

# 大量出血と輸血療法

笠井 英利<sup>1) 4)</sup>・前島 理恵子<sup>2)</sup>・藤原 孝記<sup>2) 3) 4)</sup>

1) 帝京短期大学 ライフケア学科

2) 帝京大学医学部附属病院 輸血・細胞治療センター

3) 帝京大学 医療技術学部 臨床検査学科

4) 帝京大学大学院 医療技術学研究科 臨床検査学専攻

## 【抄録】

大量出血は多発外傷，産科危機的出血，その他診療科領域における予期せぬ大出血，大量出血を伴う手術時など様々な場面で遭遇し，大量輸血を伴う止血蘇生が必要となる。血液中の凝固因子は喪失，消費，分解，希釈により低下し，出血のコントロールが困難となる。なかでも，フィブリン血栓の最終基質で止血に対して重要な役割をもつフィブリノゲンはその臨界閾値濃度へ最も早く低下し凝固障害の主因となる。近年，大量出血患者の止血と凝固障害の防止，早期改善を目的とした大量輸血プロトコール（MTP : massive transfusion protocol）が重要視され，フィブリノゲンの補充療法や抗線溶療法など凝固障害に対する意識が高まっている。大量出血時は時間とともに体内生理環境が著しく変化するため各種凝固検査，体温，pH，カルシウムイオン（Ca<sup>2+</sup>）濃度など様々な検査データを総合的に評価し，体内生理環境に合わせた適切な治療法を選択することが重要となる。

【キーワード】大量輸血，凝固障害，フィブリノゲン，アシドーシス，低体温，低 Ca<sup>2+</sup> 血症

## I. はじめに

大量出血は多発外傷，産科危機的出血，その他診療科領域における予期せぬ大出血，大量出血を伴う手術時など様々な場面で遭遇する。出血性ショックを呈した重症患者は大量輸血を伴う止血蘇生が必要となる。この際，凝固障害（Figure 1）を伴う例が多く，出血に対する止血と凝固障害の迅速な対処が求められる。近年，重症外傷患者の止血蘇生に Damage Control Resuscitation（DCR）の概念<sup>1)</sup>が普及している。DCRは復温，アシドーシスの是正，低血圧の許容，輸液の制限，止血蘇生を柱として事前に決められた比率の血液製剤で血漿成分を先制的に投与するMTPを用いた出血コントロールを含んだ治療戦略<sup>2) 4)</sup>で，本邦においても危機的出血時のMTPの使用が普及しつつある<sup>5)</sup>。また，凝固因子の中でもフィブリン血栓の最終基質（Figure 2）で止血の重要因子となるフィブリノゲンが重要視され，その補充のための先制的なFFP，クリオプレシピテート製剤，フィブリノゲン製剤の投与の有効性について

評価が盛んに行われている<sup>3, 6-10)</sup>。本研究ではこの大量出血時の凝固障害に対する発生要因についてまとめ，その治療効果について考える。

## II. 消費性凝固障害

大量出血時，凝固因子は出血により喪失し，止血機構の活性化によって消費され失われていく（Figure 1）。重症外傷患者において，治療前の病院到着時に既に凝固障害が存在することが知られている<sup>11)</sup>。これは重度の組織外傷やショックにより引き起こされる播種性血管内凝固症候群（DIC）によることが示されている<sup>12) 14)</sup>。外傷初期のDICは凝固活性化と出血症状を特徴とする線溶亢進型DICであり，重度の場合，多臓器障害（multiple organ dysfunction syndrome MODS）の発症が重要となる線溶抑制型DICへと移行する。前者は国際血栓止血学会（International Society on Thrombosis and Haemostasis : ISTH）が定義するcontrolled overt DIC，後者はuncontrolled overt DICと捉えられる<sup>15)</sup>。しかし，欧米では外傷急性期

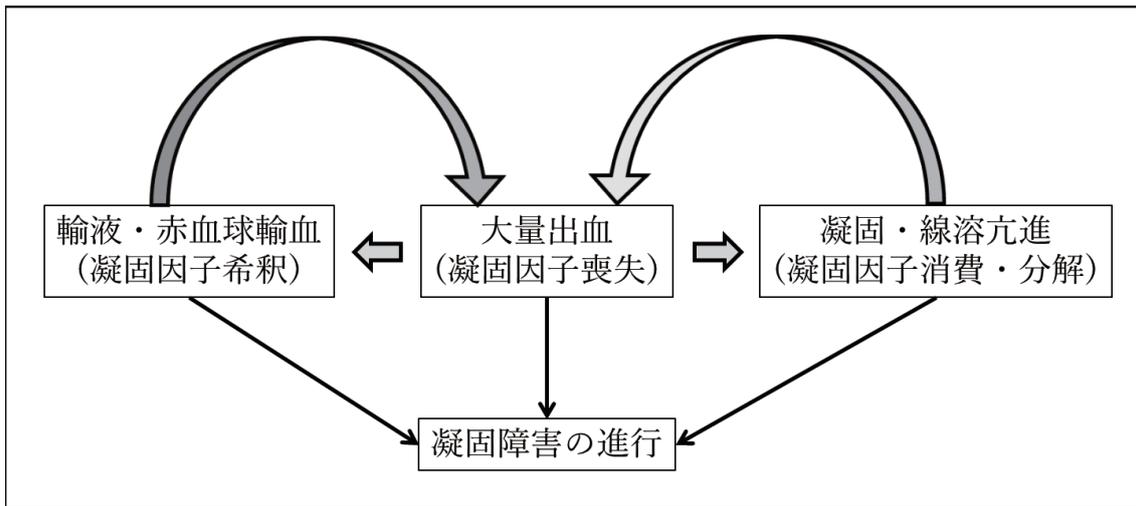


Figure 1. 大量出血と凝固障害

出血による喪失，凝固亢進による消費，線溶亢進による分解，輸液や赤血球輸血による希釈によって血中凝固因子濃度が低下し，凝固障害が進行する。

の凝固障害が重度の組織損傷やショックによるプロテインCの過剰な活性化をもたらす Acute Coagulopathy of Trauma Shock (ACoTS) であり，DIC とは異なる病態であるという意見<sup>16)</sup>があり，双方の様々な意見について議論が続いている。これについて ISTH は ACoTS が線溶亢進型 DIC と類似または同一の疾患実態であるという見解を示している<sup>17) 18)</sup>。DIC はトロンビン産生促進，ACoTS はトロンビン産生抑制とその機序に相違があるがどちらも線溶亢進の特徴をもつ。大量出血を伴う外傷患者では FDP や D-ダイマーが著増し，早期死亡や大量出血の予測因子となることが示されており<sup>19) 20)</sup>，外傷早期の線溶亢進の特徴と一致する。また，FDP はフィブリノゲン分解とフィブリン分解を，D-ダイマーはフィブリン分解を反映する<sup>19) 21)</sup>。通常，これらが上昇する病態において FDP と D-ダイマーは並行して上昇するが，線溶亢進を認める病態では D-ダイマーに比べて FDP が著増する。両者の比 (FDP/D-ダイマー比) をとることによりフィブリノゲン分解とフィブリン分解のバランス解析が可能<sup>19) 22)</sup>となる。最近の研究では抗線溶薬のトラネキサム酸の早期投与が出血による死亡リスクを低下させ，発症後3時間を過ぎた投与では出血による死亡リスクが増加することが示されており<sup>23) 24)</sup>，日本輸血細胞治療学会の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<sup>25)</sup>では外傷症例に対して可能な限り早期 (発症後3時間以内が望ましい) の投与を弱いながらに推奨している。外傷早期の線溶亢進から線溶抑制への変貌とい

う理論的背景を裏付けており，FDP/D-ダイマー比との関連について今後の進展が期待される。

### Ⅲ. 希釈性凝固障害

希釈性凝固障害は失われた血液が凝固因子を含まない輸液で置換された際に起こる<sup>26)</sup>。新鮮凍結血漿 (FFP) の融解に20～30分の時間を要するため，通常，大量出血をきたした患者の治療には晶質液や赤血球液が先行して投与される。したがって，FFPの投与前に血液中の凝固因子が希釈され凝固障害が悪化する。そのため MTP では全血に近い比率 (血漿：血小板：赤血球を1：1：1) で血漿成分を先制的に投与し，凝固因子の早期補充と最小限の輸液に努めることで凝固因子の希釈を防止する。The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTT) study<sup>27) 28)</sup>では早期の高い比率の血漿や血小板輸血が入院後早期の死亡率の改善を，The Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios (PROPPR) trial<sup>3)</sup>では血漿：血小板：赤血球比1：1：1の早期投与が1：1：2の比率での投与に比べ，入院後24時間および30日間で死亡率に差が無かったが多くの患者が止血を達成し，失血死が減少したことや高い血漿比率にも関わらず安全性に差が無かったことを示している。しかし，MTPの有効性は無作為化試験で確認できていないなどの制限があり<sup>3) 5)</sup>，さらなるデータの蓄積と検証が求められる。

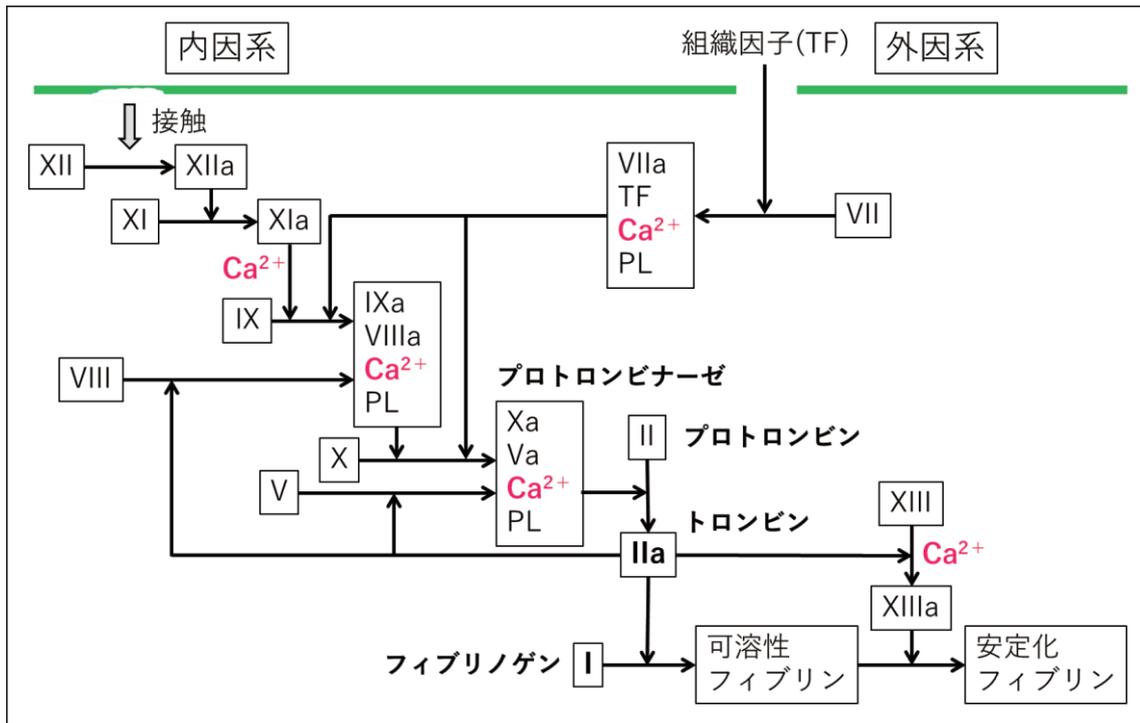


Figure 2. 血液凝固カスケード

接触因子の刺激から始まる内因系と組織因子の刺激から始まる外因系があり、次々と後続の凝固因子がカスケード式に活性化される。両経路は凝固第 X 因子を活性化し、以降、共通の経路でトロンビンを活性化し、フィブリノゲンからフィブリンを生成する。

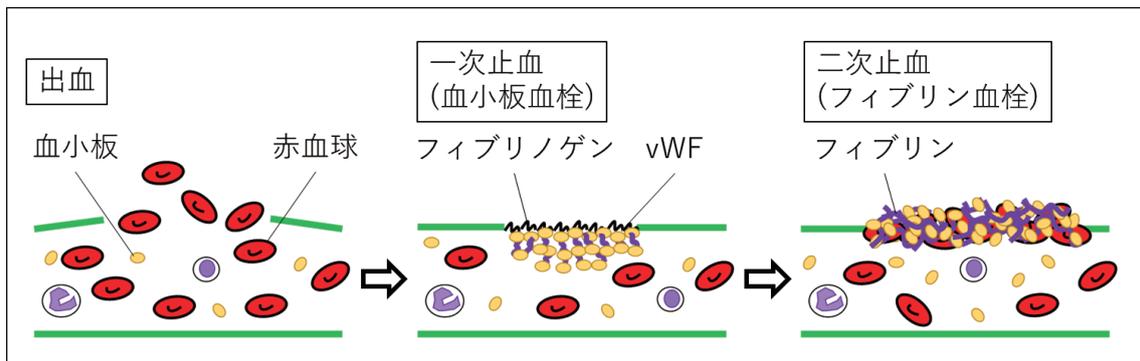


Figure 3. フィブリンによる止血栓の形成

血管が損傷すると血管が収縮して傷口が小さくなり、von Willebrand 因子 (vWF) を介して血小板が傷口に粘着し、フィブリノゲンが血小板表面の GPIIb/IIIa を介して血小板を次々と積み重ねて血小板血栓を形成して傷口を塞ぐ（一次止血）。さらにフィブリノゲンはトロンビンの作用でフィブリンとなりフィブリン血栓を形成し、その他の血球を巻き込んで強固な血餅を形成する（二次止血）。

#### IV. フィブリノゲン

フィブリノゲンはフィブリン血栓の最終基質であり、血小板表面の糖タンパク質 (GPIIb/IIIa) のリガンドとしての機能をもち<sup>29)</sup>、血小板血栓およびフィブリン血栓の形成に重要な役割を果たす (Figure 2, Figure 3)。血餅強度は血小板数が少なくてもフィブリノゲン濃度依存的に増加することが示されている<sup>30)</sup>。大量出血時、フィブリノゲンは他の凝固因子より早く臨界閾値濃度まで低下する<sup>31)</sup>。そのため、凝固障害の防止

や治療のための補充が重要視され、様々な補充方法 (Table 1) が検証されている。

##### 1. 新鮮凍結血漿 (FFP : fresh frozen plasma)

本邦でフィブリノゲン補充を目的に主に用いられるのが FFP である。投与量と注入速度が適切であればその有効度が高い<sup>32)</sup>と考えられ、MTP に基づき全血に近い比率でなるべく早期に投与することで一定の効果が得られると推測される。しかし、FFP は製造過程で CPD 液により希釈されており、先行する輸液量によっては投

Table 1. 主なフィブリノゲン含有製剤と特徴

製剤名	特徴
新鮮凍結血漿(FFP)	我が国で主に用いられる血漿製剤。製造過程でCPD液により希釈されているため健康者血液に比較して凝固因子濃度がやや低いが血漿タンパクを生理的環境下に近いバランスで含んだ製剤といえる。
クリオプレシピテート製剤	FFPを低温融解(4°C)して得られる沈殿物から調整される製剤でフィブリノゲンをはじめ、様々な血漿タンパクが濃縮されて含まれている。その含量はもとのFFPの含有量によるため濃度にバラつきがあるが、FFPより少ない容量で効率的なフィブリノゲンの補充が可能となる。
フィブリノゲン製剤	フィブリノゲンを濃縮した血漿分画製剤で、容量あたりのフィブリノゲン含有量が高く、効率的なフィブリノゲン補充を可能とする。また、製造過程でウイルスの不活化・除去が施され、フィブリノゲン以外の血漿タンパク成分が除去されているため免疫学的副作用のリスクも低減されており、安全性の高い製剤と考えられる。

与量に制限があり、使用後の血中フィブリノゲン濃度が供血者の血中濃度より大幅に低くなる可能性がある。また、大量のFFPの使用はドナー数が増加するため有害事象の発生が懸念される。したがって、濃度低下が著しい場合、FFPの投与のみでは止血のために必要な濃度を得ることが困難となり、多用すれば輸血関連循環過負荷(TACO)やウイルス感染症の伝播などの有害事象の懸念が広がる。これに対し、近年、フィブリノゲン補充のアプローチとして米国や英国でクリオプレシピテート製剤が、その他欧州各国でフィブリノゲン製剤が広く用いられている<sup>29) 33)</sup>。本邦でもこれらの製剤を導入する施設が増加傾向にあるが、限られた施設での使用にとどまっている<sup>34)</sup>。

## 2. クリオプレシピテート製剤

フィブリノゲンが濃縮されており、大量のFFP輸血が必要となるような病態の治療に対してFFPより少ない容量で効率的なフィブリノゲンの補充が可能となる<sup>29)</sup>。主に米国と英国でフィブリノゲンの補充に用いられている<sup>29) 33)</sup>。さらに第VIII因子、第XIII因子、フィブロンectin、フォン・ヴィレブランド因子(vWF)なども含まれており<sup>33)</sup>、複合的な止血効果が期待される。ただし、製剤中に含有する各成分はドナーに依存するため製剤ごとのバラつきが大きくなる。また、FFP同様ウイルスの伝播リスクがあることから安全性に懸念があり、多くの欧州各国での使用が限定されている<sup>29)</sup>。

## 3. フィブリノゲン製剤

フィブリノゲンを濃縮した血漿分画製剤であり、製造過程でウイルスの不活化・除去が施され、様々な抗原物質や抗体も除去されている。血液型を考慮することなく免疫反応やアレルギーのリスクも大幅に低減されているため安全性の高い製剤と考えることができる<sup>29)</sup>。溶解時間を考慮しても10数分程度で使用が可能であり、FFPやクリオプレシピテート製剤に比べて容量あたりのフィブリノゲン含有量が高く、効率的な血中フィブリノゲン濃度の上昇効果が期待できる。欧州各国を中心に多くのフィブリノゲン製剤の有効性について報告があり<sup>35)-39)</sup>、失血量や輸血の必要量の減少、他の製剤との相乗効果など様々な利点が示されている。ただし、フィブリノゲンは大量出血時に低下する唯一の因子ではなく、失血が循環血液量の2倍を超えるとプロトロンビン、第V因子、第VII因子も臨界閾値濃度近くにまで低下する<sup>29)</sup>。フィブリノゲンは凝固カスケードの最終基質(Figure 2)であり、凝固カスケードの中間反応に関わる凝固因子が不足すればトロンビン活性が不足し、フィブリン形成が不十分となる。最初に臨界閾値まで低下するのがフィブリノゲンであり、フィブリノゲンのみが不足する場合、フィブリノゲン製剤の早期単独投与で止血が完了し、有益な結果が得られる可能性があるが、凝固因子の低下が著しく、十分なトロンビン活性が得られない場合は他の凝固因子の補充を考慮したFFPの併用が必要となるかもしれない。

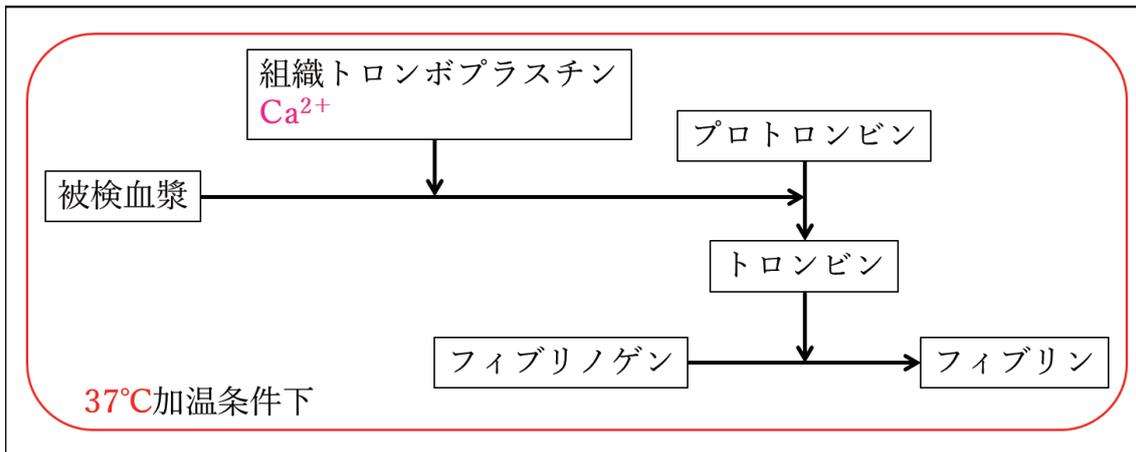


Figure 4A. PT（プロトロンビン時間）の測定原理

あらかじめ 37°C で加温した被検血漿に組織トロンボプラスチンと  $\text{Ca}^{2+}$  の混合物を加えてフィブリン析出までの時間を測定する。

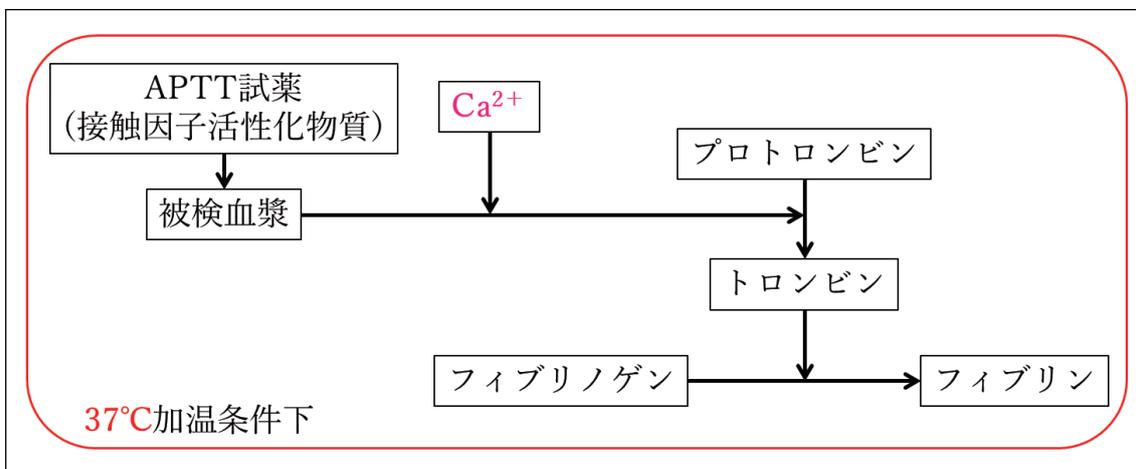


Figure 4B. APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）の測定原理

被検血漿と APTT 試薬を混合して 37°C で加温しておき、そこに  $\text{Ca}^{2+}$  を添加してフィブリン析出までの時間を測定する。

## V. 低体温

低体温は凝固障害、アシドーシスと共に「外傷死の三徴」として知られ<sup>40)</sup>、凝固障害の原因となる<sup>26)</sup>。深部体温が 32°C 未満の外傷患者における低体温症は高い死亡率と関連し<sup>41)</sup>、32°C 以下では酵素活性と血小板活性の両方の低下が認められることが示されている<sup>42) 43)</sup>。日本外傷学会将来計画委員会報告<sup>40)</sup>では DCR の根拠の適切化を目的とした新しい三徴の基準に線溶異常：FDP > 90  $\mu\text{g/mL}$  を大基準に、アシドーシス：BE < -3 mEq/L と低体温：体温 < 36°C を小基準とすることを提案し、低体温はリスクの影響が線溶異常やアシドーシスより低い適切な閾値が 36°C であると述べている。大量出血時は患者体温に注意を払い、低体温症をきたす場合は復温に努め、適切な深部体温が取り戻されるまでその他の凝固障

害の原因を積極的に治療し、凝固障害に対する相加相乗効果を減らすことが重要であることが示されている<sup>26)</sup>。ただし、生理的な止血は試験管内ではなく生体内で起こる。通常、臨床検査に用いる凝固検査（PT APTT 等）は血流や内皮との接触がなく、検査時に 37°C に加温する（Figure 4A, Figure 4B）ため患者体内の凝固機能を必ずしも反映しないことに注意が必要となる。

## VI. アシドーシス

ショック（組織低灌流）に起因する代謝性アシドーシスは凝固障害の原因とされ<sup>15)</sup>、Cosgriff ら<sup>44)</sup>は外傷重症度スコア（Injury Severity Score：ISS）> 25 かつ pH < 7.10 の患者の 49% に検査室基準値の 2 倍の PT および APTT の延長が認められることを示した。In vitro で Meng ら<sup>45)</sup>は外因

系凝固反応開始に重要な FVIIa/TF が pH7.4 から 7.0 に低下することで 60% 以上の抑制を示すことを報告した。また、Wenjun ら<sup>46)</sup> は動物実験でアシドーシスが種々の凝固機構を抑制し、フィブリノゲン合成に変化を認めずフィブリノゲン分解が促進されたことを示し、フィブリノゲン補充の重要性を裏付ける結果を報告している。アシドーシスの補正のみでは失ったフィブリノゲンを取り戻すことができないため pH の補正と並行したフィブリノゲン補充の重要性が示唆される。

## VII. 低カルシウムイオン (Ca<sup>2+</sup>) 血症

血液製剤には抗凝固を目的として大量のクエン酸が添加されている。クエン酸は肝臓における代謝や腎臓からの排泄により速やかに代謝され、血中 Ca<sup>2+</sup> の低下は一過性ですぐに回復する<sup>47)</sup>。しかし、血中 Ca<sup>2+</sup> 濃度の減少は投与されるクエン酸の総量と注入速度に依存し、急速大量輸血中は血中の低 Ca<sup>2+</sup> 濃度状態が継続する。Ca<sup>2+</sup> は凝固第IV因子であるが、凝固因子の補充を目的とした FFP にもクエン酸が添加されており、FFP の投与で Ca<sup>2+</sup> 濃度の補正は望めない。低 Ca<sup>2+</sup> 血症は凝固カスケードのトロンビン活性化機構の抑制を通じて凝固障害を増悪する恐れがある。急速大量輸血時は血中 Ca<sup>2+</sup> 濃度にも注意し、血行動態への影響が避けられないと判断される場合はカルシウム補正を行う場合がある<sup>32)</sup>。この際、通常、臨床検査で行う凝固検査 (PT APTT 等) はクエン酸ナトリウム添加血を用い、塩化カルシウムを試薬として添加して測定する (Figure 4A, Figure 4B) ため血中 Ca<sup>2+</sup> 濃度の凝固機能への影響が反映されないことに注意が必要となる。

## VIII. 希釈性凝固障害モデル検体へのフィブリノゲン補充と血液粘弾性に関する基礎的検討

### 1. 問題・目的

止血栓の形成にはフィブリノゲンが重要な役割をもつ。フィブリノゲンはトロンビンの作用でフィブリンとなる。また、トロンビンは各種凝固因子の活性化経路を得てプロトロンビンが活性化されてトロンビン活性をもつようになる。したがって、フィブリンはトロンビン活性と基質であるフィブリノゲンが十分に存在することで効率

よく形成される。そこで、血液希釈により各種凝固因子濃度を低下させた希釈検体を作成し、フィブリノゲン製剤単独でフィブリノゲンを補充した場合とフィブリノゲン製剤と FFP を併用して各種凝固因子を同時に補充した場合の血液凝固能について血液粘弾性試験を用いて基礎的検討を行った。

## 2. 方法

### (1) 希釈検体の作成とフィブリノゲンの添加

個人の特定できない実習残余検体 4 名の全血検体を生理食塩液で 3 名分を 5 倍希釈、4 名分を 20 倍希釈して希釈検体を作製した。この希釈検体および希釈検体 900  $\mu$ L にフィブリノゲン製剤 (フィブリノゲン HT 静注用 1 g 「JB」, 日本血液製剤機構) 100  $\mu$ L を添加した検体 (以下、FIB 単独添加後)、希釈検体にフィブリノゲン製剤 50  $\mu$ L と FFP (AB 型新鮮凍結血漿 -LR 「日赤」 240, 日本赤十字社) 300  $\mu$ L を添加した検体 (以下、FFP 併用添加後) に対して TEG6s トロンボエラストグラフアナライザー (ヘモネティクスジャパン合同会社) のグローバルヘモスタシスを用いた血液粘弾性試験を実施した。

### (2) 予想上昇フィブリノゲン濃度の概算

検体のヘマトクリット値を 45%, FFP の含有フィブリノゲン値を 400 mg/dL と仮定して予想上昇フィブリノゲン値を概算した。

#### ・ 5 倍希釈検体

FIB 単独添加後 216 mg/dL

FFP 併用添加後 187 mg/dL

#### ・ 20 倍希釈検体

FIB 単独添加後 196 mg/dL

FFP 併用添加後 174 mg/dL

### (3) 評価項目

#### ・ CRT-R (rapid TEG-reaction time)

カオリンで内因系、組織因子で外因系を活性化して凝固時間を測定する。

基準範囲 : 0.3-1.1 min

#### ・ CRT-MA (rapid TEG-maximum amplitude)

カオリンで内因系、組織因子で外因系を活性化して全血で形成される血餅の最大強度を反映する。

基準範囲 : 52-70 mm

#### ・ CFF-MA (functional fibrinogen-maximum amplitude)

GPIIb/IIIa インヒビターで血小板機能を阻害し

Table 2a. 5倍希釈検体における血液粘弾性試験の結果

希釈検体	検査項目	添加前	FIB 単独添加後	FFP 併用添加後
検体 I	CRT-R(mm)	2.5	0.3	0.3
	CRT-MA(min)	31.4	60.8	54
	CFF-MA(min)	4.9	42.3	25.2
検体 II	CRT-R(mm)	2.7	0.4	0.3
	CRT-MA(min)	29.4	59.4	51.2
	CFF-MA(min)	4.7	35.6	24
検体 III	CRT-R(mm)	3.2	0.6	0.3
	CRT-MA(min)	30.2	60.6	53.7
	CFF-MA(min)	2.1	32.8	23.7

Table 2b. 20倍希釈検体における血液粘弾性試験の結果

希釈検体	検査項目	添加前	FIB 単独添加後	FFP 併用添加後
検体 I	CRT-R(mm)	7.3	1	0.4
	CRT-MA(min)	25*	50*	35.9
	CFF-MA(min)	-	39	18.9
検体 II	CRT-R(mm)	16.5	1.1	0.5
	CRT-MA(min)	6.7	45*	35.1
	CFF-MA(min)	-	38.1	19.1
検体 III	CRT-R(mm)	12.2	1.1	0.5
	CRT-MA(min)	18.7	42*	38.3
	CFF-MA(min)	-	33.9	19.3
検体 IV	CRT-R(mm)	11.7	1.2	0.5
	CRT-MA(min)	18	42*	33.8
	CFF-MA(min)	-	35	19

\*' は測定開始 30 min 後に目視で読み取った値, '-' は測定不能を示す。

てフィブリノゲンのみで形成される血餅の最大強度を反映する。

基準範囲：15-32 mm

#### (4) 測定条件

最大測定時間を 30 min とし、30 min で結果が得られない場合は測定不能とした。

また、CRT-MA、CFF-MA について、凝固反応を開始しているが 30 min 以内に最大血餅強度が得られなかった場合は 30 min 時点での値を目視で読み取った値を最大血餅強度とした。

### 3. 結果

測定結果を表に示す (Table 2a, Table 2b)。5倍希釈検体では、3例全てで CRT-R の延長、CRT-MA の低下、CFF-MA の低下を認め、凝固異常を呈した。FIB 単独添加後及び FFP 併用添加後はどちらも CRT-R が 3例全てで基準範囲下限付近ま

で短縮した。予想上昇フィブリノゲン濃度の差に関わらず短縮幅が同程度であった。また、CRT-MA と CFF-MA は 3例全てで上昇を認めたが、予想上昇フィブリノゲン濃度の高い FIB 単独添加後の方がそれぞれ 3例全てで高値であった。

20倍希釈検体では、4例全てで CRT-R の延長、CRT-MA の低下を認め、CFF-MA がフィブリン血栓形成不良により測定不能となり、5倍希釈検体より高度な凝固異常を呈した。FIB 単独添加後及び FFP 併用添加後では CRT-R が 4例全てで短縮を認めたが、予想上昇フィブリノゲン濃度が低いにも関わらず、FFP 併用添加後の方が FIB 単独添加後より短縮幅が大きかった。また、CRT-MA が 4例全てで上昇し、CFF-MA 値を 4例全てで得ることができたが、予想上昇フィブリノゲン濃度の高い FIB 単独添加後の方が FFP 併用添加後よりどちらも 4例全てで高値であった。

#### 4. 考察

5倍希釈検体では、FIB 単独添加後も FFP 併用添加後も予想上昇フィブリノゲン濃度の差に関わらず、CRT-R が基準範囲下限付近まで短縮した。このことから、5倍希釈検体では、トロンビンの正常な凝固反応に必要な活性が保たれており、凝固反応が基質濃度依存性に進行したと考えられる。したがって、凝固異常が軽度でトロンビンが基質濃度依存性の活性を保つ間はフィブリノゲンのみの補充で凝固障害の改善効果が期待できると推測される。

20倍希釈検体では、FIB 単独添加後も FFP 併用添加後も CRT-R の短縮を認めたが、予想上昇フィブリノゲン濃度が低いにも関わらず、FFP 併用添加後の方が FIB 単独添加後より短縮幅が大きかった。このことから、20倍希釈検体では、トロンビンの正常な凝固反応に必要な活性が不足しており、凝固反応が基質濃度とトロンビン活性の両方に影響されたと考えられる。したがって、凝固異常が高度で基質濃度だけでなくトロンビンの正常な凝固反応に必要な活性も不足する場合、フィブリノゲン製剤の単独補充では凝固障害の改善効果が不十分となる可能性がある。このような場合、フィブリノゲンと同時に他の凝固因子を補充することで効率的な凝固障害の改善効果が期待できると推測される。

また、CRT-MA および CFF-MA は5倍希釈検体および20倍希釈検体の両方で予想上昇フィブリノゲン濃度の高い FIB 単独添加後の方が FFP 併用添加後より高値を示した。このことから、血餅強度はフィブリノゲン濃度に依存すると考えられる。したがって、フィブリノゲン濃度の上昇効果の高い製剤を迅速に投与することで高い凝固障害の改善効果が得られると推測される。

#### IX. おわりに

大量輸血を要する大量出血症例では、喪失、消費、分解、希釈により血液中の凝固因子濃度が低下する。凝固因子の中でもフィブリノゲンは臨界閾値濃度へ最も早く低下し、凝固障害の主因となる。そのため、効率的なフィブリノゲンの補充が凝固障害の予防、治療において重要な役割を果たす。しかし、各種凝固因子の不足、低体温、アシドーシス、低  $\text{Ca}^{2+}$  血症など様々な体内環境がフィブリノゲンのフィブリン化効率を低下さ

せる可能性があり、フィブリノゲンの補充による適切な止血効果を得るにはフィブリン血栓形成に適した体内環境を整える必要がある。したがって、効率的な凝固障害の予防・改善には、迅速なフィブリノゲンの補充とともに、各種凝固検査、体温、pH、血中  $\text{Ca}^{2+}$  濃度などの体内環境を総合的にモニタリングし、適切な補充成分を適切なタイミングで使用することが重要となる。

本研究は帝京大学医学系研究倫理委員会の承認を受け（帝倫 23-034 号）実施した。また、開示すべき利益相反はない。

#### 【謝辞】

本研究においてご指導いただいた東京都立墨東病院 輸血科 藤田先生、帝京大学 医療技術学部 臨床検査学科 福田先生、TEG6s トロンボエラストグラフアナライザーによる検査分析にご協力いただいた帝京大学医学部附属病院 高度救命救急センター 大貫先生に感謝いたします。

#### 【文献】

- 1) Kaafarani HM, *et al.* (2014) Damage control resuscitation in trauma. *Scandinavian Journal of Surgery*, 103, 81-88.
- 2) American College of Surgeons. (2014) ACS TQIP massive transfusion in trauma guidelines.
- 3) John B, *et al.* (2015) 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(5), 471-482.
- 4) Holcomb JB, *et al.* (2007) Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *J Trauma*, 62, 307-310.
- 5) 斎藤信行 他 (2017) 救命救急センターにおける大量輸血プロトコルに関する実態調査 日救急医学会誌, 27, 787-793
- 6) Hanne H, *et al.* (2016) Prehospital transfusion of plasma in hemorrhaging trauma patients independently improves hemostatic competence and acidosis. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 24(145)
- 7) 岩下義明 他 (2015) 外傷患者に対するクリオプレシピテートの使用経験 日集中医誌, 22, 23-26

- 8) Barto Nascimento, *et al.* Cryoprecipitate transfusion: assessing appropriateness and dosing in trauma. *Transfus Med*, 21, 394-401.
- 9) 山本晃士 他 (2017) 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 (2), 135-139
- 10) Itagaki Y, *et al.* (2020) Early administration of fibrinogen- concentrate is associated with improved survival among severe trauma patients: a single-centre propensity score-matched analysis. *World Journal of Emergency Surgery*, 15 (7)
- 11) Maegele M, *et al.* (2007) Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury*, 38, 298-304.
- 12) 丸藤哲 他 (2010) 外傷急性期の血液凝固線溶系 - 現在の世界的論点を整理する - 日救急医学会誌 21, 765-778
- 13) Mineji Hayakawa. (2017) Pathophysiology of trauma- induced coagulopathy: disseminated intravascular coagulation with the fibrinolytic phenotype. *Journal of Intensive Care*, 5, 14
- 14) 和田剛志 (2021) 外傷性凝固障害DICなのか, それとも活性化プロテイン C 仮説なのか～過去の病態論争と現在のコンセンサス, そして未来の方向性～ 日外傷会誌, 35 (3), 209-218
- 15) 丸藤哲 他 (2006) 外傷後にみられる血液凝固線溶系の変化 - 新しい考え方と治療方法 - 日救急医学会誌, 17, 629-644
- 16) John R, *et al.* (2008) The Coagulopathy of Trauma: A Review of Mechanisms. *The Journal of Trauma*, 65, 748-754.
- 17) Gando S, *et al.* (2013) Differentiating disseminated intravascular coagulation (DIC) with the fibrinolytic phenotype from coagulopathy of trauma and acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11 (5), 826-835.
- 18) Gando S, *et al.* (2012) Comparison of disseminated intravascular coagulation (DIC) in trauma with coagulopathy of trauma/acute coagulopathy of trauma-shock (COT/ACOTS). *J Thromb Haemost*, 10, 2593-2595.
- 19) 早川峰司 他 (2010) 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 日救急医学会誌, 21, 165-171
- 20) Hayakawa M, *et al.* (2016) HIGH D-DIMER LEVELS PREDICT A POOR OUTCOME IN PATIENTS WITH SEVERE TRAUMA, EVEN WITH HIGH FIBRINOGEN LEVELS ON ARRIVAL: A MULTI-CENTER RETROSPECTIVE STUDY. *SHOCK*, 45, (3) 308-314.
- 21) Sidelmann JJ, *et al.* (2000) Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*, 26, 605-618.
- 22) Sawamura A, *et al.* (2009) Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. *Thromb*, 124, 608-613.
- 23) Desborough MJR, *et al.* (2018) Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe hemorrhage. *J Thromb Haemost*, 16 (6) 1025-1027.
- 24) Roberts I, *et al.* (2011) The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 377, 1096-1101, 1101, e1-2.
- 25) 宮田 茂樹 他 (2019) 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 (1), 21-92
- 26) Anthony M.-H. Ho, *et al.* (2005) Are we giving enough coagulation factors during major trauma resuscitation? *The American Journal of Surgery* 190, 479-484.
- 27) Holcomb JB, *et al.* (2013) PROMMTT Study Group. The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*, 148 (2) 127-136.
- 28) del Junco DJ, *et al.* (2013) PROMMTT Study Group. Resuscitate early with plasma and platelets or balance blood products gradually: findings from the PROMMTT study. *J Trauma Acute Care Surg*, 75 (101), 24-30.
- 29) Levy JH, *et al.* (2014) Fibrinogen as a

- therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion*, 54(5), 1389-1405.
- 30) Lang T, *et al.* (2009) The effects of fibrinogen levels on thromboelastometric variables in the presence of thrombocytopenia. *Anesth Analg.* 108, 751-758.
  - 31) Hiippala ST, (1995) Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasmapoor red cell concentrates. *Anesth Analg*, 81, 360-365.
  - 32) S. Hiippala, (1998) Replacement of Massive Blood Loss. *Vox Sanguinis*, 74, 399-407.
  - 33) 小川 寛 他 (2016) フィブリノゲンが止血に果たす役割 — 希釈性凝固障害における補充療法 — . *血栓止血誌*, 27(3) , 328-338.
  - 34) 野呂光恵 他 (2019) 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. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy*, 65(5), 828-832.
  - 35) Rahe-Meyer N *et al.* (2009) Bleeding management with fibrinogen concentrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *British Journal of Anaesthesia*, 102(6), 785-792.
  - 36) Fenger-Eriksen C, *et al.* (2008) Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *British Journal of Anaesthesia*, 101, 769-773.
  - 37) Schöchl H, *et al.* (2010) Goal-directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM®)-guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate. *Critical Care*, 14, R55.
  - 38) Fries D, *et al.* (2006) Efficacy of fibrinogen and prothrombin complex concentrate used to reverse dilutional coagulopathy--a porcine model. *British Journal of Anaesthesia*, 97(4), 460-467.
  - 39) Nielsen VG, *et al.* (2007) Fibrinogen and bleeding: old molecule--new ideas. *Anesthesia & Analgesia*, 105(4), 902-903.
  - 40) 遠藤 彰 他 (2016) 日本外傷学会将来計画委員会報告：J-OCTET. 治療指針としての『外傷死の三徴』の有用性の検証と新基準の提案. *日本外傷学会雑誌*, 30(3), 419-423.
  - 41) Jurkovich GJ, *et al.* (1987) Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *The Journal of Trauma*, 27, 1019-1024.
  - 42) Bernd Wallner, *et al.* (2020) Hypothermia-Associated Coagulopathy: A Comparison of Viscoelastic Monitoring, Platelet Function, and Real Time Live Confocal Microscopy at Low Blood Temperatures, an in vitro Experimental Study. *Frontiers in Physiology*, 11, 843.
  - 43) Alisa S Wolberg, *et al.* (2004) A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *The Journal of Trauma*, 56(6), 1221-1228.
  - 44) Cosgriff N *et al.* (1997) Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidoses revisited. *The Journal of Trauma*, 42, 857-861.
  - 45) Meng ZH, *et al.* (2003) The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *The Journal of Trauma*, 55(5), 886-891.
  - 46) Martini WZ, *et al.* (2007) Acidosis and Coagulopathy The Differential Effects on Fibrinogen Synthesis and Breakdown in Pigs. *Annals of Surgery*, 246(5), 831-835.
  - 47) Denlinger JK, *et al.* (1976) Hypocalcaemia during rapid blood transfusion in anesthetized man. *Br J Anaesth.* 48(10), 995-1000.

# Massive bleeding and blood transfusion therapy

Hidetoshi KASAI<sup>1)4)</sup> • Rieko MAEJIMA<sup>2)</sup> • Koki FUJIWARA<sup>2)3)4)</sup>

1) Department of Life Care, Teikyo Junior College

2) Department of Transfusion Medicine and Cell-processing, Teikyo University Hospital

3) Faculty of Medical Technology, Department of Clinical Laboratory Science, Teikyo University

4) Medical Technology, Department of Clinical Laboratory Science, Teikyo University Graduate School

---

## **【abstract】**

Massive bleeding is encountered in various situations such as multiple trauma, critical obstetrical bleeding, unexpected heavy bleeding in other medical departments, and surgery with massive bleeding, and hemostatic resuscitation with massive blood transfusion is required. Coagulation factors in the blood decrease due to loss, consumption, degradation, and dilution, making bleeding difficult to control. Among these, fibrinogen, which is the final substrate of fibrin clots and plays an important role in hemostasis, is the fastest to drop to its critical threshold concentration and is the main cause of coagulopathy. In recent years, emphasis has been placed on massive transfusion protocol (MTP) for the purpose of hemostasis, prevention of coagulopathy, and early improvement in patients with massive bleeding, and awareness of coagulation disorders such as fibrinogen replacement therapy and antifibrinolytic therapy has increased. During massive bleeding, the internal physiological environment changes significantly over time. Therefore, it is important to comprehensively evaluate various test data such as various coagulation tests, body temperature, pH, calcium ion ( $\text{Ca}^{2+}$ ) concentration, *etc.*, and select an appropriate treatment method according to the internal physiological environment.

**【Key words】** Massive blood transfusion, Coagulopathy, Fibrinogen, Acidosis, Hypothermia, Hypocalcemia