

## 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.

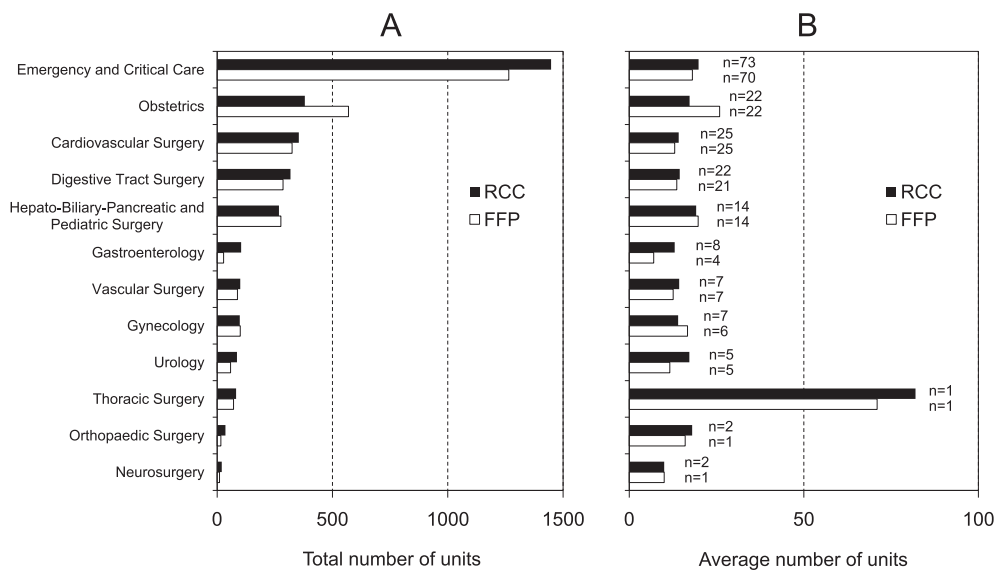


Fig. 1 Total and average number of blood transfusion units in massive transfusion patients.

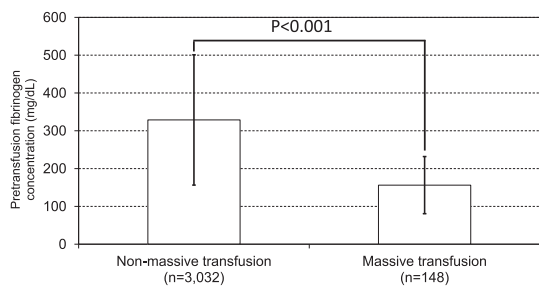


Fig. 2 Pretransfusion fibrinogen concentration of examined patients.

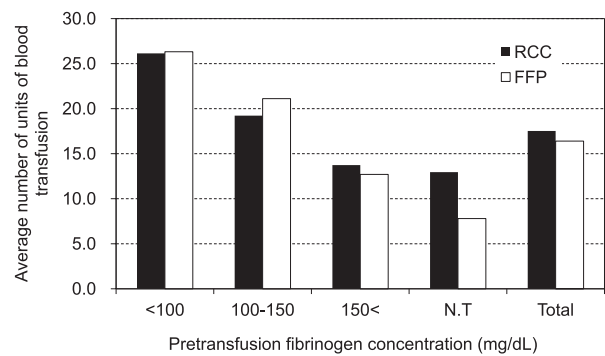


Fig. 3 Correlation between average number of blood transfusions and pretransfusion fibrinogen concentration in massive transfusion patients.

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  $326.2 \pm 169.5 \text{ mg/dl}$  であったのに対し、大量輸血症例では  $156.8 \pm 76.0 \text{ mg/dl}$  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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。

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ていた。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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4,000ml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<sup>9)</sup>、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<sup>10)</sup>。

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

- 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.
- Prevention of Postpartum Hemorrhage, 2011, <http://www.pphprevention.org/pph.php>
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, 他: 術中大量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  $\geq 10$  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