・がん診療における輸血療法

Transfusion medicine in pediatric oncology

真部 淳

Atsushi MANABE

要 旨

小児に対する輸血療法について記載された診療指針は得られていない。本稿では日常広く行われている小児の血液・がん診療における輸血療法について、成人を対象とした診療指針を参考に論じる。

Key words; transfusion medicine, cancer, children

北海道大学大学院医学研究院小児科学教室：Department of Pediatrics Hokkaido University Graduate School of Medicine

著者連絡先：〒060-8638 札幌市北区北15条西7丁目 北海道大学大学院医学研究院小児科学教室 真部淳

TEL: 011-706-5954 FAX: 011-706-7898 e-mail: atmanabe@med.hokudai.ac.jp

I. はじめに

日本国内では2019年に作られた血液製剤の使用指針が用いられている¹⁾。ところが、この指針は主に成人を対象に作られたものであり、小児については生後4ヶ月までの新生児と乳児を対象としたもののみが記載されている。本稿では日常診療で遭遇する機会の多い小児の血液・がん患者に輸血を行う際の考え方と実際の使用方法を、血液製剤の使用指針を参考に述べてみたい。

II. 血液製剤の適正使用

血液製剤の使用指針の構造を示す (Table 1)。はじめにこの指針のあり方が述べられている。すなわちこの指針は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2014」に準じて作成されている²⁾。なお、上に述べたように、7の新生児・小児に対する輸血療法の項は生後4ヶ月までの新生児と乳児に限定されている。

Table 1. 血液製剤の使用指針

厚生省医薬・生活衛生局による¹⁾

1. 血液製剤の使用の在り方
2. 赤血球液の適正使用
3. 自己血輸血
4. 血小板濃厚液の適正使用
5. 新鮮凍結血漿の適正使用
6. アルブミン製剤の適正使用
7. 新生児・小児に対する輸血療法

1. 赤血球液の適正使用

1) 造血不全に伴う貧血

再生不良性貧血と骨髓異形成症候群などの慢性貧血患者が該当する。成人ではトリガー値をHb値6-7 g/dLと定めている。小児でも同様に設定して良い。なお、赤血球輸血が頻回になると鉄過剰症をきたすので、鉄キレート剤の投与が必要となる。具体的には、濃厚赤血球液100mL/kgの輸血または血清フェリチン値が1,000ng/mLを超えた時点で鉄キレート剤を開始する³⁾。なお、小児における鉄過剰症は成長障害を起こしうるため、

身長、体重、第二性徴を毎年チェックすることが必要になる。また、造血幹細胞移植を行う際、鉄過剰症は予後不良因子となるので、さらに注意を要する⁴⁾。

2) 造血器腫瘍に対する化学療法、造血幹細胞移植治療などによる貧血

成人ではトリガー値をHb値7-8 g/dLと定めている。小児でも同様に設定して良い。

3) 固形癌化学療法などによる貧血

成人ではトリガー値をHb値7-8 g/dLと定めている。小児でも同様に設定して良い。

2. 血小板濃厚液の適正使用

1) 造血器腫瘍

成人については血小板輸注を予防的に行うことが推奨されている。小児でも同様である。成人の白血病において、安定した状態では血小板数が1万/ μ L未満に低下した場合に血小板輸注を予防的に行うが、状況によってはトリガー値を1-2万/ μ Lに設定する。小児では化学療法が行われている場合には一律にトリガー値を1-2万/ μ Lに設定して良いと思われる。なお、急性前骨髄性白血病ではトリガー値を2-5万/ μ Lと高めに設定することが推奨されている。以上は小児でも同様である。

2) 再生不良性貧血、骨髓異形成症候群

抗血小板同種抗体の産生を考慮し、安易に血小板輸血を行わないことを原則とする。これらの疾患では血小板減少は慢性に経過することが多く、血小板数が5,000/ μ L以上あって出血症状が皮下出血斑程度の軽微な場合には、血小板輸血の適応とはならない。反対に血小板数が5,000/ μ L前後ないしそれ以下に低下する場合には、重篤な出血を見る頻度が高くなるので、血小板輸血を行うことが推奨される。以上は成人も小児も同様である。

感染症を合併して血小板数の減少をみる場合には、出血傾向が増強することが多いので、上記1)の「造血器腫瘍」に準じて血小板輸血を行う。

3) 固形腫瘍に対する化学療法

固形腫瘍に対して強力な化学療法を行う場合には、急速に血小板数が減少することがあるので、

必要に応じて適宜、血小板数を測定する。

血小板数が1万/ μ L未満に減少し、出血傾向を認める場合には、血小板数が1万/ μ L以上を維持するように血小板輸血を行うことが推奨される。

化学療法の中止後に、血小板輸血をしなくとも血小板数が1万/ μ L以上に増加した場合には、回復期に入ったものと考えられることから、それ以降の血小板輸血は不要である。以上は成人も小児も同様である。

4) 造血幹細胞移植（自家、同種）

造血幹細胞移植治療に骨髓機能が回復するまでの期間は、安定した状態（発熱や重症感染症などを合併していない、あるいは急速な血小板数の低下がない状態）であれば、血小板数が1万/ μ L未満に低下した場合に、血小板輸血を予防的に行うことが推奨される。出血症状があれば、追加の血小板輸血を考慮する。以上は成人も小児も同様である。

5) 血小板輸血不応状態（HLA適合血小板輸血の適応）

血小板輸血後に血小板数が増加しない状態を血小板輸血不応状態という。血小板数が増加しない原因には、抗血小板同種抗体などの免疫学的機序によるものと、発熱、感染症、DIC、脾腫大などの非免疫学的機序によるものがある。

免疫学的機序による不応状態の大部分は抗HLA同種抗体によるもので、一部に血小板特異抗原（Human Platelet Antigen: HPA）に対する同種抗体が関与するものがある。抗HLA抗体による血小板輸血不応状態では、HLA適合血小板輸血により、血小板数の増加をみることが多い。一方、非免疫学的機序による血小板輸血不応状態では、原則としてHLA適合血小板濃厚液を使用しない。

白血病、再生不良性貧血などで通常の血小板輸血を行い、輸血翌日の血小板の増加がみられない場合には、次回輸血後の血小板数を測定し、その増加が低値の場合、抗HLA抗体等による免疫学的機序を疑うことが推奨される。抗HLA抗体が検出される場合には、HLA適合血小板濃厚液の使用が強く推奨される。以上は成人も小児も同様である。

6) 血小板濃厚液の投与量

患者の血小板数、循環血液量、重症度などから、目的とする血小板数の上昇に必要とされる投与量を決める。血小板輸血直後の予測血小板数（/ μ L）は以下の計算式により算出する。なお、2/3を乗ずるのは、輸血された血小板が脾臓に捕捉されるため、補正係数と呼ばれる。

予測血小板増加数（/ μ L）

$$= \frac{\text{輸血血小板数}}{\text{循環血液量 (mL)} \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

以上は成人の計算式であるが小児にも応用可能である。

3. L-アスパラギナーゼ投与に関連した新鮮凍結血漿の適正使用

肝臓での産生低下によるフィブリノゲンなどの凝固因子の減少により、出血傾向をみることがあるが、アンチスロンビンなどの抗凝固因子や線溶因子の産生低下も来たことから、血栓症をみる場合もある。これらの諸因子を同時に補給するためには新鮮凍結血漿を用いる。アンチスロンビンの補充を必要とする場合は、アンチスロンビン製剤を併用する。止血系の異常の程度と出現した時期より、L-アスパラギナーゼの投与計画の中止、または変更を検討する。

以上は成人では当てはまるかもしれないが、小児には当てはまらない。以下、詳述する。

L-アスパラギナーゼの投与により肝での蛋白合成が阻害される。その結果、凝固因子と抗凝固因子が減少するのはたしかだが、凝固因子の回復は速いため、実際には出血に比べて血栓症のリスクが高い。新鮮凍結血漿投与直後に血栓が起こる可能性もある。また、新鮮凍結血漿にはアスパラギンが含まれるため、L-アスパラギナーゼの効果が減弱する恐れもある。成育医療研究開発費による研究において、全国の小児がん診療施設（123施設）と成人血液内科（100施設）にアンケート調査が行われた⁵⁾。その結果、新鮮凍結血漿の予防投与を行う施設は小児

では46%であり、成人では86%であった。一方、アンチスロンビンの予防投与を行う施設は小児では93%であり、成人では63%であった。以上より、少なくとも小児では新鮮凍結血漿の予防投与は推奨されない。

L-アスパラギナーゼは急性リンパ性白血病とリンパ腫の治療におけるキードラッグであり、安易な中止は治療効果が減弱するため推奨されないことを付記する。

■ Ⅲ. 輸血の実施にあたって気をつけること ■

1) 全般

赤血球製剤、血小板製剤に対して輸血後のGVHD防止のために照射を行う。

輸血開始後15分間は1 ml/kg/時、以降は4 - 5 ml/kg/時の速度で輸血する。

2) 赤血球輸血

10ml/kgの赤血球液を2 - 3時間かけて輸血する。400ml採取して作られた製剤には280ml/バッグが含まれる。

200ml採取して作られた製剤には140ml/バッグが含まれる。

3) 血小板輸血

1回の輸血量は0.4単位/kg あるいは10単位/m² (体表面積) である。

日赤からは1バッグあたり5単位、10単位、15単位、20単位が供給される。

4) 新鮮凍結血漿 (FFP)

1回の輸注量は10ml/kgである。

L-asparaginaseに伴う凝固線溶異常には用いない (上記)。

5) 顆粒球輸注

院内製剤として製造する。ドナーは血縁者に限られる。

策定されることが、まさに望まれていることを述べて結語とする。

COI：著者に申告すべき利益相反はない。

謝辞：小原明博士 (東邦大学小児科)、海老原康博博士 (埼玉医科大学臨床検査医学) および北海道大学病院輸血部スタッフのご助言に感謝します。

■ 文 献 ■

- 1) <http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2019/03/4753ef28a62e4485cb6b44f92ebad741.pdf>
- 2) 福井次矢, 山口直人. Minds診療ガイドライン作成の手引き2014. 医学書院.
- 3) 輸血後鉄過剰症の診療参照ガイド 令和4年改訂版 (特発性造血障害に関する調査研究 三谷絹子 (研究代表者) による. http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2022/Post-transfusion_iron_overload.pdf
- 4) Angelucci E, Pilo F, Coates TD. Transplantation in thalassemia. Revisiting the Pesaro risk factors 25 years later. Am J Hematol 2017; 92: 411-3.
- 5) 小川千登世, 真部淳, 小原明, 石黒精. 急性リンパ性白血病のL-asparaginase療法関連凝固異常に対する国内外の支持療法の現状. 臨床血液 2013; 54: 316-8.

■ IV. おわりに ■

以上、小児の血液・がん診療における輸血療法について述べた。感染症対策、安全対策など、輸血療法全体の進歩はめざましい。近年、在宅医療が活発になり、病院ではなく患者の家で輸血療法が行われる機会も増えてきている。小児がん患者に対する在宅ケアも進んできている。小児に対する輸血指針が

第33回日本産婦人科・新生児血液学会
シンポジウム1 産科危機的出血とフィブリノーゲン

POCTにおける低フィブリノーゲン血症の同定

Diagnostic accuracy of hypofibrinogenemia in postpartum hemorrhage using point of care testing (POCT) devices

中村永信¹⁾

Eishin NAKAMURA

松永茂剛²⁾

Shigetaka MATSUNAGA

菊池昭彦¹⁾

Akihiko KIKUCHI

高井 泰²⁾

Yasushi TAKAI

要 旨

ドライヘマトロジーやトロンボエラストグラフィーなどのpoint of care testing (POCT) は、血液の凝固・線溶能を迅速に測定可能なデバイスであり、産科危機的出血の治療にも応用されている。初期対応時に、迅速に凝固障害を診断するのに用いる他、治療進行中の輸血量をPOCTを用いて規定することにより、母体救命率の向上や必要輸血量の削減に繋がる可能性がある。産科危機的出血に対するPOCTは、実臨床での使用状況とエビデンスにギャップがあることが問題である。そのため、本稿では①産科出血とPOCTの概要、②過去に筆者ら行った研究、③現在進行中の系統的レビューについて示す。

Key words; 産科危機的出血、低フィブリノーゲン血症、point of care testing (POCT)

1) 埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター母体胎児部門: Center for Maternal, Fetal and Neonatal Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

2) 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科: Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

著者連絡先: 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センター 中村永信

TEL: 049-228-3681 FAX: 049-226-1495 e-mail: einaka@saitama-med.ac.jp

緒 言

産科出血は妊産婦死亡の主要な原因であり、しばしば凝固障害を合併し、止血が困難となる。産科出血の重症度を規定する凝固因子のうち、最も重要なものは血中フィブリノゲン値であり、止血に必要な凝固因子の中で最も高い血中濃度を要する。産科出血では低フィブリノゲン血症を早急に診断し、適切な凝固因子の補充を行うことが重要である。

そこで近年、血液凝固機能を短時間で測定可能な point of care testing (POCT) 機器が注目されており、救命救急や心臓血管外科での使用報告を多数認めており、産科領域においても、産科出血への対応として臨床応用されている。しかし、POCTの産科出血に対する使用経験を報告する文献は散見されるものの未だに報告は少なく、実臨床での使用とエビデンスにギャップがある状態が継続している。

POCT機器について

臨床現場では、POCT deviceとして、ドライヘマトロジー、トロンボエラストグラフィー、トロンボエラストメトリーがよく用いられる。Table 1 に、POCT機器についての比較を示す。

ドライヘマトロジーは、磁性粒子運動シグナルの散乱光による粘稠度の測定を行い吸光度からフィブ

リノゲンの値を計算し、フィブリノゲン値を直接、かつ迅速に測定可能であるため、凝固因子の中でも特にフィブリノゲン値が重要である産科出血の診断に用いることは理にかなっている。トロンボエラストグラフィーは全血検体を用いて全血を用いて血小板の影響も含めた凝固・止血機能の包括的な評価が可能である。トロンボエラストグラフィーを用いたTEG6s[®]では、4種類の試薬を同時に測定可能であり、Citrated Kaolin (CK)、Citrated Kaolin with Heparinase (CKH)、Citrated Rapid TEG (CRT)、Citrated Functional Fibrinogen (CFF)、を用いて血液の粘弾性等の様々な項目の測定が可能である。実測値として測定可能な項目として 1. reaction time (R)、2. Kinetics (K)、3. Angle、4. maximum amplitude (MA)、5. whole blood clot lysis index at 30 minutes after MA (Ly30)、6. amplitude 10 (A-10)、7. functional fibrinogen level (FLEV)、8. Activated clotting time (ACT) がある。トロンボエラストメトリーの測定原理はトロンボエラストグラフィーと同様であるが、用いる試薬数が多くピペッティング操作を多数必要とする。ROTEM[®]が代表的であり、TEGと同様に EXTEM、INTEM、FIBTEM、APTEM、HEPTTEMと試薬があり、測定可能な項目として 1. Clotting time (CT)、

Table 1.

	ドライヘマトロジー Dry hematology	トロンボエラストグラフィー Thromboelastography	トロンボエラストメトリー Thromboelastometry
コスト	安	やや高	高
代表デバイス	CG02N [®]	TEG6s [®]	ROTEM [®]
所要時間	短	中	中
測定可能項目	PT, APTT, フィブリノゲン, トロンボテスト, HPT	血小板機能、線溶系 凝固機能 (内因系)	血小板機能、線溶系 凝固機能 (内因系、外因系)
フィブリノゲン値	測定可能	直接は測定不可	直接は測定不可
検体	希釈 or 全血	全血検体	全血検体
備考	試薬との希釈	手動or自動ピペッティング	手動or自動ピペッティング

2. Clot firmness (CF)、3. Clot formation time (CFT)、4. α 、5. A10、6. Maximum clot firmness (MCF)、7. LI30、LI60、8. ML がある。トロンボエラストグラフィーとトロンボエラストメトリーは直接的なフィブリノゲンの測定が不可能なため、よりフィブリノゲン値と相関する項目が調査され、代用として使用報告がされている現状がある。

産科出血に対するPOCT機器の使用

PPHは外傷や心臓外科手術などの他の出血性疾患とは機序が異なるため、他の疾患におけるPOCTの有用性の結果をそのまま適応出来ない可能性がある。早期にPPH患者の凝固障害（低フィブリノゲン血症）を診断し、適切な輸血治療を行うことで、死亡率の低下、総出血量の減少に寄与する可能性があるため、POCT機器で早期に凝固障害を診断することが、PPHの予後の改善に重要である。外傷や心臓血管外科手術で、POCTを用いてリアルタイムで凝固能を把握し輸血量を規定すると、総必要輸血量が減少すると考えられるが、産科出血においてPOCT機器を用いた場合、①生命予後を改善できるか？②必要輸血量は減少するか？の2点は不明なままである。現状、産科出血の治療にPOCTの使用は、アウトカムを改善するエビデンスに乏しいと言わざる

を得ない。

上記のエビデンスギャップを埋めるためには、ランダム化比較試験が必要である。しかし、産科出血に対するPOCT機器使用において、そもそも凝固障害を正しく診断出来るか否かも不明であり、まずはPOCTの診断精度について精査する研究が必要である。

当院での過去の研究

筆者らは、過去に産科出血に対するPOCT機器の診断精度を比較、分析し、論文として発表している。その研究結果の概要を以下に示す¹⁾。

目的：産科出血患者の初期対応でPOCTを用いて、低フィブリノゲン血症の診断性精度を検討すること。

方法：治療開始前にPOCTを用いた全126例の産科出血症例を対象として、単一施設での後方視的な検討を行った。Figure 1 に研究対象の概要を示す。POCTはドライヘマトロジーとトロンボエラストグラフィーを使用し、その診断精度を比較した。参照基準にはClauss法で測定したフィブリノゲン値を用いた。

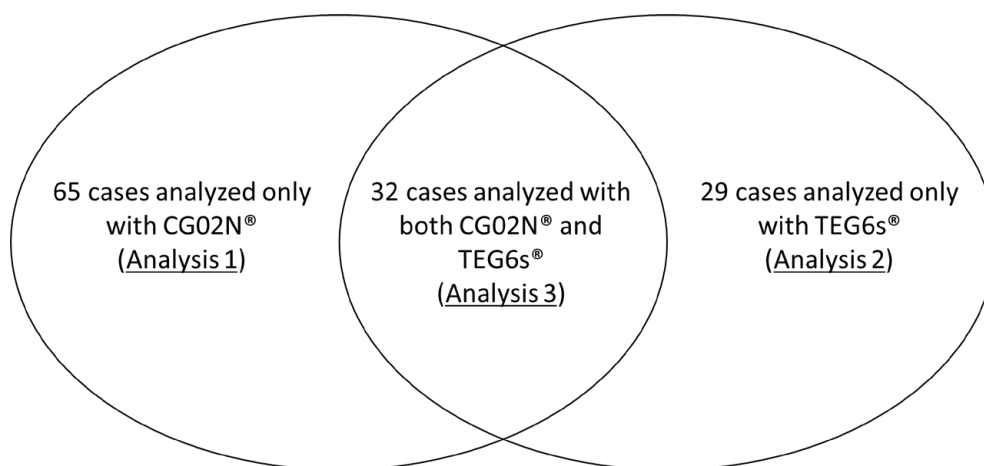


Figure 1. 対象患者とその概要

結果：Table 2 に、患者背景を示す。トロンボエラストグラフィーのみで測定した患者集団は、他と比較し出血量が少ない等、軽症患者が多い傾向があった。Figure 2 に、ドライヘマトロジーとclaus法で測定したフィブリノ

ゲン値の相関を示す。ドライヘマトロジーで測定したフィブリノゲン値は、Clauss法で計測したフィブリノゲン値と強い正の相関を認め、低フィブリノゲン血症の診断精度は高かったが、フィブリノゲン $\geq 300\text{mg/dl}$ では測

Table 2.

	Group 1: ドライヘマトロジーのみ (n=65)	Group 2: トロンボエラストグラフィーのみ (n=29)	Group3: 両者 (n=32)	P値
年齢 (歳)	33.8 $\pm$ 5.7	35.4 $\pm$ 5.4	34.9 $\pm$ 5.9	n.s.
分娩週数 (週)	37.9 $\pm$ 4.2 ^a	35.5 $\pm$ 3.9 ^b	37.9 $\pm$ 3.0 ^a	<0.05
帝王切開での分娩	24 例 (36.9%) ^a	24 例 (82.8%) ^b	19 例 (59.4%) ^a	<0.05
総出血量	3510 $\pm$ 2386 ^a	2360 $\pm$ 1759 ^b	3212 $\pm$ 2467 ^a	<0.05
ヘモグロビン (g/dl)	7.5 $\pm$ 2.0 ^a	8.7 $\pm$ 2.0 ^b	7.8 $\pm$ 2.1 ^a	<0.05
血小板数 (*10 ⁴ / μ l)	15.6 $\pm$ 6.8	14.5 $\pm$ 5.7	13.4 $\pm$ 6.2	n.s.
APTT (second)	42.5 $\pm$ 35.9	37.6 $\pm$ 16.8	34.8 $\pm$ 18.8	n.s.
PT (%)	79.6 $\pm$ 25.5	89.2 $\pm$ 21.0	82.7 $\pm$ 27.2	n.s.
FDP (μ g/ml)	174.4 $\pm$ 293.3 ^a	62.8 $\pm$ 44.6 ^b	196.3 $\pm$ 309.0 ^a	<0.05
フィブリノゲン (mg/dl)	202.1 $\pm$ 95.9 ^a	262.3 $\pm$ 98.8 ^b	192.3 $\pm$ 99.4 ^a	<0.05

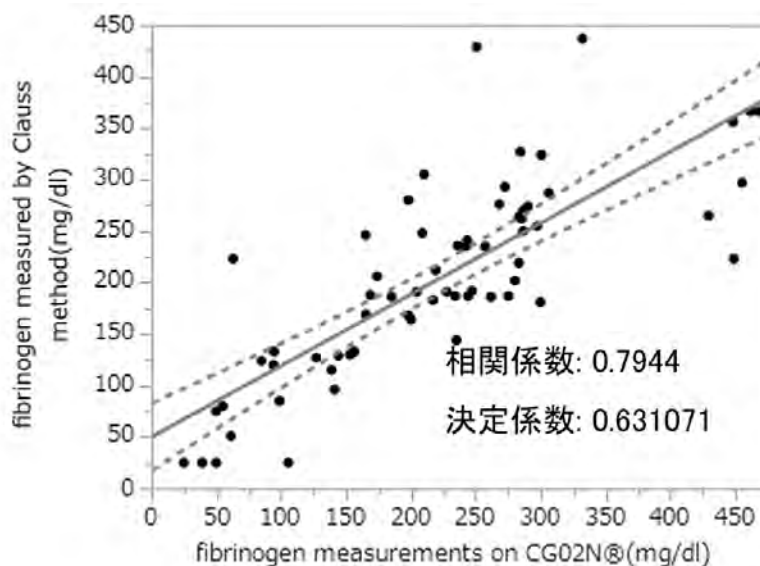


Figure 2. ドライヘマトロジーとclaus法で測定したフィブリノゲン値の相関

定残差が大きかった。Table 3 に、ドライヘマトロジーとトロンボエラストグラフィーの低フィブリノゲン血症に対する診断精度の比較を示す。トロンボエラストグラフィーは直接フィブリノゲン値の測定は出来ないが、

amplitude 10はClauss法でのフィブリノゲン値と強い正の相関を認め、ドライヘマトロジーと比較しても相関関係や診断精度に有意差は認めず、良好な診断精度を示した。

Table 3.

	フィブリノゲン ≤150mg/dlでのAUC	CG02N [®] vs TEG6s [®] の AUCの比較 (p値)	フィブリノゲン ≤200mg/dlでのAUC	CG02N [®] vs TEG6s [®] の AUCの比較 (p値)
CG02N [®]	0.961	—	0.949	—
MA-CFF (TEG6s [®])	0.952	0.758	0.933	0.777
A10-CRT (TEG6s [®])	0.942	0.325	0.961	0.726
A10-CFF (TEG6s [®])	0.961	1	0.957	0.795

今後の研究

筆者らは、現在産科出血に対するPOCT機器の診断精度について、系統的レビューを行っている (UMIN000048272)。産科出血に対するPOCT機器の使用は、一次医療機関における高次医療機関への搬送基準としたり、輸血量を規定し適切な凝固因子を補充することで母体予後を改善する可能性があるものであり、今後は更なるエビデンスの蓄積が必要であると考ええる。

文 献

- 1) Nakamura E, Matsunaga S, Kikuchi A, Takai Y. Comparative retrospective study on the validity of point-of-care testing device for massive obstetrical hemorrhage: dry hematology vs thromboelastography. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023; 5(1): 100778.

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

シンポジウム 1 産科危機的出血とフィブリノーゲン

羊水塞栓症における血液凝固障害の病態と対応

The pathophysiology and management
of blood coagulopathy involving amniotic fluid embolism小田智昭^{1, 2)}

Tomoaki ODA

要 旨

羊水塞栓症は、呼吸不全、循環不全とともに血液凝固障害を引き起こす。羊水塞栓症に合併する血液凝固障害の病態は消費性凝固障害と線溶亢進である。羊水塞栓症患者の凝固検査値から「出血量に見合わないフィブリノーゲン値低下」すなわち消費性凝固障害を示す臨床的指標としてヘモグロビン/フィブリノーゲン比（H/F ratio） ≥ 100 を提案した。H/F ratioはヘモグロビン濃度（g/dL） $\div$ フィブリノーゲン値（mg/dL） $\times 1,000$ で算出する。臨床現場において、臨床的羊水塞栓症診断基準にあてはまる症例がH/F ratio ≥ 100 を満たす場合、早期に新鮮凍結血漿、クリオ、フィブリノーゲン製剤を投与し凝固因子を補充することで妊産婦の救命につながる可能性がある。また、線溶亢進に関して、臨床的羊水塞栓症と常位胎盤早期剥離の症例で線溶検査値を比較した。常位胎盤早期剥離ではトロンビン産生量とプラスミン産生量の間に有意な正の相関が認められた一方、臨床的羊水塞栓症では相関が認められず、トロンビン産生量に対してプラスミンが多く産生されていた。臨床的羊水塞栓症では組織プラスミノゲンアクチベータの血中濃度が高く、トロンビン活性化線溶阻害因子の血中濃度が低かったため、これらの因子がトロンビン産生量に見合わない線溶活性化に関連していると考えられた。凝固因子補充に加えてこの線溶亢進に対する早期の治療も重要と考えられる。さらに、大量輸血・輸液などに伴う低体温や呼吸性・代謝性アシドーシスが凝固機能、血小板機能を悪化させる。子宮摘出や開腹止血術を行う際には、輸血、薬物治療、保温・復温、アシドーシス補正を行いながら、複数回に分けて出血部位確認、止血操作を実施するダメージコントロール手術を考慮する。

Key words; consumptive coagulopathy, fibrinogen, hemoglobin, hyperfibrinolysis, pregnancy

1) テキサス小児病院輸血医学・血液凝固学部門、ベイラー医科大学病理学・免疫学講座：Division of Transfusion Medicine & Coagulation, Texas Children's Hospital and Department of Pathology & Immunology, Baylor College of Medicine

2) 浜松医科大学産婦人科：Department of Obstetrics & Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine

著者連絡先：〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1 浜松医科大学産婦人科 小田智昭

TEL: 053-435-2309 FAX: 053-435-2308 e-mail: tomoakingdom@outlook.jp

緒 言

羊水塞栓症は、呼吸不全、ショック・心停止（循環不全）とともに血液凝固障害を引き起こす。発症頻度は2万～3万分娩に1例程度¹⁾とまれである。しかし、妊産婦死亡症例のなかで心肺虚脱型羊水塞栓症は10%（第3位）、子宮型羊水塞栓症は産科危機的出血（18%、第1位）の約半数を占めており²⁾、羊水塞栓症としてまとめると主要な妊産婦死亡原因疾患である。血液凝固障害は分娩後異常出血をはじめ全身の臓器、体腔からの出血を惹起、増悪させるがその詳細な病態、原因についてまだ十分にわかっていない。したがって、臨床現場においても特異的な検出法や治療戦略が確立していない。本総説では、羊水塞栓症に合併する血液凝固障害について、初めに典型的な症例と病型分類について紹介した後、最近の研究結果からその病態の一端を明らかにすることにより、早期検出方法ならびに病態に即した治療方法を提案する。

典型的な症例

30歳代、初産婦。総合病院で妊娠41週の分娩中、子宮口は6 cm開大、自然破水した。直後から胎児心拍数が60 bpmに低下し、呼吸困難を訴えた。血圧72/54 mmHg、SpO₂ 88%（室内気）に低下し、脈拍120 bpmであった。5分後に意識消失し呼名に反応しなくなり、チアノーゼ、口腔内より泡沫様唾液、痙攣発作を認めた。脈拍を触れず心停止と判断してすぐ、心肺蘇生を開始し、5分後に自己心拍再開した。初回血液検査結果は、ヘモグロビン濃度（Hb）10.0g/dL、血小板数（Plt）7.0万/ μ L、プロトロンビン時間（PT）/その国際標準比（PT-INR）と活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は検体が凝固せず測定不可、フィブリノゲン値（Fib）< 50 mg/dL、Dダイマー 658 μ g/mLと著明な血液凝固障害の所見であった。緊急帝王切開を行い、3,200gの児をApgar score 2点（1分値）/ 5点（5分値）で娩出した。子宮は著しい弛緩状態で非凝固性の出血が持続したため摘出した。手術中にRBC 20単位、FFP 30単位、PC 10単位、フィブリノゲン濃縮製剤 3 gを輸血した。術後に再度心停止し、胸骨圧迫、呼吸管理を続けた。瞳孔散大、動脈血液ガスpH 6.6、カリウム 6.7 mEq/L、乳酸 22.1 mmol/L

と著明なアシドーシス、高K血症を認めた。術後に集中治療を行ったが自己心拍は再開せず、当日死亡した。病理解剖ならびに浜松医科大学羊水塞栓症血清診断事業（浜松医大羊水塞栓症事業、日本産婦人科医会委託事業）より、心肺虚脱型羊水塞栓症と診断した。初回血液検査の検体の血清マーカーは、亜鉛コプロポルフィリン I（ZnCP1）：24 pmol/mL（基準値<1.6 pmol/mL、以下同）、シアリル Tn（STN）：1,000 U/mL（ $\leq$ 45 U/mL）、補体C3：116 mg/dL（80-140 mg/dL）、C4：22 mg/dL（11-34 mg/dL）、C1インヒビター（C1-INH）：27%（ $\geq$ 42%）、インターロイキン（IL）-8：1,020 pg/mL（ $\leq$ 20 pg/mL）であった。摘出した子宮を浜松医大羊水塞栓症事業で解析したところ、子宮血管内に羊水成分を認め、子宮体部組織には炎症細胞浸潤、補体受容体活性化の所見があり、心肺虚脱型羊水塞栓症の子宮所見として矛盾しないという結果であった。

羊水塞栓症の診断と病型

羊水塞栓症は、古典的には病理学的に肺血管内に胎児羊水成分を認めることで診断される疾患である。しかし、この診断方法ではまさに現在診療している患者を前にした臨床現場では役に立たない。また、臨床における確定診断のための特異的な検査方法が現時点で確立されていない。一方、臨床現場で早期に羊水塞栓症を疑い、治療にあたることを目的として、臨床的羊水塞栓症の診断基準¹⁾（Table 1）が報告されている。本基準を使用し、診療開始当初は臨床的羊水塞栓症と診断して対応していたが、その後の解析で他の疾患であると最終的に診断されることもある。

症例の生死にかかわらず、病理解剖や組織検査が行われなければ「臨床的羊水塞栓症」と表現する。初発症状および主病態が①呼吸循環不全（ショックおよび心不全・呼吸不全）・血液凝固障害であれば「臨床的羊水塞栓症（心肺虚脱型）」、②弛緩出血・血液凝固障害が主体であるものを「臨床的羊水塞栓症（子宮型）」と呼ぶ（Figure 1）。症例の経過から臨床的羊水塞栓症（心肺虚脱型）であり、剖検され肺に羊水成分を認める時、（病理学的に証明された）「羊水塞栓症」または「心肺虚脱型羊水塞栓症」である。子宮組織では間質浮腫および血管内胎

児・羊水成分や補体受容体を発現した炎症細胞の浸潤（Postpartum acute myometritis、後産期子宮筋層炎）³⁾を認めるものが多い⁴⁾。また同様に、臨床的羊水塞栓症（子宮型）の中で、摘出した子宮組織にPostpartum acute myometritisの所見を認めるものを「子宮型羊水塞栓症」という⁴⁾。

血液凝固障害の病態

羊水塞栓症の血液凝固障害の特徴は「消費性凝固障害」と「線溶亢進」⁵⁾と考えられる。これに急速

輸液や輸血などに伴う低体温、疾患発症に起因するアシドーシスが凝固機能や血小板機能に影響を与える。

1. 消費性凝固障害

消費性凝固障害は、臨床的には「出血量に見合わないフィブリノゲン値低下」と表現できる。これを症例のデータを使用して検証し、適切な臨床的指標を検討した。

Clarkが研究報告に使用するため提唱した羊水塞

Table 1. 臨床的羊水塞栓症の診断基準¹⁾

1. 妊娠中または分娩後12時間以内に発症した場合
 2. 下記に示した症状・疾患（1つまたはそれ以上でも可）に対して集中的な医学治療が行われた場合
 - A) 心停止
 - B) 呼吸不全
 - C) 播種性血管内凝固症候群（DIC）
 - D) 分娩後2時間以内の原因不明の大量出血（1,500mL以上）
 3. 観察された所見や症状が他の疾患で説明できない場合
- 以上の3つを満たすものを臨床的羊水塞栓症と診断する。

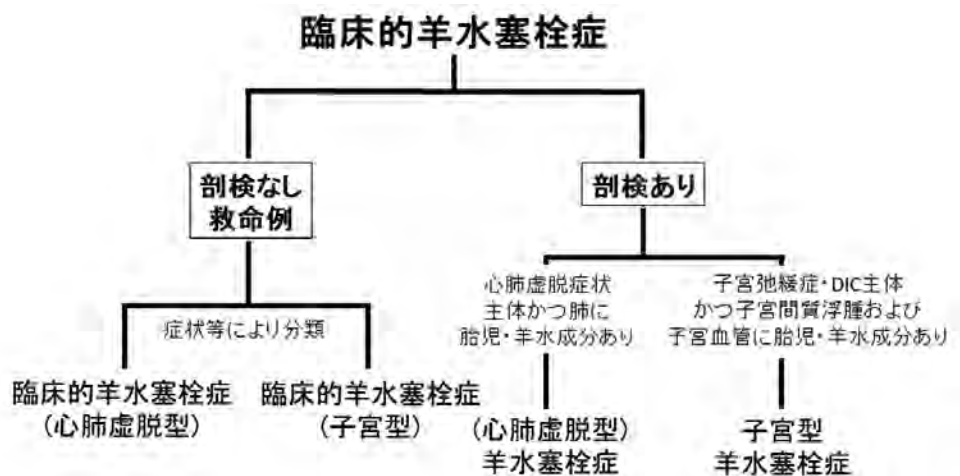


Figure 1. 臨床的羊水塞栓症分類

栓症診断基準 (Table 2) ⁶⁾ は、厳密に心肺機能不全と血液凝固障害を呈する典型的な症例を診断するものである。したがって、この基準で診断される症例は全身状態が非常に悪いと想定される。そこで、臨床現場で早期に診断することを目的とした日本の臨床的羊水塞栓症診断基準にはあてはまるが、Clarkの診断基準に該当しない集団の中に消費性凝固障害が先行する症例がいるという仮説を立てた (Figure 2)。Clarkの基準で診断される羊水塞栓症群を「AFE (Clark)」、臨床的羊水塞栓症診断基準にあてはまるがClarkの基準には合致しない羊水塞栓症群を「AFE (Non-Clark)」と定義した。AFE (Clark) 群は「臨床的羊水塞栓症 (心肺虚脱型)」の症例とも表現できる一方、AFE (Non-Clark) 群には呼吸困難とショックを呈するがClarkが提唱す

るDICスコアを満たさない症例や分娩後異常出血が主症状の症例が含まれる。AFE (Clark) 群 6 例の発症後輸血前のデータでは、Hb 中央値11.0 (最小値6.6-最大値13.6、以下同) g/dLである一方、Fibは 60 (25-151) mg/dL、PT-INR 2.80 (1.31-3.39) であった。AFE (Non-Clark) 群10例のうち出血量 1,500 mL以下の3例においてもHb 6.8、8.1、9.1 g/dLに対してそれぞれFib 62、< 50、< 50 mg/dLと出血によるHb低下に比べてFibの低下が著明であった (Table 3)。つまり、血管内での血液凝固系活性化・微小血栓形成の結果、凝固因子が消費され出血前あるいは出血当初の時点で凝固因子がすでに枯渇してしまっていた。Hbは出血する前や急性出血直後には値が保たれていることが多い^{7,8)}。したがって、HbとFibの間に乖離が生じるため、Hb

Table 2. Clarkが提唱した羊水塞栓症診断基準⁶⁾

1. Sudden onset of cardiorespiratory arrest, or both hypotension (systolic blood pressure <90 mm Hg) and respiratory compromise (dyspnea, cyanosis, or peripheral capillary oxygen saturation [SpO₂] <90%).
2. Documentation of overt DIC following appearance of these initial signs or symptoms, using scoring system of Scientific and Standardization Committee on DIC of the ISTH, modified for pregnancy. Coagulopathy must be detected prior to loss of sufficient blood to itself account for dilutional or shock-related consumptive coagulopathy.
3. Clinical onset during labor or within 30 min of delivery of placenta.
4. No fever ($\geq 38.0^{\circ}\text{C}$) during labor.

The scoring system for the diagnosis of Overt DIC involves the platelet count ($> 100,000/\mu\text{L} = 0$, $< 100,000/\mu\text{L} = 1$, $< 50,000/\mu\text{L} = 2$), prolonged prothrombin time or international normalized ratio ($< 25\%$ increase = 0, $25\text{--}50\%$ increase = 1, $> 50\%$ increase = 2), and fibrinogen level ($> 2.0 \text{ g/L} = 0$, $< 2.0 \text{ g/L} = 1$), with a combined score of 3 or more indicating overt DIC.



Figure 2. 臨床的羊水塞栓症診断基準とClarkが提唱する羊水塞栓症診断基準

とFibの比、Hb (H) /Fib (F) つまりH/F ratioの上昇が羊水塞栓症における消費性凝固障害を反映する臨床マーカーとして有用であると考えた。H/F ratioは分娩周辺期コントロールと比較するとAFE

(Clark) 群、AFE (Non-Clark) 群で大きく上昇し、PT-INRやプラスミン- α 2プラスミンインヒビター (PIC) と正の相関を示した (Figure 3)。つまり、H/F ratio高値はプロトロンビン時間延長、プラス

Table 3. 羊水塞栓症患者の凝固検査値とH/F ratio

症例	発症から採血の時間 (分)	出血量 (mL)	Hb (g/dL)	Plt ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	PT-INR	Fib (mg/dL)	FDP ($\mu\text{g/mL}$)	D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	H/F ratio
AFE (Clark)									
1	60	2,262	6.6	10.7	3.24	< 60	739	不明	110
2	12	740	9.1	9.0	1.31	151	668	45.7	60
3 (死亡)	23	0	10.8	5.8	3.39	< 25	NA	67.0	432
4	200	0	11.2	7.7	2.36	66	1111	687.0	170
5 (死亡)	20	0	12.8	2.4	> 10.55	< 60	1200	不明	213
6	40	1,500	13.6	3.9	検出不能	不明	NA	697.3	不明
AFE (Non-Clark)									
1	60	4,800	1.0	5.6	検出不能	検出不能	359	50.0	不明
2	60	3,000	3.9	8.1	3.66	< 50	不明	不明	78
3	90	3,000	4.5	5.4	2.71	< 50	不明	208.0	90
4	60	1,500	6.8	10.1	1.46	62	665	300.0	110
5	90	3,000	7.7	不明	3.82	< 80	160	30.0	96
6	13	1,500	8.1	7.9	1.20	< 50	1140	149.1	162
7	30	1,300	8.3	10.0	1.18	161	551	67.6	52
8	90	0	8.4	14.1	1.06	169	838	92.7	50
9	60	2,645	8.8	9.1	1.17	127	463	165.7	69
10	60	1,300	9.1	9.0	2.56	< 50	不明	15.0	182

略語: Hb, ヘモグロビン濃度; Plt, 血小板数; PT-INR, プロトロンビン時間国際標準比; Fib, フィブリノゲン値; FDP, フィブリン分解物質; H/F ratio, ヘモグロビン/フィブリノゲン比 (ヘモグロビン濃度÷フィブリノゲン値×1000); AFE (Clark), Clarkの診断基準で診断された羊水塞栓症; AFE(Non-Clark), 臨床的羊水塞栓症診断基準にあてはまるがClarkの診断基準には合致しない羊水塞栓症

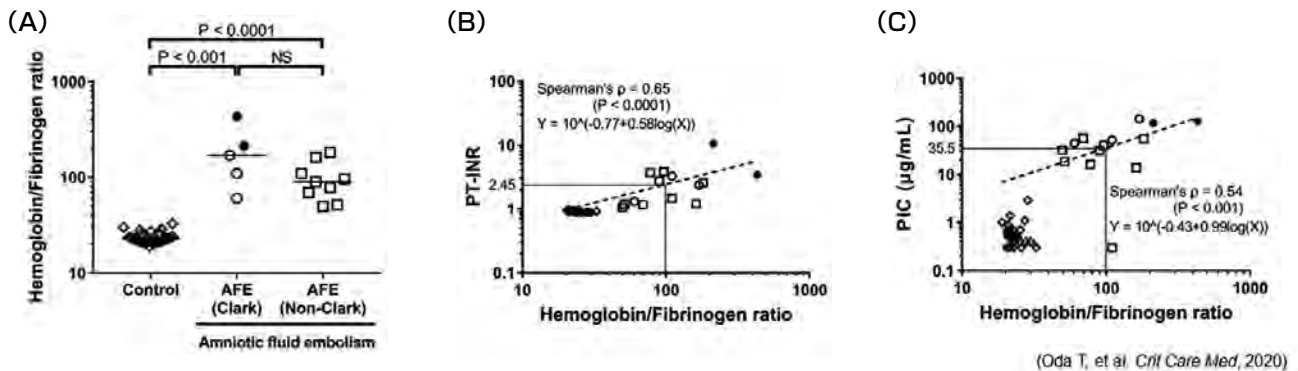


Figure 3. H/F ratioと凝固線溶マーカー
黒丸はAFE (Clark) 群の死亡例を示す

ミン高値を示唆する。H/F ratioを「Hb (g/dL) ÷ Fib (mg/dL) × 1,000」と計算すると、前述の【典型的な症例】では $10.0 \div 50 \times 100 = 200$ となる。測定閾値以下のフィブリノゲン値はその測定閾値下限の値を採用する。そのカットオフ値を100と設定すると、AFE (Non-Clark) 10例のうち3例がカットオフ値以上 (Table 3) であり、消費性凝固障害が先行する症例として早期治療介入が有用と考えられる症例である (Figure 2)。Fib単独では、重症の分娩後出血のカットオフ値として報告されている200 mg/dL以下⁹⁾を適用した場合、消費性凝固障害も大量出血・大量輸液による希釈性凝固障害も含まれてしまうが、H/F ratio ≥ 100 を適用すると消費性凝固障害を検出することが可能になる。

2. 線溶亢進

羊水塞栓症と同様に消費性凝固障害をきたす産科疾患として常位胎盤早期剥離 (早剥) が知られて

いる。Thromboelastography (TEG) やRotational thromboelastometry (ROTEM) を使用した報告では、羊水塞栓症はこれら機器で描かれるグラフの後半が先細って線溶亢進の所見がみられる^{10, 11)}一方で、早剥では凝固因子欠乏の所見のみで線溶亢進は明らかではなかった¹²⁻¹⁴⁾。そこで、羊水塞栓症では線溶亢進を引き起こす凝固線溶カスケードが存在するという仮説を立て、早剥と比較することにより検討した。トロンビン量を表すプロトロンビンフラグメント 1 + 2 (PF1+2)、プラスミン量を表すPIC、その他凝固線溶関連因子として組織因子 (TF)、組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA)、アネキシンII (AnnA2)、トロンビン活性化線溶阻害因子 (TAFI)、プラスミノゲンアクティベータインヒビタータイプ1 (PAI-1) を比較した。ErezのDIC診断基準 (Table 4)¹⁵⁾を満たす臨床的羊水塞栓症、早剥症例群において、早剥群 (n = 12) はPF1+2とPICの間に正の相関を認めたが、臨

Table 4. Erezが提唱した妊産婦におけるDIC診断基準¹⁵⁾

パラメータ	値	スコア
PT difference (sec)	< 0.5	0
	0.5-1	5
	1.0-1.5	12
	> 1.5	25
血小板数 (10 ⁹ /L)	< 50	1
	50-100	2
	100-185	1
	> 185	0
フィブリノゲン値 (g/L)	< 3.0	25
	3.0-4.0	6
	4.0-4.5	1
	> 4.5	0
合計スコア		≥ 26 : DICと診断

PT differenceは患者のPTと正常コントロールのPTの差である¹³⁾。患者がPT (秒)とPT-INRのデータを持っている場合、正常コントロールのPTは患者のPTをPT-INRで除して算出した。

略語: DIC, 播種性血管内凝固症候群; PT, プロトロンビン時間; PT-INR, プロトロンビン時間国際標準比

床的羊水塞栓症群（ $n = 27$ ）では相関を認めなかった（Figure 4）。羊水塞栓症群では早産に比べて線溶促進因子であるtPAが高値であった一方で、線溶抑制因子であるTAFl（Total TAFlとしてTAFlとそのactive formであるTAFlaの両方を検出）が低値であった。これらの因子が羊水塞栓症の特異的な線溶活性化に関連すると考えている。

3. 低体温とアシドーシス

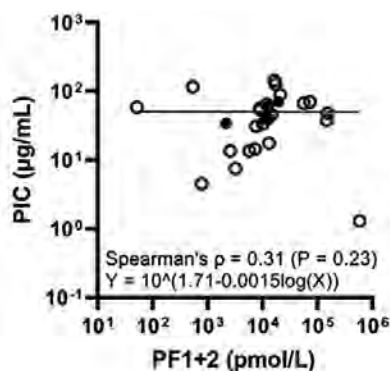
臨床的羊水塞栓症症例の臨床経過中の最低体温はデータが得られた12例で中央値34.2℃であった（Figure 5A）。発症から体温測定時間が長いほど低値になる傾向があったため、輸液、輸血、手術を含む治療経過中に低下することが予測される。また、発症時の動脈血液ガスpHは死亡例（8例、中央値

6.825）の方が救命例（15例、中央値7.019）に比べて有意に低かった（Figure 5B）。乳酸値は心停止後救命例と死亡例でそれぞれ中央値15.0 mmol/L、13.5 mmol/Lと著明に高値であった。非妊娠症例では、低温は凝固時間や血餅形成過程を遅くすること、アシドーシスは血小板粘着能、凝集能を低下させることが報告されている^{16, 17)}。しかし、凝固亢進状態となる妊娠症例では、これら因子が非妊娠症例と比べてどのように凝固機能、血小板機能に影響するのかまだ検討されていない。

4. 血液凝固障害の病態に関する検討課題

羊水塞栓症において消費性凝固障害につながる凝固系活性化の原因はまだわかっていない。単純に羊水を妊婦全血に添加すると凝固機能と血小板機能は

(A) 臨床的羊水塞栓症群



(B) 常位胎盤早期剥離群

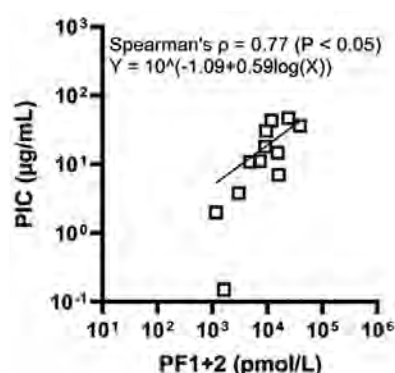
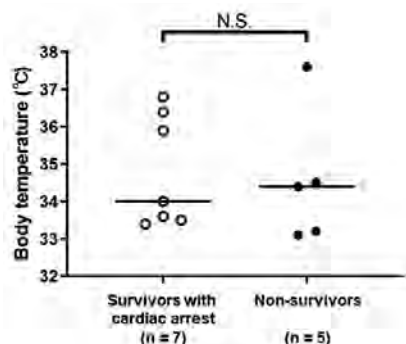


Figure 4. 臨床的羊水塞栓症群と常位胎盤早期剥離群のPF1+2とPICの相関

黒丸は臨床的羊水塞栓症群の死亡例を示す

(A) 治療経過中の最低体温



(B) 発症時動脈血pH値

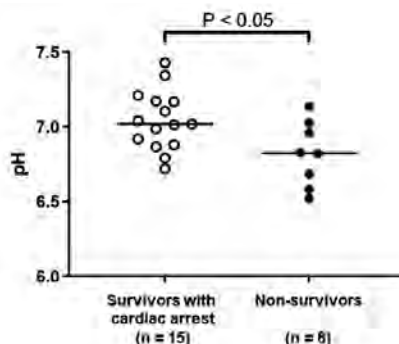


Figure 5. 臨床的羊水塞栓症患者の最低体温と動脈血pH

活性化するものの、凝固因子欠乏や線溶亢進を再現することはできなかった¹⁸⁾。したがって、羊水の母体循環への流入のみでは羊水塞栓症の血液凝固障害を説明できない。羊水塞栓症そのものの主病態として補体系と肥満細胞の活性化（アナフィラクトイド反応）が提唱されている。アナフィラキシー、アナフィラクトイド反応の診断にも利用されるトリプターゼは活性化肥満細胞から分泌され、フィブリノゲンを分解することが報告されている¹⁹⁾。しかし、トリプターゼが全血においてフィブリノゲンをどの程度分解し血液凝固機能を障害するかどうかについては明らかになっていない。

羊水塞栓症のFib低下を伴う凝固系活性化がいつ始まるのかについても未解明である。一例のみの筆者の経験ではあるが、呼吸困難とショックを発症する90分前の血液検査ですでにFib 179 mg/dLに低下していた（入院時Fib 456 mg/dL）。このとき胎児心拍数陣痛モニター上胎児徐脈とtachysystoleが認められた。少なくとも一部の症例では、呼吸不全、循環不全を呈する数十分前に凝固系の活性化や凝固因子消費が始まっているのかもしれない。

一方で、羊水塞栓症の予防・予知の観点から、発症リスク因子を同定することは母児の救命あるいは神経学的予後改善のために重要である。現在は摘出子宮組織ホルマリン固定パラフィン包埋切片を使用した遺伝子解析により遺伝子バリエーションの観点から

血液凝固障害を含めた羊水塞栓症の発症リスク因子を検討している。

臨床現場での対応

羊水塞栓症発症時には呼吸循環不全、血液凝固障害、弛緩出血それぞれに対して同時に対応が必要である。消費性凝固障害・線溶亢進を原因とする血液凝固障害は多量の出血を引き起こし、呼吸循環不全を発生・増悪させる。我々は血液凝固学の概念的な存在である消費性凝固障害を「出血量に見合わないFibの低下」と考え、前述したH/F ratio高値という臨床的指標として提唱した³⁾。H/F ratio ≥ 100 が重症の消費性凝固障害を示すと考えている。

臨床現場での応用として、臨床的羊水塞栓症の可能性を考えたら血算、凝固を含む血液検査を行いH/F ratioを計算する。分娩室でもPoint of care testing機器である血液ガス分析装置でHbを、フィブリノゲン分析装置（FibCare[®]、アトムメディカル社）でFibを測定することによりH/F ratioを算出できる。H/F ratio ≥ 100 、あるいはH/F ratio < 100 かつFib < 150 mg/dLであればすぐに新鮮凍結血漿（FFP）、クリオ、フィブリノゲン製剤の投与によって凝固因子を補充する。Dダイマーを測定した場合は $40 \mu\text{g/mL}$ 以上を線溶亢進と判断する（Figure 6）⁵⁾。線溶亢進の抑制のためトラネキサム酸を発症から3時間以内に投与する²⁰⁾。FFPやクリオには

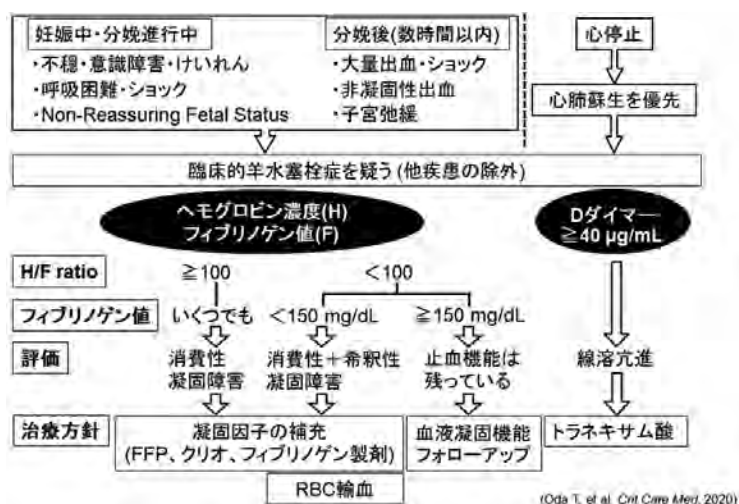


Figure 6. 羊水塞栓症の血液凝固障害に対するH/F ratioを用いた早期評価・治療戦略

抗線溶因子であるPAI-1²¹⁾や α 2-プラスミンインヒビター（アンチプラスミン）^{22, 23)}が含まれているため、これらの輸血製剤は線溶亢進の治療にも有効である。一方、フィブリノゲン製剤は抗線溶作用を持たないため、FFP、クリオ、トラネキサム酸と併用する。羊水塞栓症では出血、輸血などの治療による低体温、アシドーシスも合併することが多く、これらは非妊娠症例では血液凝固機能、血小板機能を低下させるという報告がある^{16, 17)}。したがって、復温、アシドーシスの補正も重要である。

羊水塞栓症に合併する弛緩出血は子宮収縮薬に反応しないことが多い。病理学的に補体C5a受容体を発現した炎症細胞の浸潤と肥満細胞活性化を認め²⁴⁾、子宮収縮関連タンパク質の発現が低下している²⁵⁾。C1エステラーゼインヒビターは子宮弛緩には一定の効果を示す^{26, 27)}が、血液凝固障害の改善には寄与しないと考えられる。バルーンタンポナーデを行っても子宮出血が続く場合、救命のために子宮摘出を躊躇しないことも重要である。輸血等で凝固因子補充を行い、血中フィブリノゲン値>150 mg/dLとなってから行うのが望ましい。血液凝固機能が不十分なまま外科的止血法を行わざるを得ない症例では、初回手術で動脈性出血など重要部分の止血のみを行い、閉腹せず、血液凝固機能の改善、復温、アシドーシス補正の後に再手術を行うダメージコントロール手術の方針をとる。

結 語

羊水塞栓症は消費性凝固障害と線溶亢進を引き起こす。H/F ratio $\geq$ 100はこれを早期に検出するために有用な臨床的指標である。妊産婦救命率を向上させるためには早期検出・早期治療あるいは予知・予防法の確立が重要である。今後も、羊水塞栓症の血液凝固障害に特異的な早期検出方法のブラッシュアップや効果的な治療介入の方法の研究を進める。

文 献

- 1) Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. J Obstet Gynaecol Res 2014; 40: 1507-17.
- 2) 妊産婦死亡症例検討評価委員会, 日本産婦人科医会. 母体安全への提言 2021. 2022: 14-6.
- 3) Farhana M, Tamura N, Mukai M, Ikuma K, Koumura Y, Furuta N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Kanayama N. Histological characteristics of the myometrium in the postpartum hemorrhage of unknown etiology: a possible involvement of local immune reactions. J Reprod Immunol 2015; 110: 74-80.
- 4) 日本産科婦人科学会周産期委員会 妊産婦・胎児死亡減少のための小委員会. 羊水塞栓症の子宮所見の臨床的検討. 日産婦誌 2017; 69: 1467-9.
- 5) Oda T, Tamura N, Ide R, Itoh T, Horikoshi Y, Matsumoto M, Narumi M, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Itoh H, Kanayama N. Consumptive Coagulopathy involving Amniotic Fluid Embolism: The Importance of Earlier Assessments for Interventions in Critical Care. Crit Care Med 2020; 48: e1251-59.
- 6) Clark SL, Romero R, Dildy GA, Callaghan WM, Smiley RM, Bracey AW, Hankins GD, D'Alton ME, Foley M, Pacheco LD, Vadhera RB, Herlihy JP, Berkowitz RL, Belfort MA. Proposed diagnostic criteria for the case definition of amniotic fluid embolism in research studies. Am J Obstet Gynecol 2016; 215: 408-12.
- 7) Cordts PR, LaMorte WW, Fisher JB, DelGuercio C, Niehoff J, Pivacek LE, Dennis RC, Siebens H, Georgio A, Valeri CR. Poor predictive value of hematocrit and hemodynamic parameters for erythrocyte deficits after extensive elective vascular operations. Surg Gynecol Obstet 1992; 175: 243-8.
- 8) Kiya GT, Zewudie FM: Comparison of three-fold converted hematocrit and micro-hematocrit in pregnant women. PLoS One 2019; 14: e0220740.
- 9) Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O, Mahieu-Caputo

- D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D, for the PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 266-73.
- 10) Fudaba M, Tachibana D, Misugi T, Nakano A, Koyama M. Excessive fibrinolysis detected with thromboelastography in a case of amniotic fluid embolism: fibrinolysis may precede coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2021; 51: 818-20.
- 11) Chiao SS, Sheeran JS. Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy After Amniotic Fluid Embolism With Undetectable ROTEM FIBTEM Activity: A Case Report. *A A Pract* 2020; 14: e01349.
- 12) Steer PL, Finley BE, Blumenthal LA. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulation: use of thrombelastography and sonoclot analysis. *Int J Obstet Anesth* 1994; 3: 229-33.
- 13) Karlsson O. Experience of Point-of-Care Devices in Obstetrical Care. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43: 397-406.
- 14) Moopanar D, Naidu S, Moodley J, Gouws E. Thromboelastography in abruptio placentae. *J Obstet Gynaecol* 1997; 17: 229-33.
- 15) Erez O, Novack L, Beer-Weisel R, Dukler D, Press F, Zlotnik A, Than NG, Tomer A, Mazor M. DIC score in pregnant women--a population based modification of the International Society on Thrombosis and Hemostasis score. *PLoS One* 2014; 9: e93240.
- 16) Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma* 2009; 67: 202-8.
- 17) Shenkman B, Budnik I, Einav Y, Hauschner H, Andrejchin M, Martinowitz U. Model of trauma-induced coagulopathy including hemodilution, fibrinolysis, acidosis, and hypothermia: Impact on blood coagulation and platelet function. *J Trauma Acute Care Surg* 2017; 82: 287-92.
- 18) Oda T, Tamura N, Shen Y, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Itoh H, Kanayama N. Amniotic fluid as a potent activator of blood coagulation and platelet aggregation: Study with rotational thromboelastometry. *Thromb Res* 2018; 172: 142-9.
- 19) Thomas VA, Wheless CJ, Stack MS, Johnson DA. Human mast cell tryptase fibrinogenolysis: kinetics, anticoagulation mechanism, and cell adhesion disruption. *Biochemistry* 1998; 37: 2291-8.
- 20) Gayet-Ageron A, Prieto-Merino D, Ker K, Shakur H, Ageron FX, Roberts I; Antifibrinolytic Trials Collaboration. Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet* 2018; 391: 125-32.
- 21) Morrow GB, Feller T, McQuilten Z, Wake E, Ariëns RAS, Winearls J, Mutch NJ, Laffan MA, Curry N. Cryoprecipitate transfusion in trauma patients attenuates hyperfibrinolysis and restores normal clot structure and stability: Results from a laboratory sub-study of the FEISTY trial. *Crit Care* 2022; 26: 290.
- 22) Callum JL, Karkouti K, Lin Y. Cryoprecipitate: the current state of knowledge. *Transfus Med Rev* 2009; 23: 177-88.
- 23) McRoyan DK, McRoyan CJ, Sauter KL, Liu PI, Daniel SJ. Antithrombin III, plasminogen, plasmin, and alpha-2-antiplasmin in donor blood and plasma components. *Ann Clin Lab Sci* 1985; 15: 165-70.
- 24) Tamura N, Farhana M, Oda T, Itoh H, Kanayama N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology from the perspective of pathology. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 43: 627-32.

- 25) 小田智昭、金山尚裕. 特集Female genital tractの収縮を再考する 妊娠時の子宮平滑筋の収縮とその制御 (5) 局所炎症. HORM FRONT GYNECOL 2019; 26: 59-65.
- 26) Akasaka M, Osato K, Sakamoto M, Kihira T, Ikeda T, Yamawaki T. Practical use of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism. J Obstet Gynaecol Res 2018; 44: 1995-8.
- 27) Todo Y, Tamura N, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. Clin Case Rep 2015; 3: 673-5.

第33回日本産婦人科・新生児血液学会

シンポジウム1 産科危機的出血とフィブリノーゲン

当院でのフィブリノーゲン製剤の使用実態

The use of fibrinogen concentrate in a single university hospital in Japan

竹田 純

Jun TAKEDA

要 旨

2021年9月に乾燥人フィブリノーゲンの効果に「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノーゲン血症に対するフィブリノーゲンの補充」が加わることとなった。しかし、産科危機的出血に対するフィブリノーゲン製剤の効果に関するエビデンスとして確固たるものではなく、適用が拡大したからと言っていたずらに使用してもよいというものでもない。そこでフィブリノーゲン製剤の使用はひとまず限られた施設においてのみ開始され、かつその使用の実態調査を行うこととなった。これまでもフィブリノーゲン製剤は危機的状況において使用されてきたが、今後の実態調査に先駆けてまずは当院での使用状況について改めて確認し、第33回日本産婦人科・新生児血液学会でその内容を発表した。当院では2017年1月から2022年12月までの期間にフィブリノーゲン製剤は24症例に対して使用されており、その内訳としては非凝固性分娩後異常出血が一番多く、次いで羊水塞栓症、常位胎盤早期剥離となっていた。改訂となった産科DICスコアと照らし合わせてみると、産科DICの診断に至った症例ではその診断に至っていない症例と比べて血清フィブリノーゲン値も線溶系のマーカーも有意に異常値であり、産科DICに至るような症例が真のフィブリノーゲン製剤投与の対象であることが示唆された。今後も全国規模でのより詳細な検討がされることが期待される。

Key words; 凝固障害、産科危機的出血、産科DIC、フィブリノーゲン製剤、使用実態調査

順天堂大学 産婦人科学講座：Department of Obstetrics & Gynecology, Juntendo University Faculty of Medicine

著者連絡先：〒113-8421 東京都文京区本郷2-1-1 順天堂大学産婦人科学講座 竹田純

TEL: 03-3813-3111 e-mail: jtakeda@juntendo.ac.jp

はじめに

母体安全への提言によると未だ産科危機的出血は母体死亡の一大原因である¹⁾。産科危機的出血への対応指針²⁾の発行などにより医療レベルは向上し、産科危機的出血による母体死亡は一旦減少傾向となり2019年に過去最低数となったものの、以降のいわゆるコロナ禍の時代には産科危機的出血による母体死亡の総数は再上昇しており、様々な対策の徹底が望まれている。そのような最中、令和3年9月6日に産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の使用が保険適用となった。産科危機的出血による母体死亡を回避するためには外傷死の三徴の一つでもある凝固機能異常の改善は必須であるが、フィブリノゲン製剤の使用実態はまだ明らかでないことも多くある。本稿では、筆者らの施設でのフィブリノゲン製剤の使用実態を通し、その適切な使用について解説する。

フィブリノゲン製剤の使用実態調査

フィブリノゲン製剤の適用拡大に先駆けて牧野らは全国レベルでの使用実態調査を行った³⁾。対象は日本産科婦人科学会専攻医研修施設であり、調査対象となった期間は2008年4月から2013年3月までであった。回答は667施設中588施設であり、そのうちの44施設で101症例に対してフィブリノゲン製

剤が使用されていた。それらの101例に対して2次調査を行い、詳細を確認したところ、使用した疾患の原因はTable 1のようであり、常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症などのような消費性凝固障害を示す疾患や病態が多かった。フィブリノゲン製剤1g当たりの血中フィブリノゲン値の上昇は $32.9 \pm 34.5 \text{ mg/dL}$ であったものの、その原因別に解析を行うと、Table 2のように同じ出血であっても産道裂傷の場合にはフィブリノゲン製剤1g当たりの上昇効果は大きく、弛緩出血や羊水塞栓症でフィブリノゲン製剤1g当たりの上昇効果は少ないという結果であっ

Table 1. 日本でのフィブリノゲン製剤使用の原因疾患

原因疾患	症例数
常位胎盤早期剥離	34例
弛緩出血	19例
羊水塞栓	13例
癒着胎盤	10例
軟産道裂傷	8例
前置胎盤	4例
その他	13例

Table 2. 暫定版産科DIC診断基準

I. 基礎疾患・病態	点数	II. 凝固系検査	点数	III. 線溶系検査	点数
a. 常位胎盤早期剥離	4	フィブリノゲン (mg/dL)		a. FDP ($\mu\text{g/mL}$)	
		300 ≤	0	<30	0
b. 羊水塞栓症	4	200 ≤ <300	1	30 ≤ <60	1
		150 ≤ <200	2	60 ≤	2
c. 非凝固性分娩後異常出血	4	100 ≤ <150	3	b. D-dimer ($\mu\text{g/mL}$)	
		<100	4	<15	0
				15 ≤ <25	1
				25 ≤	2

Iのうちどれか一つ、IIIのうちaとbのどちらかを選択
上記3項目における各々の点数の合計が、8点以上で産科DICと診断

た。弛緩出血で血清フィブリノゲン値の上昇が少ない理由としては、この調査を行った対象期間が古く、まだ子宮型羊水塞栓症という概念が確立する以前のデータも含まれていたためと考えられる。この調査によりフィブリノゲン製剤の産科領域における使用が明らかとなり、2021年8月に行われた第46回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議を受けて、2021年9月に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会で乾燥人フィブリノゲンの効能・効果に「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充」について公知申請を行っても差し支えないと結論付け、厚労省は同日付で「薬事承認上は適応外であっても、保険適用とする」こと、また使用する医療機関は学会調査に協力することの通知を発出した。

産科DICスコアの改訂

フィブリノゲン製剤の産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対する保険適用拡大により産科出血の治療は大きく変化した、その対象となる産科DICの診断に関する状況も大きく変化した。それまでの産科DICの基準の問題点として、項目が多く急を要する臨床現場において煩雑であったことや、臨床所見を重要視している反面その臨床所見の有無の判断が個人によって異なることにより偽

陽性率や偽陰性率が高い可能性があることが挙げられていた。新しく作られた暫定版産科DIC診断基準では①常位胎盤早期剥離、②羊水塞栓症、③非凝固性分娩後異常出血のいずれかを認める分娩後異常出血で凝固能低下状態（血清フィブリノゲン値150mg/dL未満）あるいは線溶亢進状態（FDP 60 μ g/mL以上またはD-dimer 25 μ g/mL以上）を満たすものを産科DICとしている⁴⁾。また、凝固能低下状態と線溶亢進状態に関しては必ずしも上記の数値を満たさなくてもその組み合わせで産科DICと診断できるようになった（Table 2、文献4から改変）。

当院での使用実態

このようにフィブリノゲン製剤の使用は登録される方針となったが、その解析に先駆け、我々の施設でも2017年1月から2022年12月までの期間を対象とし、使用実態調査を行った。調査期間内にフィブリノゲン製剤を使用した症例は24例であり、その内訳はTable 3のようであった。これらの症例を産科DICの有無で分けたところ、産科DICの診断に至らなかった症例はすべて産道裂傷の症例であった。産科DICの診断に至った症例のうち、検査所見として低フィブリノゲン血症と線溶系の亢進のいずれも基準を満たしているものの中に羊水塞栓症と常位胎盤早期剥離があったが、低フィブリノゲン血症のみが

Table 3. 順天堂医院でのフィブリノゲン製剤使用の実態（2017-2022）

適応		症例数
常位胎盤早期剥離		2
羊水塞栓症		4
非凝固性分娩後異常出血	裂傷	3
	弛緩出血	11
後期分娩後異常出血	仮性動脈瘤	1
	子宮復古不全	1
その他	異常フィブリノゲン症	1
	子宮筋腫変性→炎症性DIC	1

該当した症例はすべて弛緩出血の症例であり、線溶亢進のみが該当した症例はいずれも妊娠高血圧症候群が合併している弛緩出血であった。次に産科DICの有無で臨床情報や検査所見を比較したところ、Table 4のようにフィブリノゲン値や線溶マーカーに有意な差を認め、特に常位胎盤早期剥離と羊水塞栓症は他の原因よりもフィブリノゲン値が低いという結果であった。フィブリノゲン製剤の使用開始基準として150mg/dLがあるが、上述のように産科DICの基準を満たしている症例のみフィブリノゲン製剤の使用基準も満たしており、フィブリノゲン製剤の使用には産科DICの診断が欠かせない可能性が示唆された。

おわりに

フィブリノゲン製剤の使用実態調査からはその使用と産科DICの密接な関係が明らかとなった。令和4年5月には日本産科婦人科学会誌で「フィブリノゲン製剤の適正使用に向けた調査ご協力に関する重ねてのお願い」が掲載されたが、この調査により全国規模でのより詳細な検討がされることが期待される。

文 献

- 1) 母体安全への提言 2022
- 2) 産科危機的出血への対応指針 2022
- 3) Makino S, Takeda S, Kobayashi T, Murakami M, Kubo T, Hata T, Masuzaki H. National survey of fibrinogen concentrate usage for post-partum hemorrhage in Japan: investigated by the Perinatology Committee, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. J Obstet Gynaecol Res. 2015 Aug; 41(8): 1155-60. doi: 10.1111/jog.12708. Epub 2015 May 27. PMID: 26013305.
- 4) 暫定版産科DIC診断基準. URL: <http://www.jsoghn.jp/dic/>, accessed 15 Dec, 2023.

Table 4. 産科DICの有無による検討

	産科DIC-	産科DIC+	P value
Lowest Fib	214.7 ± 14.6	97.6 ± 40.8	<0.001
Highest D-dimer	6.2 ± 5.4	108.7 ± 113.0	<0.002
Bleeding amount	10640 ± 13012	3553 ± 2411	0.58
FFP/RBC ratio	1.33	1.54	0.67

第33回日本産婦人科・新生児血液学会
シンポジウム2 妊娠高血圧症候群関連DICの関連

HELLP症候群の管理

Management of HELLP syndrome

佐道俊幸
Toshiyuki SADO

佐川翔子
Shoko SAGAWA

綾野沙羅
Sara AYANO

福井寛子
Hiroko FUKUI

笹森博貴
Hiroki SASAMORI

渡辺しおか
Shioka WATANABE

石橋理子
Satoko ISHIBASHI

吉元千陽
Chiharu YOSHIMOTO

要 旨

HELLP症候群は溶血、肝機能障害、血小板減少の3徴が同時に揃うこととし、テネシー分類やミシシippi分類を用いて診断や重症度分類をする。診断がつけば、早期の妊娠終了を基本とするが、急性妊娠性脂肪肝、血栓性血小板減少性紫斑病や非典型溶血性尿毒症症候群などとの鑑別を行いながら管理することが重要である。HELLP症候群単独ではDICを合併することはほとんどなく、他の重篤な合併症に伴ってDICを発症する。したがって、重篤な合併症の予防と早期治療が肝要である。

Key words; HELLP syndrome, complication, DIC

奈良県総合医療センター産婦人科：Obstetrics and Gynecology, Nara Prefecture General Medical Center

著者連絡先：〒630-8581 奈良市七条西町2丁目897-5 奈良県総合医療センター産婦人科 佐道俊幸

TEL: 0742-46-6001 FAX: 0742-46-6011 e-mail: tsado@naramed-u.ac.jp

はじめに

HELLP症候群は重症化するとDIC、常位胎盤早期剥離、子癇、急性腎不全、肺水腫、脳出血などの重篤な合併症を併発し、母児共に予後不良となることもある。また他の血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy；TMA）との早期の鑑別が必要となることもあり、厳重な管理が必要となる。本稿ではHELLP症候群の周産期管理の要点について、自験例を含めて概説する。

HELLP症候群について

HELLP症候群は溶血（hemolysis）、肝機能障害（elevated liver enzyme）、血小板減少（low platelet）を3徴とする疾患であり、Weinsteinにより報告された¹⁾。全妊婦の0.2～0.9%に発症し、妊娠高血圧症候群（HDP）妊婦の10～20%に合併するとされている。奈良県における最近10年間の検討（95,170分娩例）では0.14%の発症率であり、HELLP症候群と密接な関連性があるHDPの合併率は83.5%であった。またHDP症例の内、HELLP症候群を発症した症例は3.6%であった²⁾。

本邦での診断は「妊娠中、分娩時、産褥期に溶血所見（LDH高値）、肝機能障害（AST高値）、血小板数減少を同時に伴い、他の偶発合併症によるものではないものをいう。いずれかの症候のみを認める場合は、HELLP症候群とは記載しない。HELLP症候群の診断基準はSibaiの診断基準に従うものとす

る」とされている³⁾。Sibaiらの提唱したTennessee system classification（テネシー分類）は、①溶血：血清間接ビリルビン値 $>1.2\text{mg/dL}$ 、血清LDH $>600\text{IU/L}$ 、病的赤血球の出現、②肝機能障害：血清AST $>70\text{IU/L}$ 、血清LDH $>600\text{IU/L}$ 、③血小板減少：血小板数 $<10\text{万}/\mu\text{L}$ である⁴⁾（Table 1）。さらに早期介入を行うために、Martinらが提唱した①血小板数 $\leq 15\text{万}/\mu\text{L}$ 、②ASTないしALT $\geq 40\text{IU/L}$ 、③LDH $\geq 600\text{IU/L}$ の全てを認めればHELLP症候群として管理を開始するMississippi classification（ミシシッピ分類）⁵⁾（Table 2）が使われることもある。

初発症状としては右上腹部痛や心窩部痛が多くの症例で認められ、嘔気・嘔吐、頭痛、視野障害などを呈することもある。自験例では初発症状として上腹部痛や心窩部痛が88.3%、嘔気・嘔吐が42.2%、全身倦怠感が24.4%であった（重複あり）。したがって、妊娠末期の妊婦が上腹部痛を訴えた時には鑑別診断としてHELLP症候群を念頭に置く必要がある。診断は血液検査を行うことで、確定できる。またその際には1回の血液検査のみで判断するのではなく、短い間隔（3～6時間）での推移を観察することも大切である。

鑑別診断としては急性妊娠性脂肪肝（AFLP）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）や非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）などのTMAが重要である。AFLPとの鑑別はHELLP症候群ではHDPを合併していることや血小板数が著明に低下していることが

Table 1. 診断基準（テネシー分類）

hemolysis (溶血)	間接ビリルビン値 1.2mg/dL LDH $>600\text{IU/L}$ 病的赤血球の出現
elevated liver enzymes (肝酵素上昇)	AST $>70\text{IU/L}$ LDH $>600\text{IU/L}$
low platelets (血小板減少)	血小板数 $<10\times 10^4/\mu\text{L}$

Table 2. ミシシッピ分類

class 1	血小板数 $\leq 5\times 10^4/\mu\text{L}$ AST or ALT $\geq 70\text{IU/L}$ LDH $\geq 600\text{IU/L}$
class 2	血小板数 $\leq 10\times 10^4/\mu\text{L}$ AST or ALT $\geq 70\text{IU/L}$ LDH $\geq 600\text{IU/L}$
class 3	血小板数 $\leq 15\times 10^4/\mu\text{L}$ AST or ALT $\geq 70\text{IU/L}$ LDH $\geq 600\text{IU/L}$

多く、AFLPでは低血糖、PT延長、アンチトロンビン（AT）活性が著明に低下していることが多い。TMAとの鑑別はTMAでは溶血所見がより高度であることが特徴であり、分娩後の経過（HELLP症候群であれば妊娠終了後数日で改善傾向となる）にて判断することが多いが、困難なこともある。TTPではADAMTS13活性が低値であること、aHUSでは腎機能障害が高度であることが特徴である。実際、自験例ではHELLP症候群として管理を開始したが、経過中にTTPと診断された症例が3例、aHUSと診断された症例が2例あった。さらに溶血と腎機能障害が主体となる発作性夜間ヘモグロビン尿症と診断された症例が2例あった。したがって、分娩後に速やかな改善傾向を呈さない症例や高度な腎機能障害を認める症例では、早めに専門科との協議を開始した方が良いと考える。

診断が確定すれば妊娠を終了することが原則である。特に妊娠34週以降の発症であればできるだけ早期の分娩を計画すべきであると考え。妊娠34週未満の発症では時間的に余裕があれば胎児肺成熟を期待してステロイドを投与してからの分娩も考慮されている。分娩様式に関しては明確なエビデンスはないが、帝王切開による分娩が行われていることが多いと思われる。自験例でも妊娠中発症のHELLP症候群症例では全例で帝王切開による分娩を行っている。一方分娩後に病状が悪化することもあり、十分に注意が必要である。

治療法は妊娠の終了を原則として、ミシシippiプロトコール（ステロイドの投与に関しては賛否あり）とDICに対する治療が主体となる。その際にはTTPやaHUSとの鑑別を行いながら治療することが重要である。

1) 硫酸マグネシウムによる子癇予防

HELLP症候群では子癇の合併が多いことが知られており、予防として硫酸マグネシウムの持続投与を行う。投与量は1～2g/時であり、投与期間は検査データが改善傾向を呈するまでは継続すべきであり、一般的には分娩後48～72時間を目安とすることが多い。

2) 降圧剤

HELLP症候群を合併しているHDPではより厳格に降圧を行うべきである。産褥期は血圧が140/90mmHgを超えない様にニカルジピンの持続静注を行う。投与量は0.5～1.0mg/時から開始し、十分な降圧が得られるまで徐々に増量する。「母体安全の提言（2017年）」によればHELLP症候群を併発した重症HDP症例が脳出血を発症した際には、母体死亡率が高いことが報告⁶⁾されており、十分な注意が必要である。

3) ステロイド投与（ミシシippiプロトコール） （Table 3）

本プロトコールはステロイド投与、積極的降圧、硫酸マグネシウム投与の同時併用療法が基本である。目的は①ミシシippi分類のclass 2、3か

Table 3. ミシシippiプロトコール

①降圧療法：脳出血予防 ニカルジピンの持続静注
②硫酸マグネシウム投与：子癇発作予防と全身血管抵抗低下 硫酸マグネシウムの持続静注
③ステロイド治療：血小板数増加 デキサメタゾン10mg/回を12時間毎に静注（血小板数 $\geq 10 \times 10^4 / \mu\text{L}$ で中止）

らclass 1 への重症化を予防する、②母体合併症を予防する、③母体死亡を予防する、④速やかな回復を促進する、⑤周産期罹病率を減少させる、である⁷⁾。本プロトコールでは分娩前はデキサメタゾン10mg/回を12時間毎に静注する、分娩後はデキサメタゾン10mg/回を12時間毎に2回静注し、その後5mg/回を12時間毎に2回静注する。尚、血小板数 ≥ 10 万/ μ Lに増加すれば中止する。

4) 新鮮凍結血漿 (FFP)

凝固因子の補充や凝固線溶系の改善を目的として投与する。TTPやaHUSとの鑑別が出来ていない状態であっても、有効な治療法である。さらにフィブリノーゲン値が異常低値であればクリオレシピテートやフィブリノーゲン製剤（保険適応外）の投与も検討する必要がある。

5) 血小板輸血

分娩前後は血小板数4～5万/ mm^3 以下であれば血小板輸血を行う。分娩後も定期的に血小板数の推移を観察し、増加傾向となるまでは血小板輸血を躊躇しないことが重要である。

6) アンチトロンビン製剤

HELLP症候群ではAT活性が低下していることが多く、AT活性 $\leq 70\%$ であれば積極的に補充すべきである。

重篤合併症とDIC合併

HELLP症候群には重篤な疾患を合併するとされている。既報では非常に高い頻度で合併することが報告⁷⁾されているが、自験例（109例）ではDIC（8.3%）、常位胎盤早期剥離（3.7%）、肺水腫（2.8%）、腎不全（2.8%）、子癇（1.8%）であった（Table 4）。さらに母体死亡は0.9%、周産期死亡は0.9%であった。既報ほどの高頻度ではないものの、生命予後にかかわる疾患を合併することを念頭に置き管理する必要がある。

HELLP症候群にDICが合併しやすいことはよく知られている。合併頻度に関しては5～56%と報告により大きく異なるが⁷⁾、自験例（109例）では9例（8.3%）であった。産科DICスコアの中央値は9点であり、全ての症例が10点以下であった。また多くの症例（77.8%）が元々DICを合併しやすい常位胎盤早期剥離や子癇などの疾患を既に発症しており（Table 5）、その後にDICを発症していた。つまりHELLP症候群が単独で重症なDICを合併することはほとんどないを考える。したがって、DICを予防するためにはHELLP症候群に伴う重篤な合併症を予防することが重要である。

Table 4. HELLP症候群の重篤合併症

	既報での頻度 (%)	本県での頻度 (%) n=109
常位胎盤早期剥離	9～20	3.7
子癇	4～9	1.8
肺水腫	3～10	2.8
腎不全	3～10	2.8
脳出血	1.5～40	0.9
DIC	5～56	8.3
肝破裂、肝被膜下血腫	1.8	0
母体死亡	1～25	0.9
周産期死亡	7～34	0.9

(重複あり)

Table 5. DICを発症したHELLP症候群 (n=9)

HDP合併	7例 (77.8%)
産科的DICスコア (中央値、範囲)	9点 (8-10)
重篤合併症	7例 (77.8%)
常位胎盤早期剥離	4例 (44.4%)
子癇	1例 (11.1%)
脳出血	1例 (11.1%)
産後過多出血	1例 (11.1%)
肺水腫	1例 (11.1%)

(重複あり)

おわりに

HELLP症候群は分娩終了後数日で軽快していくことが多いが、母体死亡や周産期死亡に至ることもあり、重篤な合併症に対する厳重な管理することが必要である。

本稿の内容は2023年6月9～10日に開催された、第33回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会のシンポジウム2における講演内容を加筆、修正したものである。

文 献

- 1) Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 159-67.
- 2) 奈良県周産期医療協議会編：令和4年（2022年）奈良県周産期医療年報. 奈良県周産期医療協議会, 2022.
- 3) 渡辺員支. 妊娠高血圧症候群定義・臨床分類の up to date. *日産婦誌* 2018; 70: 1148-57.
- 4) Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 981-91.
- 5) Martin JN Jr. Milestones in the quest for best management of patients with HELLP syndrome (microangiopathic hemolytic anemia, hepatic dysfunction, thrombocytopenia). *Int J Gynaecol Obstet* 2013; 121: 202-7.
- 6) 母体安全のへの提言2017. 日本産婦人科医学会妊産婦死亡症例検討評価委員会, 2018 : http://www.jaog.or.jp/wp/wp/content/uploads/2018/09/botai_2017.pdf (2023年11月27日にアクセス)
- 7) 日本妊娠高血圧学会編：妊娠高血圧症候群の診療指針2021. メディカルビュー社, 東京, 2021; 191-6.

第33回日本産婦人科・新生児血液学会
シンポジウム2 妊娠高血圧症候群関連DICの関連

Atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS) の 診断と管理

Diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)

池ノ上学

Satoru IKENOUE

要 旨

非典型的溶血性尿毒症症候群（aHUS）は、微小血管症性溶血性貧血、消費性血小板減少、微小血管内血小板血栓による臓器症状を3主徴とする血栓性微小血管症（TMA）の病態の一つであり、補体制御異常が原因とされている。aHUSでは、急性期の適切な診断と治療が予後に直結するため、溶血性貧血に伴い血小板減少や急激な腎機能障害を認めた場合、早期からaHUSを鑑別に挙げる必要がある。また、HELLP症候群が疑われた症例においても、非典型的に臓器症状が重症化・遷延した場合には、aHUSの可能性を考慮することが肝要である。

Key words; aHUS、補体第二経路、腎機能障害、エクリズマブ

慶應義塾大学医学部産婦人科：Department of Obstetrics and Gynecology Keio University School of Medicine

著者連絡先：〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学病院 池ノ上学

TEL: 03-3353-1211 内線62891 e-mail: sikenoue.a3@keio.jp

1. はじめに

血栓性微小血管症（TMA）は i）微小血管症性溶血性貧血（Hb <10g/dlかつ血清LDHの上昇、血清ハプトグロビンの著減、破碎赤血球の存在）、ii）消費性血小板減少（<15万/ μ l）、iii）微小血管内血小板血栓による臓器症状（神経症状、腎機能障害、消化器症状、心血管症状、肺症状、視覚症状）を3主徴とする病態である。さらにTMAは滋賀毒素による溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）、ADAMTS13活性著減による血栓性血小板減少性紫斑症（TTP）、補体制御異常による非典型的溶血性尿毒症症候群（atypical hemolytic uremic syndrome：aHUS）、二次性TMAに分類される（Figure 1）。

aHUSは発症すると約半数の患者が腎不全に至る、予後不良な疾患である¹⁾。aHUSと他の妊娠関連TMAとの鑑別は、除外診断によって行われる。つまり、STEC-HUS、TTP、二次性TMAいずれにも該当しないTMAがaHUSと定義される。aHUSはTTPと異なり診断マーカーが無い、診断が困難であるが、診断・治療が遅れることで腎障害を残す

可能性がある。本項では、aHUSについて述べる。

2. 症例

患者：33歳、1妊0産。既往歴：アトピー性皮膚炎、蛋白尿：妊娠前より認めるも精査にて異常は指摘されず。家族歴：父母ともに高血圧症。現病歴：近医における妊娠経過は良好であり、妊娠38週に自然経膈分娩に至った。分娩後、弛緩出血（総出血量3,687ml）に対して子宮内バルーンタンポナーデを行い、止血を得た。分娩後3時間の血液検査にて貧血（Hb 7.5g/dl）および凝固・線溶系異常（血小板6.4万/ μ l、FNG 25mg/dl未満、FDP 960 μ g/ml）を認めたため、輸血（赤血球濃厚液10単位、新鮮凍結血漿10単位、血小板10単位）を施行し、翌日には改善傾向（Hb 8.4g/dl、血小板7.3万/ μ l、FNG 172mg/dl、FDP 106 μ g/ml）にあった。しかし、同日より乏尿（250ml/日）となり、産後2日目に急激な腎機能障害（Cre 4.7mg/dl）および肝機能障害（AST 123 U/l、ALT 90U/l）を認めた。産後3日目に腎機能障害の増悪（Cre 6.3mg/dl）を認め、精査加療目的に当院に産褥搬送となった。

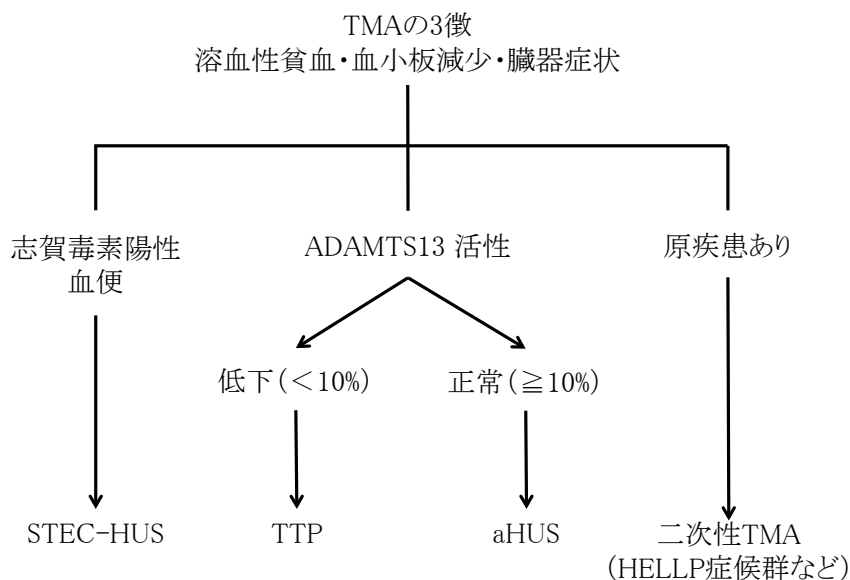


Figure 1. 妊娠関連TMAの鑑別

STEC: Shiga toxin-producing Escherichia coli

(参考文献4より引用改変)

当院搬送受診時、血圧 157/88mmHg、脈拍 65回/分と高血圧を認めた。血液検査所見にて、溶血性貧血 (Hb 5.9g/dl、LDH 1,836U/l、ハプトグロビン 感度未満)、血小板減少 (3.7万/ μ l)、急性腎機能障害 (Cre 6.84mg/dl)、末梢血中の破碎赤血球の出現を認め、血栓性微小血管症 (thrombotic microangiopathy : TMA) と診断した。血便などの消化器症状を認めないこと、また原疾患が指摘されないことからSTEC (Shiga toxin-producing *Escherichia coli*) - HUSおよび二次性TMAは否定的と考えられた。また分娩後に急激に増悪した臨床経過と、肝機能障害に比して高度な腎機能障害を認めたことからHELLP (Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count) 症候群も否定的と考えられた。TMAに伴う急性腎不全に対し、搬送当日より週3回の血液透析を開始し、重症貧血に対して適宜輸血を施行した。その後、産後5日目より血漿補充療法として新鮮凍結血漿 10単位の連日投与を開始とした。産後9日目には、初診時に採取した血液検体でADAMTS-13活性71% (>10%) と低下を認めなかったことから血小板減少性紫斑病

(thrombotic thrombocytopenic purpura ; TTP) は否定され、aHUSの診断に至った。産後10日目にはHb 8.3g/dl、Plt 15.5万/ μ l、LDH 647U/l、Cre 5.8 mg/dlまで改善し、血液透析を終了とした。新鮮凍結血漿の投与も産後17日目に終了し、産後21日目にはHb 10.4g/dl、Plt 38.2万/ μ l、LDH 221U/l、Cre 1.2 mg/dlとさらに改善を認め、当院退院となった。

3. aHUSの発症機序

aHUSは補体関連遺伝子の異常が原因となり、補体第二経路の異常活性化により発症する。補体の活性化には3つの経路が知られているが、補体第二経路は常に活性化しており、活性化を制御する因子が複数知られている (Figure 2)。aHUSの発症には、H因子 (complement factor H: CFH)、I因子 (complement factor I: CFI)、CD46 (membrane cofactor protein: MCP)、thrombomodulin (THBD) などの抑制因子の機能が喪失する場合と、C3やB因子 (complement factor B: CFB) など活性化因子が機能を獲得する場合がある。さらに、H因子に対する抗体が産生されることでもaHUSを発症する

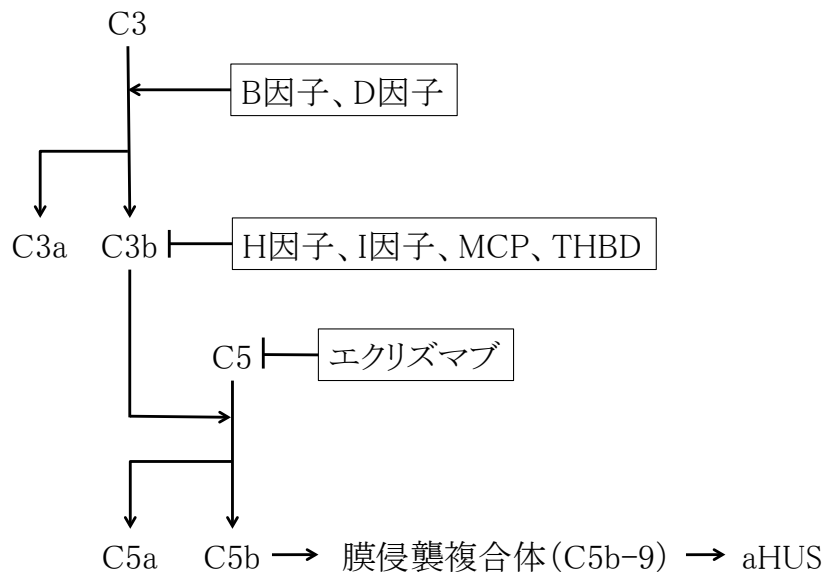


Figure 2. 補体第二経路と補体抑制因子

(Figure 3)^{2,3)}。aHUSは既知の原因遺伝子 (*CFH*、*CFI*、*CD46*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*DGKE*) 変異や抗H因子抗体が検出されると確定診断される。妊娠に関連したaHUSの原因として主たるものは*CFH*と*CFI*であり、それぞれ20%、15%の症例に認められると報告されている¹⁾。

4. aHUSの診断

妊娠中・分娩後におけるaHUS発症時期をFigure 3に示す。主に分娩後に発症し、緊急透析を必要とするような急激な腎機能悪化を伴うのが特徴である。本邦におけるaHUSの診断基準(2015年)では、次の3つの基準が示されている⁴⁾。つまり i) *CFH*、*CFI*、*CD46*、*C3*、*CFB*、*THBD*、*DGKE*の7遺伝子異常例、ii) 抗H因子抗体陽性例、iii) TMAのうち、STEC-HUS、TTP、二次性TMAが否定的であるが、上記 i)、ii) が認められない臨床的aHUS、である。aHUSは補体異常が原因であるものの、それを証明する方法としては遺伝子解析以外に有用な方法がないため、臨床的には除外診断とならざるを得ない。また、aHUS関連遺伝子や抗H因

子抗体を検査したとしても異常が明らかにならないaHUS症例も30～40%存在することにも留意が必要である²⁻⁴⁾。

5. aHUSの治療

aHUSに対する治療は血漿交換の他、エクリズマブの投与や腎移植が挙げられる。血漿交換では、異常な補体関連蛋白や抗H因子抗体を除去し、正常補体関連蛋白を補充することを目的としている。血漿交換は発症後速やかに開始し、連日施行の上で徐々に減量していくことが推奨されている⁴⁾。エクリズマブは補体C5に結合してC5からC5aとC5bへの分解を抑制し、C5aと膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)の産生を抑制する、ヒト型遺伝子組み換えモノクローナル抗体製剤である(Figure 2)。aHUSにおいて、血漿交換療法開始後も腎機能障害が遷延する症例に対して投与を行うことで、予後の改善が見込まれる。分娩後に溶血性貧血と血小板減少を伴う急激な腎機能障害を認めた場合、早期からaHUSを鑑別疾患に挙げるのが肝要である。

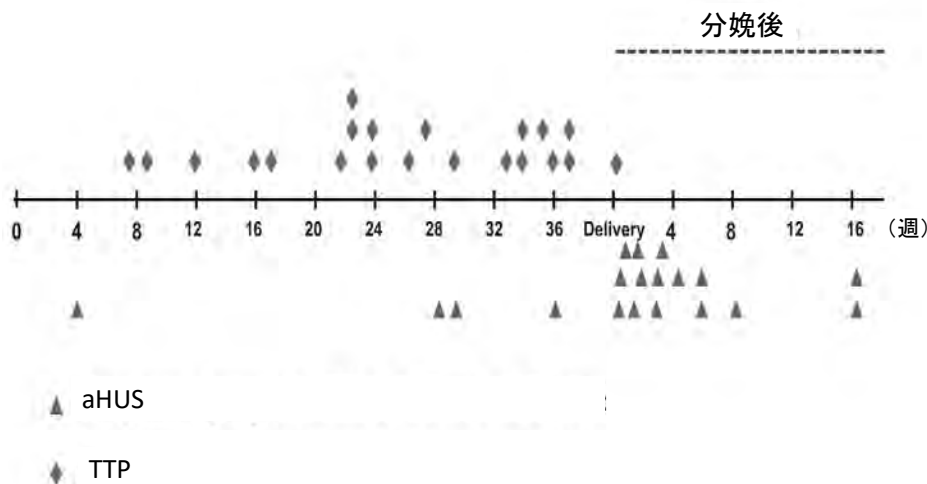


Figure 3. TTPとaHUSの発症時期の比較

(参考文献7より引用改変)

6. 妊娠関連TMAの臨床所見の比較

TTP、aHUS、HELLP症候群の臨床所見の比較をTable 1に示す^{5,6)}。好発時期については、TTPは主に妊娠中の発症が多いが、aHUSの79%は分娩後に発症する⁷⁾。HELLP症候群は、妊娠後期～産褥期の発症が多い。HELLP症候群では貧血は比較的軽症であり、輸血が必要となる症例は30%程度であるとの報告があるのに対し、aHUSやTTPでは輸血を要する頻度が高い^{8,9)}。また、血小板減少は、TTPに比してaHUSやHELLP症候群では軽症の傾向がある。TTPでは1～2万/ μ l程度の高度の血小板減少を認めるのに対して、HELLP症候群では入院時に5万/ μ l以下の血小板減少を認めた症例は15%のみであったとの報告がある¹⁰⁾。臓器障害としては、TTPでは動揺性中枢神経障害が、aHUSでは血液透析を要する高度の腎機能障害が、HELLP症候群では肝機能障害が特徴的である。治療としてはTTPやaHUSではFFP輸注や血漿交換を要するのに対して、HELLP症候群は妊娠の終了に伴い自然軽快することが多い。

7. おわりに

aHUSでは、急性期の適切な診断と治療が予後に直結する。一方で、日常臨床においてHELLP症候群は比較的経験するものの、aHUSは頻度が低く、未だ産科臨床における認知度はあまり高くない。妊娠中や分娩後に、溶血性貧血に伴い血小板減少や急激な腎機能障害を認めた場合、早期からaHUSも鑑別に挙げるのが肝要である。

文 献

- 1) Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med. 2009; 361(17): 1676-87.
- 2) 松本雅. 【妊娠高血圧症候群-PIHからHDPへ】TMA（血栓性微小血管症）とHELLP症候群. 産科と婦人科. 2019; 86(2): 231-6.
- 3) 松本雅則. TMA（血栓性微小血管症）とHELLP症候群. 産科と婦人科. 2019; 89: 231-6.
- 4) 香美祥, 岡田浩, 南学正, et al. 非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）診療ガイド2015. 日本腎臓学会誌. 2016; 58(2): 62-75.

Table 1. 妊娠関連TMAの臨床所見の比較

	TTP	aHUS	HELLP症候群
好発時期	20週以降	分娩後	30週以降
溶血	+++	++ ～ +++	+ ～ +++
破碎赤血球	+++	++ ～ +++	+ ～ ++
LDH上昇	+++	++ ～ +++	++ ～ +++
血小板減少	+++	++ ～ +++	++ ～ +++
腎機能障害	0 ～ ++	++ ～ +++	0 ～ ++
肝機能異常	0 ～ +	0 ～ +	++ ～ +++
中枢神経障害	++	+/-	+
高血圧	+/-	++	+++
ADAMTS13活性	低下	正常	正常
治療	血漿交換	血漿交換 エクリズマブ	妊娠の終了 支持療法

- 5) Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *Br J Haematol*. 2012; 158(3): 323-35.
- 6) Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*. 2013; 121(1): 38-47.
- 7) Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21(5): 859-67.
- 8) Pourrat O, Coudroy R, Pierre F. Differentiation between severe HELLP syndrome and thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura and other imitators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 189: 68-72.
- 9) Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 142(2): 159-67.
- 10) Martin JN, Jr., Stedman CM. Imitators of preeclampsia and HELLP syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1991; 18(2): 181-98.

日本産婦人科・新生児血液学会会則

【第1章】 総 則

第1条

本会は日本産婦人科・新生児血液学会
(The Japan Society of Obstetrical, Gynecological and Neonatal Hematology) と称する。

第2条

本会は産婦人科並びに新生児領域における血液学に関連する分野を研究し、斯学の進歩発展を図ることを目的とする。

第3条

本会は前条の目的を達成するため、次の事業を行う。

1. 学術集会の開催
2. 学会誌の刊行
3. 研究、調査及び教育
4. 内外の関係学術団体との連携
5. その他、本会の目的を達成するため必要とされる事業

【第2章】 会 員

第4条

本会の会員は次のとおりとする。

1. 正 会 員：本会の目的に賛同し、所定の会費を納入する個人とする。
2. 賛助会員：本会の目的に賛同し、所定の賛助会員費を納入する団体及び個人とする。
3. 名誉会員：名誉会員は、原則として理事長あるいは学会長の経験者で66歳を超えたものから理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。ただし、65歳で理事辞退の申し出があれば、理事会で推薦することができる。また、理事経験15年以上かつ学会運営ならびに学術活動などの学会への貢献度が非常に高い会員、もしくは幹事長または編集委員長を3期以上（9年間）務め、学会運営に大きく貢献した会員に対しては、理事会が推薦することができる。名誉会員は、理事会並びに評議員会に出席し、意見を述べることはできるが、議決権はない。
4. 功労会員：功労会員は、原則として学会長を経験していない理事経験者で66歳を超えた者で、かつ学会への貢献度が高い会員の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。功労会員は評議員会に出席し、意見を述べることはできるが、議決権はない。

第5条

本会に入会しようとする者は、所定の手続きを経て当該年度の会費を添え本会事務局に申し込むものとする。

第6条

正会員及び賛助会員の年会費は別に定める。

第7条

会員は次の理由により、その資格を喪失する。

1. 退会
2. 除名

第8条

退会または除名は、以下の規約による。

1. 本会を退会しようとする者は、退会届けを本会の事務局に提出し、事務局はこれを受理して退会を認める。未納の会費がある場合は全納しなければならない。ただし6月30日までに退会した場合は、その事業年度の会費の支払い義務を免除する。
2. 正当な理由なく会費を連続して2年間以上滞納した正会員並びに賛助会員は退会とみなす。ただし海外留学等で会費納入不能と認められた場合は、休会届けを提出することにより、休会中の会費を納入することなく、休会前後の本会員としての資格を継続させることができる。退会および休会届けの提出がなく、会費を2年間滞納した正会員並びに賛助会員には学会事務局から退会意思の有無につき確認を行う。
3. 本会の名誉を傷つけ、または本会の目的に反する行為のあった会員は、評議員会の承認を経て理事会がこれを除名することができる。

第9条

会員は本会の主催する学術集会等で発表、並びに学会誌に投稿することができる。

【第3章】 役員等

第10条

本会に次の役員等をおく。

- | | |
|----------|-------|
| 1. 理 事 長 | 1 名 |
| 2. 理 事 | 20名前後 |
| 3. 学 会 長 | 1 名 |
| 4. 監 事 | 2 名 |
| 5. 編集委員 | 若干名 |
| 6. 幹 事 | 若干名 |
| 7. 評 議 員 | 若干名 |

第11条

本会の役員等は次の各項の規定によって選出する。

1. 理事長は理事会で理事の互選により選任する。
2. 理事は評議員会の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。
3. 監事は会員の中から理事長が委嘱する。
4. 評議員は別に定める施行細則に従って、正会員の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。
5. 学会長は理事の中から理事会が推薦し、評議員会で承認を得る。
6. 幹事並びに編集委員は理事会の推薦を経て理事長が委嘱する。編集委員長は理事会で理事の互選により選任する。幹事長は評議員の中から理事会が推薦し、理事長が委嘱する。
7. 監事を除く役員の定年は66歳とする。定期評議員会時に66歳を過ぎている場合はその評議員会終了時に役員を辞任する。ただし役員の残任期間を保有するものはその期間のみ役員として留まることができる。

第12条

本会の役員等は次の職務を行う。

1. 理事長は本会を代表し、会務を総括する。
2. 理事長が病気、事故などにより職務を遂行できない場合は、理事の互選により選出された理事長代理がその間の理事長職務を代行する。
3. 理事は理事会を組織し、会則にしたがって会務を執行する。
4. 評議員は評議員会を組織し、会務について審議する。
5. 監事は会務及び会計を監査する。
6. 幹事、編集委員は理事長の命を受けてそれぞれの業務にあたる。
7. 学会長は年1回の定期学術集会を主催する。開催地、会場、会期、プログラム企画に関しては学会長に一任とする。

第13条

本会の役員等の任期は、次のとおりとする。

1. 理事長の任期は3年とし再任をしない。
2. 理事、評議員、幹事、編集委員及び監事の任期は3年とする。再任を妨げない。
3. 学会長の任期は、前期定期学術集会終了の翌日から、その学会長の主催する定期学術集会終了の日までとする。

【第4章】会議並びに委員会

第14条

本会の会を行うために、次の会議をおく。

1. 理 事 会
2. 評議員会
3. 総 会

第15条

理事会は、次の規定にしたがって行う。

1. 定期理事会は年1回、定期学術集会の会期中に理事長が招集する。
2. 理事長は定期理事会開催2週間前までに書面で会議の目的となる事項を理事に通知しなければならない。
3. 理事の半数以上が出席しなければ理事会を開き議決することはできない。
4. 理事会の議長は理事長とする。
5. 監事、名誉会員並びに幹事は理事会に出席し、意見を述べるができるが、議決に加われない。
6. 理事長が必要と認めたときは、臨時理事会を招集することができる。

第16条

評議員会は、次の規定にしたがって開催する。

1. 定期評議員会は、定期学術集会の会期中に理事長が招集し、学会長が議長を務める。
2. 理事長は、評議員会開催2週間前までに書面で開催を評議員に通知しなければならない。
3. 評議員の3分の2以上が出席しなければ評議員会を開き議決することはできない。但し、書面で通知される当該議事について文書によってあらかじめ意志を表示した者は、こ

れを出席者とみなす。

4. 理事長が必要と認めたときは、臨時評議員会を招集することができる。

第17条

総会は次の規定にしたがって開催する。

1. 総会は正会員、名誉会員および功労会員をもって構成される。
2. 総会は、年1回、定期学術集会の会期中に理事長が招集し、学会長が議長を務める。
3. 次の各項にかける事項については、定期総会に報告して了承を受けるものとする。
 - 1) 事業報告及び収支決算書
 - 2) 事業計画及び収支予算書
 - 3) 理事会及び評議員会で必要と決めた事項
4. 理事長が必要と認めたときは、臨時総会を招集することができる。

第18条

本会は、その事業の円滑なる実施をはかるため、次の各項の規定にしたがって委員会を設置及び解散をすることができる。

1. 委員会の設置及び解散は理事会の議決による。
2. 委員会の委員長及び委員は、理事長が委嘱する。

【第5章】経 理

第19条

本会の収支は次のとおりである。

1. 会 費
2. 賛助会費
3. 事業に伴う収入
4. 資産から生じる収入
5. 寄付等その他の収入

第20条

本会の事業を遂行するために必要とされる経費は、前条の収入をもって支弁する。

第21条

本会の事業計画案及びこれに伴う毎事業年度の収支予算案は理事会が編成し、監事の監査の後、評議員会の議決を経て、総会に報告し、了承を受けるものとする。

第22条

本会の収支決算書は、毎事業年度終了後に理事会が作成し、監事の監査の後、評議員会の議決を経て、総会に報告し了承を受けるものとする。

第23条

本会に納入された会費はどのような理由があっても返還しない。

第24条

本会の事業年度は毎年4月1日から翌年の3月31日までとする。

【第6章】補 則

第25条

本会の会則を変更するには評議員会において出席者の過半数の議決を得なければならない。

第26条

本会の会則を施行するために必要とされる細則は、評議員会の議決をもって別に定める。

第27条

本会則は平成3年（1991年）年6月20日から施行する。

本会則を改定し、平成26年（2014年）6月13日から施行する。

本会則を改定し、平成29年（2017年）6月2日から施行する。

本会則を改定し、令和2年（2020年）12月26日から施行する。

会費に関する施行細則

1. 正会員は年会費10,000円を納入しなければならない。

2. 賛助会員は年会費50,000円とする。

附則

この細則は令和2年（2020年）12月26日より施行する。

評議員選出に関する施行細則

1. 評議員候補者は原則として以下の経歴を必要とする。
 - (1) 卒後5年以上であること。
 - (2) 最近3年以上正会員であること。
2. 評議員候補者は以下の申請書類を総会の1か月前までに事務局に送付申請すること。
 - (1) 履歴書
 - (2) 業績目録
 - (3) 推薦状
3. 評議員候補者の選考手続きは、幹事会が候補者条件の適格性を調査し、その結果を理事会に報告し、承認が得られた者につき評議員会の議決を得て、新評議員として総会に報告するものとする。
4. 申請書類記載上の注意事項
 - (1) 履歴書、業績目録、推薦状は本学会専用紙を用いること。
 - (2) 履歴書：学歴には必ず最終学歴を、研究歴は年度順に記載すること。
 - (3) 業績目録：年代順に、本学会雑誌投稿規定中の「文献の記載」要領に従って記載すること。但し学会、研究会等の抄録は除く。
 - (4) 推薦状：本学会評議員2名からの推薦状。

附則

この細則は令和2年（2020年）12月26日より施行する。

学会誌に関する施行細則

1. 本学会の機関誌名を「日本産婦人科・新生児血液学会誌（The Japanese Journal of Obstetrical, Gynecological and Neonatal Hematology）」と称する。
2. 本学会誌は原則として毎年刊行する。

日本産婦人科・新生児血液学会名誉会員および役員名簿

(敬称略、アイウエオ順)

●名誉会員

安達知子	荒木勤	池ノ上克	石川睦男	大戸斉	木下洋
小林隆夫	小林浩	齋藤滋	佐川典正	佐藤郁夫	鮫島浩
白幡聰	杉山陽一	鈴木重統	相馬廣明	高橋幸博	高山雅臣
瀧正志	多田裕	中畑龍俊	中林正雄	畑俊夫	原寿郎
堀内勁章	前田眞	牧野恒久	増崎英明	水上尚典	宮崎澄雄
吉岡章					

●功労会員

伊藤悦朗	小林正夫	嶋緑倫	杉村基	西口富三
------	------	-----	-----	------

●監事

池ノ上克	白幡聰
------	-----

●理事長

大賀正一

●理事

(産婦人科)

池田智明	伊東宏晃	板倉敦夫	金井誠	杉浦真弓	杉山隆
田畑務	兵藤博信	三浦清徳			

(小児科)

石黒精	犬飼岳史	江口真理子	長和俊	中沢洋三	野上恵嗣
細野茂春	真部淳				

●幹事

森川守 (幹事長)	小田智昭	落合正行	川口千晴
	中林靖	二井理文	北東功

●編集委員

板倉敦夫 (委員長)			
長和俊 (副委員長)	細野茂春	郷勇人	長江千愛
森川守 (副委員長)			松永茂剛

●評議員

(産婦人科)

大井豪一	小川博和	小川正樹	小田智昭	桂木真司	川口龍二
小井戸茂	児玉由紀	斉藤理恵	佐藤宏和	杉俊隆	瀬戸さち恵
芹沢麻里子	竹田善治	橘大介	中林靖	二井理文	野平知良
長谷川潤一	日高庸博	夫律子	牧野真太郎	松永茂剛	水谷靖司
森川守	吉岡範人	吉松淳	米山芳雄	渡辺尚	

(小児科)

荒木俊介	石村匡崇	今村孝	臼倉幸宏	落合正行	川口千晴
郷勇人	小町詩織	白川嘉継	高橋大二郎	竹谷健	武山雅博
玉井佳子	照井君典	長江千愛	西久保敏也	北東功	盆野元紀
松尾陽子	三井哲夫	盛武浩	山下敦己		

日本産婦人科・新生児血液学会誌投稿規定

2023年6月9日 改定

1. 本誌への投稿は、共著者も含め、原則として本学会会員に限る。なお学部学生と初期臨床研修医では指導医の証明があればこの限りではない。
2. 原稿内容は産婦人科および新生児学領域における血液異常に関係する症例ならびに血液に関連する研究で、一般報文と学会発表論文に分類する。
3. 一般報文は、原著、症例報告、総説、速報、資料、雑報などとする。総説は原則として、編集委員会の依頼によるものとし、その著者は本学会会員に限定しない。学会発表論文は原著、症例報告とし、本学会学術集会抄録も兼ねる。(付記1参照)
4. 原著、症例報告、速報は、ともに他誌に未発表のものに限る。
5. 原著、症例報告、速報等、編集委員会からの依頼を除く総説は、編集委員会が依頼した査読者による査読を受ける。
6. 本学会への著作権移譲に同意しない原著、症例報告、速報、総説は、受理しない。
7. 原稿の採否は、編集委員会が決定する。受理した原稿は返却しない。
8. 原稿の掲載は原則として採択順とする。ただし学会発表論文は発表順とする。掲載料は別に定める。
9. 初校は著者校正とし、再校以後は編集委員会において行う。
10. 「一般報文」原稿送付先

〒113-8421
東京都文京区本郷2丁目1番1号
順天堂大学 産婦人科
日本産婦人科・新生児血液学会
編集委員長 板倉敦夫 宛
TEL : 03-5802-1100 内線3367
FAX : 03-5689-7460
E-mail : jsognh-henshu@juntendo.ac.jp

11. 「学会発表論文」原稿送付先は、日本産婦人科・新生児血液学会ホームページに記載されている学術集会演題登録要項に従う。

■付記1 論文の書き方

1. 一般報文

- (1) 学会雑誌に掲載する原著、症例報告、総説、速報、資料、雑報を指し、本学会学術集会での発表の有無は問わない。
- (2) 表紙には表題、著者名、所属（以上邦文および英文）、Key words（英語、原著5語以内、症例報告3語以内）、ランニングタイトル（邦文20字、英文7語以内）および別刷希望部数を記入すること。複数の所属がある場合には、筆頭著者の所属先から順に¹⁾、²⁾…と著者名最後に上付きで表示し、所属機関欄には、1) ○○大学 ○○科、2) ××大学 ××科のように省略しない名称で記載すること。原著は邦文または英文とする。
- (3) 症例報告の筆者は、6名までとする。
- (4) 投稿の際は、原稿とともにコピー2部、原稿・図表ファイルを記録したCD-R等の電子媒体、cover letter（責任著者の自署による署名を加える）、別紙日本産婦人科・新生児血液学会雑誌の著作権に関する届出書（様式1）をスキャナ読み込みして添付する（責任著者の自署による署名を加える）。また投稿論文の著作権は日本産婦人科・新生児血液学会に委譲するものとする。
- (5) 本誌に投稿する際は、二重投稿でない旨とともに、最新版の厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守しているかについて、cover letter で明確に記載すること。もし必要が無いと判断した場合は、その理由をcover letter に明確に記載すること。
- (6) 論文の内容が臨床研究の場合は、1) 被験者からのインフォームドコンセント及び施設内倫理委員会（もしくはIRB等それに相当するもの）による研究計画の承認が得られていること、2) 動物実験の場合には施設のガイドラインに準拠していること、を論文中に明記すること。
- (7) 原稿（原著、症例報告等）の採否は、編集委員会が依頼した査読者の意見を参考に編集委員会が決定する。
- (8) 原著、症例報告、総説には要旨を添付する。原著の要旨は邦文および英文とする。
- (9) 原著は、緒言、対象と方法、成績、考察、文献、図表の順序とする。
- (10) 症例報告は、序文、症例、考察、文献、図表の順序とする。
- (11) 原稿はA4版横書き20字20行とし、原則としてワードプロセッサを用いて12ポイントで作成する。常用漢字と平仮名を使用して、学術用語は本学会および日本医学会の所定に従い、英語のつづりは米国式とする（例：center, estrogen, gynecology）。また、頁番号を原稿の下中央に挿入する。
- (12) 英文論文は、A4判用紙にダブルスペース25行12ポイントで作成する。英語のつづりは原則として米国式とする。
- (13) 表紙に筆頭著者が署名、捺印する。

- (14) 原稿の長さは下記を限度とする。
- 原 著：邦文論文は12,000字以内（図表を含む）、英文論文はA4判用紙30枚以内、（図表を含む）、要旨は邦文要旨400字以内、英文要旨250語以内とする。
- 症例報告：邦文の場合は6,000字以内（図表を含む）。英文要旨250語以内を添付。英文の場合はA4判用紙8枚以内（図表を含む）。邦文要旨400字以内を添付。
- 速 報：邦文は1,600字以内。英文はA4判用紙2枚以内。図あるいは表1枚は400字に換算する。
- (15) 外国人名、地名および薬剤名以外の学名はイタリック体を用いるかアンダーラインで明示する。単位、数量をあらわすにはm、cm、mm、mL、mg、%などを用い、数字はアラビア数字を用いる。薬品名は一般名での記載を原則とし、やむをえず登録商標名を使用する際は、最初は大きくし、商標名の末尾右肩に®をつける。
- (16) 投稿にあたり個人情報の取扱いは個人情報保護法を遵守すること。とくに症例報告においては患者のプライバシー保護の面から個人が特定されないよう、氏名、生年月日、来院日、手術日等を明記せず臨床経過がわかるように記述して投稿するものとする。また、対象となる個人（本人から取得が困難な場合保護者あるいは代諾者）からは同意を得ておくことが望ましい。
- (17) 論文について開示すべき利益相反状態があるときは、投稿時にその内容を明記する。利益相反状態の有無の基準は、日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」運用細則（投稿規定細則を参照）による。
- (18) 図表は、原則としてB5版の用紙を用い、写真はB5版の台紙に貼付し、上下を明記する。図表および写真の説明は英文とし、表では上方、図および写真では下方に簡潔に記す。CD-R等の電子媒体に記録した写真データは、仕上がり寸法で解像度350pixel/inchを目安に作成し、TIFF、JPEG形式で保存したものを使用すること。
- (19) カラーの図、写真を使用する場合にはその旨記載する。特に指定がなければ、白黒とする。
- (20) 引用文献は原則としてその数に制限はなく、本文中では引用部位の右肩に文献番号^{1) 2)}…を付け引用順に末尾に一括し、次の形式に従い記載する。著者名は原則として全員を記載する。雑誌名は、その雑誌指定の略名がある場合はそれを用い、ない場合はIndex Medicusあるいは医学中央雑誌の収載誌略名を用いること。
- (21) 二次出版（secondary publication）に関しては、投稿規定細則2.に従う。

〈論文例〉

- 1) Maki M, Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Satoh K, Nakabayashi M, Sagara Y, Kajiwara Y, Urata M. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: Results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. Thromb Haemost 2000; 84: 583-92.

- 2) 白川嘉継, 白幡聡. 新生児の頭蓋内出血. 日産婦新生児血会誌 2002; 11: 42-9.

〈書籍例〉

- 1) Hawiger J. Adhesive interaction of blood cells and vessel wall. In: Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Philadelphia: J.B. Lippincott 1987; 3-17.
- 2) 寺尾俊彦. 羊水塞栓症. 今日の産婦人科治療指針 第2版. 武田佳彦, 武谷雄二編集. 医学書院, 東京, 1999; 286-7

〈インターネットサイト〉

産科DICスコア. 日本産婦人科新生児血液学会, 2011: <http://www.jsognh.jp/dic/> (資料にアクセスした日)

〈注〉

1. 原則として投稿料は無料とする。ただし、規定を超えた長さの原稿、カラーページ、複雑な図または特別注文等は別に料金を徴収する。
2. 別刷は、有料とする。

2. 学会発表論文

- (1) 本学会学術集会で一般演題として発表し、査読制を敷いている雑誌に掲載されることを希望する論文を指す。
- (2) 本学会ホームページ「演題登録方法（学会発表論文）」に記載されている方法で応募する。
- (3) 表紙には表題、著者名（以上邦文および英文）、所属（邦文）、Key words（英語3語以内）、原著は邦文とする。複数の所属がある場合には、筆頭著者の所属先から順に^{1), 2)}…と著者名最後に上付きで表示し、所属機関欄には、1) ○○大学 ○○科、2) ××大学 ××科のように省略しない名称で記載すること。
- (4) 症例報告の筆者は、6名までとする。
- (5) 最新版の厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守しているか、個人登録票でチェックすること。
- (6) 論文の内容が臨床研究の場合は、1) 被験者からのインフォームドコンセント及び施設内倫理委員会（もしくはIRB等それに相当するもの）による研究計画の承認が得られていること、2) 動物実験の場合には施設のガイドラインに準拠していること、を論文中に明記すること。
- (7) 原稿の採否は編集委員会が依頼した査読者の意見を参考に、編集委員会が決定する。
- (8) 掲載不可と判定されても学会抄録として採択された場合には、学術集会に発表可能である。
- (9) 図表は白黒とし、本文中に適当な箇所に1枚以上加えることが望ましい。
- (10) フォントは日本語：MSP明朝 英数字：Times New Romanを使用し、テンプレートで指定されたポイントで作成する。常用漢字と平仮名を使用して、学術用語は本学

会および日本医学会の所定に従い、英語のつづりは米国式とする（例：center, estrogen, gynecology）。テンプレートに入るように記載し、枠をずらしたりしてはならない。

- (11) 外国人名、地名および薬剤名以外の学名はイタリック体を用いるかアンダーラインで明示する。単位、数量をあらわすにはm、cm、mm、mL、mg、%などを用い、数字はアラビア数字を用いる。薬品名は一般名での記載を原則とし、やむをえず登録商標名を使用する際は、最初は大文字とし、商標名の末尾右肩に®をつける。
- (12) 投稿にあたり個人情報の取扱いは個人情報保護法を遵守すること。とくに症例報告においては患者のプライバシー保護の面から個人が特定されないよう、氏名、生年月日、来院日、手術日等を記載せず臨床経過がわかるように記述して投稿するものとする。また、対象となる個人からは同意を得ておくことが望ましい。
- (13) 論文について開示すべき利益相反状態があるときは、投稿時にその内容を明記する。利益相反状態の有無の基準は、日本産科婦人科学会の「利益相反に関する指針」運用細則による。
- (14) 引用文献数は、論文に直接関係のある5－6編にとどめるのが望ましい。本文中では引用部位の右肩に文献番号^{1) 2)}…を付け引用順に末尾に一括し、次の形式に従い記載する。著者名は3名以内は全員、3名を超える場合は3名まで記載し、以下は、他、あるいはet alと記載する。雑誌名は、その雑誌指定の略名がある場合はそれを用い、ない場合はIndex Medicusあるいは医学中央雑誌の収載誌略名を用いること。

〈論文例〉

- 1) Maki M, Kobayashi T, Terao T, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: Results of a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost* 2000; 84: 583-92.
- 2) 白川嘉継, 白幡 聡. 新生児の頭蓋内出血. *日産婦新生児血会誌* 2002; 11: 42-9.

〈書籍例〉

- 1) Hawiger J. Adhesive interaction of blood cells and vessel wall. In: Hemostasis and Thrombosis. Basic principles and clinical practice. Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Philadelphia: J.B. Lippincott 1987; 3-17.
- 2) 寺尾俊彦. 羊水塞栓症. 今日産婦人科治療指針 第2版. 武田佳彦, 武谷雄二編集. 医学書院, 東京, 1999; 286-7.

〈インターネットサイト〉

- 1) 産科DICスコア. 日本産婦人科新生児血液学会, 2011: <http://www.jsognh.jp/dic/> (資料にアクセスした日)

〈注〉

1. 原則として投稿料は無料とする。

投稿規定細則

1. 日本産科婦人科学会「利益相反に関する指針」運用細則 http://jsog.umin.ac.jp/COI_1.pdf
2. 日本産婦人科・新生児血液学会雑誌は、産婦人科・新生児領域の血液分野の治療や研究向上のため、異なった分野や領域の外国学術誌に英文（他の外国語も可）で掲載された学術論文を本学会会員に広く普及することを目的として、二次出版（secondary publication）論文を掲載する。
 - (1) 他誌に掲載された学術論文を二次出版（secondary publication）するための投稿規定
 - 1) 一次出版論文が対象とする主な読者が、本誌のそれとは異なること。
 - 2) 二次出版が産婦人科・新生児血液分野にとって有益と考えられ、結果や解釈が一次出版論文の内容を忠実に反映していること。
 - 3) 著者は一次出版を行った学術誌の編集責任者より二次出版に関する承諾を得て、承諾書とそのコピー2部を投稿原稿に添付すること。
 - 4) 一次出版論文の著者全員の署名を記載した「二次出版のための投稿承諾書」（様式自由）とそのコピー2部を投稿原稿に添付すること。
 - 5) 一次出版論文の別刷3部（コピーも可）を投稿原稿に添付すること。
 - 6) 投稿原稿の表紙に二次出版を目的としたものである旨を明記すること。
 - 7) また脚注に一次出版論文の著者、タイトル、掲載雑誌名、巻数、号数、頁、年号を明記すること。
 - 8) 一次出版論文は外国の学術雑誌に外国語で記載されて掲載されたものに限り、国内の学術雑誌に掲載された外国語論文は認めない。
 - 9) 本誌に掲載された二次出版論文の著作権は本学会に帰属する。
 - 10) 他の規定は本誌投稿規程に従うこと。
 - (2) 他誌へのSecondary Publication 実施要綱
 - 1) 日本産婦人科・新生児血液学会誌の掲載論文を外国の学術誌へSecondary Publicationを希望の場合は、日本産婦人科・新生児血液学会誌の編集部へその旨連絡すること。
 - 2) 投稿の際は、著者は投稿論文が二次出版（secondary publication）であることを記載し、英文原稿を本誌編集部へ送付すること。
 - 3) Secondary Publication は、初出論文発表から少なくとも1週間以上の期間をおき、初版の優先性を尊重すること。
 - 4) Secondary Publication の論文は、日本語から外国語への言語変換のみで、加筆/修正/変更は行わないこと。
 - 5) Secondary Publicationの論文タイトルページにて、その論文の内容がすでに掲載されたものである旨を明記し、初出論文を文献として記載すること。

日本産婦人科・新生児血液学会誌

The Japanese Journal of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

第33巻 第2号

2024年3月 発行

発行 日本産婦人科・新生児血液学会

The Japan Society of Obstetrical, Gynecological & Neonatal Hematology

事務局 産業医科大学小児科学教室内

〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1-1

TEL 093-691-7254(直通) FAX 093-691-9338



hke
human health care

患者様の想いを見つめて、 薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていきたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病気を見つめるだけではなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。



高リン血症治療剤
鉄欠乏性貧血治療剤

薬価基準収載
処方箋医薬品^注

リオナ[®]錠250mg

Riona[®] 一般名：クエン酸第二鉄水和物

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元
日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

販売元
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

提携【産婦人科領域】
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号

リオナ[®]製品情報サイト
<https://www.riona.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
TEL0120-316-834 FAX03-3231-6890
あすか製薬株式会社 くすり相談室
TEL0120-848-339 FAX03-5484-8358
【産婦人科領域】



子宮頸管熟化剤（プロスタグランジンE₂製剤）

プロウペス[®] 腔用剤10mg
Propess[®] DINOPROSTONE ジノプロストン腔内留置用製剤

創薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること 薬価基準未収載

●「効能又は効果」「用法及び用量」「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等は、電子化された添付文書等をご参照ください。

製造販売元（輸入）
FERRING フェリング・ファーマ 株式会社
PHARMACEUTICALS 〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号

販売元
富士製薬工業株式会社
富山県富山市水橋辻ヶ堂1515番地
文献請求先および問い合わせ先 富山工場 学術情報課
フリーダイヤル：0120-956-792 FAX：076-478-0336

プロウペス[®]はフェリング・ファーマB.V.の登録商標です
©2023 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

2023年2月作成



ferinject[®]

鉄欠乏性貧血治療剤 処方箋医薬品^注 薬価基準収載

フェインジェクト[®] 静注500mg
Ferinject[®] solution for injection/infusion 500mg カルボキシマルトース第二鉄注射液

注）注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元
ゼリア新薬工業株式会社 [文献請求先及び問い合わせ先] お客様相談室
ZERIA 東京都中央区日本橋小舟町10-11 〒103-8351 TEL.(03)3661-0277 / FAX.(03)3663-2352

製品情報サイト
<https://medical.zeria.co.jp/di/ferinject/#tabRelation>

PC、スマホ、タブレットで
ご覧になれます。



2021年8月作成

新しい
生きるを、
創る。

独自技術で難病に挑み、
ひとりの「生きる」に希望をとどける。
ユニークな機能性食品で、
みんなの「生きる」を健やかにする。
新しい時代の、新しい生きるを、
わたしたちは、創っていく。



血液凝固阻止剤

アコアラン[®] 静注用 600 1800

600国際単位、1800国際単位／バイアル
ACOALAN[®] Injection アンチトロンビン ガンマ(遺伝子組換え)静注用

生物由来製品 処方箋医薬品^注

薬価基準収載

(注意)医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等
については、添付文書をご参照ください。

製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-9-2

販売元

一般社団法人

JB 日本血液製剤機構

東京都港区芝浦3-1-1

ACO-202007

[文献請求先及び問い合わせ先]

日本血液製剤機構 くすり相談室 〒108-0023 東京都港区芝浦3-1-1 医療関係者向け製品情報サイト <https://www.jbpo.or.jp/med/di/>

Seprafilm
ADHESION BARRIER



承認番号20900BZY00790000

高度管理医療機器 保険適用

癒着防止吸収性バリア

セプラフィルム®

ヒアルロン酸ナトリウム/カルボキシメチルセルロース癒着防止吸収性バリア

- 禁忌・禁止を含む使用上の注意等については電子化された添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入) バクスター株式会社
東京都中央区晴海一丁目8番10号

発売元
〔文献請求先
及び問い合わせ先〕



科研製薬株式会社

〒113-8650 東京都文京区本駒込二丁目28番8号
医薬品情報サービス室

JP-AS30-220198 V1.0
SPF05CP (2022年5月作成)

産科出血の初期対応に大切なこと。

バルケア※

バルーン&フィブケア

アトムメディカルは、出血による妊産婦死亡リスクの減少を目指した製品開発をしています。

※バルケアは、“アトム子宮止血バルーン”と“FibCare”を合わせた造語です。

まず
入れる



子宮用止血バルーンカテーテル

アトム子宮止血バルーン

製品ページをご覧ください▶

販売名:アトム子宮止血バルーン
承認番号:30100BZX00075000



すぐ
測る



POCT フィブリノゲン分析装置

FibCare

製品ページをご覧ください▶

販売名:血液凝固分析装置FibCare
届出番号:14B3X000010000KP
製造販売元:株式会社エイアンドイー



アトムメディカル株式会社

本社:〒113-0033 東京都文京区本郷3-18-15
<https://www.atomed.co.jp>

お問い合わせ総合窓口【カスタマーサポート】

0800-111-6050
03-6388-9887

受付時間 平日9:00~17:00

もっと寄り添うかたちへ

SONOVISTA GX30

コンパクトとユーザビリティを追求した女性診療用の新スタンダードエコー、誕生。

C ompact design

快適な診療空間を演出するコンパクトボディ

U sability

使いやすさを追求したユーザーインターフェース

S uperior image quality

より鮮明により正確に 的確で効率的な診断をサポート

- 改良のため、仕様および外観は予告なく変更する場合がございます。
- ご使用の際は添付文書および取扱説明書を必ずお読みください。
- KONICA MINOLTA ロゴ、シンボルマークは、日本及びその他の国におけるコニカミノルタ株式会社の登録商標です。
- 「SONOVISTA」「ソノビスタ」は、日本におけるコニカミノルタ株式会社の登録商標または商標です。
- Dual Sonic は、日本およびその他の国におけるコニカミノルタ株式会社の登録商標または商標です。

製造販売元

コニカミノルタ株式会社

販売元

コニカミノルタジャパン株式会社

105-0023 東京都港区芝浦1-1-1

<https://www.konicaminolta.jp/healthcare>

Giving Shape to Ideas

Voluson series

多くの産婦人科の先生にご好評いただいている
超音波画像診断装置 Voluson シリーズ。

Volume Ultrasound for OB/GYN



3D/4Dボリューム超音波から内診室向け経膈超音波まで幅広いラインナップが揃いました。

GEヘルスケア・ジャパン株式会社
カスタマーコールセンター 0120-202-021

gehealthcare.co.jp

(医療機器認証/承認番号)
製造販売 GEヘルスケア・ジャパン株式会社
販売名称 汎用超音波画像診断装置 Voluson Expert 22
医療機器認証番号 304ACBZX00004000
販売名称 汎用超音波画像診断装置 Voluson E8
医療機器認証番号 218ABBZX00100000
※Voluson E10は Voluson E8の増設型です。

販売名称 汎用超音波画像診断装置 Voluson S8
医療機器認証番号 222ABBZX00198000
※Voluson S10 ExpertとVoluson S8 Touchは
Voluson S8の増設型です。
販売名称 汎用超音波画像診断装置 Voluson SWIFT
医療機器認証番号 302ACBZX00020000

販売名称 汎用超音波画像診断装置 Voluson P8
医療機器認証番号 224ABBZX00143000
eM6Cプローブ 医療機器認証番号 223ABBZX00126000
※eM6C G3プローブは販売名 eM6Cプローブの増設型です。
IC9-RSプローブ 医療機器認証番号 226ABBZX00154000

記載内容は、お断りなく変更することがありますのでご了承ください。
JB05858JA

めざしているのは、母乳そのもの。

赤ちゃんに最良の栄養は母乳です。

ビーンスタークすこやか M1 は母乳が足りないときや与えられないときに、
母乳の代わりにお使いいただくためにつくられたミルクです。



公式サイト
<https://www.beanstalksnow.co.jp/>

育児情報のコミュニティサイト
 <https://www.mamecomi.jp/>

BeanStalk 大塚製薬と雪印ビーンスタークが
赤ちゃんのすこやかな笑顔のために
お届けするブランドです。

Glico

愛と、たしかな栄養を。



ICREO アイクレオ



1. 日本初!※1 発育に大切な「ヌクレオチド」※2 配合

※1 国内のメーカーで初めて
※2 5'-シチジル酸、5'-ウリジル酸ナトリウム、5'-アデニル酸、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウム

2. 赤ちゃんの発育を考えた、「母乳に近い栄養成分」※3

※3 脂質、炭水化物、ナトリウム

3. 母乳と同程度の赤ちゃんにやさしい「塩分量」

1. 乳由来成分MFGM※1 新配合!!

※1 Milk Fat Globule Membrane: 乳脂肪球皮膜

2. すこやかな発育をサポートする栄養を バランスよく摂れる

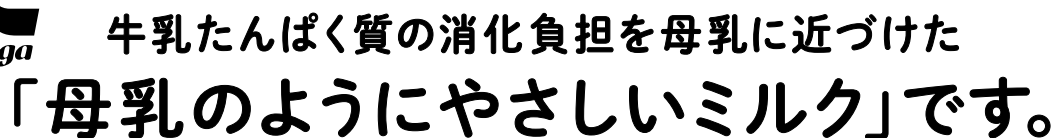
3. 元気でつよいカラダづくりをサポート

＼他にもいろいろ!／ アイクレオの詳しい情報はコチラ!

アイクレオ

検索





※第97回日本小児科学会にて発表

.....

- ママたちの投票で選ばれました /
☆2016年マザーズセレクション大賞受賞☆



エコらくパックつめかえ用
800g(400g×2個)

*本品はすべての牛乳たんぱく質を消化してありますが、
ミルクアレルギー疾患用ではありません。

森永乳業

持続可能な社会を実現する。

学会誌も水なし印刷方式で印刷しました

<https://www.prart.co.jp/>

【安曇野営業所】〒399-8205 長野県安曇野市豊科 4487-1 TEL 0263-73-5757



