

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	RW	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 +	1506	HCV-LC	3.3	42	33	342	8.1	43	1.75	51.4	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	46	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	38	B +	B +	656	HCV-HCC	18.5	75	44	232	8.4	52	2.83	46.6	81	4,640
13	F	49	73	O +	O +	744	HBV-LC	2.9	39	26	175	7.5	21	1.15	35	57	3,110
14	M	56	78	A +	O +	734	HBV-HCC	1.3	41	31	161	12	119	1.15	73.4	376	5,210
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	1,650	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	181	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

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(レシビエントの肝)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

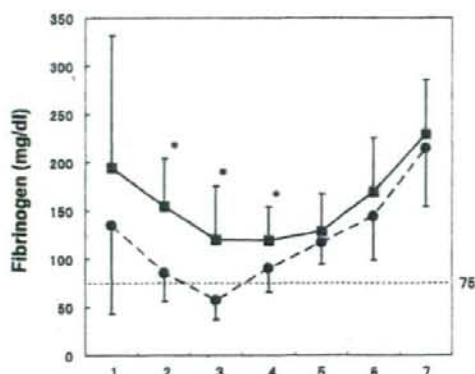


Fig. 1 Time course of fibrinogen level in patients with liver transplantation. 1: before surgery; 2: at removal of the liver; 3: at the beginning of re-establishment of portal circulation; 4: at 1 hours after re-establishment of portal circulation; 5: at 10 hours after re-establishment of portal circulation; 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.

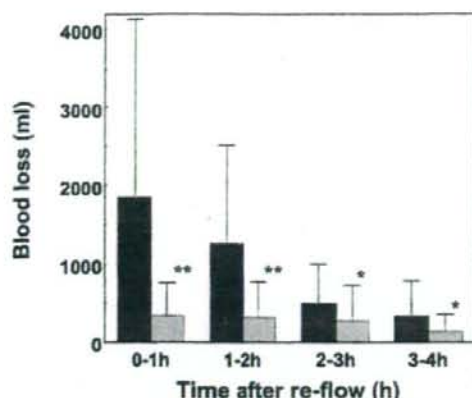


Fig. 2 Volume of blood loss after re-establishment of portal circulation in patients with liver transplantation. Closed bar: Patients with the lowest level of fibrinogen of < 75 mg/dl during surgery ($n = 15$); hatched bar: Patients with the lowest level of fibrinogen of > 75 mg/dl during surgery ($n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

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、早晚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)

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もなうだけでなく、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¹⁾。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

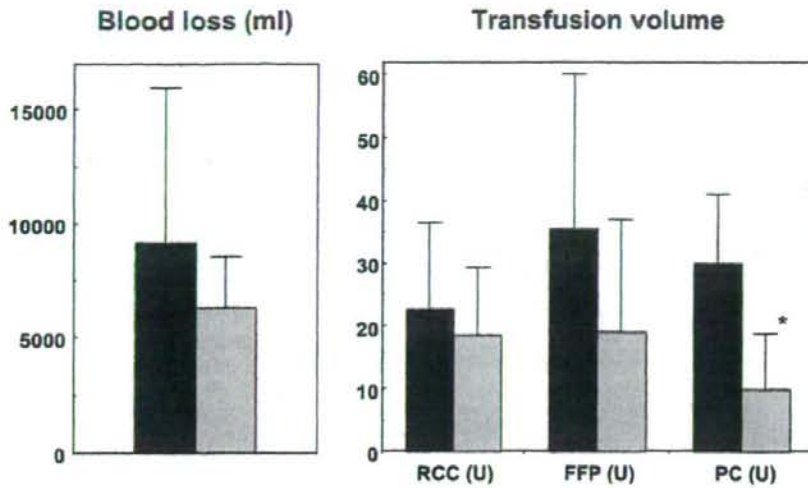


Fig. 3 Volume of blood loss and transfusion during surgery in patients with liver transplantation. Closed bar: Patients who were not given fibrinogen during surgery ($n = 14$); hatched bar: Patients who were given fibrinogen during surgery ($n = 10$). The data are presented as the mean \pm SD. * $p < 0.05$ 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	1.84	44.5	58	4,060
13	M	10	75	A +	AB +	588	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	330	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	54	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 +	1,342	HCV-HCC, HIA	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; HIA: 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⁴⁾。

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信じて過言ではないが、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⁵⁾。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に等しいと言える。

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⁶⁾。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⁷⁾。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が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⁸⁾、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晩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: 肝臓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.

- 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(急性性凝固障害)に対する輸血療法. 医学のあゆみ「周術期輸血療法 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のかどうか、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きていますが、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 ① 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・血液型を言っていただきます。

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。

輸血が終了した後で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防れてみてください。

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 著

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

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、患者の状態が変わりがなければ、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バックを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、クリオプレシピ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

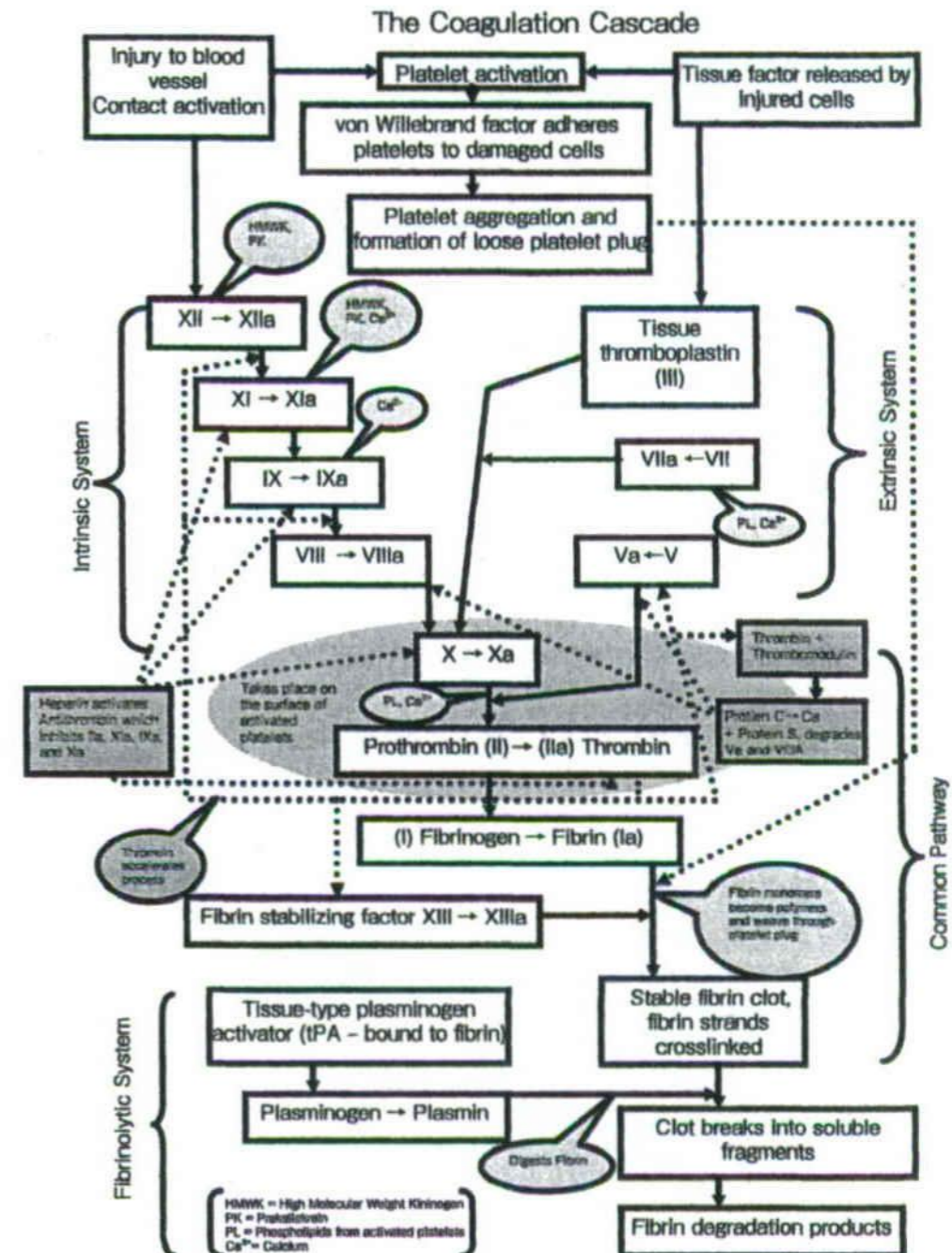
1 血液凝固

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、トナネキサム酸 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。	トナネキサム酸 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	トランプ因子レベル 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	トランプ因子レベル 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。

て判断でき、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ので注意が必要である。

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 800 mL 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。PCCI バイアルには血液 500 mL 中の第Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ凝固因子が 25 mL 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20~30 mL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50 mg/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40 μg/kg, 80 μg/kg, 160 μg/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

■ 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。

■ 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, 荻野 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) Alfirevic 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

Part 4

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、術前からの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。