

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が一に備える <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ことが必要である。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、クリオプレシヒテート、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 年間は無効で、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予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。

輸血部門における安全管理

高松純樹¹⁾

〔SUMMARY〕 輸血部門における安全管理には、検査機器、冷蔵庫、冷凍庫などのハードウェア、採血、検査、払い出しなどソフトウェアの両面があり、一方を欠いてもその保障は不可能である。輸血に関する技術的な進歩は自動機器、コンピューターの導入により、迅速性と、高感度、合理性に基づいた技術により可能になってきている。しかしながら、安全な輸血には検体の採取から、検査の実施、払い出し、実際の輸血まで多くの過程が存在しており、輸血部門のみならず、すべての関係部門における十分な対策、対応が求められる。〔臨床検査 52: 145-150, 2008〕

〔KEYWORDS〕 危機管理、輸血の適合性、コンピュータクロスマッチ

はじめに

輸血をめぐるあらゆる面において進歩は著しく、従来にも増して安全で適正な輸血医療の基盤が整いつつある。なかでも、いわゆる血液新法の制定や輸血管理料の導入による法的、財政的な環境整備は重要なことである。しかし、輸血療法の基本である輸血検査は、技術的な進歩は見られるものの、根本的な概念はいまだに誤解も多く、その結果患者は時に危険な状況に陥ることもある。本稿では、輸血部門における安全管理を設備、機器類などのハードの面と、検査、払い出しあるいは緊急輸血などのシステムの問題の両面について考察する。

ハードから見た安全管理

輸血事故の多くは輸血部門よりも患者との接点部分にて、human error とも言うべき初歩的なミスにより起こっているが、しかし、輸血部門における設備、機器類の適切な配備は輸血医療そのものの根幹にかかわるところであり、その整備は重要である。以下に述べることはすべて電気をもとにしている以上、輸血部門の以下の機器類はすべて緊急発電装置との接続を原則とすることは言うまでもない。

1. コンピュータによる輸血業務

輸血部内の業務には、検査結果の管理、製剤の管理、さらにはすべての払い出し業務、あるいはコンピュータによる適合性のチェック、製剤の使用状況、記録などコンピュータの導入は絶対に必要であることは言うまでもない。

さらに、自動検査装置(例えば Ortho AutoVue)の導入により検査の自動化を行うとともに輸血業務用コンピューターシステム(例えば富士通 BLAD & Ortho BTD5)、検体検査コンピューターシステム(テクノアスカ Tomorrow)を結合させることでより迅速で安全な検査が可能になった。

2. 保管管理としての冷蔵庫、冷凍庫の整備

血小板、赤血球あるいは新鮮凍結血漿など日本赤十字血液センターから供給される輸血用血液製剤のみならず、アルブミン、ガンマグロブリン、凝固因子製剤など血漿分画製剤には適切な温度管

1) TAKAMATSU Junki 名古屋大学医学部附属病院輸血部・教授



図1 患者のリストバンド

理が求められる。したがって、きちんとした記録を残すことができる専用の冷蔵庫、冷凍庫を設備しなければならない。システムの項でも述べるが、すべての機器には温度記録を行うとともに、万が一設定温度から逸脱した場合の警告、さらには24時間対応できる設備、例えば警備員室に異常を知らせる連絡網とそこから担当者への連絡ということも重要になってくる。

3. 自動化機器の導入

自動化機器の導入は他の検査部門においては古い歴史があるものの、輸血分野ではかなり遅れていた。液層のみの反応を主とする一般的な生化学あるいは血清学的検査と異なり、輸血検査は血液型検査、あるいは抗体検査などの検査は赤血球を用いた抗原抗体反応をみるものであり、自動化は困難であった。近年になりこの検査の自動化が実用化されるにつれ、自動化機器およびそれを用いた輸血検査システムが導入されるに至り、検査ミスをはじめとする human error の回避には大きな力となるものと考えられる。

ソフトから見た安全管理

1. 輸血検査のためのシステム

1) 検体の採取

輸血検査はまず検体採取から始まるが安全管理上、以下の述べるようなシステム構築は必須である。

(1) 患者のリストバンド

患者の間違いを防ぐためには患者自身にパーコ

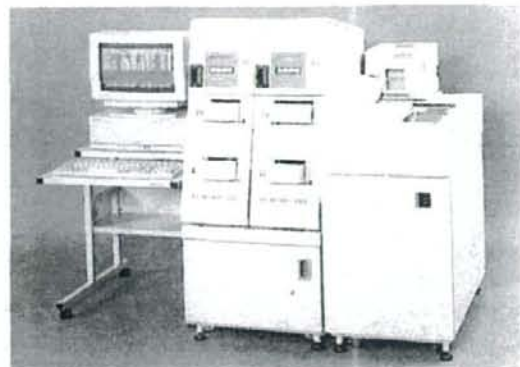


図2 採血管準備システム

ードの入ったリストバンドなどを装着し、採血に際しては必ずリストバンドと採血管を照合して採血する必要がある。このリストバンドは実際の輸血に際して最も有効である(図1)。

(2) 採血管準備システム

血液型の検査はほとんどの医療機関では看護職員が採血し、検査部門(輸血部門を含む)で検査がなされている。しかし、ここでも患者の取り違えが問題となる。患者の間違いを防ぐために患者ごとに採血管を用意する採血管準備システムは、オーダーされた検査に必要な採血管を患者の診療番号に基づいて自動的にバーコードラベルを貼り、患者ごとにトレイに準備するシステムであり、最高20種類までの採血管が準備できる。入院患者のように検体が多い場合には、あらかじめ患者ごとにビニール袋詰めすることも可能である(図2)。このように、患者ごとに必要な採血管がまとめて準備されるので、そのまとまりを崩さない限りは誤った検体が採取されることは考えられない。さらに(1)の患者ごとのリストバンドによる確認がなされるならば採血による誤りは限りなく回避される。

(3) 異なる時間で採血した複数の検体を用いる
しかしながら、以上のようなシステムによっても絶対的な間違いは回避できることは不可能であることから、血液型判定は決して一回の検査で行ってはならない。必ず、異なった機会に採血した複数の検体を用いて血液型判定を行い、それらが一致した場合に初めて最終判定とすべきである。

また、血液型検査用検体でいわゆるクロスマッチを行ってはいけないことは言うまでもない。

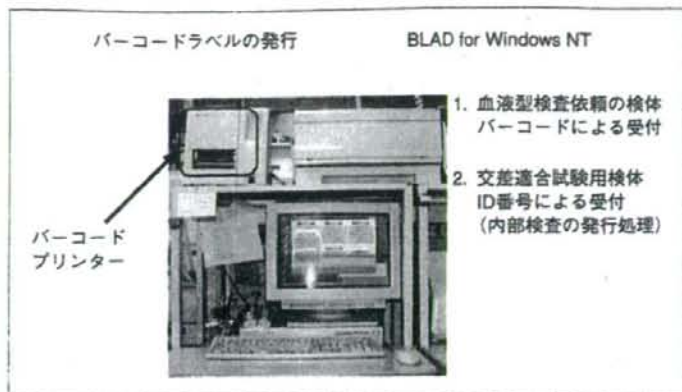


図3 検体受付処理

2) 検査システム

(1) ルーチン検査と自動化機器

検査部門での輸血検査、特に血液型検査の自動化機器が多く医療機関で導入されてきているが、コンピューターシステムとの併用により著しく安全性の向上がもたらされている。なかでも、全自動機器による検査では、検査取り違えを防ぐには、まず検体受付時点でバーコードを用いた管理システムを採用する。実際には患者名に加えて検体整理用のバーコードをもうけて添付する(図3)。検査用のカラムもまたバーコードによる管理がなされており(図4)、人が介在することはないので、誤りミスの可能性は考えられない。

自動機器により得られた血液型(ABO, Rh)および不規則抗体スクリーニングならびに交差適合試験の成績は図5のように輸血業務システムに転送される。そして業務システムのコンピュータは図6に示すように、検体番号による結果のソート、医師判定・前回結果との照合、検査結果の登録、検査結果リストの出力などを行う。このように自動機器の導入と輸血業務用コンピュータシステムを結合させることにより、迅速でかつ安全な検査が可能である。

(2) 患者検体と血液製剤の血液型確認の自動化
タイプ・アント・スクリーン法では、患者の血液型は別時採血の検体による血液型検査にてダブルチェックにより確定するとともに、赤血球製剤の血液型も確認する必要がある。血液型検査、不規則性抗体スクリーニングおよび交差適合試験については、上述した自動検査装置の導入により検



図4 バーコードによる管理

改定「輸血療法の実施に関する指針」 における適合性試験

赤血球輸血での適合とは、「患者の持つ抗体と反応しない赤血球を選択し確認する」一連の作業により確定される。従来は患者 ABO 血液型、Rh(D)血液型に加えていわゆる狭義のクロスマッチによってなされていたが、最近ではあらかじめ不規則抗体スクリーニングを行い、さらには投与する製剤の ABO 血液型を直接確認するか、あるいは生食法による迅速クロスマッチが主流となった。特に前者ではこのデータをコンピュータに記録し、最終的な照合作業をコンピュータにて行うコンピュータクロスマッチが一般的となってきた。この場合重要なのは患者、製剤ともに血液型検査が確実になされていることであり、今回の改訂では同一患者の二重チェック、同一検体の二重チェックという、より厳重な血液型検査が推奨され、安全な輸血の実施に寄与することが期待されている。

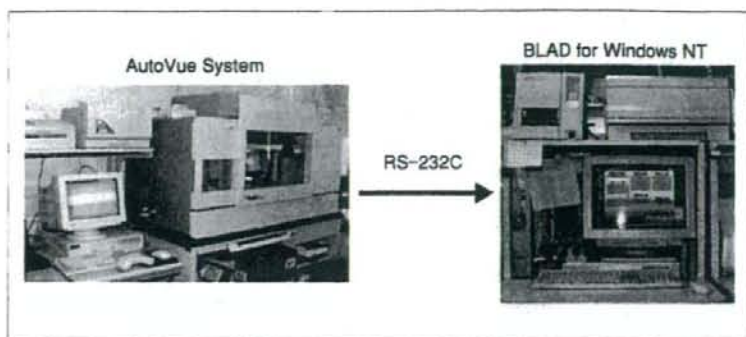


図5 Auto Vueからのデータ転送

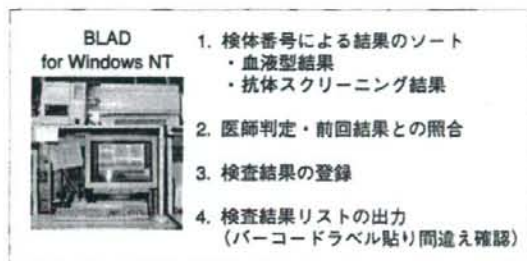


図6 BLADによるデータ取込み

査の自動化を行うとともに輸血業務用コンピューターシステム、検体検査コンピューターシステムを結合させることでより迅速で安全な検査が可能になった。

しかし、頻回輸血患者の血液型確認検査と赤血球製剤の血液型確認検査はABO血液型オモテ検査とRh(D)血液型検査のみでよく、試験管法にて行われていることが多い。そのため、頻回輸血患者検体や赤血球製剤の検査結果照合は人為的に行うためミスを起こす可能性がある。血液型確認用カセットを使用し、頻回輸血患者の交差適合試験用検体の血液型確認検査と赤血球製剤血液型確認検査自動化によるタイプ・アンド・スクリーン法の安全性向上を図るべきである。この過程を自動化することにより、すべての検査工程が機械的処理となり業務負担軽減のみならず、検査および照合の正確性が大幅に向上するが、狭義の交差適合試験を行わないタイプ・アンド・スクリーン・システムやコンピュータークロスマッチでは、事前検査を正確に行うこととその検査情報管理が重要であり、頻回輸血患者検体および赤血球製剤の血液型確認検査を自動化することは、非常に重要かつ有用である。

2. 輸血検査の意味

現在の輸血は原則として必要な成分を必要なだけ輸血する成分輸血であり、全血輸血は極めて限られた場合のみしか行われず、そこで、輸血とはまず、赤血球輸血と考え、その輸血が適合であること、つまり赤血球輸血ができることは何かを考察する必要がある。

現在でも、最も誤解されているのが、同型輸血、異型輸血、不適合輸血とクロスマッチ検査の意味である。まずこれらについてその意味、意義を考察する。

1) 同型輸血、異型輸血、不適合輸血および適合性

同型輸血とは文字通り、同じ血液型の輸血であるが、そもそもヒト赤血球の表面には250～400個の抗原(血液型と考えてよい)が存在している。通常輸血に関係する抗原は周知のとおり、ABO、Rhなど約20数種類に過ぎないとしても同型輸血が輸血ができる必要条件であれば、現実的にそのようなことはありえない。この同型輸血が輸血にとって必要条件であるという誤解が最も問題であり、後に述べるように緊急時の輸血が適切になされない最も大きな要因である。

同型輸血の反対極が異型輸血である。不適合輸血とは異型輸血の中で、溶血反応を惹起し、ABO型不適合輸血のように重篤な病態を呈するものをいう。異型輸血の一部が不適合輸血でありこの2者は同義語ではない。

輸血には造血器疾患に対する場合のような緊急を要しない通常の輸血と、大量出血時などの緊急輸血があるが、日常臨床において通常の輸血は原則として同型輸血を行うことになっているが、こ

れは生物学的に必要な条件ということの意味していない。一方、緊急時に血液型のわからない場合にあっては、O型血を輸血することは広く行われている。つまり、輸血ができることは、ここでは赤血球輸血ができることと理解していただければよいが、輸血を受ける患者が持っている抗体と輸血された赤血球との間で抗原抗体反応が起きなければよいのであり、そのために行うべきこととは患者の持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、赤血球輸血を行うにあたっては同型輸血とは十分条件であって、必要条件ではない。であるからこそ、緊急時にはAB型患者にはすべての輸血が可能であるように、救命第一で異型であっても不適合にはならない輸血を行うことに躊躇すべきではない。

2) クロスマッチ(狭義の交差適合検査)

この項目も誤解が多く、前項で述べた緊急時あるいは救命処置としての輸血が不十分となる要因である。そもそも狭義のクロスマッチとは、乱暴な言い方をすれば血液型のわからない患者と血液型が判明していない輸血血が適合するかどうか検査するものと考えてよい。野戦病院、あるいは大災害のように検査を行う手段がない状態での適合検査と考えてよい。しかし、現在わが国における通常の輸血医療を実施する医療機関では、後に詳しく述べるように輸血検査が行われており、患者血清と輸血する血液を混合して凝集の有無を見る狭義のクロスマッチはほとんどの場合、必ずしも必要とはいえず、クロスマッチとは前項でも検証した適合性を確認するという点からはほとんどの場合、十分条件でしかない。ただし、不規則抗体が存在した場合、それを同定した後適合血を準備するわけであるが、この場合には再確認のために狭義のクロスマッチは必要となる。

3) 抗体の意味

AB型以外のヒト血液中には抗A抗体あるいは抗B抗体または抗A抗体、抗B抗体の両方を有している。この事実は1900年オーストリアの病理学者Landsteinerにより発見され、近代輸血学の世界的な業績となっている。本抗体はIgMであり、補体系の活性化を惹起しやすくいわゆるABO型の不適合輸血では血管内溶血反応により

重篤な副作用を生ずる。

ABO血液型以外の血液型に発生する輸血によって不都合(溶血反応が起こる)な抗体は不規則抗体と称され、これにはRh(D)に対する抗体も含まれ約20種類ある。なかでもRh(D)に対する抗体が最も頻度が高く、このためにRh(D)に関する検査はABO血液型に準ずる形で独立して検査されている。本抗体の大部分はIgGであり、主として脾臓にて赤血球が破壊される血管外溶血が見られる。しかし、臨床上はABO不適合輸血に比してはるかに症状は軽微であり、ABO抗体と不規則抗体ではその取り扱いが大きく異なる。すなわち、通常の輸血では両抗体に対して反応しない赤血球を選択し、確認して輸血がなされるが、緊急時には救命第一として、時に不規則抗体検査は省略されることもある。

ABO抗体と不規則抗体は検査にかかる時間においても明らかに差異がある。ABO抗体は後述するウラ試験にて5分程度で検出されるが、不規則抗体の検査は30~40分必要であり、このため緊急時には不要にもかかわらず実施され、患者に不測の事態を招きかねない。

4. 輸血にとって必須の検査

1) 基本となる検査

患者のもつ可能性がある抗体はABO血液型抗体と不規則抗体である。そのための検査で重要なものが、ABO血液型検査である。ABO血液型検査は赤血球の表面上に存在する型抗原を検査するオモテ試験と、血液中に存在する抗体を調べるウラ検査がある。通常は5分程度で検査は完了する。

輸血や妊娠などによって惹起され、血清中に存在する可能性のある不規則抗体の検査は、O型赤血球より調整された抗体が存在すれば反応する赤血球から成る試薬を用いてスクリーニング検査を行う。スクリーニング検査は30~40分の時間が必要である。患者側の検査は以上であるが、輸血する血液製剤の型(ABOのみでよい)の再確認を必ず実施する必要がある。

患者検体の検査に際して注意すべき点は、1) 検体で最終結論としてはならず、必ず異なる機会に採取した検体を用いた複数の検体で行うと同時に1つの検体につき複数回の検査を行う、2) Rh

(D)検査の型判定はABO血液型と同様に独立して行うが、これも必ず異なる機会に採取した検体を用いる必要がある。血液製剤の型確認はパイロットチューブを検体として行う。

2) 緊急時の検査

緊急輸血時の検査とは患者に対する輸血量が必要であるかの緊急度によって異なり、血液型検査もできず直ちに輸血が必要な場合からある程度余裕があるものまで様々である。主治医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。

そこで、緊急輸血のための緊急度を各々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。検査ができない程の緊急時にはO型を、5ないし10分待てることができれば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。新患であっても、1回目の検査により血液型は判明したら、血液製剤を受け取る際に新たに採血した別の検体を持参し、そこでABO型のオモテ試験による確認をする必要がある。

一方、輸血する赤血球製剤の型の検査も必須で、血液センターから購入時にオモテ試験を行い、表示と内容が一致していることを確認し、確認シールを貼付しておけば緊急時にあわてて確認作業をする必要はない。

輸血検査・機器の進歩が安全な輸血につながるとは限らない

輸血に関する技術的な進歩は、迅速性と、高感度、合理性に基づいた技術により可能になってきており、特に、緊急時の対応への輸血システムに大いに貢献する可能性を秘めている。しかしながら、このような技術的な進歩が必ずしも十分生かされることなく、輸血医療がなされていることが

大いに問題である。緊急時の救命を目指した輸血では、患者の持つ抗体と反応しないことが確認された赤血球を投与することが最も重要である。つまり、このような場合においては必ずしも、同型の赤血球であることにこだわる必要はないのである。

患者がAB型であれば、ABO抗体は患者血液中には存在しない。一方もう1つの重要な不規則抗体はしばしば緊急時には無視しなければならないことがあり、結局緊急時の救命のためのAB型の患者への輸血はO型に限ることなく、すべての赤血球製剤が投与可能である。つまり、万が一の事態になってもAB型の患者では少なくとも、ABO型の不適合に起因する血管内溶血による副作用は存在しえない。

患者の検査は、検体を間違えることなく採取し、バーコードのついた自動機器で検査し自動的に院内のコンピュータシステムに送られ人為的なミスがない状態においても、上述したような輸血検査の意味が十分理解されていないと、AB型患者でさえ、出血死もしくは貧血死する可能性はある。現在最も医療機関に求められていることは、人為的なミスを極力避けるシステムとしての自動機器の導入に加えて、いかなる場合にも対応できるようにそれぞれの型別の赤血球製剤を院内に確保するシステム、すなわち以後の使用の有無にかかわらず、おのおのの医療機関で取り決めた数を下回った場合には、夜間であっても血液センターに発注し、緊急に備えることが求められる。

おわりに

輸血部門における安全管理は、検査をめぐるハードと業務全般のシステムの両面から対応することが求められる。地震などの災害をも予想した機器設備の構築と適切な検査システム、さらには業務システムの構築により安全な輸血につながるものと思われる。

胸部大動脈瘤手術における自己血小板輸血の止血効果

花井 慶子 山本 晃士 菊地 良介 成田 友美 加藤 千秋
柴山 修司 梶田 博史 西脇 公俊 碓水 章彦 上田 裕一
高松 純樹

胸部大動脈瘤手術における自己血小板輸血の止血効果

花井 慶子¹⁾ 山本 晃士¹⁾ 菊地 良介¹⁾ 成田 友美¹⁾ 加藤 千秋¹⁾
 柴山 修司¹⁾ 梶田 博史²⁾ 西脇 公俊²⁾ 碓氷 章彦³⁾ 上田 裕一³⁾
 高松 純樹¹⁾

＜背景・目的＞胸部大動脈瘤に対する大血管置換術では、人工心肺使用時の血液のヘパリン化、および体外循環にともなう血小板数の減少や血小板機能の低下などによって大量出血をきたし、しばしば多量の輸血を必要とする。しかし大動脈瘤患者における出血傾向の原因のひとつとして重要なのは、瘤局所における凝固・線溶系の活性化により凝固異常が起こっているという点である。当院では大動脈瘤の手術において速やかに止血を図るため、手術室で全身麻酔導入後から人工心肺装置作動までの間に血小板アフエーシスを実施して患者の自己血小板を採取し、人工心肺離脱後に患者に輸血するという治療を行ってきた。今回、その止血効果についてレトロスペクティブな検討を行った。＜対象・方法＞胸部大動脈瘤の手術を実施する26名の患者に対して、全身麻酔導入後から人工心肺装置作動までの間に、血液成分分離装置を使用して血小板アフエーシスを実施した。採取した自己血小板15～20単位は人工心肺離脱後に患者に輸血した。血小板アフエーシスを実施しなかった過去の34症例と出血量・同種血液製剤の輸血量を比較、検討した。＜成績＞自己血小板の採取・輸血を実施しなかった症例での出血量は $1,322 \pm 1,498$ ml(平均±標準偏差；以下同様)であり、同種血液製剤の使用量は赤血球製剤 12.8 ± 14.2 単位、新鮮凍結血漿 17.1 ± 20.8 単位、濃厚血小板 13.5 ± 12.2 単位であった。それに対して自己血小板を採取した症例では、出血量が 688 ± 493 ml、同種血液製剤の使用量は赤血球製剤 5.7 ± 7.3 単位、新鮮凍結血漿 8.5 ± 10.8 単位、濃厚血小板 2.7 ± 6.5 単位と、いずれも劇的に減少していた。＜結論＞大動脈瘤手術において患者から自己血小板を採取し、人工心肺離脱直後に輸血して止血を図ることは、出血量・輸血量の大幅な減少に寄与すると考えられた。

キーワード：胸部大動脈瘤、血小板アフエーシス、自己血輸血、大血管置換術、播種性血管内凝固症候群

はじめに

従来、人工心肺を使用する手術の中でも胸部大動脈瘤の手術では特に出血量が多く、大量の輸血を必要とすることが多いとされてきた。それにはいくつかの理由があるが、ひとつは人工心肺使用時の血液のヘパリン化である。人工心肺装置からの離脱後に硫酸プロタミンによってヘパリンの中和が行われるが、その際必ずしも完全にヘパリンの作用が消失したとは言えない場合もあり、出血傾向が遷延することがある。また、体外循環中には血小板数が減少し、血小板機能も低下すると考えられている^{1,2)}。これらの原因により人工心肺を使用する手術では出血量が多くなりやすく、血小板を始めとした多量の輸血が必要になるが、それは患者の予後に悪影響を及ぼす一因となる³⁾。

しかし大動脈瘤患者における出血傾向の原因として

もっとも重要なのは、瘤局所における凝固・線溶系の活性化により、FDPやD-dimerの高値などの凝固異常が起こっているという点であろう^{4,5)}。つまり、瘤内における血液の乱流により微小血栓が形成され、それによってもって線溶系が活性化し、止血栓の脆弱化が起こると考えられる。このため大動脈瘤患者は、線溶亢進を主体としたいわゆるサイレントDICの状態にあると考えられ、手術など身体に大きな侵襲が加わった際にはしばしば止血困難をきたすことになる。このため大動脈瘤の手術中には止血不良を認めることが多く、出血量が増加すると考えられる。その対策としてこれまでも抗線溶剤の投与などが行われ、一定の効果は得られているものの、出血量の増加にともなう希釈性凝固障害を合併すると、大量出血につながる症例もある。

当院では大動脈瘤手術中の出血を最小限に抑える目

1) 名古屋大学医学部附属病院輸血部
 2) 名古屋大学医学部附属病院麻酔科
 3) 名古屋大学医学部附属病院胸部外科

〔受付日：2007年8月27日、受理日：2008年4月3日〕

Table 1 Profiles of patients (Apr. 2005 ~ Mar. 2007)

	Sex male : female	Age	Hemoglobin (g/dl)	Platelet count ($10^3/\mu\text{l}$)	Operation time (min.)	CPB time (min.)
Group A n = 34	23 : 11	69.3 ± 7.7	12.4 ± 1.8	200 ± 6.5	467 ± 150	181 ± 82
Group B n = 26	17 : 09	61.2 ± 14.6	12.4 ± 1.5	221 ± 6.2	446 ± 123	214 ± 58
p value	N.A.	0.01	0.93	0.20	0.57	0.094

Group A: no transfusion with autologous platelet concentrate

Group B: transfusion with autologous platelet concentrate

CPB: cardiopulmonary bypass

All data are presented as the mean ± SD. P-value was evaluated by the t-test.

N.A.: not applicable

的で、手術室での執刀前にアフエーシスによって患者本人から血小板を採取し、術中、人工心肺離脱後のもっとも止血が重要となる局面で自己血小板を輸血するという治療を行ってきた。今回、その止血効果について検討を行った。

対象および方法

検討対象としたのは、A群(自己血小板非採取群)が2005年4月1日から2006年3月31日までの間に胸部大動脈瘤手術を施行され、その際に自己血小板を採取しなかった41名の患者で、B群(自己血小板採取群)は2006年4月1日から2007年3月31日までの間に胸部大動脈瘤手術を施行され、その際に自己血小板を採取した30名の患者である。当院では2006年4月から手術患者自身からの血小板アフエーシスを実施し始めたため、今回の検討はランダム比較検討試験ではなく、あくまでもレトロスペクティブな解析である。対象症例の手術手技をおおむね同様とするため、以下にあげる症例は除外対象とした。胸部大血管以外に冠動脈バイパス術や弁置換術、または腹部など他部位の手術などを同時に施行した症例(A群から3例、B群から4例を除外)。また、手術中に急性大動脈解離を発症した症例、人工心肺離脱後の出血のため再度循環停止をした症例、血管自体の脆弱性が高度なため手術手技が極めて困難であった症例として、A群から4例を検討対象から除外した。それにより比較検討の対象となったのは、A群34例、B群26例である。

対象としたA、B両群の患者背景について比較した(Table 1)。A群、B群の順に、男女比は23:11と17:9。手術実施時の年齢(歳)は69.3 ± 7.7と61.2 ± 14.6 ($p=0.01$)。術前ヘモグロビン値(g/dl)は12.4 ± 1.8と12.4 ± 1.5 ($p=0.93$)。術前血小板数($10^3/\mu\text{l}$)は200 ± 6.5と221 ± 6.2 ($p=0.20$)。手術時間(分)は467 ± 150と446 ± 123 ($p=0.57$)。人工心肺使用時間(分)は181 ± 82と214 ± 58 ($p=0.094$)であった(表記はいずれも平均 ± 標準偏差)。有意差検定にはt検定を用いたが、術

前の検査データ、手術時間、人工心肺使用時間に有意差は見られなかった。手術時の平均年齢はB群のほうが低いが、これはB群には大幅に年齢の低い症例(10代~40代前半;マルファン症候群はなし)が4例含まれていたためであると考えられる。しかしこの4症例では、手術時間、出血量ともにB群の平均以上であり、両群の比較検討に際し問題はないと考えた。大動脈瘤患者はDIC傾向を有することから、術前のFDP値やD-dimer値などDICマーカーの検査結果の有無と異常の程度については詳細に検討した。

採取する血小板単位数は、患者の術前血小板数をもとに15~20単位で決定した。自己血小板を採取する対象としたのは、術前検査で血小板数が $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ 以上ある患者と定めた。これは血小板アフエーシス実施後の患者の血小板数を $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 程度以上に保っておくためである。人工心肺開始前に血小板を採取すると、採取された分、一時的に患者の血小板数は低下するが、血小板数が $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 程度あれば患者の止血能にはほぼ問題ないと考えられる²⁾。採取する血小板の単位数を15~20単位とした場合、自己血小板採取後はA、B両群での平均体重57kgの患者で血小板数が $30 \sim 70 \times 10^3/\mu\text{l}$ 減少すると計算されるため、上記のような採取基準を設けた。

実際の血小板採取は、手術当日、手術室にて全身麻酔の導入後、COMTEC Fresenius HEMO CAREを用いてアフエーシスを行った。血液ルートは、右内頸静脈から挿入された右心カテーテル用のシースを利用してそこから脱血し、末梢静脈を血管確保して返血した。採取時間はおおむね60~70分で平均採取時間は69分、採血流量は約60~70ml/分、処理血液総量は平均5,000ml程度であった。採取した自己血小板の単位数は患者の術前血小板数によっていくらかの変動はあったが、すべての症例で15~20単位であった。採取した血小板は常温にて振とう保存し、人工心肺離脱後、ヘパリンを塩酸プロタミンにて中和した後に患者に輸血した。

Table 2 DIC markers before surgery

	Number and % of patients with DIC marker examined	FDP ($\mu\text{g}/\text{ml}$) D-dimer ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Percentages of patients with elevated DIC marker
Group A n = 34	22/34 65%	6.4 \pm 3.1 11.9 \pm 15.7	FDP: 16% D-dimer: 100%
Group B n = 26	20/26 77%	8.8 \pm 6.0 5.3 \pm 3.8	FDP: 35% D-dimer: 100%

Group A: no transfusion with autologous platelet concentrate
Group B: transfusion with autologous platelet concentrate
The data of FDP and D-dimer are presented as the mean \pm SD.

結 果

1) 2 群間での DIC マーカー検査値の比較 (Table 2)

術前に DIC マーカー (FDP, D-dimer) の検査が施行されていた症例の割合は, A 群 (自己血小板非採取群) で 65%, B 群 (自己血小板採取群) で 77% であった。FDP 値については著明な上昇例は少なく, 異常値を認めた症例の割合は A 群で 16%, B 群で 35% であった (A 群: $6.4 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{ml}$; B 群: $8.8 \pm 6.0 \mu\text{g}/\text{ml}$)。また D-dimer 値については, 顕著な上昇ではないものの両群とも検査が行われていた全例に異常値が認められた (A 群: $11.9 \pm 15.7 \mu\text{g}/\text{ml}$; B 群: $5.3 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{ml}$)。この結果は, 大動脈瘤における凝固線溶異常が二次線溶の亢進を主体としたものである, という事実の裏づけになると考えられた。

2) 2 群間でのガーゼ出血量 (セルセーバー回収血を含まない) の比較 (Fig. 1)

A 群 (自己血小板非採取群) の術中ガーゼ出血量は $1,322 \pm 1,198 \text{ml}$ であった。一方, B 群 (自己血小板採取群) の術中ガーゼ出血量は $688 \pm 493 \text{ml}$ ($p = 0.043$) で, A 群に比べて平均で約 50% 減少していた。

3) 2 群間での同種血液製剤使用量の比較 (Fig. 2)

A 群 (自己血小板非採取群) の同種血液製剤の平均使用量は, それぞれ赤血球製剤 12.8 ± 14.2 単位, 新鮮凍結血漿 17.1 ± 20.8 単位, 濃厚血小板 13.5 ± 12.2 単位であった。それに対して B 群 (自己血小板採取群) の同種血液製剤の平均使用量は, 赤血球製剤 5.7 ± 7.3 単位 (約 55% 減少; $p = 0.015$), 新鮮凍結血漿 8.5 ± 10.8 単位 (約 50% 減少; $p = 0.044$), 濃厚血小板 2.7 ± 6.5 単位 (約 80% 減少; $p = 0.00005$) で, A 群に比べて大幅に減少していた。なお, 自己血小板も含めた B 群の血小板輸血総単位数は 17.3 ± 6.0 単位であった。

考 察

従来, 当院での胸部大動脈瘤手術では人工心肺離脱後に同種血小板製剤を輸血して止血をはかっていたが, 良好な止血を得られないことが多く, 出血量が増え,

Blood loss

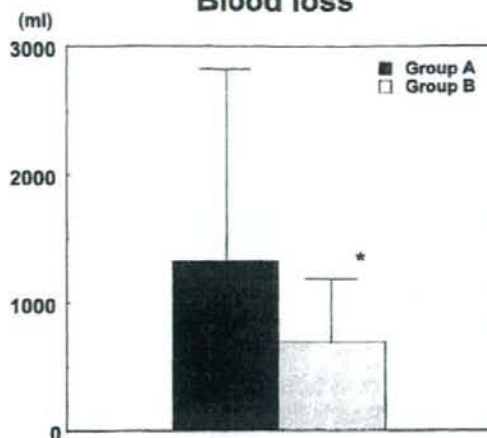


Fig. 1 Volume of blood loss during aneurysm surgery. Group A: no transfusion with autologous platelet concentrate; Group B: transfusion with autologous platelet concentrate. The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ (by *t*-test).

Transfusion volume

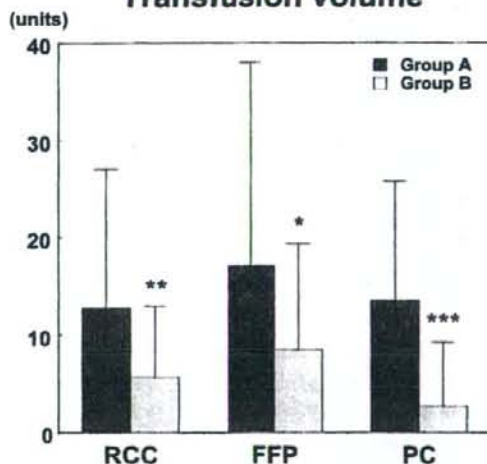


Fig. 2 Transfusion volume during aneurysm surgery. Group A: no transfusion with autologous platelet concentrate; Group B: transfusion with autologous platelet concentrate. Two units of RCC (red cell concentrate): 280ml; 5 units of FFP (fresh frozen plasma): 450ml; 10 units of PC (platelet concentrate): 2×10^{11} . The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.02$; *** $p < 0.0001$ (by Mann-Whitney test).

多量の輸血を必要としていた。今回, 術直前に患者から自己血小板を採取して人工心肺離脱後に輸血することにより, 非常に良好な止血が得られた。その理由として, 以下の2点が考えられる。

①自己の血小板であるため, 献血で得られた他人の

血小板に比べ止血効果が高い。これはおそらく免疫学的な適合性の強さによるものと考えられる。

②採取から投与までの時間が同種血液製剤に比べ非常に短い(平均3時間程度)ため、血小板機能がよく保たれていて止血効果が高い。(これに対して同種血液製剤は、採取から最短で1日、最長で72時間経過してから使用される)。実際に、血小板の凝集能が経時的に低下していくことが示されており¹⁰⁾、採取されてからの時間が短いほど機能が低いと考えられる。

大動脈瘤手術の際は人工心肺を使用して体外循環を行うが、それにより血小板数は減少し、血小板機能も低下すると言われている¹¹⁾。体外循環開始前に血小板アフェレーシスを行うことにより、機能が十分保たれた血小板を採取できると考えられる。大動脈瘤の術中でもっとも重要な止血のポイントである人工心肺離脱直後に、新鮮で機能の高い自己血小板を輸血することで、一次止血として強固な止血栓をつくり、止血不良を改善させようというのが、今回の検討のねらいである。

体外循環中は血液をヘパリン化して管理するが、人工心肺離脱後にはそのヘパリンの作用を硫酸プロタミンにて中和させ、凝固能を回復させる。ヘパリンの中和がなされたかどうかは手術室でACT検査(ヘモクロン)により評価されるが、血液凝固学的にはこの点に問題があると思われる。ACT検査は全血を用いて行える簡便な検査で便利ではあるが、ヘパリンが十分効いている場合にのみ延長を認める検査であり、ヘパリンの作用が減弱すると正常化してしまう。つまりヘパリンの作用が弱いながら残っていてもACT値は正常値となるので、まだ出血傾向があるにもかかわらずヘパリンの作用は消えたと誤解しがちであるということである。本来、ヘパリン作用の消失はAPTT値測定により確認すべきであるが、手術室では行えず、検査に20~30分を要するため、実際には行われていない。以上のような理由からも、人工心肺離脱後しばらくはヘパリンの作用が残存し出血量が多くなると考えられる。また、硫酸プロタミンの過剰投与は血小板機能を低下させてしまい、かえって止血が悪くなるため、その投与量にも十分注意が必要である。

さて大動脈瘤患者における凝固線溶異常についてであるが、はじめにも書いた通り、瘤内での微小血栓形成にともなう「線溶亢進」がその本態と考えられる。したがっていわゆる典型的なDIC患者に見られるような自然出血はなく、血管傷害部位における止血栓の脆弱化により止血が不完全となって起こる出血傾向を認める¹²⁾。一方、動脈瘤の形成および進展自体にも動脈壁局所における線溶系因子の発現亢進が存在するとの報告があり^{13)~15)}、やはり動脈瘤患者では局所的かつ全身

的な線溶亢進があると考えられるべきであろう。今回の検討結果から、術中の止血においてもっとも重要な人工心肺離脱直後という局面で自己血小板輸血により一次止血の強化をはかり、すみやかに止血を得ることがoozingのような出血の遷延を回避し、ひいては出血量・輸血量の増加を防ぐことにつながったと考えられる。

心臓外科手術における自己血小板採取およびその輸血の試みについては今までにもいくつか報告があるが^{16)~19)}、出血量の軽減に寄与したというものと、寄与しなかったというものの両者があり、議論が分かれている。しかしここで重要なのは、解析の対象を弁置換術や冠血管バイパス術などを含む心臓外科手術症例すべてに広げてしまえば、自己血小板採取の真の意義が弱まってしまうという点である¹⁶⁾。自己血小板採取については、病態学的にDIC傾向を内包し止血不全をきたしやすい大動脈瘤症例にしほった適応、および効果の解析が必要であると考えられ、事実、そのような解析では自己血小板採取の有用性が報告されている¹⁷⁾。

今回のレトロスペクティブな解析では、自己血小板採取群(B群)は2006年4月以降の比較的最近の手術症例ばかりである。これは当院で自己血小板採取を行える体制が整ったのがちょうどこの時期に当たっているためであるが、それ以降は実施可能な大動脈瘤手術症例に対してはすべてに自己血小板採取を行ってきている。実際にはこの間、輸血部医師が大動脈瘤患者におけるDIC傾向と止血不全について胸部外科の医師たちに情報提供を行っており、術者が術前から潜在的な出血傾向に対する心構えをもてたことも、出血量・輸血量の軽減につながった可能性がある。

リスク&ベネフィットの観点から考察してみると、手術室にて全身麻酔導入後に麻酔薬による循環動態管理のもとでアフェレーシスを行うので、安全に自己血小板を採取できる。コスト面を考慮しても、同種血小板製剤15~20単位分は10~15万円の購入費を要するのに対し、自己血小板採取はアフェレーシス施行により保険点数として9,850点が請求でき、血小板採取キット代としての約3万円を差し引いても、病院にとってかなりの収益となる。

最後に、同種血小板製剤を輸血しないこと、さらに、出血量が減って総輸血量も減少したことにより、感染症を始めとした輸血副作用の可能性が低下し、安全性も向上したと考えられる。もちろん、血液製剤の使用削減に寄与できたことは言うまでもない。

結 語

DIC傾向を有し、しばしば止血困難をきたして大量輸血を要する胸部大動脈瘤手術において、手術直前に患者から自己血小板を採取して人工心肺離脱後に輸血

することにより、出血量・輸血量を大幅に減少させることができた。これにより、患者の予後の改善につながる事が期待されるだけでなく、血液製剤の使用削減にも寄与できると考えられる。

文 献

- Murthi EW, Belcher PR, Rao JN, et al: The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 120: 538—543, 2000.
- 亀井政孝, 宮田茂樹: 人工心臓と血小板. *日血栓止血誌.* 12: 119—125, 2001.
- Spiess BD, Royston D, Levy JH, et al: Platelet transfusions during coronary artery bypass graft surgery are associated with serious adverse outcomes. *Transfusion.* 44: 1143—1148, 2004.
- Levi M, ten Cate H: Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 341: 586—592, 1999.
- Aboulaia DM, Aboulaia ED: Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Vasc Surg.* 10: 396—405, 1996.
- Yamazumi K, Ojima M, Okumura H, et al: An activated state of blood coagulation and fibrinolysis in patients with abdominal aortic aneurysm. *Am J Surg.* 175: 297—301, 1998.
- Hardy J-F: Endpoints in clinical trials on transfusion requirements: the need for a structured approach. *Transfusion.* 45 (S1): 9S—13S, 2005.
- Rock G, Neurath D, Cober N, et al: Seven-day storage of random donor PLT concentrates. *Transfusion.* 43: 1371—1377, 2003.
- Yuasa T, Ohto H, Yasunaga R, et al: Improved extension of platelet storage in a polyolefin container with higher oxygen permeability. *Br J Haematol.* 126: 153—159, 2004.
- Schneiderman J, Bordin GM, Engellberg I, et al: Expression of fibrinolytic genes in atherosclerotic abdominal aortic aneurysm wall. *Am Soc Clin Invest.* 96: 639—645, 1995.
- Reilly JM: Plasminogen activators in abdominal aortic aneurysmal disease. *Ann N Y Acad Sci.* 800: 151—156, 1996.
- Schneiderman J, Bordin GM, Adar R, et al: Patterns of expression of fibrinolytic genes and matrix metalloproteinase-9 in dissecting aortic aneurysms. *Am J Pathol.* 152: 703—710, 1998.
- Deng GG, Martin-McNulty B, Sukovich DA, et al: Urokinase-type plasminogen activator plays a critical role in angiotensin II-induced abdominal aortic aneurysm. *Circ Res.* 92: 510—517, 2003.
- Del Rossi AJ, Cernaianu AC, Vertress RA, et al: Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 100: 281—286, 1990.
- 坂本久浩: 外科領域における血小板輸血と自己血小板採取. *日輸血会誌.* 41: 560—563, 1995.
- Menges T, Welters I, Wagner R-M, et al: The influence of acute preoperative plasmapheresis on coagulation tests, fibrinolysis, blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg.* 11: 557—563, 1997.
- Kashima I, Ueda T, Shimizu H, et al: Efficacy of autologous platelet-rich plasma in thoracic aortic aneurysm surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 48: 708—712, 2000.
- Ford SM, Unsworth-White MJ, Aziz T, et al: Platelet pheresis is not a useful adjunct to blood-sparing strategies in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 16: 321—329, 2002.
- Safwat AM, Bush R, Prevec W, et al: Intraoperative use of platelet-plasmapheresis in vascular surgery. *J Clin Anesth.* 14: 10—14, 2002.

EFFICACY OF AUTOLOGOUS FRESH PLATELET CONCENTRATE HARVESTED BY PLASMAPHERESIS IN THORACIC AORTIC ANEURYSM SURGERY

Keiko Hanai¹⁾, Koji Yamamoto¹⁾, Ryosuke Kikuchi¹⁾, Tomomi Narita¹⁾, Chiaki Kato¹⁾, Shuji Shibayama¹⁾, Hiroshi Kajita²⁾, Kimitoshi Nishiwaki²⁾, Akihiko Usui³⁾, Yuichi Ueda³⁾ and Junki Takamatsu¹⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

²⁾Department of Anesthesia, Nagoya University Hospital

³⁾Department of Thoracic Surgery, Nagoya University Hospital

Abstract:

Background: Some operations for thoracic aortic aneurysm (TAA) have been accompanied by massive bleeding and often required large amounts of blood transfusion. This may be, in part, due to local disseminated intravascular coagulation, including hyperfibrinolysis (e.g., elevated FDP and D-dimer) in patients with aneurysms. Although autologous fresh platelet-rich plasma has been suggested to contribute to a reduction in blood transfusion in cardiac surgery, its clinical significance appears controversial. This study examined the efficacy of autologous fresh platelet concentrate (PC) in patients undergoing aortic replacement surgery.

Patients and Methods: We retrospectively evaluated several parameters, including volume of blood loss and amounts of blood transfusion in 60 TAA patients (26 of autologous PC transfusion and 34 controls) from April 2005 to March 2007. Background and characteristics of TAA patients were not significantly different between two groups. Harvest of autologous PC by plasmapheresis was started just after induction of anesthesia. Approximate $3.0\sim 4.0 \times 10^{11}$ autologous platelets were transfused to patients following neutralization of heparin after completing cardiopulmonary bypass.

Results: We observed significant reduction of blood loss and of blood transfusion in TAA patients who were transfused with autologous platelets. For example, the amount of red blood cell transfusion was 5.7 ± 7.3 units in the autologous PC group vs. 12.8 ± 14.2 units in the control group. The transfusion units of fresh frozen plasma (8.5 ± 10.8 vs. 17.1 ± 20.8) and allogenic PC (2.7 ± 6.5 vs. 13.5 ± 12.2) also significantly decreased in autologous PC group. Volume of blood loss during operation was dramatically reduced in the autologous PC group against control group (mean: 688 ml vs. 1,322 ml).

Conclusion: Transfusion of autologous fresh PC was effective in producing a significant reduction of blood loss and blood transfusion in TAA surgery, and would thus contribute to better prognosis in TAA patients. Harvest of autologous PC by apheresis could be performed safely and is recommended for TAA surgery.

Keywords:

thoracic aortic aneurysm, platelet plasmapheresis, autologous blood transfusion, aortic replacement surgery, disseminated intravascular coagulation

肝臓移植手術における輸血量減少に貢献した凝固学的治療

山本 晃士¹⁾ 菊地 良介¹⁾ 花井 慶子¹⁾ 成田 友美¹⁾ 加藤 千秋¹⁾
 柴山 修司¹⁾ 中村 太郎²⁾ 藤本 康弘³⁾ 木内 哲也²⁾ 高松 純樹¹⁾

＜背景・目的＞肝臓移植術を受けるレシピエントには肝機能が極度に低下した例が多く、血小板減少に加え凝固障害を合併しており、しばしば大量出血をきたす。当院では肝臓移植術中に血液凝固能を評価するとともに、凝固能低下が進行した際の輸血治療について検討した。＜対象・方法＞対象は2003年から2005年にかけて行った肝臓移植術31例。術前および肝臓摘出時、門脈血流再開時、門脈血流再開4時間後、10時間後、16時間後および24時間後の4ポイントで血液凝固検査を行い、凝固能低下の程度と出血量の相関について検討した。著明な凝固能低下を認めた場合にはフィブリノゲン製剤を投与し、出血量および輸血量の変化について検討した。＜結果＞術中もともと減少幅の大きかったのはフィブリノゲン値で、門脈血流再開時に最低値(82±49mg/dl)を示した。術中出血量が5l以上の群と5l未満の群では、肝臓摘出～門脈血流再開4時間後のフィブリノゲン値に有意差を認め、前者では最低フィブリノゲン値が75mg/dl未満であった。術中の最低フィブリノゲン値が75mg/dl未満の群と75mg/dl以上の群で門脈血流再開2時間後までの出血量を比較すると、後者において有意に出血量が少なかった。術中にフィブリノゲン値100mg/dlを維持するようフィブリノゲン製剤を投与したところ、出血量は約30%減少し、輸血量も大幅に減らすことができた(平均で赤血球製剤20%減、新鮮凍結血漿50%減、血小板製剤60%減)。＜考察＞肝臓移植術中にはフィブリノゲン値100mg/dlを維持するようフィブリノゲン製剤を投与することにより、出血量および輸血量を大幅に減少させようと考えられた。

キーワード：肝臓移植術、大量出血、凝固障害、低フィブリノゲン血症、輸血量

第55回日本輸血・細胞治療学会総会報告論文

緒 言

我が国での肝臓移植手術はすでに4,700例を超え、生存率も70%を上回っているが、術中の大量出血は患者の予後に大きく影響すると考えられ¹⁾、その対策が望まれている。肝臓移植術を受けるレシピエントには肝機能が極度に悪化した例が多く、血小板減少に加え高度な凝固能低下を合併しており、10リットル以上の大量出血をきたすことも多い。すなわち肝臓移植は、ほとんどすべての凝固因子を産生している肝臓の不全状態に対する外科治療であり、凝固不全→大量出血→凝固因子の喪失→凝固不全の悪化→止血不能→さらなる大量出血、という悪循環に陥りやすい。肝臓移植術中の大量出血・止血困難時には従来、赤血球製剤および新鮮凍結血漿の投与、さらには適宜血小板輸血が行われてきたが、それらの治療による止血効果は必ずしも

よいとは言えなかった。特に凝固因子の補充は新鮮凍結血漿によって行われているわけであるが、その補充効果は非常に乏しく、すみやかな止血を得られる血中レベルを達成できているとは言いがたい。さらに、術中におけるこれらの輸血治療が客観的な止血能の指標(血液凝固検査値)をもとに行われているケースは非常に少なく、術者と麻酔科医の主観的な判断に基づくものであると言えよう。このような状況を鑑み、当院では肝臓移植術中に適宜血液凝固検査を行って止血凝固能を客観的に評価するとともに、大量出血をきたして凝固能低下が進行した際、すみやかな止血を得るために有効な輸血治療について検討したので報告する。

対象および方法

検討対象としたのは、2003年から2005年にかけて行っ

1) 名古屋大学医学部附属病院輸血部

2) 名古屋大学医学部附属病院移植・内分泌外科

3) 三菱京都病院消化器外科

〔受付日：2008年2月20日、受理日：2008年6月17日〕

Table 1 Patients profile (1) in liver transplantation (2003 ~ 2005)

No.	Sex	Age	BW	Recipient blood type	Donor blood type	Graft volume (g)	Diagnosis	Markers of hepatic injury				Data of Hb, Plt. and coagulation					Total body fluid (ml)
								T-Bil	GOT	GPT	LDH	Hb	Plt ($\times 10^9$)	PT-INR	APTT (%)	Fib (mg/dl)	
1	M	49	87	A +	A +	1,506	HCV-LC	3.3	42	33	342	8.1	43	1.75	54.4	81	6,960
2	M	58	60	O +	B +	532	HCV-LC	28.7	40	19	150	7.1	40	2.19	46.6	135	4,800
3	M	52	67	O +	O +	632	HBV-LC	2.5	32	34	177	8.2	17	2.07	53.9	65	5,360
4	F	56	46	O +	AB +	707	PBC	11.6	182	80	176	8.7	61	1.33	73.6	218	3,220
5	M	60	62	A +	A +	710	HCV-HCC	2	78	49	171	11.4	53	1.57	58.9	83	4,960
6	M	52	58	A +	A +	712	HBV-HCC	2	57	43	274	12.2	25	1.6	65.1	119	4,640
7	M	59	76	O +	O +	670	HCC	1.1	62	37	248	12.5	86	1.18	83.9	253	6,080
8	M	62	53	O +	O +	596	HCV-LC	4.3	59	32	166	8.9	33	2.1	53.5	103	3,710
9	F	58	57	A +	A +	665	HCV-HCC	5.1	65	39	294	11.6	30	1.98	52.9	105	3,990
10	M	61	51	A +	A +	713	HBV-HCC	4.3	16	29	142	8	16	2.42	36.9	61	4,080
11	F	55	56	A +	A +	900	HCV-LC	22.3	60	31	266	8.5	21	2.41	43	33	3,920
12	M	57	58	B +	B +	656	HCV-HCC	18.5	75	44	232	8.4	52	2.83	16.6	81	4,640
13	F	49	73	O +	O +	744	HBV-LC	2.9	39	26	175	7.5	21	2.15	35	57	5,110
14	M	56	78	A +	O +	734	HBV-HCC	1.3	41	30	161	12	119	1.15	73.4	376	6,240
15	F	58	58	B +	B +	548	HCV-HCC	3.8	29	12	178	6.7	30	1.84	44.5	58	4,060
16	F	39	38	B +	B +	417	Amyloidosis	0.4	29	47	190	8.4	250	1.32	96.1	241	2,660
17	M	59	71	A +	A +	840	HBV-HCC	2.5	100	29	195	11.3	67	1.81	55.8	121	5,680
18	F	58	51	A +	B +	650	HCV-LC	3.6	18	10	160	7.8	58	1.33	63.4	175	3,570
19	F	56	47	A +	A +	748	Fulminant hepatitis	3.9	7,172	8,844	6,424	13.4	10	5.66	57.8	170	3,290
20	F	53	45	B +	B +	679	Fulminant hepatitis	4.6	1,976	1,630	1,093	11.3	70	1.94	60.3	139	3,150
21	M	56	59	B +	B +	614	Fulminant hepatitis	31.6	146	141	662	10.8	78	1.66	61.5	182	4,720
22	F	46	71	O +	O +	772	PBC	13.2	73	24	164	9.2	143	1.44	56.7	187	4,970
23	M	55	87	A +	A +	614	HCC	4.4	34	25	253	11.5	85	1.4	61.7	201	6,960
24	M	57	55	A +	O +	574	HBV-HCC	0.7	15	28	141	9.6	36	1.18	78.5	280	4,400
25	M	51	65	O +	B +	524	HBV-HCC	1.7	35	24	208	13	51	1.21	73.8	182	5,200
26	M	61	79	A +	A +	574	HBV-HCC	3.2	29	25	172	12.1	36	1.69	63.9	117	6,320
27	M	49	56	B +	B +	504	Hepatic failure	41.7	90	81	251	9.6	307	1.94	59.4	131	4,180
28	F	29	58	A +	A +	586	PBC	14.5	184	120	175	11.3	319	1.01	90.2	624	4,060
29	F	49	56	O +	O +	674	PBC	15.6	182	86	157	7.9	184	1.33	60.5	382	3,920
30	M	40	75	A +	AB +	588	HBV-LC	5.2	46	30	256	10	29	2.32	46.8	103	6,000
31	M	48	70	AB +	B +	482	HCV-HCC	2	47	40	180	14	46	1.39	79.7	168	5,600

All patients except No.1 were transplanted from living donors. No.1 ~ 15: Blood loss > 5,000ml; No.16 ~ 31: Blood loss < 5,000ml/

Hatched boxes: incompatible; ABO-blood transplantation; All laboratory data were examined just before surgery.

BW: body weight (kg); LC: liver cirrhosis; HCC: hepatocellular carcinoma; PBC: primary biliary cirrhosis; Plt: platelet; Fib: fibrinogen

した肝臓移植術 31 例である。全 31 例のプロフィールおよび術前の検査値を Table 1 に示す。肝臓移植術においてもっとも出血量が多くなるのは、病的肝（レシピエントの肝）を摘出して移植肝を植え込む（肝静脈および門脈を吻合し、門脈血流を再開する）までの間であり、この間に大量出血が起こると凝固因子が喪失し、門脈血流再開後も出血傾向が持続してさらなる大量出血をまねくこととなる。そこで術中の血液凝固能を経時的に評価するため、術前および肝臓摘出時、門脈血流再開時、門脈血流再開 4 時間後、10 時間後、16 時間後、24 時間後にそれぞれ、術中の迅速検査が可能である血小板数、PT、APTT、フィブリノゲン値を測定し、術中の凝固能低下の実態および出血量との相関について検討した。また、著明な凝固能低下を認めた場合にはフィブリノゲン製剤（フィブリノゲン-HT[®]）を投与し、出血量および輸血量の変化について検討した。

結 果

対象とした肝臓移植術全例を通じて、手術開始から門脈血流再開 24 時間後までの間にもっとも減少幅の大きかった検査値はフィブリノゲン値であった。術前のフィブリノゲン値は $173 \pm 124 \text{ mg/dl}$ (平均 \pm 標準偏差) であったが、門脈血流再開時には $82 \pm 49 \text{ mg/dl}$ と手術を通して最低値を示し、術前値との比較で有意差 ($p < 0.05$) を認めた。血小板数、PT、APTT 値には有意な変化を認めなかった。

また、術中出血量が 5,000ml 以上の群 ($n = 15$) と 5,000ml 未満の群 ($n = 16$) で凝固検査値を比較したところ、病的肝摘出後～門脈血流再開 4 時間後までのフィブリノゲン値に有意差 ($p < 0.05$) を認め、5,000ml 以上の群ではフィブリノゲン最低値の平均が 75 mg/dl 未満であった (Fig. 1)。

さらに、術中の最低フィブリノゲン値が 75 mg/dl 未満の群 ($n = 15$) と 75 mg/dl 以上の群 ($n = 16$) で門

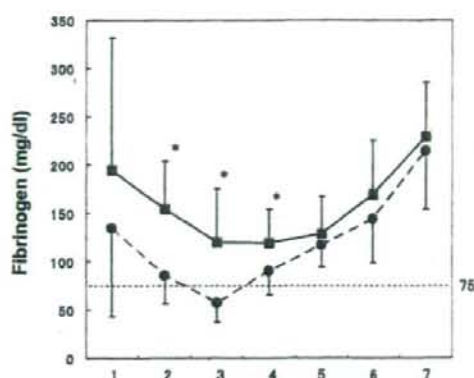


Fig. 1 Time course of fibrinogen level in patients with liver transplantation. 1: before surgery; 2: at removal of the liver; 3: at the beginning of re-establishment of portal circulation; 4: at 1 hours after re-establishment of portal circulation; 5: at 10 hours after re-establishment of portal circulation; 6: at 16 hours after re-establishment of portal circulation; 7: at 24 hours after re-establishment of portal circulation. ■ (—): Patients with a blood loss of < 5,000 ml during surgery ($n = 16$); ● (---): Patients with a blood loss of > 5,000 ml during surgery ($n = 15$). The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ by the unpaired t -test.

脈血流再開 2 時間後までの経時的な出血量を比較してみると、門脈血流再開時から 1 時間後までの出血量は平均で $1,849 \pm 2,276$ ml vs. 328 ± 426 ml (平均 \pm 標準偏差; $p < 0.01$)、門脈血流再開 1 時間後から 2 時間後までの出血量は平均で $1,256 \pm 1,257$ ml vs. 309 ± 462 ml ($p < 0.01$) と、最低フィブリノゲン値が 75 mg/dl 以上の群において有意に出血量が少なかった (Fig. 2)。

以上の結果をもとに当院では 2005 年 8 月以降、肝臓移植術中に出血の状況をみながら適宜血液凝固検査を行うこととした。特に、病的肝摘出後から移植肝の植え込みを終了して門脈血流の再開 2~4 時間後までの間にフィブリノゲン値が 100 mg/dl を下回るか、早晩下回ると予想された場合には、フィブリノゲン製剤 (1 回 2~3g) を投与してフィブリノゲン値を 150 mg/dl 以上に保つよう治療を行った。フィブリノゲン製剤の投与量は 2~12g で、1 症例あたりの平均投与量は 5.7 g であった。

フィブリノゲン製剤投与による治療は、肝臓移植術中の出血量および輸血量にどのような変化をもたらしたのであろうか。フィブリノゲン製剤投与群 (2005 年 8 月~2006 年 12 月の全 10 例) と非投与群 (2004 年~2005 年 7 月の全 14 例) の術中出血量および輸血量を比較した (Fig. 3)。全 24 例のプロフィールおよび術前の検査値を Table 2 に示す。フィブリノゲン製剤非投与群における出血量が $9,164 \pm 6,781$ ml (平均 \pm 標準偏差)

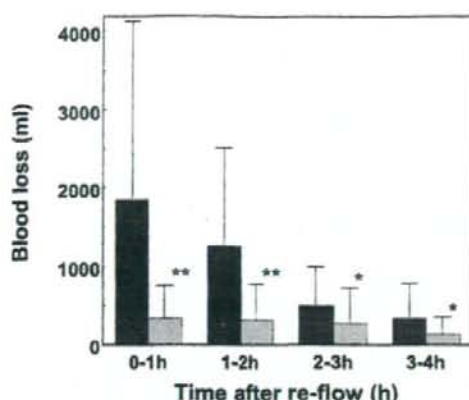


Fig. 2 Volume of blood loss after re-establishment of portal circulation in patients with liver transplantation. Closed bar: Patients with the lowest level of fibrinogen of < 75 mg/dl during surgery ($n = 15$); hatched bar: Patients with the lowest level of fibrinogen of > 75 mg/dl during surgery ($n = 16$). The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ by the unpaired t -test.

であったのに対し、フィブリノゲン製剤投与群では $6,314 \pm 2,239$ ml と平均で 30% ほどの減少を認めた ($p = 0.21$)。輸血量では、赤血球製剤が 22.8 ± 13.6 vs. 18.4 ± 10.9 単位と平均で約 20% 減少 ($p = 0.40$)、新鮮凍結血漿が 35.4 ± 24.6 vs. 19.0 ± 17.9 と約 46% 減少 ($p = 0.079$)、血小板製剤が 30.0 ± 10.9 vs. 10.0 ± 8.7 単位と約 67% 減少 ($p = 0.00005$) と、いずれも大幅な減少を認めた。2 群間の血液製剤使用額は平均でそれぞれ約 60 万円と 33 万円であり、フィブリノゲン製剤投与群で 45% の経費削減効果を認めた。

考 察

肝臓移植術は技術的に大きな侵襲をとまうだけでなく、凝固因子の産生源を置換する手術であるため、常に大量出血の危険にさらされている。しかし従来、肝臓移植術中の大量出血時に血液凝固検査が行われることはきわめて稀で、濃厚赤血球製剤および新鮮凍結血漿がやみくもに投与されてきた。だがそのような輸血治療では良好な止血は得られておらず、止血を主眼においた輸血治療はなされてこなかったと言えよう。

今回の検討で、肝臓移植術中に出血量が増加して循環血液量に匹敵するほどになると、血中フィブリノゲン値が著明に低下することが明らかとなった。循環血液量に相当するほどの大量出血が起こった場合には、血小板や凝固因子の漏出により希釈性凝固障害の状態に陥りやすい。なかでもいち早く止血可能域を下回るのはフィブリノゲンであることがわかっている³。すなわち、血小板や多くの凝固因子の止血可能最低レベル

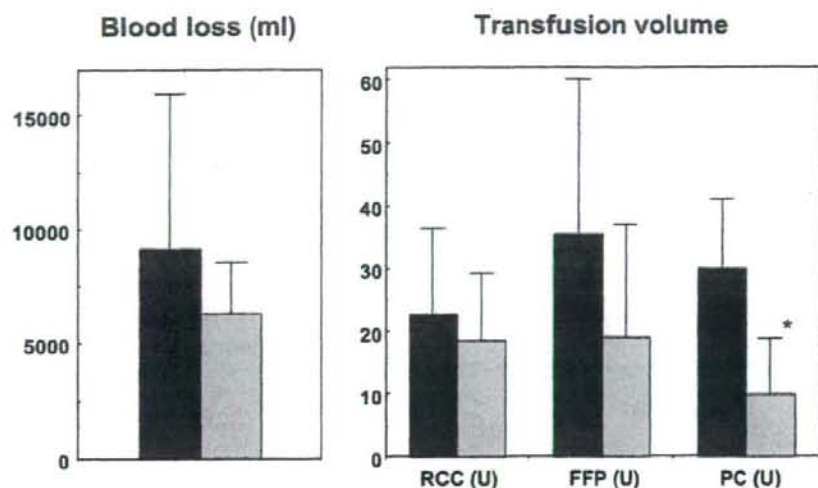


Fig. 3 Volume of blood loss and transfusion during surgery in patients with liver transplantation. Closed bar: Patients who were not given fibrinogen during surgery (n = 14); hatched bar: Patients who were given fibrinogen during surgery (n = 10). The data are presented as the mean \pm SD. *p < 0.05 by the t-test.

Table 2 Patients profile (2) in liver transplantation (2004 ~ 2006)

No.	Sex	Age	BW	Recipient blood type	Donor blood type	Graft volume (g)	Diagnosis	Markers of hepatic injury				Data of Hb, Plt and coagulation					Total body fluid (ml)
								T-Bil	GOT	GPT	LDH	Hb	Plt ($\times 10^9$)	PT-INR	APTT (%)	Fib (mg/dl)	
1	M	58	60	O +	B +	532	HCV-LC	28.7	40	19	150	7.1	40	2.19	46.6	135	4.800
2	F	56	46	O +	AB +	707	PBC	11.6	182	80	176	8.7	61	1.33	73.6	218	3.220
3	M	60	62	A +	A +	710	HCV-HCC	2	78	49	171	11.4	53	1.57	58.9	83	4.960
4	F	58	51	A +	B +	650	HCV-LC	3.6	18	10	160	7.8	58	1.33	63.4	175	3.570
5	F	53	45	B +	B +	679	Fulminant hepatitis	4.6	1,976	1,630	1,093	11.3	70	1.94	60.3	139	3.150
6	M	52	58	A +	A +	712	HBV-HCC	2	57	43	274	12.2	25	1.6	65.1	119	4.640
7	M	59	76	O +	O +	670	HCC	1.1	62	37	248	12.5	86	1.18	83.9	253	6.080
8	F	55	56	A +	A +	900	HCV-LC	22.3	60	31	266	8.5	21	2.41	43	33	3.920
9	M	51	65	O +	B +	524	HBV-HCC	1.7	35	24	208	13	51	1.21	73.8	182	5.200
10	F	49	73	O +	O +	744	HBV-LC	2.9	39	26	175	7.5	21	2.45	35	57	5.110
11	M	56	78	A +	O +	734	HBV-HCC	1.3	41	20	161	12	119	1.15	73.4	376	6.240
12	F	58	58	B +	B +	548	HCV-HCC	3.8	29	12	178	6.7	30	1.81	44.5	58	4.060
13	M	10	75	A +	AB +	388	HBV-LC	5.2	46	30	256	10	29	2.32	46.8	103	6.000
14	M	58	54	B +	B +	634	HCV-HCC	1.8	74	42	285	11.7	52	1.29	66.7	148	4.320
15	M	59	77	A +	O +	536	HCV-LC	1.5	142	141	209	13.7	134	0.96	36.5	191	6.160
16	F	58	50	A +	A +	620	Hepatic failure	28.3	91	49	222	8.1	49	2.18	38.1	95	3.500
17	M	58	70	O +	O +	852	HCV-LC	1.1	90	27	306	11.1	102	1.18	88.5	165	5.600
18	F	50	56	A +	A +	695	HBV-LC	4.7	75	29	178	7.5	33	2.57	43.3	75	3.920
19	F	38	55	A +	A +	1,364	Alcoholic LC	2.9	47	27	278	9.5	31	1.37	60.1	208	3.850
20	F	61	41	A +	A +	587	HCV-LC	2.4	77	43	320	11.8	56	1.31	70.1	175	2.870
21	M	31	56	A +	A +	618	PBC	16.5	150	56	331	8.1	673	1.37	67	429	4.480
22	M	63	51	A +	O +	500	Fulminant hepatitis	32.2	199	75	559	6.1	32	1.16	45.7	132	4.320
23	M	19	67	O +	O +	1,382	HCV-HCC, PIA	8.7	59	29	291	8.3	41	1.89	22.9	86	5.360
24	F	49	53	A +	A +	420	PBC	8.3	80	79	201	7	90	1.59	46.2	189	3.710

All patients (except No.19 and No.23) were transplanted from living donors.

No.1 ~ 14: Patients not treated with fibrinogen product; No.15 ~ 24: Patients treated with fibrinogen product

Hatched boxes: incompatible ABO-blood transplantation; All laboratory data were examined just before surgery.

BW: body weight (kg); LC: liver cirrhosis; HCC: hepatocellular carcinoma; PBC: primary biliary cirrhosis; PIA: hemophilia A; Plt: platelet; Fib: fibrinogen

が正常値の20%であるのに対し、フィブリノゲンは40% (100mg/dl)である。今回の検討でも、術中出血量が5,000mlを超える症例では最低フィブリノゲン値が75mg/dl未満であり、明らかに止血可能域を下回っていた(Fig. 1)。このような低フィブリノゲン血症を主体とする凝固障害の場合には、術野局所に限らず皮下を始めさまざまな部位からじわじわと滲みだすような出血(oozing)が起こり、出血点を特定できない全身性の出血傾向を呈するようになる。この状態に陥ると外科的処置では止血し得ず、止血のための輸血治療が必要不可欠になると考えられる。

フィブリノゲンは凝固反応の最終基質であって他に代償できる因子がないことに加え、血小板が凝集・粘着するために必須のタンパクでもある。したがって血小板数や他の凝固因子濃度がある程度維持されていても、フィブリノゲン値が止血可能域を下回っていると止血不全が起こると考えられる。今回の検討でも、術中に最低フィブリノゲン値が75mg/dlを下回った症例では有意に出血量が増加しており(Fig. 2)、出血傾向を食い止めるためにはフィブリノゲン値の下限を100mg/dlくらいに設定して輸血治療を行うべきであると考えられる¹⁾。

以上のように、肝臓移植術のような出血量の多い手術の際にみられる凝固障害の本態は低フィブリノゲン血症であると言っても過言ではないが、これは肝臓移植術に限らず、術中に大量出血をきたした症例すべてに当てはまる病態であると考えられる。従来、低フィブリノゲン血症による出血傾向に対しては新鮮凍結血漿が投与されてきたが、その治療ではすみやかに良好な止血を得られるとは考えにくい。なぜなら新鮮凍結血漿のフィブリノゲン含有濃度は高くなく、しかも容量が多くて(5単位で450ml)投与に時間がかかるため、出血が持続している状況では血中フィブリノゲン値を上げるには至らないと考えられるからである²⁾。たとえば新鮮凍結血漿5単位の投与では、まったく出血が起こっていない場合でも患者のフィブリノゲン値を20~40mg/dlほど上げるに過ぎないと考えられる。ましてや、かなり速いペースで相当量の出血が持続している場合には、新鮮凍結血漿のフィブリノゲン濃度上昇効果はほとんどないと言える。

大量の出血が持続している状況で、フィブリノゲン値を一気に止血可能レベルまで上げて止血を達成するには、よりフィブリノゲン含有濃度の高い製剤を短時間で投与するしかないと考えられる。その手段はフィブリノゲン製剤もしくはクリオプレシビテートの投与であり³⁾、実際に欧米ではクリオプレシビテートの投与が術期輸血治療のガイドラインに明記されている⁴⁾。実際に新鮮凍結血漿のみの投与で著明な低フィブリノ

ゲン血症の改善を図ろうとした場合には、多量の循環血漿量負荷および塩分負荷をまねき、病態を悪化させかねないとも考えられる。今回の検討でも、低フィブリノゲン血症が進行した際にフィブリノゲン製剤を投与して治療を行った症例群では総出血量や輸血量が激減しており(Fig. 3)、特に新鮮凍結血漿と血小板製剤の投与量が著明に減っている(50~60%減)ことから、すみやかな低フィブリノゲン血症の改善により止血ははかられたと考えられる。しかし残念ながら現在の我が国では、低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の保険適応はなく、またクリオプレシビテートも日本赤十字社からの供給体制はない。したがって当院のように病院負担でフィブリノゲン製剤を使用するか、あるいは院内でクリオプレシビテートを作製して使用せざるを得ないのが現状であり⁵⁾、今後の適切な行政対応が望まれる。

結 語

肝臓移植手術時に大量出血や止血困難を認めた際には適宜血中フィブリノゲン値を測定し、100mg/dlを下回っているか早速下回ると予想された場合には、フィブリノゲン製剤投与を主体とした凝固学的治療をすみやかに行うことによって、出血量および輸血量を大幅に減少させようと考えられた。

文 献

- 1) Shaw BW Jr, Wood RP, Stratta RJ, et al: Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. *Arch Surg*, 124: 895-900, 1989.
- 2) Markmann JF, Markmann JW, Desai NM, et al: Operative parameters that predict the outcomes of hepatic transplantation. *J Am Coll Surg*, 196: 556-572, 2003.
- 3) Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg*, 81: 360-365, 1995.
- 4) 須田竜一郎, 藤本康弘, 山本見上, 他: 肝移植術中出血量と低フィブリノゲン血症の因果関係に関する検討. *日本外科学会雑誌*, 107: 702, 2006.
- 5) Stanworth SJ, Brunskill SJ, Hyde CJ, et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139-152, 2004.
- 6) Casbard AC, Williamson LM, Murphy MF, et al: The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. *Anaesthesia*, 59: 550-558, 2004.