

においては FDP 値平均 $53.3 \pm 62.1 \mu\text{g/ml}$ 、D-dimer 値平均 $26.9 \pm 28.6 \mu\text{g/ml}$ と顕著であり、血中フィブリノゲン値は $255.8 \pm 114.5 \text{mg/dl}$ であった。術中赤血球輸血は全体平均 30.8 ± 21.3 単位、新鮮凍結血漿は 31.2 ± 23.4 単位、濃厚血小板製剤は 22.1 ± 9.5 単位であった (Table 2)。術中フィブリノゲン濃縮製剤使用量は平均 $2.3 \pm 0.8\text{g}$ であった。しかし、緊急手術症例が全体の 53.1% を占めることから、止血目的のフィブリノ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 21 例/32 例 (65.6%) であるこ

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 (Table 3、Figure 1)。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 21 例の術中赤血球投与量は平均 29.2 ± 17.4 単位、新鮮凍結血漿は 33.0 ± 24.7 単位、濃厚血小板製剤は 22.1 ± 7.5 単位であった。

Table3 : Time course of PT-INR , APTT, Plt counts and fibrinogen levels

Parameter	Mean \pm SD (n=21)			
	Baseline	Before fibrinogen concentrate therapy	After fibrinogen concentrate therapy	First postoperative day
PT-INR	1.45 ± 0.94		1.13 ± 0.15	1.09 ± 0.17
APTT (sec)	39.8 ± 27.4		42.9 ± 16.1	35.4 ± 14.5
Plt ($10^3/\mu\text{l}$)	16.3 ± 8.9		$6.4 \pm 1.8^{***}$	$5.8 \pm 2.1^{***}$
Fibrinogen (mg/dl)	$246.0 \pm 115.1^{***}$	102.6 ± 43.8	$180.6 \pm 40.4^{**}$	$237.7 \pm 75.8^{***}$

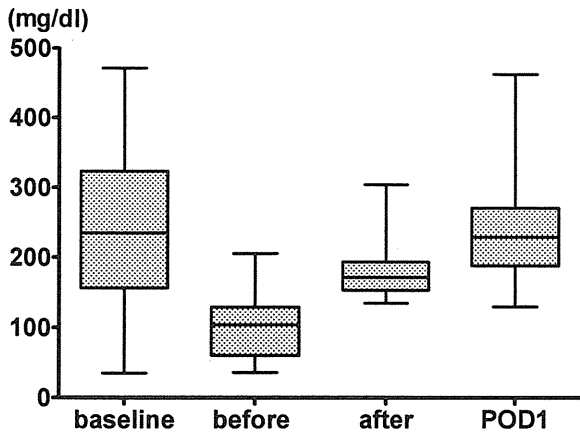
フィブリノゲン濃縮製剤投与前後において、平均血中フィブリノゲン値は有意に上昇を示し、PT-INR、APTT 値はほぼ術前値へと回復を認めた。一方、血小板数は術前値に比べ、有意な減少を認める。

p 値は PT-INR, APTT, Plt は Baseline との比較。Fibrinogen は Before fibrinogen との比較。*, $P < 0.05$; **, $P < 0.001$; ***, $P < 0.001$

とが判明した。これら内訳は、胸部大動脈手術 19 例 : 90.5 % (急性大動脈解離 9/19 例 : 47.4%, 慢性大動脈解離 4/19 例 : 21.1%、大動脈瘤 5/19 例 : 26.3 %、大動脈弁輪膿瘍 1/19 例 : 5.3 %)、弁置換術 2 例 : 9.5% であった。これら 21 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 $246.0 \pm 115.1 \text{mg/dl}$ 。術中フィブリノゲン濃縮製剤投与量は平均 $2.1 \pm 0.7 \text{g}$ であっ

最後に、術中にフィブリノゲン濃縮製剤投与が行われた患者の予後を調査した。病院死亡は例 9/32 例 (28.1%) であった。内訳は多臓器不全 3 例、腸管壊死 2 例、感染瘤 (大動脈食道瘻) 1 例、敗血症 1 例、MNMS 1 例、出血性ショック 1 例であった。

Figure 1: Plasma fibrinogen level



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。

2. フィブリノゲン投与群と未投与群との比較検討

術中止血治療としてフィブリノゲン濃縮製剤を用いた 32 例中、最も使用頻度の高かった胸部大動脈手術 (胸腹部大動脈手術を含む) 21 例のうち、術前後において血液凝固検査が適切に行われた 19 例 (フィブリノゲン投与群) を対象として、術中止血治療としてフィブリノゲン濃縮製剤を用いていなかった 2008 年 7 月以前 4 年間 (2004 年 8 月—2008 年 7 月) のデータを遡り、胸部大動脈手術 (胸腹部大動脈手術を含む) が行われた症例で術中に赤血球製剤 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 (対照群) を抽出し術中および術後の輸血量を検討した。

ただ、フィブリノゲン投与 19 例中、EuroSCORE II が 70 を超える 2 例については、対照群に該当する症例が存在しなかったために、除外することとした。

① 術前患者背景の比較

術前患者背景については、(Table 4) に示すとおり、年齢、性別、緊急手術の割合、急性大動脈解

離の割合、大動脈破裂の割合、術前 PT-INR 値、APTT 値および血中フィブリノゲン値は、両群間においてほぼ同等であった。血小板数については、有意差は認めないものの、フィブリノゲン群において低かった。

② 術中因子の比較

平均手術時間および平均体外循環時間において有意差はないものの、フィブリノゲン投与群において長かった。フィブリノゲン投与群での平均

Table 4: Preoperative characteristics

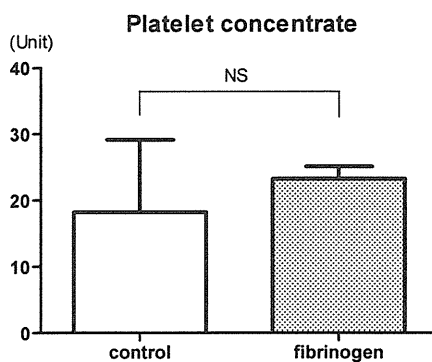
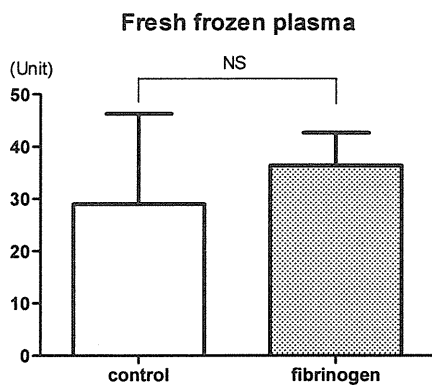
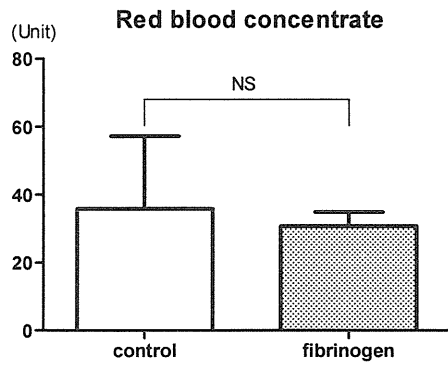
Variable	Control (n=17)	Fibrinogen (n=17)	p value
No. of patients	17	17	
Female gender (%)	11.8	29.4	0.5751
Age (year)	64.4±14.9	63.7±15.6	0.8849
Urgent surgery (%)	52.9	58.8	0.7203
Acute aortic dissection (%)	52.9	52.9	1.0000
Rupture (%)	17.6	11.8	0.7167
EuroSCORE II (points, mean±SD)	24.9±21.8	24.6±21.9	0.9634
PT-INR	1.31±0.69	1.25±0.49	0.7580
APTT (sec)	51.2±41.2	39.7±30.3	0.3802
Plt (10 ³ /μl)	18.3±4.4	14.8±6.4	0.0756
Plasma fibrinogen level (mg/dl)	235.0±126.2	224.8±110.6	0.8067

フィブリノゲン濃縮製剤の投与量は 2.1 ± 0.7 g であった。輸血量については、赤血球輸血は対照群とフィブリノゲン投与群の比較において、 35.8 ± 21.4 vs 30.8 ± 17.2 単位 ($p=0.4525$)、新鮮凍結血漿は 29.0 ± 17.4 vs 36.4 ± 25.4 単位 ($p=0.3335$) そして濃厚血小板製剤は 18.2 ± 10.9 vs 23.2 ± 7.7 単位 ($p=0.1319$) と両群間に投与量について有意差は認めなかった (Table 5, Figure 2)。

Table5: Intraoperative

Variable	Control (n=17)	Fibrinogen (n=17)	p value
Operation time (min)	579.9±163.5	631.2±189.5	0.4044
Operative procedures number, (%)			
Total arch replacement (TAR)	4 (23.6)	5 (29.4)	
TAR + Aortic root replacement	1 (5.9)	1 (5.9)	
TAR + Descending aorta replacement	0 (0.0)	1 (5.9)	
TAR + Ascending-Descending aorta replacement	1 (5.9)	0 (0.0)	
TAR + Aortic root replacement + Ascending aorta replacement	1 (5.9)	0 (0.0)	
TAR + Ascending aorta replacement + Thoraco-abdominal aorta replacement	0 (0.0)	2 (11.8)	
TAR + Coronary bypass grafting	1 (5.9)	0 (0.0)	
TAR + Aortic valve replacement	1 (5.9)	0 (0.0)	
Hemiarch replacement	1 (5.9)	2 (11.8)	
Hemiarch replacement + Ascending aorta replacement	1 (5.9)	2 (11.8)	
Hemiarch replacement + Ascending aorta replacement + Aortic root replacement	0 (0.0)	1 (5.9)	
Descending aorta replacement	0 (0.0)	0 (0.0)	
Aortic root replacement	0 (0.0)	1 (5.9)	
Thoraco-abdominal aorta replacement	6 (35.3)	2 (11.8)	
Extracorporeal circulation time (min)	232.4±75.1	266.2±123.9	0.3430
Minimum rectum temperature (°C)	23.47±5.2	24.1±5.2	0.7345
Transfusion of			
RCC (Unit)	35.8±21.4	30.8±17.2	0.4525
FFP (Unit)	29.0±17.4	36.4±25.4	0.3335
PC (Unit)	18.2±10.9	23.2±7.7	0.1319
Fibrinogen concentrate (g)	-	2.1±0.7	-

Figure 2: Number of units used during surgery



③ 術後

術直後に計測した血中フィブリノゲン値は対照群とフィブリノゲン投与群との比較では、 158.5 ± 44.2 vs 180.6 ± 43.9 mg/dl ($p=0.1522$)と有意差は認めないものの、フィブリノゲン投与群で高い傾向を示した。それに伴い、術直後 PT-INR および APTT もそれぞれ、 1.24 ± 0.17 vs 1.16 ± 0.13 ($p=0.1348$)、 55.7 ± 23.1 vs 40.5 ± 9.0 sec ($p<0.05$)と特に、APTT において有意にフィブリノゲン投

与群で低下を認めた。術後総輸血量については、赤血球輸血は対照群とフィブリノゲン投与群の比較において、 14.1 ± 19.3 vs 11.5 ± 9.9 単位 ($p=0.6433$)、新鮮凍結血漿は 10.3 ± 19.3 vs 11.5 ± 9.1 単位 ($p=0.8244$)そして濃厚血小板製剤は 8.3 ± 9.4 vs 6.2 ± 8.6 単位 ($p=0.5262$)と両群間に投与量について有意差は認めなかった (Table 6,

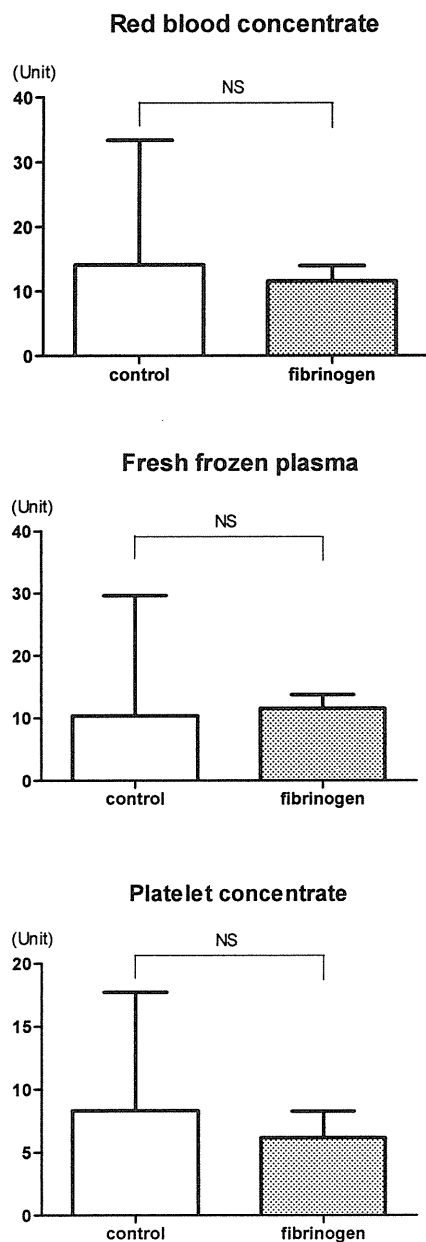
Table 6: Postoperative characteristics

Variable	Control	Fibrinogen	p value
RCC (Unit)	14.1 ± 19.3	11.5 ± 9.9	0.6433
FFP (Unit)	10.3 ± 19.3	11.5 ± 9.1	0.8244
PC (Unit)	8.3 ± 9.4	6.2 ± 8.6	0.5262
PT-INR	1.24 ± 0.17	1.16 ± 0.13	0.1348
APTT (sec)	55.7 ± 23.1	40.5 ± 9.0	0.0165
Plt ($10^3/\mu\text{l}$)	6.7 ± 3.4	6.5 ± 2.0	0.7874
Fibrinogen (mg/dl)	158.5 ± 44.2	180.6 ± 43.9	0.1522
Re-exploration for bleeding (%)	5.9	29.4	0.8266
ICU stay (day)	7.1 ± 5.3	9.6 ± 11.0	0.4291
Hospital stay (day)	77.5 ± 51.5	58.6 ± 47.0	0.2713
Hospital death number (%)	4 (11.8)	2 (23.6)	0.2840
Cause of death			
MNMS		1 (5.9)	
Hemorrhagic shock		1 (5.9)	
Intestinal necrosis		1 (5.9)	
Low output syndrome		1 (5.9)	
Pneumonia	2 (11.8)	0 (0.0)	

出血による再開胸率、ICU 滞在日数に両群間で有意な差は認められなかった。平均総在院日数は、有意差は認めないものの、対照群において長い傾向

が認められた (77.5 ± 51.5 vs 58.6 ± 47.0 日 ($p=0.2713$)). 入院死亡は対照群で 2 例 (肺炎 2 例)、フィブリノゲン投与群で 4 例 (MNMS 1 例、出血性ショック 1 例、低心拍出症候群 1 例、腸管壊死 1 例) であった。入院死亡率に両群間の有意差は認めなかった ($p=0.2840$) (Table 6)。

Figure 2: Number of units used after surgery



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 32 例を後ろ向きに検討した。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。しかし、術中および術後輸血量において対照群との比較で、有意な差が認められなかった。

本研究において、1) 後ろ向きの検討であること、2) 症例数が少ないこと、3) フィブリノーゲン濃縮製剤の投与前後において血液検査が適切に施行されていなかった症例があったこと、4) 術中の明確なフィブリノーゲン濃縮製剤の投与基準および投与量を設定していなかったことが問題点としてあげられる。

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。フィブリノーゲン濃縮製剤投与により、血中フィブリノ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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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 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。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おり、早期に止血を行うことは、患者予後改善に重要となる。

大量出血症例の実態を把握するために、大動脈外科周術期におけるフィブリノゲン値が出血量に与える影響についての前向き観察研究を実施した。人工心肺を用いた大動脈手術において、プロタミンリバーズ直後には、フィブリノゲン血中濃度は 150mg/dl 程度まで低下し、フィブリノゲン血中濃度の上昇により止血が促されていた。急性動脈解離や大動脈破裂症例では低フィブリノゲン血症（100mg/dl 以下）に陥る可能性が高く、この急性低フィブリノゲン血症の改善には、クリオプレシピテート（フィブリノゲン濃縮製剤）投与が効果的であった。

また、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した。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、術後出血量の減少につながる可能性が示唆された。

これらの結果を考慮し、フィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認を得るための治験実施に向けて、実施予定の各施設と、そのプロトコールの詳細について検討、協議を行った。今後、早期の治験実施に向けて研究を継続し、最終的に薬事承認を得ることにより、大量出血症例の予後改善に貢献したい。

A. 研究目的

日本麻酔科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。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、血小板数低下、血小板機能障

害が起こり、止血困難となりやすく、予期せぬ大量出血を来す症例が少なからず存在する。

止血機構として、血管損傷部位において、露出した内皮下組織に von Willebrand 因子が結合し、血小板粘着が誘導され、血小板の活性化とともに血栓が形成される（一次止血）。損傷部位に流

入した組織因子と活性化第VII因子の結合を契機に凝固因子の活性化が起こる。トロンビンが産生され、フィブリノゲンが不溶性のフィブリンに変換され、フィブリン塊を形成し、止血血栓が構築される（二次止血）。よって、一次止血障害には血小板輸血が、二次止血障害には凝固因子の投与が必要となる。しかしながら、一次、二次止血は相互に関連する。よって、大量出血時には、このようなメカニズムを考慮した止血対策が重要となる。

血小板数低下、血小板機能異常には、濃厚血小板製剤の投与が必須となるが、外科手術では、出血量の予測がしばしば困難であり、血小板製剤のタイムリーな供給体制の構築が重要となる。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 $3\text{万}/\mu\text{L}$ 、必要に応じて $5\text{万}/\mu\text{L}$ をトリガー値として、 $5\text{-}10\text{万}/\mu\text{L}$ 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 $10\text{万}/\mu\text{L}$ 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。

一方、希釈性、消費性凝固障害の中心的役割を果たしているのは、フィブリノゲンである。フィブリノゲンは、大量出血時にさまざまな凝固因子が低下する中で、最初に止血を維持するのに必要なレベルを下回る可能性が高い、凝固の最終段階として必須の凝固因子である。血小板数、血小板機能が十分保持され、凝固カスケードが活性化されても、最終段階のフィブリノゲンがなければ、十分な止血血栓を形成することが出来ず、止血困難に陥る。したがって、大量出血時の急性低フィブリノゲン血症に、いかに迅速に対応するかが、

大量出血時の重要課題となる。

しかしながら、心臓血管外科手術の大量出血時の希釈性、消費性凝固障害に対して、本邦においては新鮮凍結血漿（FFP）を用いてその改善を図らざるを得ない状況にある。厚生労働省が策定した輸血指針では、低フィブリノゲン血症（ $100\text{mg}/\text{dL}$ 未満）、PT-INR 2.0以上、APTT 2倍以上が、FFP投与の基準とされるが、FFPには、正常レベルの凝固因子（もしくは抗凝固剤で希釈されたレベル）しか含まれておらず、大量出血時の低フィブリノゲン血症を急速に改善させるには不十分となりやすい。また、低フィブリノゲン血症の急速な改善のためには、大量のFFPを短時間で輸血する必要があり、循環動態に与える影響や、肺障害など、その副作用に対しての懸念が生じる。このため、迅速に、ボリューム負荷をかけずにフィブリノゲンを補充するために、海外では、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤が用いられ、有効であるとの報告が多数なされている。クリオプレシピテートには、フィブリノゲン以外にも、その他の凝固因子（第VIII因子、第XIII因子）、粘着タンパク（von Willebrand 因子、fibronectin）が高濃度に含まれる。

本研究では、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ベースを用い、血小板輸血のトリガー値を血小板数 $10\text{万}/\mu\text{L}$ に設定し、かつフィブリノゲン値 $150\text{mg}/\text{dL}$ 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。さらに、大動脈外科手術患者を対象とし、大動脈外科周術期におけるフィブリノゲン値が出血量に与える影響について前向き観察研究を行った。加えて、上記結果を踏まえて、フィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認を得るための治験の実施可能性についても検討した。

B. 研究方法

1) 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

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。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）

上記研究は、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。

2) 大動脈外科周術期におけるフィブリノゲン値が出血量に与える影響についての前向き観察研究

大動脈外科周術期におけるフィブリノゲン値が出血量ならびに患者予後に与える影響について前向き観察研究を実施した。対象は、大動脈外科手術症例で、周術期（術前、術中、術後）に、定期的にフィブリノゲン値並びに出血量を測定した。出血量は、術野を十分洗浄、吸引した後、あらかじめ重量を測定したガーゼに出血を 5 分間吸収させたのち、術野から取り出し、その総重量を測定した。ガーゼの総重量から、あらかじめ測定しておいたガーゼの重量を差し引くことで、5 分間出血量を予測した。

（倫理面への配慮）

この研究は、倫理委員会の承認を受けた上で実施した。

3) フィブリノゲン濃縮製剤の大量出血症例に対する治験の実施計画

本研究の研究成果を受けて、フィブリノゲン濃縮製剤の大量出血症例に対する薬事承認を受けるための治験の実施可能性について検討した。

C. 研究結果

1) 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

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、血小板を使用することで、術後出血量が減少する可能性が示唆された。

2) 大動脈外科周術期におけるフィブリノゲン値が出血量に与える影響についての前向き観察研究

大動脈外科手術患者で急性大動脈解離でない待機手術例で、従来の新鮮凍結血漿を用いてフィブリノゲンを補充する輸血するストラテジを用いた場合、術中ヘパリンをプロタミンでリバース直後には、術前からフィブリノゲン濃度は平均で約半分（150 mg/dl）まで低下し、その後徐々に上昇し、200 mg/dl まで回復した。ただ、術直後

にフィブリノゲン値が 100 mg/dl を切っている症例では、フィブリノゲン値の回復が遅れていた。出血量については、フィブリノゲン値が一番低いプロタミンリバーシ直後に一番出血量が多く、フィブリノゲン値が上昇するにつれ、出血量が低下していた。

次に急性大動脈解離症例について、フィブリノゲン値の推移を検討したところ、フィブリノゲン値は術前から平均 164mg/dl と低下しており、術中のフィブリノゲン値は、平均で 109mg/dl と、出血に対するクリティカルなフィブリノゲン値である 100mg/dl に近い値であった。ただ、これら急性解離症例で、フィブリノゲン補正に新鮮凍結血漿ではなく、クリオプレシピテートを使用した症例では、術後、急速にフィブリノゲン値が回復していた。

したがって、これらの結果から、大動脈手術において適切な止血を得るためには、フィブリノゲンの血中濃度を早期に高めることが有効な手段であり、急速な低フィブリノゲン血症ないしはそれに陥る危険の高い症例にはクリオプレシピテートあるいはフィブリノゲン濃縮製剤が有効であることが示唆された。

3) フィブリノゲン濃縮製剤の大量出血症例に対する治験の実施計画

クリオプレシピテートより取扱いやその必要量の判断が簡便なフィブリノゲン濃縮製剤について、薬事承認を目指した治験を実施する方向で、実施予定の各施設と、そのプロトコルの詳細について検討、協議を行った。今後、早期の治験実施に向けて研究を継続していく予定である。

D. 考察

心臓血管外科領域、特に胸部大動脈瘤置換術などの大動脈外科手術は、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。特に、急性大動脈解離症例では、術中プロタミンでリバーシした直後には、平均血中フィブリノゲン濃度が、止血に

必要とされる 100mg/dl 前後となることが判明した。したがってこのような症例では、急速なフィブリノゲンの補充が必須となる。実際、急性大動脈解離でない待機手術例では、術中プロタミンでリバーシした直後は、平均フィブリノゲン血中濃度は 150mg/dl であり、その時期に出血量が最大となり、その後フィブリノゲン濃度が上昇するにつれて、出血量が減少していた。しかしながら、従来の新鮮凍結血漿を用いたフィブリノゲンの補充は、緩徐にしかフィブリノゲン血中濃度を上昇させることができず、フィブリノゲン血中濃度が 100mg/dl を切るところまで低下した症例では、新鮮凍結血漿のみでは、フィブリノゲン値の回復が遅れていた。一方、急性動脈解離症例で、フィブリノゲン血中濃度が 100mg/dl を切るところまで低下した症例でも、クリオプレシピテートを投与した症例では、急速なフィブリノゲン値の改善が認められた。よって、大動脈手術において適切な止血を得るためには、フィブリノゲンの血中濃度を早期に高めることが有効な手段であり、急速な低フィブリノゲン血症ないしはそれに陥る危険の高い症例にはクリオプレシピテートあるいはフィブリノゲン濃縮製剤が有効であることが示唆された。

加えて、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て、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、術後出血量

が減少する可能性が示唆された。

しかしながら、現時点において、本邦ではクリオプレシペレートならびにフィブリノゲン濃縮製剤は薬事法上の承認がない。そこで、フィブリノゲン濃縮製剤の承認を得るための治験の実施可能性を検討し、プロトコールについて参加予定各施設と検討、協議した。今後、早期の治験実施に向けてさらに検討を続けてゆく予定である。

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(クリオプレシペレート製剤を含む)を活用した効果的な止血指針が示され、これらの製剤が薬事承認されれば、本邦における大量出血症例の患者予後改善に大きく貢献するものと考えられる。

D. 結論

大動脈手術、特に急性動脈解離や大動脈破裂症例では大量出血に伴う低フィブリノゲン血症に陥る可能性が高く、これらの急性低フィブリノゲン血症の改善には、従来用いられてきた新鮮凍結血漿では不十分となりやすく、クリオプレシペレートやフィブリノゲン濃縮製剤投与が止血能改善に有効であることが示唆された。したがって、これら症例では、積極的にクリオプレシペレート製剤、濃厚血小板製剤を使用することで患者予後が改善される可能性がある。今後、これらの製剤の治験を実施し、薬事承認を得ることが、大量出血症例の予後改善に大きく貢献するものと思われる。

E. 研究発表

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* 97:240-246, 2009
- 2) 宮田茂樹. 小児心臓外科疾患と輸血. 小児輸血

療法研究会編、小児輸血マニュアル 宇宙堂八木書店、東京、2009、42-43.

- 3) 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
- 4) 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
- 5) 宮田茂樹. 心臓血管手術におけるリコンビナント活性型第 VII 因子製剤の適応. *Cardiovascular Anesthesia*. 2011; 15(1): 113.
- 6) 宮田茂樹. 人工心肺. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム 日本輸血・細胞治療学会編 2012 (in press)
- 7) 宮田茂樹. 心肺その他移植. 日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム 日本輸血・細胞治療学会編 2012 (in press)
- 8) 島田勝利、田中裕史、松田均、佐々木啓明、伊庭裕、宮田茂樹、荻野均. 術後輸血関連急性肺障害を来した胸部大動脈瘤の 1 手術. *日本心臓血管外科学会雑誌*. 2011; 40(4): 164-167. 学会発表
- 1) 宮田茂樹、阪田敏幸、佐々木啓明、角谷勇実、瀬口周、古田賢二、荻野均. クリオ製剤の調製. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会総会 埼玉, 2009
- 2) 宮田茂樹、佐々木啓明、阪田敏幸、角谷勇実、瀬口周、古田賢二、荻野均. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会総会. 埼玉, 2009
- 3) 宮田茂樹. 体外循環の抗凝固に関する因子、背景について 第 35 回日本対外循環技術医学会大会. 大阪, 2009
- 4) 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 大阪, 2010
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 宮田茂樹、角谷勇実、瀬口 周、川口和子、佐野隆宏. 本邦における大量出血/危機的出血に対する治療の現状. 第 58 回日本輸血・細胞治療学会総会. 東京, 2011
- 8) 宮田茂樹、川口和子、川村知織、増谷友紀、瀬口 周、角谷勇実、大西佳彦、佐々木啓明、荻野 均. 大量出血症例に対するフィブリノゲン製剤の有効性. 第 55 回日本輸血細胞治療学会近畿支部会. 神戸, 2011
- 9) 宮田茂樹. 大量出血症例に対するフィブリノゲン製剤の有効性とその将来展望. 日本心臓血管麻酔学会第 16 回学術大会. 旭川, 2011
- 10) 宮田茂樹. 麻酔科医のための輸血学—いかに止血すべきか、血栓を予防すべきか、ヘパリン起因性血小板減少症とは—. 第 57 回日本麻酔科学会関西支部学術集会. 大阪, 2011
- 11) Miyata S, Kakutani I, Seguchi S, Kawamura S, Masutani Y, Kawaguchi K, Sano M, Efficacy and intrinsic risks of bedside electronic verification of patients and blood components using a barcode system-12 years of experience. 22nd Regional Congress of the ISBT (the International Society of Blood Transfusion). Taipei, 2011
- 12) 佐々木啓明: 大動脈手術を成功に導く道標—出血との戦い—. ランチョンセミナー、第 41 回日本心臓血管外科学会学術総会、千葉、2011.
- 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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮田茂樹	小児心臓外科疾患と輸血	小児輸血療法研究会	小児輸血マニュアル	克誠堂	東京	2009	42-43
大島英揮 上田裕一	胸部大動脈瘤	永井良三	循環器疾患最新の治療 2010-2011	南江堂	東京	2010	380-386
板倉敦夫	産科領域の輸血療法	山本晃士	臨床輸血ガイド	文光堂	東京	2011	105-117
宮田茂樹	心臓血管外科手術における輸血療法	山本晃士	図説臨床輸血ガイド	文光堂	東京	2011	80-91
稲田英一	危機的出血への対応ガイドライン	武田純三 田中健一	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	真興交易医書	東京	2011	99-106
稲田英一	危機的出血への対応ガイドライン	学会認定・輸血看護師制度カリキュラム委員会	看護師のための臨床輸血：学会認定・輸血看護師テキスト	中外医学社	東京	2011	11-20
稲田英一	緊急輸血と大量輸血	認定輸血検査技師制度協議会カリキュラム委員会	スタンダード輸血検査テキスト	医歯薬出版株式会社	東京	2011	211-218
板倉敦夫	産科出血の対応	木村正 高木耕一郎 竹田省 吉川裕之	産婦人科学レビュー	総合医学社	東京	2011	39-42
板倉敦夫	前置癒着胎盤 出血量軽減の工夫② バルーン血流遮断法	平松祐司 櫻木範明 小西郁生 竹田省	OGS Now 前置胎盤・前置癒着胎盤の手術	メジカルビュー	東京	2012	100-109

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	97 (3)	240-246	2009
Yamamoto K, Shibayama S, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J.	A novel cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases adipose- derived and vascular PAI-1 expression <i>in vivo</i> .	Thrombosis Research	124 (5)	644-645	2009
Yamamoto K, Takeshita K, Kojima T, Takamatsu J.	Stress-induced PAI-1 expression is suppressed by pitavastatin <i>in vivo</i> .	Int J. Hematol	89 (4)	553-554	2009
Yotsuyanagi H, Kikuchi Y, Tsukada K, Nishida K, Kato M Sasaki H, Takamatsu J, Hige S, Chayama K, Moriya K, Koike K.	Chronic hepatitis C in patients co-infected with human immunodeficiency virus in Japan: a retrospective multicenter analysis.	Hepatol Res.	39 (7)	657-663	2009
山本晃士、西脇公俊、 加藤千秋、花井慶子、 菊地良介、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
Inada E, Irita K, Tsuzaki K, Kino S, Inaba S.	Strategy for blood transfusion in critical bleeding.	ISBT Science Series	4	161-166	2009
板倉敦夫	前置癒着胎盤の管理	産婦人科治療	99	233-238	2009
板倉敦夫	癒着胎盤・前置胎盤	産婦人科の実際	58	64-70	2009
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
Miyawaki Y, Suzuki A, Fujimori Y, Takagi A, Murat 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	405-408	2010

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	125 (5)	e246-250	2010
高松純樹	大量出血時の病態と輸血療法 ーフィブリノゲン濃縮製剤投与の有用性ー	医学の あゆみ	235	66-71	2010
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 ークリオプレシペ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	36-41	2010
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
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	14-22	2011
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
菅澤佑介、山口敬介 洪 景都、榑本達也 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	60	91-95	2011
板倉敦夫	Limitation of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta	J Obstet Gynecol Res	36	254-259	2010
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
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
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
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	5-8	2010
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	235	59-65	2010

Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya J, Oka T, Shima M, Takamatsu J, Taki M, Taneichi M, Yoshioka A	An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan.	Haemophilia	17	771-776	2011
Shirahata A, Fukutake K, Mimaya J, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Takedani H, Takashima Y, Matsushita T, Tawa A, Higasa S, Takata N, Sakai M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H	Clinical pharmacological study of a plasma-derived factor VIIa and factor X mixture (MC710) in haemophilia patients with inhibitors—phase I trial.	Haemophilia	18	94-101	2012
Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N	Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans.	J Thromb Haemost	9	1200-1206	2011
Ichinose A, Souri M; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency".	As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan.	Thromb Haemost	105	925-927	2011
稲田英一	危機的出血への対応 ガイドライン	手術医学	32	20-25	2011
稲田英一	緊急手術患者に対する輸血の実 際	外科治療	104	264-272	2011
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
宮田茂樹	心臓血管手術におけるリコンビ ナント活性型第VII因子製剤の 適応	Cardiovascular Anesthesia	15(1)	113	2011
宮田茂樹	人工心肺	日本輸血・細胞 治療学会認定医 制度カリキュラ ム	in press		2012

宮田茂樹	心肺その他移植	日本輸血・細胞治療学会認定医制度カリキュラム	in press		2012
島田勝利、田中裕史 松田均、佐々木啓明 伊庭裕、宮田茂樹 荻野均	術後輸血関連急性肺障害を来した胸部大動脈瘤の1手術	日本心臓血管外科学会雑誌	40(4)	164-167	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Consecutive national surveys of ABO-incompatible blood transfusion in Japan

Y. Fujii,¹ Y. Shibata,² S. Miyata,³ S. Inaba,⁴ T. Asai,⁵ Y. Hoshi,⁶ J. Takamatsu,⁷ K. Takahashi,⁸ H. Ohto,⁹ T. Juji¹⁰ & K. Sagawa¹¹

¹Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University Hospital, Yamaguchi, Japan

²Saitama Red Cross Blood Center, Saitama, Japan

³Division of Transfusion Medicine, National Cardiovascular Center, Osaka, Japan

⁴Kanagawa Red Cross Blood Center, Kanagawa, Japan

⁵Shizuoka Red Cross Blood Center, Shizuoka, Japan

⁶Division of Transfusion Service, Tokyo Jikei University Hospital, Tokyo, Japan

⁷Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan

⁸Department of Transfusion Medicine and Immunohematology, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

⁹Division of Transfusion Medicine and Transplantation Immunology, Fukushima Medical College Hospital, Fukushima, Japan

¹⁰Blood Research Institute, Blood Service Headquarters, Japanese Red Cross, Tokyo, Japan

¹¹Department of Laboratory Medicine, Kurume University Hospital, Fukuoka, Japan

Vox Sanguinis

Background and Objectives Morbidity and mortality from ABO-incompatible transfusion persist as consequences of human error. Even so, insufficient attention has been given to improving transfusion safety within the hospital.

Materials and Methods National surveys of ABO-incompatible blood transfusions were conducted by the Japanese Society of Blood Transfusion, with support from the Ministry of Health, Labor and Welfare. Surveys concluded in 2000 and 2005 analysed ABO-incompatible transfusion data from the previous 5 years (January 1995 to December 1999 and January 2000 to December 2004, respectively). The first survey targeted 777 hospitals and the second, 1355 hospitals. Data were collected through anonymous questionnaires.

Results The first survey achieved a 77.4% response rate (578 of 777 hospitals). The second survey collected data from 251 more hospitals, but with a lower response rate (61.2%, or 829 of 1355 hospitals). The first survey analysed 166 incidents from 578 hospitals, vs. 60 incidents from 829 hospitals in the second survey. The main cause of ABO-incompatible transfusion was identification error between patient and blood product: 55% (91 of 166) in the first survey and 45% (27 of 60) in the second. Patient outcomes included nine preventable deaths from 1995 to 1999, and eight preventable deaths from 2000 to 2004.

Conclusion Misidentification at the bedside persists as the main cause of ABO-incompatible transfusion.

Key words: non-infectious, transfusion complication, transfusion practices (adult), transfusion service operations.

Received: 12 January 2009,
revised 27 April 2009,
accepted 27 April 2009,
published online 20 May 2009

A part of this research was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan. (Health and Labor Sciences Research Grants, Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices).

Correspondence: Yasuhiko Fujii, Department of Blood Transfusion, Yamaguchi University Hospital, Minami Kogushi 1-1-1, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan
E-mail: yfujii-ygc@umin.ac.jp