

- 7) Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, et al: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for non-erythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 94: 773-781, 2001.
- 8) Hardy J-F: Endpoints in clinical trials on transfusion requirements: the need for a structured approach. *Transfusion*, 45: 9S-13S, 2005.
- 9) Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. An update report by the American Society for Anesthesiologists Task Force on perioperative blood transfusion and adjuvant therapy. *Anesthesiology*, 105: 198-208, 2006.
- 10) 山本見士: 大量出血(希釈性凝固障害)に対する輸血療法. 医学のあゆみ「围術期輸血療法 UPDATE」, 224: 205-209, 2008.

EFFICIENT HEMOSTATIC THERAPY USING FIBRINOGEN PRODUCT IN LIVER TRANSPLANTATION

Koji Yamamoto¹⁾, Ryosuke Kikuchi¹⁾, Keiko Hanai¹⁾, Tomomi Narita¹⁾, Chiaki Kato¹⁾, Shuji Shibayama¹⁾, Taro Nakamura²⁾, Yasuhiro Fujimoto³⁾, Tetsuya Kiuchi²⁾ and Junki Takamatsu¹⁾

¹⁾Department of Transfusion Medicine, Nagoya University Hospital

²⁾Department of Transplantation Surgery, Nagoya University Hospital

³⁾Department of Gastroenterological Surgery, Mitsubishi Kyoto Hospital

Abstract:

Background: Surgery for liver transplantation may be accompanied by massive bleeding and often requires large amounts of blood transfusion. This may result from coagulopathy due to liver dysfunction, which leads to the decreased expression of some coagulant proteins and to a low platelet count. This study analyzed coagulopathy during surgery and examined the hemostatic efficacy of fibrinogen product in massive bleeding in patients undergoing liver transplantation.

Patients and Methods: We analyzed several hemostatic parameters, including platelet count, PT, APTT, and fibrinogen during surgery in 31 patients from 2003 to 2005. When massive bleeding occurred, we administered fibrinogen product to the patient and evaluated its hemostatic efficacy by counting blood loss volume and amounts of blood transfusion in comparison with cases treated without fibrinogen.

Results: The lowest level of fibrinogen (82 ± 49 mg/dl) was observed at the re-establishment of portal circulation. Patients whose total blood loss was more than 5 liters, showed significantly lower levels of fibrinogen during 4 hours after the re-establishment of portal circulation. Blood loss during 2 hours after re-establishment in patients with the lowest fibrinogen level of >75 mg/dl was significantly reduced when compared with patients showing <75 mg/dl. Finally, we observed decreases in blood loss (30% decrease) and transfusion volume (20% decrease in RCC, 50% in FFP, 60% in PC) in patients treated with fibrinogen product in comparison with control cases.

Conclusion: Coagulation tests should be performed during liver transplantation. When patients show severe hypofibrinogenemia (i.e. <100 mg/dl), administration of fibrinogen product should be effective in establishing hemostasis, and therefore in reducing blood loss and transfusion volume.

Keywords:

liver transplantation, massive bleeding, coagulopathy, hypofibrinogenemia, transfusion volume

5 輸血にまつわるテクニク

～輸血開始の確認、ルート、速度など～

国立循環器病センター麻酔科・市川真紀子
国立循環器病センター輸血管理室・宮田茂樹

●輸血過誤は時には患者が死に至るような重篤な有害事象を引き起こす可能性があります。それぞれの血液製剤の特徴を理解し、血液製剤の正しい投与方法や、副作用の観察時期のポイントを知り、より安全に輸血を行えるようになります。

輸血実施のための手順(表1)

以下の手順は、日本輸血・細胞治療学会が作成した輸血実施手順書¹⁾を参考に作成しました。

1. 輸血をオーダーする前に

1) ちょっと待った、本当に輸血は必要?

輸血は一種の臓器移植であり、呼吸困難、ショック、感染症など重篤な副作用を招く可能性のある治療です。輸血をオーダーする前に、本当に輸血の適応があるかどうか、再度確認しましょう。必要のない輸血を実施することは、一種の輸血過誤であることを認識しましょう。単なる循環動態維持目的で、新鮮凍結血漿を輸血しようとしていませんか?

2) ちょっと待った、輸血に関する同意を得た?

主治医のあなたは目の前の患者さんに輸血が必要だと判断しました。でも血液製剤はた

表1: 輸血実施のための手順

1. 輸血をオーダーする前に

- ・輸血の必要性の再確認(本当に適応がある?)
- ・同意の取得
- ・血液型検査
- ・不規則抗体検査

2. 輸血を実施するための準備

- ・輸血指示の確認
- ・血液製剤の受け取り
- ・輸血直前の血液製剤の確認～患者ごとに確認する～
- ・輸血直前の患者ならびに血液製剤の確実な認証

3. 輸血の実施

- ・輸血開始後、輸血患者の観察(副作用や有害事象の有無)
→ 輸血開始後5分間、15分後、終了時、終了後
- ・輸血実施記録のカルテへの記載
- ・副作用の有無のカルテへの記載(副作用が認められた場合、直ちに救命処置を行うと同時に、輸血管理部門に連絡)

▶ 輸血は一種の臓器移植であり、呼吸困難、ショック、感染症など重篤な副作用を招く可能性のある治療です。

▶ 必要のない輸血を実施することは、一種の輸血過誤。

▶ ABO不適合輸血は、ヒューマンエラーによって起こる医療過誤の典型例。

だの輸液製剤とは違いますから、指示を書いて「あとはやっておいてね」で済む医療行為ではありません。血液製剤の安全性は高まっていますが、100%安全であるということはありません。

ですから、まず輸血を実施する前に患者またはその家族に輸血の必要性・リスクについて説明する必要があります。そして、必ず一連の輸血を行うごとに、それに対する輸血同意書を取得する必要があります。

3) ちょっと待った、血液型を確実に調べた?

ABO不適合輸血を行うと、場合によっては患者が死に至るような溶血による副作用を呈します。また、ABO不適合輸血は、ヒューマンエラーによって起こる医療過誤の典型例です。したがって、何としても避けなければなりません。

血液型(ABO型, Rho(D)型)を輸血前に必ず検査します。検体には患者姓名, ID番号, 採血日, 所属科もしくは病棟などを確実に記入し、患者の確認を怠ることなく採血を行い、決して間違えないように! ただ、1回だけの血液型検査では、ヒューマンエラーを防ぐことは困難です。患者や検体の取り違えは、必ず一定頻度で発生します。

そこで、我々の施設では輸血前に、必ず異なったタイミングで、異なった検体による血液型検査を少なくとも2回以上調べて、間違いがないことを確認した上で、輸血を行うシステムにしています^{2,3)}。これは、輸血を急ぐ緊急時でも同様です。

もし、緊急時で血液型を十分に調べる(2回以上調べる)余裕がない場合には、ためらわずO型赤血球とAB型新鮮凍結血漿を輸血しましょう。

POINT 〆 O型新鮮凍結血漿ではない! O型新鮮凍結血漿は、血漿中に抗A, 抗B抗体を含むため、異型輸血を行うと溶血を引き起こす可能性あり!

検査結果が出たら、検査結果を患者に知らせるとともに、カルテに血液型検査報告書を貼付しましょう。また、血液型情報を含んだリストバンドなどを患者に装着していただくような工夫も必要かも知れません²⁻⁴⁾。

4) ちょっと待った、血液型検査だけで大丈夫?

ABO不適合輸血以外にも、患者が不規則抗体(ABO以外の赤血球抗原に対する抗体)を過去の輸血や妊娠などにより保持している(もしくは保持していた)場合にも、同様に溶血性副作用を起こすことがあります。したがって、患者の妊娠歴、輸血歴を把握するこ



- ▶ できるだけ余裕を持って、不規則抗体検査を提出しましょう。
- ▶ 輸血の準備は必ず患者ごとに行います。
- ▶ 複数の患者の輸血準備を同時に行うと、輸血過誤の大きな原因となります。

とは重要です。

また、輸血前に必ず不規則抗体検査を輸血部に提出しましょう。緊急時でも、可能なかぎり輸血前に、不規則抗体検査用検体を確保する努力をしましょう。もし、患者が不規則抗体を保持している場合には、それに対応する抗原が陰性である赤血球の選択が必要になる場合があります。その抗原が日本人に高頻度に存在する場合には、陰性血を確保するのに数日を要する場合があります。したがって、できるだけ余裕を持って、不規則抗体検査を提出しましょう。

2. 輸血を実施するための準備

それでは、実際に輸血を行う際に必要な手順を確認しましょう。

1) 輸血指示の確認

担当医は輸血申し込み伝票（血液型検査報告書を確認し、血液型、患者姓名、ID番号、血液製剤の種類・量、病名、輸血が必要な理由、使用日時等を記載）と交差適合試験用の患者血液（血液型検査とは別に採血したもの）を輸血部門へ提出し、また当該患者の処置指示書に上記輸血の内容を記載します。

輸血をする当事者は輸血をする前に輸血申し込み伝票と処置指示書を確認し、誤りがないかどうか、その後変更がなされていないかどうかなどに注意し輸血の準備に取り掛かりましょう。

2) 血液製剤の受け取り

輸血申し込み伝票に従って、輸血部門で血液製剤の準備がなされました。それを輸血部門にて受け取る際には、必ず、担当技師と一緒に、交差適合試験適合票などを用いて患者姓名、患者ID番号、血液型、製剤名、製剤番号、単位数、放射線照射済みであること、有効期限など、必要な情報を必ず読み合わせて、間違いなく受け取りましょう。また、病棟においても必ず、同様の確認を再度行いましょう。

3) 輸血直前の血液製剤の確認～患者ごとに確認する～

輸血の準備は必ず患者ごとに行います。複数の患者の輸血準備を同時に行うと、輸血過誤の大きな原因となります。血液型について、①血液バッグ、②交差適合試験適合票（以下、適合票）、③カルテ、の3つを照合します。さらに血液バッグと適合票の患者姓名、ID番号、製造番号が一致し、有効期限内であること、放射線照射が行われていることを確認します。また、血液バッグの外観に破損がないかどうか、血液製剤に変色、凝集塊などの異常がないか確認します⁵⁾。

- ▶ 意識のある患者では患者自身から姓名・血液型を言ってもらおう。
- ▶ リストバンドを装着していない患者や意識のない患者では、医療従事者2人で患者確認を行います。

メモ 血液製剤の外観チェックの意義は？

赤血球製剤・血小板製剤の色調変化は細菌汚染の可能性がある

- ・細菌汚染によって血液製剤の色調が変化することがあります。例えば、*Yersinia enterocolitica*や*Serratia liquefaciens*は低温で増殖するため、赤血球製剤中で増殖すると著しい溶血を起こし、外観は通常よりもかなり黒く変色します。
- ・また、血小板製剤においては、肺炎連鎖球菌による色調変化（血漿が緑色）や黄色ブドウ球菌による混濁・凝集物の出現などが報告されています。このような製剤が投与された場合にはショック・敗血症が引き起こされます。外観チェックは出庫前に血液センターや輸血部門で行われていますが、輸血直前にチェックすることも重要です。

融解した血漿製剤の白濁～問題ないものとあるものを区別する～

- ・乳び（脂肪成分の析出により血漿が白濁したもの）
→食餌性のもので使用可能です。
- ・低温融解によるクリオプレシビテートの析出
→37℃の加温で消失した場合は使用可能となります。
- ・高温融解による蛋白変性
→卵の白身が固まったような変性蛋白が生じている場合は使用できません。ショックの原因となります。

これらについて、医療従事者2人で声を出して照合し、カルテや適合票などの所定欄にサインします。

4) いざ、ベッドサイドで輸血を実施する前に

まず、患者の確認が重要です。患者に姓名と血液型を聞きましょう。さらに、患者リストバンドなどの認証システムを用いている場合には、それを用いて姓名、ID番号、血液型が一致していることを確認します。



注意しなければいけないことは、意識のある患者では患者自身から姓名・血液型を言ってもらおうということです。医療従事者からの「～さんですね」という確認の仕方では、患者が違う名前を呼ばれていても聞き間違えたり、遠慮して「そうです」と答えてしまったりする可能性がありますので、必ず患者自身に姓名・血液型を言ってもらいましょう。

また、リストバンドを装着していない患者や意識のない患者では、ベッドサイドでカルテなどを用いて医療従事者2人で患者確認を行います。患者と血液バッグの照合後、ベッ

- ▶ 輸血に伴う副作用については、早期発見が重要であり、患者の注意深い観察が必要。
- ▶ 副作用が認められた場合には、直ちに救命処置を行い、輸血管理部門に連絡することが必要。

ドサイドでカルテや適合票などのサイン欄にサインして輸血を開始します。

3. 輸血の実施

輸血の準備が整って、輸血を開始した後に必ず行わなければならないことがあります。特に輸血に伴う副作用については、早期発見が重要であり、患者の注意深い観察が必要です。



1) 輸血患者の観察

輸血開始後5分間、患者の状態を観察します。15分後と終了時にも観察し、輸血副作用の有無・内容を記録します。

意識のある患者に輸血をするときは緩やかな滴下速度で開始します。ABO型不適合輸血では輸血開始直後から血管痛・不快感・胸痛・腹痛などの症状が見られることが多いので、輸血を開始してから5分間はベッドサイドで患者の状態を観察する必要があります。

致命的な緊急輸血を必要とする患者では急速輸血を必要とし、意識が清明でないことも多くあり、このような場合は自覚的所見によって不適合輸血を疑うことは困難です。呼吸・循環動態の観察のほか、尿の色調や術野からの出血の状態を観察することなどにより、他覚的所見を総合して不適合輸血の早期発見に努めることが肝要です。

輸血開始後15分程度経過した時点で再び患者さんの状態を観察します。開始後5分以内に現れる即時型溶血反応がないことを確認した後でも、発熱・蕁麻疹などのアレルギー症状がしばしば見られることがあります。適宜観察を続けてこれらの早期発見に努めましょう。

輸血が終了した後も輸血関連急性肺障害 (TRALI)、細菌感染症などの重篤な副作用が起こることがあります。輸血終了後も油断することなく患者さんをフォローアップしましょう。

2) 輸血実施記録

血液製剤の輸血実施記録を、正確にカルテに血液バッグの製造番号 (貼付ラベル等を貼り付けることも可) を記録します。輸血した製剤の製造番号と輸血日時を正確に記載することは、輸血による感染症伝播など輸血に関連する副作用が後で判明した場合、その原因を明らかにするためにとっても重要です。

また、観察した輸血による副作用の有無についても記録することも重要です。もし、副作用が認められた、もしくは疑われる場合には、直ちに救命処置を行い、該当製剤を原因追究のために確保するとともに、輸血管理部門に連絡することが必要です。

- ▶ 確保すべき静脈ルートの太さは、どのような速度で輸血をしたいかに依存する。
- ▶ 輸血ラインに目詰まりを起こした場合の血液バッグの加圧は、溶血の危険性があるので行ってはいけません。

輸血の実際

前項では輸血を始めるまでの手順について述べてきましたが、次に、実際具体的にどのようなようにしたらよいかについて説明します。

以下については、日本赤十字社血液事業本部医薬情報課による輸血用血液製剤取り扱いマニュアル⁵⁾ならびに輸血情報⁶⁾を参考に作成しました。

1. どのくらいの太さの静脈ルートが必要?

大人は18G以上、小児は21Gより太い針で静脈路を確保することが勧められています。しかし、実際にはその確保が困難な場合もあります。例えば、新生児などでは、頑張っても24Gの末梢静脈路しか確保できないことだってあります。針の太さにこだわっていたら、赤ちゃんに輸血は不可能ということになってしまいますね。

確保すべき静脈ルートの太さは、どのような速度で輸血をしたいかに依存すると思います。流量に対して静脈針が細すぎると、輸液ポンプを使用している場合にはそこに抵抗が生じて輸血ライン内の圧が上昇して、赤血球製剤であれば血球に圧力がかかることによって溶血が生じます。また、自然滴下で輸血している場合であれば、予定時間内に血液製剤を投与することができなくなります。

通常、大人なら22G以上の静脈針を使用すれば問題になることは少ないです。小児の場合では投与速度がよりゆっくりですので、24Gの静脈針でも大丈夫です。ポンピングが必要であるような急速輸血をする場合には、できるだけ太い静脈針でルートを確認しましょう (18G以上)。

輸血ラインに目詰まりを起こした場合の血液バッグの加圧は、溶血の危険性があるので行ってはいけません。輸血ラインを交換することで対応しましょう。

メモ 針の太さと長さで流量の関係

- ・ 輸液の流量は静脈の太さではなく静脈針のサイズで規定されます。静脈針が太ければ太いほど、短ければ短いほど最大流量は多くなります。
- ・ Hagen-Poiseuilleの式 $Q = \Delta P (\pi r^4 / 8 \mu L)$
 [Q: 流量, ΔP : driving pressure, r: カテーテルの半径, μ : 粘稠度, L: カテーテルの長さ]
 をみればわかりますね。同じゲージでも流量は長さに反比例しますし、径が2倍になれば流量は16倍にまでなります。

- ▶ 輸血に関わる間違いは重大な副作用につながる。
- ▶ 輸血を実施する手順の中で人為的ミスを起こさないように。

表2：血液製剤に対する混注の際の注意点

- ・通常、血液製剤を希釈する必要はない。
- ・可能な限り単独ルートを用い輸血する。
- ・原則的に生理食塩水以外との混注は避ける。
- ・やむを得ず側管から輸血する場合は、輸液・薬剤と混合しないように工夫する。

トランなどの血漿代用剤は、赤血球凝集を促進する可能性、またグロブリン製剤は製剤中の抗A、抗B凝集素により赤血球を凝集させる可能性があるため注意が必要です。

したがって、輸血は単独ラインで行うことが原則ですが、血管確保が不可能な場合等にやむを得ず留置針等を介して点滴ライン側管から輸血する場合には、原則的に輸血中は輸液を中止し、輸血開始前後に生理食塩水でラインをリンスします。また、点滴ライン合流部から留置針までのラインを短くするなど、なるべく他剤と混じらないようにする工夫が必要です。

輸血でハマらないポイント

輸血に関わる間違いは重大な副作用につながるという認識を常に忘れないでください。偶発的に起こる副作用は避けようがありませんが、輸血を実施する手順の中で人為的ミスを起こさないように細心の注意を払いましょう。①患者の検体取り換え、②血液型判定・入力ミス、③出庫時の血液バッグの取り換え、④血液バッグの照合ミス、⑤病棟での患者・バッグの取り換え、⑥手術室での患者・バッグの取り換え、以上は代表的なチェックポイントです。

参考文献

- 1) 日本輸血・細胞治療学会：[図解] 輸血実施手順書，2001年3月作成 (<http://www.yuketsu.gr.jp/manual/tejun/tejun1.gif>)
- 2) 河合 健，山本 賢，宮田茂樹 他：ネットワークコンピュータを活用した院内輸血管理システム。日輸血会誌 47：369-377，2001
- 3) Miyata S, Kawai T, Yamamoto S et al：Network computer-assisted transfusion management system for accurate blood component-recipient identification at the bedside. Transfusion 44：364-372，2004
- 4) 宮田茂樹：輸血における Information Technology. 臨床検査 52：195-200，2008
- 5) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血用血液製剤取り扱いマニュアル，日本赤十字社，2008年9月改訂
- 6) 日本赤十字社血液事業本部医薬情報課：輸血情報 (<http://www.jrc.or.jp/mr/transfusion.html>)

●新人研修医へひとこと●

国立循環器病センターでは、心臓血管外科の手術が多いので輸血をする機会はたくさんあります。輸血で助けられるシーンはたくさんありますが、稀ですが輸血によって恐ろしい思いをする場面にも遭遇することがあります。それは大抵忘れた頃にやってきます。油断大敵、備えあれば憂いなし。意欲を持って研鑽に励んでください。

Further Reading

- ① 輸血情報，日本赤十字社血液事業本部医薬情報課 (<http://www.jrc.or.jp/mr/transfusion.html>)
 ⇒ インターネットで簡単に閲覧でき、輸血や血液製剤に関する様々な情報を up date に入手することができます。是非、閲覧してみてください。
- ② 輸血のQ&A，日本輸血・細胞治療学会 (<http://www.yuketsu.gr.jp/qa/main.html>)
 ⇒ 臨床医が知りたいと思われる輸血に関する事項についてQ&A方式でまとめられています。もし、輸血に関して疑問点があれば訪ねてみてください。

著者プロフィール

市川真紀子・Ichikawa Makiko

2年間のスーパーローテートを経て横浜市立大学麻酔科に入局。平成17年より国立循環器病センターに勤務。趣味は音楽（ヴィオラ演奏）と乗馬。仕事では心臓血管麻酔をする機会が多いですが、麻酔全般・ヘパリン起因性血小板減少症に興味を持っています。日々の仕事のストレスは週末に趣味で癒しています。国立循環器病センターでは輸血管理室と協力し、様々な臨床、研究に取り組んでいきたいと考えています。

研修医必読！ 基本手技・処置の新しいスタンダード!!

●レジデントのためのイラスト徹底解説講座●

すぐに役立つ 臨床基本手技・ 処置スタンダード

好評
発売中!



著者 上田裕一

B5判・152頁・4色刷
定価4,725円(本体4,500円+税5%)
ISBN978-4-8306-2003-4

本書は、研修医がすべき主な日常診療手技の手順とポイントを豊富なカラーイラストで解説したもので、月刊誌『臨床研修プラクティス』の2年あまりにわたる連載に、加筆修正、新項目を追加して1冊にまとめたもの。医師臨床研修制度の到達目標として厚生労働省が掲げた「新医師臨床研修制度における指導ガイドライン」に記載の、経験すべき基本的手技22項目を網羅している。各基本手技・処置の予習・復習に役立つ1冊で、研修医がこれから経験を重ね、スキルを習得していくうえで最適の内容、研修医必携の書。

文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

- ▶ 中心静脈カテーテルから血液製剤を投与してはいけないということはありません。
- ▶ 輸血時には必ず輸血セットなど濾過装置を具備した輸血用器具を使用します。
- ▶ 現在では保存前白血球除去製剤が供給されている。

2. 中心静脈カテーテルを使用してよいのか？

中心静脈カテーテルから血液製剤を投与してはいけないということはありません。他に静脈路が確保できない場合には中心静脈カテーテルを使用してもかまいません。ただし、中心静脈カテーテルはカテーテル長が長いので流量の多い輸血には不向きです。また、投与した血液製剤がルートの内壁に付着するため、ルートが閉塞しやすくなったり、カテーテル感染症の危険性を増強させたりする可能性を考慮に入れて使用すべきです。

また、中心静脈カテーテルは他の薬剤などを注入する場合にも用いられます。その際には、後述するように血液製剤に影響を与える可能性のある薬剤との混注となる場合には、十分な注意が必要です（基本的には生食以外の他の薬剤との混注を行ってはいけません）。さらにまれですが、冷たい製剤のために心機能に影響を与えることもありますので注意が必要です（後述）。

3. どの輸血フィルターを使ったらよいの？

輸血製剤には大凝集塊や微小凝集塊が認められる場合があります。輸血時には必ず輸血セットなど濾過装置を具備した輸血用器具を使用します。

輸血フィルターはフィルターの目の細かさ・用途によって種類が分かれます。一般的な輸血セットのフィルター径は赤血球用で175~210 μ m、血小板用で140~170 μ mであり、このサイズのフィルターは白血球・赤血球・血小板などすべて通過します。この輸血フィルターでは大きな凝集塊しか取り除くことはできません。それに対して、微小凝集塊除去用フィルターは20~40 μ mのフィルター径をもちます。1日あたり1,000mL以上（体重が40kg以下の患者さんについては25mL/kg以上）の輸血をする場合に使用を考慮しましょう。

以前は、白血球に由来する発熱などの副作用や抗HLA、白血球抗体産生、サイトメガロウイルス感染などの予防を目的として白血球除去フィルターが使用されていました。しかし、現在では保存前白血球除去製剤（赤十字血液センターで採血後すぐに白血球除去処理が行われた製剤）が供給されているため、白血球除去フィルターを使用する必要はありません。



メモ フィルターの孔と血球の大きさや血管径

赤血球の大きさは7~8 μ m、血小板の大きさは2~4 μ mです。それに対して肺の細動脈径は約40 μ mです。孔径40 μ mのフィルターを使用することで、臨床上肺細動脈を閉塞するような微小凝集塊を除去することが可能です。

- ▶ どの製剤を使用する際も、成人の場合、通常最初の10~15分は1分間に1mL程度でゆっくり投与。
- ▶ 加温の際には過熱に気をつける必要があります。
- ▶ 基本的に輸血用血液製剤と薬剤との混注は避けるべき。

4. どのくらいの速度で投与すればよい？

どの製剤を使用する際も、成人の場合、通常最初の10~15分は1分間に1mL程度でゆっくり投与し、患者の状態に変わりがなければ、その後は1分間に5mL程度の速さで輸血します。赤血球濃厚液2単位は280mLですので、1パックを1時間程度かけて輸血する計算になります。新生児などでは一回の輸血量を10~20mL/kgとし、1~2mL/kg/時間の速度で輸血します。

輸血速度は出血があるような場合ではもっと速くなりますし、患者の心機能が悪くてもっとゆっくり輸血しないと容量負荷に耐えられない場合もありますので、状況に合わせて適宜調節が必要です。

5. 加温は必要？

新鮮凍結血漿は、30~37 $^{\circ}$ Cの恒温槽で融解させます。これより低温で融解した場合、クリオプレシビテートが析出することがありますが、37 $^{\circ}$ Cの加温により消失しますので、その場合は使用可能です。高温融解では、蛋白変性を起こし、重篤な副作用を招く可能性がありますので、注意が必要です。

血小板製剤は室温（20~24 $^{\circ}$ C）で保存しますのでそもそも加温の必要性はありませんが、赤血球製剤も通常の輸血では加温は必要ありません。

ただし、①100mL/分を超える急速輸血、②30分以上にわたる50mL/分を超える成人の急速輸血、③心肺バイパス術の復温期における輸血、④中心静脈等から心臓に近い部位に輸血する場合、⑤新生児の交換輸血、⑥15mL/kg/時を超える小児の輸血、⑦重症寒冷自己免疫性溶血性貧血患者への輸血を行う際は、加温する必要があります。

ただ、加温の際には新鮮凍結血漿と同様、過熱に気をつける必要があります。赤血球が溶血したり、蛋白変性をきたしたりして、重篤な有害事象を引き起こすことがありますので、十分気をつけましょう。

6. 混ぜてよいもの、いけないもの

基本的に輸血用血液製剤と薬剤との混注は避けるべきです（表2）。なぜなら、輸液・薬剤の浸透圧とpHが生理的でない場合が多く、血球成分を傷害するからです。

5%ブドウ糖液、代用血漿剤との併用は浸透圧の違いによる溶血の恐れがあるため禁忌です。また、血液製剤は抗凝固剤としてクエン酸が使用されているため、乳酸リンゲル液などカルシウムイオンを含む輸液は、血液製剤を凝固させる危険性があります。さらに、赤血球や血小板の機能低下、凝固因子の活性を低下させることもあります。高分子デキス

特殊な輸血 (2) 凝固因子欠乏症

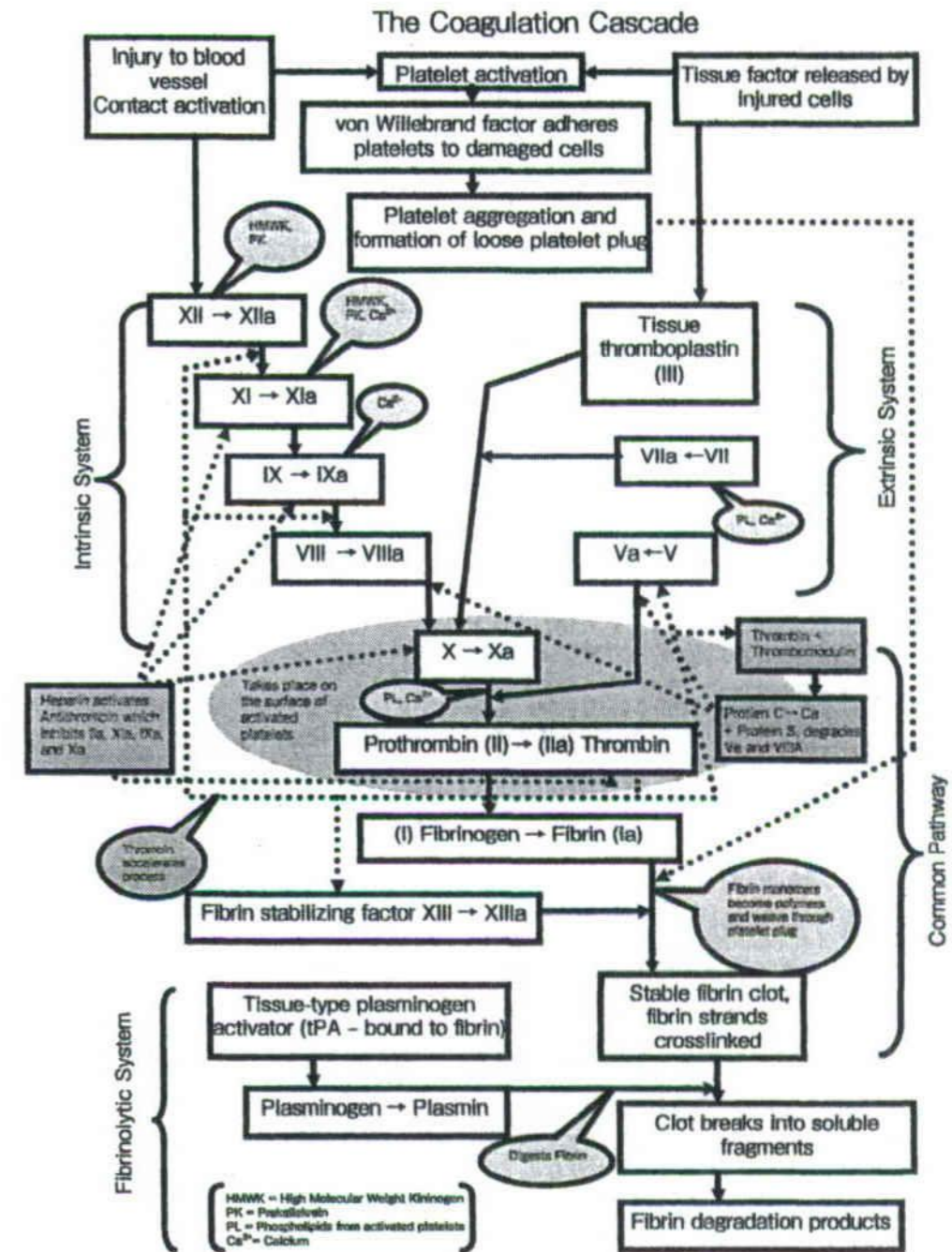
1 血液凝固

血液凝固は、障害部位における血管の破綻をただちに修復、再生し、血圧を維持するために必要不可欠な生体防御機構である。血液凝固カスケードは、凝固因子、凝固制御因子〔プロテインC、プロテインS、アンチトロンビン、組織因子系凝固インヒビター (tissue factor pathway inhibitor: TFPI)、トロンボモジュリンなど〕、線溶因子、線溶制御因子などの血清タンパク質と血球成分 (血小板、赤血球、白血球や、マイクロパーティクルなど)、血管内皮、血管壁が相互に複雑に反応、制御しあって維持されている (図1)。したがって、これら因子の先天的、後天的欠乏は、出血傾向もしくは血栓傾向を増長する可能性があり、正常な血液循環を維持するために、これら因子の補充が必要となる場合がある。本稿では、これら因子の補充療法について、現時点でのエビデンスに基づいて概説したい。

2 凝固第Ⅷ因子ならびに 凝固第Ⅸ因子製剤

1 血友病 A ならびに血友病 B

血友病 A ならびに血友病 B は、先天的に凝固第Ⅷ因子ならびに凝固Ⅸ因子を欠損しており、関節内や筋肉内出血を繰り返す疾患



© 2003 American Association for Clinical Chemistry
Downloaded from Lab Tests Online (www.labtestsonline.org)

Coagulation Cascade 2/19/2004

図1 凝固カスケード (Downloaded from Lab Tests Online, available at www.labtestsonline.org)

血液凝固カスケードは、凝固因子、凝固制御因子、線溶因子、線溶制御因子などの血清タンパク質と血球成分、血管内皮、血管壁が相互に複雑に反応、制御しあって形成されている。

である。これらの患者で、時に繰り返す関節内出血による血友病性関節症に対して整形外科的観血的治療が必要となる。また、開腹、開胸、開頭手術などが必要となる場合がある。これらの手術で最も必要なことは、欠損している凝固第Ⅷ因子もしくは凝固Ⅸ因子の補充である¹⁾。現在、日本血栓止血学会 学術標準化委員会 血友病部会が中心となり、「インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン」を作成中である²⁾。現時点での(案)を表①に提示する。目標凝固因子活性に到達、維持するよう持続輸注もしくはボラス投与を行う。

持続輸注の輸注速度は、下記の式で計算できる。

$$\text{輸注速度 (U/kg/hr)} = \text{クリアランス (mL/kg/hr)} \times \text{目標因子レベル (U/mL)}$$

クリアランス値は、厳密には製剤ごとに異なるが、凝固第Ⅷ因子製剤では2.4~3.4 mL/kg/hr、凝固Ⅸ因子製剤では3.8~4.3 mL/kg/hrの範囲とされている。実際は、凝固第Ⅷ因子製剤では3~4 U/kg/hr、凝固Ⅸ因子製剤では4~5 U/kg/hr程度の速度が選択される。

ボラス投与時の投与量は、下記の式で計算できる。

$$\text{第Ⅷ因子：必要投与量 (U)} = \text{体重 (kg)} \times \text{目標ピークレベル (\%)} \times 0.5$$

$$\text{第Ⅸ因子：必要投与量 (U)} = \text{体重 (kg)} \times \text{目標ピークレベル (\%)} \times [0.75 \sim 1]$$

これらは目安であり、実際は凝固因子活性を適宜測定し、モニタリングしながら投与量を調節していくことが重要である。

また、術前にあらかじめ凝固因子製剤を投与し、その有効性ならびに半減期を検討しておくことで、術中、術後の投与計画が容易になる。また、ある程度、後述するインヒビターの有無につい

表① 血友病症例の手術・処置における補充療法 (インヒビターのない血友病患者の急性出血、処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン (案)) (文献2より引用)

処置・手術	補充療法	備考
1)-1 歯科治療 (抜歯、切開を伴わない場合)		原則無投与で経過を観察し、トラネキサム酸 30~50 mg/kg/日を1日4回 3~7日間使用する。
1)-2 歯科治療 (抜歯、切開を伴う場合)	処置に応じて、目標ピーク因子レベルを20~80%から選択して、処置直前に1回投与する。治療経過に応じて12~24時間ごとに1~3日間追加投与する。	トラネキサム酸 1回 15~25 mg/kgを1日2~3回の経口投与または1回 10 mg/kgを1日2~3回の静注を併用する。
2) 理学療法前 (術後のものを除く)	実施前に治療内容に応じて目標ピーク因子レベルを20~40%として1回投与する。定期補充療法を行っている場合は、輸注日を理学療法の日に合わせて。	
3) 各種処置・小手術	別表に従う	内視鏡的硬化療法の際の投与は手術に準ずる。
4) 関節手術	トラフ因子レベル 80~100%を目標とした持続輸注とし、5~10日間継続する。術後理学療法開始までの期間はピーク値 100%を目標に12~24時間ごとにボラス投与を行うか、減量して持続輸注を継続する。理学療法開始後は、経過に応じて目標ピーク因子レベル 20~80%から選択して24時間ごともしくは3回/週投与を継続する。	
5) 開腹・開胸・開心・開頭などの全身麻酔下手術	トラフ因子レベル 80~100%を目標とした持続輸注とし、5~10日間以上継続する。術後は全抜糸を目安にピーク値 100%を目標に12~24時間ごとにボラス投与を行うか、減量して持続輸注を継続し、経過に応じて漸減・注止する。	
別 表	施行前、追加の目標ピーク因子レベル	追加投与法
関節穿刺	20~40%目標	必要に応じて12~24時間後に1回
腰椎穿刺	40~80%目標	12~24時間ごと 1~4日間
上部・下部消化管内視鏡検査と生検	40~80%目標	生検など、観血処置を行った場合は必要に応じて12~24時間ごと1~4日間
肝生検	40~80%目標	必要に応じて12~24時間ごと1~4日間
動脈穿刺、中心静脈カテーテル、心臓カテーテル・血管造影など	処置の内容に応じて20~80%目標	必要に応じて12~24時間ごと1~7日間
結石超音波破砕術	40~80%目標	12~24時間ごと 1~2日間

注：血友病患者に対して比較的多く行われる歯科処置、整形外科的処置・手術においては、一般に圧迫や創面の縫合により止血が期待できない場合が多く、この点注意を要する。

で判断でき、安全な手術につながるため可能ならば実施を検討することも重要である。

インヒビター保有患者では、これら凝固因子を補充しても十分な凝固因子の上昇を得ることができないため注意が必要である。これは後天性血友病でも同様である。後天性血友病は、自己免疫疾患や悪性腫瘍、薬剤などが引き金となり、抗第Ⅷ因子抗体（インヒビター）が産生されることにより、突然、皮下出血、筋肉内、消化管出血などを認める。また、インヒビター力価が低い軽症例では、術前の活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）延長により、診断される場合もある。これらの患者、とくに高力価インヒビター例では、凝固第Ⅷ因子の補充は無効のことが多い³⁾。したがって、このような症例では、血中に存在するインヒビターを中和し、さらに止血レベルに達する大量の凝固因子製剤を投与するインヒビター中和療法もしくは活性化型プロトロンビン複合体製剤（activated prothrombin complex concentrates: aPCC）や遺伝子組換え活性化型第Ⅷ因子製剤（recombinant activated factor Ⅷ: rFⅧa）を用いたバイパス止血療法が行われる¹⁻³⁾。しかしながら、投与基準や有効性のモニタリング方法が確立されておらず、副作用として血栓症の誘発も報告されていることから、専門施設に相談することが最良の治療となる。

なお、von Willebrand 病患者に対しての補充療法には、第Ⅷ因子のみならず、高分子 von Willebrand factor (VWF) を含む凝固第Ⅷ因子/VWF 濃縮製剤を用いる必要があるため注意が必要である。

② ワルファリンによる出血に対する治療⁴⁾

ワルファリン療法中には年間約0.6%の頻度で頭蓋内出血が発生し、ワルファリン療法中の脳出血は、発症時プロトロンビン

時間国際標準比（PT-INR）が2.0以上の場合に発症24時間まで血腫が増大しやすいとされる。したがって、PT-INRの早急な是正が必要であり、新鮮凍結血漿（FFP）などの投与が行われてきたが、必要とされる800mL程度のFFPの急速な静脈内投与が心負荷を高める可能性がある。現在、このような状況における早急なPT-INR是正を目的として第Ⅱ（プロトロンビン）、第Ⅶ、第Ⅸおよび第Ⅹ因子を含有する血液凝固第Ⅸ因子複合体（prothrombin complex concentrate: PCC）の静脈内投与が行われており、日本循環器学会ガイドラインでも推奨されている。PCC1パイアルには血液500mL中の第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝固因子が25mLに凝集されており、心負荷を高めることはない。PT-INRが2.0以上5.0未満の場合は500~1,000単位を、PT-INRが5.0以上の場合は1,000~1,500単位の投与が行われる。投与10分後にPT-INRを測定し、効果が不十分な場合は追加投与する。PCCを単独で投与すると半減期に応じてPT-INRは12~24時間後に再上昇するが、ビタミンKを同時に投与すると肝での合成が加わりPT-INRの再上昇はみられない。

③ フィブリノゲン製剤ならびに クリオプレシピテート

FFPには、正常レベルの凝固因子しか含まれておらず（しかも抗凝固剤で少し希釈されている）、FFPを用いて凝固系を改善させるためには、かなりの量のFFPを輸血する必要がある。また、大量出血が持続している場合に、出血量で失われる凝固因子をFFPで補充するためには、大量で、急速な投与が必要となる。しかしながら、大量のFFPを輸血するとその循環動態に与える影響は無視できなくなる。

FFPに関するランダム化比較試験を集めたシステマティックレビューの報告が最近なされている⁵⁾。肝疾患、心臓血管外科、ワルファリン治療、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、大量出血患者などを対象としたFFPの効果に対する57のランダム化比較試験について検討したものである。しかしながら、FFP投与、とくにその予防的投与に関して、有効性を支持する結果が得られなかったと報告されている。しかしながら、各試験で登録された患者数が少ない、FFPの投与量が不十分であるなど、試験デザインに問題があることが多く、この解析が意味をもつかどうか不明であるとされている。

したがって、大量出血や人工心肺を必要とする術式に伴う希釈性や消費性凝固障害、肝臓手術における凝固異常の補正に対して、とくに術中に止血可能レベルを下回りやすい、また、凝固カスケードの最終基質であるフィブリノゲンの低下による出血傾向に対して、欧米で使用されているクリオプレシビテートやフィブリノゲン製剤がFFPより有効である可能性がある⁶⁾。クリオプレシビテートは新鮮凍結血漿を低温(4℃)緩徐融解後、その沈殿物を遠心分離して最終的に20~30mLに濃縮することで作成できる。フィブリノゲンを高濃度で含むほか、凝固第Ⅷ因子、XⅢ因子などの凝固因子、VWFやフィブロンectinなどの粘着蛋白も高濃度で含まれており、少量のボリューム負荷で止血効果を得ることが可能となる。5単位FFP3バックから作成したクリオプレシビテートもしくはフィブリノゲン製剤2gを投与することで、理論上血中フィブリノゲン濃度が50mg/dL程度上昇することとなる。したがって、少ないボリュームで、一気に低フィブリノゲン血症による出血傾向を改善させることが可能となる。

しかしながら、現在、フィブリノゲン製剤は、本邦において先天性フィブリノゲン欠乏症にしか保険適応がなく、また、クリオ

プレシビテートは日本赤十字社からは供給されておらず、院内で作成できる施設が使用するにとどまっている。そこでわれわれは、術後止血困難に陥りやすい胸部、胸腹部大動脈置換術(再手術を含む)施行患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験(ASTRACS Study: The Study on Appropriate Strategy of Transfusion in Cardiovascular Surgery, 主任研究者: 国立循環器病センター心臓血管外科 荻野 均)を実施し、クリオプレシビテートの有効性を検討しているところである⁷⁾。

4 遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子製剤

ここ数年、難治性の出血傾向を示す手術症例を含む患者群(非先天性出血疾患患者)において、遺伝子組換え活性型第Ⅷ因子製剤(recombinant activated factor Ⅷ: rFⅧa)の保険適応外使用(off-label使用)での有効性の報告がいくつかなされている。恥骨後前立腺切除術において、プラセボ対象として、出血量や赤血球輸血量の減少が認められたと報告されている⁸⁾。また、心臓血管外科患者^{9,10)}、外傷による出血¹¹⁾や分娩後出血¹²⁾などにおける有効性の報告もなされている。また、399名を対象に出血性脳卒中の患者に対し、発症3時間以内にCTを施行し、さらに1時間以内にrFⅧaを40μg/kg, 80μg/kg, 160μg/kg, プラセボのいずれかを投与するというランダム化比較試験が、24時間後の出血量の変化、90日後の死亡率、身体機能障害(Modified Rankin Scale: mRS)などをアウトカムにして実施された。その結果、発症後4時間以内のrFⅧaの投与は、血腫増大を抑制し、90日後の死亡率の減少傾向、mRSの改善傾向を認めたと報告¹³⁾され、その有効性に注目された。しかしながら、その後この結果を受けて実施された第3相試験では、プラセボと比較して、

rFVIIa 投与患者では血腫増大に対する抑制効果は認められたものの、主要評価項目である不良転帰の割合 [90 日目の死亡または重症の身体機能障害 (mRS5 または) と定義] には、両者で差が認められなかったと報告¹⁴⁾された。また、外傷や、肝移植などによるランダム化比較試験では、患者予後に対する有効性は確認できていない¹⁵⁾。米国食品医薬品局 (FDA) への副作用報告から、off-label 使用の rFVIIa 投与患者において、合併症としての致死的な血栓塞栓症のリスクを指摘¹⁶⁾されており、今後、非先天性出血疾患患者に対する rFVIIa の有効性、安全性について、さらなる検討が必要であると考えられる。

5 アンチトロンビン製剤など

1 ヘパリン抵抗性 (heparin resistance)

ヘパリンを抗凝固療法に使用する際に、注意すべき点としてアンチトロンビン (AT) 欠乏症に代表されるヘパリン抵抗の存在がある。ヘパリンの抗トロンビン作用は、AT III 存在下に出現するため、AT III 低下状態では作用が弱く、血中の AT III が 60% 以下に低下すると、ヘパリンを投与しても抗凝固作用は認められなくなり、ヘパリン抵抗性を示す。ヘパリン 35,000 単位/日以上の投与で、aPTT が治療域の下限 (基準値の 1.5 倍以上) に達しない例をヘパリン抵抗性ありと定義する。AT III が 60% 以下に低下すると、静脈血栓症の発生が増加すると報告されており、AT III 濃縮製剤の投与を考慮する必要がある。したがって、ヘパリン投与時には、aPTT ならびに AT III の定期的な測定が重要となる。

2 敗血症ならびに播種性血管内凝固症候群 (DIC)

近年、DIC に対する概念が変化しつつあり、その診断、治療

に対する考え方も大きく変わりつつある。従来、DIC は播種性血管内凝固に伴う消費性凝固障害に起因する出血症状と、多発する血小板・フィブリン微小血栓により生じる虚血性臓器障害を本態とする症候群と定義されてきた。1990 年代に入り炎症性反応、とくに凝固・炎症反応の密接な関係が DIC の病態に関与することが指摘されるようになった。これらの研究成果に従い、DIC の概念は、上述した消費性凝固障害、虚血性臓器障害に加えて、白血球や血管内皮細胞活性化による血管内皮細胞障害を本態とする炎症性微小循環障害により、炎症性臓器障害をも引き起こす病態と定義されるようになってきている。これらの概念を元に、重症敗血症患者への抗凝固治療の大規模スタディが試みられた [PROWESS trial¹⁷⁾] (活性化プロテイン C)、KyperSept trial¹⁸⁾ (アンチトロンビン大量療法)、OPTIMIST trial¹⁹⁾ (TFPI)。PROWESS trial では、活性化プロテイン C が重症敗血症の死亡率を有意に低下させることが明らかとなり、米国 FDA は敗血症の治療薬として認可するに至った。また、KyperSept trial では、試験全体では生存率の改善は認められなかったが、ヘパリン併用例を除いたサブグループ解析では、AT 投与群の死亡率低下が認められたとして注目を集めた。しかしながら、最近 ICU で加療を受けた重傷患者に対する AT 製剤投与に関するメタアナリシスの結果が報告²⁰⁾され、プラセボ群あるいは非介入群に比べ、AT 投与群は全体の死亡率を低下させなかった (相対リスク: 0.96, 95% 信頼区間: 0.89~1.03)。バイアスリスク、患者集団、ヘパリンによる補助療法の有無に関するサブグループ解析でも有意な結果は得られなかったと報告された。一方、AT は出血のリスクを増大させた (相対リスク: 1.52, 95% 信頼区間: 1.30~1.78) と報告され、重症例に対する AT III 濃縮製剤投与の有効性に疑問を投げかけている。本邦において DIC (基礎疾患が造血器

悪性腫瘍ならびに感染症) に対する遺伝子組換えトロンボモジュリンの有効性が, とくにヘパリン群と比較して出血に関する有害事象を軽減したと報告²¹⁾され, DIC 治療薬として 2008 年に承認された. 今後, 市販後調査等における有効性のさらなる検討が期待できる. 活性化プロテイン C や TFPI 製剤は, 現時点において本邦での入手が不可能もしくは保険適応は認められておらず, また, 海外での ATⅢ 製剤高用量投与量と本邦の保険認可量は異なっている. 今後, 本邦におけるさらなる検討が望まれる.

おわりに

凝固因子ならびに凝固制御因子に関する補充療法について, 現時点でのエビデンスに基づいて概説した. 本稿では, 紙面の都合上, 線溶因子, 線溶制御因子に関しては割愛した. それらの中で, 2005 年 10 月に急性脳梗塞へ適応拡大された遺伝子組換え組織型プラスミノゲンアクチベーター (tissue-type plasminogen activator: t-PA) は, 機能ならびに生命予後改善に向けた急性脳梗塞治療を大きく変えつつある. 詳細は他稿^{22,23)}を参照されたい.

【謝辞】 この論文の成果の一部は, 厚生労働省循環器病研究委託費 17 公-7 ならびに厚生労働科学研究費補助金 (医療品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) による.

文 献

- 1) 田中一郎, 吉岡 章: 血友病の診断と治療. 血栓止血誌 2007;18:568-71
- 2) 竹谷英之: 血友病症例の手術と止血管理. 血栓止血誌 2007;18:580-3
- 3) 嶋 緑倫: 後天性血友病・後天性 von Willebrand 病の診断と治療. 血栓止血誌 2007;18:575-9
- 4) 矢坂正弘: 血液凝固因子による脳出血の治療. 医学のあゆみ 2007;223:425-30
- 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* 2004;126:139-52
- 6) 山本晃士: 大量出血 (希釈性凝固障害) 時における止血のための輸血療法. *医学のあゆみ* 2007;224:205-9
 - 7) 宮田茂樹, 佐々木啓明, 萩野 均: 心臓血管外科領域の輸血・止血管理. *医学のあゆみ* 2007;224:210-6
 - 8) Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al: Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2003;361:201-5
 - 9) Warren O, Mandal K, Hadjianastassiou V, et al: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:707-14
 - 10) Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al: Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after acute aortic dissection surgery: a propensity score analysis. *Crit Care Med* 2007;35:1685-90
 - 11) Boffard KD, Riou B, Warren B, et al: Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma* 2005;59:8-15; discussion 15-8
 - 12) Alfrevic Z, Elbourne D, Pavord S, et al: Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gynecol* 2007;110:1270-8
 - 13) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al: Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005;352:777-85
 - 14) Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al: Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2008;358:2127-37
 - 15) Key NS, Negrier C: Coagulation factor concentrates: past, present, and future. *Lancet* 2007;370:439-48
 - 16) O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, et al: Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293-8
 - 17) Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for se-

- vere sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
- 18) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78
 - 19) Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al: Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:238-47
 - 20) Afshari A, Wetterslev J, Brok J, et al: Antithrombin III in critically ill patients: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br Med J* 2007;335:1248-51
 - 21) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: results of a phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2007;5:31-41
 - 22) 豊田一則: 超急性期脳梗塞治療-t-PAによる血栓溶解療法その1. *Brain Medical* 2007;19:182-8
 - 23) 豊田一則: 超急性期脳梗塞治療-t-PAによる血栓溶解療法その2. *Brain Medical* 2007;19:284-9

.....宮田茂樹/阪田敏幸

輸血の準備

危機的出血と周産期医療

順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座 稲田英一

心停止に至ったり、永久的脳障害を起こしたりするような危機的出血の重大性は以前から認識されていた。日本麻酔科学会が行った麻酔関連偶発症例調査により、術前から出血性ショックや術中の急速出血は術中心停止の第一の原因であることが示された。その中で、分娩や帝王切開に伴う危機的出血についても報告されている。

本項では、産科医療における危機的出血に関する調査結果について述べるとともに、日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会が共同で2007年に作成した「危機的出血への対応ガイドライン」について解説する。

分娩および帝王切開による出血の実態

経陰分娩および帝王切開での出血に関連したいくつかの調査結果を示す。

日本麻酔科学会による麻酔関連偶発症例調査 (1999~2003年)

日本麻酔科学会は毎年、麻酔科認定病院を対象に術中の心停止、重症低血圧、重症低酸素血症などの発生頻度やその原因、患者転帰などについて調査を行っている。1999~2003年の調査には、5,226,174症例の麻酔科管理症例が含まれている。

急速出血については定義がないが、本項では1ml/kg/分以上の出血と便宜上定義する。このような出血が続けば20分間で20ml/kg（循環血液量の約30%）の出血量となり、十分な治療が行われなければ出血性ショックに陥り、死亡に至る可能性がある。出血性ショックの42.6%、術中大出血の46.7%では、最大出血速度は4ml/kg/分以上に達していたと報告されている。また、術前から大量出血を約半数の麻酔科医や外科医が予測し、75%の場合、輸血準備や急速輸血の準備をしながらも、危機的出血に対処できなかったことにも注意する必要がある。

調査には179,176例の帝王切開症例が含まれている。心停止を起こしたものは25例、死亡したものは15例、植物状態となったのは4例であった。術前から出血性ショックに陥っていたものは13例、術中に大出血を起こしたものは38例であった。そのうち、死亡に至ったものが5例報告されている。帝王切開術における心停止の頻度は1.4件/1万例であった。

危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究

厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」（稲田英一研究班）の結果を示す。

本調査では、日本麻酔科学会麻酔科専門医が麻酔科責任者として勤務する麻酔科認定病院のうち、病床数500床以上あるいは地域の基幹病院を対象に平成19年度に調査を行った。244施設（回収率64.3%）から回答があり、692,241例の麻酔科管理症例が登録された。循環血液量以上の出血例は2,657例であり、その発生率は38.4/1万例であった。心停止や重症低酸素血症を伴うような危機的出血症例数は404例、発生率は5.8/1万例であった。帝王切開術は230施設から28,210例が登録された。そのうち、55例で5,000ml以上の出血量があった。大量出血例での出血量は $7,548 \pm 3,171$ mlであり、最大の出血量は22,360mlに及んでいた。

矢野らは分娩を行っている日本産科婦人科学会研修指定施設のうち291施設を対象に調査を行い、143施設（回答率49.1%）から回答を得た。登録された全分娩数は45,495例であり、2,000ml以上の出血（羊水を含む）を起こした症例数は483例（全体の1.1%）であった。そのうちの403例（大量出血例の83.4%）は帝王切開によるものであった。これは、全分娩数の0.9%に相当する。2,000ml以上の出血があった症例の分布を図1に示す。10,000ml以上の出血例も11例あった。

大量出血原因の内訳を表1に示す。過半数は弛緩出血によるものであり、次いで前置胎盤、癒着胎盤が多かった。

産科出血における特徴は、比較的出血量が少ない症例でも、播種性血管内凝固症候群（DIC）（図2）を起こす症例があったことである。産科DICの頻度は出血量が増加するにつれて、上昇する傾向があった。出血量が

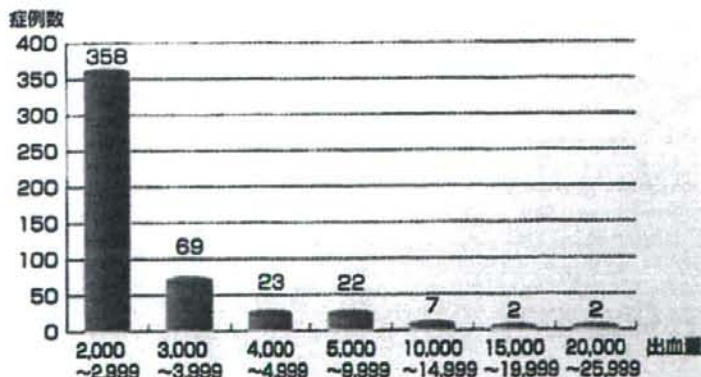
▶ 播種性血管内凝固症候群
disseminated intravascular
coagulation : DIC

Side Memo

「危機的出血への対応ガイドライン」の認知度は、麻酔科、輸血部では比較的高かったが、外科系医師では低率であった。回答した産科施設全体における認知度は37.7%と低率であり、小規模施設ほど認知度が低い傾向にあった。

図1 産科における出血量内訳

（厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」（稲田英一研究班）の報告書より引用）



5,000ml以上では産科DIC発症率は78%となり、出血量が10,000mlを超えると産科DIC発症率は100%であった。

前置胎盤（60.8%）、低置胎盤（56.0%）、既往帝王切開（17.3%）、多胎妊娠（15.2%）などでは、術前貯血が行われる頻度が比較的高かった。自己血貯血を行っていた大量出血（2,000ml以上）を起こした帝王切開症例のうち、80.9%では同種血輸血は回避されていた。自己血貯血が出血の可能性が高い症例では有用であることが示唆されている。

大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究

厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「大量出血時の止血能の評価と輸血療法に関する研究」（高松純樹研究班）の結果を示す。

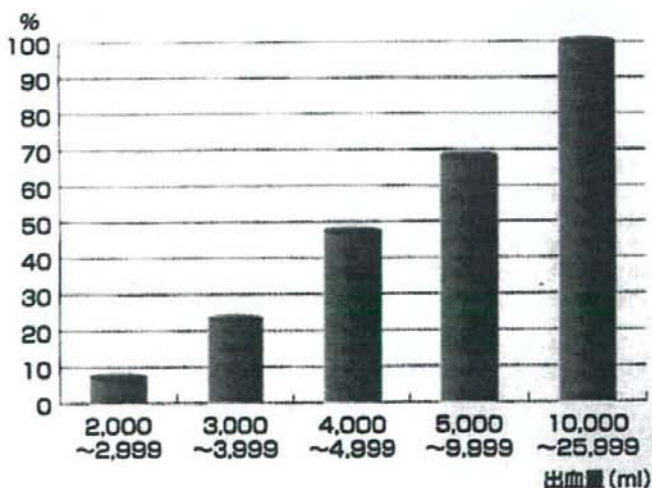
平成19年度に、順天堂大学附属病院群における2005年1月1日から2007年6月30日までの手術に関する出血量について検討した。対象となった手術症例は48,028例であり、産科手術症例は2,228例が含まれていた。産科手術とその他の手術における2,000ml以上の出血症例を比較すると、産科手術で大量出血をする頻度が高いことがわかった（図3）。

表1 分娩時大量出血量例における出血量の分布

出血量	症例数
2,000~2,999	358
3,000~3,999	69
4,000~4,999	23
5,000~9,999	22
10,000~14,999	7
15,000~19,999	2
20,000~25,999	2

図2 分娩時の出血量と産科DIC発症率

（厚生労働省科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」（稲田英一研究班）の報告書より引用）



大量出血の原因としては、弛緩出血が217例と圧倒的に多く、次いで前置胎盤63例、癒着胎盤29例の順であった(図4)。

調査結果のまとめ

以上をまとめると、①分娩に伴う出血の頻度は一般手術に比べて高い、②出血量が10,000mlを超えるような場合もあり、心停止、死亡の危険がある、③経陰分娩に比較して帝王切開では出血のリスクが高い、④比較的出血量が少なくても、産科DICを発症する危険があり、出血量が増加すると産科DICのリスクは飛躍的に増加する、⑤前置胎盤など大量出血のリスクが高い症例では、自己血貯血を行っておくと同種血輸血を回避できる可能性が高くなる、⑥「危機的出血への対応ガイドライン」の認知度は産科施設においては低い。

図3 産科手術と非産科手術の出血量分布の比較

■ 産科
■ 非産科

(厚生労働省科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」(稲田英一研究班)の報告書より引用)

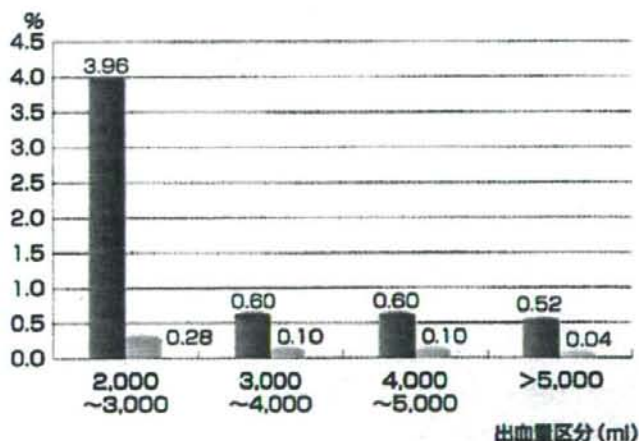
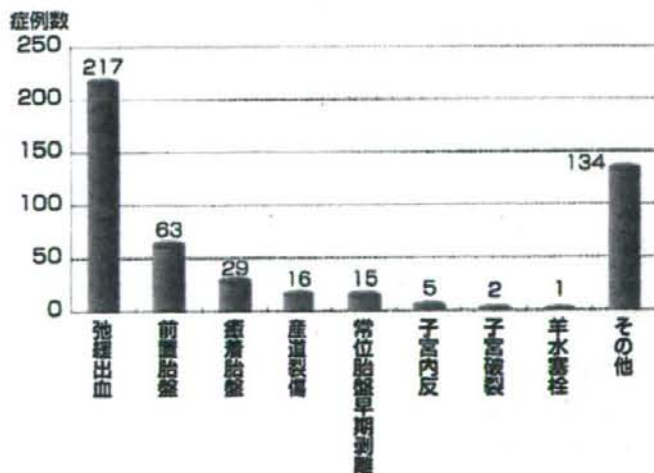


図4 産科における大量出血の原因

(厚生労働省科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)「危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究」(稲田英一研究班)の報告書より引用)



このほか、①分娩の半数以上は輸血がすぐに行えないような小規模の施設で行われていること、②母体だけでなく児の状態についても考慮する必要があること、③子宮温存や将来の妊娠の可能性など他の手術とは別の考慮が必要なこと、④分娩にかかる自己血輸血には保険適応がないことなども問題点としてあげられる。

危機的出血への対応ガイドライン

2007年、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会は、術前からの出血性ショックや術中出血による危機的出血により死亡や永久的脳障害が起こっている頻度が高いという事情を鑑み、危機的出血に対して医療チームとしていかに対応すべきか、またいかなる輸血療法を行うべきかについてのガイドラインを定めた。それが、2007年に作成された「危機的出血への対応ガイドライン」である(図5)。出血では、単に出血量だけでなく、出血の速度も重要である。麻酔関連偶発症例調査では、たとえ1Lの出血があっても、それが30分で起こると、数分以内に起こるとでは、血行動態や治療も大きく異なる。大量出血は通常、24時間以内に循環血液量以上の出血がある場合と定義される。しかし、前述したように、出血量だけでなく、出血の速度も重要であり、ここではこれらをまとめて「危機的出血」という用語を用いることにする。

輸血に関するガイドラインにおける注意点

厚生労働省が策定した「輸血指針」においては、大量出血についての簡単な記述はあるが、このような危機的出血についての詳細記載はない。また、この「危機的出血への対応ガイドライン」にしても、一般的な危機的出血に対する対応を述べたものであり、本項で扱っているような周産期の危機的出血についての特別な記載はない。周産期の危機的出血については、上記の調査結果が示すような事項を考慮した特別な対応が必要となると考えられる。

ガイドラインには法的拘束力はないと考えられる。しかし、だからといってガイドラインの有用性が下がるわけではない。

本項では、「危機的出血への対応ガイドライン」を中心に解説を行うが、周産期における輸血療法の注意点も追加する。危機的出血に対する輸血療法においても、通常の輸血と同様に、基本はあくまで輸血による利益と輸血をすることによる危険を秤にかけて行うべきこと、利益においては救命を最優先すべきことだけは確認しておきたい。

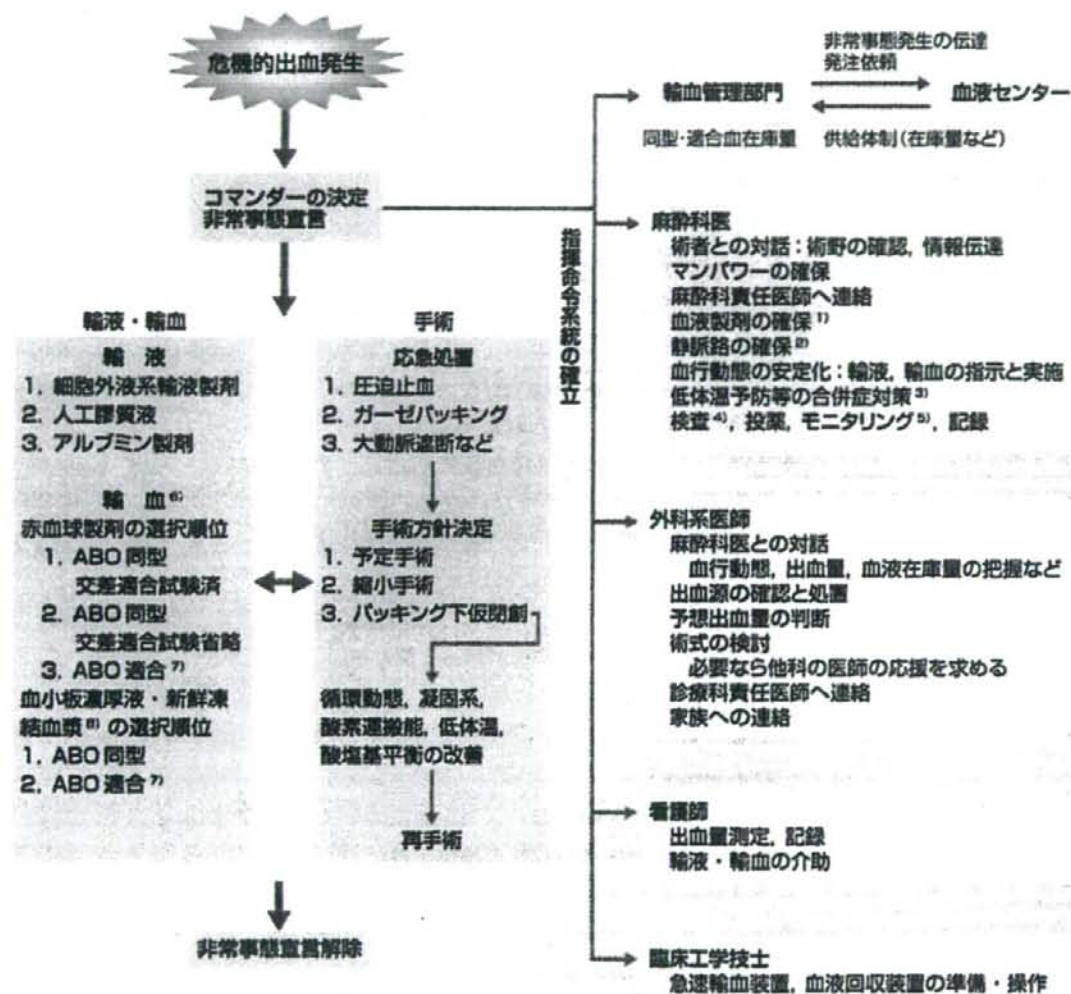
輸液・輸血療法

○出血量に応じた対応

術中の輸血や輸液に関して全体像を把握するためには、Lundsgaard-Hansenの修正ノモグラムが役立つ(図6)。この図は、循環血液量の20%

図5 危機的出血への対応ガイドライン

(文献2より許可を得て改変)



緊急時の適合血の選択

患者血液型	赤血球濃厚液	新鮮凍結血漿	血小板濃厚液
A	A > O	A > AB > B	A > AB > B
B	B > O	B > AB > A	B > AB > A
AB	AB > A = B > O	AB > A = B	AB > A = B
O	Oのみ	全型適応	全型適応

異型適合血を使用した場合、投与後の溶血反応に注意する

- 1) 血液が確保できたら交差適合試験の結果がでる前に手術室へ搬入し、「交差適合試験未実施血」として保管する。
- 2) 内径が太い血管カニューレをできるだけ上肢に留置する。
- 3) 輸液製剤・血液製剤の加温。輸血・血液加温装置、温風対流式加温ブランケットの使用。
アシドーシスの補正、低Ca血症、高K血症など。
- 4) 全血球算、Aib、血液ガス、凝固能など。輸血検査用血液の採取。
- 5) 観血的動脈圧、中心動脈圧など。
- 6) 照射は省略可。
- 7) 適合試験未実施の血液、あるいは異型適合血の輸血：できれば2名以上の医師（麻酔科医と術者など）の合意で実施し診療録にその旨記載する。
- 8) 原則として出血が外科的に制御された後に投与する。

図6 Lundsgaard-Hansen
の輸血スケジュール

(文献4より引用)

横軸に循環血液量に対する出血量
(%)、縦軸にヘマトクリット値 (Ht)、
総蛋白量 (TP)、第Vおよび第Ⅷ凝固
因子、血小板数 (Pit) の変化を示す。

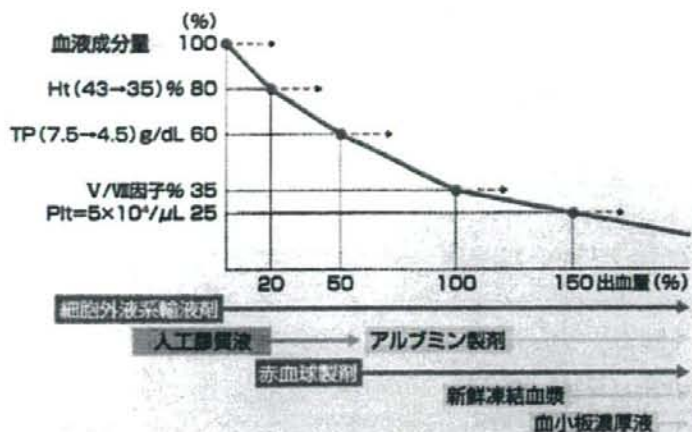


表2 妊娠末期における血液
の変化

項目	変化率
赤血球量	+20%
血漿量	+45%
循環血液量	+35%
プロトロンビン	0~+25%
第V因子	0~+50%
第Ⅷ因子	0~+150%
第Ⅷ因子	100~+400%
第Ⅹ因子	+50~+150%
第Ⅻ因子	0~+100%
アンチトロンビンⅢ	0~-25%

の出血量があれば、ヘマトクリット値が45%から25%にまで低下し、50%の出血があれば第V、第Ⅷ因子が止血には不十分なレベルである35%まで低下し、循環血液量の150%の出血があれば、血小板数が5万/ μ lにまで低下することを示している。

ここでまず注意すべきは、妊婦の循環血液量および血球や血漿成分の変化である(表2)。妊婦においては、妊娠経過に伴い循環血液量が増加する。妊娠末期には、非妊娠時よりも35%程度も循環血液量が増加する。赤血球量の増加は20%程度であるのに対し、血漿成分の増加量は45%程度と多いため生理的貧血が起こる。また分娩後は子宮胎盤循環の消失と、子宮収縮による血管床減少のために、血液が体循環に戻るといった変化も起こる。

妊娠中には凝固因子濃度も増加する。止血に重要と考えられるフィブリノゲン濃度は非妊娠時は200~450mg/dlであるが、妊娠後期には400~650mg/dlへと上昇する。ほかの凝固因子にしても、妊娠末期にはほとんどのものが増加する。一方、アンチトロンビンⅢ濃度などは低下する。

妊婦は分娩時の出血に対して、生理的に準備をした状態にあるといえる。