

200735.032A

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究  
平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高松 純樹

平成20(2008)年 3月

## 目 次

|                                       |          |
|---------------------------------------|----------|
| <b>I. 総括研究報告</b>                      |          |
| 大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究               |          |
| 高松 純樹                                 | ----- 1  |
| <br>                                  |          |
| <b>II. 分担研究報告</b>                     |          |
| 1. 術中大量出血症例における輸血療法とその予後に関する研究        |          |
| 宮田 茂樹                                 | ----- 6  |
| 2. 術中大量出血症例における出血量と循環動態の相関関係に関する研究    |          |
| 稲田 英一                                 | ----- 14 |
| 3. 手術後重症感染症患者における免疫グロブリン製剤の適正使用に関する検討 |          |
| 高本 滋                                  | ----- 16 |
| 4. 大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究            |          |
| 西脇 公俊                                 | ----- 35 |
| <br>                                  |          |
| <b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b>            | ----- 38 |
| <br>                                  |          |
| <b>IV. 研究成果の刊行物・別刷</b>                |          |

# I. 総括研究報告

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

高松 純樹

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

主任研究者：高松 純樹 名古屋大学医学部附属病院 輸血部教授

研究要旨：

本研究は、手術関連死亡の最大原因である大量出血に際して、輸血により如何に止血凝固能を改善させて止血を図るか、その治療指針を示すことを目的としている。アンケートおよびカルテ調査の結果、術中に大量出血をきたした手術のほとんどを、胸部大動脈瘤、肝臓癌摘出術、肝臓移植術、産科手術が占めており、産科手術では特に前置胎盤や癒着胎盤で出血量が多かった。しかし産科手術においては、出血量に対する赤血球輸血量が他の手術に比べて少ない傾向であった。

一方、術中の大量出血時に適宜、血液凝固検査を行って止血能を評価し、止血のための輸血治療について検討を行った。2005年からの2年間に心臓大血管手術を受け、輸血が行われた20歳以上の患者1925症例のうち、278名(14.4%)の患者に20単位以上の赤血球輸血が行われた。術中出血量別では、2L未満が78例、2から4Lが135例、4L以上が65例で、13例が術後30日以内に死亡していた。術中に出血量が増加すると、その量に応じて血小板数、フィブリノゲン値が低下し、希釈性凝固障害に陥って止血が困難となる。それに対しては従来の治療である血小板製剤と新鮮凍結血漿の投与では不十分であり、クリオプレシピテート製剤やフィブリノゲン製剤を投与して速やかに低フィブリノゲン血症を改善させることで良好な止血を達成でき、出血量を減少させうると期待された。

分担研究者

宮田茂樹 国立循環器病センター  
輸血管理室長  
稲田英一 順天堂大学医学部附属病院  
麻酔科教授  
高本 滋 愛知医科大学医学部輸血部  
教授  
西脇公俊 名古屋大学医学部附属病院  
麻酔科准教授

A. 研究目的

手術関連死亡の最大の原因は大量出血である。大量出血時には赤血球輸血や循環不全への対処が重要であることは言うまでもないが、希釈性凝固障害による止血不全に対する治療が患者の予後を左右する重要なカギとなる。従来、希釈性凝固障害に対しては血小板製剤および新鮮凍結血漿の投与が標準的な治療であったが、その効果は不十分であることが多く、有効な輸血治療の確立が急務である。本研究はまず、術中大量出血時の止血・凝固能を詳細に評価し、

凝固能低下と出血量の相関関係を明らかにして希釈性凝固障害の本態を解明することを目的とする。その上で、新鮮凍結血漿投与に替わる新たな治療として、フィブリノゲンや接着性凝固蛋白を豊富に含むクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン製剤の投与による止血改善効果を検討し、出血量の増減および患者の予後との相関について解析を行う。良好な結果が得られた場合には、クリオプレシピテート製剤およびフィブリノゲン製剤の供給体制を確立し、その使用指針を提示することを最終的な目的とする。

## B. 研究方法

まず、術中大量出血症例における止血能の変化を時系列的に詳細に評価した。具体的には本研究組織の施設において、手術中に循環血液量に相当するほどの大量出血をきたした場合、出血量の推移を見ながら、一定の時間間隔でヘモグロビン値および血小板数測定と血液凝固検査（PT、APTT、フィブリノゲン値の測定）を行った。出血量の増加にともなう全身性の出血傾向を認め希釈性凝固障害と診断された場合には、血小板製剤や新鮮凍結血漿の投与を行い、血液凝固能の改善度を評価した。

上記の検討によって得られたデータに基づき、術中大量出血時の止血能を評価した上で、フィブリノゲンや接着性凝固蛋白を豊富に含有するクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン製剤の投与を行い、その後の出血量と血小板数および血液凝固能（PT、APTT、フィブリノゲン値）の変化について検討した。フィブリノゲン補充効果の高いこれらの製剤を投与

することで、希釈性凝固障害による大量出血を防げるかどうか、検査値の評価も含めて新鮮凍結血漿投与の場合との比較検討を行った。

### （倫理面への配慮）

本研究が対象とするのは手術中に大量出血を起こした症例であり、研究に対するインフォームド・コンセントを取得するのは困難な状況であった。しかし少なくとも親族からの同意を得られるよう努力した。また、対象患者を本研究特有の症例番号等で表わし、連結不可能匿名化の処置を行うなど配慮した。

## C. 研究結果

順天堂大学医学部附属病院における2005年から2年半での麻酔科管理症例48,028例のうち、3～4Lの出血例は79例（0.17%）、4～5Lの出血例は39例（0.08%）、5Lを超える出血症例は35例（0.08%）であった。産科手術（n=2228）においては、3～4Lの出血例は0.60%、4～5Lの出血例は0.60%、5Lを超える出血例は0.52%と、危機的出血の頻度が有意に高かった。産科出血における術中最低ヘモグロビン値は7g/dl程度であった。出血量が循環血液量の100～200%に達した症例において、新鮮凍結血漿がそれぞれ10単位、50単位、6単位と投与されたが、術後PT-INRはそれぞれ2.08、2.39、1.64と延長、APTTも57秒、120秒、50.3秒と延長しており、凝固異常に対する治療として新鮮凍結血漿の投与では限界があることが示唆された。悪性腫瘍手術は平均年齢が63.6±16.1歳と比較的高かった。循環血液量の100～200%出血した症例は20例であ

ったが、術中の最低ヘモグロビン値は  $7.5 \pm 1.7 \text{g/dl}$  であった。平均出血量  $4823 \pm 1191 \text{ml}$  に対して MAP11 単位(中央値)、FFP10 単位が投与された。術後 PT-INR は  $1.51 \pm 0.45$ 、術後 APTT は  $48.0 \pm 22.8$  秒と軽度延長していた。血小板輸血が行われたのは 4 例 (20%) のみであったが、術後血小板数は  $8.6 \pm 4.3 \text{万}/\mu\text{l}$  と比較的保たれていた。血管破裂や損傷は予後が不良で、循環血液量以上の出血が起きた 5 例のうち 2 例が死亡した。

国立循環器病センターにて 2005 年からの 2 年間に心臓大血管手術を受け、輸血が行われた 20 歳以上の患者 1925 症例のうち、278 名 (14.4%) の患者に 20 単位以上の赤血球輸血が行われた。術中出血量別では、1L 未満が 15、1 から 2L が 63、2 から 4L が 135、4 から 8L が 51、8L 以上は 14 症例であった。術中死亡例はなかった。13 例が術後 30 日以内に死亡していた。術後 30 日以内死亡症例では、緊急手術症例 (38.5%) が多く、人工心肺時間の延長、術中血小板数の低値、術中輸血量の増加が認められた。60 単位以上の赤血球輸血を行ったのは、死亡例で 5 例 (38.5%)、生存例で 7 例 (2.8%) だった。しかしながら、術中の最低ヘモグロビン値、術直後のヘモグロビン、血小板数、総蛋白、フィブリノゲンの値は生存例と死亡例の間に大きな違いは認められなかった。ただ、術中最低血小板数が死亡例で低い傾向にあった。

術中に大量出血をきたすリスクの高い基礎疾患である胸部大動脈瘤症例において、人工心肺離脱 1 時間前から 1 時間ごとに血小板数の測定および血液凝固検査を行った。出血量が 2000ml を越えてくると

血小板数は  $5 \sim 10 \text{万}/\mu\text{l}$  に減少し、PT は 30% 以下に、フィブリノゲン値は  $150 \text{mg/dl}$  以下に低下した。赤血球製剤と血小板製剤、新鮮凍結血漿の輸血を行ったが、ヘモグロビン値の改善は認めたものの、血小板数や PT、フィブリノゲン値の改善は認めず、良好な止血が得られずに出血量は増加した。そして PT やフィブリノゲン値はさらに低下し、新鮮凍結血漿の投与を続けても止血は困難を極めた。そこで、出血量の増加によりフィブリノゲン値の低下 ( $150 \text{mg/dl}$  以下) を認めた場合に、クリオプレシピテート製剤 3 ~ 6 パック (新鮮凍結血漿 15 ~ 30 単位分) を投与して血液凝固能の改善を図った (名古屋大学医学部附属病院、国立循環器病センター)。クリオプレシピテート製剤の投与によってフィブリノゲン値は少なくとも  $100 \text{mg/dl}$  近く上昇し、それとともに止血が得られ、更なる出血量の増加を防げた。

一方、生体肝移植術においては、術中の血液凝固検査でフィブリノゲン値が  $100 \text{mg/dl}$  以下に低下した場合にフィブリノゲン製剤 3 ~ 6 g の投与を行って、出血傾向の改善を図った (名古屋大学医学部附属病院)。この場合もフィブリノゲン値は  $150 \text{mg/dl}$  以上にまで上昇し、それとともに出血傾向の改善を認め、総出血量も従来 of 新鮮凍結血漿投与による治療時と比較して約 3 分の 2 に減少した。

#### D. 考察

術中に大量出血をきたした症例では、出血量に応じて血小板数やフィブリノゲン値が著明に低下し、止血凝固能が低下して良好な止血が得られず、さらなる出血量の増

加をまねいていると考えられた。数値的な指標としては、血小板数は5万/ $\mu$ l、フィブリノゲン値は150mg/dlを下回ってくると止血不良がひどくなると考えられた。このような希釈性凝固障害に対する治療として、従来の新鮮凍結血漿投与では止血凝固能の十分な改善が得られない場合が多く、血小板製剤だけでなくクリオプレシピテート製剤やフィブリノゲン製剤を短時間に投与する治療法の有効性が示唆された。今後は、術中大量出血時にどのタイミングでどれだけの量の製剤を投与するのがもっとも適切であるのか、具体的な検討を行う必要があると考えられる。

## E. 結論

術中の大量出血時には出血量に応じて血小板数やフィブリノゲン値が低下し、止血凝固能が低下する。それに対しては血小板製剤と新鮮凍結血漿の輸血だけでは不十分で、クリオプレシピテート製剤やフィブリノゲン製剤の投与で止血凝固能を改善させることによって良好な止血を達成でき、総出血量を減少させることが期待される。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamamoto K, Kojima T, Takeshita K, Matsushita T, Takamatsu J. Pitavastatin attenuates the upregulation of tissue factor in restraint-stressed mice. *Thrombosis Research* 2007;120:143-144.
- 2) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a review. *International Journal of Hematology* 2007;85:287-293.
- 3) Kajiguchi M, Kondo T, Izawa H, Kobayashi M, Yamamoto K, Shintani S, Numaguchi Y, Naoe T, Takamatsu J, Komori K, Murohara T. Safety and efficacy of autologous progenitor cell transplantation for therapeutic angiogenesis in patients with critical limb ischemia. *Circulation Journal* 2007;71:196-201.
- 4) 稲田英一. 緊急輸血と大量輸血. In 認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会編集, スタンダード輸血検査テキスト第2版, 医歯薬出, 2007.
- 5) 池山明子, 金 壁年, 高尾のぞみ, 角 淵浩央, 小林 信, 富田彰, 鈴木章吾, 橋本 篤, 浅野市子, 梅田亜希子, 市川崇, 梶田博史, 中澤朋子, 辻 里花, 矢野 隆, 須藤悠介, 滝 和美, 西脇公俊, 島田康弘. 大量出血—大量出血時の凝固障害について—. *臨床麻酔* 2007;31:753-758.
- 6) 高松純樹. 「周術期における輸血療法: 総論」 *週間医学の歩み* 2008;224:183-189.
- 7) 宮田茂樹, 佐々木啓明, 荻野均. 心臓血管外科領域の輸血・止血管理. 「周術期輸血療法 update」 *週間医学の歩み* 2008;224:210-216.
- 8) 宮田茂樹. 輸血における Information Technology 「輸血の安全管理」 *臨床検査* 2008;52:195-200.
- 9) 花井慶子, 山本晃士, 菊地良介, 成

田友美、加藤千秋、柴山修司、梶田博史、西脇公俊、碓氷章彦、上田裕一、高松純樹。胸部大動脈瘤手術における自己血小板輸血の止血効果。日本輸血・細胞治療学会誌、印刷中。

## 2. 学会発表

- 1) 山本晃士、鈴木哲、加藤千秋、柴山修司、中田智恵子、高松純樹。肝臓移植手術における輸血量の激減に成功した当院の凝固学的治療。第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会。名古屋、平成 19 年 5 月 31 日。
- 2) 花井慶子、山本晃士、鈴木哲、加藤千秋、柴山修司、中田智恵子、高松純樹。胸部大動脈瘤手術における自己血小板採取の取り組み。第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会。名古屋、平成 19 年 6 月 2 日。
- 3) 稲田英一。人工血液に期待する(医療者の立場から)。第 14 回日本血液代替物学会年次大会。東京、2007.6.15
- 4) 稲田英一。麻酔科医と緊急輸血。埼玉麻酔科医会。大宮、2007.10.20
- 5) 稲田英一。危機的出血時の輸血療法。第 51 回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会。札幌、2007.10.27
- 6) 稲田英一。危機的出血にどう対応するか。第 18 回秋田県臨床輸血研究会。秋田市、2007.12.1
- 7) 梶田博史、西脇公俊、島田康弘。胸部大血管手術における血小板アフェレーシスの有用性について。日本麻酔科学会学術集会。札幌、平成 19 年。
- 8) 加藤栄史、高本滋。感染症における免疫グロブリンの使用。第 55 回日本輸血・細胞治療学会総会、名古屋、2007
- 9) 宮田茂樹、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、半田誠、八木原俊克。心臓血管外科における血小板製剤使用状況と有効期限延長の与える影響。第 55 回日本輸血細胞治療学会。名古屋、平成 19 年。
- 10) 宮田茂樹、佐々木啓明、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、荻野均。医療機関における分画製剤の使用状況と対応策。第 55 回日本輸血細胞治療学会。名古屋、平成 19 年。
- 11) 宮田茂樹、阪田敏幸、山本賢、角谷勇実、佐野隆宏、佐藤清、亀井政孝、佐々木啓明、荻野均。大量出血の副作用対策・異型輸血。第 51 回日本輸血学会近畿支部会総会。和歌山、平成 19 年。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



## II. 分担研究報告

術中大量出血症例における輸血療法と  
その予後に関する研究

宮田 茂樹

術中大量出血症例における出血量と  
循環動態の相関関係に関する研究

稲田 英一

手術後重症感染症患者における免疫グロブリン製剤の  
適正使用に関する検討

高本 滋

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

西脇 公俊

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

術中大量出血症例における輸血療法とその予後に関する研究

分担研究者：宮田茂樹 国立循環器病センター輸血管理室医長

研究要旨：

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因の1つであり、麻酔学会の麻酔関連偶発症例調査では、2003年1年間の麻酔科管理症例137万例中、危機的な出血例は541例あり、そのうち166人は出血が原因で手術中か、その直後に死亡したと報告され、その対策が急務となっている。術中大量出血症例の実態と予後を明確に把握することは、その対策を考える上で、重要な情報となる。

当施設において2005年からの2年間に心臓大血管手術を受け、輸血が行われた20歳以上の患者1925症例を対象とした。これらの症例から、術中20単位以上の赤血球輸血を行った症例を抽出し、カルテ調査を行った。患者背景、術前の状態、手術術式、術周術期の末梢血、凝固因子などの検査値、術中出血量、アルブミンを含む輸血量、生命予後を検討した。その結果、278名(14.4%)に対して、20単位以上の赤血球輸血が行われ、術中出血量別では、1L未満が15、1から2Lが63、2から4Lが135、4から8Lが51、8L以上は14症例であった。術中死亡例はなかった。13例が術後30日以内に死亡していた。術後30日以内死亡症例では、緊急手術症例(38.5%)が多く、人工心肺時間の延長、術中血小板数の低値、術中輸血量の増加が認められた。60単位以上の赤血球輸血を行ったのは、死亡例で5例(38.5%)、生存例で7例(2.8%)あった。しかしながら、術中の最低ヘモグロビン値、術直後のヘモグロビン、血小板数、総蛋白、フィブリノーゲンの値は生存例と死亡例の間に大きな違いは認められなかった。ただ、術中最低血小板数が死亡例で低い傾向にあり、これは、死亡例で人工心肺時間が延長していることにより、血小板数、血小板機能低下が、出血量増加に関与している可能性があると思われる。

術前の患者の重篤度、術中の出血量、人工心肺時間の延長が、患者予後に影響を与えている可能性が示唆された。術前から、緊急手術であり、意識が低下しているような重篤な症例や、人工心肺時間が延長した症例においては、事前に濃厚血小板製剤等を十分に準備し、早期の止血能改善を図ることが、患者予後改善につながる可能性が示唆された。また、緊急輸血に充分配慮した輸血管理体制の構築もまた、患者予後改善に重要であると思われた。

A. 研究目的

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因の1つであり、麻酔学会の麻酔関連偶発症例調査では、2003年1年間の麻酔科管理症

例137万例中、危機的な出血例は541例あり、そのうち166人は出血が原因で手術中か、その直後に死亡したと報告されている。術中大量出血に対する治療の鍵は、いかに

して止血凝固能を改善させて止血をはかるかという点である。しかし、そのための適正な血液製剤の使用指針はいまだ確立されておらず、実効性のない血液製剤使用が行なわれている可能性がある。本研究は、術中大量出血の際に起こる希釈性凝固障害の本体の解明と、それに対する有効な輸血・止血（凝固因子補充）療法の確立を最大の目標とする。特に、心臓血管外科手術周術期では、術前の抗凝固、抗血小板療法、術中の人工心肺の使用、ヘパリン大量投与、虚血再還流障害等が原因となり、凝固異常、血小板数ならびに血小板機能低下、線溶系亢進など、輸血療法に影響を与える様々な因子に障害が生じるため、凝固止血系を一元的に評価することがより困難となる。本研究では、多施設共同研究として、各研究施設での過去2年間における大量出血症例の実態を調査し、術中大量出血症例における止血能の詳細な解析を行い、出血量と血液凝固能との相関や患者予後に与える影響について検討するための、データ集積を目的として、後ろ向き観察研究を実施した。

術中大量出血時における血漿製剤の適切な使用指針の提言を行い、術中大量出血による死亡率の改善に向けた対策を考える際に、術中大量出血症例の実態と予後を明確に把握することは、重要な情報となる。

## B. 研究方法

### レトロスペクティブコホート研究

術中大量出血症例（濃厚赤血球製剤20単位以上の輸血症例）の発生頻度ならびにその状況と予後を把握することを目的として実施した。国立循環器病センターにおいて2005年から2006年の2年間に心臓大血管手術を受け、輸血が行われた20歳以上の患者1,925症例を対象とした。

倫理委員会の承認を得た後、術中20単位以上の赤血球輸血を行った症例を抽出し、

カルテ調査を行った。

上記基準に合致する症例をカルテベースで拾い上げ、患者背景（性別、年齢、手術の対象となった疾患名、術前の状態）、末梢血、凝固止血系検査を含む臨床検査値の推移（術前・術中・術後の血液凝固系検査データの推移）、手術情報（術式、術中血行動態、術中出血量、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板製剤、クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の輸血量など）、術後経過（ICU滞在日数、院内もしくは術後30日以内の死亡の有無など）について調査した。

### （倫理面への配慮）

本研究は、倫理委員会の承認を受けた上で実施した。

## C. 研究結果

### 1) 大量輸血症例

国立循環器病センターにおいて2005年1月1日から2006年12月31日の2年間に、心臓大血管手術を受け、輸血が行われた20歳以上の患者1,925症例の中で、278症例（14.4%）に対して20単位以上の赤血球輸血が行われていた。輸血を受けた7症例あたり1症例が大量輸血を受けたこととなる。術中死亡症例は存在しなかった。

### 2) 術中出血量と予後の関係

術中出血量別では、1L未満が15、1から2Lが63、2から4Lが135、4から8Lが51、8L以上は14症例であった。図1に示すように8L以上の術中出血を来たした症例では、8L未満の症例と比較して、男性の割合が高く（86%）、術前から意識がない症例が多かった（21.4%）。また、術後30日以内の死亡率（28.6%）院内死亡率（35.7%）が高く、術前の患者の重篤度や術中の大量出血が患者予後に大きく影響している可能性が示唆された。

### 3) 死亡症例のリスク因子

死亡症例のリスク因子について検討を行った。図 2 に示すように、13 例が術後 30 日以内に死亡していた。術後 30 日以内の死亡は高齢者に多く、緊急手術の症例、術前の意識がない症例など、術前の患者の重篤度が関与している可能性が示唆された。また、重症例が多いことによると思われるが、術後 30 日以内死亡症例で、人工心肺時間が長い傾向にあった。

#### 4) 輸血量と患者予後

輸血量と患者予後について検討した結果 (図 3) では、60 単位以上の赤血球輸血を行ったのは、死亡例で 5 例 (38.5%)、生存例で 7 例 (2.8%) あり、明らかに、術後 30 日以内の死亡症例では 60 単位以上の輸血を必要とした症例の割合が多かった。術中出血量も術後 30 日以内の死亡症例では、生存症例や術後 30 日以内に死亡した症例と比較して多かった。しかしながら、60 単位以上輸血を行った症例でも生存例が、死亡症例とほぼ同数認められ、大量輸血が必ずしも死亡に直結しているわけではなかった。

#### 5) 周術期検査値の推移

図 4 に結果の一部を示したが、術中の最低ヘモグロビン値、術直後のヘモグロビン、血小板数、総蛋白、フィブリノーゲンの値は生存例と死亡例の間に大きな違いは認められなかった。ただ、術中最低血小板数が術後 30 日以内死亡例で低い傾向にあった。これは、死亡例で、図 2 に示したように、人工心肺時間が延長していることにより、人工心肺等で消費される血小板が多いことによると考えられる。これによる血小板数、血小板機能低下が、出血量増加に関与している可能性があると思われる。

現時点で集積されたデータを preliminary に解析した結果を示したが、現在、さらに詳細に解析を進めているところである。

#### D. 考案

心臓血管外科領域では、術前の抗凝固、抗血小板療法、術中の人工心肺の使用、ヘパリン大量投与、虚血再還流障害等が原因となり、凝固異常、血小板数ならびに機能低下、線溶系亢進など、輸血療法に影響を与える様々な因子に障害が生じるため、大出血を来しやすい。しかしながら、未だその輸血の開始基準、必要量に関しては十分なエビデンスが無く、確立されたガイドラインも存在しない。本研究によって、大量出血患者の発生頻度や、それらの症例の患者背景、凝固止血系検査を含む臨床検査値の推移、輸血量を含む手術情報、術後経過等について、詳細に検討を行うことは、心臓血管外科手術周術期におけるエビデンスに基づいた輸血ガイドライン作成に必要な基礎データを提供する試みとして重要であると考えられる。特に、今回、術後 30 日以内死亡症例において、術前の患者の重篤度、人工心肺時間が延長した症例、また、それに伴う血小板数、血小板機能が低下した症例、大量輸血を行った症例が多いことが判明した。したがって、術前から、緊急手術であり、意識が低下しているような重篤な症例や、人工心肺時間が延長した症例においては、事前に濃厚血小板製剤等を十分に準備し、早期の止血能改善を図ることが、患者予後改善につながる可能性がある。

麻酔科学会の麻酔関連偶発症例調査では、2003 年 1 年間の麻酔科管理症例 137 万例中、危機的な出血例は 541 例あり、そのうち 166 人は出血が原因で手術中か、その直後に死亡したと報告され、その対策が急務となっている。術中大量出血症例の実態と予後を明確に把握することは、その対策を考える上で、重要な情報となる。今回我々の検討では、術中死亡例は存在しなかった。また、術中最低ヘモグロビン、術直後の検査値と死亡との関連が認められないことから、血

液製剤の準備の遅れ、不足が発生し、死亡と関連しているとは考えられない。

我々は、危機的出血に対応するために、以下のような対応策を取っている。

- ① 血液製剤の在庫数を増加させる。
- ② Immadiate spin crossmatch を導入し、血液型が、2 回以上の採血で確定し、不規則抗体陰性の患者では、生食法のみクロスマッチを行い、10 分以内に血液製剤を手術室に払いだせるシステムを構築している。
- ③ イントラネットを用いた輸血管理ネットワークシステムを用いて手術室での血液製剤の使用状況をリアルタイムに把握し、血液製剤不足にならないよう、対応している。このことは、大阪府赤十字血液センターの緊急搬送体制にも大きく依存している。
- ④ 超緊急時の O 型赤血球の使用を含む、緊急時輸血指針を確立している。

これらが、今回我々の検討において、血液製剤の準備の遅れ、不足による死亡例がなかったことの大きな因子であると思われる。したがって、このような緊急輸血に充分配慮した輸血管理体制を構築しうる施設に、重症患者や緊急輸血を必要とすると予測できる患者を集約することも、患者予後改善につながることを示唆しているものと思われる。

## E. 結論

心臓血管外科症例における術中大量輸血症例について、患者予後に関与するリスク因子の検討を行った。術中死亡例はなかった。術前の患者の重篤度、術中の出血量、人工心肺時間の延長が、患者予後に影響を与えている可能性が示唆された。術前から、緊急手術であり、意識が低下しているような重篤な症例や、人工心肺時間が延長した症例においては、事前に濃厚血小板製剤等

を十分に準備し、早期の止血能改善を図ることが、患者予後改善につながる可能性が示唆された。また、緊急輸血に充分配慮した輸血管理体制の構築の重要性も指摘したい。

## G. 関連する研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 宮田茂樹、佐々木啓明、荻野均. 心臓血管外科領域の輸血・止血管理 「周術期輸血療法 update」 週間医学の歩み 2008; 224: 210-216.
- 2) 宮田茂樹、輸血における Information Technology 「輸血の安全管理」 臨床検査 2008; 52: 195-200.

### 2. 学会発表

- 1) 宮田茂樹、亀井政孝、山本 賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、半田誠、八木原俊克: 心臓血管外科における血小板製剤使用状況と有効期限延長の与える影響. 第 55 回日本輸血細胞治療学会. 名古屋、2007.
- 2) 宮田茂樹、佐々木啓明、亀井政孝、山本賢、角谷勇実、阪田敏幸、佐野隆宏、荻野均: 医療機関における分画製剤の使用状況と対応策. 第 55 回日本輸血細胞治療学会. 名古屋、2007.
- 3) 宮田茂樹、阪田敏幸、山本 賢、角谷勇実、佐野隆宏、佐藤 清、亀井政孝、佐々木啓明、荻野均: 大量出血の副作用対策・異型輸血. 第 51 回日本輸血学会近畿支部会総会. 和歌山、2007.

## H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

# 図1 術中出血量と予後

| 術中<br>出血量(L) | 症例数<br>(男/女)     | 年齢<br>±SD     | 緊急/待機             | 術前意識<br>無/有     | 30日以内<br>死亡  | 院内死亡          |
|--------------|------------------|---------------|-------------------|-----------------|--------------|---------------|
| 0-1          | 15<br>(9/6)      | 60.3<br>±17.6 | 3/12<br>(20.0%)   | 0/15<br>(0%)    | 0<br>(0%)    | 0<br>(0%)     |
| 1-2          | 63<br>(38 / 25)  | 63.0<br>±17.3 | 18/45<br>(28.6%)  | 4/59<br>(6.3%)  | 1<br>(1.6%)  | 3<br>(4.8%)   |
| 2-4          | 135<br>(81 / 54) | 66.5<br>±16.5 | 25/110<br>(18.5%) | 2/133<br>(1.5%) | 6<br>(4.4%)  | 18<br>(13.3%) |
| 4-8          | 51<br>(34 / 17)  | 63.4<br>±15.2 | 12/39<br>(23.5%)  | 3/48<br>(5.9%)  | 2<br>(3.9%)  | 5<br>(9.8%)   |
| >8           | 14<br>(12 / 2)   | 61.5<br>±19.2 | 4/10<br>(28.6%)   | 3/11<br>(21.4%) | 4<br>(28.6%) | 5<br>(35.7%)  |

## 図2 死亡症例のリスク因子(1)

|               | 症例数<br>(男/女)     | 年齢 ±SD        | 緊急/待機             | 術前意識<br>(無/有)   | 人工心肺時間<br>±SD(分) |
|---------------|------------------|---------------|-------------------|-----------------|------------------|
| 生存            | 247<br>(155/ 92) | 64.0<br>±16.9 | 52/195<br>(21.1%) | 6/241<br>(2.4%) | 243±95           |
| 術後30日<br>以内死亡 | 13<br>(8/5)      | 72.2<br>± 9.5 | 5/8<br>(38.5%)    | 3/10<br>(23.1%) | 344±182          |
| 術後30日<br>以降死亡 | 18<br>(11/7)     | 67.2<br>±16.6 | 5/13<br>(27.8%)   | 3/15<br>(16.7%) | 246±110          |

### 図3 輸血量と患者予後

| 単位    | 輸血量 |     |     | 出血量(mL)<br>±SD |
|-------|-----|-----|-----|----------------|
|       | 赤血球 | FFP | 血小板 |                |
| 20-39 | 217 | 140 | 87  |                |
| 40-59 | 23  | 33  | 82  |                |
| 60-79 | 4   | 9   | 37  | 3340±2847      |
| 80-99 | 2   | 3   | 11  |                |
| ≥100  | 1   | 3   | 5   |                |
| <hr/> |     |     |     |                |
| 20-39 | 6   | 5   | 0   |                |
| 40-59 | 2   | 2   | 7   |                |
| 60-79 | 2   | 0   | 3   | 7097±6497      |
| 80-99 | 2   | 2   | 0   |                |
| ≥100  | 1   | 3   | 3   |                |
| <hr/> |     |     |     |                |
| 20-39 | 13  | 10  | 2   |                |
| 40-59 | 5   | 5   | 5   |                |
| 60-79 | 0   | 2   | 4   | 3450±1651      |
| 80-99 | 0   | 0   | 4   |                |
| ≥100  | 0   | 0   | 2   |                |

生存例  
(247例)

術後30日以内死亡  
(13例)

術後30日以降死亡  
(18例)



# 図4 周術期検査値の推移

|                        | ヘモグロビン(g/dL) |      |      |      | 血小板( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) |     |     |    |
|------------------------|--------------|------|------|------|----------------------------------|-----|-----|----|
|                        | 術前           | 術中   | 術後   | 術後   | 術前                               | 術中  | 術後  | 術後 |
| 生存例<br>(247例)          | 平均           | 11.7 | 9.1  | 11.0 | 193                              | 57  | 157 |    |
|                        | SD           | 2.0  | 1.4  | 1.2  | 68                               | 37  | 58  |    |
|                        | 最大値          | 18.7 | 15.2 | 15.0 | 466                              | 269 | 355 |    |
|                        | 最小値          | 7.3  | 5.7  | 7.0  | 57                               | 12  | 29  |    |
| 術後30日以内<br>死亡<br>(13例) | 平均           | 10.2 | 8.7  | 11.7 | 199                              | 35  | 168 |    |
|                        | SD           | 3.0  | 1.6  | 1.9  | 121                              | 27  | 49  |    |
|                        | 最大値          | 15.2 | 11.7 | 14.8 | 469                              | 100 | 235 |    |
|                        | 最小値          | 4.3  | 6.5  | 8.9  | 23                               | 12  | 73  |    |
| 術後31日以降<br>死亡<br>(18例) | 平均           | 10.9 | 9.6  | 11.0 | 219                              | 40  | 211 |    |
|                        | SD           | 2.4  | 1.9  | 1.2  | 85                               | 25  | 84  |    |
|                        | 最大値          | 15.7 | 12.7 | 13.4 | 461                              | 93  | 431 |    |
|                        | 最小値          | 6.7  | 6.9  | 9.2  | 78                               | 15  | 68  |    |

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

術中大量出血症例における出血量と循環動態の相関関係に関する研究

分担研究者：稲田英一 順天堂大学医学部  
麻酔科学・ペインクリニック講座教授

研究要旨：

2005年1月1日から2007年6月30日までに順天堂大学関連5病院における術中2000ml以上の出血症例についての出血量、輸血量、昇圧薬投与の有無、転帰などについてアンケート調査を行った。48,028例の麻酔科管理症例において、3000-4000mlの出血例は79例(0.17%)、4000-5000mlの出血例は39例(0.08%)、5000mlを超える出血症例は35例(0.08%)であった。緊急手術および産科手術では特に出血量が多くなるリスクが高かった。しかし、産科手術でも特に前置胎盤や癒着胎盤では出血量が多かった。しかし、産科手術においては出血量に対する赤血球輸血量は、他の手術に比べて少ない傾向があった。危機的出血が起きた場合には、出血量が増加するにつれ、エフェドリン、フェニレフリンに加え、ドパミンやノルエピネフリンといったカテコラミン持続静注の併用率が増加した。

A. 研究目的

危機的出血の発生頻度およびそのリスク因子、治療および予後について知ることを目的とした。

B. 研究方法

順天堂大学附属病院およびがん治療拠点病院に対して術中出血量が3000ml以上の症例について、後ろ向き調査を行った。年齢、性別、診断、術式、出血量、成分別輸血量、術前、術中および術後ヘモグロビン(Hb)板数、昇圧薬投与とその種類、ICU滞在、死亡などについてアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮) 患者氏名などの個人

情報を含まず、個人の特定はできず、倫理的問題はないと判断された。

C. 研究結果

48,028例の麻酔科管理症例が対象となった。3000-4000mlの出血例は79例(0.17%)、4000-5000mlの出血例は39例(0.08%)、5000mlを超える出血症例は35例(0.08%)であった。

産科手術(n=2228)においては、3000-4000mlの出血例は0.60%、4000-5000mlの出血例は0.60%、5000mlを超える出血例は0.52%と、危機的出血の頻度が有意に高かった。産科出血における術中最低ヘモグロビン値は7g/dl程度であっ

た。出血量が循環血液量の 100-200%に達した症例で、新鮮凍結血漿は、10 単位、50 単位、6 単位投与されたが、術後 PT-INR は、それぞれ 2.08、2.39、1.64 と延長しており、APTT も 57 秒、120 秒、50.3 秒と延長していた。

悪性腫瘍手術は平均年齢が  $63.6 \pm 16.1$  歳と比較的高かった。循環血液量の 100-200% 出血した症例は 20 例であったが、術中の最低 Hb 値は  $7.5 \pm 1.7$ g/dl であった。平均出血量  $4823 \pm 1191$ ml に対して MAP11 単位（中央値）、FFP10 単位が投与された。術後 PT-INR は  $1.51 \pm 0.45$ 、術後 APTT は  $48.0 \pm 22.8$  秒と軽度延長していた。血小板輸血が行われたのは 4 例 (20%) のみであったが、術後血小板数は  $8.6 \pm 4.3$  万と比較的保たれていた。

血管破裂や損傷は予後が不良で、循環血液量以上の出血が起きた 5 例のうち 2 例が死亡した。

出血量が比較的少ない場合にはエフェドリンが投与されることが多かったが、出血量が増加するにつれ、フェニレフリン併用例が増加し、さらに出血量が増加するとドパミン、さらにノルエピネフリンが投与されていた。

#### D. 考察

循環血液量に近い出血が起こる頻度は、一般の定時手術の場合は、危機的出血が起こる頻度は、0.3%程度と低かった。しかし、緊急手術では、その頻度が 0.64%と約 2 倍となった。さらに産科手術（帝王切開）では、その頻度は 1.72%と高くなった。帝王切開でも、全前置胎盤、胎盤癒着、常位胎盤早期剥離などはリスクが高い。

赤血球輸血に対するトリガーは、いずれの手術でも Hb 値が 7g/dl 程度であり、術後

Hb 値も 9-10g/dl 程度となっていた。しかし、FFP や血小板輸血に関しては、病院間で差がみられた。病院でできる検査の種類や、医療従事者のアプローチの差が関係しているものと考えられる。

#### E. 結論

定時手術における危機的出血の頻度は高くはないが、緊急手術および帝王切開では危機的出血が起こる頻度が高い。危機的出血が起きても、血管損傷や血管破裂を除き、短期予後は良好であった。赤血球輸血は Hb トリガー値が比較的一定だが、FFP や血小板投与では病院間格差が存在した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 稲田英一：緊急輸血と大量輸血。認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会編集、スタンダード輸血検査テキスト第 2 版、医歯薬出版、2007

##### 2. 学会発表

- 1) 稲田英一：人工血液に期待する（医療者の立場から）第 14 回日本血液代替物学会年次大会、東京、2007.6.15
- 2) 稲田英一：麻酔科医と緊急輸血、埼玉麻酔科医会、大宮、2007.10.20
- 3) 稲田英一：危機的出血時の輸血療法、第 51 回日本輸血・細胞治療学会北海道支部例会、札幌市、2007.10.27
- 4) 稲田英一：危機的出血にどう対応するか、第 18 回秋田県臨床輸血研究会、秋田市、2007.12.1

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

厚生労働科学研究費補助金  
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業  
分担研究報告書

手術後重症感染症患者における免疫グロブリン製剤の適正使用に関する検討

分担研究者：高本 滋 愛知医科大学病院輸血部教授

研究協力者：加藤栄史 愛知医科大学病院輸血部准教授

研究要旨：

【目的】我国において、静注用免疫グロブリン（IVIG）を初めとする血漿分画製剤の輸入依存性は以前より指摘されており、自給自足の立場からも我国の血液事業の重要な課題となっている。本研究では IVIG 使用患者の約 70%を占める感染症、特に手術後重症感染症に対する使用実態を把握するとともに、適正使用の在り方などを検討し、最終的には使用指針を作成することを目的とする。本年度は愛知医科大学病院での手術後感染症に対する IVIG の使用実態を把握するとともに、IVIG 非使用患者との比較検討を行い、使用開始の基準項目、基準値の検討を行った。

【方法】愛知医科大学病院で平成 19 年 4 月から 6 月までの 3 ヶ月間に全身麻酔下手術を施行された患者 907 症例の内、手術後に主治医が感染症と診断した術後感染症患者 90 症例について患者の状態、IVIG の使用状況を調査した。調査内容は年齢、性別、基礎疾患、感染症名などの患者の基本情報、IVIG 使用の有無、手術後日数、IVIG 使用開始時または感染症発症時のバイタルサインや検査値、効果（投与開始後または感染症発症後 2 週間以内）および転帰（投与開始後または感染症発症後 1 ヶ月時）などである。また、我々が提示する 7 つの IVIG 使用開始基準項目ならびに基準値についての適合性を検討した。

【結果と考察】手術後に感染症を発症した患者は 907 例中 90 例と約 1 割の頻度であった。そのうち、IVIG を使用した患者は 15 例であり、全手術症例中の 1.7%、手術後感染症症例中の 16.7%と少数例であった。使用例における感染症の種類は敗血症が 33%と高頻度を占め、続いて敗血症以外の感染症である創部感染症、腹膜炎、肺炎が各々 27%、13%、13%と高い割合を占めた。一方、非使用例における敗血症の割合は僅か 4%であった。このことから、手術後感染症に対する IVIG 使用は敗血症などの重症例に使用される傾向ではあるが、一部の症例では重症化を予防する目的で使用されたと考えられる。

次に、IVIG 使用開始の基準となる項目ならびに基準値に関して検討した結果、我々が提示した 7 項目（発熱、発熱期間、CRP 値、白血球数、細菌培養、抗生物質の投与日数ならびに反応性）について、IVIG 使用全例の平均値または中央値から見る限り、各項目の基準