

重症外傷患者に対するフィブリノゲン製剤の先制投与は予後の改善に寄与する

山本 晃士¹⁾ 山口 充²⁾ 澤野 誠²⁾ 松田 真輝²⁾ 阿南 昌弘¹⁾
井口 浩一²⁾ 杉山 悟²⁾

背景と目的：外傷患者の急性期には凝固障害を認めることが多く、その程度は患者の生命予後を左右する。当院の高度救命救急センターでは、外傷患者の凝固障害、特に高度な低フィブリノゲン血症をすみやかに改善させる目的で、積極的にフィブリノゲン製剤の投与を行ってきた。その治療の実際と、同製剤の投与群と非投与群間で行った輸血量および生命予後の比較検討(症例対照研究)結果を報告する。方法：フィブリノゲン製剤投与の有無および投与基準の違いによって症例を3群に分けた。A群、フィブリノゲン製剤未使用；B群、受診時のフィブリノゲン値と外傷重症度を見た上でフィブリノゲン製剤3gを投与；C群、患者搬送前の情報(外傷重症度、出血状況)から判断し、搬送時ただちにフィブリノゲン製剤3gを投与。外傷重症度スコア ≥ 26 の症例における輸血量および生命予後について3群間で比較検討を行った。結果：3群間の輸血量には有意差を認めなかった。受診30日後の総生存率(搬送時の心肺停止症例を除く)はC群で有意に高く($p < 0.05$)、搬送後48時間以内の急性期死亡率はC群で有意に低かった($p = 0.005$)。さらに、きわめて重篤とされる外傷重症度スコア ≥ 41 群での死亡率も、C群で有意に低かった($p = 0.02$)。結論：重症外傷症例においては、フィブリノゲン製剤の先制投与が急性期死亡率の低下に貢献し、結果として高い生存退院率をもたらす可能性が示唆された。

キーワード：外傷性凝固障害、低フィブリノゲン血症、線溶亢進、止血、大量輸血

本論文内容は、British Medical Journal社の許可のもと Trauma Surgery & Acute Care Open 誌(第1巻第1号 e000037, 2016)に最初に掲載された論文に基づき作成したものである。(Pre-emptive administration of fibrinogen concentrate contributes to improved prognosis in patients with severe trauma.)

はじめに

重症外傷患者は早期から凝固線溶異常を有していることが多く、制御困難な止血不全を呈して大量出血に陥り不幸な転帰をたどることもある¹⁾。特に凝固障害の主体を成すのは高度な低フィブリノゲン血症であると考えられ²⁾、それに対する治療の成否が患者の生命予後を大きく左右する³⁾。従来、低フィブリノゲン血症の治療には新鮮凍結血漿(FFP)の投与が行われてきたが、その止血効果は乏しく、外傷急性期の出血死を防ぐには至っていない⁴⁾⁵⁾。高度な低フィブリノゲン血症に対し、FFPに代わるフィブリノゲン補充療法として最近注目されているのが、フィブリノゲンが濃縮された分画製剤の投与である^{6)~10)}。当院の高度救命救急センターでは2012年8月より、重症外傷患者に対するフィブリノゲン製剤の投与を開始した。当初は、搬送時に患者の血中フィブリノゲン値を検査部にて測定し、150mg/

dlを切っていた場合に同製剤3gを投与する、という治療を行った。これにより患者の生命予後の改善傾向を認めたため、2014年4月からは、ドクターヘリ搭乗医師からの情報(外傷重症度と出血状況)から、または搬送時に大量輸血が必要と判断した場合、ただちに同製剤3gを投与することとした。今回、このようなフィブリノゲン製剤による治療が、重症外傷患者の生命予後に及ぼす影響を比較検討した。

方 法

フィブリノゲン製剤投与の有無および投与基準の違いによって症例を3群に分けた。A群(2011年8月~2012年7月；全476例)：フィブリノゲン製剤未使用；B群(2013年4月~2014年3月；全560例)：搬送時の外傷重症度(injury severity score：以下ISS)が26以上と高く、かつフィブリノゲン値 $< 150\text{mg/dl}$ の場合

1) 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部

2) 埼玉医科大学総合医療センター高度救命救急センター

〔受付日：2016年12月8日、受理日：2017年1月19日〕

表1 3群の症例プロフィールおよび輸血量

	A群	B群	C群	有意差
症例数	476	560	566	
年齢	48±23.7	49±24	49±23.7	なし
ISS	16.8±12.5	15.3±11.5	16.8±11.8	なし
ISS 0～15 (症例数)	248	319	282	
ISS 16～25 (症例数)	123	127	155	
ISS 26～40 (症例数)	76	92	101	
ISS 41～ (症例数)	29	22	17	
赤血球輸血を受けた症例数	104	115	114	なし
10単位以上の赤血球輸血を受けた症例数	44	44	59	なし
赤血球輸血単位数	11.0±11.1	10.5±10.5	13.2±13.9	なし
新鮮凍結血漿輸血単位数	13.5±11.3	12.0±10.2	15.7±15.4	なし
血小板輸血単位数	24.6±12.3	22.4±7.9	24.7±11.9	なし
フィブリノゲン製剤投与症例数	0	30	35	なし

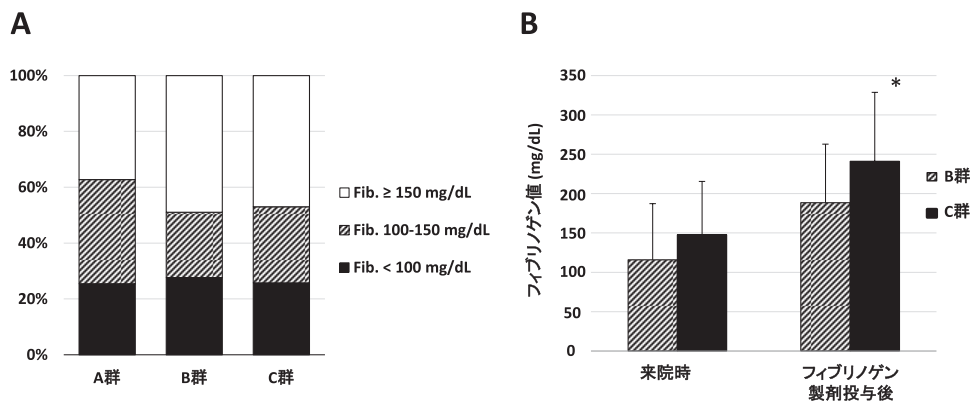


図1 低フィブリノゲン血症を呈した患者の割合. A: 各群のISS \geq 26かつ10単位以上のRBC輸血を行った症例における低フィブリノゲン血症の割合. A群:56例;B群:60例;C群:64例. B: フィブリノゲン製剤投与前後の平均フィブリノゲン値. B群:30例;C群:35例. * $p=0.01$.

にフィブリノゲン製剤3gを投与;C群(2014年4月～2015年3月;全566例):当センター搬送前(ドクターヘリ搭乗医師から)の情報(外傷重症度と出血状況)をもとに,もしくは搬送時に大量輸血が必要と判断した場合,ただちにフィブリノゲン製剤3gを投与.濃厚赤血球(RBC)およびFFPの輸血およびトランサミンの投与は,担当医の判断にて適宜行った.一般的に死亡率が70%を超えるとされるISS \geq 26の症例でのフィブリノゲン値の上昇度,輸血量および生命予後について,3群間で比較検討を行った.患者のフィブリノゲン値は当院検査部にてクラウド法で測定し, t 検定にて比較した.受診後30日の時点での総生存率(搬送時の心肺停止症例を除く)はGehan-Breslow-WilcoxonテストおよびKaplan-Meier法にて解析し,受診48時間以内の急性期死亡率はPearson chi-squareテストにて比較した.

結 果

3群の患者プロフィールおよび輸血量を表1に示す.まずISS \geq 26で,かつRBC10単位以上の輸血を行った

症例(A群56例;B群60例;C群64例)における受診時のフィブリノゲン値を解析した(図1A).全体では,150mg/dl未満であった症例が56%,100mg/dl未満であった症例が26%を占めていた.この割合について3群間での有意差は認めなかった.またB群とC群間で,フィブリノゲン製剤投与前後の患者の血中フィブリノゲン値を比較してみると,投与前の値には有意差を認めなかったが,同製剤投与後のフィブリノゲン値はC群で有意に高かった(188 vs. 241mg/dl; $p=0.01$)(図1B).

次に,搬送時の心肺停止症例を除いた症例において受診後30日までの生存曲線を解析すると,受診30日後での総生存率は,A群(441例)と比べC群(536例)で有意に高かった($p<0.05$)(図2A).またISS \geq 26の重症例だけで比較してみても,受診30日後での生存率はA群(75例)と比べC群(101例)で有意に高かった($p<0.05$)(図2B).

一方,ISS \geq 26の症例における受診後48時間以内の急性期死亡率は,A群(105例)22.9%,B群(114例)

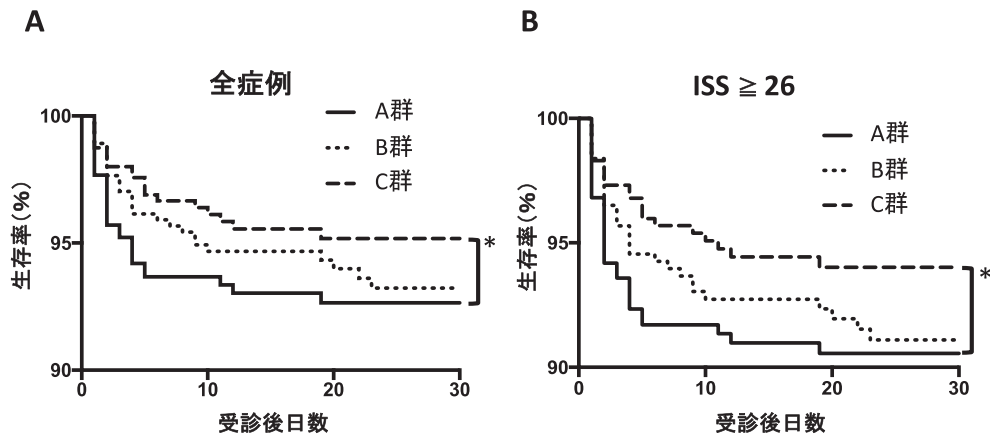


図2 受診後30日までの生存曲線. A: 全症例 (A群441例; C群536例). B: ISS \geq 26の症例 (A群75例; C群101例). * p <0.05.

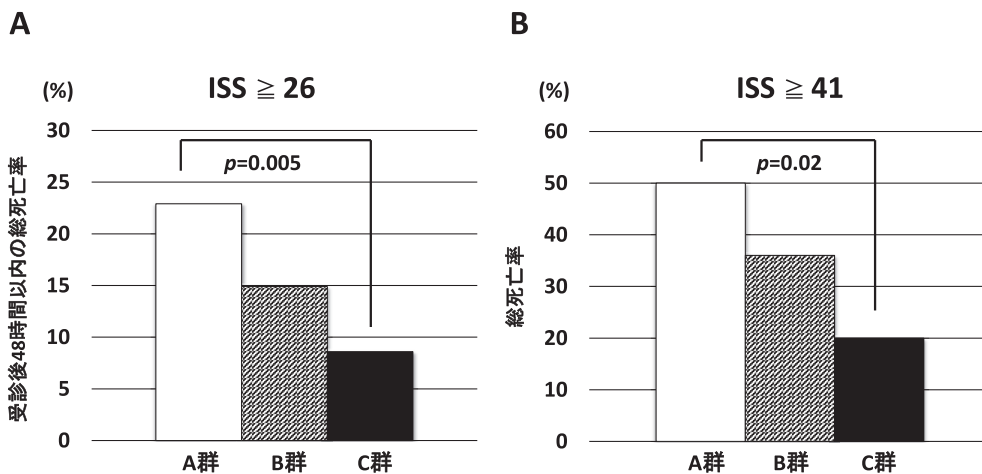


図3 3群間での生命予後の比較. A: ISS \geq 26の症例における受診後48時間以内の死亡率. A群105例; B群114例; C群128例. B: ISS \geq 41の症例における総死亡率. A群30例; B群22例; C群25例.

14.9%, C群(128例)8.6%と、C群で有意に低かった($p=0.005$) (図3A). さらに、きわめて重篤とされるISS \geq 41の患者群での総死亡率を比較したところ、A群(30例)が50%, B群(22例)が36%, C群(25例)が20%とC群で有意に低かった($p=0.02$) (図3B). ISS \geq 41でのC群の生存症例のうち、フィブリノゲン製剤を投与された症例は45%を占めていた. また、フィブリノゲン製剤を投与された症例に限ってB群とC群の間で生存率を比較すると、有意差は認めないものの、C群のほうが高い傾向を示した (ISS \geq 26では66% vs. 44%; ISS \geq 41では75% vs. 43%).

考 察

外傷患者における“死の3徴”といえ、低体温、アシドーシス、それに凝固障害である¹¹⁾¹²⁾. なかでも早期から現れる凝固障害は、その本態が高度な低フィ

リノゲン血症であると考えられ、先の低体温、アシドーシスはそれを助長する⁸⁾¹³⁾. 高度な低フィブリノゲン血症が招来される原因としては、外傷部位からの出血多量によるフィブリノゲンの喪失が第一であろうが、外傷早期の特徴である線溶亢進も、フィブリノゲン分解(fibrinogenolysis)という形で強く関与していると考えられる¹⁴⁾. この線溶亢進状態は、検査値上はフィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)の著明な上昇によって裏付けられる. そして高度な低フィブリノゲン血症はフィブリン血栓の形成不全をまねき、結果として出血量のさらなる増加～出血死にいたると考えられる. したがって重症外傷患者においては、早期に低フィブリノゲン血症を改善させることが、きわめて重要な治療のひとつに位置付けられるわけである⁸⁾¹⁰⁾¹⁵⁾.

私たちは、すみやかに低フィブリノゲン血症を改善させる濃縮フィブリノゲンとして、フィブリノゲン

製剤（フィブリノゲン-HT）を用いた⁹⁾。保険適応はないものの、高度に低下したフィブリノゲン値をすみやかに止血可能域に上昇させることが可能であり、その安全性も確立されているからである¹⁶⁾。重症外傷患者に対しては、搬送後ただちに血圧維持のための補液と赤血球輸血が行われることが多いが、これにより希釈性に低フィブリノゲン血症が悪化する。出血症状は増悪し、外科的処置を行うための画像診断等にもっていきことができず、患者はガーゼ・パッキングのみの状態で搬送されることもしばしばである¹⁷⁾。私たちがフィブリノゲン製剤を使用し始めた当初は、フィブリノゲン値の検査結果を待ってからの投与であった。しかし症例を重ねるにつれ、重症外傷患者の多くは始めから高度な低フィブリノゲン血症を呈していることがわかってきた。そこでドクターヘリ搭乗医師からの情報をもとに、重症度が高く、大量輸血が必要と判断された症例に対しては、来院後ただちにフィブリノゲン製剤を先制投与して、一刻も早く低フィブリノゲン血症を改善させるよう努めた。この治療により、重症外傷患者のゴールデンタイムとされる受傷後30分～1時間以内に凝固障害を改善させることができ、結果として受傷後急性期の出血死の減少、トータルとしての生命予後の有意な改善を認めるに至った。

今回の検討により、重症外傷患者の救命のためには一刻も早い凝固障害（低フィブリノゲン血症）の改善が必要であり、それにはFFPではなく濃縮フィブリノゲンの早期からの積極的投与が非常に有効であることが明らかとなった⁸⁾¹⁸⁾。米国を始め我が国でも、濃縮フィブリノゲンの補充としてクリオプレシピテートを使用している施設もあるが¹⁹⁾、共通して重要なのは、いかに早期からフィブリノゲン値を一気に上昇させて凝固障害から離脱させるか、という点である。多施設共同の前方視的な無作為化比較対照試験が重要であることは言うまでもないが^{20)~22)}、リアルワールドにおける観察研究の成果を臨床に反映させていくことも非常に重要な意味をもつと考えられる。特に“外傷患者の救命は待ったなし”であり、従来治療では成し得なかった成果を上げ得る新規治療に期待したい。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Cothren CC, Moore EE, Hedegaard HB, et al: Epidemiology of urban trauma deaths: a comprehensive reassessment 10 years later. *World J Surg*, 31: 1507—1511, 2007.

- 2) Schöchl H, Schlimp CJ, Maegele M: Tranexamic acid, fibrinogen concentrate, and prothrombin complex concentrate: data to support prehospital use? *Shock*, 41 (Suppl 1): 44—46, 2014.
- 3) Rourke C, Curry N, Khan S, et al: Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost*, 10: 1342—1351, 2012.
- 4) Khan S, Davenport R, Raza I, et al: Damage control resuscitation using blood component therapy in standard doses has a limited effect on coagulopathy during trauma hemorrhage. *Intensive Care Med*, 41: 239—247, 2015.
- 5) Scalea TM, Bochicchio KM, Lumpkins K, et al: Early aggressive use of fresh frozen plasma does not improve outcome in critically injured trauma patients. *Ann Surg*, 248: 578—584, 2008.
- 6) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen A, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.
- 7) 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.
- 8) Fries D, Mortini W: Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth*, 105: 116—121, 2010.
- 9) Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J: Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. *J Cardiothorac Surg*, 9: 90, 2014.
- 10) Stephens CT, Gumbert S, Holcomb JB: Trauma-associated bleeding: management of massive transfusion. *Curr Opin Anaesthesiol*, 29: 250—255, 2016.
- 11) Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, et al: Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma*, 42: 857—861, 1997.
- 12) Theusinger OM, Baulig W, Seifert B, et al: Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between on-scene and arrival in the emergency department. *Anesth Analg*, 120: 627—635, 2015.

- 13) Meyer MA, Ostrowski SR, Sørensen AM, et al: Fibrinogen in trauma, an evaluation of thrombelastography and rotational thromboelastometry fibrinogen assays. *J Surg Res*, 194: 581—590, 2015.
- 14) Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, et al: Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg*, 113: 1003—1012, 2011.
- 15) Schöchl H, Cotton B, Inaba K, et al: FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care*, 15: R265, 2011.
- 16) Solomon C, Gröner A, Ye J, et al: Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost*, 113: 759—771, 2015.
- 17) Khan S, Brohi K, Chana M, et al: Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg*, 76: 561—567, 2014.
- 18) Schöchl H, Forster L, Woidke R, et al: Use of rotation thromboelastometry (ROTEM) to achieve successful treatment of polytrauma with fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Anaesthesia*, 65: 199—203, 2010.
- 19) Curry N, Rourke C, Davenport R, et al: Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial. *Br J Anaesth*, 115: 76—83, 2015.
- 20) 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.
- 21) Dente CJ, Shaz BH, Nicholas JM, et al: Improvements in early mortality and coagulopathy are sustained better in patients with blunt trauma after institution of a massive transfusion protocol in a civilian level I trauma center. *J Trauma*, 66: 1616—1624, 2009.
- 22) Steinmetz J, Sørensen AM, Henriksen HH, et al: Pilot randomized trial of fibrinogen in trauma haemorrhage (PRooF-iTH): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 17: 327, 2016.

PRE-EMPTIVE ADMINISTRATION OF FIBRINOGEN CONCENTRATE CONTRIBUTES TO IMPROVED PROGnosis IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMA

*Koji Yamamoto*¹⁾, *Atsushi Yamaguchi*²⁾, *Makoto Sawano*²⁾, *Masaki Matsuda*²⁾, *Masahiro Anan*¹⁾, *Koichi Inokuchi*²⁾ and *Satoru Sugiyama*²⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

²⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Keywords:

trauma-induced coagulopathy, hypofibrinogenemia, hyperfibrinolysis, hemostasis, massive transfusion