

201034026A

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

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 22 年度 総括・分担研究報告書

平成 23 年 3 月

研究代表者 荻野 均

(国立循環器病研究センター)

『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—』

課題番号 : H21-医薬-一般-013

研究代表者

荻野 均 国立循環器病研究センター心臓血管外科部長

研究分担者

高松 純樹	愛知県赤十字血液センター所長
榑野 正人	名古屋大学医学部附属病院消化器外科教授
稲田 英一	順天堂大学医学部附属病院麻酔科教授
板倉 敦夫	埼玉医科大学産婦人科教授
上田 裕一	名古屋大学医学部附属病院心臓血管外科教授
大北 裕	神戸大学医学部附属病院心臓血管外科教授
宮田 茂樹	国立循環器病研究センター輸血管理室医長

目 次

I. 総括研究報告書.....1

荻野 均

II. 分担研究報告

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.....7

榑野 正人

産科出血と凝固系検査の変化.....14

稲田 英一、角倉 弘行、笠置 益弘、北嶋 由佳

周産期大量出血における止血治療の試み.....19

板倉 敦夫

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—.....24

上田 裕一

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—.....26

大北 裕、藤田 靖之

脊髄障害防止の観点からみた胸部下行・胸腹部大動脈瘤外科治療ないしは
ステントグラフト治療体系立.....31

荻野 均、宮田 茂樹、佐々木 啓明

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表35

Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷37

I. 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—

総括研究報告書

研究代表者 荻野 均

国立循環器病研究センター心臓血管外科 部長

厚生労働科学研究補助金
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 荻野 均 国立循環器病研究センター 血管外科部長

研究要旨

手術中の大量出血は周術期死亡の最大原因の1つであり、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、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、実効性のない輸血がなされているのが現状である。

本研究では、大量出血に対する従来の輸血治療（濃厚血小板・新鮮凍結血漿）に加えて、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や、フィブリノゲン濃縮製剤の有効性を検討した。その結果、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胆管癌の摘出術、産科領域の緊急手術（常位胎盤早期剥離や産科DIC）などの多岐の分野での大量出血による凝固障害、特に急性低フィブリノゲン血症に対するこれらフィブリノゲン製剤の有効性が確認されつつある。今後さらに、データを蓄積するとともに、これら製剤の薬事承認を目指した活動を並行して進めていく。最終的には術中大量出血時における止血のための輸血治療指針を提言することを目標とし、手術患者の死亡率低下および予後改善と、手術における血液製剤の大幅な使用削減を実現したい。

A. 研究目的

各手術中の大量出血は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（麻酔学会調査より）。手術中に大量出血をきたす原因には大きく分けて、1）外科的出血（血管・臓器損傷などによる）、2）凝固障害による出血（出血量増加にともなう凝固因子ならびに血小板の枯渇による）の2つがあると

考えられる。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適切に補充すること以外には止血を達成し得ないと考えられる。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、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。

手術中の凝固障害による出血に対しては従来、濃厚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、出血量を減らして患者の予後を改善させることに充分寄与しないばかりか、高価な血液製剤の大量使用により医療財政を圧迫してきた。日本麻酔科学会と日本輸血学会が中心となって、危機的出血への対応ガイドラインが作成された。しかしその実践にあたっては医療施設間での差が大きく、また止血のための輸血治療に関しては不十分なガイドラインであるとの意見も多い。手術現場では、術中の凝固障害による止血困難に対し、真に有効な輸血療法の確立が切望されていると言える。

本研究は、従来、本邦において手術中の大量出血に対して使用されることのなかったクリオプレシピテート製剤、フィブリノゲン濃縮製剤の高い止血能改善効果に着目し、術中の血液凝固能をモニターしながらこれらの製剤を適切に投与することで、出血量を大幅に減少させて患者の予後を改善させ得るかどうかを検証することを重要な目的としている。国外では製剤の供給事情が異なるが、術中大量出血時におけるクリオプレシピテート製剤（米国）や濃縮フィブリノゲン製剤（欧州）投与の有効性はすでに確立していると考えられ、国内での臨床研究によるEBMの確立が急務と言える。

B. 研究方法

我々の過去の研究により、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に対する人工血管置換術、肝臓癌・肝門部癌摘出術、肝臓移植術、前置・癒着胎盤分娩症例などが抽出された、そこでこれら症例を対象とし、各手術の術中における凝固障害について検査値をもとに解析するとともに、その進行と出血量との相関関係について検討した。さらに、濃厚血小板製剤に加え新鮮凍結血漿投与に替わ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投与の有効性について検討を行った。

術中大量出血時に認められる凝固障害に対して、クリオプレシピテート製剤および濃縮フィブリノゲン製剤の投与を行い、その後の凝固能（PT、APTT、フィブリノゲン）の改善度および出血量の増減について検討した。クリオプレシピテートは新鮮凍結血漿を4℃にて溶解させた後に得られた沈殿部分で、フィブリノゲンや第Ⅷ因子、フォン・ヴィルブランド因子、フィブロンectin等の接着性凝固蛋白を豊富に含有し、希釈性凝固障害を改善させるポテンシャルが非常に高いと考えられる。一方、フィブリノゲン濃縮製剤は国内献血由来の血漿を原料としてフィブリノゲン分画を90%以上の純度で精製したもので、ウィルス不活化処理がなされた感染性の極めて低い血漿分画製剤である。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により、希釈性凝固障害を原因とする大量出血を軽減できるかどうか、止血凝固検査値の改善度の評価も含めて新鮮凍結血漿の場合と比較検討した（荻野、上田、宮田）。心臓血管外科領域における術中の新鮮凍結血漿および濃厚血小板製剤投与で効果不十分な大量出血・大量輸血に対して、術中にフィブリノゲン濃縮製剤を投与した症例の後ろ向きに調査を行った（上田、大北）。帝王切開術において、術中出血量（羊水込み）が2,000ml以上であった症例について、その危険因子、輸血療法、周術期の血算や凝固系検査などについて後ろ向きに検討した（稲田）。また、産科領域において①産科出血例の凝固系検査データを解析し、産科出血の中に潜在的なDIC基礎疾患の有無について検討②産科DICに対する乾燥ヒトフィブリノゲン投与症例において、フィブリノゲン濃縮製剤の止血効果についての検討③投与時間や投与液量などによる輸血事故防止の観点から、乾燥ヒトフィブリノゲンによる安全性についての検討についても実施されている（板倉）。加えて、「広範囲肝切除術あるいは臍頭十二指腸切除術において、術中の凝

固関連因子および血小板数の推移を詳細に解析し、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された（榑野）。

C. 研究結果

初年度の後向き研究において、大量出血症例は、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胆管癌の摘出術、肝臓移植術、産科領域の緊急手術（常位胎盤早期剥離や産科 DIC）などの症例に多いことが判明した。また、枯渇性凝固障害、特に大量出血症例におけるフィブリノゲン値の低下を認める症例が多かった。

そこで、本年度では、まず、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を検討した（荻野、上田、宮田）。フィブリノゲンの補充をクリオプレシピテートで行ない血小板輸血のトリガー値を 10 万/ μ L と高く設定した群では、人工心肺離脱後、血小板数は 10 万/ μ L 以上で維持され、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。また、術後 24 時間以内の出血量が減少する傾向にあった。よって、大量出血症例においてクリオプレシピテート製剤投与による速やかな凝固能改善が期待できると考えられた。さらに、現在、フィブリノゲン濃縮製剤投与が出血量に与える影響についての研究を進めている（荻野、上田、大北、宮田）。実際にフィブリノゲン濃縮製剤投与が行われた神戸大学での 23 例、名古屋大学での 117 例を検討しているが、フィブリノゲン製剤投与が、速やかな凝固機能の回復、それに伴う出血量の減少、および輸血量の軽減に寄与することが示唆されている。産科領域では、前置胎盤、双胎、既往帝王切開、緊急帝王切開が 2,000ml 以上の出血の危険因子となった。前置胎盤における自己血貯血は同種血回避の重要な要因であった。5,000ml 以上の出血例では、赤血球製剤と新鮮凍結血漿の比を 1.0 以上とすることは、フィブリノ

ゲン濃度の 100mg/dl 以上の維持及び凝固系検査正常化に有用であった（稲田）。また、産科出血は発症後搬送が多く、血液型未確定のまま多量の緊急輸血を必要とする例も多いため、血液型に関係なく、適合試験の不要なフィブリノゲン製剤は、輸血事故防止の観点からも有用であると考えられた（板倉）。広範囲肝切除術あるいは脾頭十二指腸切除術における、術中の凝固関連因子および血小板数の推移に関する検討も行われており、42 症例について、現在解析中である（榑野）。

D. 考察

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胆管癌の摘出術、産科領域の緊急手術（常位胎盤早期剥離や産科 DIC）症例では、大量出血をきたしやすい。また、これらの症例における大量出血は患者予後に直結する。大量出血による凝固障害、特に急性低フィブリノゲン血症による出血に対しては、本邦において、従来この目的には新鮮凍結血漿（fresh frozen plasma: FFP）を使用するほかなかった。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やフィブリノゲン濃縮製剤は容量が少なく溶解も短時間でおこなえるため、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、我々の検討において、様々な領域において濃縮フィブリノゲン製剤（クリオプレシピテートを含む）の大量出血症例、特に急性低フィブリノゲン血症を呈した症例における有効性が確認されつつある。したがって、これら製剤の本邦での薬事承認が望まれる。今後さらに検討を進めるとともに、大量出血時の急性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認（保険適応）を視野に入れ、血漿分画製剤製造企業に対しフィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認を目指した活動を求めている。最終的には術中大量出血時における止血のための輸血治療指針を提言

することを目標とし、手術患者の死亡率低下および予後改善と、手術における血液製剤の大幅な使用削減を実現したいと考えている。

E. 結論

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胆管癌の摘出術、産科領域の緊急手術（常位胎盤早期剥離や産科DIC）などの多岐の分野での大量出血による凝固障害、特に急性低フィブリノゲン血症に対する、フィブリノゲン濃縮製剤やフィブリノゲンならびに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の有効性が確認されつつある。今後さらに、データを蓄積するとともに、これら製剤の薬事承認を目指した活動を並行して進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ogino H, Sasaki H, Minatoya K, Matsuda H, Tanaka H, Watanuki H, Ando M, Kitamura S. Evolving arch surgery using integrated antegrade selective cerebral perfusion: impact of axillary artery perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 136:641-649, 2008
- 2) Kitamura S, Nakatani T, Kato T, Yanase M, Kobayashi J, Nakajima H, Funatsu T, Toda K, Kada A, Ogino H, Yagihara T. Hemodynamic and echocardiographic evaluation of orthotopic heart transplantation with the modified bicaval anastomosis technique. *Circ J* 73:1235-1239, 2009
- 3) Miyawaki Y, Suzuki A, Fujimori Y, Takagi A, Murate T, Suzuki N, Katsumi A, Naoe T, Yamamoto K, Matsushita T, Takamatsu J, Kojima T. Severe hemophilia A in a Japanese female caused by an F8-intron 22 inversion associated with skewed X chromosome inactivation. *Int J Hematol.* 92(2):405-8, 2010
- 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 PRO S1 leads to markedly reduced mutant mRNA level, absence of thrombin-sensitive region, and impaired secretion and cofactor activity of mutant protein S. *Thromb Res.* 125(5):e246-50, 2010
- 5) 高松純樹：大量出血時の病態と輸血療法—フィブリノゲン濃縮製剤投与の有用性—医学のあゆみ輸血医療・細胞療法—現状と課題 235：66-74, 2010.
- 6) 山本晃士、西脇公俊、加藤千秋、花井慶子、菊池良介、柴山修司、榑野正人、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治療—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—。日本輸血細胞治療学会誌。56(1)：36-42, 2010
- 7) 稲田英一：危機的出血に対する輸血療法最前線。麻酔。60(1)：2-4, 2011
- 8) 入田和男、稲田英一：“危機的出血への対応ガイドライン”と危機的出血の現状。麻酔。60(1)：5-13, 2011
- 9) 紀野修一、稲田英一、入田和男、稲葉頌一：産科危機的出血への対応ガイドライン。麻酔。60(1)：14-22, 2011
- 10) 菅澤佑介、山口敬介、洪景都、榎本達也、熊倉誠一郎、釘宮豊城、稲田英一：羊水塞栓症により大量出血を来した帝王切開の麻酔経験。麻酔。2011；60(1)：91-95, 2011
- 11) 板倉敦夫：産科領域の輸血療法。産科と婦人科。81：703-708, 2010
- 12) 板倉敦夫：産科DIC止血のための輸血法。臨床輸血ガイド。105-117, 2011
- 13) 上田裕一：胸部大動脈手術の再手術。日本心臓血管外科雑誌。39(1)：5-8, 2010

- 14) 大島英揮、上田裕一：胸部大動脈瘤。循環器疾患最新の治療。2010-2011。380-386, 2010
- 15) 宮田茂樹。心臓血管外科手術における輸血療法。医学のあゆみ。2010; 235(1): 59-65, 2010
- 16) 宮田茂樹。心臓血管外科手術における輸血療法。高松純樹 監修、山本晃士 編集。図説臨床輸血ガイド。80-91, 2011

2. 学会発表

- 1) 佐々木啓明、荻野均、宮田茂樹。心臓血管外科手術周術期における輸血療法の効率化、適正化に関する研究—多施設共同ランダム化比較試験 (ASTRACS)。日本胸部外科学会。2010年10月
- 2) 板倉敦夫。産科出血と凝固障害—フィブリノゲン補充—。第20回日本産婦人科・新生児血液学会。2010年
- 3) 上田裕一。胸部大動脈手術における出血対策。第23回胸部心臓血管外科セミナー。2010年4月
- 4) 岡田正穂、碓氷章彦、櫻井寛久、寺澤幸枝、恒川智宏、江田匡仁、荒木善盛、水谷真一、成田裕司、大島英揮、上田裕一。GRFglueによる大動脈基部破壊により吻合部狭窄をきたした一症例。第53回関西胸部外科学会学術集会。2010年6月
- 5) 碓氷章彦、大島英揮、水谷真一、荒木善盛、田中啓介、成田裕司、角三和子、上田裕一。Entire shaggy aorta の治療方針。第63回日本胸部外科学会定期学術集会。2010年10月
- 6) 田中啓介、碓氷章彦、大島英揮、水谷真一、成田裕司、荒木善盛、恒川智宏、岡田正穂、桑原史明、上田裕一。胸部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術 (TEVAR) の役割と展望。第63回日本胸部外科学会定期学術集会。2010年10月
- 7) 恒川智宏、碓氷章彦、大島英揮、水谷真一、荒木善盛、上田裕一。A型急性大動脈解離手術における上行大動脈送血の有用性の検証。

第63回日本胸部外科学会定期学術集会。2010年10月

- 8) 岡田正穂、碓氷章彦、吉住 朋、桑原史明、田中啓介、荒木善盛、水谷真一、角三和子、成田裕司、大島英揮、上田裕一。心臓大血管手術術後吻合部瘤に対する再手術症例の検討。第41回日本心臓血管外科学会学術総会。2011年2月
- 9) Miyata S, JaSWAT-III HIT research group. Risk factors for thromboembolic events in patients undergoing cardiovascular surgery: The analyses of a multicenter prospective cohort study. XXXIst International Congress of the International Society of Blood Transfusion, Berlin, Germany, 2010
- 10) 宮田茂樹、角谷勇実、瀬口周、坂田敏幸、川口和子、佐野隆宏、佐野道孝。術中大量出血症例に対する輸血部門の対応策。第57回日本臨床検査医学会学術集会。2010

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究補助金
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

「肝臓切除術、および膵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」

研究分担者

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍外科教授 椰野正人

研究要旨

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、術中大量出血をきたすことの多い広範囲肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術において、術中の凝固関連因子および血小板数の推移を詳細に解析し、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する。最終的には術中大量出血時における血液製剤の適切な使用指針を提言することを目標とし、手術による死亡率の改善を実現したいと考えている。

A. 研究目的

術中大量出血はいまだに周術期死亡の主な原因であり、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、術中大量出血をきたすことの多い広範囲肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術において、術中の凝固関連因子および血小板数の推移を詳細に解析し、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する。

最終的には術中大量出血時における血液製剤の適切な使用指針を提言することを目標とし、さらに手術による死亡率の大幅な改善を実現したいと考えている。本研究により、術中大量出血時およびその後の生体内における凝固能の変化を詳細に把握し、止血療法として真に有効な治療指針が示され、大量出血を未然に防ぐことによって患者の予後が大きく改善すると期待されるだけでなく、貴重で高価な血液製剤の非効率的な使用が是正され、医療財政上に多大な恩恵をもたらすとともに、国民の健康と福祉に大きく貢献できると考えている。

B. 研究方法

①対象患者

選択基準

- (1) 年齢 20 歳以上 性別不問
- (2) 大量肝切除術と膵頭十二指腸切除術をうけ

る患者

(3) 患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

②研究方法

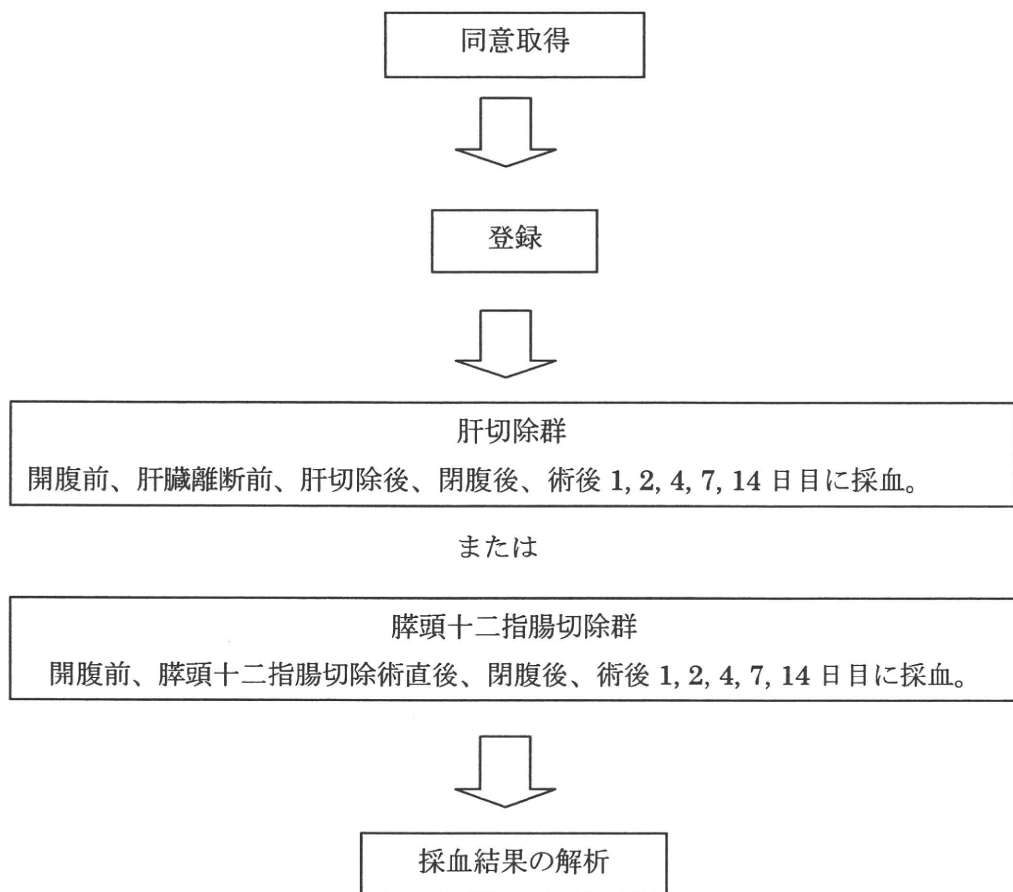
(1) 試験の種類
検証的臨床試験

除外基準

- (1) 患者本人もしくは家族からの同意が得られない患者
- (2) 試験責任医師または試験分担医師が本試験への参加を不適と判断した患者

(2) 試験のアウトライン

本研究は、広範囲肝切除術あるいは膵頭十二指腸切除術を受ける患者の周術期採血を行うのみであり、このことによる治療目的はない。採血は、手術中は動脈圧モニタリングラインから、術前および術後は静脈穿刺により末梢血を採取する



③主要評価項目、副次的評価項目

(1) 主要評価項目

術前、術中、術後における血液凝固関連因子の変化(具体的にはFDP, D-dimer, フィブリノーゲン, PT, APTT, 血小板, PIC, TAT, ADAMTS13, VII 因子, XIII 因子, フォン・ウイルブランド因子抗原などの凝固関連因子の測定)

(2) 副次的評価項目

術中出血量、輸血の有無とその種類、手術時間、肝切除時は総虚血時間、術後合併症の出現頻度、血液生化学検査データの変化、在院日数、在院死亡率

④検査項目、検査時期

血算 (Hb, 血小板数)、生化学 (GOT, GPT, 総ビリルビ, ALP, γ GTP)、血液凝固関連因子 (FDP,

D-dimer, フィブリノーゲン, PT, APTT, PIC, TAT, ADAMTS13, VII 因子, XIII 因子, フォン・ウイルブランド因子抗原など)を開腹前、肝切除術では肝臓離断前、肝切除後、閉腹後、術後 1, 2, 4, 7, 14 日目に実施する。膵頭十二指腸切除術では開腹前、膵頭十二指腸切除術直後、閉腹後、術後 1, 2, 4, 7, 14 日目に実施する。

PIC (plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex)

TAT (thrombin-antithrombin III complex)

ADAMTS 13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13)

⑤中止基準

- (1) 患者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- (2) 試験全体が中止された場合
- (3) その他の理由により、医師が試験を中止することが適当と判断した場合

⑥実施施設数、目標症例数、当院実施予定症例数

実地施設数：1 施設 (名古屋大学医学部附属病院)

目標症例：広範囲肝切除術 40 例、膵頭十二指腸切除術 40 例 合計 80 例

当院実地予定症例数：広範囲肝切除術 年 40 例、膵頭十二指腸切除術 年 30 例

⑦倫理的事項

- (1) 患者に説明し同意を得る方法

倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る

- (2) 個人情報の保護

全て匿名化する。

- (3) 安全性、不利益への配慮

診療上採血を行う際に、14.5ml を研究用に用いるため、研究のために採血を行うことはない。少量の採血を行うだけで、これにより血圧の低下、貧血の進行はない。

- (4) ヘルシンキ宣言及び倫理指針の遵守

本研究は、最新のヘルシンキ宣言及び臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する

⑩補償

研究参加により健康被害はない。

C. 研究結果

<<2011 年 3 月現在の報告>>

2010 年 6 月から 2011 年 2 月までに、葉切除以上の肝切除症例は 42 例、3 月中に 11 例予定しており合計 53 症例の集積が終了予定です。

また膵頭十二指腸切除症例は、2 月までに 22 例集積し、3 月中に 2 例予定しています。

合計、53 例の葉切除以上の肝切除症例と 24 例の膵頭十二指腸切除症例のデータ解析を 4 月以降行いますので解析終了したら結果報告させていただきます。

<<過去 2 年間の報告>>

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 例であった。

平均出血量は 1782 ± 1204 ml。平均手術時間は 574 ± 133 分。2000ml 以上の大量出血症例は 42 件 (28.6%) であった。

そのうち輸血なし、同種血輸血、自己血輸血を施行した割合は、輸血なし 21.8%、自己血輸血施行 49.7%、同種輸血 28.6% であった。

輸血なしと自己血輸血で約 70% を占めていた。

(図 1)

出血量別手術件数は、1000ml 未満 36 件、1000ml 以上 2000ml 未満 69 件、2000ml 以上 3000ml 未満 24 件、3000ml 以上 4000ml 未満 10 件、4000ml 以上 5000ml 未満 4 件、5000ml 以上 4 件であった。(図 2)

出血量別手術件数の割合は、1000ml未満24%、1000ml以上2000ml未満47%、2000ml以上3000ml未満16%、3000ml以上4000ml未満7%、4000ml以上5000ml未満3%、5000ml以上3%であった。(図3)

MAP使用量は、1000ml未満0.2単位、1000ml以上2000ml未満0.7単位、2000ml以上3000ml未満2.1単位、3000ml以上4000ml未満3.6単位、4000ml以上5000ml未満3.5単位、5000ml以上13単位であった。(図4)

FFP使用量は、1000ml未満0単位、1000ml以上2000ml未満0.6単位、2000ml以上3000ml未満3.5単位、3000ml以上4000ml未満5.5単位、4000ml以上5000ml未満8.8単位、5000ml以上16.7単位であった。(図5)

血小板使用量は、1000ml未満0単位、1000ml以上2000ml未満0単位、2000ml以上3000ml未満0単位、3000ml以上4000ml未満0単位、4000ml以上5000ml未満12.5単位、5000ml以上10単位であった。

(図6)

手術関連死亡症例数は3例(2%)に認めた。
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3066ml、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4064ml、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。

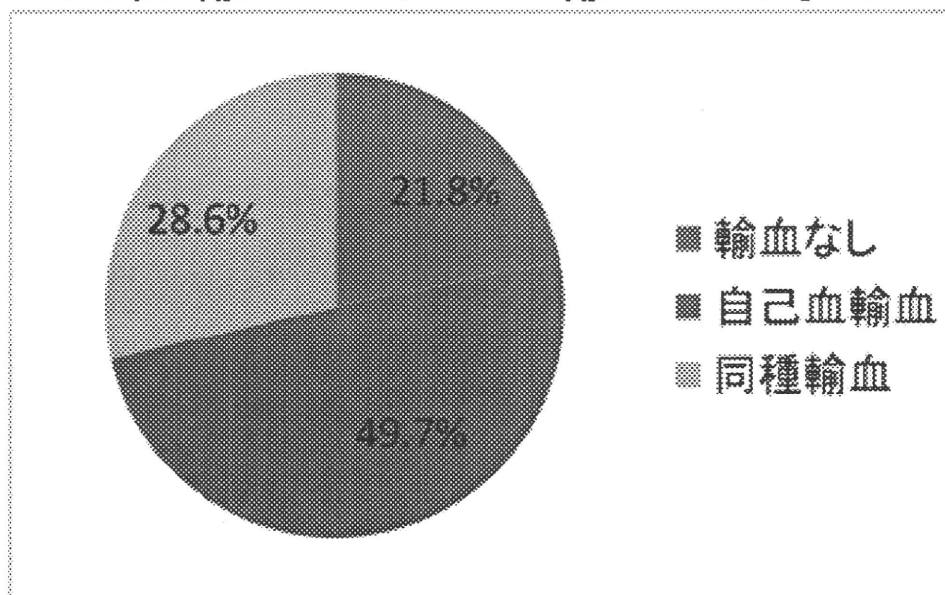
手術時間791分、出血量8502ml、術中の自己血使用量0単位、MAP使用量22単位、FFP使用量30単位、血小板20単位であった。

死因は、門脈血栓であった。

今後、大量肝切除の術中と術後の凝固・線溶系の詳細な変動を前述した研究方法に従って行う。

図 1

同種輸血・自己血輸血の割合



輸血なしと自己血輸血で約70%を占める

図 2

出血量別手術件数(1)

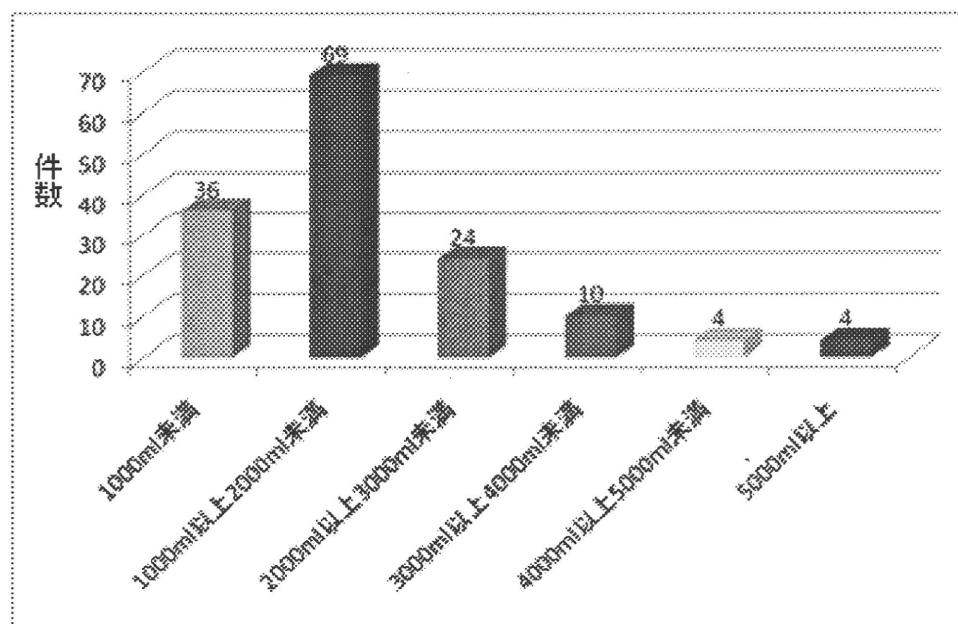
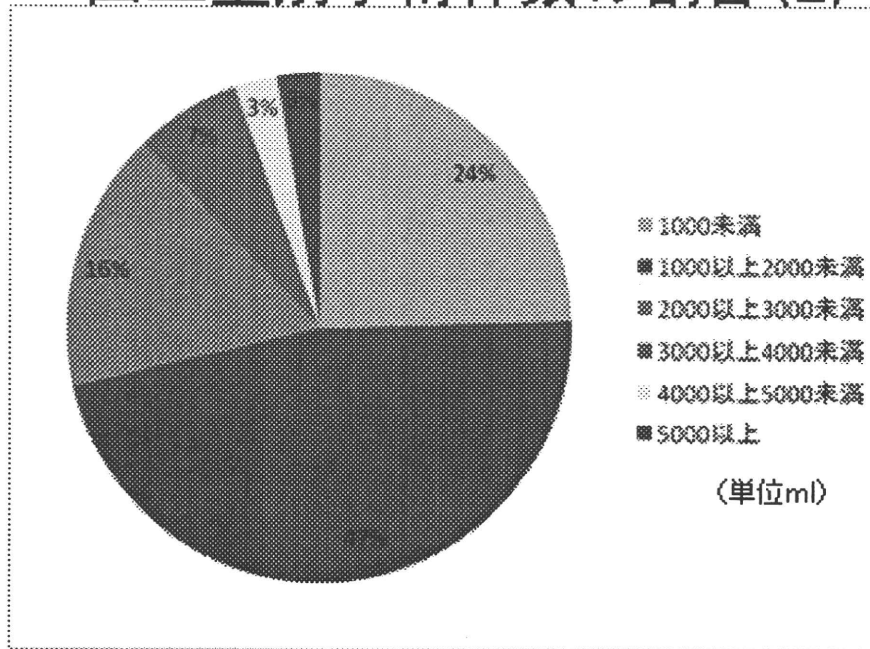


図 3

出血量別手術件数の割合(2)



2000ml未満が70%以上を占める

図 4

平均同種MAP使用量

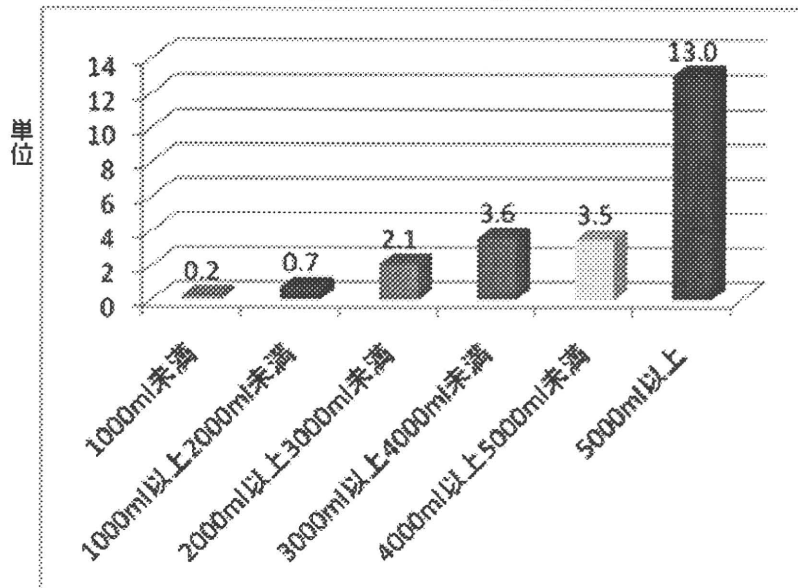


图 5

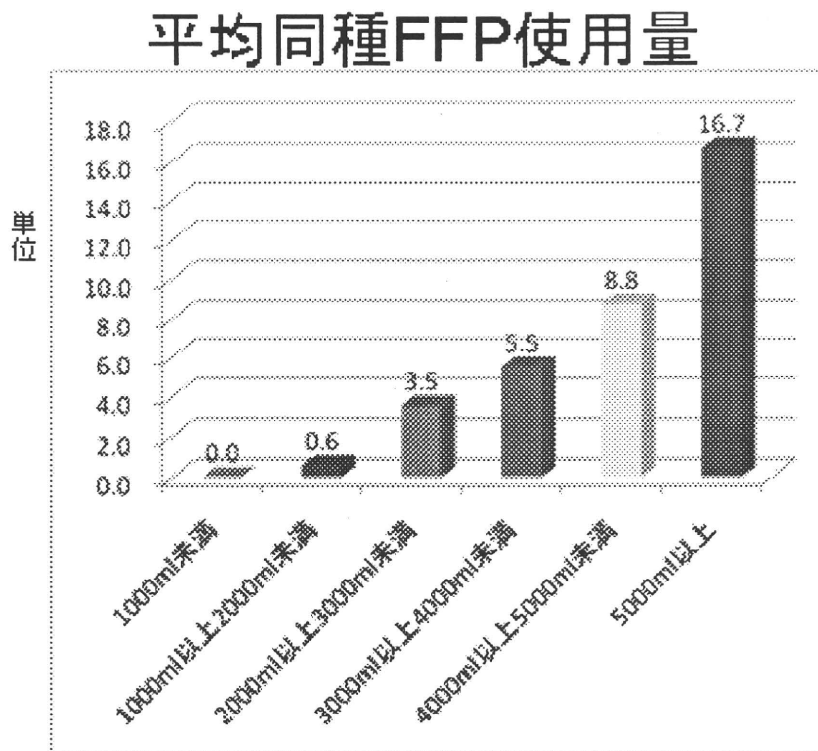
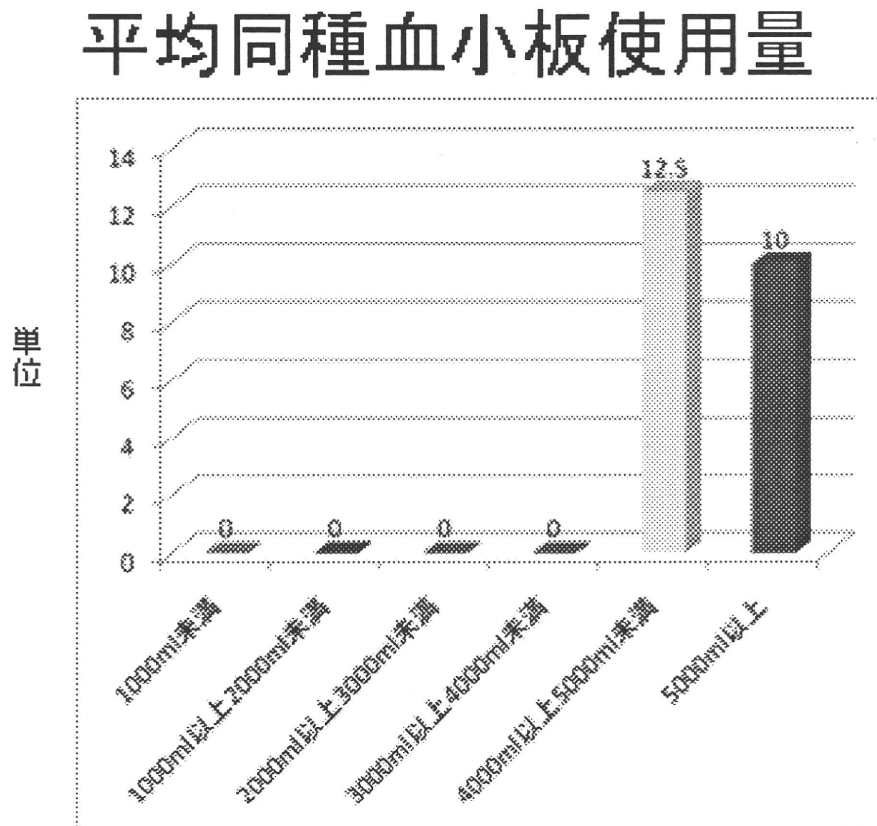


图 6



厚生労働科学研究補助金

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
—手術中の大量出血をいかにして防ぐか」
産科出血と凝固系検査の変化

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 角倉弘行 国立成育医療研究センター手術・集中治療部産科麻酔部門長
笠置益弘 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座助手
北嶋由佳 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座助手

研究要旨

産科出血は妊産婦死亡の重大な原因である。そのうち、帝王切開は大出血の危険因子である。そこで、順天堂医院および国立成育医療センターにおいて2010年に実施された帝王切開術において、術中出血量（羊水込み）が2,000ml以上であった症例について、その危険因子、輸血療法、周術期の血算や凝固系検査などについて後ろ向きに検討した。合計28症例で2,000ml以上の出血があった。A施設における2,000ml以上の出血例は全帝王切開の15.7%を占めていた。2,000ml以上の出血例で輸血が実施率は50%であった。前置胎盤や双胎、既往帝王切開、緊急帝王切開は出血の危険因子であった。前置胎盤症例では、術前貯血量が400~800ml準備されていることが大部分であり、同種血回避に有効であった。無輸血例では、術後凝固系検査はおおむね正常範囲内であった。妊娠に伴う循環血液量増加、子宮収縮に伴うautotransfusion、術前のフィブリノゲン濃度の高値（平均約480mg/dl）など凝固因子濃度上昇が関与していたと考えられる。5,000ml以上の出血があった症例は、4症例（最大7,436ml）であった。5,000ml以上の出血例では、赤血球製剤と新鮮凍結血漿の比（単位）は1.0以上であった。自己血全血のみで対応できた出血例は、赤血球製剤と血漿製剤（ただし不安定凝固因子濃度は低下）の比は1.0であったと考えることができる。このような輸血により術後フィブリノゲン濃度は130mg/dl以上に保たれ、プロトロンビン時間（PT）、PT-INR、活性化部分トロンボプラスチン時間も正常化していた。

前置胎盤、双胎、既往帝王切開、緊急帝王切開は2,000ml以上の出血の危険因子であった。前置胎盤における自己血貯血は同種血回避の重要な要因であった。5,000ml以上の出血例では、赤血球製剤と新鮮凍結血漿の比を1.0以上とすることは、フィブリノゲン濃度の100mg/dl以上の維持及び凝固系検査正常化に有用であった。

A. 研究目的

術前から出血性ショックに陥った患者が手術を受けた場合や、術中に急速出血や大出血が起きた場合には、術中の心停止発生率が高いことや、その後の予後が非常に不良であることが日本麻酔科学会の麻酔関連偶発症例調査により明らかにされている。妊産婦死亡は低下し、2007年には10万出産当たり3.2人にまで低下したものの、分娩前出血や産褥期出血は、産科的塞栓（羊水塞栓と肺塞栓血栓症）、妊娠高血圧症候群とともに重大な死因となっている¹。世界的に見ても、産褥期出血は母体死亡の重大な原因である²。世界保健機構（WHO）も産褥期出血への対応についてのガイドラインを公表している³。米国においても、カリフォルニア州やニューヨーク州でも産科出血管理のためのガイドラインがだされている^{4,5}。

日本麻酔科学会や、日本輸血・細胞治療学会などが中心となり、「危機的出血への対応ガイドライン」や、「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成された⁶。産科危機的出血へのガイドラインでは、大量出血や危機的出血の危険因子をもつ妊婦の同定と、自己血輸血や、高次施設での分娩など、出産前からの対応についてガイドラインを示すとともに、産科出血により危機的状況となりつつある場合の対応について述べている。産科出血では2000ml程度の比較的少ない出血量でも産科DICを起こす可能性がある。産科DICの特徴は、著しい消費性凝固障害と線溶亢進である⁷。産科危機的出血が起きた場合には、新鮮凍結血漿などを早期から投与しフィブリノゲンを補充する必要がある。外傷と同様に、赤血球輸血：新鮮凍結血漿：血小板濃厚液の比を6：4：1とすることを推奨する論文もある⁸。遺伝子組み換え第VII因子の使用は、有用であったという症例報告はあるが、その位置づけは定まっていない。まずフィブリノゲンを補うことが重要と考えられる⁹。

そこで、順天堂医院および成育医療研究センタ

ーで実施された帝王切開症例のうち、周術期出血量が2,000mlを超え、輸血を必要とした症例において、輸血療法や術前および術後の凝固系検査について産科出血の特徴を示すものについて検討した。

B. 研究方法

順天堂医院および成育医療研究センターにおいて、2010年に帝王切開術を受けた患者の術前合併症、出血量、輸血量、周術期凝固検査所見について、電子カルテからデータを抽出した。

（倫理面への配慮）

データ収集は後ろ向きのものであり、データ収集のために特別なインターベンションは行っていない。個人を特定できる情報省いた。また、データ抽出および処理にあたっては、二次情報処理の承諾を得た。

C. 研究結果

施設Aでは8例の症例で2,000ml以上の術中出血量（羊水込み）があった。そのほか、1例では術中出血量は970mlと少なかったが、術後出血があり、赤血球製剤16単位、新鮮凍結血漿30単位、血小板濃厚液30単位が投与された。

患者の年齢は 36.0 ± 2.2 歳であった。出血量は $2,958 \pm 1,827$ ml（最小2,145ml、最大7,436ml）であった。輸血を受けたのは3症例であった。前置胎盤であった1症例は出血量が2001mlであったが、術前貯血800mlの輸血で対処できた。輸血を受けた残りの1症例では、赤血球製剤（RCC）16単位、新鮮凍結血漿（FFP）25単位、血小板濃厚液（PC）20単位が投与された。術後のPT-INRは1.013、術前フィブリノゲン濃度は710mg/dlであったが、術後フィブリノゲン濃度は239mg/dlであった。術前、術後の凝固系検査の結果を表1に示す。