

フィブリノゲン製剤等の適正使用に対する提言についての意見

山本 晃士

本誌 59 巻 3 号の「編集者への手紙」で内場は、フィブリノゲン製剤等の適正使用に対する提言を行っている¹⁾。周知の通り我が国では、後天的なフィブリノゲン欠乏症に対して同製剤の保険適応がなく、その適正使用について議論することは適切ではないかもしれないが、大量出血時におけるフィブリノゲン補充の重要性が認知されつつある現状に鑑み、彼の提言に対して私見を述べたい。

私が本誌 58 巻 6 号の総説で、大量出血における凝固障害の本態は「フィブリノゲンの枯渇」という表現を用いたのは、大量出血によってフィブリノゲンの喪失が急激に起こり、産生がまったく間に合わなくなる状況を表したいがためであり、それは数値として明確に表せるものではない。実際に産科大量出血においてはフィブリノゲン値が測定感度以下となることがしばしばあり²⁾、その状態はまさに「フィブリノゲンの枯渇」と表現するにふさわしい。このような極限的な状況で止血を図るためには、強固な血栓を形成できるだけの十分なフィブリノゲン値の上昇を達成することが第一の必須要件³⁾であると考え。

内場が指摘するような線溶制御の低下をきたす病態については、線溶亢進（止血栓の早期溶解）自体が出血傾向の第一義的な原因であることがすでに明らかとなっており、フィブリノゲンの低下に対しては多くの場合、新鮮凍結血漿の投与で対応できる。白血病や悪性腫瘍ではプラスミンあるいはフィブリン/フィブリノゲン分解酵素の産生亢進が出血傾向の本態であるのに対し、大量出血患者では線溶亢進による消費性の止血因子低下が出血を起こしているわけではなく、その病態は明らかに異なる。大動脈瘤手術患者では確かに線溶亢進が存在するが、 α_2 -アンチプラスミンの大きな低下はなく⁴⁾、術前からのフィブリノゲン値低下も認めない。一方、産科大量出血においても（産科 DIC を除き）始めから高度な線溶亢進および低フィブリノゲン血症をともなっているわけではない。いずれも術中あるいは分娩前後の出血量の急増、および血液の希釈によるフィブリノゲン値の急激な低下が、止血不能状態をまねいているのである。産科 DIC 症例においては線溶亢

進状態の遷延にもかかわらず、フィブリノゲン製剤投与によるフィブリノゲン値の改善によって良好な止血が得られたと報告されている⁵⁾。大量出血患者ではたとえベースに線溶亢進状態があったとしても、第一にフィブリノゲンの迅速補充が必要であり⁶⁾、それなしに止血を達成することは至難であろう。もちろん新鮮凍結血漿も同時に投与されるわけであり、フィブリノゲン以外の凝固因子や線溶抑制因子も補充される。大量出血患者における線溶系の検査に意味がないとは言わないが、その結果如何によって最優先の治療が変わるわけではない。

なお、内場が言及している先天性フィブリノゲン欠乏症では確かに自然出血は起こりにくい、それは血管の破綻がない状況だからである。もともと凝固障害のない人が、手術による計画的な血管破綻や外傷による受動的な血管破綻、胎盤早期剥離時のような広範な血管破綻に至り、急激にフィブリノゲン欠乏状態に陥った場合とは全く次元が異なる。大量出血患者では基礎疾患によらず血管が破綻した状態であることが大前提であり、たとえフィブリノゲン値が先天性欠乏症患者より高い 100mg/dl 前後であっても止血できないことは明らかである。

最後に、急性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の保険収載に向けては、年内にも胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術において国内臨床試験が開始される見込みであり、早期の保険適応取得を期待するところである。

文 献

- 1) 内場光浩：フィブリノゲン製剤等の適正使用に対する提言。日本輸血細胞治療学会誌，59：499, 2013.
- 2) 板倉敦夫：周産期大量出血における止血治療の試み。医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「術中大出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立」厚生労働省科学研究費補助金報告書，2012, 23—32.

- 3) Levy JH, Szlam F, Tanaka KA, et al: Fibrinogen and hemostasis: a primary hemostatic target for the management of acquired bleeding. *Anesth Analg*, 114: 261—274, 2012.
- 4) Ide M, Bolliger D, Taketomi T, et al: Lessons from the aprotinin saga: current perspective on antifibrinolytic therapy in cardiac surgery. *J Anesth*, 24: 96—106, 2010.
- 5) Kikuchi M, Itakura A, Miki A, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy for obstetric hemorrhage complicated by coagulopathy. *J Obstet Gynaecol Res*, 39: 770—776, 2013.
- 6) Bolliger D, Görlinger K, Tanaka KA: Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. *Anesthesiology*, 113: 1205—1219, 2010.