

VA-ECMO 導入後の出血傾向にフィブリノゲン製剤を投与した 肺血栓塞栓症の 1 例

鈴木 銀河 一林 亮 渡辺 雅之 酒井 浩多 山本 咲
本多 満

肺血栓塞栓症による循環虚脱から救命するためには経皮的心肺補助法の速やかな導入が考慮される。しかし、その合併症として出血が問題になることもある。

症例は 65 歳女性。腰痛を主訴に救急要請した。病着直前に心肺停止となり、初療にて経皮的心肺補助法 (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation : VA-ECMO) を導入した。その後の造影 CT 検査で肺動脈に造影欠損を認め肺血栓塞栓症と診断した。入院後に VA-ECMO のカテーテル刺入部からの大量出血を認め、血中フィブリノゲン値が 64mg/dl まで著減していたためフィブリノゲン製剤 3g を投与した。その後から速やかに出血は治まり、入院翌日には循環動態安定したため ECMO を離脱した。外科的にカテーテル抜去し翌日から抗凝固療法を開始した。その後第 6 病日に抜管し第 23 病日に神経脱落所見なく独歩退院した。肺血栓塞栓症による心肺停止に対して VA-ECMO を導入し出血性合併症が起こった場合、フィブリノゲン製剤を投与することで早期に止血し救命できる可能性がある。

キーワード：肺血栓塞栓症，フィブリノゲン製剤，ECMO

はじめに

肺血栓塞栓症による循環虚脱には経皮的心肺補助法 (venoarterial extracorporeal membrane oxygenation : VA-ECMO) による呼吸循環補助を行うことが推奨されているが¹⁾、VA-ECMO を用いた心肺蘇生 (extracorporeal cardiopulmonary resuscitation : ECPR) には出血性合併症がつきまとう^{2,3)}。今回我々は、肺血栓塞栓症による心肺停止症例に VA-ECMO を導入し、線溶亢進型播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) を呈して出血傾向になり止血に難渋した症例を経験した。フィブリノゲンの著減する凝固障害に対して速やかにフィブリノゲン製剤を投与し血栓性合併症なく救命し得たので報告する。

症 例

症 例：65 歳，女性。

主 訴：腰痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

内 服：常用薬なし。

現病歴：来院 1 週間ほど前に左足関節捻挫で近医受診し安静を指示されベッド上や座位で過ごすことが多くなっていた。自宅で入浴中に突然の激しい腰痛をき

たしたため救急要請。夫の目前で呼吸が停止した。救急隊到着時心肺停止。初期波形は pulseless electrical activity (PEA) であった。心肺蘇生により一旦は心拍再開したが、病着直前に再度心肺停止となった。

来院時所見：心肺停止，心電図モニターは PEA であった。換気による呼吸音は左右差なく清であり，皮下気腫や下腿浮腫も認めなかった。

来院後経過：来院時心肺停止であり初療にて VA-ECMO を導入した。誤穿刺を始めとする不具合はなかった。

経胸壁心エコー：左室の運動はびまん性に低下しており，右室の拡大と下大静脈の拡張を認めた。

動脈血液ガス分析：pH 6.849, PaCO₂ 64.8mmHg, PaO₂ 71.7mmHg (10l/min, 用手換気時), HCO₃⁻ 10.7mEq/l, BE -25.4mEq/l。

血液一般検査所見：WBC 14,600/μl, Hb 14.1g/dl, PLT 16.9×10⁴/μl。

血液生化学検査所見：NH₃ 361μg/dl, AST 127IU, ALT 169IU, LDH 641IU, ALP 169IU, γGTP 21IU, T-Bil 0.5mg/dl, BUN 9mg/dl, Cr 1.04mg/dl, CK 152 U/l, 乳酸 19mmol/l (基準値 0.5~1.6mmol/l)。

凝固系検査：PT-INR 1.0, APTT 34.7 秒(対照 30.0),

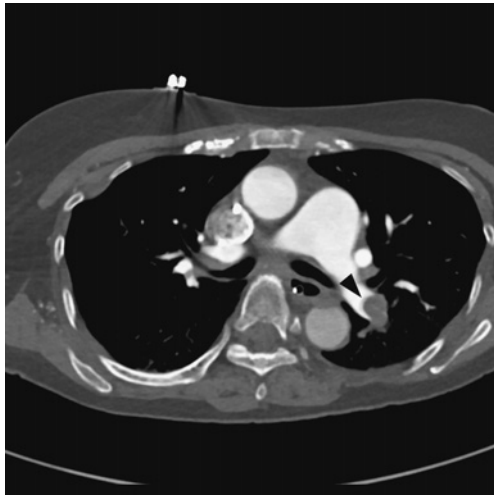


図1 入院時CT
矢頭が血栓像

FDP 107.9 μ g/ml, フィブリノゲン 310mg/dl, ATIII 82%.

胸腹部CT: 左右の肺動脈に造影欠損を認めた(図1). 右大腿動静脈から ECMO カテーテルが挿入されているが, 刺入部周囲やその他のスペースに明らかな血腫形成は認めなかった. 胸骨圧迫に伴う肋骨骨折や臓器損傷も認めなかった.

入院後経過: 抗凝固療法を開始していないにもかかわらず右鼠径部の皮下血腫が出現し次第に増大してきた. 輸血を行いながら用手圧迫を試みるも止血に難渋した. 来院2時間後時点の採血で著明な凝固障害 (PLT $10.6 \times 10^4/\mu$ l, PT-INR 1.6, APTT 116秒, フィブリノゲン 64mg/dl, D-dimer 117.9 μ g/ml) を認めた. 急性期 DIC スコア5点で DIC と診断した. 線溶亢進による DIC と考え輸血による補充療法を継続するも ECMO の流量が不安定となった. 止血が得られなければ致命的であると判断しフィブリノゲン製剤を使用した. フィブリノゲン製剤 3g 投与したところ, 次第に出血は治まった. フィブリノゲン製剤投与後の採血では PT-INR 1.1, APTT 37.2秒, フィブリノゲン 190mg/dl と改善していた. この時点で来院5時間程度であり, 合計で濃厚赤血球液4単位, 新鮮凍結血漿8単位を投与した(図2).

第1病日に貧血の進行なく, 呼吸・循環動態が安定したため来院後16時間で ECMO を離脱した. カテーテルは外科的に抜去し少量の出血で終了となった. ECMO 離脱時までに総輸血量は濃厚赤血球液14単位, 新鮮凍結血漿12単位であった. 同日施行した下肢超音波検査で両下肢に深部静脈血栓を認めたが, 下大静脈フィルターは留置しなかった. また, プロテインC 活性 104%, プロテインS 抗原量 69%, ループスアンチ

コアグラント 1.19 (希釈ラッセル蛇毒時間法), 抗カルジオリピン IgG 抗体 8U/ml 以下, 抗カルジオリピン β 2 グリコプロテイン I 複合体抗体 0.7U/ml 以下で血栓性素因は認めなかった. 今回は捻挫による安静臥床・座位が下肢静脈血栓形成の原因と考えた.

第2病日にフォンダパリヌクスナトリウムの皮下注を開始し, その後リバーロキサバンの内服に変更した. さらに, 鎮静を中止し意識レベルの確認を行った.

第3病日に造影CTを再検したところ, 入院時よりも血栓の縮小を認めた(図3).

鎮静中止後は日ごとに意識レベルの改善を認め, 第6病日に抜管した.

第7病日に一般病棟転棟し, 第23病日に神経脱落所見なく独歩退院した.

考 察

心肺停止症例に対して ECPR は有効な手段であるが, 緊急時の処置であり出血性合併症が多いと言われて²⁾³⁾. VA-ECMO 使用時には ACT を 180~200 秒前後にコントロールするよう推奨されているが⁴⁾, 実際には出血性合併症により抗凝固療法を行えない場合もある. 本症例でもやむを得ず抗凝固療法は施行しなかったが, 血液癒合性ポリマーコーティングが施された CAPIOX[®] (テルモ) 回路を用いており, ECMO のフローも 2l/min を下回らないように管理したことで血液凝固は起こらなかった. 回路内凝固の予防のためにヘパリンの少量投与は検討すべきであった.

大谷らは肺血栓促成症による心肺停止症例に対して VA-ECMO を導入し, 線溶亢進型 DIC を呈し止血に難渋した症例を報告している⁵⁾. DIC に陥る原因としては組織低灌流や虚血に伴う内因性線溶物質の産生が関与しているとしているが⁵⁾⁶⁾, 本症例でも同様の機序で線溶亢進が起こったものと考えられる. 本症例は来院時には急性期 DIC スコアからは DIC 診断基準を満たしておらず, 経過中にトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex, TAT) やプラスミン- α 2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex, PIC) を測定していないため DIC に発展していたかどうか定かではない. DIC に発展していなかったとするならば, 肺動脈に巨大血栓が形成されフィブリノゲンが消費されたこと, 心肺停止に陥ったことで線溶亢進が起こったことが推察される. そのことでフィブリノゲンの著明な低下が起こり, 出血量が結果的に増加した可能性がある. DIC に発展していたかどうか判断するために TAT や PIC, 可溶性フィブリンなどの値は測定しておくべきであった.

線溶亢進型 DIC による出血に対しては新鮮凍結血漿による凝固線溶因子の補充療法が主な治療となるが,

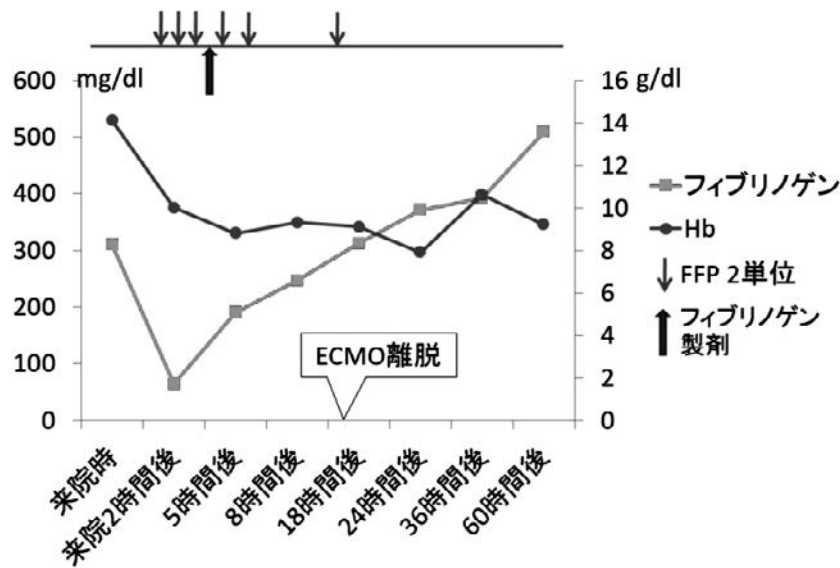
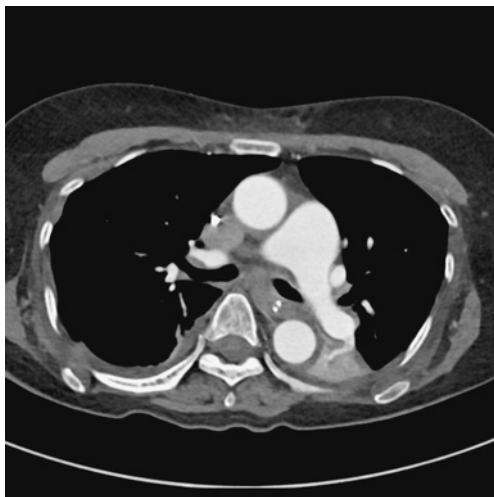


図2 経過表

図3 第3病日CT
肺動脈の血栓は縮小していた。

血液型判定や感染症検査にかかる時間や解凍に要する時間を考えると、その間にも消耗性・希釈性の凝固障害は進展し、致命的となる。近年では保険適用外であるが胸部大血管手術中の出血や産科危機的出血、外傷性出血に対してフィブリノゲン製剤の使用が有効であるとの報告が散見される^{7)~10)}。フィブリノゲン濃度を急速に上げることによって一次止血を促進し、止血を早める効果が期待でき、結果として輸血の使用量を減らすことができる可能性がある。本症例においても、致命的な大量出血と凝固障害に対して速やかにフィブリノゲン製剤を投与したことで、新鮮凍結血漿の投与量を減らすことができた可能性がある。輸血の使用を制限できたことで、大量輸血に伴う様々な合併症を回避

できたことが、本症例の経過により影響を及ぼしたかもしれない。

肺血栓塞栓症の治療は抗凝固療法となり、フィブリノゲン製剤の投与は血栓形成を促進し病態を悪化させる可能性があるため投与は基本的に禁忌となっている。しかし、フィブリノゲン製剤が血栓塞栓症を増加させなかったという報告もあり¹¹⁾¹²⁾、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン¹³⁾が発表されたことも併せて今後適応拡大が見込まれる。ただし、現時点では保険適用外使用となるため、使用に際しては本人、家族に承諾を得ることが望ましい。本症例では緊急のため事前同意は得られておらず、事後に本人および家族に承諾を得て後日医療安全部および倫理委員会に報告して了承を得た。ECMOを必要とするような症例では、致命的な大量出血がある場合や出血によってECMO流量が安定せず循環虚脱してしまう場合には止血を優先してフィブリノゲン製剤の使用に踏み切ることも考慮すべきと考えられた。

まとめ

VA-ECMO導入後に出血傾向を呈した肺血栓塞栓症を経験し、フィブリノゲン製剤を使用し救命した。本症例のような状況ではフィブリノゲン製剤の使用は止血を早め、輸血使用量を減らすことができる可能性がある。一方で、血栓形成も懸念され投与には慎重な検討と症例の蓄積が必要と考えられる。

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) 日本循環器学会ホームページ：肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断，治療，予防に関するガイドライン(2017年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf.
- 2) Iwashita Y, Yukimitsu M, Matsuduki M, et al: Use of fixed, body weight-unadjusted loading dose of unfractionated heparin for extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. *J Intensive Care*, 3: 33, 2015.
- 3) Hashiba K, Okuda J, Maejima N, et al: Percutaneous cardiopulmonary support in pulmonary embolism with cardiac arrest. *Resuscitation*, 83: 183—187, 2012.
- 4) 日本循環器学会ホームページ：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン(2009年改訂版).
http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf.
- 5) 大谷尚之, 松岡玲子, 酒井和也, 他：経皮的心肺補助装置装着後に合併した線溶亢進型播種性血管内凝固のため，抗凝固療法を回避して救命した肺血栓塞栓症の1例. *日救急医学会誌*, 28: 230—235, 2017.
- 6) Wada T, Gando S, Ono Y, et al: Disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype predicts the outcome of patients with out-of-hospital cardiac arrest. *Thromb J*, 14: 43, 2016.
- 7) 藤井 祐, 石田祐基, 西脇公俊：胸部大血管手術のフィブリノゲン製剤使用の現状. *麻酔*, 66: 1043—1050, 2017.
- 8) 木倉陸人, 當別當庸子, 上原博和, 他：胸部大血管手術におけるフィブリノゲン補充療法の有効性と適応 後方視的コホート研究. *麻酔*, 66: 376—382, 2017.
- 9) 網谷 謙, 石山実花, 伊藤史織, 他：フィブリノゲンの値を観察し，濃縮フィブリノゲン製剤を投与することで良好に管理しえた産科播種性血管内凝固症候群(DIC)の1症例. *麻酔*, 66: 856—858, 2017.
- 10) 山本晃士, 山口 充, 澤野 誠, 他：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. *日本輸血細胞治療学会誌*, 63: 135—139, 2017.
- 11) Fominskiy E, Nepomniashchikh VA, Lomivorotov VV, et al: Efficacy and Safety of Fibrinogen Concentrate in Surgical Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30: 1196—1204, 2016.
- 12) Solomon C, Groner A, Ye J, et al: Safety of fibrinogen concentrate: analysis of more than 27 years of pharmacovigilance data. *Thromb Haemost*, 113: 759—771, 2015.
- 13) 宮田茂樹, 板倉敦夫, 上田裕一, 他：大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン. *日本輸血細胞治療学会誌*, 65: 21—92, 2019.

A CASE OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM TREATED WITH FIBRINOGEN CONCENTRATE FOR BLEEDING TENDENCY AFTER VA-ECMO

Ginga Suzuki, Ryo Ichibayashi, Masayuki Watanabe, Kota Sakai, Saki Yamamoto and Mitsuru Honda

Critical Care Center, Toho University Medical Center Omori Hospital

Abstract:

Immediate treatment with percutaneous cardiopulmonary support (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: VA-ECMO) should be considered for patients with circulatory collapse due to pulmonary thromboembolism. However, bleeding complications can occur during ECMO. A 65-year-old woman was admitted to our hospital with a chief complaint of sudden low back pain. VA-ECMO was immediately started as initial treatment because the patient underwent cardiopulmonary arrest just before arrival. We observed a defect in her pulmonary artery by contrast-enhanced CT and diagnosed her with pulmonary thromboembolism. She was admitted to the ICU, and subsequently underwent massive bleeding from the VA-ECMO catheter insertion site. Because the patient showed critical hypofibrinogenemia (e.g., 64mg/dl), she was administered 3g of fibrinogen concentrate. The fibrinogen supplementation reduced the bleeding and made it possible to remove the patient from ECMO after stabilization of hemodynamics. Anticoagulation treatment was started the day after the procedure, and she was extubated on the 6th day of admission, and discharged on the 23rd day. Hemorrhagic complications as a result of VA-ECMO, conducted for recovery from cardiopulmonary arrest, can be treated with early administration of fibrinogen concentrate to achieve hemostasis and improve patient condition.

Keywords:

pulmonary embolism, fibrinogen concentrate, ECMO