

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

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための  
輸血療法の確立

— 手術中の大量出血をいかにして防ぐか —

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高松純樹

平成22(2010)年 3月

<追加訂正>

1 ページ 研究要旨 最下段 および 4 ページ右段落 13 行目  
未使用群に比べ、FFP/RCC は有意に低下した。

<レイアウトについてのお詫び>

2 ページ 左段落 7 行目から ⇒ 右段落へ続き 7 行目まで。

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

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための  
輸血療法の確立

－ 手術中の大量出血をいかにして防ぐか －

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 高松純樹

平成22（2010）年 3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立  
— 手術中の大量出血をいかにして防ぐか — …… 1  
高松 純樹

### II. 分担研究報告

1. 大量出血の高リスク手術における出血量、輸血量および術後凝固系の変化に関する研究 …… 7  
稲田英一 高田朋彦
2. 術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立 …… 13  
荻野 均 宮田茂樹
3. 周産期大量出血における止血治療の試み …… 25  
板倉敦夫
4. 肝臓切除術、および臍頭十二指腸切除術における術中・術後の止血凝固能に関する研究 …… 29  
榑野正人

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 …… 37

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 …… 39

# I. 総括研究報告書

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  
総括研究報告書

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立

— 手術中の大量出血をいかにして防ぐか —

研究代表者 高松 純樹 愛知県赤十字血液センター 所長

研究要旨：

手術中の大量出血はいまだに周術期死亡の最大原因であり、年間 500 人を超える手術患者が危機的出血に遭遇し、その 3 分の 1 は術中または術直後に死亡している。手術中に凝固障害による大量出血をきたした場合、縫合や圧迫などの外科的手法による止血は無効であり、止血にかかわる諸因子を有効に補充すること以外に止血を達成する方法はない。しかし、そのための適正な血液製剤の使用指針は確立されておらず、血液製剤が実効性なく投与されているのが現状である。本研究は、術中大量出血の際に起こる凝固障害の本態の解明と、それに対する有効な輸血療法の確立を最大の目標とする。具体的にはまず、術中大量出血をきたすことの多い疾患として胸部大動脈瘤、肝臓癌・肝門部癌摘出術、肝臓移植術、前置・癒着胎盤合併妊娠分娩症例を取り上げ、術中の凝固検査値および血小板数を詳細に解析し、凝固障害の進行と出血量増減との相関関係について検討した。

胆道癌肝切除症例では2000ml以上の出血例は30%であり、124例中3例の死亡例がみられた。胸部、胸腹部大動脈置換術（再手術を含む）施行患者において、血小板輸血のトリガー値を10万/ $\mu\text{L}$ と高く設定し、fibrinogenの補充をクリオプレシピテートで行なった症例では、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu\text{L}$ ～20万/ $\mu\text{L}$ で維持され、fibrinogen値の速やかな上昇がみとめられる症例が多数存在した。産科例ではFIB.を使用したDIC基礎疾患のある群は未使用群に比べ、有意に低下した。

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  
荻野 均 国立循環器病センター  
心臓血管外科部長  
宮田茂樹 国立循環器病センター  
輸血管理室医長  
板倉敦夫 埼玉医科大学 産婦人科教授  
柳野正人 名古屋大学大学院医学系  
研究科腫瘍外科教授

A. 研究目的

手術関連の死亡の最大の原因は大量出血であり、我が国では年間 500 例を超える出血例があり、そのうち 150—200 例の死亡が報告されている。過去の研究結果から、特にリスクが高いのは、胸部大動脈瘤手術、腹部大動脈手術などの大血管手術、肝臓手術（特に肝移植術）、周産期にみられる産科DICである。5,000ml 以上の術中出血の頻度は、胸部大動脈瘤手術で 6.5%、腹部大

動脈瘤手術で 3.5%、肝臓切除術で 1.7%、生体肝移植術では 28.9%にもものぼると報告されている。このような出血が起きた場合には術中や周術期の死亡率はそれぞれ、22.1%、25.6%、18.3%、4.8%ときわめて高率となっている。

このような術中大量出血に対する治療の

## B. 研究方法

術中大量出血を来しやすい代表的な手術、病態である肝切除術（主として肝がん、肝門部胆管がん摘出術）、生体肝移植術、胸部大動脈瘤手術および産科 DIC について出血量と輸血量、術後の凝固検査について検討した。さらに、胸部大動脈手術並びに産科 DIC の一部の症例ではあるが、予備研究としてのクリオ、フィブリノゲンによる止血療法を検討した。

（倫理面への配慮）

後ろ向き調査であり、結果には個人情報に係るものは含めていない。データ収集にあたって、患者からのインフォームド・コンセントは不要と判断した。

## C. 研究結果

稲田による肝切除術の検討では 40 名の患者が、原発性および転移性の肝がんや、胆嚢・胆管がんに対して肝切除術やその合併手術を行った。出血量は  $322 \pm 308$  ml（最小 10 ml、最大 1,630 ml）であった。術中に赤血球濃厚液や新鮮凍結血漿を輸血された症例はなかった。術後の凝固系の大きな異常は認められなかった出血量が少なかったため、フィブリノゲン値を測定した症例は 5 例のみであり、最低値は 135 mg/dl、最大値は 565 mg/dl であった。

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。そのため適正な血液製剤の使用基準について未だ明確なものはない。

本研究は術中大量出血時にみられる凝固障害の実態の解明とそれに対する適切な輸血療法の確立を目指している。

一方、榑野は過去 2 年間（2008 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日）の名古屋大学腫瘍外科における胆道癌肝切除症例は 147 例を検討した。

平均出血量は  $1782 \pm 1204$  ml。平均手術時間は  $574 \pm 133$  分。

出血量別手術件数の割合は、1000 ml 未満 24%、1000 ml 以上 2000 ml 未満 47%、2000 ml 以上 3000 ml 未満 16%、3000 ml 以上 4000 ml 未満 7%、4000 ml 以上 5000 ml 未満 3%、5000 ml 以上 3% で、2000 ml 以上の出血は全体の 29% にも達した。手術関連死亡症例数は 3 例（2%）に認めた。以下に 3 例の概要を示す。

症例 1 は 74 歳、女性。胆嚢癌に対して右 3 区域切除+尾状葉切除+臍頭十二指腸切除施行。手術時間 625 分、出血量 3066 ml、術中の自己血使用量 0 単位、MAP 使用量 2 単位、FFP 使用量 5 単位、血小板 0 単位であった。死因は NOMI（Non-occlusive mesenteric ischemia）非閉塞性腸管虚血症であった。

症例 2 は 59 歳、男性。肝内胆管癌に対して、右葉切除+尾状葉切除+下大静脈合併切除 施行。手術時間 624 分、出血量 4064 ml、術中の自己血使用量 4 単位、MAP 使用量 0 単位、FFP 使用量 0 単位、血小板 10 単位であった。死因は、肝不全であった。

症例3は77歳、女性。胆嚢癌に対して右葉切除+尾状葉切除+臍頭十二指腸切除 +門脈合併切除 施行。手術時間791分、出血量8502ml、術中の自己血使用量0単位、MAP使用量22単位、FFP使用量30単位、血小板20単位であった。死因は、門脈血栓であった。

荻野、宮田による多施設共同ランダム化比較試験 (ASTRACS Study) において、国立循環器病センターにおいて登録された40症例について予備的解析を行なった。

Arm 1群を、クリオプレシピテート+血小板輸血 (クリオ+血小板)、クリオプレシピテートのみ輸血 (クリオのみ)、血小板のみ輸血 (血小板のみ) の3グループ、Arm 2群を新鮮凍結血漿+血小板輸血群 (FFP+血小板)、新鮮凍結血漿のみ輸血 (FFPのみ)、新鮮凍結血漿ならびに血小板いずれも輸血せず (両方輸血なし)、の3グループに分けて、人工心肺離脱直後ならびに離脱後1時間ごとのヘモグロビン値、血小板数、fibrinogen, APTTの推移について検討を行った。Arm 1に割り付けられた18症例中、17例(94%)は血小板輸血を、14例(78%)はクリオプレシピテート輸血を受けていた。血小板、クリオ両方の輸血を受けていたのは、13症例(72%)であった。一方、Arm 2に割り付けられた16症例中、血小板輸血を受けたのは3症例(19%)のみであった。また、FFP投与を受けたのは、11例(69%)であった。

Arm 1で血小板輸血のトリガー値を血小板数10万/ $\mu$ Lに設定した場合、ほとんど全ての症例で、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu$ L~20万/ $\mu$ Lの間で維持できていた。

一方、Arm 2で、血小板輸血のトリガー値を5万/ $\mu$ Lに設定した場合、多くの症例で人工心肺離脱後、血小板数は、5万/ $\mu$ L~10万/ $\mu$ Lで推移していた。また、Arm 1で、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した場合、人工心肺離脱後1時間以内に速やかな fibrinogen 値の上昇を認める症例が多かったが、Arm 2で FFP で補正した症例は、人工心肺離脱後1時間でも人工心肺離脱直後と比較して変化がない、もしくは少し低下している症例が少なからず存在した APTT の推移は、Arm 1, Arm 2 いずれにおいても変動に差異はないようにおもわれ、全ての症例で、人工心肺離脱後30%以上に維持されていた。

板倉は産科DICと診断された産褥婦7例に対して、乾燥ヒトフィブリノゲン (FIB.) を2-4g投与し、その有効性と安全性を検討した。FIB.を使用したDIC基礎疾患のある群4例、ない群3例のFFP/RCCは、それぞれ1.1 $\pm$ 0.42, 0.75 $\pm$ 0.11と未使用群の2.3 $\pm$ 1.8, 1.7 $\pm$ 0.8に比べ、有意に低下した。止血効果に関する主治医判定では、7例とも有効と判定され、いずれも副作用は認められなかった。

#### D. 考案

過去の研究結果から、特にリスクが高いのは、胸部大動脈瘤手術、腹部大動脈手術などの大血管手術、肝臓手術 (特に肝移植術)、周産期にみられる産科DICである。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ため。

胸部、胸腹部大動脈置換術（再手術を含む）施行患者において、血小板輸血のトリガー値を10万/ $\mu$ Lと高く設定し、fibrinogenの補充をクリオプレシピテートで行なった症例では、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu$ L～20万/ $\mu$ Lで維持され、fibrinogen値の速やかな上昇がみとめられる症例が多数存在した。

心臓血管外科領域、特に胸部大動脈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が、出血の高リスク手術であっても、その出血量には施設間差が大きいと考えられ、また出血に対する輸血療法にも差がある。

産科出血では、枯渇性凝固障害に加え、消費性凝固障害を併発していることも多く、他領域の大量出血に比べ、DICの合併頻度が高い。そのため、FIB.投与による凝固因子の急速補充の良い対象と考える。FFPの投与ではDIC改善に時間がかかり、その間子宮出血のコントロールがつかないと、子宮摘出が必要となる。FIB.投与を行うことで、母体の救命のみならず、子宮摘出を避け得ることも期待される。

#### E. 結論

胸部大動脈置換術、腹部大動脈手術などの大血管手術、肝臓手術（特に肝移植術）、

周産期にみられる産科DICにおける出血と輸血療法につき、班員の施設で検討した。胆道癌肝切除症例では2000ml以上の出血例は30%であり、124例中3例の死亡例がみられた。胸部、胸腹部大動脈置換術（再手術を含む）施行患者において、血小板輸血のトリガー値を10万/ $\mu$ Lと高く設定し、fibrinogenの補充をクリオプレシピテートで行なった症例では、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu$ L～20万/ $\mu$ Lで維持され、fibrinogen値の速やかな上昇がみとめられる症例が多数存在した。産科例ではFIB.を使用したDIC基礎疾患のある群は未使用群に比べ、有意に低下した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 関連する研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Fujii Y, Shibata Y, Miyata S, Inaba S, Asai T, Hoshi Y, Takamatsu J, Takahashi K, Ohto H, Juji T, Sagawa K. Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan. *Vox Sang* 2009; 97: 240-246.
- 2) Yamamoto K, Shibayama S, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J. A novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases adipose-derived and vascular PAI-1 expression *in vivo*. *Thrombosis Research* 2009; 124:644-645.
- 3) Yamamoto K, Takeshita K, Kojima

T, Takamatsu J. Stress-induced PAI-1 expression is suppressed by pitava - statin in vivo. Int J. Hematol 2009; 89: 553-554.

4) Okada H, Kunishima S, Hamaguchi M, Takagi A, Yamamoto K, Takamatsu J, Matsushita T, Saito H, Kojima T, Yamazaki T. A novel splice site mutation in intron C of PROS1 leads to markedly reduced mutant mRNA level, absence of thrombin-sensitive region, and impaired secretion and cofactor activity of mutant protein S. Thrombosis Research 2009; in press.

5) 山本晃士、西脇公俊、加藤千秋、花井慶子、菊地良介、柴山修司、棚野正人、

木内哲也、上田裕一、高松純樹. 術中大量出血を防ぐための新たな輸血療法ークリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討ー. 日本輸血細胞治療学会誌. 56 (1) :36-42, 2010.

## 2. 学会発表

1) 能登谷武、友田豊、野村努、山田尚友、押田真知子、藤井康彦、下平滋隆、高本滋、高松純樹. 全国大学病院輸血部会議副作用ワーキング調査報告. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会. 埼玉, 2009.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

## II. 分担研究報告書

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

大量出血の高リスク手術における出血量、輸血量および術後凝固系の変化に関する研究  
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  
研究協力者 高田朋彦 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座

研究要旨

出血の高リスク手術と考えられる肝切除術、生体肝移植術、胸部大動脈瘤手術に加え、臍頭十二指腸切除術について2008年4月1日から12月31日までに行われた後ろ向きに出血量と輸血量、術後の凝固検査結果について調査した。肝切除術40症例、生体肝移植2例、大動脈手術（腹部を除く）32例について検討した。全般的に術中出血量は少なく、肝切除術では $322 \pm 308 \text{ml}$ 、上行大動脈手術では $513 \pm 444 \text{ml}$ 、大動脈弓部手術では $686 \pm 501 \text{ml}$ 、下行大動脈手術では $300 \pm 116 \text{ml}$ であった。術中出血量が $3,000 \text{ml}$ 以上の出血例はなかった。大動脈手術では体外に失われた出血量は比較的少なかったが、新鮮凍結血漿や血小板輸血が行われていた症例が多かった。超低体温循環停止を伴う弓部大動脈手術や、自己血回収量が多かった症例では、出血量が少なくとも凝固医因子や血小板補充が必要になる症例があることが示唆された。新鮮凍結血漿の投与量は、輸血ガイドラインの適応から大きくはずれるものは少数であった。術後PT-INRは新鮮凍結血漿の投与適応となる2.0を超えるものは、自己血のみで対応した1症例のみであった。術中出血量は、症例につきバラツキはあったが、高リスク手術であった大量出血となった症例はなく、ほとんどの症例で輸血指針に示される新鮮凍結血漿投与量で対処できていた。出血量に比較して大量の新鮮凍結血漿や血小板輸血を必要とする症例についての詳細な検討が必要と考えられる。

A. 研究目的

外科手術においては、しばしば大量出血が起こる。過去の研究結果から、特にリスクが高いのは、胸部大動脈瘤手術、腹部大動脈手術などの大血管手術、肝臓手術（特に肝移植術）である。 $5,000 \text{ml}$ 以上の術中出血の頻度は、入田らは、胸部大動脈瘤手術で6.5%、腹部大動脈瘤手術で3.5%、肝臓切除術で1.7%、生体肝移植術では28.9%にもものぼると報告されている。この

ような出血が起きた場合には術中や周術期の死亡率は高率となる。

表1: 術中出血が $5,000 \text{ml}$ 以上となる高リスク手術と術後1週間以内の死亡率<sup>1</sup>

術式	出血量 $5,000 \text{ml}$ 以上の発生率	その後の死亡率
開頭術 (n=37,824)	0.1%	24.1%

胸部大動脈手術 (n=6, 121)	6.5%	22.1%
腹部大動脈手術 (n=7, 735)	3.5%	25.6%
上記以外の心臓外科手術 (n=30, 866)	0.5%	22.4%
開胸術 (n=44, 185)	0.2%	31.3%
肝臓手術 (n=13, 742)	1.7%	18.3%
肝移植術 (n=508)	28.9%	4.8%
骨盤内臓手術 (n=122, 009)	0.3%	4.0%
帝王切開術または分娩後止血術 (n=45, 818)	0.2%	1.2%
後腹膜手術 (n=15, 527)	0.8%	8.3%

このような大出血が起きた場合には、輸血量も多くなり、ほとんどの場合、新鮮凍結血漿や濃厚血小板の投与が必要となる。

これらの高リスク手術における出血状況、輸血療法、凝固系変化について検討し、今後の輸血療法の在り方を探る。

## B. 研究方法

出血の高リスク手術と考えられる肝切除術、生体肝移植術、胸部大動脈瘤手術について2008年4月1日から12月31日までに行われた後ろ向きに出血量と輸血量、術後

の凝固検査結果について調査した。

(倫理面への配慮)

後ろ向き調査であり、結果には個人情報に係るものは含めていない。データ収集にあたって、患者からのインフォームド・コンセントは不要と判断した。

## C. 研究結果

### 1. 肝切除術

40名の患者が、原発性および転移性の肝がんや、胆嚢・胆管がんに対して肝切除術やその合併手術を受けていた(表2)。術式としては、肝部分切除術が最も多かった(表3)。男性：女性=29：11と男性の比率が高かった。年齢は64.6±10.8歳、身長は162±8cm、体重は61.5±11.5kg、体格指数(BMI)は23.6±4.5であった。

表2：疾患の内訳

原発性肝がん	28例
転移性肝がん	8例
胆嚢・胆管がん	4例

表3：術式の内訳

肝区域切除	7例
肝部分切除	28例
肝葉切除	2例
拡大左葉切除	3例

出血量は322±308ml(最小10ml、最大1,630ml)であった。術中に赤血球濃厚液や新鮮凍結血漿を輸血された症例はなかった。術後の凝固系の大きな異常は認められなかった(表4)。出血量が少なかったため、フィブリノゲン値を測定した症例は5例のみであり、最低値は135mg/dl、最大値は565mg/dlであった。

表 4：術直後の凝固検査[測定患者数]

プロトロンビン時間 (秒) [38]	16.0±3.1
PT-INR [38]	1.3±0.3
フィブリノゲン値 (mg/dl) [5]	321±159

## 2. 生体肝移植術

生体肝移植術を受けた症例は 66 歳の女性と 60 歳の女性の 2 名であった (表 5)。いずれも、肝硬変を合併した肝細胞がんであった。出血量は最大で 2,720ml であり、1,870ml の輸血を受けた。いずれの症例も術中に新鮮凍結血漿の投与を受けた。術後の PT-INR および aPTT の延長はわずかであった。フィブリノゲン値は、196mg/dl と 144mg/dl と十分に保たれていた。

表 5：患者データ、術中出血量、術直後の凝固系検査

	患者 1	患者 2
身長 (cm)	158	160
体重 (kg)	51	50.8
出血量 (ml)	750	2720
RCC (ml)	0	1870
新鮮凍結血漿 (ml)	1600	200
PT (秒)	16.9	16.3
PT-INR	1.37	1.35
aPTT (秒)	40.7	46.1
Fbg (mg/dl)	196	144

Fbg: フィブリノゲン

## 3. 臍頭十二指腸切除術

臍頭十二指腸切除術を受けた患者は 4 名であった。年齢 56.3±8.6 歳、男性：女性

＝2:2、身長 163±7cm、体重 59.6±10.3 kg であった。術中出血量は 475±514ml (最小 110ml、最大 1,210ml) であった。輸血を受けたのは 1,210ml の出血があった症例のみであり、赤血球濃厚液 2 単位が輸血された。新鮮凍結血漿の投与を受けた症例はなかった。術直後の PT は 16.1±1.5 秒、PT-INR は 1.3±0.2 であった。術中出血量が 1,210ml であった症例の PT は 17.8 秒であり、PT-INR は 1.49 であった。

## 3. 胸部大動脈瘤手術

上行、弓部、下行大動脈手術の合計症例数は 32 症例であった。うち、緊急手術は 3 例であった。術式の内訳と、患者データを表 6 に示す。3 群間で患者の年齢、身長、体重、BMI には有意差はなかった。いずれの手術でも男性の比率が高かった。

表 6：術式別内訳

	上行大動脈手術	弓部置換術	下行大動脈手術
症例数	18	10	4
年齢 (歳)	65.0±13.2	72.7±11.9	70.8±8.3
男性：女性	14：7	7：3	4：0
身長 (cm)	162.3±11.2	160.2±6.8	166.0±2.0
体重 (kg)	62.4±11.9	62.6±5.2	60.3±8.3
BMI	23.5±2.7	24.4±1.7	21.9±3.3

それぞれの術式は異なる体外循環法を用いて行われた。上行大動脈手術は通常の場合人工心肺、弓部置換術では直腸温が 22～24℃の全身低体温と、さらに超低体温循環

停止、脳分離循環、下行大動脈手術では常温分離体外循環が用いられた。それぞれの手術で、出血量や輸血量には大きなばらつきがみられた。弓部置換術や上行大動脈置換術では下行大動脈置換術に比べ、術中出血量が多く、輸血量も多い傾向が認められた(有意差なし)。血小板濃厚液輸血は出血量に比べ、下行動脈置換術で多い傾向が認められた(表7)。

体重当たりの新鮮凍結血漿投与量は、上行大動脈手術で  $8.8 \pm 12.8 \text{ml}$ 、下行大動脈手術で  $12.5 \pm 8.8 \text{ml}$ 、弓部置換術で  $18.7 \pm 16.1 \text{ml}$  であった。症例間差が大きかった。

新鮮凍結血漿輸血量は弓部置換術で多い傾向があった。上行大動脈置換術で新鮮凍結血漿を受けた症例は9例(50%)であったのに対し、下行大動脈置換術では3例(75%)、弓部置換術では9例(90%)であった。新鮮凍結血漿投与量が推奨量の2倍( $24 \text{ml/kg}$ )を超える症例が全大動脈手術例中6症例(19%)あった。これらの症例の術後PT-INRは  $1.58 \pm 0.19$ (最小1.34、最大1.84)であり、それ以下の新鮮凍結血漿投与症例の  $1.49 \pm 0.20$  と有意差なかった。

新鮮凍結血漿/赤血球輸血量は上行大動脈置換術や下行大動脈置換術では0.7、0.78であったのに対し弓部置換術では1.7と高かった。術後PTは  $17.7 \pm 1.9$  秒と軽度に延長しており、PT-INRは  $1.5 \pm 0.2$  であった。aPTTも軽度に延長していた。PT-INRがほぼ正常であったのは、術中出血量が600mlと少なく、無輸血で終了した症例であった。上行大動脈置換術では1例でPT-INRが2.14、aPTTが65.4秒(コントロール34.9秒)と延長していた。この症例では、

RCCや新鮮凍結血漿の投与は行われず、670mlの自己血のみが輸血されていた。

表7：術中出血量と輸液療法、術後凝固系検査

	上行大動脈手術 (n=18)	弓部置換術 (n=10)	下大動脈手術 (n=4)
術中出血量(ml)	$513 \pm 444$	$686 \pm 501$	$300 \pm 116$
術中赤血球輸血量(n)	$789 \pm 826$ (12)	$751 \pm 823$ (9)	$840 \pm 0$ (3)
術中新鮮凍結血漿投与量(ml)	$552 \pm 720$ (9)	$1300 \pm 992$ (9)	$650 \pm 229$ (3)
術中濃厚血小板輸血量(ml)	$348 \pm 367$ (9)	$489 \pm 361$ (9)	$567 \pm 208$ (3)
術直後プロトロンビン時間(秒)	$18.1 \pm 2.1$	$17.7 \pm 1.9$	$17.5 \pm 0.4$
PT-INR	$1.5 \pm 0.2$	$1.5 \pm 0.2$	$1.5 \pm 0$
aPTT(秒)	$44.0 \pm 9.8$	$44.0 \pm 7.0$	$42.4 \pm 3.9$
aPTT基準との差(秒)	$8.5 \pm 10.0$	$8.5 \pm 7.1$	$11.4 \pm 3.2$

上行大動脈置換術(Bentall手術1例を含む)を術中に新鮮凍結血漿輸血を受けた13例(うち1例は自己新鮮凍結血漿)と、新鮮凍結血漿投与を受けなかった8例に分けて検討した(表8)。新鮮凍結血漿投与群で

は、非投与群に比較し、出血量および赤血球濃厚液投与量が有意に多かった。自己血輸血量を含めた総輸血量は両群で差がなかった。体重当たりの新鮮凍結血漿の投与量は、 $15.4 \pm 13.9 \text{ ml/kg}$  であった。投与量が  $15 \text{ ml/kg}$  以下であった症例は7例であった。新鮮凍結血漿投与群で術後プロトロンビン時間やPT-INRは、新鮮凍結血漿投与群で短い傾向があった。しかし、いずれの群でも、新鮮凍結血漿の投与適応となるようなPT、PT-INR、aPTTを示した症例はなかった。血小板濃厚液投与量は新鮮凍結血漿投与群では11例(85%)に行われていたが、新鮮凍結血漿非投与群では1例(13%)で行われていたにすぎなかった。

表 8：上行大動脈置換術において新鮮凍結血漿投与の有無と術後凝固系検査

	新鮮凍結血漿投与なし	新鮮凍結血漿投与あり	有意差(P)
症例数	8	13	
年齢(歳)	$64.1 \pm 7.8$	$64.0 \pm 15.3$	NS
男性：女性	4:4	10:3	
身長(cm)	$158.3 \pm 10.5$	$164.8 \pm 11.2$	NS
体重(kg)	$58.9 \pm 9.9$	$64.5 \pm 12.9$	NS
BMI	$23.4 \pm 2.6$	$23.6 \pm 2.8$	NS
術中出血量(ml)	$395 \pm 327$	$625 \pm 501$	$P < 0.05$
術中赤血球輸血量(n)	$205 \pm 325(3)$	$1067 \pm 864(12)$	$P < 0.05$

自己血輸血量(ml)	$838 \pm 738(6)$	$315 \pm 539(4)$	NS
全赤血球輸血量	$1043 \pm 725$	$1354 \pm 1170$	NS
術中新鮮凍結血投与量(ml)	0	$891 \pm 732$	
術中濃厚血小板輸血量(ml)	$31 \pm 88(1)$	$587 \pm 306(11)$	$P < 0.001$
術直後プロトロンビン時間(秒)	$19.3 \pm 2.4$	$17.2 \pm 1.3$	$P < 0.05$
PT-INR	$1.65 \pm 0.27$	$1.4 \pm 0.1$	$P < 0.05$
aPTT(秒)	$45.9 \pm 10.2$	$42.7 \pm 9.7$	NS
aPTT/基準値	$1.3 \pm 0.3$	$1.2 \pm 0.3$	NS

#### D. 考察

通常は大出血の高リスクである肝臓手術であるが、我々の施設における調査では、どの術式においても出血量は多くなく、ほとんどの症例は術中に赤血球濃厚液や新鮮凍結血漿の投与を必要としなかった。肝硬変をベースとした肝がんに対する生体肝移植手術では、出血量は多くはなかったが、いずれの症例も新鮮凍結血漿の投与が行われていた。術後のPT-INRやPTの軽度の延長があったが、フィブリノゲン値は止血に十分な  $100 \text{ mg/dl}$  以上となっていた。

胸部大動脈瘤手術では、出血の高リスク手術であっても、その出血量には施設間差が大きいと考えられる。また、出血に対

する輸血療法にも差があることが多くの研究から示唆されている。上行大動脈置換術では出血量は多くなくとも、新鮮凍結血漿が投与されている症例があった。新鮮凍結血漿が投与されなかった症例で術後 PT-INR の軽度の延長が認められていた。体外へ失われる血液量は多くなくとも、術中自己血回収により血漿成分や血小板が失われている影響があると考えられる。大動脈瘤手術における輸血療法では、人工心肺法の影響も考えられた。超低体温循環停止・脳分離循環を行う症例では、輸血量が多い傾向があった。低体温による血小板機能低下、長時間人工心肺による血液損傷などが関与している可能性がある。自己血回収においては、その処理量が多い場合、血漿や血小板が洗浄により失われるため、体外に全血として失われる血液量が少なくとも、凝固因子や血小板を補充する必要があると考えられる。新鮮凍結血漿が出血量に比べて多く、また投与量が 20ml/kg を超えるような症例についての詳細な検討が必要と考えられる。

それぞれの術式における自己血回収量、人工心肺法の詳細についての検討が必要である。また、術前術後のフィブリノゲン濃度を含む凝固系検査について、できるだけ多くの症例で検討していく必要がある。

#### E. 結論

一般的に高リスクと考えられている手術を対象に後ろ向きに出血量や輸血療法の検討を行った。大動脈瘤手術では出血量に比較して新鮮凍結血漿が行われる傾向があったが、術後の凝固系検査から判断した場合、過剰輸血とは考えにくかった。人工心肺や術中自己血回収など出血量以外の要因につ

いても考慮する必要があると考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 入田和男, 稲田英一, 吉村 速, 蕨 謙吾, 津崎晃一, 稲葉頌一, 半田 誠, 上村知恵, 紀野修一, 益子邦洋, 矢野 哲, 亀井良政, 久保隆彦. 麻酔科認定病院の手術室で発生している大量出血とその対応に関する実態調査. 麻酔 58 (1) : 109-123, 2009
2. Inada E, Irita K, Tsuzaki K, Kino S, Inaba S: Strategy for blood transfusion in critical bleeding. ISBT Science Series 2009;4:161-6

##### 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 27 回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会、金沢市、2009. 10. 10
2. 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 熊本大学輸血講演会、熊本市、2009. 11. 6
3. Inada E. Strategy for blood transfusion in critical bleeding. XXth Regional Congress, Asia, Nagoya, 2009. 11. 15

#### 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

##### 4. その他

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

術中大量出血時の凝固障害機序の解明と止血のための輸血療法の確立

分担研究者 荻野 均 国立循環器病センター 心臓血管外科部長

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：

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。大動脈外科手術、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。しかし、そのための適正な血液製剤の使用基準について未だ明確なものはない。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レートや濃縮フィブリノゲン製剤が有効である可能性がある。

今回、大動脈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レ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のデータベースを用い、この中から国立循環器病センターで登録された40症例について、以下の予備的検討を行った。

その結果、胸部、胸腹部大動脈置換術（再手術を含む）施行患者において、血小板輸血のトリガー値を10万/ $\mu\text{L}$ と高く設定し、フィブリノゲンの補充をクリオプレシピレートで行なった群では、人工心肺離脱後、血小板数は10万/ $\mu\text{L}$ ～20万/ $\mu\text{L}$ で維持され、フィブリノゲン値の速やかな上昇、APTTの改善がみとめられる症例が多数存在した。しかしながら、今回の予備的解析では、これらの介入が術中同種赤血球輸血削減につながっていなかった。これは、極度な循環不全に陥るような大量急速出血を起した症例がなかったためと考えられた。今後、全てのデータの解析によって、さらに詳細な検討を加えていく予定である。

A. 研究目的

麻酔学会の麻酔関連偶発症例調査報告では、手術中の大量出血は術中死亡の最大原因の1つであることが指摘されている。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。そのための適正な血液製剤の使用基準について未だ明確なものはない。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/ $\mu\text{L}$ 、必要に応じて

5万/ $\mu\text{L}$ をトリガー値として、5-10万/ $\mu\text{L}$ 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/ $\mu\text{L}$ 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、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。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。「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や濃厚フィブリノゲン製剤の使用が推奨されている。

今回、心臓血管外科、特に大動脈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のデータベースを用い、大動脈手術におけるヘモグロビン値、血小板数、凝固検査の推移について解析を行なうとともに、術中輸血量について検討を行った。

## B. 研究方法

多施設共同ランダム化比較試験のデータベースを用いた大動脈手術における血小板数、凝固検査の推移ならびに術中輸血量の検討

我々は、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/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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。(図 1)

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 といえる。

この研究のデータベースを用いて、Arm 1 群を、クリオプレシピテート+血小板輸血 (クリオ+血小板)、クリオプレシピテートのみ輸血 (クリオのみ)、血小板のみ輸血 (血小板のみ) の 3 グループ、Arm 2 群を新鮮凍結血漿+血小板輸血群 (FFP+血小板)、新鮮凍結血漿のみ輸血 (FFP のみ)、新鮮凍結血漿ならびに血小板いずれも輸血せず (両方輸血なし) の 3 グループに分けて、人工心肺離脱直後ならびに離脱後 1 時間ごとのヘモグロビン値、血小板数、フィブリノゲン、APTT の推移について検討を行った。また、術中同種血輸血単位量について製剤ごとの検討を行った。

また、それぞれの Arm ごとに、人工心肺離脱後の最低フィブリノゲン値を、100mg/dL 未満、100-150mg/dL、150mg/dL 以上の 3 群に分けて、それぞれの群の同種血輸血単位数についても検討した。

### (倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を受けた上で実施された研究のデータベースを用いて解析を行なった。

## 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、今回、国立循環器病センターにおいて登録された 40 症例について予備的解析を行なった。前述した 2 群 (Arm 1 ならびに Arm 2)

にそれぞれ 20 症例が無作為に割り付けられた。このなかで、解析実施可能な Arm 1 に割り付けられた 18 症例、Arm 2 の 17 症例の合計 35 症例のデータベースを用いた。試験中止例 1 例を除く、34 症例で解析を行なった。

それぞれの Arm のグループごとの症例数ならびに術中同種血輸血単位数を表 1 に示す。

また、それぞれのグループごとの人工心肺離脱直後ならびに離脱後 1 時間ごとのヘモグロビン値、血小板数、フィブリノゲン、APTT の推移を図 2A, 2B, 2C, 2D にそれぞれ示す。

Arm 1 に割り付けられた 18 症例中、17 例 (94%) は血小板輸血を、14 例 (78%) はクリオプレシピテート輸血を受けていた。血小板、クリオ両方の輸血を受けていたのは、13 症例 (72%) であった。一方、Arm 2 に割り付けられた 16 症例中、血小板輸血を受けたのは 3 症例 (19%) のみであった。また、FFP 投与を受けたのは、11 例 (69%) であった。

図 2A に示すように、今回、全ての手術で、人工心肺離脱後にヘモグロビン値を 6 g/dL 以上に維持できていた。

Arm 1 で血小板輸血のトリガー値を血小板数 10 万/ $\mu$ L に設定した場合、ほとんど全ての症例で、人工心肺離脱後、血小板数は 10 万/ $\mu$ L~20 万/ $\mu$ L の間で維持できていた。一方、Arm 2 で、血小板輸血のトリガー値を 5 万/ $\mu$ L に設定した場合、多くの症例で人工心肺離脱後、血小板数は、5 万/ $\mu$ L~10 万/ $\mu$ L で推移していた (図 2B)。また、Arm 1 で、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した場合、人工心肺離脱後 1 時間以内に速やかなフィブリノゲン値の上昇を認める症例が多かったが、Arm 2 において FFP で補正した症例は、人工心肺離脱後 1 時間でも人工心肺離脱直後と比較して変化がない、もしくは少し低下している症例が少なからず存在した (図 2C)。APTT の推移は、クリオプレシピテート使用群で大多数が速やかな APTT の短縮が認められ、40-60 秒にまで改善していた。一方、FFP 使用群では、クリオ群に認められた APTT

の改善はあまり認められず、逆に悪化または、再延長が認められる症例も存在した。ただ、APTT が 80 秒程度でも手術を終えている症例が少なからず存在していた (図 2D)。

それぞれの Arm ごとに、人工心肺離脱後の最低フィブリノゲン値を、100mg/dL 未満、100-150mg/dL、150mg/dL 以上の 3 群に分けて、同種血輸血単位数を検討した結果 (表 2) では、100mg/dL 未満を示した症例では、術中同種赤血球輸血が多い傾向が認められたが、100-150mg/dL と 150mg/dL 以上の 2 群には、差異は認められなかった。

#### D. 考案

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、血液製剤の必要量に関して十分なエビデンスは存在しない。

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、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のデータベースを用い、胸部、胸腹部大動脈置換術 (再手術を含む) 施行患者 34 症例におけるヘモグロビン値、血小板数、凝固検査の推移について解析を行なうとともに、術中同種輸血量について検討を行った。

Arm 1 で血小板輸血を受けていたのは 94% に及んだが Arm 2 では、19% のみであった。したがって、胸部、胸腹部大動脈置換術で人工心肺使用手術では、人工心肺離脱後に血小板数が 10 万/ $\mu$ L を