

2. 学会発表

- 1) 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）
- 2) 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）

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

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 神戸大学医学部心臓血管外科学 教授

研究要旨

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。よって、早期止血を図り、RCC 輸血を最小化できる大量出血症例に対す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。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。

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。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、治験実施可能性やいくつかの治験プロトコルの妥当性を検討した結果、最終的に、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 (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、試験が終了している。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

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、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。

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. 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構築とその実施

最近の研究報告や研究班の研究結果等を考慮し、フィブリノゲン濃縮製剤の早期薬事承認の必要性が認知され、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検討した。また、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。

(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、既に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

### 1. 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

上記研究結果をもとに、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。

## D. 考察

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。よって、早期止血を図り、RCC 輸血を最小化できる大量出血症例に対す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。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。

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る。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治験実施可能性やいくつかの治験プロトコルの妥当性を検討した結果、最終的にドイツからの報告 (Anesthesiology 2013; 118: 40-50) とほぼ同様のプロトコルを用いた、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; ClinicalTrials.gov: NCT01475669) 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。

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につなげる予定である。

#### E. 結論

昨年度の研究により、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。本年度は、フィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認を得る目的で、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終了した。今後、これらの詳細なデータ解析結果をもとに、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につなげる。

#### G. 研究発表

論文発表

なし

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

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） 教授

**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、ボリュー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指す。

**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、術後の赤血球製剤、FFP、血小板の輸血量および副作用の有無に関する、後ろ向き研究を昨年引き続き行った。

**(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2014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259例行った(平均年齢63.7±15.4歳、男性/女性185/74例)。

赤血球製剤使用量は術中/術後 11.8±12.3U/4.5±12.8U、FFP使用量は術中/術後 16.3±12.9U/5.6±14.8U、血小板使用量は術中/術後 18.6±12.3U/5.4±13.9Uであった。術中20単位以上の赤血球輸血を受けた症例は62例(23.9%)であり、30日死亡は6例(9.7%)であった。術中20単位未満の群での30日死亡は2例(1.0%)であったため、有意差を持って(p=0.002)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。また当院での症例すべてにおいて、大量出血症例は周術期の死亡リスクとなることが示された。

## 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) 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
- 2) 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.
- 3) **志水秀行**. ハイブリッド大動脈瘤治療. 循環器専門医: 日本循環器学会専門医誌 2014;22(2):236
- 4) 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

### 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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

- 4) **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
- 5) **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
- 6) 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: マルフアン症候群の大動脈病変に対する治療の長期成績: マルフア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
- 7) **志水秀行**. 講演: 大動脈弁・基部の三次元動態の解析と形成手技. 第 1 回九州心臓弁膜症カンファレンス. 2014,5.31 長崎
- 8) 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
- 9) **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
- 10) **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
- 11) **Shimizu H**. Panelist: Raising the Standard of Care for Endovascular Treatment in patients suffering aortic aneurysm and peripheral disease- applying contemporary outcomes to clinical practice. 15<sup>th</sup> Congress of Asian Society for Vascular Surgery(ASVS2014). September 6th 2014, HongKong
- 12) 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

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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

17) 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

18) 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 (Haematology Society of Australia and New Zealand, the Australian & New Zealand Society of Blood Transfusion and the Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis) 2014 Annual Scientific Meeting. October 21th 2014, Perth

19) 志水秀行. 特別講演：心臓外科領域における低侵襲治療. 抗凝固カンファレンス 2014. 2014,10.28 旭川

20) 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

21) 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

22) 志水秀行. 特別講演：弓部大動脈瘤に対する治療戦略. 第 72 回兵庫県血管外科学研究会. 2015,1.17 神戸

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

該当なし

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  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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 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

研究趣旨：

大動脈外科手術は未だ大量出血に伴う大量輸血を必要とする事が多く、速やかで、適切な止血を得ることが、患者救命並びに術後の QOL 改善につながる可能性がある。

過去に我々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、出血による急性低フィブリノゲン血症への急速な補充に対する有効性が示唆された。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。

しかしながら、現在、本邦において、フィブリノゲン濃縮製剤は薬事承認、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治験実施可能性やいくつかの治験プロトコールの妥当性を検討した結果、最終的に、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 (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、試験が終了している。

また、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。患者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ている。

上記研究結果の解析を現在進めており、今後策定する「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」の重要な基礎データとなると考えられ、関連学会とも連携しながら、本邦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につなげる。

A. 研究目的

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. 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構築とそ



## の実施

過去に我々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、出血による急性低フィブリノゲン血症への急速な補充に対する有効性が示唆された。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。

しかしながら、現在、本邦において、フィブリノゲン濃縮製剤は薬事承認、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治験実施可能性やいくつかの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。

### 2. 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、プロトコルを作成した。また、試験の実施に向けた作業を行い、研究を進めている。

（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、既に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. 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

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。

### 2. 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。

#### D. 考察

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

フィブリノゲン製剤は、実際手術を施行する外科医、麻酔科医の立場からは、非常に有用で手術を成功に導く一助となる薬剤と考えられる。しかしながら、その効果性を実際の予定された手術で、数値として再現することの困難も実感している。しかし、製剤の安全性も含め、様々な研究を重ねることにより、より明確な適応や投与基準が得られるものと考えている。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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

##### 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

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  
— 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 —

研究分担者 香取 信之 慶應義塾大学医学部麻酔学教室 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

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。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。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されている。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)。

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るが、患者の病態が急速に変化する周術期においては、迅速に病態を把握し、適正補充療法が望まれる。したがって、フィブリノゲン値を迅速に把握することは重要な課題と考えられるが、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。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ので、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野的に検討した。

## B. 研究方法

2012年12月から2014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。

(倫理面への配慮)

当施設の倫理委員会の審査・承認を受けた。後方視的研究のため個々の患者からの同意書は取得せず、対象となる患者に研究の目的・方法および公表方法について通知した。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

研究期間において87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 $r=0.73, 0.26, 0.89$  ( $p<0.01$ ) であり、FIBTEMのA10が最もFNGとの相関性が高かった ( $r^2=0.84, p<0.01$ )。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 $r=0.76, 0.25, 0.84$  ( $p<0.01$ ) 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 $11.3 \pm 2.9$ 分、 $14.6 \pm 3.5$ 分、 $12.3 \pm 1.5$ 分であり、MCFが確定するまでに時間はEXTEM、INTEM、FIBTEMで $22.4 \pm 2.7$ 分、 $30.2 \pm 3.7$ 分、 $19.4 \pm 1.9$ 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 $30.5 \pm 12.7$ 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化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の使用も含め、治療剤の選択および治療開始基準、治療目標などを明確にし、血液製剤の適正な使用ガイドラインの策定を目指す。

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

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)  
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 (II)

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

「平成 25 年血液製剤使用実態詳細調査 (300 床以上)」において 1 日に赤血球濃厚液(RBC)を 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 (353 施設、473,391 例) では、約 4.1%の症例 (19,184 例) が RBC 全体の 17.3% (325,173 単位)、新鮮凍結血漿(FFP)の 31.8% (263,701 単位) を使用していた。2) 大量輸血を実施したが、輸血量の未回答施設 (160 施設) を考慮すると、国内では年間 RBC は約 47 万単位、FFP は約 38 万単位が使用されており、大量輸血症例数は約 2.8 万人と推定された。3) 診療科別 (168 施設、5,796 例) では、心臓大血管外科 47%、救急科 13%、消化器外科 11%、産婦人科 6%の順で多く、これら 4 診療科で全体の 77%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 10 施設、102 例 (1.8%) ; 11 施設、144 例 (2.5%) と少数であった。5) 両製剤使用群の輸血前フィブリノゲン値は、非使用群に比較して低く、また、輸血量は多い傾向にあり、より重症例に投与されていると推定された。6) 両製剤の止血効果、有用性を示すためには、疾患ごとの比較研究が必要と考えられた。

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<sup>1)</sup>。

そこで、平成 25 年血液製剤使用実態詳細調査 (300 床以上) 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<sup>2)</sup>。

B. 研究方法

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 R10 症例について解析した。

## C. 研究結果

### 1. 血液製剤使用実態基本調査

平成 25 年度血液製剤使用実態基本調査では、対象となった 11,015 施設のうち、回答のあった施設数は 4,894 (44.4%) であった。RBC 輸血は 3,812 施設で実施され、年間総使用量は 4,540,371 単位であった。また、FFP 輸血は 1,959 施設で実施され、年間総使用量は 1,705,548 単位であった。

### 2. 血液製剤使用実態詳細調査

基本調査報告があった 4,894 施設の内、663 施設から詳細報告があった。このうち、①R10 症例があり、かつ輸血量が記載された施設 (I-1 群) 353 施設、② R10 症例はあったが、輸血量の記載がなかった施設 (I-2 群) 160 施設、③ R10 症例がなかった施設 (II 群) 150 施設、④ 詳細報告がなかった施設 (III 群) 4,231 施設であった。有効回答施設 (I-1 : 353 施設) での総輸血症例数、R10 症例数は、473,391 例、19,184 例 (4.1%) であり、総輸血量および R10 症例における総輸血量は、RBC で 1,875,703 単位、325,173 単位 (17.3%)、FFP で 828,057 単位、263,701 単位 (31.8%) であった。全輸血症例および R10 症例の 1 症例あたりの RBC、FFP 輸血量および FFP/RBC 比は、それぞれ 4.0 単位、1.7 単位、0.44 ; 17.0 単位、13.7 単位、0.81 であった。

### 3. 大量輸血症例数・輸血量 (推定)

上記施設以外に、R10 症例はあったが、輸血量の記載がなかった施設 (I-2 群) が 160 施設あった。これらを病床数別の回答施設割合で症例数、輸血量を推定すると、症例数で 27,980 例、RBC で 472,410 単位、

FFP で 381,236 単位が使用されていたと推定された。

### 4. 診療科別大量輸血症例

R10 症例の個別報告は、168 施設から 5,796 例が報告され、平均 RBC、FFP 輸血量は、それぞれ 17.8 単位、15.7 単位であった。診療科別では、心臓・大血管外科 2,730 例 (47%)、救急科 739 例 (13%)、消化器外科 634 例 (11%)、産婦人科 324 例 (6%) の順であった。

### 5. クリオプレシピテート・フィブリノゲン製剤使用例

個別報告でのクリオプレシピテート (Cryo)、フィブリノゲン製剤 (Fib) 投与例は、それぞれ 10 施設、102 例 (1.8%) (平均 15.5 単位)、11 施設、144 例 (2.5%) (使用量 (g) に関しては記載がバラバラで不明) と非使用群 (Cryo-Fib-) (5,550 例) に比較し少数であった。これら 3 群での平均 RBC 輸血量は、26.9 単位、22.4 単位、17.5 単位、平均 FFP 輸血量は 21.8 単位、19.4 単位、15.5 単位と Cryo、Fib 製剤使用群において、非使用群と比較して使用量は多かったが、輸血前フィブリノゲン (Fib) 値は平均 133.5 mg/dL (99 例)、129.5 mg/dL (116 例)、222.1 mg/dL (2,362 例) と低かった。

### 6. 輸血前 Fib 値と輸血量

輸血前 Fib 値と輸血量の関係を検討するために、輸血前 Fib 値を、100 mg/dL 未満、100 以上 150 mg/dL 未満、150 mg/dL 以上、未検査に分けて、4 群での症例数、RBC 輸血量、FFP 輸血量を算出した。Cryo、Fib 使用群では、輸血前 Fib 値が 100 未満、150 未満の症例割合が、それぞれ 45.1%、28.4% ; 36.8%、21.5% と非使用群 (6.6%、8.0%) と比較して有意に高く、また、輸血前 Fib 値

測定についても非使用群(42.6%)に比較して高率(97.1%、80.6%)に行われていた。さらに、上記輸血前Fib値による3群において、RBC輸血では、Cryo群(28.3、25.1、25.0単位)、Fib群(21.4、26.4、22.6単位)ともに顕著な差は見られなかったが、非使用群での輸血量(23.1、18.7、16.9単位)は明らかに輸血前Fib値と負の相関を示していた。FFP輸血についても同様であった。

#### D. 考 察

大量輸血(R10症例)があった353施設において、R10症例は、全輸血症例の4.1%(19、184例)であったが、総RBC、FFP輸血量は、それぞれ17.3%(325,773単位)、31.8%(263,701単位)を占めた。上記施設以外に、大量輸血はあったが、輸血量の記載がなかった施設が160施設あり、これらを病床数別の回答施設割合で使用量を推定したところ、RBCで約47万単位、FFPで約38万単位が使用されていたと推定された。ちなみに、前年度の推定単位数は、1年間でRBC約42万単位、FFP約33万単位(479施設)であった<sup>3)</sup>。

これらのことから、国内におけるR10症例におけるRBC輸血量は年間約47万単位、FFPは約38万単位と推定される。また、R10症例の平均RBC、FFP輸血量は、17.0単位、13.7単位であるので、症例数は約2.8万例と推定された。このうち、約半数が輸血前Fib値150mg/dL以下の適応例とすると推定適応症例数は、約1.4万例となる。

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11%、産婦人科6%で、ほぼ前年度と同程度であり、これら4

科で全体の77%を占めていた。クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン製剤投与例は、全体の1.8%、2.5%に過ぎなかったが、輸血前Fib値は150mg/dL未満の症例が多く、また、Fib値の測定割合も97.1%、80.6%と高く、Fib値を参考にして投与されていることが窺われた。また、両製剤の投与群においては、いずれの輸血前Fib値群においても、非投与群に較べて、平均輸血量は多く、両製剤による輸血量削減効果については、本調査では確認できなかった。しかし、特定の疾患群においては、フィブリノゲン製剤の投与により、輸血量が削減できるとの報告もあり、今後、対象疾患を限定し、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2.8万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RBC、FFP輸血量に占める割合はそれぞれ17%、32%であり、大量出血症例は少数であるものの、多くのRBC、FFPの輸血を必要としていた。また、特定の疾患群においては、フィブリノゲン製剤の投与により、輸血量が削減できるとの報告もあり、今後、対象疾患を限定した比較研究が必要であると考えられた。

#### 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) 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)

3) 前田平生. 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. 平成 25 年度医薬品・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報告書 (研究代表者 : 宮田茂樹)、2014.

2. 学会発表

1) 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.

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  
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

分担研究報告書

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

分担研究者 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

研究協力者 藤井 聡

旭川医科大学臨床検査医学講座 教授

研究要旨

術中大量出血患者の血液検体を用いて、通常用いられる血液凝固自動分析装置の検査結果と、POCT 機器である ROTEM の分析結果を比較検討した。

APTT と INTEM パラメーター、PT と EXTEM パラメーター間には相関が認められなかった。また、APTT と INTEM-CT、PT と EXTEM-CT の基準値からの逸脱割合にも大きな差を認めた。

フィブリノゲン濃度と FIBTEM のパラメーターである MCF (maximum clot firmness) の間には、正の有意な相関関係が認められた。また、FIBTEM-MCF の分解能解析では、MCF 5mm 以上で信頼性があることが確認できた。ROC 解析では、フィブリノゲン濃度 150mg/dL が FIBTEM-MCF 5mm に相等することが確認できた。

## 1. 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液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、希釈性凝固障害治療に用いることができるフィブリノゲンを含む製剤は新鮮凍結血漿（FFP）しか認められていない。フィブリノゲンの供給源として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、検査結果に基づいた適正使用が求められる。

H24年度の研究では、術中大量出血時に対応しうる迅速凝固検査の方法を開発することができた。適切なフィブリノゲン製剤の使用には、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かった。そのためH25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を調査した。今年度は、術中迅速凝固検査法について、現在用いられている凝固能の指標であるPT、APTT、フィブリノゲンと、近年POCT（Point of Care Testing）として用いられ始めたROTEM（Rotational Thromboelastmetry）の3つの測定系（EXTEM、INTEM、FIBTEM）のパラメーターと比較検討した。

## B. 研究方法

旭川医科大学病院で手術が行われた患者のうち、20単位以上の赤血球輸血を受けた患者34名の60血液検体を対象として用いた。検体を2つに分け、その1つは通常の血液凝固自動分析装置Coapresta 2000（積水メディカル）を用いて、PT、PATT、フィブリノゲン濃度（Fbg）の測定に供した。もう一方の検体はROTEMのEXTEM、INTEM、FIBTEMを用いて測定した。測定結果から、CT（clotting time）、CFT（clot formation time）、MCF（maximum clot firmness）を求めた。PTとEXTEMの3つのパラメーター、APTTとINTEMの3つのパラメーター、FbgとFIBTEMの3つのパラメーターを比較した。

なお、本研究は旭川医科大学倫理委員会の審査・承認を受けている。

## C.研究結果

### ① 患者背景

今回の検討で対象となった患者の診療科は、心臓血管外科；18例、消化器外科；7例、産婦人科；4例、泌尿器科；2例、脳神経外科；2例、整形外科；1例であった。

### ② 血液凝固自動分析装置と ROTEM の各パラメーターの相関 (表 1)

#### 1) APTT と INTEM

APTT と ROTEM のパラメーターである CT、CFT、MCF の間の相関 ( $r^2$ ) は、各々、0.122、0.220、0.222 で、有意な相関を認めなかった。

#### 2) PT と EXTEM

PT と ROTEM のパラメーターである CT、CFT、MCF の間の相関 ( $r^2$ ) は、各々、0.309、0.415、0.492 で、有意な相関を認めなかった。

#### 3) Fbg と FIBTEM

Fbg と ROTEM のパラメーターである CT、MCF の間の相関 ( $r^2$ ) は、各々、0.366、0.729 で、Fbg と FIBTEM-MCF に有意な相関を認めた。

表1: 測定系間の相関

測定系	ROTEM parameters		
	CT	CFT	MCF
APTT- INTEM	$r^2=0.122$	$r^2=0.220$	$r^2=0.222$
PT- EXTEM	$r^2=0.309$	$r^2=0.414$	$r^2=0.492$
FIB- FIBTEM	$r^2=0.366$		$r^2=0.729$

### ③ 検査値と検査基準範囲の関係

#### 1) 内因系凝固検査 (APTT、INTEM-CT)

測定した 60 検体のうち、APTT が基準範囲を逸脱していた割合は 66.7% (40/60)、INTEM-CT が基準範囲を逸脱していた割合は 46.7% (28/60) であった。

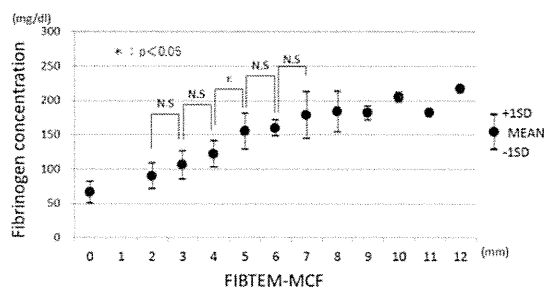
#### 2) 外因系凝固検査 (PT、EXTEM-CT)

測定した 60 検体のうち、PT が基準範囲を逸脱していた割合は 97.8% (58/60)、EXTEM-CT が基準範囲を逸脱していた割合は 38.3% (23/60) であった。

### ④ FIBTEM-MCF の分解能解析

FIBTEM-MCF のミリ数と Fbg の関係について分解能解析を行うと、FIBTEM-MCF の感度は 5mm 以上で信頼性があることが明らかになった。

図 1 : 大量出血患者における FIBTEM-MCF の分解能解析



### ⑤ FIBTEM-MCF の ROC 解析

Fbg 150mg/dL における FIBTEM-MCF の ROC 曲線を描くと、FIBTEM-MCF の cut-off 値は 5mm となり、その時の感度は 78%、特異度は 89%であった。