

大量出血に対するフィブリノゲン製剤のエビデンスと今後の展開

山本 晃士¹⁾ 松永 茂剛²⁾ 澤野 誠³⁾ 阿南 昌弘¹⁾ 今井 厚子¹⁾
大木 浩子¹⁾ 前田 平生¹⁾

キーワード：低フィブリノゲン血症，心臓血管外科手術，産科大量出血，外傷，無作為化比較対照試験

はじめに

近年，わが国でもようやく大量出血時における止血目的の輸血治療の重要性が認識されるようになり，クリオプレシピテートやフィブリノゲン製剤を使用する医療機関が増えてきた。しかし，この両製剤が必要とされる病態は様ではなく，適応や使用実態，投与効果についても明確とはなっていない。しかも後天的な大量出血に対するフィブリノゲン製剤の保険適用は認められておらず，過去のウィルス感染事故のトラウマから，その薬事承認には高いハードルがある。現在多くの医療機関がやむなく自施設でクリオプレシピテートを作製し使用しているが，フィブリノゲン含有量が一定しない，新鮮凍結血漿（以下，FFP）の使用量として膨大となる，輸血関連急性肺障害を始めとした有害事象のリスクがある，等のデメリットに目をつぶり，相当な労力を要して運用している現実がある。

本稿では，種々の領域での大量出血症例に対して投与されているフィブリノゲン製剤の有効性に関し，現在までのエビデンスに基づいて考察するとともに，わが国におけるリアルワールドでの治療の実態と投与効果について紹介し，本製剤の今後の展開について考える。

1. フィブリノゲン製剤の背景

わが国で使用されているフィブリノゲン製剤は，献血で得られた原料血漿から製造された国産の血漿分画製剤「フィブリノゲン-HT」である。1964年から非加熱製剤が流通し，1987年から乾燥加熱処理がなされるようになったが，この約20年あまりの間，急性出血による低フィブリノゲン血症に対して主に産科領域で使用された。だが，投与された患者の多くがC型肝炎に

感染したことが判明し，薬害訴訟が起きた。出血量が多くない妊産婦に対し，フィブリノゲン値の測定もなされずに同製剤が濫用されたことも問題とされた。1994年からはSD処理加熱による病原微生物の不活化がなされた安全な製剤となっているが，1998年以降，先天性無フィブリノゲン血症患者に対してのみの保険適用に限定されている。関連する諸学会（日本輸血・細胞治療学会，日本麻酔科学会，日本胸部外科学会，日本心臓血管外科学会，日本産科婦人科学会，日本外傷学会，日本血栓止血学会）から厚生労働省に対し，後天性低フィブリノゲン血症に対する適応追加の要望が出されているが，いまだ進展は見られない。医薬品医療機器総合機構（PMDA）はあくまでも，多施設共同の前方視的な無作為化比較対照試験（randomized controlled trial：RCT）によって同製剤の有効性を示すことを，追加承認の最低条件としている。

2. 大量出血に対するフィブリノゲン製剤のエビデンス

欧州では「ヘモコンプレタンP」というフィブリノゲンの血漿分画製剤が流通しており，2007年あたりから低フィブリノゲン血症を原因とする大量出血に対して広く使用されるようになった。ただ前方視的なRCTはごく少数のみであり，質の高いエビデンスは限られたものしかない。2013年に出された総説においても，大量出血における積極的なフィブリノゲン製剤の使用は時期尚早であると指摘されている¹⁾。しかし，産科大量出血や重症外傷，心臓血管外科手術（特に大血管置換術）領域ではフィブリノゲン製剤が強く推奨されており^{2)~4)}，治療ガイドラインにも明記されている⁵⁾⁶⁾ことから，この総説に対しても強い批判が寄せられている⁷⁾。

1) 埼玉医科大学総合医療センター輸血部

2) 埼玉医科大学総合医療センター産婦人科

3) 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：2017年3月24日，受理日：2017年4月24日〕

表1 大量出血に対するフィブリノゲン製剤の有効性を検討した臨床研究のシステムティック・レビュー要約

| | 報告論文数 | 患者数 | フィブリノゲン製剤の優位性*もしくは有効性が認められた報告論文数 |
|----------------------|-------|-------|--|
| 無作為化比較対照試験 | 14 | 1,119 | |
| 心臓血管外科手術 | 10 | 712 | 輸血量・出血量減少: 2 輸血量減少: 2 出血量減少: 2 低フィブリノゲン血症の改善: 1 |
| その他の手術 | 4 | 407 | 輸血量減少: 1 |
| 観察研究 (前方視的) | 23 | 2,825 | |
| (後方視的) | 6 | | |
| 心臓血管外科手術 | 9 | 1,364 | 輸血量減少: 2 低フィブリノゲン血症の改善: 4 |
| その他の手術 | 4 | 242 | 低フィブリノゲン血症の改善: 3 |
| 産科 | 9 | 297 | 低フィブリノゲン血症の改善: 8 |
| 外傷 | 4 | 899 | 輸血量減少: 2 死亡率低下: 2 |
| 現在進行中の 無作為化比較対照試験 | 5 | 360 | |

*プラセボもしくは新鮮凍結血漿との比較における優位性

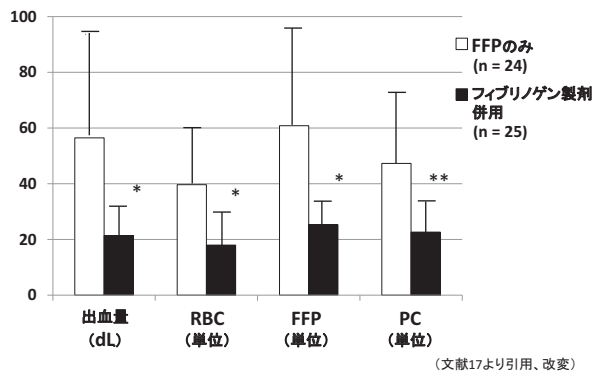


図1 胸部大動脈瘤手術中におけるフィブリノゲン製剤投与の有無による出血量・輸血量の比較. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$.

一方、血栓性合併症の発症も含め、その安全性についてはほぼ確立されていると考えてよい⁸⁾。

フィブリノゲン製剤の有効性がもっとも顕著に認められるのは、高度な凝固障害を有する重症患者群においてである。代表的なシステムティック・レビューは、周術期や重症外傷において、FFPまたはフィブリノゲン製剤を患者に投与した転帰を報告した91件(71件がFFP投与、20件がフィブリノゲン製剤投与)の研究結果(1995~2010年)を総括したものである⁹⁾。フィブリノゲン製剤投与群と対照群の比較では、エビデンスは

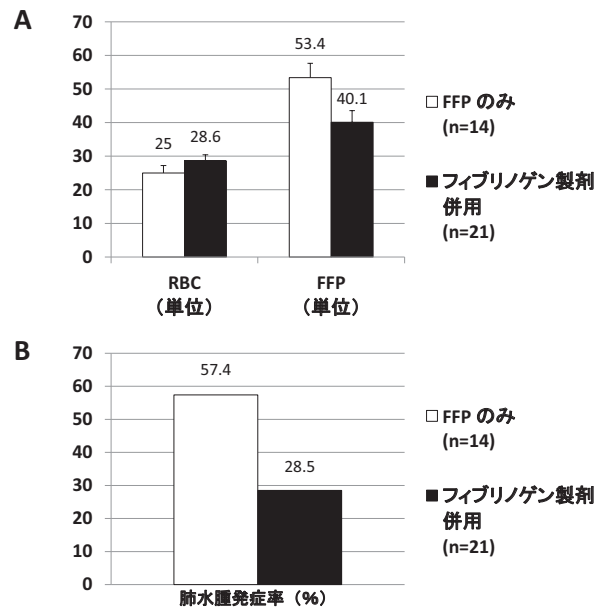


図2 産科大量出血症例に対するフィブリノゲン製剤の投与効果.

一貫してプラス (=良い影響)であり、負の影響はなかった。質の高い3つの研究で、フィブリノゲン製剤はFFPと直接比較され、出血量、同種輸血必要量、ICU在室期間と在院期間の減少、血漿フィブリノゲン濃度

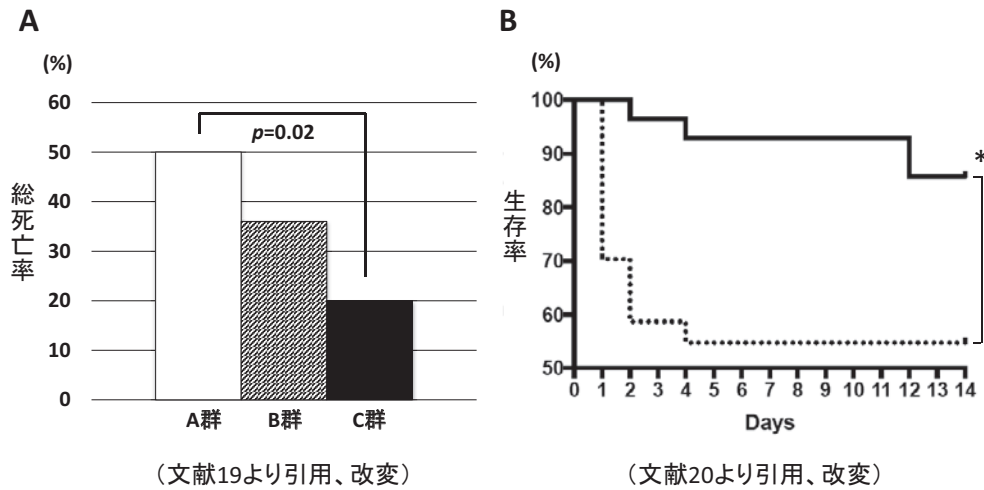


図3 外傷患者に対するフィブリノゲン製剤の投与効果. A:外傷重症度スコア (Injury severity score: ISS) ≥ 41 の症例における総死亡率の比較. A群, フィブリノゲン製剤非投与群 (n=30); B群, フィブリノゲン値<150mg/dlを確認後にフィブリノゲン製剤3gを投与した群 (n=22); C群, 病院到着後ただちにフィブリノゲン製剤3gを投与した群 (n=25). B: ISS ≥ 41 の骨盤骨折症例における生存曲線. 実線, フィブリノゲン製剤の導入後 (n=109); 破線, フィブリノゲン製剤の導入前 (n=115). * $p < 0.05$.

表2 フィブリノゲン製剤の使用指針 (案)

| | |
|---|----------------------|
| ●適応疾患 | ●フィブリノゲン値に応じた投与量の目安 |
| ①術中大量出血 | フィブリノゲン値 (mg/dl) 投与量 |
| ②産科大量出血 | ✓ 100 ~ 150 : 3g |
| ③重症外傷 | ✓ 50 ~ 100 : 3 ~ 6g |
| ●投与トリガー | ✓ < 50 : 6 ~ 10g |
| フィブリノゲン値<150mg/dl (≥ 150 mg/dlであっても, 出血の勢いからやがて<150mg/dlになると判断した場合には投与) | |

注: 羊水塞栓などの産科DICや頭部外傷をともなう重症では, フィブリノゲン値の測定結果を待たずに投与することも考慮する

上昇の点で優れていた. 全体として周術期には, フィブリノゲン製剤がすべての転帰項目の改善と関係していた.

大量出血に対するフィブリノゲン製剤の有効性について否定的な結論を述べている報告もいくつかある. もっとも印象的だったのは, わが国も含む国際規模で実施された大血管手術領域での多施設共同プラセボ対照二重盲検 RCT (REPLACE study)¹⁰⁾にて, フィブリノゲン製剤の有効性が示されなかったことであろう. しかしこの試験では, 薬剤投与のトリガーが手術操作後5分間の出血量とされ, 凝固障害の指標もフィブリノゲンの実測値ではなく ROTEM 波形となっていた. 実際には, エントリー症例の多くで薬剤投与時のフィブリノゲン値が 150mg/dl を上回っており, フィブリノゲン製剤投与が必ずしも必要ではない症例が多数含まれていたと考えられる. また, 心臓血管外科領域にて

フィブリノゲン製剤の有効性を疑問視した単一施設からの報告もあるが¹¹⁾¹²⁾, いずれも製剤の投与時期(執刀前), 投与トリガー(出血量), 投与量(3g未滿)等に問題があり, 必ずしも正当な結論が導き出されているとは言えない. 一方, 産科領域においても二重盲検 RCT が行われ¹³⁾, フィブリノゲン製剤投与群にて輸血量や出血量の有意な減少は認められなかったが, この試験では製剤投与時のフィブリノゲン値 (>300mg/dl) と投与量 (2g) に問題があり, 試験デザイン自体に妥当性を欠いている.

大量出血に対するフィブリノゲン製剤の有効性を検討するには, 「濃縮フィブリノゲンの投与を必要とする高度な低フィブリノゲン血症 (<100~150mg/dl) における投与」という条件が必須であると言える¹⁴⁾. また投与量についても, 止血の改善のためには血中フィブリノゲン値を一気に 100mg/dl ほど上昇させることが必要

であり、それには濃縮フィブリノゲン 3~4g の投与を要すると考えられる¹⁵⁾。なお、フィブリノゲン製剤の臨床的有効性を示すエビデンスについて、2014 年のシステマティック・レビュー¹⁶⁾の内容に、それ以降に報告された 2 つの臨床試験の結果を加えて表 1 にまとめた。約 3 分の 2 が観察研究であるが、フィブリノゲン製剤の有効性を報告している臨床研究はかなりの数に上ることがわかる。

3. わが国におけるフィブリノゲン製剤の使用実態とエビデンス

わが国では現在、年間約 5,000 本のフィブリノゲン製剤が、後天的な低フィブリノゲン血症に対して使用されていると推測される。そのほとんどが、心臓血管外科手術、産科出血、外傷、集中治療室での重篤な凝固障害症例に対して投与されている。そして単一施設での成績ではあるが、リアルワールドでの投与効果についていくつかの報告がある^{17)~20)}。それらにおいては、フィブリノゲン製剤の投与トリガーは 150mg/dl、投与量はほとんどが 1 回 3g となっており、海外での実態とほぼ合致している。

著者らは心臓血管外科領域にて、大血管置換術中の人工心肺離脱時、フィブリノゲン値<150mg/dl での同製剤 3g の投与が、FFP のみの投与と比較して出血量・輸血量を有意に減少させ (図 1)、患者予後の改善に寄与したと報告した¹⁷⁾。産科領域でも、フィブリノゲン値 150mg/dl 以下での同製剤 3~6g の投与は大量出血妊産婦のフィブリノゲン値上昇効果に優れ、凝固障害からの離脱に寄与するとともに、輸血量の減少および肺水腫合併率の低下に貢献したと報告している (図 2)¹⁸⁾。また外傷領域では、生命予後が極めて悪い重症外傷患者に対し、搬送時ただちに同製剤 3g を先制的に投与することにより、総死亡率が 50% から 20% にまで飛躍的に改善したほか¹⁹⁾、外科手技的な止血処置が困難とされる重症骨盤骨折患者の受傷 4 日目までの死亡率も 40% 近く低下させたと報告している²⁰⁾ (図 3)。これらの報告を通じて言えるのは、「フィブリノゲン製剤は重篤な凝固障害 (低フィブリノゲン血症) 患者に投与した場合ほど威力を発揮する」という事実である。このような報告をもとに、大量出血に対するフィブリノゲン製剤の投与指針 (案) を表 2 に示した。

4. フィブリノゲン製剤の今後の展開

現在、わが国の主要な施設において、胸部大動脈瘤手術症例を対象としたフィブリノゲン製剤の多施設共同の二重盲検試験が計画されている (実施予定は 3~4 年後)。しかし、出血量・輸血量の減少効果ではなく、救命目的でもっともフィブリノゲン製剤が切望されて

いる領域は、産科大量出血と重症外傷領域である。これらの領域では緊急度が高く、救命が最優先されるので、二重盲検 RCT の実施は極めて困難であると予想される。また、無作為割付によりフィブリノゲン製剤を使わない患者群における倫理的問題も大きいだろう。

ただ、現時点でフィブリノゲン製剤を使用していない救命センターなどで、二重盲検 RCT が実施可能かどうか、またその試験デザインにつき、専門医との議論やアンケート調査を行うことには意義があるかもしれない。一方で、質の高い RCT の実施が困難であるなら、当面はリアルワールドにおけるエビデンスを地道に積み上げていくことが大切である。それは、フィブリノゲン製剤を必要とする患者の存在を広く認識することにつながるだけでなく、重篤な出血患者を目の前にして実効性の挙がる治療に迫られている臨床医にとって、非常に重要な意味をもつと考えられる。

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) Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al: Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD008864, 2013.
- 2) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*, 94: 221—226, 2008.
- 3) 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.
- 4) Levy JH, Goodnough LT: How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*, 125: 1387—1393, 2015.
- 5) Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al: Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*, 30: 270—382, 2013.
- 6) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al: The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit Care*, 20: 100, 2016.
- 7) Kozek-Langenecker S, Fries D, Spahn DR, et al: III. Fibrinogen concentrate: clinical reality and cautious Cochrane recommendation. *Br J Anaesth*, 112: 784—787, 2014.

- 8) 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.
- 9) Kozek-Langenecker S, Sørensen B, Hess JR, et al: Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*, 15: R239, 2011.
- 10) Rahe-Meyer N, Levy JH, Mazer CD, et al: Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Br J Anaesth*, 117: 41—51, 2016.
- 11) Jeppsson A, Waldén K, Roman-Emanuel C, et al: Preoperative supplementation with fibrinogen concentrate in cardiac surgery: A randomized controlled study. *Br J Anaesth*, 116: 208—214, 2016.
- 12) Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, et al: Effect of fibrinogen concentrate on intraoperative blood loss among patients with intraoperative bleeding during high-risk cardiac surgery: a randomized clinical trial. *JAMA*, 317: 738—747, 2017.
- 13) Wikkelsø AJ, Edwards HM, Afshari A, et al: Preemptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 114: 623—633, 2015.
- 14) Rahe-Meyer N, Sørensen B: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost*, 9: 1—5, 2011.
- 15) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT: Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, 51: 1389—1405, 2014.
- 16) Lunde J, Stensballe J, Wikkelsø A, et al: Fibrinogen concentrate for bleeding—a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58: 1061—1074, 2014.
- 17) 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.
- 18) Matsunaga S, Takai Y, Nakamura E, et al: The clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric hemorrhage with hypofibrinogenemia. *Sci Rep*, 7: 46749, 2017.
- 19) Yamamoto K, Yamaguchi A, Sawano M, et al: Preemptive administration of fibrinogen concentrate contributes to improved prognosis in patients with severe trauma. *Trauma Surg Acute Care Open*, 1: e000037, 2016.
- 20) Inokuchi K, Sawano M, Yamamoto K, et al: Early administration of fibrinogen concentrate improves the short-term outcomes of severe pelvic fracture patients. *Acute Med Surg*, in press.

SCIENTIFIC EVIDENCE AND FUTURE ASPECTS OF FIBRINOGEN CONCENTRATE FOR MASSIVE BLEEDING

*Koji Yamamoto*¹⁾, *Shigetaka Matsunaga*²⁾, *Makoto Sawano*³⁾, *Masahiro Anan*¹⁾,
*Atsuko Imai*¹⁾, *Hiroko Oki*¹⁾ and *Hiroo Maeda*¹⁾

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

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

³⁾Department of Emergency and Critical Care Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Keywords:

Hypofibrinogenemia, Cardiovascular surgery, Obstetric massive hemorrhage, Trauma, Randomized controlled trial