

大量出血症例に対する最適輸血療法の確立に関する検討

研究分担者 上田 裕一 公益財団法人 天理よろづ相談所病院 院長

研究要旨

胸部大動脈手術における大量出血に対する輸血療法については、定まった治療指針がない。そのため、止血に難渋した場合、失血死に至ることも稀ではない。特に大動脈瘤破裂や急性大動脈解離に対する緊急手術では、すでに凝固因子の消費が進行しており、その上に体外循環の充填液による希釈も加わることから、体外循環離脱後に硫酸プロタミンによるヘパリンのリバースを行っても、止血困難に陥ることは少なからず経験してきた。この状況に対しては標準的輸血療法として、濃厚赤血球製剤(RCC)に加えて凍結新鮮血漿(FFP)、濃厚血小板製剤(PC)を大量に補充して対応することになるが、外科的出血点はなく至る所から出血する、いわゆるoozingが遷延しており、凝固機転は破綻しており、さらに輸血量が増大する実態がある。

本研究においては、これらの症例の術中凝固機能を解析し、フィブリノゲンの低値がその本態であること、すなわち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）に陥っていたことが判明した。この低フィブリノゲン血症には、FFPの大量補充によっても、出血で消費され続けており、FFP中の標準量のフィブリノゲン補充では正常化に到らず、低フィブリノゲン血症が遷延して止血困難に至ったものであった。フィブリノゲンは血液凝固カスケードの最終段階であるが、これが枯渇しては、他の凝固因子や血小板が保たれても、血液凝固は得られない。低フィブリノゲン血症から正常値に回復、改善するには、高濃度のフィブリノゲン製剤を適切に短時間で投与することが有効であり、その補充によって総輸血量の軽減にも寄与することが本研究で判明した。

研究班を構成する心臓血管外科医に対する連携の構築、およびコーディネーションに務めるとともに、フィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認を目指し、治験の実施体制を構築した。加えて、上述の低フィブリノゲン血症により大量輸血を要する症例において、失血による手術死亡の防止に向けて、この病態の周知とフィブリノゲン製剤の有効性について、心臓血管外科関連の学会や研究会で講演し、周知に努めた。

A. 研究目的

胸部大動脈手術における大量出血に対する輸血療法については、定まった治療指針がない。そのため、止血に難渋した場合、失血死に至ることも稀ではない。特に大動脈瘤破裂や急性大動脈解離に対する緊急手術では、すでに凝固因子の消費が進行しており、その上に体外循環の充填液による希釈も加わることから、体外循環離脱後に硫酸プロタミンによるヘパリンのリバースを行っても、止血困難に陥ることは少なからず経験してきた。この状況に対しては標準的輸血療法として、濃厚赤血球製剤(RCC)に加えて凍結新鮮血漿(FFP)、濃厚血小板製剤(PC)を大量に補充して対応することになるが、外科的出血点はなく至る所から出血する、いわゆるoozingが遷延しており、凝固機転は破綻しており、さらに輸血量が増大する実態がある。

フィブリノゲンは、大量出血時に、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り、凝固カスケードが活性化されても、フィブリノゲンがなければ、止血困難に陥る（Anesth Analg 2012; 114: 261-274）。従って、フィブリノゲンを補充することが大量出血において止血を得るための有効なストラテジーとなる。実際、海外における報告において、一施設による18歳以上の人工心肺使用胸部、胸腹部大動脈置換術を受けた患者に対する二重盲検ランダム化比較試験で、フィブリノゲン製剤を用いた群では、50%以上の輸血量の削減を認めたとする報告もある。（Anesthesiology 2013; 118: 40-50）

しかし、本邦では大量出血時においてもFFPを用いてその改善を図らざるを得ない状況にあり、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。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、欧米を中心

に海外では、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートが薬事承認を受けて使用されている国も少なくない。

このため、本邦におけるフィブリノゲン製剤の早期薬事承認をめざした治験の実施に向けて心臓血管外科医に対する連携の構築、およびコーディネーションを計ることとした。また心臓血管外科関連の学会や研究会で講演し、失血による手術死亡の防止に向けて、低フィブリノゲン血症の病態の周知に努めることとした。

B. 研究方法

フィブリノゲン濃縮製剤の治験実施体制の構築を図るとともに、現在までの研究結果を参考に、治験実施可能性、治験プロトコールの妥当性を検討し、早急に治験を開始するべく協議した。その結果を受けて、国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（治験）の実施体制を確立を図った。

また、心臓血管外科関連の学会や研究会で講演し、失血による手術死亡の防止に向けて、低フィブリノゲン血症の病態の周知に努めた。

C. 研究結果

医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談のもと、治験実施プロトコールの妥当性、実施可能性を検討した結果、CSLベリングによる人工心肺使用大動脈置換術症例を対象とした国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（目標：152症例）として、治験を実施することとした。また、その実施のための実施体制の確立を目指し、最終的に本邦では9施設において治験を実施することとした。本邦では2013年10月から症例登録が開始された。順調に症例登録が進んでいる。最終年度（次年度）内には十分目標症例数に達するものと思われ、今後、この治験実施体制の維持に努めていく。

D. 考察

大動脈瘤破裂や急性大動脈解離に対する緊急手術では、すでに凝固因子の消費が進行しており、その上に体外循環の充填液による希釈も加わることから、体外循環離脱後に硫酸プロタミンによるヘパリンのリバースを行っても、止血困難に陥ることは少なからず経験してきた。この状況では、外科的出血点はなく至る所から出血する、いわゆるoozingが遷延しており、凝固機転は破綻しており、さらに輸血量が増大する実態がある。

これらの症例の術中凝固機能を解析した結果では、フィブリノゲンの低値がその本態であること、すなわち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）に陥っていたことが判明した。この低フィブリノゲン血症には、FFPの大量補充によっても、出血で消費され続けており、FFP中の標準量のフィブリノゲン補充では正常化に到らず、低フィブリノゲン血症が遷延して止血困難に至ったものであった。フィブリノゲンは血液凝固カスケードの最終段階であるが、これが枯渇している場合は、他の凝固因子や血小板が保たれても、血液凝固は得られない。よって、このような病態において、フィブリノゲン濃縮製剤の有効性を指摘してきた。実際、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、欧米を中心に海外では、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートが薬事承認を受けて使用されている国も少なくない。

このため、本邦においてもフィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認が強く求められ、心臓血管外科学会をはじめ、関連学会からも要望書が提出されている。しかしながら、本邦において、残念ながら、医師の自主臨床試験による結果を積み重ねても薬事承認を得ることはできない。企業の協力を仰ぎ、治験として確たる結果を得て、初めて薬事承認に至る。

そこで、医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談のもと、治験実施プロトコールの妥当性、実施可能性を検討した結果、CSLベリングによる人工心肺使用大動脈置換術症例を対象とした国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（目標：152症例）として、治験を実施することとした。また、その実施のための実施体制の確立を目指し、最終的に本邦では9施設において治験を実施することとした。現在、順調に症例登録が進んでおり、引き続きこの治験実施体制を維持し、早期薬事承認を目指す。また、引き続き関連学会での啓蒙運動を続けていくことも、今後の薬事承認後を見据えて、その適正使用を周知するためにも、肝要と考えている。

E. 結論

フィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認を目指して実施している国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（治験）の実施体制を構築した。現在、順調に症例登録が進んでおり、引き続きこの治験実施体制を維持し、早期薬事承認を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akinori Tamenishi, Akihiko Usui, Hideki Oshima, Yuichi Ueda. Surgery for coincidental infected distal arch and abdominal aortic aneurysms. *Eur J Cardiothorac Surg*. 44(6): 1143-1145, 2013.
- 2) 山中一朗, 仁科 健, 金光尚樹, 廣瀬圭一, 水野明宏, 中塚大介, 堀 裕貴, 安水大介, 矢田匡, 上田 裕一. 胸部大動脈瘤に対する弓部全置換術の工夫-連続135例の検討. *胸部外科*. 66(11): 948-951, 2013
- 3) 中塚大介, 山中一朗, 仁科 健, 廣瀬圭一, 五十嵐 仁, 堀 裕貴, 安水大介, 上田 裕一. 右肺全摘術後の重症心不全に対する2弁置換術. *胸部外科*. 67(3): 190-193, 2014
- 4) 上田裕一. 超低体温下での逆行性脳灌流法. わが国で生まれた心臓血管外科手術 - 先達の創意工夫に学ぶ. 川副浩平編. メジカルビュー社 (東京) . 92-93, 2013

- 5) 六鹿雅登, 上田裕一. Entry closure and aortic tailoring chronic type B aortic dissection. わが国で生まれた心臓血管外科手術 - 先達の創意工夫に学ぶ. 川副浩平編. メジカルビュー社 (東京) . 126-127, 2013

- 6) 上田裕一. ワンポイントアドバイス 術中解離を起こしたときはどうするか. *Knack & Pitfalls 大動脈外科の要点と盲点*. 第2版. 高本眞一編. 文光堂 (東京) . 142-143, 2013

2. 学会発表

- 1) 上田裕一. 胸部大動脈手術における出血対策: 縫合の基本から止血戦略まで. 46回日本胸部外科学会九州地方会(2013. 7. 27)

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

厚生労働省科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

大量出血症例に対する最適輸血療法の確立に関する研究

研究分担者 大北 裕 神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 心臓血管外科学 教授
研究協力者 加納 寛也

研究要旨：

大量出血への対応は、患者予後に関わる重大な問題である。本邦において、大量出血に伴う凝固障害に対しても、新鮮凍結血漿（FFP）を用いてその改善を図らざるを得ない。大量出血に伴う凝固障害の主因は、急性低フィブリノゲン血症であることが示唆されている。この治療への FFP の投与は、不十分となりやすく、短時間で大量に輸血する必要があるため、循環動態に与える影響や、急性肺障害などに対する懸念が生じる。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、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートが薬事承認を受けて使用されている国が少なくない。しかしながら、一方では、積極的なフィブリノゲン製剤の使用は、血栓症発症につながる懸念も示されている（J Thromb Haemost 2011; 9: 6-8）。

我々は、本邦におけるフィブリノゲン製剤の早期薬事承認をめざし、フィブリノゲン濃縮製剤の治験を実施しているが、それに先立ち、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートの安全性に関するエビデンスを収集することが重要と考えた。この研究の目的はフィブリノゲン濃縮製剤およびクリオプレシピテートの安全性を調べるため、これらの製剤投与後のウイルス感染症の発症率および血栓症と感染症の発症率を非投与群と比較検討することである。

結果として、フィブリノゲン製剤およびクリオプレシピテート投与によるウイルス感染症はみとめず、術後の血栓症および感染症の発症についてもこれらの製剤投与は有意なリスク因子とはならなかった。本研究は、大量出血患者の予後改善に大きく貢献するとともに、血液製剤のより効果的な適正使用につながるものと考えられる。

A. 研究目的

大量出血では、希釈性や消費性凝固障害が起こり、出血傾向を増長する。出血性ショックやそれに伴う低体温、アシドーシスなどが、さらに凝固障害、血小板機能異常を増悪させる。しかし救命や循環動態改善を優先し、まず、濃厚赤血球製剤（RCC）輸血や晶質液、人工膠質液の大量投与が行われるために、ますます凝固障害を増悪させている可能性がある（Chest.2009;

136:1654-1667）。一方、術中大量出血やそれに伴う赤血球輸血が、患者予後に大きく影響していることが報告されている（日臨麻会誌 2007;27(2):126-133, Ann Thorac Surg. 2006;81:1650-1657)。よって、出血ならびに赤血球製剤輸血量を最小化することが、患者予後改善に直結すると考えられる。

このようなコンセプトのもとに、外傷患者を主な対象群として、RCCと同様、早期か

ら積極的に新鮮凍結血漿 (FFP)、濃厚血小板製剤を使用すること (Crit Care Med 2011; 39: 1507-1513) や、フィブリノゲン製剤の投与を行なう試みがなされ (Br J Anaesth 2009; 102: 785-92)、有効であったとの報告がなされている。フィブリノゲンは、大量出血時に、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り、凝固カスケードが活性化されても、フィブリノゲンがなければ、止血困難に陥る。しかし、本邦では大量出血時においても FFP を用いてその改善を図らざるを得ない状況にあり、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、十分な補充には短時間で大量に輸血する必要があり、循環動態に与える影響や、急性肺障害などに対する懸念が生じる。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、欧米を中心に海外では、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートが薬事承認を受けて使用されている国が少なくない。我々は、本邦におけるフィブリノゲン製剤の早期薬事承認をめざし、フィブリノゲン濃縮製剤の治験を実施しているが、それに先立ち、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートの安全性に関するエビデンスを収集することが重要と考えた。この研究の目的はフィブリノゲン濃縮製剤の安全性を調べるため、フィブリノゲン濃縮製剤投与後のウイルス感染症の発症率および血栓症と感染症の発症率を非投与群と比較検討することにある。

B. 研究方法

2010年1月1日から2012年12月31日までに、神戸大学医学部付属病院で胸部大動脈手術を受けた20歳以上の患者のうち以下の除外基準を満たさない患者を対象とした。①出血性素因のある遺伝的疾患を有する患者②フィブリノゲン製剤 (フィブリノゲン濃縮製剤またはクリオプレシピテート) 使用の有無が不明の患者③術後のみフィブリノゲン製剤を使用した症例。

術中にフィブリノゲン製剤 (フィブリノゲン濃縮製剤またはクリオプレシピテート) を使用した群と使用していない群において、術後の血栓性合併症および感染症の増加がないかを検討した。血栓性合併症および感染症の定義は心臓血管外科学会、心臓血管外科データベースにのっとり、血栓性合併症は術後の脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、肺塞栓症、下肢虚血のいずれかの発症、感染症は術後の胸骨深部感染、開胸部感染、下肢感染、敗血症、尿路感染症のいずれかの発症と定義した。

統計解析はフィブリノゲン製剤の投与有無と術後血栓性合併症、術後感染症との関連について、 χ^2 乗検定を用いて行った。

(倫理面への配慮)

神戸大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て実施した。また、対象患者を本研究特有の症例番号等で表わし、匿名化を行ったうえで、データの集積を行うなど、倫理面に十分に配慮して研究を遂行した。

C. 研究結果

当院において2010年1月1日から、2012年12月31日までに登録できた胸部大動脈手術は167症例であった。そのうち、フィブリノゲン製剤の投与31例 (18.6%) であ

り、平均 $1.16 \pm 0.45\text{g}$ を投与していた。

術後感染症に関して、フィブリノゲン投与群 31 人においては感染症を起こしたのは 2 名、フィブリノゲン非投与群において 13 名の感染症を認めた。 χ^2 検定を行い、 p 値は 0.585 であった。同様に術後の血栓症に関してフィブリノゲン投与群において 5 名、フィブリノゲン非投与群においては 14 名が血栓症をおこし、 χ^2 検定による P 値は 0.356 であった。術中の輸血に関しては、フィブリノゲン投与群と非投与群において、赤血球輸血 ($14.5 \pm 12.6\text{U}$ vs $11.8 \pm 9.7\text{U}$, $p=0.18$)、新鮮凍結血漿輸血 ($11.4 \pm 9.7\text{U}$ vs $12.0 \pm 14.1\text{U}$, $p=0.83$)、血小板輸血 ($11.4 \pm 11.3\text{U}$ vs $8.6 \pm 10.1\text{U}$, $p=0.16$) と輸血量に差はなかった。また、術後の新たなウイルス感染 (B 型肝炎、C 型肝炎、HIV) 発症の報告はなかった。

D. 考察

フィブリノゲン製剤による新たなウイルス感染症発症は認めず、術後の血栓症および感染症の発症についてもこれらの製剤投与は有意なリスク因子とはならなかった。フィブリノゲン製剤の使用は、出血が多い症例、より重症な症例で使用されることが多いと考えられるが、輸血量が増加する傾向は認めなかった。また、フィブリノゲン製剤がそのようなより重症患者に投与されているにもかかわらず、血栓症や感染症を増やさなかったことはフィブリノゲン製剤の安全性をより強く立証する可能性がある。

E. 結論

フィブリノゲン製剤投与による新たなウイルス感染症発症はみとめず、術後の血栓症および感染症の発症についてもフィブリノゲン製剤投与は有意な因子とはならなかった。

G. 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)

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

当院における胸部大血管手術時のフィブリノゲン製剤使用の実際

研究分担者 碓氷章彦 名古屋大学医学部附属病院心臓外科 教授
西脇公俊 名古屋大学医学部附属病院麻酔科 教授
松下 正 名古屋大学医学部附属病院輸血部 教授

研究要旨

本研究では、胸部大血管手術における凝固能低下に対して、手術時の凝固能改善を期待したフィブリノゲン製剤投与の実態を検討した。胸部大動脈手術 216 例中、147 例 (68%) に術中フィブリノゲン製剤が投与された。低体温法、緊急症例、胸腹部手術で投与症例が多かった。現在のところ投与の基準は明白となっていないため、投与された症例の傾向を分析することで、今後投与基準制定の一助となることが期待される。

A. 研究目的

胸部大動脈手術における凝固能低下による出血傾向は、術野での外科的止血を試みても出血が制御できない場合が多く、凝固能を改善しない限りは輸血量が増大することにつながる。しかし、術中の凝固機能検査により、低フィブリノゲン血症や血小板値の低下などの原因が即座に解明されれば、速やかな凝固機能改善により輸血量の軽減が期待できる。当院では 2005 年ごろより術中の低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン製剤の術中投与を行っており、特に胸部大動脈手術時において凝固能に破綻をきたした症例に対しては、フィブリノゲン製剤は止血効果に大きく寄与している。しかしながら、現在のところフィブリノゲン製剤投与の明確な基準を設けられておらず、今後の投与基準の制定は急務の課題である。

本研究では、胸部大血管手術時のフィブリノゲン製剤投与の実態を検討し、投与症例の傾向を分析することを目的とした。

B. 研究方法

名古屋大学附属病院で 2010 年 1 月から 2012 年 12 月までの 3 年間で施行した胸部大動脈手術 216 例を対象に、フィブリノゲン製剤使用例と術中最低フィブリノゲン値の測定データ、および術式との関連を retrospective に検討した。術中の凝固因子の測定は、硫酸プロタミン投与前後を基準に採血を行い、以後止血状況に応じて測定を追加した。手術終了までの一連の測定で、最低フィブリノゲン値がフィブリノゲン製剤投与の根拠となることが予想されるため、最低フィブリノゲン値を検討した。統計学的検討は、 χ^2 test ないし Fisher's test で検討した。p < 0.05 を有意差ありとした。

C. 研究結果

結果を表 1 に示す。胸部大動脈手術 216 例のうち、フィブリノゲン製剤を使用した症例は 147 例 (68%) であった。これを、最低フィブリノゲン値 150mg/dl で 2 群に分けると、150mg/dl 以下でフィブリノゲン製剤を使用した症例は 101 例

(89.4%) で、フィブリノゲン 150mg/dl 以上でフィブリノゲン製剤を使用した症例 46 名 (44.7%) に比べて有意に多かった。緊急症例は 25 例あり、そのうち 18 例 (72%) にフィブリノゲン製剤を使用した。また 150mg/dl 以下でフィブリノゲン製剤を使用した症例は 16 例 (89%) で、150mg/dl 以上でフィブリノゲン製剤を使用した症例 2 名 (33.3%) に比べて有意に多かった。低体温法 (最低深部温 30 度以下) を併用した症例は 163 例あり、そのうちフィブリノゲン製剤を使用した症例は 118 例 (72%) であった。これは、低体温法非使用の症例 53 例におけるフィブリノゲン製剤使用例 29 例 (55%) に比して有意に多かった。また、低体温法併用例で最低フィブリノゲン値 150mg/dl 以下の症例のうちフィブリノゲン投与した症例は 77 例 (65%) で、150mg/dl 以上でフィブリノゲン製剤を使用した症例 41 名 (53.9%) に比べて有意に多かった。胸腹部置換術は 18 例あり、最低フィブリノゲン値 $110 \pm 51(34-213)\text{mg/dl}$ であり、17(94%)例にフィブリノゲン製剤を投与していた。

D. 考察

侵襲の大きい胸部大動脈手術では、術中の出血傾向に対して外科的止血でも制御できない局面に遭遇することは稀ではない。その場合、出血に対する循環維持のため輸血量が多くなることが予想される。術中の凝固機能検査は出血傾向に対して即時の凝固能解析が可能であり、低フィブリノゲン血症が原因であればフィブリノゲン製剤投与により、出血傾向が改善され輸血量を軽減できることが期待できる。

当院では、胸部大動脈手術および侵襲の大きい心臓手術では、体外循環離脱後の硫酸プロタミン投与時に凝固機能検査を行っている。また、術野の出血の状況に応じて凝固機能検査を随時行い、低フィブリノゲン血症の補正ないし回避を行うことで、術中の適正な凝固機能の維持に努め、総輸血量の軽減を図っている。今回の検討では、胸

部大動脈手術症例には高い比率でフィブリノゲン製剤が使用されていることが明らかとなった。しかしその使用基準は明白なものではなく、個々の症例における術野の状況と最低フィブリノゲン値をもとに、麻酔科医と外科医が協議して投与しているのが現状である。過去 3 年間の検討では、緊急症例や胸腹部手術症例は使用頻度が高かった。また低体温法併用例も使用頻度が高かったが、これらの症例では術中フィブリノゲン値が全症例に測定されており、且つ最低値が 150mg/dl を下回っていることが使用判断の根拠となっている。

今回の検討では、最低フィブリノゲン値 150mg/dl 以上でも 46 例にフィブリノゲン製剤が使用されていた。最近、最低フィブリノゲン値が 150mg/dl を下回っていても、低体温併用例や緊急症例、また術野での出血傾向が遷延する症例には、低フィブリノゲン血症を回避する目的で予防的にフィブリノゲン製剤を投与する傾向がある。フィブリノゲン製剤の予防投与の効果は検証する必要があるが、以上の結果を踏まえて早急のフィブリノゲン製剤使用基準の検討が急務であると思われる。

E. 結論

胸部大動脈手術症例におけるフィブリノゲン製剤使用の頻度は高く、とくに緊急症例や低体温併用例、胸腹部手術症例では使用頻度が高かった。それらの症例は、最低フィブリノゲン値が 150mg/dl を下回ることが多く、術中のフィブリノゲン値の測定は必要であると考えられた。今後は、製剤使用基準を検討することが急務である。

F. 健康危険情報

フィブリノゲン製剤投与に関する有害事象は認めない。

G. 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

表 1

	Fib (+)	Fib (-)
total (216)	147	69
fib<150 (113)	101 *	12
fib>150 (103)	46	57
Emergent (25)	18	7
fib<150 (19)	16 *	3
fib>150 (6)	2	4
cooling (163)	118 **	45
fib<150 (87)	77*	10
fib>150 (76)	41	35
no cooling (53)	29	22
fib<150 (25)	23 *	2
fib>150 (28)	6	22
Thoraco-abdominal (18)		
fib<150 (15)	14 *	1
fib>150 (3)	3	0

* : p <0.05, ** p <0.05 vs no-cooling

Fib(+): フィブリノゲン製剤使用、Fib(-): フィブリノゲン製剤非使用
fib<150: フィブリノゲン値 150mg/dl 未満、fib>150: フィブリノゲン値 150mg/dl 以上

分担研究報告書

大量出血症例に対する最適輸血療法の確立に関する研究

研究分担者 志水秀行 慶應義塾大学医学部外科（心臓血管） 専任講師

研究要旨：

大量出血への対応は患者予後に関わる重大な問題であるが、本邦においては大量出血に伴う凝固障害に際し、新鮮凍結血漿（FFP）を用いてその改善を図らざるを得ない。大量出血に伴う凝固障害の主因は、急性低フィブリノゲン血症であることが示唆されている。この治療への FFP の投与は時に不十分であり、短時間での大量輸血を要するため、循環動態に与える影響や急性肺障害などに対する懸念が存在する。一方、海外においては、ポリウム負荷をかけずに迅速にフィブリノゲンを補充する目的でフィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートが薬事承認を受け使用されている。

本研究では、フィブリノゲン製剤の安全で効果的な使用方法の確立を目指すとともに、フィブリノゲン製剤の治験の実施を行い、また、それとの独立性を保ちながら治験では検討し得ないデータを収集・解析することにより、大量出血症例に対する最適輸血療法の確立を目指す。

A. 研究目的

フィブリノゲン製剤の早期薬事承認をめざし、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートの適応症例、最適な投与タイミング、投与量が検討され、その有効性、安全性に関するエビデンスを集積することにより、大量出血症例の予後改善に大きく貢献することを目標とする。

B. 研究方法

フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートの有効性、特に安全性に関する検討

現在のフィブリノゲン濃縮製剤やクリオプレシピテートの安全性の検討は重要であり、これら製剤によるウイルス伝播等の合併症が発生していないかどうか、改めて検証する作業が必要となる。また、大量出血後の凝固障害の急速な改善により血栓症を発症する懸念が指摘されている。そこで、大量出血による急性低フィブリノゲン症例に対するフィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートの使用経験を有する施設を抽出し、多施設共同後ろ向き観察研究としてデータを集積し、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートの有効性、特に安全性に関する検討を行う。当院では現在までフィブリノゲン製剤、クリオプレシピテートを使用していない為に、コントロール群として術中、術後の濃厚赤血球製剤（RCC）、新鮮凍結血漿（FFP）、濃厚血小板製剤（PC）の輸血量および副作用の有無に関し、後ろ向きに検討する。

（倫理面への配慮）

対象患者を本研究特有の症例番号等で表わし、匿名化を行ったうえで、データの集積を行う。また、必要な場合には、対象患者（もしくは、その近親者）からの文書による同意を得ることとするなど、倫理面に十分に配慮して研究を遂行する。

C. 研究結果

2010年1月から2012年12月まで、当院で胸部大動脈手術（ステントグラフト等の非人工心肺症例は除く）を201例行った（平均年齢64.8±14.5歳、男性/女性146/55例）。

RCC使用量は術中/術後 13.9±11.1U/4.9±12.8U、FFP使用量は術中/術後 19.4±13.8U/5.4±15.0U、PC使用量は術中/術後 19.6±14.0U/4.8±16.1Uであった。術中20単位以上の赤血球輸血を受けた症例は49例（24.3%）であり、30日死亡は5例（10.2%）であった。術中20単位未満の群での30日死亡は2例（1.3%）であったため、有意差を持って（ $p=0.003$ ）術中総輸血量が術後30日以内死亡の独立リスク因子であった。早期に止血を図ることで、患者予後改善にもつながる可能性が示唆された。

D. 考察

当院では全例フィブリノゲン非投与であるため、他の施設でのフィブリノゲン投与群との比較によりフィブリノゲン製剤の有効性、安全性を比較検討されることが可能となった。また当院でのフィブリノゲン非投与群においては、大量出血症例は

周術期の死亡リスクとなることが示唆された。

E. 結論

大量出血症例への最適輸血療法の確立により、総輸血量の削減のみならず、患者予後改善につながる可能性が高いことが再確認された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyairi T, Miyata H, Taketani T, Sawaki D, Suzuki T, Hirata Y, Shimizu H, Motomura N, Takamoto S; Japan Adult Cardiovascular Database Organization. Risk model of cardiovascular surgery in 845 marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. *Int Heart J.* 2013;54(6):401-4.
- 2) Kawaguchi S, Shimizu H, Yoshitake A, Shimazaki T, Iwahashi T, Ogino H, Ishimaru S, Shigematsu H, Yozu R. Endovascular stent graft repair for thoracic aortic aneurysms: the history and the present in Japan. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(2):129-36.
- 3) Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Yozu R. Thoracic endovascular aortic repair in patients with prior open aortic surgery. *Ann Vasc Dis.* 2013;6(1):80-3.
- 4) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Itoh T, Kawajiri H, Yozu R. Hybrid repair of subclavian-axillary artery aneurysms and aortic arch aneurysm in a patient with Marfan syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2013 Apr;95(4):1441-3.
- 5) Hashizume K, Shimizu H, Koizumi K, Inoue S. Endovascular aneurysm repair using the periscope graft technique for thoracic aortic anastomotic pseudoaneurysm. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Apr;16(4):553-5.
- 6) Kasahara H, Shimizu H, Yozu R. Postoperative renal function after juxtarenal aortic aneurysm repair with simple cross-clamping. *Ann Vasc Surg.* 2013 Apr;27(3):291-8.
- 7) Furuta A, Shimizu H, Hachiya T, Ohno Y, Kawajiri H, Kawamura A, Kokaji K, Yozu R, Fukuda K. Time to revisit role of transcatheter balloon aortic valvuloplasty: a bridge-therapy to subsequent treatment case report. *Heart Vessels.* 2013 May;28(3):397-400.
- 8) Konoura C, Yagi T, Nakamura M, Iwasaki K, Qian Y, Okuda S, Yoshitake A, Shimizu H, Yozu R, Umezumi M. Numerical analysis of blood flow distribution in 4- and 3-branch vascular grafts. *J*

Artif Organs. 2013 Jun;16(2):157-63.

- 9) Shimizu H, Nakahara T, Ohkuma K, Kawaguchi S, Yoshitake A, Yozu R. Cerebral blood flow after hybrid distal hemiarch repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Jul;17(1):73-8.
 - 10) Inoue S, Mori A, Shimizu H, Yoshitake A, Tashiro R, Kabei N, Yozu R. Combined use of an epidural cooling catheter and systemic moderate hypothermia enhances spinal cord protection against ischemic injury in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013 Sep;146(3):696-701.
 - 11) Shimizu H, Mori A, Yoshitake A, Yamada T, Morisaki H, Okano H, Yozu R. Thoracic and thoracoabdominal aortic repair under regional spinal cord hypothermia. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013 Dec 12. [Epub ahead of print]
- ### 2. 学会発表
- 1) Shimizu H, Yoshitake A, Matayoshi T, Morita M, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Taguchi S, Yozu R. Symposium: Cardiopulmonary Bypass Technique in Thoracic Surgery. Flow monitoring during antegrade cerebral perfusion using a single pump in total arch replacement. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
 - 2) Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Kitahara H, Hirano A, Yozu R. Cerebral blood flow after hybrid distal hemi-arch repair using a t-shaped synthetic graft. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
 - 3) Shimizu H, Yoshitake A, Mori A, Kawaguchi S, Yamabe K, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Taguchi S, Yozu R. Open surgical repair of aneurysms of the thoracoabdominal aorta using multidisciplinary approach for spinal cord protection. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
 - 4) Miyairi T, Miyata H, Motomura N, Suzuki T, Sawaki D, Shimizu H, Taketani T, Miura S, Ohno T, Kusuhara T, Ri Y, Takamoto T. Symposium: Diagnosis and Treatment of Marfan Syndrome. Risk model of cardiovascular surgery in Marfan patients using the Japan adult cardiovascular surgery database. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe

- 5) Miura H, Shimizu H. Assessment of illness perception by patients undergoing thoracic aortic aneurysm surgery: analysis on the basis of an interview survey 6 months after discharge. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 6) Minami S, Shimizu H. Perfusion symposium: Cerebral protective technique. Selective antegrade cerebral perfusion (SACP). The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 7) Kawaguchi S, Shimizu H, Yoshitake A, Kawaguchi S, Takaki H, Ito T, Haida H, Hirano A, Yozu R. Examination of the treatment results of partial arch replacement in our hospital. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 8) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Takaki T, Kawaguchi S, Itoh T, Haida H, Hirano A, Yozu R. Cost effectiveness of hybrid endovascular aortic arch repair with de-branching versus conventional aortic arch replacement. The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS2013). 2013, 4 Kobe
- 9) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 当科における IFU 外症例に対する TEVAR の治療成績. 第 113 回日本外科学会定期学術総会. 2013, 4 福岡
- 10) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 胸部大動脈瘤ステントグラフト治療後の Adamkiewicz 動脈閉塞と対麻痺発生の検討. 第 21 回日本大動脈外科研究会. 2013, 4 福岡
- 11) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 弓部大動脈瘤に対するステントグラフト治療の成績と課題. 第 113 回日本外科学会定期学術総会. 2013, 4 福岡
- 12) 志水秀行, 吉武明弘, 森厚夫, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 川口聡, 四津良平. ビデオシンポジウム: 胸腹部大動脈瘤手術における対麻痺予防対策: 専用カテーテルによる持続的脊髄局所冷却法を用いた胸腹部大動脈瘤手術. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 13) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 山辺健太郎, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. パネルディスカッション: 弓部・遠位弓部大動脈瘤に対する従来手術、ステントグラフト、ハイブリッド治療の早期・中期成績. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 14) 宮田茂樹, 大北裕, 碓井章彦, 志水秀行, 佐々木啓明, 西脇公俊, 香取伸之, 大西佳彦, 前田平生, 松下正, 紀野修一, 亀井政孝, 嘉田晃子, 高橋香苗, 高松純樹, 川村知織, 瀬口周, 角谷勇実, 河合健, 上田裕一. シンポジウム: 大量出血における止血重視に輸血療法: 大量出血の増悪を招く急性凝固障害に対する最適輸血療法の検討. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会. 2013, 5 横浜
- 15) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 川口新治, 高木秀暢, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 当院における広範囲大動脈瘤に対する二期的 TEVAR の治療成績. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 16) 高木秀暢, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 会長要望演題: 胸部人工血管感染に対してリファンピシン浸漬グラフトを使用し治療を行った 4 例. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 17) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 中塚誠之, 高木秀暢, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平. 下行大動脈置換術後発症した乳び胸にリンパ管造影が奏功した 3 例. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 18) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 笠原啓史, 四津良平. 会長要望演題: 単純大動脈遮断による傍腎動脈腹部大動脈瘤手術の述語腎機能について. 第 41 回日本血管外科学会学術総会. 2013, 5 大阪
- 19) 中山梨絵, 志水秀行, 吉武明弘, 平野暁教, 四津良平. 学生発表: 慢性大動脈解離に対する全弓部大動脈置換後、未治療の末梢大動脈径が著明に縮小した 1 例. 第 162 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2013, 6 東京
- 20) 平野暁教, 志水秀行, 吉武明弘, 四津良平. ハイリスク患者の胸腹部大動脈瘤に対しハイブリッド手術を施行した 3 症例. 第 228 回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 6 東京

- 21) 志水秀行. 大動脈弁疾患に対する最新の治療. 第 9 回信濃町 Cardiovascular Surgery 研究会. 2013, 6 東京
- 22) 伊藤隆仁, 志水秀行, 吉武明弘, 高木秀暢, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教, 四津良平, 井上政則, 中塚誠之, 栗林幸夫. 下行大動脈人工血管置換術後に発症した乳糜胸にリピオドールリンパ管造影が奏功した 1 例. 第 229 回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 9 東京
- 23) 志水秀行. コントロバーシー: 大動脈瘤 (解離・非解離) の治療戦略: 人工血管置換術かステントグラフトか. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 2013, 9 熊本
- 24) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 北原大翔, 河西未央, 平野暁教, 田口眞一, 四津良平. シンポジウム: 広範囲弓部下行大動脈瘤に対する治療戦略. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 25) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 四津良平. 広範囲大動脈瘤に対する二期的 TEVAR の治療成績の検討. 第 54 回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 26) 北原大翔, 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 伊藤隆仁, 平野暁教, 河西未央, 川口聡, 四津良平. 成人先天性動脈疾患に対するステントグラフト治療の有用性の検討. 第 54 回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 27) 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 伊藤隆仁, 北原大翔, 吉武明弘, 川口聡, 志水秀行, 四津良平. 当院における大動脈部分弓部置換術の治療成績の検討. 第 54 回日本脈管学会総会. 2013, 10 東京
- 28) 吉武明弘, 志水秀行, 川口聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 四津良平. 冠動脈バイパスおよび全弓部置換術同時手術の治療成績の検討. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 29) 吉武明弘, 志水秀行, 北原大翔, 川口聡, 陣崎雅弘, 井上政則, 中塚誠之, 栗林幸夫, 四津良平. 4D-CT (Time-resolved CT angiography) によるステントグラフト内挿術後エンドリーク診断の有効性の検討. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 30) 工藤樹彦, 志水秀行, 岡本一真, 田口眞一, 川口新治, 北原大翔, 伊藤隆仁, 平野暁教, 河西未央, 四津良平, 申範圭, 弁輪部膿瘍を伴った活動期感染性心内膜炎に対する治療戦略. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2013, 10 仙台
- 31) Shimizu H. Total aortic arch replacement using a four-branched prosthetic graft under selective antegrade cerebral perfusion. The 7th Postgraduate Course on Surgery of the Thoracic Aorta. 2013, 11 Bologna
- 32) 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 川口新治, 伊藤隆仁, 北原大翔, 河西未央, 平野暁教, 田口眞一, 四津良平. ワークショップ: 大動脈解離に対する治療の最近の動向. 第 75 回日本臨床外科学会総会. 2013, 11 東京
- 33) Ogino H, Tobara T, Imoto K, Minatoya K, Iba Y, Ito T, Kawaharada N, Komiyama T, Yamasaki F, Saiki Y, Makita S, Nishigami K, Shiiya N, Shimono T, Matsui Y, Shimizu H, Kaji S, Akutsu K, Adachi H, Yoshino H. The first report from Japanese registration of acute aortic dissection. American Heart Association scientific session 2013. 2013, 11 Dallas
- 34) 岡英俊, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 四津良平. 解離性胸腹部大動脈瘤に対してハイブリッド手術を施行した 1 例. 第 163 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2013, 11 東京
- 35) 高野かおり, 志水秀行, 吉武明弘, 川口聡, 平野暁教, 四津良平. EVAR 術後エンドテンションに対する Y グラフト置換時に Type III エンドリークが判明した一例. 第 21 回日本血管外科学会関東甲信越地方会. 2013, 11 東京
- 36) 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 伊藤隆仁, 北原大翔, 吉武明弘, 川口聡, 志水秀行, 四津良平. 低肺機能の解離性胸腹部大動脈瘤に対しハイブリッド手術を施行した 1 例. 第 230 回日本循環器学会関東甲信越地方会. 2013, 12 東京
- 37) 志水秀行. 講演: 大動脈瘤に対するステントグラフト治療. 第 102 回生涯教育研修セミナー. 2014, 2 東京
- 38) 志水秀行. パネリスト: モーニングセミナー”RELAY Plus は TEVAR 治療戦略に変革をもたらしたか?”. 第 44 回日本心臓血管外科学会学術総会. 2014, 2 熊本

- 39) 志水秀行, 吉武明弘, 川口 聡, 北原大翔, 伊藤隆仁, 川口新治、河西未央、平野暁教、田口真一、四津良平. シンポジウム：弓部大動脈瘤に対する治療の選択。弓部大動脈瘤に対する治療選択とその成績. 第44回日本心臓血管外科学会学術総会. 2014, 2 熊本
- 40) 志水秀行. 急性 A 型解離の基部形成と生体糊 - 使用法と仮性瘤形成の因果関係は。GRF glue. 第 2 回大動脈解離シンポジウム. 2014, 3 横浜

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

該当なし

大量出血症例に対する最適輸血療法の確立に関する検討

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 大西 佳彦 国立循環器病研究センター 手術部 部長

研究要旨

大量出血やそれに伴う濃厚赤血球製剤大量輸血が患者予後を悪化させる。術中大量出血で、最も問題となるのは、大動脈置換術症例である。この患者群を対象として、フィブリノゲン製剤を中心とした大量出血症例に対する最適輸血療法を確立し、患者予後改善、血液製剤の有効利用につなげることを目的に研究を行っている。

多施設共同後向き観察研究を実施し、フィブリノゲン製剤投与を受けた 283 症例を含む 1056 症例で、主にその安全性に対する検証を行った。結果としてフィブリノゲン濃縮製剤およびクリオプレシピテート投与による術後新たなウイルス感染症発症症例は認めず、術後血栓症および感染症発症についても、フィブリノゲン製剤投与は、それらの独立したリスク因子とはならなかった。また、過去に主任研究者、分担研究者が中心となり実施した胸部、胸腹部大動脈瘤手術における輸血療法に対するランダム化比較試験の再解析の結果では、フィブリノゲン製剤の、フィブリノゲンの急速な補充に対する有効性が示唆された。また、術中フィブリノゲン最低値が、術中出血量もしくは術後 24 時間出血量と相関する傾向が認められた。これらの研究結果を念頭に置き、人工心肺使用大動脈置換術症例を対象とした国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験の実施体制を構築し、2013 年 10 月から症例登録が開始された。順調に症例登録が進んでおり、今後も、早期薬事承認に向けた活動を継続する。来年度実施予定のフィブリノゲン製剤の投与適応や投与基準、大量出血時の凝固障害の最適評価法の検討のための多施設共同前向き観察研究のプロトコールを作成中であり、これら研究結果をもとに、本研究の最終目標である、患者予後改善、血液製剤の効果的有効利用を目指した大量出血症例に対する最適輸血療法の確立を目指す。

A. 研究目的

大量出血やそれに伴う濃厚赤血球製剤 (RCC) 大量輸血が患者予後を悪化させると報告されている (Ann Thorac Surg 2006;81:1650-1657 など)。大量出血時には消費性凝固障害がおり、止血機能の悪化を

招く。しかし、循環動態の改善を優先し、まず、RCC や晶質液、人工膠質液などの大量投与を行うため、希釈性凝固障害を引き起こし、さらに止血機能を悪化させる。これによる出血量の増大がさらなる凝固障害を招くという負のサイクルに入ることから、

患者予後が悪化することは想像に難くない。事実、日本麻酔科学会の麻酔関連偶発症例調査結果（日臨麻会誌 2007;27(2):126-133）によると、5,223,174 麻酔管理症例で手術室において発生した危機的偶発症例の解析結果では、術後 7 日以内に死亡した 3,542 症例の約半数が出血が原因で死亡していた。出血の発生部位は、多い順に大動脈（胸・腹部合わせて 24%）、肝臓（16%）、骨盤内（10%）などであり、大動脈手術が最重要課題であることが示された。

したがって、心臓血管外科手術大量出血症例において、早期止血が可能な最適輸血療法を確立し、RCC 輸血量を減少させることが、患者予後改善につながると考えられる。近年、大量出血時の急性消費性、希釈性凝固障害の改善にはフィブリノゲン投与が重要であることが指摘されている（Anesth Analg 2012;114:261-74 など）。フィブリノゲンは、大量出血時に、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り、凝固カスケードが活性化されても、フィブリノゲンがなければ、止血困難に陥る。よってフィブリノゲン量を維持することで、大量出血症例の止血コントロールが容易となり、患者予後を改善できる可能性がある。しかし、本邦では大量出血時においても新鮮凍結血漿（FFP）を用いてその改善を図らざるを得ない状況にあり、急性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、十分な補充には短時間で大量に輸血する必要があり、循環動態に与える影響や、急性肺障害などに対する懸念が生じる。迅速に、ボリューム負荷をかけずにフィブリノゲンを

を補充するために、欧米を中心に海外では、フィブリノゲン濃縮製剤もしくはクリオプレシピテートが薬事承認を受けて使用されている国が少なくない。しかしながら、一方では、積極的なフィブリノゲン製剤の使用は、血栓症発症につながる懸念も示されている（J Thromb Haemost 2011; 9: 6-8）。また、過去には本製剤の投与により C 型肝炎ウイルス伝播を来したこともあり、その安全性の評価も必要となる。我々は、これまでに厚生労働科学研究費等により、多施設共同研究として、大動脈手術において、出血による急性低フィブリノゲン血症をクリオプレシピテートで補正することの有効性について検討する臨床研究などを実施してきた。結果、クリオプレシピテートやフィブリノゲン濃縮製剤を使用することで、本邦においても、大量出血に迅速に対応できる可能性が示唆された。しかし、現時点では大量出血におけるフィブリノゲン投与においてどのような戦略が最適であるかは一定の見解は得られていない。

本研究では、大量出血において、最適なフィブリノゲン製剤の使用戦略を確立するとともに、フィブリノゲン製剤の薬事承認を得ることを目的とし、最終的には、フィブリノゲン製剤を中心とした、大量出血症例に対する最適輸血療法を確立し、患者予後改善につなげる。

B. 研究方法

1. 多施設共同後ろ向き観察研究—フィブリノゲン製剤の安全性に関する検討

大量出血による急性低フィブリノゲン症例に対して、フィブリノゲン濃縮製剤、クリオプレシピテートをすでに使用している施

設を含めた多施設共同後向き観察研究を、主にフィブリノゲン製剤の安全性を確認することを目的として、人工心肺使用大血管外科手術症例を対象として実施した。2010年1月1日から2012年12月31日までに、国立循環器病研究センター・名古屋大学医学部付属病院・慶応義塾大学医学部付属病院・神戸大学医学部付属病院で胸部大動脈手術を受けた20歳以上の患者のうち以下の除外基準を満たさない患者を対象とした。①出血性素因のある遺伝的疾患を有する患者②フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤またはクリオプレシピテート）使用の有無が不明の患者③術後のみフィブリノゲン製剤を使用した症例。

術中にフィブリノゲン製剤を使用した群において、術後の血栓性合併症および感染症の増加がないかを検討した。血栓性合併症は術後の脳梗塞、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、肺塞栓症、下肢虚血のいずれかの発症、感染症は術後の胸骨深部感染、開胸部感染、下肢感染、敗血症、尿路感染症のいずれかの発症と定義した。また、術後の新たなウイルス感染（B型肝炎、C型肝炎、HIV）の有無について確認した。統計解析にはSAS（version9.2）を使い、フィブリノゲン製剤の投与有無と術後血栓性合併症、術後感染症との関連について、リスク差を算出し検討した。さらに、ロジスティック回帰分析を用いて、関連のオッズ比を計算した。

2. 心臓血管外科手術大量出血症例におけるフィブリノゲン製剤の重要性に関する検討

過去に主任研究者、分担研究者が中心となり実施した胸部、胸腹部大動脈瘤手術にお

ける輸血療法に対するランダム化比較試験の再解析を行った。この試験では、患者の同意を得た後、Arm 1とArm 2の2群にランダムに割り付けた。術中、人工心肺離脱直後、離脱後1時間ごとに、血小板数、フィブリノゲン値、ヘモグロビン値などを測定した。Arm 1(n=31)では、フィブリノゲン値150mg/dLをトリガーとしてクリオプレシピテート（フィブリノゲンとして約2g相当）、血小板数10万/ μ Lをトリガーとして血小板濃厚液（15-20単位）が投与された。Arm 2では、フィブリノゲン値150mg/dLをトリガーとしてFFPを投与、血小板数5万/ μ Lをトリガーとして血小板濃厚液（15-20単位）を投与することとした。この研究におけるクリオプレシピテートによるフィブリノゲン血中濃度上昇に対する有効性と、フィブリノゲン血中濃度が出血量に与える影響を検討した。

3. 大動脈外科手術出血症例を対象としたフィブリノゲン濃縮製剤の治験の実施体制の確立とその実施

本研究班を中心にフィブリノゲン濃縮製剤の治験実施体制の構築を図るとともに、現在までの研究結果を参考に、治験実施可能性、治験プロトコルの妥当性を検討し、早急に治験を開始するべく協議した。

C. 研究結果

1. 多施設共同後向き観察研究—フィブリノゲン製剤の安全性に関する検討

国立循環器病研究センター462例、慶応義塾大学医学部付属病院201例、名古屋大学医学部付属病院232例、神戸大学附属病院167例のデータが収集され、そのうちフィブリノゲン製剤が術後のみ投与されていた

4例、20歳未満（年齢不明も含む）の2例が不適格症例として除外され、合計1056症例を解析した。

フィブリノゲン製剤の投与の割合は国立循環器病研究センター105例（22.9%）、慶応義塾大学医学部附属病院0例（0%）、名古屋大学医学部附属病院147例（63.9%）、神戸大学附属病院31例（18.6%）であり、合計で283症例（26.8%）がフィブリノゲン製剤もしくはクリオプレシピテートを投与されていた。国立循環器病研究センターはフィブリノゲン製剤としてクリオプレシピテートのみを投与しており、クリオプレシピテート3バック（FFP15単位に相当）をフィブリノゲン2gとして換算すると、1症例あたり平均 2.3 ± 0.9 gのフィブリノゲンが投与されていた。一方、名古屋大学医学部附属病院では、平均 5.6 ± 3.5 g、神戸大学附属病院では平均 1.2 ± 0.45 g投与されていた。術後血栓性合併症に関してロジスティック回帰分析を行ったところ、フィブリノゲン製剤投与のオッズ比は1.489（95%信頼区間0.936-2.369）、p値は0.092でありフィブリノゲン製剤が血栓症の独立したリスク因子とはならなかった。ロジスティック回帰分析においてp値0.05以下となり、有意な独立危険因子として残ったのは脳障害の既往（ $p=0.0026$ ）および大動脈内バルーンパンピングの使用（ $p=0.0014$ ）であった。また、術後感染症発症に対するロジスティック回帰分析を行ったところ、フィブリノゲン製剤投与のオッズ比は1.09（95%信頼区間0.579-2.053）、p値は0.79であり、有意なリスク因子とはならなかった。P値0.05以下で、有意なリスク因子として残ったのは、慢性呼吸障害（ $p=0.0008$ ）、心臓血管手術の

既往（ $p=0.014$ ）、大動脈内バルーンパンピングの使用（ $p=0.0002$ ）、人工心肺時間（ $p=0.0085$ ）であった。また、術後の新たなウイルス感染（B型肝炎、C型肝炎、HIV）発症の報告は各施設ともなかった。フィブリノゲン投与群の患者はフィブリノゲン非投与群の患者に比べて、有意に緊急手術および再手術の割合が多かった（いずれも $p<0.001$ ）。

2. 心臓血管外科手術大量出血症例におけるフィブリノゲン製剤の重要性に関する検討

クリオプレシピテートを使用した群（Arm 1）では、FFP使用群（Arm 2）と比較して、人工心肺離脱1時間後のフィブリノゲン値は、離脱直後と比較し有意に上昇しており（ $36.5 \text{ mg/dl vs } 2.1 \text{ mg/dl}$ ）、フィブリノゲン製剤の、フィブリノゲンの急速な補充に対する有効性が示唆された。また、術中出血量、術後24時間出血量、総同種RCC輸血量が、それぞれArm 1でArm 2と比較して1-2割程度減少する傾向があったが有意差は認められなかった。Arm 1では、人工心肺離脱後止血時間が有意に短縮（2.76時間 vs 3.38時間、 $p=0.04$ ）していた。術中フィブリノゲン最低値が、術中出血量もしくは術後24時間出血量と相関する傾向が認められた。

3. 大動脈外科手術出血症例を対象としたフィブリノゲン濃縮製剤の治験の実施体制の確立とその実施

医薬品医療機器総合機構（PMDA）との相談のもと、治験実施プロトコルを検討した結果、CSLベーリングによる治験を実施することとした。人工心肺使用大動脈置換術症例を対象とした国際共同多施設共同二

重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（目標：152 症例）として、本邦では 2013 年 10 月から症例登録が開始された。順調に症例登録が進んでおり、最終年度内には十分目標症例数に達するものと思われ、この治験実施体制の維持に努めていく。

D. 考察

現在のフィブリノゲン製剤は、ウイルス等のスクリーニングやその除去処理が厳格に行われ、飛躍的に安全性が向上した製剤となっている。しかしながら、フィブリノゲン濃縮製剤については、過去にその投与により C 型肝炎ウイルス伝播を来したこともあり、その安全性の確認は重要である。今回我々は、多施設共同後向き観察研究を実施し、フィブリノゲン製剤投与を受けた 283 症例を含む 1056 症例で、主にその安全性に対する検証を行った。結果としてフィブリノゲン濃縮製剤およびクリオプレシピテート投与による術後新たなウイルス感染症発症症例はみとめず、術後の血栓症および感染症発症についても、これらの製剤投与は、それらの独立したリスク因子とはならなかった。フィブリノゲン製剤は、有意に緊急手術および再手術への投与が多いことが判明した。フィブリノゲン製剤がそのようなより重症患者に投与されているにもかかわらず、血栓症や感染症を増やさなかったことは、フィブリノゲン製剤の安全性を立証するものとも考えられる。

過去に主任研究者、分担研究者が中心となり実施した胸部、胸腹部大動脈瘤手術における輸血療法に対するランダム化比較試験の再解析の結果では、フィブリノゲン製剤のフィブリノゲンの急速な補充に対する

有効性が示唆された。しかしながら、術中出血量、術後 24 時間出血量、総同種 RCC 輸血量が、それぞれクリオプレシピテート使用対象群 (Arm 1) で FFP 使用対象群 (Arm 2) と比較して 1-2 割程度減少する傾向があったが有意差は認められなかった。一方、ほぼ同様の症例数 (n=61) で検討されたドイツでのランダム化比較試験 (Anesthesiology 2013; 118: 40-50) では、50%以上の RCC 輸血量の減少が報告されている。ドイツと我々の試験の違いは、主に、フィブリノゲン投与量 (平均 8g vs 2g)、フィブリノゲン製剤投与のタイミング (人工心肺離脱直後出血を確認後すぐ vs フィブリノゲン値 150mg/dL 以下を確認後投与) によるものと考えられ、早期からフィブリノゲン値を従来のトリガー値とされる 100mg/dL より高め (≥ 200 mg/dL) に誘導することが、早期止血に有効であることが示唆された。従来、フィブリノゲンのトリガー値は 100mg/dL とされてきたが、この根拠、エビデンスは明確ではない。また、このトリガー値を採用した場合に、測定から投与までのタイムラグ (20-30 分程度) により止血機能が悪化する懸念がある。近年、より高いフィブリノゲントリガー値 (200mg/dL) が有効ではないかと報告され (Anesth Analg 2013;117:14-22)、我々の検討でも、術中フィブリノゲン最低値が、術中出血量もしくは術後 24 時間出血量と相関する傾向が認められた。そこで、現在、フィブリノゲン製剤の投与適応や投与基準、大量出血時の凝固障害の最適評価法の検討のための多施設共同前向き観察研究のプロトコールを作成中であり、来年度実施の予定である。

本研究の最終目標である、患者予後改善、

血液製剤の効果的有効利用を目指した大量出血症例に対する最適輸血療法の確立のためには、フィブリノゲン濃縮製剤を中心とした血液製剤の使用基準の策定が重要となる。現在、フィブリノゲン濃縮製剤は本邦において薬事承認、保険適応がなく、この解決が喫緊の課題となる。このため、国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験（治験）の実施体制を確立し、治験を開始した。現在、順調に症例登録がすすんでおり、今後も、早期薬事承認に向けた活動を継続する。また、関連学会である日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会、日本・輸血細胞治療学会、日本血栓止血学会などとの連携を図り、これら学会の学術集会などで研究班の活動結果を報告、紹介する努力も継続する。さらに、これらの学会との連携の上で、フィブリノゲン製剤が薬事承認を受けたのちを見据えた、年間使用頻度、使用量の予測や、使用実態調査のためのシステム構築を検討していく予定である。

E. 結論

フィブリノゲン製剤（フィブリノゲン濃縮製剤およびクリオプレシピテート）投与による術後新たなウイルス感染症発症は認められず、術後の血栓症、感染症の発症についても独立したリスク因子とはならず、その安全性が確認された。また、フィブリノゲン製剤の、フィブリノゲンの急速な補充に対する有効性が示唆され、人工心肺使用大動脈置換術症例を対象としたフィブリノゲン濃縮製剤の治験を開始した。今後、さらに、患者予後改善、血液製剤の効果的有効利用を目指した大量出血症例に対する最

適輸血療法の確立を目指し、フィブリノゲン濃縮製剤を中心とした血液製剤の使用基準の策定のための研究を継続していく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Tanaka H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Iba Y, Kobayashi J. Embolism is emerging as a major cause of spinal cord injury after descending and thoracoabdominal aortic repair with contemporary approach. Magnetic resonance findings of spinal cord injury Interactive thoracic and cardiovascular surgery: in press
2. Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J, Ogino H. Contemporary open aortic arch repair with selective cerebral perfusion in the era of endovascular aortic repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Mar;145(3 Suppl):S72-7. 2013
3. Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Oda T, Kobayashi J: How should aortic arch aneurysm be treated in the endovascular aortic repair era? A risk-adjusted comparison between open and hybrid arch repair using a propensity score matching. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2014 Jan 14. [Epub ahead of print].
4. Iba Y, Fukazawa K, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J: