

- c. 薬剤部門
- d. その他→空欄に具体的にお書き下さい

C-7. 時間外に院内で緊急輸血用に保管されているRh (+)赤血球濃厚液の量はどの程度でしょうか。
 平均的な値を血液型毎に実数でご記入下さい。
 「0(零)」の場合には「0」をご記入下さい。
 不明の場合は空欄にして下さい。

- C-7-1. A型 (2桁) 単位
- C-7-2. B型 (2桁) 単位
- C-7-3. AB型 (2桁) 単位
- C-7-4. O型 (2桁) 単位

C-8. 時間外に緊急用の血液を搬送するのは誰ですか。(複数回答可)

- a. 輸血部門の職員
- b. 検査部門の職員
- c. 薬剤部門の職員
- d. 手術部門, 救急部門の職員
- e. 院内を巡回する職員 (メッセンジャー)
- f. 機器による搬送
- g. その他→空欄に具体的にお書き下さい

C-9. 時間外に緊急出庫要請があった場合, 当該部署で使用可能になるまでの所要時間はどの程度でしょうか。
 (当該患者の不規則抗体は陰性で, 院内に必要とする血液の在庫がある場合としてご回答下さい) (実施していない場合は, 空欄のままにして下さい)

- C-9-1. a. タイプ&スクリーン (3桁) 分
- C-9-2. b. 同型血(交差済) (3桁) 分
- C-9-3. c. 同型血(未交差) (3桁) 分
- C-9-4. d. 異型適合血(交差済) (3桁) 分
- C-9-5. e. 異型適合血(未交差) (3桁) 分

C-10. 時間外の緊急輸血で在庫がなくなった場合に, 血液センターへの連絡を行うのは誰ですか。

- a. 輸血部門の職員
- b. 検査部門の職員
- c. 薬剤部門の職員
- d. 手術部門, 救急部門の職員
- e. 院内を巡回する職員 (メッセンジャー)
- f. その他→空欄に具体的にお書き下さい

C-11. 時間外の緊急搬送について血液センターと取り決めをしていますか。

- a. はい
- b. いいえ
- c. その他→空欄に具体的にお書き下さい

C-12. 時間外の血液センターから貴院までの血液製剤の緊急搬送に要する時間はどの程度でしょうか。

血液センターに注文の血液製剤の在庫があった場合の, 発注から到着までの平均的所要時間を1つ選択して下さい。

- a. 15分以内
- b. 16~30分
- c. 31~45分
- d. 46~60分
- e. 61分以上

C-13. C-12. でお尋ねした搬送所要時間は季節や交通事情などにより影響を受けると思われます。

血液センターからの時間外の緊急搬送所要時間の最大値はどの程度でしょうか。該当するものを1つ選択して下さい。血液センターには注文の血液製剤の在庫があったと仮定してご回答下さい。

- a. 15分以内
- b. 16~30分
- c. 31~45分
- d. 46~60分
- e. 61~90分

- f. 91～120分
 g. 121分以上

C-14. 血液センターから搬送された血液を最初に受け取る部署はどこですか。

- a. 時間外受付
 b. 時間外に輸血検査を行っている部署
 c. 当該患者の入院病棟
 d. 手術室や救急部などの輸血を使用する部署
 e. その他→空欄に具体的にお書き下さい

C-15. 血液を最初に受け取ってから、交差適合試験を行い輸血実施部署に届くまでの所要時間はどの程度ですか。

- a. 15分以内
 b. 16～30分
 c. 31～45分
 d. 46～60分
 e. 61分以上

C-16. 時間外の緊急時赤血球製剤使用状況についてお聞きします。(2006年1月～12月の実績でお答え下さい)

C-16-1. 時間外の未交差同型血輸血例は何症例ありましたか。実数でご記入下さい。なかった場合には「0(零)」と入力して下さい。不明の場合は空欄にして下さい。

(3桁) 例

C-16-2. 時間外に使用した未交差同型血は何単位ですか。実数でご記入下さい。なかった場合には「0(零)」と入力して下さい。不明の場合は空欄にして下さい。

(3桁) 単位

C-16-3. 時間外に異型適合血輸血例は何症例ありましたか。実数でご記入下さい。なかった場合には「0(零)」と入力して下さい。不明の場合は空欄にして下さい。

(3桁) 例

C-16-4. 時間外に使用した異型適合血は何単位ですか。実数でご記入下さい。なかった場合には「0(零)」と入力して下さい。不明の場合は空欄にして下さい。

(3桁) 単位

研究代表者 稲田英一 (順天堂大学)
 分担研究者 半田 誠 (慶應義塾大学)
 紀野修一 (旭川医科大学)

危機的出血に対する輸血ネットワークシステム構築についての検討

分担研究者 津崎 晃一 慶應義塾大学医学部麻酔学教室 准教授

研究要旨

本研究では、各医療施設と赤十字血液センターの間に輸血ネットワークを構築し、血液製剤の適正かつ迅速な供給を可能にすることを目的とする。この背景には、麻酔関連偶発症の要因として、手術室における危機的出血が決して無視できない存在であり、医療施設と血液センター間の血液製剤受発注がいまだにFAXや電話連絡に依存している現状がある。本ネットワークは、現在、限定されたドメイン内における実証実験段階に止まっているが、その発展により、財政支援を受けて全国規模に展開させうるポテンシャルを秘めたものと評価される。

A. 研究目的

（社）日本麻酔科学会・安全委員会・偶発症例調査ワーキンググループを主体とする麻酔関連偶発症例調査は、麻酔に伴う心停止や高度低血圧、高度低酸素症などの発生率を調査する目的で1992年の予備調査として開始され、以後、その範囲を拡大するとともに偶発症に対する危険因子の同定に向けた努力が払われている。その結果、第2次調査（1999～2003年度）において報告された術中および術後7日以内の死亡原因の内、術前合併症としての出血性ショックおよび術中大量出血がそれぞれ32.9%、17.2%と両者の合計で過半数を占めており、出血対策の重要性が改めて認識されているところである。そこで、本研究では、各医療施設と日本赤十字社血液センター間にインターネットを介した情報網の構築を試み、血液製剤の迅速かつ円滑な供給体制の整備を図ることで、出血対策の一助とすることを目的とする。

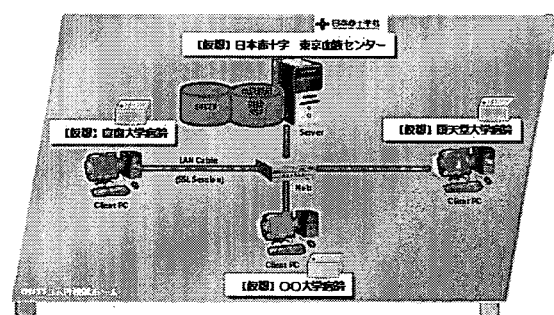
B. 研究方法

対象と方法：

初年度の研究では、医療施設として分担研究者の所属する順天堂大学病院および慶應義塾大学病院の2施設を選択し、東京都赤十字血液セ

ンターとのローカルネットワーク構築を前提とする（図参照）。ネットワーク構築に向けた実証実験として、（株）NTTコミュニケーションズ委託事業として、東京都赤十字血液センターにおける血液製剤在庫管理データベースの下流に仮想サーバーを設置し、各医療施設に設置した仮想クライアントとのサーバー・クライアント・システムを構築する。当初は血液製剤受発注システム、すなわち血液製剤供給オンラインシステムとして機能させることを目的とし、血液センターと各医療施設間における1対多対応とするが、将来的には各医療施設間の連絡を可能にした多対多対応を含むことにより、血液製剤のより緊密な在庫状況把握が可能なシステムを想定している。

図 ネットワーク構築



(倫理面への配慮)

東京都赤十字血液センターにおける血液製剤在庫管理データベースからの情報抽出は当該オンラインシステムの稼働に必要な項目に限定し、従って、一定のフィルタリング操作を加えたものとする。また、ローカル・ホスト間のネットワーク構築には、VPN回線を利用することで、機密保護とコスト低減を図る。従って、供血者や受血者の個人情報がネットワーク上に開示されることはなく、個人情報保護にも十分な配慮を加えたネットワーク設計を目指している。

C. 研究結果

現在、仮想サーバー・クライアント・システムによる血液製剤供給オンラインシステムの実証実験が進行中であり、システムの安定性・機密性の向上が図られると共に、実際の運営に向けた努力が払われつつある現状である。

D. 考察

麻酔関連偶発症例調査が示すように、手術室における出血対策が安全な麻酔のための重要な要素であることは言うまでもない。生体肝移植や胸部大動脈瘤手術など、術前に大量出血が予想される場合には、血液製剤の十分な事前準備が可能であるが、外傷性ショックなどの緊急症例では、医療施設の在庫状況だけでは賄いきれない事態が生じうる。このように、迅速な血液製剤供給が必要とされる場合、現状のFAXと電話による医療施設と赤十字血液センター間の連絡では遅滞が生じやすく、この点で、本研究によるネットワークを介した情報交換の即時性や確実性が優位に立つと考えられる。また、各医療施設間のネットワーク連絡をも可能にすることにより、さらに迅速な血液製剤供給や不要在庫に基づく廃棄血の減少が見込まれ、当該システムの開発意義はいつそう高いものとなることが期待される。

E. 結論

予想外の危機的出血に際しては、何よりも迅速な血液製剤供給が救命のために必要とされ、本研究の発展的段階を担う輸血ネットワーク構築は、手術室における出血対策の一助として、有用な手段となることが予想される。

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表

津崎晃一, 緊急時の輸血, 第16回赤十字血液シンポジウム, 東京, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

危機的出血に対する血液センターの対応状況の把握とネットワーク構築

分担研究者 稲葉 頌一 神奈川県赤十字血液センター 所長

研究要旨

危機的な出血患者に対して血液センターとして配送時間の短縮を目的とした IT システムの導入を検討した。医療機関と血液センター間の連絡には Web 方式が現実的であった。しかし、シミュレーションの結果、現状では受注量の多い大都会での緊急受注に電子連絡は適当でなかった。受け手である血液センターが緊急時と通常時の区別を明確にするのが技術的に困難なためである。しかしながら、IT 化は時代の流れであり、IT ならではの利点も多い。今後導入を前向きに検討するため、問題点を明確にし、その解決方法を検討することとした。また、医療機関内の連絡体制整備と医療機関と血液センターとの連絡についてもしばしば連携に齟齬が生じやすい。そこで、手術室、輸血部、血液センター間の緊急時連絡体制整備のために、緊急性の高い出血について医療機関内の救急蘇生チームで作成しているような、緊急救命発注であることが一目でわかるような全国共通のコールサインを作ることを提言することとした。

A. 研究目的

日本麻酔科学会の 2003 年麻酔関連偶発症調査によれば、術中死亡の最大原因が出血であり、その頻度はほぼ 1 日一人であり、かつその 25% は輸血の遅れが原因とされた。輸血の遅れを解析すると、病院内の連携の遅れと血液センターからの配送遅れが主要な要因であった。そこで、血液センターとしては医療機関からの受注およびセンターからの配送について緊急時対応の問題点の点検を行った。

B. 研究方法

研究は次の 3 点について行うこととした。

1. 受注について：

現在、血液センターの受注は医療機関からの電話、および FAX の二つの手段がある。電話発注については誤認が多発することから FAX 受注を推奨している。しかし、IT 時代に合わせて電子的な受注方式の検討が必要であり、かつ電子的な連絡の即時性が緊急輸血に有用と考え検討を行った。

2. 在庫について：

平成 18 年から各血液センターは ABO 各血液型ごとに、平均一日供給量の 3 倍量を 100% として在庫確保を行うことが要求されることになった。これは平成 15 年に告示された「血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」いわゆる新血液法の施行に伴うもので、1. 70% を下回る場合はブロックごとの広域需給調整を行って確保に努めること。2. これらの数字を地方行政機関を通じて国に毎日報告すること。3. 50% を下回った場合は、地方行政機関とともに献血推進会議を立ち上げ確保に努めること。が定められている。したがって、RhD 陰性などの低頻度血液を除いた通常の患者であれば、大量出血であっても 20 本～30 本の血液の確保はまったく問題ない。

3. 配送について：

血液在庫は個別の患者の出血には問題なく対応できる量が確保されているので、問題は配送に要する連絡と、時間である。血液センターの事業集約によって全国的に供給基地の数の削減

が進んでおり、このことが医療機関に不安を抱かせている。原則として1時間以内の供給が可能となるように供給基地の設営がなされているので、より周知を徹底させる必要性を認識した。また、血液センター側からのサービスとして、GPSを用いた医療機関到着時間表示についても次年度以降に検討を予定することとした。

本年度計画

IT 連絡網の構築

今年度は血液センターの受注にIT導入を計画した。血液センターのコンピュータは全国統一方式であり、セキュリティの関係上直接医療機関と連結させることができない。したがって、受注のみをWebを介した形で連絡する方式を採用した。今年度は血液センターの在庫としてダミーデータを入力し、医療機関を2施設と仮想した環境下での発注方式を作成し問題点を検討した。

C. 研究結果

医療機関と血液センター間の連絡にはWeb方式が現実的であった。このため、今年度は受発注のプログラムを作成し、血液センターの在庫としてダミーデータを入力し、医療機関を2施設と仮想した環境下で3台のパソコンを用いて問題点を検討した。シミュレーションの結果、現状では一日数百件におよぶ大都会の血液センターの受注には受け方である血液センターが緊急時と通常時の区別が困難な可能性が指摘された。職員が端末画面を常時見ることが出来ないために、受注が来ても即時に対応できない場合がある可能性がある。受注時のアラーム（色による識別、音声など）をどのようなものにするのか工夫が必要と考えられた。追加発注についても同様で、個別の患者に大量にしかも緊急に必要なかどうかは、電話対応というアナログ型をなくせるかについては検討が必要である。

D. 考察

危機的な出血患者に対して血液センターとして配送時間の短縮を目的としたITシステムの導入を検討した。医療機関と血液センター間の連絡にはWeb方式が現実的であった。しかし、シミュレーションの結果、現状では大都会での大量受注には適当ではない可能性が示唆された。受け方である血液センターが緊急時と通常時の区別を明確にするのが技術的に困難なためである。しかしながら、IT化は時代の流れであり、ITならではの利点も多々あるので、今後導入を前向きに検討するため、問題点を明確にし、さらに時間をかけて解決方法を検討することとした。さらに手術室、病院輸血部、血液センターが共通に危機的出血であるという認識を即時に共有できるような全国を統一したコールサインの作成に取り組むこととした。

E. 結論

現時点で緊急輸血の時間短縮を図るためのシステム作りにはいくつかの障壁が存在する。血液センターと外部とのWebの接続は現在のところ禁止されているため、別の方式での接続が必要と考えられる。在庫量のリアルタイムでの把握が困難なことに加え、出庫時や入庫時、翌日の予約状況などがあるため、どの程度がフリーの在庫であるか把握が難しいことも問題である。そのため、現在のところは極めてアナログなマンパワーによる対応がとなっている。一日数百件の受注を受けている大規模血液センターでは個別患者の緊急性の把握が容易でないことも問題であった。この問題を解決するためには医療機関内の連絡体制と医療機関と血液センターの連絡体制という二つのハードルを越えることのできる仕組みが必要と考えられた。

緊急度の高さに応じた全国統一のコールサインの作成を検討すべきと考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

雑誌総説

1) 稲葉頌一：セルサーバー回収血について（質疑応答）臨床麻酔 31(11):1765,2007

2) 稲葉頌一：緊急時日赤異型適合血の安全性（質疑応答）日本医事新報 4349:93-95. (2007年11月19日)

2. 学会発表（予定）

1) 入田 和男, 稲田 英一, 吉村 速, 藤 謙吾, 津崎晃一, 稲葉 頌一：麻酔科を対象とした大量出血・異型適合血輸血に関するアンケート調査 2006. 日本麻酔科学会第55回学術集会. 2008年6月12日～6月14日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

国内外の危機的出血／大量出血に対する輸血ガイドラインの収集・分析

分担研究者 半田 誠 慶応義塾大学輸血・細胞療法部 准教授
研究協力者 上村 知恵 慶応義塾大学輸血・細胞療法部

研究要旨

【目的】 国外で報告されている関連ガイドライン（GL）を収集し、現行の本邦 GL と比較した。【方法】 欧米の GL をキーワードに基づき検索エンジンなどで検索した。【結果】 緊急輸血／大量輸血への対応に関する欧米の 4 種類の organization GL（米国、英国、オーストラリア、EU）が収集できた。前 3 者の対象は大量出血全般で、EU-GL は外傷に特化していた。しかし、本邦 GL（危機的出血 GL）のような、麻酔科関連の待機手術に特化したものはなかった。【考案】 彼我の GL との間で輸血製剤の使用基準に関して本質的な差異は認められなかったが、出血凝固異常（新鮮凍結血漿と血小板製剤の使用に関して）の扱いが当該 GL では重要視されていなかった。GL における危機的出血／大量出血の対象範囲を今のまま限定するのか、あるいは消費性血小板凝固障害が頻発する外傷や産科出血などへ拡大するかの方向性により、その内容の改訂が必要になるであろう。とくに、止血凝固障害については、その意義を含め、本邦での実態に合わせた対応が不可欠であろう。

A. 研究目的

2003 年に行われた麻酔関連偶発症に関する日本麻酔学会の全国調査によれば、周術期の死亡事例の実に半数が、出血性ショックや大量出血を合併し、その 25% は、血液供給の遅れが原因と報告された。我が国では、血液の供給体制に関して地域格差が存在し、また医療施設での輸血管理体制に関しても、施設間での格差が大きいことが、日本輸血・細胞治療学会の全国調査でも指摘されてきた。実際、2005 年に厚生労働省により改定された輸血療法の実施指針および血液製剤の使用指針（以下厚労 GL と略す）でも、緊急／大量輸血に関する血液の選択や適応に関して明瞭な記載がなされた。さらに、2006 年、日本麻酔学会と日本輸血・細胞治療学会により、危機的出血への対応ガイドライン（危機的出血 GL）が設定されるに至った。今後これらの指針の周知により、危機的／大量出血に関連した患者の死亡率が下がることが期待される。

本研究では、国外で報告されている関連 GL を収集し、我が国の GL（厚労 GL と危機的出血 GL）と比較することで、今後の GL 改定の参考資料とする。

B. 研究方法

キーワード：emergent/urgent/massive transfusion/bleeding を用い、PubMed / Medline の検索エンジンで、あるいは関連学会／国家関連機関のホームページでの検索により、国家／学会（organization）の GL を収集し、比較検討した。また、最も参考となると思われる GL を日本語に翻訳した。

C. 研究結果

収集できた organization GL はごく限られており、以下の 4 つであった。すなわち、米国の麻酔学会（ASA-GL）、英国血液学会／麻酔学会（BJH/BJA-GL）、オーストラリア赤十字血液センター（ARC-GL）、ヨーロッパ（英国を除く）

(EU-GL) の4つであった。

1 ASA-GL

Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 105:198-208, 2006 (1996年の改訂版)

Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 84:732-47, 1996

2 BJH/BJA-GL

Guidelines on the management of massive blood loss. British Committee for Standards in Hematology, Blood Transfusion Task Force: *Brit J Haematol* 135:634-641, 2006 (2000年の改訂版) (日本語翻訳版: 別紙1)

Management of massive blood loss: a template guideline. Stainsby D, MacLennan S, Hamilton PJ: *Brit J Anaesth* 85:487-491, 2000

3 ARC-GL

Massive transfusion guideline: Australian Red Cross

<http://www.transfusion.com.au/TRANSFUSIONPOCKETGUIDES/Pocket-Massive.asp>

4 EU-GL

Management of bleeding following major trauma: a European guideline: *Critical Care* 11:414-435, 2007

いずれも、待機手術の周術期に限定した緊急あるいは危機的な出血を対象としたものではなく、大量輸血／出血 (massive transfusion / blood loss) を目的としていた。また、麻酔科領域を主体として全般的な内容であるもの (ASA、BJH/BJA) と、外傷を対象としているもの (EU) があった。また、ARC-GLは基本的なひな形 (template) の提示にとどまっていた。一方、

外傷や産科的出血領域に限っては、GLを基本とした施設プロトコル／輸血アルゴリズムが数多く提唱されていたが、待機手術／麻酔科関連での報告は見いだせなかった。そこで、上記4つのorganization GLと本邦のGL (厚労GLと危機的出血GL) を比較して、その内容を分析した。

1. 院内輸血体制整備と指揮命令系統の確立

危機的出血GL／厚労GLでは、危機的出血に対応する院内体制の整備と総括指揮者 (コマンダー) の決定 (麻酔科医) による指揮系統の一元化が最も重要であるとしている。同様のことが、BJH/BJAのGLでも詳細に謳われている。円滑なコミュニケーションをそれぞれの役割を担う専門家 (麻酔科医、輸血専門家／検査技師、血液内科医) が総括指揮者 (責任外科医) のもとで行うことが重要で、具体的な対応指針は、院内の輸血療法委員会での構築されたコンセンサス (院内プロトコルの設定) に基づいたものであるべきとした。マンパワーに関して、危機的出血GLでは、一方のGLに記載されていない看護師と臨床工学技士を加えて、実際の業務分担に関して系統的にフローチャートで図示されて分かりやすい。本邦では、一方のGLにおいて血液内科医や臨床検査技師が担う役割 (出血凝固系検査の実施とデータ解釈) を、麻酔科医が担っているのが特徴的である。

2. 赤血球製剤の選択

危機的出血GLでは、緊急度に即して赤血球製剤の選択をフローチャートで明示し、麻酔管理下での待機手術 (血液型判定済み) を前提として、緊急の場合は交差適合試験を省略して (未交差) ABO同型血を輸血し、同型適合血が不足する場合は、ABO異型適合血を用いている。一方、欧米のGL (BJH/BJA、ARC) は、緊急度に応じ、まず未交差O型血を、次に未交差ABO同型血を、そして時間的余裕があれば同型適合血を使用している。欧米のGL

は外傷や産科的出血等の緊急の場合を包括しているため、未交差O型血（RhD陰性）の適応が記載されている。現行の危機的出血GLの対象を外傷や産科出血などの緊急事例にまで広げるならば、未交差O型血の記載が必要となるべく。

3. 赤血球製剤の使用基準

欧米のGLも厚労GLもエビデンスに基づいた具体的な輸血基準値を提示している。すべてのGLにおいて、Hb値：10g/dl以上では通常は赤血球輸血の適応とならないとしている。一方、ASA、BJH/BJAや厚労GLでは、通常は適応レベルは6g/dl以下で、6-10g/dlにおいては、組織酸素化や臓器虚血の現状や予備能力を勘案した柔軟な判断が基本であるとしている。外傷を対象としたEU-GLでは、救命救急におけるランダム化試験結果に基づき輸血によるHb維持基準を7-10g/dlに設定している。輸血療法において危機的/大量出血への対応の基本は、循環容量の維持と希釈性の止血障害の予防/治療である。実際、すべてのGLにおいて、輸液や膠質液（人工膠質液、アルブミン）による容量補正を第一選択として、赤血球輸血は組織酸素化の障害を補正するものとして二次的な位置づけとされている。しかるに、現行の危機的出血GLにおいては、赤血球製剤の使用基準についての具体的な記載がない（新鮮凍結血漿と血小板では記載あり）。血液の供給の遅れが患者の予後に関連しているとの調査結果からも、赤血球輸血の目的と具体的な使用基準は本GLに明示すべきではないかと考えられた（もちろん厚労GLには記載されているが）。

4. 新鮮凍結血漿の使用基準

大量輸液/輸血（循環血液量以上の補充）による希釈性凝固障害の治療に用いる新鮮凍結血漿の使用基準のコンセプトは、欧米のGLも厚労GLも基本的に全く差異がない。ただし、欧米ではクリオプレシピテートが標準化されてお

り、フィブリノゲンの補充を目的としていることが大きな相違点である。ASA-GLの適応基準は、出血症状（microvascular bleeding）が存在することを前提に、凝固スクリーニング検査異常があるか：PT = 対照の1.5倍以上の延長、INR = 2.0以上、APTT = 対照の2.0倍以上の延長、もしくは大量輸血を行っている場合、としている。そして、希釈性の低フィブリノゲン血症に対しては、クリオプレシピテートの使用を前提に、80-100mg/dl以下を基準としている。BJH/BJA-GLでは、PTもしくはAPTT = 対照の1.5倍以上の延長を基準としており、大量輸液/輸血（循環血液量の1-1.5倍以上）の場合は、凝固障害の起こる可能性が高く、予防的投与も可としている。低フィブリノゲン血症（100mg/dl以下）の場合は、通常では新鮮凍結血漿を使用し、クリオプレシピテートは消費性凝固障害（DIC）で適応になるとしている。ARC-GLでは、INR = 1.8以上あるいはAPTT = 対照より40秒以上の延長を目標値とし、低フィブリノゲン血症（100mg/dl以下）に対してはクリオプレシピテートが適応としている。EU-GLでは、外傷を対象としているため、大量出血（予防投与）もしくは、PTもしくはAPTT = 対照の1.5倍以上の延長で希釈性凝固障害による出血（DICではこれらのパラメータが異常となることは極まれで、フィブリノゲン濃度が指標となる）がある場合、に適応としている。そして、低フィブリノゲン血症（100mg/dl以下）はクリオプレシピテートを用いている。

一方、我が国の厚労GLにおいては、希釈性凝固障害に対する治療の目的で、使用基準は、PT：INR=2.0以上もしくは30%以下、APTT：上限対照値の2.0倍以上の延長もしくは25%以下、としており、欧米のGLと大きな違いはない。また、いうまでもないが、低フィブリノゲン血症（100mg/dl以下）も新鮮凍結血漿の適応となっている。したがって、新鮮凍結血漿の適応に関して危機的出血GLでは、簡単な記載と

なっており、低フィブリノゲン血症（100mg/dl 以下）のみ具体的な値が記載されている。危機的な出血と大量出血とは必ずしも一致しないが、少なくとも外傷性の大量出血の管理においては、凝固障害（希釈性、消費性）への対応が患者の予後に大きく影響するといわれており、外傷分野では、赤血球、血漿、血小板製剤の1:1:1（単位）の盲目的な抱き合わせ輸血の有効性が提唱されている。以上のことをふまえ、危機的出血 GL においても、我が国での実態に即応して、凝固障害の対応について記載内容の改訂が必要かもしれない。

5. 血小板製剤の使用基準

大量輸液／輸血による希釈性血小板減少症に対する血小板製剤の使用基準は、各 GL の間で大きな差異はない。血小板の機能低下には注意が必要であるが、

血小板数 5 万/ μ l をトリIGGER値とし、10 万/ μ l 以上では通常の適応はないとしている。ただし、EU-GL では、多発性の外傷による出血や重症脳外傷では、血小板数を 10 万/ μ l 以上に維持すべきとしている。BJH/BJA-GL と ARC-GL では、循環血液量の 2 倍以上の希釈で、血小板減少による止血異常が起こる危険があるとし、それを予測した予防投与も有りとしている。そして、危機的出血 GL では、血小板数 5 万/ μ l を具体的な治療目標値として記載している。

D. 考察

緊急輸血／大量輸血への対応に関する欧米の 4 種類の organization GL（米国：ASA-GL、英国：BJH/BJA-GL、オーストラリア：ARC-GL、ヨーロッパ：EU-GL）を収集し、我が国の危機的出血 GL／厚労 GL と比較した。

当該危機的出血 GL の対象は、麻酔管理下（主に待機手術）で起こる手術室内での緊急出血への対応に特化しているが、ASA-GL、BJH/BJA-GL や ARC-GL では救命救急現場等なども広範

囲にカバーするものとして作られている。また、EU-GL は外傷に特化したものとして作られている。また、欧米では、外傷や産科出血などに特化した数多くの緊急輸血／大量輸血に関する施設内基準（プロトコール）やアルゴリズムが報告されている。したがって、当該危機的出血 GL の方向性として、BJH/BJA-GL（別紙日本語訳参照）のごとくより広範囲のものをカバーするひな形としてゆくの、あるいは、特化したもの（たとえば外傷や産科出血）をそれぞれ新たに個別で作成してゆくの、を今後議論すべきと考えられた。上記の方向性によって、#1 赤血球製剤の選択における未交差 O 型血の扱い、#2 赤血球製剤の使用基準、#3 消費性凝固障害や消費性血小板減少症への対応、も変更が必要となってくると考えられた。

当該危機的出血 GL では、緊急事態に対応するための輸血管理体制や指揮命令系統の確立、そして担当者の個別の役割が明瞭に記載されている。一方、血液製剤の使用基準については、厚労 GL に則っているため、その記載は簡便である。そのなかで、赤血球製剤の使用基準が記載されていないこと、また、大量出血に伴う希釈性止血障害への記載が少ないことが、特徴となっている。とくに、出血凝固系の障害については、患者への影響度も含め、我が国での実態をもとに、その意義については明らかにすべきと考えられた。とくに、point of care での検査（トロンボエラストグラムや簡便凝固検査キット）導入の標準化など、出血凝固障害のリアルタイムでの評価技術についても言及する必要性を考察すべきかも知れない。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

論文発表

1) 半田誠：周術期の輸血療法：周術期の止血検査・モニタリング、医学のあゆみ 224(3):

199-204, 2008

2) 半田誠：成分輸血の適正使用、臨床血液
48(12):1531-1538, 2007

学会発表

1) 金錦麗、上村知恵、松橋博子、石田明、半田
誠、他9名：一大学病院における即時型輸血副
作用の現状：第3報、第55回日本輸血細胞治
療学会総会、平成19年6月1日、名古屋

G. 知的所有権の出願・登録

なし

別紙 1

大量出血の管理に関するガイドライン

Guidelines on the management of massive blood loss

British Committee for Standards in Haematology: Writing Group: D. Stainsby,¹ S. MacLennan,¹ D. Thomas,² J. Isaac³ and P. J. Hamilton⁴

¹National Blood Service ²Morrison Hospital, Swansea ³University Hospitals, Birmingham

⁴Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

キーワード：輸血、凝固障害、大量出血、ガイドライン、出血

連絡先：BCSH Transfusion Taskforce Secretary, British Society for Haematology, 100 White Lion Street, London N1 9PF, UK.

E-mail bcsh@b-s-h.org.uk

© 2006 The Authors

doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06355.x Journal Compilation © 2006 Blackwell Publishing Ltd, British Journal of Haematology, 135, 634-641

本ガイドライングループは英国を基盤とする医療専門家の代表として選ばれており、過去の提言 (Stainsby et al: Br J Anaesth 2000, 85:487-91) の執筆者を含めて構成されている。ガイドラインの作成に際しては、Cochrane Database、MEDLINE など重要な文献のレビューを行い、関連のある専門家の代表者と協議を行った。提言は関連文献の評価と専門家の合意に基づいたものである。

執筆グループはガイドラインの草案を作成し、その後、英国血液学標準化委員会輸血作

業部会のメンバーの総意により改訂した。続いて、英国の血液学者約 100 名を対象とする意見聴取会、英国血液学標準化委員会 (British Committee for Standards in Haematology; BCSH)、英国血液学会 (British Society for Haematology) 委員会がガイドラインの検討を行い、その意見は必要に応じ取り入れられた。エビデンスのレベルおよび推奨グレードの決定基準は、補遺 3「BCSH 委託ガイドライン作成手順」(<http://www.bcsghguidelines.com/process1.asp#App3>) に概要を示している。

本ガイドラインの目的は、医療従事者に対して大量失血の管理に関する明確なガイダンスを示すことである。出産時の大量出血に関連する具体的な問題は取り上げていない。そのような問題については、英国王立産婦人科大学 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) が扱っている。

どのような場合においても、代替的アプローチは患者の個別の状況によって決まると考えられる。

ガイドラインの改訂

以下に示すガイドラインは大量出血の管理に関する現在の意見をまとめ、過去の提言を改訂したものである (Stainsby et al, 2000)。

重要な提言の要約

この提言の要約は、各施設の状況に合わせて変更し、臨床エリアに掲示できるひな型として示すものである。左列には重要なステップまたは目標、中央の列には処置の詳細、右列には付加的な助言・情報をまとめている (表 I)。

1 背景

大量出血はさまざまな臨床状況において患者の生存を脅かすものであり、血液・輸血医療においては大きな課題である。出血の処置をしようとする者、血液を供給する者、臨床検査を行う者の間でときに緊張関係が生じ、連携の不備

表 I. 重要な提言の要約

目標	処置	コメント
循環血液量の回復	大口径の末梢カニューレまたは中心静脈カニューレを挿入する。 予め加温しておいた晶質液または膠質液を必要に応じ投与する。 低血圧または尿量 < 0.5 ml/kg/ 時間にならないようにする。	14 ゲージ 中心静脈圧をモニタリングする。 患者の保温を行う。 潜在性出血は過小評価されることが多い。
主要な人員に連絡	担当医師 麻酔専門医 輸血医学専門家 血液学者	指名された上級職者がコミュニケーションと記録の責任を持つ。 集中治療室のベッドを手配する。
止血	外科的処置または産科的処置を早期に実施。 インターベンショナルラジオロジー	
臨床検査を依頼	FBC、PT、APTT、トロンビン時間、フィブリノゲン（クラウス法）；血液バンク検体、生化学プロファイル、血液ガス、パルスオキシメータによる測定 必ず検体の識別を正しく行う。 血液成分投与後に再検査する。	検査結果は膠質液投与の影響を受ける可能性がある。 患者の識別を正しく行う。 結果が出る前に成分輸血を行う必要がある場合もある。
Hb > 8 g/dL を維持	緊急度を評価。 血液回収を行い、同種血輸血をできるだけ減らす。 赤血球を輸血。 極度の緊急時には ABO 型・Rh (D) 型が判明するまで O 型 Rh (D) 陰性 ABO 血液型が判明している場合は各血液型 時間が許せば完全に適合した血液を使用 成人で出血速度が > 50 ml/kg/ 時間の場合は血液加温器および / または急速輸血デバイスを使用。	出血した血液の回収は 10 分以内に設定可能。 男性または閉経後の女性には D 因子陽性でも可。 循環血液量相当量の補充後は血清クロスマッチ検査不要。 出庫後、輸血室がクロスマッチ検査を行う。
++ 血小板数 > 75 × 10 ⁹ /L を維持	血液センターからの配送時間を見込む。 循環血液量 × 2 の補液後、血小板数 < 50 × 10 ⁹ /L と予想される。	血小板数 > 50 × 10 ⁹ /L を確保する安全域を確保する。 複数の外傷がある場合、CNS に外傷がある場合、血小板機能に異常がある場合は、血小板数 > 100 × 10 ⁹ /L を維持する。
PT および APTT を対照平均の < 1.5 倍に維持	検査に基づき FFP 12 ~ 15 mL/kg (成人で 1L または 4 単位) を投与する。 循環血液量の 1 ~ 15 倍の血液補充を行ったら、FFP の必要性を予想する。 融解に 30 分を見込む。	平均正常値の > 1.5 倍の PT/APTT は微小血管出血の増加と相関する。 イオン化 Ca を > 1.13 mmol/L に維持する。
フィブリノゲン > 1.0 g/L を維持	FFP で補正できない場合はクリオプレシピテート (成人に対し、プールされたクリオプレシピテート 2 パック) を投与する。 施設内で利用できるようにしておく。 融解に 30 分を見込む。	DIC の場合以外でクリオプレシピテートが必要になることは稀である。
DIC を回避する	根本原因 (ショック、低体温、アシドーシス) を治療する。	稀だが死亡率は高い。

FBC: 全血球数、PT: プロトロンビン時間、APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間、FFP: 新鮮凍結血漿、DIC: 播種性血管内凝固

によって希少な資源が無駄になる場合や、それ以上に重大な問題として患者の転帰不良につながる場合もある。

1.1 定義

大量失血は任意の定義として、24時間以内に循環血液量に相当する血液を喪失することとされ (Mollison et al, 1997)、健常成人の循環血液量は標準体重の約7%、小児では8~9%である。また、3時間以内に循環血液量の50%を喪失すること、または出血速度150 mL/分という定義もあり、こうした定義は緊急時により有用と考えられる (Fakhry & Sheldon, 1994)。

ショックとその結果を防ごうとするならば、大量出血を早期に認識して直ちに有効な対策を取ることが緊急に求められる。

1.2 治療目標

治療目標を以下に挙げる。

- ・循環血液量およびヘモグロビンを回復させ、組織の灌流と酸素化を維持する
- ・以下のような方法で止血する
- ・外傷、手術、出産などの出血源の治療を行う
- ・血液成分療法を慎重に行い、凝固障害を補正する

良好な転帰を得るには、迅速に対策を取り、各臨床科、臨床検査室、病院の輸血室スタッフ、英国国立血液サービスの間で十分なコミュニケーションを取ることが必要である。血液成分輸血による補助療法は準備に時間がかかり、供給元の血液センターが病院から数時間かかる場所にある場合もある。時間が許すならば、新生児向けの成分や輸血関連移植片対宿主病のリスクのある患者向けの放射線照射血液製剤など (British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Taskforce, 1996, 2004)、特異的な適応に関する特殊な輸血要件を考慮すべきだが、輸血が遅れることと患者個別の条件に合わない成分を投与することの相対的なリスクについて、実際的な決断を下す

必要があるだろう。

1.3 コミュニケーション

早い段階で外科、麻酔科、血液科の上級専門医と協議を行うことが不可欠であり、この状況における十分なコミュニケーションと協力の重要性はいくら強調してもしすぎることはない。出血部位に応じた外科の専門医は欠かせない。血管外科医や心臓胸郭部の外科医など、特定領域の専門医の関与が成功には不可欠である。早い段階でそうした専門医への紹介を検討し、必要ならば移送する。より困難な症例では、閉腹、大動脈遮断、大血管結紮などの施術が確実にできる必要がある場合もある。X透視下での塞栓術やステント挿入には確立された役割がある。

集中治療室のベッドが必要となる可能性があれば、早めに通告しておくことが望ましい。臨床チームから1名を指名し、全体の組織、連絡、コミュニケーション、記録を担当するコーディネータとする。これは、臨床常勤スタッフの指名されたメンバーにとり非常に重要な役割である。転帰の調査を行い、完全なトレーサビリティを確保する法規定を満たすため、投与した血液成分と投与の理由を正確に記録しておく必要がある (Blood Safety and Quality Regulations, 2005)。

大量輸血を行う場合には、できる限り早い段階で院内輸血室に連絡しなければならない。そうすることで、輸血室で在庫を確認し、緊急度の低い業務のスケジュールを組み直し、勤務時間外にスタッフが追加で必要な場合は呼び出しをかける機会が得られる。

大量出血の管理に関する明確な院内プロトコルを、関連する臨床エリア、検査エリアで閲覧できるようにしておき、関係のある全スタッフがそれを理解しておく必要がある。定期的に訓練を行うと意識と自信が向上し、輸血時の連携体制が効率的に機能することが確認できる。そのような場合には事後に検討を行い、うまく行った点と行かなかった点を評価し、それに

従ってプロトコルを改訂するようによくとよい。

1.4 院内輸血委員会 (HTC) の役割

院内輸血委員会 (Hospital Transfusion Committee ; HTC) は血液成分が最適で安全に利用されるようにするうえで、中心的な役割を果たす。大量出血の管理に関するプロトコルの作成は、HTC に付託された権限の重要な部分である。また、HTC は評議会を開催して迅速なコミュニケーションの流れについて合意を形成し、大量輸血例について批判的に検討する。国内の血液不足に備えた非常事態計画の一環として、各病院では緊急血液管理計画を整備して、大量の血液成分を使用する際の臨床的な優先順位に関するガイドランスを定めておく。

異例の事態においては、生存の可能性が低い場合には、ケースバイケースで判断して精力的な輸血補助療法を止める決断をする必要が生じることも考えられる。HTC は、併発疾患、出血コントロールの可能性、根本原因の改善、利用できる血液成分に対して競合する需要などの要因を考慮してそうした困難な決断を個別に下す仕組みを確立する。

2 血液量補充による蘇生 (volume resuscitation)

最も重要な第一の要求は、組織の灌流と酸素化を維持することである。これは、血液量減少性ショックと、その結果として生じる多臓器不全による高死亡率を予防するうえで不可欠である。

まず、晶質液または膠質液を大口径 (最大 14 ゲージ) の末梢カニューレで急速注入し、循環血液量を回復させる (Donaldson et al, 1992)。あるいは、各施設のスキルと利用可能性に応じ、それよりも口径の大きい中心静脈アクセスデバイスを用いてもよい。血液量補充の際にアルブミン製剤および非アルブミン製剤の膠質液を使用すべきか、あるいは晶質液を使

用すべきかについては、メタアナリシスで見解が分かれて以降、議論のテーマとなっている (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers, 1998; Schierhout & Roberts, 1998)。オーストラリアおよびニュージーランドの 16 の集中治療室において 7000 例以上を対象とし、輸液による蘇生における生理食塩水と 4% ヒトアルブミンの使用を比較した対照試験では (Finfer et al, 2004)、28 日目における転帰に差は認められず、臨床的に同等であると結論されている (推奨グレード A、エビデンスレベル 1b)。

低体温は臓器不全と凝固障害のリスクを上昇させる (Iserson & Huestis, 1991; American College of Surgeons, 1997)。補液を予め加温する、温かい空調式ブランケットなどの患者加温デバイス、温度制御血液加温器を用いるなどして低体温を予防するとよい (推奨グレード C、エビデンスレベル IV)。

3 検査

血液検体はできる限り早い段階で臨床・輸血検査室に回し、血液型検査、抗体スクリーニング、適合性検査、ベースラインの血液検査、凝固スクリーニング (フィブリノゲン定量、トロニン時間など)、血液生化学検査などを行う。

患者の識別を正しく行うことは医療のどのような側面においても極めて重要であるが、緊急時には特に重要である。必ず各患者に患者識別用のリストバンドをつける。また、意識不明で身元不明の患者を識別し、作成される臨床記録・検査記録を後で統合できるように、検証済みの堅固なシステムを整備しなければならない。

進展するプロセスに対処する際、各種パラメータを頻繁に (および治療的介入を行った後はその都度) 確認して、血液成分療法の必要性および有効性についてモニタリングを行うことが重要である。トロンボエラストグラフィ (TEG) など near-patient 検査 (患者のそばで行う検査) デバイスを適宜使用すると、血液成分療法の方針決定に迅速にデータが得られるが

(Samama & Ozier, 2003)、専門家が解釈する必要がある。

適切な検査、その解釈、最適な治療法について、輸血専門医に助言を求める。

4 血液成分療法

ボランティアドナーから提供された同種血は限られた貴重な資源であり、適切かつ安全に、慎重に使用しなければならない。大量輸血における血液成分の使用の推奨を裏付ける十分なエビデンスは無作為化比較試験からは得られていないが、緊急現場においてはそのような臨床試験のデザインは問題がある。目標血小板数と新鮮凍結血漿の有効性は、今後研究が求められる重要領域である。

現在、英国献血サービスによって供給される血液成分は、必須のウイルスマーカー検査（ヒト免疫不全ウイルス [HIV]、B型肝炎ウイルス [HBV]、C型肝炎ウイルス [HCV]、ヒトTリンパ好性ウイルスI型 [HTLV 1]）が行われているほか、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) の輸血感染に対する予防的措置として、すべて白血球が除去されている。

白血球除去のベネフィットとしては、発熱性非溶血性輸血反応の減少、サイトメガロウイルスなどの白血球関連ウイルスの減少、輸血の免疫抑制作用の減少 (Blajchman et al, 2001)、サイトカイン介在性組織損傷の減少 (Erber, 2002) など挙げられる。輸血セット（赤血球投与中最低12時間毎および血小板投与前に交換する必要がある）には、スクリーンフィルターが付属している。それ以上フィルターを追加する必要はなく、追加すると血流を妨げる恐れがある (McClelland, 2001)。

4.1 赤血球

赤血球の機能は組織に酸素を運搬することであり、血液量を増量する目的で用いるべきではない。英国において血液サービスは最適な添加液を加えた白血球除去赤血球を定期的に供給

しており、これは粘度が低く (Hogman et al, 1983)、血漿の含有量がごく少ない。

また、赤血球は血小板の辺縁趨向および機能に作用して止血に寄与する。凝固障害の予防に最適なヘマトクリットの濃度は不明だが、実験的なエビデンスからは、大量失血患者で止血を維持するには比較的高値のヘマトクリット（恐らく 0.35 L/L）が必要であることが示唆される (Reiss, 2000; Hardy et al, 2004)。

循環血液量の 30～40%を喪失すると赤血球投与が必要となると考えられる。循環血液量の 40%を超える喪失は直ちに生命を脅かす (American College of Surgeons, 1997)。失血は過小評価されがちであり、潜在性の場合や健康な青年の場合（出産時など）などは特にその傾向が強い。血液補充の方針は、失血の臨床的判断と血液量補充に対する患者の反応を併せて決定する。

ヘモグロビン値とヘマトクリット値の測定は頻繁に行うべきだが、ヘモグロビン値は緊急時における出血の指標には適していないことを念頭に置く。ヘモグロビン濃度が > 10 g/dL の場合に赤血球が適応となることは稀だが、< 6 g/dL の場合にはほぼ常に適応となる (British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force, 2001)（推奨グレード C、エビデンスレベル IV）。ヘモグロビン濃度が中程度の場合に赤血球を投与するかどうかの判断は、出血速度、心肺予備能、酸素消費量、アテローム性疾患の有無など、酸素化の不足による合併症のリスクファクターに基づいて行う。心拍数、動脈圧、肺毛細血管楔入圧、心拍出量などの生理学的変数の測定値は意思決定プロセスの一助となりうるが、バイタルサインが安定していても組織や臓器の無症候性虚血が生じる可能性がある点は重要である。

輸血室とコミュニケーションを取る医師は、輸血室の研究員が ABO 式および Rh (D) 式の血液型判定と輸血前検査にどのくらい時間を使えるかが分かるように、ベッドサイドで血液を

必要とする時間の尺度を示す（例：直ちに、20分以内、1時間以内）。血液が直ちに必要とされる極限状況で患者の血液型が不明の場合には、クロスマッチ検査を省略してO型赤血球を出庫する必要があることもある。妊娠可能な年齢（50歳以下）の女性で血液型が不明の場合は、感作を受けてその後の妊娠時に新生児溶血性疾患が生じるのを避けるため、O型Rh(D)陰性の赤血球を投与しなければならない。O型Rh(D)陰性血は希少な資源であるため、男性および高齢の女性では、血液型が不明の場合にはO型Rh(D)陽性の赤血球を投与してよい（Schwab et al, 1986）。

できる限り早い機会にABO血液型別の赤血球を投与すべきである。血液型の判定には10分もかからないので、O型血液を大量に投与する必要はないはずである。

赤血球抗体陽性が判明している患者では溶血性輸血反応のリスクを、適合する血液が供給されるまで輸血を保留するリスクと比較して判定する必要がある。

赤血球は4℃保存中に細胞外カリウム濃度上昇、ATPおよび2,3-ジホスホグリセレート（2,3-DPG）の減少、pHの低下などの変化が生じる（「保存障害」）。14～21日間保存した後に2,3-DPGは検出不能だが、輸血後24時間以内に再生されることが実証されており（Heaton et al, 1989）、投与した成分の保存期間が長かった場合の、酸素拡散に対する臨床的に重大な影響は研究によって示されていない（Ho et al, 2003）。

手術中の血液回収は、同種血輸血の必要性を低減させるうえで大きな価値があり、ルーチンで利用されている病院では迅速に配備できる（Hughes et al, 2001）。

合成酸素運搬体製剤（人工血液）は同種血輸血に代わる方法として理論的には魅力があるが、現在、英国で利用できる製品はない（Prowse, 1999; Hess, 2004）。

4.2 血小板

専門家の合意では、急性出血患者では血小板数が限界レベルである $50 \times 10^9/L$ を下回らないようにすべきであると勧告されており（Contreras, 1998）（推奨グレードC、エビデンスレベルIV）、血小板輸血に関するBCSHガイドラインはこれを支持している（British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Task Force, 2003）。循環血液量の約2倍の量が補液または赤血球成分で補充されれば血小板数が $50 \times 10^9/L$ となると予測されるが（Hiippala et al, 1995）、個人差が顕著である。したがって、出血が持続している患者においては、安全域を確保して溶血が起こる限界レベルを下回らないようにするため、血小板投与トリガー値を $75 \times 10^9/L$ とすることが推奨される。多発性高度外傷または中枢神経系の損傷を有する患者には、血小板の目標値を上げて $100 \times 10^9/L$ とすることが推奨されている（Development Task Force of the College of American Pathologists, 1994; Horsey, 1997）（推奨グレードC、エビデンスレベルIV）。血小板機能に異常（心肺バイパス後の異常、腎機能不全患者における異常、抗血小板療法に続発する異常など）が認められる場合は、経験的に血小板投与を行う必要がある。

血小板の必要量を評価する際には測定を頻繁に行う必要がある。また、血液センターに請求する血小板の量は、必要な時に利用できるように目標値よりも多い量に設定する必要があると考えられる。血小板の投与には、血小板輸血セットを用いればデッドスペースが少なく無駄を減らせるが、未使用の輸血セットを用いてもよい。赤血球投与に使用した輸血セットを血小板投与に用いることは推奨されない。

4.3 新鮮凍結血漿（FFP）およびクリオプレシピテート

大量輸血における凝固障害の主な原因は凝固因子欠乏であり、これは、晶質液または膠質液

による血液量補充および赤血球成分の輸血が行われると、凝固因子が希釈されるためである。まず、フィブリノゲン値が低下する。出血量が150%に達するとフィブリノゲンの限界レベルである1.0 g/Lとなる可能性が高い。続いて、出血量が200%になると、その他の不安定な凝固因子活性が25%にまで低下する (Hiippala, 1998; Reiss, 2000)。活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) およびプロトロンビン時間 (PT) の平均正常値の1.5倍の延長は、臨床的凝固障害のリスク上昇と相関関係にある (Ciavarella et al, 1987)。

凝固検査値を頻繁にモニタリングすることが不可欠であり、これには血液学者が検査値の解釈をする必要がある。フィブリノゲンの測定にはクラウス法を用いる。プロトロンビン時間から算出する方法は信頼性に欠くため使用しない。臨床検査室は標準手順書を整備し、臨床スタッフが適切に連絡を取れるようにしておく。検査室の経験豊富な研究員に対し、院内で合意を得たアルゴリズムを用いて第一に血液成分を出庫する権限を与える。出血速度と検査結果が出るまでの時間によっては、検査結果が得られる前に血液成分を請求する必要がある場合もある。新鮮血漿による循環血漿量補充は推奨されないが、凝固検査結果が迅速に得られる保証がない場合には必要となることも考えられる。出血量が循環血液量に達した場合はFFPの投与を検討する (Hiippala, 1998)。投与量は、急速な消費により有効性が低減する可能性を考慮し、凝固因子が限界レベルを十分に上回る量に設定する (Development Task Force of the College of American Pathologists, 1994; Hiippala, 1998) (推奨グレードC、エビデンスレベルIV)。

FFPは推奨され (British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Taskforce, 2004) 大量失血時に広く使用されているが、臨床的有効性を示す無作為化試験のエビデンスはほとんど存在しないことを念頭に置くべきであ

る (Stanworth et al, 2004)。

新鮮凍結血漿は十分な量を投与すれば、単独でフィブリノゲンおよび大半の凝固因子の欠乏を補正するが、大量に必要なこともある。フィブリノゲン値が極めて低値の場合には (<1.0/g/L) クリオプレシピテート療法を検討する (Development Task Force of the College of American Pathologists, 1994; Hiippala, 1998) (推奨グレードC、エビデンスレベルIV)。標準のFFPはフィブリノゲンを2~5 mg/mL含有しており、クリオプレシピテートのフィブリノゲン含有量は最低基準では0.7 gであるが、英国国立血液サービスの品質モニタリングのデータによると、プールされたクリオプレシピテートはフィブリノゲンをプール当たり約1.8 g(範囲: 1.6~2.0 g) 含有している。したがって、FFP 1 Lでフィブリノゲン2~5 gが補充され、クリオプレシピテートの成人投与量(2プール)で、150~200 mL中フィブリノゲン3.2~4 gが補充される。また、クリオプレシピテートには第VIII因子およびフォン・ヴィレブランド因子が含まれる。クリオプレシピテートの輸血により、患者は複数のドナーに曝露されることを忘れてはならない。欧州の一部の国ではウイルス不活化フィブリノゲン濃縮製剤が利用されているが、英国では承認されていない。

新鮮凍結血漿は、融解後は最長24時間4℃で保存する (British Committee for Standards in Haematology Blood Transfusion Taskforce, 2004)。したがって、輸血室は大量輸血が必要な状況を認識したら、できるだけ遅れることのないように、直ちにFFPを融解するとよい。

英国血液学標準化委員会の経口抗凝固剤に関するガイドラインでは、大量出血が抗凝固剤の過量投与に合併している場合に、FFPの代替として濃縮プロトロンビン複合体製剤を推奨している (British Committee for Standards in Haematology, 1998)。

5 薬剤による出血の抑制

5.1 抗線溶剤

トラネキサム酸やアプロチニンなどの抗線溶剤は、大量輸血時に確立された線維素溶解を逆転させるために使用されている (Koh & Hunt, 2003)。複数のシステマティックレビューによると、外傷時の抗線溶剤の臨床的に重要な治療効果を裏付けるにしろ否定するにしろ、無作為化比較試験によるエビデンスは不十分であり (Henry et al, 2001; Coats et al, 2004)、最近のエビデンスは相反したものとなっている (Sedrakyan et al, 2006)。

5.2 遺伝子組換え第 VII 因子製剤 (rVIIa)

この薬剤はインヒビターを有する血友病患者の活動性出血の治療または手術時の予防としての使用を適応として承認されている。

本剤の使用については、大量輸血のさまざまな状況における「汎用の止血剤」としての適応外使用が報告されており、利用に成功した例の有望な症例報告は数多い。こうした報告に共通するテーマは、本剤投与後に出血が突然抑制され、非常にリスクの高い状況で患者が生存しえたということである。本剤は高価だが、この状況では輸血が抑制できるためコスト効果が高い可能性がある。大量出血患者に対する「最後の手段」の治療法としての rVIIa 投与は効果がないことが示されている (Clark et al, 2004)。

最近のシステマティックレビューは、重度出血患者に対する rVIIa の使用は有望で比較的安全であると結論している (血栓性合併症の発生率は 1～2%)。これまでのところ、比較試験に基づく信頼性のあるエビデンスは得られていないが、近く行われる試験で rVIIa の使用についてさらに実証されるであろう (Levi et al, 2005)。

そのようなエビデンスが得られるまでは、失血速度が > 300 mL/時間 でヘパリンまたはワーファリンの影響が認められず、出血の外科的なコントロールが不可能で、FFP、クリオプレシテート、血小板による凝固因子の補充とア

シドーシスの補正が適切に行われている場合に rVIIa の使用を検討するのが妥当である。院内プロトコルを整備し、意思決定は専門医レベルで行う。

6 播種性血管内凝固 (DIC)

播種性血管内凝固は急性出血患者で懸念される合併症だが、幸い、産科以外では稀である。DIC の主要な臨床徴候は微小血管の出血であり、小血管中の微小血栓のため臓器障害が生じうる。組織外傷に続発する凝固カスケードの活性化から DIC 様症候群が生じることがあり、その結果、血小板および凝固因子が過剰に消費される。長時間にわたる低酸素、血液量減少、低体温などにより組織損傷がある患者、頭部の重度損傷や広範な筋損傷のある患者は特にリスクが高い (Hardy et al, 2004)。この症候群は死亡率が高く、回復が困難である。PT および APTT が血液の希釈によって想定される範囲を超えて延長し、重大な血小板減少を認め、フィブリノゲンが < 1.0 g/L となる場合は DIC 様の状態が強く疑われるので、血小板数、フィブリノゲン (クラウス法による)、PT、APTT の測定を頻繁に行うことが強く推奨される。早い段階で警戒する際は D-ダイマーの測定も有用である。適切な積極的対策を取って根本原因に対処できるように、微小血管の出血が明らかになる前に消費性凝固障害を臨床検査で確認する。

凝固障害の治療としては血小板、FFP、クリオプレシテートを後回しにせず早めに、十分な量で投与する。ただし、循環過負荷を避ける。

7 大量輸血のリスク

最も報告頻度の高い輸血関連の有害事象は間違った血液の投与であり、これは最悪の場合、致死的な溶血性反応に至ることもある (Stainsby et al, 2005)。輸血関連の有害事象を監視する SHOT (Serious Hazards of Transfusion) システムへのそうした事象の報告からは、緊急時にはミスが起きるリスクが特に高くなることが