

第2部

特別講演：大量出血の病態と輸血療法

座長：南 陸彦 先生 埼玉県赤十字血液センター 所長
演者：高松 純樹 先生 愛知県赤十字血液センター 所長

スライド1

「大量出血の病態と輸血療法」

愛知県赤十字血液センター
高松 純樹

私は、いまご紹介いただきましたように、現在は赤十字血液センターですが、大学を卒業しまして、ずっと血液内科におりました。血液内科でも白血病ではなくて、主に出血性素因、あるいは血栓性素因の仕事をやっておりました。血友病の治療ももちろん中心でやっておりましたので、輸血療法としての血友病治療は、私たちの本来の仕事ですので、かなり早い時期から輸血のこともやっておりました。

今日お話しいたします大量出血、特に周術期における大量出血の病態に関連して、実は平成5年に輸血部に移ったときに、散発的に大量出血ということを実際、輸血部では経験しておりました。ここ5年ないしは10年にはならないのですが、そのぐらいから、どうもよくたくさん出血をするなということに気が付きまして、これはいったい何なんだろうということで、いまからお話ししますような班、組織を構成しまして、少し研究と云いますか、検討をしたものです。

スライド2

術中大量出血の引き金は大きく分けて2つ

1. 手技的問題に伴う出血 (Surgical bleeding)
 - ・ 血管損傷によることが多い
 - ・ 出血点は基本的には1点(術野に限る)
 - 技術的に止血可能
 - 対策: 技術の向上、術前画像による血管構造の把握
2. 希釈性凝固障害に伴う出血 (Microvascular bleeding)
 - ・ 急激な出血量増加にともなう凝固因子の漏出～枯渇による止血不全を反映
 - ・ 出血点を特定できない全身性の出血(oozing)
 - 技術的な止血は不可能
 - 対策: 適切な血液製剤使用による止血能の改善

さて、手術における出血というのは、すでに皆さんがよくご存じのように、これはもう明らかに、大きな原因はここにありますような2つしかないわけです。

一つは、手術中における手技的問題に伴う出血でありまして、これは Surgical bleeding と称します。要するに、血管が損傷して、そこから出血してくるものです。いわゆる普通の出血ですし、これは、基本的には大きい小さいは別で出血点は1点であります。それから、技術的に大変かどうかは、大変ではありますが止めることも可能です。

実際にはその対策といたしまして、いまでは3次元CTもありますので、病態を、つまり病巣の血管構造というものを術前に把握して、それを基に手術をするということが可能なわけです。

これは物理的な出血ですけれども、もう一つ、今日お話ししますような希釈性凝固障害、あるいは大量出血による障害というのは、先ほどのもの

とは違いまして、ある一定量の出血が生体で起こりますと、その患者さんが本質的に出血傾向があるうとなかろうと、実際には、ある方がもっと大変なのですが、もともと造血、特に凝固因子、あるいは血小板を含めたような造血機能や、産生機能が正常な人であっても、ここにありますように、大量な出血が起こりますと、凝固因子、あるいは血小板の露出、枯渇によって、止血不全が起こるということです。

この出血の特徴は、先ほどの場合と違いまして、おそらくここにいらっしゃる外科の先生は、もしそのような経験がおありでしたら、それはもう実感としてあられると思います。どこから出ているか分からない程度の出血が、この特徴です。

つまり、具体的に言えば、例えば、おなかの手術をして、こういうことが起こってきますと、いままで腹壁、ちゃんと止まっていたおなかの術野から、どうっと吹き出してくる、わっと、じわっと出てくる。しかも、その出血たるや、どこから出ているか分からない。全体の切ったところから出てくるという出血です。

スライド3

背景(1)

- 従来の術中大量出血時における輸血対応
止血するまでひたすら赤血球濃厚液、FFP、血小板濃厚液を入れ続ける(特に赤血球輸血に重点)
- 本当は、今どれくらいの止血凝固能があるのかを評価することが非常に重要だが、実際には凝固検査はほとんど行われていない(凝固検査には時間がかかる)
- いまだに(主として麻酔科医のあいだでは)全血(生血)待望論がある(川島ら、日本輸血学会誌2005;51:23-31)

ですから、技術的に、一つ一つ電気メスで焼いたり、縫ったりするということは基本的に不可能で、これはもう凝固に関する血小板を含めた止血に関する製剤を、きちんと投与しなければならないということです。

スライド4

背景(2)

- 危機的出血への対応ガイドライン(2007年11月)
赤血球輸血についての指針は充実している
しかし、止血能改善のための方策はいかにも貧弱
- 問題は周術期において危機的出血に陥らない方策はあるのか?
- さらに、術中大量出血に対する治療の鍵は、
いかにして止血凝固能を改善させ、止血を図るか

従来、こういう大量出血が起こった場合の輸血の対応というのは、これはもうともかく、ひたすら止まるまで、特に赤血球を中心に輸血をすることでした。

現在では実施されておりますが、実は術中に、いったいその血液は本当に固まるのであるかどうかという検討が、ほとんど行われていないということがありました。

ちょっと古いと思いますが、生血を採って輸血をするとよく止まるという待望論と言いますか、麻酔科の先生の中ではこういうのがあるわけです。

実際には、2007年に、おそらく全国的にも危機的な出血というのに、皆さん気が付いて、日本輸血・細胞治療学会と日本麻酔学会が合同で、『危機的出血への対応ガイドライン』をつくりました。

しかし、その当時、私は日本輸血・細胞治療学会の責任者でありましたけれども、難癖を付けるわけではありませんが、この『ガイドライン』は、赤血球輸血については非常に充実しています。例えば、ポンプを使ったり、大量に急速輸血ということはありません。しかし、悪いですが、止血に関してはさらっとしか書いてありません。

ですから、このようなことを含めると、周術期において危機的出血に陥らないような方策というのは本当にあるのかどうか。しかも、大量出血に対する治療のキーポイントは、いったい何であ

るか。それはすなわち、いかにして止血凝固能を改善して、止血を図るかということに尽きるわけです。

スライド5

大量出血時における止血能の評価と輸血療法に関する研究(高松班) (平成18~20年度)

- ・ 主任研究者
高松 純樹(名古屋大学医学部附属病院輸血部)
- ・ 分担研究者
宮田 茂樹(国立循環器病センター輸血管理室)
福田 英一(順天堂大学医学部附属病院麻酔科)
高本 滋(愛知医科大学医学部輸血部)
西脇 公俊(名古屋大学医学部附属病院麻酔科)
- ・ 班研究事務局
山本 晃士(名古屋大学医学部附属病院輸血部)

ということで、平成18年から平成20年度にわたりまして、このような班を組織しまして、大量出血が起こる病態はいったい何だろうということの検討を始めたわけです。

スライド6

研究の目的

- ・ 予定手術に臨む患者さんの術中大量出血による死亡あるいは重篤な後遺症を回避するためにどのような輸血治療を行うのか?
- ・ 術中の大量出血~危機的出血を、止血のための輸血治療によって防ぐことは可能か?
- ・ 術中大量出血の際に起こる凝固障害の本態解明と、それに対する輸血療法(凝固因子補充)を確立する!

それは、ある程度リスクはあっても予定手術に望む患者さんが、術中に大量出血によって死亡、もしくは、直接の死因ではなくても結果として、ICUで亡くなってしまうことをいかに回避するかということ。そのための輸血療法は可能であるかどうか。そして、どのような治療法があるか。その本態の解明ということが目的であります。

スライド7

術中大量出血症例の実態調査

- ・ 術中大量出血症例の遡り調査 → どのような手術で出血量が多いのか、また、その原因は??
- ・ 術中大量出血症例における止血凝固能の評価(出血量との相関) → どのような止血凝固異常をきたすと大量出血につながるのか??
- ・ 術中大量出血時の輸血治療の実態把握 → 止血のための輸血はどのように行われているか、また、その効果は??

最初にやったのは、いったい大量出血というのは、どのような病態で起きているかということ。そして、どのような手術で、その基礎疾患は何か。それから止血凝固能はどうなのか。そしてどのような治療が可能かということの検討を始めたわけです。

スライド8

術中大量出血症例の遡り調査(1)

- ・ 2005年1月1日から2006年12月31日の2年間に、循環血液量を超える、もしくは4L以上の出血をきたした症例、MAP 20単位以上の輸血を行った症例
- | | |
|-------------|-----------------|
| 名古屋大病院: | 83例 |
| 愛知医大病院: | 32例 |
| 順天堂大病院: | 74例 |
| 国立循環器病センター: | 278例(60例:出血>4L) |

これは当然のことながら、プロスペクティブにはできず、レトロスペクティブに、いったいどういう病態でおきるのかということで、名古屋大病院、愛知医大病院、順天堂大病院、国立循環器病センターの4つの施設で4L以上の出血をきたした症例、あるいは、MAP 20単位以上の輸血を行った症例を調べましたところ、ここに書かれていますような症例があったわけです。特に国立循環器病センターでは278例で、そのうちの60

例が4Lを超えているような出血があったということです。約300例としますと、5分の1に当たるわけです。

スライド 9

術中大量出血症例の遡り調査(2)

・術中大量出血・大量輸血症例の院内(術後早期)死亡率

名古屋大病院:	20%
愛知医大病院:	35%
国立循環器病センター:	10%

それから、術後早期の死亡率が愛知医大病院では35%、名古屋大病院、国立循環器病センターでも、出血による死亡というのが見られたわけです。

スライド 10

術中大量出血症例の遡り調査(3)

・基礎疾患(術式)として多いもの(名大病院の場合)

- 1 胸部大動脈瘤(解離性を含む): 29%
- 2 肝臓がん(肝内胆管がんを含む): 17%
- 3 肝臓移植術: 16%

この3つで全体の6割強を占めた!

愛知医大病院でも1と2で全体の6割

国循では胸部大動脈瘤が4L以上の出血症例の7割

・それ以外の手術: 産科手術、血管腫、腎臓がん

名古屋大病院で、基礎疾患として多いものを調べますと、最も多いのは実は胸部大動脈瘤です。2つ目は肝臓がん、肝内胆管がんを含むような肝がん、そして肝臓移植ということがクローズアップされました。つまり、大量出血をする病態というか、病気があるということがはっきりしてきたわけです。

愛知医大病院でも、実は胸部大動脈瘤と肝内胆管がんを含む肝臓がんが6割を占めます。愛知医大病院は、ほとんど移植はしていませんのでこの2つになります。

国立循環器病センターは、もちろん専門の胸部大動脈瘤の手術をたくさんやっておられますので、7割を占めるということです。

そのほか、おそらくこの胸部大動脈瘤というのは、皆さんご存じのように、非常に増えています。このような手術がなかった、または出血量が少なかった時代は産科手術や血管腫などというのが、おそらく中心だったのですが、実は胸部大動脈瘤の手術の出血が増えているということは、胸部外科学会とか、あるいは心臓血管外科学会の先生方も、それはよくご認識されています。

スライド 11

術中大量出血症例の遡り調査(4)

・基礎疾患ごとの出血量と輸血量の平均

	出血量 (ml)	RCC (U)	FFP (U)	PC (U)
胸部大動脈瘤	5674	40	63	48
肝臓がん	12389	47	38	18
肝臓移植術	16037	48	38	30
全症例平均	8787	36	41	30

その当時の、基礎疾患ごとの出血量と輸血量の平均を調べてみますと、これは意外に思われるかもしれませんが、肝臓移植が実はたくさん出まして、これは2つ理由があるそうです。一つは、ともかく肝臓を取るまでに癒着とかそういうのをやっていくと、どうしてもはがしたりなんかするとたくさん出るという。肝臓がんは、手術のと思いますが。胸部大動脈瘤は、量としては平均的には出る。いずれにしましても、大量の出血がこのような疾患で起こってくるということが、明らかになったわけです。

スライド 12

術中大量出血症例の遡り調査(5)

• 術前の凝固検査値

PT, APTT, Fibrinogen, FDP, D-dimer

のいずれかで異常値を認めた症例は
約半数

• 術中の最低Fibrinogen値

150mg/dl未満の症例:全体の90%

100mg/dl未満の症例:全体の57%

では、いったいこのような病態の患者さんは、凝固の検査はもちろん術前にやってあるわけですが、少なくとも基本的な止血検査はいずれか、複数で異常があるのもあるのですが、いずれかで異常値を認めた症例は約半数であると。先ほどの疾患を見ていただければ当然かもしれません。

それから、実際に手術をしたときの最低フィブリノゲン値は、150 mg /dl 未満の症例というのは、大量出血量では全体の9割を占めます。100 mg /dl 未満では全体の6割に達します。フィブリノゲンの話は後でお話しますが、100 mg /dl というのが非常にクリティカルなレベルです。

スライド 13

出血量の多くなる基礎疾患が
止血不全をきたすメカニズムは...

- 肝臓がん
- 肝臓移植術
- 胸部大動脈瘤、血管腫
- 産科手術

肝硬変による凝固因子
産生低下と、脾機能亢
進にともなう血小板減少
がある！

本態は「凝固不全」

血管内微小血栓形成に
ともない線溶亢進状態
にある！（つまり出血性
DIC！）

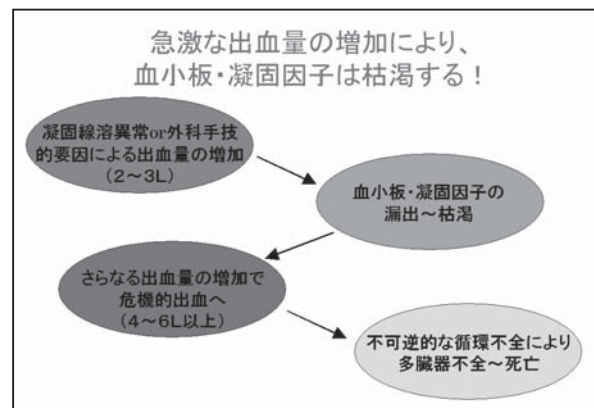
本態は「血栓の脆弱化」

このように出血量の多くなる基礎疾患が、どうして起こるかということですが、これは肝臓がん、肝臓移植、つまり、肝硬変と凝固因子、あるいは

血小板減少があるというような、一言で言いますと凝固不全です。凝固が起こらない。

一方、胸部大動脈瘤、あるいは血管腫、さらには産科手術、特に産科と言っても単純な産科ではなくて、産科のいろいろな、常位胎盤早期剥離のようなものは、これは血管内に微小血栓が起きまして、線溶が亢進な状態。つまり、出血性のDICが起こっている。程度はもちろんいろいろありますが、出血性のDICが起こっている。つまり、血栓が非常に脆弱（ぜいじゃく）な血栓しかできないという、この2つがあるわけです。

スライド 14



もう一つ、急激な出血量によりまして、血小板・凝固因子は枯渇するということが分かりました。つまり、もともと凝固線溶異常のある患者さん、あるいはほとんどないような患者さんでも、外科的な出血によって出血量がある程度出ることが起こってきますと、血小板・凝固因子の漏出、枯渇状態が起こってくると。

つまり、血液の凝固に関する産生能が正常、血小板の産生脳が仮に正常となっても、非常に急速に、大量に出ますと凝固因子を補うのが、一言で言えば、追いつかなくなってしまう。そうしますと、ますますそれが原因で出血して、あっという間に循環血液量を超えてしまう。そして、もう後はそれこそ止まれるような状態にならずに、不可逆的な循環不全によって、時には死亡に至るとい

うことです。

スライド 15

大量出血時の希釈性凝固障害の本態は・・・

低フィブリノゲン血症？！

- ・ フィブリノゲンは凝固反応における最終段階の基質であり、代償できる因子がない
なんとかトロンビン産生までは進んでも、その先が問題
- ・ フィブリノゲンは血小板が機能(凝集・粘着)するために必須のタンパクである
血小板数が保たれていても、フィブリノゲン値が低いと血小板が機能せず、止血不良が起こる
- ・ 大量出血時には、凝固因子の中でもっとも早く止血可能レベル(100mg/dl)を下回り、止血不全をまねく主原因となる

この大量出血時の凝固障害の本態というのは、一つはフィブリノゲンが低いのではないかということ。フィブリノゲンがなぜこのような原因として、理解できるかと言いますと、ご存じのようにフィブリノゲンというのは、凝固反応の最終的な基質です。つまり、フィブリノゲンがフィブリンに変わって止血血栓をつくるわけです。ですから、これは代償できる因子がまったくありません。凝固カスケードを後でご覧いただきますが、凝固カスケードは、少なくともトロンビンをつくるまでの経路には凝固因子製剤が存在するものもありますが、幾つかの経路があって、何とかトロンビンまでは行くわけですけど、最後のフィブリノゲンがなければまったく血液は固まらないということでもあります。つまり、何とかトロンビン産生が進んでも、その先が問題であると。

それともう一つ、フィブリノゲンというのはご存じのように、血小板機能にとっては必須のタンパクです。これは非常に簡単な事実で分かります。先天性にフィブリノゲンのない患者さんは、非常に珍しいのですが現実には存在します。この人たちの血小板を採ってきて、血小板凝集能を通常の方法で、簡単な血小板凝集能をやりますと、血小板凝集能は起こりません。それはなぜかと言うと、フィブリノゲンがないために、血小板相互の手を

つなぐことができないからです。ですから、純化したフィブリノゲンを濃度依存性に投与していきますと、だんだんと凝集が起こってきます。血小板が足りない、フィブリノゲンが足りない状態で血小板を入れても、血小板はきちんと機能してくれないということです。

そういうことを考えますと、後で論文をお目にかけてみますが、大量出血量時に最も早く止血レベル以下になるというのは、そういう性質を持った凝固因子であるということでもあります。これ

スライド 16

出血量と止血に必要な最低濃度の関係

因子	最低濃度	出血量(%)*
血小板	50 x 10 ³ /μL = 20%**	230 (169-294)
プロトロンビン	20%**	201 (160-244)
第V因子	25%**	229 (137-300)
第VII因子	20%**	236 (198-277)
フィブリノゲン	100 mg/dL = 40%**	142 (117-169)

* 正常循環血液量値との割合

** 正常値との割合

(S.T.Huippala et al:Anesth Analg 81:360-365,1995)

は 1995 年に麻酔科医の先生が、出血量と止血に必要な最低濃度の関係を論文にされたものです。1995 年、確かにこのようなことを考えると、このころからやっぱり世界的に大きな手術が行われて、それが問題になってきたんだと思われます。

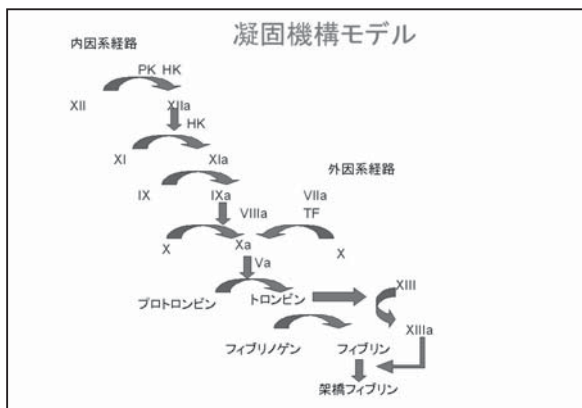
つまり既出での問題とはちょっと違ってこのようなことになったんだろうと、私は推測しております。例えば、血小板の最低濃度、止血レベルが 5 万としますと、これは正常の人の 20%に相当します。プロトロンビン、第V因子、第VII因子もだいたい 20%から 25%。ところがフィブリノゲンは、それは 100 mgであります。これは正常の人の 40%に相当します。

ここを見ていただきますと、出血量が 230%と書いてあります。正常の 230%を、平均で出ると、つまり、正常な血小板値が 5 万ぐらいに

になってしまう。同じようにプロトロンビン、第Ⅴ因子、第Ⅶ因子も出血量は循環血液量の2倍を超えると、止血レベル以下になる。

ところが、フィブリノゲンは140%。明らかに、フィブリノゲンはほかの因子と違いまして、早く止血レベルを割ってしまうということです。平均で1.4倍の出血が起こると、フィブリノゲンは100mgを切ってしまうと。もう後は、悪循環と言いますか、それこそ坂を転げるように大出血が起こってきます。

スライド 17



先ほど申し上げましたように、いま現在、幾つかの異論はありますが、このように内因系、外因系でフィブリノゲンが最終的にフィブリンになってクロットをつくるわけですけど、トロンビンをつくるまでの経路というのはご存じのように、このような外因系、内因系がありますし、トロンビンの産生ができないというのは、私たちがずっと見てまいりました血友病と同じです。ですから、ここに第Ⅷ因子、もしくは第Ⅸ因子を投与するわけです。彼らはフィブリノゲンは正常ですので、それを投与してあげればトロンビンができて、止血血栓ができわけです。

しかし、この大量出血の病態は、最後のフィブリノゲンがありませんので、トロンビンまではいっばいつくるようなメカニズムが働いても、最

終的なクロットはできないということが大問題であります。

スライド 18

術中大量出血時に必須の検体検査

▶大量出血時には凝固因子の喪失による止血不全が起こるため凝固能の評価が必須であるが、実際には術中に凝固検査はほとんど行われていない

その理由は・・・

1. 当直帯には凝固検査ができない
2. 凝固検査には時間がかかり(1時間ほど?)、結果を待っているのは対応が遅れる
3. 検査結果がわかってもFFPを入れるしかない
(しかし、FFP投与による検査値の到達目標なし)

ですから、大量出血のときに大事なことは、いったい何が起きているか。あるいは、手術である程度の出血が起ってくると、凝固がどんどん悪くなってくるということをまず認識していただくということです。

凝固因子の喪失による止血不全が起こるためには当然、いったいどうことが起きているかということを知ることが極めて大事でありますけれども、しかし残念ながら、凝固検査はほとんどというのはちょっと語弊があるかもしれませんが、あまり行われていません。

その理由の一つは、当直帯には凝固検査ができないということ、たくさんお聞きしますし、凝固検査に確かに時間がかかることは事実であります。それから、結果が分かってもFFPを入れるしかないということで、結局、悪い言い方をすれば、大量出血が起こっても、後はやみくもにとにかくあるものを全部入れてしまうということになってしまう。つまり、一方では輸血療法の基本であります、不足した部分をきっちり入れるということは、残念ながら行われていないということです。

スライド 19

術中の凝固検査: PT, APTT, フィブリノゲン

> APTT値・・・オペ中は動脈ラインカテ
 ーテルからの採血がほとんど → ル
 ート内の微量ヘパリンの影響を受け
 、検査値は評価不能
 > PT値・・・ヘパリンの影響は少ないが
 、術中には組織の傷害部分で外因
 系凝固因子が活性化されるなどして
 PT値が影響を受ける
 注: 術中の出血量増加時には、凝固
 因子の喪失量が著しくなるまでPT値
 の延長に反映されない
 > フィブリノゲン値低下は必ずしもPT、
 APTT値に反映されない
 > 術中出血時に実際の凝固能を評価
 できるのはフィブリノゲン値？

さて、術中の凝固検査として、止血、術前検査もあるのですが、極めてシンプルなPT、APTT、フィブリノゲンの3つを取りましても、特に麻酔科、あるいは手術をしている先生方へお願いしたのは、よくオペ中ですから動脈のラインから採って、持ってこられることがあるのですが、これはやっぱりヘパリンの影響を受けて、APTTは非常に大きな影響を受けます。ですから、このことについてはやはり非常に留意していただきたいということと、PTは、今度はヘパリンの影響は少ないのですが、こういう組織の障害部位での活性化によって、PTの値が影響されることが多いという事実。ですから、この2つはPTの場合、あるいはヘパリンもですが、かなり凝固の異常が起こらないと検査値の異常が必ずしも出てこない。

ところが、フィブリノゲンというのが、意外に測られていない。PT、APTTだけで済まされるというのが多い。PT、APTTというのは、フィブリノゲンの値が、ある程度がくっと下がらないと、異常に出てこない。ですから、ぜひ術中にフィブリノゲンを含めて、この3つを測っていただく。検体は、もし可能でしたら、直接皮膚から採血していただければ、極めてありがたいということです。

これは止血の関係ですので、実際の凝固能を評価できるのは、フィブリノゲンであると私たちは

考えているわけです。

スライド 20

低フィブリノゲン血症に対する適切な治療は？

- 従来、低フィブリノゲン血症の治療にはFFPが使用されてきた
日本輸血学会の現在のガイドラインでもそうになっている
- しかし実際の大量出血時には、FFPの投与でフィブリノゲンの血中レベルを止血可能域まで上げるのは非常にむずかしい！
なぜなら、FFPは血漿と同じ濃度のフィブリノゲンを含有しているに過ぎず(薄い!)、出血が持続している状況では患者のフィブリノゲン値を一気に上昇させることはできない
- したがって高濃度にフィブリノゲンを含有する製剤を短時間で投与し、血中フィブリノゲン値を一気に止血レベル以上(少なくとも>150mg/dl、できれば>200mg/dl)に上げる必要がある！そのためには・・・
クリオプレシピテート、フィブリノゲン製剤

では、この低フィブリノゲン血症に対する適切な治療法は何かということですが、残念ながら、その事情は皆さん、よくご了解いただいていると思いますけども、FFPのみが適応ありと、わが国ではされてきました。日本輸血・細胞治療学会の現在のガイドラインもそうですし、産科ガイドラインもそうであります。それは実際、いろいろ厚労省とのやり取りもあって、結果的にそうってしまったのですが、そのようなことがあります。

実際には、FFPの投与でフィブリノゲンの値を止血レベルまで上げるというのは、非常に難しい。もしこれが可能だったとすれば、血友病治療もFFPでやればよいわけで。しかし血友病の人はいま現在、1ml当たり200倍に濃縮した製剤を使っています。それだけ少量で大量の第四因子を速やかに投与することが、止血には意味がある。止血というのが非常に大事な治療であるということを考えれば、フィブリノゲンが欠乏している人に、濃縮フィブリノゲン製剤を使うのは当たり前のことです。FFPは血漿と同じ濃度のフィブリノゲンを含有しているのにすぎない。フィブリノゲンの濃度が薄い。出血が持続している状態では患者のフィブリノゲン値を一気に上昇させることはできない。

確かに、いままでフィブリノゲンの F F P を使って止血をしたという論文も見ますけども、それはだんだん、だんだんフィブリノゲンの値が上がって、ようやくあるところまで到達したということでもあります。一気に止血レベルに上げるということは私たちが血友病治療ですとやってきました大原則であります。であるが故に、濃縮製剤があるということでもあります。ですから、それはもうクリオプレシピテート、もしくはフィブリノゲン製剤以外にないということです。

スライド 21

術中大量出血症例におけるフィブリノゲン製剤・クリオプレシピテート投与の実際

名古屋大学病院では輸血部・麻酔科主導で術中大量出血時の凝固障害(低フィブリノゲン血症)に対し、フィブリノゲン製剤およびクリオプレシピテートを積極的に投与して良好な止血を達成し、輸血量の軽減に成功している

私がおりました時代の、名古屋大学での症例を幾つかご覧いただきます。ここにありますように、フィブリノゲン製剤や、クリオを自分たちでつくりまして、投与をしておりました。

スライド 22

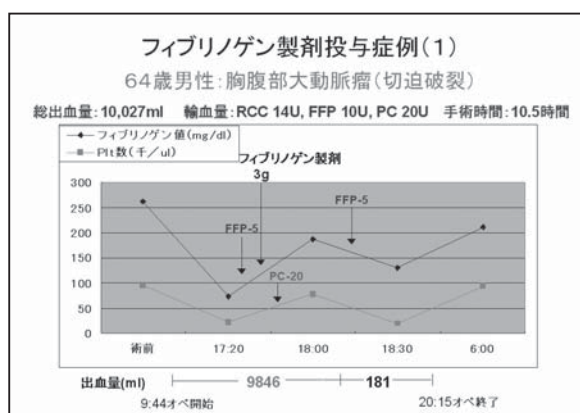
術中の低フィブリノゲン血症に対する治療 (at 名大病院 2007)

- ・ 術中フィブリノゲン製剤投与: 34例
 - うち胸部大動脈瘤 22例
 - 肝臓移植術 10例
 - ・ 術中クリオプレシピテート投与: 25例
 - うち胸部大動脈瘤 21例
 - 肝臓移植術 3例
 - ・ 術中両製剤投与: 8例
 - うち胸部大動脈瘤 5例
 - 肝臓移植術 3例
- ・ 左記51例のうち、大量出血(>2L)及び大量輸血(>20U)を回避できた症例... 19例(37%)

これは、クリオとかフィブリノゲンを区別して書いてありますが、それはあまり重要ではなくて、いずれにしても、フィブリノゲンを濃縮した状態で幾つかの患者さんに投与しました。

そうしますと、ここに示しました 51 例のうち大量出血および大量輸血を回避した症例というのが 40% ありました。その症例をご覧くださいます。

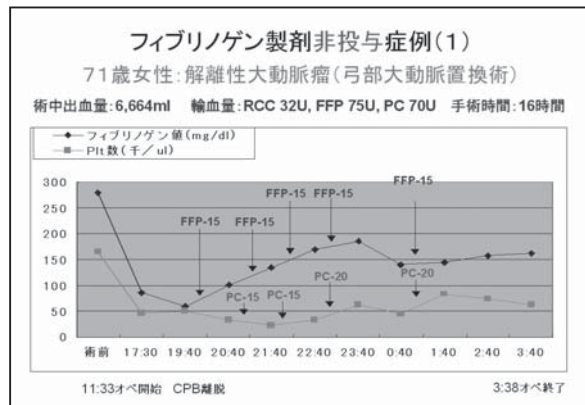
スライド 23



フィブリノゲンを投与した症例です。これは総出血量が 1 万 ml、疾患は胸腹部大動脈瘤(切迫破裂)であります。9 時 44 分にオペを始めまして、20 時 15 分に終わりましたが、実は(18 時すぎまで)にほぼもうほとんどの出血をしています。ところが、この当時は、あまり積極的にいろいろ検査をしていない時代でありますので、結果として 2 ポイントしかとっていない。ところが、最初は 250mg、十分止血レベルであったのですが、問題になった 17 時ごろにはもう 100mg を切り、その間に 10 L の出血があったということでもあります。F F P を投与し、しかし F F P では駄目ということで、フィブリノゲンを投与したところ、一気に上がりました。これが 20 分。ですから、18 時以降の出血は、たった 180cc で手術は終わったということです。

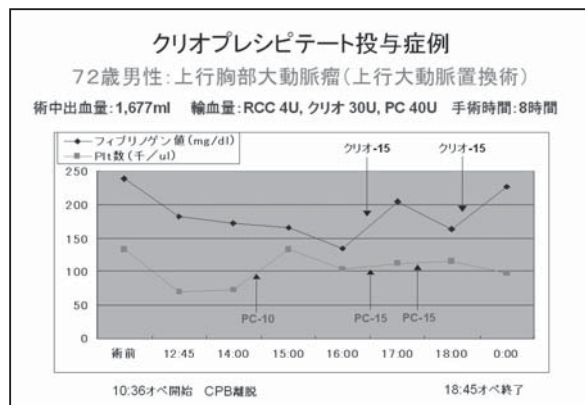
一方、フィブリノゲンを投与しない例は、だらだら上がっていく典型でして、このように下がっ

スライド 24



たけれども、FFPを入れ、PCを入れ、FFPを入れ、PCをいれと、ようやく少しずつ上がってきて、ようやく出血が止まったということです。

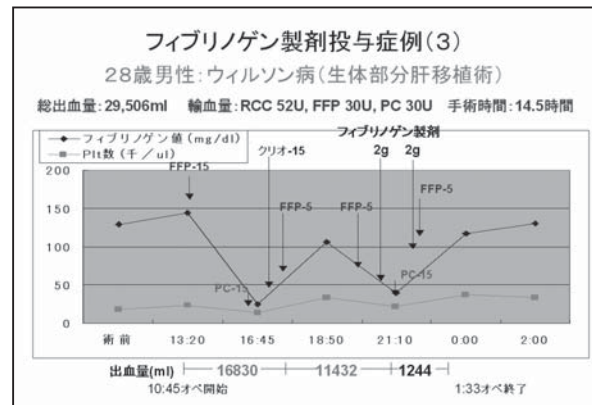
スライド 25



これはクリオを使った症例です。クリオはいま自家製でつくっている施設も幾つかございますが、ここにありますように、フィブリノゲンが下がってきたということで、クリオを入れて止血を行いました。幸いなことに大きな出血はなかったということで、この2回で済みました。

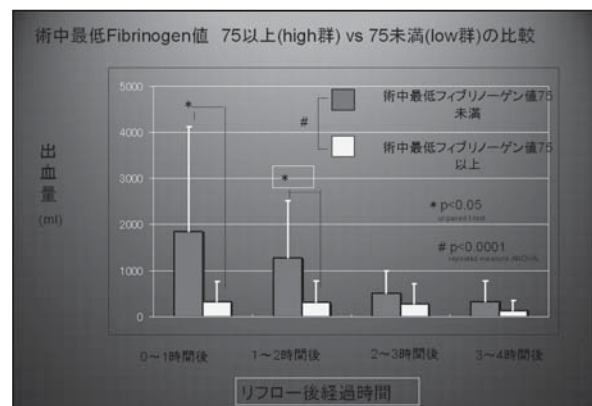
それから、これは30 Lぐらい出た、ウィルソン病の移植の患者です。先ほど申し上げましたように、移植はまた非常によく出るんですけども、最初に1万6,000ml、その次に1万1,100mlということで、手術を開始してFFPとかいろいろやったのですが、クリオを投与した。それで

スライド 26



も足りない。でも、いったんフィブリノゲンは100mgまで何とか上がったわけです。上がったけどまだ不十分ということで、さらに出血が続きました。フィブリノゲン製剤をやむを得なく投与しまして、何とか止血レベルまで上がって、最終的に終わったということです。

スライド 27



これが移植の患者さんの、肝臓が植えられた後からの出血の状態です。これは名大の移植外科の先生たちが解析されたデータですが、術中の最低フィブリノゲン値が75 mg未満の患者さんと、75 mgを超えた患者さんと2部に分けて検討しますと、リフローをしてから1時間以内に、術中のフィブリノゲンの値が75 mgを切っている症例は、さらにそれから2 Lぐらいの出血になります。1時間後はさらに1 L、ようやく3、4時間になり

ますと、自分自身のフィブリノゲンがつくり出されて、だいたい止まるのですが、最初からその術中のフィブリノゲン値というのが、ある程度保っていると、このリフロー後の出血がほとんどないということになります。ですから、このようなことを考えますと、やはり術中のフィブリノゲンの値をある程度に上げて、最終的な移植手術を完了しなければならないということが分かったわけです。

スライド 28

術中大量出血症例の概要(2005～7)					
・ 基礎疾患別の出血量と輸血量の平均 (上段:2005～2006 下段:2007 *自己PC含む)					
	例数	出血量 (ml)	RCC (U)	FFP (U)	PC (U)
胸部大動脈瘤	24	5674	40	63	48
	17	3600	28	40	42*
減少幅(%)		37	30	37	—
肝臓移植術	13	16037	48	38	30
	8	10641 (10000ml以上の出血は2例)	22	20	14
減少幅(%)		34	54	47	53

いまからは、実際にフィブリノゲンを積極的に、ほとんど使わなかった時代と、ある程度は使った時代、まずこの2つをお見せします。

青い部分は、まだ積極的にフィブリノゲンを、私たち輸血部としては介入していなかった時代ですが、大動脈瘤でも平均の出血量が5.6 Lあり、

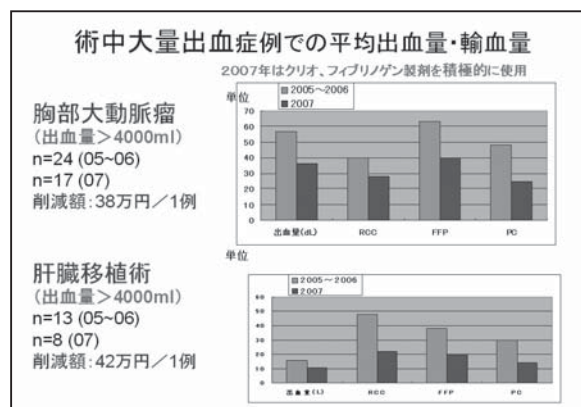
スライド 29

術中大量出血・大量輸血症例の概要 (出血量>4L;RCC輸血量>20U)					
・ 出血量・輸血量の平均値と減少幅					
	例数	出血量 (ml)	RCC (U)	FFP (U)	PC (U)
2005～2006	83	8787	36	41	30
2007	32	7002	29	36	32*
減少幅(%)	23	20	19	12	—
*自己PC含む					
・ 大量出血症例の術後早期死亡(2週以内)					
2005～2006:8例			2007:1例		

輸血を行いました。しかし、ある程度介入をいたしますと出血量も減りました。減少幅はここにお示ししているとおりです。肝臓移植もこのように、フィブリノゲンを投与することによって、出血量が明らかに減ってまいりました。

それから、さらに今度はその疾患も含めて、全体を合わせますと、2005年から2007年では、明らかに出血量が減りましたし、2005年、2006年の1週間以内の手術死亡例が8例あったのですが、2007年は1例だけで済みました。

スライド 30



同じようにお示しますと、例えば動脈瘤では出血量も減り、RCCも減り、FFPも減り、PCも減り、総額、1例当たり38万円の輸血量が減ったと。肝臓移植でも、このように42万円の輸血量が減ってきたということです。だいたいこ

スライド 31

術中大量出血・大量輸血症例の概要(全科)

(出血量>4L;RCC輸血量>20U)

・ 出血量・輸血量の平均値と減少幅

	例数	出血量 (ml)	RCC (U)	FFP (U)	PC (U)
2005～2006	83	8787	36	41	30
2007	32	7002	29	36	32*
減少幅(%)	23	20	19	12	—

*自己PC含む

・ 大量出血症例の術後早期死亡(2週以内)

2005～2006:8例 2007:1例

・ 主要外科系での血液製剤使用削減額:1000万強

の時代、主要外科での血液製剤の使用削減額は1,000万円ぐらい、使用が減ったということです。

もう一つ、大きな出血の疾患であります産科は、もうこれはかつての時代でも、いまでも一定の出血があるということは、皆さんよくご存じだと思います。前置胎盤、癒着胎盤、胎盤早期剥離などのような原因があって、大量出血をするということです。

スライド 32

産科領域での大量出血	
<原因>	<従来の対応>
- 前置胎盤 - 癒着胎盤 - 胎盤早期剥離 - 弛緩出血 - 子宮破裂 - 産科DIC	- 大量出血時には止血するまでひたすら赤血球、FFP、血小板を入れ続けるという、きわめて原始的な対応(科学性なし)→本当に止血が期待できる? - 大量出血時には凝固能の評価が非常に重要だが、実際には凝固検査はほとんど行われていない(凝固検査には時間がかかり、結果を待てられない? 時間外には検査できない?)

これは先ほどと同じです。要するに、いまの時代よりも一世代前はフィブリノゲンを大量に投与して止血を図っていたという時代がありましたが、C型肝炎の問題がありまして、いまはまったく使われていない。私は産科ではありませんが、産科の出血というのは、いまの外科の出血よりもはるかに速いスピードで、問題が起こってくると聞いております。

スライド 33

しかし、実際には・・・
- 大量出血時には(赤血球輸血も重要だが)ただちに凝固検査を行って止血凝固能を評価し、止血のための輸血治療を行うことがきわめて大切! さもないれば止血は得られず、最悪、子宮摘出or分娩後死亡(本来このような輸血治療は麻酔科医の仕事!) - 大量出血がもつて不幸にも患者さんが亡くなると、「不測の事態であり最善を尽くした」と申し開き - だが、科学的根拠に基づいた凝固検査・輸血治療がなされれば、死なずに済んだかも?と思われる症例があるのでは?

実際の輸血は、先ほどの赤血球、そのほかの大手術のときとまったく同じでして、最悪は子宮を摘出するということになってしまうわけです。ですから、前置胎盤とか胎盤早期剥離のような場合は、とにかく大量の出血が起こって凝固因子の漏出、あるいは枯渇による出血が起きる。

スライド 34

産科大量出血をきたすメカニズム	
(たとえば)前置・癒着胎盤で胎盤剥離部より急激に出血量増加(循環血液量の50%以上、つまり1500~2000mlが危険域) - 凝固因子の漏出により凝固能が低下(消費性というより喪失性固障害)	- 羊水塞栓や胎盤早期剥離により血管内微小血栓(ゴミ血栓)が生成され、凝固因子の消費が進む <典型的な産科DIC> 著明な線溶亢進によりフィブリン形成以前にフィブリノゲンが分解される:消費性凝固障害(FDP>D-dimer, Plt.減少軽い)
止血のために有効な血栓ができず、さらに出血量が増加 出血点を特定できない全身性の出血:oozing,サラサラと流れ出るような出血	
凝固因子(特にフィブリノゲン)が枯渇し、止血不能に陥る 縫合・圧迫など技術的な止血は不可能で適切な血液製剤の投与が必要	

一方では、こういう羊水塞栓とか胎盤早期剥離のように、要するにDICによってフィブリノゲンはもともと消費されていて、これが相まって、さらさらと流れるような、子宮口から赤い水が出てくると、よく言われております。

スライド 35

産科大量出血時の凝固障害	
その本態は極度のフィブリノゲン枯渇状態!	
- フィブリノゲンは凝固反応の最終段階の基質であり、代償できる因子がない - フィブリノゲンは血小板が機能(凝集・粘着)するために必須のタンパクである	- 大量出血時には、凝固因子の中でもっとも早く止血可能レベル(100mg/dl)を下回り、止血不全をまねく主原因となる - ほとんどの凝固因子の止血可能最低レベルは正常の約20%だが、フィブリノゲンは40%(100~150mg/dl)必要
血小板数が保たれていても、フィブリノゲン値が低いと血小板が機能せず、止血不良が起こる	< 150mg/dl・・・止血不良 < 100mg/dl・・・出血傾向著明 < 50mg/dl・・・止血不能(止血栓形成能ゼロ)

極度のフィブリノゲン欠乏状態は、手術どころではないような出血が起こってきます。これは先ほどご説明しましたとおりです。

スライド 37

産科DIC症例と輸血治療

- ・ (37歳女性:臨床経過)
 - ・ 妊娠22w5dに性器出血あり、全前胎盤胎盤部分早期剥離を認め、岐阜より名大病院産科へ搬送(DIC score 7点でpre DIC)
 - ・ 凝固異常(Fib.126, FDP144, D-dimer 30)認めFOYを投与→1w後に性器出血増加し、胎盤早期剥離の疑いで緊急帝王切開へ
 - ・ 術中出血量は600mlほどだったが、閉腹時より出血困難となった
 - ・ 帰宅後も性器出血に加え縫合部の皮下出血続き、RCC、FFPの輸血続行するも循環動態悪化
- ・ (以下、看護記録より抜粋)
 - ・ (帝王切開前):子宮頸部よりジワツツと出血みられ、たらたらと出血し出すとあっという間に多量の血液が広がった
 - ・ (帝王切開後):縫合部皮下からの出血多々、非凝固性の血液がさらさら流れて→輸血指示
 - ・ (3時間後):たらたらと出血続き(1000ml/3時間)連日血尿も認める(輸血全開とFOY、AT-III)
 - ・ (2時間後):パットを交換するたびに多量の出血を認める→性器出血止まずにショック状態へ

血小版数 出血 Fib. 値 Fib. 出血 Fib. 100 さらに出血 Fib. 100 酸 出血が 一気に出血？ 一気に出血？ 一気に出血？

分解あるいは出血により
フィブリノゲンの消費・喪失
進むが、まだ止血可能
レベル以上を維持

出血が増えてフィブリノゲン値が
止血可能レベルを下回り（堤防が
決壊して）一気に出血が増える

一気の大出血で凝固
因子は枯渇し (Fib. <50)
止血不能に陥る

産科大量出血が突発的に一気にかかる所以

ことで、看護師さんの記録を見ますと、子宮頸部からじわっと出血が見られ、たらたらと出血し、あっという間に大量の出血が起こった。そして、縫合部皮下からの出血が多く、非凝固性の血液がさらさら出てくる。たらたらと出血が続き、濃い血尿も認められる。それで、F O YとかA T 3の投与が行われたわけですけど、2時間後、パッドを交換するたびに多量の出血を認め、性器出血が

産科的DIC症例 (FFPのみ)

止まらずプレシヨック状態になった。ということで、これはもう一度、手術をしたという症例であります。

49

でした。ここにありますように、RCCが20単位、FFPが60単位、PCが15単位という大出血を起こした症例です。

輸血部は、残念ながらこれにほとんど関与してなくて、麻酔科、産科、放射線科の先生方でやられたわけで、今後はちゃんと連絡をしてくださいということで、大量出血に対する対応をお願いしました。

これは、いま現在の、産科における大量出血の指針です。先ほど言いましたように、FFP、血小板を投与するということがあるんですけども、本当は指針中にフィブリノゲン濃縮製剤と書いてあるのですが、厚労省は保険適用になっていないものを書くのはいけないと、削られてしまった状態です。

スライド 39

産科大量出血に対する現時点での輸血指針

- 2000ml以上の分娩時出血は大量出血であり、輸血を考慮
- 血圧低下、 SaO_2 低下、末梢冷感、乏尿となれば「産科大量出血」を宣言し、赤血球輸血を開始
- なおも出血持続or止血困難ならアルブミン、FFP、血小板を投与
- さらに危機的状況に陥れば、子宮動脈塞栓or子宮摘出に加えノボセブン使用を考慮
- しかし、産科大量出血の際の凝固障害に対する治療の鍵は、いかに有効なフィブリノゲン補充をするか、である
- FFPだけではいかにも貧弱（FFPは止血剤ではない！）（過大な期待をしてはいけない！）

この中にノボセブンのことは使用を考慮すると思いますが、私は極めてこれは問題がある記載で、これはやっぱり削除すべきだと思うのですが、それは後でポイントをお話いたします。

いずれにしても、有効なフィブリノゲンを補充するかどうかにかかっているわけで、FFPは不相当だというのは、何度もお話ししておりです。

結局、日本では分娩も含め、大量出血にはクリオプレシピテートもフィブリノゲンも投与できない。保険で適応できない。FFPしか使用できない。

スライド 40

この現状では、大量出血時に止血を図るのは非常に難しい！

- 日本では術中（分娩時を含む）大量出血時に起こる低フィブリノゲン血症に対して、クリオプレシピテートもフィブリノゲン製剤も保険適応なし、FFPLしか使用できない
- 米国：クリオプレシピテートの供給あり
2008年フィブリノゲン製剤の認可（先天性のみ）
- 欧州：フィブリノゲン製剤の保険適応あり

い。米国ではクリオプレシピテートの供給というのはもう昔からありまして、いまでも、例えば手術、あるいは大量の外傷の場合は、いま現在でも言われているんですけども、赤血球何単位に対して何単位、クリオ何単位とセットで、どういう組み合わせで供給するか、現場に出したらいいかということが議論されている。ですから、クリオプレシピテートは当たり前と。

フィブリノゲン製剤は確かに使われておりませんけども、フィブリノゲン製剤に替わるクリオプレシピテートについては、米国ではずっと使われておりますし、欧州ではフィブリノゲン濃縮製剤の保険適応はすでに、現在、この新しい不活化したり、いろいろ処理をされた新しい製剤はもうすでに保険適応があります。

ですから、日本の現状では、大量出血における

スライド 41

大野病院事件からの教訓

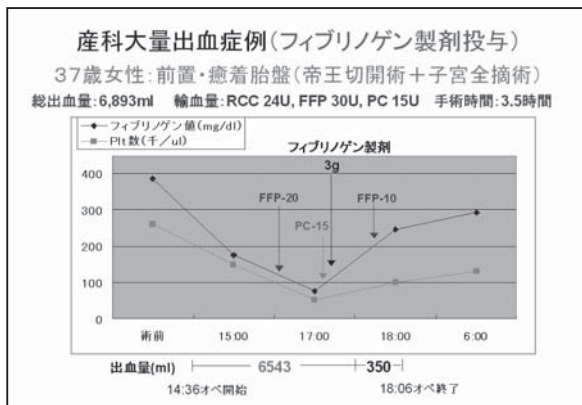
- （29歳女性：臨床経過）
- 癒着胎盤のため、妊娠37wで帝王切開術施行
- 胎盤剥離部より大量に出血し、出血性ショックへ
- 急速に輸血を行うも止血が得られず、約4時間後に死亡
- 手術操作の妥当性についての議論ばかりで、輸血対応についてはほとんど考察されなかった？
- （輸血の側から見たポイント）
- 原因は何であれ、大量出血を起こした場合には凝固破綻（希釈性凝固障害）が起こって止血不能（止血栓ができない）に陥る、という認識は？
- 出血量増加時に凝固能を評価しようとしたか？ 凝固検査ができる体制であったか？
- 凝固破綻に陥った場合の輸血治療は？（RCC、FFPだけ？）
- 大量出血時の輸血治療指針が必要！

止血を図るというのが非常に困難であるということでもあります。

大野病院事件からの教訓ということで、私たちが勝手に考えましたけども、この患者さんは、すでにご存じだと思いますが、大量出血に輸血を行うも、止血が得られず亡くなってしまった。私の印象では、正直、手術をした方がよかったか、やめた方がいいかということは議論があるのですが、われわれ輸血から考えますと、本当に輸血の対応がきちんとされたかどうかというのは、ほとんど考察されなかった。

大量出血を起こした場合には、希釈性凝固障害が起こって血液が固まらなくなった状態。出血が増加したときに、どのような検査をして、どのような検査体制があったのか。それでどのような輸血がされたのか。つまり、そのように止血異常が起こったときの、大量出血時の輸血治療指針が必要だということです。

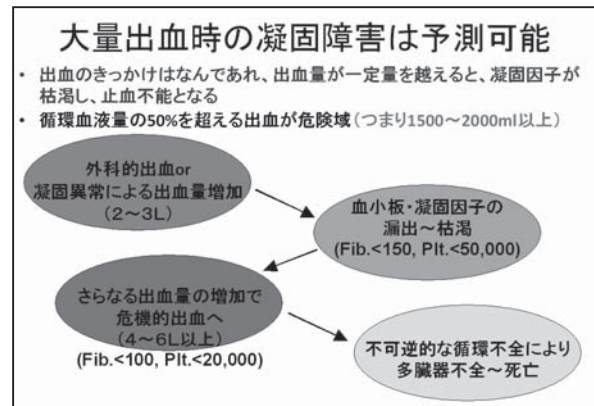
スライド 42



そのようなことで、先ほどの症例を踏まえまして、今度は別の症例ですが、これも前置・癒着胎盤ということで、術前は400 mgぐらいあったフィブリノゲンが、術中に100 mgを切ったような状態になった。5.6 Lの出血が起きましたけども、ここでFFPとともにフィブリノゲン製剤を投与しまして、速やかに次の小1時間の出血を350ccに抑え、それで手術が終わったということです。

考えてみれば、もう少しきめ細かく、こういうところでフィブリノゲンの値を測定していれば、ここまで陥る前に早めに対応できたのかもしれない。

スライド 43



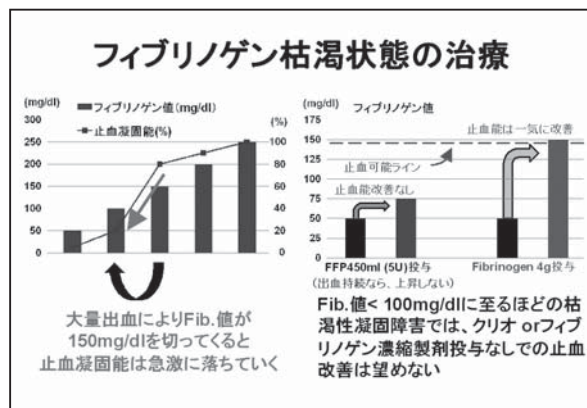
ですから、こういう大量出血の凝固障害というのは、特に手術時におけるような凝固障害というのは、予測が可能です。それはもちろん手術をやって、間違って血管を切ってしまったということとかは当然あるわけですが、そういう特殊な例は除いて、ある一定の手術、外科的な出血、凝固異常による出血がありまして、基礎疾患、大量出血をするような病気があるという前提がまず一つです。それで出血が増える。そうしますと、血小板・凝固因子が減ってまいりますので、この時点でどのように対応したらいいか。さらに万が一、それを越えてでも、血小板が減ってくるわけですから、こういうことに対する対応というのは、きちんとすることだと。

つまり、出血のきっかけは何であれ、その基礎疾患が何であれ、出血が一定量を超えると、凝固因子が減少して止血不能になってくる。循環血液の50%を超える出血が危険域で、つまり、2 Lぐらいを超えますと、大量に出るというわけではなくて、ここから止血がよいよ危なくなってきましたよということです。

凝固というのは、all or nothing で、ある一線

を越えると極端に悪くなってくるという認識をしていただくというのが重要でないかと。つまり、

スライド 44



フィブリノゲンというのは、フィブリノゲンの値を50 mg、100 mg、150 mgと取りますと、トータルとしての止血度というのは、もう必死で止血全体をこらえているわけです。それが一定を越えますと、あっという間に止血凝固能が下がってきます。このあっという間の一線というのが、だいたい100 mg前後ということです。

例えば、150 mg前後でも必死で持ちこたえているわけです。ですから、止血能というのは、例えばPTの値とかAPTTの値と考えていただいてもいいかと思います。検査だけでは分からないということでもあります。大量出血によって、フィブリノゲン値が150 mgを切ってくると、急激に止血能が落ちてくるということです。

ですから、例えば、この低い状態でちょろちょろやっても上がらないわけですから、もうここからここを何とか一気に上げないと。一気に上げないとというのがキーポイントです。フィブリノゲンを投与して、一気に止血レベルへ持っていくということが、治療の本態というか、治療のこつと言いますか、一番大事なところですよ。ここで、だらだらやっても止血能は一向に改善しないわけです。一気に投与して、一気に止めるということが重要になります。

スライド 45

この現状では、術中大量出血時のフィブリノゲン枯渇状態をすみやかに改善して止血を達成するのは、きわめて難しい！

今の日本では、大量出血時に起こる重篤な凝固障害（フィブリノゲン枯渇）に対してクリオプレシピテートもフィブリノゲン濃縮製剤も（合法的に）使用できず、FFPしか使用できない

米国：クリオプレシピテートの供給あり
欧州：フィブリノゲン濃縮製剤の保険適応あり

日本ではFFPだけが使えない？！

これは先ほど、お話ししたとおりです。ですから、いまは、えっ、使えないのということなのですが、そうなんです、使えないのです。ですから、こういう状態が、いま現在でも、わが国では続いているということです。

スライド 46

フィブリノゲン製剤の歴史と現状

- ① 米国・・・1947年に販売開始されたが、B型肝炎ウイルスの感染例があり、1977年に承認取り消しとなっている
したがって低フィブリノゲン血症の治療にはFFP由来のクリオ製剤（病原微生物の不活化なし）が使用されている
2008年より先天性欠乏症に対するフィブリノゲン製剤の適応
- ② ヨーロッパ・・・1986年以降、ドイツのベーリング社の液状加熱製剤（1g：120ユーロ）が14か国で使用されている（適応：先天性および後天性フィブリノゲン欠乏症）
ウイルス感染の報告なし；英、仏は国の機関が個別供給
- ③ 日本・・・1964年から非加熱製剤（米国の原料血漿）が流通し、1987年から乾燥加熱処理。肝炎ウイルス感染例の報告を受け、1994年に乾燥加熱+SD処理を開始（原料血漿も献血由来へ）以降、ウイルス感染の報告なし
新製剤の後天性欠乏症に対する有効性再評価のための臨床試験が断念され、1998年より先天性欠乏症に対する適応のみとなる

さて、フィブリノゲンが悪者になった裁判があったわけですが、しかし、フィブリノゲンそのものは何も悪者ではないわけで、フィブリノゲンにとっては、もうまさに冤罪（えんざい）でしかないわけです。

フィブリノゲンというのは、1947年に、ご存じのように血漿分画製剤と言いますか、戦争中にコーンというアメリカの先生が血漿をいろいろ分画して、いまの血漿分画製剤の大本をつくったわけです。1947年に米国では販売が開始されまし

た。

しかし、B型肝炎のウイルスの感染例があって、1977年に承認が取り消されています。これは感染のことが問題で承認を取り消されたわけでありまして、フィブリノゲンが効かないから取り消されたわけではありません。

実際、それは先ほど来お話をしております、低フィブリノゲン血症の治療にはクリオがずっと、いまでも使われているわけでありまして、2008年には先天性欠乏症に対するフィブリノゲン製剤の適用が米国で認証されまして、現在は後天性の欠乏症に対するフィブリノゲン製剤適用の治験が行われています。

ヨーロッパでは1986年以来、ベーリング社が液状加熱製剤をつくりました。液状加熱というのは、非常にウイルスの不活化に有効でありまして、少なくともかつて問題になったHIVとかHBVとかHCVに対しては、極めて有効であります。先天性、後天性の欠乏症に対して適応がございます。これは日本でも行われています。

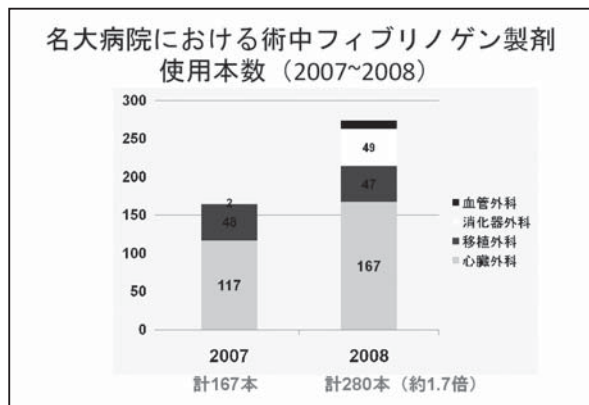
日本でも1964年から非加熱製剤、米国の原料が通用しておりましたけど、乾燥加熱に切り替えたのです。この乾燥加熱が、実は極めて不完全でC型肝炎の処理がほとんどできなかった。これも率直に申し上げますと、これをつくったメーカーがフィブリノゲンだけではなくて、ちょうどこのころHIVのための不活化とした第Ⅷ因子でも、不活化した第Ⅷ因子を投与して、血友病がC型肝炎に新たに感染しているという例が、何例も日本でも起きました。

これは、残念ながらわが国だけではなくて、ヨーロッパでも実はそういう報告がありました。技術的にまだ完成していない状態であった時代に、過渡期でこういうことが起こったのですが、ウイルスの感染を受けて、1994年に乾燥加熱というSD処理をすることによって現在まで、この1994年以降、フィブリノゲン製剤によるC型肝炎の感染は1例もありません。裁判になったのは、発売

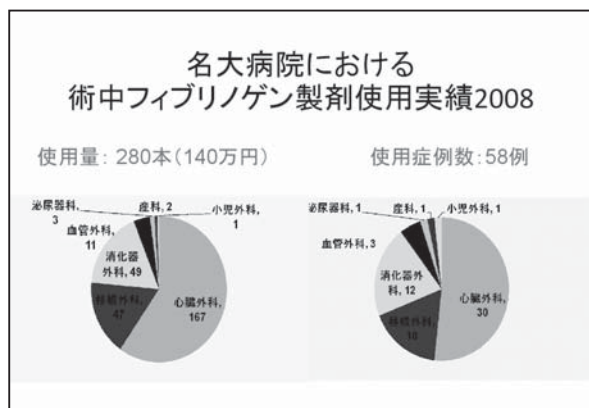
されてから1994年まで受けた問題です。

新製剤の後天性欠乏症に対する有効性の臨床試験が断念された。先天性は、ある意味では、先天性の患者さんは出血したら投与するわけですから、比較的簡単に患者さんが集まりますのでやったのですが、後天性のことをやろうと思って、プロトコルもでき、共同の先生方の組織もできたのですが、ちょうどこのころ、HIVの問題が起りまして、訴訟の和解のときに来て、もうフィブリノゲン製剤を使っているメーカーの治験を、一切誰も引き受けなくなったということで、治験がないまま、現在まで来ているということで、結果として、先天性のみが適応になっているということです。

スライド 47



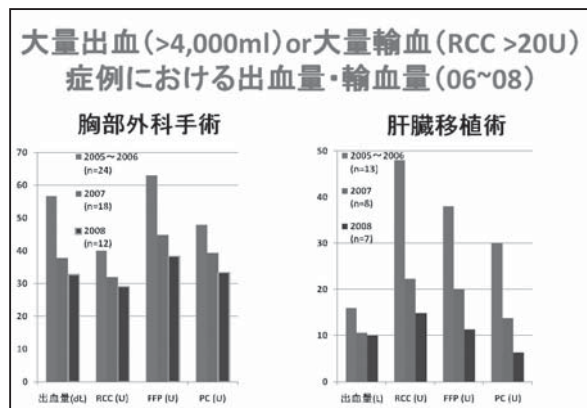
スライド 48



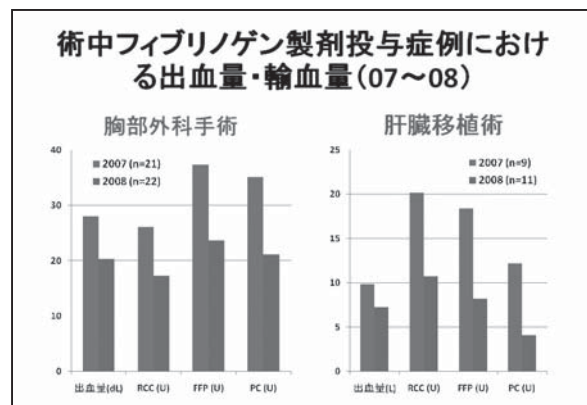
名古屋大学病院では2007年から、積極的に行

いだしたのは2008年ですが、このように大量のフィブリノゲン製剤を使っているわけです。ご覧いただけますように、心臓外科がそのうち大部分です。心臓外科といっても大血管外科です。

スライド 49



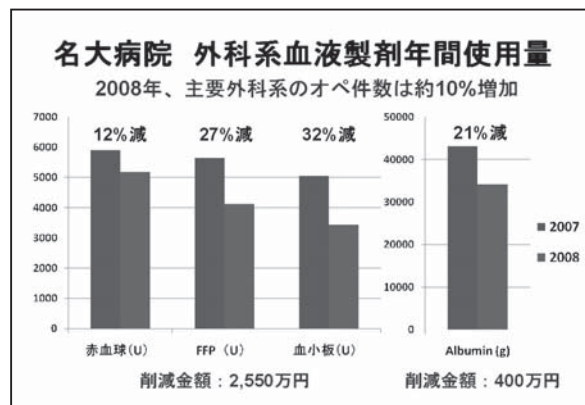
スライド 50



これは、ほとんど介入していなかった時代、一部介入した時代、積極的に介入した時代で見えます。胸部外科においても出血量、輸血量ともに右肩下がりです。肝臓手術においても、出血量の桁は少し違いますが、明らかに減っているということが見ていただけたと思います。

これは2007年、2008年の2年だけのものですが、先ほどと同じようなかたちです。

スライド 51



2008年は、主要外科のオペ件数は前年比10%増えましたけども、赤血球、FFP、血小板、アルブミンまで、全部で3,000万円ぐらいの輸血使用量が減ったということです。

スライド 52

術中大量出血・輸血症例数 at 名大(2009)
(出血量 > 4,000ml; 輸血量 > RCC 20U)

診療科	症例数	うち、術後早期死亡	最多出血量 (ml)
心臓外科	18	1	5,860
移植外科	6		20,661
血管外科	2		9,172
消化器外科1	1		15,415
消化器外科2	1		31,466
産科	1		12,300
婦人科	1		11,224
計	30	1	

術中の最低フィブリノゲン値
<150mg/dl : 全体の約90%
<100mg/dl : 全体の約60%

一昨年の2009年は、やはり一定量の出血する患者さんは当然あるわけですが、心臓外科、移植外科、血管外科ということで最多出血量はこのようになります。消化器外科でも0ではありません。まだ一定量あります。先ほど、お示ししました症例数は、60例ぐらいありましたので、30例と減ってはおりますが、やっぱり一定の大量出血がありました。死亡例は心臓外科の1例だけでした。

でもやはり、前回のデータと同じように、全体の90%が150mg/dl以下であり、全体の60%が100mg/dlを切っているということです。

スライド 53

低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の保険適応を求めていくと同時に、基幹病院では臨時採用薬剤として在庫を置く

- 術中の大量出血に備え、院内にフィブリノゲン製剤 6 g（3万円）程度（FFP 40単位分＝20万円弱に相当）の備蓄があれば、術中出血量を20～40％程度減らせる可能性があり、
- 数千～1万mlを越える大量出血も未然に防げる可能性が高まる
- 患者さんの予後改善に大きく寄与する
- 高価で貴重な血液製剤の使用量を大幅に削減できる

そのようなことで、フィブリノゲン製剤をとにかくどの医療施設でも、必要なときに投与できるようにするということが、基幹病院では臨時採用薬剤として在庫を置いておくというのがわれわれの提案でありまして、20％から40％程度、出血を減らせる可能性がありますし、数千mlから1万mlを超えるような大量出血も、防ぐことができるというようなことです。

スライド 54

クリオとフィブリノゲン製剤の長所・短所

クリオ	フィブリノゲン製剤
長所 1. 容量が少なく溶解もすみやかで、短時間で投与できる（FFP 5単位分が約30ml） 2. FFPとして保険請求できる	1. ウイルス不活化処理がされており、安全性が高い 2. 容量が少なく（1本1gが50ml）、短時間で投与できる 3. フィブリノゲン含有量が一定であり、投与量が明確である 4. 安価である（1本1gが5千円：FFPの約1/6） 5. 有効期限は2年以上と長い 6. 血型選択の必要がない
短所 1. 日赤からの供給体制がなく、作製できる施設が限られている 2. 作製に2～4日かかり、大量供給は不可 3. ウイルス不活化処理がされていない 4. フィブリノゲン含有量が一定しない（FFP 5単位分が0.5～0.8g） 5. 高価である（フィブリノゲン3g分が約10万円：場合によっては保険査定を受け、病院負担となる） 6. 有効期限は最大6ヶ月（通常は2ヶ月程度）と比較的短い 7. 備蓄量に限度がある（3～6バック程度） 8. 血型選択の必要がある（同型かA8型）	1. 後天性フィブリノゲン欠乏症に対して保険適応がない（薬剤費は病院負担） 2. 溶解にやや時間がかかる（15～20分）

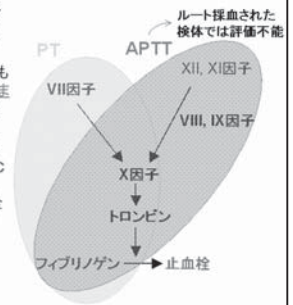
クリオはちょっと省略しまして、活性型第Ⅶ因子が外傷とか大量出血に有効だという論文で、わが国でも使っていらっしゃる先生がおりますが、これは、ちょっと待ってくださいということをお話したいと思います。

第Ⅶ因子というのは、外因系の非常に大事な因子でありまして、その活性型でありますので、こ

スライド 55

フィブリノゲンと活性型第Ⅶ因子製剤

- 活性型第Ⅶ因子（VIIa＝ノボセプン）は凝固を強力に活性化させると言われるが、フィブリノゲン枯渇状態ではトロンビン生成まで進まない（止血栓ができない）
- VIIaは低フィブリノゲン血症を改善（少なくとも>150mg/dl）させた上で投与すべき薬剤（つまりフィブリノゲン値の評価なしで使用するのは厳禁）
- むやみにVIIaを投与すると凝固因子の消費、トロンビン生成がどんどん進み、人為的DICを引き起こすことになる→止血はできても、後に（微小血栓形成により）脳梗塞、腎不全など重篤な合併症を起こすリスクが高まる
- Failure of recombinant factor VIIa to correct the coagulopathy in a case of severe postpartum hemorrhage
NR Lewis et al: Transfusion 49: 689-695, 2009



の第Ⅶ因子というのは、直接第Ⅹ因子を活性化してトロンビンを産生する、極めて強力な産生能力を持っています。

ところが、それはあくまで、トロンビンが生成されるまでの話でありまして、第Ⅶ因子を大量に投与しても、ここまでしかこないわけです。ですから、フィブリノゲン血漿を改善しない限り、トロンビンのみがどんどんできてくるにすぎないわけです。

今度はむやみに、この第Ⅶ因子をして、どんどんトロンビンをつくってしまいますと、例えば、今度は逆に治療としてフィブリノゲンを投与しようと思うと、不用意にフィブリノゲンを投与すると、大量のトロンビンがフィブリノゲンを分解して止血血栓になりますから、今度はかえって梗塞とか腎不全というような、血栓性のリスクが起こってしまうという心配があります。実際、こういう第Ⅶ因子がフィブリノゲンがない状態では効かないという論文は、悪いですけど、こんなものは当たり前の論文ですが、『Transfusion』に2009年に出ました。

これは産科の出血で、大量に出血したけども、第Ⅶ因子で止まらなかった。その論文を見てみると、フィブリノゲンが50mg/dlということで、止まらないという論文が出ています。これは、別にこの論文を見なくても、第Ⅶ因子はしょせんここまで。ですから、第Ⅶ因子をもし使うとしたら、

フィブリノゲンが十分あって、血小板数が十分というか、要するに止血レベルであって、血小板がある程度あった、でも止まらない。それは、フィブリノゲンのせいではなくて、トロンビンまで来ていないということで、トロンビンをつくるために第Ⅶ因子を投与するというにしかないわけです。

ですから、誤解のないように申し上げます、フィブリノゲンでもまったく同じでありますし、第Ⅶ因子もまたありますけども、出血して止まらないから第Ⅶ因子を投与すれば止まることはないんです。第Ⅶ因子、あるいは第Ⅶ因子を介したトロンビン産生が行われないときに、第Ⅶ因子を投与するとしっかり止まるわけです。

しかし、それは大前提としてフィブリノゲンがある程度あると、血小板がある程度あるということでもあります。逆に今度、トロンビンがいっぱいあっても、フィブリノゲンがなければ止まりませんので、やっぱりそれはフィブリノゲンを投与するということになるわけです。

スライド 56

大量出血時における活性型第Ⅶ因子製剤の使用ガイドライン(欧州 2006)

- rFVIIa is not a first-line treatment for bleeding. The focus of treatment is still replacement therapy with blood products such as RBCs, FFP, platelets, and cryoprecipitate/fibrinogen.
- rFVIIa should be considered only if first-line treatment with a combination of blood products and surgical approaches fails to control bleeding.
- It should be remembered that sufficient levels of platelets and fibrinogen are required for rFVIIa to promote coagulation.

(Vincent JL et al. Crit Care. 2006;10:R120.)

実際、欧州の外来は、ここにありますように、十分なレベルの血小板とフィブリノゲンが第Ⅶ因子を投与する前に必要であるということが、はっきり書いてあるわけで、それは何もいまお話ししている凝固のメカニズムからいけば、当たり前の

ことなんですけども、とにかく魔法の薬になり得ますけども、それは魔法の薬になるためには、一定の条件があるということです。そうすると、魔法の薬ではないということになるかもしれません。

スライド 57

フィブリノゲン濃縮製剤とノボセブン

- ・フィブリノゲンはエンジンを動かすためのガソリン
↓
ガス欠状態(フィブリノゲン枯渇)では、まずガソリンを補充すべき
- ・ノボセブン(活性型第Ⅶ因子)は強力な点火プラグ
↓
ガス欠状態では何度発火させてもエンジンはかからずバッテリーがあがるだけ

これを漫画に描きますと、このようなことです。フィブリノゲンはエンジンを動かすための必須のガソリンと考えますと、ガス欠状態ではガソリンを補給しなければ、車は動かないわけです。ところがノボセブンは、これは点火プラグ。だから、どんどんセルモーターを回しても、フィブリノゲン、つまりガソリンがなければエンジンはかからないわけです。バッテリーが上がるということは、次のときに、何か起こったときには、バッテリーが上がってしまえばそれでいいんですけど、ガソリンを入れたときに、それこそ大変な爆発が起こってしまうということです。

そういうことを理解いただければ、第Ⅶ因子というのは、あくまで強力な点火プラグであって、最終的にガソリンの燃焼(?)を起こすものではないということをご理解いただきたいと思います。ノボセブンはプラグ、フィブリノゲンはガソリンというようにご理解いただきたいと思います。

これで止血が終われば、これでおしまいということになるわけです。

スライド 61

**術中大量出血を防ぐには
血液センターと医療機関の密接な連携！**

- 密接な連絡体制の確立
 - 1) 予定手術時には必要な情報を取得
決して一方通行ではいけない
(医療機関からの連絡とともに、センター側からの問い合わせ)
 - 2) 緊急時には情報を集中
ばらばらの対応はしない
センター側の事情の理解を得る
- 不断から医療機関との協力体制を———赤い牛乳配達ではいけない

最後でございますが、血液センターの、輸血部の立場からの両方からお話ししますと、とにかく大量出血を防ぐためには、血液センターと医療機関の密接な連携が絶対必要であります。大学にいたときでも、いまでも思うのですが、大学にいたときに大量に輸血を頼んでもすぐ来ないことはよく分かります。ましてやいま、私は血液センターにいますと、血液センターの皆さんと同じように、それはちょっと言葉は語弊があるかもしれませんが、急に言われてもというところがあるわけです。とにかく大量出血というような病様があるわけです。そういうときには必ず血液センター、あるいは医療機関できちんと相互の必要な情報を交換してやると。

ですから、医療機関の連絡等に、センター側も大量出血があるような疾患があれば連絡してもら

えるような体制を常に、普段からとっておく。緊急時には情報を集中して、特にセンターの場合は、供給課の皆さんが受けるのですが、そういうときには、いったい何が起きているかということ、やはりきちんと対応できるような体制をとっていただく。センター側のもちろん事情もあるわけですから、夜中に大量の出血があるからと、大量に持ってこいというのも、それは非常に厳しいことは病院の先生方もご理解いただけたと思いますけれども、そういうことを常日ごろからよく情報を交換してやる。

特に血液センターは、医療機関との協力が大事であると。赤い牛乳配達ではいけないということ、とにかく大量出血が起こることは、残念ながらこれは避けられない状態です。特に先ほど来お話ししていますように、胸部大動脈瘤の手術が非常に増えて、そして大量出血が増えてくるということは、今後も一定期間、続きます。そうしますと、それに対応するようなセンター、医療機関、両方とも相互の体制をしっかりと取っていただくということが必要だと思います。

ということで、今日は非常に雑ばくなお話でございましたが、術中に一定量の大量出血をすると、もう止まらないような病態があって、それは実はフィブリノゲンが低くなって、止血血栓ができないう。そのためにはもう外科的な止血は無理で、いわゆる止血のための輸血療法によって、血を止めるしかないということをお話しいたしました。

ご清聴ありがとうございました。

(高松先生終了)

質疑応答

○南

高松先生、どうもありがとうございました。

外科的な大量出血にあたっての病態、それからその時にどうすればいいか。また、普段から医療機関についてどのような体制を敷いておかなければいけないかということ、大変分かりやすくお話しいただきました。

時間もちょっと越えていますけれども、どなたかご質問は。溝口先生、どうぞ。

○会場1

大変有意義なお話をありがとうございました。

一つご質問をさせていただきたいのは、いわゆる肝胆道に關係する手術、肝移植と、ほかの血管外科の手術とはちょっと病態が違うのではないかということです。肝に関する手術の場合はたいいてい、もともと凝固因子の低下があると、思われますが、それを術前にある程度、補充療法で補正すると効果がいいのではないかと考えます。

というのは、もともと出血しやすいところを手術して、大量出血をすると、凝固因子が低下し、それでまた出血しやすくなるという悪循環で、前もってそれを止めておくといいいのではないかと、ちょっと考えてみました。

というのは、何年か前に日本輸血・細胞治療学会で、大量出血のシンポジウムで、群馬大学の肝移植をしている方が発表しておられましたが、肝不全のスコアと、出血の量というのが相関するというお話をされていました。しかし、1例だけスコアが悪いのに、出血していなかったんですね。どうしてですかと聞いたら、術前にF F Pを入れP Tを改善したということをお話されておられました。それである程度凝固因子の状態を改善すると悪循環が起り難く出血量が少なくなると考えられますが、そういうお考えはいかがでしょうか。

○高松

普通の、例えば肝臓切除の場合は、先生がまったくおっしゃるとおりで、実はつまり血友病の手術はまさにそれをやっているわけですね。血友病の手術の、私たちはインヒビターでない血友病の手術は、どんな手術でもちゃんとできるわけです。現実には私たちは支援してやっていただいているんだけど、肝臓の手術の場合、まったくそのとおりである。

ただし、私たちは肝臓の、肝切除手術の場合にはそういうことをお話ししたんですけども、その先生方はだんだん手術が上手になったということ、画像診断ができるようになって、実は肝臓そのものの手術はずいぶん出血が減ってきたんですね。

いま一番大きな問題は移植であります。つまり、移植は、肝臓移植をしている先生方は、凝固因子があまり上がって、冠動脈の血栓が非常に怖いと。だから、多少出血に目をつぶってでも冠動脈の開通があった方がいいということで、あまり積極的にやっていただけないという状況なんです。

しかし、本来、先生がおっしゃるように止血異常がある患者さんは補充療法をして、予

防的にある程度止血レベルに近いような凝固因子を保って手術をするというのは、もちろんベストだと思っています。

事実、例えば、いま肝臓ではなくて血管の手術で、三重大学の先生方ですけれども、瘤の場合はかなりフィブリノゲンが下がっている人が多いから、もうあらかじめFFPとか、あるいはクリオで上げておこうといってやっているというふうに聞きました。それもまた一つの方法です。

ただ、それも難しいのは、本当にこれはいつもそのようにやっていいかどうかというのもよく分からないので、血友病のように、完全に単一の凝固因子の欠乏ではないので、フィブリノゲンだけ、ある程度、上げたらいいのかどうかというのは、なかなか今後さらに、要するに臨床研究をやらなければならないのではないかと、私は思います。ありがとうございました。

○南

短い質問をもう一つぐらい、お受けできるかと思いますがいかがでしょうか。

もしなければ、ちょっと時間ももう過ぎておりますので、高松先生、本当にどうもありがとうございました。

(特別講演終了)