

主論文の要旨

**The incidence and risk factors of hypofibrinogenemia  
in cardiovascular surgery**

〔 心臓大血管手術における低フィブリノーゲン血症の  
発生率と危険因子 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
病態外科学講座 心臓外科学分野

(指導：碓氷 章彦 教授)

西 俊彦

## 【緒言】

心臓大血管手術においては術中凝固障害による出血がしばしば問題となる。凝固障害は人工心肺による凝固因子、血小板の消耗性低下や低体温などに起因するとされる。近年では低フィブリノーゲン血症がその一因として注目されている。低フィブリノーゲン血症発症を予測することは輸血準備および迅速な止血処置に有用であるため、低フィブリノーゲン血症の発生率とその危険因子について検討した。

## 【対象及び方法】

2013年7月から2016年12月までに名古屋大学医学部附属病院で施行した心臓大血管手術872例を対象として術中最低フィブリノーゲン値を検証し、低フィブリノーゲン血症の発症率およびその危険因子を検討した。人工心肺不使用症例、フィブリノーゲン値が不明であった症例は除外した。年齢は $66.9 \pm 13.3$ 歳、男性598名(68.6%)であった。術式別では大動脈手術275例(正中アプローチ189例、左開胸86例、低体温手術117例、大動脈解離120例)、冠動脈バイパス手術200例(体外循環使用心停止下179例、体外循環使用心拍動下21例)、弁膜症手術334例(大動脈弁手術178例、僧帽弁手術107例、大動脈弁+僧帽弁41例、その他8例)、その他の手術が63例(補助人工心臓手術22例、心臓腫瘍13例、先天性心疾患12例、慢性血栓塞栓性肺高血圧症5例、その他11例)であった(Fig 1)。低フィブリノーゲン血症(術中最低フィブリノーゲン値 $\leq 150$ mg/dL)の発生率を算定し、ロジスティック回帰分析によってその危険因子を同定した。

## 【結果】

術中最低フィブリノーゲン値は全症例 $185 \pm 71$  mg/dL、大動脈手術 $156 \pm 65$  mg/dL、冠動脈バイパス術 $198 \pm 69$  mg/dL、弁膜症手術 $198 \pm 68$  mg/dLであり、大動脈手術は冠動脈バイパス術( $p < 0.001$ )および弁手術( $p < 0.001$ )より術中最低フィブリノーゲン値が有意に低かった。低フィブリノーゲン血症の発生率は全症例32.8%、大動脈手術50.2%、冠動脈バイパス術26.5%、弁膜症手術22.8%であった。低フィブリノーゲン血症発症の危険因子は術前フィブリノーゲン値(オッズ比0.98; 95%信頼区間0.98-0.99、 $p < 0.001$ )、再手術(オッズ比1.73; 95%信頼区間1.10-2.72、 $p = 0.017$ )および人工心肺時間(オッズ比1.004; 95%信頼区間1.002-1.007、 $p < 0.001$ )であった。術中最低フィブリノーゲン値は術前のフィブリノーゲン値と強い相関を示した( $r = 0.70$ 、Fig 2)。ただし、人工心肺時間( $r = -0.25$ )、術中最低深部体温( $r = 0.24$ )との相関は示されなかった。ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析を行ったところ低フィブリノーゲン血症を発症する術前フィブリノーゲン値のカットオフ値は308.5 mg/dLと算定された。仮に術前フィブリノーゲン値300 mg/dLをカットオフ値とすると、低フィブリノーゲン血症発症のオッズ比は7.22(95%信頼区間5.26-9.92、 $p < 0.001$ 、感度72.4%、特異度73.4%、陽性的中率57.0%、陰性的中率84.5%)であった。

## 【考察】

大動脈手術における低フィブリノーゲン血症の発症率は冠動脈バイパス術、弁膜症手術よりも高かった。これは大動脈手術においては大動脈弓部手術など多くの手術が長時間の人工心肺時間を要することや脳保護目的に低体温を要することが原因であると考えられる。大動脈手術の中でも特に胸腹部大動脈手術は手術野が広範囲となり、剥離面積も大きくなることからフィブリノーゲンなどの凝固因子の消耗が大きいと思われる。低フィブリノーゲン血症発症の危険因子として術前フィブリノーゲン値、再手術、人工心肺時間が同定された。心臓大血管手術においては術中の人工心肺回路の充填液や麻酔導入時の輸液による希釈が起こるため、術前フィブリノーゲン値が低い症例は当然低フィブリノーゲン血症発症のリスクが高いと思われる。また再手術症例においては癒着剥離を要するため、剥離面からの出血によって凝固因子が消耗され、低フィブリノーゲン血症発症のリスクが高くなると考えられる。凝固因子は人工心肺回路内で消費されることが知られており、長時間の人工心肺使用が低フィブリノーゲン血症の危険因子であることは合理的である。低フィブリノーゲン血症に対してはFFP（新鮮凍結血漿）の投与が行われることがあるが、FFPよりもクリオプレシピテートやフィブリノーゲン製剤の方が高濃度のフィブリノーゲンを含有しており、効率的にフィブリノーゲンを補充できると思われる。実際、フィブリノーゲン製剤の投与により心臓大血管手術において出血量と輸血量が減少したことを示す報告がある。しかし、2019年の時点で日本においては術中の低フィブリノーゲン血症など後天性凝固異常に対してフィブリノーゲン製剤を投与することは保険診療上適応外とされている。当院では院内倫理委員会の承認のもと、大動脈手術の68%にフィブリノーゲン製剤を投与しており、速やかにフィブリノーゲン値が上昇することを確認している。アレルギー反応を示した症例は認めておらず、血栓塞栓症の増加も認めていない。

## 【結語】

大動脈手術における低フィブリノーゲン血症の発生率は高く、大動脈手術の半数が低フィブリノーゲン血症を発症していた。低フィブリノーゲン血症発症の危険因子として術前フィブリノーゲン値、再手術および人工心肺時間が同定された。低フィブリノーゲン血症を発症する術前フィブリノーゲン値のカットオフ値を300 mg/dLとすることは妥当であると思われた。フィブリノーゲン値の術中測定は低フィブリノーゲン血症の診断および適切かつ迅速な輸血療法のために重要である。