



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	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
Author(s)	早川, 峰司; Hayakawa, Mineji; 和田, 剛志 他
Citation	日本救急医学会雑誌, 21(4), 165-171
Issue Date	2010-04
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/47096">https://hdl.handle.net/2115/47096</a>
Type	journal article
File Information	HK21-4_165-171.pdf



## 要旨

背景：鈍的外傷による早期の死亡は大量出血によるものが大半である。その原因としては、臓器損傷や血管損傷による直接的な出血と凝固障害を原因とする出血の2つの側面がある。今回、鈍的外傷患者では治療開始前の搬入直後に線溶亢進が認められ、その線溶亢進が凝固障害による大量出血と関係があるとの仮説を立て、受傷現場から直接搬入された鈍的外傷患者を対象に搬入直後の凝固線溶系の検査結果と大量出血の関係を後ろ向きに検討した。

方法：2005年1月1日から2006年12月31日の間に、受傷現場から北海道大学病院先進急性期医療センターに直接搬入となった

**abbreviated injury scale**が3以上の損傷を含む鈍的外傷症例を対象とした。対象患者の診療録から、患者背景、搬入直後の血液検査結果、輸血量などの情報を後ろ向きに収集し、大量出血群と非大量出血群に分類した。結

果：83名が参入基準を満たした。大量出血群は17症例、非大量出血群66症例であった。

**fibrin/fibrinogen degradation products**

(FDP)と D-dimer に関しては、両群とも著明な高値を示し、大量出血群が非大量出血群と比較して統計学的な有意差を認めていた。ロジスティック回帰分析では FDP のみが大量出血の独立した予測変数として選択された。大量出血予測に関する receiver operating characteristic 曲線では、FDP が最も大きな曲線下面積を示した。結語：鈍的外傷患者では、搬入直後にフィブリン/フィブリノゲン分解に伴う FDP の異常高値を示しており、FDP > 64.1  $\mu\text{g/ml}$  をカットオフ値とすることで、外傷早期の線溶亢進を原因とする大量出血を予測しうることを示した。鈍的外傷患者の搬入直後の FDP 値に注目することにより、外傷早期の凝固障害に対して速やかに対応できる可能性がある。

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Early death after blunt trauma is caused by massive bleeding. Our previous report demonstrated that disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype from the time of admission to the emergency department until 4 hours thereafter contributes to a poor prognosis due to massive bleeding.

**Objective:** Fibrinolysis at admission to the emergency department immediately after blunt trauma may predict massive bleeding. This study retrospectively investigated the relationship between coagulation and fibrinolysis, and massive bleeding at an early phase in patients presenting with blunt trauma.

**Methods:** All patients with blunt trauma admitted to the emergency department, associated with, at least, one of the abbreviated injury scales  $\geq 3$  from January 2005 to December 2006 were enrolled in the study. The clinical backgrounds of the patients and the measured variables were retrospectively collected.

**Results:** Eighty-three patients; 17 patients with massive bleeding and 66 patients without massive bleeding, were included in this study. Fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer levels markedly increased in both groups. FDP and D-dimer in the massive bleeding group were statistically higher than those in the non-massive bleeding group. A stepwise logistic regression analysis showed FDP to be an independent predictor of massive bleeding. The receiver operating characteristic curve analysis for massive bleeding showed

FDP to have the largest area under the curve and that the optimal cutoff point of FDP in order to predict massive bleeding was  $>64.1 \mu\text{g/ml}$ .

Conclusion: Increased fibrin/fibrinogen degradation resulting in high FDP levels at an early phase of trauma is therefore considered to predict massive bleeding.

The optimal cutoff point of FDP to predict massive bleeding was  $>64.1 \mu\text{g/ml}$ .

## はじめに

外傷急性期の死因の過半数は、大量出血である<sup>1)</sup>。その原因として、臓器損傷や血管損傷による直接的な出血と、凝固障害を原因とする出血の2つの側面がある<sup>2)</sup>。臓器損傷や血管損傷による直接的な出血に対しては、手術を中心とした止血術が重要であることは明白である。一方の外傷早期の凝固障害に関しては、様々な議論が続いている<sup>3-6)</sup>。近年、我々は鈍的外傷の受傷早期(搬入から4時間の間)に、線溶亢進型 **disseminated intravascular coagulation** (以下 **DIC** と略す) を認めること、その **DIC** による線溶の過剰亢進と消費性凝固障害から大量出血を来たし予後が悪化することを示した<sup>7)</sup>。その過程で、線溶亢進の指標であるフィブリン/フィブリノーゲン分解産物 (**fibrin/fibrinogen degradation products**、以下 **FDP** と略す) の高値が大量出血の独立した予測因子であることを証明した<sup>7)</sup>。

今回、我々は、鈍的外傷患者では治療開始前の搬入直後に線溶亢進が認められ、それが凝固障害による大量出血と関係があるとの仮説を立て、受傷現場から直接搬入された鈍的外傷患者を対象に、搬入直後の凝固線溶系の検査結果と大量出血の関係を後ろ向きに検討した。

### 対象と方法

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得て行われた。2005年1月1日から2006年12月31日の間に、受傷現場から北海道大学病院先進急性期医療センター（以下、当センターと略す）に直接搬入となった **abbreviated injury scale (AIS)** が3以上の損傷を含む鈍的外傷症例を対象とした。15歳以下の症例、心停止蘇生後の症例、抗凝固薬・抗血小板薬の内服中の症例、肝硬変や血液凝固異常の既往のある症例は除外した。また、受傷時間が明らかでない症例、受

傷からセンター搬入まで90分以上を要した症例も除外した。輸液による影響を除外するため、ドクターカーやドクターヘリでセンター搬入前に輸液を施行された症例も除外した。大量出血は、搬入後24時間以内に赤血球濃厚液（red cells concentrates, 以下RCCと略す）を10単位以上投与した症例と定義した。治療経過から、凝固障害と出血があるにもかかわらず予後不良と判断され輸血療法が打ち切られている症例は大量出血症例とした。対象患者の診療録から、患者背景、搬入直後の血液検査結果、輸血量などの情報を後ろ向きに収集し、大量出血群と非大量出血群に分類した。外傷の解剖学的重症度を評価するためにinjury severity score<sup>8)</sup>（以下ISSと略す）を使用した。AISが3以上の損傷部位を主たる損傷部位とした。AISが3以上の損傷部位が複数箇所ある場合には重複して計上した。DIC診断には急性期DIC診断基準<sup>9)</sup>を使用した。搬入後の経過および画像検査などから、

臓器・血管損傷による直接的な出血の有無を判断した。

対象期間中の血液凝固検査に使用した試薬は以下のとおりであった。フィブリノゲン：トロンボチェック Fib<sup>®</sup> (Sysmex、神戸)、prothrombin time (以下 PT と略す)：トロンボチェック PT<sup>®</sup> (Sysmex、神戸)、activated partialthromboplastin time (以下 APTT と略す)：トロンボチェック APPT<sup>®</sup> (Sysmex、神戸)、血清 FDP：イアトロエース FDP(A)II (三菱化学ヤトロン、東京)、血漿 D-dimer：イアトロエース DD ダイマーII (三菱化学ヤトロン、東京)。

統計学的処理は SPSS 15.0J (SPSS Inc., シカゴ)を使用した。2群間の比較には、Mann-Whitney U test、chi square test を用いた。大量出血に対する各独立変数の影響を検討するため、大量出血の有無を従属変数とし、ISS、搬入直後の血小板数、凝固系検査結果、DIC スコア、base deficit (以下 BD と

略す)を独立変数とし、ロジスティック回帰分析(尤度比変数減少法)を施行した。また、大量出血と各独立変数の関係を検討するため、ロジスティック回帰分析と同様の独立変数に対して、**receiver operating characteristic curve**(以下**ROC**曲線と略す)を作成した。至適カットオフ値の決定には**Youden index**を使用した。 $p < 0.05$ を統計学的な有意差ありとした。論文中の数値は記載がない限り、平均値±標準偏差で示した。

## 結果

83名が参入基準を満たした。Table 1に大量出血群と非大量出血群の患者背景を示す。大量出血群は17症例、非大量出血群は66症例であった。大量出血群では、非大量出血群と比べて**ISS**が高値であり、緊急手術の頻度が高く、死亡率も高かった。血小板数には明らかな異常は認めなかった。**PT**と**APTT**に関しては、大量出血群と非大量出血群で統計学

的な有意差を認めたが、非大量出血群でのPTとAPTTの異常は軽微なものであった。FDPとD-dimerに関しては、両群とも著明な高値を示し、大量出血群が非大量出血群と比較して統計学的な有意差を認めていた。BDは大量出血群で非大量出血群と比較して統計学的に高値であった。大量出血群で、臓器・血管損傷による直接的な出血を来たしていた症例は、4症例（脾損傷3例、骨盤骨折1例）であった。Table 2にロジスティック回帰分析の結果を示す。FDPのみが大量出血の独立した予測変数として選択された。Table 3に各変数の大量出血予測に関するROC曲線の曲線下面積と至適カットオフ値、そのカットオフ値における大量出血予測特性を示す。FDPが最も大きな曲線下面積を示し、至適カットオフ値は64.1 µg/mlであった。FDPとD-dimerの至適カットオフ値は、PTやAPTTのカットオフ値に比べ正常範囲を大きく逸脱していた。Fig. 1にFDPのROC曲線を示す。

## 考 察

鈍的外傷受傷直後の凝固線溶系の変動に関しては、近年、様々な議論がある<sup>3-6)</sup>。我々は、鈍的外傷の受傷直後から数時間の外傷早期では、線溶系の亢進（フィブリン分解とフィブリノゲン分解）を認めており、線溶亢進型 DIC として消費性凝固障害を引き起こし、予後の悪化を来たすことを報告している<sup>7)</sup>。その報告で検討対象とした凝固系データの採血ポイントは搬入から 4 時間以内と幅があり、受傷からの時間経過にばらつきがあった<sup>7)</sup>。そのため、本検討では、新たに、受傷からの時間経過を限定し、輸液による希釈の影響を排除するため、搬入直後の採血結果に限定し検討を加えたところ、線溶系亢進（フィブリン分解とフィブリノゲン分解）を示す FDP の異常高値 (FDP > 64.1 µg/ml) と大量出血の間に有意な関連があることが再確認された。

鈍的外傷受傷後の凝固線溶系は、短時間

で急激に変化していく<sup>3,4,10)</sup>。2007年以降、Brohiら<sup>11,12)</sup>は本研究と同様に、受傷現場から直接搬入された鈍的外傷症例を対象として、搬入直後に採血を施行し凝固線溶系の変動を検討している。この2つの報告では、受傷から搬入までが30分前後であり、今回の我々の報告と同等である。また、フィブリノゲンの著明な低下やPT、APTTの著しい延長を認めない点<sup>11,12)</sup>も、今回の我々の報告と同様である。しかし、過去の我々の報告<sup>7)</sup>やBrohiらの2003年の報告<sup>13)</sup>では、受傷から採血までの時間が長く、フィブリノゲンの低下やPT、APTT延長を認めている。これらの結果をあわせて考えると、鈍的外傷受傷直後には以下の病態が短時間のうちに進行しているのではないかと考えられる。

- ① 組織損傷により組織因子が血管内へ流入し凝固活性化、フィブリン形成が促進される。
- ② 線溶亢進によりフィブリンやフィブリノ

ゲンの分解が促進され FDP が著増する。

③ 凝固活性化による消費と線溶亢進による分解により、フィブリノゲンが減少していく。

④ 時間経過とともに、フィブリノゲン値の低下を伴う消費性凝固障害（線溶亢進型 DIC）が表面化する。

鈍的外傷の受傷直後には、これらの病態が短時間のうちに進行しているため、過去の我々の報告<sup>7)</sup>や Brohi らの 2003 年の報告<sup>13)</sup>のように、採血のタイミングが遅れると、フィブリノゲン値の低下と消費性凝固障害を直接評価できる。しかし、今回の我々の検討や、2007 年以降の Brohi らの報告<sup>11,12)</sup>のように、上記の④に至る前に採血を行うと、その時点ではフィブリノゲン値の低下は認めていないため、フィブリノゲンの消費や分解がないものと誤解を抱きやすい。しかし、FDP が著増していることから、フィブリノゲンの消費や分解が進行していることは明らかである<sup>7,14)</sup>。

即ち、搬入直後に FDP が著増している症例は、時間経過とともに線溶亢進型 DIC による凝固障害が表面化してくるものと考えられる。

過去の我々の報告<sup>7)</sup>や Brohi らの報告<sup>11, 12)</sup>、Hess らの総説<sup>5)</sup>でも、外傷早期の凝固障害の誘引として組織低灌流の重要性が強調されている。今回の検討でも、BD は大量出血群で非大量出血群と比較して統計学的に高値であった。また、大量出血を従属変数としたロジスティック回帰分析では、統計学的な有意差は伴わないものの最後のステップまで残り (Table 2)、BD と大量出血の関係の可能性が示唆された。組織低灌流により外傷早期の凝固障害が引き起こされる病態は明らかにされていないが、外傷早期に

tissue-plasminogen activator (t-PA) の上昇が認められること<sup>14)</sup>、虚血再灌流後に t-PA の上昇が認められること<sup>15)</sup>を統合して考察すると、組織低灌流と外傷早期の凝固障害との間には t-PA の上昇が介在していることが

推察される。この t-PA の上昇によりプラスミノゲンが活性化されプラスミンとなり、フィブリノゲンや架橋化フィブリンが分解され、D-dimer と FDP が上昇していると考えられる<sup>16)</sup>。

今回の検討では線溶系指標として D-dimer と FDP を使用している。D-dimer はプラスミンによる架橋化フィブリンの分解を反映して上昇する<sup>16)</sup>。FDP はプラスミンによるフィブリノゲンの分解と架橋化フィブリンの分解を反映して上昇する<sup>16)</sup>。この D-dimer と FDP の比を検討することにより、フィブリノゲン分解とフィブリン分解のバランスを見ることが可能である<sup>7)</sup>。D-dimer の上昇に比較して FDP の上昇が著しい場合は、フィブリノゲン分解の比率が高いことが示唆される<sup>7)</sup>。過去の我々の報告<sup>7)</sup>や Kushimoto ら<sup>17)</sup>の報告でも、フィブリノゲン分解が著しい症例では消費性凝固障害(線溶亢進型 DIC)となり予後が悪化することが示されている。本検討で

も、フィブリノゲン分解を反映する FDP と大量出血の間に有意な関連があることが示された。

今回の我々の検討によって、搬入時の FDP > 64.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  により大量出血が予測できる可能性が示された。外傷早期の病態<sup>3,10)</sup>や過去の報告<sup>7,11-13,17)</sup>を総合的に考察すると、搬入時の FDP 高値は線溶亢進型 DIC の前兆であり、予測される大量出血は線溶亢進型 DIC による凝固障害によるものと推測される。この大量出血に対する治療としては、近年の多くの報告のように積極的な FFP 投与が治療法の中心であるが<sup>18-20)</sup>、フィブリノゲン製剤投与<sup>21)</sup>や抗線溶療法<sup>22)</sup>も治療の選択肢として考慮される。

## 結語

鈍的外傷患者では、搬入直後にフィブリン/フィブリノゲン分解に伴う FDP の異常高値を示しており、FDP > 64.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  をカットオ

フ値とすることで、外傷早期の線溶亢進を原因とする大量出血を予測できる可能性を示した。鈍的外傷患者の搬入直後のFDP値に注目することにより、外傷早期の凝固障害に対して速やかに対応できる可能性がある。

## 文 献

- 1) Kauvar DS, Lefering R, Wade CE: Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. J Trauma 2006; 60: S3-11.
- 2) Hess JR, Lawson JH: The coagulopathy of trauma versus disseminated intravascular coagulation. J Trauma 2006; 60: S12-9.
- 3) 丸藤哲, 亀上隆, 澤村淳, 他: 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法- 日救急医学会誌 2006; 17: 629-44.
- 4) Gando S: Acute coagulopathy of trauma shock and coagulopathy of trauma: a rebuttal. You are now going down the wrong path. J Trauma 2009; 67: 381-3.
- 5) Hess JR, Brohi K, Dutton RP, et al: The coagulopathy of trauma: a review of

- mechanisms. J Trauma 2008; 65: 748-54.
- 6) 早川峰司：“外傷出血症例に対する遺伝子組換え活性型血液凝固第VII因子製剤の投与”について 日救急医学会誌 2009; 20: 404.
- 7) Sawamura A, Hayakawa M, Gando S, et al: Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality. Thromb Res 2009; 124: 608-13.
- 8) Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, et al: The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. J Trauma 1974; 14: 187-96.
- 9) Gando S, Saitoh D, Ogura H, et al: Natural history of disseminated intravascular coagulation diagnosed based on the newly established diagnostic criteria for critically ill

patients: results of a multicenter,  
prospective survey. Crit Care Med 2008;  
36: 145-50.

10) 早川峰司, 丸藤哲: 【DIC病態解明と  
EBMの確立をめざして】外傷に伴ったDIC  
の1症例治療学 2007; 41: 307-10.

11) Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al:  
Acute traumatic coagulopathy: initiated  
by hypoperfusion: modulated through the  
protein C pathway? Ann Surg 2007; 245:  
812-8.

12) Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al:  
Acute coagulopathy of trauma:  
hypoperfusion induces systemic  
anticoagulation and hyperfibrinolysis. J  
Trauma 2008; 64: 1211-7.

13) Brohi K, Singh J, Heron M, et al: Acute  
traumatic coagulopathy. J Trauma 2003;  
54: 1127-30.

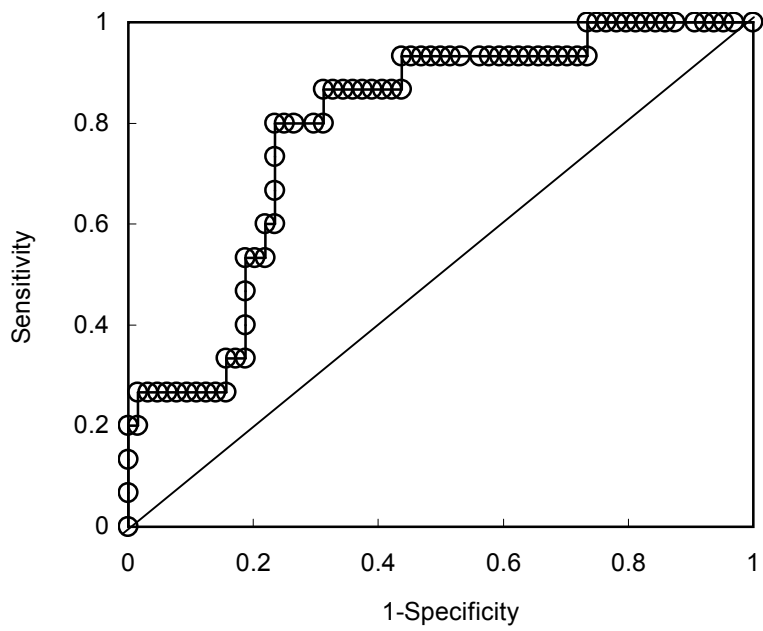
14) Gando S, Tedo I, Kubota M: Posttrauma

- coagulation and fibrinolysis. Crit Care Med 1992; 20: 594-600.
- 15) Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al: Massive fibrin formation with consecutive impairment of fibrinolysis in patients with out-of-hospital cardiac arrest. Thromb Haemost 1997; 77: 278-82.
- 16) Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al: Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. Semin Thromb Hemost 2000; 26: 605-18.
- 17) Kushimoto S, Shibata Y, Yamamoto Y: Implications of fibrinogenolysis in patients with closed head injury. J Neurotrauma 2003; 20: 357-63.
- 18) Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, et al: Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? J Trauma 2008; 65: 272-6.

- 19) Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, et al: Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? J Trauma 2008; 65: 261-70.
- 20) Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al: Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. J Trauma 2007; 62: 112-9.
- 21) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. Br J Anaesth 2008; 101: 769-73.
- 22) Roberts I: The CRASH-2 trial of an antifibrinolytic agent in traumatic haemorrhage: an international collaboration. Indian J Med Res 2007; 125: 5-7.

## Figure legend

Fig. 1 The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for massive bleeding by fibrin/fibrinogen degradation products (FDP).



**Table 1.** Characteristics of the patients.

	(normal range)	Massive Bleeding		p value
		Yes (n=17)	No (n=66)	
Gender (male / female)		10 / 7	47 / 19	ns
Age (year)		58 ± 21	47 ± 20	0.048
Time from injury to emergency department arrival (min)		32 ± 19	36 ± 17	ns
ISS		29 ± 10	22 ± 10	0.004
<b>Trauma region</b>				
Head and neck (n)		13	37	
Face (n)		1	0	
Chest (n)		9	33	ns
Abdomen (n)		4	8	
Exterimity (n)		5	12	
External (n)		0	0	
DIC score		3.6 ± 0.9	2.6 ± 1.4	0.018
Platelet count (x 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	(12 ~ 40)	23.1 ± 7.0	25.8 ± 6.9	ns
PT (sec)	(10.2 ~ 12.6)	13.6 ± 3.4	11.9 ± 1.6	0.010
APTT (sec)	(26.2 ~ 41.5)	42.8 ± 41.9	29.3 ± 14.3	0.029
Fibrinogen (mg/dl)	(200 ~ 400)	189 ± 75	224 ± 68	ns
FDP (µg/ml)	(< 10)	211 ± 258	55 ± 62	<0.001
D-dimer (µg/ml)	(< 1)	82.0 ± 96.0	31.8 ± 31.2	<0.001
Base deficit (mEq/l)	(-2.5 ~ +2.5)	3.9 ± 4.3	2.5 ± 1.8	0.027
RCC (unit)		16.9 ± 10.1	1.1 ± 2.4	<0.001
FFP (unit)		24.0 ± 17.0	0.8 ± 2.8	<0.001
PC (unit)		10.6 ± 13.3	0	<0.001
Emergency operation (yes / no)		9 / 8	15 / 51	0.032
Outcome (survived / dead)		10 / 7	64 / 2	<0.001

ISS: injury severity score, DIC: disseminated intravascular coagulation, PT: prothrombin time, APTT: activated partialthromboplastin time, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, RCC: red cells concentrate, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrate, ns: not significant.

**Table 2.** Stepwise logistic regression analysis of the various variables for the prediction of massive bleeding.

	Odds ratio	p value	95% confidence interval
FDP ( $\mu\text{g/ml}$ )	1.007	0.043	1.000 - 1.013
Base deficit (mEq/l)	1.190	0.060	0.992 - 1.428

Although base deficit was selected by stepwise logistic regression analysis, it did not have statistical significance.

FDP: fibrin/fibrinogen degradation products.

**Table 3.** Performance of coagulation tests for prediction of massive bleeding.

	AUC (mean ± SE)	p value	Optimal cut off value	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
ISS	0.724 ± 0.069	0.005	21.5	0.765	0.591	0.325	0.907
DIC score	0.683 ± 0.067	0.024	2.5	0.938	0.391	0.278	0.962
Platelet count (x 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	0.603 ± 0.081	ns	-	-	-	-	-
PT (sec)	0.705 ± 0.067	0.010	11.75	0.765	0.585	0.325	0.905
APTT (sec)	0.673 ± 0.071	0.029	25.75	0.941	0.328	0.271	0.955
Fibrinogen (mg/dl)	0.604 ± 0.800	ns	-	-	-	-	-
FDP (µg/ml)	0.797 ± 0.057	<0.001	64.1	0.813	0.766	0.464	0.942
D-dimer (µg/ml)	0.760 ± 0.060	0.001	25.29	0.875	0.609	0.359	0.951
Base deficit (mEq/l)	0.682 ± 0.085	0.027	4.3	0.529	0.848	0.563	0.830

AUC: area under curve, SE: standard error, PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value, ISS: injury severity score, DIC: disseminated intravascular coagulation, PT: prothrombin time, APTT: activated partialthromboplastin time, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, ns: not significant.