

今月の主題 輸血の安全管理

総説

輸血部門における安全管理

高松 純樹

臨 床 検 査

第52巻 第2号 別刷

2008年2月15日 発行

医学書院

周術期における輸血療法：総論

Perioperative transfusion medicine — Summary of contents



高松純樹

Junki TAKAMATSU

名古屋大学医学部附属病院輸血部

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



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

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

術前の検査とその意義

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

1. 術前輸血検査

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

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

すべての検査はかならず、異なる複数の検体を

表 1 基本的な輸血検査*

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

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

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

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

サイド
メモ

通常の輸血と緊急輸血、そして異型輸血と不適合輸血

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

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

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

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

2. 赤血球輸血ができること：適合性とは
(「サイドメモ」参照)

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

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

3. ABO 血液型抗体と不規則抗体の意義の差
(表 2)

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

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

表 2 ABO抗体と不規則抗体の差異

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

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

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

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

輸血の準備

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

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

待機的手術法を含めて輸血の可能性の低い場

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

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

輸血の実際

1. 輸血用血液製剤の種類と適応

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

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

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

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

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

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

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

表3 出血量と止血に必要な最低濃度の関係

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

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

Jakob病との関連も指摘されている。

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

大量輸血と凝固障害

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

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

1. 診断に要する検査

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

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

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

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

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

して、ループスアンチコアグラントのスクリーニングとしても用いられる。

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

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

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

2. 周術期の出血と輸血療法

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

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

表 4 周術期における予期せぬ大量出血

<p>1. 考えられる病態・疾患</p> <p>①大量輸血時の希釈性凝固障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・原因は何であれ、循環血液量を超える大量出血時に主として赤血球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々に備える <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、通常を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 年間は有効で、使用時は 37°C にて速やかに溶解できる。元の新鮮凍結血漿に比べて約 10 倍前後に濃縮されており、通常の新鮮凍結血漿では得ることができないフィブリノゲン値に容易に達することができる。

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

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

③ 赤血球輸血……異型輸血と不適合輸血は同意義ではない。異型輸血とは文字とお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。

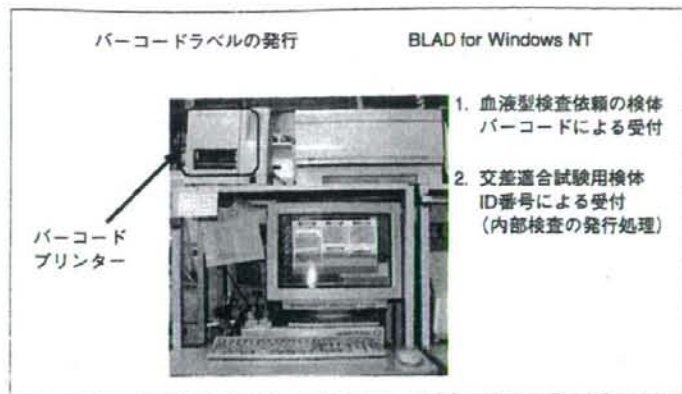


図3 検体受付処理

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間違いの可能性は考えられない。



図4 バーコードによる管理

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

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。

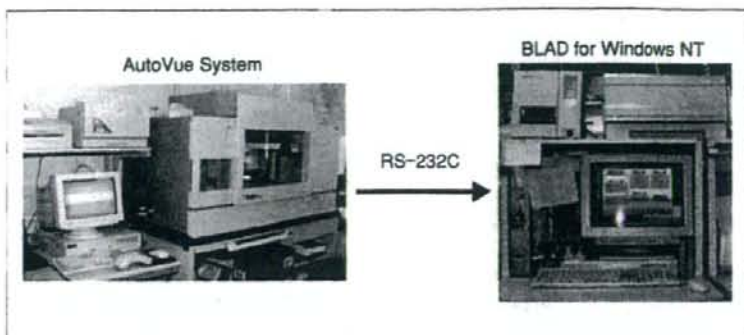


図5 Auto Vue からのデータ転送



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ため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ぬ。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)が存在しているので、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、緊急時に血液型が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が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리학者Landsteinerにより発見され、近代輸血学の根本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適合(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ま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ェレ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ェレーシスを実施した。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。血小板アフェレ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、血小板アフェレーシス、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⁾。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²⁾。

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³⁾。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、それにとま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、出血量の増加にとま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 ⁹ /μl)	Operation time (min.)	CPB time (min.)
Group A n = 34	23 : 11	69.3 ± 7.7	124 ± 1.8	200 ± 6.5	467 ± 150	181 ± 82
Group B n = 26	17 : 09	61.2 ± 14.6	124 ± 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124 ± 1.8と124 ± 1.5(p=0.93)、術前血小板数(10⁹/μl)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 × 10⁹/μl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 × 10⁹/μl程度以上に保つておくためである。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 × 10⁹/μl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⁷⁾。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30~70 × 10⁹/μl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、COM.TEC 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値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 maker
Group A n = 34	23/34 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) の検査が行わ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 $1,222 \pm 1,498 \text{ml}$ 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

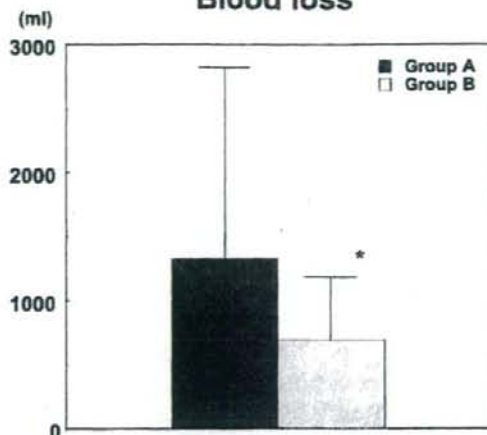


Fig. 1 Volume of blood loss during aneurysm surgery. Group A: no transfusion with autologous platelet concentrate; Group B: transfusion with autologous platelet concentrate. The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ (by *t*-test).

Transfusion volume

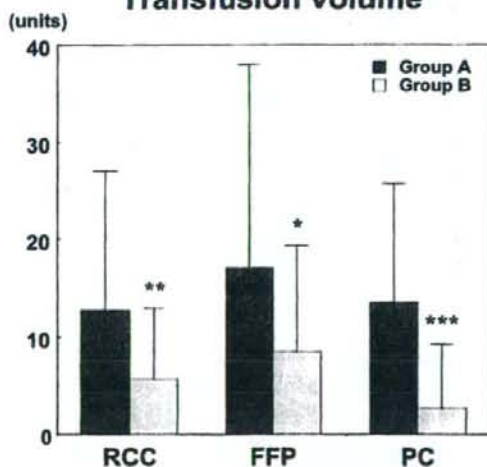


Fig. 2 Transfusion volume during aneurysm surgery. Group A: no transfusion with autologous platelet concentrate; Group B: transfusion with autologous platelet concentrate. Two units of RCC (red cell concentrate); 280ml; 5 units of FFP (fresh frozen plasma); 450ml; 10 units of PC (platelet concentrate); 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^{10)~13)}、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^{14)~16)}、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ふという点である¹⁵⁾。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ばしば適応、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たせたことも、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医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。コスト面を考えると、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

- Murithi 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.
- Aboulaifa DM, Aboulaifa 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.
- Yanase 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, Engelberg 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.