外傷性凝固障害におけるフィブリノゲン

早川峰司*

早川峰司

Fibrinogen in trauma-associated coagulopathy

Mineji HAYAKAWA

要約：フィブリノゲンはフィブリンの唯一の基質であるため、他に代償する凝固因子がなく、止血のために不可欠な蛋白質である。このため、フィブリノゲン以外の凝固因子が潤沢に存在していてもフィブリノゲン自体が不足していれば適切な止血を得ることができない。重症外傷では、フィブリノゲンの低下が早期から生じており、フィブリノゲンの低下は、その後の大量出血や生命予後の悪化と強く関係している。この重症外傷におけるフィブリノゲン低下の機序として、①凝固活性化に伴う消費、②線溶亢進に伴う分解、③輸液/輸血療法による希釈、が考えられている。重症外傷における抗線溶薬の投与の有益性が報告されている。フィブリノゲンの補充療法としては、新鮮凍結血漿が中心となるが、フィブリノゲン濃縮製剤の有益性も検討されている。

1997年 北海道大学医学部を卒業 麻酔科研修を3年間
2000年～ 市立札幌病院 救命救急センター 勤務
2003年～ 北海道大学病院 先進急性期医療センター 勤務
2004年～ 北海道大学病院 先進急性期医療センター 助教
現在に至る

Key words: coagulopathy, massive bleeding, fibrinolysis, fibrinogenolysis, disseminated intravascular coagulation

1. はじめに

フィブリノゲンは、血漿中に 150～450 mg/dL (約 10 μ mol/L) 存在する止血のために不可欠な蛋白質である¹⁻³⁾。フィブリンの唯一の基質であるため、他に代償する凝固因子がなく、フィブリノゲン以外の凝固因子が潤沢に存在していてもフィブリノゲンが不足していれば、適切なフィブリン血栓の形成を得ることはできない¹⁻³⁾。また、フィブリノゲンは、活性化した血小板の GP IIb/IIIa 受容体に結合することにより、von Willebrand 因子と同様の血小板凝集を促進させる作用も有する¹⁾。このため、止血が重要となる重症外傷の急性期には、フィブリノゲンの役割は非常に重要なものとなる^{2,4)}。

2. 受傷直後のフィブリノゲン

止血血栓の形成に重要な役割を有するフィブリノゲンであるが、重症外傷では、輸液による希釈の影響のない受傷直後から、フィブリノゲンの低下を認めることが報告されている⁵⁻¹¹⁾。近年のヨーロッパのガイドラインでは、重症外傷後に維持すべき止血関連検査値の閾値として、フィブリノゲン値は 150～200 mg/dL 以上、血小板数は 50×10^9 /L (頭部外傷合併時は 100×10^9 /L) 以上、PT-INR は 1.5 以下などを提示している^{12, 13)}。重症外傷患者における搬入時止血関連検査では、フィブリノゲンは PT-INR や血小板などの一般的な止血関連検査よりも高頻度にガイドラインで示されている閾値を超えて異常値を示すことが報告されている(図 1)⁵⁾。また、このような重症外傷における搬入時のフィブリノゲン値の低下は、その後の大量出血や生命予後の悪化と強く関係している^{6-8, 14)}。Inaba らは、260 名の重症外傷患者のうち、54 名(21%)で搬入時のフィブリノゲンが

*責任者連絡先：

北海道大学病院先進急性期医療センター
〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目
Tel: 011-706-7377, Fax: 011-706-7378
E-mail: mineji@dream.com

図1 重症外傷における一般止血関連検査の異常値の頻度とタイミング
(文献5から引用)
フィブリノゲン値は、他の一般止血関連検査よりも早期かつ高頻度に異常値を示している。

100 mg/dL を下回っており、114 名(44%)の患者で 100~180 mg/dL を示していたと報告している⁸⁾。そして、これらの患者群では、フィブリノゲン値の低下に伴い、外傷の重症度は増加し、輸血量や死亡率は段階的に増加していた⁸⁾。また、搬入時のフィブリノゲンの低下は院内死亡の独立した予測因子であることも示されている^{8, 14)}。さらに、このフィブリノゲンの低下は、病院搬入時よりも早いタイミングで生じており、多くの重症患者が受傷現場で既に凝固障害を生じていたことが報告されている¹¹⁾。

3. フィブリノゲン低下の機序

重症外傷症例でのフィブリノゲン値は、他の凝固因子や血小板よりも低下しやすく、止血機能異常の原因となりやすいことが知られている^{5, 11)}。その機序を整理すると、次の3つにまとめられる。

- ①凝固活性化に伴う消費
- ②線溶亢進に伴う分解
- ③輸液/輸血療法による希釈
- ①凝固活性化に伴う消費

外傷直後、とくに組織損傷の著しい鈍的外傷の直後では、臓器/組織損傷を原因としたトロンビン産

生が亢進していることが多く報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。Dunbar らは、外傷受傷直後の患者の血漿検体では、凝固活性化物質を添加しなくても自然にトロンビン産生が生じることを、トロンビン生成試験をもちいて明示した(図2)^{19, 20)}。これは、外傷受傷直後には循環血漿中を何らかの凝固活性化物質(procoagulant)が流れていることを示す結果といえる。この凝固活性化物質としては、外傷により損傷された臓器/組織由来のマイクロパーティクル²¹⁾やヒストン²²⁾、ミトコンドリア DNA²³⁾などの damage associated molecular pattern (DAMPs)が考えられている。この DAMPs が引き起こす凝固の活性化により、フィブリノゲンがフィブリンに変換され、フィブリノゲンを中心とした凝固因子や血小板が消費的に減少を示す⁵⁻¹¹⁾。そして、形成されたフィブリンも後述の線溶反応の亢進により溶解され、D-dimer や fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) となり高値を示す^{17, 24, 25)}。

②線溶亢進に伴う分解

外傷直後の凝固障害は、線溶亢進型播種性血管内凝固症候群として認識されており線溶亢進が特徴的である^{26, 27)}。その線溶亢進は、外傷の受傷形態や、その後の呼吸/循環の状態により、一次線溶と二次線溶の2種類の線溶亢進が様々な割合で混在してい

図2 健常人と外傷患者におけるトロンビン生成試験の結果(文献19から引用)

上段: 健常人のトロンビン生成試験。組織因子で刺激をするとトロンビン生成するが、刺激がないとトロンビンは生成されない。

下段: 外傷患者のトロンビン生成試験。組織因子による刺激がなくても、トロンビンが生成される。TF: tissue factor, TG: thrombin generation, ACT: acute coagulopathy of trauma

る。いずれの線溶亢進でも、フィブリンだけではなくフィブリノゲンも分解されているため、フィブリノゲンの減少に拍車がかかっている^{17, 24, 25)}。

一次線溶の亢進 (acute release of t-PA)

全身の血管内皮細胞には、その細胞質内に存在する Weibel Palade 小体内に tissue-plasminogen activator (t-PA) が貯蔵されている^{28, 29)}。この Weibel Palade 小体内の t-PA は、トロンビンや低酸素刺激(ショック)により、全身循環に放出される (acute release of t-PA)^{28, 29)}。外傷直後の高度なショックにより acute release of t-PA が生じると、放出された t-PA により血漿中のプラスミノゲンがプラスミンへと活性化され、

著明な線溶亢進状態となり ROTEM[®] などの thromboelastometry で確認できるようになる³⁰⁻³⁴⁾。このような ROTEM[®] で確認できるほどの著明な線溶亢進は、非常に高度なショックが引き金となっているため、予後は非常に悪い³⁰⁻³⁴⁾。

二次線溶の亢進

ショック症状を呈さないような外傷症例でも、D-dimer や FDP の異常高値を認め、凝固障害を呈する症例は多い^{9, 17, 24, 25, 35)}。とくに、頭部単独外傷では、出血量が少なくショック状態を呈することが少ないが、D-dimer や FDP の異常高値を認め、凝固障害を呈する症例は多い^{9, 35, 36)}。Kushimoto らは、頭部単独外傷症例で、予後不良群は予後良好群と比較して、搬入時の FDP や fibrinogen degradation products (FgDP) が高値であり、フィブリノゲンが低下していることを示している⁹⁾。また、FDP や FgDP は plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex と正の相関関係を示しており、FDP や FgDP の上昇が、線溶亢進の結果であることが示されている⁹⁾。また、別の検討では、頭部単独外傷症例における凝固障害は組織低かん流と直接関係がないと結論付けている³⁷⁾。これらの線溶亢進は、前述の acute release of t-PA の影響ではなく、組織損傷による凝固亢進に反応した二次線溶亢進であると考えられる^{9, 37)}。ラットも用いた検討でも、大量の組織因子を投与することにより、組織低かん流を来たすことなく、フィブリン分解とともにフィブリノゲン分解の亢進が生じており、凝固障害を認めていた³⁸⁾。

③輸液/輸血療法による希釈

外傷症例では、輸液/輸血療法の影響が小さい搬入直後の段階でフィブリノゲンの低下をすでに認めているが、その後の輸液/輸血療法でも低下しやすいことが示されている^{39, 40)}。定期手術患者における出血に対し凝固因子を含まない赤血球輸血と晶質液で対応した際の各凝固因子の低下の程度を観察した報告では、フィブリノゲンが他の凝固因子よりも希釈による低下の速度が速いとの指摘がある³⁹⁾。同様の結果は、豚を用いた動物実験でも確かめられている⁴⁰⁾。

4. おわりに

フィブリノゲンは止血に重要な因子であるにもかかわらず、外傷症例では低下しやすい因子でもある。外傷症例におけるフィブリノゲン低下の中心である線溶亢進に対して、早期の抗線溶薬(トラネキサム酸)の投与が生命予後を改善することが大規模な無作為化比較対照試験で示されている⁴¹⁾。また、既に低下してしまった、もしくは低下しつつあるフィブリノゲンに対する補充療法としては、新鮮凍結血漿の投与が中心となる。外傷症例において、積極的な新鮮凍結血漿の投与が生命予後を改善したという無作為化比較対照試験が報告されている⁴²⁾。さらには、フィブリノゲン濃縮製剤の投与効果の検証も現在進行中であり、その結果の報告が待たれる⁴³⁾。

著者の利益相反(COI)の開示：
共同研究費(旭化成ファーマ)

文献

- 1) Lowe GD, Rumley A, Mackie IJ: Plasma fibrinogen. *Ann Clin Biochem* **41**: 430–440, 2004.
- 2) Sørensen B, Larsen OH, Rea CJ, Tang M, Foley JH, Fenger-Eriksen C: Fibrinogen as a hemostatic agent. *Semin Thromb Hemost* **38**: 268–273, 2012.
- 3) Moseesson MW: Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost* **3**: 1894–1904, 2005.
- 4) Counts RB, Haisch C, Simon TL, Maxwell NG, Heimbach DM, Carrico CJ: Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg* **190**: 91–99, 1979.
- 5) Hayakawa M, Gando S, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A: Fibrinogen level deteriorates before other routine coagulation parameters and massive transfusion in the early phase of severe trauma: a retrospective observational study. *Semin Thromb Hemost* **41**: 35–42, 2015.
- 6) Hayakawa M, Maekawa K, Kushimoto S, Kato H, Sasaki J, Ogura H, Matauoka T, Uejima T, Morimura N, Ishikura H, Hagiwara A, Takeda M, Kaneko N, Saitoh D, Kudo D, Kanemura T, Shibusawa T, Furugori S, Nakamura Y, Shiraishi A, Murata K, Mayama G, Yaguchi A, Kim S, Takasu O, Nishiyama K: High D-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival: a multicenter retrospective study. *Shock* **45**: 308–314, 2016.
- 7) Schöchl H, Cotton B, Inaba K, Nienaber U, Fischer H, Voelckel W, Solomon C: FIBTEM provides early prediction of massive transfusion in trauma. *Crit Care* **15**: R265, 2011.
- 8) Inaba K, Karamanos E, Lustenberger T, Schöchl H, Shulman I, Nelson J, Rhee P, Talving P, Lam L, Demetriades D: Impact of fibrinogen levels on outcomes after acute injury in patients requiring a massive transfusion. *J Am Coll Surg* **216**: 290–297, 2013.
- 9) Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y: Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. *J Neurotrauma* **20**: 357–363, 2003.
- 10) Schöchl H, Solomon C, Trautinger S, Nienaber U, Tacacs-Tolnai A, Windhofer C, Bahrami S, Voelckel W: Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* **28**: 2033–2041, 2011.
- 11) Floccard B, Rugeri L, Faure A, Saint Denis M, Boyle EM, Peguet O, Levrat A, Guillaume C, Marcotte G, Vulliez A, Hautin E, David JS, Négrier C, Allaouchiche B: Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study. *Injury* **43**: 26–32, 2012.
- 12) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Stahel PF, Vincent JL, Spahn DR; Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma: Management of bleeding following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* **14**: R52, 2010.
- 13) Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R: Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* **17**: R76, 2013.
- 14) Rourke C, Curry N, Khan S, Taylor R, Raza I, Davenport R, Stanworth S, Brohi K: Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes. *J Thromb Haemost* **10**: 1342–1351, 2012.
- 15) Gando S, Nakanishi Y, Kameue T, Nanzaki S: Soluble thrombomodulin increases in patients with disseminated intravascular coagulation and in those with multiple organ dysfunction syndrome after trauma: role of neutrophil elastase. *J Trauma* **39**: 660–664, 1995.
- 16) Gando S, Kameue T, Matsuda N, Hayakawa M, Ishitani T, Morimoto Y, Kemmotsu O: Combined activation of coagulation and inflammation has an important role in multiple organ dysfunction and poor outcome after severe trauma. *Thromb Haemost* **88**: 943–949, 2002.
- 17) Hayakawa M, Sawamura A, Gando S, Kubota N, Uegaki S, Shimojima H, Sugano M, Ieko M: Disseminated intravascular coagulation at an early phase of trauma is associated with consumption coagulopathy and excessive fibrinolysis both by plasmin and neutrophil elastase. *Surgery* **149**: 221–230, 2011.
- 18) Engelman DT, Gabram SG, Allen L, Ens GE, Jacobs LM: Hypercoagulability following multiple trauma. *World J Surg* **20**: 5–10, 1996.
- 19) Dunbar NM, Chandler WL: Thrombin generation in trauma patients. *Transfusion* **49**: 2652–2660, 2009.
- 20) Chandler WL: Procoagulant activity in trauma patients. *Am J Clin Pathol* **134**: 90–96, 2010.
- 21) Park MS, Owen BA, Ballinger BA, Sarr MG, Schiller HJ, Zietlow SP, Jenkins DH, Ereth MH, Owen WG, Heit JA: Quantification of hypercoagulable state after blunt trauma:

- microparticle and thrombin generation are increased relative to injury severity, while standard markers are not. *Surgery* **151**: 831–836, 2012.
- 22) Abrams ST, Zhang N, Manson J, Liu T, Dart C, Baluwa F, Wang SS, Brohi K, Kipar A, Yu W, Wang G, Toh CH: Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* **187**: 160–169, 2013.
 - 23) Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ: Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* **464**: 104–107, 2010.
 - 24) 早川峰司, 和田剛志, 菅野正寛, 下嶋秀和, 上垣慎二, 澤村淳, 丸藤哲: 鈍的外傷患者における FDP (fibrin/fibrinogen degradation products) 高値と大量出血の関連性. *日本救急医学会雑誌* **21**: 165–171, 2010.
 - 25) Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, Kubota N, Sugano M, Wada T, Katabami K: Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb Res* **124**: 608–613, 2009.
 - 26) Gando S, Hayakawa M: Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy and management of critical bleeding requiring massive transfusion. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 2015, in press.
 - 27) Gando S, Otomo Y: Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock. *Crit Care* **19**: 72, 2015.
 - 28) Lowenstein CJ, Morrell CN, Yamakuchi M: Regulation of Weibel-Palade body exocytosis. *Trends Cardiovasc Med* **15**: 302–308, 2005.
 - 29) Kooistra T, Schrauwen Y, Arts J, Emeis JJ: Regulation of endothelial cell t-PA synthesis and release. *Int J Hematol* **59**: 233–255, 1994.
 - 30) Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C, David JS: Evaluation of rotation thrombelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth* **100**: 792–797, 2008.
 - 31) Kutcher ME, Cripps MW, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM, Redick BJ, Nelson MF, Cohen MJ: Criteria for empiric treatment of hyperfibrinolysis after trauma. *J Trauma Acute Care Surg* **73**: 87–93, 2012.
 - 32) Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, Billeter A, Eismont J, Seifert B, Simmen HP, Spahn DR, Baulig W: Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma. *Anesth Analg* **113**: 1003–1012, 2011.
 - 33) Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, Wohlauser M, Pezold M, Barnett C, Biffl WL, Burlew CC, Johnson JL, Sauaia A: Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma. *Ann Surg* **252**: 434–442; discussion 443–444, 2010.
 - 34) Schöchl H, Frietsch T, Pavelka M, Jámor C: Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry. *J Trauma* **67**: 125–131, 2009.
 - 35) Tian HL, Chen H, Wu BS, Cao HL, Xu T, Hu J, Wang G, Gao WW, Lin ZK, Chen SW: D-dimer as a predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases. *Neurosurg Rev* **33**: 359–365; discussion 65–66, 2010.
 - 36) Goodnight SH, Kenoyer G, Rapaport SI, Patch MJ, Lee JA, Kurze T: Defibrination after brain-tissue destruction: A serious complication of head injury. *N Engl J Med* **290**: 1043–1047, 1974.
 - 37) Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, Barmparas G, Inaba K, Lam L, Branco BC, Demetriades D: Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion challenged. *J Trauma* **69**: 1410–1414, 2010.
 - 38) Hayakawa M, Gando S, Ieko M, Honma Y, Homma T, Yanagida Y, Kubota N, Uegaki S, Sawamura A, Asakura H: Massive amounts of tissue factor induce fibrinogenolysis without tissue hypoperfusion in rats. *Shock* **39**: 514–519, 2013.
 - 39) Hiippala S: Replacement of massive blood loss. *Vox Sang* **74** Suppl 2: 399–407, 1998.
 - 40) McLoughlin TM, Fontana JL, Alving B, Mongan PD, Bünger R: Profound normovolemic hemodilution: hemostatic effects in patients and in a porcine model. *Anesth Analg* **83**: 459–465, 1996.
 - 41) CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, El-Sayed H, Gogichaishvili T, Gupta S, Herrera J, Hunt B, Iribhogbe P, Izurieta M, Khamis H, Komolafe E, Marrero MA, Mejía-Mantilla J, Miranda J, Morales C, Olaomi O, Ollidashi F, Perel P, Peto R, Ramana PV, Ravi RR, Yuthakasemsunt S: Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **376**: 23–32, 2010.
 - 42) Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, Cohen MJ, Cotton BA, Fabian TC, Inaba K, Kerby JD, Muskat P, O’Keeffe T, Rizoli S, Robinson BR, Scalea TM, Schreiber MA, Stein DM, Weinberg JA, Callum JL, Hess JR, Matijevic N, Miller CN, Pittet JF, Hoyt DB, Pearson GD, Leroux B, van Belle G; PROPPR Study Group: Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* **313**: 471–482, 2015.
 - 43) Maegele M, Zinser M, Schlimp C, Schöchl H, Fries D: Injectable hemostatic adjuncts in trauma: Fibrinogen and the Fli-TIC study. *J Trauma Acute Care Surg* **78**: S76–82, 2015.