

# 産科大量出血に対する遺伝子組換え活性型 血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用成績

Use of recombinant activated factor VIIa for massive postpartum hemorrhage:  
The Japanese registry 2007–2010

県西部浜松医療センター<sup>1)</sup>、日本産婦人科・新生児血液学会<sup>2)</sup>

小林隆夫<sup>1)2)</sup>、中林正雄<sup>2)</sup>、吉岡 章<sup>2)</sup>、池ノ上 克<sup>2)</sup>

**【目的】**周産期出血は、本邦では現在でも妊産婦死亡の第一位を占めている。産科大量出血例では、大量輸血・新鮮凍結血漿投与等を行っても止血せず、さらには動脈塞栓術・内腸骨動脈結紮術・子宮摘出術など種々の外科的処置を講じてもなお止血困難な症例に遭遇することが稀ではない。ところが、このような産科大量出血症例に対して、近年、遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤(rFVIIa)の有効性の報告が海外で相次ぎ、わが国でも2006年以降学会レベルでの症例報告が散見されるようになった。そこで、日本産婦人科・新生児血液学会では、2007年以降の事業計画として「産科大量出血に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用調査」を行うことにした。この調査の目的は、わが国における産科大量出血症例に対するrFVIIaの有効性(有効性、安全性等)を調査・解析し、本剤の適切な使用方法を答申することであり、将来的にはobservational studyとしてその結果を厚生労働省に報告し、本剤の保険適用を目指すとともに、出血に起因する妊産婦死亡を一人でも減らすことである。

**【方法】**調査は、学会報告、論文報告、製薬会社の使用報告、あるいは自らの使用報告に基づき学会の調査担当責任者から本剤を使用した施設(主治医)に調査票を送付して行った。本研究は当該施設の倫理委員会の

承認を得ている。また、本調査は厚生労働科学研究費補助金 医療安全・医療技術評価総合研究事業「産科領域における医療事故の解析と予防対策」研究班(主任研究者:中林正雄愛育病院院長)との共同調査でもある。

**【結果】**2007年12月に調査を開始し、2010年4月までに後天性血友病(第Ⅶ因子インヒビター)の1例を含め28例が登録されており、27例(96.4%)が救命されている。今回は後天性血友病と未解析例を除き、24例での解析結果を報告する。出血原因(重複例あり)は、弛緩出血12例、常位胎盤早期剥離5例、前置胎盤/癒着胎盤4例、軟産道裂傷4例、子癇/妊娠高血圧症候群4例、その他であった。基礎疾患それぞれが弛緩出血となり得るため、大量出血の原因としては弛緩出血が最も多い。年齢の中央値は33歳(23–43歳)であったが、35歳以上の高齢が9例(37.5%)と多かった。12例に子宮摘出術が行われたが、10例はrFVIIa投与前、2例は投与後であった。投与回数は1回だけが13例、2回が7例、3回以上(最大5回)が4例で、初回平均投与量は84 $\mu$ g/kgであった。平均出血量は14,032mL(2,198–55,660mL)で、投与により15例で止血、8例で出血減、1例で不変であった。この1例は子宮破裂例であるが、1回投与後も止血しないため開腹したところ、

子宮破裂が判明し子宮摘出された症例である。止血例では、rFVIIa 投与時のフィブリノゲン値は 166mg/dL、血小板数は 5.5 万/ $\mu$ L であった。死亡例は、搬送時すでに脳浮腫/低酸素脳症を呈していた 1 例である。2 例に深部静脈血栓症(1 例は肺塞栓症合併)を認めたが、いずれも無症候性であった。また、1 例に肺塞栓症疑い、1 例に心電図で下壁・前壁梗塞例がみられたが、これらも無症候性で、rFVIIa との因果関係は不明である。

**【考察】**生命危機的な産科大量出血に対して、rFVIIa は新しい治療手段として注目されている。rFVIIa は現在、インヒビター保有血友病患者の止血治療に広く用いられているが、出血性ショックに対しては保険適用外である。投与に際しては緩徐に静注し、投与後の動静脈血栓には厳重に注意する必要がある。特に、抗線溶剤(トランキサム酸)との併用は血栓症を助長する可能性があるため慎重に行う。現在国内外で多数例の使用経験が報告されているが、まだどのようなタイミングで rFVIIa を投与すべきか明確な基準はない。理論的には希釈性凝固障害や DIC に至る前の早期の rFVIIa 使用により血液製剤の使用量を大きく削減でき、かつ、母体救命のみならず子宮温存の可能性もある。しかし、どの施設でもむやみに使用されると適応外使用が増える可能性があり、血栓症など合併症が皆無ではないことを考慮すると推奨はできない。Ahonen J らは、出血量が妊婦血液量の 1.5 倍以上になった時に rFVIIa の使用を考慮すべきだとしている。今回の調査では、rFVIIa の初回投与前の平均出血量は 1 万 mL を超えており、rFVIIa が一般に周知されてないとはいえ、投与時期が遅すぎる感を否めない。実際、大量出血の結果多臓器不全に陥り、凝固障害が制御不能な状況下では回復は極めて困難なため、最後の止血手段として rFVIIa の投与タイミングを遅くしすぎることは望ましくない。生理的濃度を超える高濃度の rFVIIa による止血治療は、補充療法ではなく薬理的止血療法であり、rFVIIa 製剤の止血効果は新鮮凍結血漿や血小板輸血を代替するものではない。rFVIIa はその作用機序から最低限の血小板が必要であり、止血局所のトロンビンバーストにより強固なフィブ

リンネットを得るためにはフィブリノゲンは不可欠である。大量出血時の rFVIIa による止血ガイドラインが英国やイスラエルから提唱されており、血小板数は 50,000/ $\mu$ L 以上に、フィブリノゲン値は 100 mg/dL 以上に維持することが推奨されている。これらの条件下で rFVIIa は血管傷害部位で有効に作用すると考えられる。

今回の調査結果および海外の文献から判断して rFVIIa 投与の適応を以下のように提案する。すなわち、1) 出血量が 2,000mL を超えて出血性ショック・急性 DIC (血液が低凝固性) の場合は、投与を考慮しても良い。2) 裂傷等明らかな出血原因があれば、まず外科的処置を優先する。3) rFVIIa と動脈塞栓術の併用(rFVIIa→動脈塞栓、動脈塞栓→rFVIIa)は非常に効果的であり、また局所止血剤との併用も有効である。4) rFVIIa の止血効果は投与後すぐに現れ、血中半減期が数時間と短いので、投与から 1 時間以内に止血効果がみられないようであれば、生理的体温の維持やアシドーシスの補正、血小板数、フィブリノゲン値を確認し調整したうえで、2 回目(場合によっては 3 回目以降)を投与しても良い。

なお、使用に際しては施設の倫理委員会の認可を受けること、および本人・家族のインフォームド・コンセントを十分に行うことが必須である。現状では薬剤費用は病院の持ち出しであるが、地方厚生局に保険外併用療養費を申請して承認が得られれば、保険診療との混合診療(薬剤費の自費請求)が可能である。

**【結論】**産科大量出血において rFVIIa の投与は非常に有効と考えられた。rFVIIa が有効に働くためには十分なフィブリノゲンと血小板数が必要であるが、今後適切な投与方法や時期を検討することにより、輸血量の減少や子宮温存が可能となるばかりか、出血を原因とする妊産婦死亡を減らすことも可能と考えられる。

#### **【文献】**

1. Ahonen J, Jokela R: Recombinant factor VIIa for life-threatening post-partum haemorrhage. *Br J Anaesth* 2005; 94: 592-595
2. Martinowitz U, Michaelson M: Guidelines for the use of transfusion factor VII in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary taskforce. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 640-648