

脳死肝移植時のフィブリノゲン製剤使用による術中出血量 と輸血使用量に関する検討

上床 貴代¹⁾ 早瀬 英子¹⁾³⁾ 加畑 馨²⁾³⁾ 橋本 大吾³⁾ 伊藤 誠¹⁾
 魚住 諒¹⁾ 林 泰弘¹⁾ 杉田 純一³⁾ 腰塚 靖之⁴⁾ 後藤 了一⁴⁾
 渡邊 千秋¹⁾ 秋沢 宏次¹⁾ 嶋村 剛⁵⁾ 清水 力¹⁾ 豊嶋 崇徳¹⁾³⁾

＜背景＞肝移植患者は、凝固障害によりしばしば大量出血をきたし、大量の輸血製剤が必要となる。肝移植時のフィブリノゲン製剤の使用で輸血使用量が減少したとの報告があり¹⁾、当院でも2012年より脳死肝移植でのフィブリノゲン製剤の使用を導入した。今回、脳死肝移植でのフィブリノゲン製剤の使用による術中出血量と輸血使用量について検討した。＜対象＞2001年2月から2016年8月の間に当院で脳死肝移植を施行した成人44例を対象とし、フィブリノゲン製剤非投与群25例、投与群19例で術中出血量、輸血使用量の比較検討を行った。また、術中出血量が循環血液量を超えた症例33例（非投与群16例、投与群17例）で同様に検討を行った。＜結果＞全症例での比較では両群で術中出血量、輸血使用量に有意差は認めなかった。循環血液量以上の出血を来した33例でサブ解析を施行したところ、投与群で術中出血量が有意に減少した。輸血使用量は投与群において濃厚血小板の使用量が有意に減少し、赤血球液、新鮮凍結血漿は減少傾向が認められた。＜結論＞脳死肝移植ではフィブリノゲン製剤の使用により大量出血を抑制し、輸血使用量を削減できると考えられた。

キーワード：フィブリノゲン製剤，脳死肝移植，術中出血量，輸血使用量

緒 言

2010年に臓器移植法改正法が施行され、脳死下での肝移植の件数は年々増加している²⁾。当院では2001年から脳死肝移植を行っており、2016年8月までに45例（うち小児1例）の脳死肝移植を実施している。肝移植を受ける患者は、末期の肝不全による凝固因子欠乏を伴っているうえに、術中の大量の補液や赤血球液(RBC)の投与により希釈性凝固障害を伴う場合があり、しばしば大量出血をきたす。脳死肝移植では、脳死ドナーが発生しレシピエントが決定次第臨時手術となるため、24時間365日体制で大量の輸血製剤の準備を行わなければならない。近年、大量出血の際にフィブリノゲン製剤の投与により出血量を抑制できるとの報告³⁾⁴⁾が心臓血管外科や産科領域等でなされており、肝移植においてもフィブリノゲン製剤の使用により輸血使用量減少に貢献したとの報告¹⁾があることから、当院においても患者の同意のもと2012年より脳死肝移植での術

中フィブリノゲン製剤の使用が導入された。尚、本研究は当院の倫理審査委員会の承認(自主臨床研究番号：017-0204)を得ている。今回、脳死肝移植におけるフィブリノゲン製剤使用による術中出血量、術中輸血使用量を比較し、フィブリノゲン製剤の有用性を検討した。

対象および方法

2001年2月から2016年8月にかけて当院で脳死肝移植術を施行された成人44例を対象とした。当院では肝移植において手術中に1～2時間おきに末梢血検査や凝固検査を行っており、その検査結果によって出血のコントロールを図っている。脳死肝移植においては2012年よりフィブリノゲン製剤の使用が導入され、プロトロンビン時間(PT)が正常範囲内であるにも関わらずフィブリノゲン値が100～150mg/dlを下回る場合や術野からoozingが止まらない場合、術者が出血状況を判断した上でフィブリノゲン製剤(フィブリノゲン-HT[®])

1) 北海道大学病院検査・輸血部
 2) 北海道大学病院臨床研究開発センター
 3) 北海道大学大学院医学研究院内科学分野血液内科学教室
 4) 北海道大学病院消化器外科I
 5) 北海道大学病院臓器移植医療部

〔受付日：2018年2月1日，受理日：2018年5月18日〕

表1 脳死肝移植患者の背景および術前検査値

		非投与群 (n=25) 中央値	投与群 (n=19) 中央値	P 値
年齢 (歳)		47 (22 ~ 64)	56 (20 ~ 67)	<0.05
性別				
	男性	9 (36%)	15 (79%)	NT
	女性	16 (64%)	4 (21%)	NT
体重 (kg)		52 (40 ~ 87)	68 (42 ~ 88)	<0.05
術前検査値				
	AST (U/l)	51	41	0.470
	ALT (U/l)	32	27	0.184
	LDH (U/l)	242	223	0.586
	T-Bil (mg/dl)	13.1	8.2	0.915
	APTT (秒)	44.3	52.3	0.052
	PT-INR	1.5	1.6	0.349
	フィブリノゲン (mg/dl)	160	163	0.794
	Hb (g/dl)	8.4	8.2	0.107
	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	5.9	4.3	<0.05
MELD score		23	23	0.627

検査結果は手術当日の術前検査結果の中央値を示す。() 内は範囲を示す。非投与群：フィブリノゲン製剤非使用患者群。投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群。T-Bil：総ビリルビン Hb：ヘモグロビン。MELD score：Model for End-Stage Liver Disease score。NT：Not tested。Mann-Whitney の U 検定。

有意水準： $p < 0.05$

を1回2~3g投与している。フィブリノゲン製剤非投与群（以下非投与群）25例、フィブリノゲン製剤投与群（以下投与群）19例に分類し、術中出血量と輸血使用量の比較検討を行った。統計学的解析はMann-WhitneyのU検定を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。また、フィブリノゲン製剤の至適投与時期や投与量を明らかにするために、投与群におけるフィブリノゲン製剤投与前後でのフィブリノゲン値や投与量と術中出血量との関連性を検討した。

結 果

全レシピエントの背景、術前検査結果を表1に示す。非投与群、投与群での術前検査値の比較では、血小板数のみ有意差を認め、他の全ての検査項目では両群に有意差は認められなかった（表1）。また、肝疾患の重症度の指標としてModel for End-Stage Liver Disease score (MELD score)も両群で有意差は認められなかった（表1）。

全44症例で術中出血量を非投与群、投与群に分けて解析したところ、2群間で有意差を認めなかった（ $p = 0.859$ ）。輸血使用量も全ての製剤で有意差を認めなかった（RBC： $p = 0.644$ 、新鮮凍結血漿（FFP）： $p = 0.906$ 、濃厚血小板（PC）： $p = 0.583$ ）。そこで、循環血液量のX倍以上の術中出血量を来した症例がフィブリノゲン

製剤の使用により出血量の減少に寄与したカットオフ値（X）をROC解析により算出した。術中出血量を予測循環血液量（ $70\text{ml}/\text{kg} \times \text{体重 kg}$ ）で除した値をカットオフ値（X）としてROC解析を実施した。ROC解析の結果、カットオフ値（X）が1.26であったため（図1）、循環血液量以上の出血量を来した33例において、フィブリノゲン製剤非投与群（16例）、投与群（17例）に分けてサブ解析し、術中出血量、輸血使用量、輸血準備量を比較検討した。

以下、循環血液量以上の出血を来した33例の結果を示す。33例の術前検査結果は2群間で有意差を認めなかった。術中出血量は、非投与群で中央値13,995ml、投与群で10,230mlであり、投与群で有意に減少していた（ $p < 0.05$ ）（図2）。術中輸血使用量の比較では、非投与群の中央値はRBC 87単位、FFP 109単位、PC 145単位であり、投与群の中央値はRBC 40単位、FFP 70単位、PC 60単位であった（図3）。術中輸血使用量は、PCでは投与群において有意に減少しており（ $p < 0.05$ ）、RBC（ $p = 0.094$ ）、FFP（ $p = 0.068$ ）では有意差を認めなかったが、減少傾向を認めた。また、術中輸血使用量が100単位を超える大量輸血症例はフィブリノゲン製剤の使用によりRBCが44%から6%、FFPが56%から12%、PCが63%から12%までそれぞれ大幅に減少した。輸血準備量は、非投与群で中央値がRBC 130

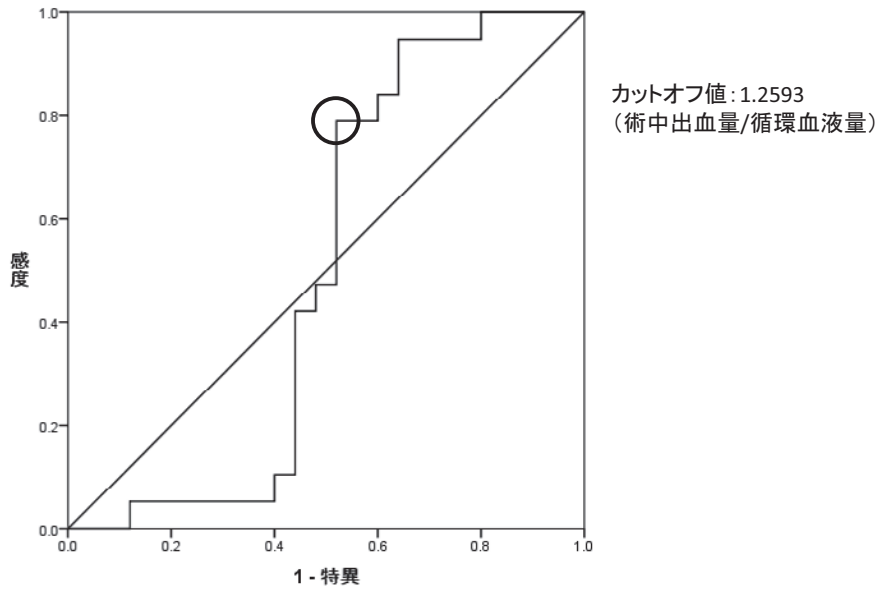


図1 脳死肝移植患者におけるフィブリノゲン使用による術中出血量のROC解析。
 循環血液量：70 (ml/kg) × 体重 (kg)。図中の○がカットオフ値 (術中出血量/循環血液量) を示す。

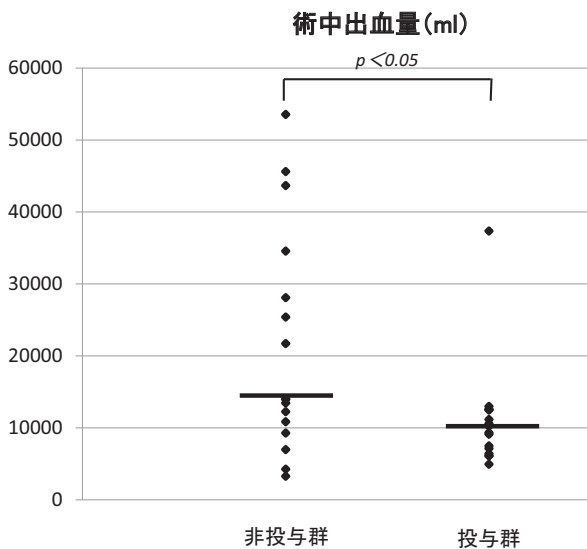


図2 脳死肝移植患者での循環血液量以上の出血症例における術中出血量の比較。
 グラフ中の線は中央値を示す。非投与群：フィブリノゲン製剤非使用患者群。投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群。Mann-WhitneyのU検定。有意水準： $p < 0.05$

単位、FFP 130 単位、PC 180 単位、投与群ではRBC 60 単位、FFP 100 単位、PC 100 単位であり、投与群においてRBC、FFP、PC 全ての製剤の輸血準備量が有意に減少していた ($p < 0.05$) (図4)。手術時間は両群間に有意差を認めなかった ($p = 0.094$) (図5)。しかし、手術時間が24 時間を超えた症例は非投与群では16 例中8 例あったが、投与群では1 例もなかった。また、両群ともに手術時間と出血量に正の相関が見られた (非投

与群： $r = 0.803$, $p < 0.001$, 投与群： $r = 0.446$, $p = 0.073$)。

循環血液量以上の出血を来した33 例における術前から術後までのフィブリノゲン値の推移を図6 に示す。術前のフィブリノゲン値は両群に有意差を認めなかった。投与群では、フィブリノゲン投与前のフィブリノゲン値は $146 \pm 33 \text{mg/dl}$ であったが、投与後には $203 \pm 40 \text{mg/dl}$ に上昇した。術後のフィブリノゲン値は、非投与群の $156 \pm 46 \text{mg/dl}$ と比較して、投与群では $200 \pm 39 \text{mg/dl}$ と有意に高値であった ($p < 0.05$)。また、出血量と投与フィブリノゲン量に相関はみられなかった ($r = 0.019$, $p = 0.944$)。フィブリノゲン製剤の投与量と投与回数は、1 回投与量が1~3g であり、投与群17 症例のうち、投与回数が1 回の症例は8 例 (47%)、2 回の症例は6 例 (35%)、3 回の症例は2 例 (12%)、4 回以上の症例は1 例 (6%) であった (表2)。

考 察

肝移植は大量出血の危険が伴う手術であり、大量出血をきたした場合には大量の輸血によって対応していた。しかし、循環血液量を超えるような出血が起こると、血小板や凝固因子の漏出により希釈性凝固障害の状態となり、さらなる出血を招いてしまう。大量出血時にはフィブリノゲン値が早期に止血可能域を下回ることやフィブリノゲン値が著明に低下することが報告されている⁵⁾。血液製剤使用指針 (平成17 年9 月版) では後天性低フィブリノゲン血症に対し、フィブリノゲンの補充にFFP を投与するとされていた⁶⁾が、フィブリノゲンの十分な補充をするには大量のFFP 投与が必

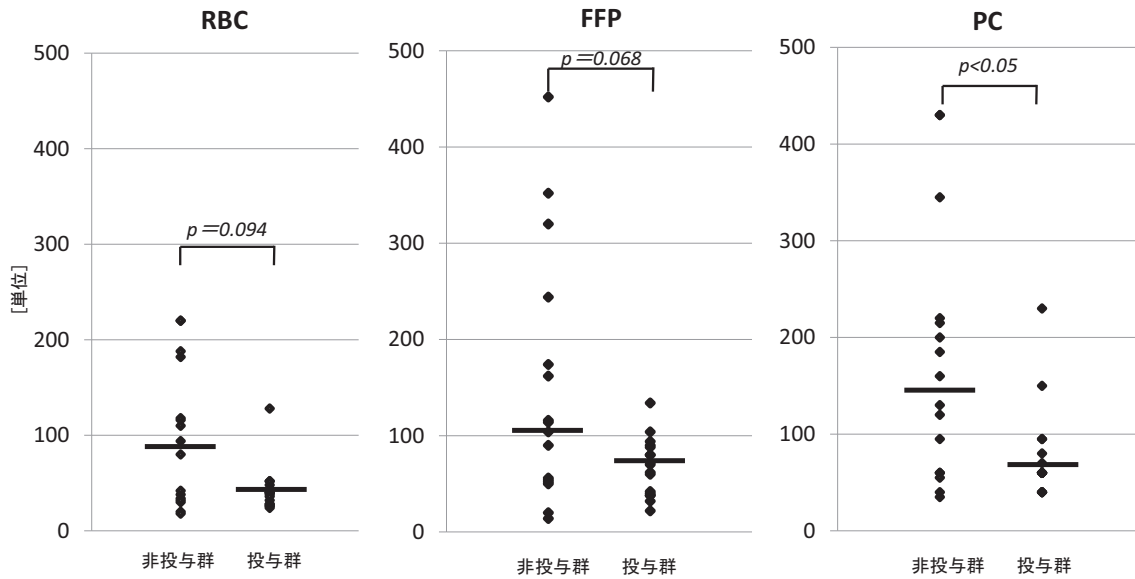


図3 脳死肝移植での循環血液量以上の出血症例における術中輸血使用量。

グラフ中の線は中央値を示す。非投与群：フィブリノゲン製剤非使用患者群。投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群。RBC：赤血球液，FFP：新鮮凍結血漿，PC：濃厚血小板。Mann-WhitneyのU検定。有意水準： $p < 0.05$

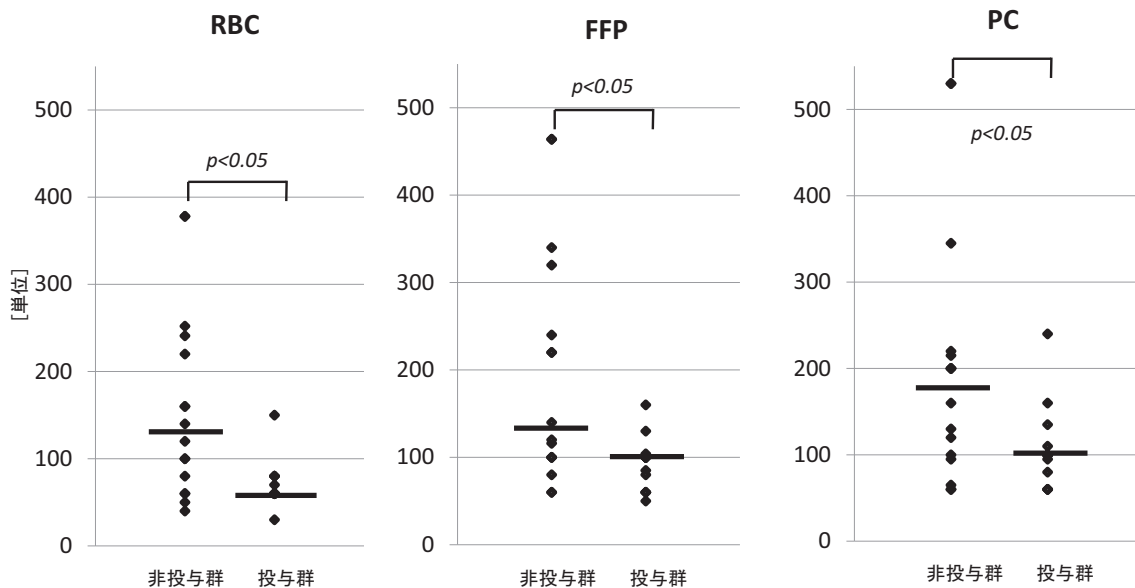


図4 脳死肝移植での循環血液量以上の出血症例における輸血準備量。

RBC：赤血球液，FFP：新鮮凍結血漿，PC：濃厚血小板。グラフ中の線は中央値を示す。非投与群：フィブリノゲン製剤非使用患者群。投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群。Mann-WhitneyのU検定。有意水準： $p < 0.05$

要となる。しかし、FFPの大量投与は過大循環負荷となり輸血関連循環過負荷（TACO）や輸血関連急性肺障害（TRALI）、ウイルス感染症等のリスクが大きくなる。FFPを450ml投与しても上昇するフィブリノゲン値はわずか20~40mg/dl程度であり、止血可能域までフィブリノゲン値を迅速に上昇させるにはフィブリノゲン製剤の投与が有効であると報告されている⁷⁾。当院では輸血後3カ月を目処に輸血後感染症検査をB型肝炎

炎ウイルス（HBV）、C型肝炎ウイルス（HCV）、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）の3つを対象に実施している。輸血前に陰性であった項目に対し、それぞれHBV核酸増幅検査、HCVコア抗原検査、HIV抗体検査を実施している。本研究の症例は全例輸血製剤を使用しているため、輸血後感染症検査は両群で同様の対応がなされているが、現時点で輸血製剤やフィブリノゲン製剤に起因する感染症が疑われた症例は発生していない。ま

た、血漿分画製剤であるフィブリノゲン製剤はウイルスの不活化がなされているため、感染症伝搬のリスクの面からも FFP より安全性が高いと考えられる⁸⁾。欧州諸国では大量出血による後天性低フィブリノゲン血症に対し、主にフィブリノゲン製剤が使用されている⁹⁾

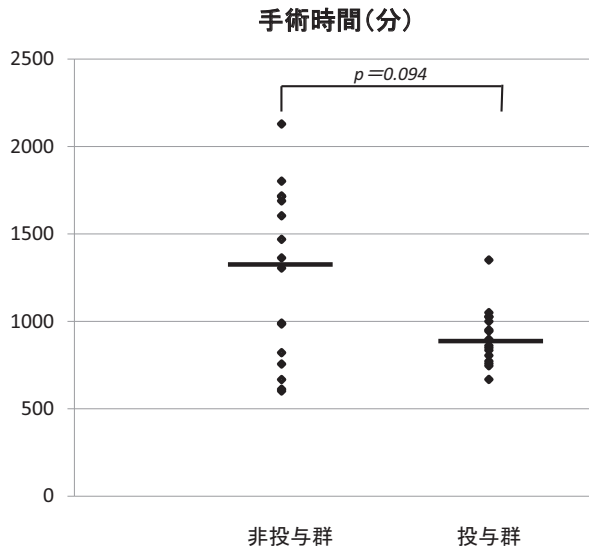


図5 脳死肝移植患者での循環血液量以上の出血症例における手術時間の比較。
 グラフ中の線は中央値を示す。非投与群：フィブリノゲン製剤非使用患者群。投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群。Mann-Whitney の U 検定。有意水準： $p < 0.05$

が、本邦では後天性低フィブリノゲン血症に対してのフィブリノゲン製剤の使用は薬事承認されていない。大量出血患者へのフィブリノゲン製剤の有用性に関しては、本邦におけるさらなる検討が必要と考えられる。

24時間以内に循環血液量と等量、またはそれ以上の輸血が行われることを大量輸血と定義されており⁶⁾、今回循環血液量以上の出血を来した大量出血症例 33 例での検討において、術中出血量は投与群で有意に減少していた。また、術中出血量が循環血液量の 2 倍を超える症例が非投与群で 69% から、投与群では 53% に減少した。フィブリノゲン製剤を使用した症例は 2012 年以降の症例のみであることから、脳死肝移植における術中出血量の減少には、手術手技や医療機器の改良、術者と麻酔科医、その他関連部署との連携がよりスムーズになったことも寄与していると考えられるが、それらに加えて、フィブリノゲン製剤の使用も循環血液量を超える大量出血の抑制に有効であると考えられた。

輸血使用量は RBC, FFP で両群間に有意差を認めなかったものの、減少傾向を示した。サブ解析による比較のため症例数が少ないことが統計学的に有意差を認めなかった原因の一つとして考えられるが、100 単位以上の使用量を占める割合が非投与群と比較して RBC が 44% から 6% へ、FFP が 56% から 12% に投与群で減少したことから、フィブリノゲン製剤の使用により大量輸血を抑制し得ると考えられた。

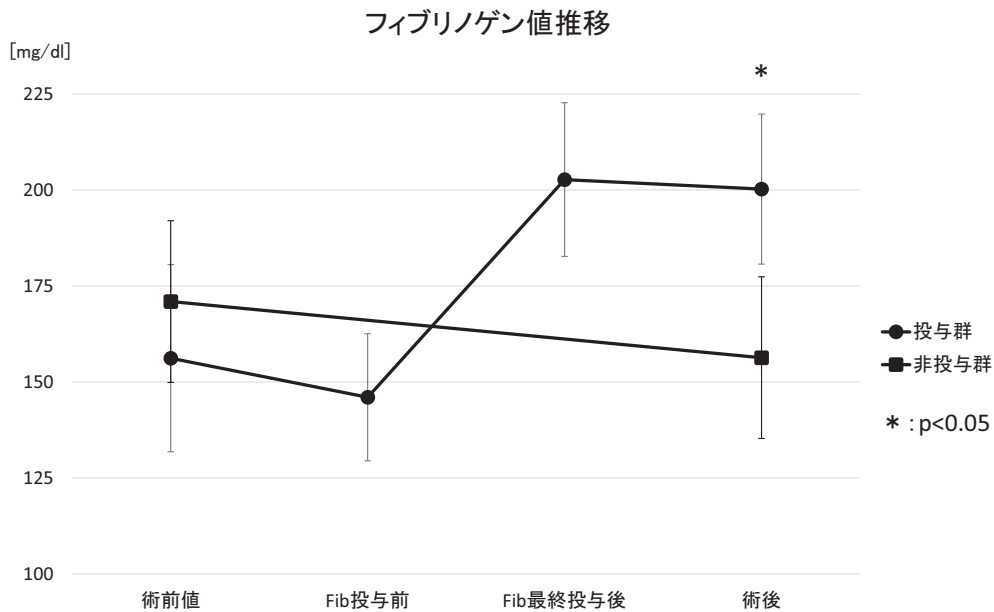


図6 循環血液量以上の出血を来した脳死肝移植患者におけるフィブリノゲン値の推移。
 グラフは平均±SDを示す。Fib：フィブリノゲン。非投与群：フィブリノゲン製剤非使用患者群。投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群。
 術前値：手術当日の術前検査結果。Fib投与前：投与群におけるフィブリノゲン製剤投与前のフィブリノゲン値検査結果。Fib最終投与後：フィブリノゲン製剤最終投与後のフィブリノゲン値検査結果。術後：手術終了後1時間後のフィブリノゲン値検査結果。Mann-Whitney の U 検定。有意水準： $p < 0.05$

表2 投与群における術中出血量とフィブリノゲン製剤投与量

No.	フィブリノゲン 総投与量 (g)	術中出血量 (ml)	1 回投与量 (g)			
			1 回目	2 回目	3 回目	4 回目
1	9	12,470	3	3	3	N/A
2	3	6,105	3	N/A	N/A	N/A
3	6	10,230	3	3	N/A	N/A
4	6	9,350	3	3	N/A	N/A
5	4	7,500	2	2	N/A	N/A
6	6	12,550	3	3	N/A	N/A
7	11	10,380	3	3	2	3
8	7	4,955	3	2	2	N/A
9	5	9,120	2	3	N/A	N/A
10	1	11,170	1	N/A	N/A	N/A
11	3	12,990	3	N/A	N/A	N/A
12	2	10,585	2	N/A	N/A	N/A
13	2	37,360	2	N/A	N/A	N/A
14	2	6,140	2	N/A	N/A	N/A
15	3	6,410	3	N/A	N/A	N/A
16	5	12,590	2	3	N/A	N/A
17	1	7,140	1	N/A	N/A	N/A

投与群：フィブリノゲン製剤使用患者群. N/A：not applicable.

脳死肝移植は脳死ドナーが発生次第、臨時手術として行われるため、肝移植に向けた大量の輸血製剤の準備を急遽要する状況は医療従事者の負担が大きい。フィブリノゲン製剤使用による出血量の減少により輸血準備量も全製剤で有意に減少し、輸血製剤の大量在庫の負担軽減にも繋がると考えられた。また、PCは血液センターの在庫状況により納品できる単位数に限りがあり、RBCやFFPと比較して迅速に準備できる製剤ではない。さらに、患者がHLA抗体を保有している場合、HLA適合血小板を準備する必要がある。今回の検討では、非投与群で16例中0例、投与群では17例中4例がHLA適合血小板適応患者であった。フィブリノゲン製剤による出血量の減少はPCの必要量も減少させることができ、非常に有用であると考えられた。

フィブリノゲン製剤の使用を要するフィブリノゲン値としては、今回の検討において、非投与群ではFFPを術中に投与されているにもかかわらずフィブリノゲン値が術前 $170 \pm 42 \text{ mg/dl}$ 、術後 $156 \pm 46 \text{ mg/dl}$ と約 150 mg/dl で推移していたのに比較し、投与群ではフィブリノゲン製剤投与前のフィブリノゲン値が $146 \pm 33 \text{ mg/dl}$ で、フィブリノゲン製剤の投与により有意に術中出血量を抑制できたことから、手術状況等の要因もあるが、FFPの使用指針¹⁰⁾と同様にフィブリノゲン値約 150 mg/dl がフィブリノゲン製剤投与のトリガー値として妥当であると考えられた。

出血量とフィブリノゲン製剤投与量の関連性については、術中のフィブリノゲン値や出血状況を考慮してフィブリノゲン製剤が使用されていたが、出血量が多くなることで投与量や投与回数が多かった症例や、大量出血の予防目的に投与したことで、最終的な術中出血量を抑えられた症例が含まれていたことで、術中出血量とフィブリノゲン投与量に相関が認められなかったと考えられた。非投与群においては、FFP投与により凝固因子が補充されていたが、術後のフィブリノゲン値が投与群より有意に低かったことから、フィブリノゲンの補充としてFFP投与よりもフィブリノゲン製剤を投与する方がフィブリノゲンの補充には有用であると共に、大量のFFP投与による容量負荷を防ぐことができると考えられた。

結 語

脳死肝移植では、フィブリノゲン製剤の使用によって大量出血を抑制し、輸血使用量を削減できると考えられた。

著者のCOI開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 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 (No.6): 619—624, 2008.
- 2) 日本臓器移植ネットワークホームページ: 移植に関するデータ <http://www.jotnw.or.jp/datafile/offer/year.html> (2017年11月現在).
- 3) Bell SF, Rayment R, Collins PW, Collis RE: The use of fibrinogen concentrate to correct hypofibrinogenemia rapidly during obstetric haemorrhage. *Int J Obstet Anaesth*, 19: 218—223, 2010.
- 4) Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al: Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Anaesth*, 104: 555—562, 2010.
- 5) Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*, 81: 360—365, 1995.
- 6) 「血液製剤の使用指針」(改定版)平成17年9月(平成24年3月一部改正)厚生労働省医薬食品局血液対策課.
- 7) 山本晃士: 大量出血(希釈性凝固障害)時における止血のための輸血療法. *医学のあゆみ*, 205—209, 2008.
- 8) 山本晃士: 大量出血に対するフィブリノゲン製剤のエビデンスと今後の展開. 日本輸血・細胞治療学会誌, 63 (No.4): 625—629, 2017.
- 9) Levy JH, Goodnough LT: How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood*, 125 (9): 1387—1393, 2015.
- 10) 「血液製剤の使用指針」平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局.

ADMINISTRATION OF FIBRINOGEN CONCENTRATE REDUCED TRANSFUSION VOLUME IN CADAVERIC LIVER TRANSPLANTATION SURGERY

Takayo Uwatoko¹⁾, Eiko Hayase¹⁾³⁾, Kaoru Kahata²⁾³⁾, Daigo Hashimoto³⁾, Makoto Ito¹⁾, Ryo Uozumi¹⁾, Yasuhiro Hayashi¹⁾, Junichi Sugita³⁾, Yasuyuki Koshizuka⁴⁾, Ryoichi Goto⁴⁾, Chiaki Watanabe¹⁾, Koji Akizawa¹⁾, Tsuyoshi Shimamura⁵⁾, Chikara Shimizu¹⁾ and Takanori Teshima¹⁾³⁾

¹⁾Division of Laboratory and Transfusion Medicine, Hokkaido University Hospital

²⁾Clinical Research and Medical Innovation Center, Hokkaido University Hospital

³⁾Department of Hematology, Hokkaido University Faculty of Medicine

⁴⁾Department of Gastroenterological Surgery I, Hokkaido University Hospital

⁵⁾Division of Organ Transplantation, Hokkaido University Hospital

Abstract:

Background: Liver transplantation is associated with massive bleeding and transfusion in recipients with coagulopathy. A previous study reported that intraoperative fibrinogen concentrate (IOFC) reduces transfusion volume in liver transplant procedures. In our institute, IOFC was introduced in 2012 for preventing massive bleeding in cadaveric liver transplantation. We studied the effects of IOFC on the amount of bleeding and transfusion during surgery.

Patients and Methods: We retrospectively analyzed 44 adult patients who underwent cadaveric liver transplantation between February 2001 and August 2016. The amount of intraoperative bleeding and transfusion in 25 transplantations that did not use IOFC was compared to that in 19 cases that used IOFC. We also analyzed 33 patients who bled more than their circulating blood volume (16 cases without IOFC, 17 cases with IOFC).

Results: The amount of intraoperative bleeding and transfusion was not significantly different between the two groups. In sub-analysis of 33 patients who bled more than their circulating blood volume, the amount of intraoperative bleeding was significantly reduced in the group that used IOFC. Further, the amount of intraoperative PC transfusion was significantly reduced and the amount of red blood cells and fresh frozen plasma tended to be lower.

Conclusion: Use of IOFC reduced intraoperative massive hemorrhage and PC requirements in cadaveric liver transplantation.

Keywords:

fibrinogen concentrate, cadaveric liver transplantation, bleeding, transfusion