

#### A. 研究目的

大量肝切除術では、周術期に凝固線溶系障害、血栓性合併症を経験することがある。しかし、凝固線溶関連因子が大量肝切除時にどのように変動し、それが周術期合併症にどのように関与するかの詳細な報告はない。

肝星状細胞で主に産生される A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif, member 13 (ADAMTS13) は von Willebrand factor (VWF) の切断酵素であり、VWF 抗原/ADAMTS13 活性が上昇することにより血小板血栓形成から微小循環障害をおこすことが推測される。本研究では、大量肝切除に伴い ADAMTS13、VWF をはじめとする凝固線溶関連因子の変動を検討した。

#### B. 研究方法

2010年6月から2011年3月までに施行された葉切除以上の肝切除52例とコントロール群の膵頭十二指腸切除術(PD)24例で、開腹前、標本摘出時、手術終了時、術後1,2,4,7,14日目の8ポイントで凝固線溶関連因子(ADAMTS13、VWF、血小板、PT、APTT、Ⅶ因子、フィブリノーゲン、TAT、PIC)を採血した。

(倫理面への配慮)

registered University hospital Medical Information Network, <http://www.umin.ac.jp/> ID 000006642).

#### C. 研究結果

肝切除例は、PDに比較しADAMTS13、フィブリノーゲン、Ⅶ因子の低下を認めVWF、TAT、PICの上昇を認めた。PT、APTTに差は認めなかった。

また、VWF 抗原/ADAMTS13 活性の上昇はPD例に比較して肝切除例で有意に高く、この差は術後14日目まで継続した。さらに肝切除

後に血栓性合併症を発症した3例はVWF 抗原/ADAMTS13 活性がより高い傾向にあった。またVWF 抗原/ADAMTS13 活性上昇には術中出血量より(P=0.258)より残肝容積(P<0.001)が有意に相関していた。

#### D. 考察

VWF 抗原/ADAMTS13 活性比の上昇が血栓性合併症に関与している可能性が示唆される。VWF 抗原/ADAMTS13 活性比を正常にたもつためにADAMTS13濃縮製剤を投与することは、出血のリスクなく血栓性合併症を予防する可能性があるのではないかと考える。

#### E. 結論

大量肝切除後のVWF 抗原/ADAMTS13 活性の上昇は、血栓性合併症発生に関与する可能性が示唆される。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
投稿中

2. 学会発表

2012年4月20日日本外科学会発表予定

#### H. 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

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

総合研究報告書

「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

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
	菊地利浩	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座先任准教授
	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
	鈴木祥子	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座助手
	佐藤正規	国立成育医療研究センター手術・集中治療部・麻酔科医員

研究要旨

日本において未だに妊産婦の重大な死因となっている周産期の危機的な出血に対して適切な対応をするために「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成された。しかし、産科危機的出血時の輸血療法や、目標とする検査所見などについては議論がある。分娩時の危機的出血、大量出血の重大な要因である帝王切開を受けた患者において、分娩時出血量が 2000ml 以上であった場合、その危険因子、自己血輸血および同種血輸血を含めた輸血療法や、周術期の血算や凝固系検査値について後向きに検討した。

分析可能なデータが報告された 114 例について検討を行った。2000ml 群、3000ml 群、4000ml 群、5000ml 以上群の症例数は 81 例、13 例、13 例、7 例であった。各群間に年齢や体格に有意差はなかった。2000ml 群、3000ml 群では輸血率が低く、自己血貯血がされている場合は輸血回避率が高かった。4000ml 群での輸血率は 93% であり、濃厚赤血球液 (RCC) 9 単位 (以下、いずれも中央値)、新鮮凍結血漿 (FFP) 10 単位が投与され、5000ml 以上群では輸血率は 100% であり、RCC 13.8 単位、FFP 17 単位が投与されていた。血小板輸血は出血量が 4000ml 未満では実施されず、4000ml 群の 23%、5000ml 群の 43% で実施されていた。4000ml 以上の出血量があり RCC 8 単位を投与された症例における RCC:FFP 比の平均は約 1.6 であったが、一部の症例ではフィブリノゲン (Fbg) 値は 150mg/dl 未満であった。これらの症例では血小板輸血が実施されたにも拘わらず血小板値が 10 万/ $\mu$ l 未満であった。

分娩時出血量が 4000ml 以上となる症例では産科DICを伴うことが多く、RCC:FFP比を 1.6 程度としても一部の症例ではF b g 値が低値に留まっていた。分娩時大量出血と産科DICとなった症例では、大量のFFP投与だけでなく、循環負荷を軽減するためにクリオプレシピテートやF b g 製剤が必要であることが示唆された。

#### A. 研究目的

術前からの出血性ショックや術中の大量出血は、術中の心停止や手術死亡、永久的脳障害の重大な要因である。周術期の危機的出血に的確に対応するために、日本麻酔科学会および日本輸血・細胞治療学会が合同で 2007 年に「危機的出血への対応ガイドライン」を作成した。しかし、「危機的出血への対応ガイドライン」だけでは、日本において未だに妊産婦の重大な死因となっている周産期の危機的な出血に対しての対応が不十分であるという認識の下に、日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会、日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会、日本周産期・新生児医学会が 2010 年 4 月に「産科危機的出血への対応ガイドライン」が作成された。しかし、産科危機的出血時の輸血療法や、目標とする検査所見などについては、議論がある。帝王切開は分娩時の危機的出血、大量出血の重大な要因である。分娩時出血において単胎に対する帝王切開の分娩時出血量の 90 パーセントは 1500ml、多胎の場合は 2300ml と報告されている。そこで、帝王切開時の分娩時出血量が 2000ml 以上である症例について、その危険因子、自己血輸血および同種血輸血を含めた輸血療法について調査し、凝固系検査値や血小板数がどのように変化するかについて検討した。

#### B. 研究方法

2010 年～2011 年に順天堂医院、順天堂練馬病院および成育医療研究センターで実施された定時および帝王切開を受けた患者のうち、周術期出血量が 2000ml 以上であった患者の術前合併症、

出血量、輸血量、周術期血算および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。

分娩時出血量を、2000～3000ml (2000ml 群)、3000～4000ml (3000ml 群)、3000～4000ml (4000ml 群)、5000ml 以上 (5000ml 以上群) に分けて、術前および術当日の血算、フィブリノゲン値、プロトロンビン値 (PT)、PT-I NR、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)、フィブリン分解産物 (FDP)、アンチトロンビン III (AT III) 値などについて分析した。

#### C. (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は省いて処理を行った。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。

#### D. 研究結果

##### 1. 患者背景

帝王切開において分娩時出血量が 2000ml 以上の症例で、分析可能なデータが報告された 114 例について検討を行った。

患者背景を表 1 に示す。

表 1：患者背景

出血量	2000ml 群	3000ml 群	4000ml 群	5000ml 以上群
総数	81	13	13	7
平均出血量 (ml)	2326 ± 282	3354 ± 260	4352 ± 208	6821 ± 1749

年齢 (歳)	35.7 ± 4.5	36.6 ± 5.8	35.2 ± 4.3	37.6 ± 2.4
身長 (cm)	158.6 ±5.8	161.3 ± 4.8	159.5 ± 5.3	158.8 ± 4.2
体重 (kg)	65.8 ± 11.7	66.6 ± 8.8	64.8 ± 6.9	63.9 ± 16.7

4群間で年齢、身長、体重に有意差はなかった。患者平均年齢は35～38歳であり、比較的高齢の患者が多いことが特徴であった。

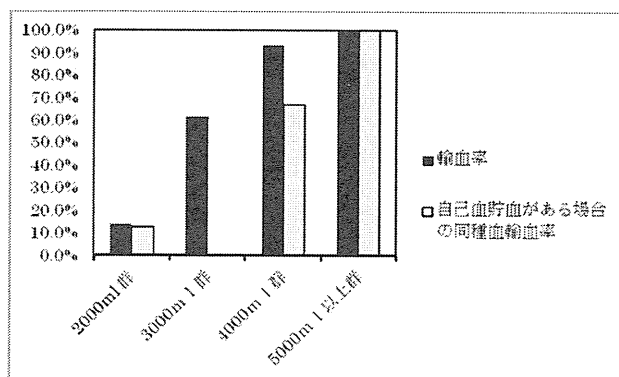
5000ml以上群における出血量は5156mlから10140mlの間に分布し、中央値は6300mlであった。

## 2. 輸血率

出血量により、輸血回避率には大きな差があった。全前置胎盤や低置胎盤、巨大子宮筋腫合併症例など、分娩時出血量が多くなることが予測される症例では、400～1600mlの自己血貯血が実施されていることが多かった。

自己血貯血及び同種血輸血を含めた輸血率および自己血貯血がある場合の同種血輸血率を図1に示す。

図1：輸血率および自己血貯血がある場合の同種血輸血率



出血量が増加するにつれ、輸血率も上昇し、5000ml以上群では100%となった。2000ml群での輸血率は約14%、3000ml群での輸血率は約

63%であり、通常の外科手術における輸血率よりは低かった。自己血貯血がある場合、3000mlまでの出血では、ほとんど同種血輸血を回避することができた。しかし、5000ml以上の出血がある場合には、自己血貯血(最大1600ml)があっても同種血輸血は回避できなかった。

## 3. 輸血量

2000ml群では輸血率も低く、RCCおよびFFPの輸血量は4単位未満であった。4000ml群では、RCC輸血量は中央値で9単位(範囲2～24単位)、FFP輸血量は中央値で10単位(範囲4～54単位)であった。5000ml以上群では、RCC輸血量は中央値で13.8単位(範囲3～23単位)、FFP輸血量は中央値で17単位(範囲8～49単位)であった。2000ml群および3000ml群では血小板輸血は実施されなかった。4000ml群では、血小板輸血は3例(23.1%)で実施され、中央値は10単位(範囲10～30単位)であった。5000ml以上群では、血小板輸血は3例(42.9%)で実施され、中央値は10単位(範囲10～30単位)であった。

## 4. 術前術後の血算および凝固系検査値

表2に群ごとの血栓および凝固系検査値を示す。すべての群において、術後ヘモグロビン(Hb)値と術前値と比較して有意に低下していた。術後血小板数は4000ml群を除いてすべての群で術前値と比較して有意に減少していた。血小板数が10万/ $\mu$ l未満であったのは、2000ml群で2例、3000ml群で1例、4000ml群で1例、5000ml以上群で4例であった。

術前値と術後値を比較した場合、PT-INRが有意に増大していたのは、2000ml群のみであった。

術前フィブリノゲン(Fbg)値は非妊娠時の一般値に比較して上昇していた。Fbg値もすべての群において、術後測定値は有意に低下していた。4000ml群の1例においてFbg値は69mg/dl

と大きく低下していた。この症例では、RCC 41単位、FFP 41単位、濃厚血小板液10単位が輸血されていた。5000ml以上群では2例でFbg値が150mg/dlであった。1例は20単位、もう1例は22単位のFFP投与を受けていた。

### 5. FDP, ATⅢ

すべての群においてFDPが10 $\mu$ g/dl以上に上昇している症例があるほか、ATⅢ低下症例も認められた。2000ml群においても、FDPが10 $\mu$ g/dl以上に上昇している症例が16例あり、これらの症例でも産科DICが起きている可能性が示唆された。

表2：術前術後の血算および凝固系検査値

	2000ml 群	3000ml 群	4000ml 群	5000ml 以上群
術前Hb (g/dl)	10.7 ± 1.1	10.3 ± 0.9	10.5 ± 0.7	10.3 ± 1.8
術前Plt (万/ $\mu$ l)	23.0 ± 7.3	21.2 ± 6.3	25.2 ± 9.6	21.2 ± 7.3
術前 PT-INR	1.00 ± 0.11	0.97 ± 0.07	1.00 ± 0.10	1.02 ± 0.13
術前 aPTT(秒)	27.6 ± 3.9	29.4 ± 5.8	26.7 ± 2.4	26.7 ± 5.8
術前Fbg (mg/dl)	423 ± 107	410 ± 63	473 ± 102	391 ± 199
術後Hb (g/dl)	8.7 ± 1.5	8.2 ± 1.4	8.6 ± 2.1	8.1 ± 1.2
術後Plt (万/ $\mu$ l)	18.8 ± 7.0	15.8 ± 5.5	23.2 ± 12.1	10.2 ± 3.3
術後 PT-INR	1.08 ± 0.10	1.05 ± 0.14	1.19 ± 0.18	1.13 ± 0.11
術後aPTT (秒)	33.4 ± 6.2	33.0 ± 7.4	40.9 ± 14.1	32.9 ± 8.7
術後Fbg (mg/dl)	312 ± 99	265 ± 104	227 ± 87	219 ± 96

Hb：ヘモグロビン値，Plt：血小板数

Fbg：フィブリノゲン値

### E. 考察

帝王切開時には羊水込みとはいえ2000ml以上の出血症例はしばしば認められる。出血量が3000ml未満の場合には同種血輸血が必要になる頻度は低い。中井らは、外科手術の場合、出血量が2500～2999mlの場合の輸血率は87.5%、3000ml以上の出血量の場合の輸血率は96.8%と報告している(中井 祐一郎、橘大介、荻田 和秀、ほか；産科出血に対する輸血の実態と問題点の検討。産婦人科の実際 2009；57：2177-83)。同報告では、産科出血の場合、出血量が2000～2499mlの場合の輸血率は25%、2500～2999mlの場合の輸血率は50%と報告している。今回の調査では、出血量が3000～4000mlでも同種血輸血が必要な頻度は63%程度と低い。外科手術と帝王切開による輸血療法には差があることが示唆される。

前置胎盤や低置胎盤、子宮筋腫合併などの理由で自己血貯血が実施されている場合には、同種血輸血を回避できる可能性が高い。しかし、出血量が4000mlを超えると輸血率も高くなり、出血量が5000ml以上となると、自己血貯血が800～1600mlあっても同種血輸血は回避できなくなる。

輸血を必要としない症例がある一方、産科DICに陥った症例では、大量のRCCとFFPが必要となる。しかし、血小板輸血の頻度は出血量が4000ml以上となっても23.1%、5000ml以上でも42.9%と低い。

RCC10単位以上の大量輸血が必要となった症例は約31%、5000ml以上群では約86%と高くなった。4000ml群においてRCC/FFP比は1.1(中央値)であり、5000ml以上群においてはRCC/FFP比は1.2であった。RCC8単位以上が投与された症例に限ってみると、RCC/FFP比の平均は1.60であった。RCC/FFP比の最低値は0.77であった。

それでも、Fbg値は150mg/dl未満の症例が

存在した。4000ml 群で術後 F b g 値が 69mg/dl であった症例では、術前値は 348mg/dl であり、F F P 40 単位が投与されていた。R C C / F F P 比の高い症例ほど、F b g 値の低値、血小板数が 10 万/ $\mu$  l 未満など出血傾向を起こしうる要因が術後も残っていた。このように、F b g の正常化のために大量 F F P 投与が必要な症例があることは銘記すべきである。F F P 投与による循環血液量への負荷を考えると、クリオプレシピテートやフィブリノゲン製剤の使用が必要となる症例があると考えられる。

術後 F D P 値上昇や A T Ⅲ 低下、臨床症候などから産科 D I C が示唆される症例は、2000ml 群でも散見された。

## F. 結論

帝王切開では 2000～3000ml の出血例では輸血必要例は少ないが、一部産科 D I C を発症していることが示唆される症例が存在する。出血量が 4000ml 未満であれば自己血貯血により同種血輸血が回避される可能性が高い。4000ml 以上の出血例では輸血率が高くなり、自己血貯血が 800～1600ml 程度あっても同種血輸血を回避できる可能性は低くなる。出血量が 4000ml 以上となる症例では、R R C / F F P 比は平均でも 1.1～1.2 必要であった。R C C 輸血が 8 単位以上必要となる症例では、F F P 輸血量は R C C / F F P 比が 1.6 程度使用されていたが、それでも F b g 値が 150mg/dl 未満となる症例が存在した。産科大量出血例においては、輸血が必要になる場合には、F F P の大量投与あるいは、クリオプレシピテートや F b g 製剤によるフィブリノゲン供給が必要となることがあると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Inada E, Irita K, Tsuzaki K, Kino S, Inaba S: Strategies for blood transfusion in critical bleeding. ISBT Science Series,

2009;4:161-6

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 手術医学 2011; 32: 20-25
- 8) 稲田英一: 緊急手術患者に対する輸血の実際. 外科治療 2011; 104: 264-272
- 9) 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 麻酔科医・集中治療医に必要な血液凝固、線溶系が分かる本、武田純三、田中健一編集、真興交易医書出版部、東京、2011 年、pp.99-106
- 10) 稲田英一: 危機的出血への対応ガイドライン. 看護師のための臨床輸血: 学会認定・輸血看護師テキスト、学会認定・輸血看護師制度カリキュラム委員会編、中外医学社、東京、2011 年、pp.11-20
- 11) 稲田英一: 緊急輸血と大量輸血. スタンダード輸血検査テキスト、認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会編、医歯薬出版株式会社、2011 年、pp.211-218

### 2. 学会発表

- 1) 稲田英一: 術中大量出血時の麻酔科医の役割 (シンポジウム)、第 57 回日本臨床検査医学会学術集会、東京、2010 年 9 月
- 2) 稲田英一: 危機的出血への対応. 第 35 回日

本血液事業学会総会、浦和市、2011年10月

- 3) 稲田英一：産科麻酔における危機管理：日本麻酔科学会の取り組み。日本臨床麻酔学会第31回大会、那覇市、2011年11月

H. 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  
総合研究報告書

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：周産期大量出血では、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。まず初年度は周産期大量出血で発生する凝固障害の要因について検討を行い、他領域の出血に比べて早期より凝固障害が発生し、その本態が血中フィブリノゲンの低下であることをしめした、次にフィブリノゲン補充のためには、FFP 投与では投与までの時間がかかることから、乾燥ヒトフィブリノゲン投与を行いその有用性を検討し、有用であることを示した。さらに、①産科 DIC による止血困難な大量出血に対する抗 DIC 療法で乾燥ヒトフィブリノゲン投与を優先するプロトコールを定め、その有用性について検討した。あわせて産科自己血貯血中のフィブリノゲン濃度を貯蔵中の時間経過での変化を調べた。本プロトコールによる管理は、FFP の使用量を有意に減少させ、RCC の使用量も少なくする傾向を示した。妊婦血液から採取した自己血には、フィブリノゲンが多く含まれ、貯血期間中も軽度の濃度低下のみであったフィブリノゲン投与を優先して DIC 管理することは、輸血量を減少させる。また産科自己血は DIC を予防するために必要なフィブリノゲンが含有しており、積極的に取り入れることで、術中の産科 DIC の予防に寄与できる。

A. 研究目的

産科 DIC は線溶亢進型 DIC の代表的疾患で、大量出血のために妊産婦死亡の原因となる。しかし、これまで産科 DIC スコアはあったものの、凝固因子低下の本態があきらかになっておらず、標準治療のガイドラインも策定されていないことから、大量輸血やガベキサートメシル酸塩の投与など各施設での対応はまちまちであった。そこで、本研究では、まず①産科 DIC の本態を明らかにするために、大量出血例の凝固検査を後方視的に検討する、②標準的な凝固因子補充のための FFP

輸血に加え乾燥ヒトフィブリノゲン投与を行い、その有用性について検討する、③さらにその結果より、乾燥ヒトフィブリノゲン投与を FFP に優先して投与することにより、安全に管理可能であるか検討する、④分娩時大量出血に備えて行う妊婦自己血輸血が産科 DIC の予防に有用であるかを検討する、という 4 項目について、検討を行った。

B. 研究方法

① 埼玉医科大学病院で管理した、産科 DIC 症例



の診療録より、DIC 治療管理直前の血液凝固系検査結果を詳細に検討し、産科 DIC の凝固系検査結果を主に凝固異常が先行する消費性凝固障害と出血により凝固因子が枯渇することによって発生する、枯渇性凝固障害に分類して検討を行った。また、産科 DIC で止血困難となったために摘出した子宮脱落膜の組織を詳細に検討し、胎盤剥離面からの出血による凝固因子の消費について、検討を加えた。

② 次に FFP 投与の補助的な治療として、乾燥ヒトフィブリノゲンを産科 DIC 症例に投与し、その有用性について検討を行った。その際の輸血製剤使用量や凝固因子補充のためにかかった時間についても検討した。

③ 上記プロトコールでその有用性が確認された乾燥ヒトフィブリノゲン投与を産科 DIC の管理プロトコールを作成し（別紙 図 1）、FFP に優先させて使用することの有用性と輸血使用量について検討した。

④前置胎盤等で分娩時の大量出血が予想される妊婦の自己血貯血時に、貯血血液の一部の提供を受けて、凝固因子濃度を測定した。

（倫理面への配慮）

乾燥ヒトフィブリノゲンの適応外投与、産科 DIC の管理プロトコールについては、それぞれ研究開始前に埼玉医科大学病院 IRB に申請し、承認を得た。

妊婦自己血中凝固因子の測定についても妊婦 10 例、対照として婦人科手術に備えた貯血患者 10 例より血液の提供を受けて、凝固因子を測定する研究に対しても、研究開始前に埼玉医科大学病院 IRB に申請し、承認を得た。

さらにいずれも研究についても、管理プロトコール、フィブリノゲンの適応外投与、貯血血液内の凝固因子を測定する以前に、妊産婦（患者本人が十分な意思を表明できない状態の場合は家族）より署名による同意を得て施行した。

## C. 研究結果

① 埼玉医科大学病院の診療録より、分娩時の出血量と輸血使用量（RCC）には相関がみられなかった（図 1）。一方、出血量と凝固障害については、DIC 基礎疾患のない群では、出血量が 3000mL 以上で、凝固障害の発生数が増加する。

（表 1）しかし DIC 基礎疾患を有する群では、出血量に関わらず、凝固障害が発生することが明らかとなった（表 2）。日赤が定める PT, APTT, フィブリノゲン 3 項目の FFP 投与基準を超えた全例で、フィブリノゲン濃度が基準を超えていた。さらに、周産期大量出血では、DIC 基礎疾患がなくても、線溶系マーカーである D-dimer が上昇しており（図 2）、組織学的検討では、胎盤剥離部分の子宮脱落膜では、血栓形成がみられた（図 3）。この微小血栓が凝固因子の消費に関与している可能性が示唆された。

② 病院 IRB の認可を受け、18 例に乾燥ヒトフィブリノゲンの投与を行った。主治医判定による有効性判定として、18 例中 12 例が Good response, 4 例が Moderate response, 2 例が Poor response であった（図 4）。フィブリノゲン 4g 投与するための時間として、FFP では約 100 分かかったが、乾燥ヒトフィブリノゲンでは、約 25 分程度であった（図 5）。乾燥ヒトフィブリノゲン投与に関連した有害事象はみられなかった。

③ ②の検討で、産科 DIC に対して有効であることが示されたため、乾燥ヒトフィブリノゲンを FFP に優先して使用した。産科 DIC 管理中の乾燥ヒトフィブリノゲン投与前後のフィブリノゲン値（図 6）、FFP 投与前後の PT（図 8）を比較することによって、乾燥ヒトフィブリノゲン、FFP によってどの程度凝固因子を回旋させるのかを検討し、産科 DIC 管理プロトコールを作成した（図 7）。このプロトコールにしたがって、10 例の産科 DIC 管理を行った。表 3、4 に示すように、凝固異常の程度、推定出血量には、フィブリ

ノゲン未使用群, ②の旧プロトコールに従って管理例, ③の新プロトコールの3群間で差は見られなかった. 産科DIC管理に使用した輸血製剤量は, 未使用群, 旧プロトコール, 新プロトコールで有意差を持ってFFPの使用量が減少した(図9). 新プロトコールで管理した例に乾燥ヒトフィブリノゲン投与に関連した有害事象の発生はみられなかった.

④ 妊婦10例から血液の提供を受け凝固因子測定を行うことができた. 凝固因子の測定は採取直後, 1, 3, 5週間後の合計4回測定を行った. 測定結果を図10-13に示す. また表5に採血直後と5週間後の各凝固因子の変化を%表示した. 凝固第V因子, 凝固第VIII因子, フォンビルプラント因子については, 貯血期間中に因子活性は, 著明な低下を示し, 5週間後には11-30%まで低下していた. 一方フィブリノゲンは5週間後でも81%( $359 \pm 82$  (mg/dL))と, 十分その濃度が維持され, 5週間後も通常のFFP中に含まれるフィブリノゲン濃度より高値を維持していた. ここでのフィブリノゲン測定はトロンビン時間法(Clauss法)を採用しているため, この濃度は生理活性も含んでいると考える.

#### D. 考察

産科DICは線溶亢進型のDICで, 著明な出血傾向を示し, 妊産婦死亡の原因ともなる. 日赤が示すFFPの投与基準は, 血中フィブリノゲン濃度100mg/dL未満であるが, 胎盤剥離部の子宮脱落膜からの出血は, 子宮収縮と凝固系によって, 制御され, 低フィブリノゲン血症で子宮は弛緩するため, 産科DICスコアでは, 血中フィブリノゲン濃度150mg/dL未満で加点されるように, 血中フィブリノゲンは, 他領域の手術より高い濃度を必要とする. さらに, 他領域の手術では通常凝固因子の枯渇による不足で, 凝固異常が発生するが, 産科出血では常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症に代表されるように, 凝固因子が消費されDICが先

行し, 凝固障害を起こすため他領域より少量の出血でも, 凝固因子が不足して止血困難となる.

したがって, 他領域より少量の出血でも産科DICスコアでDICと診断されたら, 凝固因子を短時間に補充することが, 肝要である. 通常凝固因子の補充はFFPで行われるが, 濃縮製剤でないFFPは, 補充までに時間がかかるだけでなく, 産科DICの患者は, 緊急搬送されることが多く, 血液型判定, RCC・FFPの払い出しなど, 病院輸血部門が混乱した状態で, 治療をすることになる. 安全な輸血業務の遂行のためにも, 血液型判定が要らず, 融解の必要がなく, 短時間で投与することができる乾燥ヒトフィブリノゲンによる産科DICの管理は, 有用であることを我々の研究で明らかとした.

さらに「これまではあくまでFFPの補助治療として, 乾燥ヒトフィブリノゲンを使用してきたが, 病院IRBの認可を受けて, FFPより優先的に投与するプロトコールを作成した. このプロトコールでは, まだ10例しか管理していないため, その効果と安全性の証明には至っていないが, 現在のところ抗DIC治療には有効であり, 有害事象も認められていない. さらにFFPの使用量も減少させることができ, RCCの使用量も減少させる傾向がみられた.

今後重篤な有害事象の発生がみられなければ, このプロトコールを継続し, 旧プロトコールと同数の管理を行うようになった時点で, 論文化を予定している.

しかし, 現在のところ乾燥ヒトフィブリノゲンは, 後天性低フィブリノゲン血症に対する適応はなく, 病院IRBの認可を受けて使用する当院のように特殊な施設でのみ, 使用可能な薬剤である. 今後適応拡大が期待されるが, 現状では一般の施設では使用できない. そこで今年度は近年広がりつつある産科自己血貯血中の凝固因子を貯蔵自己血バックの中で測定し, 凝固因子の補充に役立つのかについて, 検討を加えた. その結果5週間貯蔵した妊婦自己血の中には, 凝固第V因子, 第

VIII因子、フォンビルブラント因子は低く、凝固因子の補充には不十分であるが、フィブリノゲンは5週間の貯血でも高濃度を維持し、妊婦自己血を600mL貯血すれば、返血時に2.4gのフィブリノゲンを投与できる。昨年度の検討で明らかとしてフィブリノゲン投与による血中濃度の上昇は40mg/dL/フィブリノゲンgであることから、600mLの自己血を返血すると約100mg/dLの血中フィブリノゲン濃度を上昇できる。これは我々が策定した産科DIC管理プロトコールでフィブリノゲン濃度が100-150mg/dLと低下した際に投与する乾燥ヒトフィブリノゲンより多い量が含まれている。産科DICの予防・初期治療に有用であると考えられた。現在、妊婦自己血の対照となる婦人科手術に備えた自己血貯血中を収集して測定しており、対照との比較ができれば、論文化させる予定である。

#### E. 結論

産科DICの多くは、低フィブリノゲン血症であり、フィブリノゲンを急速に投与することにより、DICより回復することが可能となる。乾燥ヒトフィブリノゲンは、急速投与に適した製剤であり、救急搬送された患者への投与にも有用な治療法である。しかし、現在のところ先天性無フィブリノゲン血症にのみ適応があるため、一般の診療機関では使用できない。現状ではクリオプレシピテートなどで代用し、また産科自己血輸血は、DICの予防および初期治療に有効であることが期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 板倉敦夫：前置癒着胎盤の管理 産婦人科治療, 99 : 233-238, 2009
2. 板倉敦夫：癒着胎盤・前置胎盤 産婦人科の実際, 58 : 64-70, 2009
3. 板倉敦夫：一次止血と妊産婦の搬送 救急・集中治療, 21 : 1225-1229, 2009

4. Iwata A, Murayama Y, Itakura A, et al. Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta. J Obstet Gynaecol Res. 2010 ; 36:254-9.
5. 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
6. 板倉敦夫：産科診療のリスクマネジメント 産婦人科治療, 100 : 489-493, 2010
7. 板倉敦夫：既往子宮手術のリスク評価と管理 臨床婦人科産科, 64 : 1419-1423, 2010
8. 板倉敦夫：子宮筋腫核出術後の安全な妊娠・分娩管理は 産科と婦人科, 79 : 307-311, 2012

#### 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

#### H. 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 分娩時大量出血(DIC基礎疾患なし)

原疾患	推定出血量	Hb.	pH	APTT	PT%	PT INR	Fib.	D-dimer	RCC	FFP	PC
胎盤遺残	1200	8.0	155	35.5	72	1.25	200	0.28	2	0	0
血管破綻	1700	5.6	146	58.2	73	1.25	213	9.47	4	2	0
弛緩出血	1700	8.0	126	38.9	67	1.32	208	32.4	6	6	0
弛緩出血	1990	8.0	200	37.7	75	1.14	445	2.34	4	0	0
弛緩出血	2000	3.8	153	79.5	85	1.11	256	6.12	8	12	0
弛緩出血	2000	6.7	157	50.2	85	1.11	256	6.12	6	0	0
弛緩出血	2000	7.4	339	41.3	70	1.3	343	2.35	4	0	0
前置胎盤	2310	6.7	213	36	80	1.17	202	4.49	2	0	0
子宮内反	2600	9.8	123	39.6	56	1.51	125	>40	6	6	0
弛緩出血	3000	4.7	101	150	75	1.45	50	>40	12	6	20
弛緩出血	3500	10.8	42	125	25	3.22	75	10.2	73	46	40
子宮内反	4000	6.7	89	150	20	4.1	74	9.15	7	6	0
前置胎盤	5000	3.9	114	29.6	58	1.6	77	20	22	30	30
前置胎盤	7655	5.5	111	64.7	46	1.62	123	3.86	16	10	0

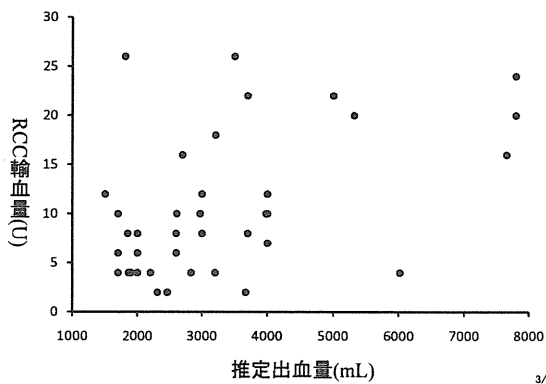
産科DICスコア加点 FFP投与基準 1/60

表2 分娩時大量出血(DIC基礎疾患あり)

原疾患	推定出血量	Hb.	pH	APTT	PT%	PT INR	Fib.	D-dimer	RCC	FFP	PC
早期剥離	565	9.0	190	35.9	69	1.32	120	23.7	4	6	0
DIC型後産期	1000	10.7	179	59.2	54	1.63	72	20	6	10	0
DIC型後産期	1000	5.1	109	38.5	37.9	1.84	76	87	4	5	0
早期剥離	1100	9.4	162	45	68	1.32	137	29.3	2	6	0
早期剥離	1100	7.3	320	31.9	86	1.11	287	27.7	2	0	0
早期剥離	1370	12.9	88	43.8	65	1.27	126	29.3	2	6	0
早期剥離	1750	3.9	37	46.4	42	1.98	78	20	16	25	10
早期剥離	2000	6.0	94	34.3	45	1.88	52	20	7	5	0
DIC型後産期	2000	6.6	64	37.1	72.8	1.29	55	28	28	30	20
早期剥離	2000	5.6	165	38.3	49	1.69	77	>40	6	4	0
早期剥離	2685	6.7	96	49.9	41	1.97	<50	>40	8	6	0
早期剥離	3100	4.8	67	150	77	6.55	<50	>40	20	10	30
早期剥離	3320	12.8	104	47.3	43	1.91	<50	>40	8	16	0
早期剥離	3790	10.1	191	43.2	36	2.17	<50	>40	14	6	0
早期剥離	4000	7.4	26	42.5	32	2.5	<50	>40	12	4	10
羊水塞栓症	7550			41.9	53	1.6	93	16.8	10	20	0

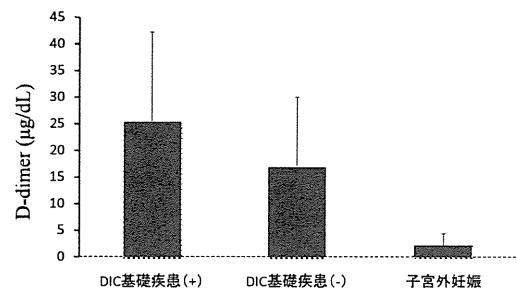
産科DICスコア加点 FFP投与基準 2/60

図1 推定出血量とRCC輸血量



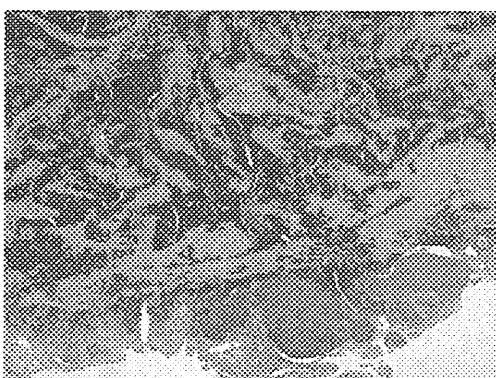
3/60

図2 DIC基礎疾患がなくても、産科出血ではD-dimerが上昇する。



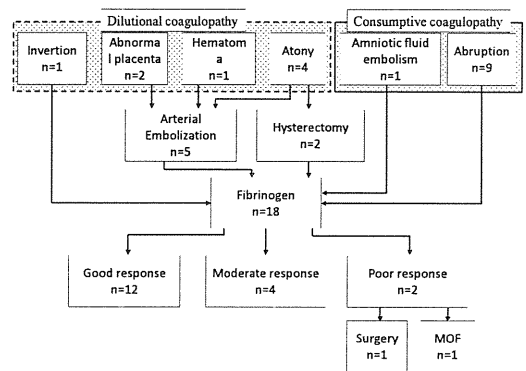
4/60

図3 子宮前壁内腔面(下部は脱落膜)



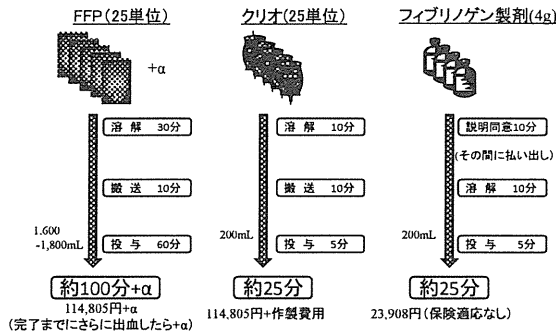
5/60

図4 フィブリノゲンHT投与の予後



6/60

図5 フィブリノゲン4g投与に必要な薬剤



7/60

図6 フィブリノゲンHT投与による血中Fib.の変化

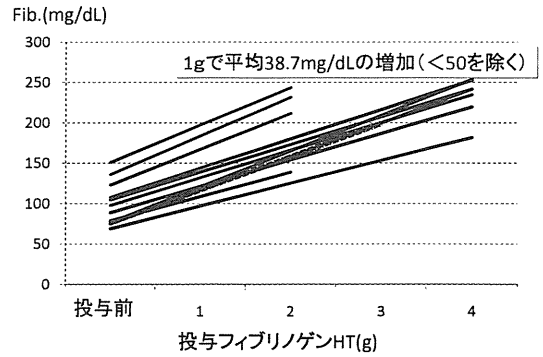
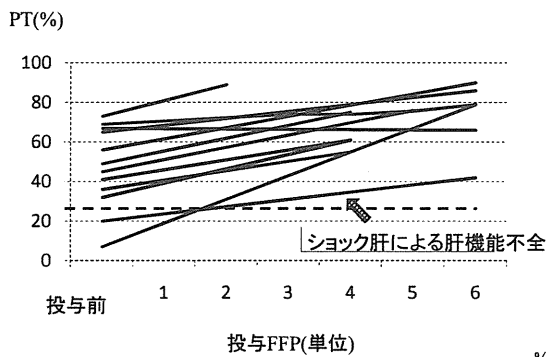


図7 FFP投与によるPT(%)の変化



9/60

図8 産科DICの管理プロトコール

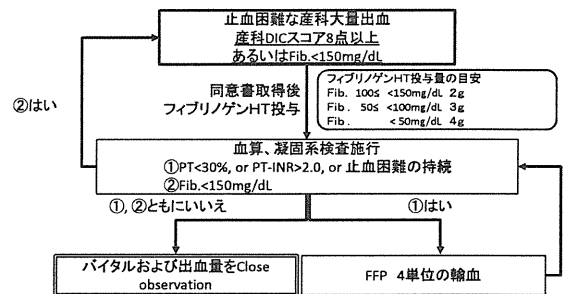


表3 DIC管理前の検査値

	フィブリノゲン未投与 (N=9)	フィブリノゲン投与(旧プロトコール)(N=18)	フィブリノゲン投与(新プロトコール)(N=10)
Hb (g/dL)	7.1±1.7	6.5 ± 2.7	7.3±3.2
フィブリノゲン (mg/dL)	81±13	84±30	98±37
PT(%)	55±11	47±21	52±16

表4 推定総出血量 (mL)

フィブリノゲン未投与 (N=9)	フィブリノゲン投与(旧プロトコール)(N=18)	フィブリノゲン投与(新プロトコール)(N=10)
2018±1305	3097±1856	2796±1603

図9 産科DIC管理に使用した輸血製剤量

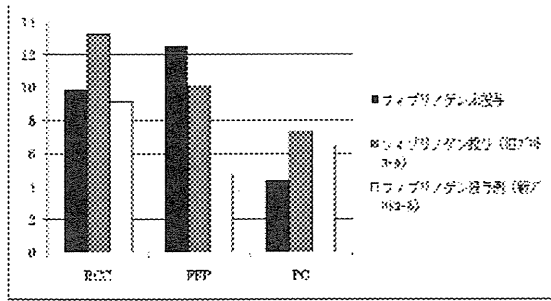


図10 自己血中の凝固第V因子活性の推移

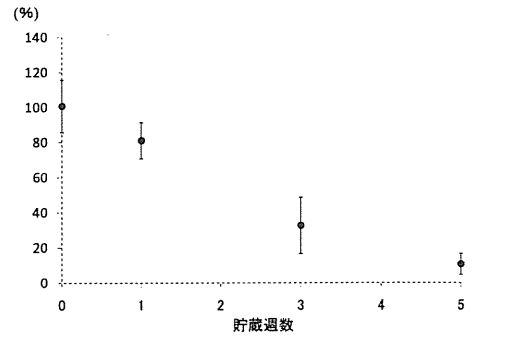


図11 自己血中の凝固第VIII因子活性の推移

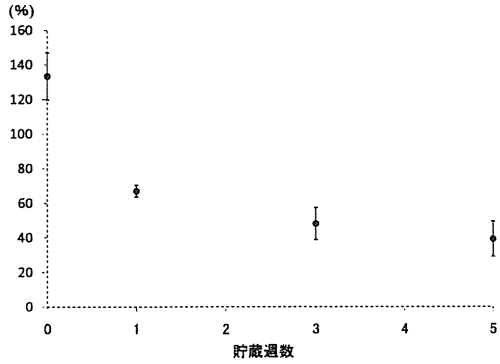


図12 自己血中のフォンビルブラント因子活性の推移

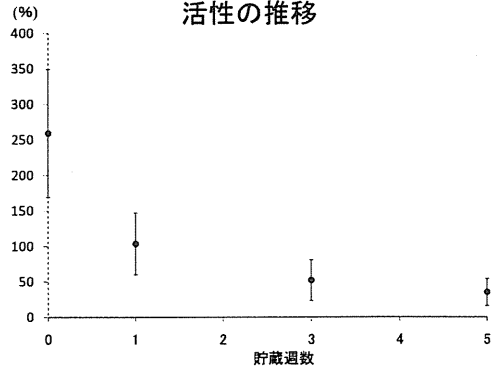


図13 自己血中のフィブリノゲン濃度の推移

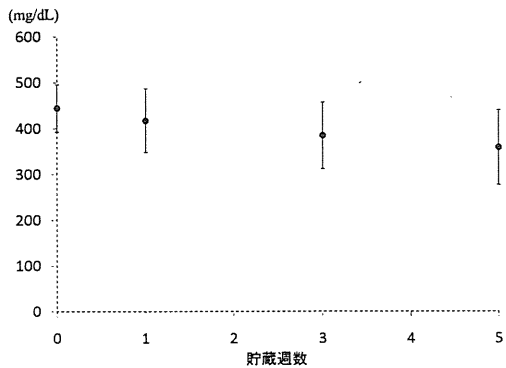


表5 採血直後と5週間後の凝固因子の変化 (%)

凝固第V因子活性	凝固第VIII因子活性	フォンビルブラント因子	フィブリノゲン
11%	30%	14%	81%

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  
総合研究報告書

「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 前 名古屋大学医学部附属病院心臓外科 教授  
(現 天理よろづ相談所病院 院長)

研究協力者 荒木善盛 名古屋大学医学部附属病院心臓外科

研究要旨

心臓手術や胸部大動脈手術における術中の凝固能破綻に起因する大量出血に対して、適切な凝固系管理に基づく凝固機能の改善を計ることが輸血量の軽減につながるかどうかを検討した。まず、過去 5 年間の胸部大動脈手術においてフィブリノゲン製剤を投与した 117 例を検討した。結果、ほとんどの症例でフィブリノゲン値 150mg/dl 以下の低フィブリノゲン血症を認め、外科的止血困難症例であった。次に過去 1 年間での人工心肺使用開心術および胸部大動脈手術全体におけるフィブリノゲン製剤使用例の使用状況を検討した。術中フィブリノゲン使用頻度は、全体症例の 24.6%と高率であった。とくに胸部大動脈症例は内訳の 52.3%と高い使用頻度であった。また術中最低フィブリノゲン値が 150mg/dl 以上であっても、術野で著明な出血傾向を認め、今後フィブリノゲン値が低下するであろうと予測された場合は、早めの投与も考慮される傾向にあることが示唆された。

A. 研究目的

人工心肺使用開心術および胸部大動脈手術において、術中の凝固能破綻に対する適切なフィブリノゲン製剤の投与によって、凝固能の改善を測り輸血量の軽減に寄与することがこれまでに報告された。特に胸部大動脈手術では、長時間の人工心肺に加えて低体温法を併用するために、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。この場合外科的止血操作では止血は困難であり、凝固因子の補充による凝固能の改善と適切な血小板が期待されるが、現在のところ適

正な投与指針はない。本研究では、胸部大動脈手術におけるフィブリノゲン製剤の使用効果と、人工心肺使用開心術および胸部大動脈手術において実際の術中フィブリノゲン製剤の使用状況を検討した。

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。つぎに2010年6月より2011年5月までの1年間に名古屋大学附属病院心臓外科で施行した人工心肺使用開心術あるいは胸部大動脈手術の195例における、術中でのフィブリノゲン製剤の使用状況を手術種類別に、そして術中最低フィブリノゲン値と使用量の関係について検討した。

(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。

人工心肺使用症例195例のうち、術中にフィブリノゲンを使用した症例は48例(24.6%)であった。内訳は、胸部大動脈手術65例中34例(52.3%)、弁膜症手術95例中9例(9.5%)、冠動脈手術120例中4例(3.3%)であった。フィブリノゲン製剤の平均使用量は $5.29 \pm 6.81$  (2-18)gであった。術中最低フィブリノゲン値とフィブリノゲン使用量との関係は、1-50mg/dl: 15.7g: 3例, 51-100mg: 5.0g: 4例, 101-150mg/dl: 5.1g: 30例, 151-200mg/dl: 2.88g: 7例, 201mg/dl<: 3.75g: 4例であった。最低フィブリノゲン値1-50mg/dlの3例は、解離性大動脈瘤破裂、弁膜症手術での人工心肺離脱困難例、胸腹部解離性大動脈瘤手術でいずれも長時間人工心肺使用例であった。

### 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。

人工心肺使用症例での術中フィブリノゲン使用は保険償還されない製剤にもかかわらず使用頻度は高いと考えられた。特に胸部大動脈手術症例で高率に使用した。フィブリノゲン製剤の術中使用に当たっての明確な基準は設けられていないが、最低フィブリノゲン値150mg/dl以下での使用が推奨されている。しかしながら、150mg/dl以上であっても、術野で著明な出血傾向を認め、フィブリノゲン値が今後低下するであろうと予測された場合は、早めの投与も考慮される傾向にあることが示唆された。

### 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。人工心肺使用開心術や胸部大動脈手術では、凝固能が破綻すると予想される症例に対してフィブリノゲン製剤の使用頻度が増加している。術中最低フィブリノゲン値が150mg/dl以下に満たない症例に対しても、未然にフィブリノゲ



ンを投与することで凝固能の破綻を速やかに回復させる傾向があることが示唆された。

## 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-（山本晃士、西脇公俊、加藤千秋、花井慶子、菊池良介、柴山修司、柳野正人、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）

・ 心臓大血管手術における術中自己血回収装置の有効使用に関する検討（寺澤幸枝、碓氷章彦、大島英揮、吉住朋、桑原史明、岡田正穂、田中啓介、荒木善盛、成田裕司、上田裕一・第 54 回関西胸部外科学会学術集会・2011 年 6 月）

## H. 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

総合研究報告書（平成 21 年－平成 23 年総括報告）

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－

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

藤田 靖之 大北 裕

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 32 例を後ろ向きに調査した結果、手術は胸部大動脈手術（胸腹部大動脈手術を含む）（21 例：65.6%うち急性大動脈解離 10/21 例：47.6%，慢性大動脈解離 4/21 例：19.0%，大動脈瘤 6/21 例：28.6%，大動脈弁輪膿瘍 1/21 例：4.8%）と最も多く、次いで、弁置換術（6 例：18.8%）、その他（5 例：15.6%うち腹部大動脈瘤破裂 2 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  $102.6 \pm 43.8$  mg/dl、使用量は平均  $2.1 \pm 0.7$  g であった。投与後濃度は  $180.6 \pm 40.4$  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。さらに、今回、胸部大動脈手術（胸腹部大動脈手術を含む）について、術中止血治療としてフィブリノーゲン濃縮製剤を用いていなかった 2008 年 7 月以前 4 年間のデータを遡り、術中に赤血球製剤 20 単位以上の大量輸血を行った症例のうち、EuroSCORE II のマッチする症例を対照群として術中および術後の輸血量を検討した。しかし、術中および術後における輸血量に有意な差は認められなかった。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は認められ、一方、血小板数は術前値に比べて、有意に減少していたことから、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。しかし、術中大量出血に対するフィブリノーゲン濃縮製剤の有効性を証明するには、投与基準および投与量を明確に設定した上での前向き調査が不可欠であると考えられる。

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ない。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ゲン値であり、臨床的にも高フィブリノゲン値を示す患者において低フィブリノ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12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32例のカルテ調査を行った。さらに、胸部大動脈手術（胸腹部大動脈手術を含む）について、術中止血治療としてフィブリノーゲン濃縮製剤を用いていなかった2008年7月以前4年間のデータを遡り、術中に赤血球製剤20単位以上の大量輸血を行った症例で、2008年8月以降の術中にフィブリノーゲン濃縮製剤を用いた症例とEuroSCORE IIのマッチする症例を抽出し術中および術後の輸血量を検討した。

### 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®）1-4g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多重比較はDunnnett法を用いた。群間比較はカテゴリ変数については、chi-square testあるいはFisher's exact testを用い、連続変数についてはStudent's t testを用いた。統計解析はGraphPad Prism (version 5.00 for Windows; GraphPad Software, San Diego CA, USA)を用いた。

（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、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

### 1. フィブリノーゲン投与症例の検討

2008年8月から2011年12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32例であった。内訳は男性22例（68.8%）、女性10例（31.3%）、平均年齢は68.6±14.0（26-94）歳。緊急手術は17例（53.1%）、手術手技は（Table 1）に示すとおり、最も多かったのは胸部大動脈手術（胸腹部大動脈手術を含む）（21例：65.6%うち急性大動脈解離10/21例：47.6%、慢性大動脈解離4/21例：19.0%、大動脈瘤6/21例：28.6%、大動脈弁輪膿瘍1/21例：4.8%）、次い

で、弁置換術（6例：18.8%）、その他（5例：15.6%のうち腹部大動脈瘤破裂2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。

Table 1: Operative procedures

手術手技	n (%)
<b>胸部大動脈手術</b>	<b>21 (65.6)</b>
弓部全置換術	6 (18.8)
弓部全置換術+大動脈基部置換	1 (3.1)
弓部全置換術+下行大動脈置換	1 (3.1)
弓部全置換術+上行大動脈置換	2 (6.3)
+胸腹部大動脈置換	
弓部全置換術+冠動脈バイパス術	1 (3.1)
弓部部分置換術	2 (6.3)
弓部部分置換術+上行大動脈置換	2 (6.3)
弓部部分置換術+上行大動脈置換	1 (3.1)
+大動脈基部置換術	
下行大動脈置換術	1 (3.1)
大動脈基部置換術	1 (3.1)
胸腹部置換術	3 (9.4)
<b>弁置換術・CABG・左室形成術</b>	<b>6 (18.8)</b>
大動脈弁置換術	2 (6.3)
大動脈弁置換術+冠動脈バイパス術	1 (3.1)
大動脈弁置換術+僧帽弁置換術	1 (3.1)
僧帽弁置換術+三尖弁輪縫縮術	1 (3.1)
僧帽弁形成+三尖弁輪縫縮	1 (3.1)
+冠動脈バイパス術	
<b>その他</b>	<b>5 (15.6)</b>
腹部大動脈瘤	1 (3.1)
左室形成・修復術	1 (3.1)
胸部大動脈ステントグラフト挿入術	1 (3.1)
+冠動脈バイパス術	

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

Table 2: Intraoperative characteristics

	mean±SD or n(%)
<b>胸部大動脈手術群+弁置換術群 (N=27)</b>	
手術時間(min)	600.6±162.9
体外循環時間 (min)	255.5±102.8
最低直腸温 (°C)	26.8±5.8
術中 RCC 投与量 (単位)	28.1±15.8
術中 FFP 投与量 (単位)	30.6±22.6
術中 PC 投与量 (単位)	22.0±8.4
ICU 滞在日数(day)	18.3 ±27.1
出血再開胸	7/27 (21.9%)
術後 24 時間出血量(ml)	2161.0±1276.0
病院死亡	6/27 (22.2%)
多臓器不全	3
LOS	1
腸管壊死	1
感染瘤、食道瘻	1
<b>その他 (N=5)</b>	
手術時間(min)	500.2±188.4
術中 RCC 投与量 (単位)	45.4±39.0
術中 FFP 投与量 (単位)	34.8±30.5
術中 PC 投与量 (単位)	22.2±15.8
ICU 滞在日数(day)	5.6±5.3
出血再手術	0/4 (0%)
術後 24 時間出血量(ml)	2166.0±853.7
ドレーン留置例 (N=4)	
病院死亡	3/5 (60%)
MNMS	1
出血性ショック	1
腸管壊死	1

全32例の術前の血液凝固系検査値はFDP値平均45.4±57.8 μg/ml、D-dimer値平均23.7±27.2 μg/mlと高値を示し、血中フィブリノゲン値は242.4±107.9 mg/dl、特に胸部大動脈手術症例に