

術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療

—クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討—

山本 晃士¹⁾ 西脇 公俊²⁾ 加藤 千秋¹⁾ 花井 慶子¹⁾ 菊地 良介¹⁾
 柴山 修司¹⁾ 椰野 正人³⁾ 木内 哲也⁴⁾ 上田 裕一⁵⁾ 高松 純樹¹⁾

＜背景・目的＞手術関連死亡の最大原因は術中の大量出血であるが、その背景には外科的手技による止血が不可能な希釈性凝固障害という病態が存在する。したがって術中の大量出血を未然に防ぐには止血のための輸血治療が必要であり、その治療指針の確立が急務である。＜方法・結果＞術中の大量出血・大量輸血症例を後方視的に調査した結果、その60%強を胸部大動脈瘤手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術が占めていた。術中大量出血の背景にある止血不全の主要因は、出血量の増加にともなう凝固因子（特にフィブリノゲン）の喪失、枯渇であると考えられた。そこで上記症例の手術中に起こった低フィブリノゲン血症に対し、クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行ったところ、速やかなフィブリノゲン値の上昇と止血の改善、および術中出血量・輸血量の顕著な減少（平均で30～40%減）を認めた。＜結論＞術中の出血量増加時には、フィブリノゲン値を確認した上で速やかにフィブリノゲン濃縮製剤を投与することが、大量出血・大量輸血を未然に防ぎ、手術患者の予後改善に大きく貢献するとともに、血液製剤の使用削減・有効利用につながると考えられた。

キーワード：大量出血、希釈性凝固障害、低フィブリノゲン血症、胸部大動脈瘤、肝臓移植術

緒 言

手術関連死亡の最大の原因は術中の大量出血である。大量出血時には循環血液量の維持や赤血球輸血が重要であることは言うまでもないが、希釈性凝固障害が引き起こす止血不全に対する治療が大量出血を未然に防ぐ鍵となる¹⁾²⁾。従来、術中の大量出血および止血不全に対しては新鮮凍結血漿および濃厚血小板製剤の投与が標準的な治療であったが、その効果は不十分であることが多く、止血のための真に有効な輸血治療の確立が急務である。本研究はまず術中大量出血時の止血不全の病態機序を解明するため、術中に大量出血をきたすことの多い基礎疾患・術式について後方視的な調査を行い、術中の止血・凝固能を詳細に解析した。その上で、新鮮凍結血漿投与に替わる新たな治療としてクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行い、凝固検査値および止血の改善度、術中の出血量・輸血量、患者の予後等に及ぼす影響を検討した。以上を通じて、術中大量出血時における止血の

ための輸血指針を提言したい。

方 法

まず術中の大量出血症例の実態を把握するため、当院において2005年1月から2006年12月までの2年間、術中に4,000ml以上の大量出血をきたした症例、および濃厚赤血球製剤20単位以上の大量輸血を行った症例のカルテ調査を行った。調査項目は、年齢・性別、疾患名、術式、術前状態、出血量、輸血量、術前・術中の血液凝固検査データ、生命予後などである。

次に、上記の検討によって明らかとなった術中大量出血をきたしやすい基礎疾患・術式について、術中出血量の増加時における凝固能の変化を解析し、止血不全に至る要因につき検討した。具体的には、胸部大動脈瘤症例、肝臓移植術症例、肝臓癌・肝門部癌症例において、循環血液量に相当するほどの大量出血をきたした場合、一定の時間間隔でヘモグロビン値および血小板数測定と血液凝固検査（PT, APTT, フィブリノ

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麻酔科

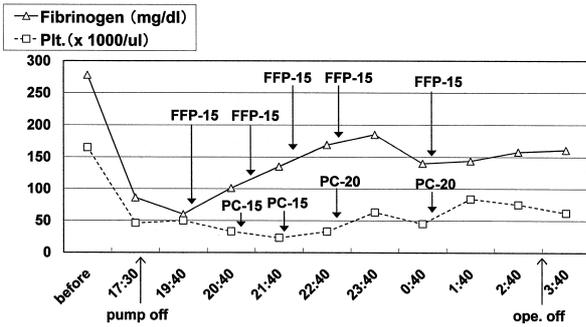
3) 名古屋大学医学部附属病院腫瘍外科

4) 名古屋大学医学部附属病院移植外科

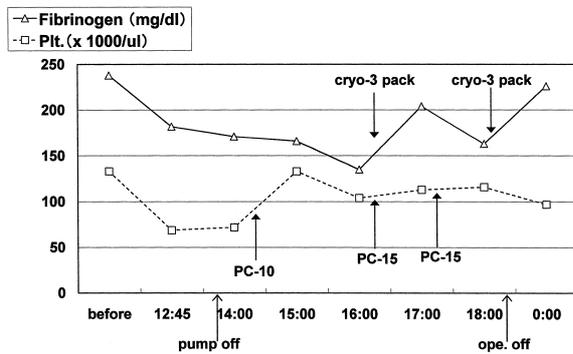
5) 名古屋大学医学部附属病院胸部外科

〔受付日：2009年3月31日、受理日：2009年8月12日〕

A A patient treated with fresh frozen plasma
(71-year-old woman with dissecting thoracic aortic aneurysm)



B A patient treated with cryoprecipitate
(72-year-old man with ascending thoracic aortic aneurysm)



C A patient treated with fibrinogen concentrate
(64-year-old man with thoracic and abdominal aortic aneurysm)

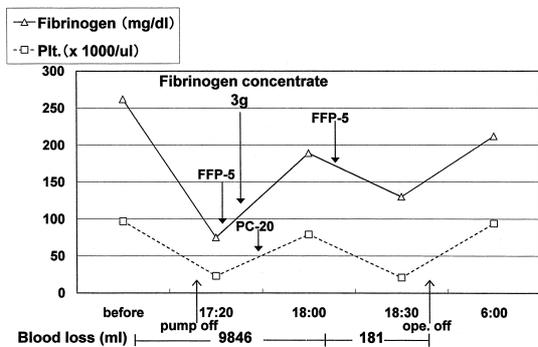


Fig. 1 Time course of fibrinogen levels and platelet counts during surgery in patients with thoracic aortic aneurysm. A: a case treated with fresh frozen plasma as hemostatic therapy; B: a case treated with cryoprecipitate (cryo); C: a case treated with fibrinogen concentrate. FFP: fresh frozen plasma (units); PC: platelet concentrate (units); Plt.: platelet counts; before: before operation; ope. off: the end of operation.

ゲン値の測定)を行った。止血のための輸血治療としてまず新鮮凍結血漿や濃厚血小板製剤の投与を行い、凝固検査値および実際の止血の改善度を評価した。そして止血に難渋するような全身性の出血傾向を認めた場合には、凝固検査値を確認した上でクリオプレシピテート製剤(当院輸血部にてあらかじめ新鮮凍結血漿

5単位製剤より作製し-40℃で保存しておいたもの)を3パック(新鮮凍結血漿15単位分)もしくはフィブリノゲン濃縮製剤(フィブリノゲン-HT®)3gの投与を行い、その後の出血量と血小板数・血液凝固能(PT, APTT, フィブリノゲン値)の変化、および実際の止血の改善度について検討した。フィブリノゲン補充効果の高いこれらの製剤を投与することで、術中の大量出血を食い止めることができるかどうか、血液検査値の評価も含めて新鮮凍結血漿投与の場合との比較検討を行った。なお、肝臓移植術の一部症例では2005年8月より術中にフィブリノゲン濃縮製剤を使用している³⁾。

2008年からは、胸部外科手術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌手術症例において術中の出血量増加時に血中フィブリノゲン値の即時評価を行い、低フィブリノゲン血症を認めた場合にはすみやかにフィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充治療を積極的に行って、その止血効果を検討した。この新たな止血治療が各手術における出血量・輸血量の増減に及ぼす効果について、出血量に応じて迅速にフィブリノゲン値測定およびフィブリノゲン補充を行っていなかった2007年までの実態と比較検討した。

なお本研究の実施に際しては、手術中の止血治療として保険適応のないフィブリノゲン濃縮製剤を投与することについて院内倫理委員会の承認を得た。また、本研究の対象となる可能性のある手術予定の患者に対しては、あらかじめ大量出血が起こる可能性について説明し、その際の治療としてクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤を投与することがある旨を話し、書面での同意を取得した。

結 果

2005年から2006年の2年間に83例の術中大量出血(4,000ml以上)もしくは大量輸血(赤血球製剤20単位以上)症例を認めたが、そのうち特に多かったのは胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術(24例:29%)、肝臓移植術(14例:17%)、肝臓癌・肝門部癌切除術(14例:17%)の3つであり、次いで心臓弁膜症(9例:11%)、産婦人科手術(3例)、腎臓癌摘出術(2例)であった。手術症例の術前の血液凝固検査値を見てみると、胸部大動脈瘤症例では約3分の2の症例でFDPおよびD-dimerの軽度~中等度上昇を認めた。また肝硬変を背景とする肝臓移植術、肝臓癌摘出術症例のほとんどで血小板数の低下、PTの延長(60%未満)およびフィブリノゲン値の低下(150mg/dl以下)を認めた。しかし、止血目的の輸血治療の必要性を判断するのに必要な凝固検査が術中に行われていた症例はごく一部であり、一般的には行われていないことが明らかとなった。術中大量出血症例においては、フィブリノゲン値を術中

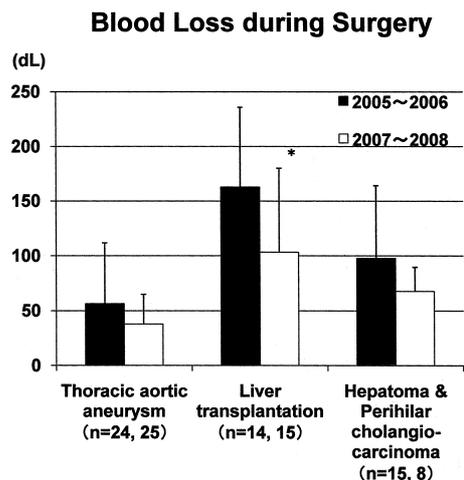


Fig. 2 Volume of blood loss during surgery in cases with massive hemorrhage (> 4,000ml) or massive transfusion (> RCC 20U). We performed a comparative analysis (2005 ~ 2006 vs. 2007 ~ 2008) in patients with thoracic aortic aneurysm (n = 24 in 2005 ~ 2006, n = 25 in 2007 ~ 2008), liver transplantation (n = 14 in 2005 ~ 2006, n = 15 in 2007 ~ 2008), and hepatoma/perihilar cholangiocarcinoma (n = 15 in 2005 ~ 2006, n = 8 in 2007 ~ 2008). Closed bars: cases in 2005 ~ 2006; Open bars: cases in 2007 ~ 2008. The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ (by unpaired *t*-test).

に測定した症例 (全 83 例中 28 例) の約 90% で 150 mg/dl 以下, 約 60% で 100mg/dl 以下を示しており, 極度の低フィブリノゲン血症が止血不全の要因であると考えられた。

次に, 胸部大動脈瘤手術症例において術中の出血量増加時における止血凝固能の変化を評価するため, 人工心肺離脱 1 時間前から 1 時間ごとに血小板数の測定および血液凝固検査を行った。術中に 4,000ml を超える出血をきたした場合, ほとんどの症例で血小板数は 50,000/ μ l 以下に減少 (13 例中 12 例), フィブリノゲン値は 150mg/dl 以下に低下 (13 例中 11 例) しており, PT の最低値は平均で 23.6% と著明な出血傾向を認めた。止血のために血小板製剤, 新鮮凍結血漿の輸血が行われた, 代表的な 1 症例の検査値の推移を示す (Fig. 1A)。大量の血小板製剤, 新鮮凍結血漿の輸血にもかかわらず血小板数やフィブリノゲン値はすみやかに改善せず, 良好な止血が得られずに長時間を止血に要した。一方, 出血量の増加時にフィブリノゲン値の低下 (150mg/dl 以下) を認めた際, クリオプレシテート 3 パック (新鮮凍結血漿 15 単位分) もしくはフィブリノゲン濃縮製剤 3g の投与を行った症例の検査値の推移を示す (Fig. 1B, C)。この治療によってフィブリノゲン値は 60~100 mg/dl ほど上昇し, それとともに止血は良好となった。Fig. 1C に示すように, フィブリノゲン値が一気に止血レベルまで上昇したことによりほぼ止血は達成され,

さらなる出血量の増加を防ぐことができた。

このような新たな止血治療が, 術中の出血量および輸血量に及ぼす影響について解析した。術中大量出血をきたしやすい代表的な手術である胸部大動脈瘤手術, 肝臓移植術, 肝臓癌・肝門部癌摘出術において, 4,000 ml 以上の術中大量出血を認めたか, あるいは赤血球製剤 20 単位以上の大量輸血を行った症例を取り上げ, 術中の止血治療としては新鮮凍結血漿の投与が一般的であった 2005~2006 年と, ほとんどのケースでクリオプレシテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤によるフィブリノゲン補充を行った 2007 年~2008 年とで術中の平均出血量・輸血量を比較検討した。

まず術中出血量について見ると (Fig. 2), 2007~2008 年の胸部大動脈瘤手術 25 例 (うちクリオプレシテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 21 例) の 1 例平均出血量は 3,764ml で, 2005~2006 年 (24 例) の 1 例平均 5,647ml と比べて約 33% 減少していた。同様に 2007~2008 年の肝臓移植術 15 例 (うちフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 14 例) の平均出血量は 10,330 ml で, 2005~2006 年 (14 例) の平均 16,280ml と比べて 37% の減少であり, 肝臓癌・肝門部癌切除術では 2007~2008 年の 8 例 (うちフィブリノゲン濃縮製剤投与症例は 6 例) の平均出血量が 6,796ml で, 2005~2006 年 (15 例) の平均 9,782ml と比べて 31% の減少と, 3 つの手術とも顕著な減少を認めている。

上記の大量出血・大量輸血症例における術中輸血量について解析してみると (Fig. 3), 2007~2008 年の胸部大動脈瘤手術 25 例での 1 例平均は赤血球製剤 (RCC) 32.6 単位, 新鮮凍結血漿 (FFP) 46.1 単位, 血小板製剤 (PC) 37.2 単位であり, 1 例当たりの血液製剤平均使用量は 2005~2006 年 (24 例) の平均 (RCC 39.7 単位, FFP 62.5 単位, PC 47.7 単位) と比べて 23% の減少であった。肝臓移植術では 2007~2008 年 (15 例) の 1 例平均輸血量が RCC 18.8 単位, FFP 16.1 単位, PC 10.3 単位であり, 2005~2006 年 (14 例) の平均 (RCC 53.6 単位, FFP 47.1 単位, PC 34.6 単位) と比べて 1 例当たり 67% 減と著明に減少していた。肝臓癌・肝門部癌摘出術においては 2007~2008 年 (8 例) の 1 例平均輸血量が RCC 16.5 単位, FFP 25.3 単位, PC 3.8 単位であり, 2005~2006 年 (15 例) の平均 (RCC 34.4 単位, FFP 29.7 単位, PC 15.3 単位) と比べて 1 例当たり 43% の減少であった。

2007 年は術中のフィブリノゲン補充治療としてクリオプレシテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行ったが, クリオプレシテート中に含まれるフィブリノゲン量を測定したところ, 新鮮凍結血漿 5 単位製剤間でのばらつきが大きく (n=10; 平均値 658 mg, 最低値 423mg, 最高値 749mg), クリオプレシ

Number of transfusion units used during surgery

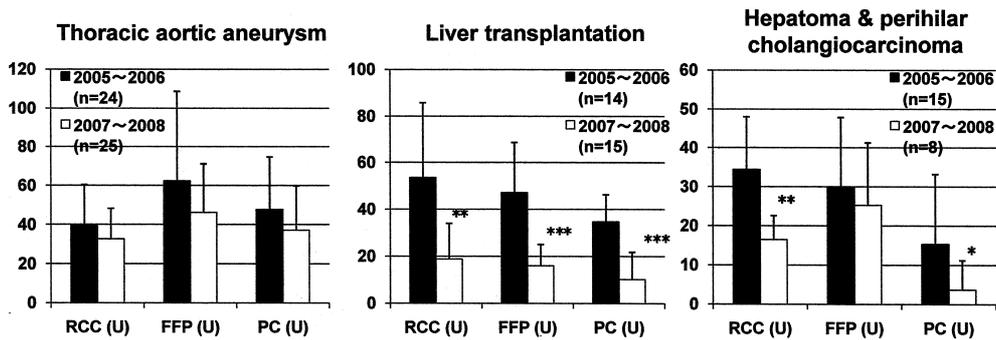


Fig. 3 Transfusion units during surgery in cases with massive hemorrhage (> 4,000ml) or massive transfusion (> RCC 20U). We performed a comparative analysis (2005~2006 vs. 2007 ~ 2008) in patients with thoracic aortic aneurysm (n=24 and 25), liver transplantation (n=14 and 15), and hepatoma/perihilar cholangiocarcinoma (n=15 and 8). Closed bars: cases in 2005~2006; Open bars: cases in 2007~2008. The data are presented as the mean ± SD. **p*<0.05; ***p*<0.001; ****p*<0.0001 (by unpaired *t*-test).

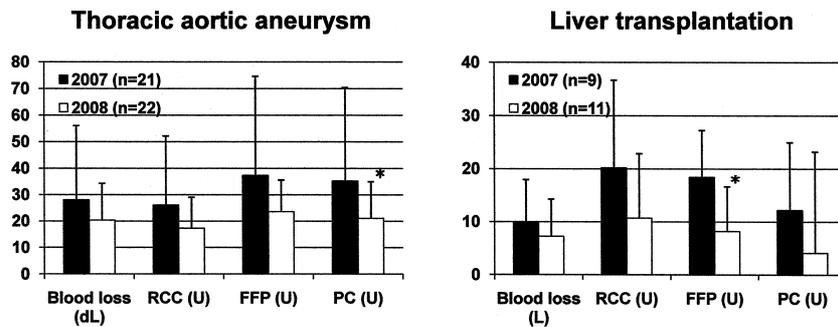


Fig. 4 Volume of blood loss and number of transfusion units during surgery in cases treated with fibrinogen concentrate. We performed a comparative analysis (2007 vs. 2008) in patients with thoracic aortic aneurysm (n = 21 and 22) and liver transplantation (n = 9 and 11). Closed bars: cases in 2007; Open bars: cases in 2008. The data are presented as the mean ± SD. * *p* < 0.05 (by unpaired *t*-test).

テート3パック(新鮮凍結血漿15単位分)の投与ではフィブリノゲン濃縮製剤3gの投与に比べて、血中フィブリノゲン値の上昇度が鈍い傾向を認めた。そこで2008年は術中の低フィブリノゲン血症に対し、原則としてフィブリノゲン濃縮製剤を投与することとした。術中の出血量が1,500~2,000mlに達した時点でただちにフィブリノゲン値を測定し、150mg/dlを下回っているか、それを下回る勢いで出血が続いていると判断された場合には、フィブリノゲン濃縮製剤3gの投与を行い、不十分なら再投与するという、より積極的なフィブリノゲン補充を行った。胸部外科手術および肝臓移植術の術中にフィブリノゲン濃縮製剤の投与を行った全症例における平均出血量・輸血量について、2007年と2008年の比較検討結果を示す(Fig. 4)。2008年の胸部外科手術22例(うち胸部大動脈瘤17例)での術中平均出血量は2,033mlで、2007年(21例、うち胸部大動脈瘤

19例)の平均2,804mlと比べて27%の減少を認めた。1例当たりの平均輸血量は2008年がRCC17.3単位、FFP23.6単位、PC21.1単位で、2007年(RCC26.1単位、FFP37.3単位、PC35.2単位)と比べて37%の減少であった。一方、2008年の肝臓移植術11例での術中平均出血量は7,252mlで、2007年(9例)の平均9,873mlと比べて27%の減少であり、1例当たりの平均輸血量も2008年はRCC10.7単位、FFP8.2単位、PC4.1単位で、2007年(RCC20.2単位、FFP18.4単位、PC12.2単位)と比べて55%の著明な減少を認めた。なお、2008年にフィブリノゲン濃縮製剤を術中投与した全54例(肝臓、肝門部癌等の消化器外科症例、血管外科症例を含む)における本製剤の総投与量は253g(1例平均4.7g)であった。

最後に、術中のクリオプレシピレートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与が手術患者の予後に与える影響を検討した。術中の大量出血が原因と考えられた術後

2週間以内の早期死亡症例数は、2007年が1例（胸部解離性大動脈瘤）、2008年は2例（胸腹部大動脈瘤、胆嚢癌）で、両製剤の投与を行っていないなかった2006年までの4分の1程度に減少した。

考 察

本研究により、術中に大量出血をきたしやすい患者の基礎疾患および術式として、胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術が代表的なものであることが明らかとなった。その原因として、胸部大動脈瘤症例では瘤局所における線溶亢進を主体とした消費性凝固障害（サイレントDIC）および出血量増加による凝固因子の漏出、枯渇が考えられた。また肝硬変を背景とした肝臓癌および肝臓移植術症例では、血小板減少および凝固因子の産生低下と、臓器自体の易出血性が出血傾向をまねいていると推測された。術中の大量出血時に凝固検査が行われている症例は非常に少なく、大量出血時に起こる希釈性凝固障害の評価およびそれに対する適切な止血治療が行われているとは言い難い現状であることが明らかとなった。

術中大量出血をきたした症例では、フィブリノゲン値が150mg/dlを下回ってくるとoozingを主体とする全身性の出血傾向が現れ、外科的処置では止血不可能となる。血小板の凝集にはフィブリノゲンが必須であることから、術中大量出血時に起こる希釈性凝固障害および止血不全の本態は高度な低フィブリノゲン血症であると考えられた。血液製剤の使用指針では、新鮮凍結血漿の投与基準はフィブリノゲン値100mg/dl以下とされているが、術中出血が持続している場合、検体採取時と検査結果確認時には30分～1時間近い時間差があると考えられ、術野における止血不全が始まっている時点でのフィブリノゲン値は150mg/dl前後であると予想される。したがって、実際の製剤投与時には測定結果よりさらに低フィブリノゲン血症が進行していると考えられるため、止血のためのフィブリノゲン補充治療はフィブリノゲン値100mg/dl以下での開始では遅く、150mg/dlを目安に行うのが適切であると言えよう。出血が持続している状況で血中フィブリノゲン値を一気に止血可能域（150～200mg/dl以上）に上げるためには、含有するフィブリノゲン濃度がけっして高くない上に溶解から投与完了まで長時間を要する新鮮凍結血漿の投与は不適切かつ不十分であり⁴⁾⁵⁾、フィブリノゲンを高濃度に含有する製剤を短時間で投与することが必要であると考えられた⁶⁾⁷⁾。肝臓移植症例では血中ADAMTS13が著減してlarge multimer vWFによる血小板血栓形成が臓器障害を招く恐れがあり、新鮮凍結血漿の投与が有益である可能性もあるが、術中の

新鮮凍結血漿投与という短期的なADAMTS13補充が肝臓移植患者の術後予後に影響するかどうかについては、今後の検討を待つべきであろう。

クリオプレシピテートとフィブリノゲン濃縮製剤を比較すると、ウイルス不活化処理の有無、備蓄量の確保、フィブリノゲン含有量などから総合的に考えて、フィブリノゲン濃縮製剤の使用が推奨される。海外では術中の低フィブリノゲン血症に対し、米国ではクリオプレシピテートが⁸⁾、また欧州ではフィブリノゲン濃縮製剤の投与が推奨されており⁹⁾¹⁰⁾、いずれも供給体制が確立している。我が国でも一刻も早く、術中大量出血時の低フィブリノゲン血症に対してフィブリノゲン濃縮製剤が使用できるよう、厚生労働省および日本赤十字社へ働きかけが必要であると考えられる。

本研究により、術中の出血量増加時に適宜フィブリノゲン値を測定し、低フィブリノゲン血症に対してはクリオプレシピテートもしくはフィブリノゲン濃縮製剤を投与して積極的にフィブリノゲン補充を行うことが、止血のための輸血治療として非常に有効であることが明らかとなった。両製剤の使用は術中出血量・輸血量を大幅に減少させて手術患者の予後の改善に大きく寄与するとともに、血液製剤使用量の大幅な削減にも貢献しうると考えられる。

結 語

最後に、以下の治療指針を提言する。

「術中大量出血を防ぐ、止血のための輸血指針」

1. 術中大量出血をきたしやすい手術（胸部大動脈瘤に対する人工血管置換術、肝臓移植術、肝臓癌・肝門部癌切除術、産科緊急手術など）では、大量出血の可能性を常に念頭に置き、適宜、止血・凝固検査（血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン値の測定）を行う。

2. 術中に循環血液量の50%を超える出血（1,500～2,000ml程度）を認めるか、それに迫る急激な出血が起こった場合、あるいはウージングのような限局しない出血傾向を認めた場合には、すみやかに血算・凝固検査を行う。（検査部は24時間の凝固検査体制を整えるとともに、手術室からの凝固検査用検体に対して、搬送および検査自体を最優先で迅速に対応する。）

3. 低フィブリノゲン血症（<100～150mg/dl）を認めるか（製剤投与の頃には）それに近づく判断した場合には、

①フィブリノゲン濃縮製剤（3g程度）

（それが入手できない場合には）

②クリオプレシピテート（3～4パック：新鮮凍結血漿15～20単位分、ABO同型かAB型）

の投与によって一気にフィブリノゲン値の上昇（>150～200mg/dl）を図る。

(投与後にも適宜凝固検査を行い, 不十分なら再投与する.)

4. 出血の速度が緩やかな場合には, 新鮮凍結血漿での対応も可.

5. 血小板減少 (<50,000/ μ l) に対しても, 原則として低フィブリノゲン血症を改善させた上で適宜血小板輸血を行う.

文 献

- 1) 高松純樹: 周術期における輸血療法—総論. 医学のあゆみ「周術期輸血療法 UP DATE」, 224: 183—189, 2008.
- 2) 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 UP DATE」, 224: 205—209, 2008.
- 3) 山本晃士, 菊地良介, 花井慶子, 他: 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. 日本輸血細胞治療学会誌, 54: 619—624, 2008.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Weinkove R, Rangarajan S: Fibrinogen concentrate for acquired hypofibrinogaemic states. *Transfus Med*, 18: 151—157, 2008.
- 8) 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.
- 9) Danés AF, Cuenca LG, Bueno SR, et al: Efficacy and tolerability of human fibrinogen concentrate administration to patients with acquired fibrinogen deficiency and active or in high-risk severe bleeding. *Vox Sang*, 94: 221—226, 2008.
- 10) Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, et al: Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769—773, 2008.

CLINICAL USE OF CRYOPRECIPITATE OR FIBRINOGEN CONCENTRATE TO PREVENT MASSIVE HEMORRHAGE DURING SURGERY

Koji Yamamoto¹⁾, Kimitoshi Nishiwaki²⁾, Chiaki Kato¹⁾, Keiko Hanai¹⁾, Ryosuke Kikuchi¹⁾,
Shuji Shibayama¹⁾, Masato Nagino³⁾, Tetsuya Kiuchi⁴⁾, Yuichi Ueda⁵⁾ and Junki Takamatsu¹⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

²⁾Department of Anesthesia, Nagoya University Hospital

³⁾Department of Surgery, Nagoya University Hospital

⁴⁾Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital

⁵⁾Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Hospital

Abstract:

Background: Massive hemorrhage during surgery often results from diluted coagulopathy due to loss of coagulation factors (e.g. fibrinogen), especially in cases of thoracic aortic aneurysm, liver transplantation, and hepatoma/perihilar cholangiocarcinoma. The most important issue in preventing massive hemorrhage during surgery is transfusion therapy for hemostasis. This study analyzed the hemostatic efficacy of cryoprecipitate or fibrinogen concentrate during surgery when massive bleeding occurred.

Patients and Methods: When massive hemorrhage occurred in cases of thoracic aortic aneurysm, liver transplantation, and hepatoma/perihilar cholangiocarcinoma, we measured the fibrinogen level in plasma, and administered cryoprecipitate or fibrinogen concentrate to the patient when the fibrinogen level was below 150 mg/dl (in 2007~2008). The hemostatic efficacy of this treatment was evaluated by counting the volume of blood loss and number of transfusion units in comparison with cases of treatment with fresh frozen plasma (in 2005~2006).

Results: We observed a rapid increase in plasma fibrinogen level and subsequent improvement in hemostasis after cryoprecipitate or fibrinogen concentrate was administered. The average blood loss decreased by 30% and the average number of transfusion units was reduced about 30% to 60% when those agents were given to patients with severe hypofibrinogenemia during surgery. The number of cases of early death due to massive hemorrhage during surgery decreased by 75% in 2007~2008 when fibrinogen concentrate was used.

Conclusion: In patients showing hypofibrinogenemia (i.e. <150 mg/dl) during surgery, administration of fibrinogen concentrate should be effective in establishing hemostasis, and therefore in reducing blood loss and transfusion volume. This treatment should help to improve the prognosis of patients in surgery, and also to decrease the use of blood products.

Keywords:

massive hemorrhage, diluted coagulopathy, hypofibrinogenemia, thoracic aortic aneurysm, liver transplantation