

Fig. 3 Interactions amongst departments, and blood bank.

### Red blood cell transfusion

Cross-matched red cell concentrates (RCC) is used in the routine cases. However, in the critical bleeding, there would not be enough time to prepare cross-matched RCC. Life-saving is far important than to avoid remote risk of delayed haemolysis and other minor reactions. It is important to consider the risks and benefits of specific blood products in terms of availability and timing.

If type and screening is performed preoperatively, the RCC would be available within 5 to 15 min after blood typing or computer cross-matching. The ABO type-specific RCC can be used. If the ABO type-specific RCC is not available in a short period of time, ABO-compatible RCC including group O RCC should be used.

Distribution of ABO and Rh types varies from country to country. In Japan, the distribution of blood types is different from European countries. The blood types of Japanese roughly consist of group A 40%, group O 30%, group B 20%, and group AB 10%. The ratio of Rh-D (+) is over 99% in Japan. The population of people with group AB, Rh-D (-) is <1/2000 population.

Even the existence of antibody to red blood cells is known, the risk of haemolysis needs to be assessed against the risk of withholding blood transfusion until compatible RCC can be provided. The Guidelines recommend that uncross-matched blood should be used when time does not allow for waiting the cross-matched RCC even in patients with red cell antibody. There is a risk of delayed haemolysis. Overall risk of delayed haemolysis is up to 1%. The patient with antibody to red cell who received uncross-matched blood products should be observed closely for a few weeks to find signs of haemolysis promptly. Delayed

haemolysis occurring after a few days to a few weeks can be managed without difficulty.

Irradiation is indicated to the RCC and platelets to prevent transfusion related graft-versus-host disease (GVHD). The Guidelines indicated that irradiation may be omitted to save time. However, some people are concerned about transfusion of not-irradiated blood products. Further studies are required to solve this problem.

### Autologous blood transfusion

Use of intraoperative autologous blood transfusion is encouraged when the contraindications for this method do not exist. The help of medical engineers may be required. This technique may be quite useful in patients with ruptured major blood vessels.

Use of preoperative autologous blood donation is limited. Effectiveness of preoperative autologous blood donation has been controversial. Preoperative autologous blood donation is encouraged in patients with rare blood type undergoing major surgery with the possibility of large blood loss. Our studies suggested that in obstetric patients with placenta previa and other factors leading large blood loss may be benefited from the preoperative autologous blood donation. The median amount of preoperative autologous blood donation was 800 ml.

### Fresh frozen plasma

The major recommended indication of fresh frozen plasma (FFP) is to supplement multiple coagulation factors for bleeding tendency due to deficiencies in coagulation factors. Trigger points are prothrombin time (PT) activity equal

or <30% or PT-INR equal or <2.0, activated partial prothrombin time (aPTT) greater than two times the upper limit of the institutional standard level or activity equal or <25%, or fibrinogen level less than 100 mg/dl in Japan.

The indications for FFP are similar in other countries. The practice guidelines for perioperative blood transfusion by the American Society of Anaesthesiologists state that FFP transfusion is indicated for (1) correction of excessive microvascular bleeding (coagulopathy) in the presence of PT >1.5 times normal or INR > 2.0, or an aPTT > 2 times normal; (2) correction of excessive microvascular bleeding secondary to coagulation factor deficiency in patients transfused with more than one blood volume and when PT and aPTT cannot be obtained in a timely fashion [5].

In bleeding patients, these criteria may be fulfilled when the blood loss is greater than one blood volume. Fibrinogen may become <100 mg/dl before other coagulation factors fall below the minimum haemostatic levels by bleeding [6,7]. PT may not reflect decreased level of fibrinogen.

The fibrinogen concentration which causes microvascular bleeding is considered 50–80 mg/dl. It should be avoided to let fibrinogen concentration fall below this level in actively bleeding patients.

However, performing these coagulation studies may not be practical in actively bleeding patients with unstable haemodynamics. It also delays administration of FFP because of preparation time. Therefore, it is recommended to draw blood samples for later analysis and to give FFP without waiting the final results.

Cryoprecipitates are useful to increase fibrinogen level efficiently with small amount of volume. Each unit of cryoprecipitate contains 150 mg of fibrinogen in about 15 ml of plasma. Unfortunately, cryoprecipitates are not commercially available in Japan. The only current indication for fibrinogen concentrates is congenital fibrinogen deficiencies with bleeding tendency. Fibrinogen products were approved for treatment of acquired low fibrinogenemia in the past. An estimated 10 000 cases of hepatitis C infection have been attributable to use of inappropriately heated fibrinogen in Japan. It became a social issue and citizens may hesitate to receive fibrinogen products even though the currently available products are properly produced and safe.

Recombinant activated factor VII concentrates is indicated with the specific factor deficiency with antibodies and is very expensive. Some anecdotal cases indicated the usefulness of factor VII products in patients with massive bleeding. Although some people recommend to use recombinant activated factor VII when other ordinary haemostatic measures have failed, one retrospective study suggested last-ditch recombinant activated factor VII therapy was ineffective to rescue the patients who were resistant to conventional treatment [8]. Recent review by Johannsson did not support routine use of recombinant activated factor VII

concentrates for patients with massive bleeding [9]. It may increase risk of thromboembolic events. Therefore, use of recombinant activated factor VII was not mentioned in the Guideline.

ABO-compatible FFP can be used when type-specific FFP is not available.

### Platelet concentrates

Platelet concentrates are indicated when platelet count is <50 000 associated with bleeding tendency in usual surgical patients. The minimum level of 100 000/mm<sup>3</sup> is recommended for ophthalmologic and intracranial surgery. In the critical bleeding, platelet concentrates should be administered to maintain platelet count >50 000/mm<sup>3</sup>. The trigger of platelet transfusion may be higher than usual (e.g. 75 000/mm<sup>3</sup>) in patients with critical bleeding. ABO-compatible platelet concentrates can be used when type-specific platelet concentrates are not available.

Serial and frequent measurements of blood cell count are necessary because platelet count changes rapidly in the setting of critical bleeding.

### Crystalloids and colloids

It is important to maintain tissue perfusion by appropriate volume status and vasoactive agents if necessary. Restoration of circulating volume is initially achieved by rapid infusion of crystalloid such as lactated, acetated or bicarbonate Ringer's solution, and normal saline. Artificial colloids such as hydroxyethyl starch (HES) is usually indicated when blood loss is greater than 20% of one blood volume. HES is indicated in critically bleeding patients. The amount of HES is commonly limited to 1000 ml or 20 ml/kg of body weight because HES is potentially induces platelet inhibition and renal dysfunction. HES are known to interfere with coagulation according to molecular weight. Because the currently available HES in Japan contain relatively low molecular weight, interference with coagulation may not be significant. Duration of plasma volume expansion may be short-lived. The upper limit of HES is not described in the Guideline.

The use of albumin solution has been controversial [10,11]. Currently 5%, 20%, and 25% albumin solutions are available in Japan. Plasma protein fraction is also available. The Guideline did not prohibit the use of albumin solutions in the setting of critical bleeding.

### Avoidance of adverse effects and complications of rapid blood transfusion

Although blood transfusion may save lives in patients with critical bleeding, it presents risks to the patients. The

potential risks include accidental transfusion of the incompatible unit of blood, transmission of viral, bacterial, and other microbial infections, GVHD, transfusion-related acute lung injury (TRALI), and so on. These complications can be fatal either in a short-term or in a long-term. Correct identification of the recipient blood group and use of compatible blood products are of paramount importance. It is strongly recommended to check the recipient blood group twice before blood transfusion. In an emergency situation, some physicians often check blood type only once. To avoid blood-transfusion-related GVHD, irradiation to the blood products is highly recommended. Some institutions receive only irradiated blood products, and some receive nonirradiated blood products and irradiate blood products immediately before blood transfusion to avoid the risk of hyperkalemia [12]. Sometimes there is no time to irradiate blood products in life-threatening situation. It is helpful to store irradiated blood products and to order irradiated blood products from the blood bank for emergency.

Acute complications related to rapid blood transfusion including hypothermia, acid base abnormalities, electrolyte imbalance should be considered and appropriately treated.

It is important to avoid hypothermia. Hypothermia reduced platelet aggregation and vascular reactivity, leading to increased blood loss. Efficient blood warmer should be used. Warm forced-air system and other devices should be used to keep normothermia.

Hyperkalemia due to the old RCC and irradiated blood can be fatal in massive blood transfusion [13]. Although it is rare to see life-threatening hyperkalemia due to blood transfusion, it may occur in the presence of impaired renal function, severe acidosis. It may also occur in infants and small children. Serial measurements of blood samples are necessary. Changes in electrocardiogram changes including tall T-wave may not be sensitive and often overlooked. Hyperkalemia should be treated by alkalization of the blood by hyperventilation and administration of sodium bicarbonate, furosemide, and calcium chloride (or calcium gluconate). After massive blood transfusion, hypokalemia may occur.

Hypocalcemia may occur with rapid transfusion of the RCC and FFP. In the usual setting, hypocalcemia can resolve spontaneously in 10 min. However, in massive and rapid blood transfusion, severe hypocalcaemia resulting in cardiac depression and circulatory collapse is a real possibility. Hypocalcemia should be treated by calcium products.

Use of rapid transfusion device is optional. Although these devices are capable of transfusing blood rapidly in the critically bleeding patients, these are not designed for this purpose. Some fatal accidents have occurred because of lack of experience and neglect of the proper use. These rapid transfusion devices should be used by the experienced medical engineers or physicians.

## Institutional guidelines and simulation

The guidelines set by the JSA and the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy can be modified according to the situation of each institution. Our studies demonstrated that more than 80% of the major institutions had their own blood transfusion guidelines. However, only one-third of the institutions performed simulations. Although these guidelines are well-known and understood by the staff in the blood bank, these are not well understood by surgeons and obstetricians particularly working for the small institutions.

It is not clear how much blood products should be stored in each institution. The more the storage, the higher the amount of the wasted blood products. It is also important to know the transfer time from the Red Cross Blood Center. It takes more than 60 min to receive the blood products from the Red Cross Blood Center. In the emergent situation in some institutions. It is also important to know how long it takes to determine blood types and to cross-matching. These factors should be taken into consideration when to order blood products.

## Current status

We have been following the situation of critical bleeding and blood transfusion in different departments including anaesthesia, paediatric anaesthesia, emergency medicine, obstetrics, and blood transfusion in Japan [14]. The study was supported by the Grant of the Ministry of Health, Labour and Welfare (H.19-MP-General-031) since 2007.

We performed a questionnaire survey regarding the present status of critical bleeding (35 000 ml) occurring in major hospitals in Japan in 2006 [15]. A total of 692 241 cases managed by anaesthesiologists in 247 institutions were registered. There were 2657 cases of massive haemorrhage over the circulating blood volume in the operating room, and 404 of them were considered critical. Thus, the number of patients with massive bleeding was 6.6 times that of patients with critical bleeding. In 1257 patients with massive blood loss (35 000 ml), 196 patients (15.6%) died within 30 postoperative days and 160 patients (12.7%) had major sequelae including permanent brain damage. While the amount of transfused RCC was  $25.2 \pm 24.2$  units (one unit means RCC from 200 ml of donated blood), the amount of RCC stocked for emergency in the hospital was  $12.7 \pm 10.1$  units for group A,  $9.7 \pm 7.3$  units for group B,  $11.9 \pm 9.6$  group AB, and  $11.3 \pm 11.0$  for group O. Some institutions had much less RCC storage. The uncross-matched, same blood type transfusion and compatible, different blood type transfusion were performed in 8.2% and 4.3%, respectively. The lowest haemoglobin concentration was below 5 g/dl in 16.7% of the patients, but

uncross-matched, same blood type transfusion was performed only in 19.0% and compatible, different blood type RCC transfusion in 5.2%. Even in patients who required cardiac massage, uncross-matched, same blood type transfusion was performed only in 17.1% and compatible, different blood type RCC transfusion in 8.5%. Intraoperative blood salvage was performed in 5.7% in patients undergoing non-cardiac surgery. The "Guidelines for the Management of Critical Hemorrhage" proposed in 2007 or the manuals for in-hospital emergency blood transfusion were not widely recognized in surgical staff. The institutional blood transfusion manual did not contain the part regarding to critical bleeding in about 60% of the surveyed institutions. Insufficient blood transfusion might have occurred in 16.7–28.3% of patients with massive bleeding.

Our study in 2007 demonstrated that the amount of blood loss greater than one blood volume occurred in 6.6 patients/1000 surgical procedures [16]. Mortality rate of the patients with blood loss >5000 mL was 2.8/10 000. Uncross-matched blood was used in 102 patients (8.2%) in the patients with blood loss >5000 mL. ABO-compatible blood was used in 1.5% of the patients. These rates seemed to be too low.

These studies suggest the necessity of further promotion of the Guidelines, institutional simulation according to the institutional blood transfusion guidelines, and appropriate practice in patients with critical bleeding.

## Acknowledgement

This article is supported by the Grant of the Ministry of Health, Labour and Welfare (H.19-MP-General-031).

## References

- 1 Kawashima Y, Seo N, Morita K, Irita K, Iwao Y, Tsuzaki K, Kobayashi T, Goto Y, Dohi S: Anesthesia-related mortality and morbidity in Japan(1999). *J Anesth* 2002; 16:319–331
- 2 Kawashima Y, Takahashi S, Suzuki M, Morita K, Irita K, Iwao Y, Seo N, Tsuzaki K, Dohi S, Kobayashi T, Goto Y, Suzuki G, Fujii A, Suzuki H, Yokoyama K, Kugimiya T.: Anesthesia-related mortality and morbidity over a 5-year period in 2,363,038 patients in Japan. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:809–817
- 3 Irita K, Kawashima Y, Morita K, Seo N, Iwao Y, Sanuki M, Sawa T, Kobayashi Y, Makita K, Tsuzaki K, Obara H, Oomura A: Supplemental survey in 2003 concerning life-threatening hemorrhagic events in the operating room. *Masui* 2005; 54:77–86
- 4 Kawashima Y, Seo N, Tsuzaki K, Iwao Y, Morita K, Irita K, Obara H: Annual study of anesthesia-related mortality and morbidity in the year 2001 in Japan: the outlines-report of Japanese Society of Anesthesiologists Committee on Operating Room Safety. *Masui* 2003; 52:666–682
- 5 American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies: Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198–208
- 6 Hiippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM: Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. *Anesth Analg* 1995; 81:360–365
- 7 Reiss RF: Hemostatic defects in massive blood transfusion: rapid diagnosis and management. *Am J Crit Care* 2000; 9:158–165
- 8 Clark AD, Gordon WC, Walker ID, Tait RC: "Last-ditch" use of recombinant factor VIIa in patients with massive hemorrhage is ineffective. *Vox Sanguinis* 2004; 86:120–124
- 9 Johansson PI: Off-label use of recombinant factor VIIa for treatment of haemorrhage; results from randomized clinical trials. *Vox Sanguinis* 2008; 95:1–7
- 10 The Albumin Reviewers (Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li Wan Po A, Li L, Roberts I, Schierhout G. Human albumin administration in critically ill patients. in: The Cochrane Library, Issue 1, 1999, Oxford: Update Software
- 11 The SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
- 12 Miyao H, Shimizu K, Kawazoe T: A review of correlation between transfusion rate of irradiated blood and potassium load. *Masui* 2000; 49:383–390
- 13 Smith HM, Farrow SJ, Ackerman JD, Stubbs JR, Sprung J: Cardiac arrest associated with hyperkalemia during red blood cell transfusion: a case series. *Anesth Analg* 2008; 106:1062–1069
- 14 Irita K, Inada E, Yoshimura H, Warabi K, Tsuzaki K, Inaba S, Handa M, Uemura T, Kino S, Mashiko K, Yano T, Kamei Y, Kubo T: Present status of preparatory measures for massive hemorrhage and emergency blood transfusion in regional hospitals with an accredited department of anesthesiology in 2006. *Masui* 2009; 58:109–123
- 15 Inada E, Inaba S, Irita K, Tsuzaki K, Yano T, Mashimo K, Warabi K: Annual report of the study supported by the Grant of the Ministry of Health, Labour and Welfare (H.19-IYAKU-General-031), In Inada E. ed., Tokyo, 2008
- 16 Inada E, Inaba S, Irita K, Tsuzaki K, Yano T, Mashimo K, Warabi K: Annual report of the study supported by the Grant of the Ministry of Health, Labour and Welfare (H.19-IYAKU-General-031), In Inada E. ed., Tokyo, 2009

## 特集

# 危機的出血に対する 輸血療法最前線

## 緒言とまとめ

稲田 英一

**キーワード** 危機的出血, 危機的出血への対応ガイドライン, 産科危機的出血への対応ガイドライン, 異型適合血輸血

手術の基本は組織の切除であり, そのために起こる出血の予防と止血である。手術は出血との戦いであるといってもよい。出血に対し, 生体は交感神経系緊張を介した心拍数増加や血管収縮, 体液シフトといった代償反応により, 血管内容量や心拍出量の維持, 臓器灌流の維持を図る。医療においては, 輸液や輸血による血管内容量の確保や, 心血管作動薬による血行動態維持が行われる。しかし, 太い動静脈や静脈叢の損傷や, 骨盤や大腿骨など骨からの出血, 子宮や熱傷部切除面などの広い領域からの出血, さらに凝固異常や血小板減少症による出血傾向の出現による急速な出血では, 前述の代償反応や, 止血操作, 輸液・輸血ではもはや血行動態を維持できなくなることがある。低心拍出量, 低血圧, 心臓, 肝臓, 腎臓などの重要臓器の低灌流による臓器機能不全による低心拍出量の進行, 出血傾向による出血量の増加といった悪循環が発生するために, 心停止が起こりうる。このような, 出血に関連して心停止や心停止を覚悟するような病態を危機的出血と考えることができる。

### 〈危機的出血の実態〉

危機的出血が注目されたのは, 日本麻酔科学会偶発症例調査 2002 年の報告<sup>1)</sup>である。解析対象症例は 3,855,384 症例である。心停止 2,443 症例 (発生率 6.34%), 死亡 2,638 症例 (死亡率 6.85%) であった。死亡に至った偶発症としては, 心停止が

48.9%, 高度低血圧が 42.1%, 高度低酸素血症が 3.9%を占めていた。心停止, 死亡の原因とも出血性ショックが圧倒的多数を占めていた。出血性ショックによる偶発症は死亡転帰率が高く, 心停止では 89.3%, 心停止以外の偶発症でも 52.6%に達した。さらに, 手術中の大出血を合わせると, 心停止の 33.6%, 死亡の 49.9%を占めていた。その後に行われた麻酔関連偶発症例調査に関する追加調査 2003 においても, 術前からの出血性ショックや術中の大出血による術中心停止は多く, しかも術後の予後が不良であることが示された<sup>2)</sup>。体重 60 kg に換算した場合に, 12l 以上の大量出血となった症例は“術前合併症としての出血性ショック”による偶発症例で 30.5%, “手術が原因の大出血”による偶発症例で 38.7%を占めた。体重相当以上の出血症例も, おのおの 9.1%, 13.9%を占めた。体重 60 kg に換算した場合の術中最大出血速度を見ると,  $240 \text{ g} \cdot \text{min}^{-1}$ 以上の速度での出血が“術前合併症としての出血性ショック”による偶発症例で 42.6%, “手術が原因の大出血”による偶発症例で 46.7%を占めた。きわめて急速な出血が多く症例で起きていることが分かる。“手術が原因の大出血”の偶発症例の 58.0%において麻酔科医は大量出血を予想し, 平均して赤血球濃厚液 11.8 単位, 新鮮凍結血漿 14.4 単位が準備されていた。一方, 赤血球濃厚液ならびに新鮮凍結血漿の平均使用量は, “術前合併症としての出血性ショック”による偶発症例ではおのおの

\* 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座

19.4 単位, 17.4 単位, “手術が原因の大出血”による偶発症例ではおのおの 27.4 単位, 30.8 単位であった。交差適合試験を省略して輸血が行われた割合は“術前合併症としての出血性ショック”による偶発症例で 16.4%, “手術が原因の大出血”による偶発症例で 10.9%であった。また, O 型以外の症例へ O 型赤血球製剤が輸血された割合は“術前合併症としての出血性ショック”による偶発症例で 2.1%, “手術が原因の大出血”による偶発症例で 0.6%であった。これらのデータから, 危機的出血時に交差適合試験の省略や, O 型緊急輸血の実施頻度が低いことが示唆された。

最近ではわれわれ<sup>3)</sup>が行った厚生労働班研究でも, 5,000 ml 以上の術中出血症例で最低ヘモグロビン値が  $5 \text{ g} \cdot \text{dl}^{-1}$ 未滿に低下した症例の 43%, 心マッサージが必要であった症例の 76%では, 死亡あるいは後遺症が残存するなど予後が不良であることが示された。これらの症例においても, 未交差同型血の使用頻度は 20%未滿であり, 異型適合赤血球輸血の頻度は 10%未滿であった。

《“危機的出血への対応ガイドライン”と“産科危機的出血への対応ガイドライン”》

このような危機的出血を的確, 迅速に治療するために, 2007 年に日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会<sup>4)</sup>が“危機的出血への対応ガイドライン”を合同で作成した。

“危機的出血への対応ガイドライン”の大きな特徴は, 輸血原理に基づいた輸血を行うものの, 危機的出血においては救命を最優先することである。時間的に切迫し交差適合血が間に合わない場合は, 患者の血液型とは異なるが適合する血液型の輸血用血液(異型適合血)の使用を明文化したことである。もう一つの特徴は, 出血が起きている手術室や救急室といった現場, 輸血部や検査部, 血液センターが一体となったチームとして機能することである。そのチームを統率するのがコマンダーであり, 手術室においては, 麻酔科医がコマンダーとなることが多いと考えられる。したがって, 麻酔科医は“危機的出血への対応ガイドライン”をよく理解し, チームを引っ張っていくようにしなければならない。そのためにも, 厚生労働省の輸血指針や, 上記ガイドラインに基づき, そ

の施設の実情に合った院内ガイドラインを作成し, 院内コンセンサスを得ておくことは重要である。“危機的出血への対応ガイドライン”については, 紀野論文で詳細に解説する。

さらに, 産科出血においては, 出血量が多くなる頻度が 250-300 分娩に 1 症例と高いことや, 前置胎盤や低置胎盤, 多胎など出血量を多くする因子が分かっていること, そのような要因がなくとも弛緩出血のためときに 10l を超すような大出血が起こること, 2l 程度の出血であっても産科 DIC を起こすことなどから, “危機的出血への対応ガイドライン”だけでは対応しきれないとの声, 産科医から上がった。そこで, 日本輸血・細胞治療学会, 日本麻酔科学会, 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児学会<sup>5)</sup>が合同で, 2010 年に“産科危機的出血への対応ガイドライン”を作成した。“産科危機的出血への対応ガイドライン”では, 大出血を起こす可能性の高い妊婦の同定と高次分娩施設における分娩の推奨, 自己血輸血などについても触れ, 分娩時の出血に対しては凝固因子補充を早期から開始することなどが盛り込まれている。産科出血では, 子宮破裂や常位胎盤早期剥離など外出血がほとんどなく内出血が多い場合がある。そのような症例における大出血を見逃さないために, ショックインデックスの使用を推奨している。“産科危機的出血への対応ガイドライン”については, 入田論文で詳細に解説する。

《緊急輸血と血液製剤》

血液製剤や輸液剤, アルブミン製剤, 人工膠質液について, その性質や, 適応, 副作用などについてもよく理解しておくことが必要である。交差適合試験や不規則抗体検査, 核酸増幅試験(NAT)などの諸検査や, 放射線照射, 貯血前白血球除去などが輸血の安全にそのように寄与しているかについての理解も必要である。急速輸血では, 通常は起こりにくい高カリウム血症や低カルシウム血症などの電解質異常が起こりうる。アルブミン製剤の使用に関しては, その有用性について議論が行われている。人工膠質液は, 腎機能障害や凝固障害などに関する懸念がもたれているが, 理論的なリスクと実際のリスクについての議論が活発

に行われている。人工膠質液も新しい製剤が開発され、日本に導入されようとしている。それぞれの製剤については、稲葉論文と飯島論文で解説する。

大量出血に備え、予定手術ではしばしば自己血貯血が行われる。大血管損傷などにおいては、術中自己血回収が行われることが多い。自己血貯血や等容積性血液希釈、自己血回収などの自己血輸血の意義や方法、注意点についても知っておく必要がある。自己血輸血については吉場論文で解説する。

輸血用血液は以上のような検査や、コンピュータクロスマッチを含めた輸血用血液の確認などにより、以前に比べはるかに安全性は向上している。しかし、それでも、人為的なミスにより不適合輸血を行う可能性がある。危機的出血時の異型適合血使用をした場合に、後追い交差適合試験により不規則抗体などが検出された事例もある。輸血副作用として起こる溶血反応への対処法について理解しておく必要がある。不適合輸血については藤井論文で解説する。

#### 《最後に》

“危機的出血への対応ガイドライン”の周知度は、まだ高いとはいえない。各施設における輸血ガイドライン作成と、それに基づく実地訓練の実施度は低い。“産科危機的出血への対応ガイドライン”は公表されて日が浅く、その有用性や評価についてはまだ明らかになっていない。今後、これらのガイドラインが普及し、危機的出血が回避されたり、危機的出血患者の予後が改善することを期待している。

#### 引用文献

- 1) 入田和男, 川島康男, 巖 康秀, 瀬尾憲正, 津崎晃一, 森田 潔ほか「麻酔関連偶発症例調査 2002」および「麻酔関連偶発症例調査 1999-2002」について: 総論一 (社) 日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査専門部会報告一. 麻酔 2004 : 53 : 320-35.
- 2) 入田和男, 川島康男, 森田 潔, 瀬尾憲正, 巖 康秀, 讃岐美智義ほか. 「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「手術が原因の大出血」に起因する麻酔関連偶発症に関する追加調査 2003 の

集計結果一 (社) 日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査専門部会報告一. 麻酔 2005 ; 54 : 77-86.

- 3) 入田和男, 稲田英一, 吉村 速, 巖 謙吾, 津崎晃一, 稲葉頌一ほか. 麻酔科認定病院の手術室で発生している大量出血とその対応に関する実態調査. 麻酔 2009 ; 58 : 109-23.
- 4) <http://www.anesth.or.jp/safety/guideline.html>  
<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Guideline/Reference.aspx?ID=4>
- 5) <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Guideline/Reference.aspx?ID=5>

#### ABSTRACT

The Frontiers of Blood Transfusion for Critical Bleeding : Preface and Comments

Eiichi INADA

*Department of Anesthesiology and Pain Medicine,  
Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8421*

The annual surveys of critical incidents in Japanese Society of Anesthesiologists (JSA)-certified hospitals in 1999-2002 demonstrated that massive and critical bleeding was the major cause of intraoperative cardiac arrest leading to poor prognosis including death and permanent brain damage. The surveys also suggested that type-specific blood transfusion and emergent O-type blood transfusions were underutilized. Therefore, the JSA and the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy publicized the guidelines for treatment of critical bleeding in 2007. Five academic societies publicized the guidelines for management of critical bleeding in obstetrics in 2010. Each hospital is expected to make institutional emergency blood transfusion guidelines on the basis of the above guidelines in order to decrease the incidence of critical bleeding and to improve the prognosis of the patients with critical bleeding.

**key words** : critical bleeding, guidelines for treatment of critical bleeding, type-specific blood transfusion

## 特集 危機的出血に対する輸血療法最前線

# 産科危機的出血への対応ガイドライン

入田 和男\* 稲田 英一\*\*

キーワード▶▶▶ 産科出血, 輸血, ガイドライン

### ■ はじめに

日本麻酔科学会は、手術室で発生した危機的偶発症の実態を把握することを目的とした“麻酔関連偶発症例調査”を1994年より年次調査として実施している。公開されている直近のデータである2004-2008年の集計<sup>1)</sup>によると、すべての危機的偶発症による死亡率(術後30日以内)は5.56/1万症例となっている。死亡率を手術部位別に見てみると、もっとも高いのは胸部大動脈の190.67(母集団数20,087)であり、帝王切開は0.69(母集団数188,8071)となっている。内視鏡を用いない下腹部手術の4.33に比べても、帝王切開はかなり安全な手術ということになる。では、帝王切開を出血という観点から見ると、どうなるのであろうか。

厚生労働科学研究稲田班<sup>2)</sup>によって500床以上の麻酔科認定施設を対象として実施されたアンケート調査の集計によると、手術室での出血量が5,000mlを超える症例の発生率は、全体で見ると0.28%(母集団数1,200,139)となっている。手術部位別に見ると、肝移植術が28.9%ともっとも高く、胸部大動脈が6.5%とこれに次いでいる。一方、帝王切開または分娩後止血術では0.2%となっており(母集団数45,818)、骨盤内臓手術の0.3%とともに、出血という面からもリスクが特に高い手術ではないことが分かる。さらに、5,000ml以上出血した症例が死亡転帰をたどる割合を見ても、全体で18.8%(母集団数3,264)である

のに対して、骨盤内臓では4.0%、帝王切開または分娩後止血術では1.2%と、大量出血後の生命予後も比較的良好であることが分かる。

それにもかかわらず、麻酔科医にとって帝王切開が高リスクと認識されているのはなぜであろうか。挿管困難症や誤嚥のリスクが高いことは以前から指摘されてきた。しかし、偶発症例調査2004-2008<sup>1)</sup>の帝王切開症例では、“麻酔管理が原因”となった危機的偶発症による死亡は幸いにしてゼロとなっている。羊水塞栓症やHELLP症候群、双胎間輸血症候群などという特有の合併症も気になるころではあるが、もっとも問題となるのは、超緊急手術となることが少なくないこと、そのために症例の術前評価ひいては説明・同意が不十分なものにならざるをえないこと、それにもかかわらず母体を優先しつつ胎児も守るという2つの生命維持に直面すること、そして無事に児を娩出しても癒着胎盤や子宮収縮不全などに伴う予期せぬ出血が発生しうること、さらに比較的少ない出血量でも急激に産科播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)が併発するという点であろう。偶発症例調査2004-2008によると、産科的出血で緊急手術が行われた8症例の死亡が報告<sup>1)</sup>されている。本邦では、妊娠・出産に対する母体・家族の過度の期待があり、母体や児における障害の発生は、訴訟に発展しやすいという背景も無視できない。

本項では、“産科危機的出血への対応ガイドライン”(以下、本GL)作成の経緯、その主な内容、さらに今後に残された課題について私見も交えながら解説する。

\* 九州大学病院医療安全管理部

\*\* 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座



## 1 “危機的出血への対応ガイドライン” 作成の経緯

麻酔関連偶発症例調査<sup>3)</sup>により、手術室における致死性の偶発症の半数は出血が原因であることが明らかにされていた。この事実は、川島ら<sup>4)</sup>によって 2004 年の日本輸血学会総会でも発表され、同学会もこの問題を認識するに至った。さらに 2005 年には、出血の危機的状況への拡大には複数の人的要因が関与していること、異型適合赤血球輸血ならびに術野回収式自己血輸血の実施率がきわめて低いことが、日本麻酔科学会<sup>5)</sup>から報告された。

一方、1994 年に日本法医学会が異状死ガイドラインを発表したことを契機として、異状死の判断や取り扱いに関する論争が続けられていたが、2003 年には手術による出血死に関連して医師が逮捕されるという事件例が発生した。

このような事態に危機感を共有した日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会<sup>6)</sup>は“危機的出血への対応ガイドライン”を作成し、2007 年に公表した。危機的出血とは、①大量出血、②急速出血、③輸液・輸血が遅れる事態のいずれかが発生し、症例の臓器予備能に応じた酸素供給量を維持できない状態あるいは維持できなくなることが予想される状態を指す。

“危機的出血への対応ガイドライン”の最大の特徴は、緊急輸血を強く推奨していることである。厚生労働省<sup>7)</sup>の輸血療法の実施ならびに血液製剤の使用の指針 2005 年改定版において、緊急輸血に関する記載が限定的な表現にとどまり、次の改定まで待っている出血死の削減は困難であると考えられたためである（輸血療法の実施ならびに血液製剤の使用の指針は 2009 年に第 4 版<sup>8)</sup>が出されたが、緊急輸血の記載に変更はなかった）。また、麻酔科医と外科系医師、手術室と輸血部、輸血部と血液センターの間のコミュニケーションにも問題があること、ならびに初動の重要性を考慮して<sup>5)</sup>、コマンダー決定と非常事態宣言も強調している。

しかしながら、“危機的出血への対応ガイドライ

ン”は、手術室において麻酔科医による全身管理下で発生する危機的出血への対応を念頭に作成されたものであり、外傷さらに産科領域の出血には十分に対応していない。

## 2 “産科危機的出血への対応ガイドライン”

### 1) 作成の背景

出血は母体死亡の主要な原因となっており、生命を脅かすような分娩時あるいは分娩後の出血（産科危機的出血）は、妊産婦の 300 症例に 1 症例の割合で発生していると考えられている。一方、厚生労働省<sup>8)</sup>“血液製剤の使用にあたって”の第 4 版においても産科出血についてはほとんど言及されていない。そこで、関連学会によるガイドライン作成が開始された。日本輸血・細胞治療学会が幹事学会となり、同学会が輸血原理と自己血輸血、日本産婦人科医会が序文、日本産科婦人科学会が産科出血の実態と対応、日本麻酔科学会が急性出血時の対応についておのおの素案を作成することからスタートした。その後、日本周産期・新生児医学会が参加を表明し、意見公募を経て、2010 年 4 月に 5 学会合同の初版として発表された（図 1）<sup>9)</sup>。

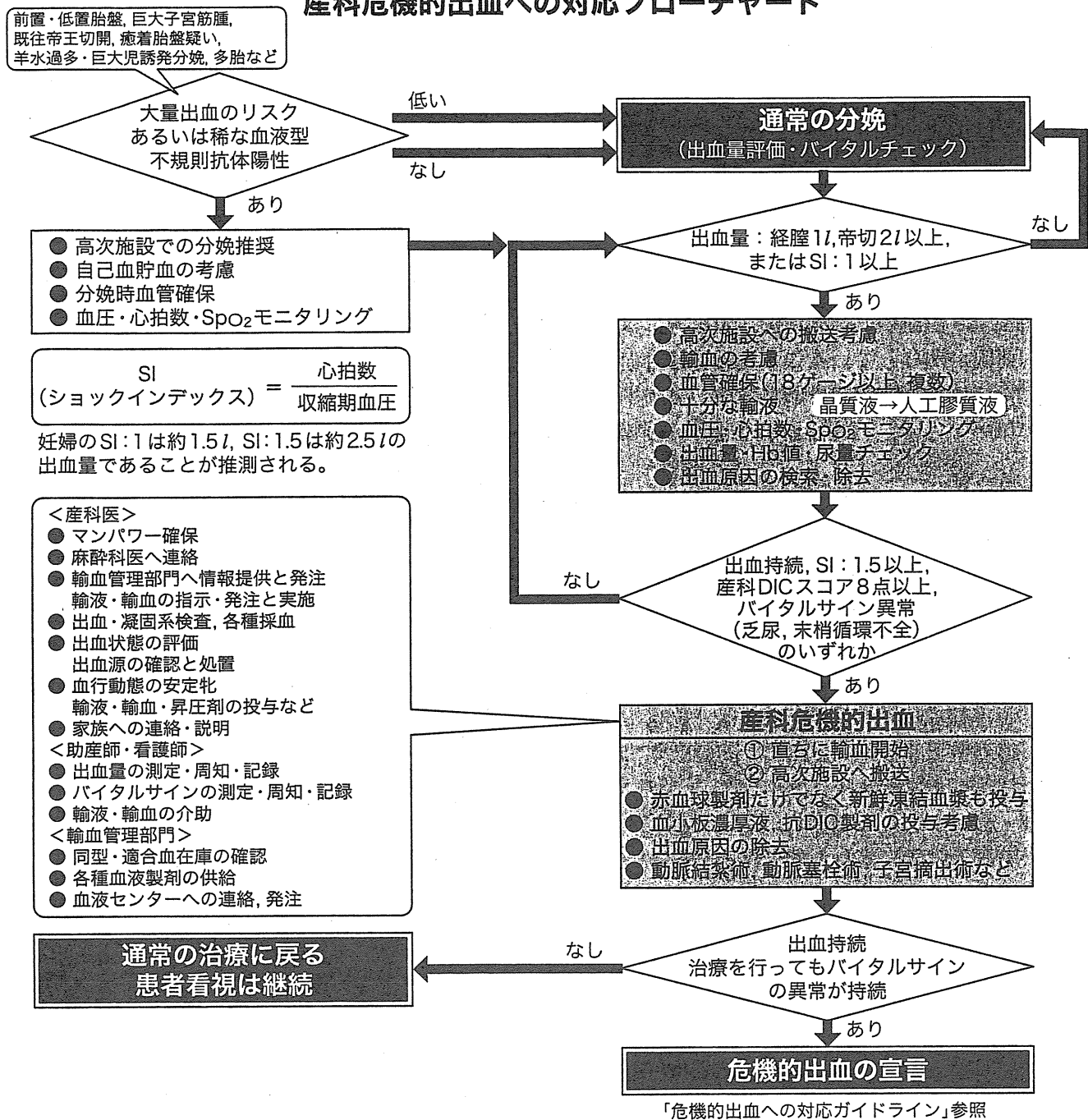
### 2) ポイント

本 GL のポイントをあえて 3 項目にまとめると、以下のようになる。

① 本邦における分娩の特徴は、約半数が小規模診療所において取り扱われていることである。しかも、このような小規模診療所では血液製剤はほとんど備蓄されていないし、危機的出血への対応にあたって不可欠となるマンパワーも十分ではない。このような現状を鑑み、大量出血の高リスク症例を明示して、このような症例の分娩を高次施設で行うことを推奨した。リスク因子を有しない症例でも予期せぬ大量出血は発生するため、高次施設と小規模施設間の普段の協力関係が不可欠である。

② 出血の重症度評価には、実測された出血量よりも、バイタルサインならびに産科 DIC スコアの変化を重視することを推奨した。妊婦における生理的貧血や輸液による血液希釈、さらには羊水の

### 産科危機的出血への対応フローチャート



**緊急度コードを用いた輸血管理部門への連絡と赤血球輸血(例)**

患者・出血の状態	緊急度コード	赤血球製剤の選択例
出血しているが循環は安定	III	交差済同型血
昇圧剤が必要な状態(産科危機的出血)	II	未交差同型血も可
心停止が切迫(危機的出血)	I	異型適合血(緊急O型血)も可

注: 血液備蓄量、血液センターからの緊急搬送所要時間、夜間の輸血管理部門の体制などによって、赤血球製剤選択の範囲は異なる。

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)

図 1 産科危機的出血への対応ガイドライン

混入や腹腔内出血・後腹膜腔出血による出血量測定の不正確さを考慮するとともに、2,000 ml (羊水込み) 以下の出血でも DIC を発症する可能性があることを考慮したためである。バイタルサインに関しては、医師以外にも理解しやすいショックインデックス (後述) による評価を推奨し、妊婦の場合には 1 以上で輸血を考慮、1.5 以上でただちに輸血開始という判断基準を示した。

③ 麻酔科医や輸血検査技師を含めたマンパワーの招集、ならびに関係者間でのコミュニケーションの確保を強調した。その一環として、分娩室ないし手術室と輸血管理部門とのコミュニケーションの破綻を回避するために、患者ならびに出血の状態に応じた 3 段階の緊急度コードを提言した。さらに、各コードでどのような輸血対応をとるのか、各施設の状態に応じてあらかじめ院内合意を得ておくことを推奨した。院内マニュアル作成後には、シミュレーションによって内容の不備がないことを確認しておく必要がある。

### 3) 高リスク症例の高次施設への集約

本 GL において高次施設での分娩を推奨している基礎疾患は、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、多胎である。

分娩 45,495 症例を対象とした調査<sup>10)</sup>によると、分娩時の出血量 (帝王切開では羊水を含む) が 2,000 ml を超えた症例は 1.1% を占めていた。これらの症例における出血原因の分布は表のとおりであり、弛緩出血が半数近くを占め、前置胎盤がこれに次いだ。さらに、これらの症例の 83% は帝王切開分娩であり、さらに“その他”の原因とされた症例の 88% は多胎であった。

本 GL では、上記基礎疾患以外に、まれな血液型、あるいは臨床的に意味がある (つまり、溶血性副作用の危険性が高い) 不規則抗体を保有している妊婦の場合も、高次施設での分娩を推奨している。

さらに、このような症例に対しては、自己血貯血を考慮すること、分娩時には 18 ゲージ以上の末梢静脈ラインを確保すること、さらに血圧・心拍数・経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) をモニタリングすることを推奨している。

表 分娩時出血量が 2,000 ml 以上となった症例の出血原因の分布 (483 症例に占める割合)

原因	割合 (%)
弛緩出血	44.9
前置胎盤	13.0
癒着胎盤	6.0
産道裂傷	3.3
常位胎盤早期剝離	3.1
子宮内反	1.0
子宮破裂	0.4
羊水塞栓	0.2
その他	27.7

(亀井良政, 久保隆彦, 矢野 哲. 産科の出血性ショック: その現状と輸血療法, 産婦人科治療 2009; 99: 279-83 より著者作成)

### 4) ショックインデックスによる治療戦略

ショックインデックス (shock index: SI) は、心拍数 (beats · min<sup>-1</sup>) を収縮期血圧 (mmHg) で割った値であり、救急領域における出血量の推測に用いられてきた。非妊娠成人の正常値は 0.5 前後であり、1 で 1,000 ml, 2 で 2,000 ml, 3 で 3,000 ml の出血量と推定される。インデックスと出血量との関係が単純であり、医師以外でも理解しやすいという利点がある。

また、妊産婦では出血量として計測不可能な腹腔ならびに後腹膜腔への出血の可能性 (頸管裂傷や子宮破裂など) や、帝王切開の場合には羊水混入に伴って出血量計測が不確実になる、逆に破水後の手術室搬入であれば羊水量が出血量には含まれないという実態がある。したがって、本 GL では実測された出血量のみを指標とすることに注意を喚起し、心拍数や血圧といった通常のバイタルサインとともに、その変化が強調して表現される SI による出血量の推定を強く推奨している。

ただし、妊娠に伴って循環血液量は増加し、妊娠末期には 45% 程度まで増加すること、分娩後は胎盤の血管床が消失するとともに、子宮収縮に伴って子宮に分布していた血流が体循環に戻ってくることから、妊産婦における SI と推定出血量の関係は、1 で 1,500 ml, 1.5 で 2,500 ml 程度となる。

本 GL では SI=1、または出血量が経陰分娩で

1,000 ml, 帝王切開で 2,000 ml 以上に達した場合には輸血を考慮するとともに, 18 ゲージ以上の静脈留置針による複数の血管確保, 心拍数・血圧・SpO<sub>2</sub>のモニタリング開始, 出血量, ヘモグロビン値, 尿量のチェック開始, 出血原因の検索・除去, 高次施設への搬送を推奨している。

さらに出血が持続し, SI=1.5 以上となった場合(たとえば, 心拍数 120 beats・min<sup>-1</sup>, 収縮期血圧 80 mmHg), または産科 DIC スコア 8 点以上, ないし末梢循環不全や乏尿などのバイタルサイン異常のいずれかがある場合を“産科危機的出血”とし, ただちに赤血球輸血を開始するとともに, 高次施設へ搬送することを推奨している。高次施設では産科 DIC も考慮した輸血ならびに抗 DIC 製剤の投与を考慮する一方で, 出血原因の除去に努め必要に応じて動脈結紮, 子宮膈上部摘出術, 子宮全摘術へと進む。さらに, ダメージ・コントロール手術を応用してガーゼによる圧迫止血下に仮閉腹し, 塞栓術を試みる。なお, 明らかな大量出血が予想される場合には, 事前に動脈内に閉塞用バルーンを留置しておくという手順となる。

以上のような対応によっても, 出血ならびにバイタルサインの異常が持続する場合には, 出血量はかなり増加しているものと判断されるため, “危機的出血”を宣言し“危機的出血への対応ガイドライン”に従って対応する。もちろん, “産科危機的出血”と“危機的出血”の宣言にほとんど時間差がないという緊急事態も想定される。

フローチャート上の“SI=1 以上 (緑)”“産科危機的出血 (黄)”“危機的出血の宣言 (赤)”の色分けは, 後述の緊急度コードの色分けに対応している。

なお, バイタルサインと同様, SI も経時的な変化を把握することが重要である。出血性ショックが進行して心停止に近づく過程では, 低血圧・頻脈から低血圧・徐脈へと移行するので, このような状況での SI を断片的に評価して輸血の適応を判断することは危険である。高血圧合併症例や, 心拍数に影響する薬物を投与中の場合にも, SI の解釈に注意を要する。

5) 妊娠に伴う凝固機能の変化と産科 DIC

妊娠に伴って, 多くの凝固因子が増加し, 凝固

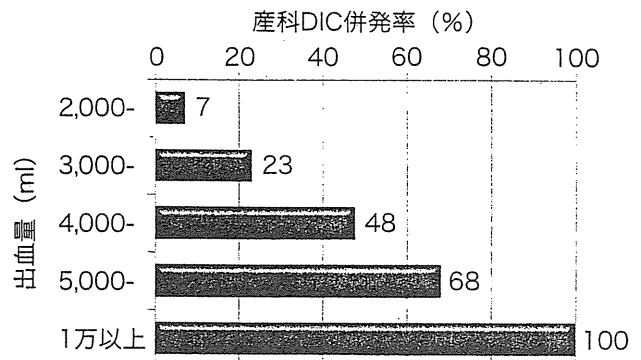


図 2 分娩時出血量が 2,000 ml 以上となった症例における産科 DIC 併発率を出血量別に見たもの (亀井良政, 久保隆彦, 矢野 哲, 産科の出血性ショック: その現状と輸血療法. 産婦人科治療 2009; 99: 279-83 を参照して作成)

機能が亢進する。第Ⅶ因子とフィブリノゲンの増加が特に大きい。また, 血小板の機能も亢進する<sup>11)</sup>。分娩時の出血量を最小限に抑えるための生理的反応と考えられているが, 産科 DIC あるいは肺塞栓症の誘因となっていることにも注意が必要である。

基礎疾患, 臨床症状, 検査に分類されるおのこの小項目の点数を合計したものが, 産科 DIC スコアである。8-12 点で DIC に進展する可能性が高く, 13 点以上であれば DIC と診断する。前述の 2,000 ml 以上の出血症例に関する調査<sup>10)</sup>において, 産科 DIC と診断された症例が占める割合は図 2 のようになっていた。羊水込みの 2,000 ml 台の出血量でも産科 DIC が発症していることが分かる。一般的な新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP), 血小板濃厚液の輸血開始は, おおの出血量が循環血液量相当以上ないし 1.5 倍以上に増加してからとなっているが, 産科 DIC が発症した場合にはより早い段階からこれらの製剤を輸血する必要が生じてくる。抗 DIC 製剤の投与も考慮する。厚生労働省“血液製剤の使用にあたって”第 4 版<sup>8)</sup>においては, “出血傾向が強く現れる可能性のある DIC”の基礎疾患の一つとして“産科的疾患”が明示されている以外には, 産科出血に関する記載はない。

6) FFP 輸血による凝固因子補充の目安

一般的には, 循環血液量相当の出血でも凝固因

子の 30-40%は残存するので、FFP 輸血の適応は出血が循環血液量を超えた時点からとなる<sup>12)</sup>。体重 60 kg のヒトへ FFP 10 単位を投与すると、凝固因子活性は約 30%上昇する<sup>13)</sup>。FFP 輸血開始の凝固機能検査上の指標としては、prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR) 2.0 以上、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) 2 倍以上という値が、“血液製剤の使用にあたって”に記載されている<sup>8)</sup>。問題は、フィブリノゲン濃度は PT や APTT の異常としては反映されにくいこと、ならびに凝固因子の中でフィブリノゲン濃度がもっとも早期に低下することである<sup>14)</sup>。フィブリン形成に必要なフィブリノゲン濃度の下限は 100 mg · dl<sup>-1</sup>である。FFP 5 単位製剤 (450 ml) はフィブリノゲン 1 g に相当するので、体重 60 kg のヒトでは約 30 mg · dl<sup>-1</sup>の増加を期待できる。

#### 7) マンパワー確保ならびに他部門との連携

やや古いデータではあるが、施設あたりの産科医数が少ないほど妊産婦の出血死の割合が高くなることを本邦の産科医らが報告<sup>15)</sup>している。止血術に直接関与する産科医のみならず、助産師・看護師、麻酔科医、血管外科医、放射線科医など他部門の医師のマンパワーの量と質が患者予後を左右することになる。マンパワーを効率的に活かすのが“コマンダー”の能力である。

もう一つの重要な因子は、迅速な血液製剤の供給であり、分娩室あるいは手術室と輸血管理部門との連携が必須となる。現場で発生している危機的状況を、分娩室あるいは手術室外に伝えるためには、緊急度コードが有用である。残念ながら緊急度コードの体系は施設ごとに異なっている。しかし、勤務施設が変わったことに伴うトラブルの発生の可能性や、将来的には輸血管理部門から血液センターへの連絡にも緊急度コードを導入することが望まれることから、標準化を進めていく必要がある。本 GL が提示している 3 段階の緊急度コードは、赤血球製剤の選択が交差済 ABO 同型血 (緑色表示) →未交差 ABO 同型血 (黄色表示) →異型適合血 (赤色表示) と 3 段階で変化することに対応しているとともに、数値が少なくなるに従って治療・処置の緊急度が上がるトリアージ・

タッグの考え方と一致しており、輸血管理部門の技師や血液センターの担当者にも馴染みやすい。

ただし、各コードに応じた輸血対応は施設によって異なることに注意が必要であり、院内マニュアルによって基本的対応を規定しておく必要がある。たとえば、血液製剤の緊急用備蓄量が少ない、あるいは夜間・休日には輸血検査技師が不在というような施設では、コード I (あるいはコード・グリーン) ではあっても異型適合血輸血を行う場合も想定される。

インターベンションの技術を有した放射線科医がいる施設では、あらかじめ院内マニュアルで放射線科への申し込みの手順を明示しておくことも必要である。

#### 8) 今後の課題

小規模施設と高次施設間での機能分担に関する体制構築が十分には進んでいないため、小規模施設での分娩が半数を占めることに関連した問題提起は本 GL から削除された。産科出血にかぎらず、機能分担の問題に関しては、安全確保の観点から国民を交えた議論が要求される。

血液センターの機能集約化に伴い一部の供給基地も削減され、一部診療施設への緊急供給所要時間が延長している問題に関しては、所要時間を確認しておくという表現にとどめられた。2009 年の日本輸血・細胞治療学会<sup>16)</sup>の調査によると、年間 2,000 単位以上の血液を使用する 300 床以上の施設ですら、12.2%が大量出血時の血液供給所要時間が延長したと回答している。

凝固因子の中でフィブリノゲン濃度がもっとも低下しやすいことはすでに述べた<sup>14)</sup>。大量出血の初期に、赤血球製剤とともにフィブリノゲン製剤を投与することで、予後が改善するとの報告<sup>17)</sup>もある。フィブリノゲン製剤は、FFP 輸血による容量負荷を回避したい場合にも有用である。さらに、弛緩出血ではフィブリノゲン濃度の低下が重症度の指標となることも知られている<sup>18)</sup>。したがって、フィブリノゲン製剤の投与は産科危機的出血にも有効であると判断されるが、同製剤の保険適用は先天性フィブリノゲン欠乏症のみとなっている。クリオプレシピテート製剤はフィブリノゲンを高濃度に含むので、フィブリノゲン製剤の代用とな

るものと期待される。しかし、保険適用から除外されたことを契機として血液センターからの供給は停止されているため、各施設で製造せざるをえない。したがって、ほとんどの施設ではフィブリノゲン補充にも FFP を用いざるをえない状況である。本 GL の公表によって、異型適合血漿製剤の使用も増加する可能性があるが、血漿ならびに血小板製剤の異型適合血の選択に際しては、赤血球製剤とは異なる点に特に注意を喚起してゆく必要がある。血漿ならびに血小板製剤の万能血は AB 型である。ただし、約 2,000 ml 以下であれば A 型、B 型も使用可能とされる<sup>19)</sup>。

遺伝子組換え活性型第Ⅶ因子製剤が産科危機的出血の治療に有用との報告もあるが、有用性の評価が症例報告レベルにとどまること、血栓塞栓症の危険性があること、そもそも保険適用外使用となることから、今回の本 GL での記載は見送られた。

回収式自己血輸血は、赤血球の約 40% を回収可能とされ、同種あるいは異型適合赤血球輸血を回避ないし削減する手段として有用である。通常の帝王切開での使用は、羊水ならびに胎児組織・赤血球の混入を懸念する声が大きいのも事実ではあるが、支持する報告<sup>20)</sup>もある。しかし、児・胎盤娩出後であれば、異物混入のリスクはなくなるので積極的に使用すべきである<sup>21)</sup>。

## ■ おわりに

本 GL と“危機的出血への対応ガイドライン”は、それぞれ補完的な内容となっている。産科出血症例の救命率向上のためには、両 GL を理解するとともに、施設が一体となって体制を整備することが不可欠である。組織的対応によって多重防御壁を増やすことが、出血を危機的出血に拡大させない唯一の戦略である。組織的対応は、院内マニュアルを整備することによって可能となる。

## 引用文献

- 1) 日本麻酔科学会安全委員会偶発症例（肺塞栓）WG. 偶発症例調査 2004～2008：危機的偶発症に関する粗集計結果の公表について. 日本麻酔科学会会員向けサイト 2010 年 3 月 1 日掲載.
- 2) 入田和男. 手術室で発生している大量出血と緊急赤血球輸血の現状、ならびに大量出血への対応に関する準備状況. 厚生労働科学研究費補助金. 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業. 危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究. 主任研究者 稲田英一. 平成 19～21 年度総合研究報告書, pp21-42, 平成 22 年 3 月.
- 3) 川島康男, 瀬尾憲正, 津崎晃一, 巖 康秀, 森田 潔, 入田和男ほか. 「麻酔関連偶発症例調査 2001」について：総論—日本麻酔科学会手術室安全対策特別部会報告—. 麻酔 2003；52：666-82.
- 4) 川島康男, 入田和男, 森田 潔, 津崎晃一, 澤 智博. 本邦手術死の二大主要原因としての出血性ショックの術前状態及び術中大量出血についての統計的研究. 日本輸血学会雑誌 2005；51：23-31.
- 5) 入田和男, 川島康男, 森田 潔, 瀬尾憲正, 巖 康秀, 讃岐美智義ほか. 「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「手術が原因の大出血」に起因する麻酔関連偶発症に関する追加調査 2003 の集計結果—(社)日本麻酔科学会安全委員会偶発症例調査専門部会報告—. 麻酔 2005；54：77-86.
- 6) (社)日本麻酔科学会ホームページ <http://www.anesth.or.jp/>. 危機的出血への対応ガイドライン [http://www.anesth.or.jp/dbps\\_data/\\_material/\\_localhost/kikitekiGL.pdf](http://www.anesth.or.jp/dbps_data/_material/_localhost/kikitekiGL.pdf) (2007 年 4 月 13 日付けニュース), または日本輸血・細胞治療学会ホームページ <http://www.yuketsu.gr.jp/>. 危機的出血への対応ガイドライン <http://www.yuketsu.gr.jp/information/2007/kikitekiGL.pdf>
- 7) 厚生労働省編. 血液製剤の使用にあたって. 第 3 版. 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針. 東京：じほう；2005.
- 8) 厚生労働省編. 血液製剤の使用にあたって. 第 4 版. 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針. 東京：じほう；2009.
- 9) 産科危機的出血への対応ガイドライン. 日本輸血・細胞治療学会ホームページ <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/MedicalInfo/Guideline12-2.pdf>, (社)日本麻酔科学会ホームペー

- ジ [http://www.anesth.or.jp/dbps\\_data/\\_material/\\_localhost/100327guideline.pdf](http://www.anesth.or.jp/dbps_data/_material/_localhost/100327guideline.pdf) (2010 年 4 月 6 日掲載).
- 10) 亀井良政, 久保隆彦, 矢野 哲. 産科の出血性ショック：その現状と輸血療法. 産婦人科治療 2009 ; 99 : 279-83.
  - 11) Birnbach DJ, Browne IM. 産科麻酔. Miller RD 編. 武田純三監訳. ミラー麻酔科学. 第 6 版. 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル；2007. p.1791-821.
  - 12) 稲田英一. 麻酔科領域における輸血：輸血原理と危機的出血への対応. 山口一成編. 別冊医学の歩み「輸血医療・医学の新展開」. 東京：医歯薬出版；2007. p.45-51.
  - 13) Levy JH. Pharmacological approaches to prevent or decrease bleeding in surgical patients. In : Spiness BD, Spence RK, Shander A, editors. Perioperative transfusion medicine. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006. p.403-17.
  - 14) Hippala ST, Myllylä GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates. Anesth Analg 1995 ; 81 : 360-5.
  - 15) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M, Kubo T, Koyanagi T, Saito Y, et al. Causes of maternal mortality in Japan. JAMA 2000 ; 283 : 2661-7.
  - 16) 日本日本輸血・細胞治療学会ホームページ <http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/MedicalInfo/Result1-10.pdf>
  - 17) Stinger HK, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Salinas J, Martini WZ, et al. The ratio of fibrinogen to red cells transfused affects survival in casualties receiving massive transfusions at an army combat support hospital. J Trauma 2008 ; 64 : S79-S85.
  - 18) Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H, et al. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. J Thromb Haemost 2006 ; 5 : 266-73.
  - 19) 稲葉頌一. 緊急時日赤適合血使用の安全性. 日本醫事新報 2007 ; 4349 : 93-5.
  - 20) Catling S. Blood conservation techniques in obstetrics : a UK perspective. Int J Obstet Anesth 2007 ; 16 : 241-9.
  - 21) The American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia. Anesthesiology 2007 ; 106 : 843-63.

## ABSTRACT

### Guidelines for Management of Critical Bleeding in Obstetrics

Kazuo IRITA, Eiichi INADA \*

*Risk Management, Kyushu University Hospital,  
Fukuoka 812-8528*

*\*Department of Anesthesiology and Pain Medicine,  
Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8434*

Hemorrhage is the leading cause of maternal death. Pregnant woman can tolerate a larger amount of blood loss than non-pregnant woman, but obstetric hemorrhage is characterized by a high incidence of coagulopathy. The Japanese Society of Anesthesiologists and four related academic societies published “Guidelines for management of critical bleeding in obstetrics” in April 2010. The following points are emphasized in these guidelines. Firstly, the trend of the shock index (heart rate/systolic blood pressure) is useful to evaluate the necessity for blood transfusion. Secondly, coagulopathy should be evaluated in a timely manner and treated promptly, when blood loss including amniotic fluid exceeds 2,000 ml. Thirdly, an urgency code for hemorrhage should be introduced to facilitate communication among the related personnel with communication between the delivery/operating room and blood transfusion service. According to a triage tag in disaster medicine, code I or code red is an extreme emergency : overt hemorrhagic shock or evident massive hemorrhage. If code I is declared by the designated commander, transfusion of uncross-matched ABO-identical as well as ABO-compatible, non-identical red

blood cells should be considered, if time is short or ABO-identical red blood cells are unavailable. The commander is selected from senior physicians of the anesthesiology or the obstetric department, and is responsible for crisis management. The major problems in crisis management are hesitation to declare an emergency and failure of communication. Declaration of an emergency is also essential for calling supportive medical personnel. To deal rapidly with critical bleeding, hospi-

tal actions to be taken should be prepared, and simulation exercise should be performed to correct inappropriate actions prior to an actual crisis. A systematic, not individual, approach is required to save the life of a bleeding pregnant woman.

**key words** : obstetrics, hemorrhage, mortality, guideline, transfusion



## 特集 危機的出血に対する輸血療法最前線

# “危機的出血への対応ガイドライン”と 危機的出血の現状

紀野 修一\*<sup>1</sup> 稲田 英一\*<sup>2</sup> 入田 和男\*<sup>3</sup> 稲葉 頌一\*<sup>4</sup>

**キーワード** 危機的出血，未交差同型血輸血，異型適合血輸血，緊急度コード，未照射血輸血

### はじめに

2007 年 4 月，日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が共同作成した“危機的出血への対応ガイドライン（以下，危機的出血 GL）”が公表され，2010 年 11 月に一部改訂された（図 1）<sup>1)</sup>。この GL では，危機的出血発生時には現場から血液センターまで一体となって対応することが求められている。本項では危機的出血の現状を踏まえながら，GL 使用上の注意点について解説する。

### 1 危機的出血発生時の現状

日本麻酔科学会では麻酔科認定病院を対象に，1994 年から麻酔関連偶発症例調査を行っている<sup>2)</sup>。麻酔関連偶発症例には，麻酔・手術中の心停止，高度低血圧，高度低酸素血症などが含まれる。“高度”の定義は，“心停止を覚悟した”あるいは“意識障害，心筋障害などの後遺症を覚悟した”転帰予測のつかない低血圧，低酸素血症などの危機的偶発症とされている。麻酔中死亡の二大原因は，“出血性ショックの術前合併”と“術中の大量出血”で，両者を併せると死亡原因の約 50% を占めている。また，死亡や植物状態に結びつく術中中心停止の最大の原因は出血で，手術室における心停止の原因の約 1/3 を占めている<sup>3)</sup>。これら

の事実から，出血への確に対処することで術中死亡を減らしうることが導かれる。そのためには，突然発生する大出血に対応できる体制整備が必須である。

### 2 緊急輸血・大量輸血に関するガイドライン

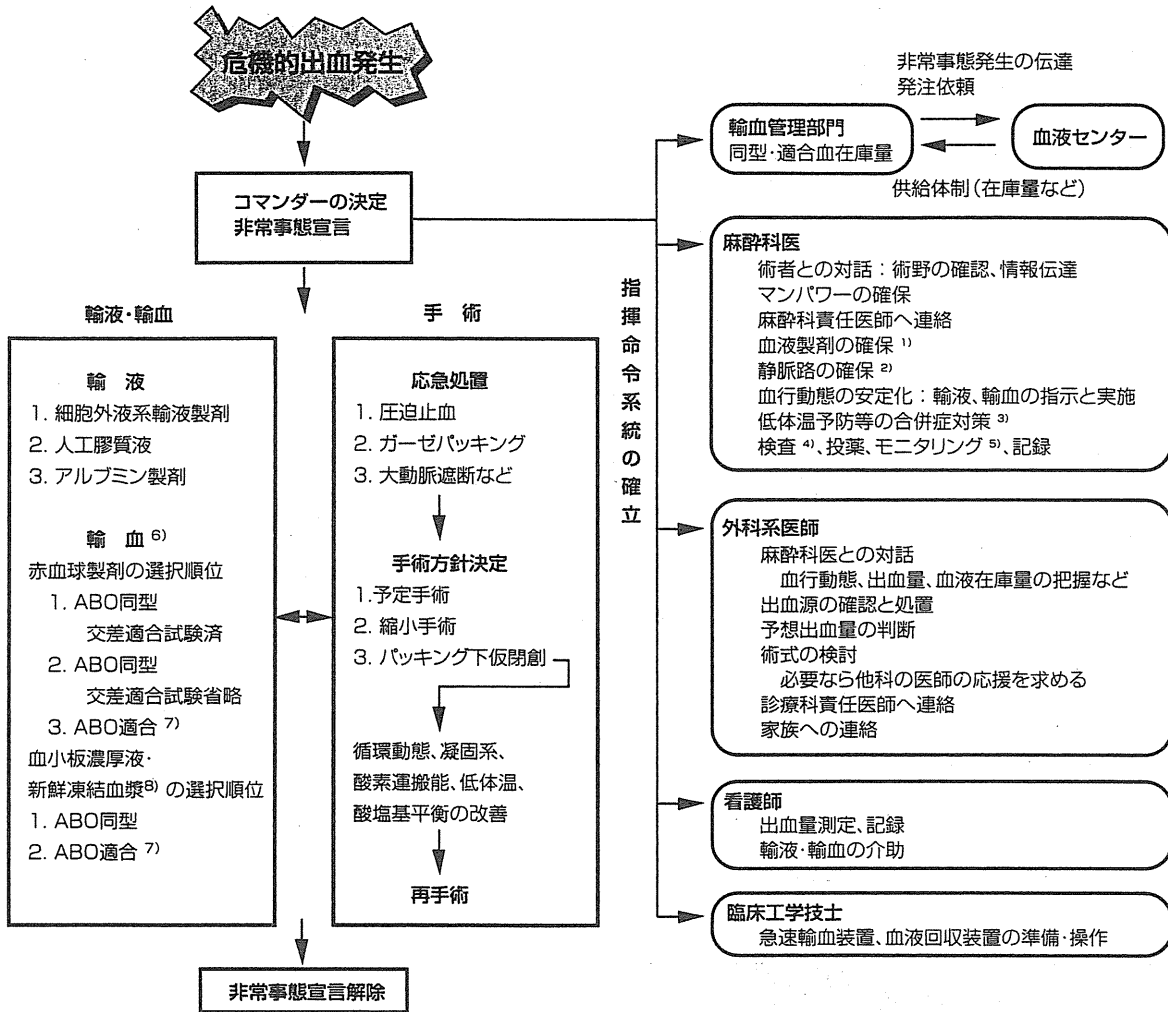
1989 年に輸血療法の GL として“輸血療法の適正化に関するガイドライン”<sup>4)</sup>が，初めて公表された。この GL では，緊急時の輸血として，ABO 血液型確定時の未交差同型赤血球製剤の使用と，ABO 血液型を確定できないときの O 型赤血球製剤の使用について記載されている。大量輸血については，大量輸血後の患者にさらに輸血する場合の対応について記載されているのみで，今まさに大量に出血している症例への赤血球製剤の選択基準に関する記載はない。1999 年公表の“輸血療法の実施に関する指針”<sup>5)</sup>では，大量輸血時の適合血という項目内に，手術中の追加輸血などで大量輸血が必要になった症例に対する適合血選択法について記述されている。これには，間接抗グロブリン試験による交差適合試験を行う時間的余裕がない場合にも，少なくとも生理食塩液法による主試験（迅速法，室温）を行い，ABO 血液型の間違いだけは起こさないように配慮すると記されている。また，ABO 同型血を入手できない場合は O 型赤血球製剤を使用してもよいことが記載されている。最新の指針<sup>6)</sup>では，上記に加えて救命を第一として考え，O 型赤血球を含む血液型は異なる

\*<sup>1</sup> 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部

\*<sup>2</sup> 順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座

\*<sup>3</sup> 九州大学病院医療安全管理部

\*<sup>4</sup> 神奈川県赤十字血液センター



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

- 血液が確保できたら交差適合試験の結果がでる前に手術室へ搬入し、「交差適合試験未実施血」として保管する。
- 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。
- 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。
- 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。
- 観血的動脈圧、中心静脈圧など。
- 照射は省略可。
- 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。
- 原則として出血が外科的に制御された後に投与する。

図 1 危機的出血への対応ガイドライン

〔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（改訂版），<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/Guideline/Ref4-1.pdf>（2010年11月現在），[http://www.anesth.or.jp/dbps\\_data/\\_material/\\_localhost/kikitekiGL2.pdf](http://www.anesth.or.jp/dbps_data/_material/_localhost/kikitekiGL2.pdf)（2010年11月現在）より引用〕

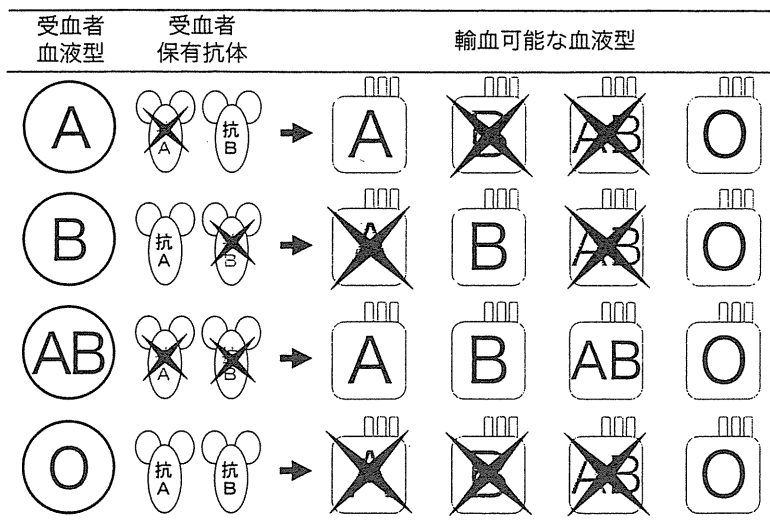


図 2 ランドスタイナーの法則と輸血可能な血液型

ABO 血液型の抗原である A 抗原, B 抗原に対しては, 自身に存在しない血液型抗原に対し生後半年ごろから自然に抗体が造られる (自然抗体)。O 型の患者には抗 A 抗体と抗 B 抗体両方が産生され, AB 型の患者では抗 A 抗体も抗 B 抗体も産生されない。A 型の患者には抗 B 抗体が, B 型の患者には抗 A 抗体が産生される。このような ABO 血液型と自然抗体の関係をランドスタイナーの法則と呼ぶ。輸血可能な血液型は患者の持つ自然抗体と抗原抗体反応を起こさない血液型である。

が, 適合である赤血球 (異型適合血) を使用してもよいことが記載され, ランドスタイナーの法則に沿った適合血の選択方法が公に示された (図 2)。

麻酔関連偶発症例調査の結果から, 術中死亡の 2 大原因が“出血性ショックの術前合併”と“術中の大量出血”であることが明らかされているが, 国から公表された指針には緊急輸血時や大量輸血時の適合血選択について記載されているのみで, 大量出血発生時の現場の対応については触れられていなかった。このような背景のもと, 日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会は, 患者生命を脅かすような出血時の実践的な輸血療法指針を共同で策定し, “危機的出血への対応ガイドライン”として公表した。この GL では危機的出血へ対応するために, ① 院内輸血体制の整備と, ② 指揮命令系統確立を, 二大重要課題として取り上げている。危機的出血発生時には術者と麻酔科医の連携はもとより, 看護師や臨床工学技士などのコメディカルを含めたマンパワー投入と, 血液センターも巻き込んだ血液供給体制を確立することが

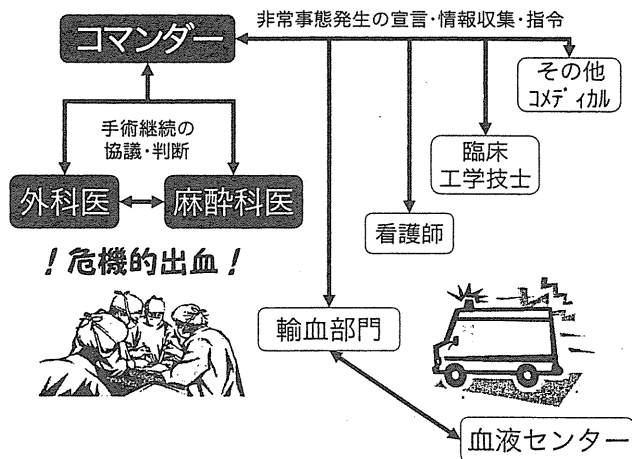


図 3 危機的出血への対応

危機的出血に速やかに対応するためには, 院内体制を整備することが必要である。コマンダーは手術室の外を含めた院内関連部署 (輸血部門, 検査部門など) に危機的出血が発生していることを素早く知らせ, 適宜状況を判断し手術の継続可否やマンパワーの集中を指示する。関連部署はコマンダーの指示に従い即応支援体制に入る。

表 危機的出血へ対応可能な院内体制整備のポイント

1) 輸血管理体制：輸血療法の実施に関する指針に記載されている 4 条件
① 輸血療法委員会の設置
② 輸血部門の設置（輸血管理と輸血検査の一元化）
③ 責任医師の任命
④ 担当臨床検査技師の配置（輸血検査の臨床検査技師による 24 時間化）
2) 輸血検査体制：時間内対応と時間外対応の差異
① 輸血検査法と所要時間
② 輸血検査や製剤払い出しに対するコンピュータの利用
3) 血液製剤の流通体制
① 院内在庫
② 輸血用製剤の出庫依頼から現場で使用できるようになるまでの搬送体制・所要時間
③ 血液センターからの緊急搬送体制・所要時間
④ 院外供給血の取り扱い
⑤ 輸血ネットワークシステム
4) 危機的出血発生時の対応方法
① 院内輸血マニュアル
② 各部門における行動手順書
③ 緊急度コードの制定
5) 適合製剤の選択
① 未交差同型血の使用
② 異型適合血の使用
③ 輸血照合システム
6) その他
① 未照射血の使用
② 関係者の意識，インフォームドコンセント

必要である（図 3）。これらを統括する役目を果たす統括指揮者（コマンダー）は、非常事態の発生を宣言し、止血状況、血行動態、検査データ、血液の供給体制などを総合的に評価し、危機的出血の状況をすみやかに離脱できるように努めることとされている。また、本 GL には、適合血の選択順位、大量輸血に伴う副作用・合併症、急速輸血装置の取り扱いについても記載されている。

### 3 危機的出血に対する院内輸血関連体制の現状と対策

危機的出血 GL の公表を受けて、“危機的出血に対する輸血ガイドライン導入による救命率変化および輸血ネットワークシステム構築に関する研究班（稲田班，主任研究者：稲田英一）”が組織された。同班では、危機的出血 GL の周知と各施設における危機的出血への対応状況把握を目的とし

て、平成 19 年度から 3 年間、手術部門、救急部門、輸血部門などにアンケート調査を行った。輸血部門に関しては、病床数 500 床以上、あるいは基幹病院と考えられる麻酔科認定病院 382 施設を対象とした調査が行われた。危機的出血に対処できる院内体制を確立するためにはいくつかのポイントがある（表）。以下、重要と考えられる事項についてアンケート集計結果を交えながら解説する<sup>7)8)</sup>。

#### 1) 輸血管理体制

“輸血療法の実施に関する指針（改定版）”<sup>6)</sup>には、輸血療法を行う医療機関の満たすべき条件として、輸血療法委員会の設置、輸血部門の設置（輸血管理と検査の一元化）、責任医師の任命、担当技師の配置（輸血検査の 24 時間化）の 4 項目が示されている。アンケート調査の対象となったほぼすべての施設でこれらの条件はクリアできており、危機的出血 GL に沿った院内輸血体制を構