

factor VII, activated prothrombin complex concentrates) for high inhibitor levels (>5 Bethesda U). On the other hand, immunosuppressive agents (eg, corticosteroid, cyclophosphamide, azathioprine, rituximab) or IVIG has been used to suppress the generation of coagulation inhibitors. Other approaches are plasmapheresis and immunoadsorption using a protein A-Sepharose column to remove coagulation inhibitors, but the indications for these therapies are limited.

Evaluation of the response to one therapeutic modality in the management of coagulation inhibitors is not always easy, for a number of reasons. First, there are only a few inhibitor patients, and thus it is almost impossible to conduct a randomized clinical trial. There have been only a few such trials on acquired coagulation inhibitors [25,45]. This situation influences the evaluation of efficacy because cases of unsuccessful treatment with IVIG may not have been reported, with only successful cases having been evaluated. Second, most patients present with life-threatening bleeding and are treated with several different therapies simultaneously or sequentially. It is difficult, therefore, to assess the outcome of any single modality. Third, it is known that spontaneous fluctuation or disappearance of the inhibitor may occur [72].

As is shown in Table 1, the efficacy of IVIG therapy alone is not very high (ie, 30%). Moreover, the CR rates for combination therapy with IVIG plus glucocorticoid and/or cyclophosphamide (IVIG plus prednisolone/dexamethasone, 73%; IVIG plus prednisolone/dexamethasone and cyclophosphamide, 74%) did not differ from those of immunosuppressive agents without IVIG (prednisolone/dexamethasone plus cyclophosphamide, 75%) (Table 2). However, the clinical benefits of IVIG include a rapid response and fewer adverse effects, which are frequently observed with the chronic administration of glucocorticoid or other immunosuppressive agents. Regarding the use of cyclophosphamide in particular, it is possible for cytotoxicity to induce myelosuppression and secondary malignancy. Thus, IVIG therapy should be considered for acute massive bleeding in patients with acquired coagulation inhibitors because of its faster action. On the other hand, IVIG therapy costs approximately US \$10,000 for a 5-day infusion, which is much more costly than other treatments except rituximab. These considerations taken together suggest that the use of IVIG for the management of acquired coagulation inhibitors might be limited, because whether a given treatment is used depends on the balance between cost and benefit.

7. Conclusion

For patients with acquired coagulation inhibitors against factor VIII, the efficacy of IVIG therapy alone was estimated to be 30% in 35 cases. On the other hand, the response to combination therapy with IVIG plus immunosuppressive agents (eg, corticosteroid, cyclophosphamide) seems to be better (ie, 70% in 45 cases) than IVIG as single-agent therapy. IVIG may be considered as one choice of treatment for acquired coagulation inhibitors, especially when a rapid response is required without myelosuppression, but its use alone would be limited because of its lower efficacy and high cost.

References

1. NIH Consensus Conference. Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease. *JAMA*. 1990;264:3189-3193.
2. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion*. 2003;43:1460-1480.
3. Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet*. 1981;1:1228-1231.
4. Fehr J, Hofmann V, Kappeler U. Transient reversal of thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura by high-dose intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1982;306:1254-1258.
5. Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1990;323:705-712.
6. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 1997;41:789-796.
7. van der Meche FGA, Schmitz PIM, for the Dutch Guillain-Barré Study Group. A randomized trial comparing intravenous immune globulin and plasma exchange in Guillain-Barré syndrome. *N Engl J Med*. 1992;326:1123-1129.
8. Newburger JW, Takahashi M, Burns JC, et al. The treatment of Kawasaki syndrome with intravenous gamma globulin. *N Engl J Med*. 1986;315:341-347.
9. Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*. 1996;119:1067-1077.
10. Pollack S, Cunningham-Rundles C, Smithwick EM, Barandun S, Good RA. High dose intravenous gamma globulin for autoimmune neutropenia. *N Engl J Med*. 1982;307:253.
11. Nilsson IM, Sundqvist SB, Ljung R, Holmberg L, Freiburghaus C, Bjorlin G. Suppression of secondary antibody response by intravenous immunoglobulin in a patient with haemophilia B and antibodies. *Scand J Haematol*. 1983;30:458-464.
12. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (anti-haemophilic factor) by high-dose intravenous gammaglobulin. *Lancet*. 1984;2:765-768.
13. Green D, Lechner K. A survey of 215 non-hemophilic patients with inhibitors to factor VIII. *Thromb Haemost*. 1981;45:200-203.
14. Hauser I, Schneider B, Lechner K. Post-partum factor VIII inhibitors: a review of the literature with special reference to the value of steroid and immunosuppressive treatment. *Thromb Haemost*. 1995;73:1-5.
15. Hay CR, Colvin BT, Ludlam CA, Hill FG, Preston FE. Recommendations for the treatment of factor VIII inhibitors: from the UK Haemophilia Centre Directors' Organisation Inhibitor Working Party. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996;7:134-138.
16. Gianella-Borradori A, Hirt A, Luthy A, Wagner HP, Imbach P. Haemophilia due to factor VIII inhibitors in a patient suffering from an autoimmune disease: treatment with intravenous immunoglobulin. A case report. *Blut*. 1984;48:403-407.
17. Seifried E, Gaedicke G, Pindur G, Rasche H. The treatment of haemophilia A inhibitor with high dose intravenous immunoglobulin. *Blut*. 1984;48:397-401.
18. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345:747-755.
19. Rossi F, Sultan Y, Kazatchkine MD. Anti-idiotypes against autoantibodies and alloantibodies to VIII:C (anti-haemophilic factor) are present in therapeutic polyspecific normal immunoglobulins. *Clin Exp Immunol*. 1988;74:311-316.
20. Dietrich G, Algiman M, Sultan Y, Nydegger UE, Kazatchkine MD. Origin of anti-idiotypic activity against anti-factor VIII autoantibodies in pools of normal human immunoglobulin G (IVIg). *Blood*. 1992;79:2946-2951.

21. Carreras LO, Perez GN, Xavier DL, Blanco AN, Penalva LB. Autoimmune factor VIII inhibitor responsive to gammaglobulin without in vitro neutralization. *Thromb Haemost.* 1988;60:343.
22. Newland AC, Macey MG, Moffat EH, Ainsworth M, Colvin BT. Effect of intravenous immunoglobulin on a spontaneous inhibitor to factor VIII. *Clin Lab Haematol.* 1988;10:435-442.
23. Nishida Y, Sakiyama N, Kakishita E, Nagai K. Evidence of the direct interaction between spontaneously occurring anti-factor VIII autoantibody and intravenous immunoglobulin. *Nippon Ket-sueki Gakkai Zasshi.* 1989;52:134-139.
24. Michiels JJ, Hamulyak K, Nieuwenhuis HK, Novakova I, van Vliet HH. Acquired haemophilia A in women postpartum: management of bleeding episodes and natural history of the factor VIII inhibitor. *Eur J Haematol.* 1997;59:105-109.
25. Schwartz RS, Gabariel DA, Aledort LM, Green D, Kessler CM. A prospective study of treatment of acquired (auto-immune) factor VIII inhibitors with high-dose intravenous gammaglobulin. *Blood.* 1995;86:797-804.
26. Heyman B. Fc-dependent IgG-mediated suppression of the antibody response: fact or artifact? *Scand J Immunol.* 1990;31:601-607.
27. Dammacco F, Iodice G, Campobasso N. Treatment of adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin: effects in circulating T cell subsets and PWM-induced antibody synthesis in vitro. *Br J Haematol.* 1986;62:125-135.
28. Crenier L, Ducobu J, des Grottes JM, Cerny J, Delaunoy C, Capel P. Low response to high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of acquired factor VIII inhibitor. *Br J Haematol.* 1996;95:750-753.
29. Hudak C, Spiridonidis CH, Hart AJ, Betras SA, Laufman LR. Pregnancy-associated factor VIII inhibitor: treatment with intravenous high-dose immunoglobulin. *Am J Hematol.* 1993;43:158.
30. Zimmermann R, Kommerell B, Harenberg J, Eich W, Rother K, Schimpf K. Intravenous IgG for patients with spontaneous inhibitor to factor VIII. *Lancet.* 1985;1:273-274.
31. Heyman MP, Chakravarthy A, Edelman BB, Needleman SW, Schiffer CA. Failure of high-dose i.v. gammaglobulin in the treatment of spontaneous acquired factor VIII inhibitors. *Am J Hematol.* 1988;28:191-194.
32. Schwerdtfeger R, Hintz G, Huhn D. Successful treatment of a patient with postpartum factor VIII inhibitor with recombinant human interferon $\alpha 2a$. *Am J Hematol.* 1991;37:190-193.
33. Sultan Y, Kazatchine MD, Nydegger U, Rossi F, Dietrich G, Algiman M. Intravenous immunoglobulin in the treatment of spontaneously acquired factor VIII:C inhibitors. *Am J Med.* 1991; 91(suppl 5A):35S-39S.
34. Lafferty TE, Smith JB, Schuster SJ, DeHoratius RJ. Treatment of acquired factor VIII inhibitor using intravenous immunoglobulin in two patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:775-778.
35. Walsh JD, Landercasper J, Bottner WA, Boyd WC. Cholecystectomy and acquired factor VIII inhibitor coagulopathy. *Am Surg.* 2004;70:815-817.
36. Hiller E, Holler E, Geursen RG, Riess H. Successful treatment with high-dose intravenous immunoglobulin in a patient with spontaneous inhibitor to factor VIII. *Blut.* 1986;52:123-126.
37. Casas E, Garcia Puig J, Villar A, Gonzalez Sanz A, Miranda ME, Ortiz Vazquez J. Síndrome hemorrágico asociado a un inhibidor del factor VIII:C en un paciente con linfoma. *Med Clin (Barc).* 1989;93:23-25.
38. Pignone A, Matucci-Cerinic M, Morfini M, et al. Suppression of autoantibodies to factor VIII and correction of factor VIII deficiency with a combined steroid-cyclophosphamide-porcine factor VIII treatment in a patient with rheumatoid arthritis. *J Intern Med.* 1992;231:617-619.
39. Hauser I, Gisslinger H, Locker G, et al. Postpartum factor VIII inhibitors: report of two cases with special reference to the efficacy of various treatments. *Wien Klin Wochenschr.* 1993;105:355-358.
40. Mateo J, Martino R, Borrell M, Gari M, Casas F, Fontcuberta J. Acquired factor VIII inhibitor preceding chronic lymphocytic leukemia. *Ann Hematol.* 1993;67:309-311.
41. Green D, Kwaan HC. An acquired factor VIII inhibitor responsive to high-dose gamma globulin. *Thromb Haemost.* 1987;58:1005-1007.
42. O'Sullivan JL, Haedicke GJ, Bevivino J. Spontaneous postpartum factor VIII inhibitor development with bleeding into the face and neck. *Plast Reconstr Surg.* 1989;84:802-805.
43. Pirner K, Rosler W, Kalden JR, Manger B. Long-term remission after i.v. immunoglobulin treatment in acquired AHF hemophilia with SLE [in German]. *Z Rheumatol.* 1990;49:378-381.
44. Lionetti F, Gouault-Heilmann M, Azoulay C, Lacorte JM, Schaeffer A. Auto-immune factor VIII:C inhibitor durably responsive to immunoglobulin: a new case. *Thromb Haemost.* 1990;64:488-489.
45. Green D, Rademaker AW, Briet E. A prospective, randomized trial of prednisone and cyclophosphamide in the treatment of patients with factor VIII autoantibodies. *Thromb Haemost.* 1993;70:753-757.
46. Sohngen D, Specker D, Bach D, et al. Acquired factor VIII inhibitors in non-hemophilic patients. *Ann Hematol.* 1997;74:89-93.
47. Bossi P, Cabane J, Ninet J, et al. Acquired hemophilia due to factor VIII inhibitors in 34 patients. *Am J Med.* 1998;105:400-408.
48. Gandini G, Franchini M, Manzato F, Lippi G, Aprili G. A combination of prednisone, high-dose intravenous immunoglobulin and desmopressin in the treatment of acquired hemophilia A with high-titer inhibitor. *Haematologica.* 1999;84:1054.
49. Dykes AC, Walker ID, Lowe GD, Tait RC. Combined prednisolone and intravenous immunoglobulin treatment for acquired factor VIII inhibitors: a 2-year review. *Haemophilia.* 2001;7:160-163.
50. Grunewald M, Beneke H, Guthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M. Acquired hemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia.* 2001;7:164-169.
51. Mazzucconi MG, Bizzoni L, Giorgi A, et al. Postpartum inhibitor to factor VIII: treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia.* 2001;7:422-427.
52. Delgado J, Villar A, Jimenez-Yuste V, Gago J, Quintana M, Hernandez-Navarro F. Acquired hemophilia: a single-center survey with emphasis on immunotherapy and treatment-related side-effects. *Eur J Haematol.* 2002;69:158-164.
53. Jy W, Gagliano-DeCesare T, Kett DH, et al. Life-threatening bleeding from refractory acquired FVIII inhibitor successfully treated with rituximab. *Acta Haematol.* 2003;109:206-208.
54. Wiestner A, Cho HJ, Asch AS, et al. Rituximab in the treatment of acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2002;100:3426-3428.
55. Federici AB, Stabile F, Castaman G, Canciani MT, Mannucci PM. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in patients with monoclonal gammopathy of uncertain significance: comparison of three different therapeutic approaches. *Blood.* 1998;92:2707-2711.
56. Viallard J-F, Pellegrin JL, Vergnes C, et al. Three cases of acquired von Willebrand disease associated with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol.* 1999;105:532-537.
57. Agarwal N, Klix MM, Burns CP. Successful management with intravenous immunoglobulins of acquired von Willebrand disease associated with monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Ann Intern Med.* 2004;141:83-84.
58. Gross S, Traulie C, Capiod JC, et al. Efficacy of high-dose intravenous gammaglobulin in the management of acquired von Willebrand's disease during orthopaedic surgery. *Br J Haematol.* 1992; 82:170-171.
59. Delmer A, Horellou MH, Brechot JM, et al. Acquired von Willebrand disease: correction of hemostatic defect by high-dose intravenous immunoglobulins. *Am J Hematol.* 1992;40:151-152.
60. van Genderen PJJ, Terpstra W, Michiels JJ, Kapteijn L, van Vliet HHDM. High-dose intravenous immunoglobulin delays clearance of von Willebrand factor in acquired von Willebrand disease. *Thromb Haemost.* 1995;73:891-892.
61. van Genderen PJJ, Michiels JJ, Bakker JJ, van 't Veer MB. Effectiveness of high-dose intravenous gamma globulin therapy in acquired von Willebrand's disease. *Vox Sang.* 1994;67:14-17.
62. Sampson B, Anderson DR, Dugal M, Ing VW, Zayed E. Acquired type 2a von Willebrand's disease: response to immunoglobulin infusion. *Haemostasis.* 1997;27:286-289.
63. White LA, Chisholm M. Gastro-intestinal bleeding in acquired von Willebrand's disease: efficacy of high-dose immunoglobulin where substitution treatments failed. *Br J Haematol.* 1993;84:332-334.

64. Arkel YS, Lynch J, Kamiyama M. Treatment of acquired von Willebrand syndrome with intravenous immunoglobulin. *Thromb Haemost.* 1994;72:643-644.
65. Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost.* 2000;84:345-349.
66. Federici AB. Use of intravenous immunoglobulin in patients with acquired von Willebrand syndrome. *Hum Immunol.* 2005;66:422-430.
67. Suzuki K, Murata H, Akiike T, et al. A case report of polymyositis with acquired factor IX inhibitor [in Japanese]. *Kanto Ryumachi.* 1995;29:38-47.
68. Buclin T, Schmidt PM, Hauert J, Winkel L, Chapuis G, Bachmann F. Acquired factor V inhibitor treated with intravenous immunoglobulins [in French]. *Schweiz Med Wochenschr.* 1992;122:1968-1970.
69. Stangel M, Hartung HP, Marx P, Gold R. Side effects of high-dose intravenous immunoglobulins. *Clin Neuropharmacol.* 1997;20:385-393.
70. Reinhart WH, Berchtold P. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin therapy on blood rheology. *Lancet.* 1992;339:662-664.
71. Katz U, Shoenfeld Y. Review: intravenous immunoglobulin therapy and thromboembolic complications. *Lupus.* 2005;14:802-808.
72. Lottenberg R, Kentro TB, Kitchens CS. A natural history study of 16 patients with factor VIII inhibitors receiving little or no therapy. *Arch Intern Med.* 1987;147:1077-1081.

大量出血

—大量出血時の凝固障害について—

池山明子

金 碧年	高尾のぞみ	角 溯浩央
小林 信	富田 彰	鈴木章悟
橋本 篤	浅野市子	梅田亜希子
市川 崇	梶田博史	中澤朋子
辻 里花	矢野 隆	須藤悠介
滝 和美	西脇公俊	島田康弘

名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻
生体管理医学講座

司会：麻酔科医が遭遇する術中合併症の中で大量出血は頻度の高いものです。その中で凝固障害はしばしば治療に難渋します。

A：当科では治療困難な凝固障害に対して数年前からフィブリノゲン製剤を投与しています。現在では大量出血時には頻回にCBC, PT, APTT, フィブリノゲンを測定し、必要な製剤を投与することが当たり前のことになっています。

司会：今回の抄読会では大量出血時の凝固障害について調べてみましょう。まず総説を紹介して下さい。

1 Hardy J-F, de Moerloose P, Samama CM, et al: Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65
名古屋大学大学院医学系研究科機能構築医学専攻
生体管理医学講座 (教授：島田康弘)

clinical management. Can J Anesth 2006 ; 53 : 6 : S 40-58

2 Hardy J-F, de Moerloose P, Samama CM: The coagulopathy of massive transfusion. Vox Sang 2005 ; 89 : 123-7

3 Ketchum L, Hess JR, Hiippala S: Indications for early fresh frozen plasma, cryoprecipitate, and platelet transfusion in trauma. J Trauma 2006 ; 60 : S 51-8

4 Hellstern P, Haubelt H: Indications for plasma in massive transfusion. Thromb Res 2002 ; 107 : S 19-22

Journal Club

Massive Bleeding and Coagulopathy

Akiko Ikeyama, Byeoknyeon Kim, Nozomi Takao, Hironaka Tsunobuchi, Makoto Kobayashi, Akira Tomita, Shougo Suzuki, Atsushi Hashimoto, Ichiko Asano, Akiko Umeda, Takashi Ichikawa, Hirohumi Kajita, Tomoko Nakazawa, Rika Tsuji, Takashi Yano, Yuusuke Sudou, Kazumi Taki, Kimitoshi Nishiwaki and Yasuhiro Shimada (Department of Anesthesiology, Nagoya University Graduate School of Medicine)

B：赤血球の補充が血小板の機能を維持する上で重要であることを強調している文献がいくつかあり、凝固因子の補充だけが出血傾向を改善させるわけではないことがわかりました。

C：赤血球の血小板への影響は具体的にはどのようなものですか？

D：赤血球の存在が物理的にサイズの小さい血小板を血流の周辺部へ押しやっけて、都合よく血管壁に近接して流れるようにするようです。それ以外にも血小板の活性化への影響があるようです。

C：血小板の機能を維持するには赤血球の投与はどのくらいが必要なのでしょう？

D：動物実験では Hct 35% 以上が必要としています。

B：低体温の凝固因子活性に与える影響についても強調されていました。過去の研究から、低体温による凝固障害は復温により速やかに改善するようです。

司会：赤血球の十分な投与、低体温の予防が重要なことがわかりました。

V：輸血計画は検査結果に応じて赤血球濃厚液 (PRC)、新鮮凍結血漿 (FFP)、フィブリノゲン (Fg)、血小板濃厚液 (PC)、凝固因子製剤の順に投与することでよいのでしょうか？

D：基本的にはそうです。ただし、検査結果で血小板数が低値だとしても必ずしも凝固障害の原因がそれによるものとは限らず、Fg 値を改善しないと血小板を投与しても効果がなかったという報告から、Fg 値の改善を優先することを強調しています。

C：Fg は 100 mg/dl 以下にならないよう補正するということがよいのでしょうか？

D：そのようです。その場合、Fg 製剤がクリオプレシピテートの投与を推奨しています。

C：FFP の投与量についてはいかがですか？

D：FFP については“十分な投与”としていますが、実際の必要投与量については明らかではありません。

司会：FFP の投与量について検討した文献で

はいかがでしょうか？

5 Chowdhury P, Saayman AG, Collins PW, et al: Efficacy of standard dose and 30 ml/kg fresh frozen plasma in correcting laboratory parameters of haemostasis in critically ill patients. *Br J Haematol* 2004; 125: 69-73

E：従来の推奨 FFP 投与量 10~15 ml/kg について検討した文献でした。FFP 12.2 ml/kg で投与された群と高用量投与 33.5 ml/kg の群で、FFP 投与前後の PT・APTT・各凝固因子を測定しています。推奨 FFP 投与量では止血に必要な各凝固因子の目標濃度 30 IU/dl (Fg 100 mg/dl) を越えておらず、高用量投与では全凝固因子が是正可能でした。ガイドラインの見直しが必要であると結論しています。また、凝固検査だけでは、凝固因子の推定は困難である点も指摘しています。

司会：凝固検査の信頼性についてですが、以前輸血部から、動脈圧カテーテルからの検体は検査データの信頼性に問題があるとして、穿刺による採血の依頼がありました。動脈圧カテーテルからの採血について検討した文献はありますか？

6 Hoste EA, Roels NR, Decruyenaere JM, et al: Significant increase of activated partial thromboplastin time by heparinization of the radial artery catheter flush solution with a closed arterial catheter system. *Crit Care Med* 2002; 30: 1030-4

7 Gregersen RA, Underhill SL, Detter JC, et al: Accurate coagulation studies from heparinized radial artery catheters. *Heart Lung* 1987; 16(6 Pt 1): 686-93

8 Haynes SR, Allardyce W, Cowan B, et al: Accuracy of coagulation studies performed on blood samples obtained from arterial cannulae. *Br J Anaesth* 1992; 69: 599-601

F: 3つの文献から、検体を採る前の採血が動脈圧カテーテルの死腔の4倍以上であればPT, Fgに関しては影響がないようです。APTTについては5倍以下では信頼性がなく、9倍以上でもAPTTの延長があるとしています。APTTの検査は信頼できないといえます。

A: 大量出血時に穿刺による採血を行うことは現実的でないので、当科では従来どおり動脈圧カテーテルから採血を行い、PT, Fgを指標にしていますね。

司会: 当科では胸部大動脈置換術で麻酔導入後、アフレーシスを行って自己血小板液を確保して大量出血に備える試みを行っています。アフレーシスにより血小板が活性化されるようですが、そのような血小板の活性化と止血能との関連についてはいかがですか?

9 Dijkstra-Tiekstra MJ, Pietersz RN, Huijgens PC: Correlation between the extent of platelet activation in platelet concentrates and in vitro and in vivo parameters. *Vox Sang* 2004; 87: 257-63

G: PCの生成過程や保存期間中に血小板の活性化が生じるようです。血小板の活性化の影響を*in vitro*とCABG術後の患者への投与で検討しています。*in vitro*では保存期間が7日までのPCに比べて、8~12日間保存したPCで活性値の増加がみられました。21人の患者に保存期間が7日までのPCを投与しましたが、血小板の活性化の程度と胸腔ドレーンからの出血量に相関はみられませんでした。

司会: Fgやクリオプレシピテートを使用して

も、難治性の凝固障害に遭遇することがあります。これらに対してさまざまな製剤が試みられているようです。

O: 最近は第VII因子の使用についての報告が多いですね。

10 Heilmann L, Wild C, Pollow K, et al: Successful treatment of life-threatening bleeding after cesarean section with recombinant activated factor VII. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12: 227-9

H: 緊急帝王切開後の出血性ショックに対して最終手段として遺伝子組換え活性化型第VII因子製剤(rFVIIa)を90 μ g/kg投与したところ、副作用なく投与後20分以内で止血したそうです。この報告では有用性を認めています。

C: rFVIIaはなぜ効くのでしょうか?

H: 血液凝固カスケードからVII因子が活性化されるとX因子の活性化に繋がります。

B: FFP入れずにrFVIIaを投与すればいいのでしょうか?

A: フィブリノゲンもないと駄目ですね。

O: 教科書では外因系で生成するトロンビンは少量で、これのみでは十分ではありません。トロンビンがフィードバックしてIX・VIIIなどの関与も加わりさらに大量のトロンビンができることも止血に必要なようです。

11 Niemann CU, Behrends M, Hirose R, et al: Recombinant factor VIIa reduces transfusion requirements in liver transplant patients with high MELD scores. *Transf Med* 2006; 16: 93-100

I: 肝移植でrFVIIaの予防的投与が術中の輸血必要量を減少させるようです。対象はrFVIIaを1回投与した症例11例で検討されていて、複数回投与したものは評価対象から除外してしま

た。

F：ということは投与したけど止血できなかった症例があるということですね。そっちのほうが多かったりして…。

12 Bishop CV, Renwick WE, Tatoulis J, et al: Recombinant activated factor VII: treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 875-9

J：これは心臓手術症例で術後大量出血が持続した場合の治療手段として使用していますが、効果的かつ安全であるとしていました。

13 Romagnoli S, Bevilacqua S, Sorbara C, et al: Small-dose recombinant activated factor VII (Novo Seven) in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1320-6

K：心臓手術後の難治性出血の症例15例で低用量のrFVIIaの効果を検討しています。治療群はrFVIIaを1.2mg緩徐静注しています。出血量・輸血量・ICU滞在期間・再手術の頻度について治療効果があったようです。2例脳梗塞がありました。積極的に薬物との因果関係を疑うものではなかったようです。投与量の多いものでは急性腎不全の発症率が高いとの報告もあり、血栓症のリスクが指摘されています。急性腎不全の原因については触れていませんでした。

I：低用量でも効果があるということでしょうか？

K：過去の研究では投与量は15~180 μ g/kgとまちまちです。1.2mgはアメリカでの最小単位のようです。

C：文献で推奨されている投与開始時期はいつでしょうか？

K：投与時期は研究によってさまざまに確立されたものはないようです。

司会：rFVIIaの安全性について検討された研

究はありますか？

14 Shao YF, Yang JM, Lee PH, et al: Safety and hemostatic effect of recombinant activated factor VII in cirrhotic patients undergoing partial hepatectomy: a multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Am J Surg* 2006; 191: 245-9

L：肝硬変患者の肝部分切除術での第VII因子製剤の止血効果と安全性を検討しています。プラセボ76人、rFVIIa投与50 μ g/kgの群71人、10 μ g/kgの群74人で比較しています。結果は有効性・安全性に関してもプラセボ群に比べて明らかにできなかったようです。

15 Levy JH, Fingerhut A, Porte RJ, et al: Recombinant factor VIIa in patients with coagulopathy secondary to anticoagulant therapy, cirrhosis, or severe traumatic injury: review of safety profile. *Transfusion* 2006; 46: 919-33

F：rFVIIaの血友病以外での凝固障害に使用した際の血栓症の合併について過去の報告を集めて評価しています。プラセボ群と発生率に差はなく血栓症が起こりやすくなるとはいえないようです。

16 Karkouti K, Yau TM, Beattie WS, et al: Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53: 802-9

M：心臓手術後の難治性大量出血症例でのrFVIIaの安全性について検討した文献です。投与した114人と投与しなかった541人で、その有害事象の発症率を比較しています。有害事象は、死亡・脳卒中・腎不全・心筋梗塞・中心静脈血栓症に

ついて検討されました。結果は、それらのリスク上昇との関連性はないとしています。また、rFVIIaは早期投与でより治療効果を発揮するようです。

17 Rizoli SB, Boffard KD, Riou B, et al: Recombinant activated factor VII as an adjunctive therapy for bleeding control in severe trauma patients with coagulopathy: subgroup analysis from two randomized trials. *Critical Care* 2006; 10: R 178 (この文献は報告ですか?)

N: これは無作為化比較試験です。136人の規模で検討し、rF VII aを投与した場合、PRC・FFP・PCともに輸血量が減少し、血栓症・多臓器不全などの合併症はプラセボと同程度のものでした。

司会: 凝固因子製剤以外で止血効果のあるデスマプレッシン (DDAVP) についてはいかがでしょうか?

18 Lethagen S: Desmopressin in mild hemophilia A: limitations, efficacy, and safety. *Semin Thromb Haemost* 2003; 29: 101-6

O: 血友病 A での DDAVP の効果を検討したのですが、DDAVP 投与により von Willebrand factor (vWF) や VIII 因子の血中濃度を 2~6 倍増加させるようです。

C: 作用機序を教えてください。

O: 内皮細胞で産生される vWF のうち 95% が分泌され、残りの 5% は Weibel-Palade 小体と呼ばれる血管内皮細胞内小器官に貯留されています。DDAVP により Weibel-Palade 小体から vWF が放出されることで効果を発揮すると考えられています。投与量は 0.3 μg/kg 経静脈的投与で止血効果があるようです。ただし、すべての血友病 A 患者に有効というわけではなく、患者の

VIII 因子の基礎値に依存しています。

A: 大量出血などの凝固障害に対しての記載はありますか?

O: この文献には記載ありませんが、MGH 麻酔の手引きにも薬物治療として列記されています。

司会: アプロチニンについてはいかがですか?

A: アプロチニンは好意的な文献が多かった薬物ですが、2006年1月に危険性を指摘する論文が *The New England Journal of Medicine* に報告されてから、同年2月に FDA から勧告が出されました。その後の2006年9月21日に行われた FDA 公開会議に、Bayer 社がアプロチニン投与患者での死亡・腎不全・うっ血性心不全・脳卒中発作リスクが増大しているとのデータを提示しなかったことが問題になっているようですね。

19 Mangano DT, Tudor LC, Diezel C, et al: The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006; 354: 353-65

H: 冠動脈バイパス術を受ける患者 4,374 人でアプロチニン、アミノカプロン酸、トラネキサム酸の投与群と非投与群を対象に解析しています。アプロチニン以外の 2 剤はリスクの増加に関連していないが、アプロチニンは透析を要する腎不全リスクは 2 倍・心筋梗塞や心不全は 55% 増加・脳卒中発作/脳症は 181% 増加したという結果となっています。

O: 2006年10月の医薬品安全性情報によれば、その後 Bayer 社から、開発業務受託機関が、CABG を受けた患者 67,000 件の既存データを調査し、アプロチニンの投与を受けた患者で死亡・腎不全・うっ血性心不全・脳卒中発作のリスクが増大したことが報告されたようです。

F: 止まりすぎるのもよくないのでしょうかね。いずれにせよ現在推奨されている製剤の安全性についての報告に注意していくことも必要です

ね。

司会：今回の抄読会をまとめさせていただきます。輸血計画は採血結果や臨床症状から判断し、PRC・FFP・Fg・PCや凝固因子製剤の順に投与を行うことは変わらないようですね。輸血計画のみでなく、術中の体温管理など全身管理からも止血効果を高めるよう努力し、刻々と状況の変化していく病態に対応していかなければなりません。当院では急速輸液装置など便利な機械もあり

ますが、大量の輸血製剤やカテコラミンなど大量の薬物が使用されて戦場と化す中、ミスのない麻酔管理をするにはマンパワーの問題も含めて大変な労力が必要です。今回の抄読会で今までの輸血療法とその投与量についての再確認と、使用経験のない凝固因子製剤などの知識を持てたということとは日々の麻酔管理への一助になったのではないのでしょうか。皆さんご協力ありがとうございました。

*

*

*

周術期における輸血療法：総論

Perioperative transfusion medicine — Summary of contents



高松純樹

Junki TAKAMATSU

名古屋大学医学部附属病院輸血部

◎周術期の輸血療法は出血に対するものと考えてよい。なかでも循環血液量を超えるような大量出血では特別な対応が求められる。もとより周術期の出血には、先天的にせよ、後天的にせよ術前に出血性素因であることが明らかな場合と予期せぬ出血をきたす場合があるが、前者は一部の疾患ではその対応は困難なことはあっても、ほとんどは手術前に対応は可能である。しかし、後者の場合の大部分は局所の止血困難であり、その対応はもっぱら局所的止血を貫徹する以外方法はない。循環血液量を超える大量出血や胸部外科領域における動脈瘤によって惹起される凝固障害はその原因が血小板や凝固諸因子の欠乏のためであり、逆に適切な病態の把握さえ行えば血小板やフィブリノゲンなどの凝固因子の十分な補充で対応は可能である。そのためには、止血凝固のメカニズム、検査の意義およびそれを行うタイミング、そして輸血検査の意義とそのタイミングを十分理解することが求められる。



Key word 周術期輸血療法, 大量輸血, 希釈性凝固障害, タイプアンドスクリーン, フィブリノゲン

安全な輸血療法は、安全な製剤、適切な検査およびそのシステム、そして的確な個人確認などにより保障される。内科的・あるいは待機的輸血療法とは異なり、外傷や周術期、とくに術中の予期せぬ大量出血時に対する輸血には一般的な輸血システムや、検査・供給体制とは別な観点での、病態の把握や、システムの構築が必要である。

術前の検査とその意義

もつとも典型的な観血的処置である手術では、出血をいかに制御するかが重要な問題であり、結果的に以下に述べるような種々の血液製剤が投与されることもまれではない。というものの、すべての手術に輸血が必要ということもない。そこで、どのような手術において輸血を準備し、必要に応じて速やかに供給、使用できるかということをも十分理解することは重要な点である。

1. 術前輸血検査

輸血の可能性が考えられる症例では、種々の輸血検査が行われるがその意義、意味については意外と理解されていないことが多く、結果的に迅速な輸血がなされないことがあるので、輸血検査の意味について基本的な点を述べることにする。

血液は生きた臓器であり、他人の血液を投与する同種血輸血は一種の臓器移植である。臓器移植にとっては組織適合性(検査)が不可欠であるが、輸血では特殊な場合を除いて組織適合性が問題にはされず、むしろ血液の(正しくは赤血球)の適合性が問題となる。赤血球表面には300~500種類の抗原(血液型と考えてよい)が存在しているが、輸血にとって必要な血液型はABO血液型、Rh血液型など約20種類にすぎない。とはいうものの、すべての血液型を知る必要はない。表1には基本的な輸血検査を示す。

すべての検査はかならず、異なる複数の検体を

表 1 基本的な輸血検査*

1. ABO 血液型
2. Rh(D)血液型
3. 不規則抗体スクリーニング
4. 輸血する血液の血液型(オモテ試験のみ)

*血液型の検査は同一患者の二重チェック(同一患者からの異なる時点での2検体で検査をする), 同一検体の二重チェック(同一検体について異なる2人の検者がそれぞれ独立して検査をする)を必ず行うこと。

用いて行うことが必要である。また, 同一検体を用いて複数の検査者が検査を行う必要もある。

ABO 血液型はもっとも基本となるものであり, 赤血球表面の抗原を検出するオモテ試験, 血液中の抗体を検出するウラ試験からなり, ごく一部の例外を除いてオモテ試験とウラ試験は一致する。たとえば, A 型では赤血球表面には A 抗原を, 血中には抗 B 抗体を有する。これをランドスタイナーの法則という。

サイド
メモ

通常輸血と緊急輸血, そして異
型輸血と不適合輸血

造血障害のような内科的疾患への輸血は通常輸血であり, ABO 型, Rh 型, 不規則抗体スクリーニングそして狭義のクロスマッチを行ってなされるが, 救命を目的とした緊急輸血では適合性を最優先することはあっても血液型はかならずしも同一である必要はない。そもそも異型輸血と不適合輸血は同意義ではない。異型輸血とは文字とおり異なる型の輸血をいい, 通常は ABO 血液型の場合を指し, 不適合輸血とは患者のもつ抗体と輸血される血液, とくに赤血球との間の抗原抗体反応の結果, 溶血反応が生じ死亡に至る場合を含む副作用を生じる輸血をいい, すべて異型輸血である。しかし, 異型輸血がすべて不適合輸血とは限らず, たとえば O 型赤血球を A 型に, あるいは A 型赤血球を AB 型に輸血する場合などは異型輸血ではあるが, 抗原抗体反応は起こらず不適合輸血ではない。緊急輸血では救命第一で, 同型であることに固執して過少輸血になりその結果患者の死を招くことは絶対行ってはいけない。異型ではあっても適合する赤血球製剤を確保して救命をはかるべきであり, もちろん同型の赤血球が入手すればその時点で切り変える。すなわち, 緊急輸血時には異型輸血であっても不適合輸血にはならない赤血球輸血を行い, 患者の救命を第一とすべきである。

Rh 型検査は赤血球表面抗原の検出を行うもので, 通常は Rh(D)抗原の有無を調べるが, 日本人では約 99.7%で Rh(D)抗原は陽性である。

不規則抗体とは ABO 血液型以外の輸血にとって意味のある(溶血反応を起こす)抗体で, 約 20 種類存在する。上述した Rh(D)血液型に対する抗体も不規則抗体であるが, Rh 血液型を独立して検査をするのは, 不規則抗体のなかでももっとも頻度が高く, また副作用も強いからである。

輸血される血液の血液型の検査を行う理由については項を改めて述べるが, 通常は ABO 型で十分である。

2. 赤血球輸血ができること: 適合性とは

(「サイドメモ」参照)

以上輸血のためにいくつかの検査を行ってきたが, ではそれらは適合性という観点からはいかなる意味を有するかを検証する。

輸血ができるために必要十分な条件は, 患者(受血者)のもつ抗体と反応しない抗原の血液を選択し, 確認することである。つまり重要なことは患者がいかなる抗体を有し, 輸血される血液がいかなる抗原を有し, この2者間で抗原・抗体反応が起こらないことである。では患者はいかなる抗体を有するかといえば, まず, ABO 血液型の抗体(自然抗体, 規則抗体という; もちろん AB 型患者は抗体を有しない)と不規則抗体である。ABO 血液型の抗体は先天的に有しており, 血液型違いの造血幹細胞移植を受けた患者以外, 変化することはない。不規則抗体は前述したように, Rh 型を含む約 20 種類の抗体で, 先天的ではなく, 輸血, 妊娠など後天的に産生される。

3. ABO血液型抗体と不規則抗体の意義の差
(表 2)

ここできわめて重要なことは, 血液型の抗体といっても, ABO 血液型抗体と不規則抗体のもつ臨床的意義はまったく違うことである。

ABO 血液型抗体と反応する抗原が輸血された ABO 型不適合輸血では, 抗原抗体反応の結果, 輸血された赤血球は補体により破壊され(血管内容血反応), ヘモグロビンが血中に放出される。大量の遊離ヘモグロビンは腎尿細管に沈着して腎障害, 腎機能不全を, また大量に放出された K^+ イ

表 2 ABO抗体と不規則抗体の差異

	ABO 抗体	不規則抗体
検査時間	5~10 分	40 分
溶血反応	血管内溶血	血管外溶血
臨床的意義	死にいたる	死亡例はまれ

オンは心筋障害、ひいては心室細動に至ることもある。さらには破碎された赤血球膜成分はリン脂質でできているところから、放出された ADP により血小板凝集反応が惹起され、ついには血管内凝固症候群(DIC)に陥る。つまり ABO 不適合輸血は、腎不全、DIC が惹起される。

一方、Rh 型に対する抗体を含む不規則抗体と反応する抗原が輸血された不規則抗体による不適合輸血では ABO 血液型不適合とは異なり、溶血反応は生じるものの血管外(主として脾)溶血であり、腎不全や DIC に陥ることはない。

ABO、Rh(D)検査には 5 分ないしは 10 分かかかるが、不規則抗体検査は 40 分から約 1 時間かかるので、緊急輸血時の検査とは患者の緊急度によって変える必要がある。そこで医師は以上に述べた検査時間を考慮して、どの程度の緊急輸血検査を指示して輸血するかを決めなければならない。そのためには緊急輸血のための緊急度をそれぞれの医療機関で決めておき、それに従って検査を行い、製剤を使用するということが必要である。検査ができないほどの緊急時には O 型を、5 分または 10 分待つことができれば ABO 型、Rh(D)型の一致した製剤を、1 時間程度の余裕があれば不規則抗体スクリーニングも行った製剤を使用する。

輸血の準備

内科的、あるいは待機的輸血療法のようにかならず輸血を行う場合とは異なり、周術期では準備した血液をかならずしも使用するとは限らない。それゆえ、手術のたびに一定量の血液を準備することはかならずしも必要でなく、むだな準備をすることのないよう、手術ごとにその対応を決めるシステムが必要である。

タイプアンドスクリーニング法(T & S 法 : Type and Screening 法) :

待機的手術法を含めて輸血の可能性の低い場

合、表 1 に示した ABO 血液型、Rh(D)血液型、不規則抗体スクリーニングを行っておく。そして血液型が異なる 2 回以上の検査で確定し、Rh(D)が陽性で、不規則抗体スクリーニング陰性であれば事前に、いわゆるクロスマッチは行わない。緊急で輸血が必要になった場合には、輸血用血液の血液型のおモチ試験により ABO 同型血であることを確認するか、あるいは生食法により主試験が適合の血液を輸血する。あらかじめ輸血血の血液型の確認を購入時すべて行っておけば、その照合はコンピュータにて行うことも可能であり、緊急時の対応はきわめて迅速に行われる。

この方法はあらかじめ準備血を用意しないとなっているが、手術には明らかに輸血が必要になる場合もあるので、そのような手術に際しては医療機関ごとに一定量(たとえば 4 単位(800 ml))などをクロスマッチを行って払い出し、追加分についてはすべて T & S 法で行うことが現実的である。

輸血の実際

1. 輸血用血液製剤の種類と適応

全血製剤は血液保存液(CPD)を混合した全血製剤で、特殊な病態にのみ用いられる。血液成分からなる成分製剤は、大きく赤血球製剤、血小板製剤、血漿製剤に分類されるが、後者二つは止血目的に用いられることから、血液製剤の適応は酸素運搬能の確保と止血目的に限るといってよい。

① 赤血球輸血の目的……赤血球輸血は多くの領域で用いられる基本的な輸血のひとつであるが、その目的とするところは末梢循環系への十分な酸素を補給することである。通常の貧血治療にはもっぱら MAP 加赤血球が用いられ、さらに洗浄赤血球、解凍赤血球の代用として使用は十分可能である。以下の血小板とともに、輸血による細菌感染、副作用軽減のために初流血除去と白血球除去が行われている。

② 血小板製剤の適応……血小板の量的・質的異常による出血症状の軽減が投与の目的である。このような病態に血小板輸血が行われるが、有効期間が短いこと、高価な製剤であることから、本製剤の適正使用が強く望まれている。一般的に 5

万/ μl 以上では輸血の適応はなく、2~5万/ μl ではときに輸血が必要な場合がある。1~2万/ μl ではときに重篤な出血をみることから、輸血が必要であり、1万/ μl 以下ではしばしば重篤な出血のために輸血が必要となる。血小板が減少した病態でもヘパリン起因性血小板減少症(HIT)や血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)では、血小板輸血は行ってはならない。

③ **新鮮凍結血漿**……新鮮凍結血漿(FFP)の適応となるものは凝固因子の欠乏による臨床症状の改善を目的としたものが主であり、いわゆる循環血漿量の保持、改善などには用いない。

凝固因子は血漿 1 ml 当り平均 1 単位(100%)の凝固因子を含有していると考えられるが、他の成分に比べて個人差が大きい点を念頭におくべきである。これら凝固因子のうち濃縮製剤が使用できるフィブリノゲン、第Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ因子用に用いられることはなく、結局濃縮製剤のない凝固因子の補給用としてのみ意義がある。したがって、FFPの適応となる疾患・病態は凝固因子の補給のみであって他の使用目的はすべて不適切である。使用にあたってまず考えなければならないことは、FFP以外に安全で効果的な血漿分画製剤や代替製剤(リコンビナント製剤など)がない場合にのみ適応があることである。さらに、投与前にプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、フィブリノゲン値を測定することを原則とする。また、投与の目的は凝固因子の欠乏状態による出血傾向の改善であって、単なる検査値の補正ではないことと、また観血処置を伴わない一般的な予防投与についてもその適応ではないことを十分に理解する必要がある。PTでは、(i)INR2以上、(ii)30%以下、APTTでは(i)各医療機関における基準の上限の2倍以上、(ii)25%以下とする。一般的に、生理的止血効果を期待するための凝固因子の最小活性値は正常20~30%である。

④ **輸血の副作用**……輸血によるウイルス感染症、輸血後GVHD、同種免疫など、輸血に関連した副作用に対する対策の進歩は著しいが、輸血による細菌感染症、輸血関連肺傷害や西ナイルウイルス、E型肝炎ウイルス感染、輸血とCreutzfeldt-

表 3 出血量と止血に必要な最低濃度の関係

因子	最低濃度	出血量(%)*
platelet	$50 \times 10^3/\text{mm}^3$	230(169~294)
fibrinogen	1.0 g/l	142(117~169)
prothrombin	20%**	201(160~244)
factor V	25%**	229(137~300)
factor VII	20%**	236(198~277)

*: 正常循環血液量値との割合, **: 正常値との割合 (Hiippala, S. T. et al: *Anesth. Analg.*, 81: 360-365, 1995.)

Jakob 病との関連も指摘されている。

赤十字血液センターから供給される血小板濃厚液、赤血球濃厚液では皮膚穿刺直後の初流血を約 20 ml あらかじめ除去することにより採血時の細菌汚染を防ぐとともに、白血球除去フィルターを用いてあらかじめ白血球を除去し抗体産生、免疫抑制、発熱反応などの種々の免疫反応や CMV, EB, HTLV-I などのウイルス感染症の予防をいっそう強化している。

大量輸血と凝固障害

術前には出血性素因は認められないにもかかわらず、循環血液量、あるいはそれを超える大量出血の結果として大量輸血を行った場合、血小板数の減少、機能異常や凝固異常がしばしば認められる。表 3 には、出血量と止血に必要な血小板、凝固因子の低下の関係を示す。表 3 でもわかるように、フィブリノゲンに関していえば 140%つまり循環血液量の 1.4 倍の出血に対してフィブリノゲンを含む製剤を投与しなければ、止血に必要な血中濃度、約 100 mg/dl を保てなくなることを示している。一方、血小板やその他の凝固因子ではいずれも 200%以上、循環血液量の 2 倍を超える出血で問題となる。本病態では、①フィブリノゲン値の低下を反映して創部から DIC 様の、出血点が明らかでなく、まったく凝固塊が得られない出血やいったん止血していた部位からの出血がみられること、②局所的な止血は無効で、適切な輸血療法のみが唯一の対応であることが特徴であり、その病態把握と適切な診断はきわめて重要である。その病態生理としては、第 1 は大量出血時に輸血される全血製剤あるいは赤血球濃厚液(赤血球 MAP)では血小板や凝固因子が十分含有されてい

ないために、赤血球の補充のみで結果的に血小板、凝固因子あるいはその両方が欠乏し希釈性の凝固障害が引き起こされることとなる。第2はDICによる凝固因子の消費による凝固異常が考えられる。そのほかには大量に投与される晶質液、あるいは膠質液による希釈の影響や、低体温による血小板機能低下あるいは凝固反応の低下も考えられる。

1. 診断に要する検査

大量出血時には、フィブリノゲン、血小板を含む止血に関する諸因子の状態把握は重要であるので、適切な時期の適切な検査が必要である。術前に明らかな出血性素因のある患者では血液内科医の診断を仰ぐべきであり、周術期の対応についても緊密な連絡が望ましい。以下に周術期における十分理解しておかねばならない止血検査の基本的な点を示すとともに、その意義について述べることにする。

① スクリーニング検査……1)血小板数、2)プロトロンビン時間(PT)、3)活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、4)フィブリノゲン値のスクリーニング検査は必須である。

血小板数はもっとも基本的な検査法のひとつであり、先天的にも後天的にも種々の原因により異常がみられる。

PTは外因系のスクリーニング検査であり、第Ⅶ因子ならびに凝固反応の共通経路(第Ⅹ、Ⅴ因子、プロトロンビンならびにフィブリノゲン)の異常を反映する。さらに、現在では経口抗凝固薬が第Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子、プロトロンビンを低下させることからのモニターとしても使用されている。

APTTは内因系のスクリーニング検査であり、原理的にはプレカリクレイン、第Ⅻ因子、高分子キニノゲン、第Ⅺ因子の接触系因子、ならびに第Ⅷ、Ⅸ因子、さらには第Ⅶ因子を除く共通経路の異常を反映する。临床上、第Ⅺ因子を除く接触系因子は出血症状がみられないことからその意義はない。また、共通経路の異常はPTのほうが感度はよいことからPTと合わせて考慮すべきである。したがって、本検査法は、第Ⅷ、Ⅸ因子ならびに第Ⅺ因子の異常を検査することがもっとも重要な意義となる。またヘパリン治療のモニターと

して、ループスアンチコアグラントのスクリーニングとしても用いられる。

フィブリノゲン定量は高濃度のトロンビンを血漿に加えて得られたトロンビン時間は血漿中のフィブリノゲン濃度の関数であることを原理にした生物学的測定法と、免疫学的に蛋白としての濃度を測定する方法がある。当然のことながら、生物学的法のほうが実際の凝固可能なフィブリノゲン値を示すのでほとんどの施設ではこの方法を用いている。

さて、スクリーニング法ではないが、周術期にヘパリンのモニターとしてももちいられている活性化全血凝固時間法(ACT: Activated Clotting Time)の意義について述べる。本検査は基本的にはヘパリン治療に際してのモニター法であって、十分量のヘパリン量では延長するがこの値が基準値であるからといってヘパリンの効果が無いとはいえない。とくに、周術期でヘパリンによる出血が疑われ残存ヘパリンが問題となる場合は、APTTのほうが優れているので、APTTを用いる。もちろん通常の止血のためのスクリーニング方法ではないことはいうまでもない。

② 検体……止血検査は全血9容に対して、3.8%クエン酸ナトリウム1容の割合で得られたクエン酸加全血を3,000回転15分間遠心して得られた乏血小板血漿を検体とする。したがって、採血に関してはかならず末梢の血管から採血すること、凝固しないように採血すること(穿刺を繰り返さないこと)、採血後はただちに冷却遠心することが必要である。中心静脈から逆流によって得られた検体ではときに使用されているヘパリンなどによって凝固が得られないことや、輸液によって血液が希釈されている可能性があることなどにより、得られた結果が真に患者の異常値を反映しているものかはわからないので、行うべきでない。

2. 周術期の出血と輸血療法

周術期にみられる大部分の出血は、全身性の出血性素因に基づくというよりも、むしろ局所的な原因であることから、まず行うべきことは物理的な局所止血である。

周術期に問題となる予期せぬ全身性の出血は、大量出血による凝固障害と、程度の差はあるもの

表 4 周術期における予期せぬ大量出血

<p>1. 考えられる病態・疾患</p> <p>①大量輸血時の希釈性凝固障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原因は何であれ、循環血液量を超える大量出血時に主として赤血球製剤の補充を行った場合 ・循環血液量の出血が予想されたら止血検査を行い万一に備える <p>②潜在性 DIC(胸・腹部動脈瘤など)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・検査所見では分子マーカーの上昇程度 ・観血的処置により、一挙に顕在化 <p>2. 行うべきこと</p> <p>①物理的止血が可能であれば確実に行う</p> <p>②血小板数、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン値の測定</p> <p>③特にフィブリノゲンの補充(クリオ製剤、濃縮フィブリノゲン製剤、新鮮凍結血漿)</p>
--

の、その基本的な病態に DIC が存在し、術前にはかならずしも顕在化していないが、手術とともに、顕在化し凝固異常を示す DIC 例である(表 4)。このような病態を示すものの代表的疾患・病態としては胸腹部大動脈瘤や乖離性大動脈瘤などの血管性病変がある。これら患者の手術に際しては、まず①このような疾患では思いがけない出血がある可能性があることを十分認識すること、②術前の凝固検査を適切に行い、凝固異常の状態を十分把握する、③術中には適宜凝固検査を行い、不測の事態に備えることが重要である。以下のこのような状態に陥った場合の対応を示す。

① **まず止血検査をそして必要な凝固因子を十分量投与する**……大量輸血時における凝固異常に対しては、フィブリノゲンは循環血液量の 1.5 倍程度で止血に支障をきたす程度まで低下することはすでに述べたが、循環血液量の 50%を超えるような出血が起こったらまず止血検査を行い今後の対応の参考にする必要がある。しかし、止血検査に異常があるからといって予防的な血小板、血漿輸血の適応はない。以後止血が完了するまで適宜行うことが必要であるが、採血はかならず、通常の経皮的採血を行うことの重要性はすでに述べた。

さて、もっとも問題となるのは凝固の最終基質であるフィブリノゲン値であり、100 mg/dl 以下であれば濃縮フィブリノゲン製剤、クリオプレシピテート、FFP などの血漿製剤の輸血を行う。クリオ製剤はわが国では現時点供給されていないことは治療上おおいに問題であり、日本赤十字からの供給が望まれる。

クリオ製剤は、新鮮凍結血漿を 4°C の冷蔵庫内にて 1~2 日間放置した後、遠沈して得られた沈殿部分である。これを無菌的にチューブ接続装置を用いて分離し 37°C で再融解した後、-40°C 以下で保存すれば 1 年間は有効で、使用時は 37°C にて速やかに溶解できる。元の新鮮凍結血漿に比べて約 10 倍前後に濃縮されており、通常の新鮮凍結血漿では得ることができないフィブリノゲン値に容易に達することができる。

さて、フィブリノゲン値が 100 mg/dl 以上であれば他の因子の補充の目的で血漿製剤の輸血を行う。

② **血小板輸血**……血小板数が 5 万/ μ l 以下の場合には、かりに出血症状が顕著でなくても血小板輸血を考える。しかし、それ以上であれば、急速に血小板の補充の必要はなく、むしろフィブリノゲン値が重要である。ただし、血小板数が 10 万/ μ l 前後であるにもかかわらず出血が持続した場合には血小板機能異常あるいは DIC のような凝固異常も考慮する。頭部外傷、動脈瘤破裂、ショック状態が持続し長時間虚血状態が持続した場合が相当する。

③ **赤血球輸血**……異型輸血と不適合輸血は同意義ではない。異型輸血とは文字とおり異なる型の輸血をいい、通常は ABO 血液型の場合を指し、不適合輸血とは患者のもつ抗体と輸血される血液、とくに赤血球との間の抗原抗体反応の結果、溶血反応が生じ死亡に至る場合を含む副作用を生じる輸血をいい、すべて異型輸血である。しかし、異型輸血がすべて不適合輸血とは限らず、たとえば O 型を A 型に、あるいは A 型を AB 型に輸血

する場合などは異型輸血ではあるが、抗原抗体反応は起こらず不適合輸血ではない。大量出血時のような緊急輸血では救命第一で、同型であることに固執して過少輸血になりその結果患者の死を招くことは絶対行ってはいけない。異型ではあっても適合する赤血球製剤を確保して救命をはかるべきであり、もちろん同型の赤血球が入手すればその時点で切り変える。すなわち、緊急輸血時には異型輸血であっても不適合輸血にはならない赤血球輸血を行い、患者の救命を第一とすべきである。

|| おわりに

周術期の出血には、先天的にせよ、後天的にせよ術前に出血性素因であることが明らかな場合と、期せぬ終結をきたす場合があるが、前者は一部

の疾患ではその対応は困難なことはあっても、ほとんどは手術前に対応は可能である。しかし、後者の場合の大部分は局所の止血困難であり、その対応はもっぱら局所的止血を貫徹する以外方法はない。

循環血液量を超える大量出血や胸部外科領域における動脈瘤によって惹起される凝固障害はその原因が凝固因子の欠乏のためであり、局所的な止血法にては解決することは困難である。むしろフィブリノゲンをはじめとする凝固因子、血小板の十分な補充によってのみ止血は可能となる。そのためには、止血凝固のメカニズム、検査の意義およびそれを行うタイミング、そして輸血検査の意義とそのタイミングを十分理解することが求められる。

* * *