

- 13) Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al: Perioperative management of antithrombotic therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012 ; 141 : e326 S-50 S
- 14) Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 2010 ; 35 : 64-101
- 15) Working Party: Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland, Obstetric Anaesthetists' Association, Regional Anaesthesia UK. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 2013 ; 68 : 966-72
- 16) Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010 ; 27 : 999-1015
- 17) Sie P, Samama CM, Godier A, et al: Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011 ; 104 : 669-76
- 18) Stangier J, Rathgen K, Stahle H, et al: Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet* 2010 ; 49 : 259-68
- 19) Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al: Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011 ; 124 : 1573-9
- 20) Fukuda T, Honda Y, Kamisato C, et al: Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012 ; 107 : 253-9
- 21) Godier A, Miclot A, Le Bonniec B, et al: Evaluation of prothrombin complex concentrate and recombinant activated factor VII to reverse rivaroxaban in a rabbit model. *Anesthesiology* 2012 ; 116 : 94-102

* * *

大量輸血症例における患者フィブリノゲン濃度と輸血量についての検討

阿南 昌弘 大久保光夫 大木 浩子 今井 厚子 野呂 光恵
森 絵理子 前田 平生

【はじめに】諸外国では、出血などに伴う後天的なフィブリノゲン低下状態に対し、フィブリノゲン (Fib) 製剤、クリオプレシピテートの使用によって輸血量を削減できることが報告されている。しかるに、本邦においてはこのような症例に対しては新鮮凍結血漿 (FFP) のみが保険適用である。今回我々は、大量輸血症例における患者 Fib 濃度と輸血量について調査したので報告する。

【対象と方法】当院で 2010 年 9 月から 2011 年 8 月までの間に輸血した症例のうち、1 日の赤血球使用量が 10 単位以上の症例を大量輸血症例と定義して、同日に使用した製剤種類別の輸血量と Fib 濃度の輸血前 1 日間の最低値を調査した。

【結果】調査期間中の濃厚赤血球 (RCC) および FFP の総輸血量および件数は、それぞれ 16,146 単位、5,125 件；10,120 単位、1,547 件であった。大量輸血症例における RCC 輸血量は 3,294 単位 (20.4%)、188 件 (3.7%) であった。FFP は 3,092 単位 (30.6%)、177 件 (11.4%) であった。Fib 150mg/dl 未満の大量輸血症例で使用された RCC は 1,842 単位で、総使用量の 11% であった。FFP は 1,918 単位 (19%) であった。

【考察】低 Fib 血症の治療として FFP を使用した場合大量に必要となり、肺水腫などの原因となりうる。大量輸血が想定される症例では Fib 濃度を測定し、重症時は Fib 製剤の投与を検討する必要があると思われる。

キーワード：大量出血，大量輸血，フィブリノゲン製剤，低フィブリノゲン血症，凝固障害

はじめに

産科や救命救急領域においては、出血量が急速に増大する大量出血症例にしばしば遭遇する。出血性ショック状態に対し晶質液や人工膠質液、アルブミン液などの輸液や赤血球輸血を行うが、それに伴う希釈性凝固障害により外科的な処置による止血が困難となる。治療のためには凝固因子を補充する必要があるが、出血に伴う低フィブリノゲン (Fib) 血症に対してわが国では濃縮 Fib 製剤の使用が認められていないため、新鮮凍結血漿 (FFP) を投与せざるを得ないという現状がある。

当院は高度救命救急センター、総合周産期母子医療センターを有する病床数 916 床の医療機関である。このような背景を持つ当院において、大量輸血症例における患者 Fib 濃度と輸血量について調査したので報告する。

対象と方法

当院で 2010 年 9 月から 2011 年 8 月までの間に輸血した症例を対象とした。一般的に大量輸血の定義は 24

時間以内に循環血液量を超える輸血を行った場合とされているが、本検討では 1 日の赤血球 (RCC) 使用量が 10 単位以上の症例を大量輸血症例と定義した。輸血部門システムコンピュータに保存されている輸血記録から、同日に使用した RCC、FFP、濃厚血小板 (PC) の輸血量と、患者 Fib 濃度の輸血前 1 日間の最低値を調査した。1 日で 1 患者に対し輸血が行われた件数を輸血件数とした。Fib 濃度の測定には全自動血液凝固線溶測定装置 STA-R Evolution (ロシュダイアグノスティックス) または STA Compact (ロシュダイアグノスティックス) を用いた。なお、検査感度の関係上 Fib 濃度 70 mg/dl 未満は 70mg/dl として集計した。

結 果

調査期間中に院内で輸血された RCC は 16,146 単位、輸血件数は 5,125 件であった (Table 1)。そのうち、大量輸血症例では 3,294 単位使用されており、院内全体の 20.4% を占めていた。件数としては、188 件で全体の 3.7% であった。また、FFP は院内全体で 10,120 単位使用されており、件数は 1,547 件であった。そのうち大量輸血

Table 1 Usage of blood products.

		Total	MT (%)	Non-MT (%)	Without RCC transfusion (%)
RCC	No. of units	16,146	3,294 (20.4)	12,852 (79.6)	0 (0.0)
	No. of transfusion	5,125	188 (3.7)	4,937 (96.3)	0 (0.0)
FFP	No. of units	10,120	3,092 (30.6)	2,828 (27.9)	4,200 (41.5)
	No. of transfusion	1,547	177 (11.4)	526 (34.0)	844 (54.6)
PC	No. of units	36,770	1,905 (5.2)	13,310 (36.2)	21,555 (58.6)
	No. of transfusion	2,623	80 (3.0)	941 (35.9)	1,602 (61.1)

MT: massive transfusion patients, RCC: red cells concentrates, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrate.

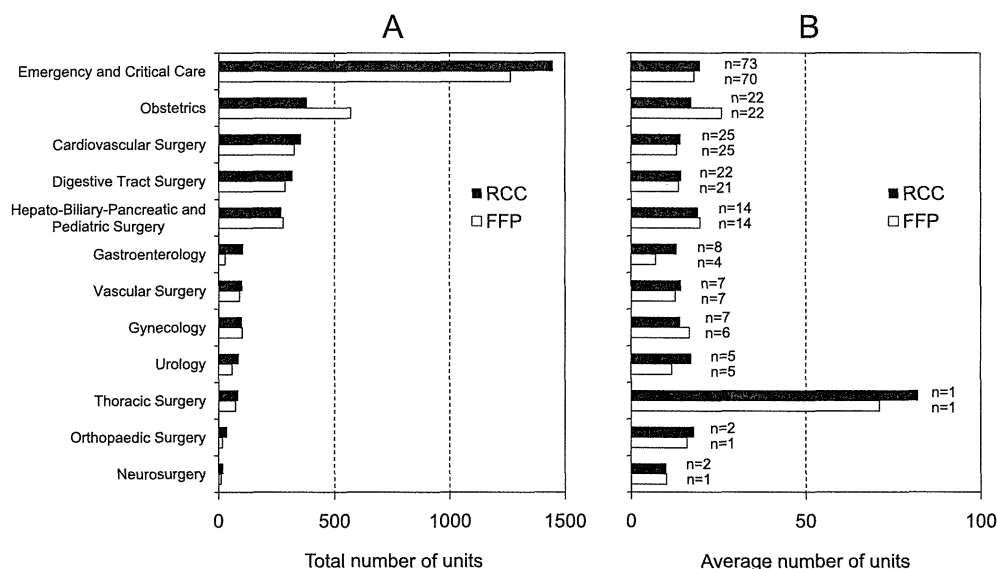


Fig. 1 Total and average number of blood transfusion units in massive transfusion patients.

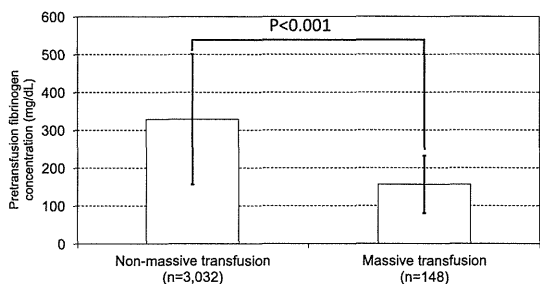


Fig. 2 Pretransfusion fibrinogen concentration of examined patients.

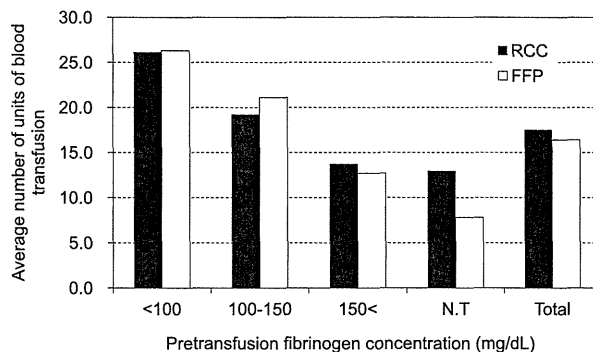


Fig. 3 Correlation between average number of blood transfusions and pretransfusion fibrinogen concentration in massive transfusion patients.

症例での輸血単位数は、3,092 単位で院内全体の 30.6%、件数は 177 件で全体の 11.4% であった。大量輸血が行われた診療科は 12 診療科であった (Fig. 1)。最も使用量が多かった診療科は救命救急科で、RCC は 1,448 単位、FFP は 1,265 単位を使用していた。次いで産科、心臓血管外科、消化管外科などであった。12 診療科全体の FFP/RCC 比は 0.82 であったが、特に産科での比率は 1.5 であった。輸血前 Fib 濃度は、RCC を輸血した 5,125

件のうち 1,288 件 (25.1%)、大量輸血症例 188 件のうち、148 件 (78.7%) で検査されていた。大量輸血症例と非大量輸血症例の輸血前 Fib 濃度を比較したところ (Fig. 2)、非大量輸血症例では 326.2 ± 169.5 mg/dl であったのに対し、大量輸血症例では 156.8 ± 76.0 mg/dl と有意に

Table 2 Correlation between total number of blood transfusions and pretransfusion fibrinogen concentration.

Fib (mg/dl)		<100	100-150	150<	N.T	Total
Number of transfusions		Units (Cases)	Units (Cases)	Units (Cases)	Units (Cases)	Units (Cases)
RCC	MT	1,150 (44)	692 (36)	934 (68)	518 (40)	3,294 (188)
	Non-MT	173 (60)	541 (148)	2,830 (932)	9,308 (3,797)	12,852 (4,937)
	Total	1,323 (104)	1,233 (184)	3,764 (1,000)	9,826 (3,837)	16,146 (5,125)
FFP	MT	1,158 (44)	760 (36)	860 (64)	314 (33)	3,092 (177)
	Non-MT	237 (45)	458 (87)	1,405 (229)	728 (165)	2,828 (526)
	Without RCC	169 (66)	299 (82)	1,639 (324)	2,094 (372)	4,200 (844)
	Total	1,564 (155)	1,517 (205)	3,904 (617)	3,135 (570)	10,120 (1,547)

MT: massive transfusion patients, N.T: Not tested, RCC: red cells concentrates, FFP: fresh frozen plasma.

低値を示していた ($P<0.001$)。大量輸血症例の輸血1件あたりの平均輸血単位数を輸血前Fib濃度で分類したところ、Fib濃度が低いほうがRCC、FFPともに使用量が多い傾向があった (Fig. 3)。FFPの輸血適応となるFib 100mg/dl未満ではRCC平均26.1単位、FFPは26.3単位が使用されていた。大量輸血症例全体では、平均17.5単位のRCCと、16.4単位のFFPが使用されていた。院内全体のFFP使用量のうち1,918単位、19%が大量輸血症例かつFib 150mg/dl未満の症例に使用されていた (Table 2)。同様に、RCCの使用単位数は1,842単位で院内全体の11%を占めていた。大量輸血症例のうち、件数が多かった上位4診療科 (救命救急科、産科、心臓血管外科、消化管外科)の輸血前Fib濃度と、RCC、FFPの平均輸血量についてTable 3に示した。

考 察

わが国での術中死亡の主要な原因は、術前からすでに出血性ショックであった症例と大量出血症例が2大要因であるとの報告がある¹⁾。また、産科領域においても妊婦死亡の最大の要因が分娩後大量出血であり、全世界で25%に達し、60%を超える国もあることがWHOより報告されている²⁾。術中の出血に対する輸血療法として、出血量が循環血液量の15~20%の場合は細胞外液補充液、20~50%では人工膠質液とRCCを使用する。50~100%の出血では等張アルブミン製剤を併用し、24時間以内に循環血液量を超える大量出血の場合は希釈性凝固障害や血小板数の低下による止血困難状態が発生する可能性があるため、適宜FFPとPCを使用することが推奨されている³⁾。

本検討では当院での1年間の全輸血症例を対象として調査を行った。1日のRCC輸血量が10単位以上であった大量輸血症例の総RCC輸血量は、院内全体の総輸血量に対し単位数あたり20.4%、件数あたりでは3.7%であった。FFPは単位数あたり30.6%、件数あたり11.4%であった。Fibの検査件数は全輸血件数のうちの62.0%で

あり、大量輸血症例では78.7%が輸血前に検査を行った。待機手術では輸血前のFib濃度は正常であることが多く、大量出血の指標とはなりにくいと思われる。したがって、術中出血量が増加しはじめたら凝固検査を行い、特にFib濃度の動向に注意する必要があると思われる。

大量輸血症例ではFFPの使用量がより多くなる傾向にあり、FFP/RCCはおよそ0.8倍程度であった。特に産科ではFFPの使用量がRCCの1.5倍であった。妊娠後期は凝固系が亢進し、線溶系が抑制されている。特に基礎疾患 (常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群、子癇、羊水塞栓、癒着胎盤など)が背景として存在する場合は中等量の出血でも容易にDICを発症する。産科的大量出血が発生した場合、消費性凝固障害により凝固因子が低下することに加え、出血に対する治療として輸液と赤血球輸血のみで対処すると希釈性凝固障害により、さらに止血困難となる。したがって、産科的大量出血時には早期にFibを補充するため大量のFFPを投与しなければならず、その量はRCCの1.5~2倍になるという報告がある⁴⁾。また、院内全体のFFP使用量のうち19%が、またRCCは11%が大量輸血症例かつFib 150mg/dl未満の症例に使用されていた。Table 3に示した通り、大量輸血症例において産科ではFib濃度が100mg/dl未満の件数が最も多く、全体の64%を占めていた。出血量が増加し、RCCを投与する過程で減少する凝固因子のうち、最も早く不足するのはFibである⁵⁾。大量出血と輸液により凝固因子が消費または希釈され、その補充としてFFPを使用する場合、特に緊急度を要する多発性外傷や産褥出血においては早急に使用する必要があるが、FFPは解凍しなければならぬため輸血を開始するまでに多くの時間を要する。その間に出血が続き凝固因子はさらに低下し、より多くのRCC、FFPが必要になるという悪循環に陥る可能性がある。また、FFPは複合的凝固因子障害に対して有効であるが、Fib含量は健常人と同程度の濃度しか存

Table 3 Blood transfusion units and pretransfusion fibrinogen concentration of massive transfusion patients in four major departments.

Fib (mg/dl)		<100 Units (Cases)	100-150 Units (Cases)	150< Units (Cases)	N.T Units (Cases)
RCC	A	28.8±20.4 (15)	23.0±10.5 (18)	15.2±9.7 (29)	14.5±2.5 (11)
	B	19.0±12.5 (14)	17.3±6.1 (3)	12.4±3.3 (5)	0.0±0.0 (0)
	C	25.0±9.9 (2)	10.0±0.0 (5)	14.3±4.0 (14)	13.5±3.4 (4)
	D	18.5±7.9 (4)	16.3±4.1 (6)	12.0±2.4 (8)	12.5±3.0 (4)
FFP	A	23.7±18.4 (15)	22.2±11.5 (18)	15.6±15.8 (27)	9.0±3.5 (10)
	B	31.3±16.7 (14)	24.7±9.0 (3)	11.6±6.8 (5)	0.0±0.0 (0)
	C	28.0±11.3 (2)	12.0±3.2 (5)	12.5±4.2 (14)	8.5±3.0 (4)
	D	14.5±6.4 (4)	19.0±6.8 (6)	11.6±6.1 (7)	8.0±3.7 (4)

mean±S.D; A: Emergency and critical care unit, B: Obstetrics, C: Cardiovascular surgery, D: Digestive tract surgery, RCC: red cells concentrates, FFP: fresh frozen plasma.

在しないため、450ml 製剤を使用しても 20~40mg/dl しか上昇しない⁶⁾。したがって、患者の血中 Fib 濃度が 100mg/dl を下回っている場合、十分な濃度まで到達させるためには最低でも 900ml の循環負荷が行われることになる。そのため過大循環負荷 (TACO) となり肺水腫を発症する恐れがある。その他にも、輸血関連急性肺障害 (TRALI) や ABO 異型輸血が発生する可能性があるなど、大量出血時の凝固障害においては FFP ではなく濃縮 Fib 製剤を使用した方が効率よく安全に対処できると考えられる。

山本らは、胸部大動脈瘤、肝移植、肝臓癌・肝門部癌の手術において、凝固因子の補充として FFP を主体として使用していた時期と比較して、濃縮フィブリノゲン製剤またはクリオプレシピテートを使用した時期には術中平均出血量が 30% 以上減少し、輸血量も RCC は 18~66%, FFP は 15~66%, PC は 22~75% 減少していたと報告している⁷⁾。外傷症例については、131 例のうち 128 例に対し Fib 製剤を投与したところ、24 時間以内に FFP を使用した症例数は 12 例のみであり、約 91% の症例に対しては FFP を使用しなかったとの報告がある⁸⁾。また、重篤な出血をきたしている成人の症例では、Fib 製剤を使用する前の出血量は平均 4,000 ml であったのに対し、使用後は 50ml にまで著減し、RCC, FFP, PC の輸血量も有意に減少したとの報告や⁹⁾、戦争による外傷に対する輸血療法において、RCC の使用量に対し Fib の使用量が少なかった群と多かった群の死亡率は、後者の方が有意に低かったとしており、その有用性が報告されている¹⁰⁾。

濃縮 Fib 製剤の使用が結果として輸血量の削減につながるのであれば、将来的に献血者人口の減少による輸血用血液の供給不足に対する手段の一つとなる可能性もある。しかしながら、わが国では大量出血に伴う低 Fib 血症に対する濃縮 Fib 製剤の使用は適応外使用となっているため、早急に国内での Fib 使用が認可さ

れ、製造および供給体制が確立されることが望まれる。

まとめ

大量輸血例は救命救急と産科に多く、FFP の使用量が多いことが確認された。大量輸血件数は施設全体の 3.7% であったが、RCC 使用量の 20.4%, FFP 使用量の 30.6% を占めていた。そのような症例は輸血前から Fib 値が低いことが特徴である。濃縮 Fib 製剤を使用できれば FFP, RCC の使用量を削減できる可能性があると思われる。

文 献

- 1) 川島康男, 入田和男, 森田 潔, 他: 本邦手術死の二大主原因としての出血性ショックの術前状態及び術中大出血についての統計的研究. 日本輸血学会雑誌, 51: 23-31, 2005.
- 2) Prevention of Postpartum Hemorrhage, 2011, <http://www.pphprevention.org/pph.php>
- 3) 厚生労働省編: 血液製剤の使用にあたって, 第4版, じほう, 東京, 2010, 60-65.
- 4) Matsunaga S, Seki H, Ono Y, et al: A retrospective analysis of transfusion management for obstetric hemorrhage in a Japanese obstetric center. ISRN Obstet Gynecol, 854064, 2012.
- 5) Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg, 81: 360-365, 1995.
- 6) 山本晃士: 大量出血 (希釈性凝固障害) 時における止血のための輸血療法. 医学のあゆみ, 224: 205-209, 2008.
- 7) 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他: 術中大出血を防ぐための新たな輸血治療 クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 56: 36-42, 2010.

- 8) Schöchl H, Nienaber U, Hofer G, et al: Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit Care*, 14: R55, 2010.
- 9) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.
- 10) Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, et al: The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J Trauma*, 64: S79—S85, 2008.

FIBRINOGEN LEVELS AND BLOOD TRANSFUSION VOLUMES IN PATIENTS REQUIRING MASSIVE TRANSFUSION

Masahiro Anan, Mitsuo Okubo, Hiroko Ohki, Atsuko Imai, Mitsue Noro, Eriko Mori and Hiroo Maeda

Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Abstract:

Introduction: Fibrinogen concentrate or cryoprecipitate is currently administered to patients with acquired fibrinogen (Fib) deficiency associated with conditions such as hemorrhage, and the use of these products reportedly reduces not only blood loss but also transfusion requirements of red cells concentrate (RCC) and fresh frozen plasma (FFP). In Japan, however, only FFP is available for use with such patients. Here, we investigated Fib levels and blood transfusion volumes in patients requiring massive transfusion (MT).

Subjects and Methods: Subjects comprised patients who received ≥ 10 units of red blood cells in 1 calendar day at our institution between September 2010 and August 2011. Transfusion volumes of blood products administered on the day of MT and minimum Fib levels on the day before MT were assessed.

Results: Total volumes of RCC and FFP transfused to patients during the study period were 16,146 units (to 5,125 patients) and 10,120 units (to 1,547 patients), respectively. RCC totaling 3,294 units (20.4% of total transfusion volume) was administered to 188 patients (3.7%), and FFP totaling 3,092 units (30.6%) was administered to 177 patients (11.4%). RCC and FFP transfusions in MT patients with Fib < 150 mg/dl totaled 1,840 units (11% of RCC total transfusion volume) and 1,918 units (19% of total transfusion volume), respectively.

Discussion: Large volumes of FFP are required if selected as a treatment for acquired hypofibrinogenemia, leading to a risk of pulmonary edema. For patients potentially requiring MT, Fib levels should be measured and subsequent consideration given to administration of Fib preparations for patients with severe deficiency, in an effort to help reduce RCC and FFP usage.

Keywords:

massive hemorrhage, massive transfusion, fibrinogen concentrate, hypofibrinogenemia, coagulopathy

原 著

緊急凝固検査迅速化を目的とした検体遠心条件の検討

渡 辺 愉 美*¹ 河 原 好 絵*² 花 田 大 輔*³
野 澤 佳 祐*⁴ 友 田 豊*⁵ 紀 野 修 一*⁶

Examination of the Sample Centrifugation Time for Emergency Coagulation Test

*Yumi WATANABE**¹, *Yoshie KAWAHARA**², *Daisuke HANADA**³,
*Keisuke NOZAWA**⁴, *Yutaka TOMODA**⁵ and *Shuichi KINO**⁶

The rapidity of coagulation testing is important for use as appropriate substitution therapy in patients with, or at risk of critical bleeding requiring massive transfusion.

Whereas the ordinary method of coagulation testing is known to be slow, in a critically haemorrhaging patient, a rapid turnaround time of coagulation testing becomes indispensable. To find out if coagulation test results will be affected by a shortened centrifugation time, we measured PT (prothrombin time), APTT (activated partial thromboplastin time), FIB (fibrinogen) and PLT (platelet) in plasma, using different centrifugation times (10 min, 5 min, 3 min), and analyzed the measurements.

We found that, whereas centrifugation time significantly affected the PLT count in plasma (10 min; $5.17 \pm 3.71 \times 10^3/\mu\text{l}$, 5min; $28.1 \pm 26.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, 3min; $63.7 \times 10^3/\mu\text{l}$), PT (10min; 14.6 ± 5.76 sec, 5min; 14.7 ± 5.84 sec, 3min; 14.9 ± 6.40 sec), APTT (10min; 36.4 ± 15.9 sec, 5min; 36.8 ± 16.5 sec, 3min; 34.7 ± 11.4 sec) and FIB (10min; 361 ± 134 mg/dl, 5min; 356 ± 132 mg/dl, 3min; 356 ± 125 mg/dl) were not affected. These data suggest that shortening centrifugation time will have no significant effect on the value of PT, APTT and FIB, in an emergency situation.

[Rinsho Byori 60 : 1035~1039, 2012]

Corresponding author: *Yumi WATANABE*, Department of Medical Laboratory and Blood Center, Asahikawa Medical College Hospital, Asahikawa 078-8510, Japan. E-mail: wabe0407@asahikawa-med.ac.jp

【Key Words】 coagulation test (凝固検査), shortening of centrifuge time (遠心時間の短縮), critical bleeding (危機的出血), massive transfusion (大量輸血)

大量出血・大量輸血時には、凝固因子の消費、血漿成分の希釈により止血機構に破綻を生じることがあり、適切な補充療法を行うためにも迅速な凝固検査結果の提供が求められている¹⁾²⁾。特に PT (prothrombin time), APTT (activated partial thromboplastin

time), FIB (fibrinogen) の 3 項目は大量出血時の輸血療法決定において重要な指標とされているため早急に結果を報告する必要があり、検体提出後 20 分以内の結果報告が望ましいとされている^{3)~5)}。

このような背景から、海外では凝固検査迅速化の

受付 2012 年 6 月 22 日・受理 2012 年 10 月 9 日

*1~6 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部 (〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1 番 1 号)

取り組みが行われており、検体の運搬方法や検査室における検体処理法を見直すことにより検査所要時間(turnaround time: TAT)を20分以内に短縮することに成功した例も報告されている⁵⁾。

一方、当院検査部において2010年4月に行った調査では、上記3項目の外来におけるTATは平均27分(n=139)であった。危機的出血患者への対応を考える場合、さらなる検査の迅速化が必須であり、検体処理にかかる時間をいかに短縮するかが課題である。

凝固検査では測定結果、特にAPTTの測定に影響を与えるとされる血漿中の残存血小板を除くため、3,000 rpm(2000 G)で20分以上の遠心処理を行うことが推奨されている⁶⁾。当検査部では現在、血漿中の残存血小板数とTATを考慮し3,000 rpm(2000 G)、10分、10°Cで処理を行っており、検体を遠心機にかけてから停止まで約13分かかっていた。TATの約半分が遠心処理で占められていることになる。PT、APTT、FIB 3項目を当院の自動分析装置にて測定した場合、通常7分以内で測定終了するため、遠心時間をさらに短縮することでTATを20分以内にすることは可能であると考えられる。

そこで我々は、大量出血時の緊急凝固検査迅速化を目的とし、検体遠心時間の短縮が検査結果に及ぼす影響を検討した。

I. 方法

A. 対象

2011年6月1日から2011年11月31日の間、旭川医科大学病院臨床検査・輸血部に凝固検査のため提出された患者検体のうち、二次利用の同意が得られている検体からランダムに抽出した111件を対象とした(旭川医科大学倫理委員会承認番号:924)。

B. 使用機器および試薬

凝固系項目の測定には全自動血液凝固分析装置Coapresta 2000(積水メディカル)を使用し、測定試薬としてPT測定にthromborel S(シーメンス)、APTT測定にトロンボチェック APTT-SLA(シスメックス)、FIB濃度測定にトロンボチェック Fib(L)(シスメックス)を用いた。

血漿中の血小板数測定には総合血液学検査装置ADVIA2120i(シーメンス)を使用した。

採血管は3.13%クエン酸ナトリウム真空採血管(ベノジェクトII:テルモ)を使用した。

遠心機はhimac CF7D2(日立)を使用した。

C. 方法

遠心条件を3,000 rpm(2000 G)、10分、10°C、3,000 rpm、5分、10°C、3,000 rpm、3分、10°Cの3条件に設定し、各々で得られた血漿の血小板数、PT、APTT、FIB測定値を比較検討した。

なお、各条件ともに遠心機のブレーキ機能を使用し、減速は6段階中2に設定した。

提出された検体を3,000 rpm、3分、10°Cで遠心処理し、血漿350μlを別容器へ採取したものを3分遠心血漿とした。また残検体を2分間追加遠心し、血漿350μlを別容器へ採取することで5分間遠心血漿を、さらに5分追加遠心することで10分遠心血漿を得た。

D. 統計処理

2群間の相関を求め $r > 0.975$ を有意な相関ありとした。

II. 結果

A. 各遠心条件における血漿中残存血小板数

5分遠心血漿と10分遠心血漿の平均血小板数を比較した(Table 1, Fig. 1)。各5分遠心血漿について

Table 1 Relation between centrifuge time and residual platelet count in specimens

centrifuge time	PLT count ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	Rate
10 min	5.17 \pm 3.71	1.000
5 min	28.8 \pm 26.9	5.8 \pm 4.0
3 min	63.7 \pm 52.1	15.8 \pm 10.7

PLT; platelet, Ratio; ratio of residual platelet count at individual centrifuge time to that at 10 min centrifugation. Result are given as the mean \pm SD.

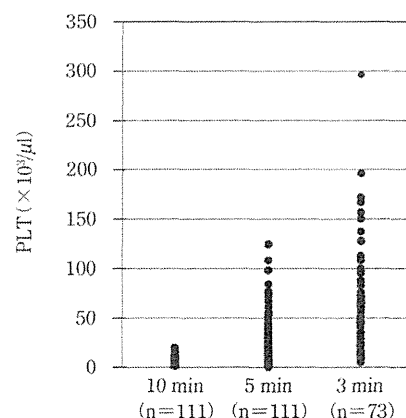


Figure 1 Residual platelet count in samples.

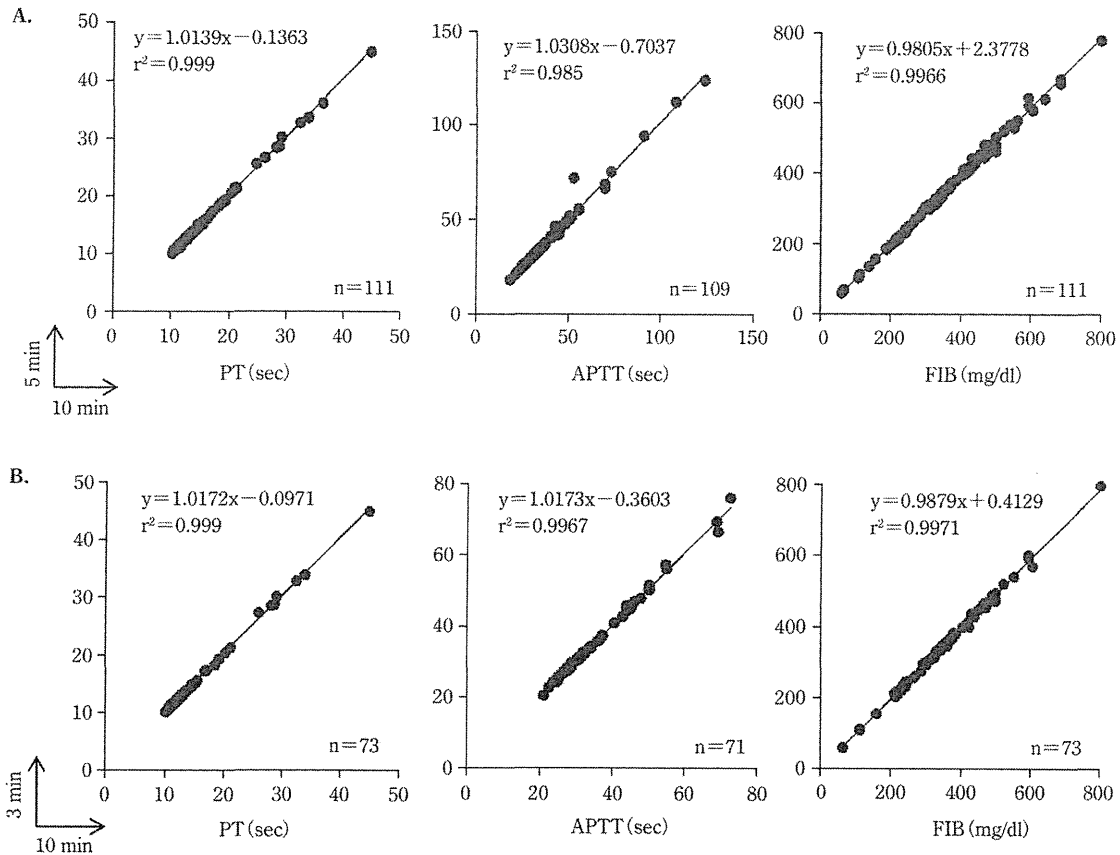


Figure 2 Effect of centrifuge time on PT, APTT and FIB.

A: Correlation between 5 min and 10 min samples.
B: Correlation between 3 min and 10 min samples.

10分遠心血漿の血漿中残存血小板数に対する比を血小板残存率とした。5分遠心血漿の血小板残存率は平均5.8倍であり、最も高い検体で17.7倍であった(5分遠心血漿： $53.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，10分遠心血漿： $3.00 \times 10^3/\mu\text{l}$)。5分遠心血漿中最も残存血小板数の多い検体は、血小板数 $125 \times 10^3/\mu\text{l}$ (10分遠心血漿： $20.0 \times 10^3/\mu\text{l}$)，残存率は6.3倍であった。

全111検体中73検体を用い、3分遠心血漿と10分遠心血漿の平均血小板数を比較した(**Table 1**, **Fig. 1**)。10分遠心血漿と比較し3分遠心血漿には平均15.8倍の血小板が残存していた。最も残存率の高い検体は32.9倍(3分遠心血漿： $296 \times 10^3/\mu\text{l}$ ，10分遠心血漿： $9.00 \times 10^3/\mu\text{l}$)であり、これは3分遠心血漿中最も血小板数の多い検体と同検体であった。

B. 各遠心条件における PT, APTT, FIB の変化

5分遠心血漿と10分遠心血漿における PT, APTT,

Table 2 PT, APTT and FIB in individual centrifuge time

	PT (sec)	APTT (sec)	FIB (mg/dl)
10 min	14.6 ± 5.76	36.4 ± 15.9	361 ± 134
5 min	14.7 ± 5.84	36.8 ± 16.5	356 ± 132
3 min	14.9 ± 6.40	34.7 ± 11.4	356 ± 125

Result are given as the mean \pm SD.

FIB 測定値を比較し、相関を求めた。PT, APTT, FIB の相関係数は各々 0.999, 0.992, 0.998 であり、良好な相関であった(**Fig. 2A**)。各項目の実測値平均は **Table 2** に示すとおりであった。APTT については 200 秒以上の延長により測定不能となった検体 2 件を除いて解析した。

検体 111 件中 73 件を用い 3 分遠心血漿と 10 分遠心血漿の比較を行った。PT, APTT, FIB の相関係

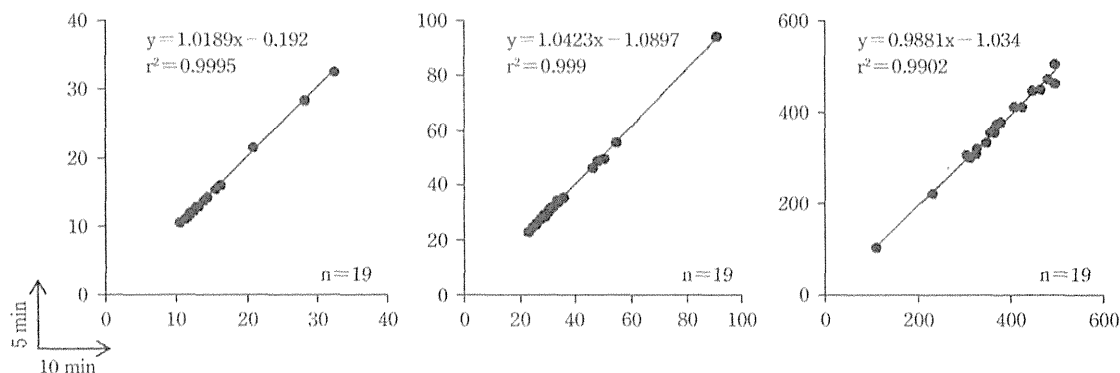


Figure 3 Effect of centrifuge time on PT, APTT and FIB in samples which showed high rate of residual platelet.

数は各々 0.999, 0.998, 0.998 であり, 相関は良好であった (Fig. 2B)。各項目の実測値平均は Table 2 に示すとおりであった。APTT については 200 秒以上の延長により測定不能となった検体 2 件を除いて解析した。

C. 血小板残存率の高い検体における各因子(項目)の関係

5 分遠心血漿の血小板残存率 5 倍以上かつ残存血小板数 $50.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以上の検体 19 件を抽出し, 5 分遠心血漿と 10 分遠心血漿の PT, APTT, FIB 測定値を比較, 相関を求めた。PT, APTT, FIB の相関係数は各々 0.999, 0.999, 0.998 であり, 全ての項目で良好な相関が得られた (Fig. 3)。

III. 考 察

凝固検査において, 血漿中の残存血小板は検査結果, 特に APTT に影響を与えるといわれており, 血小板を除くためには十分な遠心処理が必要とされていた。しかし今回の検討では, 遠心時間を短縮することにより血漿中の残存血小板数は大きく変化した, PT, APTT, FIB の測定においては遠心時間の差による違いは見られなかった。特に APTT においても, $50.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以上の血小板が残っている検体の 5 分遠心血漿と 10 分遠心血漿の相関は良好であり, 遠心時間の短縮によって生じる残存血小板の増加が, 測定値に大きく影響する可能性は低いと考えられる。血小板 $200,000/\mu\text{l}$ までは PT, APTT の測定値に影響を及ぼさないとの報告もあり⁷⁾⁸⁾, 危機的出血時の凝固機能モニタリングや, 術中の輸血療法決定を目的とした迅速検査に関しては, 遠心時間を

短縮して得られる凝固検査結果でも十分に対応可能である。

今回は大量出血患者への迅速な対応を目的としているため, 項目を PT, APTT, FIB に絞って検討を行った。APTT の測定系に影響を与えるのは血小板に含まれるリン脂質や血小板活性化によって放出されるマイクロパーティクルであり, ループスアンチコアグラントや抗リン脂質抗体の検査, また凍結検体を用いての検査に関しては特に血小板が残存することによる影響の報告が多い^{9)~10)}。しかし, 大量出血時の緊急を要する状況下において, 上記検査項目や血漿を凍結することによる影響を考慮する必要性は低い。加えて, 大量出血患者を対象とした場合, その血漿成分は出血による喪失, 輸液による希釈により減少している事が予想され, 血小板やその他の血漿物質による影響はさらに低くなると考えられる。

今回, 患者の提出検体を用いての検討であったため検体を複数本入手することが難しく, 遠心条件を変えた血漿を得るために追加遠心という方法をとった。通常業務時には 10 分間の連続遠心処理を行っているため, 厳密に同じ条件とはいえず, 途中で遠心を止めることによる血小板の舞い上がりが懸念されたが, 今回の検討では血小板の影響はみられなかった。

今回の検討結果より, 当院では大量出血時の緊急凝固検査に限り, 検査項目を限定し遠心時間を 5 分に短縮しての検査を実施している。その結果, 検体を受け取ってから 20 分以内に臨床側に結果を報告することが可能となった。遠心時間を短縮することは, 迅速な凝固検査, 結果報告に有用であると考えられる。

IV. 結 語

危機的出血時など緊急を要する状況下においては、何より早急な検査結果の報告が求められている。凝固検査検体の遠心時間を短縮することでPT, APTT, FIBの測定値が大きく変動する可能性は低く、遠心時間短縮は検査迅速化に有用な手段であると考えられた。

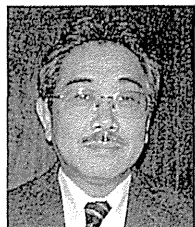
文 献

- 1) Sihler KC, Napolitano LM. Massive transfusion: new insights. *Chest* 2009; 136: 1654-67.
- 2) Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002; 27: 83-92.
- 3) 紀野修一, 他. 術中大量出血に対して臨床検査部門ができること. *臨床病理* 2011; 59: 670-75.
- 4) Schols SE, Heemskerk JW, van Pampus EC. Correction of coagulation in dilutional coagulopathy: use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfus Med Rev* 2010; 24: 44-52.
- 5) Chandler WL, Ferrell C, Trimble S, Moody S. Development of a rapid emergency hemorrhage panel. *Transfusion* 2010; 50: 2547-52.
- 6) 福武勝幸. 凝固検査の標準化の現状: プロトロンビン時間(PT). *生物試料分析* 2009; 32: 357-64.
- 7) Carroll WE, Wollizer AO, Harris L, et al. The significance of platelet counts in coagulation studies. *J Med* 2001; 32: 83-96.
- 8) Barnes PW, Eby CS, Lukoszyk M. Residual platelet counts in plasma prepared for routine coagulation testing with the Beckman Coulter power processor. *Lab Hematol* 2002; 8: 205-9.
- 9) Brien WF, Schaus MR, Cooper KE, O'Keefe BT, Inwood M. Lupus anticoagulant testing: effect of the platelet count on the activated partial thromboplastin time. *Br J Biomed Sci* 1993; 50: 114-6.
- 10) Tripodi A, et al. Standardization of activated protein C resistance testing: effect of residual platelets in frozen plasmas assessed by commercial and home-made methods. *Br J Haematol* 2003; 120: 825-8.

大量出血における止血重視の輸血療法

——フィブリノゲン製剤の新展開

Hemostatic resuscitation in massive hemorrhage : Fibrinogen concentrates revisited



前田平生

Hiroo MAEDA

埼玉医科大学総合医療センター輸血・細胞治療部

◎外傷における大量出血ではアシドーシス、低体温、凝固障害は外傷死の三徴 (deadly triad) とよばれ、予後はきわめて不良である。とくに、凝固障害は搬送時すでに発生していることもあり、大量の輸液と赤血球輸血のみでは希釈性凝固障害を引き起こし、ときに致死的な凝固障害・止血不全に陥る。これを回避するため、早期から凝固能を維持する輸血法 (赤血球：新鮮凍結血漿：血小板=1：1：1) が推奨されている。その後、フィブリノゲンの凝固・止血における基幹的な役割が見直され、外傷のほか、産科出血、大血管・肝手術など大量出血を伴う手術においてフィブリノゲン製剤の投与が検討されてきた。その結果、正常域のフィブリノゲン濃度 (>150 mg/dL) を維持すれば、出血量の減少と輸血量の節減ができることが示された。わが国においても、早急なフィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する適応拡大が望まれる。



Key word : 大量出血, 大量輸血, 凝固障害, 低フィブリノゲン血症, フィブリノゲン製剤

外傷は1歳から40歳までの主要な死因であり、アメリカではすくなくとも1年間に9万人が死亡していると推定されている。このうち、15~20%の外傷患者は避けられた外傷死 (preventable death) であったが、66~80%が大量出血により死亡したと推定されている。また、民間病院の調査でも、10%は避けられた外傷死であり、そのうち、16%は出血による死亡と推定されている¹⁾。国内においても手術関連死の調査報告によると、1999~2002年の4年間で2,860例が死亡しているが、そのうち、“出血性ショックの術前合併”による死亡が933例で第1位であり、つぎに“術中の大出血”による死亡が511例で第2位であった。この大量出血による2大死亡原因が実に全死亡症例の50.7% (年平均361例) を占めていた²⁾。これらの症例すべてを救命できるとは思わないが、すくなくとも大量出血患者への初療の方法、術中大出血への対処法により“避けられた死”を確実に

救命することができると思われる。ここでは大量出血患者への対応、とくに輸血療法の変遷と今後の展開について述べる。

大量出血に対するこれまでの治療

大量出血とは一般的に“24時間以内に循環血液量と同等またはそれ以上の出血”と定義されるが、それ以下の出血でも短時間に発生すればそれに準じると考えられる。交通外傷、産褥出血などは搬送時にすでに循環血液量の半量近く出血していることもまれではない。成分輸血になった1990年代以降、このような大量出血に対して、まず、血圧と組織への酸素供給を維持するために、晶質液、膠質液などの輸液と赤血球濃厚液 (RCC) 輸血が行われ、同時に、出血源を外科的に止血し、損傷臓器を修復する方法がとられてきた。そして血圧が維持できない、あるいは止血が困難な状態 [RCC 輸血 5~6 単位 (2,000 mL) 以上] になっては

じめて、新鮮凍結血漿 (FFP) あるいは血小板濃厚液 (PC) の輸血が考慮された。

外傷患者の予後因子

外傷や手術における大量出血例ではアシドーシス (pH<7.1), 低体温 (<34°C), 凝固障害が生じると予後はきわめて不良となるため, これらを外傷死の三徴 (deadly triad) あるいは血液の悪循環 (bloody vicious cycle) とよばれている。しかし, 致死的な凝固障害は, 出血による凝固因子の消費, 組織損傷, 低灌流などによるアシドーシス, 低体温, 大量輸液・輸血による希釈など複合的なものと考えられ, 治療経過のどの時点で発生するのか不明であった³⁾。

そこで, 2003年 Brohi ら⁴⁾, MacCleod ら⁵⁾は外傷後の凝固障害が大量輸液などが実施される前に, すでに組織損傷それ自体により発生し, そのことが独立して予後に影響を与えているのではないかと考え, 外傷センターでの過去の記録を調査した。それぞれ 1,088 人, 7,638 人の入院患者に対して早期の凝固能検査 (PT, PTT) を調査し, その結果を正常群と異常群に分けて解析した。異常群の頻度は 24%, 28% であり, 死亡率は 46%, 19.3% で, 正常群の死亡率 10.9%, 6.3% に比較して有意に高かった。また, 死亡時期は 25% が 3 時間以内, 50% は 26 時間以内の死亡であり, それ以降の死亡率は両群間でほとんど差がなかった。このことから, 組織損傷それ自体で, すでに凝固障害が発生しており, その重症度が予後に影響していることが考えられた。

初療における輸血療法の変遷

これらのことを念頭に, Borgman ら⁶⁾はイラクでの軍関連施設で 24 時間以内に 10 単位以上 (4,500 mL) の RCC 輸血を受けた外傷患者 246 名のデータを解析した。対象患者を RCC に対する FFP の使用比率 (FFP/RCC 比) によって低 (1:8), 中 (1:2.5), 高 (1:1.4) 比率の 3 群に分けて死亡率を解析したところ, 低 (1:8), 中 (1:2.5), 高 (1:1.4) の全死亡率はそれぞれ, 65%, 34%, 19% であった ($p<0.001$)。出血による死亡率はそれぞれ, 92.5%, 78%, 37% であり, FFP/RCC 比

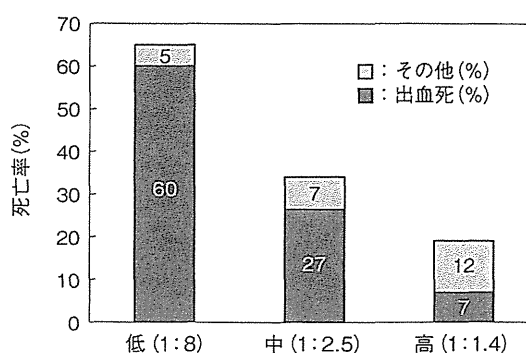


図 1 低, 中, 高比率 (FFP/RCC) 群における出血・その他原因による死亡率⁶⁾

が高いほど, 出血死が減少し, 予後の改善が認められた (図 1)。これらの結果から著者らは凝固能が低下したすべての外傷患者に対して, FFP/RCC 比を 1:1 で使用すべきであると主張している。また, 高比率群ではより多くの遺伝子組換え活性型第 VII 因子 (rFVIIa), クリオプレシピテート (CP), 血小板 (PC) が投与される一方, 生理食塩液の投与量はより少なかった。

大量輸血患者の予後については民間の外傷センターでも確認されており, FFP/RCC, PC/RCC 比が 1:2 以上の患者では入院後 6 時間, 24 時間, 30 日後の生存率が有意に高かった⁷⁾。とくに, 双方が 1:2 以上の群では体幹出血 (腹腔内出血など) による死亡が減少し, 有意に生存率は上昇していた。また, 高比率群では ICU 滞在, 人工呼吸器管理, 入院日数が減少していたが, 多臓器障害による死亡には変化がなかった。このことから, 外傷患者においては, 早期から FFP, PC を RCC と同程度に投与することにより外傷初期に発生する体幹出血をコントロールでき, 生存率を向上させていることが推定された。

止血重視の輸血療法

早期から凝固障害の補正と循環血液を確保するため, FFP, RCC, 必要に応じて PC を投与する方法は現在多くの外傷センターで大量輸血プロトコールとして採用されている。これらは外傷における蘇生治療として, まず, 出血のコントロールが第一であり, そのためには局所的な外科的止血に加えて全身の凝固障害の改善が最重要であると

表 1 各血液製剤中のフィブリノゲン量¹⁰⁾

1 単位 FFP	400 mg/200~250 mL
6 単位 PC	80 mg×6 単位/300 mL
1 単位 apheresis PC	300 mg/200~250 mL
10 単位 クリオプレシビテート (CP)	2,500 mg/150 mL
1 単位 新鮮全血 (FWB)	1,000 mg
1 単位 赤血球濃厚液 (RCC)	<100 mg

いう考え方 (hemostatic resuscitation) によるものである^{8,9)}。

早期からの FFP の投与は大量出血時に凝固因子のなかで最初に止血域濃度を下まわり、かつ血小板を活性化・凝集して凝固の最終段階の基質であるフィブリノゲン (Fib) を補充する。さらに、他の輸液に比べ必要な凝固因子を含み、膠質液による凝固阻害、酸塩基の補正、血液量維持作用においても優れている。

問題は、FFP が適切に投与されているか、ということである。FFP 投与に至るまでには、血液型の判定、輸血部から適合血の出庫、現場での解凍に時間がかかり最短でも1時間を要する。この間、患者には大量の輸液が実施され、希釈により凝固能が低下し、ますます止血不全となる悪循環が発生する。これを避けるため、AB型解凍血漿 (thawed plasma 解凍後5日間有効) を使用している国もある。

早期の凝固障害の補正に

フィブリノゲン製剤は有効か

Stinger ら¹⁰⁾ は、外傷後の凝固障害の治療として早期の FFP・クリオ投与の有効性は本質的には投与した Fib 量によるものではないかと考えた。投与した FFP, PC, クリオなどを Fib 量に換算し、Fib/RCC 比を 0.2 g で分けて予後の解析をしたところ、Fib/RCC 比 ≥ 0.2 g で改善が認められた。表 1 に換算表を示す。

そこで、Schöchl ら¹¹⁾ は、当時、後天性低フィブリノゲン血症にも適応のあった濃縮 Fib 製剤と濃縮プロトロンビン複合体 (PCC) を外傷患者に投与し、そのうち 131 名の大量輸血患者 (RCC 5 単位以上) の予後について検討した。その結果、外傷重症度スコアである TRISS (33.7%) あるいは RISC (28.7%) で予測される死亡率と比較して、当

該患者群では予後が改善 (24.4%) していた。また、FFP が 12 名 (回避率 91%) に、PC が 29 名 (同 78%) に投与されていたが、十分に FFP の代替ができることが示された。また、同著者らの別の報告¹²⁾によると、Fib-PCC 群 (80 名) では RCC 輸血の回避率が 29% であったのに対し FFP 群 (601 名) ではわずか 3% しかなく、PC 輸血においても、それぞれ 91%, 56% の回避率であった。これらの結果は明らかに FFP のみならず、RCC, PC も節減できることを示している。

待機手術における輸血療法

(クリオ・フィブリノゲン製剤)

外傷以外の大量出血の原因は、大動脈瘤破裂、心大血管・肝臓の手術、消化管出血、産科出血などの緊急手術の場合が多く、なかには術前から凝固能が低下していることもある。これらの場合は術前から凝固障害を是正し、基本的には外傷と同様の管理を行う。一方、待機手術の場合、一般的に循環血液量は等容量あるいは過容量で管理され、急速な出血に対しても短時間に必要な輸血を行うことが可能である。凝固障害が発生すれば、外科的侵襲による出血とそれに伴う過剰輸液・輸血による希釈性凝固障害である。

待機手術における血液製剤の使用指針によると、循環血液量の 15~20% の出血に対しては、細胞外液補充液、20~50% の出血量に対しては人工膠質液および RCC を投与する。循環血液量以上の大量出血ではじめて凝固因子や血小板数の低下による出血傾向に対して、FFP や PC の投与を考慮する、となっている¹³⁾。

循環血液量の 50% の出血に対して凝固因子を含まない赤血球と輸液のみ投与すると、理論的には血漿蛋白濃度は 70% になるが、Hippala ら¹⁴⁾ の実測値では約 60% まで低下した。血小板数は

表 2 フィブリノゲン補充のためのFFP, クリオプレシピテート, 濃縮フィブリノゲン製剤の比較¹⁶⁾

	新鮮凍結血漿(FFP)	クリオプレシピテート(CP)	濃縮フィブリノゲン(Fib)製剤
内容・構成物	すべての凝固因子と他の蛋白	Fibのほかに, VIII, XIII, vWFを含む	精製Fib
投与量の正確性	単位ごとに濃度が違う	単位ごとに濃度が違う	標準量がある
4g投与に必要な単位数	8単位(200mg/250mL/1単位として)	16単位(0.25g/10mL~15mL/1単位として)	4バイアル(1g/50mL/1vial)
4g投与に必要な投与量	2,000mL	160~240mL	200mL
ABO血液型	ABO血液型適合	ABO血液型適合	ABO型不要
投与までの時間	解凍に時間を要する(45分以上) (AB型解凍液状血漿の場合, 即時)	解凍に時間を要する(FFPよりは短い~30分)	溶解時間のみ (~5分)
投与時間・投与量	高容量で投与に時間がかかる. 投与量に限界がある.	約30~60分	約10分
安全性・副作用	不活化(-), TRALI, 容量過負荷	不活化(-), 大量投与で血栓症の増加	不活化(+), 血栓症リスク低い

100%の出血でも約50%を維持していた。数学モデルにおいても凝固因子濃度が正常の50%を下まわる前に、FFP/RCC比を1:1で投与しないと凝固能は維持できないとされている¹⁵⁾。また、循環血液量が等容量に管理された手術室において、Fibの補充としてFFPを投与したとしても、その濃度を一定以上(100mg/dL)上昇させるためにはもともと抗凝固剤で希釈(正常の80%程度)されているので、相当量(~1,500mL)投与する必要があり、容量過負荷となりやすい。

これに対してクリオプレシピテート(CP)、濃縮Fib製剤は短時間(FFP 1g/500mL/2units; CP 0.25g/10~20mL/1unit; Fib 1g/50mL)で投与可能である。しかし、クリオはFFPと同様にABO同型で、かつ解凍を要することから、早急に十分量を補充するためには濃縮Fib製剤の使用が推奨される。Fib製剤が利用できないところでは次善の策としてクリオを選択する。FFP, CP, Fib製剤の比較を表2に示す¹⁶⁾。

こうして濃縮Fib製剤はFFPに比べて、より迅速で(解凍の必要がない)、より早く(量が少ない)、より安全(不活化処理してある)であることが確認され、心臓血管外科¹⁷⁾、産科出血、そのほか大量輸血が行われる外科手術¹⁸⁾で使用されている。その際、血中Fib濃度が150~200mg/dL以下にならないよう、3~4gの投与が推奨されている¹⁹⁾。これによりFib濃度は1g当たり約30mg/dL上昇し、RCC, PC, FFPなど血液製剤の節減も期待される。濃縮Fib製剤の投与により静脈血栓

症などの合併症の増加が懸念されているが、現在のところ非使用群と比較して差がないと報告されている²⁰⁾。

国内の事情

国内において大量輸血例がどの程度発生しているか、明確なデータはない。そこで、当院で1日RCC 10単位(1単位200mL由来)以上の輸血症例を1年間調査したところ、年間輸血件数約5,000件のうち4%で大量輸血が実施されていた。その輸血量は全RCC輸血量(16,000単位)の20%であり、全FFP輸血量(10,000単位)の30%を占めていた。このうち、約2/3の症例では輸血前の血中Fib濃度が150mg/dL以下であった(阿南ら投稿準備中)。山本ら²¹⁾は大量輸血症例に対してクリオあるいは濃縮Fib製剤を投与し、RCC, FFP, PCの輸血量が30~50%節減できたことを報告している。これから類推すると、Fib製剤の投与により当院ではRCCは約4~6%、FFPは6~10%が節減できると考えられる。

国内においてFib補充の製剤としてはFFPしか保険適用されていない。現在市販されている濃縮Fib製剤は先天性低フィブリノゲン血症に対してのみ適応である。後天性低フィブリノゲン血症に対しては1998年に認可が取り消され、クリオも日赤血液センターでは製造していない。その一方で、FFPの使用を節減し、アルブミン、免疫グロブリン、凝固因子などの製造のために原料血漿が確保されているが、フィブリノゲンを含む分画は

クリオとしても利用されず、廃棄されている。今般、日本赤十字社と田辺三菱製薬との間で、血漿分画事業にかかわる新法人、日本血液製剤機構が設立されたが、早急な濃縮Fib製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する適応拡大が求められる。

おわりに

大量出血に対する止血重視の輸血療法としてフィブリノゲンの基幹的な役割が国内外で議論され、その有効性・有用性が実証されている。しかるに、わが国においてはFFPの適正使用を謳い、原料血漿を確保しながら、もっとも血液節減に寄与すると考えられるフィブリノゲン製剤の供給計画すら立ててこなかった。血液不足、血液の有効利用の観点からも一刻も早く必要な分画製剤の導入、あるいは国内での製造、適応拡大を望みたい。そのうえで、止血重視の輸血療法の考え方を取り入れ、血液製剤の使用指針を見直すべきである。

文献

- 1) Spinellas, P. C. and Holcomb, J. B.: Resuscitation and transfusion principles for traumatic hemorrhagic shock. *Blood Rev.*, **23** : 231-240, 2009.
- 2) 川島康男・他：本邦手術死の二大主原因としての出血性ショックの術前状態及び術中大出血についての統計学的研究。日本輸血細胞治療学会誌，**51** : 23-31, 2005.
- 3) Cosgriff, N. et al.: Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J. Trauma*, **42** : 857-862, 1997.
- 4) Brohi, K. et al.: Acute traumatic coagulopathy. *J. Trauma*, **54** : 1127-1130, 2003.
- 5) MacLeod, J. B. et al.: Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J. Trauma*, **55** : 39-44, 2003.
- 6) Borgman, M. A. et al.: The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J. Trauma*, **63** : 805-813, 2007.
- 7) Holcomb, J. B. et al.: Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann. Surg.*, **248** : 447-458, 2008.
- 8) Hess, J. R. et al.: Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion*, **46** : 685-686, 2006.
- 9) Gonzalez, E. A. et al.: Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J. Trauma*, **62** : 112-119, 2007.
- 10) Stinger, H. K. et al.: The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. *J. Trauma*, **64** : S79-S85, 2008.
- 11) Schöchl, H. et al.: Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM(R))-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Crit. Care*, **14** : R55, 2010.
- 12) Schöchl, H. et al.: Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy. *Crit. Care*, **15** : R83, 2011.
- 13) 厚生労働省編：血液製剤の使用にあたって第4版。じほう，2010，pp.60-65.
- 14) Hiippala, S. T. et al.: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth. Analg.*, **81** : 360-365, 1995.
- 15) Ho, A. M. H. et al.: A mathematical model for fresh frozen plasma transfusion strategies during major trauma resuscitation with ongoing hemorrhage. *Can. J. Surg.*, **48** : 470-478, 2005.
- 16) Sorensen, B. and Bevan, D.: A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. *Br. J. Haematol.*, **149** : 834-843, 2010.
- 17) Rahe-Meyer, N. et al.: Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br. J. Anaesth.*, **102** : 785-792, 2009.
- 18) Fenger-Eriksen, C. et al.: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br. J. Anaesth.*, **101** : 769-773, 2008.
- 19) Rossaint, R. et al.: Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit. Care*, **14** : R52, 2010.
- 20) Weinkove, R. and Rangarajan, S.: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogenemic states. *Transfusion Med.*, **18** : 151-157, 2008.
- 21) 山本晃士・他：術中大出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討。日本輸血細胞治療学会誌，**56** : 36-42, 2010.

* * *

