

200838015A

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20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高松 純樹

平成21(2009)年 3月

目 次

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

----- 1

II. 分担研究報告

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

----- 7

2. 大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究

稲田 英一

----- 11

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

----- 17

4. 心臓大血管手術における人工心肺中の血小板および凝固因子の変動の検討

西脇 公俊

----- 30

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 33

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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

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

手術関連死亡の最大原因は術中の大量出血であるが、その治療の鍵は如何に止血凝固能を改善させて止血を図るかにある。しかしそのための適切な血液製剤の使用指針は確立されていない。本研究は、術中の大量出血時には高度な低フィブリノゲン血症を本態とする希釈性凝固障害が起こっていることを明らかにしてきた。また、術中の低フィブリノゲン血症に対する治療としてクリオプレシピテート製剤やフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行い、血中フィブリノゲン値の有意な上昇と止血の改善を認めている。特に胸部外科手術（主に胸部大動脈瘤症例）、肝臓移植術、肝癌・肝門部癌摘出術において、術中の出血量が1,500～2,000mlに達した時点でただちに血中フィブリノゲン値を測定し、150mg/dlを下回っているか、下回る勢いで出血が続いていると判断された場合には、主としてフィブリノゲン濃縮製剤の投与を積極的に行った。その結果、良好な止血を達成でき、出血量・輸血量が大幅に減少した（平均出血量は前年比27%の減少、血液製剤平均使用量は前年比37～55%の減少）。以上より、術中大量出血時には迅速に凝固検査を行い、低フィブリノゲン血症に対してはすみやかにフィブリノゲン濃縮製剤を投与することが出血量・輸血量の減少に大きく寄与し、手術患者の予後の改善に貢献すると考えられた。今後、術中の低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン濃縮製剤を合法的に使用できるよう、その適応承認および供給体制の確立に向けて、厚生労働省や製薬企業（特に日本赤十字社）へ働きかけていきたいと考えている。

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 酔科教授

A. 研究目的

手術関連死亡の最大の原因は術中の大量出血である。大量出血時には循環血液量の維持や赤血球輸血が重要であることは言うまでもないが、希釈性凝固障害が引き起こす止血不全に対する治療が大量出血を未然に防ぐ鍵となる。従来、術中の大量出血および止血不全に対しては新鮮凍結血漿および濃厚血小板製剤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、止血のために真に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、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クリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行い、凝固検査値および止血の改善度、術中の出血量・輸血量および患者の予後に及ぼす影響等を明らかにする。良好な結果が得られた場合には、術中大量出血時におけるクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン濃縮製剤の使用指針を提示するとともに、両製剤の特徴をよく吟味した上で、より有用な製剤の供給体制を確立していくことを最終的な目的とする。

B. 研究方法

今年度は、術中大量出血をきたしやすい代表的な手術であることが判明した胸部外科手術（主に胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術）、肝臓移植術、消化器外科手術（主に肝癌、肝門部癌摘出術）症例において、血中フィブリノゲン値の適時評価を行い、低フィブリノゲン血症を認めた場合にはすみやかにクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充治療を行って、その止血効果を検討した。クリオプレシピテート製剤は自施設（名古屋大学医学部附属病院、国立循環器病センター）でFFP5単位製剤より作製し保存しておいた。術中の出血量が1,500～2,000mlに達した時点でただちに血中フィブリノゲン値を測定し、150mg/dlを下回っているか、下回る勢いで出血が続いていると判断された場合には、

クリオプレシピテート製剤3パック（FFP15単位分）もしくはフィブリノゲン濃縮製剤3gを投与して、血中フィブリノゲン値の増加幅および止血の改善度を検討した。血中フィブリノゲン値の上昇度が不十分（200mg/dlを超えない）であるか、良好な止血が得られない場合には、さらに追加投与を行った。一方、この止血治療が胸部大動脈瘤手術および肝臓移植術における術中出血量・輸血量と患者予後に与える影響について、出血量の増加に応じて迅速にフィブリノゲン値測定およびフィブリノゲン補充を行っていなかった前年までの実態と比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の対象となる可能性のある手術予定の患者に対しては、あらかじめ大量出血時の治療として保険適応のないフィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテート製剤を投与する可能性につきインフォームド・コンセントを取るようにした。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

前年度は、フィブリノゲン補充治療としてクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行っていたが、クリオプレシピテート製剤中に含まれるフィブリノゲンの量を測定したところFFP製剤間でのばらつきが大きく（最低290mg、最高1,280mg）、クリオプレシピテート製剤3パックの投与では血中フィブリノゲン値の上昇度がフィブリノゲン濃縮製剤に比べ

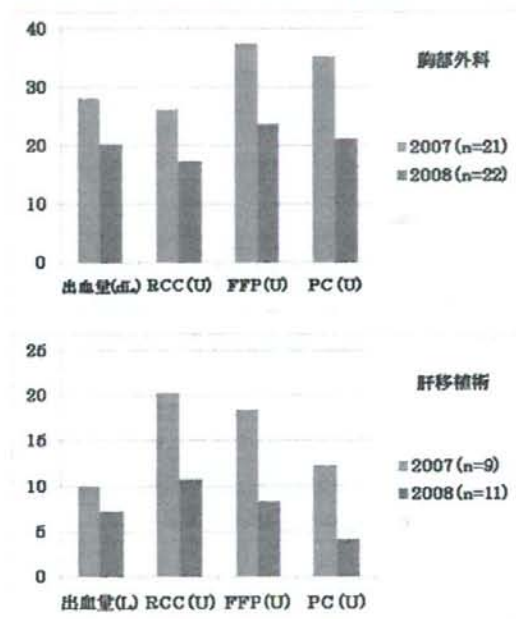
てやや悪い傾向を認めた。そこで今年度は、術中の低フィブリノゲン血症に対して主にフィブリノゲン濃縮製剤を投与し、出血量・輸血量の増減について前年度までの比較検討を行った。対象とした症例は胸部外科手術(主に胸部大動脈瘤)、肝臓移植術、消化器外科手術(主に肝癌、肝門部癌)等、全54例(1例平均4.7gの投与)である。術中のフィブリノゲン値が150mg/dlを下回るか、下回る勢いで出血が持続している場合に、フィブリノゲン濃縮製剤3gの投与を行った。それにより血中フィブリノゲン値は60~100mg/dlほど上昇し、それとともに止血は良好となった。

術中にフィブリノゲン濃縮製剤を投与した症例における出血量・輸血量の検討結果を示す。2008年の術中出血量の1例平均は、胸部外科手術22例(うち胸部大動脈瘤18例)で2,033ml、肝臓移植術11例で7,252mlと、ともに前年比27%の顕著な減少を認めた。また、2008年の胸部外科手術の1例平均輸血量は、赤血球製剤(RCC)17.3単位、FFP23.6単位、血小板製剤(PC)21.1単位で、血液製剤平均使用量は前年比37%の減少であった。2008年の肝臓移植術の1例平均輸血量は、赤血球製剤10.7単位、FFP8.2単位、血小板製剤4.1単位で、血液製剤平均使用量は前年比55%減と著明に減少した(図1)。

術中のフィブリノゲン濃縮製剤投与が手術患者の予後に与えた影響を検討してみると、術中大量出血が原因と考えられた術後2週間以内の早期死亡症例数は、2007年が1例(胸部解離性大動脈瘤)、2008年は2例(胸腹部大動脈瘤および胆嚢癌)と、2006年までの4分の1程度に減少した。

以上より、術中の大量出血を未然に防ぐ輸血治療としてフィブリノゲン濃縮製剤の投与は非常に有効であり、出血量・輸血量を大幅に減少させて手術患者の予後の改善に大きく寄与するとともに、血液製剤使用量の大幅な削減に貢献しうると考えられた。

(図1) 術中フィブリノゲン濃縮製剤投与症例における平均出血量・輸血量



D. 考察

術中の大量出血による希釈性凝固障害の本態は低フィブリノゲン血症であると考えられ、特にフィブリノゲン値が150mg/dlを下回ってくるとoozingを主体とする全身性の出血傾向が現れて、外科的処置での止血は不可能となる。従来、術中にフィブリノゲン値を評価することは行われておらず、大量出血時の止血治療としてはFFPおよび血小板製剤投与のみであったが、良好な

止血を達成するのは非常に困難であった。本研究により、術中大量出血がまねく高度な低フィブリノゲン血症を改善してすみやかに止血を得るには、フィブリノゲン濃縮製剤およびクリオプレシピテート製剤の投与がきわめて有効であることが示された。

次に検討すべきは、クリオプレシピテート製剤とフィブリノゲン濃縮製剤のどちらの有用性が高いか、という点である。表1に両者の長所・短所を列記した。実際の投与症例における検討でも、フィブリノゲン濃縮製剤を投与したほうが目標とする血中フィブリノゲン値の上昇を確実に達成できており、総合的に考えてフィブリノゲン濃縮製剤の使用が推奨される。

(表1) クリオプレシピテート製剤とフィブリノゲン濃縮製剤の長所・短所

クリオプレシピテート製剤	
長所	①容量が少なく、溶解もすみやかで、短時間で投与できる (FFP 5 単位分が約 30ml)
	②FFP として保険請求できる
	③VIII 因子や XIII 因子を始め、接着性凝固因子も含む (注: 外因系の VII 因子は含まない)
短所	①日本赤十字社からの供給体制がなく、作製できる施設が限られている
	②ウィルス不活化処理がされていない
	③フィブリノゲン含有量が一定しない (FFP 5 単位分で 0.3~0.8 g)
	④高価である (フィブリノゲン 3 g 分が約 10 万円; 場合によっては保険査定を受け、病院負担となる)
	⑤血型選択の必要がある (同型もしくは AB 型)
	⑥備蓄量に限度がある (3~6 パック程)
	⑦有効期限は最大 6 ヶ月 (通常は 2 ヶ月程度) と比較的短い

フィブリノゲン濃縮製剤	
長所	①ウィルス不活化処理がされており、安全性が高い
	②容量が少なく (1本 1g が 50ml)、短時間で投与できる
	③フィブリノゲン含有量が一定であり、投与量が明確である
	④安価である (1本 1g が 5000 円)
	⑤血型選択の必要がない
	⑥有効期限は 2 年以上と長い
短所	①後天性フィブリノゲン欠乏症に対して保険適応がない
	②溶解にやや時間がかかる (15~20 分)

国外の状況を見てみると、米国ではクリオプレシピテート製剤が供給されており、術中も含め低フィブリノゲン血症に対する投与が推奨されている。一方欧州では、原因を問わず低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン濃縮製剤の適応があり、やはり低フィブリノゲン血症の治療には欠かせない製剤となっている。

我が国でも一刻も早く、フィブリノゲン濃縮製剤を合法的に使用できるよう、その適応承認および供給体制の確立に向けて、厚生労働省や製薬企業 (特に日本赤十字社) へ働きかけていきたいと考えている。

E. 結論

術中の大量出血時には高度な低フィブリノゲン血症を本態とする希釈性凝固障害を生じ、止血凝固能が著しく低下する。この場合、従来の治療である FFP と血小板製剤の輸血だけでは不十分で、すみやかに血中フィブリノゲン値を上昇させるフィブリノゲン補充が必要である。クリオプレシピテート製剤やフィブリノゲン濃縮製剤は

高濃度にフィブリノゲン含有し、総容量も少なく短時間での投与が可能で、血中フィブリノゲン値の上昇効果が高い。術中大量出血をまねきやすい胸部大動脈瘤手術や肝臓移植術においては、大量出血を未然に防ぐ止血治療として、特にフィブリノゲン濃縮製剤の投与が有効である。術中大量出血時におけるフィブリノゲン濃縮製剤の使用は、出血量・輸血量を大幅に減少させて手術患者の予後の改善に大きく寄与するだけでなく、血液製剤使用量の大幅な削減にも貢献しうると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Honda T, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, Ishigami M, Nakano I, Goto H, Yamamoto K, Takamatsu J. Effect of ribavirin, combination with interferon in patients with hepatitis C, on the bleeding risk associated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatric* 69:679-680, 2008.
- 2) Kashiwagi T, Matsushita T, Ito Y, Hirashima K, Sanda N, Fujimori Y, Yamada T, Okumura K, Takagi A, Murate T, Katsumi A, Takamatsu J, Yamamoto K, Naoe T, Kojima T. L1503R is a member of group I mutation and has dominant-negative effect on secretion of full-length VWF multimers -An analysis of two patients with type 2A von Willebrand disease. *Haemophilia* 14:556-563, 2008.
- 3) Koike K, Kikuchi Y, Kato M, Takamatsu J, Shintani Y, Tsutsumi T, Fujie H, Miyoshi H, Moriya K, Yotsuyanagi H. Prevalence of hepatitis B virus infection in Japanese patients with HIV. *Hepatology Research* 38:310-314, 2008.

4) Toyoda H, Honda T, Hayashi K, Katano Y, Goto H, Kumada T, Takahashi K, Abe N, Mishihiro S, Takamatsu J. Prevalence of hepatitis E virus IgG antibody in Japanese patients with hemophilia. *Intervirology* 51: 21-25, 2008.

5) 高松純樹. 周術期における輸血療法：総論. 周術期輸血療法 UP DATE. 週刊医学のあゆみ 224:183-189, 2008.

6) 高松純樹. 輸血部門における安全管理. 臨床検査 52:145-150, 2008.

7) 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、碓水章彦、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 54:592-597, 2008.

8) 山本晃士、菊地良介、花井慶子、成田友美、加藤千秋、柴山修司、中村太郎、藤本康弘、木内哲也、高松純樹. 肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療. 日本輸血・細胞治療学会誌 54:619-624, 2008.

2. 学会発表

- 1) 山本晃士、高松純樹. 術中大量出血にともなう希釈性凝固障害への対応—輸血部の立場から— (輸血問題検討部会「危機的出血への対応ガイドライン」の活用を目指して). 第56回日本輸血・細胞治療学会総会. 福岡. 平成20年4月.
- 2) 山本晃士、菊地良介、高松純樹. 術中大量出血にともなう希釈性凝固障害の病態と止血治療—フィブリノゲン補充の重要性—. 第31回日本血栓止血学会総会. 大阪. 平成20年11月.

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

大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究

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

心臓大血管手術における人工心肺中の血小板および

凝固因子の変動の検討

西脇 公俊

厚生労働科学研究費補助金
医療品・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

研究分担者：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

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。心臓血管外科手術、特に人工心肺を必要とする術式では、希釈性や消費性凝固障害、血小板機能障害が起こり、止血困難となりやすい。大量出血においては、特に急性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充が重要となるが、本邦では、この目的には新鮮凍結血漿を使用するほかなく、迅速に、ボリューム負荷をかけずに補充するという意味において、海外で使用されているクリオプレシピテートが有効である可能性がある。

今回、心臓血管外科、特に大血管外科手術患者を対象とした血小板輸血トリガー値の探索ならびにクリオプレシピテートと新鮮凍結血漿の有効性比較に関するランダム化比較試験における、クリオプレシピテートの有効性、問題点について評価した。結果として、まだ preliminary な解析の段階ではあるが、血小板機能障害を考慮した血小板輸血トリガー値やクリオプレシピテートの導入が、術後 12 時間、24 時間の出血量を減少させる傾向にあり、より効果的な輸血療法に貢献しうる可能性が示唆された。ただ、今回使用した 5 単位新鮮凍結血漿という高単位製剤から作成したクリオプレシピテートのフィブリノゲン含有量を測定した結果、製剤間でのばらつきが大きい（最低 290mg、最高 1280mg）ことが判明した。クリオプレシピテートを使用する際には、その効果を十分モニターしながら投与する必要があると考えられた。

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。心臓血管外科手術、特に人工心肺を必要とする術式では、希釈性や消費性凝固障害、血小板機能障害が起こり、止血困難となりやすい。本邦の「血液製剤の使用指針」において、人工心肺手術では、絶対的適応は 3 万/μL、必要に応じて 5 万/μL をトリガー値として、5-10 万/μL を維持すると記載されている。一方、

海外では、人工心肺を使用手術では、血小板の量的、質的低下をきたすとされ、oozing など外科的出血ではない微小血管からの出血傾向が認められた際には、臨床的に判断するしかない、もしくは、血小板数が10万/μL以下の場合には、血小板輸血を考慮すべきと記述されている。このように人工心肺使用手術の血小板輸血トリガー値は、海外と比較して本邦では低く設定され、臨床的にも、保険査定という面でも問題となっている。また、一次止血やその後の二次止血を完成させるためには、血小板のみならず凝固因子、特に大量出血による急性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充が重要となる。本邦では、この目的には新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) を使用するほかなく、迅速に、ボリューム負荷をかけずに補充するという意味において、海外で使用されているクリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤がより有効である可能性が高く、本邦での使用承認が望まれる。今回、心臓血管外科、特に大血管外科における血小板トリガー値の探索ならびにクリオプレシピテートと FFP の有効性比較に関するランダム化比較試験における、クリオプレシピテートの有効性、問題点について評価した。

B. 研究方法

多施設共同ランダム化比較試験

本邦における心臓血管外科手術における止血管理の適正化、標準化のための試みとして、術後止血困難に陥りやすい胸部、胸腹部大動脈置換術 (再手術を含む) 施行患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験 (ASTRACS Study: The Study on Appropriate Strategy of Transfusion in Cardiovascular Surgery) を実施した。これは、対象患者を無作為に2群に割付け、血小板輸血のトリガー値を血小板数10万/μLに設

定し、かつフィブリノゲン値150mg/dLをトリガー値としてクリオプレシピテートで補正する群 (Arm 1) と、血小板輸血のトリガー値を5万/μLに設定し、かつフィブリノゲン値150mg/dLをトリガー値として FFP で補正する群 (Arm 2) とでの、総赤血球輸血量ならびに術後止血、患者 mortality と morbidity、医療経済に与える影響について比較検討する研究である。

Arm 1 は、現在、米国等で採用されている心臓血管外科周術期輸血ガイドラインとほぼ同様の strategy で、Arm 2 は、従来の厚生労働省策定の輸血ガイドラインに則った strategy となる。

(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。

クリオプレシピテートの有効性ならびに問題点の検討

今回、上記ランダム化比較試験にて、無菌接合装置と冷却遠心器を用い、FFP5 単位製剤からクリオプレシピテートを調製し、使用した。クリオプレシピテートは、FFP5 単位製剤を1~6℃で一日以上かけて溶解し、沈殿した高分子蛋白を遠心分離し、上清を除いた後、沈殿物を少量の血漿に融解し作成した。一時間以内に-20℃以下で再凍結し、元の FFP と同じ有効期限までに使用した。

上記ランダム化試験のために作成したクリオプレシピテートについて、21 バッグ中のフィブリノゲン含有量を測定し、検討した。

C. 研究結果

多施設共同ランダム化比較試験 (ASTRACS Study) において、68 症例が前述した2群 (Arm 1 ならびに Arm 2) に無作為に割り付けられた。1年後の患者予後の観察が全て終了していないため、試験結果の正式な解析については今後詳細に行う

予定であるが、現時点での当施設における preliminary な検討の結果では、primary endpoint である術中、術後赤血球輸血量に関して両群で明らかな差を検出できていないものの、術後 12 時間、24 時間の出血量は Arm 1 で少ない傾向を認めている。このことは、血小板機能障害を考慮した血小板輸血トリガー値やクリオプレシピテートの導入が、大血管外科領域のより効果的な輸血療法に貢献しうる可能性を示唆していると思われる。

一方、本研究のために作成したクリオプレシピテートのなかで、21 バッグのクリオプレシピテートのフィブリノゲン含有量を測定した結果、5 単位 FFP からは $630\text{mg} \pm 210\text{mg}$ (平均 \pm 標準偏差) のフィブリノゲンを含むクリオプレシピテートが作成可能であった。しかしながら、製剤間でのばらつきが大きく (最低 290mg、最高 1280mg)、5 単位 FFP という高単位製剤から作成したクリオを用いる場合、その効果を十分モニターしながら投与する必要があると考えられた。

D. 考案

クリオプレシピテートには、フィブリノゲンやその他の凝固因子 (第 VIII 因子、第 XIII 因子)、粘着蛋白 (von Willebrand 因子、fibronectin) が高濃度に含まれる。AABB ガイドラインでは 450ml 全血由来の FFP から作成したクリオは、容量が 15ml 以内、フィブリノゲンが 150mg、第 VIII 因子が 80 単位以上含まれることとされ、もっぱら数本分をプールして使用される。「血液製剤の使用指針」では、「わが国ではクリオ製剤が供給されていないことから、フィブリノゲンの補充には FFP を用いる」とされる。しかし、FFP で大出血による急性低フィブリノゲン血症を補正するためには急速大量投与が必要で、循環負荷が問題となる。一方、クリオプレシピテ

ートは容量が少なく溶解は数分以内で完了するため、迅速に、循環動態に影響を与えず、効率的に止血を行える可能性が高い。実際、米国のガイドライン等では、大量出血等で低フィブリノゲン血症を来した場合、クリオプレシピテートの使用が推奨されている。また最近、心臓血管外科 (特に大動脈弁狭窄症) 患者にて、von Willebrand 因子の質的、量的低下が出血傾向を招く可能性が指摘されており、クリオは凝固因子補充以外に、血小板機能改善にも有効である可能性がある。

過去の我々の研究より、心臓血管外科領域、特に胸部大動脈瘤置換術などの大血管外科がその術式の広さ、複雑さ、侵襲の大きさ、術前の凝固、線溶障害などにより、術中大量出血症例となり易いことが判明している。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、虚血再還流障害などが原因となり、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。

今回我々は、大出血に陥りやすい大血管外科手術 (胸部、胸腹部大動脈置換術) 患者を対象に、有効的な輸血療法を探索するランダム化比較試験を実施し、その際に使用したクリオプレシピテートの有効性と問題点を検討した。その結果、まだ preliminary な解析の段階であるものの、血小板機能障害を考慮した血小板輸血トリガー値やクリオプレシピテートの導入が、これら周術期患者に対して、より効果的な輸血療法として貢献しうる可能性が示唆された。

したがって、本邦においても、海外と同様、クリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤の大量出血症例に対する使用承

認（薬事承認）を検討する段階に来ているのではないかと思われた。

E. 結論

大出血に陥りやすい大血管外科（胸部、胸腹部大動脈置換術）患者において、血小板機能障害を考慮した血小板輸血トリガー値やクリオプレシピテートを導入することが、より効果的な輸血療法として貢献する可能性が示唆された。ただ、5 単位 FFP という高単位製剤から作成したクリオプレシピテートを用いる場合、製剤間でのフィブリノゲン含有量にばらつきがあるため、その効果を十分モニターしながら投与する必要があると考えられた。

F. 関連する研究発表

1. 論文発表

- 1) Banno K, Chauhan AK, Kokame K, Yang J, Miyata S, Wagner DD, Miyata T: The distal carboxy-terminal domains of ADAMTS13 are required for regulation of in vivo thrombus formation. Blood, in press.
- 2) 宮田茂樹、阪田敏幸：特殊な輸血 凝固因子欠乏症. 現在の輸血療法 適正な輸血療法の実施に向けて 稲葉頌一 編 真興交易（株）医学出版部 2008; 104-116
- 3) 市川真紀子、宮田茂樹：輸血にまつわるテクニック「輸血をめぐるノウハウ」臨床研修プラクティス 2009; 6: 48-57.

2. 学会発表

- 1) 宮田茂樹、嘉田晃子、山本 賢、角谷勇実、阪田敏幸、古田賢二、佐藤 清、山本晃士、高松純樹：術中大量輸血症例の実態とその予後. 第 56 回日本輸血細胞治療学会. 福岡、2008.
- 2) 宮田茂樹、佐々木啓明、荻野均：外科手術における血小板輸血の適応と問題点. 第 15 回日本輸血・細胞治療学会秋季シ

ンポジウム. 大阪、2008

- 3) 宮田茂樹、阪田敏幸、角谷勇実、瀬口周、大久保美里、古田賢二、佐野道孝：大量出血時における止血目的としてのクリオプレシピテート. 第 52 回日本輸血学会近畿支部会総会. 奈良、2008.
- 4) 血管外科に役立つ（抗）凝固療法、（抗）血小板療法の考え方. 第 36 回日本血管外科学会学術総会. 東京、2008

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

厚生労働省科学研究費補助金
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

大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究

研究分担者：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

手術中には大出血を起こす可能性がある。どのような診療科や手術術式で出血量が多くなる可能性があるのか、また大出血が起きた場合の輸液・輸血療法、昇圧薬など補助的療法による対応、患者予後などについて、連続4か月間にわたり順天堂大学医学部附属病院で検討した。6,620症例が対象となった。3,000ml以上の術中出血が起こる確率は0.29%であった。帝王切開、膀胱全摘術、脊椎手術、心臓血管手術などが高リスク手術であった。高リスク手術では1%を超える確率で大量出血が起きていた。術中の大量出血が予想される手術では自己血貯血を含む十分な輸血準備を行うと共に、禁忌がない場合には術中回収血輸血を行なうこととで同種血輸血の使用量が減少することが示唆された。赤血球輸血のトリガーは出血量、ヘモグロビン濃度と血圧変動であった。出血速度が一般に50ml/minを超えると生命に危険を与えるような危機的出血ととらえられていた。血小板輸血は血小板数に基づいて行われることが多く、五万程度をトリガーとして血小板輸血が開始されていた。血小板濃厚液が行われた症例では、いずれも循環血液量以上の出血量があった。新鮮凍結血漿は出血量に応じて投与されることが多い。最終的な術中出血量が循環血液量以上となると新鮮凍結血漿が10単位以上投与されることが多く、術後の集中治療でも新鮮凍結血漿の投与が必要であった。循環血液量以上の術中出血があった患者では、術後も新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与を必要とすることが多いため、術後も血算、凝固検査や血小板数のフォローが必要である。「危機的出血への対応ガイドライン」の周知度は74%であり、実際の輸血もそれに沿った形で行われていた。1年間の間に危機的出血に対する対応の概念が普及したことが示唆された。

A. 研究目的

大学附属病院における手術において、3,000ml以上の出血が起こる頻度、出血前の対応、出血が起きた場合の対応、術後経過について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

順天堂医院および総合病院である3附属病院ので、2008年6月から2008年9月に行われた手術を対象とした。3,000ml以上の出血が起きた場合、術前からの出血予測、輸血準備量、出血が起きた場合の輸血トリガー、輸液量、輸血量、昇圧薬や出血量を減少させる補助的薬物の使用、術後管理、患者予後について前向きに調査を行った。

(倫理面への配慮) 本調査のために、特別な介入は行わなかった。また、患者調査にあたっては患者名などを同定できるような個人情報を含まなかった。また、いずれの患者が大出血をするかは不明であるため、本調査のための承諾書取得は困難であった。そのようことを踏まえ、承諾書の取得は行わなかった。

C. 研究結果

1. 術中大量出血が起こる頻度

対象となった手術総数は6,620件であった。そのうち3,000ml以上の術中出血が起きた症例は19症例であった(0.29%)。3,000-4,000mlの出血例は9例(0.13%)、4,000-5,000mlの出血例は6例(0.09%)、5,000ml以上の出血例は4例(0.06%)であった。診療科および術式により出血の高リスクがある術式が認められた(表1)。3,000ml以上の出血

を起こしたのは産婦人科では6例のうち4例が帝王切開であり、泌尿器科では膀胱全摘術、整形外科では脊椎手術であった。3,000ml以上の出血の頻度は帝王切開では1.2%(4例/331例)、脊椎手術では4.7%(4例/85例)、膀胱全摘術では33.3%(2例/6例)であった。

2. 術前の出血の予測と対応

19例のうち、大量出血が予想されたのは6例(32%)であった。モニタリングとして術前から動脈カテーテルを挿入した症例は16例、中心静脈カテーテルを挿入した症例は7例であった。危機的出血に際し、動脈および中心静脈カテーテルを挿入した症例が各1例あった。大量出血が起きたにもかかわらずいずれも挿入されなかった症例では、輸血も行われていなかった。

出血量減少目的で脊椎外科手術では低血圧麻酔が行われていた。心臓外科手術ではトラネキサム酸が投与されていた。

表1：診療科別の症例数および頻度

診療科	手術総数	3,000ml以上の術中出血例数	頻度(%)
産婦人科	1211	6	0.50
整形外科	987	4	0.41
泌尿器科	582	2	0.34
心臓外科	279	4	1.4
一般外科	1025	3	0.29
その他	2526	0	0
合計	6620	19	0.29

3. 危機的出血の認識

3000ml 以上の出血例のうち、麻酔科医が危機的出血と感じたのは 8 例であった。1 例は Hb 濃度が 2.0g/dl まで達した術前からの出血性ショック患者であった。5 例は出血速度が速い場合であった。推定出血速度を表 2 に示す。そのほか、昇圧薬にカテコラミンが必要になった場合や、一時的な血管遮断が必要になった場合に危機的出血と感じた症例もあった。

表 2：危機的出血と感じさせる出血速度

	術中の推定出血速度	出血速度 (/min)
産科	500ml/5min	100ml/min
心臓外科	500ml/min	100ml/min
整形外科	900ml/45min	20ml/min
腹部外科	100ml/2min	50ml/min
腹部外科	600ml/10min	60ml/min

4. 赤血球輸血

赤血球輸血の目標は Hb 濃度および収縮期血圧であった。収縮期血圧 80mmHg (2 例)、100mmHg としたもの 1 例であった。目標とした Hb 濃度は 8g/dl から 10g/dl であったが、メジアンは 10g/dl であった。

全例で交差適合試験および放射線照射を行った輸血用血液を使用していた。

3,000ml 以上の出血があったが、赤血球輸血の同種血輸血をされていない症例が 4 例あった。うち 2 例は帝王切開症例であり、出血量は 3200ml、3960ml であったが、羊水を含んだ出血量であることや、循環血液量（妊婦では増加）から計算すると、循環血液量の半分以下の出血量であった。血管手術などで術中血液回収を

行った 2 例では赤血球輸血は行われなかった。自己血貯血は 4 例 (400~1000g) 行われていた。そのような症例では出血量に比べ同種血輸血の使用量は少なかった。

5. 新鮮凍結血漿投与

新鮮凍結血漿の術中投与は 11 例 (メジアン 5 単位、範囲 4~21 単位) で行われた。新鮮凍結血漿の術後投与が 6 例で必要であった。術中出血量/循環血液量では、いずれも 1.0 を超えていた。新鮮凍結血漿投与のトリガーは出血量 (メジアン 2,000ml、範囲 1,000~4,500ml)、プロトロンビン時間 (PT) や部分トロンボプラスチン時間延長 (APTT)、PT-INR 上昇も参考にしたものが 3 例であった。

循環血液量と術中出血量の比でみると、その比が 1 を超えた場合には、10 単位以上の新鮮凍結血漿が投与されていた。

表 3：術中出血量/循環血液量と新鮮凍結血漿投与量 (単位数) 別症例数

	0 -5 単位	5 -10 単位	10 -15 単位	1-2 0 単 位	20 -25 単位	25 -30 単位
0.5- 0.75	3				1	
0.75 -1.0	3		2	1		
1.0- 1.25			4			
1.25 -1.5			1	1	1	
1.5>			1			1

6. 血小板濃厚液投与

血小板濃厚液は4例で行われた。20単位投与されたものが3例、40単位投与されたものが1例であった。血小板輸血のトリガーとなったのは、血小板数であり、2.5万、4万、5.3万、6万であった。いずれの症例も、術中出血量は循環血液量を超えており、新鮮凍結血漿も併用されていた。

7. 輸液療法

3,000ml以上の出血例における出血量は $4,800 \pm 2,236$ mlであった。それに対し、晶質液投与量は $3,920 \pm 2,477$ ml、人工膠質液は16例で投与され投与量は 767 ± 435 ml (100~1,500 ml)であった。アルブミン製剤が投与されたのは9例(5%溶液8例、25%溶液2例)であった。5%アルブミン溶液に換算した投与量は 931 ± 540 mlであった。

8. 昇圧薬の使用

全例で昇圧薬が用いられていた。第一選択として最も多かったのはエフェドリン(10例)であり、そのあとにフェニレフリン(5例)、ドパミン(2例)、ノルアドレナリン(2例)であった。第二選択薬としてはフェニレフリン(7例)、ドパミン(4例)、ノルアドレナリン(1例)が用いられていた。3種類以上の昇圧薬が用いられた症例は6例であった。ノルアドレナリンを用いた症例が2例、ドパミンを用いていた症例が5例、アドレナリンを用いていた症例が1例あった。

全体を通して使用されたカテコラミンをみると、ノルアドレナリンを用いた症例が5例、ドパミンを用いた症例が8例、

アドレナリンを用いた症例が1例であった。輸血を行わなかった症例では、エフェドリンがそれぞれ15mg、30mg投与されたのみであり、大量出血にも拘わらず血行動態が安定していたことがうかがわれる。

9. 術後管理及び予後

13症例が術後集中治療室に入室した。滞在期間は1~3日のものが大部分であった。術後人工呼吸を必要としたのは8例であり、4症例は1日で人工呼吸器から離脱した。

術後24時間に輸血を受けた症例は8例であった。5例で新鮮凍結血漿、2例で血小板濃厚液が投与された。

16例は後遺症なく回復したが、2例は死亡した。1例は第1病日に死亡、1例は第78病日に死亡した。1例は再手術が必要であった。

10. 輸血指針および「危機的出血への対応ガイドライン」の周知度

術中大量出血の治療に関与した麻酔科医における「危機的出血への対応ガイドライン」の周知度は74%であった。これは、厚生労働省が策定した輸血指針の周知度の58%よりも高かった。また、院内における輸血シミュレーションは21%が経験していた。

D. 考察

術中出血量が3,000ml以上、循環血液量相当の出血が起こる症例の頻度は0.29%と高くはない。しかし、帝王切開や脊椎手術、膀胱全摘術、心臓血管手術は大出血を起こす高リスク手術と考えら

れる。

これらの手術では術前の輸血準備を行うとともに、時間的余裕と全身状態が許すようであれば自己血貯血を行うことや、禁忌が存在しない場合に術中回収血輸血を行うことは同種血輸血量の回避や輸血量減少に有用と考えられる。また、このような処置により、大量出血が起きた場合でも、交差適合試験や放射線照射を行う時間的余裕ができると考えられる。

大量出血時の輸血のトリガーは、血算や血圧、血圧維持のための昇圧薬使用などの臨床的パラメータのことが多かった。出血速度が 50ml/min を超えるような場合は、生命に危機を及ぼす危機的出血ととらえられていた。

血小板輸血においては、血小板数は最も重要なトリガーとなっていた。活動性出血があるため、適正なトリガーであったと考えられる。

新鮮凍結血漿の場合は、凝固検査異常よりも出血量自体がトリガーとなっていた場合が多かった。検査にかかる時間などがネックになっているものと考えられる。また、急速な出血時には、検査所見は必ずしもその際の患者の凝固状態などを反映しないことも関係していると考えられることも影響しているであろう。循環血液量未満の症例で、新鮮凍結血漿が投与されていたのは 40%であった。循環血液量以上の出血となると、10 単位以上の投与が行われていた。

出血傾向の治療のために、術後も新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が必要な症例が約 1/4 であったが、いずれも術中出血量

が推定循環血液量を超える症例であった。このような大量出血症例では術中だけでなく、術後の輸血療法についての考慮が必要である。

日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会による「危機的出血へのガイドライン」が発表されたのは 2007 年 4 月のことである。「危機的出血への対応ガイドライン」が周知され、院内マニュアルも整備されるとともに、シミュレーションも 21% が体験をしていた。それを反映して、危機的出血時にも適正輸血がほとんどの症例で行われていたと考えられる。全例で交差適合試験や、放射線照射も行われていた。大学附属病院では血液製剤の供給状況が良好であることが関係している可能性がある。

大量出血が起きた場合の予後は、十分に輸液・輸血、補助的療法が行われれば必ずしも不良ではないことが示唆された。

E. 結論

3,000ml 以上の術中出血が起こる確率は 0.29% であったが、高リスク手術では 1% を超える確率で大量出血が起きていた。術中の大量出血が予想される手術では自己血貯血を含む十分な輸血準備を行うと共に、禁忌がない場合には術中回収血輸血を行なうことが推奨される。血小板輸血は血小板数に基づいて行われることが多いが、新鮮凍結血漿は出血量に応じて投与されることが多い。術中だけでなく、術後も新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与を必要とする患者が 1/4 程度いるため、術後も血算、凝固検査や血小板数のフォローが必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 稲田英一：危機的出血と周産期医療。
In 大戸斉、大久保光夫編集、わかりやすい周産期・新生児の輸血治療-研修医から専門医まで必修の輸血療法と安全対策-メジカルビュー社、p. 16-p. 27、東京、2009年1月

2) 稲田英一：周術期輸血の現状と問題点。
In 稲葉頌一編、現在の輸血療法：適正な輸血療法の実施に向けて。P. 254-264
真興交易医書出版部、東京、2008年6月

2. 学会発表

1) 稲田英一：危機的出血への対応ガイドライン。第4回東海DIC up to Date、名古屋市、2008年5月16日

2) 稲田英一：「麻酔科領域における輸血-輸血原理と危機的出血への対応-」平成20年度移植検査部門研修会、横浜市、2008年10月11日

3) 稲田英一：危機的出血の実態と対応ガイドライン。浜松医科大学医療安全講習会、2008年11月6日

4) 稲田英一：緊急・大量出血への対応。第21回福島県輸血懇話会、会津若松市、2008年9月6日

G. 知的財産の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

H. 研究協力者

本研究に当たっては順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座の神山洋一郎教授、岡崎敦教授、菊地利浩准教授、熊倉誠一郎助教、青山和由助教、日比野美由紀助教、宮崎生朗助手の協力を得た

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

研究分担者：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 20 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 889 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 138 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、Septic score を用いた重症度評価および我々が提示する 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 889 例中 138 例と約 1 割強の頻度であった。そのうち、IVIG を使用した患者は 7 例であり、全手術症例中の 0.8%、手術後感染症症例中の 5.1% 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 43% と高頻度を占め、続いて敗血症以外の感染症である肺炎、創部感染症、中枢神経系感染症が各々 29%、14%、14% 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