

第27回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

日時：平成29年6月3日（土） 10～12時

場所：福島市「コラッセふくしま」4階多目的ホール

三学会（日本産婦人科・新生児血液学会、日本心臓血管外科学会、日本輸血・細胞治療学会）

合同シンポジウム『危機的大量出血：フィブリノゲンをどう使う』

Combined symposium for “Fibrinogen Use for Critical Massive Bleeding” by three academic societies

シンポジウムの目的

フィブリノゲン製剤は後天性低フィブリノゲン血症をもたらす大量出血（特に産科領域、心臓血管外科領域）では止血コントロールには不可欠な血液製剤である。しかし、残念なことに日本では適応が先天性無フィブリノゲン症に限定され、国際的にはコンセンサスを得ている大量出血には適応が認可されていない。大量出血にフィブリノゲン製剤が使用できない先進国は日本以外には見当たらない。尊い献血は適切に活用されず、大量出血による後天性低フィブリノゲン血症で生命の危機にある人には極めて不幸な状態が続いている。この三学会（日本産婦人科・新生児血液学会、日本心臓血管外科学会、日本輸血・細胞治療学会）合同シンポジウムでは後天性フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の必要性を確認し、患者の立場をふまえてその適応拡大を目指す。

シンポジウム演者と演題

座長：池田 智明（三重大学産科婦人科）

大戸 斉（福島県立医科大学輸血・移植免疫学）

花井 十伍（厚生労働省血液事業部会運営委員）

演者：1. 花井 十伍（厚生労働省血液事業部会運営委員）：

献血血液の適切な活用によるフィブリノゲン製剤について

2. 牧野真太郎（順天堂大学産科婦人科）：

周産期におけるフィブリノゲン製剤使用の現状

3. 田中 博明（三重大学産科婦人科）：

妊産婦死亡からみるフィブリノゲンと産科危機的出血

4. 上田 裕一（奈良県総合医療センター）：

心臓大血管手術における大量輸血と凝固障害

5. 山本 晃士（埼玉医科大学総合医療センター）：

救命に貢献するフィブリノゲン製剤

6. 大平 勝美（厚生労働省血液事業部会運営委員、社会福祉法人はばたき福祉事業団）：

過去の経緯と患者の立場から

7. 秋野 公造（参議院議員）：

胃がん予防のためのピロリ菌除去の適応拡大と保険適応への道のり

三学会（日本産婦人科・新生児血液学会、日本心臓血管外科学会、日本輸血・細胞治療学会） 合同シンポジウム『危機的大量出血：フィブリノゲンをどう使う』

(敬称略)

【大戸】 本日はこの3つの学会が足並みをそろえて、低フィブリノゲン血症を伴う大量出血をどう救うかというシンポジウムであります。

各学会において、フィブリノゲン製剤が大量出血で低フィブリノゲン血症を伴ったものについては必須の製剤であるということは、科学的にも医学的にも証明してきたわけですが、なかなかその声が行政に反映されて患者さんに使っていいということまでは至っておりません。

それで、かつて厚生労働省血液対策課課長補佐でありました秋野先生にご相談申し上げ、この学会の合同シンポジウムで2つの学会と共にシンポジウムを企画することになりました。患者さん団体の代表である大平さん、花井さんを交えて、患者さん目線からの意見をいただくシンポジウムとして準備いたしました。

今日のこの記録を、冊子体として残し、行政の方々、国会の方々にこの悲願が通るような形にしたいということまで念頭に置いております。

それでは、最初の演者、花井先生、よろしくお願いします。



大戸先生挨拶

1. 花井 十伍（厚生労働省血液事業部会運営委員）：

「献血血液の適切な活用によるフィブリノゲン製剤について」

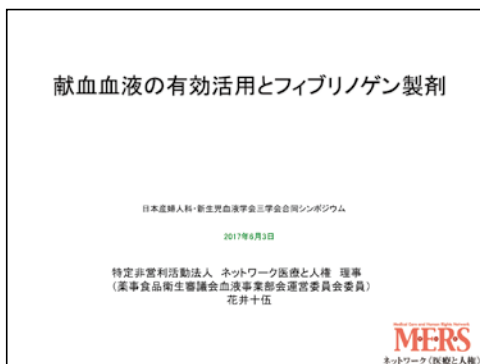


花井先生

【花井】 今日、「献血血液の適切な活用によるフィブリノゲン製剤について」というテーマで、私から、患者の立場と、今、社会的にどのような環境かということも含めてお話しできたらと思います。

自己紹介ですが、素人の血友病患者者がなんでこんなところに出て来た

かということ、オランダの血友病患者者のケース・シュミット氏の言葉ですが、「血友病患者者は血液行政のカナリアである」と。これは、ちょうどオウム事件のときに機動隊員がカナリアを持って行った、炭坑夫がカナリアを連れていく。それを見た彼が、ああ、あれは俺たちだ。血液に何か起これば、真っ先に何か血友病患者者に起こるといことが経緯で、血液行政というのに関わるようになりました。



血液行政というと、やはり献血自給というテーマが大テーマで、1975年以降、日本でも75年には血液問題検討会が献血自給を意見具申しております。要は、献血血液によって国内自給をするということがひとつのテーマです。献血が買血かということは割と倫理的なテーマとして、世界的にも、血液というのは人由来のものなのだから、売買するものではなくて献血でやりましょうと、これは繰り返し言われていて、最近では2010年、もう7年前ですが、献血で各国はきちんと制度設計をしましょうという流れがあります。

日本の現状です。これは有名な数字ですが、アルブミンの使用量ですね。血漿ベースで384万Lが1985年には輸入されていました。現在、日本の血漿分画製剤に必要な原料血漿というのはだいたい130万Lですから、1981年の時点では現在の全使用量をはるかに上回る量が、ほぼアメリカから輸入されていたという実態がありました。つまり、血液製剤の過剰使用という問題としても提起されました。

それから血液法になった経緯は、大平さんから話があると思います。2002年において血液法、要するに「採血及び供血あっせん業法」を刷新して「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」が成立しました。そして当時の「改正薬事法」において特定生物由来製品という概念や遡及調査、ルックバックといった制度整備をしました。また、いわゆる医薬品副作用救済基金という、1979年の制度では、生血、生物由来には適用がなかったのですが、このPMDA法の施行と同時に、輸血感染についても救済の対象になり、現状の制度はだいたいこういう形でやっております。

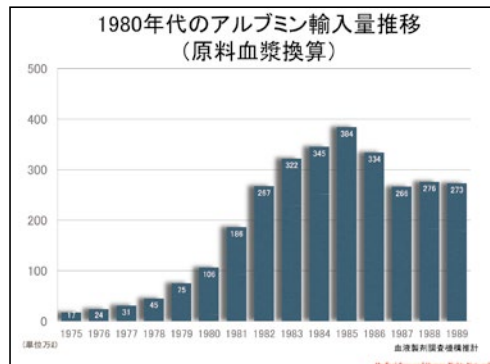
この血液法には、基本的には安全な血液製剤の国内自給を基本としつつ、献血で得られる血液を、貴重なものなので、適正使用ということが盛り込まれているわけです。当時は、この法律で言うところの適正使用というのは、ある種、過剰使用の抑制、つまり、貴重なものなのだから大事に使いましょうという趣旨です。私は、適正使用というのは、単に使用抑制ではないという現在の文脈としてあり得ると考えています。

献血による国内自給に関するWHO決議

1975年世界保健総会決議WHA28
無償の献血に基づく国家血液事業の設置を推進すること。

2005年世界保健総会決議WHA58
必要に応じ、医療上必要な場合を除き、有償の供血を廃止する法整備を行うこと。また、そのような場合(有償供血を実施する場合)は、輸血を受ける患者のインフォームドコンセントを得ること。

2010年世界保健総会決議WHA63
特別な場合を除き、国内自給を達成することを目的として、資源の入手可能性に基づき、国家的に調整され、効率的に管理された、持続可能な血液及び血漿プログラムを実施するためのすべての必要な措置をとること。



血液関連法の整備

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律
有料採血の禁止、需給計画、国内自給、献血推進、適正使用

改正薬事法
生物由来製品・特定生物由来製品の安全対策、ラベル表示
生物学的製剤基準に基づく原料基準

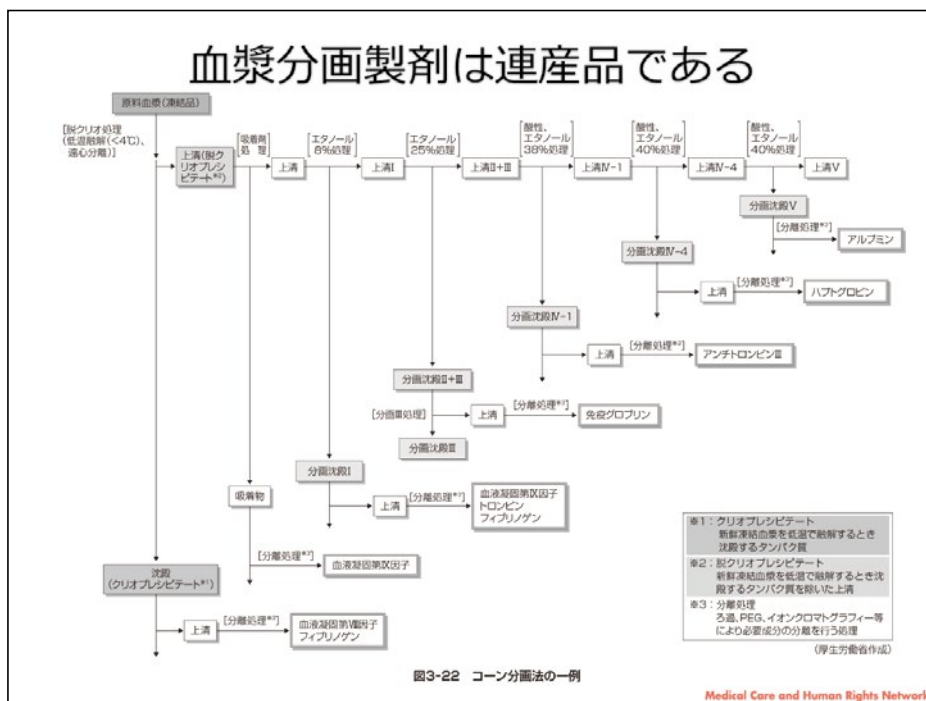
独立行政法人医薬品医療機器総合機構法
生物由来製品による健康被害救済

薬事法及び採血及び供血あっせん業取替法の一部を改正する法律(平成14年法律第96号)
独立行政法人医薬品医療機器総合機構法(平成14年法律第192号)

安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律

第三条
2 血液製剤は、国内自給(国内で使用される血液製剤が原則として国内で行われる献血により得られた血液を原料として製造されることをいう。以下同じ。)が確保されることを基本とするとともに、安定的に供給されるようにしなければならない。
3 血液製剤は、献血により得られる血液を原料とする貴重なものであること、及びその原料である血液の特性にかんがみ、**適正に使用されなければならない。**

それがこれです。血漿分画製剤というのは連産品なんです。最初に、クリオと言いますが、クリオ沈殿から凝固因子VIII因子とフィブリノゲンが出来ます。次、PPSB画分からIX因子などがあります。残り、PPSB画分のさらに上清からは免疫グロブリンが作られている。つまり、血液製剤というのは、何か足りないか何か余るか、絶対そうなるということですね。



かつて「カナリアだ」という言葉の趣旨は、当時はクリオ、つまり凝固因子VIII因子がどれだけ必要かということに基づいて必要採血量を決めていたんですね。残りは、つくったら市場で売れるものは売る。アルブミンは副産物でどんどんできるので、作れば作るほど、売れば売れるほど、もうかるという構造になるので、過剰に使用されるという構造になっています。

一方、血友病に関しては、実は遺伝子組み換え製剤のシェアが極めて高くなっていきます。全体として使用量は増えていますが、血漿由来のVIII因子は、最大生産時期から比べると半分ぐらいの量しか消費していないわけです。

となると、当然必要なだけ血漿を取ればいいんですが、実は今、免疫グロブリンのほうが基本になっております。日本はちょうど、バランス的にはちょうど連産品構図の中では、まあまあクリオ以外はうまくいって、クリオだけが捨てられているという形になっております。世界的なこの流れは、免疫グロブリンの市場が膨らむと、一番最初のクリオ沈殿というのはどんどん増える。そしてアルブミンもどんどん生産できるというふうになるわけです。

問題は、やはりこのクリオですね。それで日本の現時点では、やはり唯一余っているのがクリオになります。血友病患者は世界中にいますけれども、日本のように遺伝子組み換えで潤沢な治療ができるのは25%の患者で、あとの75%の世界の患者さんは治療にアクセスできないという状況があります。実は、先進国の残薬量を集めると、アジアの、例えばタイとかベトナムあたりであれば、それだけで十分必要量を確保できるぐらいの血漿クリオが余っている状況になっています。

フィブリノゲン製剤の安全性について

1977年FDA血液製剤等に関する評価会議による承認の取り消し「効能・効果 先天性低フィブリノゲン血症、先天性低フィブリノゲン血症、先天性異常フィブリノゲン血症、後天性低フィブリノゲン血症であるDIC(胎盤早期剥離、死胎児稽留産後群、羊水塞栓症に起因する二次性DICを含む。)」

- 1、有効性について疑いがあること
- 2、不活化処理が困難でHBV感染リスクが高いこと
- 3、クリオでの代替が可能なこと

(1978年1月6日 Federal Register USA)

世界的に見てもそういう話があります。日本においても、やはりこのフィブリノゲンは、事実上、原料は捨てられている。適正使用という概念の中で、やはり貴重な献血血液を有効に利用したい。必要な患者さんがいるのに廃棄されているとすれば、やはり広い意味で適正使用にかなわないのではというのが私の主張です。血液法の理念に基づいても、フィブリノゲンという製剤が必要な患者さんがいるのに、供給されていない。今、適応は限定していますが、そういう状況であれば、やはり是正する価値があると考えて今日はやってまいりました。

フィブリノゲン製剤の安全性ですが、実は薬害肝炎という大きな裁判が日本でありました。そこでも取りざたされましたが、1977年にアメリカでこれを取り消したということがあります。取り消した理由は3つあり、まず、有効性自体が怪しい、それからB型肝炎リスクが、77年ですから、いわゆるC型肝炎ウイルスに関するエビデンスがなかったので、B型肝炎リスクが高いと。さらに当時アメリカではクリオで代替が可能であるという、この3つの理由に基づいて承認が取り消された訳です。これは78年の1月6日のFederal Registerに書かれています。

問題なのは、いわゆる後天性低フィブリノゲン血症です。特に、胎盤早期剥離、それから死胎児稽留症候群、羊水塞栓症に起因する二次性DICと。このあたりがはたしていかな疾病なのか、そして、それに対するフィブリノゲンの有効性のエビデンスはあるのかというところで、当時のFDAはバツにしたという経緯があります。

原料血漿というのは、ご存じのように、FFPと同じもので、FFPで1パック・1ロットのときは血液型で、B型、O型など色分けしてあります。こういったものを、こういう釜に集めて、これがいわゆるプール血漿で

す。輸血であれば、1ドナー・1レシピエント、2ドナー・1レシピエントの形ですが、プールになると、数千、数万、最大60万の釜を持っている企業もあるら



しいですが、巨大なビール工場のイメージですね。プールして、そこから連産製品を製造していくことになります。

当時81年、実質は75年ですが、プールは危ないと。1人の供血者からの血漿は1件の一般的危険だが、フィブリノゲンとか凝固因子はプールされ高度に危険と。プール血漿のリスクについての文献は、実は枚挙に暇がないわけです。

しかし、やはり有効性と産業化ですね。それから、リスクといっても肝炎でしようと、割と重篤な疾病のために血液製剤を使うのであれば、肝炎リスクは受認可能だろうという、思想というか考え方があったせいもあって、不活化時代、不活化しない段階でもプール血漿というのが拡大してしまっただけです。僕はHIVもHCVも感染したわけですが、C型肝炎でいえば産科領域で裁判になったということです。

フィブリノゲン製剤の安全性については、平成15年の11月7日に4課長通知が出ています。これは何を言っているかという、当時、50プールNATで原料血漿のウイルス核酸検査をしていた。その段階で陰性だったのが、後から遡及調査でシングルNATで陽性になった場合に、この製剤を使っているのか、分画はどうかというときのウイルスクリアランスです。この50プールとシングルNATの差でだいたいフルにウイルスが入って6 logといわれていて、それに安全マージンを、0を3つ増やして、当時9 logという形にしたわけです。

5-13-6	1968 (S43)	U.F.Gruber 著・内藤良一訳『失血とそのおごない』	乾燥プール血漿による肝炎の発生は唯一単位の保存血漿が全ての血漿プールを汚染し得るからであり、肝炎罹患が無視できない数になることは既に以前より指摘されてきたことである。紫外線及びX線照射のような全ての手段が肝炎ウイルスの破壊に失敗し、プール血漿中に強い抗体が存在することが危険を加えると証明された後、スイス赤十字は乾燥単一供血者血漿に切り替えたこと、肝炎の危険が全血の場合より小さくはないということは重大な欠点であることを記載。
5-13-7	1978 (S53)	J.R.Bove (USA)『フィブリノーゲン—危険を冒すだけの価値はあるのか』Transion 18巻2号	加熱処理不可能なプール製剤からの肝炎感染の危険性は高く、HBsAg陰性ドナー血液のみの使用でも危険性はなくならないこと、少量のウイルスでもプールサイズが大きければ肝炎感染の危険性も高くなると指摘。
5-13-8	1980 (S55)	Arie J. Zuckerman 『ウイルス肝炎』(原著は1975 (S50)年に刊行)	プール血漿使用による肝炎感染の危険性について報告した論文を紹介。1939 (S14)年に、Findlayらが、見るからに健康なヒト血清でも、供血者すべての既往歴を調べてさらに特に伝染性肝炎の潜伏期と思われる、少なくとも1か月間の追跡調査をした上で確認されたものでなければ、プールして人のワクチン材料に用いるべきではないと述べていること、1943 (S18)年にMorganとWilliamsonが、血漿もしくは凍結乾燥ヒト血清輸液後の黄疸を報告したことなどを記載し、肝炎ウイルスが輸血、あるいはプールしたり乾燥した血漿やヒト血液製剤で感染する危険性のあることが判明してきたの述べる。
5-13-9	1981 (S56)	Arie J. Zuckerman ら『肝炎とウイルス』(原著は1975 (S50)年に刊行)	プールしたヒト血漿から血液成分を作成して治療に用いるようになった直後からウイルス肝炎を伝播する危険性の高いことが気付かれていたこと、血液製剤はかつて肝炎を引き起こすリスクによって分類されていたこともあり、新鮮血や、1人の供血者からの血漿は「平均的な危険」とされ、プールされた血漿やフィブリノゲン、抗血友病因子などは、「高濃度に危険」な製品とされていたことを記載。

ところが今は、ご存じのように、全原料血漿、血液は、シングルNATをかけていますから、この意味でいうと安全マージンをはるかに上回っている。当時であってもフィブリノゲン製剤は9 log、10の9乗分の1のウイルスリダクションをバリデイトされた環境で達成していたということなので、プールリスクというのも格段に減っているというか、ほぼ安全であると。既知のウイルスに関しては、パルボミたいなちょっと小さいウイルスに対しても、ナノフィルターというのも導入されていて、小さいサイズのウイルスもほとんど安全になってきているという事情があります。

ところが、厚生労働省が平成14年に肝炎の検証をしたときに、これは産婦人科学会ですが、当時、クリオとかFFPの供給体制が困難な地域的な施設があったので、常備可能なフィブリノゲンを緊急的に使っていた。つまり有効性というよりも有用性ですね、日本の産科領域におけるひとつの備えというか、FFPよりも分画製剤を入れておけばすぐ使えますから。そういうのも過剰に使用されていたのではないかと。

これも、薬害肝炎の検証の研究班なのですが、何を言っているかという、いろいろな推奨をしている。しかも、ウイルスリスクよりも有効性が高いのだ、みたいな主張をされて乱用されたのだと言ってしまっている。言い方はすごいです。学会の権威者による使用推奨がエビデンスベースの科学的検証を妨げていた、と踏み込んだことを言っている。これは、この是非ではなくて、やはり肝炎訴訟の経緯で、基本的には原告団・弁護団が勝ったせいで、それで今の環境があるとも言えると思います。

問題はここです。さっき申し上げた、不活化処理が困難でうんぬんはもう問題にならないと思います。採血時のスクリーニングは、個別NATまで使っているし、その後、不活化処理をしているので、ウイルスリスクはプール血漿であってもほとんどないだろうと。

それから、クリオ代替の議論ですが、かつては不活化技術がなかったから、プールのリスクと、ドナー

フィブリノゲン製剤の安全性について

「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」
(平成15年11月7日 四課長通知)

○ウイルス・プロセスバリデーションにおいて、ウイルスクリアランス指数が9 (log10値)未滿であれば、50プールNAT陰性、個別NAT陽性の血液が混入した原料であっても回収を要しない。

フィブリノゲン製剤の有効性について

厚生労働省による意見照会回答 (平成14年)

「常備不能である新鮮血や新鮮凍結血漿、クリオプレシビテート〔注：クリオ製剤〕を低フィブリノーゲン血症に当初から使用するには、当時の供給体制では困難であった施設、地域があったことも事実であり、常備可能なフィブリノーゲン製剤を緊急時救命の目的にて使用していたと考えております」(日本産科婦人科学会)

(平成14年8月29日フィブリノゲン製剤によるC型肝炎ウイルス感染に関する調査報告書)

数が減れば減るほどリスクが減るという概念だったのですが、今はそれが逆転しています。不活化技術が導入されたことによって、プールフィブリノゲンのほうが、いわゆる生血輸血に近いクリオよりも安全性がむしろ向上している。プール血漿 vs 少数ドナーとして、クリオのほうがいいという理論ももう変わっているわけです。

だから、最後のとりでは、やはり有効性です。有効性の中で重要なのは疾病概念としてどうなのかと。単なる有用性と有効性とありますが、費用対効果とか、日本特有の事情によって、入手しやすさとか、そのような議論は有用性の問題であって、やはり有効性が重要です。そういう問題を科学的に主張することが、フィブリノゲン製剤復活の一番重要な肝になると思います。

そのためには、当時のアメリカでの承認で入っていたこれらの疾病概念をちゃんと切り出して、プロトコルを組んで、今、当局はダブルブラインドでやるとか言っていますが、公知申請みたいな形でできないか。又はシングルアームでできないか、など症例いくつかでなんとかならないかというためには、やはりこの有効性をちゃんとサイエンティフィックに主張することが非常に重要になると考えています。

【池田】 どうもありがとうございました。フィブリノゲン製剤は、今、余っていて足りないことはないのだということ、やはり産婦人科のほうからフィブリノゲン製剤の有効性と疾病概念を明らかにしてくださいというオファーだったと思います。あと2人の産婦人科の先生によってこれは答えていただけるものだと思っております。

まず、順天堂大学産婦人科の牧野先生に「周産期におけるフィブリノゲン製剤使用の現状」ということで発表していただきます。総合討論は40分取っておりますので、フロアのご質問はすべての方がお話しになってからということにいたします。では、お願いします。

2. 牧野 真太郎（順天堂大学産婦人科）：

「周産期におけるフィブリノゲン製剤使用の現状」

【牧野】 私のテーマは、「周産期におけるフィブリノゲン製剤使用の現状」ということです。

我が国の現状です。これは、今年出たものですから、2015年の「母体安全への提言」の中で、産科危機的出血というのは、減ってはきませんが第1位であるということ。ただ内訳を見ていくとずっと変わって羊水塞栓が多くて、常位胎盤性早

薬害肝炎の文脈におけるフィブリノゲン製剤の有効性

「今日の治療指針」1990年版まで、肝炎リスクや慎重投与の記載がなかったこと
裁判陳述書において、2004年、2005年時点においても肝炎ウイルス感染の危険性を上回る述べられている



学会の権威者による使用の推奨が、エビデンスによる科学的検証を妨げていたことがうかがわれる。(2009年3月27日薬害肝炎の検証及び再発防止に関する研究班中間報告書)

フィブリノゲン製剤の安全性について

1977年FDA血液製剤等に関する評価会議による承認の取り消し「効能・効果 先天性無フィブリノゲン血症、先天性低フィブリノゲン血症、先天性異常フィブリノゲン血症、後天性低フィブリノゲン血症であるDIC（胎盤早期剥離、死胎児稽留産後、羊水塞栓症に起因する二次性DICを含む。）」

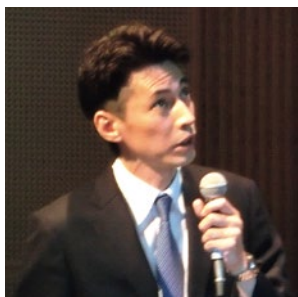
- 1、有効性について疑いがあること
- 2、不活化処理が困難でHBV感染リスクが高いこと
- 3、クリオでの代替が可能なこと

(1978年1月6日 Federal Register USA)

周産期における フィブリノゲン製剤使用の現状

順天堂大学 産婦人科

牧野真太郎 板倉敦夫 竹田純 上里忠好
丸山洋二郎 平井千裕 竹田省



牧野先生

期剥離と、消費性凝固障害といいます。凝固因子がすぐなくなってしまうタイプがやはり非常に管理が困難なことがうかがい知れます。

フィブリノゲン製

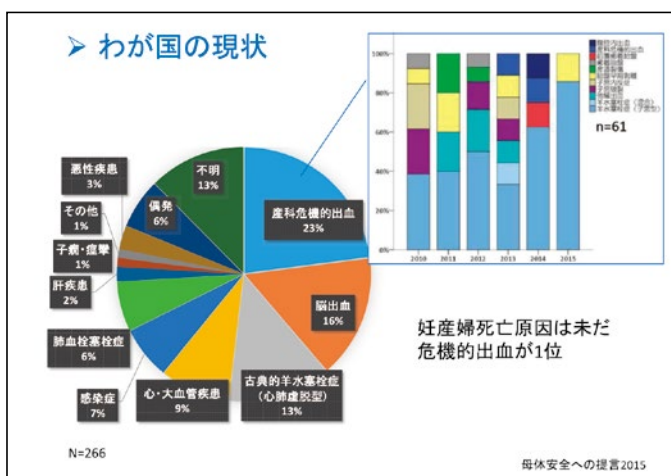
剤に関しては詳細を割愛します。ただ、今現状で産科領域で出ているRCTは1本です。これは予防的投与で意味がなかったというRCTが1本あるのみで、ほかに2本のRCTが走っていますが、まだ結果は出ていません。早くて2年後であろうと聞いています。ですから、今回、我が国での使用の状況、DICに対する有用性はどうか、また、その投与方法はどうかについて説明申し上げます。

1番目に、まず、全国調査を、日本産婦人科学会の指導の下、いたした報告と、2番目には、自験例と既存報告についてお話をいたします。

こちらは2015年にパブリッシュしました。全国使用実態調査を産婦人科学会の専攻研修施設に過去5年間でフィブリノゲン製剤の使用があったか一次調査をして、有りと答えた施設が44施設で、101例の患者さんがいました。これらの101例に二次調査を行い、原疾患、DICスコア、出血量、輸血量、フィブリノゲンの投与量、もし測っていればその前後のフィブリノゲン値、追加治療、副作用等について伺っております。

101例の患者さんの内訳です。年齢等はいいのですが、意外だったのが、搬送が3分の1、院内発生が3分の2と、院内発生のほうが多い割合でした。帝王切開のほうがやや多いという値です。

2例が亡くなっていましたが、99名が救命されています。症例の内訳は、常位胎盤性早期剥離が一番多くて、弛緩出血、羊水塞栓、この辺が若干、診断によっては交絡している可能性があり、続いて、癒着胎盤、難産外傷、前置胎盤となっています。



フィブリノゲン製剤 (Fibrinogen concentrate: FC)

- ✓ 保険適用: 先天性無フィブリノゲン血症
- ✓ **FFP 12単位 = Fibrinogen 3g = FC 3gで血中Fibは約100mg/dl上昇**
- ✓ 少量・短時間で血中Fib値を上昇させ、心負荷も少なく高い効果が得られる可能性がある
- ✓ ポリューム負荷をかけられない
=これだけでは全身管理はできないことに注意

◆ 産科危機的出血でのRCTによる有効性の評価が難しい
わが国での使用状況
DICに対する有用性
投与方法

後方視的に検討するしかない

- ### 周産期におけるフィブリノゲン製剤
1. フィブリノゲン製剤(FC)使用の全国調査
 2. 産科危機的出血に対するFC使用
 - ① 自験例
 - ② 既存報告

1. フィブリノゲン製剤(FC)使用全国実態調査

◆ **一次調査**
調査に際しては、日本産科婦人科学会臨床研究審査会での承認を得た

- ✓ 対象: 日本産科婦人科学会専攻医研修施設
- ✓ 期間: 2008年4月～2013年3月
- ✓ 内容: FC使用経験の有無

回答率: 588/667施設 (88%)
使用あり: 44施設 101症例

◆ **二次調査**

1. 使用症例の原疾患 産科DICスコア
2. 出血量 (FC初回投与時、総出血量)
3. 輸血量 (RBC, FFP, PC)
4. FCの投与量 (投与毎)
5. FC投与前後のFib値
6. 追加治療
7. FCの副作用
8. 周産期予後

Makino S, Takeda S, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2015

結果1 症例数

FC使用	: 101例 (44施設) / 総分娩数395,700例
年齢	: 33.1 ± 4.8歳
妊娠歴	: 1.4 ± 1.5回
出産歴	: 0.9 ± 1.0回
発生場所	: 搬送40例 + 院内症例84例
分娩方法	: 経陰56例 + 帝王切開68例 (予定28例 + 緊急40例)
胎数	: 単胎94例、多胎8例

フィブリノゲン投与量に関しては、使用回数は、1回使用という方が一番多くて、2回と、あと4回という方もいました。平均した中央値の使用量は1回当たり3gの投与になります。

まず、FC投与に伴う副作用報告はこの中ではありませんでした。フィブリノゲン製剤投与前の血中フィブリノゲン値は70.5、初回投与後が187.0、ですから、1g投与当たり32.9mg/dl血中濃度が上昇するということがわかりました。

使用量別にグラフにしました。3gまではぐっと上がっていくのですが、4g、5g、6gと量を増やしても必ずしも増えるわけではなかったという結果です。

これはビジーなスライドになりましたが、見ていただきたいのがいくつかあり、疾患ごとに並んでいます。早剥があって、弛緩出血、羊水塞栓、癒着胎盤、頸管裂傷、軟産道裂傷というものです。やはり羊水塞栓では、フィブリノゲン投与前は血中フィブリノゲン値は66と、完全に凝固ができないぐ

らい低い値です。あとは、フィブリノゲン投与後の値も非常に低くて、138.9と上がり方としても一番弱かったです。

ただ、見ていただくと、フィブリノゲン投与前の血中フィブリノゲン値は、すべて150どころか100をほぼ下回ってしまって、非常に重症な出血があったことがうかがい知れます。

フィブリノゲン1g当たりの上昇が一番少なかったのが弛緩出血で、意外な結果でした。全疾患で分けても、平均使用量は3gですね。1回当たり3グラムの使用量でございます。

まとめますと、FCは、未承認ながらも多くの施設で使用されていて、有効的な凝固の改善と、それに伴う妊産婦の救命に寄与していることが判明しました。

結果2 救命症例

救命症例: 99名 (98.0%)

原因: 右表 (重複例あり)

産科DICスコア (初回投与時: 中央値): 12点 (1-35)

出血量 (初回投与時: 平均値): 3,559 ± 2,103mL

出血量 (トータル: 平均値): 4,562 ± 3,193mL

投与回数 (各回あたりの投与量)	原因	症例数
1回 (1-15単位) 84例	常位胎盤早期剥離	34例
2回 (1-4単位) 16例	弛緩出血	19例
4回 (1単位) 1例	羊水塞栓	13例
初回投与量 (中央値): 3g (1-15g)	癒着胎盤	10例
	軟産道裂傷	8例
	前置胎盤	4例
	その他	13例

* FC投与に伴う副作用はなし

Makino S, Takeda S, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2015

結果3 血中濃度の推移

Fib値 (初回投与時: 平均値): 70.5 ± 44.7mg/dL

Fib値 (初回投与後: 平均値): 187.0 ± 72.7mg/dL

FC1g投与におけるFib上昇値: 32.9 ± 34.5mg/dL

Makino S, Takeda S, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2015

結果4 疾患別のFib血中濃度の上昇

Disease	Case	Obstetric DIC scores	Fibrinogen level (before)	Fibrinogen level (after)	Increase in fibrinogen level/g FC	Blood loss (mL) (At the time of initial FC administration / total)	Blood transfusion RBC	FFP	PC	Administration of FC (g)
placental abruption	34	12.9 ± 4.4	79.4 ± 38.9	188.0 ± 77.7	37.2 ± 28.5	2,130 ± 1,394.4 / 2,915 ± 1,647	8 (0-60)	6 (0-58)	7 (0-35)	3 (1-6)
atonic bleeding	19	12.3 ± 4.0	88.4 ± 39.8	185.5 ± 70.4	21.5 ± 38.2	3,485 ± 1,703 / 4,634 ± 3,269	16 (6-42)	12 (0-50)	20 (0-40)	3 (1-8)
amniotic fluid embolism	13	17.6 ± 4.6	66.3 ± 38.1	138.9 ± 67.0	25.3 ± 25.0	5,414 ± 2,442 / 6,642 ± 3,859	24 (6-62)	37.5 (8-74)	25 (0-75)	3 (1-9)
placenta accreta	10	9.7 ± 6.3	124.5 ± 53.3	211.6 ± 72.9	43.0 ± 44.7	4,926 ± 1,497 / 6,780 ± 1,865	15 (6-52)	10 (4-78)	10 (0-30)	2 (1-6)
cervical laceration and uterine rupture	8	13.8 ± 9.2	71.6 ± 42.0	184.9 ± 56.6	44.5 ± 16.1	4,007 ± 985 / 4,398 ± 1,749	12.5 (0-28)	12.5 (0-25)	10 (0-25)	3 (1-4)
placenta previa	4	16.8 ± 7.4	80.8 ± 31.0	184.7 ± 54.9	33.2 ± 9.4	4,070 ± 1,391 / 5,937 ± 2,003	21 (16-30)	35 (25-52)	25 (15-40)	3 (2-5)
others	13	8.8 ± 3.8	83.3 ± 56.1	161.2 ± 80.8	28.2 ± 28.0	3,807 ± 2,512 / 5,026 ± 3,797	11 (0-42)	14.5 (0-40)	10 (0-70)	3 (1-15)

まとめ①

FCは未承認ながらも多くの施設で使用され、有効的な凝固能の改善とそれに伴う妊産婦の救命に寄与していることが判明した。

次に自験例です。この方は、前置胎盤で術後出血で搬送となった方です。42歳の患者さんで、妊娠37週に前院で前置胎盤のために帝王切開をされています。赤ん坊は元気で、男の子でとても元気に生まれていて、このときの出血は羊水を含んで920mlと少ない量でした。その1時間後、部屋へ帰って、ベッドの上で500ml出血して、かなり出血が多いので、バルーンタンポナーデといって、子宮の中に風船を入れて中側から止めるという処置をやったけれども、出血が多くて入らなかったと言っていました。

さらにその2時間後に1,500ml出血して、結局、このときはヨードホルムガーゼという非常に長いガーゼを子宮内にぎゅっと詰めて搬送になっています。この時点で収縮期血圧が70で、心拍数が120ですから、ショックインデックスは約1.5弱でそういう段階でした。とにかく輸液をしながら来てくださいと、膠質液をポンピングしながら来たような状況で、手元にあった輸血を行ってもらって母体搬送となっています。この時点で出血は4,130mlでした。

こちら、当院到着時のデータです。ショックインデックスはかなり高く、1.5弱です。輸液をかなり一生懸命やってきた状況でしたので、ボリュームはなんとか保てていましたが、患者さんは意識がほとんどなくて、顔面は真っ白な状況で来ていました。来てすぐ測ったデータが、フィブリノゲン値が測定感度以下、20mg/dl未満であったと。われわれはこの患者さんが来るのがわかっていたので、RBC、FFPをノックロスで準備しておいて、フィブリノゲン3gを溶かして待っていました。

来てすぐにフィブリノゲンをまず3gをどんと入れて、そこからほぼ同時にもう一個ルートを取ってRBCを入れて、フィブリノゲンが終わり次第FFPを使うと。この間で測ったフィブリノゲン値は20未満だったのが110まで上がったんですね。この時点でやはりコアグラができてきた印象がありました。その後、輸血をやって、最終的にフィブリノゲン180にまで上げたのが6時間後で、患者さんは完全にステイブルな状態になっておりました。

このときの動画があります（略）。見慣れない方もいると思いますが、子宮をおなかの中で超音波で見えています。風船を入れて、膨らませています。フィブリノゲンを入れて、ガイドワイヤを抜いて奥までぐっと風船を入れたところです。この水分は子宮の筋肉ですが、フィブリノゲンを入れた直後からコアグラがもやもやとできてきて、子宮の筋肉がぎゅっと厚くなって収縮して、血が止まったのが確認できたんです。

ですから、やはり弛緩出血というのは二次的に起きることがあり、出血がどんどん増えていくことで悪循環を起こして、結局、子宮もふにゃふにゃになって、またさらに血が出るというところで、来てすぐ風船を入れてフィブリノゲン製剤を入れたところで、こういうふうに非常に有効な子宮収縮が得られて、結果的に血が止まって、凝固因子の補充、輸血を落ち着いてやることができたという症例でした。

産科危機的出血に対するFC使用 ① 症例提示:前置胎盤、術後出血

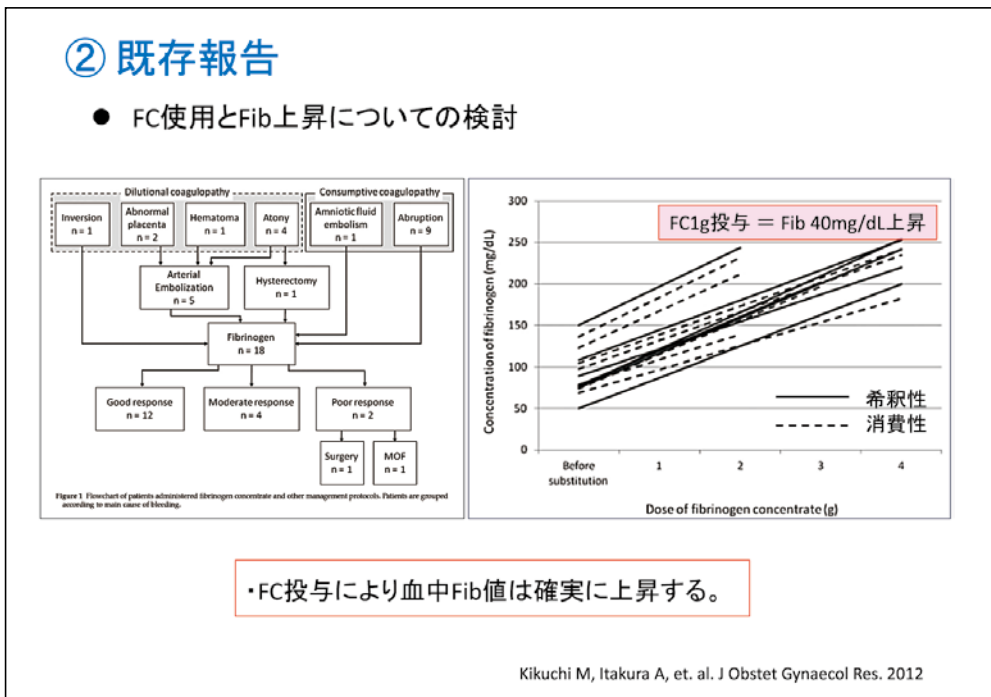
- 症例: 42歳 1G1P (正常分娩)
- 自然妊娠
- 現病歴:
妊娠37週 前置胎盤のため帝王切開施行
2,712g 男児 Apgar 8/9 UmAph 7.395
術中出血 920ml (羊水含)
術後1時間 出血 500ml⇒バルーンタンポナーデ試みるも挿入できず
術後2時間 出血1,500ml⇒ヨードホルムガーゼ子宮内充填し搬送
sBP 70mmHg HR 120-130/min
輸液・輸血施行しながら当院へ母体搬送 (出血total 4,130mL)

搬送後経過

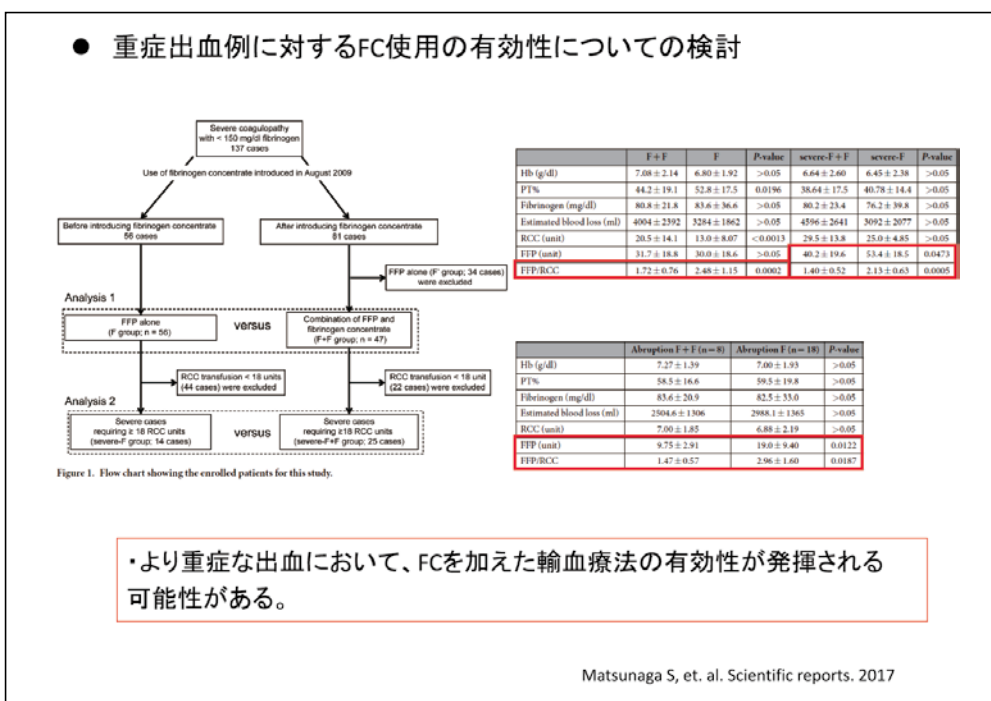


これは2012年の当院の板倉の報告です。FC使用ですね。18例に対して、疾患はそれぞれ、希釈性凝固障害と消費性凝固障害に分けていますが、フィブリノゲン濃縮製剤を使ってその血中の推移を見たところ、確実に右肩上がりになっていくことがわかりました。

ただ、希釈性凝固障害と消費性凝固障害では、ヘクトルに差があるといえますか、点線のほうの上昇がやや鈍いですね。ですから、どんどん消費されていく病態と、ただ薄まってフィブリノゲンが低くなっていく病態では違うだろうと。ただ、少なくともFC 1g投与に対してフィブリノゲン40mg/dl上昇する、私のその後の調査とほぼ全く同じ値に近いものが証明されています。



もうひとつ、今年、松永らによる報告です。これはフィブリノゲンが150未満mg/dl未満の重症な産科出血の患者さんを、FFP単独もしくはFFP+フィブリノゲン製剤で管理した群で比較しています。その後さらに、RCC、RBCですか、赤血球濃厚液で18単位以上使ったものを重症群として二次的



に解析をされています。右側が、シビアFグラセプター、FFP+フィブリノゲン。左側がFFPのみですが、ここに有意差があるんですね。重症例ほどフィブリノゲン製剤が有効である可能性が、要するに、FFPの使用量が減って、RBC、FFPというのが変わるという結果でした。

【池田】 牧野先生、ありがとうございました。先ほどの花井さんの、疾患概念を明らかにして有効性を証明してくださいという質問に答えられて、100あまりの症例が実際に使ってみて有効であったということと、最近、埼玉医大松永先生のデータも含めて紹介していただきました。産科危機的出血の対応指針の中にフィブリノゲン150mg/dl以下という数値が明確に示されたということでした。

次は、三重大学の田中博明先生に、妊産婦死亡の観点からどのような問題が起こっているのかということを発表していただきます。

3. 田中 博明 (三重大学産婦人科) : 「妊産婦死亡からみるフィブリノゲンと産科危機的出血」



田中先生

【田中】 池田先生が委員長の妊産婦死亡症例検討会では、日本の妊産婦死亡の症例を集積して解析をしています。その下で私はデータの解析などに携わっています。「フィブリノゲンをどう使う」という題に答えができるようにデータをまとめてまいりました。

まず現状について報告します。妊産婦死亡は、2010年から2015年、40症例から50症例前後で推移しております。産科危機的出血がやはり妊産婦死亡の第1位ということで、非常に大きな課題として取り組んでいます。

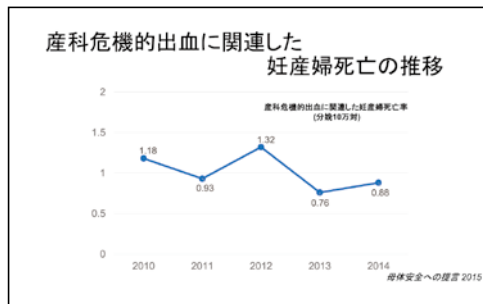
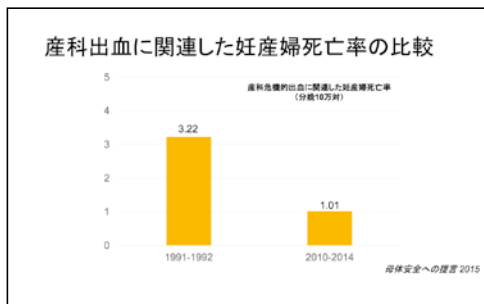
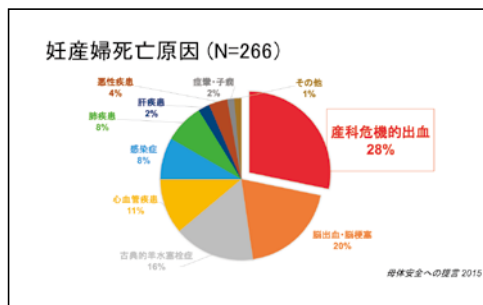
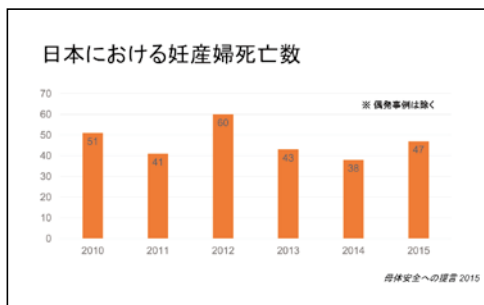
20年前の長屋班のデータと比べると、約3分の1程度にまでは減少していますが、ここ5年ぐらいい、妊産婦10万の死亡率は、1前後でほぼ横ばいです。

第27回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会

妊産婦死亡からみる フィブリノゲンと産科危機的出血

三重大学 産科婦人科
田中 博明

- ### 本日内容
- ✓ 産科危機的出血による妊産婦死亡の現状
 - ✓ 子宮型羊水塞栓症による死亡事例とフィブリノゲン
 - ✓ 死亡事例から考える産科出血に対する治療



では、なぜこの死亡が減らないのか解析すると、子宮型、羊水塞栓症に関連した死亡がやはり多くて、ほかの原因に関しては増えたり減ったりです。減らない理由は、羊水塞栓症が多いので、羊水塞栓症とそれ以外で比較しています。2010年は、ほかの原因が多いのですが、だんだん逆転して、産科危機的出血による妊産婦死亡の大きな原因は羊水塞栓症であるため、これに対処しなければならない。

今日は小児科の先生もおられるので少し解説ですが、実は、産科出血は外傷出血と異なります。外傷出血は大量出血して凝固因子が欠乏し、凝固因子が輸液によって希釈されてDICになるのです。羊水塞栓症では、羊水胎児成分が流入して、体内でアナフィラクトイド反応が起きて、苛烈な体内での凝固障害が大きく起こり、外傷領域などのDICと比べて全く違う点です。ですから、この点を改善しなければ、羊水塞栓症に関連する死亡は減らないのだろうと思います。

発症から死亡まで、心停止までの時間を見ると、結構早いんですね。長い症例もあるのですが、たいい2時間ぐらいです。欧米はだいたい産科分娩施設が大規模施設に集まっていて医療資源も多いのですが、日本では6割程度が一次施設で、医者が1人から2人程度のところで分娩しています。出血し、搬送の電話をし、運ぶ、そうすると、その途中で心停止、場合によっては一次施設において心停止しています。搬送中に救急車で心停止してなかなかリカバーできないという実態がわかってまいります。ですから、欧米のデータと一元的に比較することは日本の医療システム上は難しいのだろうと思います。

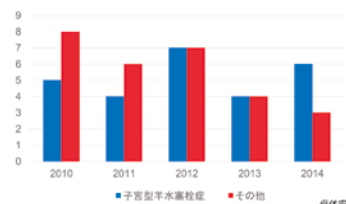
割合的にも一次施設で起きている症例が多いです。大きい総合病院で起きた場合には、大量の医療資源があり、人もいます。クリオもあり、なんとかなるのですが、一次施設から高次施設へ運ぶ、その治療をどうにかしていかなければならないとわかってまいりました。

産科危機的出血の内訳

	子宮型 羊水塞栓症	弛緩出血	前置胎盤	早期剥離	子宮破裂	子宮内反	産道裂傷	不明	総数
2010	5 (38%)	0 (0%)	1 (8%)	1 (8%)	3 (23%)	3 (23%)	0 (0%)	0 (0%)	13
2011	4 (40%)	2 (20%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (20%)	0 (0%)	10
2012	7 (50%)	3 (21%)	1 (7%)	0 (0%)	2 (15%)	0 (0%)	1 (7%)	0 (0%)	14
2013	3 (40%)	1 (12%)	0 (0%)	1 (12%)	1 (12%)	1 (12%)	0 (0%)	1 (12%)	8
2014	6 (67%)	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (22%)	9

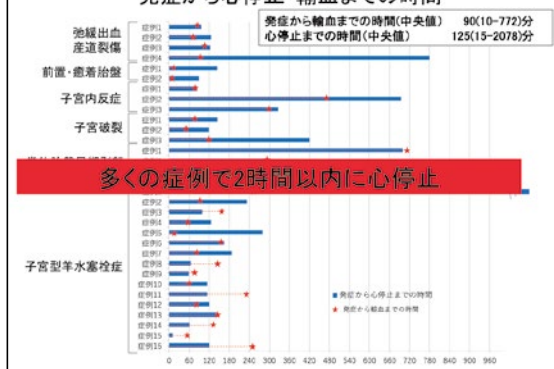
母体安全への提言 2015

産科危機的出血における 子宮型羊水塞栓症の割合

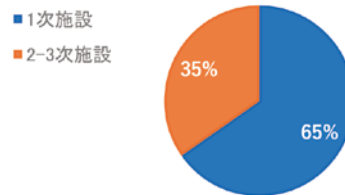


母体安全への提言 2015

発症から心停止・輸血までの時間



発症場所 (産科危機的出血による死亡、n=65)



- 産科危機的出血に関連した妊産婦死亡は、羊水塞栓症に関連した死亡が減少していない。
- 産科危機的出血の半数以上が発症から2時間以内に心停止に至っている
- 発症の約6割が医療資源の乏しい1次施設である。

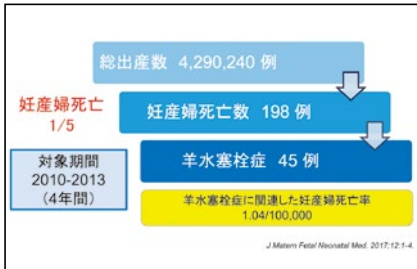
母体安全への提言 2015

次に、その「苛烈な」と表現した羊水塞栓症がどのくらい強い凝固障害を起こしているかについて解析していきます。

羊水塞栓症の症例の45例から、発症からフィブリノゲンを測定した時間と、それと測定時点での出血量がしっかりわかる15症例を抽出して、解析をしました。

本日内容

- ✓ 産科危機的出血による妊産婦死亡の現状
- ✓ 子宮型羊水塞栓症による死亡事例とフィブリノゲン
- ✓ 産科出血に対する治療



羊水塞栓症 45例

- ✓ 死亡までにフィブリノゲンが測定
- 発症から測定までの時間
- 測定時点での出血量

15例

J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;12:1-4

【背景】

	n=15	n=15
年齢 (歳)	34 (25-40)	胎盤剥離 1 (7%)
胎産数	10(66%)	子宮破裂 1 (7%)
分娩回数 (回)	39 (28-41)	前置胎盤 0 (0%)
分娩経路	7 (46%)	高位胎盤早期剥離 0 (0%)
胎死胎産	0 (0%)	子癩 0 (0%)
分娩方法		HELLP 5 (33%)
帝王切開	4 (27%)	出血量 (ml) 6822
経陰分娩	5 (33%)	(2799-15020)
自然経陰分娩	6 (40%)	

J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;12:1-4

結果を見てください。発症から測定までの時間、60分以内に測定されているものを見ると、ほぼ全例でフィブリノゲンが測定感度以下になっています。ですから、発症して何か手を打とう、搬送しようと思っている間に、あっという間に凝固障害を来して出血が止まらないということがわかります。

もうひとつは、体内で出血に依存しない凝固障害が起きています。時間がたっている症例に含めても、出血量がさほど多くない、480mlとあります。分娩で少し出血が多いと感じる症例は1,600mlくらい出血量がありますが、出血量が少ない症例でも、ほとんどフィブリノゲンがないということがわかります。ですから、死亡例で見る羊水塞栓症に関連した凝固障害というのは非常にスピードが速く、また、出血量に全く依存しない凝固障害が起きていることがわかります。

【結果】

症例	発症から測定までの時間 (分)	FBG (mg/dl)	測定までの出血量 (ml)	症例	発症から測定までの時間 (分)	FBG (mg/dl)	測定までの出血量 (ml)
1	15	≤50	500	8	63	≤50	200
2	20	65	950	9	70	≤50	1300
3	22	≤50	1250	10	85	≤50	480
4	43	≤50	1877	11	90	≤50	2000
5	50	≤50	500	12	108	≤50	2530
6	53	≤50	800	13	180	≤50	1610
7	60	≤50	1000	14	241	≤50	5000
				15	261	≤50	1800

心臓虚脱型羊水塞栓症

J Matern Fetal Neonatal Med. 2017;12:1-4

総合病院であればフィブリノゲンを検査部に出せば、20～30分で結果が返ってきます。開業医、一次施設で起きた場合には、測定機械を導入して迅速に測ることが重要と思っています。

羊水塞栓症による死亡事例では、発症から短時間で、出血量に比例しないフィブリノゲン低下を呈している例が存在することが示唆された。

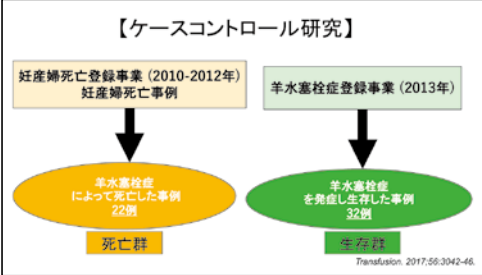
【背景】

	死亡群 n=22	生存群 n=32	P value		死亡群 n=22	生存群 n=32	P value
年齢				フィブリノゲン値			
≥35歳	10 (45.5%)	14 (43.8%)	N.S.	<150 mg/dL	18 (81.8%)	27 (84.4%)	N.S.
<35歳	12 (54.5%)	18 (56.3%)		≥150 mg/dL	4 (18.2%)	5 (15.6%)	
経産回数				FDP値			
初産	15 (68.2%)	19 (59.4%)	N.S.	≥10µg/dL	22 (100%)	32 (100%)	N.S.
1経産以上	7 (31.8%)	13 (40.6%)		<10µg/dL	0 (0%)	0 (0%)	
分娩週数				AT-III値			
≥37週	20 (90.9%)	32 (100%)	N.S.	<60%	20 (90.9%)	28 (87.5%)	N.S.
<37週	2 (9.1%)	0 (0%)		≥60%	2 (9.1%)	4 (12.5%)	
分娩方法							
帝王切開	4 (18.2%)	10 (31.3%)	N.S.				
経陰分娩	18 (81.8%)	22 (68.8%)					
出血量							
≥4000 mL	21 (95.5%)	32 (100%)	N.S.				
<4000 mL	1 (4.5%)	0 (0%)					

Transfusion. 2017;56:3042-46.

本日内容

- ✓ 産科危機的出血による妊産婦死亡の現状
- ✓ 子宮型羊水塞栓症による死亡事例とフィブリノゲン
- ✓ 産科出血に対する治療



最後に、治療に関して触れていきます。産科出血にFFPを輸血するのは当然のように思われていますが、実はエビデンスがなくて、外傷領域からの引っ張ってきています。ですから、産科領域でFFP使用は当たり前のように実は有効という、根拠がなかったので、それを検証しました。

羊水塞栓症で死亡した事例、20人。対照として生存群です。浜松医大金山先生にご協力いただき、生存群を対照群に立ててケースコントロール研究を行いました。背景と重症度はほぼ同じでした。比較したアームは、羊水塞栓症出血に対して、1) 子宮を摘出するか、2) 動脈を塞栓して止血するのか、それとも、3) 輸血量、FFPをRCC 1以上と、きちっとFFPを入れたという比率で、適切な輸血療法としました。このアーム3つで比較をしました。そうすると、子宮を摘出するよりも、塞栓をするよりも、適切に凝固因子を補充したほうが、より生存に寄与することがわかりました。

このスライドは松永先生からいただきました。産科出血に対してFFPは有効ということまではわかりました。この論文の意味とするところは、重症産科出血に対して、FFPを使ったことによってFFPの使用量が減少したことを意味しています。ですから、産科出血に対してFFPの投与が有効であります。FFPは、なかなか溶けません。それに一次施設に在庫はないので、フィブリ

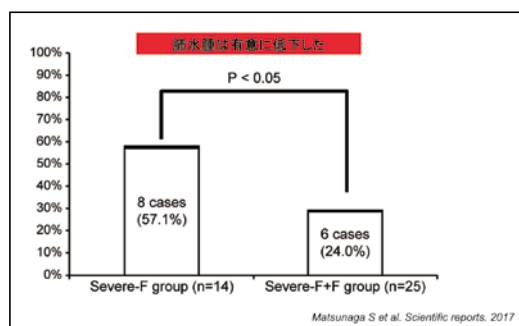
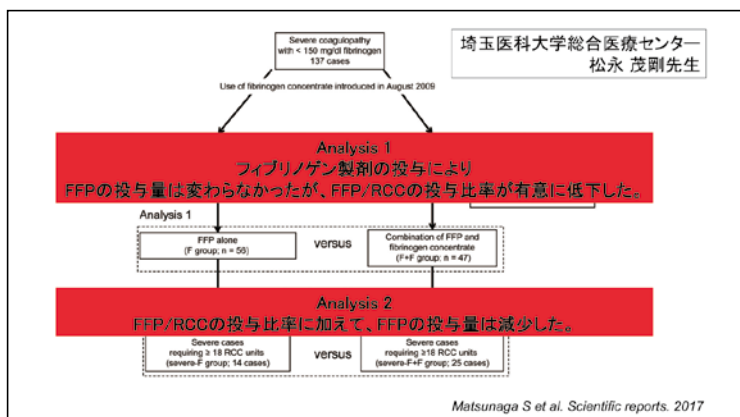


【結果】

	死亡群 n=22	生存群 n=32	P Value	OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)
子宮摘出術	8 (36.4%)	18 (56.3%)	N.S.	2.97 (0.73–12.07)	4.17 (0.79–22.02)
子宮動脈塞栓術	2 (9.1%)	5 (15.6%)	N.S.	1.93 (0.73–15.49)	10.30 (0.43–243.15)
FFP/RCC ≥1の輸血療法	9 (40.9%)	29 (90.6%)	P < 0.05	14.35 (3.12–65.86)	28.32 (4.26–188.37)

a: Adjusted for maternal age, caesarian section, nulliparous state, blood loss, fibrinogen, fibrin degradation product, and antithrombin III

Transfusion. 2017;56:3042-46.



ノゲンを用いることによってFFPの代行として、治療法として有効というところにこの論文は意味があると思っています。副作用としての肺水腫も減るので、フィブリノゲン製剤が非常に有効であろうと思います。

まとめますと、現在の妊産婦死亡というのは産科出血が最も多い。ここ近年は減っていない。なぜ減っていないかというと、羊水塞栓症に関連したものが全く減っていない。では、羊水塞栓症に関連した産科出血は、出血に比例しない、あつという間の凝固障害を起こしているのわかりました。大半は、一次施設で起きているのもわかりました。

- ✓ FFPを主体とした凝固因子の補充は羊水塞栓症における凝固異常の生存率に寄与する。
- ✓ フィブリノゲン製剤投与によりRCCを18単位以上必要とする重症な産科出血に対して有意にFFPの投与量を減少させる。

まとめ

- 妊産婦死亡は、羊水塞栓症を原因とする産科危機的出血が減少していない。
- 死亡事例における羊水塞栓症では、極めて短時間で、出血に比例しないフィブリノゲン低下を認め、早期の心停止をしている。
- 羊水塞栓症を含めた産科危機的出血では、FFPを主体とした因子の補充とフィブリノゲン製剤の投与が有効である。特に、発症場所として6割を占める1次施設で発症した場合には、フィブリノゲンは有効な治療手段であると考えられる。

そしてわれわれは、産科出血においてFFPが有効ということまで示しました。そして、埼玉医大の松永先生達が、フィブリノゲンの代行療法として、FFPが有効であることを示していただきました。

FFPは様々な問題があるので、一次施設に置くことができません。しかし、一次施設にもフィブリノゲンを置くことはできます。そして一次施設や搬送中の心停止を減らしていくことができるのではないかと考えております。

謝辞はスライド（略）に代えさせていただきます。

【池田】 ありがとうございます。日本のように、小規模な分娩施設が多い国において、さらに、妊産婦死亡を減らすためには、一次施設でフィブリノゲンをすぐ測って、そこにフィブリノゲン製剤を常置して、場合によっては個々に投与していくのが一番効果があるという、メッセージだったと思います。

産科の発表は以上です。次は、奈良県総合医療センターの上田先生に「心臓大血管手術における大量輸血と凝固障害」というお話をさせていただきます。上田先生は、日本心臓血管外科学会の理事長で、名古屋大学の名誉教授でもございます。

4. 上田 裕一（奈良県総合医療センター）：

「心臓大血管手術における大量輸血と凝固障害」



上田先生

【上田】 私は、心臓血管外科を代表してこの場で発表させていただきます。この学会からは一番遠いというか、全く領域が違うので、少し背景を話して、フィブリノゲンの必要性について話したいと思います。

利益相反の開示です。CSLのREPLACEという、ランダムイズのトライアルの日本での治験、プロトコルをつくる際のコンサルテーションを担当しておりました。

心臓外科というのは、当然ながら血液循環の代行を要します。

心臓血管外科手術は手術手技も然ることながら
抗凝固、出血、血栓との闘いでもある

体外循環と低体温（時には循環停止）
急性大動脈解離や破裂に対する緊急手術
広範な大動脈置換、複雑な修復で長時間手術
大量輸血を要し、凝固障害に陥る
止血に長時間難渋することも

心臓を止めます。体外循環が必要です。したがって、抗凝固、出血、血栓

との戦いの現場でもあります。小児も含め、低体温、体外循環を用いますし、循環停止も要します。30分から60分程度ですが、心臓も体外循環も止めることも行います。急性大動脈解離や真性大動脈瘤の破裂という緊急手術もあります。そうすると、手

第27回日本産婦人科・新生児血液学会（2017.6.3 福島）

**心臓大血管手術における
大量輸血と凝固障害**

Massive Transfusion and Coagulopathy
in Cardio-vascular Surgery

地方独立行政法人 奈良県立病院機構
奈良県総合医療センター
上田 裕一

（日本心臓血管外科学会 理事長）

COIの開示

企業等の顧問職

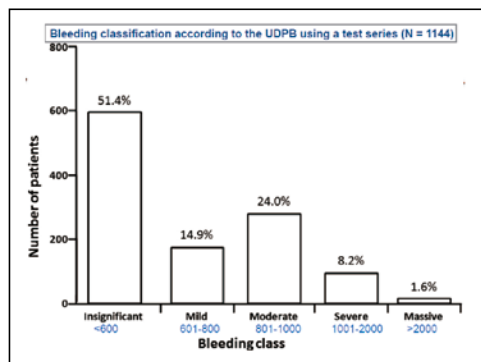
CSL Behring
Consulting for "REPLACE" study

Randomised evaluation of fibrinogen versus placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy

術は広範な大動脈の置換が必要であったり、解離した大動脈を縫合する、脳に血流を送る3分枝を再建するなど非常に複雑な手術を行うので、長時間の体外循環になります。さらに、冷却と復温にも体外循環を要します。したがって、凝固障害を来して止血に難渋するということがよくあります。

これはヨーロッパのミラノからの論文です。2000年からデータベースを持っており、この施設の2011年の1,144例の体外循環症例を9つの因子を基準に分析したものです。出血のために胸骨を閉めることができない、術後のドレーン出血量、濃厚赤血球やFFP、PCの使用、それからクリオの使用、凝固因子の補給、それからリコンビナントのファクターVIIaを投与したか、出血が止まったと思って胸骨を閉めたけれども、再開胸止血術を要したか、といった因子を1年間の症例で検討すると、約半分は輸血がほとんど要らない。問題なのは、この8.2%と1.6%、合わせて約10%に大量出血があったということがわかります。その分類に基づいて、10%のシビア(重度)とマッシブ(大量)の112例を見ます。これはEuroSCOREといい、術前因子からその患者さんの手術死亡率を予測するものですが、約13%死亡すると予測されています。SDは15%とかなり幅広く、中には死亡率の高い緊急手術もしたと思われる。

術前のヘマトクリットを見ると、やはり重症ほど低いですね。もう一点は、先ほど体外循環の話をしました、軽症のものは約80分ぐらいい。モデレート(中



等度)でも100分ぐらいい。一方、重度では平均138分で、SDも81分と、長い体外循環を要する複雑な手術であるのがわかります。心臓手術に要する時間が多くなり、体外循環時間も長くなる、また、出血を来した場合も長くなって来る。

実は、この1,144例のなかでは大量出血群において、22.3%の粗死亡率が認められています。術前のリスクファクターをアジャストしてみると7.8%の死亡率だということですが、2倍、4倍、8倍に次々と死亡率は上昇しています。輸血量が増えるほど心臓外科の手術においては死亡率が上がるとも言えます。この施設では多くに心臓の手術が行われていますが、今日、お話しするのは、弓部大動脈置換です。

EXPERT REVIEW

Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery

Cornelius Dyke, MD,¹ Solomon Aronson, MD,² Wolf Dietrich, MD, PhD,³ Axel Hofmann, MD,^{4,5,6} Keyvan Karakoti, MD,⁷ Marcel Levi, MD, PhD,⁸ Gavin J. Murphy, MD, FRCS,⁹ Frank W. Sellke, MD,¹ Linda Shore-Lesserson, MD,¹⁰ Christian von Heymann, MD,¹¹ and Marco Ranucci, MD¹²

Objectives: Perioperative bleeding is common among patients undergoing cardiac surgery; however, the definition of perioperative bleeding is variable and lacks standardization. We propose a universal definition for perioperative bleeding (UDPB) in adult cardiac surgery in an attempt to precisely describe and quantify bleeding and to facilitate future investigation into this difficult clinical problem.

Methods: The multidisciplinary International Initiative on Haemostasis Management in Cardiac Surgery identified a common definition of perioperative bleeding as an unmet need. The functionality and usefulness of the UDPB for clinical research was then tested using a large single center, randomized, cardiac surgical database.

Results: A multistaged definition for perioperative bleeding was created based on easily measured clinical end points, including total blood loss from chest tubes within 12 hours, allogeneic blood products transfused, surgical reexploration including cardiac tamponade, delayed sternal closure, and the need for salvage treatment.

(J Thorac Cardiovasc Surg 2014;147:1458-63)

Methods

- a large clinical cardiac surgical database (IRCCS Policlinico San Donato, Milan, Italy) since 2000
- a retrospective analysis of 1144 patients who underwent surgery in 2011
- 9 events occurring during surgery or within the first postoperative day
 - (1) delayed sternal closure 胸骨を閉鎖できない
 - (2) postoperative chest tube output 術後ドレーン出血
 - (3) PRBC transfusion 濃厚赤血球輸血
 - (4) FFP transfusion FFP輸血
 - (5) PLT transfusion 濃厚血小板輸血
 - (6) cryoprecipitate transfusion クリオ輸血
 - (7) use of factor concentrates 凝固因子
 - (8) use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) NovoSeven
 - (9) surgical reexploration 再開胸止血

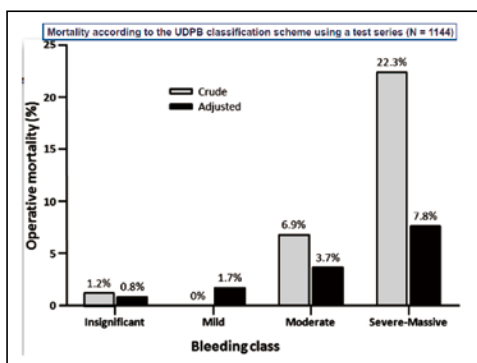
5

Independent predictors of UDPB classification

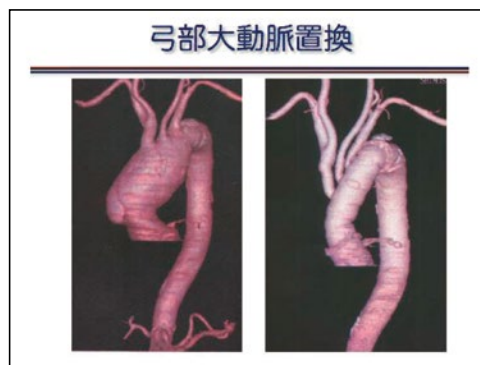
UDPB class	n	EuroSCORE (%)	Preoperative hematocrit (%)	CPB duration minutes (SD)
Class 0 (insignificant)	588	4.7 (5.2)	40.0 (4.3)	76.2 (30.6)
Class 1 (mild)	170	5.5 (4.8)	38.2 (3.9)	77.2 (29.1)
Class 2 (moderate)	274	11.1 (12.3)	35.5 (5.1)	99.1 (47.8)
Class 3-4 (severe-massive)	112	13.0 (15.4)	35.5 (6.5)	138.5 (81.4)
P value		.001	.001	.001

UDPB, Universal definition for perioperative bleeding; CPB, cardiopulmonary bypass; SD, standard deviation.

7



こういう高齢者のCT写真をご覧になることはないと思いますが、上行大動脈から弓部大動脈、3分枝が出て、遠位弓部に至って、下行大動脈に繋がる。この病



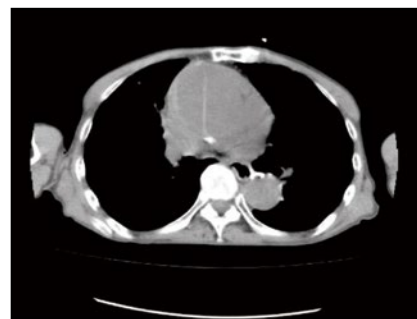
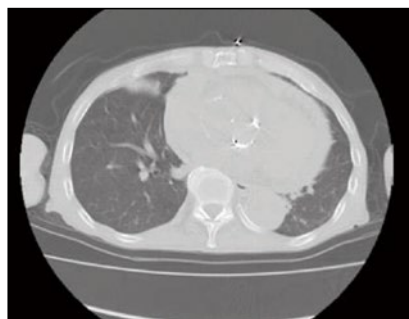
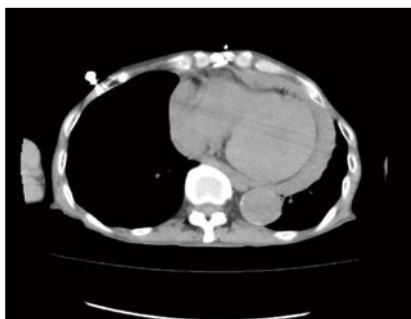
変部分を人工血管で吻合して、弓部を3分枝、腕頭動脈、左総頸動脈、左鎖骨下動脈をも再建するのです。単純にいても5つの吻合部があります。脳に行く動脈の血流を止めますので低体温とします。B型の大動脈解離になると、遠位弓部から腹部大動脈の分岐部まで全部を置換する、最大の侵襲ともいえる手術をします。皮膚切開だけでも90センチくらいになります。このような手術では、大動脈の主要分枝を全部再建するので、どれだけ大変か、ということがおわかりになるかと思います。

次に紹介するのは、フィブリノゲンの重要性、こういうふうに使わなければいけないのだと、後で講演される山本先生から学んだ、非常にインパクトのあった、印象に残る症例です。70歳代後半の患者さんで、6年前に生体弁で大動脈弁置換を受けていました。上行大動脈が少し拡大していることが指摘されていました。2007年の10月に大動脈解離を来たし、大動脈基部が破裂しました。バルサルバ洞という大動脈弁の周囲が破裂して、心タンポナーデになって、ショック状態で運ばれてきました。深夜です。あまりこんな写真もご覧にならないと思いますが、この方は再手術ですので、心嚢腔は癒着もあり、心嚢内貯血でタンポナーデになっていました。これは生体弁で、遠くから見ると、こういうふう大動脈の輪郭が見えます。大動脈弁直上から上行大動脈が拡大しています。これは上行大動脈ですが、ここにフラップが見えて、解離による大出血、心タンポナーデということが診断できました。

急性大動脈解離破裂 (2007年10月)

- 70歳代後半の高齢者 男性
- 6年前に生体弁で大動脈弁置換
- 胸部大動脈瘤を指摘されていた
- 急性大動脈解離を発症し大動脈基部破裂 (バルサルバ洞破裂)
- 出血, Tamponade Shock状態
- 緊急手術: しかも、深夜の再手術

Department of Cardio-thoracic Surgery, Nagoya University 11



深夜に救急車搬送され、手術を始めたのが0時24分、破裂の状態なので、胸を開けると大出血します。急いで体外循環を維持し、心臓を止めて、低体温にするという手段を取りました。なんとかあのCTの弓部置換に近い再建をしましたが、さらに複雑な手術(左右の冠動脈の再建)を同時にしております。全ての再建が完了して体外循環の終わりに向けて準備をします。

このグラフの青の線がフィブリノゲンの変化です。赤が血小板の数です。血小板は、1,000倍していますので、これだと7万くらいとなります。なお、当時の手術室から検査室へ提出したサンプルの結果が出てくるのに、30分以上かかっておりました。

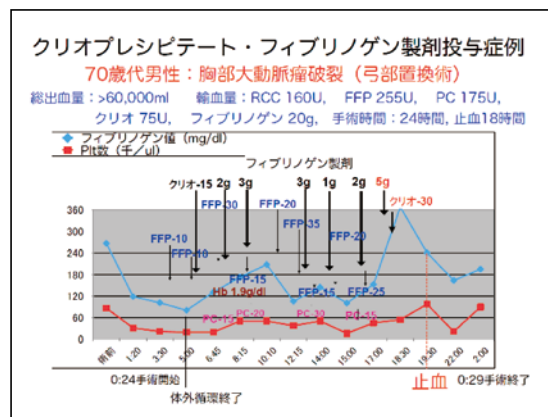
すべての吻合が終わって、人工血管置換が完了したということで、体外循環は終了できそうだと予測して、FFPを10単位入れて、体外循環を離脱しました。さらにヘパリンを硫酸プロタミンで中和し、FFPも追加、また、

用意してあったクリオも入れました。血小板の結果が戻ってくると、3万くらいしかないということで、PCも入れて、またFFPを30単位追加で入れましたが、遅れ遅れでその検査の測定値が戻ってきますので、前値を基に対応しているわけです。それでフィブリノゲン製剤を、この低い120くらいだ、ということで入れています。大量のFFPを入れながら、血小板を入れていると、赤血球のボリュームが補いきれずに、ヘモグロビンが1.9にまで落ちてしまいました。これでまた驚いて、このグラフにはRCCの分は書いていませんが、大量に輸血しています。それでフィブリノゲンを3g入れて、なんとか安定して、10時ぐらにはほぼフィブリノゲンも200近くになったところで、大丈夫と判断して、止血は助手に任せて私は手術室を出ました。そこからは、出血は次第に止まるだろうと、いわゆるパッキングをして、剥離面からの出血が止まるのを期待して、昼間は見ていたのです。

しかし、それからフィブリノゲンが再度下がり始め、このようにフィブリノゲンを3g、1g入れたところでも全然、出血が止まらないと、午後2時ぐらに私に連絡がありました。もう一度、手術に戻って、いろいろ吻合部を見たけれども、いわゆる外科出血はなく、至るところから湧き出るように出血していました。もうこれは失血死かなと、ガーゼパックして胸を閉めてICUに帰って、ご家族に「出血が止まりません」という説明になるのかなとよぎりました。やはり、輸血部に相談しようと決断して、午後5時に山本先生に手術室まで来ていただきました。山本先生の指示は、「一旦、フィブリノゲンの値を上げなければならない」ということです。要するに、大量出血で漏れている、足りないところへ少しずつ補充しても、補充が補充になっていないということで、「一気にフィブリノゲンを上げ、短時間に集中投与する」ということでした。このグラフに示したようなレジユメを指示され、その結果、フィブリノゲンが300程度まで上がり、みるみる出血（ウージング）止まるというのを目の当たりにしました。ああ、こういう風にフィブリノゲンを適用するものなんだ、と知りました。止血が成功して手術は終了、結局24時間を要しましたが、肝心の大動脈手術は6時間で、止血に18時間も要したのです。

この方はICUでも容体は安定して、高齢ですが、2ヵ月後に退院されました。何度もスライドに輸血量が出ていますが、膨大な値で、輸血だけで概算450万円もかかったと知りました。ちなみに、手術・麻酔・体外循環などの技術料は500万円ほどかかっています。

術後のCTですが、このような再建手術をしました。左右の冠動脈を人工血管に移植し、大動脈の基部で置換、それから腕頭動脈



術中超大量出血 (> 60,000ml) 症例
 70歳代男性 (平成19年10月)
 胸部大動脈瘤 (バルサルバ弓での破裂) による緊急手術
 (基部-弓部置換術)

- 総手術時間：24時間 (止血に18時間)
- ICUにて循環動態安定し、多臓器不全も免れた
- 約2ヶ月後に後遺症なく退院

・術中輸血量

RCC:	160 U
FFP (クリオ含む):	330 U
PC:	175 U
フィブリノゲン製剤:	20 g
5%アルブミン製剤:	750 g
輸血総費用:	約450万円

を再建して、弓部の真ん中まで人工血管で置換しました。

こういう大量輸血の経験もあって、山本先生が、その後、「医学のあゆみ」に「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」という論文を発表されました。この症例も一部紹介されました。



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

フィブリノゲン値のチェックと補充を忘れるべからず

名古屋大学医学部附属病院
輸血・細胞治療部
山本 晃士

医学のあゆみ 224:205-209, 2008

名古屋大学医学部附属病院 外科内科学科 心臓血管科 上田 幸一

名古屋大学ではこういう経験を基に、前任の高松教授はじめ、山本先生が、院内のカンファレンスで、失血死を防止するには

どうしたらよいかということで、フィブリノゲン製剤があるのに使わないというのは倫理的にもおかしい、と発言されました。そこで、倫理委員会の承認を得て、弓部大動脈置換、あるいはこういう急性の緊急手術の場合にフィブリノゲン製剤の使用を認めていただきました。

名大病院で、これまで経験してきた胸部大動脈手術のデータをまとめて論文としました。2010年から12年に行われた胸部大動脈手術216例中147例にはフィブリノゲンを投与しました。これ

Fibrinogen Concentrate

ORIGINAL PAPER

Nagoya J. Med. Sci. 77: 265 - 273, 2015

IMPACT OF THE INTRAOPERATIVE USE OF FIBRINOGEN CONCENTRATE FOR HYPOFIBRINOGENEMIA DURING THORACIC AORTIC SURGERY

YOSHIMORI ARAKI, MD, PhD; AKIHITO USUI, MD, PhD; HIROKI OSHIMA, MD, PhD; TOMONORI ABE, MD, PhD; KAZUHO FUJIMOTO, MD, PhD; MASATO MITSUGA, MD, PhD; YOSHITSUKI TOKUDA, MD, PhD; SACHIE TERAZAWA, MD, PhD; KEI YUJIANI, MD, PhD; and HIROKI ITO, MD

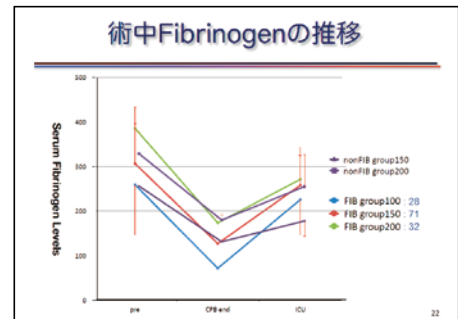
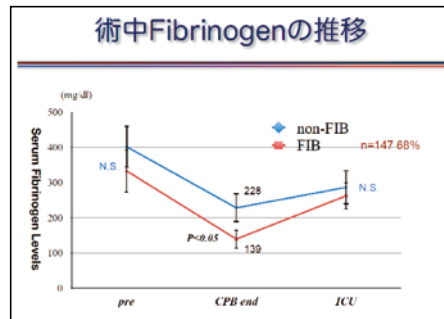
Department of Cardiac Surgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

Nagoya University Hospital

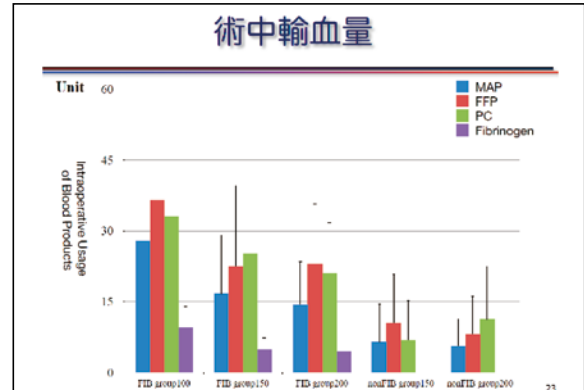
- The perioperative SFL had routinely been measured in consecutive 216 thoracic aortic surgeries performed from 2010 to 2012.
- Fibrinogen concentrate was principally used for hypofibrinogenemia (< 150 mg/dl of SFL) at cardiopulmonary bypass (CPB) termination.
- The SFL were dramatically decreased with values of 164±71 mg/dl at CPB termination, compared to the preoperative SFL of 352±131 mg/dl.
- There were 147 patients (68%) in FIB group at a dose of 5.5±3.5 g.

これはフィブリノゲンが150以下で出血量が多い症例です。体外循環中も出血量が多いと、フィブリノゲンもロスしています。体外循環中は出血した血液を吸引して、もう一度、体に戻すことができますが、それでも凝固因子や血小板のロスが起っています。

フィブリノゲン群とノンフィブリノゲン群の比較では、体外循環終了時の値が当然違ってあります。フィブリノゲンが低いものに対して補います。最低のフィブリノゲンの値が100、



150、200というレベルで群に分けてみると、このような変化が出ます。フィブリノゲンを投与しない150の群とフィブリノゲン200の群というのは、フィブリノゲンを投与した150とほぼオーバーラップするような値の変化です。同じ150の値なのだけれども、なぜフィブリノゲンを投与したかということ、出血量が多いからです。つまり、体外循環の希釈による分に加えて、出血量が多いということです。これらは広範な手術、複



雑な手術で出血量が増加する要因です。

ここで示している、フィブリノゲン150、200の群では、ほぼ同じような量の血液製剤、輸血を必要としました。150を切って100になってくると、数段、大量の輸血を要しました。やはり適切なフィブリノゲン投与が必要であったということです。この結果からは、150を下回って100、さらには100を下回れば、絶対にフィブリノゲンの補充は必要であると思います。そのような内容をこの論文のディスカッションには書いていますが、150ぐらいがひとつのカットオフの値として考えてよいと思います。その後、ICUに収容したときには、250ぐらいになっていて、術後の出血も制御されたというコメントになっていました。

冒頭でお話ししましたREPLACEというフィブリノゲンの治験があります。これは、大変残念な結果に終わりました。残念な結果を今日のこの場所で詳しく説明することはできませんが、やはり、きちりとした対象に絞り、フィブリノゲンの適用を決めれば、こういう結果にならなかったのだと思うのです。この治験は、体外循環を用いる胸部大動脈手術の患者さんを対象に、世界のマルチセンターでのトライアルをしました。大動脈置換後に外科的に一旦止血した時点で、1回目の5分間出血量を計測し、その後に、フィブリノゲン（FC）か、プラシーボを投与して、その効果を見るために、5分間出血量を再度測定するというプロトコルでした。なお、フィブリノゲンの投与量は360を目標に用量を設定したものです。

手術後に、5分間で60から250g出血している場合に、治験の対象に組み入れました。これは、人工血管吻合部の周囲にガーゼをパックして、5分後にガーゼ全てを取り出して重量で測定し、出血量を計算します。この5分間60から250gを1時間当たりに換算しますと、700から3,000mlの出血量となります。

Discussion

- There were no significant differences in the total amount of blood products used between patients who showed fibrinogen values of 101–150 mg/dl and 151–200 mg/dl.
- This may indicate that fibrinogen concentrate achieved sufficient hemostasis and reduced the use of blood products even in patients with SFL of 101–150 mg/dl.
- Hypofibrinogenemia less than 150 mg/dl may be a useful value as a cut-off criterion for when to administer fibrinogen concentrate.
- The guidelines for blood transfusion also recommend that blood examinations, including fibrinogen, PT and APTT, are mandatory before the use of FFP.
- The average SFL at ICU admission were 250 mg/dl, which may be the optimal target value for sufficient surgical hemostasis, because a sufficient SFL is necessary upon the neutralization of heparin.

24

BJA
British Journal of Anaesthesia, 117 (3) (2017) 289–297

CARDIOVASCULAR

Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy

N. Rahe-Meyer^{1*}, J. H. Levy², C. D. Mazer³, A. Schramko⁴, A. A. Klein⁵, R. Brat⁶, Y. Okita⁷, Y. Ueda⁸, D. S. Schmidt⁹, R. Ranganath¹⁰ and R. Gill¹¹

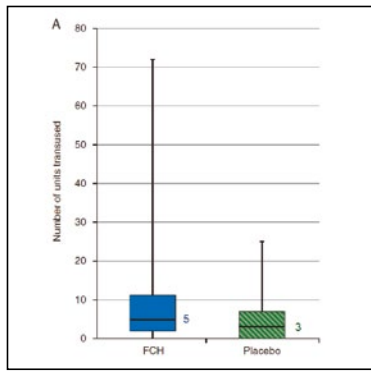
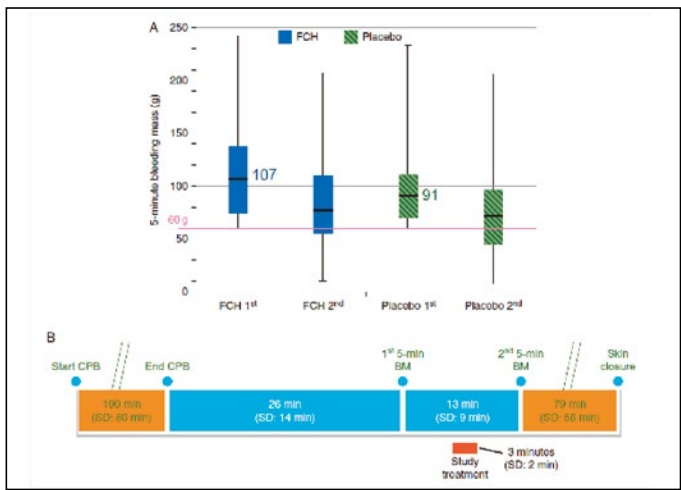
*Clinic for Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Krankenhaus Barmherzige 26, D-20082 Bielefeld, Germany; ²Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA; ³McGill's Hospital University of Toronto, Toronto, ON, Canada; ⁴University Hospital Helsinki, Finland; ⁵Imperial College, London, UK; ⁶Faculty of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, Canada; ⁷Osaka University Hospital, Suita, Japan; ⁸Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan; ⁹St. Helier, Jersey, Channel Islands; ¹⁰University Hospital of Bonn, Bonn, Germany; ¹¹St. Helier, Jersey, Channel Islands; ¹²University Hospital of Southampton, Southampton, UK

心臓・胸部大動脈手術

- 体外循環終了、硫酸プロタミン投与し安定後に5分間出血量を測定
- 5分間出血量 60g~250g を対象 (720~3000g/時間)
- 60g未満、250gを超える場合は除外

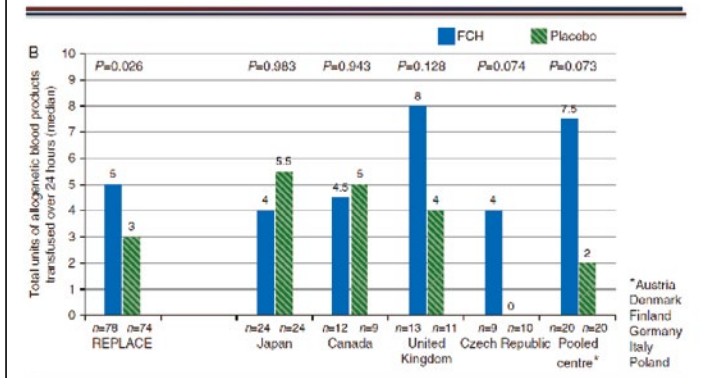
体外循環	新鮮プロタミン 血漿操作	1回目 5分間 出血量	Fibrinogen or Placebo 5分間で注入	2回目 5分間 出血量	4 FFP or 2 PLT
------	-----------------	-------------------	------------------------------------	-------------------	----------------------

- Fibrinogen 360mgを目標に投与 / Placebo (生理食塩水)
- 2回目の5分間出血量を測定
- その効果 (出血量の減少) と総輸血量(術中と術後1日) で評価



ところが、REPLACEの結果では、フィブリノゲン群の5分間出血量の中央値は100で、プラシーボ群が91と、両群の間に少し差がありました（プラシーボ群のほうが出血量は少なかった）。それで、輸血量の中央値を

24時間総輸血量 median



輸血量でみるとフィブリノゲンの効果はない、という結果となりました。

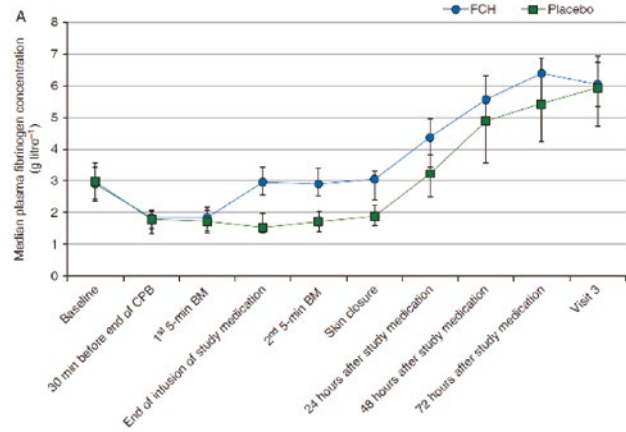
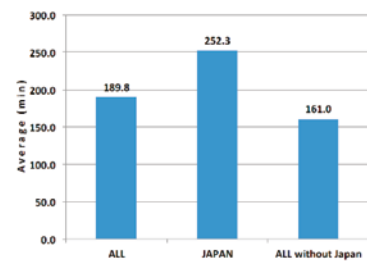
先ほど、体外循環を用いた手術のデータベースの重症度分類で、体外循環時間が130分を越えるのがシビア群と言いましたが、その倍の250分程度を要しているのが我が国の弓部大動脈手術なのです。その点、外国の症例には、弓部大動脈の置換はほとんど入っていないし、上行大動脈のみを置換したといった簡単な術式が多く、対象の術式が違ったのもこうした結果になった要因です。ただし、フィブリノゲン値は目標どおり、FC群は300ぐらいのところを上昇していますし、希釈群では、ご覧になったらおわかりになるように150とか180と低値のままです。なお、私たちが名古屋大学の分析で見たカットオフより上のところにあるのですから、フィブリノゲンが要らない群にも投与していたともいえます。

ともあれ、なんとも受け入れがたい結論、フィブリノゲン (FC) を投与すると、同種血輸血が増える、プラシーボの生理食塩水がよく出血が止まる、ということになってしまいました。

私の発表のポイントというか、皆さんに伝えたいことは、大量出血と希釈に伴う低フィブリノゲン血症は、出血が遷延するという事です。この状態で、FFPではポリリュームも大きく、短時間では輸血できないし、フィブリノゲンの上昇を得るには大変難しい状況に陥っていることです。そうすると何が治療の基準になるのか、フィブリノゲン製剤です。どのようにフィブリノゲンを補給するのも重要です。私の長時間、大量出血が遷延した苦い経験も紹介いたしましたが、一気にフィブリノゲン値を上げないと、輸血しても出血で下がり、入れては下がりという状況から脱することはできません。したがって、

見ると、FC群が5単位で、プラシーボ群が3単位という値で、全く効果がない、フィブリノゲンを投与すると輸血量が増える、という結果に陥っていました。チェコではこの傾向は顕著で、英国でも同様の傾向、これらの国々では対象となった症例は少ないのです。一方、日本はきれいに、投与群とプラシーボ群で24、24例となっていて、フィブリノゲン投与群では輸血量が少ない値が出ましたが、全体のREPLACEでは、

体外循環時間 mean



Editor's key points

- Hypofibrinogenaemia is a common occurrence after complex cardiac surgery.
- There is variability in transfusion practices around the world.
- Factor concentrates and other haemostatic agents are commonly used in complex cardiovascular surgery.
- This study found that fibrinogen concentrate administration was associated with an increase in administration of blood products.

フィブリノゲンの適用基準の設定と容量設定が、これから重要になってくると思います。フィブリノゲンの補給で救命できる方が必ずおられると思います。

ご清聴、ありがとうございました。

【池田】 上田先生、ありがとうございました。このフィブリノゲンの使い方に関して、大動脈瘤の破裂では短時間で一気にフィブリノゲン値を上げることが非常に大事であることを強調されました。また、フィブリノゲン製剤が無効であるという、REPLACE研究が引き合いに出され、日本と欧米では対象術式に差があったということを示されました。

それでは、日本輸血・細胞治療学会から、埼玉医科大学の山本晃士先生に、「救命に貢献するフィブリノゲン製剤」ということでお願いします。

課題

- 大量出血・希釈に伴うHypofibrinogenemiaの遷延
- Fibrinogenの適応の基準
 - Fibrinogen補給が必要な患者は存在する
 - 心臓血管外科では補給で失血死から救命できる
- Fibrinogenの目標値と容量設定
 - Fibrinogenをどのように投与するか

5. 山本 晃士 (埼玉医科大学総合医療センター) :

「救命に貢献するフィブリノゲン製剤」



山本先生

【山本】 初めに、輸血・細胞治療学会を代表して私を抜擢していただきました学会長の戸先生、ならびに学会理事長の室井先生に深謝いたします。

このようなサブタイトルをつけました。特に今日は外傷のデータ部と、皆さん方が直接関係します産科大量出血に絞って話したいと思います。

皆さん、出血を止めるために必須なもの、どのような教育を受けたでしょうか。大概の先生は血小板と言うと思います。私たち血液内科医もそう教育を受けておりますが、実は凝固因子、特にフィブリノゲンが非常に重要であるということが最近の研究でわかっています。特に重症外傷あるいは産科大量出血という生命の危機に瀕した方たちにおいても、血小板が1~2万を切るような危機的状況、このような状況に陥ることはほとんどありません。

それに対して、フィブリノゲン (mg/dl) は50から100を切るような危機的状況に陥ることがしばしばあります。ですので、フィブリノゲン、特に血小板同士の凝集に橋渡しをするという役割もあり、大量出血時にはいち早く補充すべきなのは、血小板よりもフィブリノゲンであるということをご10年間の間に主張してきております。

**かけがえのない命を救う
フィブリノゲン製剤
(重症外傷、産科大量出血において)**

埼玉医科大学総合医療センター
輸血細胞医療部
山本 晃士

出血を止めるために必須なもの
(凝固因子、特に)

<p>① 血小板</p> <p>…重症外傷、産科大量出血では、1~2万/μLを切るような危機的状況に陥ることは、まずない</p>	<p>② フィブリノゲン</p> <p>…重症外傷、産科大量出血では、50~100 mg/dLを下回る危機的状況に陥ることが、しばしばある</p>
--	--

大量出血時、いち早く補充すべきなのは…
血小板よりも、フィブリノゲン!

大量出血時、凝固障害の治療のターゲットはフィブリノゲン!

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」2008;224:205-209.

REVIEW ARTICLE

(Levy JH et al. Anesth.Analg. 2012;114:261-274.)
Fibrinogen and Hemostasis: A Primary Hemostatic Target for the Management of Acquired Bleeding

REVIEW

(Levy JH et al. Transfusion 2014;54:1389-1405.)
Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy

凝固障害の一番のターゲットはフィブリノゲンという概念が、日本のみならず、欧米でも最近では確立しつつあります。血中フィブリノゲン値と止血能の間には直接的な関係があります。150を切ると、明らかに止血不良になり、100を切ると、著明な出血傾向を呈します。50を切ると、ほぼ止血不能の状態に陥るわけです。電子顕微鏡写真に示すように、フィブリンというのは網目状になっていて、フィブリノゲン値が正常範囲であれば、非常に密な網の目が形成されて止血が図れるわけです。けれども、フィブリノゲン値が100を切ると、このようにすかすかの網で、ザル状になって、出血が止まらないということになります。

フィブリノゲン補充のキー

ポイントですが、大前提は、止血に大切なのは、患者さんの血中フィブリノゲン濃度です。ということは、フィブリノゲンが濃縮されたものを迅速に、かつ短時間で一気に投与できることが極めて重要です。FFPはどの条件も満たさないで、こういった状況では役に立たないと私は結論しております。

先ほどから述べられているフィブリノゲン製剤は、FFPの約12倍にフィブリノゲンが濃縮されています。3～4gの濃縮フィブリノゲンを短時間の間に投与できれば、患者さんのフィブリノゲン値は約100mg/dL上昇するので、止血可能レベルに到達することが理論的にも裏づけられています。

2年ほど前に理論的にFFPでは高度な低フィブリノゲン血症から離脱できないという報告が出ています。縦軸は血漿投与量です。横軸には血中のフィブリノゲン濃度が示してあります。ご覧いただけるように、青が血漿、FFPですが、20単位ぐらい投与すると、そこからもうフィブリノゲン濃度が上げ止まってしまう。容量が増えてしまうので、これ以上フィブリノゲン濃度は上がらない。それに対して、ピンクのフィブリノゲン製剤は投与量に比例してフィブリノゲン値が速やかに上がっていると。理論的にもFFPだけではフィブリノゲン値は大きく上げられないということが示されています。

加えて、FFPにはナトリウムの含有量が多く、大量投与、20単位以上投与すると、簡単に肺水腫を引き起こしてしまう。先ほど松永先生の発表にもあったように、こういう合併症を引き起こしてしまうといえます。

少し外傷の話をいたします。当院は1日何往復ものドクターヘリが発着する救急病

フィブリノゲン補充のキーポイント

- 大前提・・・
止血にとって大切なのは、
患者血中の**フィブリノゲン濃度**
 - ①フィブリノゲンが濃縮されたものを
 - ②迅速に(=すぐ用意できる)
 - ③短時間で一気に(=容量が少ない)
投与できることが極めて重要！
- FFPはどの条件も満たさない！**

大量出血時、凝固障害の治療のターゲットはフィブリノゲン！

- 血中フィブリノゲン値と止血能
- < 180 mg/dL・・・凝固障害の予兆
- < 150 mg/dL・・・止血不良
- < 100 mg/dL・・・出血傾向著明
- < 50 mg/dL・・・止血不能
(止血栓形成能ゼロ)

Fib.値 > 200



Fib.値 < 100



フィブリノゲン補充のキーポイント

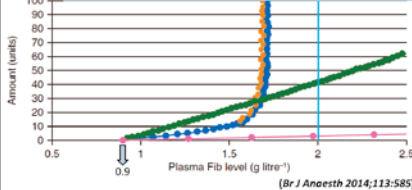
フィブリノゲン製剤
FFPの約12倍にフィブリノゲンが濃縮されている

3本3g (150 mL) = FFP 1.9L

3～4gの濃縮フィブリノゲンを10分ほどで投与できれば、患者のフィブリノゲン値は約100 mg/dL上昇し、止血可能レベルに到達する

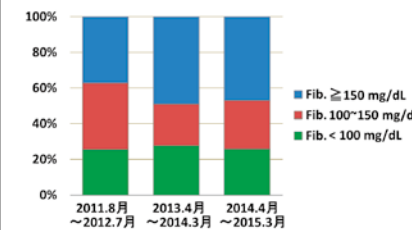
FFP投与では、高度な低フィブリノゲン血症から離脱できない！→止血不可

FFPはNa含有量が多く、大量投与すると簡単に肺水腫を引き起こしてしまう



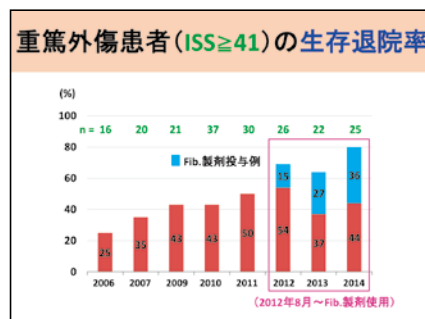
**重症外傷患者に対する
フィブリノゲン製剤の投与効果
(at 埼玉医科大学総合医療センター)**

外傷患者の来院時フィブリノゲン値 (RBC≥10Uの輸血例)



院で、重症外傷患者さんが毎日のように来ます。年月を区切って、こういう外傷患者さんのフィブリノゲン値を見ると、フィブリノゲン値150を切っている方がほぼ6割近くおられます。この中でその約半分に相当する3割の方は、なんとフィブリノゲンが100を切っている。先ほど示したように、フィブリノゲンが100を切っていると非常に止血が難しいという状況です。

さて、このスライドに示すISSというのは外傷の重症度を表すものですが、ISS 41以上というのは、最重篤外傷患者さんであり、常識的には、10人に1人助けられればいいという、患者さんの救命率を示しています。10年ほど前は、当院の技術をもってしても25%、4人に1人しか助けられなかったのですが、2012年からフィブリノゲン製剤を導入して、この救命率が格段に上昇しました。この3年間の中でフィブリノゲン製剤を投与された例は水色で示してあります。この製剤がなければ、数年前の救命率とほぼ変わらないということがわかつています。



論文でも、外傷患者さんの予後は、フィブリノゲン値で左右されることが明らかになっています。最近出ました外傷のガイドラインには、危機的出血を呈する外傷患者には、フィブリノゲン製剤を推奨するということが強く提唱されています。

ORIGINAL ARTICLE
 Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes
 C. ROUREK, * N. CURRY, * S. KHAN, * R. TAYLOR, * J. RAZA, * R. DAVENPORT, * S. STANWORTH, and K. BRODIE*
 (J Thromb Haemost 2012;10:1342-1351.)
 外傷性出血時、補充療法時、及び患者の予後に関係するフィブリノゲン濃度

**外傷患者の予後を左右するフィブリノゲン値！
 外傷患者の凝固障害にはフィブリノゲン製剤が著効する！**

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition (Crit Care 2016;20:100.)

危機的出血を呈する (Fib. 値 < 150 mg/dL) 外傷患者にはフィブリノゲン製剤を推奨する (Grade 1C)

なぜ外傷の話をしているかというと、産科領域の大量出血は、外傷出血にかなり類似した部分があるからです。産科領域でも最近エビデンスが出ており、当院の松永先生からも非常にエビデンスレベルの高い報告が出ております。

**産科領域での
 フィブリノゲン製剤のエビデンス**

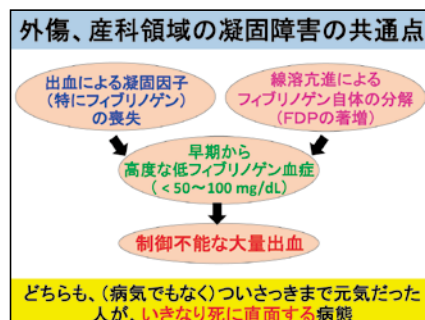
**産科大量出血 = 産科的フィブリノゲン枯渇
 大量出血妊産婦の予後を決める要因！**

濃縮フィブリノゲンの投与により、一刻も早く、フィブリノゲン枯渇状態から脱することが、救命につながる！

● Matsunaga S, et al. The clinical efficacy of fibrinogen concentrate in massive obstetric hemorrhage with hypofibrinogenemia. Sci Rep 2017; 7: 46749.

産科の先生方は、産科大量出血と言うと、産科的DICにつながるとお考えかと思えます。しかし、DICという概念が非常に複雑なので、私は、産科的フィブリノゲン枯渇と表現したほうがシンプルでわかりやすいと思えます。DICと表記してもいいのですが、起きている現象はフィブリノゲンの枯渇です。

この産科的フィブリノゲン枯渇というのは、大量出血妊産婦の予後を決める最大要因です。従って、濃縮フィブリノゲンを投与して、一刻も早くフィブリノゲン枯渇状態から脱することが救命につながると考えられます。



産科と外傷領域の凝固障害の共通点は、出血による凝固因子の喪失に加えて、もうひとつ大事な点は、線溶亢進状態が起きているわけです。要するに、フィブリノゲンが溶けていく、更に、フィブリノゲン自体、血栓の原料もどんどん分解されていると。検査値で見ると、FDPの著増としてわかりますが、この2つの要因によって高度な低フィブリノゲン血症が起きているというのがこの2つの領域の共通点です。

従って、制御不能な大量出血を招きますが、もうひとつ大事な共通点があります。どちらもついさきまで元気でびんびんしていた方がいきなり死に直面する。非常に悲劇的な病態であるといえます。

実際の例をご紹介します。この方は30代後半で初めて妊娠をされ、赤ちゃんが生まれるのを非常に楽しみにしていたとお聞きしております。22週で激しい腹痛を起こし、クリニックへ救急搬送されました。数時間後に分娩されましたが、520gの胎児は死亡が確認され、血性羊水を認めております。

分娩後から出血量が増加し、血圧が下がり、さらさらした暗赤色の出血が続く状態になり、この分娩後1時間で市民病院への搬送を決めています。30分後到着したときの検査データですが、ご覧のように、フィブリノゲンは測定感度以下です。Dダイマーは900以上という非常に高度な線溶亢進が起きています。あらゆる治療を行っていただいたのですが、全く改善の兆しがなく、当院への搬送を決断されています。

救急車内で心肺停止に至り、当院到着時、分娩後4時間半経過していますが、血圧測定不能という状況でした。検査データは、フィブリノゲンは測定感度以下、FDPは1,200がマックスなので、振り切れているという状況です。間もなく心停止に陥り、1時間後に死亡確認されたという症例です。

私はこういった場面で患者さんの家族に経緯を説明される産科の先生方の精神力に本当に頭が下がります。こういう状況をなんとかしたいという思いは産科の先生方に共通していると思います。クリニックにも市民病院にも、保険適用がないフィブリノゲン製剤などというのは置いていないという現状があるわけです。

それに対して、もう一例紹介します。この方も他院で羊水塞栓の診断を受け、1時間後に当院に到着された方です。来院時、心肺蘇生後ですが、分娩の前です。出血する前から既にフィブリノゲン値は測定感度以下です。FDPは7,000を超えるという、これは後に希釈して測定してこの数値は出したのですが、著明な上昇ですね。血液内科医としてもFDPが7,000を超えるような症例は見たことがありません。一方、血小板は充分にあります。

何が起きているかと言うと、フィブリノゲンを食いつぶし、妊産婦を危機的状況に追い込む高度な線溶亢進が起きているのです。フィブリノゲン製剤3g投与し、トランサミンも投与して、なんとか帝王切開に持ち込んだときのデータがこれです。90までしか上がってないので、やはり出血が多いです。さらにフィブリノゲンを3g追加して、ようやく止血がよくなり、最終的には救命に成功した症例です。

当院産科の緊急輸血プロトコルをご紹介します。搬送されると、ただちにO型のRBCを6単位投与し、この図にあるドライヘマトという迅速測定器でフィブリノゲン値を測定します。測定結果に応じてフィブリノゲンの投与量は調整しますが、100を切るような高度な場合には、初めから6gいくという治療をしないと、後手、後手に回ったら、妊産婦を危機的状況に追い込んでしまいます。

FFPは速やかに投与しますが、血小板はそれほど急がなくても大丈夫です。先ほどのように血小板数はそれほど下がりにませんので、取りあえずフィブリノゲンを補充する。これが最も重要と思います。

救えなかった初産婦の命

30歳代後半で初めての妊娠。22週を迎えたある日、突然激しい腹痛を起こし、産科クリニックへ救急搬送。

数時間後の深夜2時半に経産分娩(520g)、胎盤娩出。児の死亡・血性羊水を認める。

分娩後、出血量増加し、血圧が下がって測定不能に。サラサラした暗赤色の出血続く。

出血量多く、呼吸状態も不安定。分娩後1時間で市民病院へ搬送。

30分後の到着時(分娩後1時間半)、Hb 8.1、Fib < 25、D-dimer > 900。意識はあるが、呼吸状態は悪い。治療にも改善なく、当院への搬送を決断。輸血開始されるも救急車内で心肺停止。

当院到着時(分娩後4時間半)、意識なく、血圧測定不能、瞳孔散大。Hb 5.7、Plt 5.6万、Fib < 25、FDP > 1200

まもなく心停止。心マッサージにもまったく反応せず、1時間後に死亡確認。

寄り添って妻の名前を泣き叫ぶ夫の姿あり。

産科クリニックにも市民病院にも(保険適用のない)フィブリノゲン製剤なんて置いてない!

重症羊水塞栓症に対するフィブリノゲン製剤の投与効果

他院で羊水塞栓の診断後、1時間で埼玉医大総合医療Cに到着

	Fib	FDP	D-dimer	Hb	Plt
• 来院時(心肺蘇生後)	< 25	7088	42	13.7	18.3
	分娩前(出血する前)からすでに!				
• Fib.製剤3g + トランサミン1g後	91	3292	1130	6.1	10.9
	帝王切開による分娩後40分				
• Fib.製剤3g追加後	191	2108	949	4.9	8.6
	明らかに止血がよくなる				
• Fib.製剤3g再追加後	249	1439	656	7.7	6.2
	ほぼ止血が完了! 救命に成功!				

埼玉医科大学総合医療センターにおける産科緊急輸血プロトコル

- ① ただちにO型RBC6単位を投与
- ② ドライヘマトを使ってフィブリノゲン値を迅速測定
- ③ フィブリノゲン製剤(3~6g)を投与
- ④ FFP...すみやかにAB型8~12単位を解冻~投与
- ⑤ PC...すみやかに10単位発注(届くまでに45~60分かかるが、それでOK)

● 全血検体25μLで測定
● 測定時間は1~2分

➢ 投与量の目安

フィブリノゲン値	投与量
✓ 100~150:	3g
✓ 50~100:	3~6g
✓ < 50:	6~10g

以上申し上げたように、フィブリノゲン製剤の投与が救命に貢献する病態、大量出血の背景にあるのが高度な低フィブリノゲン血症と血栓溶解、線溶の亢進であると結論づけられます。具体的な病態としては、上田先生にもご発表いただいた心臓血管外科手術、特に大血管の置換術ですね。それと産科大量出血、ならびに多発外傷と。いずれも重症患者さんほど効果を発揮する。軽症ではそれほど差が出ませんが、重症な方ほど威力を発揮するのがこのフィブリノゲン製剤だと思います。

我が国のフィブリノゲン製剤の現状を述べますが、年間8,000本のフィブリノゲン製剤が使われており、うち3,000本が本来の適応症である先天性の欠乏症患者さんに使われています。それ以外の5,000本が大量出血患者さんに使われています。1例、約3g平均で使われていると想定すると、1,500人近い患者さんにフィブリノゲン製剤が使われているという現状です。関連する7団体から要望は出していますが、全く進展が見られないという状況です。

最後です。産科外傷領域の救命輸血ですが、FFPだけでも止血できるかもしれないと考える産科医は多いと思います。でも、もし止血できなかつたら、かけがえのない大切な命が失われてしまいます。フィブリノゲン製剤を投与すれば、止血ができ救命できる可能性はずっと高まります。何としても救命したいのであれば、積極的に使うべきだと考えます。しかし、手元になければどうしようもございません。フィブリノゲン製剤を手にした産科医、救命医は、この製剤なしでの止血治療は考えられないと言っています。今や病院の危機管理のひとつとしても必須要件となりつつあると私は思います。

国側は、エビデンスの高い臨床試験の結果を要求しておりますが、今述べたような背景を考えると、ただちに臨床現場へ導入すべきと考えます。

最後に、当院の産婦人科、関先生、松永先生をはじめ、産科のスタッフの方々には感謝申し上げます。救命のメンバー、輸血・細胞治療学会のクリオ・フィブリノゲン製剤小委員会のメンバーにも厚く御礼を申し上げます。

【池田】 山本先生、ありがとうございました。輸血・細胞治療学会の室井理事長からも、後でまたコメントをいただきたいと思います。

この会は、山本先生も言われましたように、後天性の低フィブリノゲン血症を保険適用しようという決起大会というか、福島宣言的なところがあります。そういった意味で、患者の立場からということで、大平勝美様どうぞご登壇ください。大平様は、厚生労働省血液事業部の運営委員で、社会福祉法人のはばたき福祉事業団の理事長でもいらっしゃいます。

フィブリノゲン製剤の投与が救命に貢献する病態は・・・

- 大量出血の背景にあるのが
高度な低フィブリノゲン血症 (< 150mg/dL)
+ 血栓溶解(線溶)の亢進
- 1. 心臓血管外科手術 (特に大血管置換術)
- 2. 産科大量出血
- 3. 多発外傷 (特に頭部外傷合併例)

いずれも重症患者ほど効果を発揮する!

わが国でのフィブリノゲン製剤の現状

全国での年間総使用量8,000本のうち3000本が、本来の適応症である先天性無フィブリノゲン血症患者(約50名)に使用されている
→1994年以降、感染症など有害事象の報告はない
それ以外の5,000本が、大量出血患者に対する使用

後天的な低フィブリノゲン血症に対しては、関連する下記の7学会から厚生労働省に対し、適応追加の要望が出されている

日本輸血・細胞治療学会、日本心臓血管外科学会
日本胸部外科学会、日本麻酔科学会、日本外傷学会
日本産科婦人科学会、日本血栓止血学会

フィブリノゲン製剤による救命輸血

- FFPだけでも止血できるかもしれないが、もし止血できなかつたら・・・大量出血によって、かけがえのない大切な命が失われてしまう
- フィブリノゲン製剤を投与すれば、止血でき、救命できる可能性はずっと高まる
▶なんとしても救命したいなら、積極的にフィブリノゲン製剤を投与すべきであろう
▶だが、手元になければどうしようもない!!
- ✓フィブリノゲン製剤を手にした産科医、救命医はこの製剤なしでの止血治療は考えられないと!
- ✓国が求める無作為割付試験での高いエビデンスを待たず、ただちに臨床現場へ導入すべき!

謝辞	参考総説
<p>埼玉医科大学総合医療センター産婦人科 松永茂剛、中村永信、江良澄子、關 博之 同 高度救命救急センター 松田真輝、井口浩一、澤野 誠、杉山 聡</p> <p>日本輸血・細胞治療学会「クリオ・フィブリノゲン製剤小委員会」</p>	<ul style="list-style-type: none"> ●山本晃士：産科大量出血の病態と輸血治療。日本輸血細胞治療学会誌 2012; 58: 745-52. ●山本晃士：母体輸血対策—血液製剤の選択—。周産期医学 2014; 44: 653-6. ●山本晃士：産科出血は怖い! 産科DICの病態と治療。LISA (Life Support and Anesthesia) 2014; 21: 550-4. ●山本晃士：産科DICによる大量出血の病態と止血治療。分娩と麻酔 2016; 98: 17-22. ●山本晃士：産科出血に立ち向かう—輸血、緊急輸血の実際。産科と婦人科 2017; 84: 535-40.

6. 大平 勝美（厚生労働省血液事業部会運営委員、社会福祉法人はばたき福祉事業団）： 「過去の経緯と患者の立場から」



大平先生

【大平】 今日、こういう席に呼ばれて少し緊張しています。うまく話せるかどうかわかりませんが、私の経験から、患者の立場でお話ししたいと思います。

私自身は血友病患者で、年齢68歳です。1歳のときに病気がわかり、血液とは、68歳までの間ずっと関わりが深く、最初のころは、知っている方も少ないと思いますが、枕元輸血という時代を、小学校時代まで過ごしました。枕元輸血のもとというのは、親戚縁者から血液をいただく、それからまた、当時もう供血組合みたいところがあり、ドナーの人に病院に来てもらって、採血して、ただ血液型をマッチングするだけで、温かい血をすぐ注射するという。その当時の注射器はガラスのピストンなので、粘り着いてしまい、なかなか入らなくて、小さいときなので血管も細く、それから入れるまで先生方は相当苦労されたと思います。

そういった時代を経て、ようやくFFPや、それから乾燥凍結クリオが出てきて、血友病の治療というのは変わっていきました。残念なことに、1980年代の初頭に薬害のHIV感染被害というものが起きてしまった。

ただ、そのころまでに私たちは血友病の問題でも、患者が自ら行動することが治療の進歩とか、また行政への働き掛けが大切な要素になると経験していました。当時、高い輸血医療とか製剤の保険適用でない部分とかについて自己負担を解消してもらおうと行政に働き掛けたり、また、献血で自分たちの製剤をつくってもらえないかと日赤に働き掛けたり、いろいろなことをしてきました。

特に、やはり患者の声が大切なんだと一番私の経験で身に染みたのは、エイズの問題です。声を上げること、その危機的な管理について患者はどう不安に思っているのか、安全性をどう求めているのかと説明する。行政にきちっと伝え、医療関係者に伝えるということです。最初は私たちは例外的な扱いを受けましたが、そこを乗り越えて、みんなで団結していく中で、薬害のHIV訴訟の問題も解決していきました。

それは、血液の問題が一番重要な問題だったということ、自分たちが生きていく中で血液製剤が必要不可欠な製剤であること、また、安全性が保たれていなくてはいけないことが、生きていく中でも大切な問題なので、切々と訴えていきました。そしてまた、それを社会に知ってもらうことが大切だということです。特に今日は演者の皆様から危機的な状況での出血の対応とか、そういうお話がたくさん出てきましたが、私たちも自分の経験から言いますと、山本先生のお話で、線維素溶解現象みたいなものが起きるのだという。それは、私、まだクリオができていないころにFFPを投与して、そして歯ぐきからの出血をなんとか止めようという、大学病院での試みがありました。しかし、入れても入れてもどんどん出血していく、なぜ止まらないのだろうか、私も毎日毎日、FFPを輸血することが苦痛になってきて、なんとか回避できないかと考えていました。患者のプロみたいな方がいらして、線維素溶解現象が起きているのではということをおっしゃって、東大を紹介してくれて、東大で実験的に開発していたクリオ製剤を打つということ、当時まだトランサミンがなくて、イブシロンとい

う薬を飲むことによって劇的に止血ができたという、体験がありました。

今日のお話を聞き、また薬害エイズ裁判が終わって、和解が成立した後、紹介いただいたように、血液事業部会の運営委員会委員を務めています。外科での大量出血の止血管理、心臓外科での話を聞いて、一番困るのは患者ではないか、また、きちっと処置できずに亡くなった患者遺族の人にとっては大変本当に重い話ではないかと感じます。私たちの問題でもあったわけですが、1人の患者でも救われなければいけない、1人の患者だけでも救うという、本当に症例数が少ない患者でもなんとか医療の場で救っていただきたいというのがやはり患者の一番の本心だと思います。

いろいろな本当につらい思いをして、命が救われる人、救われなかった人、そういうことがわかっている中で起きていくということが私たちとしては、患者の立場として参加している委員としても、血液事業の中でそういう方たちが起きてしまうということは絶対に許されないのではないかと痛烈に思いました。

私は今回の問題、もう5年ぐらい前からいろいろ委員の方たちから話を聞いたり、また、ほかの専門家の先生たちの話を伺う中で、フィブリノゲンの問題というのは、何か行き詰まったような形で認可されない問題として残っているのだと私自身も感じてきました。なんとかこれは血液事業の中でも大きな問題として処理しないとイケないのではないかとこのところ思っていました。

時々運営委員会でも産婦人科の問題とか、それからまた、心臓外科では、外国のメーカーのフィブリノゲン製剤がいろいろな治験を経て認可されているというところとかをお聞きします。日本で献血血液で集めた安全な血液が、なぜ有効に使われないのだろうか、そしてまた、これが効果的に使われて、少しでも多くの妊産婦の方、それからまたいろいろな重篤な病気を持った方たちへの適応として有効なはずなのに、それが使われないままにいるということ自体がやはり大きな問題なのではないか。有効性が認められている中できちっと対処できないのは、最終的に行政の責任というのが大きな問題として問われるのではないか、そういうことも思い、委員会で時々このフィブリノゲン製剤の問題については言及してきました。

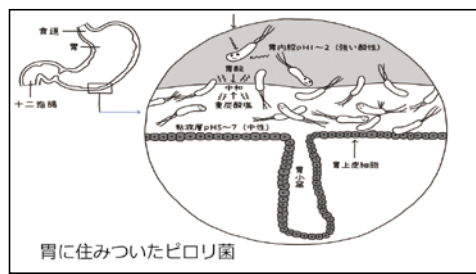
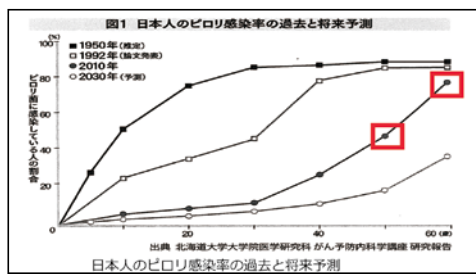
そういうこともあり、今回いろいろな専門家の人たち、先生方が集まって、また、秋野議員も後ろから支援していただける中で、絶対に解決しないとイケない大きな課題として、今日、素人なりですが、お話をさせていただくために福島に来ました。

ぜひ今回の気運を上げて、ただ、薬害C型肝炎の問題もありますので、有効性と安全性というのはきちっと確保されているのだということを、C型肝炎の被害者の方たちにもきちっとわかっていただく。それを踏まえて、行政で適正な使用も含めて、安全性を確保しながら早く認可していただく、そういう手順を早く取っていただきたいと思っております。私たちも頑張ってまいりますので、いろいろなお話をいただければありがたいと思っております。よろしく願いいたします。

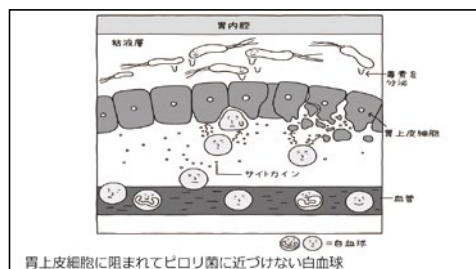
【池田】 大平さん、どうもありがとうございました。有効性・安全性をきっちりと説明して、救える命があるのであればというサポートティブなお言葉だったと思います。

それでは最後に、参議院法務委員長の秋野公造先生に、ご講演願います。秋野先生は胃がん予防のためのピロリ菌除菌の保険適応にご尽力された方です。

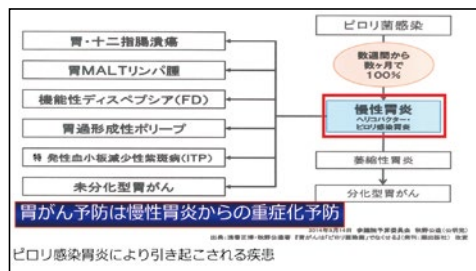
めても減らすことができませんでした。患者さんにどう説明しているかということ、浅香先生と出版した本の絵を使って報告したい



と思います。まず、胃がんの原因がピロリ菌です。らせんの形をした細菌であり、胃の幽門で発見されたことから、ヘリコバクター・ピロリという名前がついています。感染率については2010年のデータでは、50歳で4割5分、60歳で8割と、極めて身近な感染症であるということ。そして人生の極めて早期において感染は起こり、ひとたび感染をしたならば、自らの胃酸・胃液で除去することはできず、自らの免疫でも除去することはできない、だから薬を飲んで除菌をするしか方法がないということを説明しています。



左側の上から5つの疾患は、先に除菌が保険適用になったもので、今回実現させていただいたのは、慢性胃炎の段階から除菌を可能にしたことです。すなわちピロリ菌に感染をした方は除菌をすることができるとしており、慢性胃炎の段階で除菌ができると、胃がんだけでなくその他の胃の疾患も減らしていくことができると信じています。



検査は、血液、尿、便、呼気で行えるということ、治療については、胃内視鏡検査の実施を保険適用の要件とさせていただきました。これを公民館等で説明します

ピロリ菌の検査方法 (内視鏡を使わない方法)

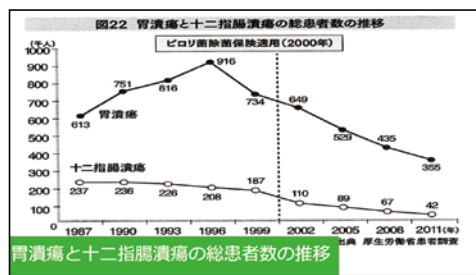
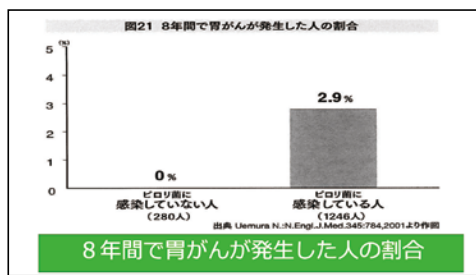
4 血中抗体価測定法	5 尿中抗体価測定法
6 便中抗原測定	7 尿素呼気試験

簡単に、身体への負担が少ない方法

胃内視鏡検査を保険適用の要件とした。

と、「余計なことをしやがって」と嫌そうな顔をされる方もいらっしゃると思いますが、理由があります。それは、ピロリ菌に感染をしている方の中に、もう既に胃がんを発症してしまっている方が一定の割合で必ず混じっているからです。ピロリの検査をしたら陽性だった、除菌をしたらうまくいった。「ああ、よかった。」と思ったら、胃がんだけが残ってしまったということのを避けたいがために、胃内視鏡検査を行い、胃がんがあれば早期発見・早期治療、胃がんが無ければ、まずは除菌とさせていただいているということを説明しています。

ピロリに感染すると、全員が胃がんになるわけではありませんが、感染してない人から胃がんが一例も出なかったというデータも



極めて重い事実です。先に保険適用になった胃潰瘍と十二指腸潰瘍は、保険適用の後に、大きく数を減らしているということを考えると、医学的知見に基づいて制度を整えることができたならば、命を守ることができるという証拠であります。

しかし、WHOの下部機関であるIARCが胃がんの原因をピロリと認めたのは1994年で、今からもう20年以上も前のことです。なのに、どうして我が国で、胃がん予防のためのピロリ菌の除菌が保険適用として認められてこなかったのか。それはピロリ菌が胃がんの原因であるという意思決定が我が国でなされていなかったということに尽きます。原因として認められていないものを薬事に載せることができず、薬事に載っていないものを保険適用にすることはできず、保険適用にするべきだのご主張は、入口のところで議論は詰まっていたわけで、これで17年間の時が過ぎてしまったならば、大変にもったいないことであったということを申し上げたいと思います。よって、私がやるべきことは明確でありまして、国が胃がんの原因をピロリ菌であると認めるということでありました。私たち国会議員が、国の見解を問いたず方法は2つあります。1つは口で行う「質疑」という方法で、NHKによる予算委員会などの中継をご覧になった方もいらっしゃるかと思います。質疑という方法を採用すると、その場で聞いたらその場で答弁が返ってきますが、自分の順番が回ってきたときに機会は限られます。もうひとつは、「質問」といって紙で行う方法で、こちらは国会開会中は24時間いつでも出すことができます。1週間程度、答弁が返ってくるのに時間がかかりますが、内閣総理大臣名で返ってきますので、すべての大臣が合意したという整理となります。17年間の時を取り戻そうと、私は平成23年2月10日に質問という方法で、1つ目は、胃がんの原因はピロリではありませんか、2つ目は、そうなら検診に盛り込み早期発見を推進するべきではないかと国の見解を求め、

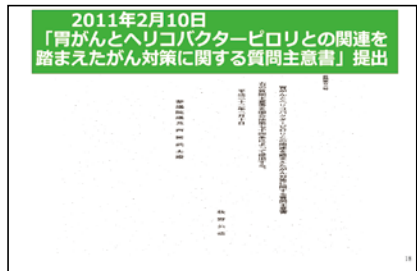
国際がん研究機関 (IARC)による発がんリスク分類

Group 1 (ヒトに対する発癌性が認められる (Carcinogenic) 化学物質、混合物、環境 (ヒトでの十分な証拠)) ヘリコバクター・ピロリ菌(1994)
Group 2 (ヒトに対する発癌性があると考えられる、化学物質、混合物、環境)
Group 2A (ヒトに対する発癌性がおそらくある (Probably Carcinogenic) 化学物質、混合物、環境) (ヒトでの限られた証拠、実験動物での十分な証拠)
Group 2B (ヒトに対する発癌性が疑われる (Possibly Carcinogenic) 化学物質、混合物、環境) (ヒトでの限られた証拠、実験動物での十分な証拠)
Group 3 (ヒトに対する発癌性が分類できない (Not Classifiable as to its Carcinogenic)) (ヒトでの不適切な証拠、実験動物での限られた証拠)
Group 4 (ヒトに対する発癌性がおそらくない (Probably Not Carcinogenic) 化学物質、混合物、環境) (ヒトと実験動物での発癌性の欠如を示唆する証拠)

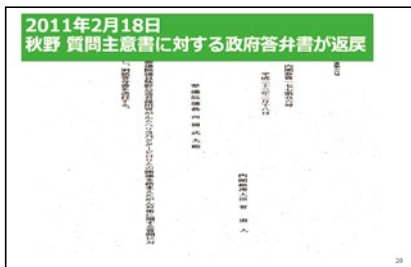
どうして胃がん予防のために、ピロリ菌除菌治療が認められないか。

→ヘリコバクター・ピロリ菌が胃がんの原因であるということが意思決定されていなかった。

→保険適用の前提となる薬事承認も受けていない。



一 胃がんの原因について
ヘリコバクター・ピロリ感染と胃がん発生の関連は非常に強いと考えられるが、政府の見解如何
二 胃がんの検診について
ヘリコバクター・ピロリ感染と胃がん発生の関連が非常に強いことであるが、肝臓・肝がん対策において、肝炎ウイルスの検査を推進してきたように、胃がん対策として、検診にヘリコバクター・ピロリ感染の検査を行うべきではないかと考えられるが、政府の見解如何
右質問する。



参議院議員秋野公造君提出
胃がんとヘリコバクター・ピロリとの関連を踏まえたがん対策に関する質問に対する答弁書
一 について
厚生労働省としては、ヘリコバクター・ピロリ感染の発がん性については十分な証拠があるという国際がん研究機関の見解が承知している。二 について
厚生労働省としては、現時点では、ヘリコバクター・ピロリ菌の検査が減少することを示す証拠が不十分であり、これを広く住民に対して実施することは適当ではないと考えている。現在、厚生労働科学研究費補助金による第三次対がん総合戦略研究事業において、ヘリコバクター・ピロリ菌の検査を含め、新たな胃がん検診の方法について研究が行われているところであり、今後、その成果も踏まえ、胃がん検診におけるヘリコバクター・ピロリ菌の検査の在り方について検討してまいりたい。

8日後に答弁が返ってきました。何て返ってきたかといいますと、1つ目は、「厚生労働省としては、ヘリコバクター・ピロリ感染の発がん性については、十分な証拠があるという国際がん研究機関の見解があると承知している」との答弁でした。わかりにくいかもしれませんが、浅香先生が、発生原因を認めた画期的な質問であると評価をしてくださった理由は、WHOが胃がんの原因をピロリ菌と認

二 について
厚生労働省としては、現時点では、ヘリコバクター・ピロリ菌の検査が減少することを示す証拠が不十分であり、これを広く住民に対して実施することは適当ではないと考えている。現在、厚生労働科学研究費補助金による第三次対がん総合戦略研究事業において、ヘリコバクター・ピロリ菌の検査を含め、新たな胃がん検診の方法について研究が行われているところであり、今後、その成果も踏まえ、胃がん検診におけるヘリコバクター・ピロリ菌の検査の在り方について検討してまいりたい。

画にも胃がんについて盛り込ませることができ、そして待つこと2年。とうとう国の審議会がピロリ菌の除菌の適応を慢性胃炎の段階まで拡大することを認めて、その後、事務的な手続きが行われて、平成25年2月21日、薬事承認、同じ日に保険適用が実現をしました。年度の途中の段階で薬事と保険が、同時に実現できたということで嬉しく思っています。17年間、全く止まっていたことが、専門家と連携し、手続きをきちっと進めたら2年でできたという事例です。

健康局が胃がんの原因をピロリ菌と認めて、医薬食品局が適用拡大を検討し、保険局が保険適応を検討しました。メーカーは9社、同じ日に申請を出していただきました。メーカーにおいては自分のところの製品が売れるようにと願うのが人情でありましょう。しかし相手は感染症であります。ピロリ菌の耐性が生じると大変なことになります。よって臨床現場に多様な治療の選択肢を確保するために9社まとめて申請を出していただき、まとめて適応拡大のうえ保険適用としたということでもあります。

ピロリ菌を発見してノーベル賞を受賞されたマーシャル教授も来日されて大変褒めていただきました。さて、制度をつくるだけでなく、その制度により、どのようなアウトカムが得られたのかも説明が求められる時代であります。3年間で450万件の除菌→450万件の胃内視鏡→約4万件の胃がんの早期発見についてきて、おかげで約4万件の胃がんを早期で発見されたと聞いています。目の前の胃がんを発見し、将来の胃がんを予防するいい仕組みとして整えることができました。そして実際に胃がんによる死亡数が減ってきました。除菌の保険適用後3年で胃がんによる死亡数は7%減少して、4年で約10%減

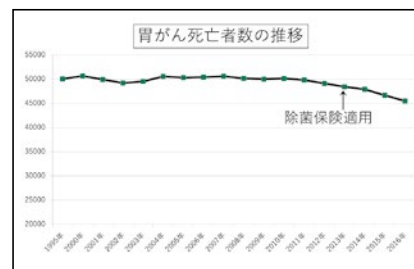


ハリー・マーシャル先生の発言要旨

- 国費を投入して胃がんを予防する(=保険適用)を決めた日本の取り組みを大変高く評価する。
- 保険適用の要件に胃内視鏡の実施が組み込まれていることを大変高く評価する。
- 日本でピロリ菌が除菌できれば、胃がんは激減し、世界の模範となる。

3年間で450万件の除菌→450万件の胃内視鏡
→約4万件の胃がんの早期発見

胃内視鏡検査を保険適用の要件とした。



少し減りました。ほかのがんは、なかなか減らないという報告の中で、胃がんだけが10%減った事実はピロリ菌除菌の保険適用の成果であると申し上げておきたいと思えます。

最後にします。先生方の結論と私も一緒であります。フィブリノゲン投与を必要とする範囲についてどう説明を果たしていくかということがこれから求められることになる

今回の保険適用は、専門家の意見を集約させて正確に届けられることができるならば、国は国民の命を守る方向へ動いていけるというよい雛形になると思えます。

大量出血に伴う

- ①後天性低フィブリノゲン血症または
- ②無フィブリノゲン血症が存在するならば、

適応拡大の必要性については、

- ①命を守る観点からも
- ②献血の有効活用

の観点からも求められましよう。

必要性の範囲についてどう説明責任を果たすか

思います。今日ご登壇した先生方、そして皆様と力を合わせて、私も物事を前に進めることができるように頑張っまいますので、どうぞよろしく願いいたします。ご清聴ありがとうございました。

【池田】 秋野先生、ありがとうございました。

日本輸血・細胞治療学会の室井先生からコメントをいただきたいと思います。その後、瀧先生、よろしく願いいたします。



室井先生

【室井】 日本輸血・細胞治療学会、理事長を拝命しています室井と申します。

今日のシンポジウム、大変感銘を受けました。たぶん、このフロアにおける皆様そうだと思うのですが、後天性の低フィブリノゲン血症による止血困難に対してのフィブリノゲン製剤が必要であるということに関しては意をまとめております。そして、山本先生からありましたが、各医学会から、この製剤に関する適応外承認の要望書というのが出ているのですね。しかしながら、今回のこのシンポジウムで患者さん側の代表として大平様と花井様が参加して、なおかつ、これに関する賛意を表明されました。お二人は厚生労働省の血液事業部会の運営委員でもありまして、たぶん行政にも力をかけられると思っています。

そして、最後に秋野参議院議員。秋野先生は、元血液対策課長補佐をされてまして、血液事情に詳しい先生でありまして、秋野先生にはこれまでもいろいろなことでわれわれがお世話になっていますが、医師側、患者側、それから立法を代表する秋野先生と、三者で交えて、オールジャパンでこの製剤の適応外承認を進めたいと思っています。

その場合、やはり皆さんがおっしゃいましたように、どのような方策をとるかということがあります。有効性、安全性、代替案に関しましては、最後の代替案のクリオはもうないと思うのです。そうしますと、あと有効性と安全性で、安全性に関しましては、感染症はもとより、非感染性の副作用、例えば発熱とかを含めて、アルブミンとほぼ変わらないので、安全性は担保できると思います。

あとは有効性をどうするかということです。今日の皆さんの発表で、こういう二次性の低フィブリノゲン血症に対する止血困難に関しては、これ以外の薬剤はないことはよくわかっているのですが、たぶん行政と折衝しますと、いわゆるエビデンスを出せと言われる気がするのです。その場合、私も今聞きながら考えていたのですが、サリドマイドという薬がございます。昔、催眠剤として使われた薬剤ですが、例の、赤ちゃんに対していろいろな障害を起こしまして製造販売が中止になりました。その後、この薬は、例えば血管新生阻害とかいろいろな作用がわかってきまして、たぶんワンアームでの治験を行って製造販売も復活したと思います。ですので、この後、行政との折衝で言われた場合には、このサリドマイドの例を出して、ワンアームで簡単な試験を受けるという可能性も思いました。ということで私のコメントとします。

【池田】 それでは、次に本学会の瀧先生、コメントをよろしく願いします。



瀧先生

【瀧】 瀧と申します。私は本学会の理事長ですが、小児科医でありこの領域に関する詳細はよく存じ上げておりません。今日、心臓外科の手術と産科的危機的大量出血に伴う低フィブリノゲン血症における生命を脅かすような病態、ならびにその治療法としてフィブリノゲンの必要性に関して理解が進みました。

小児科医として血友病等の先天性出血性疾患の治療等に以前から携わってき

た者の一人としては、ウイルスに汚染された凝固因子製剤を原因とする薬害エイズならびに肝炎に関して、その歴史の重さを痛感しております。フィブリノゲン製剤で救命された後も、安全性に関しましては長期の安全性を含めた監視体制等が必要ではないかと私個人は思います。ただ、この製剤で、従来の治療法では救命できない患者さんを救命できる可能性が示された本日の皆様のご発表に強い感動を覚えました。これから始まる総合ディスカッションを期待しております。ありがとうございました。

質疑応答

【池田】 どうもありがとうございました。時間もありませんが、いかがでしょうか。会場からのご質問、コメント等がありましたら。

【フロア】 中林病院の中林靖と申します。コメントですが、私も産科危機的出血の母体搬送において、フィブリノゲン製剤やアンチトロンビン製剤を投与しながらの高次施設に転院することは大賛成です。ただ、危惧するところは、本日の講演で何度か出ましたフィブリノゲン値を測定する機械、これをすべての個人病院に広めるというのはおそらく現実的ではないと思います。というのも、Low riskを中心に扱う個人病院において、フィブリノゲン値を測定する機会がほとんどないため、どの施設も購入しない可能性があります。

です。ので、牧野先生と田中先生の講演内容に当たるとは思いますが、「産科危機的出血への対応フローチャート」でショックインデックスや出血量からフィブリノゲン製剤の投与基準をつくっていただくと、搬送する立場である個人病院としては非常に助かると思います。また、フィブリノゲン値を測定できない施設が、フィブリノゲン製剤を必要としない症例に投与した場合、患者側とトラブルになることも怖いところでもあります。よろしくお願いします。

【池田】 小田先生。

【フロア】 浜松医科大学産婦人科の小田と申します。直接フィブリノゲンの治療としては関わりがないかもしれませんが、羊水塞栓症でなぜ線溶亢進するかという研究をしています。プラスミンの関与も最も大きいのですが、加えて、顆粒球エラスターゼによるフィブリン分解物質を測定すると、羊水塞栓症の方で、少数例ですが高値なのです。プラスミンによる、プラスミン・ α 2プラスミンインヒビターのコンプレックスPICもすごく高値なので、エラスターゼによるフィブリン分解物質も高値なので、両者が線溶亢進にある程度関わっているキー情報として研究を進めたいと思っています。



小田先生

以上コメントです。

【池田】 板倉先生、最後に。



板倉先生

【フロア】 順天堂大学の板倉と申します。本学会の編集委員長をやっております。先ほど大戸先生から冊子ということは伺いましたので、編集委員会できちんと議論して前向きに検討させていただきます。

私、立ち上がりましたのが、実は数年前にあるメーカーから適応拡大のための治験を行いたいと相談を受けました。さまざまな方に相談しましたが、なかなか難しいということがわかってはいました。RCT以外に方法がないということで、プロトコルを作成し、それをPMDAに持っていったら、ダブルブラインドでないだめだと言われてプロトコルは飛んでしまいました。RCTでも難しいだろうと思ったのが、ダブルブラインドはとてもできない。それは数年前のことです。現時点でもう一回RCTでこれを組めるか、これは無理だと思います。

2つ原因がございます。1つは、池田先生たちのご尽力によって、本当にこの薬剤が必要な患者さん数が減っております。逆に、今残っているのは、本当にこの薬剤が必要な患者さんだけです。代替療法がございません。ですので、そういう意味からすると、治験実施施設での患者さんが減っているわけなので、必要な例数を集めることがかなり難しくなっている。

もうひとつは倫理的な面です。既にフィブリノゲンを使っている医療機関の医師は、山本先生のお話にもありましたが、これを使わないこともあるRCTは倫理的に許容できない、RCTそのものも現実的には不可能だろうと、私は考えています。

最後に、花井先生が言われましたが、有効性と有用性ということがあります。有効性にアプリカビリティを足すと有用性になります。私は有益性を一番重要すべきだと思います。有益性には、効果から害を引く、つまり安全性をきちんと証明ことが重要です。安全性を提供できることを示して、それで行政の力をお借りしてなんとか広めたいとコメントいたしました。

【池田】 それでは、今日の演者の方に今日の強調したいこと、一言締めていただくとお思います。花井さんからお願いします。

【花井】 大変今日は勉強になりました。大平さんも言っていたのですが、たった1人のために

つくっている血液製剤もあるんですね、実は。それはある種、メーカーは採算度外視をしているのですが、結局、献血というシステムによって血液製剤が国内で供給されていると。この思想の下にやはりメーカーもある程度そういうことをやってきている。ただ残念ながら、世の中、特にHTAの議論は、ここ10年ぐらいうごい嵐のようになって、その中でお金の話ばかりというのがあって。

したがって、エビデンスに加えて、おそらく保険で適用拡大したら、またじゃぶじゃぶ使ってむだ遣いするのではないかという懸念が、反対の圧力として強くなってきているということがあります。やはり、本当にそれで救える患者がいるというところをうまく伝えたい。だから、RCTではなくても本当に必要な人がいて、それなりにエビデンスが示せる形でなんとか実現できるのではと思いました。

また今後とも私も微力ながら尽力できればと思います。



会場の様子

【牧野】 私からは、中林先生から質問があったように、本当に必要な方の抽出をいかに今後していくか。今ショックインデックスをやっていますが、出血量は反映しても、フィブリノゲンの値は反映しないので、新しい課題をいただいたと思います。

今RCTデータがないので、レトロ、コホートで、コクランと一緒にいろいろ研究をやっています。またそういう結果も踏まえて、次にまた出せればと思っています。それを意識してみんなが進めば、より本当に必要な患者さんをどう抽出するかということが、われわれの学会としての対応かなと思っています。

【田中】 板倉先生がおっしゃったように、産科出血では、どうしても助からない、フィブリノゲン製剤を加えてようやく助かるかという症例だけが残っています。ですから、池田委員長の下で妊産婦死亡解析していますので、それを「母体安全への提言」という形で毎年発行しています。データを解析しながら、しつこく発信していき、それが製剤の保険採用、収載につながるように頑張っていきたいと思っています。

【上田】 その一番ネガティブな結果が出たREPLACEのターゲットというか、期待したのは、高い360mg/dlのフィブリノゲン値に保てば、同種血輸血が減少するという仮説を立てたのです。それから、60から250gの5分間出血量という中に入る人をターゲットにしたのは、プラシーボとのランダムイズですから、患者さんの安全性ということを考えて決めたのです。

本当にフィブリノゲンが必要な人は、私が示した症例のように、はるかにREPLACEの基準を超える人たちです。緊急手術では、事前にインフォームド・コンセントを得て、治験に参加してもらうことができない方々も多いです。本当にフィブリノゲンが必要な人がREPLACEの対象から除外されています。要するに、ゾーンが違ったと、対象が違った、ということがREPLACEの結果につながったのです。山本先生がおっしゃったとおりのことを私たち外科医は考えています。もうひとつ重要なことは、外科医は手術中に輸血することはできません、手術を圧迫止血をしているだけです。手術中の全身管理をされるのは麻酔科の先生方であり、その方々に対する輸血療法をいま一度、特に大量出血の際の、心臓外科に限らず、肝移植とか広範囲の後腹膜腔内手術をされる場合などの止血に対する輸血療法をしっかりと一緒になって提言していく必要があると思います。フィブリノゲンが必要不可欠であることは自明のことです。いかに私たちがしっかりとした提言を出すかにかかっていると考えております。

【山本】 今日お話ししましたフィブリノゲン製剤は、献血者の方、すなわち国民一人一人が血液の中に持っているフィブリノゲン、これを濃縮した製剤ということです。したがって、輸血の一環ということになります。現在日本で8,000本供給されていると言いましたが、これは血漿全部から換算しますと、ほんの数パーセントにも至らない量です。すなわち、大部分のフィブリノゲンが廃棄されているという状況です。

輸血・細胞治療学会としては、こういう状況も踏まえながら、血液資源の有効利用ということを中心に追求して、フィブリノゲン製剤が一刻も早く臨床現場で、どこの臨床現場でも使えるような状態

になるように近道を、あらゆる力を結集して考えて追求していきたいと思っています。先生方のご協力をよろしくお願いいたします。

【大平】 今日お話を聞いた中で、患者の立場として一番心配なのは、実際にはもう用意されて使われているフィブリノゲン製剤、規制当局から見ると、認可されていない製剤が使われているという、大変ギャップを感じる問題です。

何か起こったときには、この責任というのは、もしかして医療機関の先生たちが本当に負わなくてはいけない問題になってきたら、それこそ患者の一番困った状態になったときに医療機関が避けてしまうという、問題につながってしまうのではないかと思います。献血血液の安全性がきちっと確立されている中で、献血血液によるフィブリノゲン製剤はきちっと適正に供給されないといけない。そしてまた、患者が適正に供給されない不利益を被らないようにしないといけない。こういった問題は、ずっと規制当局も十分知っている中で放置がまかり通っていること自体はおかしな話だと思いたいで、そこを早くに通していただきたいと思いました。

【秋野】 今日はありがとうございました。私のほうからは、胃がん予防のためのピロリ菌の除菌の保険適用について実現に至った道なりをご提示しましたが、実は、公知申請で対応できたことが、わずか2年で薬事承認のうえ保険適用に導く近道となりました。

ここに至るまでの経過は、スライドで話す10分ぐらいですけれども、かなりのやりとりを要しました。誰もが知恵を出し合って、どうしたらこの製剤を医療の現場に届けるかということに厚労省も、メーカーの方も含めてみんなで知恵を出し合いました。

一方、中国と韓国は薬事承認へ向けて公知申請の道を選びませんでした。何年かかるかわからなくて、どういう結論になるかもわかりません。その間にも奪われていく命があります。だからこそ、専門家の先生方の関与というものが非常に重要だと思います。

実現へ向けて、これから先生方と議論を深めてお役に立ちたいと思います。今日はありがとうございました。

【大戸】 それでは、時間となりましたので、このシンポジウムを締めたいと思いますが、最後に、第27回日本産婦人科・新生児血液学会、学術集会長として取りまとめをさせていただきます。



締めの挨拶

「本日の三学会合同シンポジウムでは、後天性低フィブリノゲン血症に伴う大量出血の問題について真摯^{しんし}に討議を重ねた。特に産科領域と心臓血管外科領域において、低フィブリノゲン血症が重大な病態に関与し、生死に関わっていることが判明し、国民にとって急いで対策を取る必要があることが明らかとなった。ここに三学会合同シンポジウムは、後天性低フィブリノゲン血症合併して必要となった患者さんには、安全性が確立されているフィブリノゲン製剤が早急に使用できるようにすべきであると宣言する。平成29年6月3日。」

(以上)