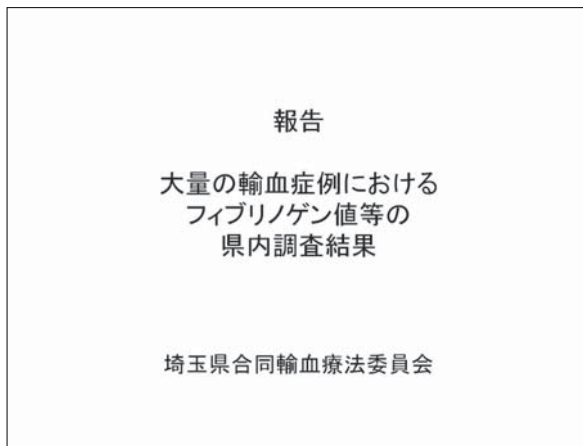


## 報告 2 「県内主要施設における大量の輸血例の フィブリノゲン値調査」

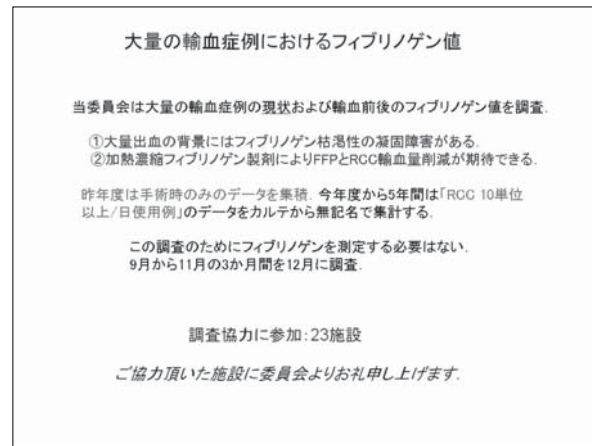
演者：大久保 光夫 先生 埼玉医科大学総合医療センター 輸血・細胞治療部

### スライド 1



業務検討委員会と自己血委員会の活動の発表に続いて、「大量の輸血例のフィブリノゲン値調査」について報告します。この調査は、埼玉県合同輸血療法委員会が直轄で行っています。なお、題名には調査協力施設を「県内主要施設」としてありますが、これらは血液製剤使用量上位 30 施設と埼玉県合同輸血療法委員会に世話人として参加していただいている 4 施設（を便宜上こう呼んでいるもの）です。

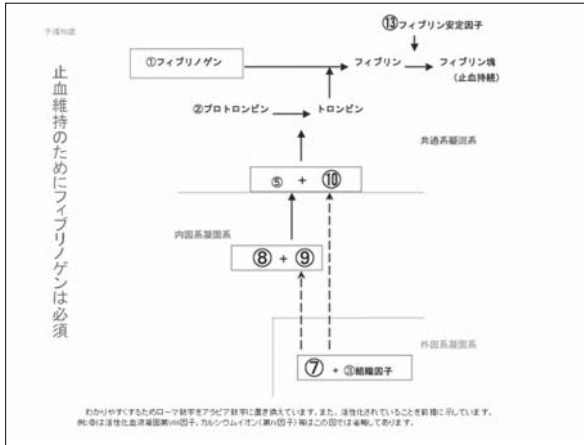
### スライド 2



この調査を行う理由は①大量出血の背景にはフィブリノゲン枯渇性の凝固障害があること、②加熱濃縮フィブリノゲン製剤を使えば新鮮凍結血漿（以下 FFP）の使用量が削減できるのではないかという期待があるためです。なお、全国調査よりも埼玉県が1年先行しており、昨年度は、データを集めやすい「手術時の大量の輸血例」に限って調査・解析を実施しています。今年度は（手術例以外の救命患者や産科例などを含めた）赤血球濃厚液（以下 RCC）10 単位以上を輸血した症例を大量輸血例と同等と定義して、これらのフィブリノゲン値を集めて解析しました。

この調査は、2012 年 9 月から 11 月の 3 ヶ月間の調査です。あらたにフィブリノゲンを測定するような前向きな調査ではありません。なお、無名化され連結不可能なデータとして処理されており、倫理委員会等で認めていただいた施設のみを発表しております。依頼した 34 施設のうち 23 施設からご協力が得られました。この場を借りてお礼申し上げます。

スライド 3



予備知識として、血液凝固因子が活性化されて、カスケードのように流れていく様子を確認しておきます。ご覧のように最終的には、フィブリノゲンがないと止血を維持できません。

スライド 4

予備知識

**止血最低凝固因子濃度と出血量の関係**

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VII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

つぎに、出血量がどのくらいになると凝固因子が枯渇状態（必要最低濃度を下回る）になるのかを見てみます。フィブリノゲンは（循環血液量比で）血液が 142% 出血してしまうと限界になります。そのほかの因子は 200% の出血にまで耐えられると言われています。これらの事から、フィブリノゲンは止血に最も重要な因子である事がわかります。

スライド 5

解析項目

- 10単位以上のRCC輸血患者の年間概数は(輸血量は)?
- 大量の輸血例の診療(科)、病態はどのようなものか?
- 大量の輸血例のFFP/RCC比はどの程度か?
- 輸血後Fib値から、FFP使用の適正について考察(できるか?)
- 輸血前のFib値が基準値以下の場合、基準値以上の例と比べて、輸血量は多くなっているか?

調査結果報告に戻ります。この調査では、年間の患者数、使用量、大量の輸血例の病態、診療科、大量の輸血時は RCC と FFP の比がどの程度であったか。輸血前のフィブリノゲン値と輸血量の関係は実際にはどのようになっているのか。輸血後のフィブリノゲン値から FFP の使用量が適切であったか、などについてデータをまとめて解析しました。

スライド 6

調査依頼数:34施設 (参加:23施設,不参加:10施設) 67.6%

---

該当症例数 277例 (女性116,男性161) (県内では年間およそ1,000例)  
 平均 66.6歳, RCC 17.2U, FFP 16.9U, PC 21.3U, F/R比0.98.

輸血前のFib測定有 115例  
 平均 前Fib 269.7mg/dL, RCC 19.0U, FFP 17.9U, PC 19.7U, F/R比0.94.

輸血前後のFib測定も有 56例  
 平均 前Fib 283.1>後255.5mg/dL, RCC 19.1U, FFP 19.0U, PC 25.0U, F/R比0.99.

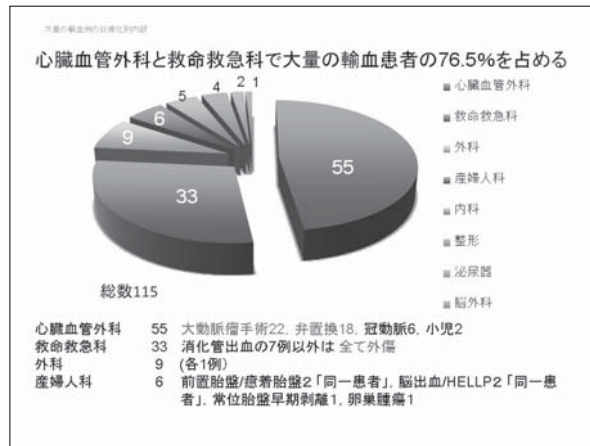
調査協力 23 施設で期間中（3ヶ月間）に対象となる患者は 277 例ありました。依頼した 34 施設が占める赤血球製剤使用量は埼玉県全体の約 70% です。依頼 34 施設のうち 23 施設（67.6%）に参加していただきましたので、(対象は)輸血を行った埼玉県の全体（施設）の約 47.3% になります。『以下筆者追記部分：これから逆算すると年間に埼玉県では最大 2342 例が大量の輸血例

と推定されます。ただし、依頼されながら協力いただけなかった11の施設のうち血液使用量がかなり多く、大量に輸血例があったと推定される施設は3施設に過ぎず、残りは対象例がないと推定されます。さらに依頼していない(使用量残り30%)施設は使用量が少なく、対象例はないと推定されますので、これを勘案すると1248例になります。最小1248例と最大2342例の中間を採用すると1795例となります。:筆者追記部分終わり』推定すると埼玉県内では1年間に約1800例の方が1日に赤血球製剤10単位以上輸血を受けたと思われます。この大量の輸血患者277例には一人当たり平均、赤血球製剤が17.2単位、FFPは(日赤では単位という呼び方を使っていませんが慣用として単位で呼ぶと)16.9単位、血小板は21.1単位輸血されていました。RCCとFFPの比は0.98でした。この赤血球製剤17.2単位と1800例を掛けると約3万単位になり、(先ほど前田先生から発表がありました)昨年度の全国調査から抽出した埼玉県分の大量の輸血例の使用赤血球製剤量にほぼ一致します。

ここまでのまとめです。今回の調査により、大量の輸血の患者数は埼玉県内で年間およそ1800人いて約3万単位赤血球製剤が使用されていることが初めて明らかとなりました。また、RCCとFFPの比は0.98であり、大量の輸血例ではFFPもRCCとほぼ同単位使われているということも明らかとなりました。

次に、血清フィブリノゲン値です。輸血前にフィブリノゲンを測定してあったものは277例中115例(41.5%)ありました。その平均は269.7mg/dLとなっています。輸血後も測定してあったものは56例(これらが今回の調査の中心となる症例で全体の20%)であり、大量出血時のフィブリノゲン検査の難しさを反映しています。56例の平均フィブリノゲン値は、輸血前が283.1mg/dL、輸血後が255.5mg/dLでした。

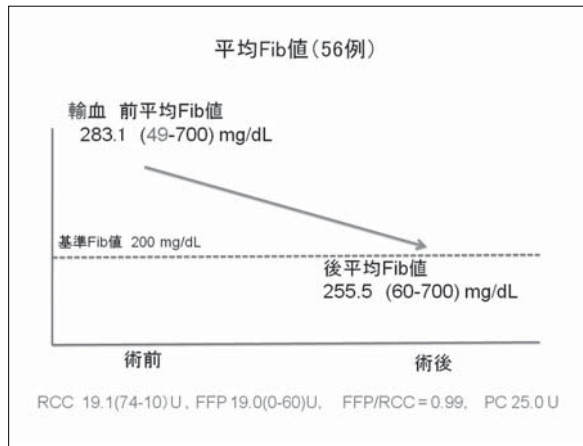
## スライド7



次に115例の診療科別内訳ですが、一番多かったのは心臓血管外科の55例、続いて救命救急が33例、外科が9例、産婦人科が6例の順となっています。心臓血管外科治療例の病態内訳は、大動脈瘤の手術が22例、弁置換が18例、冠動脈の手術が6例となっています。なお、複数の術式を受けた例もあり総数は一致しません。大量の輸血例は、心臓血管外科がもっとも多く心臓血管外科の大動脈瘤の手術であるという事実は、手術例のみを対象とした昨年度の報告と同じ結果になりました。

次に、救命救急科治療例での大量の輸血例の病態は、消化管出血が7割を占めていました。食道静脈瘤から十二指腸潰瘍までさまざまな部位からの出血に対する治療で輸血されています。消化管出血以外では交通外傷、骨盤骨折などの外傷でした。外科治療例の病態内訳は、図には書いてありませんが、さまざまな部位からの出血に対して輸血しており、その数は9例でした。産婦人科では、前置胎盤1例、癒着胎盤1例、HELLP症候群1例で重複例があります。常位胎盤早期剥離は1例。なお、卵巣腫瘍は婦人科の分野になりますので、産科分野の症例は実際には3例ということになります。ただし、その3例の出血量がかなり多かったようです。

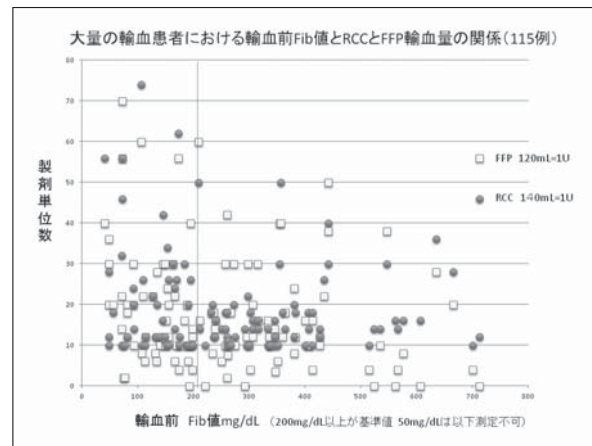
## スライド 8



この調査では、フィブリノゲンの測定ポイントは輸血前と輸血後の2点に限られています（大量に出血・輸血している緊迫した状況下で、測定に時間がかかる検査を頻回に行う事はできないため）。この2点の平均値（56例）を線で結んでみました。平均フィブリノゲン値は先に述べたように、輸血前は283.1mg/dLで、大量の輸血後が255.5mg/dLでした。その間に（この56例には一患者当たり平均）赤血球製剤19.1単位、FFPが19単位（この比は0.99）、血小板が25単位輸血されていました。なお、フィブリノゲン値が測定限界の50mg/dL以下になった症例の数値を0ではなく49mg/dLとして計算しましたので、実際には平均値はもっと下のはずです。

終了時のフィブリノゲン値が高ければFFPの使い過ぎが疑われるのですが、グラフを見ていただくとわかるように、基準値200mg/dLに近いところで終わっています。これは、麻酔科医などが適切に使用していることを示しているものと思われます。そして、大量の輸血例のRCCとFFPの比は、現状ではほぼ1:1であることを再確認できました。

## スライド 9



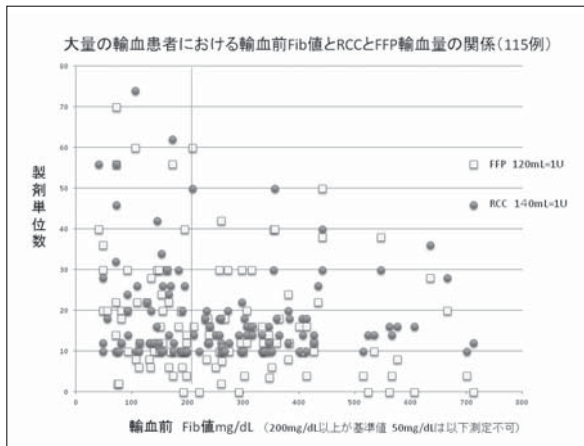
これが115例の輸血前フィブリノゲン値とRCCとFFP使用量をそれぞれ個別の点として示したものです。赤（ここでは黒）がRCCで、黄色（ここでは白）がFFPです。下の目盛りが輸血前のフィブリノゲンの値です。当然、輸血前のフィブリノゲン値が高いほど輸血する量が少なくなります。

## スライド 10



臨床検査学では、血清フィブリノゲン値の基準値を200mg/dL以上（400mg/dL以下）としている場合が多いようです。そこで、この値を境に比較すると、輸血前フィブリノゲン値が基準値200mg/dL以下の50例の平均輸血量は、RCC 21.1単位 FFP 20.1単位。輸血前フィブリノゲン値が200mg/dL以上あった65例の輸血量は、RCC 17.4単位 FFP 16.2でした。

スライド 11



輸血前フィブリノゲン値と RCC と FFP 使用量の再掲です。450mg/dL を境にもうひとつグループがあるように見えますが、差はありませんでした。

スライド 12

**輸血前のFib値と輸血量の関係**

- 前Fib: 200mg/dL以下 50例 平均輸血量  
RCC 21.1U + FFP 20.1U + PC 16.2U
- 差 RCC 3.7U FFP 3.9U
- 前Fib: 200mg/dL以上 65例 平均輸血量  
RCC 17.4U + FFP 16.2U + PC 22.5U

輸血前のフィブリノゲン値と輸血量の関係に戻ります。

血清フィブリノゲン値の基準値を 200mg/dL 以上と以下のふたつのグループで比べますと、ご覧のように輸血前のフィブリノゲン値が 200mg/dL より高いものは、低かったものと比べて、FFP が 3.9 単位 (ほぼ 4 単位) 多く輸血されています。もしも、この量だけでも加熱濃縮フィブリノゲン製剤等に置き換えることにより削減できれば、埼玉県では年間、FFP を 7200 単位 (4 単位× 推定患者数 1800 人分) は減量できるということになります。これは年間県全体 FFP 使用量の 5% に相

当し、大量の輸血例に限れば 25% ぐらい (の削減) に相当します。

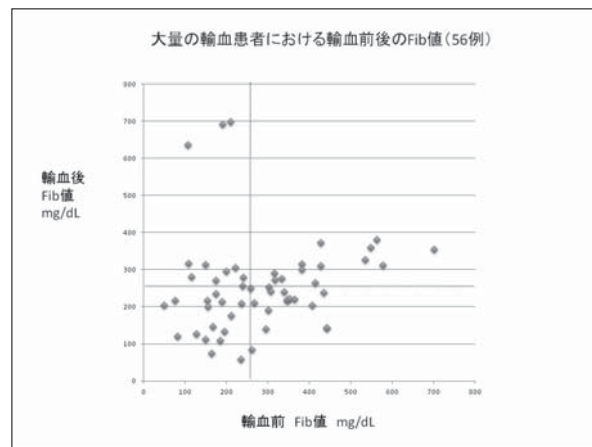
スライド 13

まとめ

- 10単位以上のRCCを輸血される患者は埼玉県で年間1,800人程度存在する。
- 大量の輸血例の76.5%は心臓血管外科と救命救急科で診療を受ける患者である。
- 大量の輸血例ではFFP/RCC比は0.99であるが、輸血後平均Fib値は255.1mg/dLであり、FFPは適正量が使用されていると判断される。
- 輸血前のFib値が200mg/dL以下の場合、それ以上と比べて、輸血量はRCC3.7U FFP3.9U多くなっている。

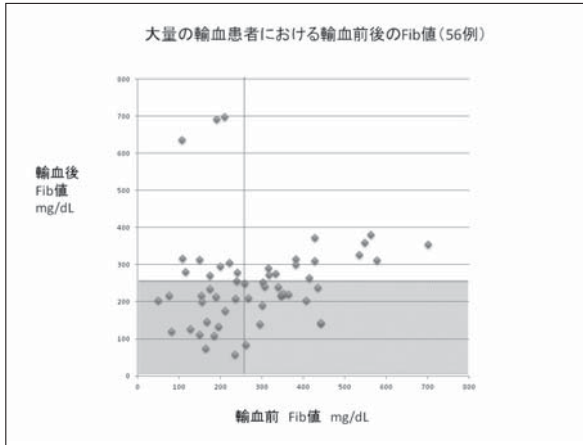
(中間の) まとめです。埼玉県内では 1 年間に 1800 人程度の患者さんが (一回の治療中に) RCC10 単位以上の輸血を受けています。このような大量の輸血の約 76.5% が心臓血管外科と救命救急科で行われていました。大量の輸血時の RCC : FFP 比はほぼ 1 : 1 になっています。輸血後の平均フィブリノゲン値は 255.1mg/dL で基準 (範囲) 値の下限に近く、400mg/dL 以上という基準 (範囲) 値以上の高値になってはいませんので、FFP は適切に使用されていると考えられます。血液使用量は輸血前のフィブリノゲン値が 200mg/dL 以下の場合とそれ以上の場合を比べると、RCC で 3.7 単位、FFP で 3.9 単位の差がありました。

スライド 14



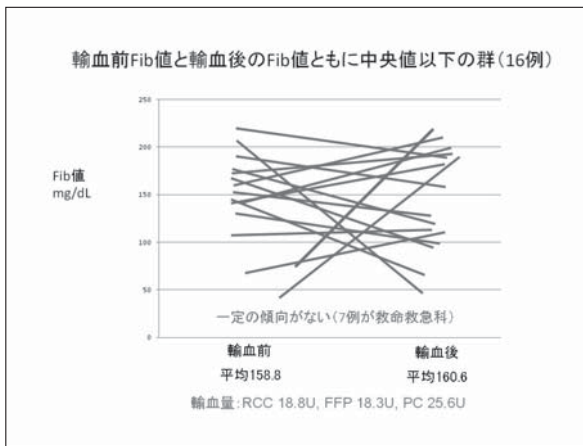
これが 56 例の輸血前のフィブリノゲンの値と輸血後のフィブリノゲンの値です。輸血前に低い患者ほど輸血後も低い傾向にあります。なお、相関は弱く回帰直線は得られませんでした。

スライド 15



56 例の輸血前後フィブリノゲン値の中央値 (257mg/dL, 240mg/dL) で 4 群 (重複有) に分けて、このうち興味深い①フィブリノゲン値が輸血前は低く輸血後も低い群 (灰色の左側の領域) と②輸血前は高いが輸血後は低い群 (灰色の右側の領域, 原図オレンジ色) を比較してみます。

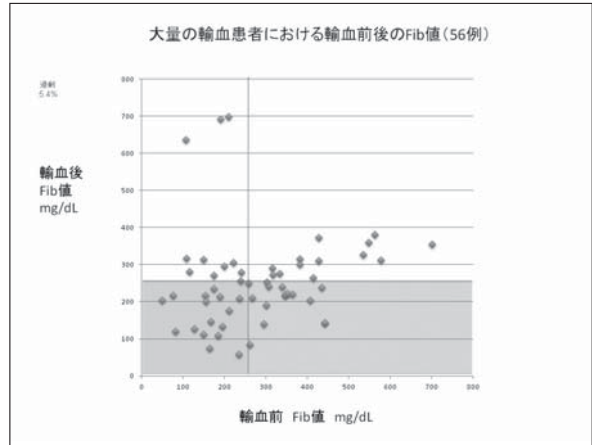
スライド 16



前の図で灰色の左領域の①輸血前のフィブリノゲン値が輸血後も低かった群の 16 例を個別にフィブリノゲン値の変化を見てみると、ご覧のように一定の傾向はありません。16 例のうち 7 例が救命救急科で治療を行っています。これらは、

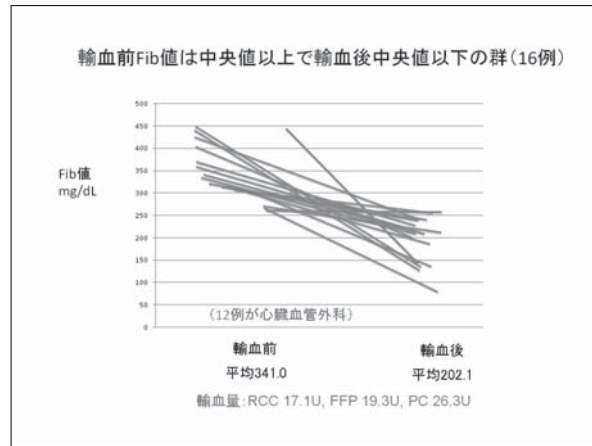
止血・輸血治療が非常に難しかった症例であると想像されます。このような症例に関しては、輸血前後のフィブリノゲン値の結果を FFP 削減に役立てることは難しいかもしれません。

スライド 17



次に、灰色の右領域 (原図オレンジ色) の②群です。こちらは輸血前が中央値以上で、輸血後が中央値以下の群 16 例です。

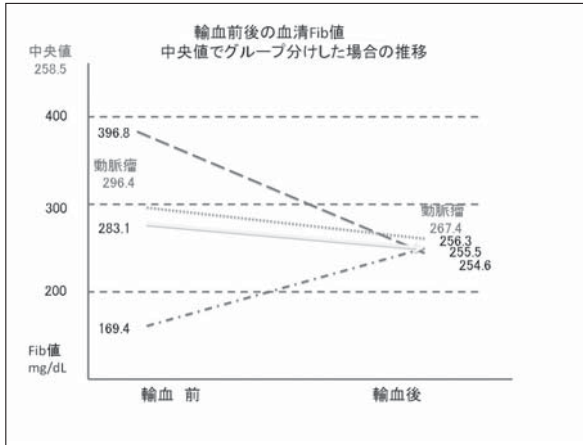
スライド 18



ご覧のように前後を結んだ線が右下がりにきれいにそろっていて、例外はありません。つまり、過剰な投与で終了した例はないということです。これらは、ほとんどが心臓血管外科の手術の症例であり、術中の出血・輸血の管理が行き届いていて、適切に使用されていると考えられます。この輸血後にフィブリノゲン値が低い群の輸血量は、RCC が 17.1 単位 FFP が 19.3 単位で、FFP が多

くなっています。(大量の輸血例全体では RCC : FFP 比は 0.99 ですが) 心臓血管外科の手術例では、RCC と FFP の比は 1.13 とさらに高いことがわかります。

スライド 19



なお、前値のフィブリノゲン値が高かった群も先に述べた低かった②群と同様に終了時は 200mg/dL 近くに収束していますので、血液凝固に関してはよく管理されて、FFP も適切に使用されていることがわかります。

さて、56 例全体の平均と同じ変化を見せる (平行線) 病態があります。それは、動脈瘤の手術の結果を抽出したものです。このことから、大量の輸血を行いフィブリノゲン値が平均的な、いわゆる典型例は、動脈瘤の手術例である事がわかります。今後、FFP 削減のための研究を行う際には、(典型例である事から) この動脈瘤手術例を対象とするのが良いかもしれません。

スライド 20

輸血後Fib値と投与FFP量から最低Fib値を推測する

輸血後Fib値を A mg/dL とする。

体重 50kg で Fib 値を 30% 上げるのに 600mL (5U) 必要と仮定すると、  
FFP 係数 B = 投与 FFP 単位数 ÷ 5

体重係数 m = 50 ÷ 患者体重 (W: 16 歳以上の平均 体重は、  
男性で 64.0kg 女性では 52.7kg)

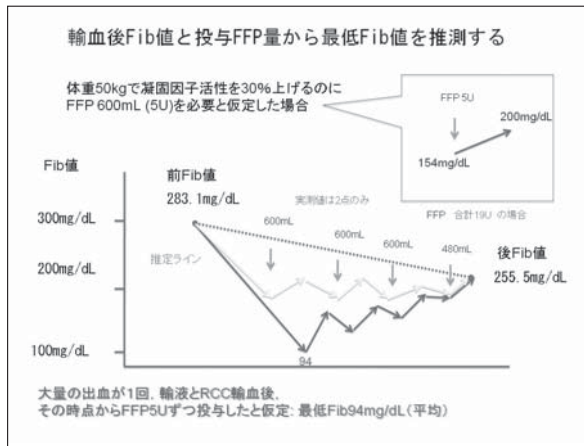
予想最低 Fib 値 X =  $\frac{A}{1.3^{(10 \cdot BWW)}}$

体重 50kg に固定 X =  $\frac{A}{1.3^{(0.2B)}}$

参考: 体重 50kg では、FFP 20U 輸血前は 輸血後 Fib 値 A ÷ 2.86,  
5U A/1.3, 10U A/1.69, 15U A/2.20

本来であれば、術中や治療途中の最低フィブリノゲン値が知りたいのですが、大量の出血で非常に忙しい時期にフィブリノゲンを 15 分間かけて測ることはできないのが現実です。そこで、最終的な値と投与した FFP の量から、最低フィブリノゲン値を推定する方法を考案しました。まず、これはどの教科書にも書いてある事実ですが、「体重 50kg で血清フィブリノゲン値を 30% 上げるのには FFP が 600mL 必要」であることを前提とします。これにより、体重と輸血治療が終わったときのフィブリノゲン値を入力すると輸血前のフィブリノゲン値が推測できる数式ができます。ここでは例として、体重を 50kg、輸血された FFP を 20 単位 (これは本解析の輸血前値が 200mg/dL 以下の 50 例の平均投与単位数) に固定して計算してみます。すると、輸血後のフィブリノゲン値を 2.86 で割った値が、FFP をまったく輸血していない時点のフィブリノゲンの最低値になります。これを応用すると、フィブリノゲン値が 100mg/dL を切ったかどうかは、終了時 286mg/dL という値以下であるかどうかと同じ意味になります。つまり、FFP を 20 単位輸血して終了時のフィブリノゲン値が 286mg/dL 以下であれば、最低の値は 100 mg/dL 以下であったということがわかります。したがって、終了時のフィブリノゲン平均値が 255.5mg/dL であった今回の 56 例の最低フィブリノゲン値は 100mg/dL を下回っていたと推定されます。なお、FFP を 5 単位輸血した場合 1.30、10 単位では 1.69、15 単位では 2.2 で割れば、最低フィブリノゲン値がすぐに分かるという「優れた算出方法」ですが、いかがでしょう。

## スライド 21



さて、実際のフィブリノゲン値の変化は直線ではないと思います。例えば大動脈瘤の手術では、麻酔科医が適切な時期に輸血を始め、終了時点を目指して輸血量を調節して行くのですが、FFPを1回600mLで区切って投与した場合、このような階段状の線になると思います。そこで、大量の出血が1回で輸液とRCC輸血後の時点からFFP5Uずつ投与したと仮定して、本解析の平均(患者)で再度計算すると最低フィブリノゲン値は、今回の調査例では平均値94mg/dLにまで下がっていたということになります。

## スライド 22

- 救命治療では輸血前後のFib値はさまざまであり、Fib値を治療に利用することは難しい。
- 心臓血管外科の手術ではコントロールしながらFFPが使われているが、FFP/RCC比は1.13である。
- 平均RCC19.1UとFFP19.0Uが輸血されている。最低Fib値は94mg/dLと推定される。
- FFPは適正に使用されていて、(血漿分画製剤の使用も考慮しなければ)削減の余地はない。

(ここまでの)まとめと考察です。救命治療の場合には輸血前後のフィブリノゲン値がさまざまであって、このデータを活用することは難しいかもしれません。一方、心臓血管外科の手術では、コントロールしながらFFPが使われているよう

です。そして、RCC:FFPの比率というのは1をさらに超えて1.13でした。大量の輸血例は平均してFFPが19単位も輸血されていますが、終了時のフィブリノゲン値から逆算すると、これらの症例は、凝固最低必要フィブリノゲン値とされている150~100mg/dLをさらに下回る94mg/dLになっており、一時的にはフィブリノゲン枯渇性の凝固障害を示していた可能性があります。このような症例に対してFFPがRCC比でほぼ1対1で投与されていますが、輸血終了時のフィブリノゲン値は高くなく、心臓外科の手術ではむしろ低く抑えられていることから、大量の輸血例におけるFFPそのものの使用量の削減はその余地がないように思われます。

## スライド 23

- 10単位以上のRCCを輸血される患者は埼玉県で年間1,800人程度存在する。
- 大量の輸血例の76.5%は心臓血管外科と救命救急科で診療を受ける患者である。
- 大量の輸血例ではFFP/RCC比は0.99であるが、輸血後平均Fib値は255.1mg/dLであり、FFPは適正量が使用されていると判断される。
- 輸血前のFib値が200mg/dL以下の場合、それ以上と比べて、輸血量はRCC3.7U FFP3.9U多くなっている。

最終的なまとめです。埼玉県では1回の治療でRCCを10単位以上輸血する患者さんが年間約1800人いて、その76.5%が心臓血管外科と救命で治療を受けています。大量の輸血例ではRCCとFFPの比は平均0.99でした。心臓血管外科ではコントロールしながらFFP輸血を行い、救命救急科ではその調整が難しいのですが、輸血後のフィブリノゲン値の平均は255.5mg/dLであり、過剰な投与はないと思われました。

輸血前のフィブリノゲン値が200mg/dL以下の群と200mg/dL以上の群を比べると、低い群はRCC投与量が3.7単位、FFP投与量が3.9単位ほど多くなっています。この群に、もしも最初から加熱濃縮フィブリノゲン製剤が使うことができるとすれば、FFPを4単位程度は削減できる



可能性があります。また、大量の輸血症例では血清フィブリノゲン値が必要最低濃度以下の状態にあったことも推定され、その影響で出血量が多くなり、結果としてRCCの輸血量も多くなっていると考えられます。このような場合、あるいは早期から加熱濃縮フィブリノゲン製剤を併用することにより、RCCの節減にもつながる可能性があります。ただし、どのぐらいのフィブリノゲン値のときに使用すべきかについては、日本輸血・細胞治療学会と厚労省研究班の調査・研究の結果を待つ必要があると思われま

(報告 2 終了)