

Changes in use and outcomes after fibrinogen concentrate insurance coverage for critical obstetrical hemorrhage: a nationwide questionnaire survey in Japan

産科危機的出血に対するフィブリノゲン濃縮製剤

保険適用による使用状況と産科転帰の変化

Nii M, et al. Sci Rep. 2024. doi: 10.1038/s41598-024-57244-2. PMID:38509152.

産科危機的出血は、わが国の妊産婦死亡の主要な原因である。常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症に伴う消費性凝固障害および前置胎盤、癒着胎盤、子宮内反に伴う希釈性凝固障害はいずれも低フィブリノゲン (Fib) 血症を誘発し、産科 DIC に至ることがある。わが国では、後天性低 Fib 血症に対する Fib 濃縮製剤の使用が、2021 年 9 月から公的医療保険として認められた。しかし、産科危機的出血に対する Fib 濃縮製剤の使用状況、有効性、安全性は不明であった。本研究では、保険適用がもたらす産科危機的出血に対する Fib 濃縮製剤の使用状況と産科転帰の変化について調査することを目的とした。

日本産科婦人科学会が後天性低 Fib 血症に Fib 濃縮製剤の使用を認めた総合周産期センター 110 施設、地域周産期センター 297 施設、総合・地域周産期センターでない大学病院 21 施設の計 428 施設に対して、2 回のアンケート調査を行った。一次調査は保険適用前の 2020 年 9 月～2021 年 8 月、二次調査は保険適用後の 2021 年 9 月～2022 年 8 月の期間を対象とした。調査項目は、産科危機的出血に対する Fib 濃縮製剤の使用方針、治療における優先順位、血中 Fib の Point of care testing (POCT) 機器保有の有無、一次医療施設への POCT 機器、Fib 濃縮製剤使用を求める割合とした。また、分娩数、産科危機的出血症例数、産科危機的出血のうち 赤血球濃厚液 (RBC) ≥ 10 単位、新鮮凍結血漿 (FFP) ≥ 15 単位、クリオプレシピテート (クリオ) 製剤 ≥ 1 パック、濃厚血小板液 (PC) ≥ 20 単位の輸血、Fib 濃縮製剤 $\geq 1g$ 使用、動脈塞栓術、子宮摘出術、肺水腫、血栓塞栓症、輸血誘発性アレルギーの症例数を調査した。産科危機的出血の定義は、出血量が経陰分娩 $\geq 1L$ 、帝王切開 $\geq 2L$ かつ血中 Fib 値 $< 150mg/dL$ とした。

一次調査では、246 施設 (60.7%)、二次調査では、246 施設中 196 施設 (79.7%) から有効回答を得た。196 施設における一次、二次調査比較を行った。産科危機的出血に対して、Fib 濃縮製剤を使用する方針の施設は、一次、二次調査で 101 施設 (51.5%)、154 施設 (78.6%) と増加した ($p < 0.0001$)。治療における Fib 濃縮製剤の優先順位は、保険適用前後で変化なく、最も一般的な方法は、FFP またはクリオ製剤を血中 Fib 値 $< 150mg/dL$ に低下した場合にのみ優先して投与することであった。治療優先順位に方針がない 41 施設中、31 施設 (75.6%) が今後 Fib 濃縮製剤を使用する可能性を示唆した。高次医療施設での POCT 機器の保有は増加せず、2 割程度であった ($p = 0.81$)。一次医療施設に Fib 濃縮製剤の使用を求める割合は変化しなかったが、POCT 機器の保有を求める割合は、10%程度増加した ($p = 0.76, 0.036$)。産科転帰は、一次と二次調査で各々、分娩数は 106,907 例、105,432 例、産科危機的出血は 982 例 (0.9%)、1020 例 (1.0%) と差はなかったが、Fib 濃縮製剤の使用は 140 例 (14.3%)、248 例 (24.3%) と増加した ($p < 0.0001$)。一方、RBC ≥ 10 単位の輸血は 361 例 (36.8%) vs. 304 例 (29.8%)、

肺水腫は 36 例 (3.7%) vs. 20 例 (2.0%)、輸血誘発アレルギーは 19 例 (1.9%) vs. 7 例 (0.7%) と各々減少した ($p=0.001, 0.021, 0.008$)。なお、FFP ≥ 15 単位、クリオ製剤 ≥ 1 パック、PC ≥ 20 単位の各々の輸血施行、動脈塞栓術施行、子宮摘出術施行、血栓塞栓症発生には変化はなかった。

Fib 濃縮製剤が保険適用されたことで、わが国の高次医療施設では産科危機的出血に対する Fib 濃縮製剤の使用が促進され、1 年間で約 30% 使用する施設が増加した。血中 Fib 値 $< 150\text{mg/dL}$ の場合、最も優先される治療方法がクリオ製剤または FFP 投与であり、次いで Fib 濃縮製剤の投与であったが、血中 Fib 値 $< 150\text{mg/dL}$ ではまず FFP またはクリオ製剤で凝固因子補充するという日本産科婦人科学会の勧告の影響が考えられる。一次医療施設に POCT の使用を求めると割合は増加したが、Fib 濃縮製剤の投与を求める施設は保険適用後で変わらなかった。一次医療施設に対しては、Fib 濃縮製剤の投与よりも、できるだけ早く POCT 機器で Fib 値を評価し、母体搬送の必要性を迅速に判断することを求めていると考えられた。高次医療施設では、Fib 濃縮製剤使用症例数が 1.7 倍に増加し、RBC ≥ 10 単位の輸血症例数が減少したが、FFP ≥ 15 単位、PC ≥ 20 単位の輸血症例数は変化しなかった。Fib 値の迅速な正常化は、RBC 輸血ならびに FFP 輸血の必要性を減少させ、出血量も減少させることが知られているが、本研究では日本産科婦人科学会の勧告により、FFP ≥ 15 単位の症例数は減少しなかった可能性がある。しかし、肺水腫と輸血誘発性アレルギーの症例数が減少したこと、血栓塞栓症の症例数が増加しなかったことは、Fib 濃縮製剤使用のメリットと安全性を示している。

今後わが国の輸血製剤確保が困難となることが予想される状況下で、効率良くかつ安全に後天性低 Fib 血症を改善させるために、Fib 濃縮製剤の積極的使用により FFP ≥ 15 単位の輸血施行を減少させる試みも必要かもしれない。

(2024 年 6 月 文責：評議員・幹事 二井理文)