

令和5年度 赤十字血液シンポジウム

《中四国ブロック》

日 時：令和6年1月20日(土)
13:00～16:10

会 場：かがわ国際会議場
(高松市サンポート2-1タワー棟6階)

開催形式：ハイブリッド（参集＋Web）

主催：日本赤十字社中四国ブロック血液センター

共催：山口県赤十字血液センター

日本輸血・細胞治療学会中国四国支部

後援：日本医師会 日本病院薬剤師会 日本看護協会

日本臨床衛生検査技師会 日本輸血・細胞治療学会

令和5年度赤十字血液シンポジウム

開催日：令和6年1月20日（土）

開催方法：ハイブリッド方式（参集+Web）

会場：かがわ国際会議場

テーマ「輸血療法トピックス」

13:00～13:05

開会挨拶 小林正夫（日本赤十字社中四国ブロック血液センター 所長）

第1部 座長：横畑和紀（山口県赤十字血液センター 所長）

13:05～13:45

講演1：救急領域における緊急輸血の実際

演者：齋藤伸行（日本医科大学千葉北総病院救命救急センター）

13:45～14:25

講演2：産科領域での輸血療法

演者：向井百合香（広島大学病院 産科婦人科）

14:25～14:45 休憩

第2部 座長：小林正夫（日本赤十字社中四国ブロック血液センター 所長）

14:45～15:25

講演3：心臓血管外科手術の進歩と輸血

演者：吉鷹秀範（心臓病センター榊原病院 名誉副院長）

15:25～16:05

講演4：血液疾患診療、血液治療の現況から今後の輸血需要を考える

演者：上田恭典（倉敷中央病院 副院長）

16:05～16:10

閉会挨拶 横畑和紀（山口県赤十字血液センター 所長）

救急領域における緊急輸血の実際

日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター

齋藤 伸行

救命救急領域において「出血」は、大きな治療課題である。救急外来（もしくは病院前）で診療を開始し、診断、治療、重症度評価も同時に推定していくため、待機手術での出血対応とは根本的に異なっている。特に、活動性出血では血中ヘモグロビン（Hb）値だけでは、出血量や重症度を判定することはできない。さらに、治療のため輸液も行っていくため、血液はさらに希釈されることとなり、止血の進行度合いと輸液・輸血などの治療による影響の見極めが必要となる。大量出血の代表的な原因としては、外傷、血管破裂（大動脈瘤等）、消化管出血、産科出血が挙げられる。この中でも外傷の頻度が最も多く、また出血源も多岐にわたることから、治療が難渋することがしばしばある。近年は血管内治療などの止血方法の進歩により、迅速かつ局所的な止血が可能となってきた。しかしながら、複数部位から出血をきたす多発外傷では、直接の組織損傷と出血性ショックにより組織低灌流により全身性血管内皮障害が引き起こされ、さらに凝固因子欠乏・消費（外傷関連因子）と血液希釈、低体温、アシドーシス（蘇生関連因子）が加わることで外傷性凝固障害へ進展することから先手先手の治療が重要となる。外傷性凝固障害に進行してしまった外傷患者に対しては、迅速かつ可及的な止血術とそれに並行した、止血のための蘇生・輸血療法が必要となる。この治療戦略が、Damage control resuscitation（DCR）である。DCRの中核は、止血に重点を置いた蘇生（hemostatic resuscitation）であり、事前に設定した輸血製剤比率で新鮮凍結血漿を先制的に投与する大量輸血プロトコール（MTP：Massive transfusion protocol）を用いた輸血療法が用いられる。通常MTPの定義は、「大量出血を呈している患者、もしくは出血が進行し高度となる可能性が高い患者に対して、事前に設定した輸血製剤セット（輸血製剤量と比率）を先制的に使用し救命を図るための輸血の手順」とされる。広義では、輸血製剤比率を合わせた輸血療法ともいえるが、それだけでは継続した運用は困難であり、診療部門と輸血部門の共通認識が必要である。DCRでは、MTPとともに止血補助のためトラネキサム酸やカルシウムを投与すること必須であり、さらに、止血で最も重要と考えられる血清フィブリノゲン値を少なくとも150mg/dl以上を効率的に維持するためクリオプレシピテートやフィブリノゲン製剤を用いる必要がある。なお、外傷以外の原因による大量出血の患者については、MTPが有効とするエビデンスは少ないことから、その適応については吟味しなければならない。MTPを実施する場合、新鮮凍結血漿の大量投与による急性肺

障害やボリューム過多などの有害事象が引き起こされる懸念もあることから、止血術の進行と循環動態をモニタリングし、中止するタイミングを常に考えておかなければならない。昨今では、凝固障害の評価にトロンボエラストグラフィ（TEG）または回転トロンボエラストメトリ（ROTEM）のような血液粘弾性試験を用いることで、必要となる血液製剤量を推定することも行われており、Patient Blood Managementに基づいた輸血療法の実現も可能となってきている。

本邦においてもMTPは標準治療としての認識されてきている。実際のMTPでは、血液型判明前のO型血オーダーに始まり、血液型判定、輸血製剤の運搬と確認、急速投与を連続して実施するため、輸血部門（他、検査部門）との適切なコミュニケーションがなければ安全な運用できない。特に夜間で人員が限られる中でMTPが発動された場合は、止血の治療方針を含めてスタッフ間で共有することが重要である。MTPの発動が限られた施設においては、定期的なシミュレーションを行うことで、連携を確認することをお勧めする。また、緊急輸血の結果や課題を共有するための多職種カンファランスも診療の質を高めるためと共同で取り組むことが望まれる。

産科領域での輸血療法

広島大学病院 産科婦人科
向井 百合香

産科領域では分娩時あるいは分娩後に大量出血を生じる危険性がある。出血量が多く、バイタルサインに異常が生じた際に「産科危機的出血」といい、輸血療法を含めた集学的治療を要する。産科領域での輸血療法のトピックスとしては2021年に産科危機的出血に対する後天性フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲン製剤の保険適用が認められたことや、2022年の暫定版産科DICスコアの発表があげられる。

分娩時あるいは分娩後に大量出血を生じる代表的疾患には前置胎盤、常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、子宮破裂、癒着胎盤、産道損傷などがある。これらの疾患では、短時間に大量に出血することがあり、急速に全身状態の悪化を招きやすく、容易にDICを併発する。産科危機的出血の際は輸液と赤血球輸血のみの対応では希釈性の凝固因子低下を招き、DICに伴う出血傾向を助長する。

産科疾患の特殊性を考慮した上で1985年に日本産婦人科・新生児血液学会から、産科DICスコアが発表された。産科DICスコアは母体救命のために、検査結果を待たずに基礎疾患と臨床症状から産科DICであるかを判断し、13点以上をDICと診断、8点以上ではDICに進展する可能性が高いためDICに準じて治療を行うとされていた。検査項目を含めなくとも基礎疾患と臨床症状から8点以上となればDICとして治療を開始できるのが利点であったが、チェック項目が多く煩雑で使い勝手が悪いという意見が多く、2022年には暫定版産科DICスコアが発表された。暫定版産科DICスコアは以前のものよりシンプルになり、基礎疾患・病態として常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症、非凝固性分娩後異常出血があげられ、検査項目は凝固系と線溶系に分けてスコアリングされ、合計点数が8点以上で「産科DIC」と診断する。ただ、敗血症による産科DICや妊娠高血圧症候群やHELLP症候群による産科DICはDICに至る機序が違うため、現在の「暫定版」産科DICスコアの基礎疾患には含まれていない。

常位胎盤早期剥離、羊水塞栓症はその発症機序から線溶亢進型と言われ、発症早期から凝固能低下をきたす。これらの基礎疾患の特徴としてはフィブリノゲンが低値であることが共通している。凝固因子の低下に際しては新鮮凍結血漿の投与が必要だが、これらのフィブリノゲンが低値の疾患では新鮮凍結血漿の輸血だけではなかなか状態改善しないためフィブリノゲン製剤の投与も必要である。2021年に産科危機的出血による後天性フィブリノゲン血症が保険適用となり、フィブリノゲン製剤が有効な症例を経験している。

敗血症による産科DICは線溶抑制型でフィブリノゲン値は低下しない点が他の産科疾患によるDICと異なる。また妊娠高血圧症候群やHELLP症候群や血管内皮障害をベースとしており、血小板数の低下やアンチトロンビンの低下をきたすほか、肝機能障害がある場合は凝固因子の産生低下もきたす。妊娠高血圧症候群やHELLP症候群は常位胎盤早期剥離や分娩時の大量出血を合併することがあり、しばしば産科DICを合併する。

妊婦は分娩に備えて凝固能は亢進し、線溶系は抑制されるため、pre DIC 状態とも言われており、常位胎盤早期剥離や羊水塞栓症、分娩時の大量出血等から容易にDICに移行する。ただ、産科領域のDICには上述のような様々な病態が含まれているため、それぞれの疾患と病態にあわせた治療（輸血療法を含む）が必要である。

心臓血管外科手術の進歩と輸血

心臓病センター榊原病院 心臓血管外科
吉鷹 秀範

BC350年に古代ギリシャのAristotel は「身体の器官のうちで心臓だけは傷つけてはいけない」と述べ、さらに1883年にウィーン大学のBillrothも「心臓にメスを加えようとする外科医は仲間からの尊敬を失うであろう」と述べている。心臓、大動脈の手術は出血との戦いになるが、この出血問題に対応できなかった事から心臓に触れることはタブー視されていた。このタブーにメスが初めて入れられたのは意外と遅く、近代である。外傷に対しての緊急手術である。1896年にドイツ人のRehn が、我が国においては1936年に榊原亨が心臓外傷に対してメスを入れ、救命に成功している。これが心臓血管外科手術の幕開けとなり、その後、第二次世界大戦後に急速に進歩する事になる。我が国の心臓外科の歴史の中でもう一人、忘れてはならない外科医の一人として榊原任がいるが、彼は「皮膚から心臓の表面の心膜までの距離は、たった二センチしかない。だが、この二センチ奥にある心臓の手術をするために、人類は二千年の歳月を費やした。」と述べている。まさに名言である。

近代になって心臓手術においては人工心肺が出現し、心臓停止時間が飛躍的に延長され、安全確実な手術が可能になりはじめる。人工心肺装置の進化としては、1948年に回転円板型人工肺、1950年に気泡型人工肺が開発されたが、溶血や大量の血液希釈の問題から大量の輸血が必要であった。しかし、1981年にホローファイバー式膜型肺が我が国で開発され、溶血や血液希釈問題が大きく改善される事になり、さらに人工心肺装置がかなり小型化されて、さらに手術技術も進化し、現在では無輸血手術が通常となってきた。

一方、大動脈手術はそのほとんどが大動脈瘤に対する治療で、基本的には人工血管置換となる。人工血管置換術において大きな問題は人工血管自体の材質がポリエステル繊維であった事から人工血管自体に止血性が無いことであった。しかし、1987年にシールドグラフトが発売されてほぼ解決された。これらの技術革新により出血量の大きな減少と、それに伴う手術時間の短縮が図られた。

その後、21世紀になって次の大きな変化が訪れることになる。カテーテル治療である。2007年から大動脈瘤に対するステントグラフト治療が始まり、その後、心房中隔欠損症、大動脈弁狭窄症、僧帽弁閉鎖不全症などに対する各種カテーテル治療が急速に普及しつつある。これらのカテーテル治療は開胸あるいは開腹といった大掛かりな切開を行わないことから、ほぼ出血がなく、手術手技に伴う出血はほぼ皆無に近い。

このような低侵襲治療は医療技術あるいは医療材料の進歩に伴いどんどん進化しており、その普及によりますます血液製剤の使用は減っていく。しかし、その一方で高齢化にともない心臓血管外科の再手術も増加の一途である。人工弁や人工血管といった人工物の劣化、あるいは人工物感染などが問題となる事も増えている。これら再手術はリスクの高い手術となり、輸血量も増える。今後は再手術をいかに回避するかも、問題となってくると考えられる。

血液疾患診療、血液治療の現況から 今後の輸血需要を考える

倉敷中央病院 血液内科 血液治療センター 外来化学療法センター

上田 恭典

血液疾患に対する輸血の現状と今後について考えたい。

赤血球血小板の輸血について考えると、造血障害に対する治療法の進歩により特に赤血球減少に対しては、例えば骨髄異形成症候群（MDS）に対するエリスロポエチン、再生不良性貧血に対するトロンボポエチン受容体作動薬、発作性夜間血色素尿症に対する抗補体薬の使用で、輸血が必要な場面は減少している。血友病に対しても、遺伝子組み換えの凝固因子製剤の定期輸注が標準化するとともに、抗体の2本の可変部位のうち1か所を活性化抗第Ⅸ因子、他方を第Ⅹ因子とした2重特異性抗体が使用可能となり、血友病A患者で、凝固因子製剤に対するインヒビターが生じた場合や、特に著明な出血傾向を生じる後天性に抗第Ⅷ因子抗体が生じた場合にも凝固機転を進めることが可能になっている。慢性骨髄性白血病の治療においては、以前は急性白血病化が必発で、急性白血病に対する殺細胞性の治療もしくは、先制的意味合いも含めた同種移植が行われていたが、2000年以降のBCR/ABL蛋白を標的にした分子標的薬である、イマチニブをはじめとするチロシンリン酸化酵素阻害薬（TKI）の出現によって、内服薬による治療で、大半の患者は外来診療で急性白血病化することなく、場合によっては薬剤の中止まで可能になっている。急性白血病に対する治療の対象も、従来のTotal Killを目指した腫瘍細胞と正常造血細胞を同時に強く障害する化学療法に加えて、骨髄系では免疫薬物複合体と呼ばれる、抗体を用いて標的細胞に結合し抗体に結合した抗腫瘍薬を選択的に作用させる薬剤や、メチル化阻害薬、分子標的薬であるBCL2阻害薬が出現し、より白血病細胞に選択的に効果を発揮することが可能になっている。リンパ系でも、免疫薬物複合体が用いられるとともに、B細胞の表面抗原とT細胞の表面抗原に対する2重特異性抗体が使用可能となり、自己の細胞障害性T細胞を活性化してB細胞を特異的に攻撃する治療が可能となっている。また、CMLの場合と類似の9番染色体と22番染色体の相互転座によって生じたBCR/ABLの異常遺伝子により発症するフィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病は予後不良であったが、CMLと同様のTKIが有効であり各種治療と併用される。次第に治療可能な年齢層は高齢化しつつあるが、一方で治療は次第に白血病細胞特異的になっており、必ずしも今後も総輸血量を増加させないと思われる。悪性リンパ腫、多発性骨髄腫に対しては、自家末梢血幹細胞移植が行われるが、造血の回復は通常速やかで、輸血量に大きな影響は及ぼさない。小児のB細胞性急性リンパ性白血病とびまん性大

細胞型リンパ腫を中心としたB細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫の難治例に、自己のT細胞にB細胞系の表面抗原に対する抗体を遺伝子導入した、キメラ抗原受容体T細胞療法（CAR-T細胞療法）が最近行われるようになった。T細胞の抗腫瘍的な免疫学的効果を目的とした治療であり、難治例に有効性が認められている。腫瘍細胞系列に選択的な治療であり、赤血球、血小板輸血量には大きく影響しないと思われる。同種造血幹細胞移植に関しては、今後大きな件数の増加はなく、今しばらく非血縁者間移植での末梢血幹細胞移植例が増加することが予測される。前述したCAR-T細胞療法や、2重特異性抗体を用いた治療に移る部分も予想される。

新鮮凍結血漿（FFP）使用は、急性前骨髄球性白血病治療中の止血系障害が著しいときや、後天性免疫性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の血漿交換の置換液、主に移植後の血栓性微小血管症（TMA）で用いられるが、TTPに関しては、フォンウィルブランド因子（VWF）のA1ドメインの抗体であるCaplacizumabが使用可能となっており、難治例で頻回の血漿交換が必要な例はほぼなくなるものと思われる。

最近免疫グロブリン製剤の需要が増え、欠乏状態が問題になっている。これは従来特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の難治例で行われていた大量使用が、神経疾患、免疫疾患に認められたことによる需要の増大が原因と思われる。化学療法実施後の低ガンマグロブリン血症や、重症感染併発時の使用に関しては、低ガンマグロブリンでも問題を生じない例や、非常に有効な例など多様であるが、上述したB細胞系腫瘍に対するCAR-T細胞療法や2重特異性抗体使用例では、正常のB細胞系列が障害されるため、長期間定期補充の必要な例が生じる可能性があり、症例数は少ないものの長期の免疫グロブリン動態を注視する必要がある。

最近、iPS細胞を用いた血小板の治験が行われた。特に、輸血不応になりやすい血小板輸血にとっては非常な朗報である。一方で、我々の体を工場として日々産生される血小板も献血によって、ドナーの過大な負担にはならず入手可能である。SDGs（持続可能な到達目標）という考え方の中で、どのような使い分けが望ましいのか十分な議論が必要である。

MEMO

MEMO