

令和 4 年 4 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22945

研究課題名(和文) 簡便かつ迅速に作製できる中空糸膜クリオプレシピテートの臨床的有効性の検討

研究課題名(英文) Examination of clinical effectiveness about cryoprecipitate produced by a new and quick method

研究代表者

寺田 類 (Terada, Rui)

東京大学・医学部附属病院・届出研究員

研究者番号：30880984

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：当初の研究デザイン(心臓外科手術を対象としたRCT)を産科大量出血を対象とした非無作為化、非盲検の単群比較研究(対照はヒストリカルコントロール)に変更した。倫理申請とその承認、臨床保険の加入、jRCT(Japan Registry of Clinical Trials)への登録、中空糸膜クリオプレシピテート(クリオ)の前段階の凝固活性因子の比較検討、各科診療科との患者の組み入れの基準や運用方法について協議などの準備を整え、症例登録を開始した。夜間などの緊急症例に供給できないことがあり、当初の予定より症例数を得るのに時間を要しているが、研究は現在も進行中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生命を脅かすような周産期の大量出血は、周産期管理の進歩によって、減少してきているものの、いまだ妊産婦死亡原因の第1位を占めている状況である。今回作製した中空糸膜クリオは、輸血開始までの時間を短縮でき、濃縮分画製剤であるため、凝固障害に陥った患者の凝固能をすばやく改善させることができ、大量出血症例においての治療予後に大きく貢献できる可能性がある。今回の研究を通し、中空糸膜クリオの有効性と安全性が証明されれば、出血症例における輸血戦略が大きく変わり、より有効な治療を患者に提供することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We changed the study methods from the original design, i.e., a randomized control study on the cardiac surgeries to a non-randomized, single-group open-label comparative study on the massive obstetric hemorrhages (compared to the historical control). First, we made the prior arrangements such as a pre-study on the coagulation factor activities on the novel hollow fiber membrane prepared cryoprecipitate, explanation to and participation of the related clinical departments, determination on the operation system of the patients' registration, obtaining approval of the University of Tokyo, Clinical Research Review Board, participation in the clinical insurance, and registration to jRCT (Japan Registry of Clinical Trials). Next, we started the case registration. Since we could not supply the membrane prepared cryoprecipitate in the night-shift time due to the restriction of the staff operation, the research progress has been delayed but is still ongoing.

研究分野：輸血医学

キーワード：凝固障害 クリオプレシピテート 周産期出血

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19（共通）

1．研究開始当初の背景

大量出血時には、線溶系の亢進・大量の輸液に起因する消費性・希釈性の凝固因子欠乏を生じやすい。いったん凝固因子欠乏にいたると、出血点の同定不能な湧き出るような出血を生じ手術操作自体がきわめて困難になり、予後不良となる。したがって凝固因子を適切に補充して出血による凝固障害を未然に防ぐことが極めて重要である。

大量出血時の凝固因子補充療法として現在新鮮凍結血漿（FFP）を用いるのが一般的であるが、その効果を疑問視するデータが提示されている。凝固因子のうち出血時に最初に枯渇するのはフィブリノゲンであるが、献血血液中のフィブリノゲンレベルは 300 mg/dL 程度であるため、赤血球と FFP を 1:1 で大量投与しても治療域の 150 mg/dL に保つのがせいぜいで、安全域の 200 mg/dL に到達することは理論上ありえない。また出血量が増えるにつれ 150 mg/dL の治療域を維持するための FFP 量は理論上指数関数的に増大する。実際、大量出血対応を FFP だけで行った場合、高確率で輸血後循環過負荷により心原性肺水腫を生じ、救命後・術後の呼吸・循環管理に苦慮する症例が多い。また結果として輸血量が増えるため、溶血反応、アレルギー反応、輸血後関連免疫修飾（輸血による免疫機能の低下や臓器障害により術後局所・全身感染リスク・死亡率・入院期間などが上昇・延長する現象）、血栓塞栓症、さらには高カリウム血症による不整脈・心停止など、有害な輸血副反応のリスクが上昇することも懸念される。

有効に凝固因子濃度を上昇させる方法の一つとして、濃縮製剤、FFP を低温融解したさいの析出成分を遠心抽出して作るクリオ製剤がある。これは、止血に重要なフィブリノゲンに加え、大量出血の後期に不足する XIII 因子など他の凝固因子を含んでおり、本邦でも当院を含む複数の施設で使用されている。しかし、クリオ製剤は、日本赤十字社からの供給がなく院内調製しなければならない。調整には 1～2 日間の低温静置による凝固因子成分の析出操作と大型冷却遠心機による析出成分の分離が必要で、すぐに作製できないため在庫管理が難しく、また一定の設備を持つ大学病院などの大規模病院でしか調製できないのが現状である。本研究ではこれらクリオ製剤の 2 つの問題点を解決するため新技術を用いて作製した「中空糸膜クリオ」の臨床応用を目指す。

2．研究の目的

今回、産科危機的出血患者において、新規に開発した中空糸膜を用いて作製した中空糸膜クリオを投与した患者群のフィブリノゲン値の投与前後における変化率、有害事象の発現率を後ろ向き観察研究より得た従来の方法で作製されたクリオ投与群と比較し、中空糸膜クリオ投与による有効性ならびに安全性を検討することを目的とする。

3．研究の方法

1) 一次登録と研究参加同意取得

出産に伴い、出血が予測され輸血の同意書を取得する必要があると主治医が判断した場合、輸血同意書とともに研究参加の同意書を取得する。（一次登録）同意取得後、患者背景を確認する。患者背景または血液検査結果より先天的凝固因子欠乏症を指摘した場合、研究対象から除外する。

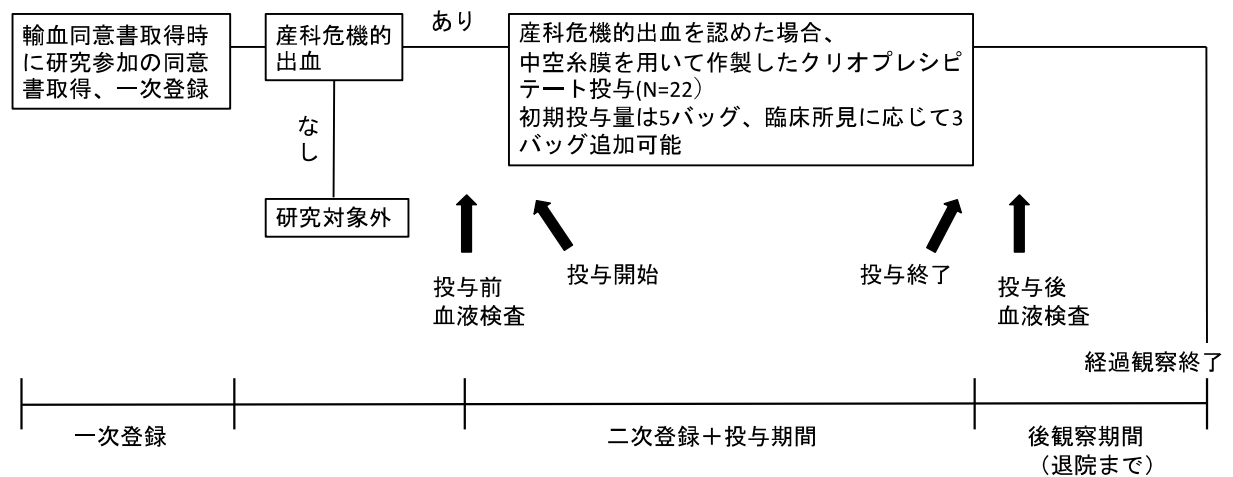
2) 二次登録

一次登録をした患者の中で、出産に伴い、大量出血をきたし、当院における同種クリオ運用マニュアルの適応基準（視認可能な出血があり、臨床的出血傾向が明らかであるか、150 ml/min を超える急速出血が疑われる場合、もしくは、フィブリノゲン値が 150 mg/dL 未満）を満たした場合、二次登録を行う。二次登録で適格性を満たさない場合は、その時点で研究終了とする。

3) 投与期間

参加の同意の得られた二次登録をした患者は、中空糸膜クリオを投与する。

クリオを投与する前、クリオ投与後～6時間以内に必ず血液検査を行い、投与前後の凝固因子を測定する。また、投与の前後そして投与中、自覚症状・他覚所見、有害事象（又は疾病等）の観察、バイタルサインを確認する。



4. 研究成果

事前検討で、中空糸膜クリオの網羅的解析を行い凝固因子や線溶系因子の濃度を検討したところ、従来の方法で作製したクリオと比較し、中空糸膜クリオが遜色ないことを確認した。フィブリノゲン値は中空糸膜クリオ 1113.4 mg/dL vs 従来クリオ 1172.5 mg/dL ($p = 0.28$) であった。（原料である FFP のフィブリノゲンは 226.0 mg/dL であった。）他の詳細な結果については現在論文を作成中である。

また、上記に記載したように、当初の研究計画より、研究対象を、心臓外科症例から周産期出血の妊婦に、研究デザインを前向き非盲検ランダム化比較試験から、非無作為化、非盲検の単群比較研究（対照はヒストリカルコントロール）へと変更した。産婦人科医との協議を進め、実現可能なデザインである上記の研究方法とした。

臨床研究審査委員会に申請し、承認を得た。また、介入を伴う前向き臨床研究であり、臨床保険の加入と jRCT への登録を行なった。現在、すでに症例登録を開始しており、症例を蓄積している段階である。

フィブリノゲン濃縮製剤が 2021 年 9 月 6 日より保険適応となったこと、周術期出血症例の減少、夜間の供給ができないことが相まって症例登録はやや遅れ気味である。なお中間解析は予定していない。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kurato Tokunaga, Kensuke Nakamura, Rui Terada, et al	4. 巻 54
2. 論文標題 Cardiac Variation of Internal Jugular Vein as a marker of Volume Change in Hemorrhagic Shock.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Shock	6. 最初と最後の頁 717-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/SHK.0000000000001548	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 藤城和樹, 柏公一, 寺田類 et al	4. 巻 48
2. 論文標題 両心室補助人工心臓装着後にヘパリン起因性血小板減少症を疑った症例とその診断方法について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 体外循環技術	6. 最初と最後の頁 25-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sato T, Terada R, Ikeda T	4. 巻 325
2. 論文標題 Effect of Restrictive or Liberal Blood Transfusion on Major Cardiovascular Events in Patients with Acute Myocardial Infarction and Anemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA	6. 最初と最後の頁 2505-2506
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jama.2021.6033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ikeda T, Terada R, Nagura Y, Okazaki H	4. 巻 -
2. 論文標題 High-dose intravenous iron supplementation after preoperative autologous blood donation is useful to prevent post donation/preoperative anemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transfus Apher Sci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.transci.2021.103348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato T, Terada R, Ikeda T	4. 巻 -
2. 論文標題 Under-recognition of measurement and management of serum ferritin among populations at high risk of iron deficiency	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Lancet Haematol	6. 最初と最後の頁 e787.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S2352-3026(21)00302-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Terada R, Sato T	4. 巻 385
2. 論文標題 Benefits and Risks of Iron Interventions in Infants in Bangladesh	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 N Engl J Med	6. 最初と最後の頁 2198-2199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMc2116125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計2件

1. 著者名 寺田類, 岡崎仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 毎日新聞出版	5. 総ページ数 -
3. 書名 重症小児症例における赤血球製剤の保存期間の違いは予後に影響せず	

1. 著者名 寺田類, 岡崎仁	4. 発行年 2021年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 -
3. 書名 消化器疾患最新の治療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------