

## 第二部 輸血医療懇話会（後半）

### 特別講演 2：「大量出血に対する輸血対応～救命率向上に向けて～」

大分大学医学部附属病院 輸血部副部長 緒方 正男

今回、このような非常に熱心な長崎の研修会の方にお声をかけて頂いて大変ありがとうございます。大分大学血液内科輸血部の緒方です。今日はですね、このような題名で大量出血に対する輸血療法についてですねお話しをしていきます。昨今これいろんなそうですね考え方、対応の仕方というのがドラスティックに変わってきています。特にこういうのが必要な医療機関においては、対応というのを考えていく必要があるというふうに思われますけれどもそういうことについて述べさせて頂いて我々の施設でどのようなことを取り組んでいくのかということをごすね、示していきたいというふうに思います。

まあただですねこの題名を見られて来られた方というのは、どれだけこの分野に詳しい先生が来るんだろうとかですね、あるいは救命救急の先生のお話があるのかなあと思われる方もいるかと思うんですけど私はもう完全に血液内科の人間ですね。大量出血に対する輸血というのでもですね 5 年前くらいまでは全然、ほんとに知らなくてほんとにゼロからですね、まあいろんな特に救命救急の先生方とお話しをしながら対応してきたというのが実際であります。

ただ多くの医療機関はおそらくそうではないかなと思うんですけど、大量出血に対する輸血というのものが色々変わってきていると、ただどうしたらいい、何をしたらいいというのがわからないと、そもそもできるのかということをごすねられているところがあると思うんですけど。ということでごすね私たちのこんなふうにごすね考えてやってきましたという、そういうふうな目線でごすね聞いただければなあと思います。

大きく変わったのは、大分はドクターヘリを導入されたんですね。2012 年ですね。ということで大分中の救急患者が大分大学の方に搬送されるようになってきました。これやっぱり 10 分、15 分で大分中から来るんですね、すごいなあというふうに思いますけれども大量出血を起こした事故というのが大学に来るのが殆どというふうになってきました。そういう中で 2014 年の 6 月にこういう電話が 1 本あったんですね。クリオを入れてくれと。私その時、それなんですかと言ったという。正直この時、そういうレベルだったんですね。自分なりに色々調べてみると大量出血では止血能を保つのが重要だと。海外ではクリオとかフィブリノーゲンが当たり前で使用されている。これが両方とも使用できない先進国は日本だけであると。その他海外で MTP という、いろんな雑誌の中で論文がこうしたらいいというのが出てきていて、それぞれの施設におけるプロトコルとか出ているんですけど、国内で殆ど浸透してないということが分かってきました。これが救命につながるなら、まあ輸血の仕事をなおざりにしていた部分の後ろめたさもあったんで取り組んでいきたいかなと思ったというのが実際です。

これ読まれた方もいるかもしれませんが、医龍という漫画です。2007 年くらいのもんですけどこういう場面があったんですね。血圧が下がったということで、どんどん赤血球を入れてえと言ったんですけど、伝説の麻酔科医と言われるホフマンでしたか、この人がそれじゃダメだと。どうダメなのか。赤血球、血漿、血小板、1対1対1、このレシピで大急ぎでねと。この2つが重要なことですね。この 2007 年のもう漫画の時点でこんなふうにごすね言われていたということですね。そしてまだ血が止まんないと言ったら 1対1対1を繰り返して、ファクターセブンとフィブリノーゲンと PC と。もうこの漫画の時にこんなふうにごすねできていたんですね。今日の話はこれで終わってもいいかなあというくらいなんです。

### 大量出血に対する輸血療法 ～救命率向上に向けて～



大分大学医学部附属病院 輸血部 / 血液内科  
緒方正男

COI 表示：本講演に関連し、表示すべき COI 関係にある企業などはありません。

長崎輸血研修会 2019/2/23

出血で本当にこれ、あの皆様に実際に現場に行っ  
て見ていただければと思うんですけど、私も救命救  
急の方に呼ばれたりすることあるんですけど。出血  
で人は、あっさり死にます。人の血液 70mL/Kg と  
いうことで4~5Lということになりますけれど、1L位  
出血しても人間大丈夫ですよ。そこからプラス  
1L~2L 出血したらもういつ死んでもおかしくな  
い。本当にさっきまで喋っていた人が口が少なくな  
ったなどと思ったら、いきなりあの心室細動のVFに  
よって亡くなるとかですね、そういう風に急激に亡  
くなっていきます。一度、エホバの証人で輸血を拒  
否すると呼ばれたんですけど、拒否されたあとに意  
識が無くなって、最終的にあつという間に亡くなっ  
て行きました。本当に目の前で失われていく命  
なんだということになります。

### 出血による影響

	Class I	Class II	Class III	Class IV
失血量 (mL)	750未満	750-1500	1500-2000	2000以上
失血量 (%)	15	15-30	30-40	40以上
心拍数	100未満	100を越える	120を越える	140以上
脈圧	正常/増大	減少	減少	減少
呼吸数	14-20	20-30	30-40	35以上
尿量 (mL/hr)	30以上	20-30	5-15	ほとんど無尿
精神状態	軽度不安	中等度不安	不安、混乱	混乱-嗜眠
輸液、輸血	晶質液	晶質液	晶質液+輸血	大量輸血プロト コールの適応考慮

「臨床輸血ガイド」より引用

**出血量が1500 mlから急速に危険な状態となる**

どのくらい出血をしたかというのは、はわかりませ  
ん。正確な量ですね。ということでまあこういうの  
はいくつかから入れるというのは皆さんご存知だと  
思いますけど、ショックインデックス。血圧分の脈  
拍ですね。非妊婦であれば、1は1Lの出血、2は2  
Lの出血ということで、非常にわかりやすい。2を  
超えた場合がですね、いわゆる危機的出血をとらえ  
られます。妊婦さんにおいてはちょっと違った数字  
が使われます。1は1.5L、1.5は2.5Lの出血とい  
うので産科危機的出血ガイドラインにおいてもこ  
の数字というのが前面に出てきています。

### 大量出血の判断: SHOCK INDEX (心拍/収縮期血圧)

非妊婦			妊婦		
S.I.	重症度	推定出血量 (mL)	S.I.	重症度	推定出血量 (mL)
0.5-1.0	軽症	~1000	1.0	中等症	1500
1.5	中等症	1500	1.5	重症	2500
>2.0	重症	>2000			

とりあえず  
**SI=1なら1Lの出血**  
**SI=2なら2Lの出血**

いろんな輸血のですね、こんなふうにしていったらいいよという、文献的なもののお話しをするん  
ですけど、まずは大事なこととして、それぞれの施設の輸血体制、これは必要とする現場に早期に  
輸血を届けるんだと、こういう体制をしっかりとっていることは、まず何よりも足元大事だとい  
ことを強調しておきたいと思います。大急ぎでねというさっきの漫画でもありましたけれど。

まず救命救急の方では、大量出血で来られた方がど  
ういうふうな分単位で見に行って、どういう時間軸  
で亡くなってくのかということを見たスタディで  
すね。細かいところはちょっと時間の関係で飛ばし  
ますけど、要は、出血は外傷による死亡の3~4割  
を占め、出血死亡の過半数は入院後3時間以内に  
発生しているということは示されています。この多く  
はプレベンタブルです。この時にどういう輸血をき  
っちりする事によって、救命できる命がたくさんあ  
るんだということで、まさに救命救急では輸血とい  
うのは大きな役割、主役と言ってもいい部分を担っ  
ていると考えられます。

### 迅速な輸血を可能とする体制の必要性: 救命救急

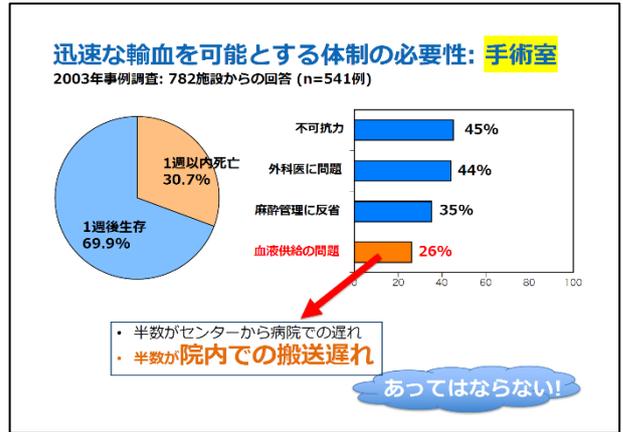
The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMTTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-Varying Treatment With Competing Risks  
Holcomb JB, et al. JAMA Surg. 2013;148(2):127-136.

- 出血による死亡の94%は、入院後24時間以内に起こっていた。特に60%は入院後3時間以内に発生しており、出血による死亡は入院後2.6時間が中央値であった。
- 24時間以降の死亡の主な原因は、頭部損傷と多臓器不全であった。
- 早期からの積極的なFFPや血小板輸血は、入院早期の出血による死亡を減少させる可能性が示唆された。

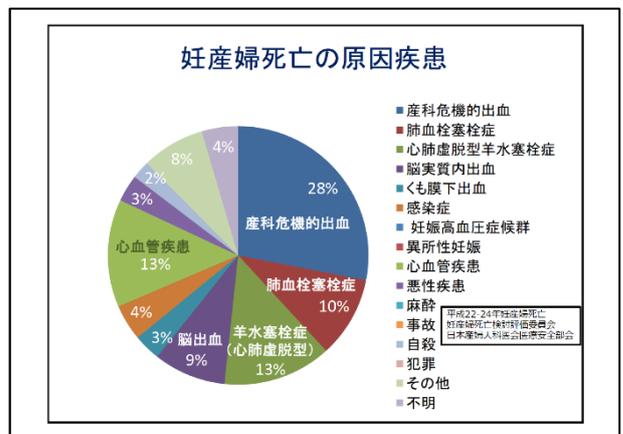
**出血は外傷による死亡の3-4割を占め、出血による死亡の過半数は入院後3時間以内に発生する**

宮田隆徳先生作成スライドより改変

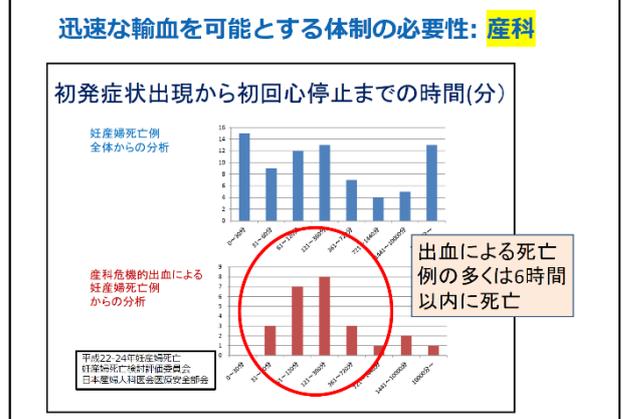
これはかなり古い国内のアンケート調査ですけど、この当時よくこれできたなあと思うんですけど、2003年の手術室で大量出血で心停止を起こした方の調査ですね。これを見たときにはいろんな原因がある訳なんですけど、心停止になった原因ですね、血液供給の問題ってのがあって、その中で半数が院内の搬送遅れであったという事なんです。これはあってはいけない事であるということを輸血部は考えとく必要があるかなと思います。この時のアンケート調査を受けて危機的出血の、この当時作られた危機的出血のガイドラインにおいては院内の輸血体制を整備しろというのが加えられたと理解しています。



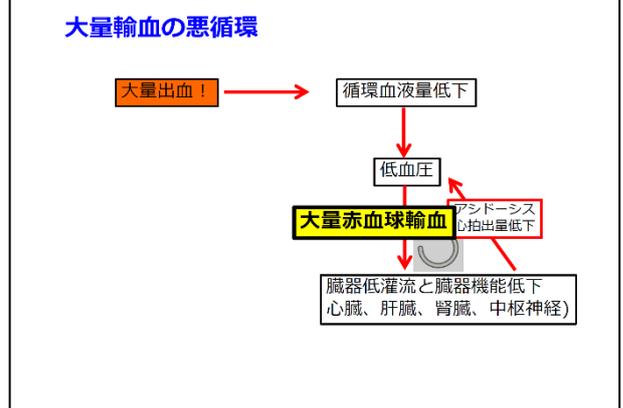
妊婦さんですね。妊婦さんにおいてもやはり産科危機的出血が死因の多くを占めています。また後に示しますが、羊水塞栓症というのもこれ輸血の役割というのが非常に多くの部分があります。



やはり産科危機的出血においても出血による死亡の多くは6時間以内に発生しているという事が示されています。



まず古典的なお話をしていきたいと思います。大量出血の悪循環ですね。大量出血を来したら循環血液は低下して血圧は下がって臓器障害をきたす。心臓、腎臓、肝臓、そしてアシドーシス、心拍出量低下を来して、また血圧が低下するという悪循環を来す。救命救急の先生はよく言われますけどショックは虚血を呼び、虚血はショックを呼ぶと。こういうふうな事が起きてきます。ということで、ここはまず赤血球輸血を行うということは古典的には知られていることと思われます。ここの判断というの



は、赤血球輸血をただ行うということではなくて急速大量の輸血を行うという判断ができるということが大事だとなっています。

急速な大量輸血が行われるということは、これ裁判の判例があったんですけど、一般的な臨床水準であると。大型トラックに轢かれてこられた38歳女性ですね。血圧が来たときはよかったですけど1時間後に血圧測定不能となって最終的に亡くなった。これ裁判となったということで、裁判所の判断というのは血圧測定不能時の輸血というのは30分に2,000ccと基準がある、あるんだそうです。僕は知りませんでしたけれど。ただ30分に500ccこれ普通に点滴したらそうなりますね。これは輸血しなかったのは一般的な臨床水準を下回るというふうに言っているんですね。なので、輸血をするという判断だけではなくて、急速大量の輸血をするという判断ができることが必要であると示されています。

**急速大量輸血が判断できることは「一般的な臨床水準」**

**概要**  
 大型トラックに右腰部を轢過された38歳女性。来院当初、意識は清明で血圧120/60mmHg、骨盤骨折の診断で入院となった。ところが、救急搬入されてから1時間15分後に血圧測定不能となり、大量の輸液・代用血漿を投与したが血圧を維持できず、腹腔内出血の診断で緊急手術となった。合計2,800mLの輸血を行うが効果はなく、受傷から9時間後に死亡した。

**裁判所の判断**

2. 血圧測定不能時の輸血速度は、30分間に2,000mLという基準があるのに、30分間に500mLしか輸血しなかったのは一般的な臨床水準を下回る医療行為である

以上、早期診断義務違反、輸血速度確保義務違反によって死亡した可能性が高く、交通事故9割、医療過誤1割による死亡である（手術方法については臨床医学水準に背くものとはいえない）。

原告側6,590万円の請求に対し、1,225万円の判決

ここは救命第一なので同型に固執することはないと。O型血を躊躇なく使うという判断が重要となって行きます。タイムロスというのはイコール臓器障害ですね。救命できたとしても後遺症残したりする訳なんです。やはり高次の脳機能障害起こすと家族大変ですね。直ちに同型に固執することなくO型血を使うという判断も重要になってきます。

**「異型」だが「不適合」ではない**

**Time lossは臓器障害悪化と死亡リスクに直結**

緊急輸血は救命第一なので、同型であることに固執してその結果患者の死を招くということでは決してあってはいけません

ここも古典的な話ですけど大量出血時の輸血ですね。まず、人を集めるということですね。いろんな病院でも院内放送ですね。ハリ先生ハリ先生とかですね、作っていると思うんですけど、こういうふうにして人をダーと集める体制を作ることです。これは、北朝鮮から板門店を越えて兵士が亡命して行って銃で撃たれたので救命の場面ですね。兵士は血液の半分以上を失っていると書かれていますけどダーと集まっていますよね。そして太い静脈路を確保する。

中心静脈よりも太い抹消の方がよいという事ですね。これ急速輸血を行うという事ですね。これレベル1システム1000というものです。急速な輸血を行っている施設では、準備していると思うんですけどすごい勢いで温めた赤血球を輸血することができます。それでモニタリングを行うことになっていきます。ここまでは古典的なこととして皆さんご存知だと思うんですね。

**大量出血時の輸血 2-1**

1. 人を集め、コマンダーを決定する
2. 太い静脈路の確保 (通常の中心静脈路は不利)
3. 急速赤血球輸血 (10単位がまず目安) 血液型不明の場合は躊躇することなく、O型赤血球を使用
4. モニタリングを実施する (体温、バイタル、尿量、輸血に伴う高カリウム、低カルシウム)

急速な輸血を行っている施設では、準備していると思うんですけどすごい勢いで温めた赤血球を輸血することができます。それでモニタリングを行うことになっていきます。ここまでは古典的なこととして皆さんご存知だと思うんですね。

私たちの施設でも、夜中に病棟からですね『クロスマッチ血は、まだかあ！こっちは死にそうなんじゃあ！』って怒鳴る医者がいるんですよね。あの大体、医者決まっていたりします。

またこいつかということあるんですけどね。そういう時はO型血を使ってくれと言っても通じない人がいるんですよね。なので2013年のことですが、こういうポスターを作りました。

それやっぱ続いたんですね。色々こういう時はこうする、こういう時はこうすると細かい事言っちゃダメだなと思いました。もうワン・ツー・スリー・シンプルな流れですね。電話してこの3点だけで伝えてO型血を受け取りなさいという風になっていますね。細かいことは上記に書いていますが、出血性ショックを来し心停止が切迫し10分以内に輸血が必要であるという状況での対応ということでこういう風なポスターを作らして、この通りでこのポスターは結構役割を果たしてくれたと思っています。

大分大学附属病院でのアナウンス

**緊急輸血時（危機的出血発生時）の輸血部への連絡**

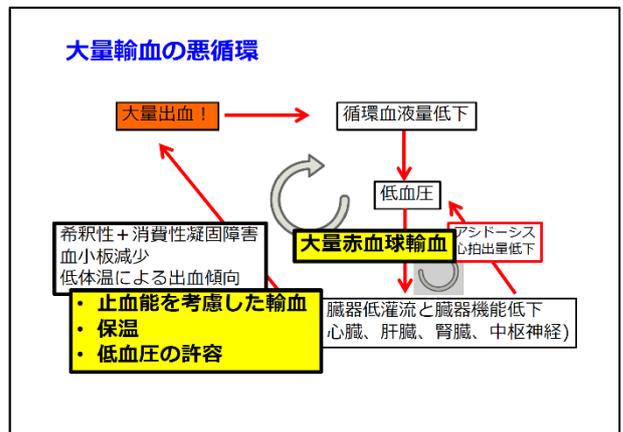
- ① 輸血部に連絡 **内線 6057 または PHS 6431**
- ② 右の3点を伝える
  1. 緊急輸血である（危機的出血である）
  2. 交差適合不要
  3. 直ちにO型赤血球（ ）単位が必要
- ③ O型赤血球濃厚液を受け取る
 

手術部、ICU、救命センターへは輸血部技師が持参  
病棟など他の部署については、輸血部に受取に行く

1. 出血性ショックを来すなど、心停止が差し迫る場合の対応に、輸血開始の必要と判断した患者様は、緊急輸血部までお呼びください。  
2. 緊急輸血による輸血開始の標準的な対応は、緊急輸血部で行われます。血液検査等は、十分な量（輸血開始に十分な量）を事前に検査済みとする必要はありません。輸血開始後、血液検査結果が判明した場合は、緊急輸血部へご連絡ください。  
3. 輸血開始後は、輸血部から緊急輸血部へ連絡をお願いします。  
4. 緊急輸血部が到着した時点で、緊急輸血部が到着するまで、輸血部から緊急輸血部へ連絡をお願いします。  
5. 緊急輸血部が到着した時点で、緊急輸血部が到着するまで、輸血部から緊急輸血部へ連絡をお願いします。  
6. 緊急輸血部が到着した時点で、緊急輸血部が到着するまで、輸血部から緊急輸血部へ連絡をお願いします。  
7. 緊急輸血部が到着した時点で、緊急輸血部が到着するまで、輸血部から緊急輸血部へ連絡をお願いします。  
8. 緊急輸血部が到着した時点で、緊急輸血部が到着するまで、輸血部から緊急輸血部へ連絡をお願いします。

(2013年12月4日改訂)

ここからがドラスティックに考え方が変わっていった、大量出血時の輸血療法の話ということになりますけど、大量の赤血球と補液だけを行っていたら何が起こるのかという事なんです。そうすると元々大量出血を来した患者さんは来られた時から凝固障害ですね、DICと言っているのか悪いのかと言われますけど、こういうのを来していると。そういう状況で赤血球と補液だけを行っていくと希釈性の凝固障害を来す。要は薄まっていく。血小板も下がっていくということになりますね。あと注意しているのは低体温というのもよくないということがある。



こういうことに目を向ける必要があるということなんです。すなわち止血能を考慮した輸血を行う。暖める。低血圧は許容してよい。80ぐらいでオクケーであるということ事なんです。古い先生からは赤血球をダーと入れて補液をダーと入れて血圧を早く上げるんだと出血ショックの時言われていますけど、現在は一番やってはいけない方法です。

出血性ショックで昔は、赤血球と大量補液を行って早期に血圧を上げるというのは一番やってはいけない方法なんだということなんです。凝固因子が薄まって、ますます血が止まらなくなる。

いま言われているのは、大量出血の時には、ダメージコントロールリサーチセッションというふうに言われますけど、大量出血を伴う外傷患者さんに対して救命率を高めるために、これいくつかの基準があるんですけどこの辺が共通しています。低血圧は許容する。80位でオクケーであると。上げればまた出血しますよということですね。そして止血能の維持を考慮した蘇生ということで、ここでマッシュブトランスフュージョンプロトコール、この言葉の意味というのも色んな解釈があるんですけど共通しているのは、血漿を入れるということです。そして、1対1対1というのが目標とするとされています。

**Damage Control Resuscitation**

大量出血を伴う外傷患者に対し、救命率を高める戦略

1. 低血圧の許容 (Minimal normotention)
2. 止血能の維持を考慮した蘇生
 

**Massive transfusion protocol**  
早期よりの血漿製剤の投与 (1:1:1)  
フィブリノゲンの是正

晶質液の制限  
トラネキサム酸
3. Hemorrhage Control (Damage control surgery)

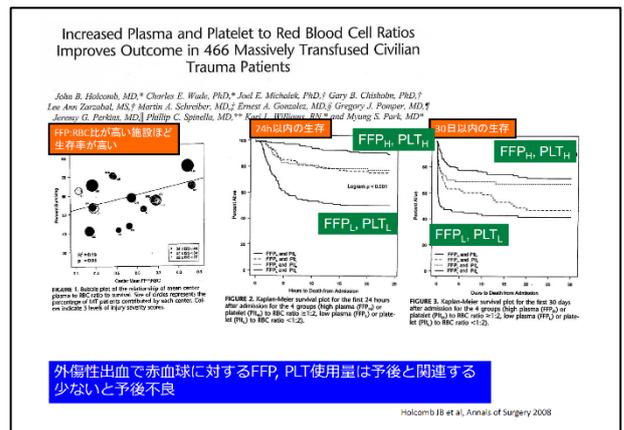
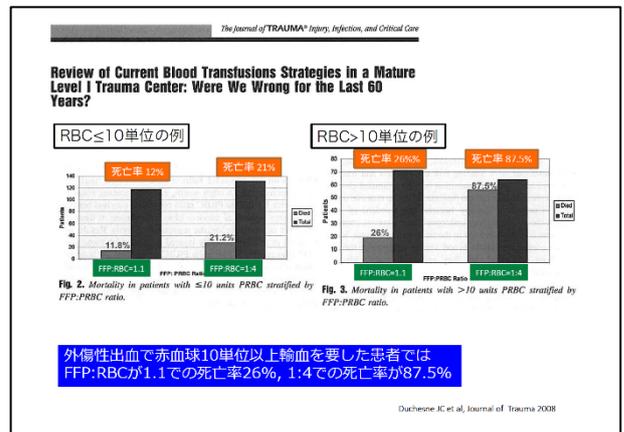
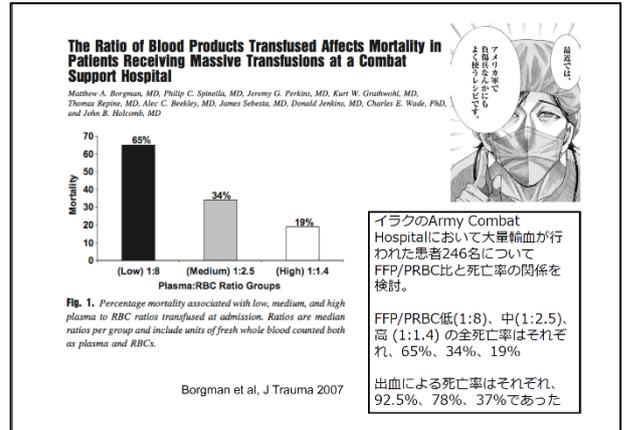
血漿と赤血球と血小板を1対1対1でいく。フィブリノーゲンを積極的に是正しろという事なんです。昌質液は制限する。出血が外傷から3時間以内であれば、積極的にトランスアミンを使うということが言われています。こういうことを記した僕の知る限り最初の報告というのはこれだと思います。イラクの野戦病院ですね。

コンバートサポートホスピタルと言われているんですけど、アメリカ軍なんかの負傷兵に使えるということで。これイラクの野戦病院において大量出血での輸血が行われた患者において FFP、赤血球輸血の比率と死亡率の関係をみた。ほぼ1対1で入れた場合は、死亡率が19%、1対8、赤血球の8分の1しか FFP が入らなかった場合は、65%死亡している。これちょっとすごい差がついているんですね。特に出血性の死亡率というのが92%、78%、37%だったということなんです。ここでは、1対1で入れるというのをプロトコルとしたと示されています。

これが、ちゃんとしたデータで示された初期のものかなと思います。これ野戦病院特有のことなのかということで、次に市中病院で調べられました。レベル1トラウマセンターということでですね。そうすると赤血球10単位以上を輸血した症例において、ちなみに海外の論文を見るときには気をつける必要があるのは、日本の1単位と海外の1単位はちょっと違いますね。

海外の1単位は2単位となりますので、これ20単位以上の輸血をした量ということになっていきますけれど、赤血球とFFPの比率が1対1であった場合は死亡率は26%。1対4、赤血球の4分の1位しか FFP が入らなかった場合は、死亡率85%。これちょっとありえない差がついているんですね。ほぼ亡くなったか、4人に3人救命できたかと。この論文の内容が、我々は60年間間違えていたんじゃないかと。FFPを後から使うのは間違えていたんじゃないかということなんです。

ただこういう検討というのは大きな問題があります。レトロですね。後方視的な検討です。そしてやはり大きな問題となるのはバイアスが入ります。生存バイアスです。非常に大きな問題になるのは、生きてる人は FFP 入れる時間の余裕があると。すぐに亡くなった人は FFP 入れる前に亡くなってしまいます。やはり赤血球を優先しますので。そういうところの影響があるんじゃないかと。これを調べるためにはエビデンスの高いレベルで証明するためにはどうしたらよいか。前向きスタディですね。これも後ろ向きでしたけど、単純に言えばこれ施設毎にみていくと、FFPの使用率が少ない施設ほど死亡率が高いと。FFPも血小板もどんどん入れた方が制限するより明らかに生存率がよいと示されたんです。ですけど、これレトロだということが問題となって前向きの試験を行わなければならない。こういう時に行うというのは、海外すごいなあと思います。



やはり赤血球を優先しますので。そういうところの影響があるんじゃないかと。これを調べるためにはエビデンスの高いレベルで証明するためにはどうしたらよいか。前向きスタディですね。これも後ろ向きでしたけど、単純に言えばこれ施設毎にみていくと、FFPの使用率が少ない施設ほど死亡率が高いと。FFPも血小板もどんどん入れた方が制限するより明らかに生存率がよいと示されたんです。ですけど、これレトロだということが問題となって前向きの試験を行わなければならない。こういう時に行うというのは、海外すごいなあと思います。

大量出血を伴う重症患者さんに1対1対1と1対1対2、これを比較するんです。これを比較するために赤血球を持って走るランナーというのを雇ったそうです。最終的には、救命救急の隣に輸血部を移動した。この気合というのはすごいなあと思います。

患者到着から10分以内に1対1対1か1対1対2ですね。細かいところは見て頂ければと思いますけど、最初から溶かした血漿を準備しているんですね。そして持っていくという事をしたんだそうです。結果どうであったか。

### 大量出血を伴う重症外傷患者での血漿、血小板、RBCの1:1:1と1:1:2の比較研究

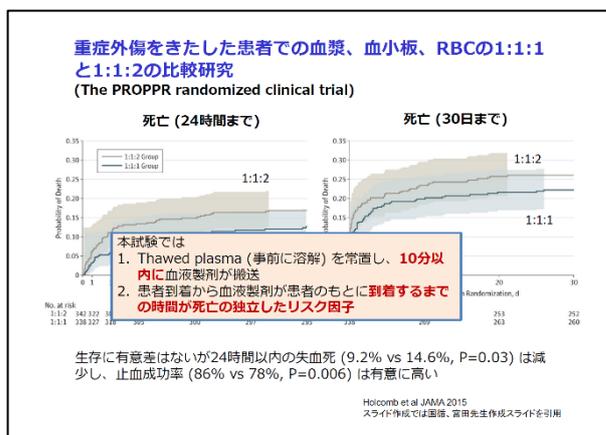
(血漿比率に関する唯一のRCT)  
(The PROPPR randomized clinical trial)

Arm 1 Plasma: PLT: RBC = 1:1:1	輸血部は、thawed FFP6単位、血小板6単位、赤血球6単位が入った容器を用意しておき、輸血が必要なくなるまで、この供給を繰り返し継続する。
Arm 2 Plasma: PLT: RBC = 1:1:2	輸血部は、thawed FFP3単位、血小板なし、赤血球6単位が入った1番目の容器を用意しておき、FFP3単位、6単位、赤血球6単位が入った2番目の容器を用意し、これを順番に繰り返し投与する。

輸血部は患者到着から**10分以内**に上記製剤を届ける

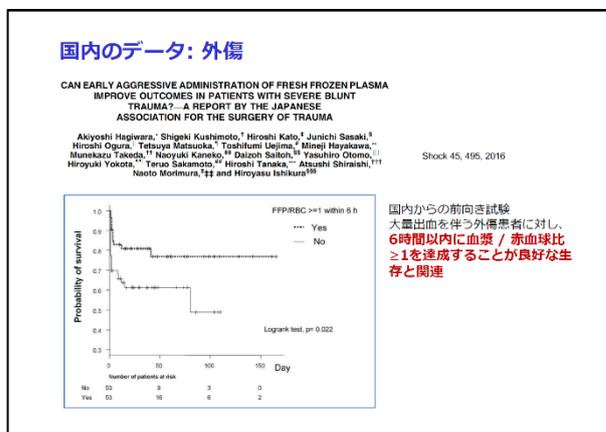
Holcomb et al JAMA 2015  
スライド作成では国博、宮田先生作成スライドを引用

確かに有意差はついてないんですけど、死亡についてみると1対1対1の方が少ないと。特に24時間以内の出血死については減少したと。止血も1対1対1の方が少なかったということなんですね。これやはり前向き試験でこれを証明したというのは、非常に尊敬されることかなと思います。この試験において、最初から溶かした血漿を常時用意して搬送するということなんですね。そして到着して分単位ですね、10分を目標として、時間というのが死亡の独立した因子であったということも示されているんです。とにかく一刻も早く、輸血を届けるというのは輸血部の大事な責務だということが示されます。



こういうデータが出たら、もっと先に進んで。衝撃的なデータなんですけど。NEJMに去年出たものなんですね。出血性ショックのリスクのあることで、いわゆるヘリで運ばれるようなエアーマディカルトランスポートですね。病院に到達する前にFFPを投与しちゃうということなんですね。そうするとそれをすることによって死亡がやっぱ少ないと。つまりFFPを早く投与することで救われる命があると。血漿製剤にはそういう力があるんだということを認識しておく必要があるかなと思います。やっぱ一刻も早く血漿を投与するということが、これだけ救命につながる人達がいると示されています。

日本でのデータはどうかというと、これは日本での外傷のデータですね。大量出血を伴う外傷の患者に対しては6時間以内に赤血球、血漿で血漿の方が多いと、これを達成すると良好な生存に関係していると。これも明らかな差がついているんですね。前向きの検討ですけどね。



妊婦さんの産科については、ケースコントロールスタディが日本産婦人科学会で行われていますけど、羊水塞栓症、これ凝固障害を来す状態になりますけど、これの生存に係る色々な因子を見てみると、子宮をとったとかエンボリ（塞栓術）を行ったとか、いろんな因子を生存と関係するかで見ていったんですけど、たった唯一残った統計的な因子というのは、FFPを投与したことだけだったらしいです。そのハザードレシオが21ということで、恐ろしい差がついているんです。生存例の方で、FFPが1を超える量で投与したものが多かったということなんです。生存した患者さんで赤血球とFFPの比が1を超えてFFPをたくさん投与した患者さんが92%、死亡した例は40%しかいなかったということが示されています。

みなさんこれ一生懸命学んで、100%超えてFFPを入れる。出血150%超えて血小板を投与する。これは明らかに間違っているということになりますね。ということで、血液製剤の使用指針が赤血球、血漿、血小板と出てきていますけど、ここに書かれていることはすべて除かれて、早くから血漿を入れた方がよいと文面として出てくるようになってきています。

大量出血の輸血としては、止血能を考慮して輸血。これは僕たちが想像している以上に患者さんの救命につながるということで、FFP、血小板あるいはクリオについてということを示していますけど決定していくことが必要となっていきます。

FFPというのは、凝固因子を補充するために使われるものであると。FFPを投与したら生存がよいと。凝固因子が補充されるからいいんだろと分かるんですけど。止血能を考慮とは。また、凝固因子の何が効いているのか。これが重要になっていきます。もわっと凝固のカスケードに入って、あるいは全体的に入るからいいのかなとイメージがあるんですけど、どうもそうじゃないと。もっとシンプルであると。フィブリノーゲンであると。ということがだんだんと分かってきました。大量出血があった時に、真っ先に止血不能レベルとなるのは、他の凝

### 国内のデータ：産科

Efficacy of transfusion with fresh-frozen plasma:red blood cell concentrate ratio of 1 or more for amniotic fluid embolism with coagulopathy: a case-control study

Hiroshi Tanaka,<sup>1</sup> Shinya Katsuragi,<sup>1</sup> Kazuhiro Otsu,<sup>1</sup> Junichi Hasegawa,<sup>2</sup> Masahiko Naito,<sup>3</sup> Takashi Setarakuhi,<sup>4</sup> Jun Inohara,<sup>5</sup> Akihito Sekizawa,<sup>6</sup> Naohiro Komayama,<sup>7</sup> Kenji Ishizawa,<sup>8</sup> and Tetsuaki Ikeda<sup>1</sup>

Transfusion 56, 3042, 2016

Group	Death group (n = 22)*	Survival group (n = 32)*	p value	OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Hypotension	8 (36.4)	18 (56.3)	NS	2.87 (0.73-12.07)	4.17 (0.73-22.82)
Uterine artery embolization	2 (9.1)	5 (15.6)	NS	1.93 (0.73-4.95)	19.32 (0.43-883.15)
Transfusion with FFP:RBC ratio ≥ 1	9 (40.9)	29 (90.6)	<0.05	14.35 (3.12-65.96)	28.32 (4.20-188.37)

\*Data are reported as number (%).  
†Adjusted for maternal age, Cesarean section, nulliparous state, blood loss, fibrinogen, FDP, and antifibrinolytic. NS = not significant.

日本産婦人科医会の羊水塞栓症に対する全国規模の後ろ向きcase-control study  
生存例にFFP/RCC≥1の投与が有意に多い (adjusted OR 28.31)

### 新血液製剤の使用指針

赤血球液の適正使用 術中投与・術後閉鎖血、大量輸血、急症輸血時には新鮮凍結血漿や血小板濃厚液

血小板濃厚液の適正使用 【新規】産科急性的出血や外傷性出血性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失および凝固による止血能が低下し出血を悪化させることから、血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の早期投与による予後の改善が期待される。

新鮮凍結血漿 【新規】患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10~15mL/kgまたは新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位当たり）を1/1~2.5で行うことを推奨する。

適正使用：トリカ一価が100 mg/dLから150 mg/dLに変更

### 大量出血時の輸血 2-2

1. 人を集め、コマンドーを決定する
2. 太い静脈路の確保（通常の中心静脈路は不利）
3. 急速赤血球輸血（10単位がまず目安）血液型不明の場合は躊躇することなく、O型赤血球を使用
4. モニタリングを実施する（体温、バイタル、尿量、輸血に伴う高カリウム、低カルシウム）
5. 止血がほぼ落ち着くまで血圧をあまり上げない、保温する
6. 止血能を考慮した輸血、FFP、血小板、クリオについて決定

### で、止血能を考慮とは？

止血関連因子	止血不可能濃度	最低濃度に達するまでの出血量
血小板	20% (5万/μL)	230%
プロトロンビン	20%	200%
第V因子	25%	229%
第VIII因子	20%	236%
フィブリノーゲン	40% (100 mg/dL)	142%

Hippala ST et al. Anesth Analg 81: 360, 1995

- 大量出血があったときに真っ先に止血不能レベルに達するのはフィブリノーゲン
- フィブリノーゲンは凝固反応系の最後の原料となるタンパクであり、他に代償出来る因子がない。
- フィブリノーゲンが足りなければ最終的に止血栓が形成されず、止血不全を招く

固因子ではなくてフィブリノーゲンであると。フィブリノーゲンはフィブリンになることによって止血が完成するので、これは他の上流が残っていたとしても、フィブリノーゲンが少ないと血が止まれないということになります。なので単純に言えば、大量出血を来して凝固障害を起こす本態というのはシンプルだと。フィブリノーゲン血症だと捉えられています。単純に言えば、フィブリノーゲン150を早くこえるというのが言われています。

そこで FFP が救命率を上げるパワーがあるということになるんですけど、ただ FFP というのは限界があります。FFP を早くから投与したら予後がよくなるということは、凝固因子の低下を来さないようにという事になります。

一旦低下しちゃたら FFP でこれを上げていくということは、みなさんも想像されればわかると思うんですけど難しいですよ。何故かという FFP は、これ1倍製剤です。濃縮製剤ではありません。血液内科で言えば、血小板が下がった人に全血で上げようとしているものです。濃縮製剤ではないので、下がったかたを一気に上げるのは難しいという事です。理論的には2Lを15分でいく必要があるということになります。なかなか難しいということと、一旦下がったものを上げるためには濃縮製剤が必要であるということになります。

濃縮製剤としては、高松先生、山本先生が書いた臨床輸血ガイドという本に大量出血への対応が詳しく書かれておりますので、興味あられましたら是非読んでいただければと思いますけど、そこからとってきています。やはり濃縮製剤としては、あるものはクリオプレシテートあるいはフィブリノーゲン。最初に救命救急の先生が欲しいと言ったものはクリオプレシテートだった訳で、フィブリノーゲンというものもある訳なんですけど、みなさんご存知のように日本ではどちらも使われません。

僕の理解では、クリオプレシテートはその昔は、日赤が供給していましたが薬害エイズをきっかけとして作るのを止めたんだというふうに思います。フィブリノーゲンも昔は適応外使用ということで出血をきたしたお産なんかで使われてはいたんですけど、これも僕の理解では薬害C型肝炎訴訟を経て、フィブリノーゲン製造メーカーと患者会との話しの中で供給できなくなったということがあるかと思います。この両方が使えないがために亡くなっている患者さんがかなりいるんじゃないかということが言われていますし、これって誰もハッピーじゃないですよ。なんでこんな風になっちゃたかななどの思いさえあります。

**大量出血→枯渇性凝固障害の本態は低フィブリノーゲン血症**

- フィブリノーゲン欠乏が高度であればほかの凝固因子が保たれていてもPT, APTTは著明に延長する。
- 「出血による凝固障害にはフィブリノーゲン欠乏に対する効果的な補充を行う」
- フィブリノーゲンを $\geq 150$  mg/dlに出来るだけ早く上昇させることが止血に重要

山本寛士, 術中大量出血の輸血療法, 臨床輸血ガイド 2011

**実は大量出血例で一旦低フィブリノーゲン血症を来したらFFPは力不足**

- 濃縮製剤でないFFPで出血が続いている患者の血中フィブリノーゲン値を一気にあげる事は不可能
- 理論的にはFFP 5単位でフィブリノーゲンは30-50 mg/dL上昇するが、出血が持続している患者では上昇効果はほとんどない。
- 理論的にはFFP **2Lを15分..?**で投与が必要

**濃縮製剤が必要**

FFP 2Lにはフィブリノーゲンが4gあり、血漿フィブリノーゲンを100 mg/dL上昇させることが可能

山本寛士, 術中大量出血の輸血療法, 臨床輸血ガイド 2011 より引用

**すでにFgが低下している患者ではFFPは役不足、クリオやFg濃縮製剤が必要**

図4 枯渇性凝固障害に対する輸血治療のポイントは有効なフィブリノーゲン補充!

出血が続いている状況では、高濃度のフィブリノーゲンを含有する製剤を投与して、フィブリノーゲンを一気に上げる( $>150\sim 200$ mg/dL)必要がある

- 理想的には15分以内に3~4g (FFP 2L相当)のフィブリノーゲン補充 (投与効果: フィブリノーゲン4gの投与で血中濃度が約100mg/dL上昇)
- FFPは含有するフィブリノーゲン濃度が低く(1g/600mL)、溶解→投与完了まで長時間を要するため、大量出血時には有効なフィブリノーゲン補充ができない! (むしろ、凝固血液量の維持を目的とした投与)

1. クリオプレシテート (製剤製造) Fb 3g分  $\approx 180$ mL 約10Lに濃縮

2. フィブリノーゲン濃縮製剤 Fb 3g分 1本(50mL) FFP 20U ウイルス不活性化あり 保険適応なし、1本6,000円

高松純樹, 山本寛士監修, 臨床輸血ガイド, 文光堂より引用

**ひとくちメモ: クリオプレシテート(クリオ)**

FFPを4℃にて1日以上かけて溶解し、上清を除いて得られた沈殿部分で、マイナス40℃以下で保存すれば半年間有効である。37℃にて速やかに可溶化するので、緊急時には使いやすい。5単位のFFP(450mL)から作製すると30~40mLとなり、フィブリノーゲン0.6~0.8gを含むほか、フォン・ウィルブランド von Willebrand 因子、第VII因子、フィブロンectinその他の接着性凝固タンパクをも豊富に含んでいる。以前は血友病治療のために日本赤十字社が製造・供給していたが、現在は中止されており、全国的な供給体制はない。しかし低フィブリノーゲン血症の改善には極めて有効で、クリオプレシテート製剤3~4パック(FFP 15~20単位分=2~3gのフィブリノーゲンを含有)の投与で血中フィブリノーゲン値は100mg/dLほど上昇するはずであり、フィブリノーゲン濃度を一気に止血レベルまで上げることができる。ただ、作製に2日を要するので、前もって作製し保存しておく必要がある。米国や臺灣では全国的な供給体制が整備されており、大量出血時の枯渇性凝固障害に対して日常的に使用されている。

高松純樹, 山本寛士監修, 臨床輸血ガイド, 文光堂より引用

クリオプレシテートは、低フィブリノーゲン血症の改善には極めて有効であるということ。大体3~4パック、これは作ると150cc位になりますね、3パックを作った場合に。これでフィブリノーゲンを一気に100上げることができるということで、アメリカやオーストラリアでは全国的な供給体制が整備され日常的に使用されています。

これはヨーロッパのガイドラインですね。2016年に出たガイドラインですけど、大量出血に行う患者さんについては、血漿と赤血球を少なくとも1対2以上で専制的に投与するMTPを推奨する。フィブリノーゲンが低下している患者さんでは、フィブリノーゲン濃縮製剤やクリオプレシテートの投与を推奨する。このように書かれているんです。

システマティックなMTPを最初に示したのはオーストラリアかなと思いますけど、有名なのはオーストラリアのマッシュトランスフュージョンプロトコルとなりますけれど、これは現在改訂版が出てもっとアグレッシブになっています。この当時のものをウエスタンオーストラリア・ペイシェント・ブラッドマネージメントプロジェクトらしいんですけど、この中で赤血球8単位、FFP4単位、血小板はオーダーを考慮。トランスアミンを使う。クリオプレシテートを考慮するということが書かれているんです。この中、いろんな条件が細かく示されていて日本語で示すとこんな感じで、血小板5万切れていたら血小板、INR1.5を超えたらFFP、フィブリノーゲンが1g、これは100mL/dLでクリオプレシテートを使う。血圧はあまり上げない。低体温を回避する。そしてファクターセブんです。第7因子製剤、ノボセブンの適用についても詳細に書かれています。こういうプロトコルに従ってあるということがあります。

MTP色んなものがあります。これはミシガン大学ですけど4時間以内に赤血球の4単位以上の赤血球輸血を要して、まだ止まない場合はMTPを発動して1対1対1でいくということですね。そして追加の条件も同じようなものが示されている訳なんです。

**RESEARCH** Open Access

**The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition**

Roif Rossini<sup>1</sup>, Bert Bouillon<sup>2</sup>, Vladimir Cerny<sup>3,4,5,6</sup>, Timothy J. Coats<sup>7</sup>, Jacques Durantheau<sup>8</sup>, Enrique Fernandez-Mondegá<sup>9</sup>, Daniela Filipescu<sup>10</sup>, Beverley J. Hunt<sup>11</sup>, Radko Komadina<sup>12</sup>, Giuseppe Nardi<sup>13</sup>, Edmund A. Napolitano<sup>14</sup>, Yves Otlet<sup>15</sup>, Louis Roster<sup>16</sup>, Arthur Schultz<sup>17</sup>, Jean-Louis Vincent<sup>18</sup> and Donat R. Spahn<sup>19</sup>

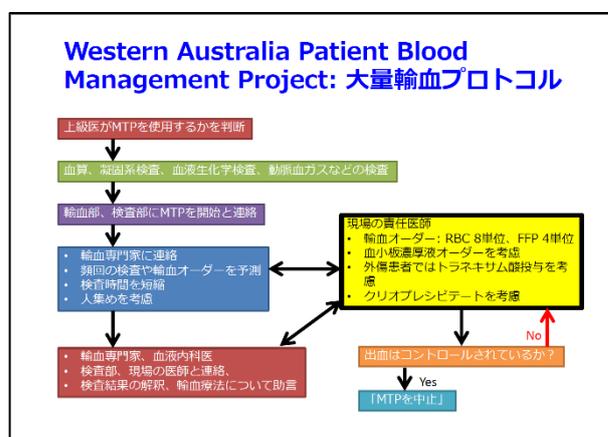
**Initial coagulation resuscitation**  
**Recommendation 24** In the initial management of patients with expected massive haemorrhage, we recommend one of the two following strategies:  
 • Plasma (FFP or pathogen-inactivated plasma) in a plasma-RBC ratio of at least 1:2 as needed. (Grade 1B)

**Fibrinogen and cryoprecipitate**  
**Recommendation 28** If a concentrate-based strategy is used, we recommend treatment with fibrinogen concentrate or cryoprecipitate if significant bleeding is accompanied by viscoelastic signs of a functional fibrinogen deficit or a plasma fibrinogen level of less than 1.5-2.0 g/L. (Grade 1C)

大量出血している患者に対し、事前に取り決めた  
**血漿:赤血球比(少なくとも1:2以上)で先制的に投与する大量輸血プロトコル(MTP)を推奨(Grade 1B)**

Fg低下による有意な出血がある場合やフィブリノーゲンが150-200 mg/dL以下に低下している場合にはフィブリノーゲン濃縮製剤やクリオプレシテートの投与を推奨(Grade 1C)

29



**日本語訳**

**出血の初期治療**

- 原因検索
- 初期治療:
  - 圧縮
  - ターゲツトなど
- 外科治療の必要性
  - 手術、血管造影

**データと対応**

血小板 < 5万/μL	血小板濃厚液
INR > 1.5	FFP 15 mL/kg
フィブリノーゲン < 1.0 g/L	クリオプレシテート 3-4 g
トランスアミン	1を10分かけて投与 その後は1g/8時間

**養生**

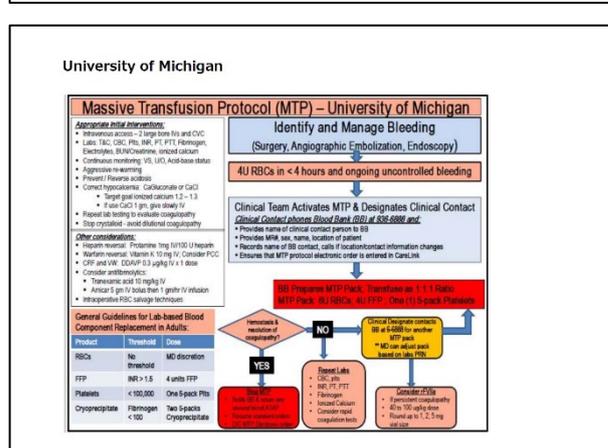
- 低体温の回避、積極的加温
- 晶滲液の過剰投与の回避
- 収縮期血圧 BP 80-100 mmHgの許容
- Hbだけを輸血トリガーとしない

**特別配慮**

- ワーファリン:
  - ビタミンK, FFP
- 産科出血:
  - 事前にDICがあるで、クリオプレシテートを考慮
- 頭部外傷:
  - 血小板 > 10万/μL
  - 低体温の許容は禁忌

**rFVIIaの考慮**

- 救命を目指すが出血がコントロールできない場合



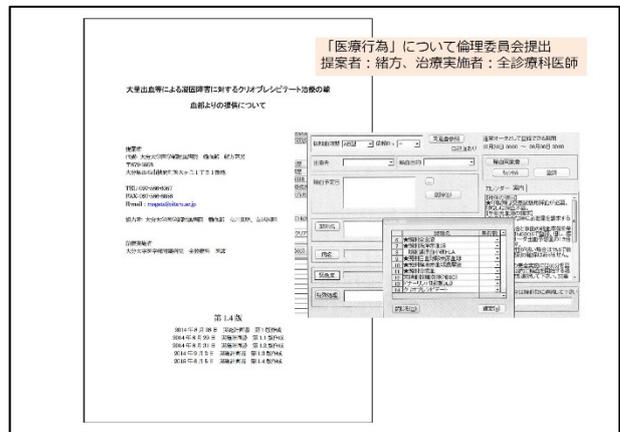
MTP は世界で広く行われているということになるんですけど、なかなか多くの議論があります。前向き試験というのは、行うのが難しいということで、本当はどうすべきかというのがよく分かっていないということがあります。FFP 使用促進に関わる意見、抑制に関わる意見など色んな議論が世界的にもあります。日本では、そもそも国内では考えてみると MTP にはいろんな困難さがあります。FFP については一刻も投与することが大事であると。日本では液状保存は行われていないため、そもそも迅速な投与開始ができない。溶かすのに時間を要すると。高濃度のフィブリノーゲン製剤、クリオとか濃縮製剤ですね、承認される濃縮製剤が存在しないため院内で頑張ってクリオを作るか、フィブリノーゲン濃縮製剤の適応外使用、これせざるを得ない。血小板ですね、これももう 1 対 1 対 1 で血小板も最初から投与したがよいとされています。これは国内で予約制であると。第 7 因子製剤。ここまで考えている所は、まず保険査定されますのでないかなあとと思います。どうしたらいいんだろうということなんですね。FFP の液状保存とか血小板の冷蔵保存とか全血の拡大とかこういう事を考えていく必要があるんじゃないかなと思います。

	使用促進に関連	使用抑制に関連	そもそも国内では
FFP	<ul style="list-style-type: none"> <li>予後改善につながる多くの retrospective study</li> <li>動物のフィドリンや多くの MTP が少なくても 1:2 で FFP を使用すべきとされている</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>輸血管理抑制 RCT が少なく、唯一 RCT は 1:1 と 1:2 に対する 1:1:1 の有効性を示している</li> <li>AABB フィドリンは FFP の機能的な使用について判断を保留している</li> </ul>	液状保存が行われないため迅速な投与開始が不可能
高濃度 Fg (クリオ、Fg 濃縮製剤)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1:1 製剤の Fg 濃度の改善に著効</li> <li>理論的に必要</li> <li>動物フィドリンでは Fg 濃縮製剤の使用が推奨 (150-200 mg/dL を含む)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>クリオの使用は FFP の使用量増加 (凍結使用範囲に制限) と産卵の増加につながる</li> <li>ハイラス クラウザー等において Fg 濃縮製剤を投与しても術中出血量は減少しなかった RCT</li> </ul>	承認されている濃縮製剤が存在しないため、クリオの院内調整か、濃縮 Fg 製剤の適応外使用となる
血小板	<ul style="list-style-type: none"> <li>早期より使用/平後改善につながる retrospective study</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性を示す RCT が無い</li> </ul>	予約制で発注、血小板を自施設で保管している施設は皆無
凝固 VII 因子製剤 (rFVIIa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>使用が単方記載されている MTP が存在</li> <li>脳出血の重症度を抑制</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>エビデンスは乏しい</li> <li>適応外</li> <li>極めて高価</li> <li>脳出血の生命予後を改善しない</li> </ul>	適応外

大分でのやった取り組みを示していきたいと思えます。まあこの電話から得られたということですね。クリオを作ってくれと言われて、確かに色々勉強するとそうだなあと思いました。まず輸血療法委員会をうまく使うことが大事だと思うんですね。コンセンサスを得るということで。輸血療法委員会で、こういう希望があります。どうでしょうか。やりましょうという話になってやっていく事になりました。次に私が倫理審査の文書を作って審査を受けました。倫理委員会通ったんですけど、こんな日赤が作っていないものを許可して何かあったらどうするんだという先生がおられて、最終的には病院運営会議まで行きました。クリオについてですね。そして承認が得られて一応 4 か月後に供給することが可能になりました。

平成26年6月	救命救急センターよりクリオ製剤の供給についての要望があり院内輸血療法委員会にて審議。 ↓ 学内倫理委員会にて審査を行うこととなる。
平成26年9月	倫理委員会にて承認。 ↓ 病院運営委員会での審議と承認を要求。
平成26年10月	病院運営会議で承認、供給開始。

こんな感じで大量出血等による凝固障害に対するクリオプレピシテートの輸血部からの提供においてということで、提案者が緒方で治療実施者、全診療科医師ってあんまりないパターンですね。今は普通にオーダー画面からオーダーできるようにしています。



供給体制は時間の関係でハンドアウトを見て頂ければいいですけど、こんなふうに 50cc に濃縮される訳ですね。

### クリオ製剤供給体制

主な対象	凝固因子低下を来したか、切迫している大量出血症例、出血症状を来し、フィブリノゲン150mg/dL以下に低下している症例。
同意の取得	輸血症法説明書、同意書に追加してクリオ使用についての同意書を取得
投与量	成人に対し3バッグ（12単位）を基本とし、患者の体格や状態により主治医が判断。
オーダー	輸血オーダーリングシステムを用いるか、輸血部に直接連絡。
投与時の注意	凝固塊輸注を避けるため、必ず赤血球用輸血セットを用いて輸血する。
効果の評価	投与終了後にフィブリノゲン値を含む凝固系検査を行う。十分な効果が得られなかった場合には追加オーダーをする。
副作用報告	「輸血実施」入力を用いる。重篤な副作用が認められた場合には速やかに輸血部に連絡する。

### FFP



480 ml

### クリオプレシピテート

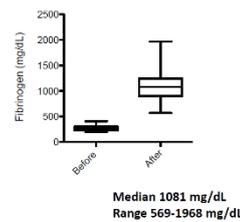


約50 ml

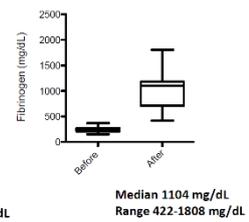
最初の症例、どの位上がったかなあと見てみました。やっぱりいいですね。すごくしゅんと上がります。ものすごく評判がよかったです。こんないいものをととはと救命救急の先生から言われました。

### クリオ調整前後でのFg濃度

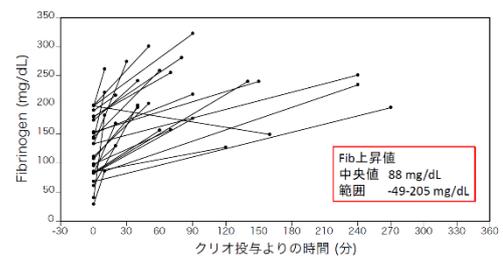
#### 1回解凍処理



#### 2回解凍処理



### Fg < 200 mg/dl の症例に対する血漿Fg動態



6時間以内に測定が行われた27例について解析



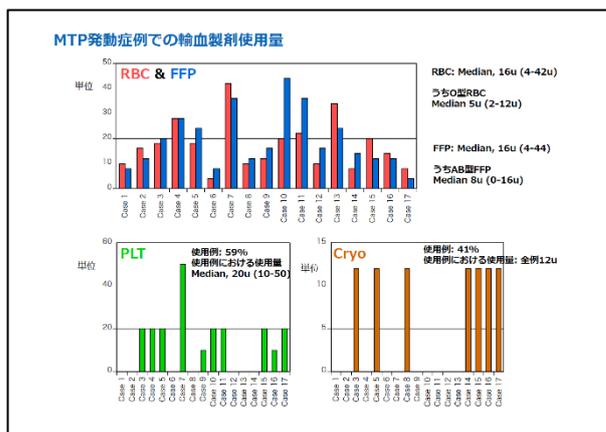
伴う出血症状を認める場合にはフィブリノーゲンをオーダーして下さいとしています。クリオであれば5分で溶かして向こうに行き、向こうは一瞬でIV、ワンショットで投与することができます。そして再評価をずっと繰り返して頂いて目標値を示してこういう検査値が得られたらこうして下さい。血小板が5万切っていたら血小板、そしてフィブリノーゲン150切っていたらクリオを追加とかですね。赤血球は測定値のみで決定しないでバイタルなんかで決定して下さいとしています。

データをとった7月から10月の間の3か月ちょっとでこれ位の患者さん、MTPと電話で連絡がありました。まとめるとこんな形で、交通外傷が7例、転落が4例、動脈瘤破裂が3例、出産が1例、来たときの血圧が90を切った人が11例65%、70を切っていた人が53%ということでシリアスな症例が多かったかなと思います。

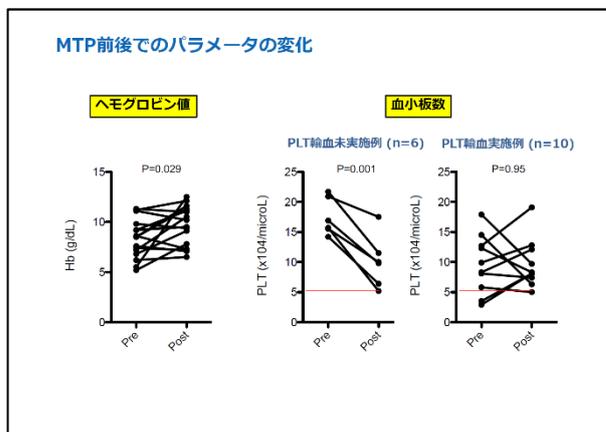
大分大学医学部附属病院でのMTP実施例 (2018/7-2018/10/25)

Variable	Value
年齢 (y), 中央値 (範囲)	67 (19-89)
性	男性 6 (32%) 女性 11 (65%)
疾患	交通外傷 7 (41%) 転落 4 (24%) 腹部動脈瘤破裂 3 (18%) 出産 1 (6%) 肝細胞癌破裂 1 (6%) 自傷 1 (6%)
来院時収縮期血圧	<100 mmHg 13 (76%) <90 mmHg 11 (65%) <80 mmHg 11 (65%) <70 mmHg 9 (53%)

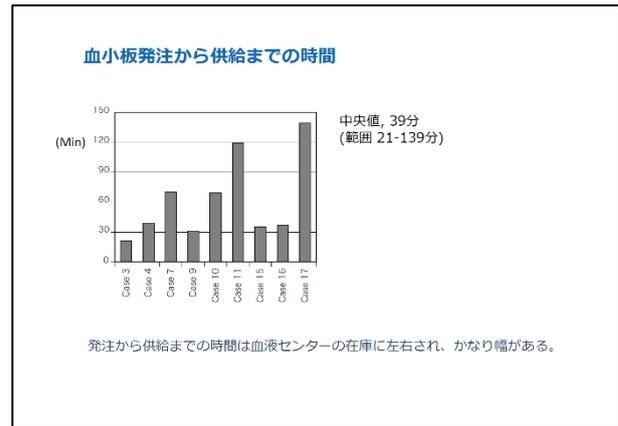
実際の輸血例ですね。シームレスに輸血をどんどん供給していきますので、この症例とこの症例は、途中でMTPじゃなくてよかったですと止めた症例ですね。他の症例はMTPでシームレスに輸血を供給し続けています。赤血球の投与量の中央値は16単位、うち血液型を判定するまでは0型を入れますので、0型の中央値は5単位でした。FFPの中央値は16単位、うちAB型は8単位となっています。大体1対1で行けているかなと思います。血小板についてはオプションとしていましたけどオーダーがあったの症例は59%10例でした。使った事例は20単位が多かったです。クリオもオプションとしていましたけど、使用例は41%、使用した全例これは12単位をセットとしていますので12単位のオーダーとなっています。12単位は大体150cc位の量が行きますけどFFPでは1500cc分も凝固因子を補充することが一瞬でできるということになります。



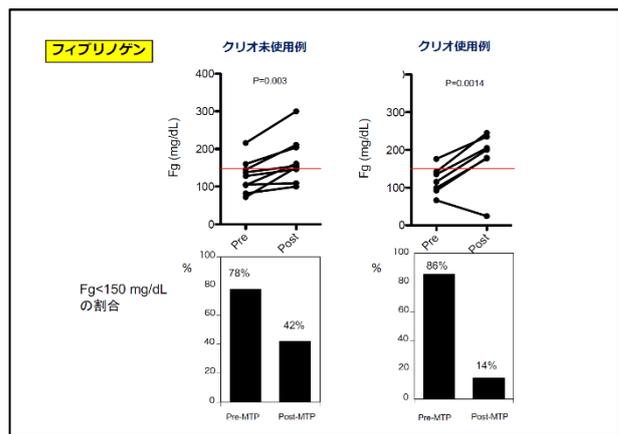
では、測定値のパラメータがどうであったかというヘモグロビン値はあまり変わっていませんね。逆に来た時にこれだけ赤血球輸血やっているんで、ヘモグロビン値をトリガーとして赤血球輸血をやってはいけないと逆説的に示しています。血小板については、血小板輸血を行った例と行ってない例で見ました。血小板輸血を行ってない例は来たときよかったです、やはり結構下がるんですね。これは大事かなと思います。血小板輸血1対1対1で最初から入れておくことはこういう意味があるかなと思います。入れた例は上がったか下がったか様々でした。これは今後の課題かなと思うんですけど血小板はオーダーになります、この時点でですね。



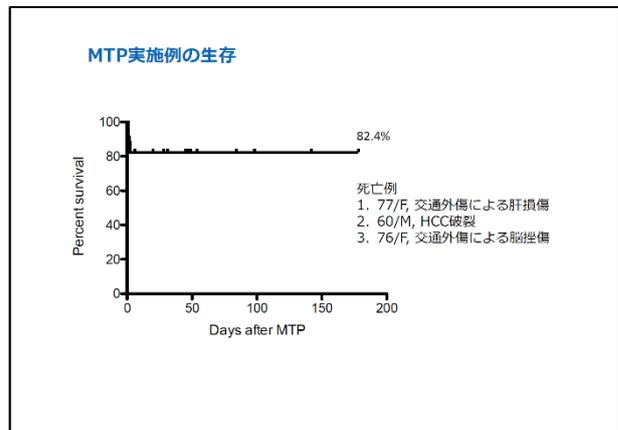
では、どの位時間かかっているのかなと見たときに幅がすごくあるんですね。20分で来たものから2時間まであります。これ夜中であって血液センターに在庫があった場合が20分位で届くんですね。ただ在庫がなかった場合、久留米から来るとこれくらいかかります。ここは、MTPを実施する時の今後の課題かなと思っています。



大事な凝固に関しては、フィブリノーゲンは基本的には前後で見ると1例を除いて、これはあつという間に亡くなった例ですが1例を除いて上がっていますのでMTPを実施することによっての凝固能の維持では有用かなと思います。ただ、保つためには目標値が150、150を切っているという困った症例の割合を見るとクリオを使わなかった例は、MTPが終わった時点でも約4割の症例はまだ150を超えていません。ただクリオを使った症例は、1例を除いて150を超えています。やはりクリオを使うというのは、フィブリノーゲンの維持に有用かなと感じています。生存はエンボリ(塞栓術)とか色々な努力のもとで、輸血だけで救命された訳では決してありませんけれど、これかなりいいんじゃないかなと思います。



亡くなった症例はさすがに無理だろうと言われてはいますが、救命される可能性のある症例というのは救命されていると思いますし、ここにMTPがちょっとでも貢献できていたら、あるいは後遺症を減らすということに貢献できたらいいかなと思っています。



MTPなんですけどアメリカでは基本的に殆ど導入しているんです。これアンケート調査、125施設中123施設でMTPを有していたと。これが導入され

### アメリカではほとんどの施設でMTPを導入している

**BLOOD MANAGEMENT**

**NEWS** The confusion continues: results from an American Association for the Surgery of Trauma survey on massive transfusion practices among United States trauma centers

Eric Eichill,<sup>1</sup> Jason Speery,<sup>2</sup> Brian Zuckerbraun,<sup>3</sup> Louis Alarcon,<sup>4</sup> Joshua Brown,<sup>5</sup> Kiriti Schuster,<sup>6</sup> Lewis Kaplan,<sup>7</sup> Geeta Pappas,<sup>8</sup> Andrei Petzenans,<sup>9</sup> and Matthew D. Neill<sup>10</sup>

Transfusion 56, 2478, 2016

- アメリカ外傷外科学会メンバー(125施設、191人)へのアンケート調査
- **123 / 125施設がMTPプロトコルを有していた**
- MTP発動は32%の施設で月に5回以上行われていた

### アメリカでMTPの導入が進むのは銃社会であることも関係

About half of all gun deaths are suicides

11,004 were killed by firearms in total in the US in 2016

71人が乱射

5,900 were suicides (approx figure)

71 people died in mass shootings

2016年に米国で銃によって死亡したのは11,004人。

71人が乱射

5,900人が自殺、

殺人事件に占める発砲案件の割合は64%

Source: FBI/Mother Jones/American Foundation for Suicide Prevention

るのは銃社会であることが原因で、大量出血の例が全然違うと。

これは明らかにそうですね。じゃあ日本はどうかと。これ全然わかってなかったんです。日本は本当に大量出血は少ないのかと。アメリカと違って日本にこんなシビアなことは要らないよ。交通事故もそんなにないからって言われる先生もおられるんです。本当かなという気がしていたんです。大量出血の施設の体制はどうなっているんだろうと。国内の需要というのがこの時は全然わかってなかったということがありましたので、2017年に全国大学病院輸血部会議というのを大分で開いて頂いたので、議長権限ということで大量出血の体制はどうかとアンケート調査をさせて頂きました。

全大学病院 99 病院の実情です。2017 年時点における。この時点では、院内でクリオを作っている施設は 28%でした。ただ去年見たときは、50%近くになっていたと思いますので、クリオを作るといのはどんどん普及しているかなと思います。

各施設で大量出血の経験について聞きますけど 10 単位以上の輸血を要した症例というのは、こういう分布になっていて多い例では、ほぼ 1 日に 1 件の割合だと。血液型確定前の O 型赤血球輸血した割合というのは、こういう症例数になっていて中央値は 11 ですけど、多い施設では毎週のようにやっている。

プロトコルの整備はどうですかというと O 型赤血球プロトコルを持っている所はさすがに多いんですけど、大量出血に対するプロトコルを持っている施設は、この時点では半数位でした。しかも院内共通を持っている所はあんまりないと。MTP ですかということを知ると、実は驚いたんですけど MTP を大学でやっているのはこの時点では 10 施設しかなかったんですね。

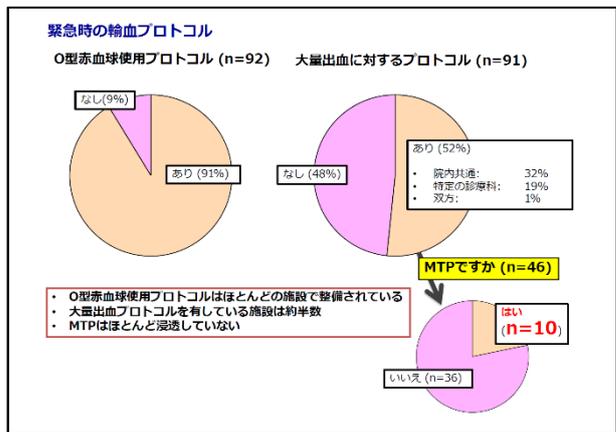
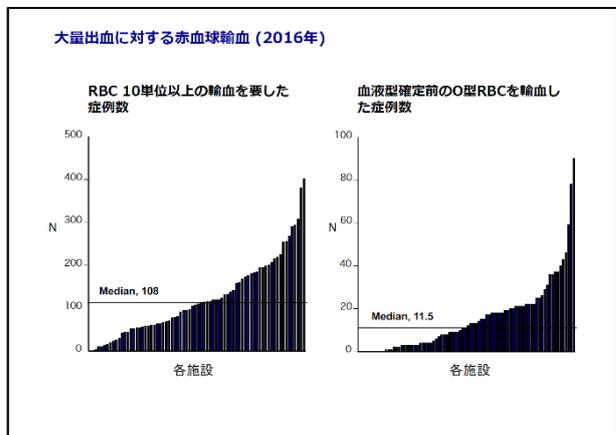
**大学病院における大量出血症例への対応体制  
:2017年 全国大学病院輸血部会議  
アンケート調査結果**

アンケート送付93施設 / 回答93施設

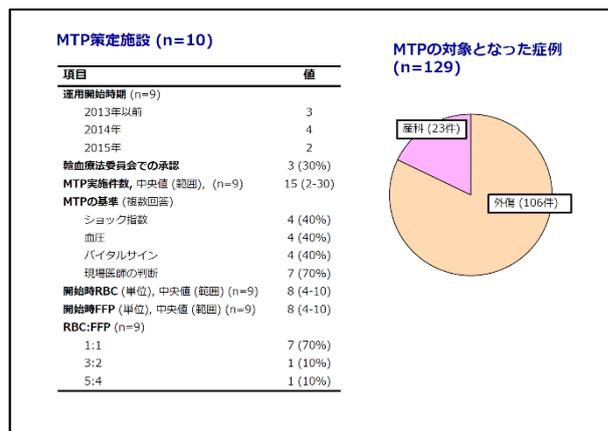
**アンケート参加施設の背景 (n=93)**

項目	値*
救急システム (n=91)	
集中治療型 (第3次)	44 (48%)
ER型	24 (26%)
混合	19 (21%)
その他	4 (4%)
救急車受け入れ件数, 中央値 (範囲), (n=71)	3,024 (724-8,868)
輸血部技師による24時間体制を有する施設 (n=91)	63 (69%)
院内でのクリオ作成施設 (n=88)	25 (28%)
大量出血に対してRBC 10単位以上輸血した症例数, 中央値 (範囲), (n=74)	108 (0-401)
大量出血に対し血液型確定前のO型赤血球を輸血した症例数, 中央値 (範囲), (n=82)	11.5 (0-90)
急速輸血装置使用可能施設 (n=86)	71 (83%)

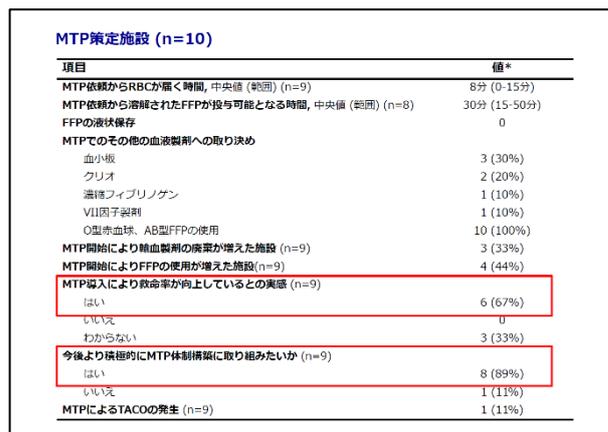
\* 2016年におけるデータ。指定ない限りn(%)



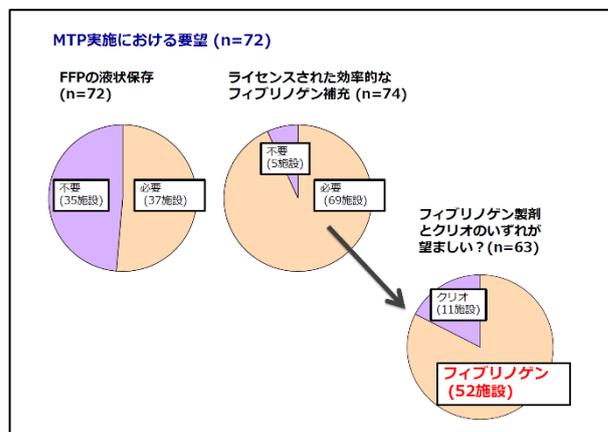
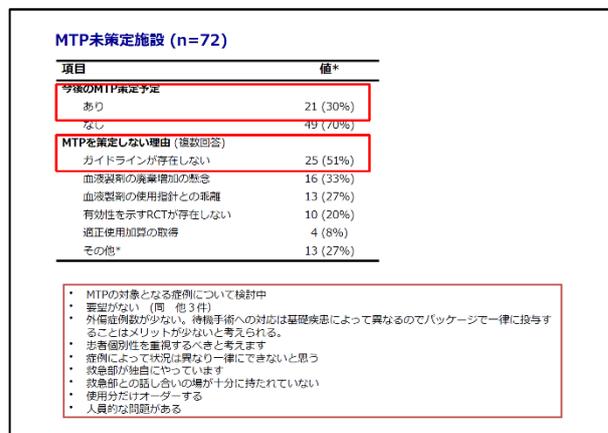
ここはN=10のアンケート調査になりますけど、対象は外傷と産科で占められていました。



参加 10 施設で状況はどうですかという MTP と依頼を受けて赤血球が届くまでの時間は中央値 8 分、これもうちちょっと狭められるかもしれません。FFP これ融解が必要なので現場に届くまで中央値が 30 分だと。これもちょっとどうなのかなど。液状保存やっている施設はありませんでした。この中で大事なものは、MTP の導入によって救命率が向上しているかの実感は、67%の施設でハイと言っている。今後より積極的に取り組みたいかという多くの施設でハイというふうに言っています。では、MTP やっていない施設。これは今後もやる予定はない施設の方が多かったです。



その理由というのは色々あったんですが、この時点ではガイドラインが存在しない。あと中々輸血部の対応としての困難さ、救急との話が十分に持てないと色々な意見があったりしました。



ハンドアウトを送った時点ではまだパブリッシュされてなかったんですけど、大量出血に対するガイドラインですね。これが報告された訳なんです。このガイドラインものすごく先進的なんです。日本での常識とか日本の体制なんかまったく付度していません。そして海外のエビデンス踏まえても作成されています。これを現在行うことができるかという困難さがあります。難しい。フィブリノーゲンとか血小板とか FFP とか遠慮なく書いていますね。むしろ今後、この理想に向けて施設インフラとか影響してくるんだろうと思います。

実際、色々動いていて、こんな MTP なんかやったら輸血管管理とれないよと話しがあったりしますが輸血管管理の適正使用加算からも大量輸血外そうと動きが出てきています。実際に今後、色々な輸血の在り方というものに影響してくるかなと思います。

これ宮田先生を中心として色々な分野、輸血、心臓血管外科、麻酔科、救命救急科の重鎮の先生方がこのガイドラインに加わっているんですね。決してもう無視できないガイドラインだと思います。この中に書かれていることですね。クリオとかフィブリノーゲンを推奨しているんです。心臓血管外科、フィブリノーゲン濃縮製剤またはクリオプレシテートを用いた止血管理を行うことを弱く推奨する。

現在、うちの大部分でも心臓血管外科でルーチンで使用しています。産科でもクリオプレシテート、フィブリノーゲン製剤の投与は有効である、その使用が提案される、フィブリノーゲン濃度は150 から 200、これ結構高めに言っていますね。外傷でもクリオとかフィブリノーゲンを投与することを推奨する。つまりこういう患者さんを受け入れる所では、フィブリノーゲン濃縮製剤適用外ですよ、推奨されているんです。現実的にはクリオを作っていくということを真剣に考えていく必要があるのかなと思います。MTP についても強く推奨する。1対1対1ともうここに出てきちゃっているんですね。すなわち僕たちも MTP やっていて感じたんですけど血小板はやはり無視できないということが出てきます。血小板というのも早くから投与することが重要であるということですね。心臓血管外科でも MTP は弱く推奨する。1対1対1とすることを目標として、少なくとも FFP を1対1より高い比率。産科でも FFP と赤血球の比率1以上。これ赤血球よりも FFP をたくさん行けということが示されているんです。このようにドラスティックに。宮田先生はこの間、講演に大分に来ていただいたんですけど、パラダイムシフトだと言っておられます。これに応じてむしろ輸血の在り方、社会体制を理想に向けて変えていく必要があるのかなと思っています。

最後に大量出血では輸血療法は救命の主役なんだと、輸血で助けられた輸血の役割とは多分想像しているより大きいと思います。プリベンタブル・デスと宮田先生、何回も言われていたんでかっこいいあとと思って取ってきたんです。防げたはずの死亡を失わないために輸血体制を各科と連携して確立することが重要な責務だと思います。特に救命救急の先生と風通しのよい連携をとることが大事だと

科学的根拠に基づいた新鮮凍結血漿 (FFP) の使用ガイドライン  
Guideline for the use of fresh frozen plasma based on scientific evidence

H30/9/21-21/20 パブリックコメント募集中

み、FFP や血小板濃厚液が考慮されることとなる。しかし、外傷患者を始めとする大量出血を伴う、もしくはそのリスクが高い重症症例では、非常に早い段階から希釈性凝固障害のみによらない凝固止血障害を伴い、早期からの十分な凝固止血因子の補充の重要性とその転帰改善効果が示唆されている。大量出血による急性消費性・希釈性凝固障害の防止、もしくは早期改善を目的とする大量輸血プロトコール (massive transfusion protocol: MTP) による治療、すなわち、早期からの先制的な FFP 投与が有効である可能性がある。一方、血漿大量投与

MTP は事前に規定した比率での輸血療法を迅速に行うことを可能とし、速やかに組織的対応を実践するものである。高血漿:赤血球比による輸血を行う際、大量出血症例もしくは、出血が進行し高度となる可能性が高い症例に対して、推奨される比率で (例えば融解された FFP10 単位、赤血球 10 単位、場合によっては濃厚血小板製剤やクリオプレシテート、フィブリノーゲン製剤などをセットで準備して)、迅速に輸注する。

MTPがガイドラインにはじめて記載

大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン (案)  
Transfusion guidelines for patients with massive bleeding  
First draft

CQ2: 大量出血症例に対する massive transfusion protocol (MTP) は推奨されるか? また、RCC:FFP:PC の量選投与比はどれくらいか?

【外傷】CQ2: 大量出血症例に対する MTP は推奨されるか? また、RCC:FFP:PC の量選投与比はどれくらいか?

1) Recommendation

大量輸血を要することが予想される外傷患者に対して大量輸血プロトコールを用いることを推奨する。(IC)

大量輸血が予想される患者の初期治療においては、早期に新鮮凍結血漿 (案) 血小板濃厚液製剤 (赤血球投与比が 1:1 となることを目標とし、少なくとも新鮮凍結血漿:血小板濃厚液製剤:赤血球投与比は 1:1 を確保できるように新鮮凍結血漿、血小板濃厚液製剤を投与することを推奨する。(IC)

2) Practice points (実務に本邦でこのエビデンスを用いて、俗数する際にも、どのように実施すべきかを記載)

早期に血漿や血小板が投与できない初期では、TEG などの point-of-care デバイスやフィブリノーゲン測定によるモニタリングにもとづく投与が有効である可能性があることから、各施設において、**早期に MTP を実施し、各製剤の投与を実行することができると**について、特に、血漿の早期投与が可能な施設体制の整備も重要である。血小板製剤の早期入

最後に

- 大量出血では輸血療法は救命の主役である。輸血で助けられたはずの命 (preventable death) を失わないための輸血体制を各科と連携して確立することは輸血部の重要な責務である。
- 輸血部では輸血製剤をごく早期に救命の現場に搬送できる体制を確立する必要がある。
- 現状国内で MTP は普及しておらず、輸血部における MTP の認識は低い。しかし MTP は患者の予後を改善するのは間違いないから、今後必要な施設においては、その導入を検討すべきである。
- 当院では輸血療法委員会を利用し、各科の意見を反映させたプロトコルを共同で作成した。次第に MTP が積極的に行われるようになり、救命につながったのではと思われる経過も確認されている。
- 今後 MTP に関する国内の状況と有効な MTP 実施に必要なニーズを把握するために、きちんと計画された多施設研究が必要と思われる。

思いますね。輸血部では、輸血製剤をとにかく、ごく早期に救命の現場に搬送できる体制、これがまず足元大事であるということです。国内ではまだ MTP は普及していない、認識度が低いと。しかし MTP は患者の予後を改善することはどうも間違いなさそうであるということで、今後必要な施設においては導入を検討すべきであると。

私たちのところでは輸血療法委員会、これやはり提案してコンセンサスとるのにいいと思うんですね。そして各科の意見を反映したプロトコールを共同で作成し救命につながったと思われる経過も確認されています。MTP は輸血部に負担かけますね。クリオを作ったりとかですね。

大分の輸血部の技師さんこのメンバーで頑張っています。彼らの頑張りに心から敬意を表したいと思います。以上です。



特別講演 3 : 「輸血副作用発症時の適切な対応～重篤化を防ぐために～」

大阪府赤十字血液センター 所長 谷 慶彦

本日、私に与えられたテーマは輸血副作用発症時の適切な対応ということで、私の経歴の中で血液センターに来て医務課長と医薬情報課長そういうのも兼務しまして、医薬情報課時代赤十字の MR のみなさんと色々副作用の収集とかその時の名残でこういう話が回ってきたのかなと思います。それと現在は、TRALI、TACO の副作用など問題症例あったらメールで僕のところに来て、そういうふうな判定も日赤の方でやらせて頂いていますので、それで副作用の話をしてくれとなったのだと思います。

本題に入りますけど、皆さんご存知というか、ここで活躍している皆さん先ほどの話にありますけれども、色んな副作用とかそういうことが現場で起こっていますので、皆さんの方が詳しいところがあるかと思えますけれどもお話させていただきます。

平成31年2月23日 長崎県輸血研修会

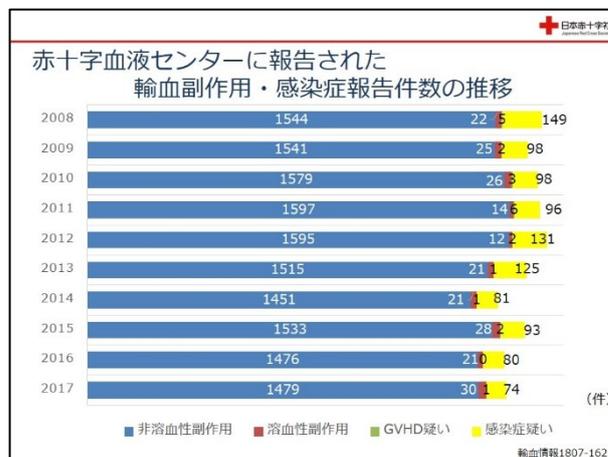
## 輸血副作用発症時の適切な対応 ～重篤化を防ぐために～

大阪府赤十字血液センター  
所長 谷 慶彦

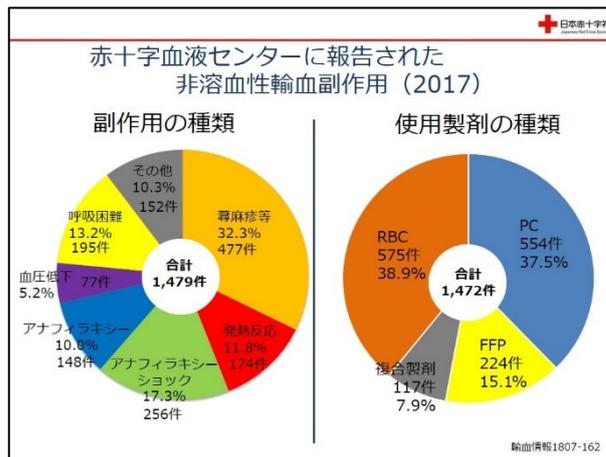
輸血副作用を大きく分けると溶血性副作用、非溶血性副作用そして感染症という風な形に分かれて、あと細かく分類されます。



日赤に報告される副作用の件数というのは、大体今で 1,500～1,600 件が毎年報告されています。そのうち一番多いのは、非溶血性の副作用で大体 1,500 前後、これで落ち着いてきている所です。この溶血性副作用に関しましては 20～30 件、輸血後 GVHD 疑いはここにありますが放射線照射していますが、年間 1 例位の疑い事例が上がっているということです。感染症につきましては個別 NAT の対応になりました、ここ 3 年は減少傾向の形になります。



これが一番多い非溶血性副作用の内訳ですけれども、蕁麻疹あるいはアナフィラキシー反応、発熱反応、呼吸困難が多いかと思えます。



製剤別にも赤血球製剤、血小板製剤が一番多くて最後に FFP の形になります。これを供給 1 万本当たりで見ると、圧倒的に血小板製剤で輸血副作用が多い。赤血球製剤が一番少なくなる状況です。

赤十字血液センターに報告された各製剤供給数10,000本あたりの副作用報告頻度 (2017)

	PC	RBC	FFP
蕁麻疹等	2.74	0.35	1.05
発熱反応	0.45	0.39	0.03
血圧低下	0.21	0.13	0.15
アナフィラキシー	0.90	0.13	0.25
アナフィラキシーショック	1.35	0.15	0.67
呼吸困難	0.46	0.22	0.11
TRALI (輸血関連急性肺障害)	0.04	0.00	0.00
TACO (輸血関連循環過負荷)	0.08	0.09	0.04
その他副作用	0.50	0.29	0.12
Total (件/供給10,000本)	6.72	1.75	2.39

※洗浄赤血球製剤、解凍赤血球製剤および合成血は除く。

これは日赤に上がってきた報告というのは、重症例とか特殊な症例だけではないかということで感染研の濱口先生のところ、約 50 病院位対象に輸血副作用の全数調査をしています。それによりますと日赤が把握している頻度よりも大体 40 倍位多いというのが実態です。ですから実際日赤に来ているのは 1/40 位の感覚でいいのではないかと思います。

赤十字血液センターに報告された副作用頻度と特定施設で調査した非溶血性副作用頻度の比較

	RCC	FFP	PC
日本赤十字社	0.02%	0.02%	0.07%
特定施設	0.57%	0.93%	2.39%
特定施設/日赤比	34.9倍	37.9倍	35.7倍

%はバッグ当りの副作用頻度

日本輸血・細胞治療学会「輸血製剤副反応動向 - 2016 -」  
輸血情報1707-155 一部改変

濱口先生のところでは看護師さんも副作用で報告しやすいように、ああいう風な TRALI、TACO とか具体的な名前じゃなしに症状で、輸血をしてどういう風な症状が起こったかということで 17 項目に分けて報告するような形になっています。ですから医師でなくても気軽にこういうことがありましたということでこの番号にチェックを入れて報告をするという形になります。

輸血副作用の症状項目

1) 発熱 (℃) ( $\geq 38^\circ\text{C}$ 、輸血前値から $\geq 1^\circ\text{C}$ 上昇)	10) 頭痛・頭重感
2) 悪寒・戦慄	11) <b>血圧低下</b> (収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の低下)
3) 熱感・ほてり	12) 血圧上昇 (収縮期血圧 $\geq 30\text{mmHg}$ の上昇)
4) 掻痒感・かゆみ	13) 動悸・頻脈 (成人: 100回/分以上)
5) 発赤・顔面紅潮	14) 血管痛
6) 発疹・蕁麻疹	15) <b>意識障害</b>
7) <b>呼吸困難</b> (チアノーゼ、喘鳴、呼吸状態悪化等)	16) <b>赤褐色尿(血色素尿)</b>
8) 嘔気・嘔吐	17) その他
9) 胸痛・腹痛・腰背部痛	

\* 赤字項目は重症副作用の可能性が高く、詳細を確認する

日本輸血・細胞治療学会: 輸血副反応ガイド (ver.1.0)

それでこれが大体それと日赤で言っているアレルギー反応とか TRALI、TACO。こういう風な診断名と症状とどういう関係があるのかを示しているような表になりますので参考に見て頂けたらいいかと思います。

項目	発症時期	アレルギー反応 (重症)	TRALI	輸血関連肺病 (TACO)	輸血後 GVHD	輸血後敗血症 (PTP)	急性溶血性	遅延性溶血性	細菌感染
1) 発熱									
2) 蕁麻疹・麻疹									
3) 熱感・ほてり									
4) 頭痛感、かゆみ									
5) 発赤・顔面紅潮									
6) 発疹・麻疹疹									
7) 呼吸困難									
8) 嘔気・嘔吐									
9) 胸痛・腰痛、腰部疼痛									
10) 頭痛、頭暈感									
11) 血圧低下									
12) 血圧上昇									
13) 鼓膜・鼓膜									
14) 血尿痛									
15) 尿潜血									
16) 赤褐色尿 (血色素尿)									
17) その他									

診断名 (疑い) アレルギー反応 (重症) TRALI 輸血関連肺病 (TACO) 輸血後 GVHD 輸血後敗血症 (PTP) 急性溶血性 遅延性溶血性 細菌感染

発症時期 (発熱開始後) 4時間以内 6時間以内 6時間以内 1~6週間 5~12日 24時間以内 1~28日以内 4時間以内

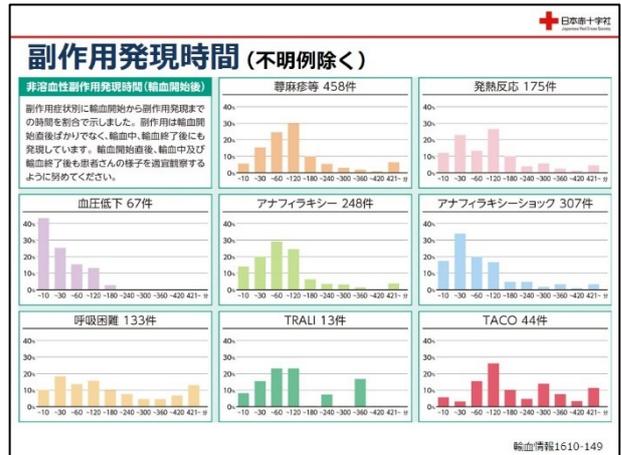
検査項目 トリプラーゼ 尿白血球試験 尿潜血試験 尿赤褐色尿試験 尿潜血試験

検査項目 (参考) (A) 必須項目 (B) 随伴項目 (C) 追加検査 (重症)

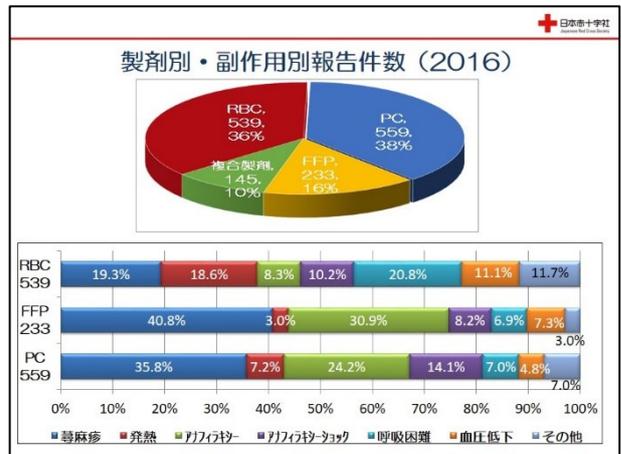
日本輸血・製剤治療学会：輸血副反応ガイド (Ver.1.0)

更に輸血副作用に関しましては発症時期に特徴があります。特にこの血圧低下というのを見て頂いたら、輸血後 10 分以内に起っているやつは 40%強が起っているということで、今も輸血後すぐはちゃんと 5 分間は観なさいというのは、こういうためだと思えます。アレルギー関係の蕁麻疹、アナフィラキシー そういったもの、あるいは発熱というのもだいたい輸血後 1 時間から 2 時間までに起っている事になるかと思えます。

一方、呼吸困難、TRALI、TACO とかの症例に関しましては、輸血終了後も起っているということで輸血終わったら、はいこれで一安心じゃなしに輸血後も経過観察が必要になるかと思えます。



これが製剤別の報告件数ですけれども、製剤別に今度はどういう副作用が多いのか見て頂きたいかと思えますけれども、FFP、PC、要は血漿が入っているやつではここにありますように蕁麻疹とかアナフィラキシー、アナフィラキシーショックそういったアレルギー関係の副作用が多いのに対して、赤血球製剤ではこの発熱反応が多いというような特徴がここでは見られるのではないかと思います。



そうすることで輸血を開始する前には体温、血圧、脈拍、できたらパルスオキシメーターで SpO<sub>2</sub>、呼吸困難の症例が出た時のことを考えてこういうのを測定して頂いたら良いかと思えます。

### 輸血を開始する前に

測定項目

体温 血圧 脈拍

可能ならば SpO<sub>2</sub>

「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)平成26年11月、輸血副反応ガイド (Ver.1.0)

そして開始後5分までは、実際患者さんの横で、ベッドサイドで経過観察する。血圧低下とか起こりうる可能性もありますので最初の速度は1分間に1ccということになるかと思えます。それでその後15分後に戻って来て頂いて、何もなければ輸血速度を1分間に5ccまで上げて輸血して頂くというふうな形になるかと思えます。

+ 日本赤十字社  
www.jrc.or.jp

## 輸血開始後5分間



5分間診ていますね  
気分が悪くなったら  
言って下さいね

**ベッドサイドで観察**

輸血開始10~15分  
輸血速度：1分間に1mL

「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)平成26年11月、輸血副反応ガイド(ver.1.0)

+ 日本赤十字社  
www.jrc.or.jp

## 輸血開始15分後



気分はどうですか？

**再度様子を観察**

15分経過して問題がなければ  
輸血速度：1分間に5mL程度

「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)平成26年11月、輸血副反応ガイド(ver.1.0)

個々の副作用についていいますと、まず溶血性の副反応ですけれどもここにありますように急性と遅発性があります。これは輸血後24時間以内に起こったものを急性溶血性副反応。24時間以後に起こったものは、遅発性溶血性副反応と言っていますけれども、急性の場合は大概がABO不適合輸血です。遅発性の場合には、不規則抗体。自然抗体じゃなしに免疫応答でできた抗体が原因になって起こっている。溶血部位も血管内か血管外か、そういう風な形で考えられています。

+ 日本赤十字社  
www.jrc.or.jp

## 溶血性輸血副作用 (HTR)

Hemolytic Transfusion reactions

	急性溶血性副作用	遅発性溶血性副作用
発症時間	輸血後24時間以内	輸血後24時間以降
溶血部位	血管内溶血が大部分	血管外溶血が大部分
概要	ABO不適合輸血が大部分を占める。	輸血前の抗体検査が陰性で二次免疫応答により増加したIgG同種抗体が原因となる典型的な遅発性溶血性副作用(輸血後3~14日程度で溶血所見を認める。)

輸血副作用対応ガイド(ver.1.0)

ABOの不適合輸血が考えられた場合、大体意識があれば血管に沿って痛みを感じる、あるいは冠動脈の痙攣が起こったりして胸痛を訴える方が多いので、そういう時は即輸血を中止して、輸液をジャンジャンして頂く。要は腎臓と尿量確保とDICの合併症対策。これを防いだらなんとかなりますので、その辺をやって頂く。それ以外に血液型が本当に異型だったのかのチェックとか、そしてバイタルサイン、尿量これは必ずチェックして下さい。

+ 日本赤十字社  
www.jrc.or.jp

## ABO不適合輸血時の対応

赤血球輸血のmajor ABO mismatchの場合で、不適合輸血の症状が現れた場合には下記のような処置が必要である。

1) 輸血の中止	
2) 輸液	静脈留置針は残したまま接続部で輸液セットを新しい点滴セットに交換し、乳酸リンゲル液(酢酸リンゲル液)を急速に輸液し、血圧の維持と利尿につとめる。
3) バイタルサイン	血圧、脈拍、呼吸数を15分毎にチェックし、記録する。血圧低下がみられた時はドパミン(3~15µg/kg/min)を持続静注する。
4) 尿所見・尿量	導尿し、ヘモグロビン尿 <sup>1)</sup> の有無をチェックする。また、時間尿を測定する。志尿(時間尿が60mL以下)の場合は利尿剤の投与を行う。(※ヘモグロビン尿:溶血が原因の赤色尿。尿中には赤血球がなく、いわゆる血尿とは区別される。)
5) 溶血所見・DIC	溶血の程度(高カリウム血症、LDH上昇、間接ビリルビン上昇など)を調べる。FDP、フィブリノーゲン、プロトロンビン時間、血小板数などを検査してDICの合併に注意する。
6) 患者血液型再検査	ABO型オモテウラ検査を再検査する。輸血した血液バッグのABO型を再確認する。 ⇒原因製剤を確認し輸血部に送る。

日本では使えませんけれども、そういった不適合輸血をした時に海外で注目を浴びているのが、エクリズマブというPNH（発作性夜間血色素尿症）の補体を抑える抗体医薬、これで効果があったという報告がなされています。あるいはそれ以外にエクリズマブは、遅発性の溶血性副作用にも効果があるという風なことが出ています。ただ日本では保険が認められていないのと、こういう風なものには症例が出ないし、先ほどの二重盲検とか意識してできないので本当に効果が有るのか無いのかはわかりませんが、万一、ABO不適合輸血があつて溶血が強いかであればこういうことも、保険もちろんはねられますけれども、ちょっと知識として知って頂いていたら良いのではないかと思います

日本赤十字社  
Red Cross Society of Japan

### Successful use of eculizumab for treatment of an acute hemolytic reaction after ABO-incompatible red blood cell transfusion

*Christof Weinstock,<sup>1</sup> Robert Möhle,<sup>2</sup> Christiane Dorn,<sup>2</sup> Katja Weisel,<sup>2</sup> Britta Höchsmann,<sup>1</sup> Hubert Schrezenmeier,<sup>1\*</sup> and Lothar Kanz<sup>2\*</sup>*

**BACKGROUND:** Transfusion of ABO major-incompatible red blood cells (RBCs) can activate the complement system and can cause severe and even lethal acute hemolytic reactions. The activation of the complement system with formation of C3a and C5a (anaphylatoxins) and the release of hemoglobin from the lysed RBCs are thought to mediate clinical signs like fever, hypotension, pain, and acute renal failure. Therapeutic inhibition of the complement cascade in case of ABO-incompatible RBC transfusion would be desirable to ameliorate the signs and symptoms and to improve the outcome of the reaction.

**STUDY DESIGN AND METHODS:** A patient with blood group B was erroneously transfused with a unit of group A<sub>1</sub> RBCs. Within 1 hour after transfusion she received eculizumab, a monoclonal antibody that binds to the complement component C5 and blocks its cleavage. Clinical and immunohematologic observations are reported here.

**RESULTS:** Hemoglobinemia and hemoglobinuria were present for several hours after transfusion, but she developed no hypotension, no renal failure, and no disseminated intravascular coagulation. As shown by flow cytometry, group A<sub>1</sub> cells survived in the peripheral blood for more than 75 days. No immunoglobulin G was detectable by column agglutination technique on these cells.

**CONCLUSION:** A low isoaugmentin titer and blood group A<sub>1</sub> of the erroneously transfused cells most likely were the reason for the absence of clinical signs during and immediately after the ABO-incompatible transfusion. In the further course, eculizumab successfully protected the incompatible RBCs from hemolysis for several weeks.

**TRANSFUSION** 2015;55:605-610.

次に、発熱性の副作用ですけれども、発熱というのは38℃以上、あるいは輸血前よりも1℃以上体温が上がって感染を伴う時にそう言いますけれども、これよく注意しないといけないのは、発熱反応は他にも急性の溶血反応、あるいは細菌汚染これで発熱が出てきますから十分鑑別してあげないと急変する場合がありますので要注意かと思えます。原因としてはここにありますように、患者血液中の抗体と輸血製剤中の抗原、免疫反応の関与が考えられています。

日本赤十字社  
Red Cross Society of Japan

### 溶血性副作用とeculizumab

- Eculizumab salvage therapy for delayed hemolysis transfusion reaction in sickle cell disease patients.**  
 Dumas G, Habibi A, Onimus T, Merle JC, Razazi K, Mekontso Dessap A, Galactéros F, Michel M, Frémeaux Bacchi V, Noizat Pirenne F, et al.  
 Blood. 2016 Feb 25; 127(8):1062-4. Epub 2016 Jan 12.
- Life-threatening delayed hyperhemolytic transfusion reaction in a patient with sickle cell disease: effective treatment with eculizumab followed by rituximab.**  
 Boonyasampant M, Weitz IC, Kay B, Boonchalermvichian C, Lieberman HA, Shulman IA.  
 Transfusion. 2015 Oct; 55(10):2398-403. Epub 2015 May 18.
- Eculizumab inhibits hemolysis in a model of ABO-incompatible red blood cell transfusion.**  
 Fata CR, Gehrie EA, Young PP.  
 Transfusion. 2015 Jul; 55(7):1823-4.

17

それでは、アレルギー反応ですけれども、ここにありますように軽症であれば蕁麻疹とかそういうので済むんですけれども、重症になりますとショックとか色々なってきますから要注意になるかと思えます。

日本赤十字社  
Red Cross Society of Japan

### 発熱性非溶血性輸血副作用 (FNHTR)

Febrile non hemolytic transfusion reaction

■ 38℃以上または、輸血前より1℃以上の体温上昇

■ 悪寒・戦慄

頭痛・吐き気を伴う場合もある

🕒 輸血中または輸血後数時間経過して出現 (急性溶血副作用・細菌感染症を認めない場合)

#### FNHTRの原因

患者血液中の抗体（白血球抗体、血小板抗体など）と、輸血製剤中の抗原（リンパ球、顆粒球、血小板などの表面抗原）との反応

輸血副作用対応ガイド (ver.1.0)

日本赤十字社  
Red Cross Society of Japan

### アレルギー反応

Allergic reaction

- 軽症アレルギー反応**  
**皮膚粘膜症状のみを呈するアレルギー反応**

掻痒感を伴う蕁麻疹様発疹、蕁麻疹  
 局所性の血管性浮腫 等

🕒 輸血中または輸血後4時間以内に発症
- 重症アレルギー反応**  
**アナフィラキシー**

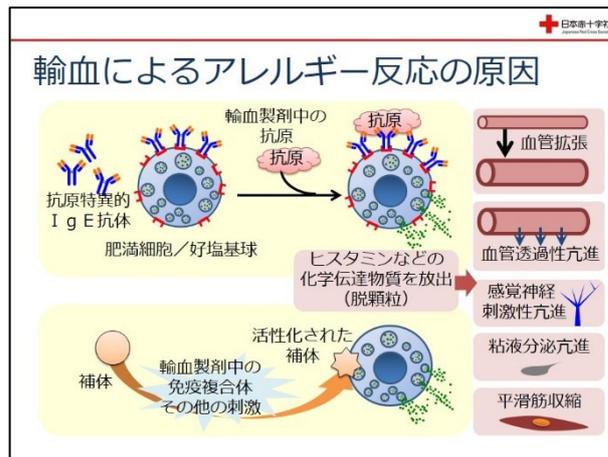
皮膚粘膜症状 + 呼吸器・心血管系症状

🕒 輸血中または輸血直後に発症

アナフィラキシー  
全身に発疹 / 呼吸困難

輸血副作用対応ガイド (ver.1.0)

アレルギーの機序はこういう風に抗原特異的抗体がもしあれば、それが肥満細胞、好塩基球にくっついて、それらの細胞が活性化してヒスタミンとかそういうのを放出し続ける。これは抗原特異的になりますけれども、こっちの方の特異的ではないやつ、なんでもいからこういった肥満細胞、好塩基球を活性化するものによってそういった副作用が起こることがあります。肥満細胞や好塩基球が関与しているのであればトリプターゼが上がってきますので日赤の方では輸血前後の検体が取れるのであれば、それを測っているかと思えます。



そのアレルギー反応をよく起こす人はよく起こすので、予防投与とか色々ありますけれどもよく言われるのが抗ヒスタミン剤。これに関しては事前投与、実際文献的に見ますと効果はなさそう。ただ軽症例では有効であるという風なこと、あるいはステロイドを使われる方も多いかと思えますけれども、それについては明確なエビデンスがないようで、起ってからでもいいような、重篤でなければと思えます。重症の場合は、皆さんもちろんご存知のように洗浄赤血球、洗浄血小板の適用になりますのでやって頂いたらいいと思えます。

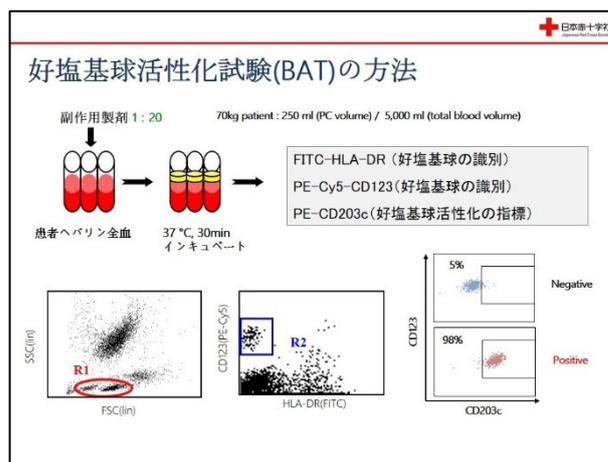
### アレルギー反応の予防

- 1) 抗ヒスタミン剤の事前投与に効果はないが、軽症例に対する治療には有効である。
- 2) 重症アレルギー反応が連続する場合  
赤血球製剤→洗浄赤血球  
血小板製剤→血漿部分の洗浄
- 3) IgA欠損、ハプトグロビン欠損患者へのFFPの輸血  
→血液センターに事前に相談

輸血副作用対応ガイド (Ver. 1.0)  
輸血製剤反応ガイド (Ver. 1.0)  
わかりやすいベッドサイドの輸血ガイド (日本輸血・細胞治療学会)

あと特殊な例として、血漿タンパクに対する欠損患者さんが抗体を作っている場合。例えば、IgA 欠損、ハプトグロビン欠損患者の場合は、一部のブロックセンターでそういった IgA のない FFP、あるいはハプトグロビンのない FFP を保管していますので、是非ともそういう患者さんが出られた時には、血液センターに相談して頂けたら良いと思えます。

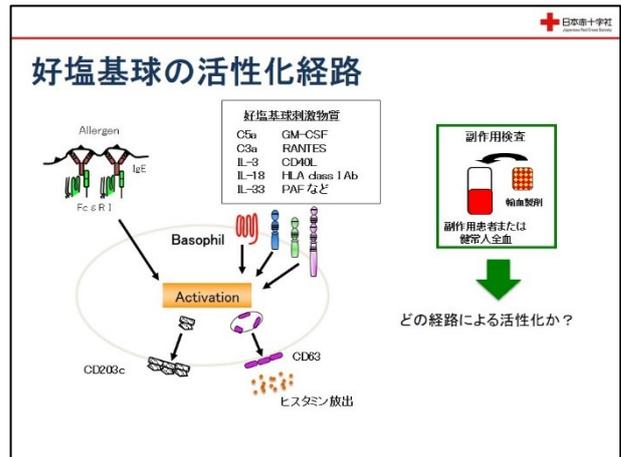
これはハンドアウトの方にはありませんが、近畿ブロックの平山副所長らが精力的にやっている好塩基球活性化試験をちょっと紹介させていただきます。



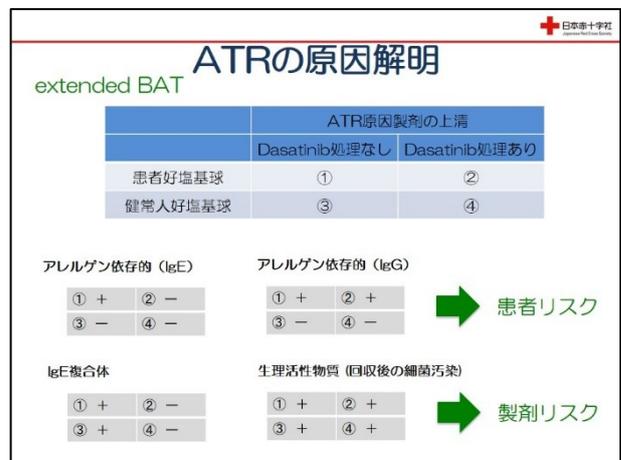
これはトリプターゼが上がって重症なアナフィラキシーの反応があった場合を対象に行っていますけれども、要は好塩基球を識別するために HLA の DR これ好塩基球には出ていません。CD123 は好塩基球に出ています。患者の血漿と混ぜてこの好塩基球の活性化が起こるかというのをフローサイトで見えています。ですから取ってくる分画は、HLA の DR が陰性のところで、CD123 陽性の分画ということになります。

好塩基球の活性化マーカーである CD203c ということを見て、陰性や陽性ということでこれは好塩基球の活性化が起こっていない、これは起こっているということで、大体 50kg の患者さん対象にして血球と血漿大体 20 対 1 になるような形で、体の中で起こることを想定してやっています。

これで何が分かってくるかと言いますと、先ほどの IgE を介して好塩基球の活性化が起こっているのか、あるいはここにありますように IL3 とか他の物質で好塩基球の活性化が起こっているのか、これが分かってくる。どういう風に識別するかと言いますと、ダサニチブという IgE の下の経路を抑える抗体があります。それを使って一緒に混ぜてダサニチブで活性化が起こらない、起こる。起こらないということは、IgE を介する経路で好塩基球の活性化が起こっているという風になります。



ダサニチブを入れても入れなくても活性化が起きるのであれば、こっちの経路という風なことで、これを何に利用するかと言うと、対象健康人の好塩基球にして、例えば健康人では起こらない、患者さんだけが起きると言ったら患者さんの方がそういうふうな原因があるでしょうということになります。逆に、健康人で起こりダサニチブでは起こらないとなってきたら、先ほどの特異的な IgE の介する経路になってきますので、そのドナーさんの方にリスクがあるということになります。もちろん、どちらも洗浄で使えますけど、こちらの製剤リスクの場合は、ドナーさんの血液がその患者さんの方に行かないようにすれば対応できますので、特に HLA 適合血小板で起こってきたら、ドナープールが少ないので何回も同じ人の血液が入る可能性があるかと思えます。製剤の方にリスクがないということであれば問題ないという形になります。製剤のリスクが有るのであれば、その患者さんがいる病院には行かないように大阪の方では対応させて頂いているということです。



TRALI に関しましては、皆さんご存知のとおり 6 時間以内。重篤な場合は血圧低下起こすこともありますし、熱が出る場合もあります。

ここに診断基準がありますけれども、要はこれらの危険因子も覚えて頂いたらいいかと思えます。多発外傷とか心臓の手術で心肺バイパスやっているやつはそれ自身で ARDS のリスクになりますので、いわゆる possible TRALI という名称になります。

その判定のために胸部 X 線。輸血前と輸血後が診断に要りますので、呼吸困難が出てきて TRALI が疑われる事例はお願いしたいと思えます。TACO 循環過負荷の方の副作用の鑑別に、もし CVP とか測れるのであれば、その情報も頂けたらいいかと思えます。

皆さんご存知のメカニズムは白血球抗体が原因でというのと、血液製剤の生理活性物質が関与して毛細血管の透過性が更新して肺に液が漏れていくことになるかと思えます。

治療に関しては、TRALI は輸血直後にも呼吸困難出てきたら止めて頂いて ARDS に準じた治療を行うと書いてありますけれども、ARDS の有効な治療法は今のところありません。やることは対症療法で、酸素投与あるいは人工呼吸器、あるいはまだエビデンスはわかりませんがステロイドという形になります。最近になってこの ARDS にメセンカイマルステムセル (MSC) が効くのではないかという、移植後の GVHD に使われていますステムセルとは違う会社のベンチャー企業が、この ARDS と脳梗塞に MSC の治験を

+ 日本赤十字社

## TRALIとpossible TRALIの診断基準

**TRALIの診断基準**

- a. 急性肺障害 (ALI)
  - i. 急激な発症
  - ii. 低酸素血症
  - iii. 胸部X線で両側肺浸潤影
  - iv. 循環過負荷を認めない
- b. 輸血以前に急性肺障害を認めない 発症時      回復時
- c. 輸血中もしくは輸血後6時間以内に発症
- d. 時間的に関係のある輸血以外の急性肺障害の**危険因子がない**

**急性肺障害の危険因子**

**直接的肺障害**  
誤嚥、肺炎、有害物吸入、肺挫傷、溺水

**間接的肺障害**  
重症敗血症、ショック、多発性外傷、熱傷、急性肺炎、心肺バイパス、薬物過剰投与

↓

**「危険因子が存在する」**

**possible TRALI**

輸血情報1304-135

+ 日本赤十字社

## TRALI診断の診察・検査項目

胸部X線

胸部聴診

中心静脈圧 (CVP)

バイタルサイン

血液ガス (動脈血酸素分圧)、酸素飽和度



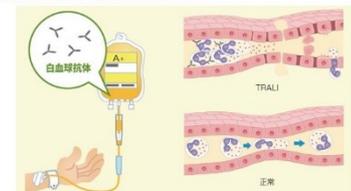
胸部X線撮影をお願いします

輸血情報1304-135

+ 日本赤十字社

## TRALIの原因

1. 血液製剤中の白血球抗体 (HLA抗体、好中球抗体) と患者白血球との抗原抗体反応により、好中球の凝集と肺の毛細血管の透過亢進が起こる



2. 血液製剤中の活性脂質などの生理活性物質や、患者側の素因 (敗血症、肝疾患、アルコール中毒など) が関与し、肺の毛細血管の透過亢進が起こる

輸血情報1304-135、輸血副作用対応ガイド (ver.1.0)

+ 日本赤十字社

## TRALIの治療

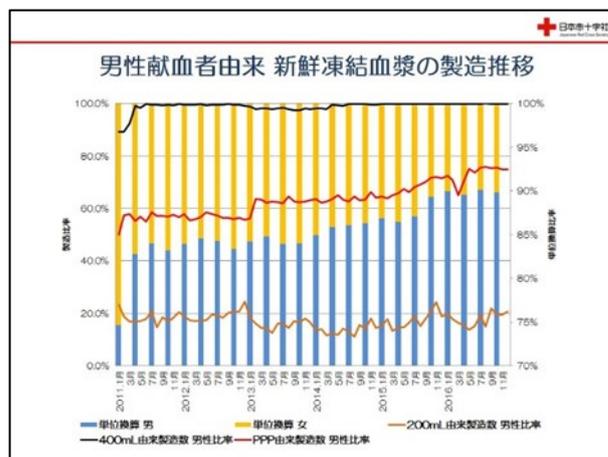
輸血開始後に急激な障害があらわれた場合には、直ちに輸血を中止 (ラインは確保) して ARDS (急性呼吸窮迫症候群) に準じた治療を行う

- ◆呼吸管理 → 酸素療法  
人工呼吸器の使用が必要となる症例もある
- ◆薬物治療 → 副腎皮質ステロイド剤  
成人ではメチルプレドニゾン (1 ~ 2mg/kg/day 相当) の使用を提案  
ただし、エビデンスレベルは低い

※現時点でARDS全般の死亡率を改善するような治療薬物は存在しない  
輸血副反応ガイド (Ver.1.0)、ARDS診療ガイドライン2016

するようなこと言っていますので、効果があれば重症の TRALI には、この MSC を使える可能性があります。でも値段はご存知のように移植後の GVHD はすごく高いですから、1 症例 1,000 万以上かかりますから、何回か入れなくてはいけないので、1 回で済むのかどうかわかりませんがこういう風な治療法があります。あと動物実験では TRALI というのは IL10 が下がっていて、要は IL10 のノックアウトマウスでは容易に TRALI のモデルを作れるので、そちらの方から今度はアプローチ IL10 をミックスするような物質を注射してやってみようかという研究成果も、今後期待できるのではないかと思います。

もちろん対策が一番大事で TRALI は、白血球抗体が原因ということで日赤の方では 2011 年から 400cc 由来のものは、FFP は男性由来で作っている。特殊な AB 型の Rh マイナスとかいう場合に、なかなか見つかりませんのでそういう場合を除いてほぼ 100%。そして FFP の 480 についても努力して男性由来の比率を上げている。それに反して、200cc は女性の献血者が多いので、FFP の 120cc の方は 2 割前後でしかないですけど、こういうことで最近 TRALI の発症頻度は減ってきています。



一方、よく鑑別の対象となります TACO ですけれども、同じような症状が出て X 線も両側肺浸潤影が特徴になります。ただここにありますように、BNP が測れるようになってきて、それが鑑別の補助にはなっています。

### 輸血関連循環過負荷(TACO)

Transfusion associated circulatory overload

基本的には輸血に伴って起こる循環過負荷のための心不全であり、呼吸困難を伴う

診断項目 (4項目で診断)

- 急性呼吸不全
- 頻脈
- 血圧上昇
- 胸部X線上の急性肺水腫の悪化
- 水分バランスの超過

BNP: 脳性Na利尿ポリペプチド (brain natriuretic polypeptide) の上昇はTACOの診断の補助となる

⌚ 輸血後6時間以内に発症することが多い

輸血副反応ガイド (ver.1.0)

これも輸血量がたくさん、先ほどマッシュブランスフュージョン (大量輸血) の話がありましたけれども、輸血速度や輸血量の多さで起こっていくと考えられています。特に TACO にも危険因子というのがありまして、心不全がある人、あるいは腎障害のある人、低アルブミン血症のある人、心臓が弱いと思われる高齢者、あるいは低体重の人、すぐオーバーロードになるような人、こういった人は危険因子と考えられて本来は多分 possible TACO になるかと思えます。

### 輸血関連循環過負荷(TACO)と輸血量・輸血速度

輸血量の多さ → 輸血速度の速さ → 1単位のRBC投与や遅い速度での輸血でもTACO症例が報告されている

輸血前に心機能や腎機能の低下が疑われる患者では、輸血量・輸血速度に注意し、輸血中の十分な観察が重要

TACOの危険因子

- ①心機能障害 (抗がん剤による心毒性、慢性貧血等)
- ②腎機能障害
- ③低アルブミン血症
- ④輸血前からの循環過負荷 (輸血・輸液過剰)
- ⑤高齢者 (特に70歳以上)
- ⑥低体重患者

輸血副反応ガイド (Ver.1.0), 輸血情報1602-146

ただそういう命名はインターナショナルには使われてないので、日赤の方では心原性肺水腫という形にしています。TACO としてしまったら、ここにありますようにむちゃくちゃ早く入れたのではないかと、たくさん入れたのではないかと、後

たくさん入れたのではないかと、後

で言いますけれども、患者の被害救済の時に医療機関の責任と言われる場合があります。なので、こういったことが起こしやすい人には、TACO の病名で返さないように日赤の方ではしています。

これが鑑別になりますけれども、また見て頂けたらいいかと思えます。

典型的なTRALIとTACOの特徴		
	TRALI	TACO
体温	上昇することあり	変化なし
血圧	低下	上昇
呼吸器症状	急性呼吸不全	急性呼吸不全
頸静脈	変化なし	怒張
聴診	ラ音	ラ音、心音でS3(+ )のこともあり
胸部 X 線	両側びまん性浸潤影	両側びまん性浸潤影
Ejection Fraction	正常もしくは低下	低下
肺動脈楔入圧	18mmHg以下	18mmHgを超える
肺水腫液	滲出性	漏出性
水分バランス	正負どちらもありうる	正
利尿剤の効果	あまりない	有効
白血球数	一過性の減少	変化なし
B N P	< 200pg/mL	> 1200pg/mL
白血球抗体	ドナーの白血球抗体陽性でドナー、レシipient間のクロスマッチ陽性	ドナーの白血球抗体の存在は問われないが、陽性の場合にはTACOと診断されていてもTRALIの可能性もある

輸血副反応ガイド (ver.1.0)

これは推移ですけれども、TRALI 一番多かったのが2009年の24例。あと年間5例前後まで下がってきます。

一方、2012年の4月からTACOを輸血副作用で評価しだしましたので、TACOの症例は、20数例から2017年は47例、いわゆる possible TACO、あるいは心原性肺水腫と思われるのは同じくらいあって、こっちの方が多くなっていますので、先ほど言いました高齢者の人とか心不全あるいは特に抗がん剤を使って、心毒性のある抗がん剤を使っている人、あるいは腎不全で透析している人そういった方、あるいは低体重の人には要注意で輸血をして頂く必要があるかと思えます。



感染症になります。2017年度はこれだけの報告件数がありましたけれども、確定されたのはB型肝炎1例、細菌汚染3例、E型肝炎4例の8例です。



これが細菌感染の3例ですけれども、1例がE-coliで死亡例が出ています。他は回復していますけれども後遺症を追ったクレブシエラなど1例あります。

B型肝炎については個別NATのウィンドウの可能性が一番高く、遡及調査で今回NATで陽性になったために見たら、前回個別NAT陰性なんですけど、今回陽性になったB型肝炎ウイルスの遺伝子配列と患者さんのB型肝炎ウイルスの遺伝子配列を比べて、多分ウィンドウ期の可能性という形になると思います。

E型肝炎に関しましても4例報告されています。

日本赤十字社

### 症例概要(献血血液の検体等に病原体等が検出され、輸血による感染と特定された症例) - 2017年 -

輸血情報1807-161

●自発報告: 輸血による細菌感染の疑いとして医療機関から報告された症例

症例No.	原疾患	献血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	症状	発症時期(採血後)	輸血後の検査結果		転帰
							患者血液	輸血用血液製剤	
1	骨髄異形成症候群の転化	Ir-PC-LR (2017.3)	80代	男	悪寒発熱、発熱、嘔吐、血圧変動、腰痛和尿量低下	5時間	Lactococcus garvieae	Lactococcus garvieae	軽快
2*	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR (2017.7)	10歳未満	女	腹痛、嘔吐、顔面蒼白、発熱、頻尿、腰痛和尿量低下	20分	Escherichia coli	Escherichia coli	死亡
3	急性骨髄性白血病	Ir-PC-HA-LR (2017.12)	30代	女	腹痛、嘔吐、腰痛和尿量低下、発熱、血圧低下	30分	Klebsiella pneumoniae	Klebsiella pneumoniae	回復したが後遺症あり

\*1 症例観察を輸血情報1712:156(血小形製剤による細菌感染にご注意ください)に掲載しています。

●献血後情報: 献血血液のスクリーニング検査の陽転化情報に基づく遡及調査より明らかになった症例

症例No.	原疾患	献血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前		輸血後		ALT		転帰
					検査項目	検査結果	陽転項目	陽転結果	陽転からの期間	陽転からの期間	
1	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR (2017.5)*	70代	男	HBV-DNA HBs抗原 HBe抗原 HBe抗体	陰性	HBV-DNA	6週	*3	*3	未観察

\*2 当該製剤はHBV-DNA陰性。2017年6月の献血時にHBV-DNA陽性 \*3 ALTの上昇がない、または比較データがない

日本赤十字社

### HEV

●自発報告: 輸血によるウイルス感染の疑いとして医療機関から報告された症例

症例No.	原疾患	献血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前		輸血後		ALT		転帰
					検査項目	検査結果	陽転項目	陽転結果	陽転からの期間	陽転からの期間	
1	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR (2015.10)	60代	男	HEV-RNA	陰性	HEV-RNA IgA-HEV抗体	2週 6週	341	6週	回復
2	急性骨髄性白血病	Ir-PC-LR (2017.1)	60代	女	HEV-RNA	陰性	HEV-RNA	15週	589	27週	回復
3*	多発性骨髄腫	Ir-RBC-LR (2017.7)	80代	女	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体	陰性	HEV-RNA IgM-HEV抗体 IgG-HEV抗体	12週 13週 13週	679	11週	死亡

\*4 症例観察を輸血情報1803-158(「E型肝炎ウイルス(HEV)感染について」)に掲載しています。

●献血後情報: 自発報告症例No.2に基づく遡及調査により、同一献血者の前回献血由来の輸血用血液製剤を供給した医療機関から報告された症例

症例No.	原疾患	献血用血液製剤(採血年月)	年齢	性別	輸血前		輸血後		ALT		転帰
					検査項目	検査結果	陽転項目	陽転結果	陽転からの期間	陽転からの期間	
1	骨髄異形成症候群	Ir-PC-LR (2016.12)	70代	女	なし	なし	HEV-RNA IgG-HEV抗体	27週	36	19週	回復

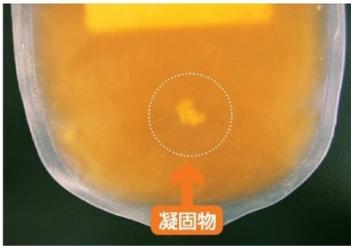
輸血情報1807-161

細菌汚染が最近話題になっていますので、とりあえずは輸血する前に医療機関での外観チェックを行ってください。これは、実験的に黄色ブドウ球菌を中に摂取して見たものですが、こういう風に黄色ブドウ球菌の場合は凝集塊とか認めたりする場合がありますので、必ず現場では輸血する前にチェックして頂いたらいいかと思います。

日本赤十字社

### 血小板製剤の外観確認 - 凝固物

凝固など外観上に異常を認めた場合は使用しないでください。



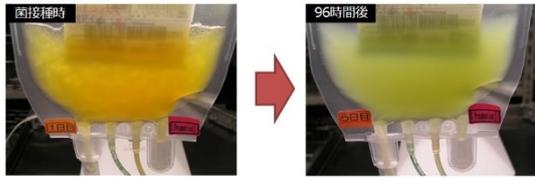
血小板製剤の黄色ブドウ球菌による凝固物  
- 臨床分離株を用いた添加実験 -

あるいは肺炎レンサ球菌ですが、試験的に摂取してみますと緑っぽくなって色調変化をきたす事例もありますので、凝集塊以外に色調をチェックして頂く必要があるかと思えます。

日本赤十字社

### 血小板製剤の外観確認 - 色調

混入した細菌の増殖により色調が変化することがありますので外観上に異常を認めた場合は使用しないでください。



新鮮な血小板製剤に肺炎レンサ球菌 (*Streptococcus pneumoniae*) を0.1個/mL接種した実験結果

72時間後に黄緑色へと変化し、菌量は10<sup>6</sup>個/mLに達した。96時間後には緑色へと変化し、スワーリングも消失した。

後はスワリングの有る、無し。スワリングが無かったら輸血効果少ないですので、無理に入れる必要はなく、日赤の職員に見て頂くことが良いかと思いません。

これは今問題にはなっていませんけれども、エルシニア菌で起こった場合、こういう風に赤血球製剤も真っ黒になりますから、赤血球製剤も外観をよく見て頂いたら良いかと思えます。

細菌汚染でどういう場合細菌汚染を疑うかと言うと、これ BaCon study、アメリカの基準ですけれども、発熱 39℃以上、あるいは輸血前の体温に比べて 2℃以上の上昇、あるいは血圧がプラスマイナス 30、特にマイナス 30 になった場合はエンドトキシンショックなども考えられますので、早急に対応が必要で利尿をつけて頂いて、腎不全にならないように。それと DIC 多臓器不全それを頑張る必要があります。

これが E 型肝炎の事例になりますけれども、ジビエということで、鹿とか猪。そういうのを食べると、生焼けはリスクが高くて年々医療機関へ、この E 型肝炎の届出数が多くなっています。

+ 日本赤十字社

### 血小板製剤の外観確認－スワリングの有無

スワリングとは、血小板製剤を蛍光灯等にかざしながらゆっくりと攪拌したとき、品質が確保された血小板製剤では渦巻き状のパターンがみられる現象のこと。



○ スワリングあり      ✕ スワリングなし

+ 日本赤十字社

### 赤血球製剤の外観確認－変色

溶血や凝固、変色など外観上に異常を認めた場合は使用しないでください。

● 菌を接種した実験 (エルシニア菌)



接種当日                                      接種後21日経過\*

\*セグメント中の赤血球層とバッグ中の血液との色調が異なる場合があります

+ 日本赤十字社

### BaCon Study 症例登録基準 (細菌感染症の診断)

1)	次の症状の内、どれか1つ以上が輸血後4時間以内に起こった場合 ◆ 発熱 (39℃以上、2℃以上の上昇) ◆ 悪寒 ◆ 頻脈 ◆ 収縮期血圧の変化 (30mmHg以上の増加または減少) 参考症状 (必須ではないが、しばしば認められる症状) : 吐気・嘔吐、呼吸困難感、腰痛
2)	患者血液と原因製剤の確保 (同一の菌が検出された場合が確定診断例)



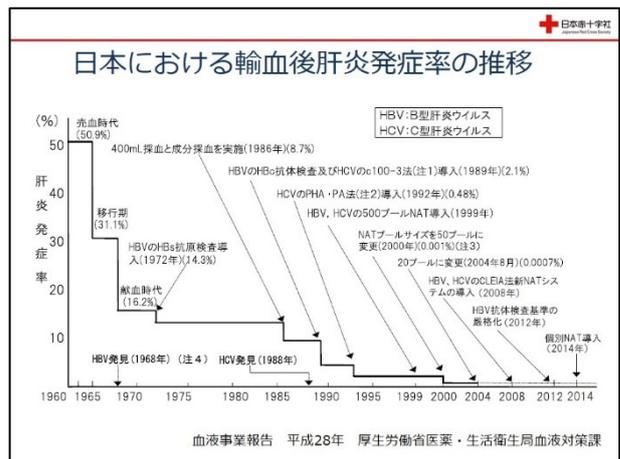
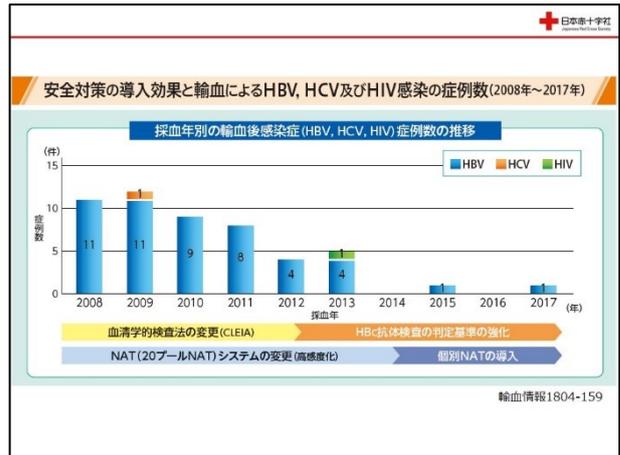
症例の方は、ジェノタイプが1から4まであって、日本の場合は3がメインですけれども、4は北海道にのみあって、4が重症化しやすい。ジェノタイプ3は、ほとんど問題がない。健常人であればA型肝炎と同じように、一過性感染で抗体ができて治ってしまうのですけれども、ジェノタイプ4は劇症化する可能性がありますので、今北海道だけ試験的にNATを導入してやっています。

それ以外に最近問題になってきたのが、臓器移植を受けた患者さんのE型肝炎。免疫不全があるとその人も重症化、慢性化して肝硬変にまで至っている例があるということです。注意が必要になると思います。一応、IgA抗体を測る試薬ができました。

そして保険収載されましたので、そういったE型肝炎、HBVでもHCVでもない、もちろんガイドラインでは輸血後2、3ヶ月後にHBV、HCVをチェックして下さいと書いてありますけど、E型肝炎については記載がありませんので、E型肝炎もそういった場合は考慮して頂く必要があります。E型肝炎の場合は、早期発見するとリバビリン、あるいは免疫抑制剤の減量。そういったことで患者の抗体が出来てきて良くなりますので、そういう面で疑ったらやって頂けたら良いかと思えます。

これは、B型肝炎の個別NATとHBc抗体のカットオフインデックスの変更によってほとんど、個別NAT導入後は2年に1回ぐらいB型肝炎のすり抜け。そしてHCVとHIVに関しては、ほぼもう無いというのが現状になるかと思えます。

それから、時々未熟児で輸血後CMV感染という話がありますけれども、一応感染経路として輸血以外に未熟児の場合ですとお母さんの母乳。それが感染経路になっている場合があります。そして協力していただいた10例を調べてみますと、実に9例でお母さんの母乳の方でCMVが見つかって、塩基配列を見たら一緒だったと。1例は感染経路が分かりませんが、輸血よりむしろそういった未熟児ではCMVに感染したといった場合にはそういうことを疑って頂けたらいいかと思えます。あるいは未熟児という場合には、HTLV-1と同じように母乳を避けて頂くか、もうちょっと数字がたくさんになってくれば行けるのではないかなと思えます。



**新生児(特に低出生体重児)のサイトメガロウイルス感染**  
～原因解明のためにご協力をお願い～

CMV感染に関して日本赤十字社に報告された事例\*

症例1

症例2

症例3

症例4

症例5

症例6

症例7

症例8

症例9

症例10

**Analysis results of suspected TT-CMV cases**

Analyzed results of 10 cases which were provided breast milk

In 9 cases  
CMV from breast milk and patient babies  
viral genome were identical

In 3 cases of the 9 cases, all mothers' plasma tested positive for CMV-IgG-antibody and negative for CMV-IgM-antibody.

In one case  
CMV was not detected from breast milk  
unknown cause

今まで輸血副作用の話をしてきましたが、中には、たまたま輸血をしていただけで原疾患が原因だと思われるような事例もありますので、簡単に紹介だけさせていただきます。

日本赤十字社

### 重篤な有害反応を評価するための起因性レベル

起因性レベル		説明
該当なし	評価不能	起因性評価に関するデータが不十分な場合
0	除外	合理的疑いの余地なく有害反応が別の原因によるものという決定的な証拠がある場合
	可能性なし	有害反応が血液または血液製剤以外の原因によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
1	可能性あり	有害反応が血液または血液製剤によるか、または別の原因によるかを証拠で確定できない場合
2	かなり可能性あり	有害反応が血液または血液製剤によるものであることを証拠が明確に裏付けている場合
3	確定	合理的疑いの余地なく有害反応が血液または血液製剤によるという決定的な証拠がある場合

(欧州血液指令2002/98/EC補足技術文書より)

これは、血小板輸血で腹痛を起こしたという事例です。悪性リンパ腫で化学療法をやっていて、骨髄抑制状態で血小板が下がってきたから輸血した。血圧も低い。それでサクシゾン打下了ら良くなったということなんですけれども、これはうちのMRも悪いですが、化学療法併用薬剤も何も記載してない。大概の場合、胃腸あるいは小腸、大腸にも粘膜障害を来すような抗がん剤が多いです。あるいは腹痛といってもどこが痛いのか聞いていない。骨髄抑制があるというのに血算のデータも聞いてきてない症例です。

もっと詳しくと言っていたら、翌日大量の下血。患者さんはその後亡くなられましたけれども、多分下血がその前から起こっていて、その前駆症状で腹痛を言っていたのではないかと思います。何も血小板輸血でお腹が痛くなったのではなくて、原疾患あるいは血小板が減りすぎたかということが考えられるのではないかと思います。

日本赤十字社

### 輸血副作用症例 PC輸血で腹痛 A病院

原疾患 : 悪性リンパ腫 左記にて化学療法を続行中 66y Male  
 輸血理由 : 骨髄抑制状態 輸血歴 : 4/23 PC, 4/25 PC, 4/27 RCC  
 副作用 : 4/28 PC輸血開始から80分後に腹痛…サクシゾンで徐々に軽快  
 “腹痛訴えあり。BP=78~80mmHg, SpO2=90%”

化学療法を続行中…併用薬剤に関する記載がないままでいいのか？  
 腹痛訴えあり…腹痛といっても、どの部分の痛みを訴えたのか？  
 骨髄抑制あり…程度を知るためなぜ血算成績を情報収集しないのか？

腹痛と報告があった翌日に大量の下血あり…実は末期の患者で1週間後に死亡…副作用ではなく下血の前駆症状に過ぎない

Japanese Red Cross CSJ/A Blood Center

これは赤血球で熱発した事例けれども、43歳の女性。摂食障害で入院ということで記載されていました。輸血後100分後に37℃から40℃になっています。これも面白い事例であって43歳だから拒食症かなあと、摂食障害ですから。要は昭和43年生まれと明治43年生まれを間違っていて98歳の患者さんでした。多分、体も小さい。そういう患者さんに輸血速度を聞いてもらったら3cc/minというスピードで入れているから、おばあちゃんの方が心臓悲鳴を上げて多分発熱したのではないかと考えています。何も輸血で発熱物質云々ではないかと思えます。やはり情報収集、正確に情報を伝えて頂くことが大事かと思えます。

日本赤十字社

### 輸血副作用症例 RCC輸血で熱発 B病院

原疾患 : 慢性心不全, 低蛋白血症, 尿路感染症, 貧血, 外陰部腫瘍(癌)  
 摂食障害にて入院 貧血・低蛋白血症の原因不明 43y Female  
 輸血理由 : 貧血増悪 輸血歴 : H20.11/25,26 RCC, H21.3/25,26 RCC  
 副作用 : 4/9 RCC-LR2輸血開始から100分後に発熱 (36.5→40.7)

一連の処理が終了してから「発生記録」の記載に重大な間違いがあることに気づきました…処理終了時にも間違いに気づいていません…体重記載なし  
 患者年齢 : S43年生まれ→M43年生まれ…98y ex. 輸血速度 3mL/min  
 症状 : 100分後に発熱→120分後に悪寒、130分後に発熱 (40.7℃)

43歳女性が摂食障害…ダイエット等で拒食状態？  
 98歳女性が摂食障害…様々な病気を抱える寝たきりのおばあちゃん？  
 98歳の心臓の悪いおばあちゃんにRCC-LR2を3mL/minで輸血…単なる循環過剰負荷…おばあちゃんの内臓は悲鳴を上げて (HR 83→131)

Japanese Red Cross CSJ/A Blood Center

これも血小板で、今度は咳嗽。添付文書を見て頂いたらわかりますけれども、血小板輸血で咳が出るというような副作用はありません。それで何でかと思ったら、もともとユーイングのサルコーマを切除して、あと化学療法をしています。このユーイングのサルコーマをよく調べたら、肺に微小転移しやすい。そのために術後化学療法とかが必要になります。ということで、多分これは輸血が原因ではなしに、ユーイングのサルコーマが肺に転移して咳を誘発したのではないかと思われました。事実、その後、肺の方に転移があったようなことを聞いています。たまたま血小板を入れた時に咳が出だしてきて副作用として上がってきたのではないかと思われま

あるいはFFPで発熱というのもそうで、肝臓癌で塞栓とか色々していますけれども、留置カテーテルも入っていて、発熱を見た場合、原疾患によるものあるいはカテーテルが入っているのがカテ感染、色んなことが考えられるかと思えます。そういうのをチェックしないといけないんですけれども、これ見て頂いたら白血球が元々こんなに高い。CRPもこれだけある。ということで、やはり輸血ではなしに、どこか感染巣があって時々熱発とかしていたのではないかと思えます。こういった発熱の場合は、カテーテルなどがあつたりしたら感染源がないのかというのを現場で考えて頂く必要があるのではないかと思います。

最後の事例ですが、大量輸血で未知の副作用。これ某大学病院から上がってきた副作用です。10歳の男性の神経線維症。手術後、出血が多かったので大量輸血をしています。会話もしっかりしていたんですけども、輸血途中から閉眼し、ウトウトし始める。バイタル変わらないけれど刺激してないと寝てしまう。ということで、視点も合わない。即刻、赤血球輸血を中止しましたけれども、これよく聞いてみたら、術後疼痛管理のためにモルヒネ入れています。これを使っていて子供の量といたら初回投与では、10ミリ以下に抑えないといけないのに、1時間当たり1ミリですから1日に24ミリ位。そして、ウトウトと眠たくなるというのも当たり前なんです。これを輸血副作用とあげて来られても、多分痛み止めの方のお薬によるものではないかと思えます。ですから、輸血中に起こったから全て輸血後副作用と安易に考えずに、原疾患あるいは他に原因がないかということを考えて頂いたらいいかと思えます。



### 輸血副作用症例 PC輸血で咳嗽 C病院

**原疾患:** Ewing sarcoma 2/10 腫瘍広範囲切除 人工骨頭置換術 21y Female  
**輸血理由:** 化学療法による骨髄抑制 輸血歴: 1/26 RCC, 2/10 RCC  
**副作用:** 4/5 PC輸血開始から15分後に乾性咳嗽が出現し輸血中止

**併用薬剤:** ナイスタチン (抗真菌剤)、ボリミキシン (抗菌剤)  
 ユーイング肉腫は主として若年者の骨に発生する未分化で悪性度の高い腫瘍  
 化学療法 (VCR, ACT, CPA, IFM, ASM等の組み合わせ) の目的の一つに肺  
 などの微小転移に対する治療の早期開始があります  
 (参考) 報告者は整形外科医師です

化学療法による骨髄抑制でPC輸血が必要... 感染予防で抗生物質も投与  
 中... 2か月前の手術以降に肺などに転移し... 輸血のタイミングで咳が出た  
 だけ?

Japanese Red Cross CS&FA  
Blood Center



### 輸血副作用症例 FFP輸血で発熱 D病院

**原疾患:** 肝腫瘍出血、アルコール性肝障害、急性腎不全 69y Male  
**出血性ショックで入院しTAE (肝動脈塞栓療法) 施行**  
**輸血理由:** 凝固因子欠乏 輸血歴: 9日前にRCC 4u, FFP 8u  
**副作用:** 1/14 FFP輸血開始から60分後に発熱 (37.0→38.1℃)

**併用薬剤 (持続):** ドルミカム、イノバン、5%ALB、ハイカリRF、タケブロン、  
 マースレンS、ピオフェルミンR ... 逆流性食道炎合併  
**WBCs=18,000~32,000cells/μL、CRP=6.05~7.83、1/3にTAEを施行し1/16まで  
 ファーストシン投与... 輸血前に微熱 (37.0℃) あり**

記録を見れば感染症合併は明らか... 腫瘍塞栓は発熱“腫瘍熱”の主たる原  
 因の一つ... 中心静脈/腔動脈カテーテルも留置... WBCs、CRPともに高値  
 につき三次救急施設なら実施している善の細菌・真菌培養成績も必要

Japanese Red Cross CS&FA  
Blood Center



### 非溶血性輸血副作用 大量輸血で未知の副作用

**患者:** 10歳、男性  
**原疾患:** 神経線維腫症 広範囲脊椎の後方固定術(整形外科手術)  
**輸血理由:** 術中大量出血(3100mL)術3日後  
**輸血歴:** 術中にあり  
**副作用:** 急に眠気がして視点が合わずぼーっとしている

**主治医の指示でRCC輸血開始、直前内服薬服用嫌がり会話もしっかりできた  
 05分経過⇒バイタル変化ないが、閉眼しウトウトし始める、声をかけると閉眼  
 するも視点が合わずぼーっとしている  
 15分経過⇒バイタル変わらずも刺激しないと入眠する状況、視点合わない、  
 “あつい”と体熱感訴えあり  
 20分経過⇒RCC輸血を中止  
 25分経過⇒入眠している、刺激で覚醒  
 80分経過⇒入眠、刺激覚醒、視点合う**

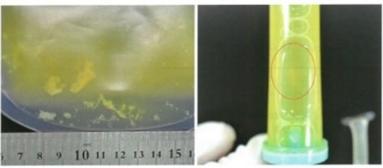
**併用薬剤の記載** 術後: 塩酸モルヒネ1mL/h (1mg) 24時間持続投与開始  
 ★初回投与時は24時間で10mg以下に抑える

これは輸血学会誌にも出たかと思えますけれども、混注ルートをつ三方活栓で併用していた。静脈に入る前にやっていたために、多分カルシウムが入っていたのだと思います。詰まって逆流してきて凝集塊ができています。これを細菌汚染だとかと見誤らないように注意して頂いたら良いかと思えます。これは、ルートを別々に確保して頂くというのが基本的になります。

日本赤十字社  
Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 43, No. 4 (6314) : 509-560, 2017

Picture in Transfusion Medicine & Cell Therapy

中心静脈カテーテルから輸血中に、逆流のため薬物が混入して生じた血小板製剤の凝集塊



伊達 美子<sup>1)</sup> 見山 晋一<sup>2)</sup> 岡村さやか<sup>1)</sup> 栗本原修治<sup>1)</sup> 依伯 昌与<sup>2)</sup>  
矢藤 久美<sup>2)</sup>

1) 松江市赤十字病院検査部  
2) 日本赤十字社中国ブロック血液センター

53

輸血が終わったら、終了してどうですかと聞いた後、色んなことをして頂きます。先ほど言いましたように、呼吸困難とか輸血終了後に起こってくるような副作用もありますので、十分注意して頂く。

日本赤十字社

### 輸血終了時



輸血終了です気分はどうですか？

**終了時に観察**

**再確認項目**

患者名  
血液型  
血液製剤の製造番号  
(ロット番号)

「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)平成26年11月、輸血副反応ガイド(ver.1.0)

それと終了後も継続的に経過観察をして頂く。特に、呼吸困難あるいは細菌感染というのは、その後に起こってくる可能性がありますので、使用済みのバッグをできたら輸血部門に清潔にして返して頂く。

日本赤十字社

### 輸血後

**終了後も継続的に観察**

TRALI、細菌感染症に注意

使用済バッグの冷蔵保存

使用済みバッグを輸血部門(検査部門)に返却

記録の保管

使用記録を使用日から少なくとも20年間保管



「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)平成26年11月

ガイドラインではこういう風に、例えば曜日別で月曜日輸血したやつを袋にとっておく。そして、次の月曜日まで保管しておく。数日間、冷蔵保存しておくのが望まれると書いてあります。

日本赤十字社

### 医療機関の安全対策

厚生労働省通知「血液製剤等に係る適及調査ガイドライン」より

#### 使用済みバッグの冷蔵保存

医療機関においては、輸血に使用した全ての「使用済みバッグ」に残存している製剤をバッグごと、清潔に冷蔵保存しておくことが望まれる(冷凍は不可)。



たとえば、

- ・ビニール袋に入れる
- ・セグメントシールを貼付
- ・患者イニシャルと日付を記載

たとえば、曜日で管理



あるいはそれで入院が長引いたりした場合には、生物由来製品感染被害等救済制度、副作用被害救済制度そういうのがありますので、これを活用して頂ければと思います。

安全な輸血医療のために、医療機関、日赤、国が三位一体で、今後も進めていく必要があるかと思えます。以上です。

どうもありがとうございました。