

Non-dilated abdominal aortic rupture caused by acute type B aortic dissection. Asian Cardiovasc Thorac Ann 2013 (in press)

5. Sato S, Matsuda H, Fukuda T, Domae K, Iba Y, Tanaka H, Sasaki H, Ogino H. Hybrid repair combined with open surgery and endografting for lesions in right aortic arch - Report of three cases. Ann Vasc Dis. 5: 61-64, 2013
6. 伊庭 裕, 湊谷謙司, 松田 均, 佐々木啓明, 田中裕史, 尾田達哉, 斎藤正博, 小曳純平, 小林順二郎: 弓部大動脈全置換術の術式の工夫とその早期及び遠隔成績. 胸部外科, 66: 977-983, 2013.

学会発表

1. Oda T, Minatoya, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Iba Y, Yamashita K, Misumi Y, Kusajima K, Kawamoto N, Kobayashi J: Recent outcome of total arch replacement in more than seventy-five year-old patient. Poster, The 21st Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery, Kobe, 2013.4.5
2. Tanaka H, Minatoya, Matsuda H, Sasaki H, Iba Y, Kobayashi J: Mid-term outcome and predictors for aortic valve durability in David operation. Oral, The 7th Biennial Congress the Society for Heart Valve Diseases, Venice, 2013.6.23
3. Kubota S, Minatoya, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Iba Y, Oda T, Kobayashi J: Surgical results of valve sparing aortic root replacement with aortic arch reconstruction. Poster, The 7th Biennial Congress the Society for Heart Valve Diseases, Venice, 2013.6.24
4. Tanaka H, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Iba Y, Oda T, Kobayashi J: Embolism is emerging as a major cause of spinal cord injury after descending and thoraciabdominal aortic repair with a contemporary approach. Oral, 27th Annual meeting of European Association for Cardiothoracic Surgery, Vienna, 2013.10.6
5. Kawamoto N, Minatoya, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Iba Y, Oda T, Saito M, Kobiki J, Kobayashi J: Surgical Outcomes of Type A Aortic Dissection in the Octogenarians and Nonagenaria. Poster, American Heart Association Scientific Sessions 2013, Dallas, 2013.11.17
6. Ogino H, Tobaru T, Imoto K, Minatoya K, Iba Y, Ito T, Kawaharada N, Komiya T, Yamasaki F, Saiki Y, Makita S, Nishigami K, Shiiya N, Shimono T, Matsui Y, Shimizu H, Kaji S: Japanese Registration of Acute Aortic Dissection (JRAD) investigators. Poster, American Heart Association Scientific Sessions 2013, Dallas, 2013.11.19
7. 猪野 崇, 佐々木啓明, 湊谷謙司, 松田 均, 田中裕史, 伊庭 裕, 小林順二郎: 胸部大動脈手術におけるクリオプレシピテートの有効性について. 第43回日本心臓血管外科学会学術総会. 東京. 2013. 2. 25
8. 草島邦夫, 佐々木啓明, 伊庭 裕, 田

- 中裕史、松田 均、湊谷謙司、小林順二郎：大血管手術後の DIC に対するトロンボモジュリン製剤の使用経験．第 40 回日本集中治療医学会学術集会．松本． 2013. 2. 28
9. 田中裕史、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、伊庭 裕、小林順二郎：大動脈手術における脊髄障害発生例の脊髄 MRI の検討．第 1 回日本大動脈外科研究会．福岡． 2013. 4. 11
 10. 藤吉俊毅、田中裕史、尾田達哉、伊庭裕、佐々木啓明、松田 均、湊谷謙司：左椎骨動脈大動脈起始を伴う症例に対する弓部大動脈全置換術の検討．第 21 回日本大動脈外科研究会．福岡． 2013. 4. 11
 11. 宮田茂樹、大北裕、碓氷章彦、志水秀行、佐々木啓明、西脇公俊、香取信之、大西佳彦、前田平生、松下正、紀野修一、亀井政孝、嘉田晃子、高橋佳苗、高松純樹、川村知織、瀬口周、角谷勇実、河合健、上田裕一：一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．横浜． 2013. 5. 17
 12. 伊庭 裕、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、尾田達哉、三隅祐輔、山下 築、森本和樹、久保田沙弥香、小林順二郎：急性 A 型大動脈解離術後の遠隔予後についての検討．第 41 回日本血管外科学会．大阪． 2013. 5. 30
 13. 田中裕史、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、伊庭 裕：Shaggy aorta 症例に対する double cannulation と超低体温法を用いた弓部置換術．第 41 回日本血管外科学会．大阪． 2013. 5. 31
 14. 山下 築、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、尾田達哉、三隅祐輔、小林順二郎：大動脈弁輪拡張症を有するマルファン症候群合併妊娠に対する自己弁温存基部置換術の治療経験．一般口回日本血管外科学会．大阪． 2013. 5. 31
 15. 尾田達哉、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、山下 築、三隅祐輔、久保田沙弥香、森本和樹：70 歳以上高齢者における胸腹部大動脈瘤に対して左開胸超低体温循環停止法は有用であるか？第 41 回日本血管外科学会．大阪． 2013. 5. 31
 16. 川本尚紀、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、尾田達哉、松本順彦、藤吉俊毅、小林順二郎：Marfan 症候群合併妊婦の大動脈弁輪拡張症に対して自己弁温存大動脈基部置換術を施行した 2 例．第 56 回関西胸部外科学会．広島． 2013. 6. 13
 17. 尾田達哉、田中裕史、川本尚紀、草島邦夫、藤吉俊毅、松本順彦、伊庭 裕、佐々木啓明、松田 均、湊谷謙司、小林順二郎：コレステロール結晶塞栓症を併発した shaggy aorta を呈する弓部～胸腹部大動脈瘤に対して二期的に全人工血管置換術を施行した 1 例．第 56 回関西胸部外科学会．広島． 2013. 6. 14
 18. 草島邦夫、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、尾田達哉、小林順二郎：大動脈基部・上行大動脈に局限する大動脈炎症候群に対して、大動脈基部置換術を施行した一

- 例. 第56回関西胸部外科学会. 広島. 2013. 6. 14
19. 湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、尾田達哉、齋藤正博、小曳純平、小林順二郎: Marfan 症候群の妊婦に対する予防的自己弁温存大動脈弁基部置換術. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 熊本. 2013. 9. 22
20. 湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、小林順二郎: LMT malperfusion を伴った急性 Stanford A 型急性大動脈解離の治療. 第 61 回日本心臓病学会学術集会. 熊本. 2013. 9. 20
21. 田中裕史、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、伊庭 裕、尾田達哉、小林順二郎: マルファン症候群における下行、胸腹部大動脈瘤手術の治療戦略の検討. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台. 2013. 10. 17
22. 草島邦夫、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、尾田達哉、小林順二郎: 術前に脳神経症状を合併したStanford A型急性大動脈解離に対する手術成績の検討. 第66回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台. 2013. 10. 17
23. 小曳純平、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、伊庭 裕、尾田達哉、小林順二郎: 大動脈基部から弓部大動脈における再手術症例の検討. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台. 2013. 10. 18
24. 伊庭 裕、湊谷謙司、松田 均、佐々木啓明、田中裕史、尾田達哉、齋藤正博、藤吉俊毅、小曳純平、草島邦夫、川本尚紀、東田昭彦、小林順二郎: 急性 A 型大動脈解離に対する外科治療の早期成績とリスク因子に関する検討. 第 66 回日本胸部外科学会定期学術集会. 仙台. 2013. 10. 19
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
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
ー トロンボエラストメトリー（ROTEM®）を用いた血液凝固モニタリングの検討ー

研究分担者 香取 信之 慶應義塾大学麻酔学教室 専任講師

研究要旨

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による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が、治療に際しては病態の把握、治療目標の設定、治療効果の判定が重要である。心臓血管外科出血症例を対象群とし、早期から積極的にフィブリノゲン製剤の投与を行なうことの優位性を検討したランダム化比較試験では、フィブリノゲン製剤を早期から積極的に用いた患者群で 50%以上の同種血輸血量削減を認めたと報告されているが、同時に全血凝固能検査トロンボエラストメトリー（ROTEM®）を用いた急性期血液凝固障害のモニタリングとその治療への応用により、迅速な病態把握が可能となることが示唆されている。心臓外科手術患者を対象に ROTEM®と一般凝固検査を比較したところ結果の迅速性において ROTEM®が優位であり、急性期モニターとしての効果が期待できる。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において、ROTEM®による血液凝固モニタリングと治療プロトコールへの導入が血液製剤の有効利用に寄与する可能性がある。

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こり、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。主任研究者宮田、分担研究者佐々木、大西

らの所属する国立循環器病研究センターで、2005年からの2年間に心臓血管外科手術を受け、輸血が行われた20歳以上の患者1925症例を検討した結果、278症例(14.4%)で術中20単位以上の赤血球輸血が行われていた。そのうち術後30日以内の死亡例は13症例(4.7%)で、緊急手術が多い、人工心肺時間が長い、術中血小板数の最低値が低い、術中総輸血量が多いという傾向が認められた。これらの変数について、logistic回帰分析を行ったところ、術中総輸血量が、術後30日以内死亡の独立リスク因子となっていた(odds ratio 1.11, 95%信頼区間 1.035-1.191: 総輸血量10単位増加ごと)。よって、心臓血管外科手術大量出血症例において、早期止血可能な輸血療法を確立し、総輸血量を減少させれば、患者予後改善にもつながる可能性が示唆された。分担研究者前田らによる大量出血症例に対する昨年度全国アンケート調査では、大量輸血症例(RCC10単位/日以上)は、全輸血症例の2.9%に過ぎなかったが、これらの症例で、全RCC輸血量の16.2%、全新鮮凍結血漿(FFP)輸血量の29.0%を占めた。診療科別大量RCC輸血例5868症例のうち心臓血管外科が2578症例(43.9%)、救命救急が815症例(13.7%)、外科443(7.4%)、消化器外科437(7.3%)、産科246(4.1%)の順で多く、心臓血管外科手術に集中し検討することの妥当性が裏付けられた。また、心臓血管外科出血症例を対象群とし、早期から積極的にフィブリノゲン製剤の投与を行なうことの優位性を検討したランダム化比較試験の報告(Anesthesiology 2013; 118: 40-50)がドイツからなされ、フィブリノゲン製剤を早期から積極的に用いた患者

群で50%以上の同種血輸血量削減をみとめたとされる、周術期の大量出血症例における止血戦略ではフィブリノゲン値を適正に維持することが重要と考えられている。しかし、中央検査室でのフィブリノゲン値(FNG)は検体提出から結果を得るまでに数十分から1時間程度必要とするため、速やかな治療を必要とする大量出血患者では検査結果を有効に活用しがたい。全血凝固能検査トロンボエラストメリー(ROTEM®)は、その測定原理や検査結果の解釈は一般凝固検査とは異なるものの、遠心分離などの検体処理が必要ないため、より迅速に凝固能の評価が可能である。また、手術室や集中治療室内でも使用可能なため、周術期患者では有用である可能性が高い。そこで、ROTEMのパラメーターとFNGの相関について後方視的に検討した。

B. 研究方法

2012年12月から2013年12月の期間に人工心肺を使用して大動脈手術を行った患者を対象とし、麻酔導入後、プロタミン投与後、手術終了時の3点でクエン酸採血を行い、手術室内でEXTEM(組織因子刺激)、INTEM(エラジン酸刺激)、FIBTEM(組織因子+サイトカラシンD)の3種類の検査、同時に中央検査室でクラウス法によるFNG、血小板数を測定した。ROTEMのパラメーターは各検査のA10(フィブリン形成開始から10分後の血餅粘張度mm)、MCF(最大血餅粘張度mm)を検討項目とし、検体採取から検査結果が得られるまでの時間を計測した。

統計解析にはSAS(version9.2)を使い、

Kendall の順位相関係数を用いて FNG との相関を検討した。結果取得までの時間の比較には Wilcoxon t-test を用いた。

C. 研究結果

研究期間において 47 名が対象となった。EXTEM、INTEM、FIBTEM のいずれの A10 も FNG と有意な線形相関を示した。相関係数はそれぞれ $r=0.76, 0.27, 0.93$ ($p<0.01$) であり、FIBTEM が最も相関性高かった ($r^2=0.82, p<0.01$)。MCF も A10 と同様に FNG と有意な線形相関を示した。相関係数はそれぞれ $r=0.77, 0.26, 0.81$ ($p<0.01$) であり、FNG との相関は A10 同様 FIBTEM が最も相関性が高かった。測定開始から A10 が確定するまでの時間は EXTEM、INTEM、FIBTEM で 11.4 ± 1.6 分、 14.6 ± 3.5 分、 12 ± 1.4 分であり、MCF が確定するまでに時間は EXTEM、INTEM、FIBTEM で 21.4 ± 2.7 分、 29.5 ± 3.5 分、 18.6 ± 1.8 分であった。一方、中央検査室に提出した FNG は検体提出から結果取得までに 32.5 ± 12.7 分を要し、EXTEM、FIBTEM において A10、MCF が確定するまでの時間は FNG が得られるまでに時間と比較し有意に短かった ($p<0.01$)。

D. 考察

ROTEM の特徴として添加する試薬の種類によって凝固能の鑑別診断が可能となることが挙げられる。EXTEM、INTEM はそれぞれ組織因子、エラジン酸を凝固活性剤として使用するため、一般凝固検査のプロトロンビン時間 (PT: prothrombin time)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT: activated partial thromboplastin time) に

相当するが、FIBTEM は試薬にカイトカラシン D と組織因子 (EXTEM 試薬) を使用し、サイトカラシン D で血小板機能を抑制し、組織因子で凝固刺激することによってフィブリン重合能のみを評価することが可能である。PT や APTT が試薬添加からフィブリン産生の初期段階までの時間を測定するのに対し、ROTEM では最終的に生じる血餅の強度も測定するため、より正確に凝固能を評価することが可能である。また、止血戦略において重要な FNG が FIBTEM の A10、MCF との非常によく相関することが報告されている (Transfusion 2012; 52:14-22.)。本研究でも FIBTEM の A10 と MCF は FNG と非常によく相関し、結果が得られるまでの時間も 15 分から 20 分と検査室での FNG 測定と比較して短時間であることが分かった。クラウス法によるフィブリノゲン濃度測定が量的評価であるのに対し、A10 や MCF はフィブリンゲル強度という機能的評価であるという違いはあるものの、両者の相関性が高いことは注目に値する。ドイツから報告されたランダム化比較試験においても (Anesthesiology 2013; 118: 40-50)、ROTEM によるフィブリン重合能の評価が有用である可能性が示唆されており、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において、ROTEM の活用が有用であると考えられる。

E. 結論

EXTEM、FIBTEM の血餅強度パラメーターである A10、MCF は FNG との相関性が非常に高く、中央検査室での FNG 検査に匹敵すると考えられる。迅速な治療を必要

とする急性期においてこれらの検査が有用である可能性は高いと考えられるが、日本人における参照値の検討など、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. 学会発表

論文発表

1. 香取信之：周術期における止血・凝固系モニタリング 周術期の止血凝固管理における Point of Care モニター. 日本臨床麻酔学会雑誌 33(2): 263-271, 2013.

学会発表

1. 香取信之：シンポジウム「術中大量出血に伴う凝固異常・止血能の評価」第 61 回 日本輸血・細胞治療学会 2013
2. 香取信之、林 浩正、植松明美、神藤篤史、山田達也、森崎浩：小児心臓外科患者におけるトロンボエラストメトリー (ROTEM®) とフィブリノゲン値の相関の検討. 第 60 回日本麻酔科学会総会 2013

G. 知的財産権の出願

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

大量輸血症例およびクリオプレシピテート・フィブリノゲン製剤投与例
における輸血量、輸血前フィブリノゲン値に関する研究

研究分担者 前田平生 埼玉医科大学総合医療センター 輸血・細胞治療部 教授

研究要旨

「2012年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合調査」における1日に赤血球濃厚液(RCC)10単位以上輸血された症例(R10症例)について解析した。1)大量輸血を実施した施設(341施設、461,560例)では、約3.8%のR10症例(17,550例)がRCC全体の17.0%(305,438単位)、FFPの30.4%(241,736単位)を使用していた。2)大量輸血ありだが、輸血量の未回答施設(138施設)を考慮すると、国内ではR10症例において年間RCCは約42万単位、FFPは約33万単位が使用されており、年間R10症例数は2.3万人と推定された。3)R10症例は診療科別(159施設、5,769例)では、心臓大血管外科47%、救急科13%、消化器外科13%、産婦人科5%の順で多く、これら4診療科で全体の78%を占めていた。4)クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤の投与施設、投与例数は、それぞれ8施設、97例(1.7%)；8施設、131例(2.7%)と少数であった。5)両製剤の止血効果、有用性を示すためには、更に投与症例数を増やし、疾患別に輸血前フィブリノゲン値、輸血量の比較検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

大量輸血症例において、輸血前フィブリノゲン(Fib)値と輸血量の間には、負の相関があり、早期よりのフィブリノゲン補充は、輸血量を節減することが知られている。また、我々は、1日に赤血球濃厚液(RCC)10単位以上の輸血(R10)症例の約半数は、Fib値150mg/dL未満で輸血されており、Fib値150mg/dL未満で輸血されたRCC、新鮮凍結血漿(FFP)輸血量はそれぞれR10症例総輸血量の64%、68%であることを報告した¹⁾。そこで、2012年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合調査において、R10症例

およびクリオプレシピテート・フィブリノゲン製剤投与例における輸血量、輸血前フィブリノゲン値等について解析し、R10症例数および輸血量の節減効果について検討した。

B. 研究方法

厚生労働省委託事業「2012年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合調査」にて、2012年1月～12月の間に実施されたR10症例について解析した。

C. 研究結果

1. 平成 24 年度血液製剤使用実態基本調査では、4,812 施設から回答があった。総 RCC 輸血量は 4,565,237 単位、総 FFP 輸血量は 1,699,748 単位であった。

2. 詳細調査の報告があった 657 施設のうち、341 施設から R10 症例について有効回答があった。総症例数、R10 症例数は、461,560 例、17,550 例 (3.8%) であり、総輸血量および総 R10 輸血量は、RCC で 1,735,594 単位、305,438 単位 (17.0%)、FFP で 795,814 単位、241,736 単位 (30.4%) であった。

3. R10 症例の個別報告について 159 施設から、5,769 症例が報告された。そのうち、クリオプレシピテート(クリオ)は 8 施設、97 例で平均 13.9 単位が使用され、フィブリノゲン製剤(フィブ)は、8 施設、131 例で平均 2.4g (但し使用量は 2 峰性) が使用されていた。

4. R10 症例の診療科別では、心臓・大血管外科 2,732 例(47%) (クリオ 69 例、フィブ 78 例)、救急科 768 例 (13%) (0, 22 例)、消化器外科 750 例 (13%) (11 例, 1 例)、産婦人科 316 例 (5%) (9 例, 18 例) の順であった。

5. クリオ使用、非使用群での、平均 RCC 輸血量は 25.5 単位、18.3 単位、平均 FFP 輸血量は 22.2 単位、15.2 単位、輸血前フィブ濃度は 195.0 mg/dL、205.7mg/dL であった。診療科別でもクリオ使用群で、総じて RCC、FFP 輸血量は多く、フィブ濃度は同程度であった。

6. フィブ使用、非使用群では、平均 RCC 輸血量は 26.2 単位、18.2 単位、平均 FFP 輸血量 22.2 単位、15.2 単位、輸血前フィブ濃度 156.3 mg/dL、206.9mg/dL とフィブ

使用群で RCC、FFP とともに高単位の輸血をしており、フィブ濃度は低い傾向にあった。診療科別では、特に産婦人科において、平均 RCC 輸血量は 28.2 単位、16.1 単位、平均 FFP 輸血量は 38.4 単位、13.3 単位、輸血前フィブ濃度 102.9 mg/dL、156.1 mg/dL と、使用群でより多くの輸血が行われ、フィブ濃度はより低値であった。

D. 考 察

大量輸血 (R10 症例) があった 341 施設において、R10 症例数は、全輸血症例の 3.8%であったが、総 RCC、FFP 輸血量は、それぞれ 305,438 単位(輸血量全体の 17%)、241,736 単位(輸血量全体の 30%) であった。上記施設以外に、大量輸血ありだが、輸血量の記載がなかった施設が 138 施設あり、これらを病床数別の回答施設割合で用量を推定すると、RCC で約 42 万単位、FFP で約 33 万単位が使用されていたと推定される。ちなみに、前年度の推定単位数は、半年間で RCC 約 17 万単位 (380 施設)、FFP 約 15 万単位 (381 施設) であった。²⁾

これらから、国内における R10 症例における RCC 輸血量は年間約 40 万単位、FFP は約 30 万単位と推定できる。また、R10 症例の平均 RCC、FFP 輸血量は、17.3 単位、13.7 単位であるので、症例数は約 2.3 万例と推定される。このうち、約半数が輸血前 Fib 値 150 mg/dL 以下の適応例とすると推定適応症例数は、約 1 万例となる。

R10 症例の診療科別報告では、心臓・大血管外科 47%、救急科 13%、消化器外科 13%、産婦人科 5%で、ほぼ前年度と同程度であり、これら 4 科で全体の 78%を占めていた。しかし、クリオおよびフィブリノ

ゲン投与例は、全体の1.7%、2.7%に過ぎず、輸血量はいずれも投与群において多く、輸血前フィブリノゲン値は、同等もしくは低値であった。

今後両製剤の止血効果、有用性を示すためには、対象症例を限定し、投与時期、投与量の比較検討が必要であると考えられた。

E. 結 論

大量輸血症例（1日に赤血球濃厚液10単位以上輸血された症例）は、本邦において年間2.3万症例あると推定される。大量輸血症例は、全輸血症例の3.8%であったが、総RCC、FFP輸血量に占める割合はそれぞれ17%、30%であり、大量出血症例は少数であるものの、多くのRCC、FFPの輸血を必要

としていた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 阿南昌弘、大久保光夫、大木浩子、今井厚子、野呂光恵、森絵理子、前田平生. 大量輸血症例における患者フィブリノゲン濃度と輸血量についての検討. 日本輸血細胞治療学会誌 59(1) : 38-42, 2013.

2. 学会発表

1) 阿南昌弘、前田平生. 全国輸血アンケート調査による大量輸血症例の現状. 日本輸血細胞治療学会誌 59(2) : 216, 2013.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。) なし

大量出血例に対する最適輸血療法の確立に関する研究
－大量出血時に必要な凝固機能検査法－

分担研究者 紀野修一

旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部 准教授

研究要旨

術中大量出血に対するフィブリノゲン製剤の適応が認められた場合には、全国数多くの施設でフィブリノゲン製剤が使用されることが予想される。適切にフィブリノゲン製剤を用いるためには、使用前の凝固検査が必須と考えられるが、国内の状況を調査した成績は見当たらない。そこで今年度は、国内の施設における大量出血時の凝固検査実施状況の現状把握を試みた。

大量出血が比較的多いと予想される大学附属病院と日本臨床検査医学会認定研修施設、合わせて162施設を対象とした。2013年8月にアンケートを送付し、回答はFAXで返送する形式で調査を行った。103施設（63.6%）から回答があった。

危機的出血への対応ガイドラインの周知につれ、各施設の現状に沿って院内体制やマニュアルが整備されていた。その内容は主として、緊急時の血液型検査血液製剤選択に関するものであった。大量出血にともなう凝固障害に対して適切なフィブリノゲンを含む凝固因子補充療法を行うためには、迅速な凝固機能検査結果の報告が必要であるが、その体制は未だ不十分であった。今後、適切な凝固障害治療のための迅速検査体制確立が必要と思われた。

A. 研究目的

術中大量出血は術中死亡の最大原因である。術中大量出血患者の死亡を減少させる目的で、2007年、日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会は共同で「危機的出血への対応ガイドライン」を公表した。このガイドラインでは、院内輸血体制を整備することと術中大量出血発生時の指揮命令系統を確立することが、危機的出血への確に対応し、患者を救命するために重要とされている。

術中大量出血に対し赤血球濃厚液（RCC）を大量に輸血すると希釈性凝固障害が発生し、止血困難に陥ることが知られており、その本態は低フィブリノゲン血症であることが最近明らかになってきた。そのため、大量出血にともなう希釈性凝固障害の治療には、フィブリノゲン製剤（クリオプレシピテート、乾燥ヒトフィブリノゲン製剤）を用いる必要性が認識されつつある。わが国では、フィブリノゲンを含む製剤としては新鮮凍結血漿（FFP）しか認められておらず、クリオプレ

シピテートを使うには、FFP を原料として院内で作製することが必要である。また、乾燥フィブリノゲン製剤は、先天性フィブリノゲン欠損症を適用症として販売されているが、後天性低フィブリノゲン血症（術中大量出血における低フィブリノゲン血症など）に対する保険適用はない。

わが国では、血液製剤による C 型肝炎ウイルス（HCV）やヒト後天性免疫不全ウイルス（HIV）の伝播が過去に大きな社会問題となり、血液製剤の安全性確保や適正使用が強く求められている。血液製剤を適正に使用するためには、その使用に先だって検査を行うことが必要で、検査結果に応じた使用が求められる。

昨年度の研究では、危機的出血発生時に迅速な凝固検査を行う方法を開発することができた。術中大量出血に対するフィブリノゲン製剤の保険適用が認められた場合には、全国で多くの施設でフィブリノゲン製剤が使用されることが予想される。適切にフィブリノゲン製剤を用いるためには、使用前の凝固検査が必須と考えられるが、国内の術中凝固検査の実施状況を調査した成績は見当たらない。そこで今年度は、国内の施設における大量出血時の凝固検査実施状況の現状把握を試みた。

B. 研究方法

大量出血が比較的多いと予想される大学附属病院と日本臨床検査医学会認定研修施設、合わせて 162 施設を対象とした。2013 年 8 月にアンケートを送付し、回答は FAX で返送する形式で調査を行った。103 施設（63.6%）から回答があった。アンケート内

容は、別添表 1 の通りである。

C. 研究結果

①アンケート調査施設の背景

1) 病院の形態

回答のあった 103 施設中、大学病院は 61 施設、大学病院の分院は 11 施設、国立病院機構・医療センターは 3 施設、公立・自治体病院は 9 施設、医療法人関連病院は 7 施設、個人病院は 1 施設、その他 10 施設、無回答 1 施設であった。

2) 病床規模

病床規模は、300 床以下が 3 施設、301～500 床が 20 施設、501～700 床が 37 施設、701～900 床が 17 施設、901～1100 床が 14 施設、1101～1300 床が 10 施設、1301 床以上が 2 施設であった。

3) 大量出血症例の経験

2012 年 1 月～2012 年 12 月の期間の大量出血のため 1 日につき RCC10 単位以上輸血した症例がある施設は 100 施設であった。

②危機的出血に対する院内体制整備

1) 危機的出血に対する院内マニュアル

危機的出血への対応院内マニュアルは 88 施設（85%）で整備されていたが、15 施設（15%）では整備されていなかった。マニュアルに記載している内容の調査結果を別添図 1 に示す。

2) 術中大量出血時の凝固検査への検査部門の対応

術中大量出血時の緊急凝固検査に対応できる体制を検査部門内に作っている施設は 96 施設（93%）で、検査を行う場合は、検査部門が 91 施設、検査部門と手術部門が 4 施設、手術部門が 1 施設であった。緊急検

査体制を整えている施設のうち実際に手術部門から検査依頼があるのは79施設(82%)であった。

③ 緊急凝固検査に使用する機器と検査項目

1) 緊急凝固検査に使用する機器

回答のあった95施設中81施設でルーチンと兼用の血液凝固自動分析器を、18施設では緊急凝固検査専用の自動分析器を用いていた。POCT(臨床現場即時検査)機器の利用は、Activated Clotting Time (ACT)が6施設、Thromboelastography (TEG)が1施設、Rotational Elastometry (ROTEM)が3施設であった。

2) 緊急凝固検査の検査項目

ほぼ全ての施設で、緊急凝固検査の検査項目としてPT、APTT、フィブリノゲンが採用されていた。DIC、線溶系マーカーであるD-ダイマー、FDP、AT-IIIを検査項目として取り入れている施設は、それぞれ82施設、72施設、36施設であった。

④ 緊急凝固検査の検体搬送時間と結果報告時間

1) 検体搬送時間 (別添図2)

手術部門で採血後、検査を実施する部門に検体が届くまでの時間は、緊急凝固検査に対応できる体制がある96施設中、5分以内が52施設(56%)、6~10分が25施設(26%)、11分以上が12施設(7%)であった。

2) 結果報告時間 (別添図3)

検体が検査室に到着してから結果を報告(送信)するまでの時間は、緊急凝固検査に対応できる体制がある施設96施設中、15分以内が15施設(16%)、16~30分が74施設(77%)、30分以上が7施設(7%)であった。

⑤ 凝固因子補充に用いる製剤

大量出血時の凝固因子補充に使用している製剤が、新鮮凍結血漿 (FFP) のみは74施設(76%)、クリオプレシピテートや濃縮フィブリノゲン製剤などのFFP以外の凝固因子製剤を用いている施設は24施設(24%)であった。

⑥ 関連部署との打合せ (別添図4)

大量出血時の輸血や検査に関して関連部署との打ち合わせを定期的に行っているのは18施設(19%)、不定期に行っているのは59施設、全く行っていないのは17施設(18%)であった。

D. 考察

危機的出血への対応ガイドラインの要点は、危機的出血に速やかに対応できる院内体制整備と、危機的出血発生時の指揮命令系統の確立である。このガイドラインでは、臨床検査に関してふれられている部分は非常に少ない。唯一、麻酔科医の果たすべき役割のなかに検査ということばがあり、その注釈として全血球算、電解質、アルブミン、凝固能と記載されているのみである。

危機的出血時には、大量出血・大量補液・大量輸血に起因する凝固障害が発生することが知られており、その治療にあたっては迅速に凝固機能検査を行うことが必須である。今回行ったアンケートでは、わが国の危機的出血に対する検査部門の対応についての現状を把握することができた。

危機的出血への対応ガイドラインの周知につれ、各施設の実情に合わせた危機的出血への対応院内マニュアルが整備されている現状が確認できた。しかし、その内容は輸血

部門の対応や緊急時の輸血用血液製剤の選択に主眼がおかれ、凝固検査を含む緊急検査の内容までマニュアル化されている施設は少なかった。

回答のあった 103 施設のうち 93%が緊急凝固検査へ対応可能と回答していたが、手術室からの検体搬送時間が 6 分以上の施設が 42% (89 施設中 37 施設)、検体到着から結果報告までに 16 分以上要する施設が 81% (96 施設中 81 施設) もあり、一刻を争う危機的出血発生時に対応する検査体制としては不十分と考えられた。

E. 結論

国内施設における危機的出血への対応状況についてアンケート調査を行った。危機的出血への対応ガイドラインの周知につれ、各施設の現状に沿って院内体制やマニュアルが整備されていた。その内容は主として、緊急時の血液型検査や血液製剤選択に関するものであった。大量出血にともなう凝固障害に対しては、迅速な凝固機能検査結果の報告が必要であるが、その体制は未だ不十分であった。今後、適切な凝固障害治療のための迅速検査体制確立が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

- 1) 花田大輔、紀野修一、山内紫織、河原好絵、友田豊、生田克哉. 術中採血を用いた ROTEM と一般凝固検査の比較検討.

第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会.
平成 25 年 5 月 16 日、パシフィコ横浜(横浜市)

- 2) 渡辺愉美、河原好絵、花田大輔、山内紫織、齊藤久美子、友田豊、紀野修一、生田克哉. 術中大量出血時における迅速凝固検査の運用. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会. 平成 25 年 5 月 16 日、パシフィコ横浜(横浜市)
- 3) 紀野修一. EBM に基づいた血液製剤の使用と PBM. 日立総合病院輸血療法委員会研修会. 平成 25 年 10 月 4 日、日立総合病院 (日立市)
- 4) 河原好絵、友田豊、赤坂和美、紀野修一. 危機的出血に対する臨床検査部門の対応. 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会. シンポジウム危機的出血 (大量出血・大量輸血) におけるチーム医療. 平成 25 年 11 月 3 日、神戸国際会議場 (神戸市)
- 5) 紀野修一. 患者中心の輸血医療 (PBM) について. 平成 25 年度富山県輸血懇話会学術講演会. 平成 25 年 11 月 14 日、パレブラン高志会館 (富山市)
- 6) 紀野修一. 患者中心の輸血医療—輸血部門の取り組み—. 第 5 回熊本県合同輸血療法委員会. 平成 25 年 11 月 16 日、熊本大学医学部総合研究棟 3F 安全講習室 (熊本市)
- 7) 紀野修一. 患者中心の輸血医療 (PBM). 佐賀県合同輸血療法委員会. 平成 25 年 12 月 7 日、アバンセホール (佐賀市)

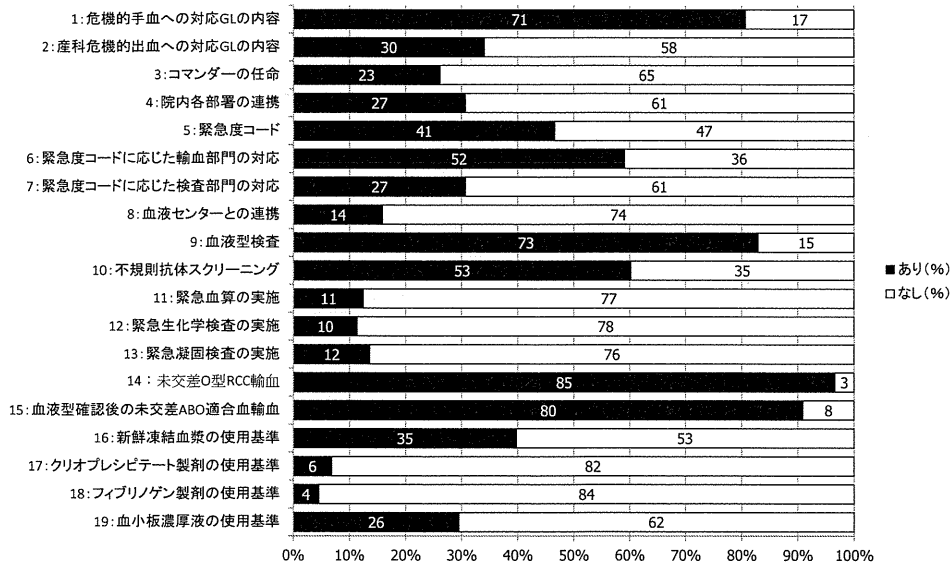
H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

別添:表1

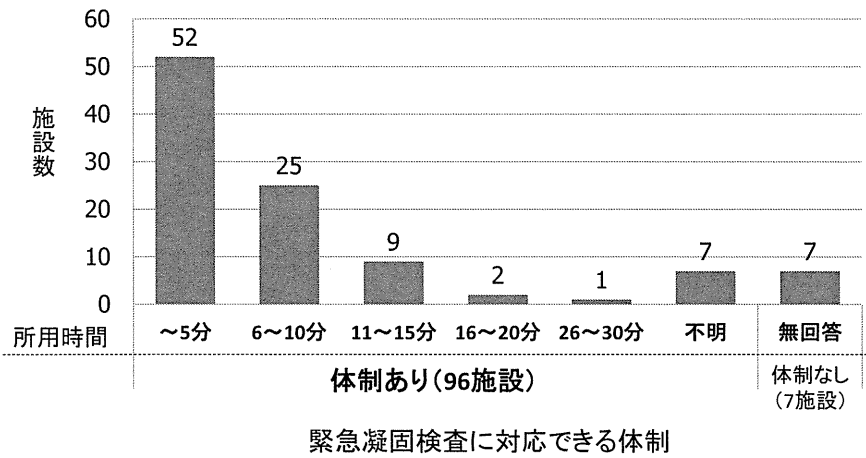
設問1. 貴院の病院形態について教えてください。 1) 大学病院 2) 大学病院の分院 3) 国立病院機構・医療センター 4) 公立・自治体病院 5) 社会保険関連病院 6) 医療法人関連病院 7) 個人病院 8) 診療所 9) その他	設問9. 術中大量出血時に手術部門から緊急凝固検査の依頼がありますか。 1) はい 2) いいえ
設問2. 貴院の一般病床数をお教え下さい。	設問10. 術中大量出血時に依頼される緊急凝固検査に対応できる体制を検査部署内に作っていますか。 1) はい → 設問11.以降にお進みください。 2) いいえ → 設問16.以降にお進みください。
設問3. 貴院で輸血検査を行っているのはどこですか。 1) 輸血部門、輸血検査室など 2) 臨床検査部門、臨床検査室など 3) その他	設問11. 緊急凝固検査を実施している部門はどこですか。 1) 検査部門、検査室など 2) 輸血部門、輸血検査室など 3) 手術部門(室) 4) その他(具体的にお書き下さい)
設問4. 貴院で輸血管理を行っているのはどこですか。 1) 輸血部門、輸血検査室など 2) 臨床検査部門、臨床検査室など 3) その他	設問12. 緊急凝固検査にはどのような測定器を用いていますか。(複数選択可) 1) 血液凝固自動分析装置(ルーチンと兼用) 2) 血液凝固自動分析装置(緊急凝固検査専用) 3) Activated Clotting Time(ACT)測定器 4) CosguChek 5) Thromboelastography (TEG) 6) Rotational thromboelastometry (ROTEM) 7) Sonoclot 8) その他(具体的にお書き下さい)
設問5. 2012年1月～2012年12月の期間で大量出血で1日につきRCC10単位以上輸血した症例はありますか。 1) はい → 設問6.以降にお進みください。 2) いいえ → 設問7.以降にお進みください。	設問13. 血液凝固自動分析装置による緊急凝固検査で実施している検査項目をお選び下さい。(複数回答可) 1) PT 2) APTT 3) フィブリノゲン 4) D-ダイマー 5) FDP 6) その他(具体的にご記入下さい)
設問6. 2012年1月～2012年12月の期間の全輸血症例数と大量出血のため1日につきRCC10単位以上輸血した症例数を記入して下さい。	設問14. 手術部門で採血後、検査を実施する部門に検体が届くまでの時間は約何分ですか。 1) ~5分 2) 6~10分 3) 11~15分 4) 16~20分 5) 21~25分 6) 26~30分 7) 30分~ 8) 不明
設問7. 貴院には危機的出血への対応マニュアル、またはそれに類するもの(大量出血に対するマニュアルなど)がありますか。 1) はい → 設問8.以降にお進みください。 2) いいえ → 設問9.以降にお進みください。	設問15. 検体が検査室に到着してから結果を報告(送信)するまでの時間は約何分ですか。 1) ~5分 2) 6~10分 3) 11~15分 4) 16~20分 5) 21~25分 6) 26~30分 7) 31~40分 8) 41~50分 9) 51~60分 10) 61分~ 11) 不明
設問8. 設問7.で、「はい」とお答えの施設にうかがいます。以下の項目のうちマニュアルに含まれている内容を下記からお選び下さい。(複数回答可) (体制に関すること) 1) 危機的出血への対応ガイドラインの内容 2) 産科危機的出血への対応ガイドラインの内容 3) コマンダーの任命に関すること 4) 院内各部署の連携に関すること 5) 緊急度コードに関すること 6) 緊急度コードに応じた輸血部門の行動手順について 7) 緊急度コードに応じた臨床検査部門の行動手順について 8) 血液センターとの連携手順 (検査に関すること) 9) 血液型検査について 10) 不規則抗体スクリーニングについて 11) 緊急血算の実施について 12) 緊急生化学検査の実施について 13) 緊急凝固検査の実施について (製剤選択に関すること) 14) 未交差の型RCC輸血について 15) 血液型確認後の未交差ABO適合血輸血について 16) 新鮮凍結血漿の使用基準について 17) クリオプレシピテート製剤の使用基準について 18) フィブリノゲン製剤の使用基準について 19) 血小板濃厚液の使用基準について	設問16. 貴院では大量出血時の凝固因子補充に以下の製剤を使用していますか。(複数回答可) 1) 新鮮凍結血漿 2) クリオプレシピテート 3) 濃縮フィブリノゲン製剤 4) その他(具体的にお書き下さい) 5) 不明
	設問17. 貴院では大量出血時の輸血や検査に関して関連部署との打ち合わせを行っていますか。 1) 定期的に行っている 2) 必要に応じて行っている 3) 行っていない
	設問18. 大量出血時の輸血や検査に関してご意見があれば自由に記載ください。

アンケートは以上です。ご協力ありがとうございました。

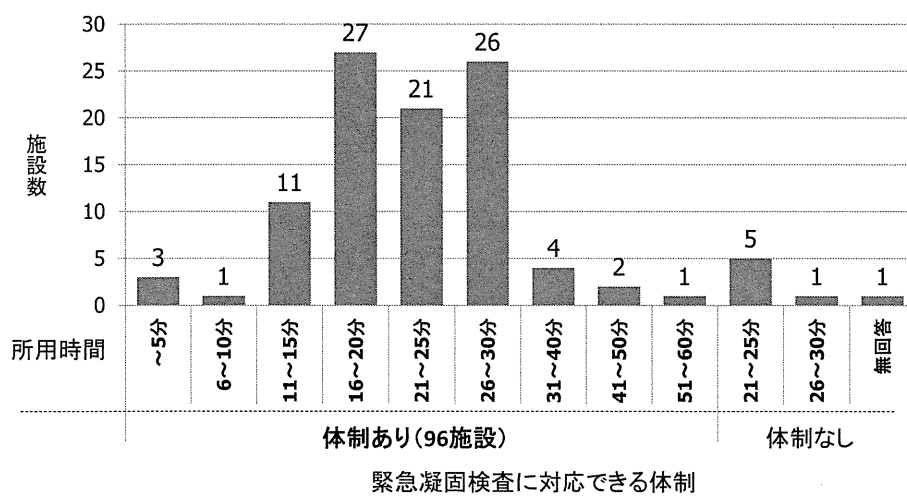
別添図1



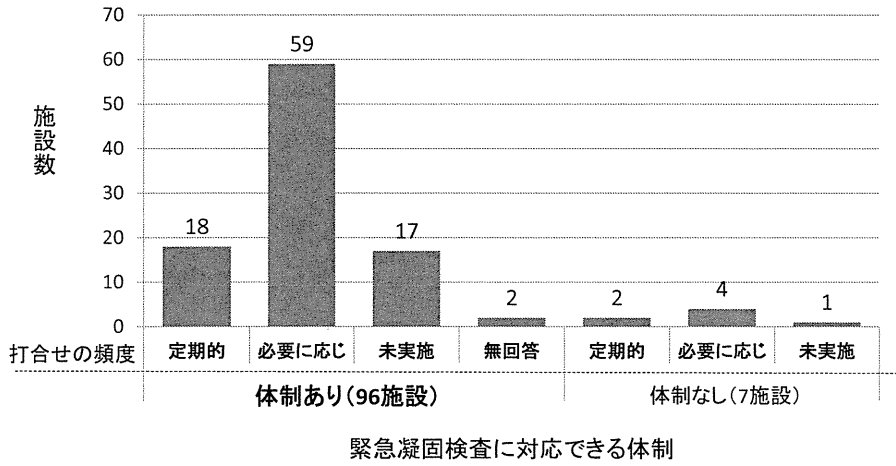
別添図2



別添図3



別添図4



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

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
上田裕一	超低体温下での逆行性脳灌流法	川副浩平	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	メジカルビュー社	東京	2013	92-93
六鹿雅登, 上田裕一	Entry closure and aortic tailoring chronic type B aortic dissection	川副浩平	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	メジカルビュー社	東京	2013	126-7
上田裕一	ワンポイントアドバース 術中解離を起こしたときはどうするか	高本眞一	Knack & Pitfalls 大動脈外科の要点と盲点.第2版	文光堂	東京	2013	142-143

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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.	54(6)	401-4	2013
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.	6(2)	129-36	2013
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.	6(1)	80-3	2013

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.	95(4)	1441-3	2013
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.	16(4)	553-5	2013
Kasahara H, Shimizu H, Yozu R.	Postoperative renal function after juxtarenal aortic aneurysm repair with simple cross-clamping.	Ann Vasc Surg.	27(3)	291-8	2013
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.	28(3)	397-400	2013
Konoura C, Yagi T, Nakamura M, Iwasaki K, Qian Y, Okuda S, Yoshitake A, Shimizu H, Yozu R, Umezu M.	Numerical analysis of blood flow distribution in 4-and 3-branch vascular grafts.	J Artif Organs.	16(2)	157-63	2013
Shimizu H, Nakahara T, Ohkuma K, Kawaguchi S, Yoshitake A, Yozu R.	Cerebral blood flow after hybrid distal hemiarach repair.	Interact Cardiovasc Thorac Surg.	17(1)	73-8	2013
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.	146(3)	696-701	2013
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]
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