

フィブリノゲン製剤の予防的な使用の有無別 昭和 60 年以降の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識

【S3-3. フィブリノゲン製剤の予防的な使用×S6-2. 昭和 60 年以降の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識】

専門分野	肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患		肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが頻度は低い		慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患		急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
ある (N=6)	2	33.3%	2	33.3%	1	16.7%	1	16.7%	0	0.0%
ない (N=39)	23	59.0%	12	30.8%	2	5.1%	2	5.1%	0	0.0%
記憶にない (N=6)	4	66.7%	2	33.3%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

フィブリノゲン製剤の代替治療法についての認識 (昭和 60 年以前の認識) 別 昭和 60 年以前の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識

【S4-1. フィブリノゲン製剤の代替治療法について(昭和 60 年以前の認識)×S6-1. 昭和 60 年以前の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識】

専門分野	肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患		肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが頻度は低い		慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患		急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった(N=27)	6	22.2%	12	44.4%	4	14.8%	5	18.5%	0	0.0%
当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった(N=9)	3	33.3%	3	33.3%	2	22.2%	1	11.1%	0	0.0%
その他(N=1)	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0%	0	0.0%

フィブリノゲン製剤の代替治療法についての認識 (昭和 60 年以降の認識) 別 昭和 60 年以降の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識

【S4-2. フィブリノゲン製剤の代替治療法について(昭和 60 年以前の認識)×S6-2. 昭和 60 年以前の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識】

専門分野	肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患		肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが頻度は低い		慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患		急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
当時の医療事情では代替する治療法の選択は不可能だった (N=19)	7	36.8%	9	47.4%	2	10.5%	1	5.3%	0	0.0%
当時の医療事情でも何らかの改善の余地はあった (N=28)	20	71.4%	6	21.4%	1	3.6%	1	3.6%	0	0.0%
その他 (N=3)	1	33.3%	1	33.3%	0	0.0%	1	33.3%	0	0.0%

専門分野別 昭和 60 年以前の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識

【F3. 専門分野×S6-1. 昭和 60 年以前の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識】

専門分野	肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患		肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが頻度は低い		慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患		急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
産科 (N=20)	4	20.0%	10	50.0%	2	10.0%	4	20.0%	0	0.0%
胸部外科 (N=10)	2	20.0%	6	60.0%	2	20.0%	0	0.0%	0	0.0%
消化器外科 (N=23)	6	26.1%	10	43.5%	2	8.7%	4	17.4%	1	4.3%
小児科 (N=20)	2	10.0%	7	35.0%	4	20.0%	6	30.0%	1	5.0%
血液内科 (N=23)	4	17.4%	14	60.9%	3	13.0%	2	8.7%	0	0.0%
その他・内科系 (N=4)	0	0.0%	1	25.0%	2	50.0%	1	25.0%	0	0.0%
その他・外科系 (N=3)	1	33.3%	1	33.3%	1	33.3%	0	0.0%	0	0.0%

専門分野別 昭和 60 年以降の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識

【F3. 専門分野×S6-2. 昭和 60 年以降の非 A 非 B 型肝炎の重篤性に関する認識】

専門分野	肝硬変、肝癌へと進展し死に至る重篤な疾患		肝硬変、肝癌へと進展する場合もあるが頻度は低い		慢性化はするが、肝硬変、肝癌へは進展しない疾患		急性の疾患であり、慢性化することは稀である疾患		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
産科 (N=20)	11	55.0%	7	35.0%	0	0.0%	2	10.0%	0	0.0%
胸部外科 (N=10)	8	80.0%	2	20.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
消化器外科 (N=23)	11	47.8%	10	43.5%	1	4.3%	0	0.0%	1	4.3%
小児科 (N=20)	9	45.0%	6	30.0%	2	10.0%	2	10.0%	1	5.0%
血液内科 (N=23)	14	60.9%	6	26.1%	2	8.7%	1	4.3%	0	0.0%
その他・内科系 (N=4)	1	25.0%	2	50.0%	0	0.0%	1	25.0%	0	0.0%
その他・外科系 (N=3)	1	33.3%	2	66.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%

フィブリノゲン製剤の使用経験例数別 昭和 60 年以前の使用症例の蓄積について

【問 2-1. フィブリノゲン製剤の使用経験 × S7-1. 昭和 60 年以前の使用症例の蓄積について】

専門分野	含まれており 参考にしていた		含まれていたが参 考にしていなかった		含まれては いなかった		分からない、 知らない		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
使用経験 10 例以上 (N=18)	4	22.2%	1	5.6%	1	5.6%	11	61.1%	1	5.6%
使用経験 1~9 例 (N=19)	5	26.3%	1	5.3%	1	5.3%	12	63.2%	0	0.0%
使用経験はない (N=36)	4	11.1%	4	11.1%	3	8.3%	25	69.4%	0	0.0%

フィブリノゲン製剤の使用経験例数別 昭和 60 年以降の使用症例の蓄積について

【問 2-1. フィブリノゲン製剤の使用経験 × S7-2. 昭和 60 年以降の使用症例の蓄積について】

専門分野	含まれており 参考にしていた		含まれていたが参 考にしていなかった		含まれては いなかった		分からない、 知らない		その他	
	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合	回答数	割合
使用経験 10 例以上 (N=26)	7	26.9%	7	26.9%	1	3.8%	11	42.3%	0	0.0%
使用経験 1~9 例 (N=24)	10	41.7%	1	4.2%	2	8.3%	11	45.8%	0	0.0%
使用経験はない (N=45)	9	20.0%	10	22.2%	4	8.9%	22	48.9%	0	0.0%

フィブリノゲン製剤の使用経験例数別 治療方針を決定するにあたって参考にしてきたもの

【問 2-1. フィブリノゲン製剤の使用経験 × 問 8. 治療方針を決定するにあたって参考にしてきたもの】

年代	使用経験 10 例以上 (N=18)		使用経験はない (N=36)	
	回答数	割合	回答数	割合
教科書の記述	8	44.4%	19	52.8%
診療ガイドライン	9	50.0%	10	27.8%
治療のマニュアル本	3	16.7%	7	19.4%
学術論文等の記述	8	44.4%	19	52.8%
学会発表	6	33.3%	15	41.7%
先輩、同僚等身近な経験豊富な医師の指導、助言	17	94.4%	28	77.8%
専門分野において著名な医師の意見	8	44.4%	12	33.3%
MR (当時の製薬メーカーのプロパー) からの情報提供	8	44.4%	12	33.3%
その他	0	0.0%	1	2.8%

フィブリノゲン製剤の使用経験例数別 製薬企業からの情報提供手段

【問 2-1. フィブリノゲン製剤の使用経験 × S9. 製薬企業からの情報提供手段】

年代	使用経験 10 例以上 (N=5)		使用経験はない (N=8)	
	回答数	割合	回答数	割合
口頭での情報提供があった	3	60.0%	7	87.5%
学術論文を持参しての情報提供があった	1	20.0%	2	25.0%
企業が作成した資料を持参しての情報提供があった	4	80.0%	4	50.0%
その他	0	0.0%	0	0.0%

3) フィブリノゲン製剤の現状での薬効としての評価

産科（分娩）も含めた外科領域において、手術に伴う出血の予防、防止は現在も多くの努力が傾注されている最大の問題点の一つである。本研究班の調査結果からも、ウイルスの不活化が不完全なフィブリノゲン製剤が薬禍ももたらしたことは明白であるが、はたしてその使用がまったくの利益をもたらしていなかったのかどうかについては議論されてこなかった。医師の立場で薬害としての側面を追求し、当事者たる産科の医師に直接のインタビューを行ったところ、その医学的有用性は過去も現在も同様に存在するのだという意見をいくつも聞いた。しかしそれらの多くは経験則に基づくものであり、明確な無作為化試験（Randomized Controlled Trial, RCT）などを通して証明されたものではないことを今回の班研究のまとめとして報告してきた。そこに最近ようやく RCT の端緒となる論文が 2 報発表された。それについて簡単に紹介しておく。

図表 5-103 論文-1

Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial.

Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, Jensen KM, Tønnesen E, Ingerslev J, Sørensen B. J Thromb Haemost. 2009 May;7(5):795-802. Epub 2009 Mar 5.

Abstract.BACKGROUND : Infusion of artificial colloids such as hydroxyethyl starch (HES) induces coagulopathy to a greater extent than simple dilution. Several studies have suggested that the coagulopathy could be corrected by substitution with a fibrinogen concentrate. OBJECTIVES: The aims of the present prospective, randomized, placebo-controlled trial were to investigate the hemostatic effect of a fibrinogen concentrate after coagulopathy induced by hydroxyethyl starch in patients experiencing sudden excessive bleeding during elective cystectomy. METHODS: Twenty patients were included. Blood loss was substituted 1:1 with HES 130/0.4. At a dilution level of 30%, patients were randomly selected for intra-operative administration of a fibrinogen concentrate or placebo. The primary endpoint was maximum clot firmness (MCF), as assessed by thromboelastometry. Secondary endpoints were blood loss and transfusion requirements, other thromboelastometry parameters, thrombin generation and platelet function. RESULTS: Whole-blood MCF was significantly reduced after 30% dilution in vivo with HES. The placebo resulted in a further decline of the MCF, whereas randomized administration of fibrinogen significantly increased the MCF. Furthermore, only 2 out of 10 patients randomly chosen to receive fibrinogen substitution required postoperative red blood cell transfusions, compared with 8 out of 10 in the placebo group (P = 0.023). Platelet function and thrombin generation were reduced after 30% hemodilution in vivo, and fibrinogen administration caused no significant changes.

CONCLUSIONS: During cystectomy, fluid resuscitation with HES 130/0.4 during sudden excessive bleeding induces coagulopathy that shows reduced whole-blood maximum clot firmness. Randomized administration of fibrinogen concentrate significantly improved maximum clot firmness and reduced the requirement for postoperative transfusion.

抄訳およびコメント：

イギリスとデンマークの共同研究で、膀胱がん手術において前もって承諾を得た手術患者をフィブリノゲン投与、非投与の 2 群に分けて登録 38 名し、評価可能となった 10 名の placebo と 10 名の実薬群でその輸血量などの転機について比較したものである。17 人は何らかの理由で登録されず、placebo 群の一人が手術中止となりさらに除かれ各群 10 名ずつとなった。結論から言うと術中の輸血には差がないが、手術後 48 時間以内の輸血は placebo 群では 10 人中 8 人が輸血を必要としたのに対して実薬群では 10 人中 2 人だけ輸血が必要であり有意に低かった、というものである。血液の凝血塊の硬さ（firmness）も実薬

群で有意に増加しており副作用についても両群間で差がなかった。
これについては著者に直接 E-mail で確認したが、まだ数が少なく端緒となる仕事であるが、現在数を増やした研究が進行中であるとのこと。

図表 5-104 論文-2

Thromb Haemost. 2009 Jul;102(1):137-44.

Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomized pilot study.

Karlsson M, Ternström L, Hyllner M, Baghaei F, Flinck A, Skrtic S, Jeppsson A.

Department of Cardiothoracic Surgery, Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden.

It has been suggested that preoperative fibrinogen plasma concentration is independently associated to postoperative blood loss after cardiac surgery. Theoretically, prophylactic infusion of fibrinogen concentrate may thus reduce postoperative bleeding, but this has not previously been investigated. Twenty elective coronary artery bypass graft (CABG) patients with preoperative plasma fibrinogen levels <3.8 g/l were included in a prospective randomized pilot study. Patients were randomized to receive an infusion of 2 g fibrinogen concentrate (FIB group) or no infusion before surgery (control group). Primary endpoint was safety with clinical adverse events and graft occlusion assessed by multi-slice computed tomography. Predefined secondary endpoints were postoperative blood loss, blood transfusions, haemoglobin levels 24 hours (h) after surgery, and global haemostasis assessed with thromboelastometry, 2 and 24 hours after surgery. Infusion of 2 g fibrinogen concentrate increased plasma levels of fibrinogen by 0.6 +/- 0.2 g/l. There were no clinically detectable adverse events of fibrinogen infusion. Computed tomography revealed one subclinical vein graft occlusion in the FIB group. Fibrinogen concentrate infusion reduced postoperative blood loss by 32% (565 +/- 150 vs. 830 +/- 268 ml/12 h, p=0.010). Haemoglobin concentration was significantly higher 24 h after surgery in the FIB group (110 +/- 12 vs. 98 +/- 8 g/l, p=0.018). Prophylactic fibrinogen concentrate infusion did not influence global postoperative haemostasis as assessed by thromboelastometry. In conclusion, in this pilot study preoperative fibrinogen concentrate infusion reduced bleeding after CABG without evidence of postoperative hypercoagulability. Larger studies are necessary to ensure safety and confirm efficacy of prophylactic fibrinogen treatment in cardiac surgery.

抄訳：

もう一報はスウェーデンからの報告で、心臓の冠動脈バイパス手術患者 10 名ずつを実薬群と placebo 群に分けて手術前に fibrinogen を投与し実薬群で有意に出血量が少なく、ヘモグロビン値が高かった。副作用にも差が無かったが、実薬群で一例グラフト静脈の閉塞が見られた。術後の血液凝固状態には影響を与えなかった (Thromboelastography による検査) というものである。

この 2 報はいずれも RCT ではあるがいかにも pilot 的であり、さらなる症例の追加とその解析が必要であることは明白である。これらをもって、本剤が外科手術に明らかに benefit が有意なる薬剤として導入されるには時期尚早と言える。

ただし第一報は出血量の多い手術として知られる膀胱全摘を対象疾患としたこと、2 報目はそもそも血液凝固亢進が現疾患に対して悪影響を与えることが懸念される冠動脈手術を対象とした点が評価されるべき点であり、産科領域での RCT はさらに困難なものとなることが予想される。

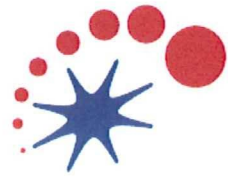

4) 麻酔科学会、輸血・細胞治療学会からだされている『危機的出血への対応ガイドライン』

日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会からだされている『危機的出血への対応ガイドライン』(図表 5-105、2 ページ中段、赤枠)によれば、『大出血での希釈による凝固障害には複合した凝固因子の補充が必要なため新鮮凍結血漿を使用する。

フィブリン形成に必要なフィブリノゲン濃度は 100mg/dl 以上であり、新鮮凍結血漿 450ml はフィブリノゲン 1g に相当するので、体重 60kg (循環血漿量 3l) では約 30mg/dl 上昇する。』と記載されており、フィブリノゲン量が止血に要する新鮮凍結血漿の必要量の基準となる事が示されている。

しかしこれはフィブリノゲンの検査値を参考にすると断言しているのであって、フィブリノゲンだけを投与する事を推奨するものではないと考える。

図表 5-105 危機的出血への対応ガイドライン

p 1

制定日 2007年04月
改訂日 2007年11月

社団法人 日本麻酔科学会 有限責任中間法人 日本輸血・細胞治療学会

危機的出血への対応ガイドライン

I. はじめに

麻酔関連偶発症例調査によると、出血は手術室における心停止の原因の約1/3を占めている。手術には予想出血量に見合う血液準備・輸血体制を整えて臨むのが原則であるが、予見できない危機的出血は常に発生しうる。

(1) 院内輸血体制の整備
危機的出血にすみやかに対応するには、麻酔科医と術者の連携のみならず、手術室と輸血管理部門（輸血部、検査部など）および血液センターとの連携が重要である。関係者は院内の血液供給体制（血液搬送体制、院内備蓄体制、輸血管理部門での手続きに要する時間など）、血液センターの供給体制、手術室での血液保管体制などについて熟知していることが必要である。危機的出血に対しては救命を第一にした対応が求められる。「危機的出血時の対応」について輸血療法委員会等で院内規定を作成し、日頃からシミュレーションも実施しておくことが望ましい。

(2) 指揮命令系統の確立
危機的出血が発生した場合には、統括指揮者（コマンダー）*を決定し、非常事態発生の宣言（マンパワー召集、輸血管理部門へ「非常事態発生」の連絡）を行う。コマンダーは、止血状況、血行動態、検査データ、血液製剤の供給体制などを総合的に評価し、手術継続の可否・術式変更等を術者と協議する。

*担当麻酔科医、麻酔科上級医師、担当科上級医師などが担当する。

II. 輸液・輸血の実際、 血液製剤の選択

血液製剤使用の実際については、2005年9月に厚生労働省が策定した「血液製剤の使用指針」および「輸血療法の実施に関する指針」の改訂版に則って行う。ただし、危機的出血における輸液・輸血療法においては救命を最優先して行う。

出血早期には細胞外液系輸液製剤を用いるが、循環血液量増加効果は一過性であるので、人工膠質液の投与を行う。循環血液量の維持のためには、人工膠質液やアルブミン製剤の大量投与がやむをえない場合もある。危機的出血での血液製剤の具体的な使用方法は以下のように行う。

(1) 赤血球濃厚液
時間的余裕がない場合は交差適合試験を省略し、ABO同型血を用いる。同型適合血が不足する場合はABO異型適合血を用いる。（フローチャート参照）

危機的出血への対応ガイドライン

- * RhD 陰性の場合は抗D 抗体がなければABO 同型RhD 陽性血を使用してよい。
- * 不規則抗体陽性の場合でも、交差適合試験を行わず、ABO 型適合を優先する。
- * 血液型不明の場合はO 型を使用する。

① 交差適合試験省略時のリスク

患者がRhD 陰性である可能性は0.5%、溶血反応を生じる可能性のある不規則抗体(抗RhE、抗Fy^{a&b}、抗K^{a&b}など)を保有している可能性は0.5%以下である。そのため、遅発性溶血のリスクは約1%である。

遅発性溶血は輸血終了数時間後から3週間後まで発生する可能性がある。反応が早いほど症状が重篤である。溶血が生じた場合、利尿薬と輸液による強制利尿を行なう。

② ABO 異型適合血輸血後の対応

輸血した後に、患者血液型と同じABO 型血の輸血に変更する場合は、新たに採取した最新の患者血液と食塩水法で交差適合試験を行い、主試験が適合する血液を用いる。

③ バーコードによる血液製剤認証システムを導入している施設では異型適合血輸血に対応できていないことがある。その手順を予め文書化したり、プログラムしておくことが望ましい。

(2) 新鮮凍結血漿

出血が外科的に制御可能になるまでは凝固因子の投与は無効である。しかし、大出血での希釈による凝固障害には複合した凝固因子の補充が必要なため新鮮凍結血漿を使用する。フィブリン形成に必要なフィブリノゲン濃度は100mg/dℓ 以上である。新鮮凍結血漿450mℓはフィブリノゲン1gに相当するので、体重60kg(循環血漿量3ℓ)では約30mg/dℓ 上昇する。

(3) 血小板濃厚液

出血が外科的に制御可能になるまでは血小板の投与は無効である。外科的止血が完了した後、血小板数が5万/mm³を超えるまで投与する。体重60kg では、10 単位血小板(2×10¹¹ 個含有)投与で25,000/mm³ 程度の上昇が期待される。

(4) 回収式自己血輸血法

大量出血で大量の赤血球輸血を要する場合、術野回収式自己血輸血が有効である。3ℓ 以上出血がある場合、出血を吸引して洗浄し、返血すると40%の赤血球回収が可能である。

Ⅲ. 大量輸血に伴う 副作用・合併症

- (1) 代謝性変化(アシドーシス、クエン酸中毒、高カリウム血症、低体温)
- (2) 希釈性凝固障害(凝固因子、血小板低下)
- (3) 循環過負荷、鉄過負荷
- (4) その他: 発熱反応、溶血反応(不適合輸血など)、アレルギー反応(アナフィラキシー)、細菌感染症、輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion-related acute lung injury)、感染伝播(肝炎、HTLV、HIV、その他)、移植片対宿主病(GVHD: graft-versus-host disease)、免疫抑制など

1. 適応

急速大量出血に対し、急速輸液・輸血を行い、循環動態の安定を図る

2. 使用時の一般的注意

- 1) 適応を厳格にすること
- 2) 操作に熟知した者が常在し、責任を持って使用すること
- 3) 定期的および日常の保守・点検済みのものを使用すること
- 4) アラームを常に"ON"の状態で使用すること
- 5) 輸血路の血管外逸脱には特に注意すること

3. 各種の急速輸血装置の主なチェックポイント

加圧式とローラポンプ式がある。2005年の薬事法改正後、ローラポンプ式は急速輸血装置としては販売されていない。ローラポンプ式輸液装置を急速輸血に用いる場合、使用者の責任のもとで行う。使用に際しては各装置の使用説明書を精読しておくこと

1) 加圧式輸血装置

(1) レベルI システム1000 (輸入販売元: スミスメディカルジャパン)

- ・輸液ラインに接続する前に循環水経路をプライムし、もれがないことを確認すること
- ・輸液、輸血バッグからすべての空気を取り除くこと
- ・ガスベント付きフィルタ内と患者間の静脈経路内に気泡がある場合、送液しないこと
- ・加圧インフューザーにガスポンペ、中央配管や他の圧力ソースを接続しないこと
- ・血小板濃厚液、クリオプレシピテートまたは、細胞懸濁液の加温には使用しないこと
- ・自己回収式輸血バッグは、返血用バッグ内に空気が含まれているので併用しないこと

2) ローラポンプ式輸液装置

(1) ニプロ補液ポンプMP-300 (販売元: ニプロ株式会社)

- ・使用するチューブサイズに応じ、ローラギャップを調整すること
- ・本装置の圧力ポートには、疎水性エアフィルタを介して圧力ラインを接続すること
- ・圧力ラインの着脱時にはエアフィルタの漏れや汚染がないことを確認すること

(2) ME 輸血ポンプBP-102 (販売元: テルモ株式会社)

- ・必ず専用チューブ(コード番号: XX-BP165L)を使用すること
- ・気泡検知器は必ず専用チューブに装着すること
- ・血液加温器は本機の下流に付けること

4. 急速輸血装置によるこれまでの主な重大事故原因

- (1) 操作に熟知していない者が操作した
- (2) 気泡検知器を適正な箇所に設置していなかったか、アラームをオンにしていなかった
- (3) 回路を大気にオープンにして使用した
- (4) アラームの意味を理解せず、それを無視した

IV. 急速輸血装置

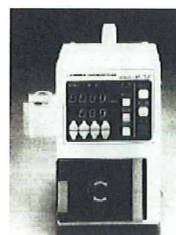
1) (1)レベルIシステム1000
輸入販売元
スミスメディカルジャパン

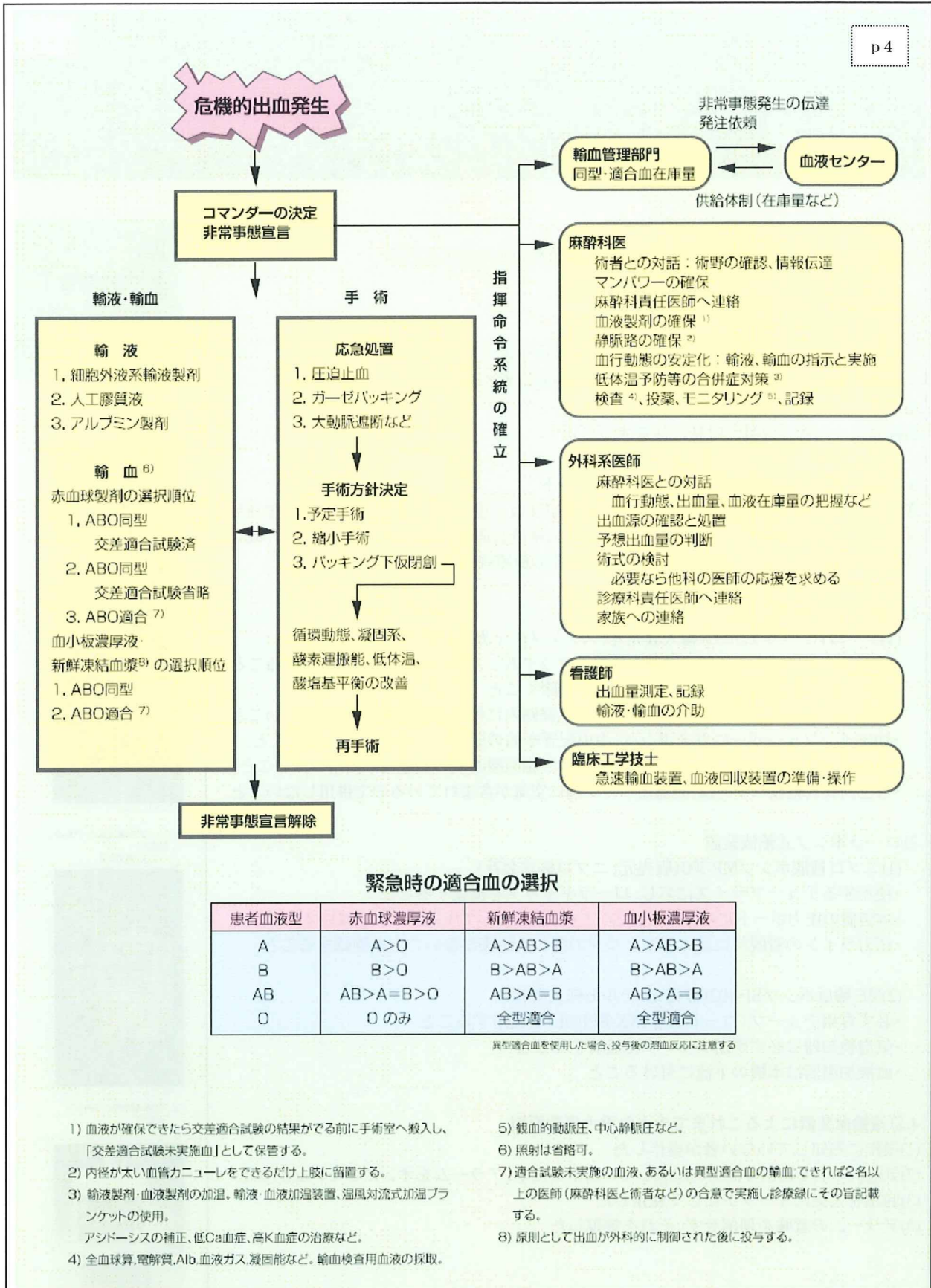


2) (1)ニプロ補液ポンプMP300
販売元
ニプロ株式会社



2) (2)ME輸血ポンプBP-102
販売元
テルモ株式会社





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	全型適合	全型適合

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き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。輸液・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血症の治療など。
- 4) 全血球算、電解質、Alb、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、中心静脈圧など。
- 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。

5) 産婦人科学会の提案している産科的出血への対応ガイドライン（案）

日本産婦人科学会の提案している産科的出血への対応ガイドライン（図表 5-106、3 ページ下段、赤枠）には、4. 凝固障害の回避、として『凝固因子、とくにフィブリノゲンも低下しやすいので、新鮮凍結血漿やフィブリノゲン製剤（保険適応外）投与も考慮。』と記載されている。案であり、パブリックコメントを求めている段階ではあるが、未だに根強いフィブリノゲン製剤への期待が残っている事が見てとれる。実際にはフィブリノゲン製剤についての記載は除かれる予定と聞いている。

図表 5-106 危機的出血への対応ガイドライン (案)

p 1

産科危機的出血への 対応ガイドライン(案)

日本産科婦人科学会
日本産婦人科医会
日本周産期・新生児医学会
日本麻酔科学会
日本輸血・細胞治療学会
(五十音順)

2009年●●月

はじめに

周産期管理の進歩により母体死亡率は著明に低下したものの、出血は依然、母体死亡の主要な原因である。生命を脅かすような分娩時あるいは分娩後の出血は妊産婦の500人に約1人に起こり得る合併症で、リスク因子には帝王切開分娩、多胎分娩、前置・低置胎盤などが挙げられる。しかし、予期せぬ大量出血もあり、また比較的少量の出血でも産科DICを発症しやすいという特徴がある。

本邦の分娩の約半数は有床診療所で行われている。しかし、分娩時に突発的に発生する大量出血に対し、多くの小規模施設では輸血の準備が十分とはいえず、産科医、麻酔科医、助産師、看護師などのマンパワー不足も恒常化している。さらに、血液センターの集約化が進められており、供給体制が変化することも認識しておく必要がある。

このように、産科出血の特殊性に加え、本邦では分娩施設の輸血体制の脆弱性やマンパワー不足という現状を抱えているにもかかわらず、産科危機的出血に対する輸血療法の明確な指針はない。そこで、より安全な周産期管理の実現を目的に、関連5学会が対応ガイドラインを作成し、以下に提言するものである。

産科出血の特徴

基礎疾患（常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群、子癇、羊水塞栓、癒着胎盤など）を持つ産科出血では中等量の出血でも容易にDICを併発する。この点を考慮した産科DICスコアは有用といえる。輸液と赤血球輸血のみの対応では希釈性の凝固因子低下となりDICに伴う出血傾向を助長する。また、分娩では外出血量が少量でも生命の危機となる腹腔内出血・後腹膜腔出血を来す疾患（頸管裂傷、子宮破裂など）も存在するので、計測された出血量のみにとらわれることなく、バイタルサインの異常（頻脈、低血圧、乏尿）、特にショックインデックス（SI：shock index）に留意し管理する必要がある。

分娩時出血量

分娩時出血量の90パーセントイルを胎児数、分娩様式別に示した（羊水量込み）。

	経陰分娩	帝王切開
単胎	800mL	1500mL
多胎	1600mL	2300mL

（日本産科婦人科学会周産期委員会、253,607分娩例、2008年）

産科出血への対応

妊娠初期検査で血液型判定、不規則抗体スクリーニングを行う。

通常分娩でも大量出血は起こり得るが、大出血が予想される前置・低置胎盤、巨大筋腫合併、多胎、癒着胎盤の可能性のある症例では高次施設での分娩、自己血貯血を考慮する。分娩時には必ず血管確保、妊婦看視を行う。血液センターからの供給と院内の輸血体制を確認しておく。

経過中にSIが1となった時点で一次施設では高次施設への搬送も考慮し、出血量が経陰分娩では1L、帝王切開では2Lを目安として輸血の準備を行う。同時に、弛緩出血では子宮収縮、頸管裂傷・子宮破裂では修復、前置胎盤では剥離面の止血などを行う。

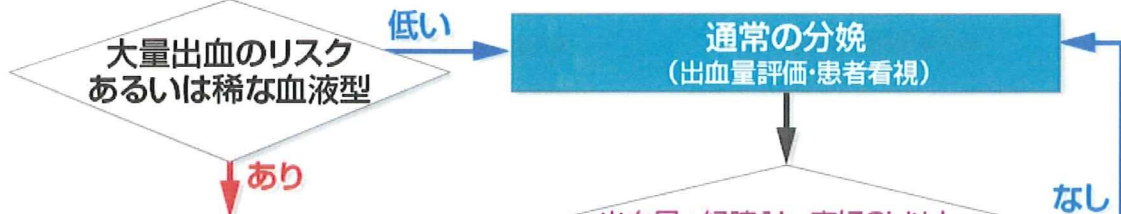
各種対応にも拘わらず、SIが1.5以上、産科DICスコアが8点以上となれば「産科危機的出血」として輸血を開始し、一次施設では高次施設への搬送を行う。産科危機的出血の特徴を考慮し、直ちに赤血球製剤だけではなく新鮮凍結血漿を投与し、血小板濃厚液、アルブミン、抗DIC製剤などの投与も躊躇しない。

これらの治療によっても出血が持続し、バイタルサインの異常が持続するならば、日本麻酔科学会、日本輸血細胞治療学会の「危機的出血への対応ガイドライン」に従う。産科的には、子宮動脈の結紮・塞栓、内腸骨・総腸骨動脈の結紮・塞栓、子宮腔上部摘出術あるいは子宮全摘出術などを試みる。

子宮摘除術を行っても止血ができない場合には保険適用外ではあるが国内外で実績のある遺伝子組み換え血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用を考慮してもよい。この投与の前には十分量のフィブリノゲンと血小板を補充する。血栓を起こす可能性があるためトラネキサム酸の併用は避ける。なお、産科での使用は全例登録制であることにも留意する。

産科危機的出血への対応フローチャート

前置・低置胎盤、巨大子宮筋腫、既往帝王切開、
癒着胎盤疑い、羊水過多・巨大児誘発分娩、多胎 など



$$SI \text{ (ショックインデックス)} = \frac{\text{心拍数}}{\text{収縮期血圧}}$$

妊婦のSI:1は約1.5L、SI:1.5は約2.5Lの出血量で
あることが推測される。

- <産科医師>
- マンパワー確保
 - 麻酔科医へ連絡
 - 輸血管理部門へ情報提供と発注
輸液・輸血の指示・発注と実施
 - 出血・凝固系検査、各種採血
 - 出血状態の評価
出血源の確認と処置
血行動態の安定化
 - 家族への連絡・説明
- <助産師・看護師>
- 出血量の測定・周知・記録
 - バイタルサインの測定・周知・記録
 - 輸液・輸血の介助
- <輸血管理部門>
- 同型・適合血在庫の確認
 - 各種血液製剤の供給
 - 血液センターへの連絡、発注



産科危機的出血

①直ちに輸血開始
②高次施設へ搬送

- 赤血球製剤だけでなく新鮮凍結血漿も投与
- 血小板濃厚液、抗DIC製剤の投与考慮
- 出血原因の除去
- 動脈結紮術、動脈塞栓術、子宮摘出術など



危機的出血の宣言

危機的出血への対応ガイドライン参照

基本的事項

- 1. 非常事態宣言を躊躇しない ▶ 通常の対応では救命できない
- 2. コマンドー中心の指揮命令系統 ▶ 多数のスタッフの組織的対応が不可欠
- 3. 救命を最優先した輸血 ▶ 緊急度に応じて交差適合試験を省略
- 4. 緊急度コードによる輸血部への連絡 ▶ 情報の迅速かつ的確な伝達
- 5. ダブル・チェック ▶ 緊急時のヒューマンエラーを回避

緊急度コードを用いた輸血部への連絡と赤血球輸血の例

患者、出血の状態	緊急度コード	赤血球の選択例
出血しているが循環は安定	Ⅲ	交差済同型血
昇圧薬が必要な出血 (産科危機的出血)	Ⅱ	未交差同型血
大量出血、心停止が切迫 (危機的出血)	Ⅰ	異型適合血 (緊急 O 型血)

緊急輸血の実際

1. 「危機的出血への対応ガイドライン」に準拠

(日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会合同作成、2007年11月改訂版)

日本麻酔科学会ホームページ：<http://www.anesth.or.jp/>
 日本輸血・細胞治療学会ホームページ：<http://www.yuketsu.gr.jp/>

2. 異型適合赤血球について

- ①血液型不明の緊急患者でコードⅠと判断したら、O型赤血球製剤の輸血を開始。
- ②患者血液型がAB型の場合には、O型よりもA型ないしB型赤血球製剤を優先。
- ③異型適合血輸血開始前に、血液型検査・抗体スクリーニング用の採血。
- ④異型適合血輸血を開始しても、同型血が入手出来次第、同型血輸血。

3. RhD 陰性、不規則抗体陽性の場合

RhD 陰性や臨床的に溶血反応を起こしうる不規則抗体陽性が判明している場合は、その結果を考慮して血液製剤を選択。ただし、緊急度コードⅠの場合には、ABO 型適合赤血球を優先。

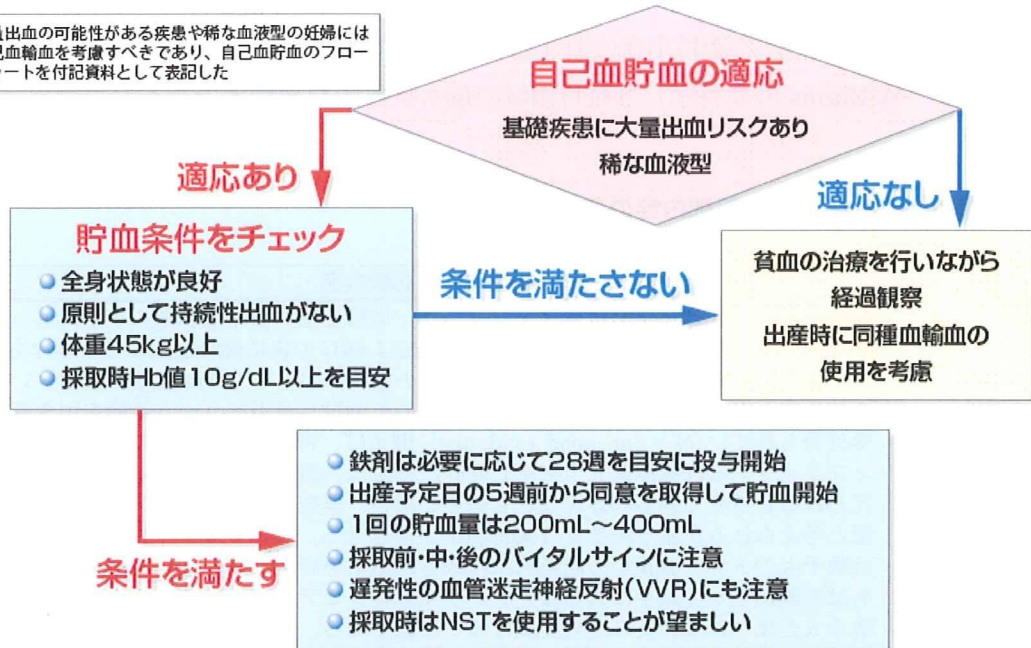
4. 凝固障害の回避

凝固因子、とくにフィブリノゲンは低下しやすいので、新鮮凍結血漿やフィブリノゲン製剤（保険適用外）の投与も考慮。

5. 回収式自己血輸血を考慮

妊婦における自己血貯血のフローチャート

大量出血の可能性がある疾患や稀な血液型の妊婦には自己血輸血を考慮すべきであり、自己血貯血のフローチャートを付記資料として表記した



注：①VVR：vasovagal reflex。通常採血中、採血終了直後に発生するが、採血終了1時間以上経過して発生する場合がある
②自己血有効期間はCPDA-1全血で35日、MAP調整製剤では凍結赤血球42日、新鮮凍結血漿1年とする

主に使用される輸血用血液製剤一覧と期待される輸血効果

販売名（一般名）	略号	貯蔵方法	有効期間	包装	期待される輸血効果（体重50kg）
照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 （人赤血球濃厚液）	lr-RCC-LR	2~6℃	採血後 21日間	血液 400mL に由来する 赤血球 1 袋 （約 280mL）	左記製剤1袋でHb値は 1.5g/dL上昇
新鮮凍結血漿-LR「日赤」 （新鮮凍結人血漿） 全血採血由来製剤	FFP-LR	-20℃ 以下	採血後 1年間	血液 400mL 相当に由来 する血漿 1 袋 （約 240mL）	左記製剤2袋で凝固因子 活性は20~30%上昇
照射濃厚血小板「日赤」 （人血小板濃厚液）	lr-PC	20~24℃ 振とう保存	採血後 4日間	10 単位 1 袋 約 200mL （含有血小板数 2.0 $\times 10^{11}$ ~ 2.2×10^{11} ）	左記製剤1袋で血小板数 は約4万/ μ L上昇

日本赤十字社「血液製剤一覧」平成20年12月、厚生労働省「血液製剤の使用指針」平成19年11月参照

産科 DIC スコア（備考）

以下に該当する項目の点数を加算し、8点以上は産科 DIC

基礎疾患	点数	臨床症状	点数	検査	点数
早 剥（児死亡）	5	急性腎不全（無尿）	4	FDP : 10 μ g/dL 以上	1
〃（児生存）	4	〃（乏尿）	3	血小板 : 10 万/mm ³ 以下	1
羊水塞栓（急性肺性心）	4	急性呼吸不全（人工換気）	4	フィブリノゲン : 150mg/dL 以下	1
〃（人工換気）	3	〃（酸素療法）	1	P T : 15 秒以上	1
〃（補助換気）	2	臓器症状（心臓）	4	出血時間 : 5 分以上	1
〃（酸素療法）	1	〃（肝臓）	4	その他の検査異常	1
DIC型出血（低凝固）	4	〃（脳）	4		
〃（出血量：2L 以上）	3	〃（消化器）	4		
〃（出血量：1-2L）	1	出血傾向	4		
子 癇	4	シ ョ ッ ク（頻脈：100 以上）	1		
その他の基礎疾患	1	〃（低血圧：90 以下）	1		
		〃（冷汗）	1		
		〃（蒼白）	1		

6) 「Williams 産科学」における産科出血に対するフィブリノゲン関連の記載と考察

医師インタビューの中で、諸外国では外科的出血に対してフィブリノゲンの使用は認められる方向で検討されているという意見を聞き、参考1には最新の論文を引いたが、産科領域での指針として、「Williams 産科学」における産科出血に対する治療としてのフィブリノゲン関連の記載について経年的に調べた。「Williams の産科学」は産科領域の最も世界的な教科書である。

図表 5-107 Williams 産科学の記載内容の変遷

年	版	記載内容
1985 (S60)	17	Lyophilized fibrinogen は低フィブリノゲン血漿を呈する胎盤剥離に年余に渡って用いられてきた。しかし理論的にはフィブリノゲン補充はDICの炎に燃料を加えるようなものだ、特に腎臓、副腎、下垂体、脳などの生体器官の微小循環において fibrin 沈着と閉塞という深刻な結果を伴う事となる。しかしながら、4-8gの有効投与量がそういう事態を引き起こすという証拠は得られていない (no good evidence) 例えば、帝王切開の直前の10分間以内で4gのフィブリノゲンを静脈注射しても中心静脈圧や血圧、脈拍、呼吸数には変化は無い。さらに良く見られる合併症である肺塞栓なども発症しない。典型的には4gのフィブリノゲンは有効投与量と考えられるが血中濃度を100mg/dl 上昇させる。凍結乾燥フィブリノゲンの主要な合併症は数千人のドナー血漿から商業的に作成されるため肝炎を誘発させる事である。この理由からもはや製剤としては手に入らない。クリオプレシピテートは数名のドナーから作成されるので数千人と比べれば肝炎の危険度ははるかに低くなる。4gのフィブリノゲンを供給するために15-20単位のクリオプレシピテートが必要である。
1989 (H1)	18	クリオプレシピテート1パックには60-420mgのフィブリノゲンが含まれ、平均270mgであった。他17版と同じ
1993 (H5)	19	AABB (アメリカ血液銀行) によればクリオ各パックには少なくとも150mgのフィブリノゲンが含まれている。他17版と同じ
1997 (H9)	21	FFPは全血から分離され凍結された血漿である。全ての安定した凝固因子を含んでいる。消費性、あるいは希釈性凝固障害を伴う女性の急性期治療に用いられる。特異的な凝固因子が欠損している場合には血液量保持のために用いるのは適当でない。フィブリノゲンが100mg/dl以下でプロトロンビン時間、部分プロトロンビン時間に異常がある場合に用いる。 Cryoprecipitate この成分はFFPから作られる。第VIII因子、von Willebrand factor, 少なくとも150mgのfibrinogen, XIII因子、とfibronectinを含んでいる。FFPの代わりに凝固因子補充のために出血している婦人に投与するのは益がない。クリオは凝固因子欠乏状態でvolume overloadの懸念や特殊な因子が不足している場合にのみ用いる。胎盤早期剥離で重度の低フィブリノゲン血症に陥っている患者が主な適応症例である。
2001 (H13)	22	FFPは全血から分離され凍結された血漿である。全ての安定した凝固因子を含んでいる。消費性、あるいは希釈性凝固障害を伴う女性の急性期治療に用いられる。特異的な凝固因子が欠損している場合には血液量保持のために用いるのは適当でない。フィブリノゲンが100mg/dl以下でプロトロンビン時間、部分プロトロンビン時間に異常がある場合に用いる。 Cryoprecipitate この成分はFFPから作られる。第VIII因子、von Willebrand factor, 少なくとも150mgのfibrinogen, XIII因子とfibronectinを含んでいる。FFPの代わりに凝固因子補充のために出血している婦人に投与するのは益がない。クリオは凝固因子欠乏状態でvolume overloadの懸念や特殊な因子が不足している場合にのみ用いる。胎盤早期剥離で重度の低フィブリノゲン血症に陥っている患者が主な適応症例である。

なお、実地医家向けの『今日の治療指針』を年度別に見てみると、1966(S41)年からフィブリノゲン製剤の使用が推奨され、1990(H2)年まで続き、慎重投与としての肝炎の危険性についての記載は皆無に等しい。1989(H1)年の産科研修医向けの教科書にも、“慎重に”、と記載があるものの使用は認められている(前年度報告書 p433, 図表 5-27)。今日の治療指針で推奨されていた最終年1990(H2)年の5年前である1985(S60)の米国の教科書(Williams)ではフィブリノゲン製剤の使用が否定されて

いた。しかしクリオプレシピテートに関しては、同教科書の最新版にもその使用を推奨する記載がある。

このことから、感染の危険が無ければ低フィブリノゲン血症に対しては現在でもフィブリノゲンを含む製剤の使用が推奨されていると考えることも出来る。

