

## 肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療

山本 晃士<sup>1)</sup> 菊地 良介<sup>1)</sup> 花井 慶子<sup>1)</sup> 成田 友美<sup>1)</sup> 加藤 千秋<sup>1)</sup>  
 柴山 修司<sup>1)</sup> 中村 太郎<sup>2)</sup> 藤本 康弘<sup>3)</sup> 木内 哲也<sup>2)</sup> 高松 純樹<sup>1)</sup>

＜背景・目的＞肝臓移植術を受けるレシピエントには肝機能が極度に低下した例が多く、血小板減少に加え凝固障害を合併しており、しばしば大量出血をきたす。当院では肝臓移植術中に血液凝固能を評価するとともに、凝固能低下が進行した際の輸血治療について検討した。＜対象・方法＞対象は2003年から2005年にかけて行った肝臓移植術31例。術前および肝臓摘出時、門脈血流再開時、門脈血流再開4時間後、10時間後、16時間後および24時間後の4ポイントで血液凝固検査を行い、凝固能低下の程度と出血量の相関について検討した。著明な凝固能低下を認めた場合にはフィブリノゲン製剤を投与し、出血量および輸血量の変化について検討した。＜結果＞術中もともと減少幅の大きかったのはフィブリノゲン値で、門脈血流再開時に最低値(82±49mg/dl)を示した。術中出血量が5l以上の群と5l未満の群では、肝摘出～門脈血流再開4時間後のフィブリノゲン値に有意差を認め、前者では最低フィブリノゲン値が75mg/dl未満であった。術中の最低フィブリノゲン値が75mg/dl未満の群と75mg/dl以上の群で門脈血流再開2時間後までの出血量を比較すると、後者において有意に出血量が少なかった。術中にフィブリノゲン値100mg/dlを維持するようフィブリノゲン製剤を投与したところ、出血量は約30%減少し、輸血量も大幅に減らすことができた(平均で赤血球製剤20%減、新鮮凍結血漿50%減、血小板製剤60%減)。＜考察＞肝臓移植術中にはフィブリノゲン値100mg/dlを維持するようフィブリノゲン製剤を投与することにより、出血量および輸血量を大幅に減少させようと考えられた。

キーワード：肝臓移植術、大量出血、凝固障害、低フィブリノゲン血症、輸血量

第55回日本輸血・細胞治療学会総会推薦論文

### 緒 言

我が国での肝臓移植手術はすでに4,700例を超え、生存率も70%を上回っているが、術中の大量出血は患者の予後に大きく影響すると考えられ<sup>1)2)</sup>、その対策が望まれている。肝臓移植術を受けるレシピエントには肝機能が極度に悪化した例が多く、血小板減少に加え高度な凝固能低下を合併しており、10リットル以上の大量出血をきたすことも多い。すなわち肝臓移植は、ほとんどすべての凝固因子を産生している肝臓の不全状態に対する外科治療であり、凝固不全→大量出血→凝固因子の喪失→凝固不全の悪化→止血不能→さらなる大量出血、という悪循環に陥りやすい。肝臓移植術中の大量出血・止血困難時には従来、赤血球製剤および新鮮凍結血漿の投与、さらには適宜血小板輸血が行われてきたが、それらの治療による止血効果は必ずしも

よいとは言えなかった。特に凝固因子の補充は新鮮凍結血漿によって行われているわけであるが、その補充効果は非常に乏しく、すみやかな止血を得られる血中レベルを達成できているとは言いがたい。さらに、術中におけるこれらの輸血治療が客観的な止血能の指標(血液凝固検査値)をもとに行われているケースは非常に少なく、術者と麻酔科医の主観的な判断に基づくものであると言えよう。このような状況を鑑み、当院では肝臓移植術中に適宜血液凝固検査を行って止血凝固能を客観的に評価するとともに、大量出血をきたして凝固能低下が進行した際、すみやかな止血を得るために有効な輸血治療について検討したので報告する。

### 対象および方法

検討対象としたのは、2003年から2005年にかけて行っ

1) 名古屋大学医学部附属病院輸血部  
 2) 名古屋大学医学部附属病院移植・内分泌外科  
 3) 三菱京都病院消化器外科

〔受付日：2008年2月20日、受理日：2008年6月17日〕

Table 1 Patients profile (I) in liver transplantation (2003 ~ 2005)

No.	Sex	Age	BW	Recipient blood type	Donor blood type	Graft volume (g)	Diagnosis	Markers of hepatic injury				Data of Hb, Plt. and coagulation				Total body fluid (ml)	
								T-Bil	GOT	GPT	LDH	Hb	Plt ( $\times 10^3$ )	PT-INR	APTT (%)		Fib (mg/dl)
1	M	49	87	A +	A +	1,506	HCV-LC	3.3	42	33	342	8.1	43	1.75	54.4	81	6,960
2	M	58	60	O +	B +	532	HCV-LC	28.7	40	19	150	7.1	40	2.19	46.6	135	4,800
3	M	52	67	O +	O +	632	HBV-LC	2.5	32	34	177	8.2	17	2.07	53.9	65	5,360
4	F	56	46	O +	AB +	707	PBC	11.6	182	80	176	8.7	61	1.33	73.6	218	3,220
5	M	60	62	A +	A +	710	HCV-HCC	2	78	49	171	11.4	53	1.57	58.9	83	4,960
6	M	52	58	A +	A +	712	HBV-HCC	2	57	43	274	12.2	25	1.6	65.1	119	4,640
7	M	59	76	O +	O +	670	HCC	1.1	62	37	248	12.5	86	1.18	83.9	253	6,080
8	M	62	53	O +	O +	596	HCV-LC	4.3	59	32	166	8.9	33	2.1	53.5	103	3,710
9	F	58	57	A +	A +	665	HCV-HCC	5.1	65	39	294	11.6	30	1.98	52.9	105	3,990
10	M	61	51	A +	A +	713	HBV-HCC	4.3	46	29	142	8	16	2.42	36.9	61	4,080
11	F	55	56	A +	A +	900	HCV-LC	22.3	60	31	266	8.5	21	2.41	43	33	3,920
12	M	57	58	B +	B +	656	HCV-HCC	18.5	75	44	232	8.4	52	2.83	46.6	81	4,640
13	F	49	73	O +	O +	744	HBV-LC	2.9	39	26	175	7.5	21	2.45	35	57	5,110
14	M	56	78	A +	O +	734	HBV-HCC	1.3	41	20	161	12	119	1.15	73.4	376	6,240
15	F	58	58	B +	B +	548	HCV-HCC	3.8	29	12	178	6.7	30	1.84	44.5	58	4,060
16	F	39	38	B +	B +	417	Amyloidosis	0.4	29	47	190	8.4	250	1.32	96.1	241	2,660
17	M	59	71	A +	A +	840	HBV-HCC	2.5	100	29	195	11.3	67	1.81	55.8	121	5,680
18	F	58	51	A +	B +	650	HCV-LC	3.6	18	10	160	7.8	58	1.33	63.4	175	3,570
19	F	56	47	A +	A +	748	Fulminant hepatitis	3.9	7,172	8,844	6,424	13.4	40	5.66	57.8	170	3,290
20	F	53	45	B +	B +	679	Fulminant hepatitis	4.6	1,976	1,650	1,093	11.3	70	1.94	60.3	139	3,150
21	M	56	59	B +	B +	614	Fulminant hepatitis	31.6	146	141	662	10.8	78	1.66	61.5	182	4,720
22	F	46	71	O +	O +	772	PBC	13.2	73	24	164	9.2	143	1.44	56.7	187	4,970
23	M	55	87	A +	A +	614	HCC	4.4	34	25	253	11.5	85	1.4	61.7	201	6,960
24	M	57	55	A +	O +	574	HBV-HCC	0.7	15	28	141	9.6	36	1.18	78.5	280	4,400
25	M	51	65	O +	B +	524	HBV-HCC	1.7	35	24	208	13	51	1.21	73.8	182	5,200
26	M	61	79	A +	A +	574	HBV-HCC	3.2	29	25	172	12.1	36	1.69	63.9	117	6,320
27	M	49	56	B +	B +	504	Hepatic failure	41.7	90	81	251	9.6	307	1.94	59.4	131	4,480
28	F	29	58	A +	A +	586	PBC	14.5	184	120	175	11.3	319	1.01	90.2	624	4,060
29	F	49	56	O +	O +	674	PBC	15.6	182	86	157	7.9	184	1.33	60.5	382	3,920
30	M	40	75	A +	AB +	588	HBV-LC	5.2	46	30	256	10	29	2.32	46.8	103	6,000
31	M	48	70	AB +	B +	482	HCV-HCC	2	47	40	180	14	46	1.39	79.7	168	5,600

All patients except No.1 were transplanted from living donors. No.1 ~ 15: Blood loss > 5,000ml; No.16 ~ 31: Blood loss < 5,000ml

Hatched boxes: incompatible ABO-blood transplantation; All laboratory data were examined just before surgery.

BW: body weight (kg); LC: liver cirrhosis; HCC: hepatocellular carcinoma; PBC: primary biliary cirrhosis; Plt: platelet; Fib: fibrinogen

た肝臓移植術 31 例である。全 31 例のプロフィールおよび術前の検査値を Table 1 に示す。肝臓移植術においてもっとも出血量が多くなるのは、病的肝（レシピエントの肝）を摘出して移植肝を植え込む（肝静脈および門脈を吻合し、門脈血流を再開する）までの間であり、この間に大量出血が起こると凝固因子が喪失し、門脈血流再開後も出血傾向が持続してさらなる大量出血をまねくこととなる。そこで術中の血液凝固能を経時的に評価するため、術前および肝臓摘出時、門脈血流再開時、門脈血流再開 4 時間後、10 時間後、16 時間後、24 時間後にそれぞれ、術中の迅速検査が可能である血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン値を測定し、術中の凝固能低下の実態および出血量との相関について検討した。また、著明な凝固能低下を認めた場合にはフィブリノゲン製剤（フィブリノゲン-HT<sup>®</sup>）を投与し、出血量および輸血量の変化について検討した。

## 結 果

対象とした肝臓移植術全例を通じて、手術開始から門脈血流再開 24 時間後までの間にもっとも減少幅の大きかった検査値はフィブリノゲン値であった。術前のフィブリノゲン値は  $173 \pm 124 \text{mg/dl}$  (平均  $\pm$  標準偏差) であったが、門脈血流再開時には  $82 \pm 49 \text{mg/dl}$  と手術を通して最低値を示し、術前値との比較で有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。血小板数、PT、APTT 値には有意な変化を認めなかった。

また、術中出血量が 5,000ml 以上の群 ( $n = 15$ ) と 5,000 ml 未満の群 ( $n = 16$ ) で凝固検査値を比較したところ、病的肝摘出後～門脈血流再開 4 時間後までのフィブリノゲン値に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認め、5,000ml 以上の群ではフィブリノゲン最低値の平均が  $75 \text{mg/dl}$  未満であった (Fig. 1)。

さらに、術中の最低フィブリノゲン値が  $75 \text{mg/dl}$  未満の群 ( $n = 15$ ) と  $75 \text{mg/dl}$  以上の群 ( $n = 16$ ) で門

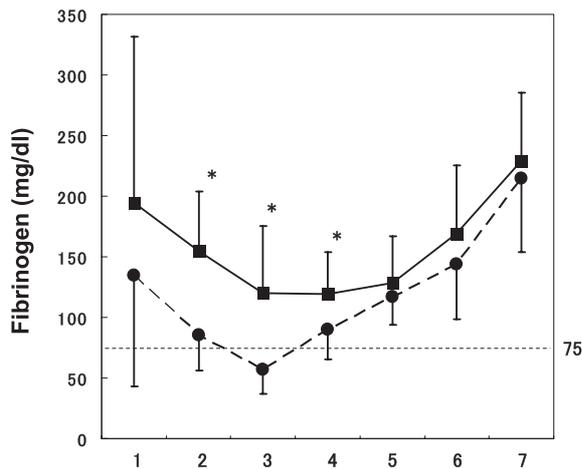


Fig. 1 Time course of fibrinogen level in patients with liver transplantation. 1: before surgery; 2: at removal of the liver; 3: at the beginning of re-establishment of portal circulation; 4: at 4 hours after re-establishment of portal circulation; 5: at 10 hours after re-establishment of portal circulation; 6: at 16 hours after re-establishment of portal circulation; 7: at 24 hours after re-establishment of portal circulation. ■ (—): Patients with a blood loss of < 5,000 ml during surgery (n = 16); ● (---): Patients with a blood loss of > 5,000 ml during surgery (n = 15). The data are presented as the mean  $\pm$  SD. \* $p$  < 0.05 by the unpaired  $t$ -test.

脈血流再開2時間後までの経時的な出血量を比較してみると、門脈血流再開時から1時間後までの出血量は平均で  $1,849 \pm 2,276$  ml vs.  $328 \pm 426$  ml (平均  $\pm$  標準偏差;  $p < 0.01$ )、門脈血流再開1時間後から2時間後までの出血量は平均で  $1,256 \pm 1,257$  ml vs.  $309 \pm 462$  ml ( $p < 0.01$ )と、最低フィブリノゲン値が  $75$  mg/dl 以上の群において有意に出血量が少なかった (Fig. 2)。

以上の結果をもとに当院では2005年8月以降、肝臓移植術中に出血の状況をみながら適宜血液凝固検査を行うこととした。特に、病的肝摘出後から移植肝の植え込みを終了して門脈血流の再開2~4時間後までの間にフィブリノゲン値が  $100$  mg/dl を下回るか、早晚下回ると予想された場合には、フィブリノゲン製剤 (1回2~3g) を投与してフィブリノゲン値を  $150$  mg/dl 以上に保つよう治療を行った。フィブリノゲン製剤の投与量は2~12gで、1症例あたりの平均投与量は  $5.7$  gであった。

フィブリノゲン製剤投与による治療は、肝臓移植術中の出血量および輸血量にどのような変化をもたらしたのであろうか。フィブリノゲン製剤投与群 (2005年8月~2006年12月の全10例) と非投与群 (2004年~2005年7月の全14例) の術中出血量および輸血量を比較した (Fig. 3)。全24例のプロフィールおよび術前の検査値を Table 2 に示す。フィブリノゲン製剤非投与群における出血量が  $9,164 \pm 6,781$  ml (平均  $\pm$  標準偏差)

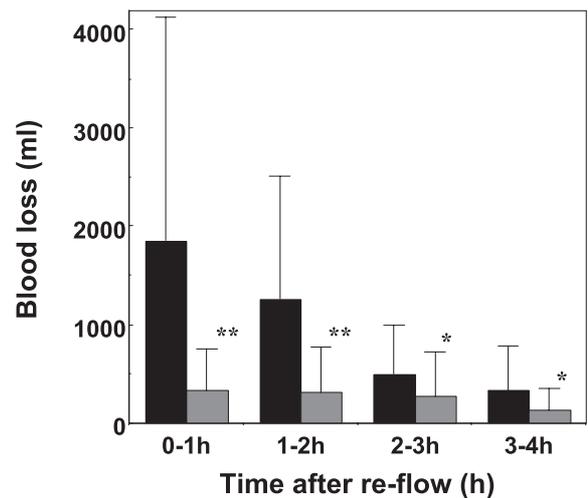


Fig. 2 Volume of blood loss after re-establishment of portal circulation in patients with liver transplantation. Closed bar: Patients with the lowest level of fibrinogen of < 75 mg/dl during surgery (n = 15); hatched bar: Patients with the lowest level of fibrinogen of > 75 mg/dl during surgery (n = 16). The data are presented as the mean  $\pm$  SD. \* $p$  < 0.05; \*\* $p$  < 0.01 by the unpaired  $t$ -test.

であったのに対し、フィブリノゲン製剤投与群では  $6,314 \pm 2,239$  ml と平均で30%ほどの減少を認めた ( $p = 0.21$ )。輸血量では、赤血球製剤が  $22.8 \pm 13.6$  vs.  $18.4 \pm 10.9$  単位と平均で約20%減少 ( $p = 0.40$ )、新鮮凍結血漿が  $35.4 \pm 24.6$  vs.  $19.0 \pm 17.9$  と約46%減少 ( $p = 0.079$ )、血小板製剤が  $30.0 \pm 10.9$  vs.  $10.0 \pm 8.7$  単位と約67%減少 ( $p = 0.00005$ )と、いずれも大幅な減少を認めた。2群間の血液製剤使用額は平均でそれぞれ約60万円と33万円であり、フィブリノゲン製剤投与群で45%の経費削減効果を認めた。

## 考 察

肝臓移植術は技術的に大きな侵襲をとまうだけでなく、凝固因子の産生源を置換する手術であるため、常に大量出血の危険にさらされている。しかし従来、肝臓移植術中の大量出血時に血液凝固検査が行われることはきわめて稀で、濃厚赤血球製剤および新鮮凍結血漿がやみくもに投与されてきた。だがそのような輸血治療では良好な止血は得られておらず、止血を主眼においた輸血治療はなされてこなかったと言えよう。

今回の検討で、肝臓移植術中に出血量が増加して循環血液量に匹敵するほどになると、血中フィブリノゲン値が著明に低下することが明らかとなった。循環血液量に相当するほどの大量出血が起こった場合には、血小板や凝固因子の漏出により希釈性凝固障害の状態に陥りやすい。なかでもいち早く止血可能域を下回るのはフィブリノゲンであることがわかっている<sup>3)</sup>。すなわち、血小板や多くの凝固因子の止血可能最低レベル

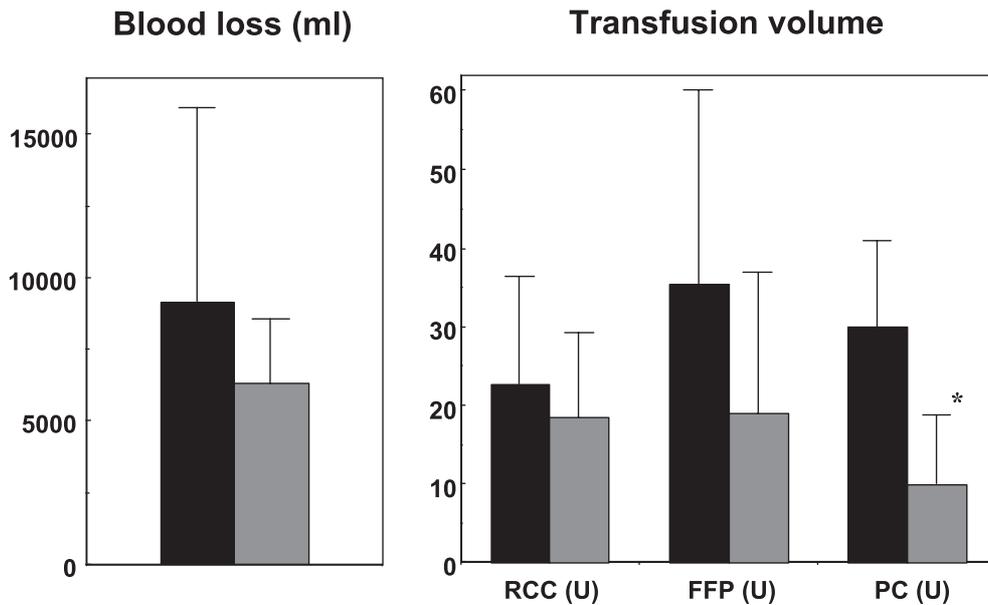


Fig. 3 Volume of blood loss and transfusion during surgery in patients with liver transplantation. Closed bar: Patients who were not given fibrinogen during surgery (n = 14); hatched bar: Patients who were given fibrinogen during surgery (n = 10). The data are presented as the mean  $\pm$  SD. \* $p < 0.05$  by the *t*-test.

Table 2 Patients profile (2) in liver transplantation (2004 ~ 2006)

No.	Sex	Age	BW	Recipient blood type	Donor blood type	Graft volume (g)	Diagnosis	Markers of hepatic injury				Data of Hb, Plt. and coagulation				Total body fluid (ml)	
								T-Bil	GOT	GPT	LDH	Hb	Plt ( $\times 10^3$ )	PT-INR	APTT (%)		Fib (mg/dl)
1	M	58	60	O +	B +	532	HCV-LC	28.7	40	19	150	7.1	40	2.19	46.6	135	4,800
2	F	56	46	O +	AB +	707	PBC	11.6	182	80	176	8.7	61	1.33	73.6	218	3,220
3	M	60	62	A +	A +	710	HCV-HCC	2	78	49	171	11.4	53	1.57	58.9	83	4,960
4	F	58	51	A +	B +	650	HCV-LC	3.6	18	10	160	7.8	58	1.33	63.4	175	3,570
5	F	53	45	B +	B +	679	Fulminant hepatitis	4.6	1,976	1,650	1,093	11.3	70	1.94	60.3	139	3,150
6	M	52	58	A +	A +	712	HBV-HCC	2	57	43	274	12.2	25	1.6	65.1	119	4,640
7	M	59	76	O +	O +	670	HCC	1.1	62	37	248	12.5	86	1.18	83.9	253	6,080
8	F	55	56	A +	A +	900	HCV-LC	22.3	60	31	266	8.5	21	2.41	43	33	3,920
9	M	51	65	O +	B +	524	HBV-HCC	1.7	35	24	208	13	51	1.21	73.8	182	5,200
10	F	49	73	O +	O +	744	HBV-LC	2.9	39	26	175	7.5	21	2.45	35	57	5,110
11	M	56	78	A +	O +	734	HBV-HCC	1.3	41	20	161	12	119	1.15	73.4	376	6,240
12	F	58	58	B +	B +	548	HCV-HCC	3.8	29	12	178	6.7	30	1.84	44.5	58	4,060
13	M	40	75	A +	AB +	588	HBV-LC	5.2	46	30	256	10	29	2.32	46.8	103	6,000
14	M	58	54	B +	B +	634	HCV-HCC	1.8	74	42	285	11.7	52	1.29	66.7	148	4,320
15	M	59	77	A +	O +	536	HCV-LC	1.5	142	141	209	13.7	134	0.96	36.5	191	6,160
16	F	58	50	A +	A +	620	Hepatic failure	28.3	91	49	222	8.1	49	2.18	38.1	95	3,500
17	M	58	70	O +	O +	852	HCV-LC	1.1	90	27	306	11.1	102	1.18	88.5	165	5,600
18	F	50	56	A +	A +	695	HBV-LC	4.7	75	29	178	7.5	33	2.57	43.3	75	3,920
19	F	38	55	A +	A +	1,364	Alcoholic LC	2.9	47	27	278	9.5	31	1.37	60.1	208	3,850
20	F	61	41	A +	A +	587	HCV-LC	2.4	77	43	320	11.8	56	1.31	70.1	175	2,870
21	M	31	56	A +	A +	618	PBC	16.5	150	56	331	8.1	673	1.37	67	429	4,480
22	M	63	54	A +	O +	500	Fulminant hepatitis	32.2	199	75	559	6.1	32	1.16	45.7	132	4,320
23	M	49	67	O +	O +	1,382	HCV-HCC, HA	8.7	59	29	291	8.3	41	1.89	22.9	86	5,360
24	F	49	53	A +	A +	420	PBC	8.3	80	79	201	7	90	1.59	46.2	189	3,710

All patients except No.19 and No.23 were transplanted from living donors.

No.1 ~ 14: Patients not treated with fibrinogen product; No.15 ~ 24: Patients treated with fibrinogen product

Hatched boxes: incompatible ABO-blood transplantation; All laboratory data were examined just before surgery.

BW: body weight (kg); LC: liver cirrhosis; HCC: hepatocellular carcinoma; PBC: primary biliary cirrhosis; HA: hemophilia A; Plt: platelet; Fib: fibrinogen

が正常値の20%であるのに対し、フィブリノゲンは40% (100mg/dl)である。今回の検討でも、術中出血量が5,000mlを超える症例では最低フィブリノゲン値が75mg/dl未満であり、明らかに止血可能域を下回っていた(Fig. 1)。このような低フィブリノゲン血症を主体とする凝固障害の場合には、術野局所に限らず皮下を始めさまざまな部位からじわじわと滲みだすような出血(oozing)が起こり、出血点を特定できない全身性の出血傾向を呈するようになる。この状態に陥ると外科的処置では止血し得ず、止血のための輸血治療が必要不可欠になると考えられる。

フィブリノゲンは凝固反応の最終基質であって他に代償できる因子がないことに加え、血小板が凝集・粘着するために必須のタンパクでもある。したがって血小板数や他の凝固因子濃度がある程度維持されていても、フィブリノゲン値が止血可能域を下回っていると止血不全が起こると考えられる。今回の検討でも、術中に最低フィブリノゲン値が75mg/dlを下回った症例では有意に出血量が増加しており(Fig. 2)、出血傾向を食い止めるためにはフィブリノゲン値の下限を100mg/dlくらいに設定して輸血治療を行うべきであると考えられる<sup>4)</sup>。

以上のように、肝臓移植術のような出血量の多い手術の際にみられる凝固障害の本態は低フィブリノゲン血症であると言っても過言ではないが、これは肝臓移植術に限らず、術中に大量出血をきたした症例すべてに当てはまる病態であると考えられる。従来、低フィブリノゲン血症による出血傾向に対しては新鮮凍結血漿が投与されてきたが、その治療ではすみやかに良好な止血を得られるとは考えにくい。なぜなら新鮮凍結血漿のフィブリノゲン含有濃度は高くなく、しかも容量が多くて(5単位で450ml)投与に時間がかかるため、出血が持続している状況では血中フィブリノゲン値を上げるには至らないと考えられるからである<sup>5)6)</sup>。たとえば新鮮凍結血漿5単位の投与では、まったく出血が起こっていない場合でも患者のフィブリノゲン値を20~40mg/dlほど上げるに過ぎないと考えられる。ましてや、かなり早いペースで相当量の出血が持続している場合には、新鮮凍結血漿のフィブリノゲン濃度上昇効果はほとんどないと言えらる。

大量の出血が持続している状況で、フィブリノゲン値を一気に止血可能レベルまで上げて止血を達成するには、よりフィブリノゲン含有濃度の高い製剤を短時間で投与するしかないと考えられる。その手段はフィブリノゲン製剤もしくはクリオプレシテートの投与であり<sup>7)8)</sup>、実際に欧米ではクリオプレシテートの投与が術後輸血治療のガイドラインに明記されている<sup>9)</sup>。実際に新鮮凍結血漿のみの投与で著明な低フィブリノ

ゲン血症の改善を図ろうとした場合には、多量の循環血漿量負荷および塩分負荷をまねき、病態を悪化させかねないとも考えられる。今回の検討でも、低フィブリノゲン血症が進行した際にフィブリノゲン製剤を投与して治療を行った症例群では総出血量や輸血量が激減しており(Fig. 3)、特に新鮮凍結血漿と血小板製剤の投与量が著明に減っている(50~60%減)ことから、すみやかな低フィブリノゲン血症の改善により止血がはかられたと考えられる。しかし残念ながら現在の我が国では、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はなく、またクリオプレシテートも日本赤十字社からの供給体制はない。したがって当院のように病院負担でフィブリノゲン製剤を使用するか、あるいは院内でクリオプレシテートを作製して使用せざるを得ないのが現状であり<sup>10)</sup>、今後の適切な行政対応が望まれる。

## 結 語

肝臓移植手術時に大量出血や止血困難を認めた際には適宜血中フィブリノゲン値を測定し、100mg/dlを下回っているか早晩下回ると予想された場合には、フィブリノゲン製剤投与を主体とした凝固学的治療をすみやかに行うことによって、出血量および輸血量を大幅に減少させようと考えられた。

## 文 献

- 1) Shaw BW Jr, Wood RP, Stratta RJ, et al: Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. *Arch Surg*, 124: 895—900, 1989.
- 2) Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, et al: Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg*, 196: 556—572, 2003.
- 3) Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analog*, 81: 360—365, 1995.
- 4) 須田竜一郎, 藤本康弘, 山本晃士, 他: 肝移植術中出血量と低フィブリノゲン血症の因果関係に関する検討. *日本外科学会雑誌*, 107: 702, 2006.
- 5) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139—152, 2004.
- 6) Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, et al: The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. *Anaesthesia*, 59: 550—558, 2004.

- 7) Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for non-erythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 94: 773—781, 2001.
- 8) Hardy J-F: Endpoints in clinical trials on transfusion requirements: the need for a structured approach. *Transfusion*, 45: 9S—13S, 2005.
- 9) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. An update report by the American Society for Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. *Anesthesiology*, 105: 198—208, 2006.
- 10) 山本晃士：大量出血（希釈性凝固障害）に対する輸血療法. 医学のあゆみ「周術期輸血療法 UPDATE」, 224 : 205—209, 2008.

## EFFICIENT HEMOSTATIC THERAPY USING FIBRINOGEN PRODUCT IN LIVER TRANSPLANTATION

Koji Yamamoto<sup>1)</sup>, Ryosuke Kikuchi<sup>1)</sup>, Keiko Hanai<sup>1)</sup>, Tomomi Narita<sup>1)</sup>, Chiaki Kato<sup>1)</sup>, Shuji Shibayama<sup>1)</sup>, Taro Nakamura<sup>2)</sup>, Yasuhiro Fujimoto<sup>3)</sup>, Tetsuya Kiuchi<sup>2)</sup> and Junki Takamatsu<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Gastroenterological Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

### Abstract:

**Background:** Surgery for liver transplantation may be accompanied by massive bleeding and often requires large amounts of blood transfusion. This may result from coagulopathy due to liver dysfunction, which leads to the decreased expression of some coagulant proteins and to a low platelet count. This study analyzed coagulopathy during surgery and examined the hemostatic efficacy of fibrinogen product in massive bleeding in patients undergoing liver transplantation.

**Patients and Methods:** We analyzed several hemostatic parameters, including platelet count, PT, APTT, and fibrinogen during surgery in 31 patients from 2003 to 2005. When massive bleeding occurred, we administered fibrinogen product to the patient and evaluated its hemostatic efficacy by counting blood loss volume and amounts of blood transfusion in comparison with cases treated without fibrinogen.

**Results:** The lowest level of fibrinogen ( $82 \pm 49$  mg/dl) was observed at the re-establishment of portal circulation. Patients whose total blood loss was more than 5 liters, showed significantly lower levels of fibrinogen during 4 hours after the re-establishment of portal circulation. Blood loss during 2 hours after re-establishment in patients with the lowest fibrinogen level of  $>75$  mg/dl was significantly reduced when compared with patients showing  $<75$  mg/dl. Finally, we observed decreases in blood loss (30% decrease) and transfusion volume (20% decrease in RCC, 50% in FFP, 60% in PC) in patients treated with fibrinogen product in comparison with control cases.

**Conclusion:** Coagulation tests should be performed during liver transplantation. When patients show severe hypofibrinogenemia (i.e.  $<100$  mg/dl), administration of fibrinogen product should be effective in establishing hemostasis, and therefore in reducing blood loss and transfusion volume.

### Keywords:

liver transplantation, massive bleeding, coagulopathy, hypofibrinogenemia, transfusion volume