

201427036A

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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 宮田 茂樹
(国立循環器病研究センター)

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

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

(課題番号：H24－医薬－指定－036)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室

研究分担者

上田 裕一 奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター 総長

大北 裕 神戸大学医学部 心臓血管外科学

碓氷 章彦 名古屋大学 心臓外科

志水 秀行 慶應義塾大学 心臓血管外科

佐々木啓明 国立循環器病研究センター 心臓血管外科

西脇 公俊 名古屋大学 麻酔・蘇生医学

香取 信之 慶應義塾大学医学部 麻酔学

大西 佳彦 国立循環器病研究センター 麻酔科

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

松下 正 名古屋大学 輸血部

紀野 修一 旭川医科大学 臨床検査・輸血部

研究協力者

藤井 聡 旭川医科大学臨床検査医学講座 教授

高松 純樹 日本赤十字社 東海北陸ブロック血液センター

亀井 政孝 国立循環器病研究センター 麻酔科医長

嘉田 晃子 名古屋医療センター 臨床研究センター臨床研究企画部

高橋 佳苗 国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部

前田 琢磨 国立循環器病研究センター 輸血管理室

目次

I. 総括研究報告書

- 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 1
宮田茂樹 (国立循環器病研究センター 輸血管理室医長)

II. 分担研究報告書

1. 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 11
上田 裕一 奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター 総長
2. 胸部大血管手術時のフィブリノゲン製剤使用に関する研究 14
碓氷 章彦 (名古屋大学医学部 心臓外科 教授)
西脇 公俊 (名古屋大学医学部 麻酔科 教授)
松下 正 (名古屋大学医学部 輸血部 教授)
3. 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 17
大北 裕 (神戸大学大学院医学研究科 心臓血管外科学 教授)
4. 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 20
志水 秀行 (慶應義塾大学医学部外科 心臓血管 教授)
5. 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 23
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)
大西 佳彦 (国立循環器病研究センター 手術部 部長)
6. 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 ―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― 26
香取 信之 (慶應義塾大学医学部麻酔学教室 講師)
7. 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 (II) 29
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)

8. 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—	33
紀野 修一 (日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長)	
藤井 聡 (旭川医科大学臨床検査医学講座 教授)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	39
IV. 研究成果の刊行物・別冊	41

I. 総括研究報告書

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

研究代表者 宮田茂樹

国立循環器病研究センター 輸血管理室医長

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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

総括研究報告書

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

主任研究者 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：

大量出血やそれに伴う赤血球製剤(RCC)大量輸血が患者予後を悪化させる。よって、大量出血症例に対して、早期止血を図り、RCC 輸血を最小化できる最適輸血療法を確立することは、患者予後改善、血液製剤の有効利用につながる。

昨年度実施した、多施設共同後向き観察研究にて、フィブリノゲン製剤投与が、術後血栓症および感染症発症の独立したリスク因子とはなっていないことを明らかにし、その安全性を確認した。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。

しかしながら、現在、フィブリノゲン濃縮製剤は本邦において薬事承認、保険適応がない。この問題の解決、すなわち早期薬事承認を目的として、上記研究結果を参考に検討した結果、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を実施することとした。本研究班が核となって、関連企業と連携し、医薬品医療機器総合機構などの関連部局とも相談しながら、治験実施体制を構築した。本邦では 2013 年 10 月から症例登録が開始され、ほぼ計画通りに患者登録が行われて、試験が終了している。現在、フィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性に関する解析が行われている。

また、大量出血による凝固止血障害の実態を把握するために、大血管外科手術症例において、周術期患者血漿フィブリノゲン濃度などの測定値と、術中出血量との関連を検討するための多施設共同前向き観察研究を実施している。血漿フィブリノゲン濃度、血小板数などの検査結果と出血量との関係について、出血量、出血速度と近似する輸血量、輸血速度をリアルタイムに測定する方法を用い検討することで、各血液製剤の使用基準値、目標値の設定に貢献できるものと考えられる。

今後、これら研究の解析をさらに進め、関連学会とも連携しながら、本邦でのエビデンスにも配慮した大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用ガイドラインの策定を目指す。

(研究分担者)

上田裕一	奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター 総長	志水秀行	慶應義塾大学医学部 心臓血管外科 教授
大北 裕	神戸大学医学部 心臓血管外科学 教授	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
碓氷章彦	名古屋大学大学院医学系研究科 心臓外科学 教授	西脇公俊	名古屋大学 麻酔・蘇生医学分野 教授

香取信之 慶應義塾大学
麻酔科 講師

大西佳彦 国立循環器病研究センター
手術部 部長

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

松下 正 名古屋大学医学部附属病院
輸血部 教授

紀野修一 日本赤十字社北海道ブロック
血液センター 副所長

A. 研究目的

大量出血やそれに伴う赤血球製剤(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症例の約半数は、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。よって血漿フィブリノゲン濃度を維持することで、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、FFPに含まれるフィブリノゲン濃度が低い(濃縮されていない)ため、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。一方、本邦においては、現時点において、フィブリノゲン製剤の大量出血症例に対する薬事承認はない。よって、本研究において、本邦におけるフィブリノゲン製剤の有効性、安全性を本邦でのエビデンスも含めて検討することは、大量出血症例に対する最適輸血療法を確立するうえで、大変重要となる。特に、フィブリノゲン製剤の最適な投与対象症例や、投与基準、投与量などについては、いまだ一定の見解は得られておらず、今後臨床応用するうえで、解決すべき問題点として残っている。また、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)。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。

本研究では、大量出血症例における、最適なフィブリノゲン製剤の使用戦略を検討し、最終的には、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用ガイドラインの策定につなげることで、患者予後改善、血液製剤の効果的有効利用を図る。

B. 研究方法

1. 国内における大量出血症例の輸血実態の把握

大量出血症例の輸血療法の実態を把握するため、全国医療機関に対するアンケート調査である厚生労働省委託事業平成 25 年血液製剤使用実態詳細調査（300 床以上）にて、2013 年 1 月～12 月の間に実施された大量輸血症例（1 日に RCC10 単位以上輸血された症例）について解析した。

2. 前年度以前に実施した試験の解析の継続と、それらの結果を考慮した、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実施体制の確立

前年度に大量出血による急性低フィブリノゲン症例に対して、フィブリノゲン製剤（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）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。その後継続して解析を進めた結果、フィブリノゲン製剤投与は、術後、血栓塞栓症、感染症発症の独立したリスク因子ではないことを明らかにした。また、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結果、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。予定された症例登録数に到達せず、十分な統計学的 power がなく結論を導き出すことは困難であり、有意差は認められなかったものの、血小板製剤とフィブリノゲン製剤の積極的な使用により、術後 24 時間出血量、術中、術後同種赤血球製剤輸血量が 1-2 割程度減少する傾向にはあった。また、海外から、本邦で実施した上記ランダム化比較試験とほぼ同様の対象症例、症例数で実施されたランダム化比較試験において、凝固障害による出血をきたした症例に、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示した報告（Anesthesiology 2013; 118: 40-50）がなされ、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認めたとされた。そのため、フィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認を目指した検討の必要性が認知され、これらの結果を勘案し、本研究班を中心にフィブリノゲン濃縮製剤のさらなる有効性、安全性を検証するための治験実施体制の構築を検討した。また、我々の研究も含めたこれ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、関連企業と連携の上、また、関連部局と協議のうえ、フィブリノゲン濃縮製剤の治験実施を検討した。

3. 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

フィブリノゲン製剤の最適な投与対象症例や、投与基準、投与量などについては、いまだ一定の見解は得られておらず、今後臨床応用するうえで、解決すべき問題点として残されている。この解決のため、大血管外科手術症例において、周術期血漿フィブリノゲン濃度などの測定値（術前、人工心肺離脱前、人工心肺離脱後定期的に測定）が、術中出血量に与える影響について検討する多施設共同前向き観察研究を計画、プロトコールを作成し、倫理委員会の承認が得られた施設から、症例登録を進めている。

（倫理面への配慮）

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については、実施施設の倫理委員会、治験審査委員会の承認を受け、患者同意を得た上で実施、患者登録を終了した。多施設共同前向き観察研究については、実施各医療機関の倫理委員会で承認されたのち、患者もしくは代諾者の書面による同意を得て、実施している。

C. 研究結果

1. 国内における大量出血症例の輸血実態の把握

全国医療機関に対するアンケート調査である厚

生労働省委託事業「平成 25 年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合調査」の解析結果によると、大量輸血症例（1日に赤血球製剤 10 単位以上輸血された症例）は、本邦において年間 2.8 万症例あると推定される。大量輸血症例は、全輸血症例の 4.1%であったが、総赤血球製剤、新鮮凍結血漿輸血量に占める割合はそれぞれ約 17%、32%であった。また、大量出血症例の 47%は、心臓血管外科症例であった。大量出血症例において、年間、赤血球製剤を約 47 万単位、新鮮凍結血漿を約 38 万単位使用していると推計された。したがって、心臓血管外科手術における大量出血症例において、早期に止血を図り、輸血量を削減できる輸血療法が確立されれば、大幅な血液製剤の使用量削減につながる可能性が示唆された。

2. 前年度以前に実施した試験の解析の継続と、それらの結果を考慮した、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実施体制の確立

前年度に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、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製剤投与が、血栓塞栓症や感染症を増加させていないかを検証する多施設共同後向き観察研究の結果、術後血栓症や感染症のリスク因子となっていないことが確認された。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結果、統計学的に有意差は認められなかったが、血小板製剤とフィブリノゲン製剤の積極的な使用により、術後 24 時間出血量、術中、術後同種赤血球製剤輸血量が 1-2 割程度減少する傾向は、認められていた。

これら本邦で実施した研究結果をもとに、いくつかの治験実施プロトコルを検討した結果、最終的に CSL ベーリングによる治験：REPLACE Study (Study of fibrinogen concentrate (human) (FCH) to control bleeding during complex cardiovascular surgery; ClinicalTrials.gov: NCT01475669)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）として計画され、日本、オーストリア、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポーランド、イギリスの施設が参加している。本邦では 2013 年 10 月から症例登録が開始され、ほぼ計画通りに患者登録が行われ、2014 年 9 月に海外を含め、試験が終了している。現在、人工心肺使用大動脈置換術症例におけるフィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性について、詳細な解析が行われている。

3. 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

大血管外科手術症例において、周術期患者血漿フィブリノゲン濃度などの測定値（術前、人工心肺離脱前、人工心肺離脱後定期的に測定）が、術中出血量に与える影響について検討するために、出血量と近似する輸血量をリアルタイムに測定する方法を新たに開発した。輸血量、輸血速度（出血量、出血速度に近似）と血漿フィブリノゲン濃度、血小板数などの各測定値との、より明確な関連性の検討が可能であり、1 症例あたり、出血状況に応じた数ポイントの検討ができ、止血凝固障害の実態や、フィブリノゲン濃度、血小板数などの検査結果と出血量との関係について、比較的少ない症例数（50 症例程度）で検討可能と考えられる。利点として輸血速度が鈍化した時点（止血完了時点）の各因子（例えば血漿フィブリノゲン濃度）を検討することで、止血基準を明確化できる可能性が高いことがあり、各血液製剤の使用基準値、目標値の設定に不可欠なデータとなる。また、測定の迅速さを検討するために、全血凝固能検査トロンボエラストメトリーやドライヘマトロジーによる血液凝固分析装置をはじめとする POCT(臨床現場即時検査)機器の利点、欠点についても検討を行っている。現在、各施設の倫理委員会の承認を得て、順次、患者登録を進めている。

各施設における preliminary な研究結果において、ROTEM[®]を用いた検討では、FIBTEM の A10 ならびに MCF の測定値が迅速かつ適切に血漿フィブリノゲン値を反映できること、また、人工心肺離脱後の最低フィブリノゲン値 150mg/dl はフィブリノゲン製剤投与の指標である可能性があると報告されている。

D. 考察

前年度に大量出血による急性低フィブリノゲン症例に対して、フィブリノゲン製剤（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）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。その結果、フィブリノゲン製剤投与は、術後、血栓塞栓症、感染症発症の独立したリスク因子ではないことを明らかにした。また、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結果、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、予定された症例登録数に到達せず、十分な統計学的 power がなく結論を導き出すことは困難であり、有意差は認められなかったものの、血小板製剤とフィブリノゲン製剤の積極的な使用により、術後 24 時間出血量、術中、術後同種赤血球製剤輸血量が 1-2 割程度減少する傾向はあった。

また、海外から、本邦で実施した上記ランダム化比較試験とほぼ同様の対象症例、症例数で実施されたランダム化比較試験において、凝固障害による出血をきたした症例に、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示した報告 (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認めたとされる。ドイツと我々の試験の違いは、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) であった。これらの因子が 2 つの試験で異なる結果となった主因であると考えられ、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。

現在、フィブリノゲン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であった。この問題の解決のために、我々の研究結果も含めた上記解析結果に基づいて検討した結果、ドイツからの報告 (Anesthesiology 2013; 118: 40-50) とほぼ同様のプロトコールを用いた、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 (REPLACE study) を行うことが、早期薬事につながると判断し、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) など、関連部局とも相談しながら、治験実施体制を構築した。本邦では 2013 年 10 月から症例登録が開始され、ほぼ計画通りに患者登録が行われ、2014 年 9 月に海外を含め、試験が終了している。現在、人工心肺使用大動脈置換術症例におけるフィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性について、解析が行われている。

また、現在、大血管外科手術症例において、周術期患者血漿フィブリノゲン濃度などの測定値 (術前、人工心肺離脱前、人工心肺離脱後定期的に測定) と、術中出血量との関連を検討するための多施設共同前向き観察研究を実施している。従来、フィブリノゲン製剤投与のトリガー値は 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あった。現在、実施

している多施設共同前向き観察研究にて、止血凝固障害の実態や、フィブリノゲン濃度、血小板数などの検査結果と出血量との関係について検討することで、止血基準をより明確化できる可能性が高いと考えており、各血液製剤の使用基準値、目標値の設定に重要なデータとなる。測定の迅速さも大量出血症例への対応として重要な要因となるため、全血凝固能検査トロンボエラストメトリーやドライヘマトロジーによる血液凝固分析装置をはじめとする POCT(臨床現場即時検査)機器の利点、欠点についても検討を行っている。

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、さらに進めて、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用ガイドラインの策定のためには、フィブリノゲン濃縮製剤を中心とした血液製剤の有効性、安全性を本邦でのデータを基に検証することが重要である。本研究班を核として、フィブリノゲン製剤に対する大規模な多施設共同後ろ向き観察研究、二重盲検ランダム化比較試験、さらには、大量出血症例における凝固障害の実態を検討する前向き観察研究を実施し得たことは、今後、大量出血症例に対する輸血ガイドライン策定に大きく貢献するものと考えられる。今後、これら研究の解析をさらに進め、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、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用ガイドラインを策定したい。

E. 結論

フィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性を検討し、薬事承認を目指した、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を実施する体制を構築し、予定通り治験を終了した。また、大量出血における凝固障害の実態を検討する前向き観察研究を実施している。これらデータの解析結果をもとに、関連学会とも連携しながら、

本邦でのエビデンスにも配慮した大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用ガイドラインの策定を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Araki Y, Usui A, Oshima H et al. Impact of the intraoperative use of fibrinogen concentrate for hypofibrinogenemia during thoracic aortic surgery. Nagoya J. Med. Sci. 2015; 77:265-273,2015
- 2) Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. J Cardiothorac Surg. 2014; 9: 90
- 3) Minakata, K, Bando K, Tanaka S, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Yasuno S, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Okamura Y, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R: Preoperative chronic kidney disease as a strong predictor of postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. Circ J 2014; 78 (9): 2225-2231
- 4) 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. 2014 Jul;46(1):40-3
- 5) Inaba Y, Shimizu H, Yoshitake A, Kawamura A, Fukuda K, Yozu R. Benefit of minimally invasive treatment of concomitant multiple aortic aneurysms, atrial septal defect and colon cancer. Ann Vasc Dis. 2014;7(1):79-82.
- 6) Shiraishi Y, Kohno T, Egashira T, Maekawa Y, Yamada Y, Yoshitake A, Shimizu H, Sano M, Jinzaki M, Fukuda K. Thrombus in acute aortic dissection with atrial fibrillation: a treatment

- dilemma. *Am J Emerg Med.* 2015 Feb;33(2):308.e3-4
- 7) 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 thoracoabdominal aortic repair with a contemporary approach: magnetic resonance findings of spinal cord injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 19(2) 205-210, 2014
- 8) Iba Y, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Oda T, Kobayashi J: How should aortic arch aneurysms be treated in the endovascular aortic repair era? A risk-adjusted comparison between open and hybrid arch repair using propensity score-matching analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 46(1) 32-39, 2014
- 9) Iba Y, Fukazawa K, Minatoya K, Matsuda H, Sasaki H, Tanaka H, Kobayashi J. Non-dilated abdominal aortic rupture caused by acute type B aortic dissection. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 22(4) 475-477, 2014
- 10) 前田平生、阿南昌弘、田中朝志、牧野茂義、紀野修一。本邦における大量輸血症例の検討-平成25年血液製剤使用実態詳細調査(300床以上)より- 日本輸血細胞治療学会誌 2015(印刷中)
- 11) 紀野修一、諏訪部章：司会のことば：危機的出血に対する臨床部門の対応に関するアンケート調査結果。臨床病理2014(12)；62：1268-1274
- 12) 河原好絵、渡辺愉美、友田豊、紀野修一：危機的出血に対する臨床検査部門の対応。臨床病理2014；62(12)：1286-1294
- 13) 田中朝志、牧野茂義、紀野修一、北澤淳一、津野寛和、佐川公矯、高橋孝喜、半田誠：2013年度日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告。日本輸血細胞治療学会誌2014；60(6)：600-608
- 14) 紀野修一：夜勤担当臨床検査技師に必要な緊急輸血・大量輸血の対応。臨床検査2015；59(3)：258-263
- 15) 前田琢磨。止血戦略におけるフィブリノゲン製剤の役割。 *Thrombosis Medicine* 2014；4：341-346.
- 16) 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 裕二. 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* 2014；67(3):190-3
学会発表
- 1) Maeda T, Miyata S, Okita Y, Usui A, Shimizu H, Sasaki H, Kimitoshi N, Katori N, Ohnishi Y, Matsushita T, Kano H, Takahashi K, Ueda Y. Impact of fibrinogen (cryoprecipitate or fibrinogen concentrate) transfusion on postoperative thromboembolism or infection in patients undergoing thoracic aortic surgery. HAA 2014 Annual Scientific Meeting, 2014, Perth, Australia
- 2) Miyata S, Sasaki H, Ueda Y, Takamoto S, Usui A, Nishiwaki K, Takamatsu J, Yamamoto K, Takahashi K, Ohnishi Y, Kamei M, Maeda T, Kada A, Ogino H. Liberal versus restrictive transfusion strategy of platelet concentrate and cryoprecipitate in thoracic aortic surgery: A multicenter randomized trial. HAA 2014 Annual Scientific Meeting, 2014, Perth, Australia
- 3) Hanada D, Kino S, Yamauchi S, Watanabe N, Kawahara Y, Tomoda Y, Ikuta K. Comparison of Results of rotational thromboelastmetry (ROTEM) and standard coagulation tests in massively bleeding surgical patients. 33rd International Congress of International Society of Blood Transfusion. Seoul, 2014.5.31-6.4
- 4) Kitahara H, Kudo M, Shimizu H, Okamoto K, Kawaguchi S, Ito T, Hirano A, Kasai M, Yozu R. Surgical treatment for an infective endocarditis with aortic annular abscess. The 22nd Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2014). April 2nd 2014, Istanbul
- 5) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Itoh T, Kitahara H, Kawaguchi S, Kasai M, Yozu R. Midterm outcome of Staged TEVAR to extensive

- aortic aneurysms. The 22nd Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery (ASCVTS 2014). April 5th 2014, Istanbul
- 6) Yoshitake A, Shimizu H, Kawaguchi S, Kitahara H, Itoh T, Yamada Y, Inoue M, Nakatsuka S, Jinzaki M, Kuribayashi S, Yozu R. Outcome of time-resolved computed tomography for classifying endoleaks after endovascular aortic aneurysm repair. The 63rd International Congress of the European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery. April 26th 2014, Nice
 - 7) Shimizu H. Panelist: Raising the Standard of Care for Endovascular Treatment in patients suffering aortic and peripheral disease- applying contemporary outcomes to clinical practice. 15th Congress of Asian Society for Vascular Surgery(ASVS2014). September 6th 2014, HongKong
 - 8) 宮田茂樹. 急性凝固障害に適応となる血液製剤とその問題点. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会. 2014, 奈良
 - 9) 宮田茂樹. 大量出血による周術期急性凝固障害に対する血液製剤の適応と問題点—今後の動向を踏まえて—. 日本臨床麻酔学会第 43 回大会. 2014, 東京.
 - 10) 宮田茂樹. 人工心肺使用手術における止血管理での臨床検査の活用を考える. 第 21 回日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム. 2014, 松山
 - 11) 宮田茂樹. 心臓血管外科手術大量出血症例における止血障害に適応となる血液製剤とその問題点. 日本心臓血管外麻酔学会 第 19 回学術大会. 2014, 大阪
 - 12) 荒木善盛、伊藤英樹、八神啓、他。胸部大血管手術におけるフィブリノゲン製剤使用の実際。第 45 回日本心臓血管外科学会学術総会。(口演)
 - 13) 藤井 祐、石田祐基、青山 正、貝沼関志、西脇公俊「胸部大血管手術におけるフェブリノゲン製剤使用の現状」 第 19 回日本心臓血管麻酔学会 (口演)
 - 14) 前田平生. 血液製剤の院内調製・運用について. 第 62 回日本輸血・細胞治療学会総会. 奈良市、2014 年 5 月.
 - 15) 花田大輔、紀野修一. 危機的出血に対する輸血部門の備え. 第 62 回日本輸血細胞治療学会総会. 奈良, 2014.5.15-17 (シンポジウム口演)
 - 16) 2) 渡辺直樹、花田大輔、向野美智代、友田 豊、紀野修一. 当院における脳外科手術へ対する自己フィブリン糊の有用性について. 第 62 回日本輸血細胞治療学会総会. 奈良, 2014.5.15-17
 - 17) 3) Hanada Daisuke, Yamauchi Shiori, Watanabe Naoki, Takahashi Hiroyuki, Tomoda Yutaka, Kino Shuichi. Comparison of thromboelastometry (ROTEM) and conventional coagulation tests with intraoperative blood. 第 63 回日本医学検査学会. 新潟, 2014.5.17-18.
 - 18) 紀野修一: 患者中心の輸血医療 (PBM) 大量出血時の凝固障害を含めて. 平成 26 年 6 月 7 日、第 2 回奈良県輸血・造血細胞治療研究会、奈良県新公会堂 (奈良市)
 - 19) 上田 裕一. 理事長講演, 第 45 回日本心臓血管外科学会学術総会, 2015 年 2 月 17 日, 京都
 - 20) 志水秀行. モーニングセミナー: Meet the Expert "対麻痺予防策の工夫" 胸部・胸腹部大動脈瘤治療における脊髄障害予防のための戦略. 第 42 回日本血管外科学会学術総会. 2014,5.22 青森
 - 21) 志水秀行, 吉武明弘, 伊藤隆仁, 北原大翔, 川口新治, 河西未央, 平野暁教, 川口 聡, 四津良平. シンポジウム: 弓部大動脈を含む広範囲胸部大動脈瘤の手術戦略. 広範囲弓部大動脈瘤に対する治療成績の検討. 第 42 回日本血管外科学会学術総会. 2014,5.23 青森
 - 22) 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, 四津良平. 会

- 長要望演題：マルファン症候群の大動脈病変に対する治療の長期成績：マルファン症候群に対する基部再建術の治療成績. 第 42 回日本血管外科学会学術総会. 2014,5.23 青森
- 23) 河西未央, 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 北原大翔, 伊藤隆仁, 四津良平. 2 期的 TEVAR 術後の type 2 エンドリーク、気管支瘻、食道瘻にたいする 1 治療例. 第 165 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2014,6.7 横浜
- 24) 志水秀行. A 型大動脈解離術後の遺残病変に対する手術. 第 21 回大動脈シンポジウム. 2014,7.19 浜松
- 25) 志水秀行. 特別講演：大動脈手術時の低体温臓器保護法における最近の取り組み. 日本臨床体温研究会第 29 回学術集会. 2014,8.30 札幌
- 26) 吉武明弘, 志水秀行, 蜂谷貴, 川口聡, 川口新治, 北原大翔, 河西未央, 灰田周史, 山川輝記, 稲葉佑, 林可奈子. 弓部大動脈瘤に対する debranch TEVAR 術後の脳梗塞症例の検討. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2014,10.2 福岡
- 27) 吉武明弘, 志水秀行, 蜂谷貴, 川口聡, 川口新治, 北原大翔, 河西未央, 灰田周史, 山川輝記, 稲葉佑, 林可奈子. 下行置換術後の胸腹部大動脈瘤に対する Open 手術の早期、遠隔期成績. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2014,10.2 福岡
- 28) 川口新治, 志水秀行, 吉武明弘, 蜂谷貴, 川口聡, 北原大翔, 灰田周史, 平野暁教, 河西未央. TEVAR 術後に再手術を施行した 17 例の検討. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2014,10.2 福岡
- 29) 北原大翔, 志水秀行, 吉武明弘, 川口新治, 灰田周史, 平野暁教. 大動脈気管支瘻に対するステントグラフト手術の治療成績. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会. 2014,10.2 福岡
- 30) 志水秀行. イブニングセミナー：胸部大動脈瘤治療への挑戦. 第 67 回日本胸部外科学会定期学術集会 . 2014,10.2 福岡
- 31) 清水静香, 森田雅教, 川平洋輔, 香取信之, 吉武明弘, 志水秀行. 弓部大動脈置換術の体外循環における新鮮凍結血漿投与の検討. 第 40 回日本体外循環技術医学会大会. 2014,10.11 広島
- 32) 吉武明弘, 蜂谷貴, 川口新治, 北原大翔, 灰田周史, 林可奈子, 稲葉佑, 山川輝記, 川口聡, 志水秀行. シンポジウム：弓部大動脈瘤に対するステントグラフト治療 (Chimney vs. debranching) 弓部大動脈瘤に対して debranch TEVAR は有用か. 第 55 回日本脈管学会総会. 2014,10.30 倉敷
- 33) 市原元気, 工藤樹彦, 北原大翔, 稲葉佑, 岡本一真, 志水秀行. 先天性アンチトロンビン欠乏症を合併した右心房腫瘍. 第 166 回日本胸部外科学会関東甲信越地方会. 2014,11.8 高崎
- 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

II. 分担研究報告

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 上田 裕一 奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター 総長

研究要旨

大量出血に起因する消費性凝固障害, その主たる要因とされる急性低フィブリノゲン血症に対してはフィブリノゲン濃縮製剤の投与が奏功すると言われているが, その使用が本邦においては薬事承認されておらず, 保険適応がない。特に, 広範な剥離操作と複雑な血行再建術を要する胸部大動脈手術においては, 長時間体外循環の影響も相まって出血量および輸血量は他の手術と比して大量となることもあり, とりわけ, 急性大動脈解離や大動脈瘤破裂症例に対する緊急手術では, 大量輸血を要し止血困難に陥ることは稀ではない。すでに, フィブリノゲン濃縮製剤の使用により, かかる凝固障害から回復することを示してきたが, 依然としてフィブリノゲン濃縮製剤の保険適応がないことは重大な問題である。そこで, 大量出血例に対するフィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認を目的として, フィブリノゲン濃縮製剤の至適な投与タイミングやトリガー値, 投与量などを検討するため, 人工心肺使用下の胸部大動脈手術症例を対象とした国際多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験に参加することとした。本研究班が核となって, 関連企業と連携し, 医薬品医療機器総合機構などの関連部局とも相談しながら, 治験実施体制を構築した。とりわけ, 対象がハイリスクの手術患者であることから, 安全性を第一に登録基準を厳密に設定した。本邦では 2013 年 10 月から症例登録が開始され, ほぼ計画通りに患者登録が行われ, 短期間で終了し, 現在, フィブリノゲン濃縮製剤の有効性, 安全性に関する解析が行われている。今後, フィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認に向けて, その適応, 投与基準などについて, 検討を続ける。

A. 研究目的

止血機構として, 血管損傷部位に露出した内皮下組織に, von Willebrand 因子 (VWF) などを介した血小板の粘着, 凝集が誘導される。さらに損傷部位への組織因子の流入を契機に凝固因子の活性化が起こる。トロンピンが産生され, フィブリノゲンが不溶性のフィブリンに変換され, 止血血栓が構築される。フィブリノゲンは血小板を架橋し血小板血栓を強固にする作用も持つ。長時間の体外循環を要する胸部大動脈手術に関連する大量出血では, 初期段階から凝固障害, 血小板数や機能の低下があるにもかかわらず, 救命や循環動態改善を優先し, まず, 濃厚赤血球製剤輸血や晶質液, 人工膠質液の大量投与が行われるため, 凝固障害を増悪させている可能性がある。低体温, 出血性ショック状態やそれに伴うアシドーシス

などが, さらに凝固障害, 血小板機能異常を増悪させる。本研究班の検討では, この悪循環により, 患者予後が悪化する可能性が高いこと, その一方では周術期の大量出血への迅速な対応が, 患者予後改善, 血液製剤の有効利用につながることを示唆された。

大量出血症例に対して, 早期から積極的にフィブリノゲン製剤 (フィブリノゲン濃縮製剤, クリオプレシピテート) の投与を行う試みがなされ, 有効であったとの報告がある。フィブリノゲンは, 凝固の最終段階として止血に必須の凝固因子であるが, 大量出血時には, 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。出血に対する FFP の補給では, 正常レベルの凝固因子しか含まれず, 大量出血に伴う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 FFP を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も生じる。

したがって、迅速に、ポリウム負荷をかけずにフィブリノゲンを補充し、大量出血による急性凝固障害を改善させるためには、フィブリノゲン濃縮製剤が有効である可能性が高い。したがって、本研究では、大量出血が発生しやすい体外循環を要する大動脈外科手術に焦点を当て、大量出血症例に対するフィブリノゲン濃縮製剤を用いた最適輸血療法を確立することで、患者予後改善に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

大動脈外科における大量出血が予想される症例を対象としたフィブリノゲン濃縮製剤の治験（ランダム化二重盲検比較試験）

大量出血を伴う症例での臨床試験が大変困難ではあるが、患者の安全性を第一に綿密な protocol を策定した。すなわち、胸部大動脈手術において、人工血管置換が完了して体外循環離脱後の外科的止血操作が完了した時点を開始として、5 分間出血量 60~250ml を登録の基準とした。その後フィブリノゲン濃縮製剤あるいは、placebo を投与、さらに 5 分間出血量を測定し、その増減にて血液製剤投与アルゴリズムに従って、輸血を実施するプロトコールである。エンドポイントは、同種血液輸血量の削減効果を判定するものとした。

（倫理面への配慮）

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については、実施施設の倫理委員会、治験審査委員会の承認を受け、患者同意を得た上で実施、患者登録を終了した。

C. 研究結果

前年度に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、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製剤投与が、血栓塞栓症や感染症を増加させていないかを検証する多施設共同後向き観察研究の結果、術後血栓症や感染症のリスク因子となっていないことが確認された。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結果、統計学的に有意差は認められなかったが、血小板製剤とフィブリノゲン製剤の

積極的な使用により、術後 24 時間出血量、術中、術後同種赤血球製剤輸血量が 1-2 割程度減少する傾向は、認められていた。

これら本邦で実施した研究結果をもとに、いくつかの治験実施プロトコールを検討した結果、最終的に CSL ベーリングによる治験：REPLACE Study (Study of fibrinogen concentrate (human) (FCH) to control bleeding during complex cardiovascular surgery; ClinicalTrials.gov: NCT01475669) 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）として計画され、日本、オーストリア、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポーランド、イギリスの施設が参加している。本邦では 2013 年 10 月から症例登録が開始され、ほぼ計画通りに患者登録が行われ、2014 年 9 月に海外を含め、試験が終了している。現在、人工心肺使用大動脈置換術症例におけるフィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性について、詳細な解析が行われている。

D. 考察

フィブリノゲンは、凝固の最終段階として、必須の凝固因子である。大量出血時には止血を維持するのに必要なレベルを下回る可能性が高く、血小板数が保持され、凝固カスケードが活性化されていても、最終段階のフィブリノゲンがなければ、止血困難に陥る。しかし、現時点では、本邦では新鮮凍結血漿（FFP）を用いてその改善を図らざるを得ない状況にある。FFP には、正常レベルの凝固因子しか含まれず、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言わざるを得ない。また、十分な補充には短時間で FFP をはじめ大量に輸血する必要があり、循環動態に与える影響や、肺障害などに対する懸念が生じる。近年、過量輸血による TACO (Transfusion-Associate Circulatory Overload: 輸血関連循環過負荷) の報告数が増加しているため、大量出血症例に対し、早期から積極的にフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行うことで、急性凝固障害を改善できる可能性が高いとも考えられる。

大量出血を伴う症例を対象とした臨床試験は大変困難ではあるが、患者の安全性を第一に綿密な protocol を策定し、二重盲検ランダム化比較試

験は遂行できた。統計学的にパワーを持った十分な症例の集積はできたと考えられるが、フィブリノゲン製剤の有効性を詳細に検討する必要がある。現在、フィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性に関する解析が行われているが、今後も早期承認に向けた活動を継続していく。

E. 結論

大量出血症例における急性凝固障害の主因は、急性低フィブリノゲン血症であり、その対応策としてのフィブリノゲン濃縮製剤の有効性、安全性について検討を行うことが重要となる。今後さらに、フィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認を目指すとともに、急性凝固障害の迅速なモニタリング法ならびにフィブリノゲン製剤の最適トリガー値の確立を目指した研究を継続していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minakata, K, Bando K, Tanaka S, Takanashi S, Konishi H, Miyamoto Y, Ueshima K, Yasuno S, Ueda Y, Okita Y, Masuda I, Okabayashi H, Yaku H, Okamura Y, Tanemoto K, Arinaga K, Hisashi Y, Sakata R: Preoperative chronic kidney disease as a strong predictor of postoperative infection and mortality after coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2014; 78 (9): 2225-2231

- 2) 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* 2014; 67(3):190-3

2. 学会発表

- 1) 上田 裕一. 理事長講演, 第45回日本心臓血管外科学会学術総会, 2015年2月17日, 京都

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

分担研究報告書

胸部大血管手術時のフィブリノゲン製剤使用に関する研究

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
西脇公俊 名古屋大学医学部附属病院麻酔科
松下 正 名古屋大学医学部附属病院輸血部

研究要旨

胸部大動脈手術時における出血傾向は、凝固能の破綻による低フィブリノゲン血症の要因が大きい。本研究では、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現状を解析し、フィブリノゲン製剤投与の有用性を検討した。胸部大動脈手術216例の周術期の血清フィブリノゲン値を測定して、人工心肺終了時の最低フィブリノゲン値<150mg/dlの場合にフィブリノゲン製剤を投与した。結果、147例(68%)にフィブリノゲン製剤投与を行い、投与量は 5.5 ± 3.5 gであった。血清フィブリノゲン値の周術期の推移は、人工心肺終了時に劇的に減少し、フィブリノゲン製剤投与により非投与群よりも有意に即座に回復した。製剤投与群の人工心肺終了時の血清フィブリノゲン値は、 139 ± 53 mg/dlと150mg/dlを下回っていた。低フィブリノゲン血症の予測因子は、術前Fib値250mg/dl以下、緊急手術、胸腹部手術であり、人工心肺時間、低体温は術中低フィブリノゲン血症との相関はなかった。胸部大動脈手術では、多くの症例で術中Fib値150mg/dl以下を呈し、フィブリノゲン製剤投与を高率に行った。術中迅速凝固検査は出血傾向の原因を判別し至適な輸血療法の指標として有用でありCPB後の最低fib値150mg/dlはフィブリノゲン製剤投与の指標と考えられた。

A. 研究目的

胸部大動脈手術における出血傾向は、低フィブリノゲン血症が重要な原因の一つであるが、術中のフィブリノゲン製剤投与は現在認められておらず、術中凝固検査は未だ一般化されていない。当施設では倫理委員会の承認の下、迅速凝固検査を指標にフィブリノゲン製剤の術中投与を行っている。本研究ではフィブリノゲン製剤の術中投与の有用性と、投与の指標となる最低フィブリノゲン値(Fib値)を検討した。

B. 研究方法

2010年1月から2012年12月までの3年間で行った胸部大動脈手術216例を対象とした。迅速凝固検査は経時的に施行し、人工心肺離脱後(CPB後)からFib値を参考にフィブリノゲン製剤投与と輸血治療を適宜施行した。最低Fib

値が150mg/dlでフィブリノゲン製剤を投与することを基本方針としたが、術野の止血状況に応じて投与の判断を決定した。その結果、147例(68%)の症例にフィブリノゲン製剤を投与し(FIB群)、69例は投与しなかった(nonFIB群)。最低Fib値を $150 \leq \text{Fib} < 200$ (group200)、 $100 \leq \text{Fib} < 150$ (group150)、 $\text{Fib} < 100$ (group100)の3群に分けてfib値の推移と使用輸血量を検討した。

またCPB後の150mg/dl以下の低フィブリノゲン血症の予測因子をロジスティック回帰にて検討した。

(倫理面への配慮)

フィブリノゲン製剤の術中投与は現在適応外使用となる。当院では、胸部大血管手術に限らず肝臓手術、婦人科手術などでの大量出血に際してフィブリノゲン製剤を使用することは

院内倫理委員会で承認されている。なお、かかる製剤費は患者負担とはならず、病院負担となっている。

C. 研究結果

術前Fib値は 352 ± 131 mg/dl、CPB後のFib値は 164 ± 71 mg/dlで、Fib値は術中に劇的に減少した。術前、CPB後、術後のFib値の推移は、FIB群で 333 ± 121 , 139 ± 53 , 262 ± 75 (mg/dl), nonFIB群で 402 ± 120 , 228 ± 81 , 286 ± 98 (mg/dl)で、術中にフィブリノゲン製剤を投与することで術後即座にFib値は回復した(Fig1)。110例(51%)の症例がCPB後に150mg/dl以下となり、その内の28症例(13%)が100mg/dl以下の低フィブリノゲン血症を示した(group100)。CPB直後のFib値は、 72 ± 22 (group100), 127 ± 15 (group150), 173 ± 15 (group200)mg/dlであった。術中の輸血量をFig2に示す。FIB群はnonFIB群に比して総輸血量が多い傾向があった。特にgroup100の症例では、輸血量が極端に多かった。低フィブリノゲン血症の予測因子は、術前Fib値250mg/dl以下、緊急手術、胸腹部手術であり、人工心肺時間、低体温は術中低フィブリノゲン血症との相関はなかった。

Fig. 1.

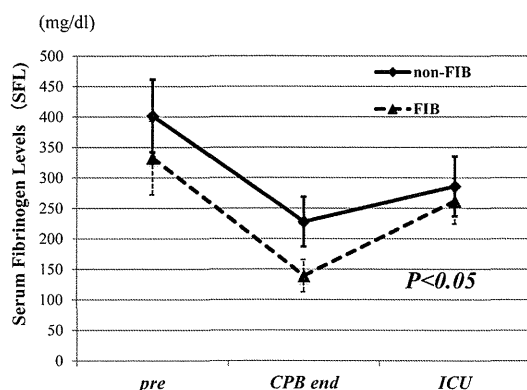
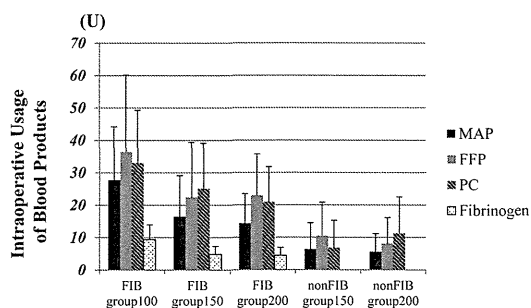


Fig 2



D. 考察

術中フィブリノゲン製剤の投与は、低フィブリノゲン血症を治療する最適の方法である。しかしながら、術中のフィブリノゲン製剤の投与はほとんどの国で、その使用は認められていない。したがって、FFPがそれに代用される。しかし、低フィブリノゲン血症を改善するために必要なFFPは多量となるため、術中に即座に投与することは難しい。即座に血漿フィブリノゲン値を上昇させることが肝要であるが、FFPではその用途として不十分である。1gのフィブリノゲン製剤は、循環血液量5Lの患者で20mg/dlの血漿フィブリノゲン値を上昇させる。100mg/dlを上昇させるためには、フィブリノゲン製剤5gを必要とする。FFP120ml内にフィブリノゲンは250mg含まれているとされており、5gのフィブリノゲンは、FFP2.4Lに相当する。

フィブリノゲン製剤の使用基準はいまだ明確ではなく、実際の使用も認められていない。今後、適応が認可されるにあたって本研究の結果もエビデンスの一助となることを期待する。

E. 結論

胸部大動脈手術では、多くの症例で術中Fib値150mg/dl以下を呈し、フィブリノゲン製剤投与を高率に行った。術中迅速凝固検査は出血傾向の原因を判別し至適な輸血療法の指標として有用でありCPB後の最低fib値150mg/dlはフィブリノゲン製剤投与の指標と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Araki Y, Usui A, Oshima H et al. Impact of the intraoperative use of fibrinogen concentrate for hypofibrinogenemia during thoracic aortic surgery. Nagoya J. Med. Sci. 77:265-273, 2015
- 2) Yamamoto K, Usui A, Takamatsu J. Fibrinogen concentrate administration attributes to significant reductions of blood loss and transfusion requirements in thoracic aneurysm repair. J Cardiothorac Surg. 19; 9: 90, 2014