

氏名（本籍）	上 谷 遼	（岐阜県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第1223号	
学位授与日付	令和5年3月25日	
学位授与要件	学位規則第4条第1項該当	
学位論文題目	Effect of cryoprecipitate transfusion therapy in patients with postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study	
審査委員	（主査）教授	古家 琢也
	（副査）教授	紙谷 義孝 教授 岩田 尚

論文内容の要旨

【緒言】

産後出血は主に出産後に起きる生命を脅かす大量出血であり、妊産婦の約5%に発症し、80%近くが弛緩出血である。産後出血の発生率は、周産期医療や救急医療の進歩により減少しているが、現在でもなお本邦の妊産婦の最多死因である。常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症では、子宮内にある組織因子やケミカルメディエーターなどが母体血中に流入することで急速に外因系凝固の活性化が惹起され、消費性凝固障害のため血中フィブリノゲン濃度が低下する産科播種性血管内凝固症候群(DIC)をきたす。またその他のタイプの産後出血では大量出血のため血中フィブリノゲン濃度が早期に有意に低下することが複数の研究により示されている。それらを踏まえ、子宮動脈塞栓術や子宮双手圧迫法などに加えて、近年早期輸血戦略の重要性がさらに増している。通常大量出血に対する赤血球液の投与に加えて、フィブリノゲンを含む凝固因子の補充のため新鮮凍結血漿（FFP）を投与するが、大量輸液や輸血による体液量過多もまた悪影響が報告されている。クリオプレシピテート（CRYO）はFFPを低温融解してから遠心分離することでおおよそ10分の1の体積に濃縮できる院内調製の輸血製剤である。今回はCRYOをフィブリノゲン補充療法としてFFPに加えて用いた場合に、輸血または輸液の必要量が減少し得ないか検討する研究を行った。

【対象と方法】

対象は2013年4月から2020年3月までに岐阜大学医学部附属病院へ紹介転院搬送された18歳以上の早期産後出血患者226名とし、除外基準は一般病棟入院、来院時心肺停止、晚期産後出血（産後24時間以上経過）とした。本研究の主要評価項目は初療から24時間経過時点での体液バランスとし、副次評価項目は総輸血必要量や24時間以内の総輸液量などとした。電子診療録から後方視的にデータを収集し、複数の交絡変数で調整した多変量線形回帰分析やロジスティック回帰分析などを用いて解析した。

【結果】

157名の女性が最終的に組入対象となり、クリオプレシピテート投与群（CRYO群）38名、対照群119名であった。各診断基準を満たし産科DICと診断された患者数はClark's criteriaでCRYO群19名（50.0%）、対照群10名（8.4%）、産科DICスコアではCRYO群9名（23.7%）、対照群5名（4.2%）であった。主要評価項目の初療から24時間経過時点での体液バランスは、CRYO群では+1225mLであり、

対照群の+1544mL と比べて低下する傾向にあった (coefficient -398.91; 95%CI -1298.08 to +500.26; p=0.382)。造影 CT 検査において活動性動脈性出血が無いと診断された症例においては、CRYO 群の方が対照群よりも有意差を持って体液バランスが低値であった (p=0.016)。

【考察】

体液バランスを減少させることはうっ血性心不全や急性腎障害、人工呼吸器装着期間、死亡率などのリスクを低減することが過去に報告されており、それは産後出血患者においても臨床的に価値があるといえる。輸液過多が希釈性凝固傷害を惹起することで DIC からの脱却が図れない場合には出血コントロールがつかず、かつ血管内皮傷害を起し、血管外漏出を増加させると言われている。現状、産後出血患者において CRYO の投与が輸血や輸液の必要性を有意に減らすことを報告した研究は存在しない。本研究においては、有意差は無かったものの、CRYO の投与により初療から 24 時間経過時点での体液バランスは減少する傾向にあった。サブ解析においては活動性動脈出血のない患者において、そのバランスが有意に減少することが示されたことから、微小動脈出血や静脈性出血に対して CRYO の投与がより効果があることが示唆された。FFP の濃縮製剤である CRYO が、少ない投与体積で凝固因子補充や血管内皮傷害軽減をさせることにより、産科 DIC からの迅速な脱却につながる可能性がある。

【結論】

産後出血に対する CRYO 投与が輸血または輸液必要量を減少させる一助となる可能性があり、特に画像的には活動性動脈出血の無い症例においてより効果的であるといえる。

論文審査の結果の要旨

産後出血は主に出産後に発症する、生命を脅かすほどの大量出血をきたす。そのため、急速な外因系凝固因子の活性化が惹起され、血中フィブリノゲン濃度が低下する、いわゆる産科播種性血管内凝固症候群(DIC)をきたす。救命のために、通常大量輸血に加え、凝固因子補充のための新鮮凍結血漿(FFP)、並びに大量の輸液を投与するが、この体液量の過多が母体に悪影響を及ぼすことが知られている。今回申請者らは、FFP の投与量を約 10 分の 1 に濃縮可能なクリオプレシテート(CRYO)を用いて、実際の治療に応用した。その結果、通常の治療法と比較し総投与量を減少させ、さらに活動性の出血の無い症例では、その傾向が顕著であった(p=0.016)。この方法を様々な患者に応用することで、産後 DIC となった症例に対し、他臓器の障害を抑制しつつ、早期に DIC を脱却させ得る可能性がある。CRYO 投与による、治療法の有用性を示したことは、産科医療の発展に少なからず貢献する研究であり、学位授与に値する研究であると、認めるものである。

[主論文公表誌]

Ryo Kamidani, Takahito Miyake, Hideshi Okada, Genki Yoshimura, Keigo Kusuzawa, Tomotaka Miura, Ryuichi Shimaoka, Hideaki Oiwa, Fuminori Yamaji, Yosuke Mizuno, Ryu Yasuda, Yuichiro Kitagawa, Tetsuya Fukuta, Takuma Ishihara, Tomomi Shiga, Haruka Okamoto, Masahito Tachi, Masato Shiba, Norihide Kanda, Sho Nachi, Tomoaki Doi, Takahiro Yoshida, Shozo Yoshida, Kenichiro Morishige & Shinji Ogura: Effect of cryoprecipitate transfusion therapy in patients with postpartum hemorrhage: a retrospective cohort study.

Scientific Reports :18458 (2021)

DOI:[10.1038/s41598-021-97954-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-97954-5)