

## シンポジウム 2

危機的出血への対応

## シンポジウム 2 司会のことば

## 危機的出血への対応

高本 滋(愛知医科大学医学部輸血部)

稻田英一(順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座)

本年3月11日、我が国では東日本大震災に見舞われ、1万5千人を超える方々が亡くなられ、5千人を超える方々がいまだに行方不明となっています。今回の震災の特徴は、犠牲者のほとんどが津波にさらわれていることであり、16年前の阪神淡路大震災時と異なり、緊急の輸血を必要とする患者さんは、当初想定した数を大幅に下回っていました。しかしながら、診療上あるいは事故時の急性の危機的出血に対し、医学、科学がこれだけ進歩しても、いまだに輸血は唯一かつ必須の治療法と言えます。

本シンポジウムでは、「危機的出血への対応」という課題の下、4人のシンポジストに発表をお願いしました。最初は、順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座の稻田英一先生に、2007年4月、日本麻酔学会、日本輸血・細胞治療学会が共同して纏めた、「危機的出血への対応ガイドライン」を基に具体的な輸血の対応について講演を頂きます。二番目には、日本医科大学産婦人科学講座

の中井章人先生に、2010年4月、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、日本麻酔学会、日本輸血・細胞治療学会の5団体が纏めた、「産科危機的出血への対応ガイドライン」を基に、産科危機的出血における注意点、具体的な対応について講演を頂きます。三番目は、愛知県赤十字血液センターの高松純樹先生に、「危機的出血とフィブリノゲン」という演題の下、大動脈瘤手術時など大量出血におけるフィブリノゲンの有用性についてお話しいただきます。最後に、東京都赤十字血液センターの簗持俊洋先生には、「東京都における輸血用血液の供給体制」という演題の下、血液製剤を供給する立場から、緊急要請に備えた配達体制および安定的な製剤の在庫調整を中心とした供給体制の現状と課題についてお話しいただきます。大震災を機に、危機的出血への対応を改めて考え直すまたとない機会であり、会場を含めた積極的な討論を期待しています。

## シンポジウム 2

## 危機的出血への対応

稲田英一(順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座)

外傷や大血管損傷・破裂、産褥期出血などにより危機的出血が起きた患者に対する迅速で的確な対応は救命のために重要である。日本麻酔科学会が実施した麻醉関連偶発症例調査で、手術に関連する死亡の半分以上に危機的出血が関与することや、術前の出血性ショックや術中に起きた危機的出血では、術中の心停止発生率が高く、予後がきわめて不良であることが明らかになった<sup>1,2)</sup>。そこで、日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が合同で2007年に「危機的出血への対応ガイドライン」を作成した<sup>3)</sup>。

危機的出血発生時には、救命を最優先した輸血療法を、コマンダーを中心とし、手術室-輸血部-検査部・血液センターが一体となって行う(図1)。コマンダーは危機的出血発生の「非常事態宣言」を行い、チームの意思統一と円滑なコミュニケーションを促進する。

手術室においては、外科医、麻酔科医、看護師、臨床工学技士が、それぞれの役割を果たす必要がある(図2)。外科医は止血を行い、ときにはdamage control surgeryに切り替える必要がある。麻酔科医は、太い静脈路の確保と採血、輸血用血液のオーダーを行う。輸液・輸血加温器を使用するなど低体温防止策が重要である。血管損傷などによる出血の場合には、自己血回収装置が有用である。その操作に習熟した臨床工学技士などが専属で行うべきである。

交差適合試験が行われた赤血球製剤を使用するのが原則である。しかし、危機的出血発生時において、交差適合試験を実施する時間がなければ型適合輸血を行う。患者血液型が確定していない場合や、型適合血を入手する時間がない場合には、緊急O型血輸血を実施する(図3)。患者血液型が

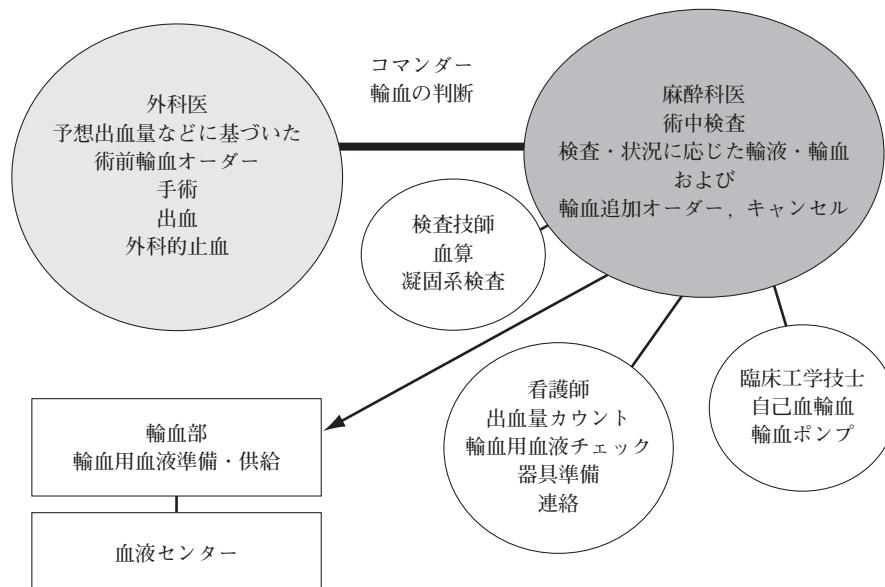


図1 危機的出血における輸血チーム

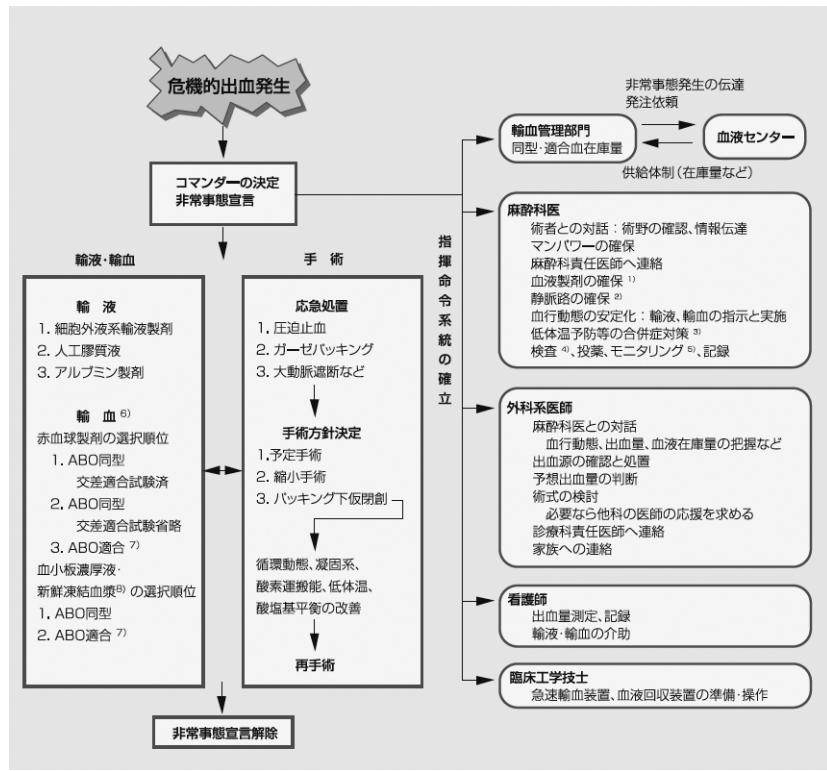
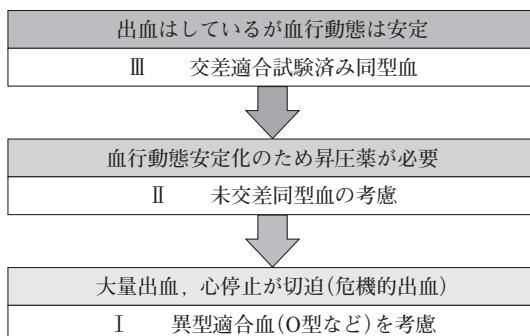


図2 危機的出血への対応ガイドラインフローチャート(文献3)より引用)

図3 出血時の緊急度コード(例)  
(文献3)より引用)

AB型である場合には、A型あるいはB型の異型適合血を実施してもよい。しかし、実際には異型適合血の使用頻度はまだ低いと考えられる<sup>4)</sup>。原則として放射線照射血を用いるが、時間的余裕がない場合には、放射線照射を省略してもよい。急速輸血に伴う高カリウム血症に注意する。血小板濃厚液や新鮮凍結血漿投与にあたっては、通常は臨床症状や検査所見を参考とするが、危機的出血発生時には、検査結果を待っていたのでは、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与が遅くなる危険がある。検査をすることが推奨されるが、危機的出血発生時には、その結果を待たずに輸血を実施することが多い。血小板数は5万/ $\mu$ L以上を維持するように血小板濃厚液を投与する。外傷患者や大動脈破裂患者などの大量出血症例では、新鮮凍結血漿の投与を早期に行ったり、赤血球製剤と新鮮凍結血漿の比を1:1とすることで予後が改善することが示唆されている<sup>5),6)</sup>。

危機的出血発生時には、手術室や救急室などの

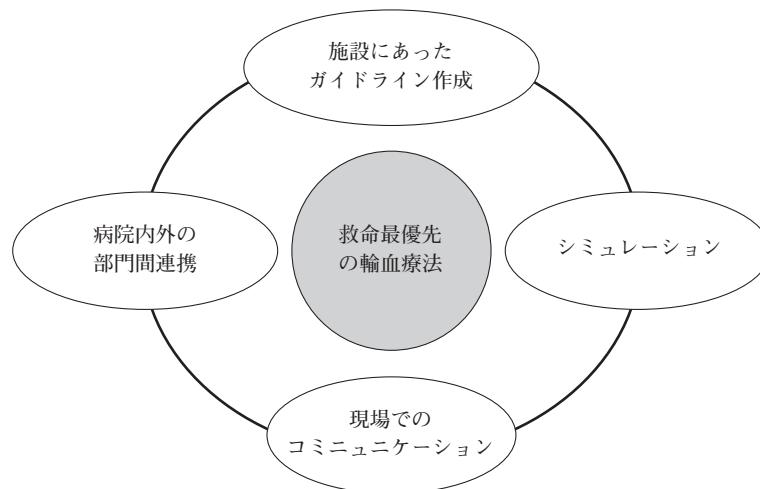


図4 危機的出血に対する対応

現場と、輸血部、検査部などの院内組織、血液センターが一体となった対応が必要である。各施設の状況に即した危機的出血発生時のガイドライン

を作成し、それに沿ったシミュレーションをしておくことが重要である（図4）。

## 文 献

- 1) 入田和男, 川島康男, 巖康秀ほか:「麻醉関連偶発症例調査2002」および「麻醉関連偶発症例調査1999-2002」について—総論—。麻醉, 2004; 53: 320-35
- 2) 入田和男, 川島康男, 森田潔ほか:「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「周術が原因の大出血」に起因する麻醉関連偶発症例調査に関する追加調査2003の集計結果。麻醉, 2005; 54: 77-86
- 3) 日本麻酔科学会ホームページ,  
<http://www.anesth.or.jp/safety/guideline.html>
- 4) 入田和男, 稲田英一, 吉村速ほか: 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
- 5) Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. Transfusion 2007; 47: 593-598
- 6) Gonzales EA, Moore FA, Holcomb JB, et al. Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. J Trauma 2007; 62: 112-119

## シンポジウム 2

### 産科危機的出血への対応

中井章人(日本医科大学産婦人科)

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娠婦の300人に約1人に起こる合併症で、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を併発しやすいという特徴がある。しかし、これまでに産科出血に対する輸血療法の明確な指針はなく、より安全な周産期管理の実現を目的に関連5学会で、平成22年4月、産科危機的出血への対応ガイドラインが作成された(図1)。

#### 1. 産科出血と母体死亡

本邦の年間分娩数は約110万件で、病院、診療所における分娩数はそれぞれ50%を占めている。厚生労働省の人口動態調査によれば、2008年本邦の妊娠婦死亡は39名(妊娠婦死亡率:10万出生対比3.5)で、諸外国と比較しても極めて低い水準にある。しかし、分娩前後の出血による死亡は10名で、全妊娠婦死亡の26%を占め死亡原因の第1位になっている。

全分娩の約50%を占める一次施設をはじめ、比較的小規模な施設には通常、輸血部の設置や輸血製剤の常備がない。かりに一次施設がローリスクの妊娠婦のみを扱うとしても、分娩時出血のリスクをすべて回避できるものではない。国立成育医療研究センターの調査ではローリスク妊娠婦であっても、分娩時3%で1L以上の出血があり、0.2%に輸血が必要になる。

#### 2. 産科出血の特徴

妊娠の成立により循環血液量は増加し、妊娠32週から34週にかけ最大となり非妊娠時の1.3~1.5倍になる。また、凝固能亢進、線溶系抑制の過凝固状態となる。この状態は、妊娠の維持、分娩時出血の止血には合目的である反面、血栓症やDICを発

症しやすい状態とも言える。

こうした背景に加え、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)を持つ場合の産科出血では、中等量の出血でも容易にDICを発症する。輸液と赤血球輸血のみの対応では希釀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・後腹膜出血をきたす疾患(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)、とくにショックインデックス(SI: shock index=心拍数/収縮期血圧)に留意し管理する必要がある。

#### 3. 分娩時出血量

これまで分娩時出血量の正常値は500mLとされてきた。近年、全国の産科施設から寄せられた日本産科婦人科学会周産期登録約25万人の出血量が解析されている。その結果、仮に単胎の経産分娩であったとしても出血量が500mL未満であった症例は全体の76%に止まり、4分の1が異常出血にあたる。また、単胎の帝王切開ではわずか24%が500mL未満の出血量になっている。同調査で算出された分娩時出血量の90パーセンタイルを本ガイドラインでは基準値として示している(経産分娩800mL、帝王切開1,500mL)。

#### 4. 産科危機的出血への対応

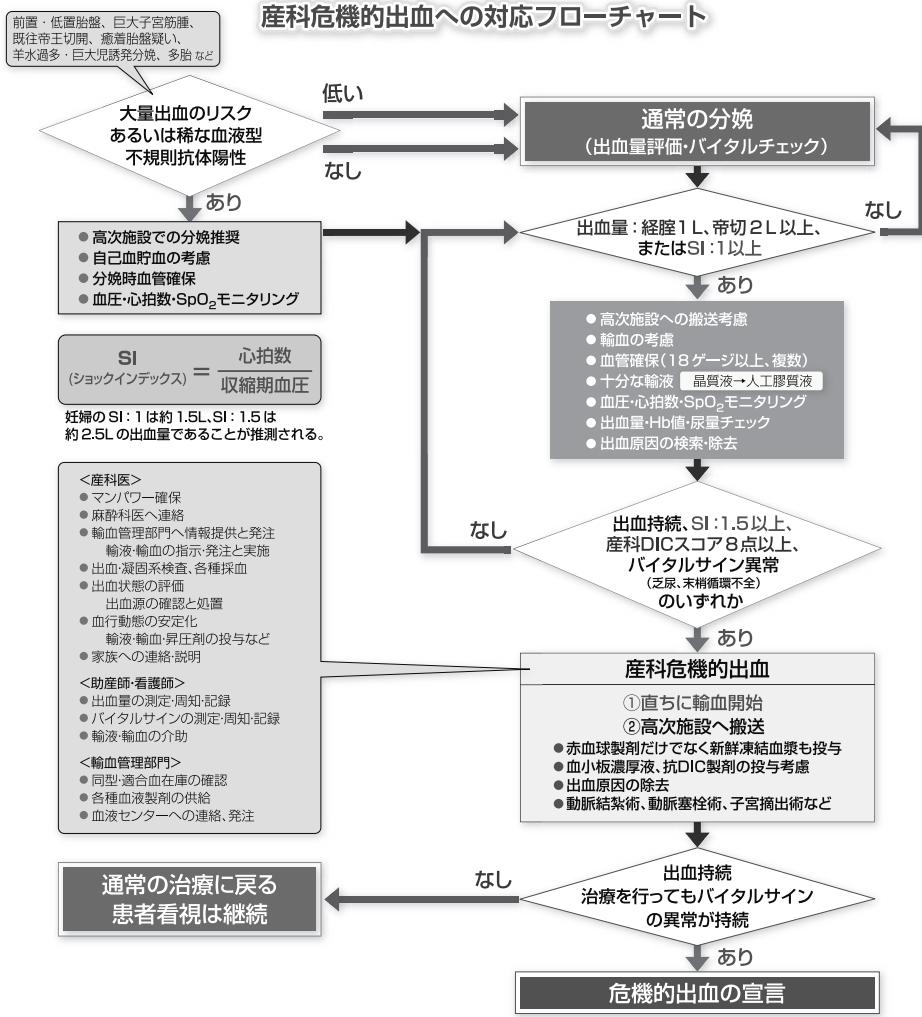
実際の産科危機的出血への対応をフローチャートに示す(図1)。

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っておく。

通常の分娩でも、大量出血は起こりえるが、大出血が予想される前置・低置胎盤、巨大筋腫合併、多胎、癒着胎盤の可能性がある症例などでは高次施設での分娩、自己血貯血を考慮する(図1)。ま

# 産科危機的出血への対応ガイドライン

2010年4月制定



## 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(2010年4月制定)

た、リスクを有する場合、分娩時には必ず血管確保、バイタルチェックを行い、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。

実際の分娩に際しては、出血量が1L(帝王切開2L)以上、または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、輸血の準備を行う。止血処置に加え、血管確保、人工膠質液輸液、バイタルサインの経時的モニターが推奨される。各種対応にもかかわらず、SIが1.5以上、産科DICスコアが8点以上、あるいは乏尿などバイタルサインの異常が出現すれば「産科危機的出血」として直ちに輸血を開始する。この際、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てはならない。

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、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」を参照して対応する。産科的には、子宮動脈の結紮・塞栓、内腸骨動脈の結紮・塞栓、総腸骨動脈のバルーン、子宮腔上部摘出術あるいは子宮全摘術などを試みる。但し、大量輸血時の高K血症、肺水腫は生命の危険を伴うので留意す

る。

こうした状況下においては通常の対応では救命できず、非常事態宣言を躊躇してはならない。また、日頃からコマンダーを中心とした指揮命令系統を確立し、輸血管理部門への連絡のため状況に応じた緊急コードを定めておくことが重要である。

## 結 語

周産期医療に携わる産婦人科医として、本ガイドラインは非常に有益なものと考えている。本ガイドラインを参考に、多くの産婦人科医師が、産科危機的出血の発生を回避することはもとより、発生した場合に備え、各施設が置かれている状況を反映させた院内マニュアルを整備し、シミュレーションをしておくことを望むところである。

稿を閉じるにあたり、本ガイドライン作成にあたり、ご尽力いただいた5学会の各委員(順天堂大学稻田英一先生、九州大学入田和男先生、沖縄県赤十字血液センター上江洲富夫先生、岐阜大学大塚節子先生、同愛記念病院川端正清先生、国立成育医療研究センター久保隆彦先生、東海大学吉場史郎先生)に深謝するものである。

## シンポジウム 2

## 危機的出血とフィブリノゲン

高松純樹(愛知県赤十字血液センター)

大量出血により止血に関する諸因子の漏出は枯渇性の凝固障害を惹起する。循環血液の喪失に加えて、アシドーシスはフィブリノゲンを含む止血にとっての必須の因子が量的にも、機能的にも欠乏状態を引き起こす。この結果、出血は待機的手術のみならず、外傷を含む緊急手術での死亡の大きな原因となっている。とくにフィブリノゲンはこのような危機的出血時においてもっとも最初に止血レベル以下となる凝固因子であり、止血の最終基質であり、ほかに代替えはなく、また血小板凝集にとっても不可欠である。

したがって、このような状況においては、いかにフィブリノゲン値を上昇させるかが、最も重要なポイントとなる。フィブリノゲンの補充にはわが国では新鮮凍結血漿(FFP)のみが保険診療上認められているが、FFP製剤は 1) 不適合輸血を防止するために適合性を確保する必要があること、2) 凍結した血漿を溶解するために時間がかかること、3) 含有するフィブリノゲン濃度は生理的濃度

と同等もしくは低値であり、また個人差は著しいこと、4) その結果、FFPでは必要な濃度には原理的に到達できず、大量投与による循環負荷の危険性が高いこと、5) 現時点では不活化処理がなされておらず、感染の危険性があることなどから上記の目的を達成することは困難である。

クリオ製剤は容量が少なく、溶解も容易であることからFFPよりは使用しやすいが、個人差があることと、感染の危険性はFFPと同様である。

このような観点からフィブリノゲン濃縮製剤は不活化処理をされた状態で常温保存され、溶解も容易であり、投与量も少なく、血液型の選択は不要である。さらに、上記 2 剤に比して夾雜タンパクは少ないとから免疫学的副作用も軽度である。

先進国で後天性フィブリノゲン血症治療にフィブリノゲン製剤に使用できないのはわが国だけであり、早急に使用可能となることが危機的出血患者にとって最も必要である。

### 術中大量出血をきたすことの多い基礎疾患(術式)と止血不全の原因

- |                              |                                 |
|------------------------------|---------------------------------|
| ・ 胸部大動脈瘤                     | ・ 長時間の人工心肺使用による凝固異常と血小板機能低下     |
| ・ (肝硬変合併)肝臓癌                 | ・ 局所的DIC(線溶亢進)                  |
| ・ 肝臓移植術                      | ・ 凝固因子の産生低下と術中喪失(特にフィブリノゲン)     |
| ・ 肝門部胆管癌                     | ・ 大血管の操作にともなう出血量増加 → 凝固因子の漏出～枯渇 |
| ・ 腎癌(下大静脈浸潤例)                | ・ 胎盤剥離面からの出血持続による凝固因子の漏出～枯渇     |
| ・ 産科緊急手術<br>(前置・癒着胎盤、胎盤早期剥離) | ・ 産科DICの合併                      |

### 術中大量出血の機序は2つ!

1. 外科手技の問題に伴う出血 (Surgical bleeding)
  - ・ 血管・臓器損傷によることが多い
  - ・ 出血点は基本的には1点(術野に限る)
    - 技術的に止血するしかない
    - 対策: 技術の向上、術前画像による血管構造の把握
2. 枯渇性(希釀性)凝固障害に伴う出血 (Microvascular bleeding)
  - ・ 急激な出血量増加にともなう凝固因子(特にフィブリノゲン)の漏出～枯渇による止血不全を反映
  - ・ 出血点を特定できない全身性の出血(ウージング)
    - 技術的な止血は不可能
    - 対策: 適切な血液製剤使用による止血凝固能の改善

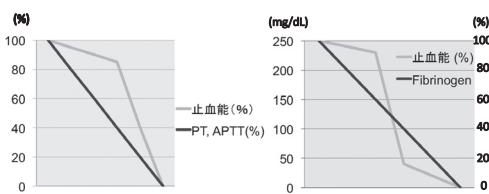
## 術中大量出血時に必須の検体検査

- 大量出血時には凝固因子の喪失による止血不全が起こるため凝固能の評価が必須であるが、実際には術中に凝固検査はほとんど行われていない

その理由は…

1. 当直帯には凝固検査ができない
  2. 凝固検査には時間がかかり(1時間ほど?)、結果を待っていては対応が遅れる
  3. 検査結果がわかつてもFFPを入れるしかない  
(しかし、FFP投与による検査値の到達目標なし)

## 凝固検査値と止血凝固能



1. 実際の止血能は、PT, APTT値が30~40%を切って初めて急激に低下する
  2. 実際の止血能は、Fibrinogen値が150mg/dLを切ると急激に低下し、50mg/dLを切るとほとんど止血不能となる

## 出血量と止血に必要な最低濃度の関係

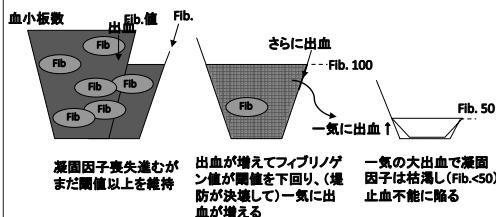
因子	最低濃度	出血量(%)*
血小板	$50 \times 10^3/\mu\text{L}$	20%** 230 (169-294)
プロトロンビン	20%**	201 (160-244)
第V因子	25%**	229 (137-300)
第VII因子	20%**	236 (198-277)
フィブリノゲン	100 mg/dL = 40%**	142 (117-169)

\* 正常循環血液量値との割合

\*\* 正常値との割合

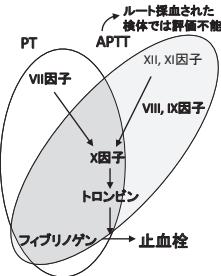
(S.T.Hiippala et al:Anesth Analg 81:360-365, 1995)

術中の大量出血をきたすメカニズム  
(枯渇性凝固障害)は  
豪雨時の堤防決壊と同じ!

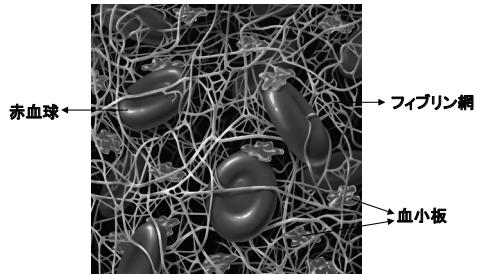


### 術中の凝固検査:PT, APTT, フィブリノゲン

- APTT値…オヘ中は動脈ラインカテーテルからの採血がほとんど→ルート内の微量ハーピンの影響を受け、検査値は評価不能
  - PT値…ハーピンの影響は少ないが、術中には組織の傷害部分で外因性凝固因子が活性化されるなどしてPT値が影響を受ける  
注:術中の出血量増加時には、凝固因子の喪失量が著しくなるまでPT値の延長に反映されない
  - フィブリノゲン値低下は必ずしもPT, APTT値に反映されない
  - 術中出血時に実際の凝固能を評価できるのはフィブリノゲン値



フィブリノゲン～フィブリンは止血栓の骨格となるネット(網)を形成する



## 術中大量出血時の凝固障害の本態は フィブリノゲン枯渇状態！

- ・フィブリノゲンは凝固反応の最終段階の基質であり、代償できる因子がない
  - ・フィブリノゲンは血小板が機能(凝集)するために必須のタンパクである
 

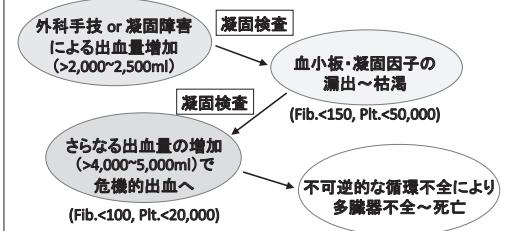
↓

血小板数が保たれていても、フィブリノゲン値が低いと血小板が機能せず、止血不良が起る
  - ・術中大量出血時、フィブリノゲンは血小板や他の凝固因子よりも先に最も早く止血可能最低レベルを下回り、止血不全の主要原因となる

**＜最低止血可能域＞** 5~6mgの出血血小板、他の凝固因子: 20%  
Fibrinogen: 100mg/dL (= 40%) 3~4mgの出血

## 大量出血時の凝固障害は予測可能

- ・出血のきっかけはなんであれ、出血量が一定量を越えると、凝固因子が枯渇し、止血不能となる
  - ・循環血液量の50%を超える出血が危険域(>2000～2500ml)



## 術中大量出血における従来の対応

- 術中大量出血が起きたと…
- 外科的な止血対応(縫合・圧迫など)に終始し、とにかく止血するまで濃厚赤血球、FFP、濃厚血小板の輸血を続ける(やみくも輸血)が、止血できる見通しない
- 輸血部では…
- 手術現場の状況もわからず、どれだけの血液製剤をいつまで支給し続けなければならないのか、見通しが立たない
- 術中大量出血の原因究明と対応策確立が急務すみやかに止血を達成するための検査・輸血対応とは?

## 術中大量出血時の輸血対応

- 出血していない場合…
- \* RCC 2UでHb 1.3~1.5 ↑
- \* FFP 5U (450ml)で凝固因子量 15~20% ↑ (フィブリノゲン 20~30mg/dl ↑ )
- \* PC 10Uで血小板数3~4万 ↑
- 活動性出血が持続している場合…
- 到達(維持)数値目標をめざした輸血を行う  
Hb: 7~8g/dl  
Fibrinogen: 150mg/dl  
Plt: 4~5万/ul
- 止血を達成できない限り、延々と輸血し続けるべきならない→
- 止血凝固能を改善させるための輸血治療が必須
- そのための武器は…

  - 濃厚血小板(PC)…発注後、届くまでに1時間前後を要する
  - FFP…止血剤と思われているが、本当にすみやかな止血が期待できるか?

## FFPの限界と欠点

- | 欠点   |   |
|--|---|
| 1. 5単位(450ml)の溶解に30分近く、投与開始～終了までさらに30分前後を要し、大量出血には間に合わない                 | ① FFPに含まれる血漿蛋白が重篤なアレルギー反応(ex. アナフィラキシー)を引き起こす可能性がある |
| 2. FFPは凝固因子を補充しうるが、血漿量も増加させる→凝固因子濃度を上げることは難しく、出血が持続している状況では止血能の上昇は期待できない | ② FFPはNa含有量が多く、大量投与を行うと肺うつ血～肺水腫を引き起こしやすい            |
| 3. フィブリノゲン含有濃度は血漿よりやや低く、希釈性凝固障害の際のフィブリノゲン枯渇状態を改善し得ない                     | ③ 大量投与による医療費高騰(20単位: 約10万円)と輸血感染症リスクの増加             |

## 枯渇性凝固障害に対する輸血治療のカギは、有効なフィブリノゲン補充!

出血が持続している状況では、フィブリノゲンを高濃度に含有する製剤を短時間で投与し、血中フィブリノゲン濃度を一気に上げる(>150~200mg/dl)必要がある

理想的には15分で3~4g(FFP 2~2.5L相当)のフィブリノゲン補充(投与効果: フィブリノゲン4gの投与で血中濃度は約100mg/dl上昇)

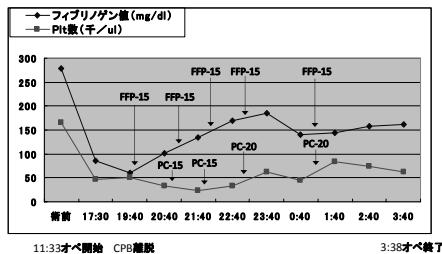
FFPはフィブリノゲン含有濃度が低く(1g/600ml)、溶解～投与完了まで長時間を要するため大量出血時にはフィブリノゲン値の上昇が期待できない

1. クリオプレシピテート(院内製造)
  2. フィブリノゲン濃縮製剤
- |                   |          |                |                |
|-------------------|----------|----------------|----------------|
| Fib 3g分<br>=160ml | FFP 1.8L | 1本1g<br>(50ml) | FFP20U         |
| 約10倍に濃縮           |          | ウイルス不活化あり      | 保険適応なし、1本5000円 |

## フィブリノゲン製剤非投与症例

71歳女性: 解離性大動脈瘤(弓部大動脈置換術)

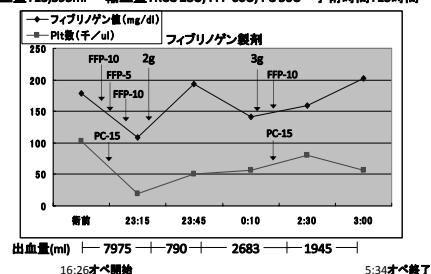
術中出血量: 6,664ml 輸血量: RCC 32U, FFP 75U, PC 70U 手術時間: 16時間



## フィブリノゲン製剤投与症例

79歳男性: 胸部(弓部)大動脈瘤(切迫破裂)

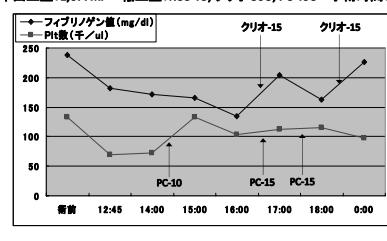
術中出血量: 13,393ml 輸血量: RCC 28U, FFP 60U, PC 50U 手術時間: 13時間



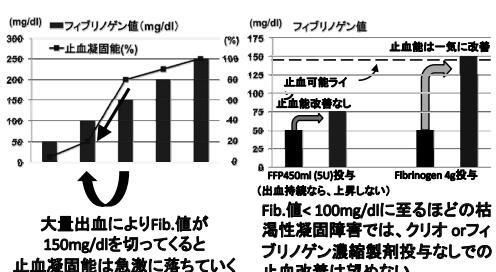
## クリオプレシピテート投与症例

72歳男性: 胸部大動脈瘤(上行大動脈置換術)

術中出血量: 1,677ml 輸血量: RCC 4U, クリオ 30U, PC 40U 手術時間: 8時間



## フィブリノゲン枯渇状態の治療



この現状では、術中大量出血時のフィブリノゲン枯渇状態をすみやかに改善して止血を達成するのは、きわめて難しい！

今の日本では、大量出血時に起こる重篤な凝固障害(フィブリノゲン枯渇)に対してクリオプレシピテートもフィブリノゲン濃縮製剤も(合法的に)使用できず、FFPしか使用できない

米国:クリオプレシピテートの供給あり  
欧州:フィブリノゲン濃縮製剤の保険適応あり

日本ではFFPだけしか使えない!



### 大量出血時における活性型第VII因子製剤の使用ガイドライン(欧州 2006)

- rFVIIa is not a first-line treatment for bleeding. The focus of treatment is still replacement therapy with blood products such as RBCs, FFP, platelets, and cryoprecipitate/fibrinogen.
- rFVIIa should be considered only if first-line treatment with a combination of blood products and surgical approaches fails to control bleeding.
- It should be remembered that sufficient levels of platelets and fibrinogen are required for rFVIIa to promote coagulation.

(Vincent JL et al. Crit Care. 2006;10:R120.)

### 術中大量出血時の対応は、検査・輸血部門における危機管理のひとつ

- 4,000mlを超える術中出血 or 20単位以上のRCC輸血症例… 年間40例ほど (危機的出血例は数例)
- そうそう起きないが、起きたとき にどう対処するかで、その患者さんの運命が決まる
- 麻酔担当医…出血が多いと思ったらただちに凝固検査を → フィブリノゲン値<150mg/dlは要注意  
→ フィブリノゲン値<100mg/dlは早急なフィブリノゲン補充が必要
- あらかじめフィブリノゲン濃縮製剤をオペ室に確保しておく
- 検査部…凝固検査の24時間実施体制  
オペ室からの凝固検体は20分以内に結果を出す
- 輸血部…  
1)コンピューター・クロスマッチ(T & S)により迅速に赤血球製剤を供給  
2)FFPの溶解・支給も迅速に  
3)AB型クリオ(FFP-5)を6パックほど作製して備蓄、必要時にはただちに溶解・支給

### クリオとフィブリノゲン製剤の長所・短所

#### クリオ

1. 容量が少なめ溶解もすみやかで、短時間で投与できる  
(FFP 5単位分が約30ml)
2. FFPとして保険請求できる
1. 日赤からの供給体制がなく、作製できる施設が限られている
2. 作製に2~4日かかる
3. ウィルス不活化処理がされていない
4. フィブリノゲン含有量が一定しない  
(FFP 5単位分で0.5~0.8g)

5. 高価である(1本1gが5千円:FFPの約1/6)
6. 有効期限は2年以上長い
7. 儲蓄量に限度がある(3~6パック程度)
8. 血型選択の必要がない

#### フィブリノゲン濃縮製剤

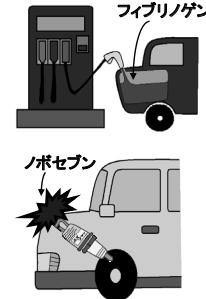
1. ウィルス不活化処理がされており、安全性が高い
2. 容量が少なく(1本1gが50ml)、短時間で投与できる
3. フィブリノゲン含有量が一定であり、投与量が明確である
4. 有効期限は最大6ヶ月(通常は2ヶ月程度)と比較的短い
5. 有効期限は2年以上長い
6. 血型選択の必要がない
1. 後天性フィブリノゲン欠乏症に対して保険適応がない(薬剤費は病院負担)
2. 溶解にやや時間がかかる(15~20分)

### フィブリノゲン濃縮製剤とノボセブン

- フィブリノゲンはエンジンを動かすためのガソリン



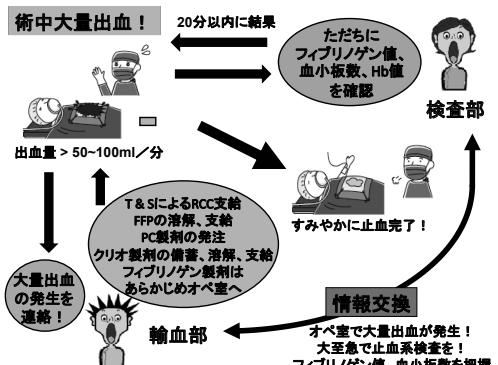
ガス欠状態(フィブリノゲン枯渇)では、まずガソリンを補充すべき



- ノボセブン(活性型第VII因子)は強力な点火プラグ



ガス欠状態では何度もエンジン/はからずバッテリーがあがるだけ



### 術中大量出血時における止血のための輸血指針(案)

1. 術中大量出血をきたしやすい手術(胸部大血管置換術、肝臓切除術、肝臓移植術など)では、大量出血の可能性を常に念頭に置き、すみやかな凝固検査を心がける。
2. 術中に循環血液量の50%を超える出血(1500~2000ml程度)を認めるか、それに迫る急激な出血が起こった場合、あるいは「ワーニング」のような履歴ないし出血傾向を認めた場合には、速やかに凝固検査を行う。(大量出血の危険あり、と輸血部および検査部に連絡!) (検査部は手術室からの凝固検査用検体に対して、搬送および検査を最優先で迅速に対応する)
3. 低フィブリノゲン血症(<100~150mg/dl)を認めるか、製剤投与の場にはそれに近づくと判断した場合には  
①クリオ(3 pack = FFP15単位分、ABO同型かAB型)もしくは  
②フィブリノゲン製剤(3g程度)の投与によって  
一気にフィブリノゲン値の上昇を図る(>150~200 mg/dl)。  
(投与後にも適宜凝固検査を行い、不十分なら再投与)
4. 出血の速度が緩やかな場合には、FFP輸血での対応も可。
5. 血小板減少に対しても、原則として低フィブリノゲン血症を改善させた上で血小板輸血を行う。

## シンポジウム 2

### 東京都における輸血用血液の供給体制について

旗持俊洋(東京都赤十字血液センター)

危機的出血への対応にかかる血液センターの使命は、突発的な大量使用にも応えられる在庫を常に保有すること、医療機関からの緊急出動要請に可能な限り迅速に対応することと考えます。

#### 1. 在庫の確保

輸血用血液の在庫を確保するためには、医療機関からのニーズを掴んでおく必要があります。長期の需要動向の分析に加え直近の動向から予測をたてますが、医療の進化や人口の増減、医療機関のキャパシティなどの要因により必要とされる輸血の種類や量も変動します。この変動を予測し、予測に合わせた採血を確保する必要があります。そのため、MR等と連携し医療機関からの需要に関する情報収集に努めています。

献血量と需要の関係において、需要よりも献血量が多ければ在庫過剰となり医療機関には残り有効期間の短い血液の使用をお願いすることになります。逆に、献血量が需要よりも少なければ不足を来します。よって需要と採血を的確に連動させる必要があります。

血液センターでは、安定的な血液供給のために製剤種類ごとに適正在庫数を決めています。赤血球は平日の平均供給数の約3日分、血漿は2～3週間分を設定しています。両製剤とも大量使用に耐えることができ、大量の払出しの後に採血を強化し在庫を充足させるまでの間の供給も可能と考えた在庫数を設定しています。

また、全国的な血液不足を防止するために、国、日本赤十字社、都道府県、各血液センターが連携した安定供給のための監視体制が整備されています。赤血球については適正在庫の70%以上を維持するための監視体制と献血者確保対策が決められ、現在もこのシステムが稼働しています。さまざまな危険レベルでの対策が設定されていますが、何よりもこれらの対策が必要とならないよう日々の血液確保管理を徹底することが重要です。血液セ

ンターでは、日々の在庫状況に注意するとともに、需給状況および在庫状況のシミュレーションを毎週行い採血の調整を行っています。

季節的な要因による採血数の過不足や特定の血液型に偏った大量使用等により需要と供給のバランスが崩れた場合に、輸血用血液を広域的に融通し安定供給と有効活用を図るのが需給調整です。需給調整は全国を7つのブロックに分けて行い、関東甲信越をエリアとするブロックでは東京都センターがコントロールタワーの役割を果たします。

赤血球の需給調整を行う上で重要なのが有効期限別の在庫管理です。危機的出血では、大量に用意した輸血用血液が使用されずに余ることも想定され、医療機関にとっては残りの有効期間が長い製剤の納品が望まれます。残り有効期間の短い製剤の在庫を発生させないために、東京都センターでは、東京都内各供給施設の有効期限別在庫を逐次確認し、日に数回の在庫調整を行います。また、ブロック内各センターの有効期限別在庫も同様に確認し、直近の需要動向に関する情報も考慮しながら需給調整による有効活用を図っています。血漿製剤については定期的に供給可能製品の在庫保有数と過不足状況を確認し、過剰の施設から不足の施設へ調整します。血小板製剤についても在庫確認を行いますが、短い有効期間を考慮し、日々の在庫調整はブロック内のセンター同士が直接連絡を取り合いながら行っています。なお、需要の動向から事前に不足が見込まれる場合は、採血そのものを他の血液センターに依頼し対応することもあります。

#### 2. 東京都における配達体制

東京は2カ所の受注・供給施設と2カ所の供給施設の計4施設で東京都内の供給を賄っています。平成22年度において、都内の受注は一日平均760件、日に延べ400件の医療機関に血液を供給しています。配達の形態としては、2～3回／日の定時

配送便、急ぎではあるがサイレンを不要とする到着時刻指定、そして緊急出動があります。緊急出動については、平均走行時間22分、これに受注時のやり取りや製剤の準備・梱包などの作業に10分前後の時間が加わります。この配送時間を可能とするために、各供給施設への緊急車両の整備と夜間を含めた配送人員の確保を行っています。さらに、速やかな情報伝達と車両位置の確認のために車両にGPSと無線を搭載し、到着見込み時間等が確認できるよう図っています。また、緊急要請が集中しすべての配送車両が出動するケースがありますが、出動中の車両の帰着を待ってからの再出動では遅くなる場合には、近隣の供給施設からエリアを越えて出動する配慮も行っています。

より迅速な対応のために、東京都内の医療機関へは、毎年配付する発注の手引きの中で次のお願いをしています。「緊急出動は、あくまで患者様の容態に対応するもので、医療機関職員の都合に合わせた出動は固くお断りします。また、要請の際は院内にて許容時間(最大限お待ちいただける時間)の確認を済ませてからご連絡下さい。」。このお願いと、献血供給事業団とともに行った緊急要請削減にかかる医療機関訪問の結果、年間一万件を超える年が続いていた緊急出動が平成22年度は数年ぶりに一万件を下回りました。真の緊急に対応するためには出動要員・出動車両を確保する必要

があります。そのために不要な緊急の排除について医療機関のご協力をいただいています。

### 3. 今後の課題

医療機関からの緊急要請に的確に応えるための今後の取り組みとして、受注から出動までの時間短縮が考えられます。方法のひとつとして、現状FAXと電話で受けている発注のオンライン化が考えられます。時間の短縮だけでなく受注内容をコンピュータへ入力する際の過誤防止にも活用できると考えます。また、受注をスムーズに行うには、受注を行う血液センター職員が臨床の状況を理解できることが理想的です。医療機関における“危機的出血”を理解することのできる職員の育成が必要と考えます。

### 4. まとめ

血液センターとして医療機関からの緊急要請に応えるためには、①需要に見合った在庫の確保として、1) 的確な需要予測、2) 需要に合わせた採血、3) 有効期限別管理、4) 需給調整による有効活用、を行うこと、②医療機関からの要請に合わせた迅速な供給として、5) 緊急車両・人員の確保、6) 定時配送便活用への医療機関の協力、が必要であり、さらに、新たな取り組みの模索と職員教育が肝要と考えます。