

201427036B

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 24 年度～平成 26 年度 総合研究報告書

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)

目次

I. 総合研究報告書	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	21
III. 研究成果の刊行物・別冊	25

I. 総合研究報告書

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)
総合研究報告書

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。

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。

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、本研究の結果、今後、以下の点を明らかにできるものと考ええる。1)心臓血管外科大量出血症例に対するフィブリノゲン製剤の有効性、安全性 2)フィブリノゲン製剤投与が必要な適応患者群 3)大量出血における製剤の使用基準値、投与目標値。これらの情報は、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。

(研究分担者)

上田裕一 奈良県立病院機構 大北 裕 神戸大学医学部
奈良県総合医療センター 総長 心臓血管外科学 教授

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

志水秀行 慶應義塾大学医学部
心臓血管外科 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

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しての懸念が生じる。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。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)。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 24 年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合調査」ならびに「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」にて、2012 年 1 月～12 月ならびに 2013 年 1～12 月の間に実施された大量出血症例（1 日に RCC10 単位以上輸血された症例）について解析した。

2. 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

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が増加していないかどうかを検討した。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 SPSS (version 22) 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。

3. 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 をトリガーとして濃厚血小板製剤（15-20 単位）が投与された。Arm 2 (n=30)では、フィブリノゲン値 150mg/dL をトリガーとして新鮮凍結血漿を投与、血小板数 5 万/ μ L をトリガーとして濃厚血小板製剤（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。

4. 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

上記 2 の研究によって、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、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。また、上記 3 の

研究、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。加えて、心臓血管外科出血症例を対象群とし、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検討したランダム化比較試験の報告 (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早期薬事承認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。

5. 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）

多施設共同後向き観察研究については、心臓血管外科学会データベース使用の承諾を得、実施各

医療機関の倫理委員会で承認され実施している。本研究におけるデータは既に匿名化された上で、解析なされており、患者が特定される情報を含んでおらず、人権擁護上、患者に不利益、危険性を及ぼすことは考えられない。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. 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 24 年輸血業務・輸血製剤年間使用量に関する総合調査」ならびに「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 2.3-2.8 万症例あると推定される。大量輸血症例は、全輸血症例の約 4%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%、約 30%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 42-47 万単位、新鮮凍結血漿を約 33-38 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ことを示唆された。

2. 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、さらにエンドポイントの血栓症のデータが欠損していた9名を除外した合計1047症例を解析した。

現時点では共変量の欠測値を多重代入法で補完せずに統計解析を行っているため、さらに適切に解析を進め、最終結果とする予定である。

フィブリノゲン製剤投与の割合は国立循環器病研究センター104例(23.0%)、慶応義塾大学医学部付属病院0例(0%)、名古屋大学医学部付属病院144例(63.7%)、神戸大学付属病院31例(18.6%)であり、合計で279症例(26.6%)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、名古屋大学医学部付属病院では、平均 5.5 ± 3.5 g、神戸大学付属病院では平均 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は血栓症の独立したリスク因子とはならなかった。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く、手術時間、人工心肺時間も長かった(いずれも $p < 0.001$)。また、低体温併用症例、胸腹部手術症例ではフィブリノゲン製剤の使用頻度が高く、これらの症例では最低フィブリノゲン値が150mg/dlを下回ることが多いことも指摘された。

3. 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

Arm1群で、クリオプレシピテートを使用した症例では、Arm2群でFFPを使用した症例と比較して、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 mg/dl vs 2.1 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、術後24時間出血量、術中、術後同種赤血球製剤輸血量が、それぞれArm1でArm2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。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時間出血量と逆相関する傾向が認められた。

4. 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。

5. 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

現在のフィブリノゲン濃縮製剤は、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。特に、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)。

本研究において、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。結果として術後の血栓症発症に対して、フィブリノゲン製剤投与は、独立したリスク因子とはならなかった。また、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って術後新たに B 型、C 型肝炎ウイルス、HIV が伝播した症例は認めず、フィブリノゲン製剤の安全性について、検証できたものと考えている。

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。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。

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 つの試験において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ー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; 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。

治験の結果、薬事承認されることで、心臓血管外科手術大量出血症例へのフィブリノゲン製剤の使用が認められることになれば、国内における大量出血症例の輸血実態の把握アンケート調査による国内における大量出血症例の輸血実態把握に対する検討結果と照らし合わせると、赤血球製剤と新鮮凍結血漿の総輸血量をかなり減少できる可能性がある。少子高齢化による血液製剤の需給バランスが懸念されている現在、これら製剤の需給バランスの改善にも貢献できる可能性があり、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」の主旨にも沿う。

現時点で、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。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。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。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

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、過過去に実施した研究の再解析により、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。これを受け、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。さらに、大量出血における凝固障害の実態や各血液製剤の使用基準値、目標値を探索する前向き観察研究を実施している。これらの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予定である。

本研究班は、初年度 12 月に急遽編成されたため、実質 2 年あまりの研究期間であったが、当初予定した研究計画について、ほぼ予定通り研究を行えた。しかし、現在もそれらデータの解析を継続しており、残念ながら、最終結果として記載することができなかった。

本研究の解析により、今後、以下の点を明らかにできるものと考ええる。

- 1) 心臓血管外科大量出血症例に対するフィブリノゲン製剤の有効性、安全性
- 2) フィブリノゲン製剤投与が必要な適応患者群
- 3) 大量出血における製剤の使用基準値、投与目標値

これらの情報は、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る。

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; 19; 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) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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*. 2013 Jun;16(2):157-63.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 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
 - 22) 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
 - 23) Kawajiri H, Shimizu H, Yoshitake A, Yozu R. Hybrid repair of a Kommerell diverticulum associated with a right aortic arch and a left descending aorta. *J Vasc Surg*. 2012 Dec;56(6):1727-30.

- 24) Kurihara T, Shimizu-Hirota R, Shimoda M, Adachi T, Shimizu H, Weiss SJ, Itoh H, Hori S, Aikawa N, Okada Y. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase 9 triggers acute aortic dissection. *Circulation*. 2012 Dec 18;126(25):3070-80.
- 25) 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*. 2012 Dec 19. 16(4):553-5
- 26) Shimizu H, Matayoshi T, Morita M, Ueda T, Yozu R. Total arch replacement under flow monitoring during selective cerebral perfusion using a single pump. *Ann Thorac Surg*. 2013 Jan;95(1):29-34
- 27) 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)
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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.
- 33) 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
- 34) 前田琢磨、宮田茂樹. 抗凝固療法—薬理と周術期管理. *臨床麻酔「臨時増刊号」*(2014-3). 399-409, 2014.
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.

- 43) 前田平生. 大量輸血における止血重視の輸血療法. 医学のあゆみ 243(4) : 301-305, 2012
- 44) 紀野修一. 周術期輸血の新しい考え方とその実際 Patient Blood Management-患者中心の輸血医療-. LiSA19 ; 2012 : 1150-1155
- 45) 紀野修一. Patient Blood Management (PBM) とは. 医学のあゆみ 243 ; 2012 : 273-278
- 46) 渡辺愉美、河原好絵、花田大輔、野澤佳祐、友田豊、紀野修一. 緊急凝固検査迅速化を目的とした検体遠心条件の検討. 臨床病理 60 ; 2012 : 1035-1039

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 thromboelastometry (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) Shu Seguchi, Takuma Maeda, Yoshiaki Kanaumi, Shiori Kawamura, Mayumi Kodama, Hitoshi Okazaki, Shigeki Miyata. Clinical impact of platelet transfusion on thromboembolism in patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. 24th Regional Congress of the ISTH (International Society of Blood Transfusion). 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 9) 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
- 10) 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
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) Ogino H, Tobara 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, 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
 - 19) 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
 - 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Shimizu H. Aortic and endovascular surgery: Keio's experience. Chiang Mai Cardiovascular and Thoracic Surgery Workshop 2013,2 Chiang Mai
- 26) 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
- 27) 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.
- 28) 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
- 29) 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
- 30) 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)
- 31) 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)
- 32) 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.
- 33) 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)
- 34) 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
- 35) 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.
- 36) 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）

- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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, 高橋佳苗, 高松純樹, 川村知織, 瀬口 周, 角谷勇実, 河合 健、上田裕一. 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総会、2013、横浜
- 53) 宮田茂樹、前田琢磨、川村知織、瀬口周、金海仁在、児玉眞由美、河合健. 大量出血症例に対する迅速かつ最適な輸血療法確立に向けて. 第 20 回日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム. 2013, 札幌
- 54) 宮田茂樹. 危機的出血に対する最適輸血戦略確立への試み. 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会. 2013, 神戸
- 55) 宮田茂樹. 大量出血症例への輸血療法の抱える問題点. 日本臨床麻酔学会 第 33 回大会. 2013, 金沢
- 56) 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)
- 57) 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
- 58) 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 回日本大動脈外科学会. 2013, 4 福岡
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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
- 75) 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
- 76) 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
- 77) 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
- 78) 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
- 79) 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
- 80) 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
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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
- 84) 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
- 85) 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
- 86) 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
- 87) 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
- 88) 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
- 89) 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
- 90) 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
- 91) 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
- 92) 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. 第41回日本血管外科学会. 大阪. 2013.5.31
- 93) 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
- 94) 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
- 95) 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
- 96) 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
- 97) 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
- 98) 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