大量出血時における濃縮フィブリノゲン製剤, クリオプレシピテートの有効性

高松 純樹*

Effective treatment for massive bleeding with fibrinogen concentrate or cryoprecipitate

Junki TAKAMATSU*

Key words: massive bleeding, fibrinogen concentrate, cryoprecipitate, coagulopathy, acquired hypofibrinogenemia

1. はじめに

出血には、主として血管の破綻による物理的出血（局所出血）と止血に関する血液成分の異常のために起こる全身性出血傾向によるものとがある。物理的出血では局所処置（局所止血）が第一義的であり、血小板や血漿製剤に投与を行っても止血はできない。一方、その出血の原因が止血に関する血小板、凝固因子及びその制御因子などの欠乏または機能異常による出血の場合には欠乏もしくは機能異常を呈している成分（時には複数）の十分な補充が必要であり、輸血の重要な役割である。

2. 大量出血による凝固異常

循環血液量、あるいはそれを超える大量出血の結果その対応として、血小板数の減少、機能異常や凝固異常がしばしば認められる^{1) 2)}。表 1 には出血量と止血に必要な血小板、凝固因子の低下の関係を示す³⁾。表でもわかるように、フィブリノゲンに関していえば 140 パーセントつまり循環血液量の 1.4 倍の出血に対してフィブリノゲンを含む製剤を投与しなければ、止血に必要な血中濃度、約 100mg/dl を保てなくなることを示している。一方、血小板やその他の凝固因子ではいずれも 200 パーセント以上、すなわち循環血液量の

2 倍を超える出血で問題となる。その病態生理としては、第一は大量出血時に輸血される全血製剤あるいは、赤血球濃厚液（RCC）では血小板や凝固因子が十分含有されていないために、赤血球の補充のみでは、結果的に血小板、凝固因子あるいはその両方が欠乏・枯渇するためであり、このような希釈性の凝固障害が引き起こされ適切な治療がなされなければ、重篤な結果となる。第二はショック、あるいは基礎疾患に基づく DIC による凝固因子の消費による凝固異常が考えられる。さらには大量に投与される晶質液、あるいは膠質液による希釈の影響や、低体温による血小板機能低下あるいは凝固反応の低下も考えられる。

3. 大量出血に対する治療

大量出血時における凝固異常では、フィブリノゲン値は循環血液量の 1.4 倍程度で止血に支障をきたす程度まで低下することはすでに述べた。したがって、最も問題となるのは凝固の最終物質であるフィブリノゲンの補充をどのように行うかである。新鮮凍結血漿（FFP）に含まれるフィブリノゲン濃度はヒト血漿と同程度もしくは抗凝固剤の影響でより低く、またドナー個人差による濃度差が大きい上に、溶解から投与まで時間がかかり、一気に止血できるレベル（150~200mg/dl 以

*愛知県赤十字血液センター [〒 489-8555 瀬戸市南山口町 539-3]

Aichi Red Cross Blood Center

[539-3 Minami-yamaguchi-cho Seto, Aichi Japan, 489-8555]

Tel: 0561-84-1131 Fax: 0561-84-3912 e-mail: j-takamatsu@aichi.bc.jrc.or.jp

表1 出血量と止血に必要な最低濃度の関係

因子	最低濃度	出血量 (%)*
Platelet	$50 \times 10^3/\text{mm}^3$	230 (169-294)
Fibrinogen	1.0g/l	142 (117-169)
Prothrombin	20%**	201 (160-244)
Factor V	25%**	229 (137-300)
Factor VII	20%**	236 (198-277)

* : 正常循環血液量値との割合

** : 正常値との割合

(Hiippala ST et al. : Anesth Analg **81** : 360-365, 1995.)

術中出血量 : 6664ml 輸血量 : RCC 32U, FFP 75U, PC 70U 手術時間 : 16時間

11:33 オペ開始 17:30 CPB離脱 3:38 オペ終了

図1A 71歳女性 : 解離性大動脈瘤 (弓部大動脈置換術) (FFPのみ使用例)

術中出血量 : 1677ml 輸血量 : RCC 4U, クリオ30U, PC 40U 手術時間 : 8時間

10:36 オペ開始 CPB離脱 18:45 オペ終了

図1B クリオプレシピテート投与症例
72歳男性 : 上行胸部大動脈瘤 (上行大動脈置換術)

総出血量 : 10027ml 輸血量 : RCC 14U, FFP 10U, PC 20U 手術時間 : 10.5時間

9:44 オペ開始 20:15 オペ終了

図1C フィブリノゲン製剤投与症例
64歳男性 : 胸腹部大動脈瘤 (切迫破裂)

上) にまで上昇させることには不適切かつ不十分である。このような目的にはフィブリノゲンを高濃度に含有する濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート (クリオ) ^{脚注)} を短時間に投与することがもっとも合理的と考えられる⁴⁾。現在我が国においては、フィブリノゲンの補充療法にはFFPのみが保険適応となっており、濃縮フィブリノゲン製剤あるいはクリオプレシピテートは保険診療上使用できない。もちろん保険適応がないことは生物学的に無効であることを意味しているわけではないことは言うまでもない。

図1には名古屋大学病院における胸部 (一部胸腹部) 大動脈瘤手術時の大量出血例に対するFFP, 濃縮フィブリノゲン製剤もしくはクリオを使用した代表的な症例を呈示する。図1AはFFPにてフィブリノゲン補充を行った症例であり, 人工心肺離脱後大量のFFP, 血小板製剤(PC)を投与したにもかかわらずフィブリノゲン値や血小板数は改善せず良好な止血も得られず, 人工心肺離脱後さらに10時間以上を要した。クリオを使用した図1Bではフィブリノゲン値はやや高値であったが, クリオ投与後速やかにフィブリノゲン値は上昇し, 人工心肺離脱後4時間後には手術を終了した。手術開始後すでに10000ml前後出血した例では, フィブリノゲン値は100mg/dl以下となり著しい出血もみられたので, フィブリノゲン濃縮製剤をFFPとともに投与したところ, 図1Cにみられるようにフィブリノゲン値は速や

脚注) クリオプレシピテート (クリオ) : 新鮮凍結血漿 (FFP) を4℃の冷蔵庫内にて1~2日間かけてゆっくりと解凍して, 遠心操作すると, クリオプレシピテートと称される沈殿物が得られる。この沈殿物には第VIII因子や第XIII因子など分子量の大きな凝固タンパクやフィブリノゲン, フォンビレブランド因子, フィブロンectinなどの接着性タンパクが含まれている。クリオ分画を再度37℃に加温すれば速やかに溶解するので, 上清を除き再凍結しておけば元のFFPの有効期限以内に使用できる。5単位のFFPから作成したクリオでは, ドナーのフィブリノゲン濃度に依存するが, 容量として約10倍以上濃縮された, 約1グラム前後のフィブリノゲンが得られる。かつては血友病治療に用いられていたが, 現在ではもっぱらフィブリノゲンの補充療法用に米国を中心に用いられている。

図2 大量出血 (>4000ml) or 大量輸血 (RCC >20U) 症例における出血量・輸血量 (06~08)

かに上昇し，その後の出血も 200ml 以下で，人工心肺離脱後 1 時間で手術は終了した。

4. 濃縮フィブリノゲン製剤，クリオ使用による出血・輸血量の推移

図2には名古屋大学病院における大量出血を来す2つの代表的疾患の経時的な平均出血量と平均輸血量を示す。2005~2006年はほとんど濃縮フィブリノゲン，クリオを使用していない時期であり，2008年は積極的に使用している時期で，2007年はその中間に当たる。図でも明らかなように，胸部外科手術（ほとんどが胸部大動脈瘤），肝臓移植手術において出血量，輸血量ともに半減している。

このように大量出血による凝固異常，特にフィブリノゲン値の減少による出血—さらに減少—また出血という悪循環を断ち切ることで出血量，輸血量は減少し，結果として周術期の死亡例もほとんどみられなくなった。

5. まとめ

24時間以内に循環血液量を超える大量出血時にはその原因がいかなるものであれ，もともと凝固能に異常がない患者であっても，凝固因子の漏出，産生不足を生じ，結果として凝固因子が枯渇し，さらに大量出血を来することが明らかにされて

いる。基礎疾患が大血管病変や，肝疾患，産科DICの場合にはさらに出血が顕著となり致命的なこともある。従って，このような病態においては積極的な検査（特にフィブリノゲン値と血小板数）を施行し，早め早めの対応が求められる。

フィブリノゲンは凝固の最終基質であり，代替となる因子はないにもかかわらず循環血液量の1.4倍前後の出血で止血レベル以下に低下する。このような病態には輸血療法による止血以外に方法はないが，濃縮フィブリノゲン製剤もしくはクリオにより短期間（一気に）にフィブリノゲン値を上昇させる積極的なフィブリノゲン補充が必要である。

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) 高松純樹：周術期における輸血療法—総論。医学のあゆみ「周術期輸血療法 UPDATE」**224**：183-189, 2008.
- 2) 山本晃士：大量出血（希釈性凝固障害）に対する輸血療法。医学のあゆみ「周術期輸血療法 UPDATE」**224**：205-209, 2008.
- 3) Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* **81**：360-365, 1995.
- 4) 山本晃士，西脇公俊，加藤千秋，花井慶子，菊地良介，柴山修司，棚野正人，木内哲也，上田裕一，高松純樹：術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療—クリオプレシピテ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.