

# 心臓血管手術大量出血時におけるフィブリノゲン濃縮製剤の適用外使用基準とその遵守率について

Criteria for off-label use of fibrinogen concentrate for massive hemorrhage in cardiovascular surgery.

中澤春政, 森山 潔, 萬 知子

Harumasa Nakazawa, Kiyoshi Moriyama, Tomoko Yorozu

杏林大学医学部麻酔科学教室

Department of Anesthesiology, Kyorin university, School of Medicine

連絡先：中澤春政

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

Tel : 0422-47-5511

E-mail : hal0413@ks.kyorin-u.ac.jp

## 要 旨

手術中の大量出血時の希釈性および消費性凝固障害による後天性低フィブリノゲン血症に対して、世界的にはフィブリノゲン濃縮製剤が広く使用されており、その有効性を示す報告は多い。しかし、本邦でのフィブリノゲン濃縮製剤は、「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」と「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」に対してのみ使用が承認されており、産科以外の術中出血に対しては適応がない。そのため、ほとんどの施設において、大量出血時のフィブリノゲン補充には、新鮮凍結血漿（FFP）の投与で対応しているが、FFPはフィブリノゲン含有量が少なく、十分なフィブリノゲンの補充には大量のFFPが必要となる点が問題である。

杏林大学医学部附属病院では、2020年より心臓血管外科手術で「通常の止血剤や血液製剤の使用では止血が困難な大量出血（3000ml以上）でかつ血清フィブリノゲン値が150 mg/dL未満の症例」を使用基準として、フィブリノゲン濃縮製剤の適用外使用を病院に申請し、患者の同意を得たうえで使用開始した。2023年10月までに34例の患者に対してフィブリノゲン濃縮製剤を使用した。そのうち使用基準を遵守していた症例はわずか12例であった。その他の症例は、著明なフィブリノゲン値の低下や制御不能な出血を理由にフィブリノゲン濃縮製剤が投与されていた。

血清フィブリノゲン値が50 mg/dLを下回るような場合には効果的な止血を得ることは難しいため、臨床的な判断として、フィブリノゲン濃縮製剤を使用することはやむを得ないかもしれない。しかし、その一方で、先天性低フィブリノゲン血症患者への製剤の安定供給を阻害しない為、適用外使用をする際の使用基準は厳格にすべきであり、当院でのフィブリノゲン製剤の使用基準や現場での判断について再度検討する必要があると考える。

## 背 景

心臓血管外科手術は非心臓手術と比較して輸血が必要となる可能性が高い手術群である。実際に術式別の輸血使用量を見ても、米国では同種

血輸血の約20%が心臓血管外科手術で使用されているとの報告がある<sup>1)</sup>。本邦においても、赤血球液（RBC）の16.7%、新鮮凍結血漿（FFP）の28.6%が心臓血管外科手術で使用されている<sup>2)</sup>。

このように心臓血管外科手術では多くの血液製剤が使用されるが、これは血流が豊富な臓器を手術しているからだけではない。心臓血管外科手術を受ける患者の多くは術前から抗凝固薬や抗血小板薬を内服しているし、人工心肺の使用に伴うヘパリン製剤の使用や凝固異常・線溶系亢進、そして低体温療法を施行することによる凝固障害が起こることも出血を増加させる要因となる。この手術に起因して生じる凝固障害を是正する事が心臓血管外科手術における輸血療法の最も重要な目的であるといえる。

心臓血管外科手術中の大量出血時の希釈性および消費性凝固障害による後天性低フィブリノゲン血症に対して、世界的にはフィブリノゲン濃縮製剤が広く使用されており、その有効性を示す報告は多い<sup>3)</sup>。しかし、本邦でのフィブリノゲン濃縮製剤は、「先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向」と「産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症」に対してのみ使用が承認されており、産科以外の術中出血に対しては適応がない。そのため、本邦ではほとんどの施設で大量出血時のフィブリノゲン補充には、新鮮凍結血漿 (FFP) の投与で対応しているが、FFPはフィブリノゲン含有量が少なく、十分なフィブリノゲンの補充には大量のFFPが必要となる点が問題である。FFPを低温で長時間解凍し遠心することで精製されるクリオプレシピテートは、高い濃度のフィブリノゲンを含有しているためフィブリノゲン補充療法としては効率的であるが、本邦では製剤としての販売はなく、各施設においてFFPを基にして精製する必要があるので使用できる施設は限

定的である。このような状況において、本邦では、心臓外科手術の止血困難症例に対してフィブリノゲン濃縮製剤を保険適用外使用している施設もあるが、保険適用外使用をする場合には、その費用負担の問題や保険適用がある患者への配給に影響が出ないようにその適応を厳密にしなければならない点について十分な検討が必要となる。

杏林大学医学部付属病院では、2020年より心臓血管外科手術における大量出血時にフィブリノゲン製剤の適用外使用を病院に申請し、患者の同意を得たうえで使用開始している。本稿では、フィブリノゲン製剤の保険適用外使用について、その使用率と使用基準の遵守率を後ろ向きに検討したので報告する。

## 方法

本研究は、杏林大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施された (承認番号: 2139)。杏林大学医学部付属病院において、2020年10月1日から2023年9月30日までに心臓血管外科手術を施行された患者を対象として、術中大量出血に対してフィブリノゲン製剤を保険適用外使用された症例について、フィブリノゲン製剤の使用基準 (表1) の遵守率を後ろ向きに調査した。

## 結果

調査期間中、人工心肺を使用した心臓血管外科手術を施行された患者は434例であり、そのうちフィブリノゲン濃縮製剤を使用されたのは34例 (7.8%) であった。フィブリノゲン濃縮製剤を使用した患者の手術術式、術中出血量、術中フィ

表1 杏林大学医学部付属病院におけるフィブリノゲン濃縮製剤の保険適用外使用基準

<p>原則として以下の基準すべてを満たす患者に対して、手術中の担当麻酔科医・心臓血管外科医の判断で使用を決定する</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 通常の止血剤や血液製剤の使用では止血が困難な大量出血 (3000ml以上)</li> <li>• 出血時の血清フィブリノゲン値が150 mg/dL未満の患者</li> <li>• 術前にフィブリノゲン濃縮製剤の保険適用外使用について同意を得られている患者 (人工心肺を使用する心臓血管外科手術を受ける患者には、術前に同意書を取得)</li> </ul>
--

表2 フィブリノゲン濃縮製剤を保険適用外使用された患者の術中因子

<p>手術因子</p> <p>予定・緊急： 予定手術 14症例 緊急手術 20症例</p> <p>心臓手術の既往： 初回心臓手術 31症例 再手術 3症例</p> <p>術式： 大血管手術 27症例、弁膜症手術 4症例、冠動脈バイパス手術 4症例 その他 3症例（複合あり）</p> <p>術中出血量： 3,586±2,397 mL（最大：12,126 mL、最小 877mL）</p> <p>術中フィブリノゲン値： 109±58 mg/dL（最高値：271 mg/dL、最低値：30 mg/dL）</p>
---

表3 フィブリノゲン濃縮製剤の使用基準遵守率

<p><b>使用基準にしたがって投与された患者数：12 症例 (35.3%)</b></p> <p><b>使用基準を満たさなかった症例：22症例 (64.7%)</b></p> <p>使用基準を満たさなかった項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>術中出血量 3,000ml未満： 16症例</li> <li>血清フィブリノゲン値 150mg/dL以上： 8症例</li> <li>同意取得不可： 0症例</li> </ul> <p>使用基準を満たさなかった症例での投与理由</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>血清フィブリノゲン値の著明な低下(出血量 3,000未満)  <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;100 mg/dL： 11 症例</li> <li>&lt;50 mg/dL: 5症例</li> </ul> </li> <li>術者からの要望： 8症例                      再手術のBentall手術、胸腹大動脈置換術など大量出血が予測された症例</li> </ul>
---

ブリノゲン値を（表2）に示す。フィブリノゲン濃縮製剤が使用された患者では、緊急手術が多く、術式としては大血管手術が多かった。術中の出血量は3586 ± 2,397 ml，術中フィブリノゲン値は109 ± 58 mg/dLであった。

フィブリノゲン濃縮製剤を使用された34例のうち使用基準を遵守していた症例はわずか12例（35.3%）であった。使用基準を満たしていない症例に対しては、著明なフィブノゲン値の低下や出血する可能性の高い術式であることを理由にフィブリノゲン濃縮製剤が投与されていた（表3）。

**考 察**

杏林大学医学部付属病院におけるフィブリノゲン濃縮製剤は人工心肺を使用した手術の7.8%において使用されていた。そして、その使用基準遵守率は35.3%と非常に低い結果であった。使用基準を満たしていないにもかかわらずフィブリノゲン濃縮製剤が使用された症例は、血清フィブリノゲン値が顕著に低い症例や術式的に大量出血の可

能性が高い症例であった。たしかに、血清フィブリノゲン値が50 mg/dLを下回るような場合には効果的な止血を得ることは難しく、出血量が3000mlを超えてからフィブリノゲン濃縮製剤を投与する現行の使用基準では治療が後手に回ってしまう可能性が高い。近年、point-of-careの凝固管理として血液粘弾性検査を利用することで、中央検査室での凝固機能検査の結果を待つことなく、血小板、凝固因子の不足、もしくは線溶系亢進など止血障害の原因を同定し必要な対応をとることが可能となってきた。特に低フィブリノゲン血症に対して血清フィブリノゲン値を高く維持することは、止血機能を維持するために有用であり、その観点から見てもフィブリノゲン製剤の早期からの使用は大量出血が予測される患者に対して有効である可能性が高い。しかし一方で、保険適用外使用が増える事によって、先天性低フィブリノゲン血症患者への製剤の安定供給を阻害してしまう可能性があり適用外使用をする際の使用基準は厳格にすべきである。また、当院では、フィ

ブリノゲン濃縮製剤の薬剤コストは病院負担としているため、安易な使用は病院経営面からも問題がある。

このようにフィブリノゲン濃縮製剤の使用に制限がある本邦においてフィブリノゲン濃縮製剤の使用基準を設けることは難しい問題である。しかし、その中で重要と思われるのは、真に必要な症例に対してのみフィブリノゲン濃縮製剤を使用し、FFPで代用できる症例に対してはFFPを使用、またクリオプレシピテートを精製できる施設においてはクリオ製剤の使用を積極的に進めるといった対策であろう。その観点から、FFPで対応できるのか、それともフィブリノゲン濃縮製剤が必要なかを判断できるような使用基準を新たに作成する必要があると思われる。また、それと同時に本邦においても、心臓血管外科手術の大量出血時におけるフィブリノゲン濃縮製剤の有効性や適切な使用のタイミングに関するデータを集積し、フィブリノゲン濃縮製剤の必要性を再度検討すべきであろう。今後は、本邦の現状にあわせた、心臓血管外科手術における止血凝固アルゴリズムを作成し、その効果を検証するような研究が望まれる。

## 結 語

杏林大学医学部附属病院におけるフィブリノゲン濃縮製剤の保険適用外使用の使用率および使用

基準遵守率を調査した。現状ではフィブリノゲン濃縮製剤の使用基準遵守率は低く、今後はより臨床に則した使用基準を制定する必要があると考えられる。

(本稿の内容は第39回体液・代謝管理研究会で発表した。)

## 参考文献

- 1) Stover PE, Siegel LC, Parks R, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. *Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Anesthesiology.* 1998;88: 327-333.
- 2) Okuno T, Kunisawa S, Fushimi K, et al. Intra-operative autologous blood donation for cardiovascular surgeries in Japan: A retrospective cohort study. *PLoS One.* 2021; 16 (3): e0247282.
- 3) Karkouti K, Callum J, Wijeyesundera DN, et al. Point-of-care hemostatic testing in cardiac surgery: A stepped-wedge clustered randomized controlled trial. *Circulation.* 2016; 134 (6): 1152-1162.