

表 1：施設 A の術前術後の検査値

	術前値	術直後値
Hb 値(g/dl)	10.5 ± 0.5 (8)	8.6±1.5 (8)
PT-INR	1.0±0.0 (8)	1.1±0.1 (6)
APTT (秒)	34.0 ± 1.8 (8)	36.6 ± 2.9 (6)
フィブリノゲン 濃度(mg/dl)	478 ± 119 (8)	303±71 (5)
アンチトロンビ ンⅢ	93.0 ± 4.1 (4)	74.8 ± 13.4 (4)
FDP-dimer	8.3±11.3	24.3±20.4

注：APTT 活性化部分トロンボプラスチン時間
平均値±標準偏差（検査数）

8名のうち3名は前置胎盤、4名は双胎、1名は子宮筋腫核出後であった。

施設 B では術中出血量（羊水込み）2,000ml 以上であった患者は 20 名であった。年齢は 36.9±4.9 歳であった。術中出血量は 3,914±1,050ml（最小 2,100ml、最大 6,300ml）であった。双胎 4 症例、品胎 1 例、前置胎盤 8 症例、常位胎盤早期剥離 1 症例、既往帝王切開 2 例であった。超緊急あるいは準緊急手術などの緊急手術は 10 症例であった。

20 症例のうち、輸血を受けなかった患者は 9 症例（無輸血率 45%）であった。自己血輸血のみのもの（800ml 1 症例、600ml 1 症例、400ml 4 症例）は 6 症例、自己血 800ml と RCC4 単位を輸血されたもの 1 症例であった。自己血輸血が実施されたのはいずれも前置胎盤症例であった。RCC のみ 5 単位を輸血されたもの 1 症例、RCC11 単位と FFP14 単位を輸血されたもの 1 症例、RCC 10 単位と FFP11 単位、PC 10 単位を輸血された症例は 1 症例であった。この症例は、常位胎盤早期剥離を起こしており、術前の Hb 値が 6.2g/dl、血小板数 15.3 万、PT-INR 2.7、APTT 106 秒、フィブリノゲン値が 50mg/dl 以下であった。術直後の PT-INR は 1.37、APTT は 42.7 秒、フィブ

リノゲン値は 131mg/dl、血小板数は 21.5 万であった。術前術後の凝固系検査の結果を表 2 に示す。

表 2：施設 B の術前、術後の検査値

	術前値	術直後値
Hb 値(g/dl)	10.9 ± 0.7 (20)	8.8 ± 1.4 (20)
血小板数 (万)	25.8 ± 8.0 (20)	20.6±6.9 (16)
PT-INR	1.0 ±0.1 (20)	1.0 ± 0.1 (12)
APTT (秒)	25.9 ± 2.0 (20)	29.8 ± 5.5 (12)
フィブリノゲン 濃度(mg/dl)	479 ± 90 (20)	284±161 (12)
アンチトロンビ ンⅢ	93.9 ± 6.5 (20)	82.5 ± 30.3 (12)

D. 考察

施設 A においては、2010 年 1 月から 9 月に実施された帝王切開のうち 194 症例のうち 8 症例（15.6%）で術中出血量が 2,000ml を超えていた。術後に出血量が増した 1 例を含めると、17.6%で 2,000ml 以上の出血が起きていた。帝王切開は大出血の危険因子であることが改めて示めされた。また、両施設で 5,000ml を超える出血例が 4 例あり、時に危機的出血に至る可能性が示唆されたが、心停止を起こした症例はなかった。

前置胎盤や、双胎、前回帝王切開、緊急帝王切開は 2,000ml 以上の出血の危険因子であった。常位胎盤早期剥離は大量出血と大量輸血の重大な要因であった。

2,000ml 以上の出血がある症例でも、輸血率は 50%であった。妊娠による循環血液量の増加や、子宮収縮による autotransfusion、術前フィブリノゲン濃度の高値（両施設とも 480mg/dl）などが関係していると考えられる。それらの症例では術後凝固系検査も正常範囲内に収まっていた。前置胎盤の診断が術前についている患者では、

400ml~800ml の自己血貯血が実施されており、同種血輸血の回避に有用であった。

しかし、5,000ml を超える出血症例では、単位数で考えると FFP の投与量は RCC よりも多かった。PT-INR は 1 例で 1.37 であったが、他の症例では正常化していた。フィブリノゲン濃度は術前値が 50mg/dl 未満であったもので 131mg/dl であったが、他の症例では 322、239mg と正常化していた。大量の FFP 投与を行っても、過剰投与とはなっていないことが示唆された。前置胎盤症例の多くは自己血輸血のみで対処が可能であったが、自己全血の使用であり、不安定凝固因子濃度は減少しているとはいえ、RCC と血漿成分の比は 1:1 であると考えられた。手間と費用はかかるが、大量出血の危険因子をもつ患者では、自己新鮮凍結血漿を分離しておくことも有用であるかもしれない。血小板輸血の必要性は低いと考えられた。

E. 結論

帝王切開において、2,000ml 以上する頻度は高いが、輸血を必要としない症例も半分程度存在する。前置胎盤症例における術前貯血は、同種血回避に有用と考えられる。しかし、5,000ml を超える出血例においては、単位数として RCC と同等以上の FFP がフィブリノゲン濃度や凝固系検査を正常化するために必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 稲田英一：危機的出血に対する輸血療法最前線. 麻酔 2011 ; 60 (1) : 2-4
- 2) 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 2011 ; 60 (1) : 5-13
- 3) 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 2011 ; 60 (1) : 14-22
- 4) 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

2. 学会発表

なし

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

H. 参考文献

1. 加藤里絵：妊産婦死亡の変遷と妊婦の心肺蘇生法. 麻酔 ; 2010 : 59 : 303-310
2. Bodelon C, Bernabe-Ortiz A, Schiff MA, Reed SD. Factors associated with peripartum hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2009;114:115-23
3. WHO guidelines for the management of postpartum haemorrhage and retained placenta.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598514_eng.pdf
4. California maternal quality care collaborative ob hemorrhage resources.
http://www.cmqcc.org/resources/ob_hemorrhage/ob_hemorrhage_protocol_tools_version_1_4
5. Managing maternal hemorrhage.
http://planaheadnewyork.com/professionals/protocols_and_guidelines/maternal_hemorrhage
6. 入田和男、稲田英一：産科危機的出血への対応ガイドライン. 麻酔 2011 ; 60 : 14-22
7. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, Sibony O,

Mahieu-Caputo D, Hurtaud-Roux MF, Huisse MG, Denninger MH, de Prost D; PPH Study Group. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost* 2007;5:266-73

8. Burtelow M, Riley E, Druzin M, Fontaine M, Viele M, Goodnough LT. How we treat: management of lifethreatening primary postpartum hemorrhage with a standardized massive transfusion protocol. *Transfusion* 2007;47:1564-72
9. Lewis NR, Brunker P, Jemire SJ, Kaufman RM: Failure of recombinant VIIa to correct the coagulopathy in a case of severe postpartum hemorrhage. *Transfusion* 2009;49:689-695

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

周産期大量出血における止血治療の試み

研究分担者 板倉 敦夫 埼玉医科大学 教授

研究要旨：産科大量出血では、DIC 基礎疾患がなくても、他科領域も発生する凝固因子の枯渇より少ない出血量で凝固障害が発生する。線溶系マーカーである D-dimer は、原疾患が DIC 基礎疾患でない例でも、産科出血例で上昇していた。これは血管内での凝固および線溶亢進による凝固因子の消費が発生していると考えられ、フィブリノゲンが特に減少が著しい。そのため産科出血による凝固障害発生時には、原疾患に関わらず、フィブリノゲンの急速補充が肝要となる。産科 DIC による止血困難な大量出血に対してフィブリノゲン製剤 2-4 g 投与を行うプロトコールは 18 例まで集積した。そのうち 16 例に有効な止血が得られ、昨年の報告と同様に FFP/RCC の低下に貢献した。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た。

A. 研究目的

昨年の報告で明らかにしたように、産科出血では他科の大量出血に比して、3,000-4,000mL と比較的少量の出血でも凝固障害が発生し、またその際に、最も早く閾値を下回る凝固因子はフィブリノゲンであることを報告した。その原因としては、経膈分娩での子宮出血が過小評価されやすいことや、羊水塞栓症や常位胎盤早期剥離などの DIC 基礎疾患が潜在的に含まれているとされているが、その詳細については明らかにされていない。そこで、本年度は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した。②産科 DIC に対する乾燥ヒトフィブリノゲン投与例数を増加させ、止血効果についての有効性について、更なる検討を加えた。③乾燥ヒトフィブリノゲンの利点につい

て、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も加えた。

B. 研究方法

埼玉医科大学病院において、産科出血によって、緊急輸血を行った産科 DIC と診断され、止血困難となった妊産褥婦に対して、産科 DIC と診断された産褥婦 18 例に対して、乾燥ヒトフィブリノゲンを 2-4 g 投与し、その止血効果および投与時の輸血検査と輸血製剤の供給準備の状態を調査し、その有効性と安全性を検討した。

(倫理面への配慮)

埼玉医科大学病院 IRB より、乾燥ヒトフィブリノゲンの適応外投与に関する認可を受け、患者・家族より署名による同意を受けて施行した。

C. 研究結果

産科出血例での線溶亢進

産科関連で緊急輸血を必要とした 83 例を常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症の DIC 基礎疾患の有

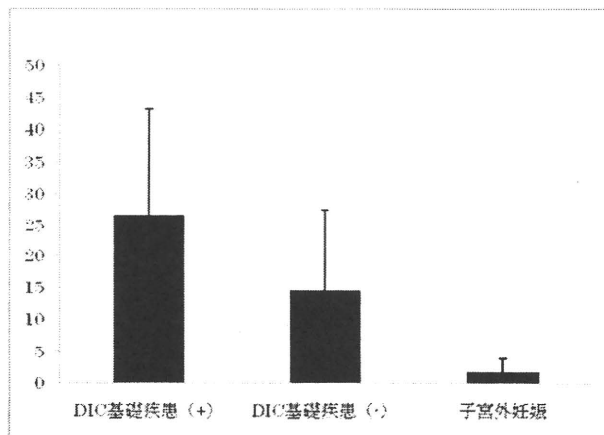


図 1 産科関連緊急輸血例の D-dimer 値

無で分類し、さらにコントロールとして子宮外妊娠を加え、凝固に関係する治療開始前の D-dimer 値を図 1 に示した。産科 DIC は線溶亢進型であるため、産科出血の原因として DIC 基礎疾患を含んでいる例では、D-dimer が上昇する。しかし、出血原因に DIC 基礎疾患を含まない出血 31 例でも、その 48% で D-dimer 20 μ g/mL 以上の上昇がみられた。弛緩出血と診断される例の中に、DIC 基礎疾患である軽症の羊水塞栓症が含まれているとされており、これが産科 DIC スコアに記載される DIC 型後産期出血であるともされている。しかし産道裂傷や血腫などによる産科出血でも、上昇例がみられた。同じく緊急輸血を必要とした子宮外妊娠では、D-dimer の上昇は、みられなかった。また子宮摘出例の胎盤付着部位脱落膜をみると、多数の血栓を認めた (図 2)。

乾燥ヒトフィブリノゲン投与の有効性

乾燥ヒトフィブリノゲンを使用した産科 DIC 例は 18 例まで集積した (表 1)。担当医による臨床的な効果判定では、16 例は有効と判定された。無効であった 2 例は、弛緩出血と羊水塞栓症であり、ともに大量 RCC 輸血による高カリウム血症

によって心停止を起こした重症例であり、乾燥ヒトフィブリノゲンに限界があることも承知しておく必要もあるが、その他の産科 DIC 症例には、乾燥ヒトフィブリノゲンは優れた止血効果を認めた。

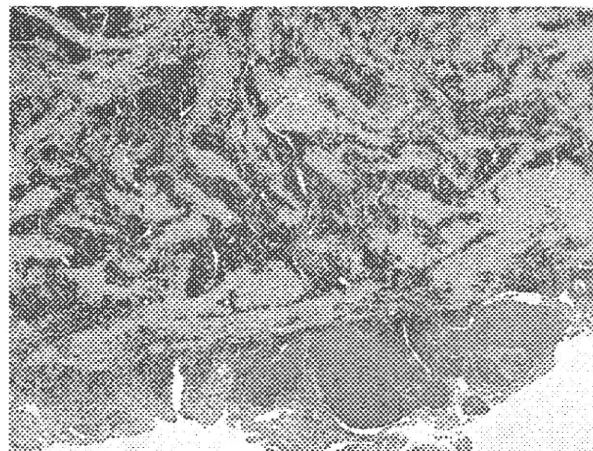


図 2 子宮摘出例での脱落膜血栓

また有効と判断された乾燥ヒトフィブリノゲン投与例の 1 例に腎不全が発生したが、これは当院搬送までに出血性ショックが遷延したために発生したいわゆるショック腎であり、乾燥ヒトフィブリノゲンの副作用とは考えられない。

乾燥ヒトフィブリノゲンの利点

産科 DIC に対して、日本では多くの医療機関は、FFP で対応している。血中フィブリノゲン濃度を 150mg/dL 程度まで上昇させるためには、最大フィブリノゲンを 4g 程度投与する必要がある。これを FFP で投与するためには、FFP あるいはクリオでは 25 単位が必要で、1g 製剤の乾燥ヒトフィブリノゲンなら、4 バイアル必要となる。FFP25 単位を溶解し投与するためには、100 分程度かかるのに対して、乾燥ヒトフィブリノゲンなら、25 分程度で投与可能であり、急速補充が必要な状況にとって、乾燥ヒトフィブリノゲンは好都合な補充製剤である。また、FFP では 1,600-1,800mL の投与が必要であるのに対して、乾燥ヒトフィブリノゲンでは、200mL 程度で完了できる (図 3)。

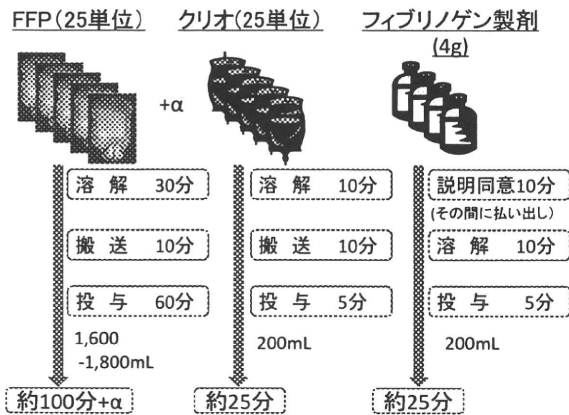


図3 フィブリノゲン4g投与に必要な薬剤

産科DICが発生すると、緊急大量輸血を必要とする。乾燥ヒトフィブリノゲン投与適応となった例での輸血検査・製剤払い出しの状況について調査した。

当院では、輸血検査および輸血製剤管理・払い出しは、昼夜を問わず、すべて輸血・細胞移植部で行っており、当直帯は一人の技師が輸血業務を対応している。ただし血液製剤は薬剤部が管理している。また血液型判定は、当院輸血・細胞移植部で行った2回の検査で判定され、判定前あるいは同型製剤不足時には異型適合血を払いだすルールが定められている。患者到着前から産婦人科より、輸血・細胞治療部へ緊急輸血の可能性について連絡し、患者到着後から二度の血液型判定検査、適合試験、血液製剤の払い出しを行う。患者の循環動態によっては、適合試験を省略したり、異型適合RCCを払い出したりする。さらに重篤な産科DICでは異型適合FFPの払い出しを行うこととしている。技師のオーバーワークによる輸血事故発生の危険が高い事態である。

乾燥ヒトフィブリノゲン投与を行った18例の概要を表1にまとめた。全例緊急輸血が必要となり、15例は発症後搬送のため、血液型検査やノンクロスあるいは生食法による適合試験のみでの輸血が行われ、そのうち3例は異型適合血輸血が施行されていた。同時に投与される血液製剤の量がとても多いことが理解できる(表1)。

D. 考察

産科出血の原因には、他科の多量出血と同様に出血によって凝固因子が枯渇する枯渇性凝固障害のみならず、羊水・胎盤組織の母体血中混入によって、血管内凝固因子が消費される消費性凝固障害の存在が知られている。前者の基礎疾患としては、弛緩出血、産道裂傷、子宮内反、癒着胎盤、前置胎盤などがあり、後者には常位胎盤早期剥離と羊水塞栓症が挙げられる。しかし、通常枯渇性凝固障害は、循環血液量の140%程度喪失することによって発生するが、産科出血では3,000-4,000mL程度でも発生する。今回の結果のみでは結論づけることは困難であるが、枯渇性凝固障害と考えられる例でも、線溶系が亢進している例があり、これは血管内あるいは局所での凝固因子の消費が起こっていることを示唆しており、産科出血では比較的少量の出血でも凝固障害に発展する原因の一つであると考えられた。

子宮摘出例では、胎盤剥離部の子宮脱落膜に血栓が多数みられた。同部位は、胎盤剥離後の子宮出血部位であり、子宮摘出例では血栓形成と脱落を繰り返しており、凝固因子が消費される原因ではないかと推察された。

乾燥ヒトフィブリノゲンは、少量の液量で凝固因子が補充できるため、急速補充が可能になるばかりか、過剰な液量負荷による肺水腫を回避することも可能となると考える。適合試験の必要もなく、血液型に関係ないため、払い出しや投与時の確認作業も輸血製剤に比べ簡略にできる。産科DIC時は検査・製剤払い出しで、輸血管理部門は多忙を極め、輸血事故発生リスクの高い事象である。産科DIC発生時に乾燥ヒトフィブリノゲン使用により、FFPの払い出しを回避できれば、輸血管理部門の負担軽減にもなり、輸血事故防止に役立つものと推察される。

これまでのプロトコールでは、凝固系検査結果で診断し、旧来の治療法であるFFP投与を並行して治療することになっていたが、産科DICとして診断されたら、FFPより先行して投与できるよ

うに、プロトコールを変更し、病院 IRB に申請した。

E. 結論

産科出血では凝固障害の発生しやすく、いずれの例でもフィブリノゲン低下が著しく、フィブリノゲンの急速投与が産科 DIC からの治療に有用である。これまで 18 例の集積により、その有能性が確認された。

F. 研究発表

1. 論文発表

板倉敦夫：産科 DIC 止血のための輸血法 産科と婦人科, 81 : 703-708, 2010

2. 学会発表

第 20 回 日本産婦人科・新生児血液学会 シンポジウム産科出血と凝固障害ーフィブリノゲン補充ー

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

表1 乾燥ヒトフィブリノゲン投与例

No.	障害分類	原疾患	推定 出血量 (mL)	自院発生 / 発症後 搬送	異型 適合血 輸血	RCC (単位)	FFP (単位)	PC (単位)	フィブリノゲン (g)	臨床的効果	備考
1		腔壁血腫	2000	搬送	-	8	12	0	4	有効	
2		弛緩出血	3000	搬送	+	12	6	20	4	有効	
3		遺残胎盤	3110	搬送	+	16	12	20	4	有効	
4	枯渇性 凝固障害	弛緩出血	3500	搬送	-	73	46	40	2	無効	術中心停止
5		弛緩出血	3931	自院	-	18	10	15	4	有効	
6		子宮内反	4000	搬送	-	7	6	0	3	有効	腎不全
7		前置癒着	7655	自院	-	16	10	0	2	有効	
8		DIC型後産期出血	1000	自院	-	4	5	0	2	有効	
9		常位胎盤早期剥離	1270	搬送	-	2	0	0	4	有効	
10		常位胎盤早期剥離	1750	搬送	-	16	25	10	3	有効	
11		常位胎盤早期剥離	1910	搬送	-	6	0	0	4	有効	
12		常位胎盤早期剥離	2000	搬送	-	6	4	0	4	有効	
13	消費性 凝固障害	常位胎盤早期剥離	2020	搬送	-	8	8	10	4	有効	
14		常位胎盤早期剥離	2363	搬送	-	8	12	15	4	有効	
15		常位胎盤早期剥離	2685	搬送	-	8	6	0	4	有効	
16		常位胎盤早期剥離	3790	搬送	+	14	6	0	4	有効	
17		常位胎盤早期剥離	4000	搬送	-	12	4	10	4	有効	
18		羊水塞栓症	7550	搬送	-	10	20	0	4	無効	術中心停止/死亡

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—

研究分担者 上田裕一 名古屋大学医学部附属病院心臓外科

研究要旨

胸部大動脈手術時における出血傾向に対する輸血療法については定まった治療指針がない。本研究では、術中出血傾向が見られた場合の凝固機能を解析しフィブリノゲン製剤を適切に投与することで、大量出血を未然に予防することの可能性を検討した。

当院で過去 5 年間に胸部大動脈手術を行った患者で、術中にフィブリノゲン製剤を投与した患者 117 例を検討した。ほとんどの症例で低フィブリノゲン血症（フィブリノゲン値 150mg/dl 以下）を示し、外科的止血困難症例であった。フィブリノゲン製剤を適切に投与することで、止血能の改善が得られ、総輸血量の軽減に寄与した。

A. 研究目的

胸部大動脈手術時での大量出血時にみられる凝固障害に対して、フィブリノゲン製剤の適切な投与の有効性を検討した。すなわち、フィブリノゲン製剤の投与により、破たんした凝固能が術中に回復することで、使用輸血量の軽減が測られ患者の術後の回復能における有用性を検討した。

B. 研究方法

2005 年 6 月から 2010 年 5 月までの 5 年間に当院で行った胸部大動脈手術のうち、術中に大量出血により凝固能異常をきたした症例に対してフィブリノゲン製剤を投与した 117 例を対象とした。

（倫理面への配慮）

現在、フィブリノゲン製剤の使用は保険適応になっておらず、使用した患者には使用を要したことについて、目的と必要性を術後に説明し、製剤

費用はすべて病院負担であることを説明した。

C. 研究結果

胸部大動脈手術時にフィブリノゲン製剤を使用した 117 例は、術中に顕著な出血傾向を呈し、著しい低フィブリノゲン血症（フィブリノゲン値 150mg/dl 以下）を示していた。フィブリノゲン製剤を術中に投与すること、および成分輸血で、速やかな凝固機能の回復と、それに伴う出血量の減少、および輸血量の軽減に寄与した。

D. 考察

胸部大動脈手術は、長時間の体外循環に加えて低体温法も併用することで、凝固機能障害および血小板減少による著しい出血傾向を生じる。現在のところ、この出血傾向に対して定まったガイドラインはなく、出血量に対応した輸血療法に依存しており、大量輸血に陥る場合がしばしばである。

いわゆる大量出血では、消費性の低フィブリノゲン血症に陥り、これが凝固機能の破綻の本体であり、通常の凍結血漿や濃厚血小板などの成分輸血を行っても、凝固は得られない。これに対して、出血傾向が現れた時点で凝固機能を計測し、フィブリノゲン値 150mg/dl 以下の低フィブリノゲン血症を呈した場合にフィブリノゲン製剤を投与することで、速やかに凝固機能の改善が見られた。また、フィブリノゲン値 150mg/dl 以下では、外科的止血は困難であることが明らかであった。なお、クリオプレシテートを含むフィブリノゲン製剤を投与することも、術中大量出血を未然に防ぐ効果的手段であると考えられた。

E. 結論

胸部大動脈手術時における異常な出血傾向に対しては即座に凝固機能を計測し、低フィブリノゲン血症を示した場合は、フィブリノゲン製剤を投与することで、大量出血、大量輸血を未然に防ぎ、手術後患者の予後改善に大きく貢献すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ・ 胸部大動脈手術の再手術 (上田裕一・日本心臓血管外科雑誌 39 巻 1 号・5-8 頁・2010 年発行)
- ・ 胸部大動脈瘤 (大島英揮、上田裕一・循環器疾患最新の治療 2010-2011・380-386 頁・2010 年発行)
- ・ 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 -クリオプレシテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討- (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・日本輸血細胞治療学会誌 56 巻 1 号・36-42 頁・2010 年発行)

2. 学会発表

- ・ 胸部大動脈手術における出血対策 (上田裕一・第 23 回胸部心臓血管外科セミナー・2010 年 4 月)
- ・ 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(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・第 53 回関西胸部外科学会学術集会・2010 年 6 月)
- ・ Entire shaggy aorta の治療方針(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・第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会・2010 年 10 月)
- ・ 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(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・第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会・2010 年 10 月)
- ・ 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(恒川智宏、碓氷章彦、大島英揮、水谷真一、荒木善盛、上田裕一・第 63 回日本胸部外科学会定期学術集会・2010 年 10 月)
- ・ 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(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・第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会・2011 年 2 月)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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－

研究分担者 神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 心臓血管外科学
大北 裕、藤田 靖之

研究要旨

手術関連死亡の最大の原因は大量出血であるが、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。当院において2008年8月から2011年2月までの間、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、術中にフィブリノーゲン濃縮製剤を投与した23例を後ろ向きに調査した結果、手術は胸部大動脈手術（13例：56.5%うち大動脈解離8例：34.8%、大動脈瘤5例：21.8%）と最も多く、次いで、弁置換術（6例：26.1%）、その他（4例：17.4%うち腹部大動脈瘤破裂1例、左室破裂1例、腹部大動脈瘤術後グラフト-腸管瘻1例、胸部大動脈ステントグラフト内挿術+冠動脈バイパス術1例）であった。術中フィブリノーゲン濃縮製剤の使用を考慮した際の平均血中フィブリノーゲン濃度は 109.0 ± 41.2 mg/dl。使用量は平均 2.3 ± 0.8 gであった。投与後濃度は 178.3 ± 41.1 mg/dlと有意な上昇（ $p < 0.001$ ）を示し、それに伴い、凝固機能は術前値にまで回復を認めた。今後は、フィブリノーゲン濃縮製剤を使用していない、国立循環器病センター心臓血管外科の手術症例とマッチングを行った上での比較試験を行う予定である。

A. 研究目的

手術関連死亡の最大の原因は手術中の大量出血である。大量出血時には凝固因子の消費および希釈と同時にアシドーシス、貧血、線溶系亢進および低血圧によって引き起こされる炎症反応による凝固能障害が起こっている。特に、大量出血時に循環血液量を維持するために用いた膠質液および赤血球輸血による希釈性凝固障害が問題となる。従来、術中の大量出血および外科的手技による止血が困難な状態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治療で

あったが、その効果は不十分であることが多い。このような術中大量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図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無い。希釈性凝固障害においてまず最初に減少を示すのが血漿フィブリノーゲン値であり、臨床的にも高フィブリノーゲン値を示す患者において低フィブリノーゲン値を示す患者よりも出血合併症が少ないとの報告から、止血におけるフィブリノーゲンの重要性が示唆されている。従って、当院では、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・大量輸血症例に対して、術中にフィブリノーゲン濃縮製剤の投与を行ってきた。これら症例の基礎疾患、術式について後ろ向きに調査を行い、術中の止血・凝固能について詳細に解析を行い、凝固検査値、止血改善度、輸血量および患者予後に及ぼす影響を検討することで、術中大量出血時に認め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的とする。

B. 研究方法

1. 対象

当院において2008年8月から2011年2月までの間、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止血困難な大量出血・大量輸血に対して、術中にフィブリノーゲン濃縮製剤を投与した連続23例のカルテ調査を行った。

2. 評価項目

評価項目は年齢、性別、疾患名、術式、術前状態、輸血量、術前・術中・術後の血液凝固検査(Fibrinogen, PT-INR, APTT, Plt)、生命予後である。

3. フィブリノーゲン濃縮製剤

術中、新鮮凍結血漿および濃厚血小板製剤投与で止血困難な大量出血・大量輸血を認めた場合、血中フィブリノーゲン値を測定し、低フィブリノーゲン値を認めた場合フィブリノーゲン濃縮製剤(フィブリノーゲン・HT®) 1-3 gの投与を行った。

4. 統計

連続変数のデータはすべて mean±SD で示した。時相による変化量の解析は paired t-test を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究の実施については、国立循環器病センターの倫理委員会から実施の承認を得た。

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、患者本人および(または)家族に対しては、あらかじめ大量出血が起こる可能性について説明し、その際の治療としてフィブリノーゲン濃縮製剤を投与する旨の同意を書面にて取得した。

C. 研究結果

2008年8月から2011年2月までの間に術中にフィブリノーゲン濃縮製剤を投与を要した症例は23例であった。内訳は男性15例(65.2%)、平均年齢は23.0±11.7(42-94)歳。緊急手術は13例(56.5%)、手術手技は表1に示すとおり、最も多かったのは胸部大動脈手術(13例:56.5%うち大動脈解離8例:34.8%,大動脈瘤5例:21.8%)、次いで、弁置換術(6例:26.1%)、その他(4例:17.4%うち腹部大動脈瘤破裂1例、左室破裂1例、腹部大動脈瘤術後グラフト-腸管瘻1例、胸部大動脈ステントグラフト内挿術+冠動脈バイパス術1例)であった。手術症例の術前の血液凝固系検査値はFDP値平均41.0±48.1μg/ml、D-dimer値平均22.3±25.7μg/mlと高値を示し、血中フィブリノーゲン値は251.0±101.9mg/dl、特に胸部大動脈手術症例においてはFDP値平均56.0±54.6μg/ml、D-dimer値平均28.2±27.7μg/mlと顕著であり、血中フィブリノーゲン値は279.5±105.9mg/dlであった。術中赤血球輸血は全体平均31.7±24.0単位、新鮮凍結血漿は28.9±20.9単位、濃厚血小板製剤は22.0±10.6単位であった(表2)。術中フィブリノーゲン濃縮製剤使用量は平均2.3±0.8gであった。しかし、前述のごとく緊急手術症例が多いことにより、止血目的のフィブリノーゲン濃縮製剤の必要性を判断するのに必要な凝固検査が行われた症例は13例/23例(56.5%)であることが判明した。これら内訳は、胸部大動脈手術11例:84.6%(大動脈解離7

表 1:手術手技

手術手技	n(%)
胸部大動脈手術	13 (56.5)
弓部全置換術	3 (13.0)
弓部全置換術+胸部下行置換	1 (4.3)
弓部全置換術+胸腹部置換	1 (4.3)
弓部全置換術+冠動脈バイパス術	1 (4.3)
弓部全置換術+reimplantation	1 (4.3)
弓部部分置換術	2 (8.7)
下行大動脈置換術	1 (4.3)
胸腹部置換術	3 (13.0)
弁置換術	6 (26.1)
大動脈弁置換術	2 (8.7)
大動脈弁置換術+冠動脈バイパス術	1 (4.3)
大動脈弁置換術+僧帽弁置換術	1 (4.3)
僧帽弁置換術+三尖弁輪縫縮術	1 (4.3)
僧帽弁形成+三尖弁輪縫縮	1 (4.3)
+冠動脈バイパス術	
その他	4 (17.4)
腹部大動脈瘤	1 (4.3)
左室形成・修復術	1 (4.3)
胸部大動脈ステントグラフト挿入術	1 (4.3)
+冠動脈バイパス術	

例、大動脈瘤 4 例)、弁置換術 2 例：15.4%であった。これら 13 例のフィブリノゲン投与必要と判断した際の平均血中フィブリノゲン値は 263.8 ± 103.5 mg/dl。術中フィブリノゲン濃縮製剤投与量は平均 2.07 ± 0.6 g であった。フィブリノゲン濃縮製剤投与前後において、平均血中フィブリノゲン値は有意に上昇を示し、PT-INR、APTT 値はほぼ術前値へと回復を認めた。一方、血小板数は術前値に比べ、有意な減少を認める。これら 13 例の術中赤血球投与量は平均 29.8 ± 19.9 単位、新鮮凍結血漿は 30.8 ± 20.4 単位、濃厚血小板製剤は 21.2 ± 8.7 単位であった。

最後に、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影響を与える影響を検討した。病院死亡は 7 例/23 例 (30.4%) であった。内訳

は多臓器不全 2 例、腸管壊死 2 例、感染瘤 (大動脈食道瘻) 1 例、MNMS 1 例、出血性ショック 1 例であった。

表 2:手術詳細

ICU, intensive care unit; RCC, red cell concentrate
FFP, fresh frozen plasma; PC, platelet concentrate
MNMS, myonephropathic-metabolic syndrome

	mean ± SD or n(%)
胸部大動脈手術群+弁置換術群	
手術時間(min)	585.8 ± 158.2
体外循環時間 (min)	249.1 ± 105.7
最低直腸温 (°C)	27.4 ± 6.0
術中 RCC 投与量 (単位)	28.1 ± 17.0
術中 FFP 投与量 (単位)	28.0 ± 18.0
術中 PC 投与量 (単位)	21.3 ± 9.4
ICU 滞在日数(day)	22.8 ± 31.0
出血再開胸	6/19 (31.6%)
術後 24 時間出血量(ml)	2251.0 ± 1255.5
病院死亡	4/19 (21.1)
多臓器不全	2
腸管壊死	1
感染瘤、食道瘻	1
その他	
手術時間(min)	477.8 ± 209.7
術中 RCC 投与量 (単位)	48.5 ± 45.1
術中 FFP 投与量 (単位)	33.5 ± 35.0
術中 PC 投与量 (単位)	25.3 ± 16.4
ICU 滞在日数(day)	3.5 ± 2.9
出血再手術	0/4 (0%)
術後 24 時間出血量(ml)	2430.0 ± 822.1
病院死亡	3/4 (75%)
MNMS	1
出血性ショック	1
腸管壊死	1

表 3 : 凝固系検査の経時的变化

フィブリノゲン濃縮製剤投与前後において、平均血中フィブリノゲン値は有意に上昇を示し、PT-INR、APTT 値はほぼ術前値へと回復を認めた。一方、血小板数は術前値に比べ、有意な減少を認める。

p 値は PT-INR, APTT, Plt は Baseline との比較。Fibrinogen は Before fibrinogen vs Baseline,

Parameter	Mean ± SD (n=13)			
	Baseline	Before fibrinogen concentrate therapy	After fibrinogen concentrate therapy	First postoperative day
PT-INR	1.58 ± 1.09		1.15 ± 0.17	1.13 ± 0.16
APTT (sec)	36.3 ± 13.0		47.3 ± 18.8	37.9 ± 17.7
Plt (10 ³ μ l ⁻¹)	18.2 ± 9.1		6.4 ± 1.8**	5.5 ± 1.3**
Fibrinogen (mg/dl)	263.8 ± 103.5	109.0 ± 41.2**	178.3 ± 41.1**	232.0 ± 60.0*

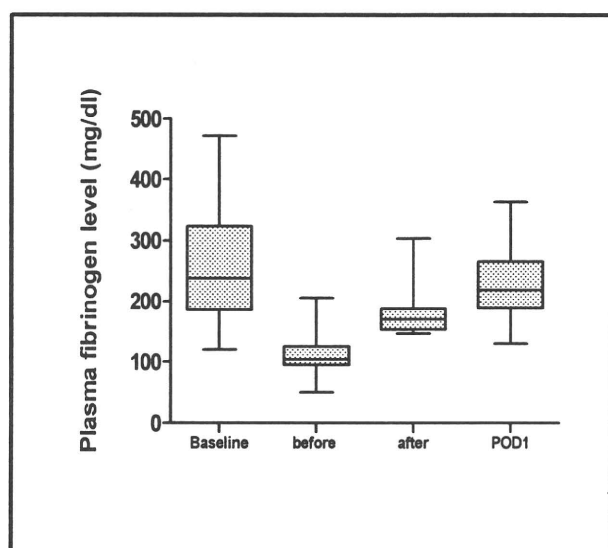


図 1 : 血中フィブリノゲン濃度

術前 (baseline) ,フィブリノゲン投与前 (before) , 後 (after) および術後 1 日目 (POD1) の血中フィブリノゲン値を Box-and-whisker plot で表示した。中央の箱型図の下端・中央・上端の水平線は、それぞれ第一四分位点 (25 percentile) 、中央値、第三四分位点 (75 percentile) を表す。

D. 考察

本研究は当施設における心臓血管外科領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止血困難な大量出血・大量輸血に対して、術中にフィブリノーゲン濃縮製剤を投与した連続 23 例を後ろ向きに検討し、今後、フィブリノーゲン濃縮製剤を使用していない、国立循環器病センター心臓血管外科の手術症例とマッチングを行った上での比較試験を行う予定であるが、今回の調査により、フィブリノーゲン濃縮製剤投与により、血中フィブリノーゲン値は有意に上昇し、それに伴い凝固機能の回復（PT-INR 値、APTT 値）の回復は認められた。血小板数は術前値に比べて、有意に減少していた。少なくとも凝固機能の回復には結び付く治療と考えられる。

E. 結論

当施設における心臓血管外科領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止血困難な大量出血・大量輸血に対して、術中フィブリノーゲン濃縮製剤を用いた症例を調査した。

今後、フィブリノーゲン濃縮製剤を使用していない、国立循環器病センター心臓血管外科の手術症例とマッチングを行った上での比較試験を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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—

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
研究分担者 宮田茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室医長
研究協力者 佐々木啓明 国立循環器病研究センター 心臓血管外科医長

研究要旨

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テ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、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ことの妥当性について、検討を行った。

結果として、この介入により、人工心肺離脱後に血小板数は正常域近く（10 万/ μ L 以上）で維持され、フィブリノゲン値、APTT の速やかな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。したがって、積極的にクリオプレシピテート製剤、濃厚血小板製剤を使用することが、術後の赤血球輸血量の減少につながる可能性が示唆された。

現在、クリオプレシピテート製剤の検討に加え、濃縮フィブリノゲン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。また、現在、薬事承認されていないフィブリノゲン濃縮製剤の承認を得るためのデータの集積、保険承認に向けた活動も並行して進めている。

A. 研究目的

麻酔学会の麻酔関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/ μ L、必要に応じて5万/ μ Lをトリガー値として、5・10万/ μ 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/ μ 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、クリオプレシペ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。クリオプレシペートには、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で大量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、クリオプレシペ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たした場合、クリオプレシペ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ペ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、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ペートで補正することの妥当性について、検討を行った。

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ペート製剤 (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

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/ 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ペートで補正する群 (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 といえる。

この研究のデータベースを用いて、今回、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ことの妥当性について、検討を行った。

(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

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結果、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による速やかな凝固能改善が期待できると考えられた。人工心肺を用いた大動脈手術において、積極的にクリオプレシピテート製剤、血小板を使用すると、術後の赤血球輸血量が減少する傾向があると考えられた。

D. 考察

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。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）施行患者において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ことの妥当性について、検討を行った。この介入により、人工心肺離脱後、血小板数は正常域近く（10 万/ μ L 以上）で維持され、フィブリノゲン値、APTT の速やかな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。したがって、積極的にクリオプレシピテート製剤、濃厚血小板製剤を使用すると、術後の赤血球輸血量が減少する傾向があると考えられた。

現在、クリオプレシピテート製剤の検討に加え、濃縮フィブリノゲン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。また、現在、薬事承認されていないフィブリノゲン濃縮製剤の承認を得るためのデータの集積、保険承認に向けた活動も並行して進めている。

本研究により、大量出血症例に対してのフィブリノゲン濃縮製剤(クリオプレシピテート製剤を含む)を活用した効果的な止血指針が示され、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ことが期待される。

E. 結論

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、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ことの妥当性について、検討を行った。この介入により、人工心肺離脱後、血小板数は正常域近く (10 万/ μ L 以上) で維持され、フィブリノゲン値、APTT の速やかな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。したがって、積極的にクリオプレシピテート製剤、濃厚血小板製剤を使用することが、術後の赤血球輸血量の減少につながる可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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 10 月 (大阪)
- 2) 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.
- 3) 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. 東京, 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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表