

### 1.3 危機的出血の発生頻度：1万例に約4例

日本麻酔科学会が行った麻酔関連偶発症例調査において、大出血は手術死亡の50%以上に関係している（入田和男, 他. 麻酔. 2004; 53: 320-35）。その後の調査において、術前から出血性ショックに陥っていた患者470名のうち192名が術中に心停止となり、術後1週間以内に88.0%が死亡したことや、手術に起因する大出血例541名のうち103名が心停止を起こし術後1週間以内に77.7%が死亡したことが明らかになった（パネル3.4）。心停止を起こさなくとも高度の低血圧や低酸素血症などの重大な術中イベントを起こしたことや、永久的脳傷害などの重篤な合併症が、術前からの出血性ショック症例では44.6%、術中の大出血では19.6%も起きたとも報告されている。

昨年度、我々が行った厚生労働研究班における全国調査でも5,000mL以上の大量出血の発生頻度は28.6/1万症例、危機的出血の発生頻度は4.1/1万症例であった。5,000mL以上出血した1,323症例の術後30日の死亡率は15.9%、後遺症残存率は14.1%と予後不良であった。ただし、出血により死亡したという因果関係は明らかになっていない。

#### パネル 3.4 危機的出血による死亡の実態

（日本麻酔科学会麻酔関連偶発症例調査, 2003）

- ・ 大出血は手術に関係する死亡の半数以上に関与
  - ・ 麻酔科認定施設 782 施設（回答率 90.7%）
  - ・ 術前からの出血性ショック（470 例）
 

		術後1週間以内の死亡率
一心停止	192 例	88.0%
一心停止以外	278 例	44.6%
  - ・ 手術に起因する大出血（541 例）
 

		術後1週間以内の死亡率
一心停止	103 例	77.7%
一心停止以外	438 例	19.6%
- （入田和男, 他. 麻酔. 2005; 54: 77-86.）

### 1.4 危機的出血発生に関与する因子（パネル3.5）

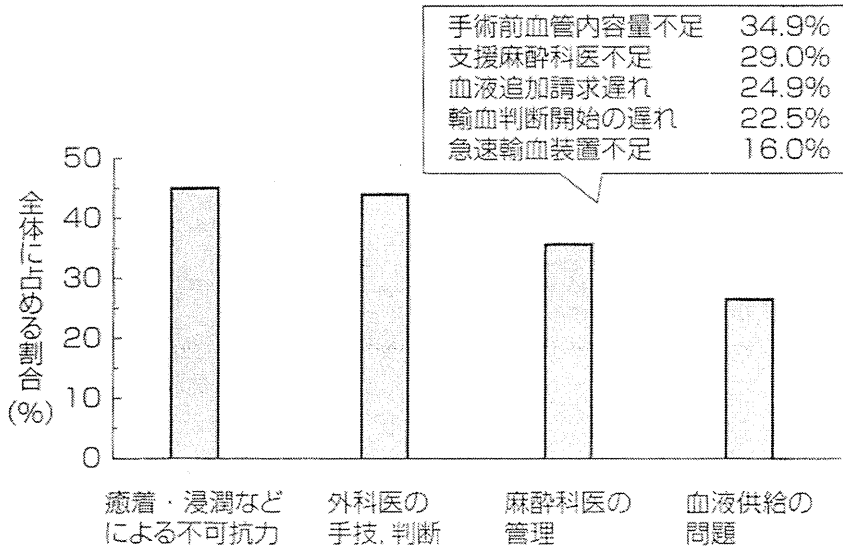
術中出血が危機的出血となるには、術式や癒着、腫瘍の進展、大血管の処理といった手術に関係する因子のほか、麻酔科関連の因子や輸血用血液の供給といった因子が関係する。危機的出血や心停止を含め術中の重大イベント発生時にはマンパワーが必要である。しかし、麻酔科医のマンパワーが不足している状況では重大イベント発生時の人員不足は起こりうる。

### 1.5 輸血用血液オーダーに関する迷い：状況の見極めの重要さ

輸血用血液のオーダーのタイミングや各種血液製剤の輸血開始の判断は困難である。判断にはそ

パネル 3.5 麻酔関連偶発症例調査

(術中危機的出血による合併症発生因子)

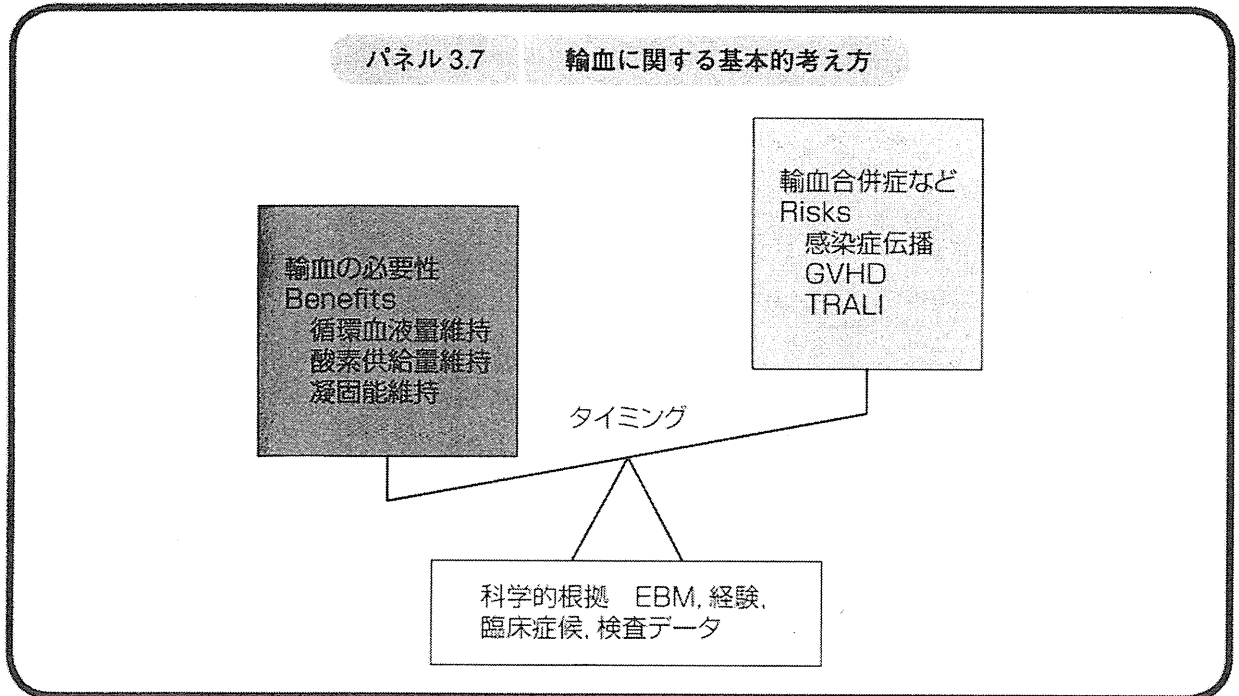


パネル 3.6 輸血が遅れがちな原因

- ・輸血を躊躇する因子：副作用，合併症など
  - 輸血関連感染症：HIV，HCV，HBV など
  - 重大な副作用・合併症：不適合輸血，輸血後 GVHD，輸血関連急性肺障害（TRALI）
  - コストへの配慮：輸血用血液を返却できない
- ・適合する血液型の輸血用血液不足
  - 交差適合試験省略の躊躇
  - 緊急 O 型血使用の躊躇
- ・検査や処置，搬送時間
  - 血液センターから病院への搬送時間
  - 検査：血液型判定，交差適合試験など
  - 放射線照射

れまでの出血量が推定・測定できることに加え，今後の出血状況についての推測が必要である。外傷や大血管破裂など術前から出血がある場合には，出血量の推定がさらに難しい。また，止血がいつできるのかの判断も難しい。輸血判断や実施の遅れや輸血用血液の入手困難により，前述のような悪循環（パネル 3.3）も起こりうる。

通常行っている最も安全な輸血療法には多くの労力と時間とコストがかかっている。一方ではこれらのことに執着しすぎると輸血判断の遅れに影響する場合もある（パネル 3.6）。その時その時の判断タイミングで，患者にとって輸血することの利益が輸血合併症などのリスクより大きければ輸血を行うことが基本であろう（パネル 3.7）。



## 2 「危機的出血への対応ガイドライン」

術前にタイプアンドスクリーン (T & S: パネル 5.18 参照) で赤血球不規則抗体がないことを確認したり、輸血の可能性が高い場合には交差適合試験を実施することで安全な輸血用血液の準備を行うことができる。しかし、危機的出血発生時には 40 分～1 時間程度もかかる交差適合試験を実施している時間的余裕がないこともある。そのような場合には、交差適合試験は省略して、同型血を輸血することになる。血液型が確定していない場合や同型血が入手できない場合には O 型血を輸血する場合もある。しかし、いくら理論を知っていてもこのような経験がない場合には、交差適合試験の省略や O 型血の緊急使用の判断が難しいことがある。また、「少し待てば止血もでき、通常の交差適合試験が済んだ輸血用血液が使用できるのではないか」という希望的観測をするかもしれない。このような状況に遭遇した時に役立つのが、緊急輸血のガイドラインである。その内容について院内でコンセンサスが得られ、輸血に係る医療関係者がそのガイドラインに従って行動するという基本が理解されていることが重要である。

### 2.1 「危機的出血への対応ガイドライン」作成の背景

2005 年の「血液製剤の使用指針」や「輸血療法の実施に関する指針」(厚生労働省)には危機的出血に関する指針は示されてはいなかった。そこで、危機的出血の実態やその対応に対する反省を踏まえ、日本麻酔科学会が中心となり、日本輸血・細胞治療学会が輸血学から見た正当性について検討するという形での合同作業が進められ、2007 年に「危機的出血への対応ガイドライン」が発表された。



<http://www.anesth.or.jp/safety/guideline.html>

本ガイドラインの特徴は、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。もうひとつは、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ということである（パネル 3.8）。

#### パネル 3.8

#### 危機的出血への対応ガイドライン

##### 特徴

- ・日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会の合同作成
  - ・異型適合血使用は厚生労働省の「血液製剤の使用指針」（2009年改訂）にも採用
  - ・現場-輸血部-血液センターが一体となった対応の強調
  - ・救命を最優先した輸血療法の採用
- 各施設に合わせたマニュアル、シミュレーションが必要

## 2.2 危機的出血への対応

危機的出血への対応ガイドラインのフローチャートをパネル 3.9 に示す。

### 2.2.1 コマンダーの選任

危機的出血発生時には、情報を把握したり指示を行う一人の統括指揮者（コマンダー）を決定する。通常は、手術室及び手術室外からの情報収集が容易な麻酔科医がコマンダーになる場合が多い。

### 2.2.2 非常事態宣言

出血や止血、手術の進行などの状況に応じて未交差同型血輸血や異型適合血を含む救命を最優先した「危機的出血への対応ガイドライン」に基づいて対応することを外科、看護師、検査部、輸血部などに周知する。応援の要請、必要な検査や治療の実施及び指示を行う。

### 2.2.3 役割の分担（パネル 3.10）

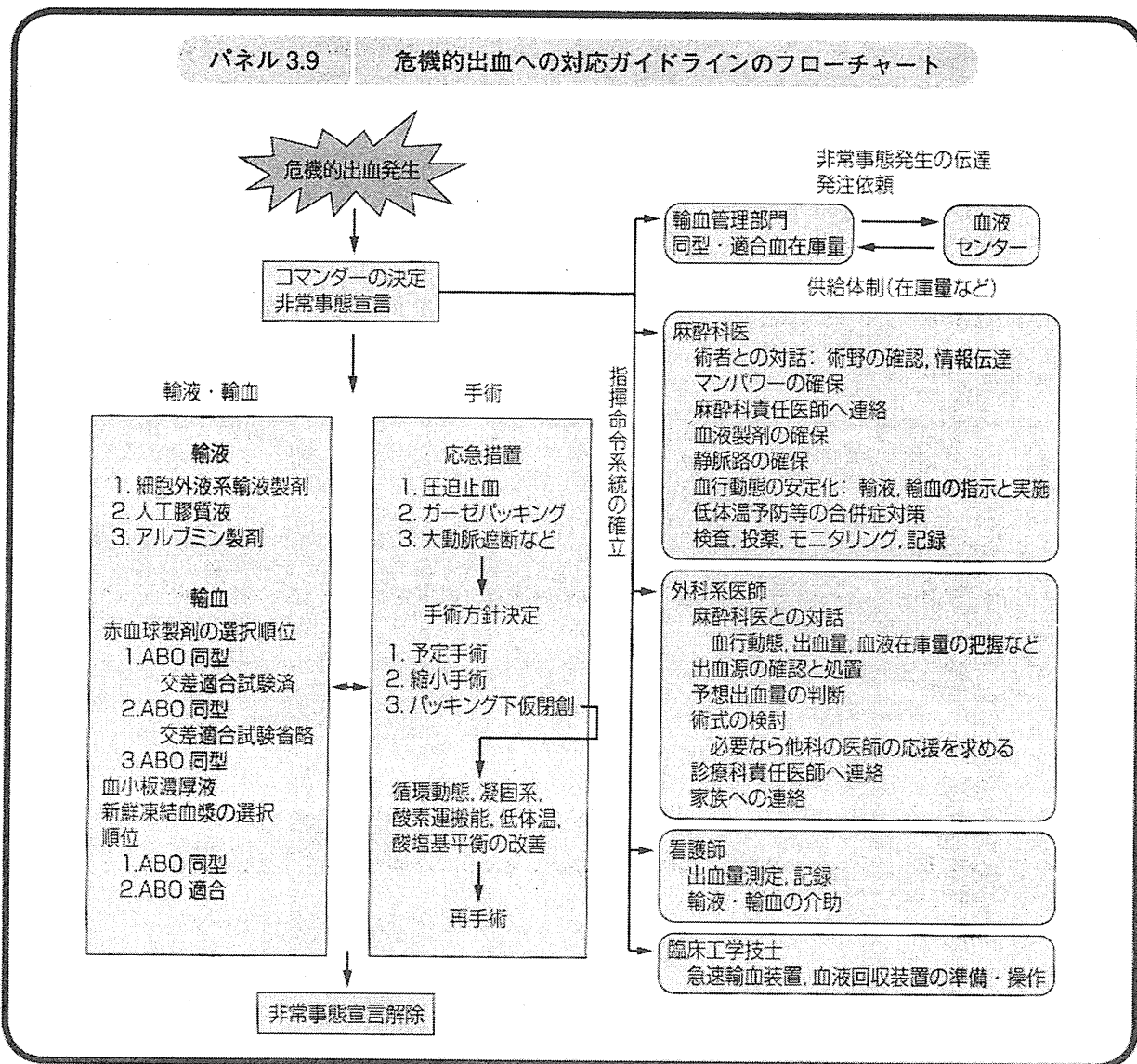
それぞれの分野で止血、輸血などに最大の努力をする。

術中に危機的出血が起きた場合には、手術室内にいる外科医、麻酔科医、看護師、あるいは臨床工学技士などがその重大性を認識するだけでなく、血液製剤を供給する輸血部や、日赤血液センターまでも含めて危機的認識をもつ必要がある。

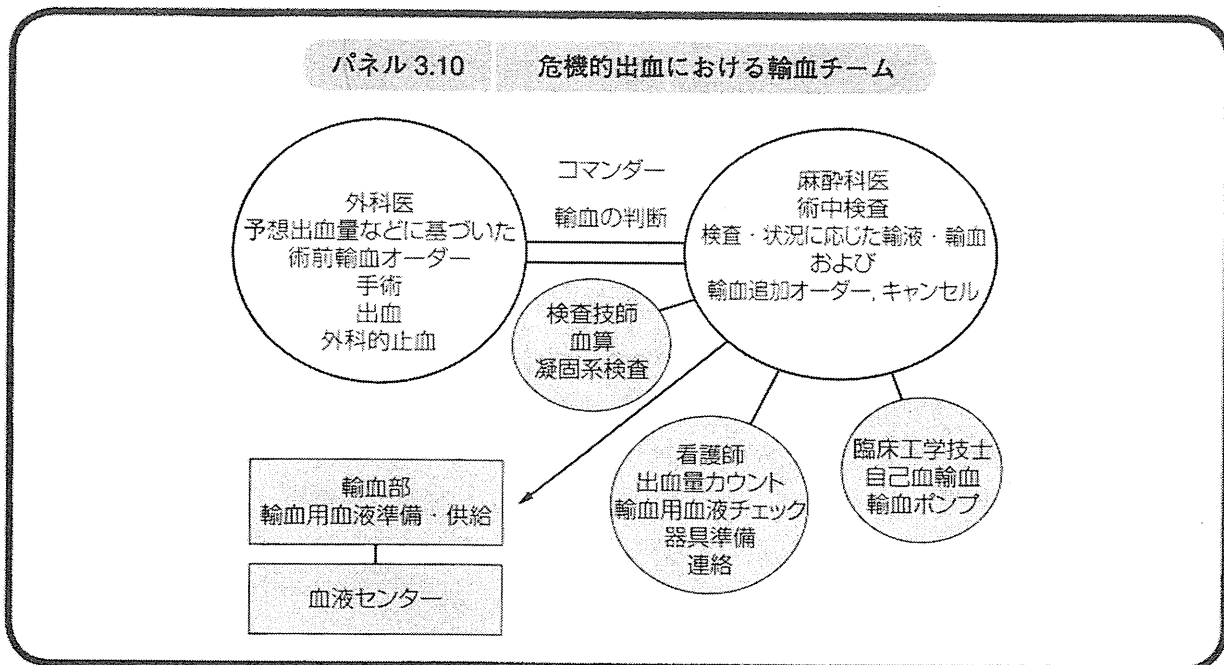
(1) 麻酔科医は輸液や輸血を行ったり、そのために必要な太い静脈路の確保などを行う。必要に応じて、昇圧薬の投与や、アシドーシスの補正などを行う。

(2) 外科医は手術の進行よりも圧迫止血を含めた止血操作に重点をおくべきである。看護師はガーゼの重量測定や吸引出血量のチェックを迅速に行い、出血量の推定ができるようにする。

パネル 3.9 危機的出血への対応ガイドラインのフローチャート



パネル 3.10 危機的出血における輸血チーム



### 3. 危機的出血への対応ガイドライン

(3) コマンダーは輸血部門にすぐに供給できる血液製剤の量を確認するとともに、出血に対応するために必要であろうと考えられる各種血液製剤のオーダーを行う。循環血液量を超える出血量となることが予想される場合には、血小板濃厚液や新鮮凍結血漿のオーダーが必要である。交差適合試験の結果を待っていたのでは救命が難しくなるであろう場合には、型適合血やO型血、異型適合血輸血を行うかの判断を行う必要がある（パネル3.11）。

(4) 輸血部はそれらのオーダーに迅速に対応する必要がある。

(5) 急速輸液・輸血に際しては、体温低下を招かぬように十分な加温をして行う必要がある。低体温となると、出血傾向が出現したり、不整脈が出現しやすくなったりする。使用した血液製剤のパッケージの整理や、諸記録も重要である。

(6) 清潔手術であり、悪性腫瘍手術でない場合には、自己血回収装置を使用することも考慮する。また、急速輸液・輸血用ポンプを用いる場合もある。これらの機器の準備や操作などを臨床工学技士に依頼する場合もある。

#### 2.2.4 急速輸血ポンプ使用上の注意点

急速輸血ポンプの使用法を誤り、血管内に空気を注入して死亡事故が起きているので、経験者が注意事項に従って使用すること。急速輸血ポンプはその使用に習熟した者のみが行うべきであり、その操作を専属に行う人間をつけるべきである。正しく回路をセットし、気泡感知アラームを用い、それに迅速に反応することも重要である。このような事故を避けるためには注意事項を守り、アラームには迅速に反応するという基本原則を守る必要がある。

#### パネル3.11 赤血球製剤の選択順位 (交差試験有/無)

1. ABO 同型 交差適合試験済み
2. ABO 同型 交差適合試験省略
3. ABO 適合 不規則抗体が存在しても可、  
RhD 陰性でも ABO 同型 RhD 陽性血も可

「交差適合試験未実施」あるいは「異型適合血輸血」

患者 ABO 血液型	異型適合血
O	なし
A	O
B	O
AB	A, B, O

### 3 周術期の異型適合血の問題点

危機的出血の場合には不規則抗体が不明の場合もあれば、不規則抗体の存在が明らかな場合もある。交差適合試験やT & S (パネル 5.18 参照) を行っていない場合には、不規則抗体による遅発性溶血の可能性があるが、救命を目的とする危機的出血に対する輸血療法においては、交差適合試験の省略はやむを得ない。交差適合試験済みの輸血用血液が入手できたところで切り替えを行う。また、遅発性溶血反応に注意を払う。



#### (赤血球) 不規則抗体

不規則抗体の保有者が献血者に占める頻度は0.2～0.3%だが、妊婦では0.5%とやや高く、患者(受血者)における抗体陽性頻度はさらに高く2～5%といわれている。比較的好くみられる不規則抗体には、Rh系の抗Eや抗Lewis(抗Le)などがある。E抗原は、Rh血液型ではD抗原に次いで抗原性が強い。冷式抗体のように、低温となると生物学的活性が高くなる不規則抗体がある。抗M、抗N、抗Le<sup>b</sup>、抗P<sub>1</sub>などは、37℃では反応を起こさないか、あってもきわめて弱い。このような不規則抗体の場合には、低体温手術などの場合を除けば、臨床的に重大な合併症を起こさずに輸血が可能であると考えられている。溶血反応を起こしうる抗RhE、抗Fy<sup>a</sup> & Fy<sup>b</sup>、抗Jk<sup>a</sup> & Jk<sup>b</sup>のような不規則抗体が存在する確率は0.5%以下である。不規則抗体により遅発性溶血反応が起こるリスクは1%程度と考えられている。



#### 遅発性溶血反応

遅発性溶血反応は、輸血後数時間から3週間程度して起こる。遅発性溶血反応に対しては、十分な輸液や利尿薬投与、適合血輸血などで対処が可能である。緊急輸血においては、遅発性溶血反応のリスクと救命という目的との重要性を計りにかけて治療を行う必要がある。

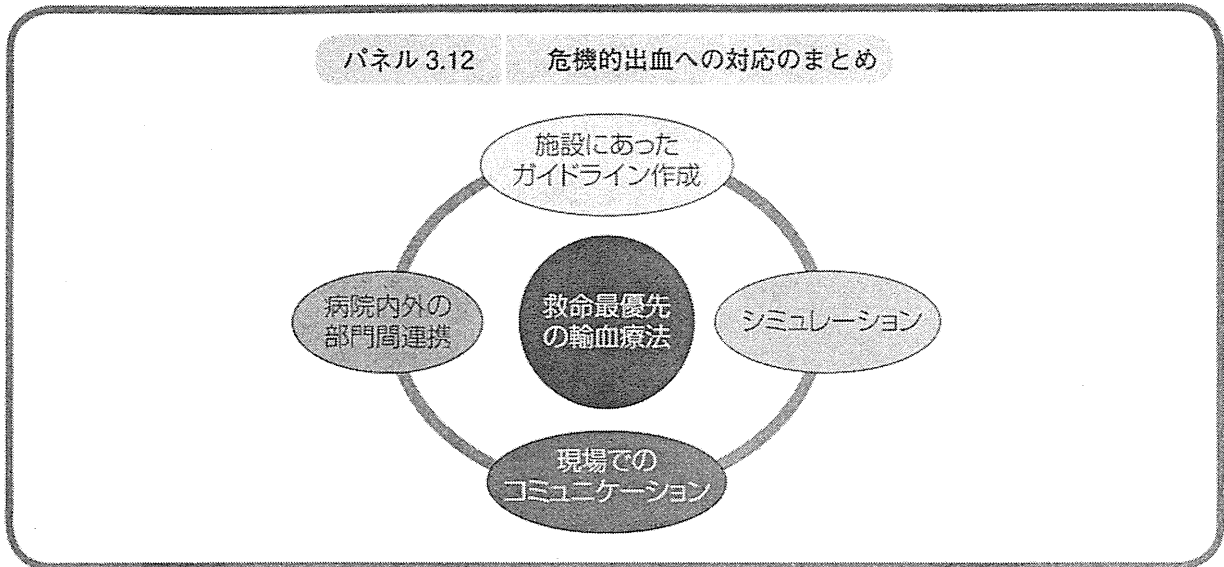
### 4 放射線照射の必要性：原則は照射血の使用

輸血後移植片対宿主反応(または病: GVHD)(パネル 9.7 参照)を予防するために、赤血球濃厚液や血小板濃厚液には放射線照射を行う。「危機的出血へのガイドライン」においては、輸血までの時間を短縮するために放射線照射の省略は可であるとしている。

しかし、GVHDの危険を考慮すれば原則として放射線照射血を使用すべきである。危機的出血の場合には、血液センターで照射した製剤の供給を依頼する。なお、院内で放射線照射を行う場合は、出庫オーダーを待たずに直ちに照射を行うべきである。

## 5 危機的出血への対応のまとめ

危機的出血への対応のまとめをパネル 3.12 に示した。



### 自習

危機的出血発生時の看護師の役割について復習しておこう。

謝辞：著者は本稿の作成にあたってご協力いただいた稲葉頌一、入田和男、紀野修一、半田誠、上村知恵、益子邦洋、矢野哲、久保隆彦、亀井良政、吉場史朗、蔵謙吾、岡崎敦、菊地利浩、熊倉誠一郎先生に感謝いたします。

本稿の執筆にあたっては平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (H21- 医薬 - 一般 - 013) の補助を受けた。

〈稲田英一〉

メモ	タイトル	年. 月. 日	重要度



## B 緊急輸血と大量輸血

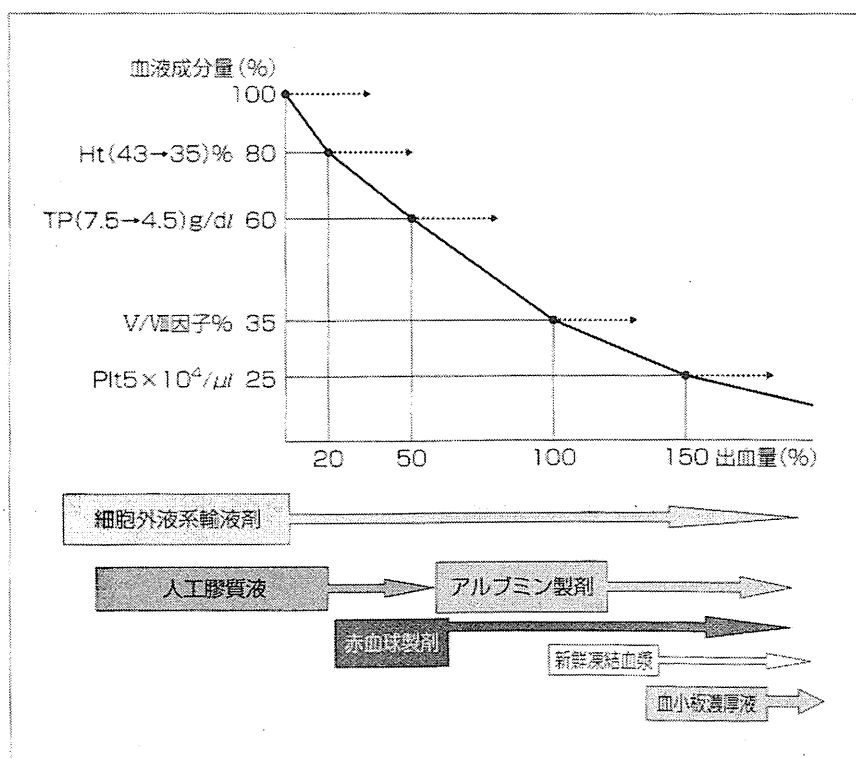
大量輸血は通常、24時間以内に循環血液量を超えるような出血と定義される。急速な出血の定義はないが、100ml/分を超えるような出血がある場合には、処置が遅れば致命的となる可能性があり、ここでは便宜上100ml/分（小児に換算すれば1.5ml/kg/分以上）の出血を急速出血と定義する。

### 1 緊急輸血，大量輸血時の検査

急速な出血があり、緊急に輸血が必要な場合や大量輸血時の検査は、(1) 血液に関する検査、(2) 循環血液量など血行動態に関する検査、そして (3) 肺を含むその他の臓器の検査に分けて考えることができる。

#### (1) 血液に関する検査

出血に伴い、血漿およびすべての血球成分が失われる（図VI・B-1）。血算および血液凝固系検査が必要となるが、出血後、ただちにこれらの検査結果が異常になるわけではないことに注意する。血液が失われた後、血管内に細胞外液が流入したり、循環血液量を補うために輸液が行われることにより、血液希釈が起きる。結果が安定するまでは30分程度が必要と考えられている。しかし、急速出血時や活動性出血がある場合には、そのような時間を待たずに検査を行う必要がある。したがって、得られた値はあくまで途中経過を示すものであり、検査結果が得られた頃には状況はさらに進行しているという仮定のもとに輸血の判断を下す必要がある。また、急速な出



(厚生労働省<sup>1)</sup>; p.40)

図VI・B-1 出血に伴う血液成分の変化と輸液・輸血製剤の基本

血があり、循環血液量を超えるような出血が短時間のうちに起きる可能性が高い場合には、検査結果を待たずに輸血する場合がある。その場合でも、検査のための採血だけは行っておく必要がある。輸血を開始した後に、あるいは処置後に検査結果を評価する。臨床的な出血傾向および検査結果の改善について評価する必要がある。

ヘモグロビン (Hb) 値あるいはヘマトクリット (Hct) 値の測定は必須である。血小板数やプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン濃度は、循環血液量以上の出血があった場合に变化する。しかし、一般的には、出血量が循環血液量の半分を超えるような事態が起きた場合には測定し、状況を把握しておくことが多い。また、血小板数やPT、APTT、フィブリノゲン濃度は臨床的に出血傾向が認められる場合に、その原因を鑑別し、必要な輸血製剤を選択するために必要である。フィブリノゲン濃度の低下は、PTやAPTTに反映されないので注意する。

血小板輸血や新鮮凍結血漿輸注が必要となるのは、通常は循環血液量を超えるような出血が起きた場合であるが、それ以前に重大な出血傾向が出現する可能性もある。出血の原因となる疾患のために、播種性血管内凝固 disseminated intravascular coagulation (DIC) が出現し、出血傾向が出現する場合もある。したがって、血小板数や凝固系検査は経時的に測定する必要がある。DICが疑われる場合には、フィブリン分解産物 (FDPやD-ダイマー)、トロンビン-アンチトロンビン複合体、プラスミン-アンチプラスミン複合体の測定などが必要となる。

## (2) 血行動態に関する検査

出血が起きた場合には、循環血液量不足を推定するために血圧や心拍数を頻回に測定する必要がある(表VI・B-1)。出血がそれほど急速でない場合には、尿量も循環血液量不足の推定に役立つ。血液の付着したガーゼの重量測定や血液吸引量から出血量の推定が困難な場合、あるいは出血が急速な場合には、動脈カテーテル、中心静脈カテーテル、さらには肺動脈カテーテルなどを挿入して、観血的測定が必要となる。

表VI・B-1 循環血液量減少の程度 (%) とバイタルサインの変化

	クラス I	クラス II	クラス III	クラスIV
出血量	< 15%	15 ~ 30%	35 ~ 40%	> 40%
心拍数 (回/分)	< 100	> 100	> 120	> 140
収縮期血圧 (mmHg)	正常	正常	低下	低下
脈圧	正常	減少	減少	減少
呼吸数 (回/分)	14 ~ 20	20 ~ 30	30 ~ 40	> 35
尿量 (ml/時)	> 30	20 ~ 30	5 ~ 15	無尿
精神状態	正常、軽い不安あり	かなり不安感あり	不安、混迷	混迷、無気力

## (3) 肺やその他の臓器の検査

大量出血が起こるような事態では、しばしば血液酸素化が悪化する。パルスオキシメータによる経皮的酸素飽和度測定や、動脈血液ガス分析により血液の酸素化を評価する。

血液ガスの測定も必要である。組織酸素化の障害により嫌気性代謝が進み、乳酸が産生され代謝性アシドーシスが進行する。乳酸濃度の上昇は、低灌流や組織低酸素症の1つの指標となる。

大量出血・輸血では後述するように、電解質異常が起こりうる。とくに高カリウム血症は心停止の原因ともなるので厳重な注意が必要である。

大量輸血では、しばしば低体温となるので、体温測定も重要である。

## 2 緊急輸血，大量輸血時の血液製剤の選択

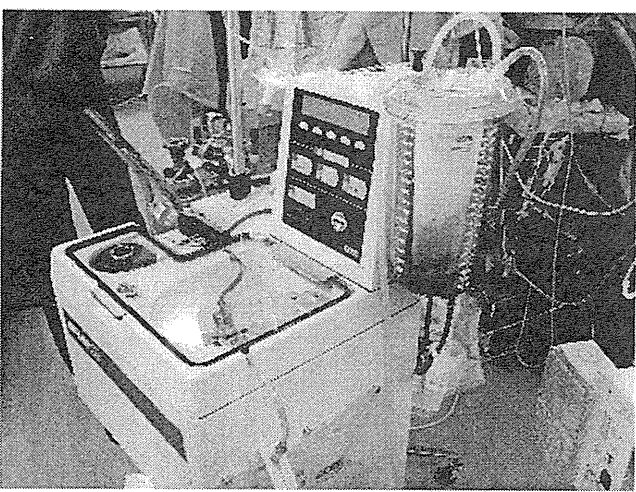
輸血にあたっては、出血量や血算、凝固系検査に従い、赤血球製剤や新鮮凍結血漿、赤血球濃厚液を投与する。また、大血管の破裂や外傷などでは、自己血回収が行われる場合があるので、これは別に述べる。循環血液量の50%以上の出血が起きた場合には、血漿量や膠質浸透圧維持の目的で、アルブミン製剤を投与する場合がある。

### (1) 赤血球製剤

大量出血では、すべての血液成分が失われる。しかし、血小板減少症や凝固因子不足による出血傾向は、一般に循環血液量以上の出血が急速に起きないと出現しないため、多くの場合には、Hbを補う目的で赤血球製剤の輸血だけでよい。現在、日赤から供給される赤血球製剤の大部分はMAP加赤血球濃厚液である。Hbを補うためには、MAP加赤血球濃厚液で十分であり、全血をあえて用いる必要はない。

### (2) 回収自己血 (図VI・B-2<sup>1)</sup>)

外傷や大動脈瘤破裂など清潔な部位からの出血の場合には、出血した血液を回収して、洗浄した後、赤血球浮遊液として返血することができる。血液回収装置やそれを操作する人間が必要となる。自己血回収は、悪性腫瘍手術や、腸管穿孔など細菌汚染がある手術では禁忌となる。



図VI・B-2 自己血回収装置

### (3) 新鮮凍結血漿

本来ならPTやPTT、フィブリノゲン濃度などを測定して、それらの値が新鮮凍結血漿の適応にかなっていれば新鮮凍結血漿を投与すべきであるが、急速出血が起きている場合には、そのような時間的な余裕はない。循環血液量以上の出血があり臨床的に出血傾向が認められる場合には、検査結果を待たず新鮮凍結血漿の投与を行う。

凝固因子の血中活性値が正常の20～30%あれば、止血効果が期待される(表VI・B-2<sup>1)</sup>)。血中凝固因子活性を20～30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は8～12ml/kgである。アメリカでは、10～15ml/kgの投与が推奨されている。

263-00699

表VI・B-2 凝固因子の生体内における動態と止血レベル

因子	止血に必要な濃度 <sup>*1</sup>	生体内半減期	生体内回収率 (%)	安定性 (4℃保存)
フィブリノゲン	75 ~ 100mg/dl	3 ~ 6日	50	安定
プロトロンビン	40%	2 ~ 5日	40 ~ 80	安定
第V因子	15 ~ 25%	15 ~ 36時間	80	不安定 <sup>*2</sup>
第VII因子	5 ~ 10%	2 ~ 7時間	70 ~ 80	安定
第VIII因子	10 ~ 40%	8 ~ 12時間	60 ~ 80	不安定 <sup>*3</sup>
第IX因子	10 ~ 40%	18 ~ 24時間	40 ~ 50	安定
第X因子	10 ~ 20%	1.5 ~ 2日	50	安定
第XI因子	15 ~ 30%	3 ~ 4日	90 ~ 100	安定
第XII因子	—	—	—	安定
第XIII因子	1 ~ 5%	6 ~ 10日	5 ~ 100	安定
フォン・ウィレブランド因子	25 ~ 50%	3 ~ 5時間	—	不安定

\*1: 観血的処置時の下限値

(厚生労働省<sup>1)</sup>; p.52)

\*2: 14日保存で活性は50%残存

\*3: 24時間保存で活性は25%残存

最近、日本では保存前白血球除去製剤 新鮮凍結血漿(FFP)-LRに切り替わった。全血由来製剤の場合には、以前の1.5倍量の新鮮凍結血漿の投与が必要となった。全血採血由来製剤の場合、体重50kgの人には、200ml由来製剤(FFP-LR-1)の場合には4~5本分、400ml採血由来製剤(FFP-LR-2)の場合には2~3本分に相当する輸血が必要となる。成分採血由来製剤の容量は450mlであるため、約1本分に相当する、新鮮凍結血漿450mlの投与で、フィブリノゲン濃度は約30mg/dl上昇する。

#### (4) 血小板濃厚液

活動性出血があり、5万/ $\mu$ l未満の血小板減少症が認められる場合には、血小板濃厚液の投与を行う。血小板濃厚液には比較的新鮮な血漿成分が含まれている。したがって、血小板濃厚液投与を行った場合には、凝固因子のある程度の補充もできる。

抗血小板薬の投与を受けている患者で、血小板機能低下が強く疑われる場合には、血小板数が正常であっても血小板濃厚液を投与する必要がある。

#### (5) アルブミン製剤

循環血液量の50%以上の出血がある場合には、等張アルブミン製剤の投与を考慮する。ただし、重症患者においてアルブミン製剤による予後の改善には疑問がもたれており、必須な血液成分製剤とはいえない<sup>2)</sup>。ヒドロキシエチルデンプン(HES)のような血漿増量剤で代用できる。

### ③ 大量輸血時の凝固異常

大量出血が起きた場合には、凝固因子や血小板の希釈性減少が起き、出血傾向が出現する(図VI・B-1)。低体温となると血小板凝集能が抑制されるため出血傾向が出現する。凝固因子活性は正常値の20~40%あれば、十分な止血能を期待できる(表VI・B-2<sup>1)</sup>)。凝固因子活性がそれ以下となった場合には出血傾向が出現する。フィブリノゲン濃度の減少が比較的早く起こることが報告されている<sup>3)</sup>。

また、高度の貧血自体で出血傾向が起こることが報告されている<sup>4)</sup>。これは、血球が少なくなると血管中央部を流れやすくなり、血管損傷部に血栓ができにくくなるためと考えられる。

表VI・B-3 緊急輸血時の異型適合血

患者 ABO 血液型	異型適合血
O	なし
A	O
B	O
AB	A, B, O
未確定	O

## 4 大量輸血時の適合血の選択

### (1) 赤血球製剤

輸血時の最大の安全性を目指すのであれば、交差適合試験を終えた輸血用血液を選択すべきである。しかし、交差適合試験を行うには少なくとも 40 分はかかる。急速な出血がある場合には、循環血液量や酸素運搬能を維持するために交差適合試験結果を待つだけの時間的余裕がない場合もある。

交差適合試験の終了を待つ余裕がない場合には、型適合輸血を行う (表VI・B-3<sup>1)</sup>)。定時手術において、タイプアンドスクリーン (T&S) が行われていれば、想定外の急速出血や出血量の増加があった場合には、あらかじめ T&S をすませておいた輸血用血液とのコンピュータクロスマッチを行ったり、生理食塩液法で血液型を確認した後に輸血を行う。型適合血さえも入手できない場合には、O 型血を含め、異型適合血の輸血を行う。

日本麻酔科学会による麻酔科認定病院を対象とした調査では、術前からの出血性ショックがあった場合、交差適合試験が省略されたのは 16.4%、O 型血の輸血が行われたのは 2.1%、術中大量出血の場合は、それぞれ 10.9%、0.6%と報告されている<sup>5)</sup>。

不規則抗体が存在する場合があります。遅発性の溶血反応が起こりうる<sup>6)</sup>。交差適合試験を省略して輸血した場合でも、交差適合試験は実施し、事後に不適合血であったと判明した場合には、その後の溶血反応を含めた輸血反応に注意する必要がある。

日本人における Rh 陰性の頻度は 0.5% 程度である。Rh 陰性の患者に緊急輸血を行う場合には、Rh 陰性の輸血用血液の入手に努めるが、Rh 陽性の輸血用血液の輸血も可能である。とくに女兒や妊娠可能な女性では、できるだけ早期に Rh 陰性の輸血用血液に切り替えるようにする。また、術後 48 時間に不規則抗体検査を実施し、抗 D 抗体が検出されない場合には、抗 D 免疫グロブリンの投与を考慮する。

### (2) 新鮮凍結血漿

原則として ABO 同型製剤を使用する。A 型や B 型の患者に対しては、AB 型の新鮮凍結血漿も使用できる。O 型の患者に対しては、すべての血液型の新鮮凍結血漿が使用できる<sup>7)</sup>。

### (3) 血小板濃厚液

原則として ABO 同型製剤を使用する。同型製剤が準備できない場合には、AB 型血小板か、洗浄 O 型血小板を使用すべきである。

## 5 大量輸血時の合併症

大量出血時には、以下のような合併症が起こりうる。

表VI・B-4 照射赤血球M・A・P「日赤」の含有成分の経時的变化  
(400ml採血由来, 採血後2日目に照射)

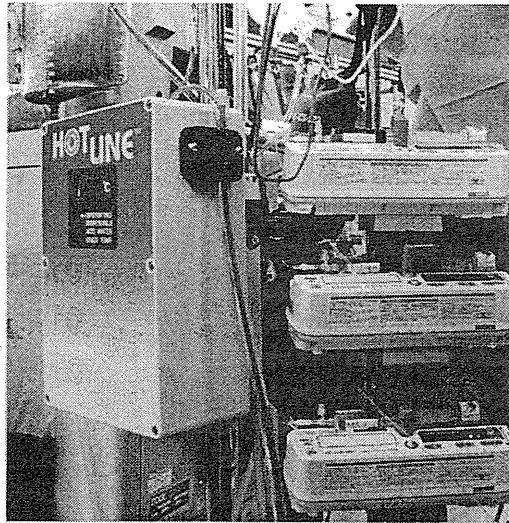
	2日目	照射直後	7日目	14日目	21日目
照射なしの場合の上清カリウム (mEq/l)		3.8 ± 0.3(照射直後)	32.1 ± 2.1	48.8 ± 2.5	58.6 ± 2.7
照射した場合の上清カリウム (mEq/l)		4.1 ± 0.4	16.7 ± 1.1	21.7 ± 1.5	27.9 ± 1.7
pH		6.4 ± 2.2	6.76 ± 0.03	6.69 ± 0.03	6.67 ± 0.04
2,3-DPG (μmol/gHb)		6.80 ± 0.03	0.5 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.4 ± 0.1

(厚生労働省<sup>1)</sup>:P68より改変)

- ① 低カリウム血症:代謝性アルカローシスなどが起こると,血漿カリウムが細胞内に移行して低カリウム血症となることがある。大量輸血が終わり,しばらくして出現しやすい。
- ② 高カリウム血症:赤血球濃厚液は,保存期間が長くなると上清カリウム濃度が上昇する(表V・B-4)。とくに放射線照射を行った赤血球濃厚液においては,上清カリウム濃度が上昇する。保存後21日では50~60mEqまで上昇する。上清の量は少なく,カリウム量としては,400ml由来のMAP加赤血球濃厚液で6~7mEqと多くないが,大量輸血では高カリウム血症が起こりうる。最近使用されている加圧により急速輸血が可能な加温システム(レベル1<sup>8)</sup>など)や,輸血ポンプを使用すると,短時間内に大量輸血が可能となり高カリウム血症が起こる可能性がある<sup>9)</sup>。1.2ml/kg/分以上の輸血速度では高カリウム血症が起こりうる。代謝性アシドーシスや呼吸性アシドーシスなど細胞内からのカリウムの細胞外移行を助長するような因子があると,高カリウム血症が起こりやすくなる。また,新生児や,腎機能低下患者でカリウム排泄が障害されている場合にはとくに注意を要する。

高度の高カリウム血症は心停止の原因となる。

- ③ 低カルシウム血症:赤血球濃厚液の保存液には,カルシウムイオンをキレート化して取り除くためにクエン酸が含まれている。また,新鮮凍結血漿にもクエン酸が含まれている。そのため,赤血球濃厚液や新鮮凍結血漿の急速投与により大量のクエン酸が循環血液のなかに入るために,低カルシウム血症が起こりうる。そのために,低血圧,さらには心停止も起こりうる。
- ④ 代謝性アシドーシス:赤血球濃厚液の保存中には,血球の代謝により有機酸が産生される。急速大量輸血を行った場合には,それらの酸により代謝性アシドーシスが起こる可能性がある。アシドーシスと低体温は出血傾向を助長する可能性がある<sup>9)</sup>。
- ⑤ 代謝性アルカローシス:クエン酸が代謝されることにより重炭酸ができ,代謝性アルカローシスとなる。
- ⑥ 希釈性凝固障害:前述したとおり,循環血液量を超えるような出血に対して輸液やMAP加赤血球濃厚液の投与のみを行った場合には,希釈性凝固障害が起きうる。
- ⑦ 希釈性血小板減少症:前述したとおり,循環血液量を超えるような出血に対して,輸液やMAP加赤血球濃厚液の投与のみを行った場合には,希釈性凝固障害が起きうる。
- ⑧ 低体温:血小板濃厚液は室温保存であるが,赤血球濃厚液は2~6℃程度で保存されている。新鮮凍結血漿も融解後の温度も低い場合が多い。したがって,血液製剤を急速投与すると,低体温が起こりうる。低体温は血小板機能抑制や血管反応性低下を起こして出血傾向を助長し,出血量を増加させる<sup>10)</sup>。輸液・輸血加温器を用いて輸血を行う必要がある。最近は,



図VI・B-3 出血に伴う血液成分の変化と輸液・輸血製剤の基本

ホットライン<sup>®</sup>やレンジャー<sup>®</sup>など加温効率のよい輸液・輸血加温器が市販されている(図VI・D-3)。

- ⑨ 肺機能異常—輸血関連急性肺障害：輸血関連急性肺障害 transfusion-related acute lung injury (TRALI) は、最近注目されるようになった輸血合併症である。頻度は高くない(0.1%未満)が、死亡にいたる重症例(死亡率は5~20%)も存在する。輸血後6時間以内に発症する。寒気、発熱、呼吸困難、喀痰を伴わない咳、低血圧、低酸素血症などが起こる。胸部エックス線の写真上では、多数の結節と下肺野に浸潤影を認め、心拡大や肺血管陰影の増強がないことなどが特徴的である。これらの症状は48時間から96時間以内に改善・消失する。全血製剤や、新鮮凍結血漿、血小板濃厚液など高力価の白血球抗体を含む血液製剤の使用で起こりやすい。ただし、MAP加赤血球濃厚液で起きた例も報告されている。
- ⑩ 酸素解離曲線のシフト：輸血用血液はその保存中に2,3-ホスホグリセリン酸(DPG)が枯渇する。その結果、酸素解離曲線の左方シフトが起こる。そのため、Hbは組織で酸素を放出しにくくなる。輸血を行っても、組織酸素化の改善が起こるまでには2,3-DPGレベルが回復するまで数時間がかかるといわれている。しかし、最近の報告では、輸血により比較的速やかに組織酸素化が改善することが示唆されている<sup>14)</sup>。
- ⑪ ナトリウム負荷：新鮮凍結血漿1単位には0.8g程度のNaClが含まれる。新鮮凍結血漿の大量投与によりナトリウム負荷が起こりうる。代謝性アシドーシスの治療に、炭酸水素ナトリウムを大量に投与した場合にも高ナトリウム血症が起こる。

**文 献**

- 1) 厚生労働省 編：血液製剤の使用にあたって。第3版。じほう社、2005。
- 2) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers : Human albumin administration in critically ill patients : systematic review of randomized controlled trials. *BMJ*. 317 : 235 ~ 40, 1998.
- 3) Hardy, J. F., De Moerloose, P., Samama, M., et al : Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. *Can. J. Anaesth.* 51 : 293 ~ 310, 2004.
- 4) Eugster, M., Rheinhart, W. H. : The influence of the hematocrit on primary haemostasis in vitro. *Thromb*

*Haemost.* 84 : 1213 ~ 1218, 2005.

- 5) 入田和男, 川島康男, 森田 潔, 他: 「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*, 54 : 77 ~ 86, 2005.
- 6) Saverimutu, J., Greenfield, T., Rotenko, I. et al. : Implications for urgent transfusion of uncrossmatched blood in the emergency department : the prevalence of clinically significant red cell antibodies within different patient groups. *Emerg. Med.*, 15 : 239 ~ 243, 2003.
- 7) 加藤栄史: 緊急避難的な輸血の進め方とその後のフォローアップ. *LiSA*, 13 : 554 ~ 557, 2006.
- 8) Jameson, L. C., Popic, D. M., Harms, B. A. : Hyperkalemic death during use of a high-capacity fluid warmer for massive transfusion. *Anesthesiology*, 73 : 1050 ~ 1052, 1990.
- 9) Ferrara, A., MacArthur, J. D., Wright, H. K., et al. : Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring multiple transfusion. *Am. J. Surg.*, 160 : 15 ~ 18, 1990.
- 10) Shmied, H., Kurz, A., Sessler, D. I., et al. : Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet*, 347 : 289 ~ 292, 1996.
- 11) Weiskopf, R. B., Feiner, J., Hopf, H. W., et al. : Fresh blood and age stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology*, 104 : 911 ~ 920, 2006.

(稲田英一)



## 教育講演

## 危機的出血への対応ガイドライン

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

危機的出血の現状と重篤な予後、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が2007年に策定した「危機的出血に対する対応ガイドライン」の概要について述べる。さらに、最近の知見を基にしたガイドラインの方向性について述べる。

## 1. 危機的出血と「危機的出血への対応ガイドライン」

## 1) 大量出血と危機的出血の定義

大量出血は、24時間のうちに循環血液量と同等以上の出血量がある場合と一般的に定義されている。一方、危機的出血の定義はさまざまである。150ml/min以上の速度での出血、急激な1500～2000ml以上の出血といった定義がある。日本麻酔科学会は、「心停止や永久的脳合併症、死亡など重大な永続的後遺症が起こるかもしれない出血がある場合」と定義している。危機的出血の場合は、出血量だけでなく、出血速度も考慮されているところに特徴がある。

日本麻酔科学会が行った麻酔関連偶発症例調査において、大出血は手術死亡の50%以上に関係していることが明らかになった<sup>1)</sup>。さらにその後の調査におい

て、術前から出血性ショックに陥っていた患者470名のうち、192名が術中に心停止となり、術後1週間以内に88.0%が死亡したことや、手術に起因する大出血例541名のうち103名が心停止を起こし、術後1週間以内に77.7%が死亡したことが明らかになった<sup>1)</sup>。心停止を起こさなくとも、高度の低血圧や低酸素血症などの重大な術中イベントを起こしたことや、永久的脳傷害などの重篤な合併症が術前からの出血性ショック症例では44.6%、術中の大出血では19.6%も起きたと報告されている。

麻酔関連偶発症例調査では、出血速度は2ml/min未満から20ml/min以上にまで分布している(図1: 危機的出血発生時の推定出血速度)<sup>2)</sup>。出血速度が2～4ml/minであれば、体重60kg(推定循環血液量4200ml)の成人であれば、10分間の出血量は1200～2400mlとなる。つまり、循環血液量の約29%～57%が失われることを意味しており、循環血液量減少性ショックの状態となる。輸血・輸液を含めた治療の遅れは、致命的な結果をもたらすことが理解できる。

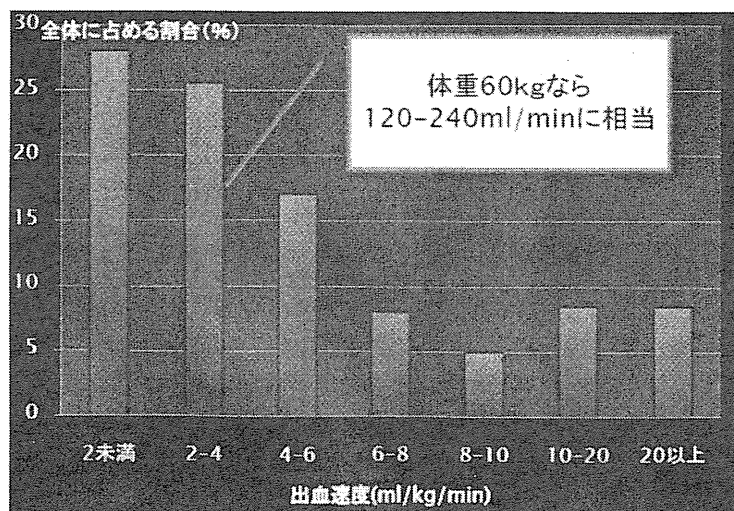


図1 手術が原因の危機的出血における推定出血速度

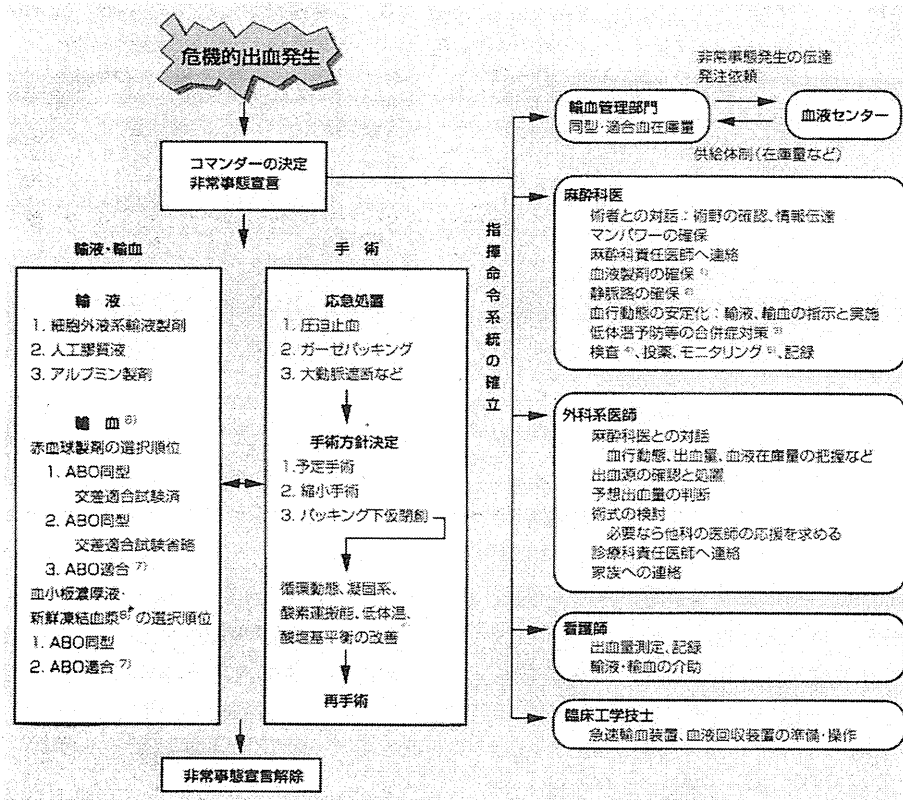


図 2 危機的出血への対応ガイドラインフローチャート

2) 出血時の輸液・輸血の対応と問題点

輸液剤の選択や輸血の基本となるのは、厚生労働省の「血液製剤の使用指針」である。しかし、「血液製剤の使用指針」に従っているだけでは、危機的出血に対応できない可能性がある。危機的出血への対応においては、前述したように時間のファクターが非常に重要になってくる。

乳酸リンゲル液や重炭酸リンゲル液などの晶質液やヒドロキシエチルデンプン (HES) などの血漿増量剤が投与される。出血量が多くなれば、アルブミン製剤が投与される。

危機的出血が起きた場合には、すぐに血液製剤が入手できないことも多い。交差適合試験を待っていたり、「血液製剤の使用指針」に沿ったヘモグロビン値、血小板数、プロトロンビン時間や部分トロンボプラスチン時間などの検査結果を待っていたのでは、対応が遅れる。交差適合試験まで実施した輸血用血液を輸血使用とすれば通常は 40 分以上はかかる。そのため、以下に述べるような交差適合試験の省略や、異型適合血輸血が必要になる場合がある。

危機的出血発生時には、入手しやすい輸液や赤血球輸血がまず実施されるため、希釈性凝固因子減少や血小板減少症が起こる。播種性血管内凝固 (disseminated

intravascular coagulation ; DIC) が起こることもある。その結果、出血傾向が増悪し、さらに出血量が増加する可能性がある。

3) 「危機的出血への対応ガイドライン」作成の背景

このような危機的出血の実態を踏まえて、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が 2007 年に作成したのが「危機的出血へのガイドライン」である。以下に「危機的出血へのガイドライン」に従って解説する (図 2: 危機的出血への対応ガイドラインフローチャート)<sup>3)</sup>。

4) 危機的出血時における赤血球製剤の輸血

術前に交差適合試験を実施した輸血用血液がある場合や、タイプ・アンド・スクリーン (T & S) を実施している場合には生理食塩液法やコンピュータクロスマッチの実施後、10 分以内に輸血を実施することが可能である。しかし、外傷や大血管破裂による出血性ショックや、術中の不測の危機的出血時で準備血がない場合には、交差適合試験を省略し、同型血を輸血する。型適合輸血を実施する場合には輸血まで 15 分程度の時間がかかる。血液型が確定していない場合や、同型血が入手できない場合には、O 型血を輸血する。

表 1 5000ml 以上の出血例における術中 PT-INR の測定頻度と測定結果

PT-INR	症例数	割合
2未満	130	11.1%
2.0~	66	5.6%
3.0	35	3.0%
4.0	10	0.9%
5.0以上	17	1.5%
測定せず	888	76.0%
無回答	23	2.0%

緊急的に O 型血を輸血する場合には、10 分程度で輸血が可能になる。新患者の血液型が AB 型の場合は、A 型血や B 型血を輸血してもよい。危機的出血時には、型適合血輸血を優先することが、遅発性不適合輸血を起こすリスク (1%程度) よりも重要であり、最終的な救命につながると考えられる。

現在、大量出血が予想される場合には、同型血を多めに購入したり、事前に血液センターに連絡、さらには O 型血を多めに購入することなどが行われている。院内の診療科、検査部門、輸血部門および血液センターとの密な連絡が極めて重要である。

#### 5) 新鮮凍結血漿投与の適応

新鮮凍結血漿の適応は、複合性凝固因子不足による出血傾向であり、凝固因子補充に用いる。厚生労働省の「血液製剤の使用指針」(改定版、平成 21 年 2 月一部改正) では、新鮮凍結血漿の投与にあたっては、以下のデータを参考とするように記載されている<sup>4)</sup>。

- (1) プロトロンビン時間 (PT) および/または活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) が延長している場合 (① PT は (i) INR 2.0 以上, (ii) 30% 以下 / ② APTT は (i) 各医療機関における基準の上限の 2 倍以上, (ii) 25% 以下とする)
- (2) 低フィブリノゲン血症 (100mg/dL 未満) の場合  
そのほか、大量輸血による止血困難がある場合や、DIC がある場合に適応となる。

しかし、危機的出血時は、採血を実施している時間的余裕がない、採血の結果を待つ時間的余裕がない、状況が急速に変化するために結果が戻ってきたときには状況が異なっているといった問題があり、実際には PT や APTT などの測定は実際されないことが多い。アメリカ麻酔科学会 (ASA) の輸血に関するガイドラインでも、PT や APTT が測定することができなくとも、循環血液量 (70ml/kg) を超える輸血が行われ、凝固因子不足による微小血管出血がある場合も

表 2 5000ml 以上出血例における血小板数測定頻度と術中の血小板数最低値

血小板数 (/mm <sup>3</sup> )	症例数	割合
1万未満	63	5.4%
1.0~	117	10.0%
2.0~	325	27.8%
5.0~	233	19.9%
10万以上	71	6.1%
測定せず	358	30.6%
無回答	2	0.2%

FFP の適応として含まれている<sup>5)</sup>。私たちが行った厚生労働科学補助金による研究による 5000ml 以上の出血症例でも、76%では PT や APTT の測定は実施されていなかった。しかし、残りのうち、PT-INR が 2 未満であったものは 11.1%であり、残りは PT が 2.0 以上であり、中には 5.0 以上のものもあった (表 1)<sup>6)</sup>。

凝固因子濃度は正常活性値の 20 ~ 30%以上に保つ必要がある。凝固因子の血中レベルを約 20 ~ 30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は、理論的には 8 ~ 12mL/kg とされている。ASA の輸血ガイドラインでは、新鮮凍結血漿 10 ~ 15ml/kg の投与が推奨されている。

フィブリノゲン濃度の目標は 100mg/dl 以上とする。新鮮凍結血漿 450ml の投与で、フィブリノゲン濃度は 30mg/dl 程度上昇する。

新鮮凍結血漿は、ABO 型同型か、AB 型のものの投与が推奨される。

#### 6) 血小板濃厚液投与

危機的出血時には血小板数を 5 万以上に保つようにする。ASA の輸血ガイドラインでは、血小板機能が正常の場合、血小板数が 10 万を超える場合には血小板輸血が必要となることはまれであり、血小板数が 5 万未満の場合には、通常は血小板輸血の適応となると述べられている。

血小板濃厚液 10 単位には  $2 \times 10^{11}$  の血小板が含まれる。体重 60kg なら 10 単位で血小板数は 2.5 万増加する計算になる。出血の継続に応じた追加投与が必要である。

私たちが実施した厚生労働科学研究費補助金による研究でも、血小板数は手術室で測定できることが多いためか、5000ml 以上の出血時でも測定されなかったのは 30%程度であった。10 万以上の場合は 6.1%にすぎず、5 万未満のものが 40%以上を占めていた (表 2)<sup>7)</sup>。

## 7) その他の注意点

低体温は、血小板機能低下や血管反応性低下を起し、出血傾向を増悪させる。低体温は、血漿凝固因子の酵素活性を低下させる。さらに、グリコプロテインIb, 第IX因子, 第V因子, von Willebrand factor (VWF) と血小板との反応を抑制する<sup>7)</sup>。患者の保温に努める必要がある。

アシドーシスは、凝固因子複合体の形成を阻害し、出血傾向を助長する。アシドーシスの治療も必要となる。

急速輸血時には、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る可能性がある。いずれも、高度となれば、不整脈や、心収縮性低下により心停止を招くことがある。

## 2. 「危機的出血への対応ガイドライン」の今後の方向

危機的出血への対応ガイドラインは、知見の増加により改定をしていく必要がある。

### 1) 放射線照射

輸血までの時間を短縮するため、放射線照射は省略可能としてあるが、原則として放射線照射血を使用すべきである。放射線照射血を購入するか、未照射血の場合は、入手後直ちに照射する必要がある。

### 2) フィブリノゲンの補充法と目標濃度

新鮮凍結血漿の投与量は、凝固因子活性を正常の20～40%以上に保つ量、つまり8～12ml/kgとする。第VII, 第VIII因子の生体内半減期はそれぞれ2～7時間, 8～12時間とされているので、活動性の出血がある場合や、凝固因子消費がある場合には、新鮮凍結血漿を反復して投与する必要がある。危機的出血時には10単位を基本的な投与量とし、随時追加投与する。

フィブリノゲン補充には、新鮮凍結血漿のほか、クリオプレシピテートとフィブリノゲン製剤がある。新鮮凍結血漿投与では血液希釈によるヘモグロビン値低下や血小板数減少が起こりうる。また、フィブリノゲン濃度を急速に上昇させるには、あまり有効ではない。フィブリノゲン製剤(乾燥人フィブリノゲン<sup>®</sup>, 1バイアルに3gのフィブリノゲンを含有)の適応は先天性低フィブリノゲン血症の出血傾向の治療のみである。クリオプレシピテートは、製品化されたものがなく、院内で作成する必要があり、その品質保証の問題などがある。

最近ではフィブリノゲン濃度の目標値を150mg/dl, 200mg/dlとすべきであるという報告もある。

今後、フィブリノゲンの有効性の確立や、安全で安

定した製品の製造により、ガイドラインも変化していくと考えられる。

## 3) 赤血球製剤と新鮮凍結血漿投与比

最近の外傷による出血に対する輸液・輸血療法では、晶質液よりも新鮮凍結血漿の投与を優先することや、アシドーシスや低体温の早期治療を推奨している。低体温では、凝固経路に関与する酵素反応が低下する。脳や骨、妊娠子宮の外傷においては、脳組織、脂肪、羊水などによりDICや線溶系活性化が起こる<sup>9)</sup>。

Brohiらは、現場から病院までヘリコプターで移送した1088名の外傷患者において、検査所見や予後について検討している<sup>9)</sup>。ほとんど輸液をしていないにも拘わらず、24%の患者では、PTとPTTが延長していた。凝固障害と鈍的外傷の程度は密接に関係していた。凝固障害の程度と鈍的外傷の程度は死亡率にも関係していた。

腹部大動脈瘤破裂患者において、予防的に赤血球製剤と新鮮凍結血漿、血小板濃厚液の比率を1:1:1とすることで患者の死亡率が、歴史的対照である66%から44%に低下したという報告がある<sup>10)</sup>。大量出血・輸血を受けた患者では凝固障害を伴うことが多いため、早期に新鮮凍結血漿を投与すべきであると推奨されている<sup>11)</sup>。

## 遺伝子組み換え活性化第VII因子

遺伝子組み換え活性化第VII因子は、症例報告やサンプルサイズが小さな研究で有効であるとの報告はいくつか存在するが<sup>12)</sup>、その危機的出血時における有効性は確立されていない。ASAの輸血ガイドラインにおいては、凝固障害に有効とされる他の治療法を実施しても、微小血管出血が継続する場合には、その使用を考慮するとしている。

血液製剤は添加物が加えられているため、たとえ赤血球製剤:新鮮凍結血漿:血小板濃厚液を1:1:1で投与しても、希釈された全血としかならないというモデルがある<sup>13)</sup>。混合した物のヘマトクリット値は29%、血小板数は8.8万、凝固因子活性は正常の65%となるという。このような希釈を防ぐためには、フィブリノゲンや第VII因子製剤が必要であると考えられる。

現在の遺伝子組み換え第VII因子製剤(ノボセブ<sup>®</sup>)の適応は、第VII因子または第IX因子に対するインヒビターを保有する血友病Aあるいは血友病Bの出血抑制と、先天性第VII因子欠乏患者における出血傾向の抑制に限られている。今後、この適応が広がるとともに、