

2017年日本における大量出血・大量輸血時の凝固障害に対する輸血治療の実態

野呂 光恵 植松 正将 阿南 昌弘 今井 厚子 大木 浩子
田坂 大象 山本 晃士

キーワード：大量輸血，凝固障害，クリオプレシピテート，フィブリノゲン濃縮製剤

はじめに

手術，出産や重症外傷患者において大量出血・大量輸血により招来される希釈性凝固障害に対し，わが国では従来，新鮮凍結血漿（以下，FFP）の投与が一般的であった。しかし近年，希釈性凝固障害の本態が高度な低フィブリノゲン血症であることが明らかとなりつつあり¹⁾，わが国でも濃縮フィブリノゲンを補充する治療が普及してきている^{2)~5)}。

今回，日本輸血・細胞治療学会が行った「平成29年度血液製剤使用実態調査」⁶⁾のアンケート結果より，大量出血・大量輸血時の凝固障害に対してどのような輸血治療が行われているのか，主にクリオプレシピテート（以下，クリオ）およびフィブリノゲン濃縮製剤（以下，Fib 製剤）の使用実態に焦点を当てて解析を行った。

なお本論文は，日本輸血・細胞治療学会が編集した「平成29年度血液製剤使用実態調査（基本調査）データ集」をもとにまとめたものであり，転載にあたって日本輸血・細胞治療学会の許諾承認を得ている。また本論文の内容は，第156回埼玉医科大学総合医療センター倫理委員会にて平成31年4月4日に承認済み（申請番号：2092）である。

対象と方法

日本赤十字社より輸血用血液製剤が供給された医療機関を対象として，日本輸血・細胞治療学会が実施した「平成29年度血液製剤使用実態調査」のアンケート集計結果よりデータを抽出した。

2017年1月から12月までの期間において，24時間以内に赤血球製剤（以下，RBC）を10単位以上輸血した症例（以下，R10症例）の有無と，R10症例を経験した施設における大量出血・大量輸血時のFFP，クリオ，Fib 製剤の使用実態について解析した。

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るが，本報告ではR10症例を大量輸血症例と定義した。また，病床数は規模により299床以下，300~499床，500床以上の3群に分けて解析した。

なおFib 製剤の使用実態について，血液内科による使用（施設数：7，件数：70）と回答数にフィブリン糊等の組織接着剤が含まれていると考えられた499床以下のその他の診療科における使用（施設数：11，件数：765）は集計から除外した。

結 果

1. R10症例の有無（図1）

「平成29年度血液製剤使用実態調査」では，5,092施設から回答が得られ，調査期間中にR10症例があった施設は942施設（全体の18.5%），R10症例がなかった施設は3,431施設，不明は719施設であった。病床数別にそれぞれの施設数を図1に示す。R10症例があった施設は，299床以下では8.2%だが，300~499床は73.8%，500床以上では93.3%となり，300床以上の施設を合計すると81.1%であった。

2. 大量出血・大量輸血時の凝固障害に対する使用製剤（図2）

調査期間中にR10症例を経験した942施設中905施設から大量出血・大量輸血時の凝固障害に対する使用製剤について回答があった。FFP 単独投与：775施設（85.6%），FFP+クリオ（図中ではCryo）：34施設（3.8%），FFP+Fib 製剤（図中ではFib）：83施設（9.2%），FFP+クリオまたはFFP+Fib 製剤：13施設（1.4%）であった。クリオもしくはFib 製剤を使用した施設は，299床以下では25施設（7.2%），300~499床は39施設（12.3%），500床以上でも66施設（27.3%）ほどで，全体では130施設（14.4%）であった。多くの施設は，大量出血・大量輸血時に濃縮フィブリノゲンを使用せず，

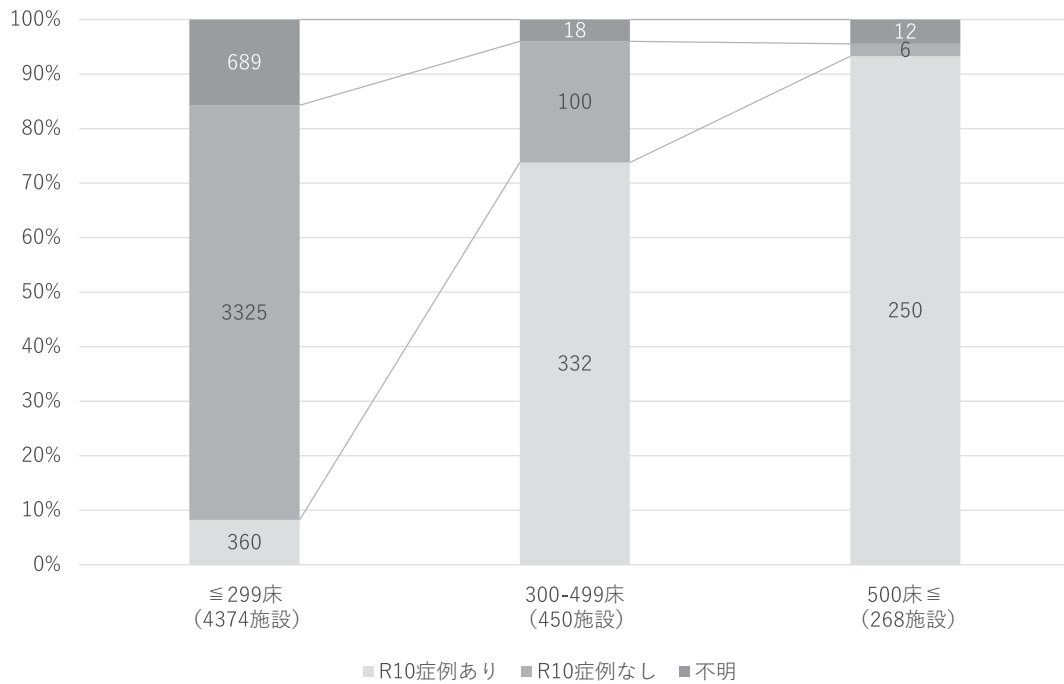


図1 病床数別 R10 症例の有無 (5,092 施設)

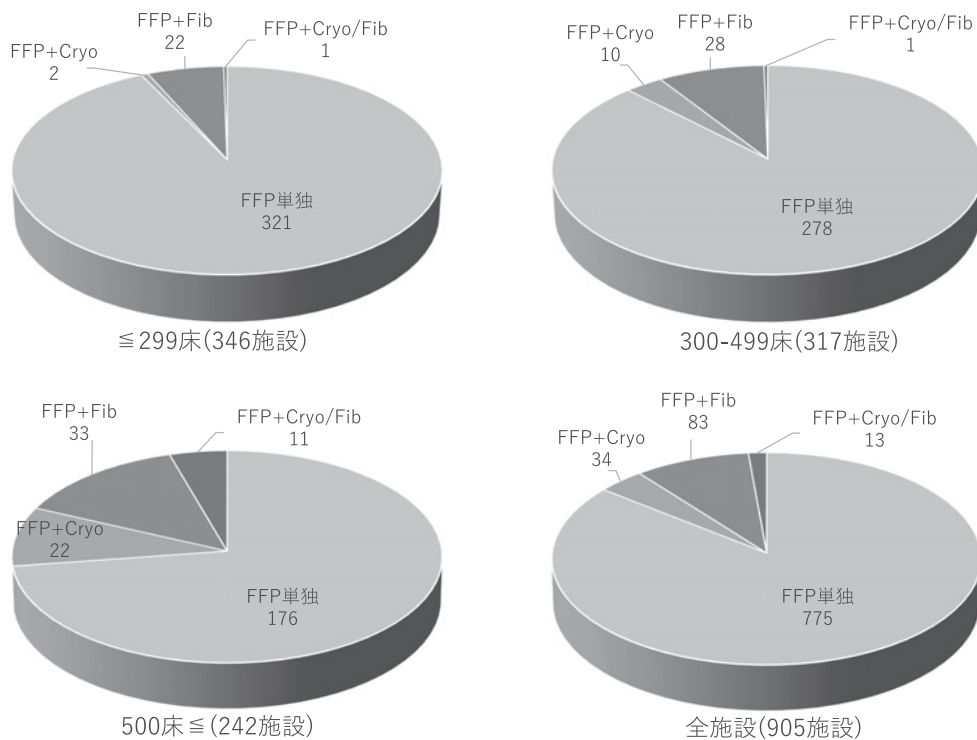


図2 病床数別 大量出血・大量輸血時の凝固障害に対する使用製剤

FFP 単独投与で対応していた。

3. クリオおよび Fib 製剤の使用実態 (図3, 図4)

R10 症例を経験した施設におけるクリオおよび Fib 製剤の使用実態については、クリオが2,000件、Fib 製剤は血液内科による使用(施設数:7, 件数:70)と

499 床以下でのその他の診療科における使用(施設数: 11, 件数:765)を除くと1,350件使用されていた。

1) 病床数別使用件数 (図3)

299 床以下の施設ではクリオの使用はなく、Fib 製剤のみ使用されていた。しかし、300~499 床における使

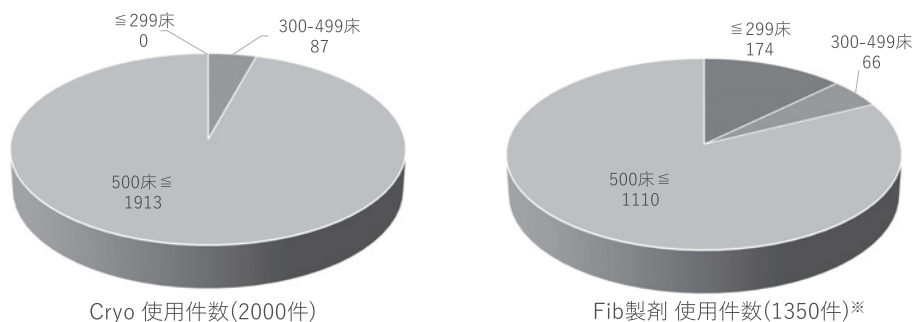
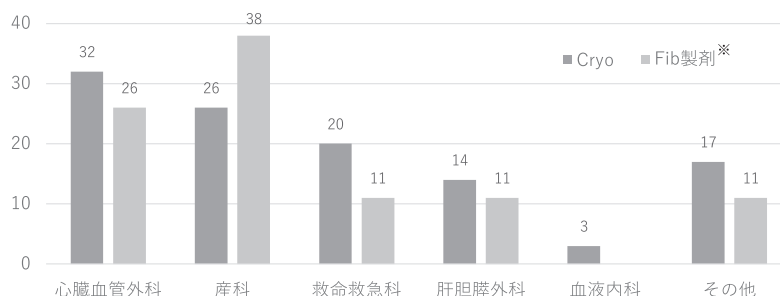


図3 病床数別 クリオプレシピテートおよびFib 製剤の使用実態
 ※Fib 製剤使用件数：血液内科（70件）と499床以下のその他の診療科（765件）を除外

a 使用施設数 (※Fib製剤使用施設数：血液内科(7施設)と499床以下のその他の診療科(11施設)を除外)



b 使用件数 (※※ Fibrinogen使用件数：血液内科(70件)と499床以下のその他の診療科(765件)を除外)

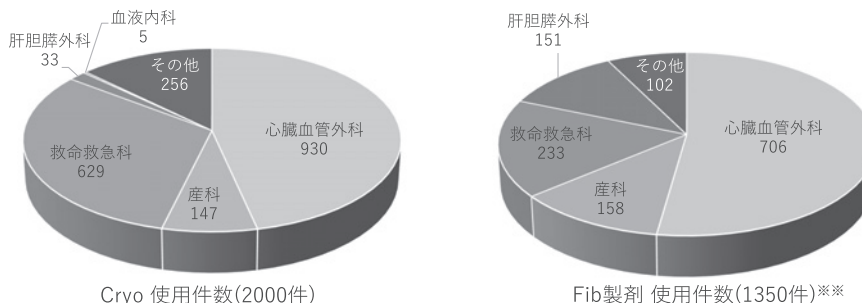


図4 診療科別 クリオプレシピテートおよびFib 製剤の使用実態

用件数では、クリオはFib 製剤の約1.3倍、500床以上では約1.7倍多く使用されていた。

2) 診療科別使用施設数 (図4a)

クリオおよびFib 製剤を使用した施設数は、心臓血管外科（小児を含む）では32施設および26施設、産科では26施設および38施設、救命救急科では20施設および11施設であり、この3科の占める割合が多かった。また、心臓血管外科や救命救急科ではクリオを使用した施設が多いのに対し、産科ではFib 製剤を使用した施設が多かった。

3) 診療科別使用件数 (図4b)

使用件数は心臓血管外科、産科、救命救急科の3科での件数が、クリオは85.3%、Fib 製剤は81.3%を占めていた。

心臓血管外科での使用件数は、クリオ930件（全体の46.5%）に対しFib 製剤706件（52.3%）と、クリオが約1.3倍多かった。調査期間中の心臓手術の件数は91,565件⁹⁾と報告されており、クリオ及びFib 製剤のいずれかの製剤が使用されたのは、全症例の1.8%（1,636件）であった。産科におけるFib 製剤の使用件数は158件、クリオは147件でほぼ同数であった。救命救急科では、クリオの使用件数629件に対しFib 製剤は233件であり、クリオが約2.7倍使用されていた。その他の診療科について、クリオは17施設：256件、Fib 製剤は11施設：102件の報告があったが、診療科の詳細などは不明であった。

考 察

R10 症例を経験した施設の割合は、299 床以下の小規模な医療施設では 8.2% に過ぎないが、300 床以上の施設を合計すると 81.1% が経験しており、多くの医療施設で大量出血への対応を迫られている実態が明らかとなった (図 1)。

一方、大量出血・大量輸血時の凝固因子補充にクリオおよび Fib 製剤を使用している施設は 130 施設と全体の 14.4% に過ぎず、85% を超える施設が FFP 単独での対応であった (図 2)。わが国における大量出血時の凝固障害に対する止血目的の輸血治療は、まだまだ不十分である実態が浮き彫りとなる結果であった。特に 499 床以下の比較的小規模な施設でクリオを使用する施設が少なかった背景には、輸血部スタッフの不足によりクリオの院内製造ができない等の事情が考えられる。一方、Fib 製剤の使用は保険適用外であり、院内採用が難しいという施設は多いであろう。しかし Fib 製剤は安全性の高い血漿分画製剤であり⁷⁾、保管や備蓄の負担が少なく有効期限も長いことに加え、血液型に関係なく使用できるという使いやすさがある⁸⁾⁹⁾。これらの点に加え、施設自体の方針や、心臓手術や産科領域など医療上のニーズの高さによって、たとえ保険適用外であっても Fib 製剤の納入・使用に踏み切る施設もある^{10)~12)}。なお、調査期間中にクリオ・Fib 製剤いずれかの製剤を使用した症例数は 3,350 件に達し、全国で 1 日に約 9 例の使用症例があったことを示している (図 3, 図 4b)。

クリオおよび Fib 製剤を使用した診療科別の解析によると、いずれの製剤も心臓血管外科、産科、救命救急科での使用が多くを占めていた。(図 4)。これは欧米での使用実態と同様であり^{13)~17)}、これら 3 領域では高度な低フィブリノゲン血症をきたす症例が多いことを示唆している。また、産科での濃縮フィブリノゲンの使用は施設数、件数ともに Fib 製剤のほうがクリオに比較して多かったのに対し、心臓血管外科、救命救急科ではクリオのほうが優位であった。その理由として、産科領域ではクリオの院内製造が難しい小規模施設でも Fib 製剤なら入手・使用が可能であること、救急領域では重症外傷患者に対し抗線溶剤トラネキサム酸に加えて線溶阻害作用を有するクリオの投与がより有効性を発揮すると考えられること¹⁸⁾、もしくは保険適用外の Fib 製剤使用が回避されていること、などが挙げられる。保険適用拡大によって Fib 製剤の入手・使用が一般的に可能となれば、救急・外傷領域での Fib 製剤の使用も増加する可能性は十分に考えられる¹⁹⁾²⁰⁾。

今回の調査結果からは、大量出血・大量輸血時におけるクリオ・Fib 製剤の投与実態の概要は把握できるが、1 施設ごとの詳細なデータがないため、より具体的な検

証ができなかった。調査項目には「クリオ・Fib 製剤の投与基準、1 回の投与量」などの設問があるが、公表されているデータは「施設数、使用件数 (最小値、最大値、合計値、平均値、標準偏差)」でしかない。それ故、各施設での「投与トリガーとする Fib 値、投与製剤の種類別、1 回の投与量」がわからず、調査結果のまとめに反映できなかった。全国調査の集計結果では 1 施設ごとのデータを公表することは現実的に不可能であるかもしれないが、病床数別のデータだけでも明確となれば、大量出血・大量輸血時の低フィブリノゲン血症に対し、どのタイミングでどのような治療介入が行われているのかが解析可能となり、わが国の現状がより具体的に明らかになると期待される。

結 語

2017 年の全国アンケート調査により、わが国での大量出血・大量輸血時の凝固障害に対する輸血製剤の使用実態の概要が明らかとなった。クリオ・Fib 製剤は大量出血・大量輸血時の凝固障害、特に高度な低フィブリノゲン血症の改善には欠くことのできない製剤であるが、多くの施設で使用されておらず、止血目的の輸血治療はまだまだ不十分である。今後、供給面の充実や適用拡大によって使用の普及が期待されるが、そのためには、使用実態の詳細を明確にしてその有効性を検証していくことが必要である。

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) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT: Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, 51: 389–405, 2014.
- 2) 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—クリオプレシペ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.
- 3) 岩尾憲明, 須波 玲, 大森真紀子, 他: 産科大量出血に対するクリオプレシペートの有用性. *日本輸血細胞治療学会誌*, 58: 486–491, 2012.
- 4) 岩下義明, 山本章貴, 鈴木 圭, 他: 外傷患者に対するクリオプレシペートの使用経験. *日本集中治療医学会誌*, 22: 23–26, 2015.
- 5) 山本晃士, 松永茂剛, 澤野 誠, 他: 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. *日本輸血細胞治療学会誌*, 63: 625–629, 2017.

- 6) 日本輸血・細胞治療学会：平成 29 年度血液製剤使用実態調査データ集。
<http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/uploads/2019/01/59af7ddad2d2428cff13c13fcff2b6cc.pdf> (2018 年 3 月現在).
- 7) 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.
- 8) Rahe-Meyer N, Sørensen B: Fibrinogen concentrate for management of bleeding. *J Thromb Haemost*, 9: 1–5, 2011.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH: Cryoprecipitate therapy. *Br J Anaesth*, 113: 922–934, 2014.
- 14) Wikkelsø A, Lunde J, Johansen M, et al: Fibrinogen concentrate in bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD008864, 2013.
- 15) Miceli A, Ranucci M, Glauber M: Fibrinogen concentrate as first-line hemostatic treatment for the management of bleeding in complex cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 151: 383–384, 2016.
- 16) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, 17: R76, 2013.
- 17) Glover NJ, Collis RE, Collins P: Fibrinogen concentrate use during major obstetric haemorrhage. *Anaesthesia*, 65: 1229–1230, 2010.
- 18) Cushing MM, Fitzgerald MM, Harris RM, et al: Influence of cryoprecipitate, Factor XIII, and fibrinogen concentrate on hyperfibrinolysis. *Transfusion*, 57: 2502–2510, 2017.
- 19) Yamamoto K, Yamaguchi A, Sawano M, et al: Pre-emptive 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*, 4: 271–277, 2017.

NATIONWIDE QUESTIONNAIRE SURVEY ON TRANSFUSION THERAPY FOR COAGULOPATHY IN MASSIVE HEMORRHAGE IN 2017

Mitsue Noro, Seishou Uematsu, Masahiro Anan, Atsuko Imai, Hiroko Oki, Taizo Tasaka and Koji Yamamoto

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

Keywords:

massive transfusion, coagulopathy, cryoprecipitate, fibrinogen concentrate