

第3部

埼玉県合同輸血療法委員会調査報告

大量の輸血症例におけるフィブリノゲン値の埼玉県内多施設調査

演者：大久保 光夫 先生 埼玉医科大学総合医療センター 輸血・細胞治療部

スライド1

結果報告

大量の輸血症例におけるフィブリノゲン値の
埼玉県内多施設調査 (2年目)

2013. 9-11.

埼玉県合同輸血療法委員会

調査協力: H24年23施設 H25年25施設
ご協力頂いた施設に委員会よりお礼申し上げます。

よろしくお願ひ致します。この合同輸血療法委員会では、大量の輸血症例におけるフィブリノゲン値について、埼玉県内における調査を実施しております。平成25年は、25施設にご協力いただきました。この場をお借りしまして、お礼申し上げます。

スライド2

大量の輸血症例^(*)の現状および輸血前後のフィブリノゲン値の調査。

* RBC10単位以上を1日で輸血した例を大量の輸血症例と定義する
(出血量の把握と公表は困難なため、大量出血例と同様に扱う)。

背景

- ① FFPの使用量削減(適正使用)推進は本委員会の使命のひとつである。
- ② 大量のFFP投与は肺水腫や感染症のリスクを高める。
- ③ フィブリノゲン低下(希釈・消費性)による凝固障害が大量出血を助長している場合もある。
- ④ 加熱濃縮フィブリノゲン使用によりFFPとRBC輸血量削減が期待できる。
- ⑤ ただし、県内の大量出血例の実態やそのFib値は不明。
(平行: 2012-14年大量輸血例の最適輸血療法: 厚生労働科学研究)

方法

- ① 県内の血液製剤使用実績の高い施設を対象に「RBC10単位以上/日使用例」のデータをカルテから無記名で集計する。
- ② そのFFP使用量と輸血の前後のFib値を調査する。
* この調査のためにフィブリノゲンを測定する必要はない。
- ③ 期間2012年と13年の9月から11月の3か月間を対象として調査。

そもそも大量の症例がどのぐらいあるのか、どのようなフィブリノゲン値なのかということを知りたいのですが、大量出血例のその出血量を把握するのはなかなか難しく、しかもその症例ごとに、あるいは施設ごとに公表されてしまうということは大変な問題でして、それはできません。

そこで、大量出血例と同じような概念として、1日当たり、赤血球製剤10単位以上を輸血した症例を大量の輸血症例とします。なお、大量輸血というのもまたこれも定義があります。そこで「の」を入れて、大量の輸血症例としまして、その現状を把握しようという調査です。また、その

時にフィブリノゲン値も一緒に見ていこうというものです。

現在、厚生労働科学研究で、大量出血症例に対する最適輸血療法というものが行われておりまして、どのようなフィブリノゲン値のときに、どのようなものを使ったほうがいいという研究がなされているところです。われわれのところは、もう少し現実的な、身の丈に合った調査ということになります。方法は、大量の輸血症例のデータを無記名で送っていただくことと、その時に、FFPの使用量と輸血前後のフィブリノゲン値を一緒に調査してみるということです。ただし、調査のために検査をわざわざする必要はありません。

スライド 3

予備知識

出血量と止血最低(必要)凝固因子濃度の関係

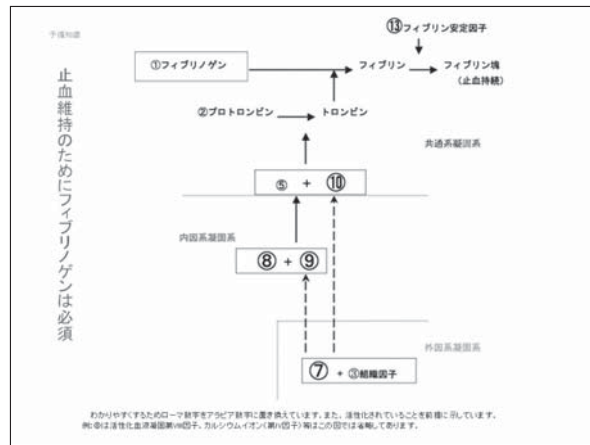
因子	最低濃度	出血量(循環血液量比)
血小板	5万/μL	230%
フィブリノゲン	100mg/dL	142%
プロトロンビン	20%	201%
血液凝固第V因子	25%	229%
血液凝固第VIII因子	20%	236%

Hiippala ST. et al. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth. Analg. 81:360-365, 1995.

- フィブリノゲン基準値 200-400mg/dL
- 100-150mg/dL以下で凝固障害
- 40-60mg/dL以下で止血困難

基本的な知識として、フィブリノゲンをなぜ測るのかといいますと、大量に輸血されると希釈性の凝固障害というものが起きがちだということと、この表は、必要最小限の濃度に、どのぐらい出血すると達してしまうかということを示していますが、フィブリノゲンは循環血液量の142%が出血してしまうと、必要最小限ラインを切ってしまう。そのほかの因子は200%ぐらい出血しても、まだ最小限はありますが、フィブリノゲンは余裕がないということを示しています。

スライド 4



これは、凝固因子のカスケードを簡単に書いたものです。カスケードというのは、公園などにある水が上からだんだん、いくつも流れていって、最終的に同じ場所にたまるものですが、最終的にフィブリノゲンがないと止血を維持できなくなります。フィブリノゲンだけを投与すればいいのかというと、そうではないかもしれませんが、もともと凝固因子の第1番目ということで、非常に重要な因子として知られていますので、これを調べております。

スライド 5

参加施設への血液製剤供給量の埼玉県全体に占める割合

注) 調査依頼34施設で県内全体のRBC61.8%、FFP81.9%、Plt83.3%(全74.38%)を利用。

施設数	供給量	割合
参加施設数	25	6.0%
埼玉県全体の2013年血液製剤供給施設数	419	
参加25施設への赤血球製剤供給	136,692 U	46.0%
埼玉県全体の2013年赤血球製剤供給	297,175 U	
参加25施設への血液製剤供給	59,051 U	61.3%
埼玉県全体の2013年血液製剤供給	96,279 U	
参加25施設への血小板製剤供給	221,150 U	65.0%
埼玉県全体の2013年血小板製剤供給	338,776 U	

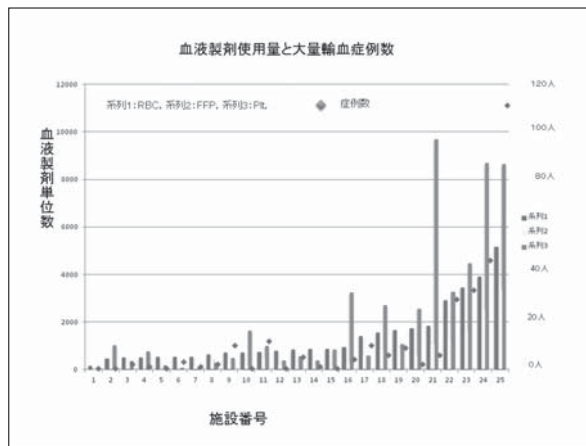
参加施設が、埼玉県内の血液製剤供給量のどのぐらいを占めているかといいますと、血液製剤が出荷されたのは419施設ですが、上位の施設と大きな施設の34施設に依頼しました。34施設の、血液製剤の使用量の占める割合は、FFPでは81.9%、8割方は参加施設になっています。

実際に、返答いただきましたのは 25 施設。これは全体の 6 % ですが、FFP の使用量としては、61.3%を占めていました。

結果ですけれども、25 施設が参加しました。そこで、大量の輸血症例、1 日に赤血球製剤 10 単位以上の使用が 299 例ありました。昨年は 219 ですから、ほぼ同じ症例数になります。これと、その施設数と使用量、それからこの調査は 3 カ月間ですから、そのようなものを掛け合わせますと、埼玉県内では、年間およそ 2,187 人が大量の輸血症例となっているということが分かります。

一つ前のグラフから、それ以下のところは、血液のうち赤血球製剤は使っているのですが、FFP は使っていない。そのようなところは、こういう症例もないということですから、計算するとこれでいいのだろーと思えます。

スライド 6



このグラフは、血液製剤の使用量と大量の輸血症例数です。この星印が症例数、赤が赤血球、黄色が FFP、だいたい色が血小板製剤です。ご覧のように、FFP をほとんど使っていないところは、大量の輸血症例はゼロです。ということは、ここには 25 施設までしか書いてありませんが、先ほどの 34 施設の使用量が少ないほうまで網羅して調査すれば、大量の出血症例がゼロのところまでカバーしておりますので、この中に、その対象となる症例が必ず入ってくるであろうということです。実際にやってみたところ、FFP 使用量が少ないところは大量の出血症例もゼロでしたので、対象施設数は十分でした。

スライド 7

結果 1

2013年に血液製剤の供給を受けたのは419医療施設。
供給量上位34施設への血液供給の率は74.38%。

参加 25 施設 / 調査依頼数 34施設 : 73.5%

記載症例数 299 例 (女性122人 男性177人)

「県内の大量の輸血症例は年間およそ2,187人と推定」
299人 × 12/3ヶ月 × 34/25施設 × 100/74.38%=2187
「1年間で3.0人/1万人」

結果です。参加 25 施設において、大量の輸血症例、1 日に赤血球製剤 10 単位以上の使用が 299 例ありました。昨年は 219 ですから、ほぼ同じ症例数になります。これと、その施設数と使用量、それからこの調査は 3 カ月間ですから、そのようなものを掛け合わせますと、埼玉県内では、年間およそ 2,187 人が大量の輸血症例となっているということが分かります。

スライド 8

結果 2

輸血前後のFib測定有 102/299例

女性46人(平均62.9歳) 男性56人(平均67.5歳)

心臓血管外科	56
救命救急科	28
消化器外科	9
循環器内科	4
産科	2
婦人科	2
消化器内科	1

1 年間で 1 万人当たり 3 人ほどが大量の輸血症例であるということです。実際にその中で、フィブリノゲンが測定してあったもの、これはなかなか救命措置中などは難しく、輸血した後にしか測っていないものも多いわけです。実際は、299 例のうちの 102 例が測定してありました。

女性、男性、平均年齢は同じぐらいですが、実際はもう少しと全般的に高めです。これは、心

臓手術の子どもさんの例が入っているので、62歳ぐらいになっています。

心臓血管外科が56例、救命が28例。299例全体では、フィブリノゲンを測ってないものは救命のほうが多いのかなと思ったのですが、比率としてはだいたいこのような比率になっております。この部分を削減するというのはなかなか難しいかもしれません。ちなみに、血小板は19.3単位使われています。

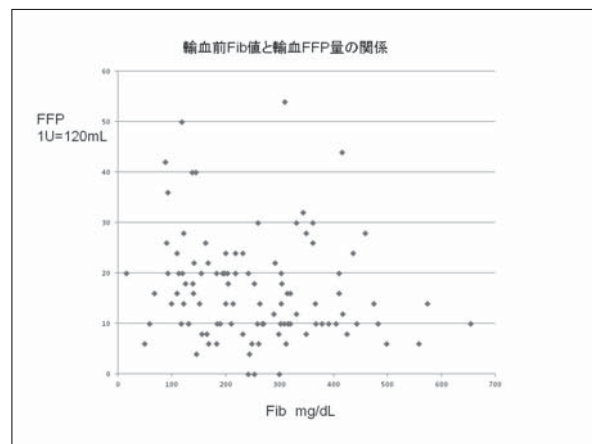
スライド 9

結果3	
平均 輸血前Fib値	252.9mg/dL
平均 輸血後Fib値	210.5mg/dL
平均 RBC 使用量	17.0U
平均 FFP 使用量	16.8U
FFP/RBC比	0.988
平均 PC 使用量	19.3U

その結果ですけれども、輸血前のフィブリノゲン値の平均が252.9mg/dL、輸血後が210mg/dLということで、始まりはさまざまでしょうけれども、終わった後は、ご覧のようにきれいに基準値近くに収まっています。麻酔科の先生あるいは担当医の先生が、うまくフィブリノゲン値までもコントロールしているかのようにFFPを適正に使用しているということを示しています。

その時に使った赤血球製剤17単位、FFPが16.8単位ということは、いわゆるRBCでFFPを割った値というのはほぼ1、0.988でした。昨年も0.99でしたので、大量の輸血をする場合のFFPとRBCの比が1対1というのは、これはもう動かし難い現実といいますか、事実です。ですから、

スライド 10

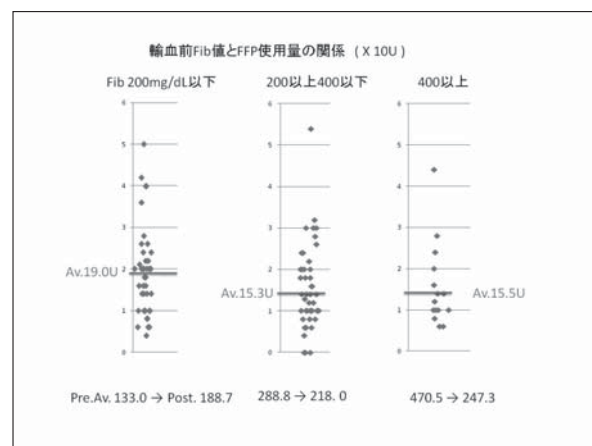


輸血前のフィブリノゲン値と輸血、FFPの量を見ていますが、こちら側がフィブリノゲン値で少ないほうから多いほう。こちら側がFFP 1単位、日赤ではFFPを単位では呼んでいませんので、120mlを1単位とここで仮定しますと、ご覧のようになっております。

ただ、投与するときの単位数が5単位ごとになっていたり、あるいは救命の場合のフィブリノゲン値というのは、患者さんは、高いものも多いものですから、統計学的な有意差はありませんでした。

ただ、このフィブリノゲン値200mg/dL以下の群で、ある程度の傾向が見えるようです。なお、当然ですけれども、フィブリノゲンが低いほど、FFPの投与量が多い傾向にあります。

スライド 11



前のグラフをグループ分けしてみます。

200mg/dL 以下の群というのは、平均で FFP が 19 単位、1 日の治療のうちに必要としておりました。始まりのフィブリノゲン値が 133mg/dL で、終わりが 188mg/dL ということで、これも投与し過ぎということはない。逆に足りないぐらいで終わって、20 単位近くまで使用している。

それから、フィブリノゲン値が 200mg/dL 以上の場合は、ご覧のように、15 単位ぐらいで済んでいることがわかりました。その場合でも、ご覧のように、始まりよりも終わりのほうが、フィブリノゲン値が低くなっておりまして、しかも基準値以内ということで、過剰な投与はないと考えられます。それぞれを平均だけ取り出して、グラフで表しましたが、輸血前のフィブリノゲン値が 200mg/dL 以下のものというのは、平均 133mg/dL だったものが、19 単位投与して、その日の治療が終わった段階で 188.7mg/dL。200mg/dL 以上 400mg/dL の場合は 218mg/dL、400mg/dL 以上あっても 247.3mg/dL と、このように基準値の中に収まるように使われておりますので、非常に適正に使われているということが分かります。

スライド 12

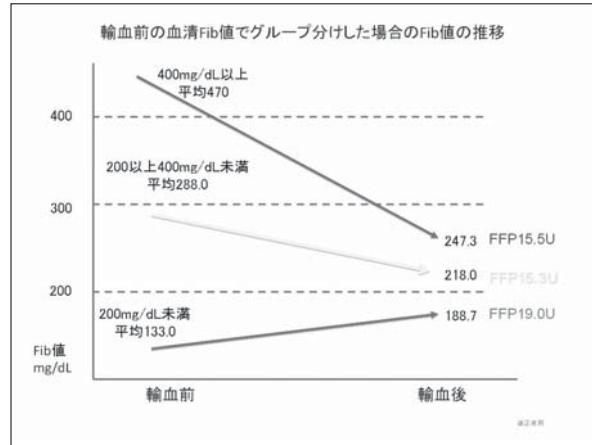
輸血前Fib値	輸血FFP量	輸血後Fib値
100mg/dL以下 (n=9 平均72.2)	21.1U	150.7
100-200以下 (n=32 平均150.2)	18.4 U	199.4
	19.0U	
200-300以下 (n=24 平均248.3)	12.8U	224.6
300-400以下 (n=22 平均333.0)	17.9U	210.7
	15.3U	
400mg/dL以上 (n=15 平均470.5)	15.5U	247.3

120mlを1Uとした場合

われわれが注目したいのは、フィブリノゲン値 200 mg/dL で分けた場合の点線で囲った FFP 使用量の差です。3.7 単位分ぐらいあるのですが、ご覧のように、フィブリノゲン値はもともと低かった群は、19 単位の FFP を使用しなければならなかった。200mg/dL 以上のものは 15.3 単位ぐらい。ここに多少の差があります。しかも、フィ

ブリノゲン値 200 mg/dL 以下の群は、本当に投与量がこれでいいのかどうか。ここで何とか終えたというのが現実かもしれません。

スライド 13



それぞれを平均だけ取り出して、グラフで表しました。輸血前のフィブリノゲン値が 200mg/dL 以下のものというのは、平均 133mg/dL だったものが、19 単位投与して、その日の治療が終わった段階で 188.7mg/dL。200mg/dL 以上 400mg/dL の場合は 218mg/dL、400mg/dL 以上あっても 247.3mg/dL と、このように基準値の中に収まるように使われておりますので、非常に適正に使われているということが分かります。

スライド 14

まとめ
<ul style="list-style-type: none"> 県内25施設の大量の輸血例は3ヶ月で299例。このうちFib値が測定されていたものは102例。 心臓外科での治療例が全体の57%、救命救急科が27%。 平均輸血前Fib値は252.9mg/dL。輸血後は210.5mg/dL。 平均RBC使用量は17.0U、平均FFP使用量は16.8U、平均PC使用量は19.3U。 FFP/RBC比は0.988。

まとめです。県内の 25 施設で大量の輸血例は、3 カ月間で 299 例ありました。フィブリノゲン値が測定されていたものは、このうちの 102 例

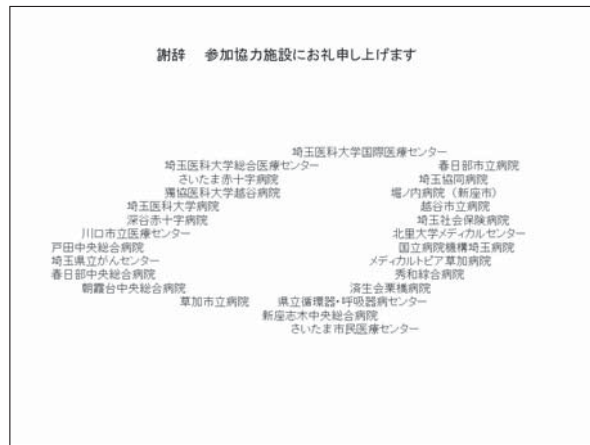
で、それを解析してみました。

心臓外科での治療例が多く、大動脈の置換が多い。それから、救命が27%で、平均の、輸血前のフィブリノゲン値が252.9mg/dLで、終わったときは210mg/dL。

平均使用量が、赤血球が17単位、FFPが16.8単位、血小板が19.3単位、FFPとRBCの比が0.988であった。

こちらが、参加していただいた25施設になります。

スライド 16



スライド 15

考察

- 県内のRBC10U/日以上の大量の輸血症例は推定で年間2,187人。
- 輸血前Fib値が200mg/dL未満の症例は41例(40.2%)でFFPを19.0U使用。
- 輸血後Fib値が200mg/dL以上の症例は61例(59.8%)でFFPを15.35U使用。
- 2,187人の40.2%のFib低値群にFib製剤を用いると年間3,208UのFFP供給を削減できる。

こちらが、参加していただいた25施設になります。

考察しますと、大量の輸血症例というのは年間で2,187例と推定されます。フィブリノゲン値が200mg/dL未満の症例は、そのうちの40%で、19単位のFFPを使用しています。200mg/dL以上は59.8%で15.3単位。この差が3.7ぐらいあるということです。

この2,187人の40.2%、フィブリノゲン値が低い群は、搬送されてきたり、状態が悪かったり、その場合に出血していた方が多いのですが、そのような方には、その時点から、例えば、加熱濃縮フィブリノゲン製剤を使うとすると、その分のFFPの節約量というのは、3,208単位になるということが推定できます。

スライド 17

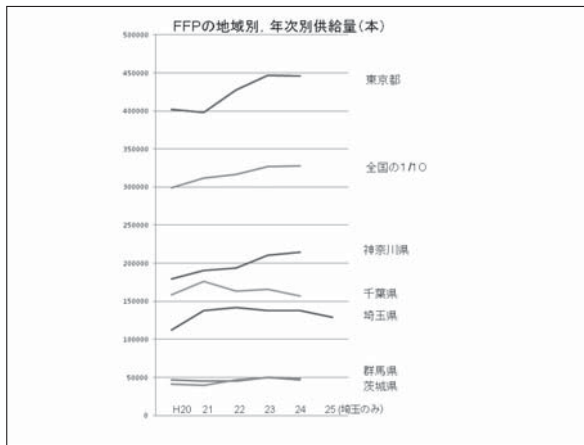
埼玉県における血液製剤供給量の昨年との比較

2013年血液製剤供給施設数	前年比 -20施設	(- 4.6%)
赤血球製剤供給	前年比 -5,246U	(- 1.7%)
参加施設への赤血球製剤供給	前年比 + 734U	
血漿製剤供給	前年比 -6,616U	(- 6.9%)
参加施設への血漿製剤供給	前年比 -7,835U	(-13.3%)
血小板製剤供給	前年比 -12,163U	(- 3.6%)
参加施設への血小板製剤供給	前年比 - 771U	(-0.34%)

これは、参加施設への血漿製剤供給量です。昨年2013年の1月から12月までですが、その前の年と比べて、なんと7,835単位もFFPの供給量が減っていたんですね。

先ほどの、4割ぐらいの低フィブリノゲン値の方は節約しましょうと言っても、3,000単位なのですが、もうすでに7,800単位も減っています。これはマイナス13%。ほかのものは減っていないのかと思って見てみると、血小板も3.6%、赤血球も1.7%で、若干減っていますが、FFPが非常に減っています。このごく一部はこの埼玉県合同輸血療法委員会の成果かもしれませんが、輸血管理料取得のためにある程度下がっているのかなと思ったところです。神奈川県はぐんぐん伸びているようです。千葉県はずっと減っています。

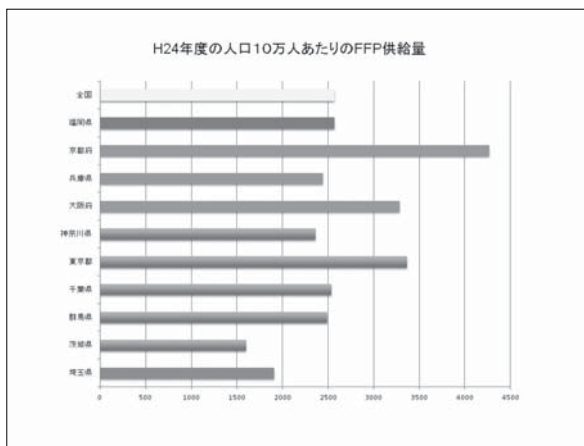
スライド 18



ほかの地域が、下がっているのかどうかというのを見たかったのですが、なかなかデータがなく、供給量だけ調べられたのですが、こちらが埼玉県です。ここで震災があって、停電があったせいで、前年を下回った年がありました。次の年は、それが戻った県も多いのですが、埼玉県は下がった分のそのままです。

さらに、2013年（平成25年）については埼玉県だけデータがあるのですが、2013年は参加施設だけで13%ぐらいFFP供給量が減っています。

スライド 19

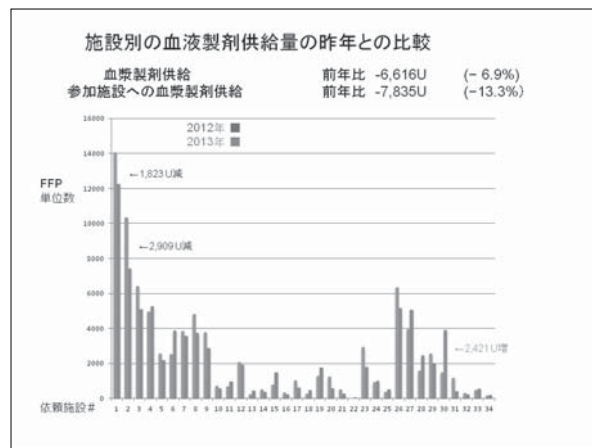


FFPの供給量を人口当たりで割ってみますと、全国がこのぐらいです。福岡県もこんなもので、京都だけがもう異常に高い。たぶんこれは肝移植なんだと思いますが、兵庫県、大阪、神奈川県も当然、このような範囲で。東京がちょっと多くて、千葉県、群馬県で、茨城県が非常に少なくなって

います。

実は、埼玉県はもともと少なかったんですね。そこをさらに減らしてこのようになったということで、ほかと比較して埼玉県はFFPの適正使用が進んでいることがわかりました。

スライド 20



最後に、県内にもどり、施設ごとに供給量を見てみますと、FFP使用量が一番多かった施設が、灰色が2012年、だいたい色が2013年ですけども、昨年1月から12月までの間に1,123単位もFFPの使用量を減少させています。2番目に使っていた施設は、2,909単位も減少させています。これだけで4,000単位ぐらいいは減っています。

この調査に参加してくださった施設は、ご覧のように灰色よりもだいたい色のほうが下がっていて、去年よりも減っているところが多いわけです。

こちら側が、依頼したのですが返事がなかったところ。例えば、このように、昨年より2.7倍もFFPを使って、1施設だけで、ここは200床もないところなのですが、2,400単位も去年よりも使っているところがあります。

4,000単位減らして、このような小さい病院で2,400単位も、前年比の2.7倍も使っているところもあり、このようなところは調査にも参加していない。あるいは、合同輸血療法委員会にもいらしてないということからすると、やはりこのようなところには少しお話しなり何なりして、ほかの施設でうまく減らしているところを理解していただくと、1万単位も実は減っていたというようなことになります。

以上です。どうもありがとうございました。

質 疑 応 答

- 池淵 高橋先生のほうから、ちょっと質問がございますので、よろしくお願いします。
- 高橋 たびたびすみません。日本赤十字社血液事業本部の高橋です。非常に素晴らしい内容の調査ですし、最後に言われた、供給量の影響というのは、明らかに大量出血、大量輸血例に対する各医療機関の取り組みが進んだ成果もあるのではないかなと、そのように感じています。
- それで、冒頭、前田教授がお話しされたように、この大量輸血例を解決するには、何としても濃縮製剤なりを使いやすくする必要があると。そのためには、このようなデータが非常に大事だと思いますので、ぜひ次回の調査にお願いしたいことが一つあります。それは、先生がお示しになった、輸血前のフィブリノゲンの値がありますけれども、これが輸血直前というのでしょうか、FFPを投与する直前では必ずしもないのではないかなと思うんですね。あるいは、その症例の最低値でもないのではないかなと思います。それで、実際に基準を決めるときには、200mg/dLを切ったらやるとか、250mg/dLを切ったらどうすると、そのようにやるのですが、実際は検査で適用を判断するタイミングと、ぎりぎりの最低値とが乖離があるのではないかなと思うんですね。それなので、次回の調査では、あらかじめプロスペクティブに、お願いだから、その適用を決めて、使う直前の検査ももう1回だけやってくれと。それが実際、どのくらい乖離があつて、例えば、実質的には230mg/dLなんだけれども、輸血を始めるタイミングを見れば、200mg/dLになっているんだとか、それを切っているんだとか。そういうのが分かるようにすれば、非常に後々重要なデータになるのではないかなと思います。お願いします。
- 大久保 ご指摘のとおり、もちろんそのようにしたいと思って、最初は設計したのですが、今回のデータでも、輸血前のフィブリノゲン値のうち、半分ぐらいは入院採血時で、半分ほどは輸血直前の値を提出していただいています。それから、フィブリノゲン値の最低値を調べるのは現実的には難しいようです。大量に出血しているところで測定できるものではないというような話も聞きました。本当に忙しいときに10分、20分かかる検査は待てないというのが現実です。3年前にパイロットスタディで、比較的測定しやすい手術中の症例で今回の3分の1ぐらいの数を検討しました。そこから計算した推定値があります。それで見ますと、もう出血が始まって、FFPを投与してから測定しても、もうフィブリノゲン値は90mg/dLとか40mg/dLぐらいの範囲まで下がってありました。最低値を確認するようなデータというのはぜひほしいのですが、たぶん相当な値までは下がっているんだろうというように推定しております。
- 高橋 ですから、その推定値なりをいろいろ工夫して、先ほどの表をモディファイしたようなグラフをつくっていただければ、非常に分かりやすいのではないかなと思っています。よろしくお願いします。
- 大久保 私どもも同じように、そのように思っています。ご協力をお願いできるところ、あるいは、

○池淵

この中から施設をさらに絞って、お願いする方法もあるかと思っています。

どうもありがとうございました。

(埼玉県合同輸血療法委員会調査報告：終了)