

—— 症例報告 ——

院内新鮮凍結血漿で緊急手術大量出血症例の フィブリノゲン低下は防げるか

安達厚子, 安藤幸吉, 亀山良宣
筆田廣登, 山内正憲*

要旨: 大量出血における早期十分量の凝固因子補充の重要性は広く知られており, その対策は病院の危機管理上必須要件となりつつある. そこで, 凝固因子補充の手段が新鮮凍結血漿 (FFP) のみである非特定機能病院である当院において, 緊急手術で大量出血となった症例における凝固の要となるフィブリノゲンの推移を調査し, 対策の必要性を検討することを目的とした. 2014年~2018年までに当院で手術申込みから2時間以内に緊急手術となり術中出血量3,500 ml以上, 院内在庫以上のFFP投与をした症例を調査した. 症例は6症例で, 全例で術中フィブリノゲン値はFFP投与のトリガーとされる150 mg/dlを下回っていた. 緊急大量出血において院内在庫のFFP投与のみではフィブリノゲン低下は不可避であることが明らかとなった. その対策としては適応外使用の体制を整え, 濃縮フィブリノゲン製剤を常備することが現実的であると考察した.

はじめに

大量出血における早期十分量の凝固因子補充の重要性は広く知られている¹⁾. 凝固因子補充には濃縮フィブリノゲン製剤, クリオプレシピテートも用いられるが, 非特定機能病院である当院では新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma, FFP) のみが選択肢となり血液型により2~12単位の在庫である. 凝固因子の中でもフィブリノゲンは最も早く止血限界閾値に達すること²⁾や, 凝固カスケード上の最終基質として働くこと³⁾から, 大量出血時の凝固因子の主要なターゲットとされる. そこで, 緊急手術大量出血症例のフィブリノゲン低下が院内在庫のFFP投与のみで防げるかを調査し, その対策の必要性を検討した.

対象と方法

2014年11月~2018年7月までに術中出血量

3,500 ml以上となり院内在庫以上のFFPを投与した緊急手術症例, かつ, 当院においては日本赤十字血液センターから血液製剤取り寄せには最低2時間はかかることから手術申込みから2時間以内に開始された手術とした. 産科大量出血・人工心肺使用症例は除外した. 患者背景, 使用輸血量, 周術期フィブリノゲン値・プロトロンビン時間国際標準比 (prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR)・活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time, APTT)・血小板数, 術後転帰を後ろ向きに検討した. 仙台市立病院倫理委員会承認番号: 仙病総第127号.

結 果

該当は6症例で患者背景と結果を表 (表1) に示す. 全症例院内在庫以上のFFP輸血を施行したが, 術中最低フィブリノゲン値はFFP投与基準⁴⁾である150 mg/dl以下となり, 50%で術後も遷延していた. 気道出血により特定機能病院搬送となった症例4と多臓器不全進行で在院死亡と

仙台市立病院麻酔科
*東北大学病院麻酔科

表 1. 各症例の患者背景と結果を示す

症例 No		1	2	3	4	5	6
主病名		外傷性大腿骨骨折、小腸穿孔	腹部大動脈瘤破裂	腹部大動脈瘤破裂	外傷性脾損傷	外傷性大腿骨骨折	腹部大動脈瘤破裂
年齢 (才)	59 (29-86)	37	86	87	16	33	81
性別	男/女 5/1	男	女	男	男	男	男
出血量 (g)	10,239 (4,998-21,237)	4,690	20,549	12,737	7,740	5,100	23,302
術中 Fib (mg/dL)	104 (66-119)	113	138	78	108	100	28
術後 Fib (mg/dL)	130 (48-218)	229	39	184	-	75	-
術中 PT-INR	1.5 (1.4-2.0)	1.5	1.5	1.7	1.5	1.4	2.9
術後 PT-INR	1.6 (1.3-2.8)	1.5	3.1	1.2	-	1.7	-
術中 APTT	54 (43-111)	58	50*	200*	46	32	81*
術後 APTT	53 (46-128)	58	150	45	-	48	-
術中 Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	2.0 (1.2-3.0)	2.5	1.3	0.8	2.8	3.6	1.4
術後 Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.9 (3.7-7.4)	5.9	5.8	7.9	-	3	-
手術時間 (分)	361 (195-442)	448	369	352	134	215	440
使用 FFP (単位)	31 (18-40)	30	36	32	18	18	50
使用 PC (単位)	20 (10-25)	20	20	30	10	0	10
使用 RBC (単位)	26 (21-33)	34	32	24	22	18	28
使用セルセーバー血 (ml)	7,877 (3,247-9,415)	-	7,877	3,247	-	-	9,415
術中尿量 (ml)	245 (74-440)	530	75	359	240	410	71
ICU 滞在日数	14 (6-28)	32	13	14	-	3	-
転帰		リハビリ転院	リハビリ転院	リハビリ転院	特定機能病院搬送	リハビリ転院	死亡退院

数値は中央値 (四分位範囲)、症例数で示す

Fib; Fibrinogen, PT-INR; プロトロンビン時間国際標準比, APTT; 活性化部分トロンボプラスチン時間, Plt; Platelet, FFP; 新鮮凍結血漿, PC; 濃厚血小板
*はヘパリン使用中の値

なった症例 6 は術後データは得られなかった。PT-INR が FFP 投与基準⁴⁾ の 2 以上であったのは術中 1 症例 (17%)、術後 1 症例 (25%)、APTT が FFP 投与基準⁴⁾ の 78 以上であったのは術中ヘパリン未使用例ではなし、術後は 1 症例 (25%) であった。

考 察

大量出血時には FFP 早期投与により消費性凝固障害の迅速な改善、希釈性凝固障害の最小化を図ることの重要性が強調されている⁵⁾。しかし FFP は限りある資源であり、血液型制限や 2 単位で 17,414 円と高額であること、使用期限が採血後 1 年と短いことなどの点で必要最低限の院内在庫で管理する施設が大半である。大量出血における凝固因子補充の手段は危機管理上必須になりつつあると言ってもよいが、FFP の大量在庫は医療経済や血液製剤適正配分とは相反する。大量出血がまれである非特定機能病院ほどその傾向は強いと考えられる。当院においても、輸血必須となる循環血液量相当 3,500 ml 以上の出血かつ院内在庫以上の FFP 投与をした緊急手術は 4 年間で

6 症例と稀であり、そのためだけに大量の FFP を在庫しておくことは現実的でない。また、PT-INR は外因系、APTT は内因系凝固障害の指標となるが、結果にも述べたように FFP 投与のトリガー基準を超えた症例は少なかった。一方フィブリノゲンは全症例術中院内在庫を超える FFP を使用したにも関わらず 150 mg/dl 以下となった。術中のデータがどの程度 FFP を使用した状況でのデータかは各症例異なるため、FFP 投与によりその後上昇した可能性はあるが、半数で術後も 150 mg/dl 以下の低フィブリノーゲン血症が遷延した。また、術後データの得られなかった気道出血症例や多臓器不全進行症例はそれぞれ術中フィブリノゲン 108・28 mg/dl であり、フィブリノゲン低下による凝固障害が転帰に影響を与えた可能性は高い。今回の結果は大量出血時に院内在庫の FFP 投与で内因系や外因系凝固障害は大きくなるが、フィブリノゲンの補充は困難であることを示唆している。

さらにもう一つの重要な止血因子である血小板も全症例で外科的止血に必要とされる 5 万/ μL 以下となっていたが、濃厚血小板は予約制であり

FFPより更に緊急時確保は難しく対策は講じにくい。

以上の点から、院内在庫のFFPが豊富でない施設の大量出血時の対策としては濃縮フィブリノゲン製剤やクリオプレシピテートが想定されるが、後者は自施設での作製が必要となることやフィブリノゲン含有量が一定しない、原料となるFFP使用量が膨大となることが問題点として挙げられ、非特定機能病院には向かない可能性がある。この点や本検討ではPT-INRやAPTTに比しフィブリノゲンの減少が顕著であった点から、濃縮フィブリノゲン製剤が一番の候補に挙がる。しかし先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向に対してしか保険適用は認められていないため、現状では適応外使用の基準を施設独自にもうけ、緊急時における患者および家族に対するインフォームドコンセント取得の方法を確立させる必要がある。血液型の制限のないこと、使用期限が3年であること、大量出血時に推奨される使用量3gが75,642円であり、容量負荷として150ml（凝固因子補充として匹敵するFFP投与量は1,440mlとなる）ですむことをメリットと考えれば、高度凝固障害や容量負荷による合併症に対するコストで十分まかなえると判断できる。また本検討は緊急手術症例のみを対象としたが、定期手術での予期せぬ大量出血や救急センターでの外傷性大量出血症例も含めると院内在庫FFPでは対応できない低フィブリノゲン血症の発生はもう少し多いと想定され、濃縮フィブリノゲン製剤常備のデメリットは少ないはずである。大量出血時におけるフィブリノゲンの補充は欠くことのできない治療法であるが、FFPだけでは対応困難であり、病院として適応外使用の体制を整えつつ、保険適用

拡大によって濃縮フィブリノゲン製剤の入手・使用が一般的に可能になることを期待する。

結 語

大量出血時におけるフィブリノゲンの補充は欠くことのできない治療法であるが、緊急大量出血症例において非特定機能病院である当院の院内在庫FFP投与だけではフィブリノゲン低下は防げなかった。適応外使用の体制を整え、濃縮フィブリノゲン製剤を常備することが対策として望まれる。

本稿の全ての著者に規定されたCOIはない。

本報告の一部は2019年第46回日本集中治療医学会学術集会（京都）で発表した。

文 献

- 1) 香取信之：大量出血時における止血不全の病態とその評価。血液フロンティア **27**：1117-1126, 2017
- 2) Hippala ST et al. : Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasm a-poor red cell concentrates. Anesth Analg **81**：360-365, 1995
- 3) Levy JH et al. : Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. Transfusion **54**：1389-1405, 2014
- 4) 厚生労働省 医薬・生活衛生局：血液製剤の使用指針（平成29年3月）
<https://www.google.com/url?sa=t&rcrt=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewjxPqngKHpAhVL-2EKHYvEDc4QFjACegQIBB-AB&url=https%3A%2F%2Fwww.mhlw.go.jp%2Ffile%2F06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushoku-hinkyoku%2F0000127995.pdf&usg=AOvVaw10ZN6qK-Rx13kaTJKq4v65>
 2020年5月7日参照
- 5) 西脇公俊：術中大量出血時の凝固・線溶異常と対策。ICUとCCU **40**：209-216, 2016