

2008380/5B

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18年度～20年度 総合研究報告書

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	-----	11
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	-----	17
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	-----	24
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	-----	41
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	47
IV. 研究成果の刊行物・別刷		

I. 総合研究報告

「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」

研究代表者：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、その背景には外科的手技による止血が不可能な希釈性凝固障害という病態が存在する。したがって術中の大量出血を未然に防ぐには止血のための輸血治療が必要であり、本研究はその治療指針の確立を目的とする。本研究ではまず、術中に4,000ml以上の大量出血をきたした症例および赤血球製剤20単位以上の大量輸血を行った症例を後方視的に調査し、その約60%を胸部大動脈瘤手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌摘出術が占め、更に産科緊急手術が次ぐことを明らかにした。その原因として、肝臓癌・肝臓移植症例では凝固因子産生低下や血小板減少、胸部大動脈瘤症例、産科緊急手術では凝固線溶活性化による消費性凝固障害、および出血量の増加にともなう凝固因子（特にフィブリノゲン）の喪失、枯渇が考えられた。特に重要な要因は術中に起こる高度な低フィブリノゲン血症（ $<100\sim150\text{mg/dl}$ ）であり、これこそが希釈性凝固障害の本態であることが明らかとなった。そこで、術中大量出血をきたしやすい胸部大動脈瘤手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌手術症例において、術中の低フィブリノゲン血症に対しフィブリノゲンを高濃度に含有するクリオプレシピテート製剤およびフィブリノゲン濃縮製剤の投与を試みた。これらのフィブリノゲン補充によりフィブリノゲン値は $30\sim100\text{mg/dl}$ ほど上昇し、それとともに良好な止血が達成された。次に上記のフィブリノゲン補充治療が術中大量出血・大量輸血症例における出血量・輸血量に及ぼす影響を検討した。胸部外科手術および肝臓移植術において術中に4,000ml以上の出血もしくは赤血球製剤20単位以上を輸血した症例で、フィブリノゲン補充をしていなかった2005～2006年（37例）とフィブリノゲン補充を始めた2007～2008年（45例）とで比較検討すると、1例当たりの平均出血量は $36\sim38\%$ 減少し、術中の血液製剤平均使用量は $28\sim62\%$ 減と著明に減少した。さらに2008年は術中出血量増加時にはただちにフィブリノゲン値を測定し、低フィブリノゲン血症を認めた場合にはすみやかにフィブリノゲン濃縮製剤を投与することとした。その結果、2007年と比較して術中出血量・輸血量は大幅に減少した（胸部外科手術22例および肝臓移植術11例での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、術中の出血量増加時には適宜フィブリノゲン値を評価し、積極的に

フィブリノゲン補充を行うことが最も重要な止血治療であると考えられた。そこで研究班として「術中大量出血をまねきやすい上記手術の際、出血量が1,500~2,000mlに達したら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、すみやかにフィブリノゲン濃縮製剤3g（入手できない場合はクリオプレシピテート製剤3~4パック）を投与して止血を図る」という指針を提言する。フィブリノゲン濃縮製剤の術中使用は出血の多い大手術での出血量・輸血量の減少に大きく寄与し、ひいては手術患者の予後の改善に大きく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、術中に大量出血をきたすことの多い基礎疾患・術式についてレトロスペクティブ

な調査研究を行い、大量出血をきたしやすい患者背景と止血能の状態について明らかにすることを目的とする。さらに、術中大量出血時の止血・凝固能を詳細に評価し、止血不全の主因を成す希釈性凝固障害の本態を解明する。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、患者の予後等に及ぼす影響を明らかにする。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

まず術中の大量出血症例の実態を把握するため、各研究施設において平成17年1月から平成18年12月までの2年間、術中に循環血液量を上回るか4,000ml以上の大量出血をきたした症例、および赤血球製剤20

単位以上の大量輸血を行った症例をレトロスペクティブにカルテ調査を行うこととした。調査項目は、年齢・性別、疾患名、術式、術前状態、出血量、輸血量（血液製剤および血漿分画製剤）、術前・術中の血液凝固検査データ、術中循環動態の異常の有無、ICU滞在日数、生命予後などである。以上の調査により、大量出血をきたすことの多い基礎疾患および術式について明らかにするとともに、大量出血につながりやすい血液凝固異常の状態について検討を行った。また現状では、大量出血時にどのような輸血が行われているのか、その実態についても検討を行った。

次年度は上記により明らかとなった大量出血をきたすことの多い基礎疾患につき、術中の出血量増加時における止血凝固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各施設において、術中に循環血液量に迫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って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、新鮮凍結血漿や濃厚血小板製剤の投与を行い、止血凝固能の改善度を評価した。次に、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（自施設で新鮮凍結血漿5単位製剤より作製し保存）もしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行い、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食い止めることができるかどうか、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。

最終年度は、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。具体的には、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バック（新鮮凍結血漿15単位分）もしくはフィブリノゲン濃縮製剤3gを投与し、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）、もしくは良好な止血が得られない場合には、さら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の追加投与を行った。一方この新たな止血治療が、胸部大動脈瘤手術および肝臓移植術における出血量・輸血量の増減に及ぼす効果と患者予後に与える影響について、出血量に応じて迅速にフィブリノゲン値測定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

血が起こる可能性についてご説明し、その際の治療として、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ことがある旨をお話しし、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

名古屋大学医学部附属病院では、平成17年から平成18年の2年間に83例の術中大量出血もしくは大量輸血症例を認めた。その基礎疾患および術式のうちで多かったものは、胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝硬変合併肝臓癌および肝門部癌の摘出術、肝硬変および肝臓癌に対する肝臓移植術、産科の緊急手術等であった。患者の術前・術中の血液凝固検査値を見てみると、胸部大動脈瘤患者では3分の2ほどの症例でFDPおよびD-dimerの軽度～中等度上昇を認めた。また肝硬変（肝臓癌合併）患者のほとんどに血小板数の低下、PTの延長（60%未満）およびフィブリノゲン値の低下（150 mg/dl以下）を認めた。術中大量出血症例では赤血球製剤、新鮮凍結血漿の大量輸血を必要とした症例が目立ったが、40単位を超える大量の血小板輸血を必要とした症例はごく少数に限られていた。術中に血液凝固能の評価が行われていた症例はごく一部であり、一般的には行われていないことが明らかとなった。しかし、術中大量出血症例の中で術中にフィブリノゲン値が測定された症例の90%で150 mg/dl以下、約60%で100 mg/dl以下を示した。一方、国立循環器病センターでは術中大量出血もしくは大量輸血症例の多くが心臓血管外科

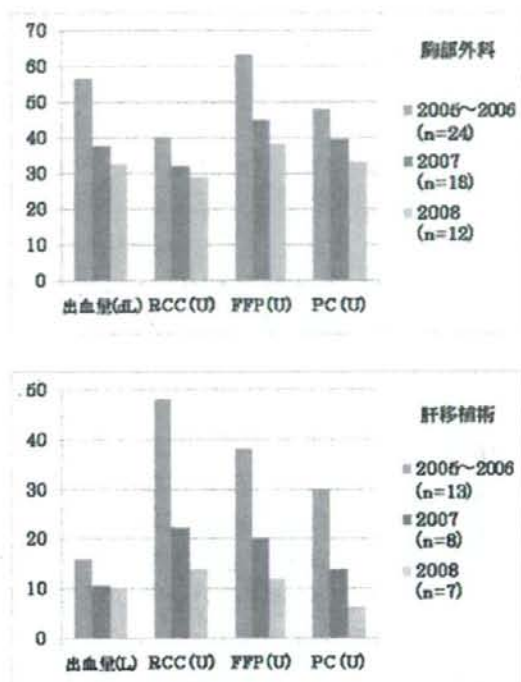
の症例であり、2年間で約300例を数えるにいたった。中でも胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術が最多であり、約70%を占めていた。

次に、術中大量出血をきたしやすい基礎疾患である胸部大動脈瘤症例において、術中の出血量増加時における止血凝固能の変化を評価するため、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2,000mlを越えてくると血小板数は5～10万に減少し、PTは40%程度に、フィブリノゲン値は150 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が行われたが、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不十分で、良好な止血が得られずに出血量は増加した。そして出血量が4,000mlを越えてくると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、出血量の増加時にフィブリノゲン値の低下（150 mg/dl以下）を認めた場合には、クリオプレシピテート製剤3パック（新鮮凍結血漿15単位分）を投与して低フィブリノゲン血症の改善を図った（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30～80 mg/dl近く上昇し、それとともに止血は良好となり、さら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 mg/dl以下に低下していた場合にフィブリノゲン製剤3g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60～100 mg/dlほど上昇し、それとともに出

血傾向の改善を認め、従来の新鮮凍結血漿投与による治療時と比較して、総出血量は著明に減少した。

次に、胸部外科手術および肝臓移植術において術中に 4,000ml 以上の出血もしくは赤血球製剤 20 単位以上を輸血した症例を取り上げ、クリオプレシピテート製剤およびフィブリノゲン濃縮製剤による積極的なフィブリノゲン補充をしていなかった 2005～2006 年（2 年間で 37 例）と、フィブリノゲン補充を行った 2007 年（26 例）～2008 年（19 例）とで術中出血量・輸血量を比較検討した（図 1）。2007～2008 年の術中出血量は、胸部外科手術 30 例（うち胸部大動脈瘤 25 例、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投与症例は 23 例）の 1 例平均が 3,521ml で、2005～2006 年（計 24 例）の 1 例平均 5,670ml と比べて 38%減少していた。肝臓移植術 15 例（うちフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 14 例）の 1 例平均出血量は 10,305ml で、2005～2006 年（計 13 例）の 1 例平均 16,000ml と比べて 36%減少しており、両手術ともに顕著な減少を認めている。術中の輸血量についても、2007～2008 年の胸部外科手術 30 例の 1 例平均は赤血球製剤（RCC）30.5 単位、新鮮凍結血漿（FFP）41.6 単位、血小板製剤（PC）36.4 単位であり、1 例当たりの血液製剤平均使用量は 2005～2006 年（計 24 例）の平均と比べて 28%の減少であった。肝臓移植術 15 例の 1 例平均輸血量は、赤血球製剤 18.6 単位、新鮮凍結血漿 15.8 単位、血小板製剤 10.1 単位であり、1 例当たりの血液製剤平均使用量は 2005～2006 年（計 13 例）の平均と比べて 62%減と著明に減少していた。

（図 1）術中大量出血（ $\geq 4,000$ ml）および大量輸血（RCC ≥ 20 U）症例における平均出血量・輸血量

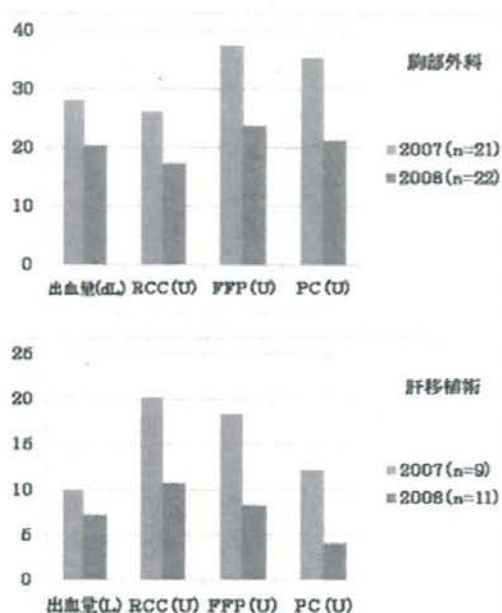


2007 年は、フィブリノゲン補充治療としてクリオプレシピテート製剤もしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行っていたが、クリオプレシピテート製剤中に含まれるフィブリノゲンの量を測定したところ、新鮮凍結血漿製剤間でのばらつきが大きく（最低 290mg、最高 1,280mg）、クリオプレシピテート製剤 3 パック（新鮮凍結血漿 15 単位分）の投与ではフィブリノゲン濃縮製剤 3 g の投与に比べて、血中フィブリノゲン値の上昇度がやや悪い傾向を認めた。そこで 2008 年は術中の低フィブリノゲン血症に対し、原則としてフィブリノゲン濃縮製剤を投与することとした。また、術中の出血

量増加時ただちにフィブリノゲン値を測定し、積極的にフィブリノゲン補充を行うよう徹底した。原則として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 3 g の投与を行った。それによりほぼすべての症例で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。

2008 年にフィブリノゲン濃縮製剤の術中投与を行った症例における出血量・輸血量について 2007 年との比較検討を行った (図 2)。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 (2007 年の計 21 例の平均と比べ 27%減)、肝臓移植術 11 例では 7,252ml (2007 年の計 9 例の平均と比べ 27%減) と、ともに顕著な減少を認めた。一方、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、新鮮凍結血漿 (FFP) 23.6 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。また、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、新鮮凍結血漿 8.2 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。術中にフィブリノゲン濃縮製剤を投与した全 54 例 (肝臓、肝門部癌等の消化器外科症例、血管外科症例を含む) における本製剤の総投与量は 253 g (1 例平均 4.7 g) であった。

(図 2) 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



最後に、術中のクリオプレシピレート製剤およびフィブリノゲン濃縮製剤投与が手術患者の予後に与える影響を検討した。術中の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) で、両製剤の投与を行っていなかった 2006 年までの 4 分の 1 程度に減少した。

D. 考察

本研究により、術中に大量出血をきたしやすい患者の基礎疾患および術式として、胸部大動脈瘤、肝臓移植術、肝臓癌および肝門部癌摘出術が代表的なものであることが明らかとなった。その理由として、胸部大動脈瘤症例では瘤局所における線溶亢進を主体とした消費性凝固障害 (サイレント DIC) の存在が考えられた。また肝硬変を背景とした肝臓癌および肝臓移植術症例に

おいては、血小板減少および凝固因子の産生低下と、臓器自体の易出血性が出血傾向をまねいていると推測された。各症例の凝固検査値を見ると、大量出血をきたした症例では術前から中等度以上のDICマーカー上昇（胸部大動脈瘤症例）、PT延長およびフィブリノゲン値低下（肝移植症例）を認めた。一方で術中の大量出血時に凝固能の評価（血中フィブリノゲン値の測定）が行われている症例は非常に少なく、現状では、赤血球製剤の大量輸血時に生じる希釈性凝固障害の病態把握、およびそれに対する適切な輸血治療が行われている症例はごく一部に限られていることが明らかとなった。

術中大量出血をきたした症例では、術中に血小板数が5万以下、フィブリノゲン値は150 mg/dl以下に低下していることが多かった。特に血中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、外科的処置では止血不可能となる。血小板の凝集にはフィブリノゲンが必須であることから、術中大量出血時に起こる希釈性凝固障害および止血不全の本態は高度な低フィブリノゲン血症であると考えられた。出血が持続している状況で血中フィブリノゲン値を一気に止血可能域(>150~200mg/dl)に上げるためには、従来新鮮凍結血漿投与ではまったく不十分であり、血小板製剤だけでなくフィブリノゲンを高濃度に含有する製剤を短時間で投与することが必要であると考えられた。

本研究により、術中の出血量増加時に適宜フィブリノゲン値を測定し、低フィブリノゲン血症に対してはクリオプレシピテート製剤およびフィブリノゲン濃縮製剤を投与して積極的にフィブリノゲン補充を行う

ことが、止血のための輸血治療として非常に有効であることが明らかとなった。両製剤の使用は術中出血量・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。

最後にクリオプレシピテート製剤とフィブリノゲン濃縮製剤、どちらの有用性が高いか検討した。表1に両者の長所・短所を列記する。実際の投与症例における検討でも、先に述べたように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いると、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パック程度)

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

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

長所

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、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が使用できるよう、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

術中大量出血および大量輸血症例の多く

は、胸部大動脈瘤、肝臓移植術症例、肝臓癌および肝門部癌摘出術、産科の緊急手術であった。これらの症例では術前から止血凝固異常を認めることが多かった。しかし、術中の大量出血時に血液凝固検査が行われている症例は非常に少なく、術中の大量出血・大量輸血時に起こる凝固障害の病態把握、および科学的根拠に基づいた止血のための輸血治療はほとんど行われていない現状が明らかとなった。

術中の大量出血時には凝固因子が枯渇し、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て、止血凝固能が著しく低下する。この場合、従来の治療である新鮮凍結血漿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を含有し、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。胸部大動脈瘤手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌摘出術など大量出血をきたしやすい手術においては、術中の出血量増加時ただちにフィブリノゲン値を測定し、低フィブリノゲン血症を認めた場合は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の投与を行うことが、止血のために非常に重要である。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貢献しうると考えられる。

最後に、当研究班からの提言として以下の治療指針を示す。

「術中の大量出血を防ぐ、止血のための

輸血指針」

1. 術中大量出血をきたしやすい手術（胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術、産科緊急手術など）では、大量出血の可能性を常に念頭に置き、適宜、止血・凝固検査（血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン値の測定）を行う。
2. 術中に循環血液量の 50%を超える出血（1,500～2,000ml 程度）を認めるか、それに迫る急激な出血が起こった場合、あるいはウージングのような限局しない出血傾向を認めた場合には、すみやかに血算・凝固検査を行う。（検査部は 24 時間の凝固検査体制を整えるとともに、手術室からの凝固検査用検体に対して、搬送および検査自体を最優先で迅速に対応する。）
3. 低フィブリノゲン血症（< 100～150 mg/dl）を認めるか（製剤投与の頃には）それに近づくかと判断した場合には、
 - ① フィブリノゲン製剤（3 g 程度）
（それが入手できない場合には）
 - ② クリオプレシピテート製剤（3～4 パック：新鮮凍結血漿 15～20 単位分、ABO 同型か AB 型）の投与によって 一気にフィブリノゲン値の上昇（>150～200 mg/dl）を図る。（投与後にも適宜凝固検査を行い、不十分なら再投与する。）
4. 出血の速度が緩やかな場合には、新鮮凍結血漿での対応も可。
5. 血小板減少（< 50,000/ul）に対しても、原則として低フィブリノゲン血症を改善させた上で適宜血小板輸血を行う。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto K, Honda T, Matsushita T, Kojima T, Takamatsu J. Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in hemophilia patients: a possible mechanism of decreased events of bleeding in hemophiliacs by ribavirin. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 4:469-470, 2006.
- 2) Yamakage N, Ikejiri M, Okumura K, Takagi A, Murate T, Matsushita T, Naoe T, Yamamoto K, Takamatsu J, Yamazaki T, Hamaguchi M, Kojima T. A case of coagulation factor V deficiency caused by compound heterozygous mutations in the factor V gene. *Haemophilia* 12:172-178, 2006.
- 3) Yamamoto K, Kojima T, Takeshita K, Matsushita T, Takamatsu J. Pitavastatin attenuates the upregulation of tissue factor in restraint-stressed mice. *Thrombosis Research* 120:143-144, 2007.
- 4) Yamamoto K, Takamatsu J, Saito H. Intravenous immunoglobulin therapy for acquired coagulation inhibitors: a review. *International Journal of Hematology* 85:287-293, 2007.
- 5) 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 71:196-201, 2007.

6) 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 Psychiatrics 69:679-680, 2008.

7) 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.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

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

12) 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 54:592-597, 2008.

13) 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、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6月.

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.

3) 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.

4) 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

「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
総合研究報告書

「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

手術中の大量出血は術中死亡の最大原因の1つであり、如何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、輸血療法上の最も重要な課題の一つである。しかしながら、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。

本研究ではまず、術中大量出血症例の実態とその予後を明確にするために、レトロスペクティブコホート研究として、過去2年間に於ける大量出血症例の実態調査を行った。当施設において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。その結果、278名(14.4%)に対して、20単位以上の大量赤血球輸血が行われていた。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。また、輸血量の増加が患者予後を悪化させている因子の一つである可能性が示唆され、緊急手術、術前から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、早急に止血を図るような方策の確立が重要であると思われた。そのためには、たとえば十分な血小板製剤の迅速な供給、クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の使用などを考慮し、できるだけ早期に止血能改善を図り輸血量を増大させないことが、患者予後改善に重要であると考えられた。

そこで、大量出血時において、新鮮凍結血漿と比較して、より効果的な、迅速な止血能の改善が期待できる、欧米で使用されているクリオプレシピテートを新鮮凍結血漿5単位から作成する方法を確立した。その後、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いて、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、preliminaryな解析段階ではあるが、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を見出し、より効果的な止血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ことが判明し、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り、止血困難となりやすい。本研究では、まず、多施設共同研究として、術中大量出血症例の実態とその予後を明確にするために過去2年間における大量出血症例の実態をレトロスペクティブに調査した。

次に、大量出血時のより効果的な輸血ストラテジを探索する研究を計画した。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ある。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いて、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

レトロスペクティブコホート研究

術中大量出血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。

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。

クリオプレシピテート作成

5単位の新鮮凍結血漿を1~6°Cで約30時間静置、融解。できた沈殿物を3000回転 (3450g) で、40分遠心分離。分離バックを無菌接合装置を用いて接続した上で、上清を血液分離スタンドを用いて分離バックに移し、残った50mlをクリオプレシピテートとして、シーリング装置を用いて分離した。作成されたクリオプレシピテートは、直ちに-20°C以下にて保管し、元のFFPと同じ有効期限までに使用した。

多施設共同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ならびに問題点の検討

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/ μ L 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/ μ L 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。

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の中で、21 バッグ中のフィブリノゲン含有量を測定し、検討した。

(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

レトロスペクティブコホート研究

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。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、大量輸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) 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 日以降に死亡した症例と比較して多かった。

4) 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。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、重症例が多いことも関与していると思われるが、術後 30 日以内死亡症例で、人工心肺時間が長い傾向にあり、術中血小板数の低値、術中輸血量の増加傾向が認められた。術後 30 日以内死亡に関与する因子解析のため、年齢、緊急手術、術前の意識障害、術中最低ヘモグロビン値、術中最低血小板数、術中総輸血量という変数の術後 30 日以内死亡への影響を logistic 回帰により解析した。その結果、術中総輸血量が、術後 30 日以内死亡の独立したリスク因子 (輸血 10 単位当たりのオッズ比 1.11; 95%信頼区間 1.035-1.191) となった。

多施設共同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ならびに問題点

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する可能性を示唆していると思われる。

クリオプレシピテート 21 バッグ中のフィブリノゲン含有量を測定した結果では、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

大量輸血症例のレトロスペクティブコホート研究において、8L 以上の術中出血を来した症例は、術前から意識がない症例が多く、また、術後 30 日以内の死亡率、院内死亡率が高かった。このことは、術前の患者の重篤度や術中の大量出血、大量輸血が患者予後に大きく影響している可能性を示唆している。術後 30 日以内の死亡のリスク因子について検討した結果、高齢者である

こと、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術後 30 日死亡に関与している可能性が示唆された。術後 30 日以内死亡に関与する因子を logistic 回帰により解析し結果では、術中総輸血量が、術後 30 日以内死亡の独立したリスク因子として抽出された。

これらの結果より、術中の大量出血、大量輸血が術後 30 日以内死亡のリスク因子として関与していると考えられ、大出血発生の際に、早急に止血を図るような方策、たとえば十分な血小板製剤の迅速な供給、クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の使用などを考慮することが必要であると思われた。

これらの結果を受け、術前の凝固、線溶異常の存在、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、線溶系亢進などにより、術中、術後に止血困難に陥りやすい胸部、胸腹部大動脈置換術施行患者を対象とした、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を行った。

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、溶解するための時間がかかりすぎることならびに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。

解析の結果、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、術後出血量を減じ、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

術中の大量出血、それによる輸血量の増加が、心臓血管外科手術術後 30 日以内死亡のリスク因子として関与している可能性が示唆された。

大出血発生の際に、早急に止血を図るような方策、たとえば十分な血小板製剤の迅速な供給、クリオプレシピテートの使用が、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、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。

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。

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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Miyamoto K, Nishigami K, Nagaya N, Akutsu K, Chiku M, Kamei M, Soma T, Miyata S, Higashi M, Tanaka R, Nakatani T, Nonogi H, Takeshita S. Unblinded pilot study of autologous transplantation of bone marrow mononuclear cells in patients with thromboangiitis obliterans. Circulation 2006; 114: 2679-2684.
- 7) Banno F, Kokame K, Okuda T, Honda S, Miyata S, Kato H, Tomiyama Y, Miyata

T. Complete deficiency in ADAMTS13 is prothrombotic, but it alone is not sufficient to cause thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2006; 107:3161-3166.

- 8) Kato H., Kashiwagi H., Shiraga M., Tadokoro S, Kamae T., Ujiie H., Honda S., Miyata S., Ijiri Y., Yamamoto J., Maeda N., Funahashi T., Kurata Y., Shimomura I., Tomiyama Y., Kanakura Y. Adiponectin acts as an endogenous antithrombotic factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26:224-230.
 - 9) 宮田茂樹：外科周術期輸血トリガー値に関する考察. 別冊・医学のあゆみ 輸血医療・医学の新展開. 山口一成 編 医歯薬出版株式会社 2006; 218 (6) : 585-592.
 - 10) 中谷武嗣、宮田茂樹：人工弁・補助循環における抗血小板療法. 抗血小板療法の新しい使い方. 内山真一郎、堀正二 編. 医薬ジャーナル社 2006; 153-158.
- ## 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
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 宮田茂樹：小児開心術における輸血トリガー値の予後に与える影響についての考察. 第42回小児循環器学会総会. 名古屋、2006.
 - 9) 亀井政孝、宮田茂樹、畔政和：人工心肺による血小板機能障害とその対策. 第11回日本心臓血管麻酔学会学術大会. 長崎、2006.
 - 10) 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：心臓血管外科手術における血小板輸血が必要となる危険因子. 第50回日本輸血学会近畿支部会総会. 大阪、2006.
- ## G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
- なし