

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

臨床病理 (2011.07) 59巻7号:670～675.

術中大量出血時の外科、麻酔科、臨床検査部および輸血部の協力体制  
はいかにあるべきか  
術中大量出血に対して臨床検査部門ができること

紀野修一, 竹中 進, 新関紀康, 花田大輔, 友田 豊, 赤坂  
和美, 伊藤喜久

■表題

術中大量出血に対して臨床検査部門ができること

■著者名

紀野修一 1)、竹中進 1)、新関紀康 1)、花田大輔 1)、友田豊 1)、赤坂和美 1)、伊藤喜久 2)

■所属

1) 旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部

2) 旭川医科大学 臨床検査医学講座

■所在地

078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目

■連絡著者

紀野修一

■ 英文抄録

Role of the clinical laboratory for patients with massive transfusion undergoing elective surgery.

Shuichi Kino MD, Susumu Takenaka, Noriyasu Niizeki, Yutaka Tomoda, Kazumi Akasaka MD, and Yoshihisa Ito MD

The microvascular bleeding resulting from the dilutional coagulopathy can occur when patients with massive blood loss are treated by infusing a lot of crystalloids, colloids, and red blood cell concentrates. For the management of dilutional coagulopathy and the appropriate replacement therapy of with coagulation factors and platelets, we usually monitor the patient's course of with platelet count, conventional coagulation tests such as the prothrombin time, the activated partial prothrombin time, and the fibrinogen concentration. The central clinical laboratory has a responsibility for an accurate and quick report of these test results of patients with massive transfusion. Furthermore, use of point care testing is of clinical value to fulfill a clinical demand in case with dilutional coagulopathy.

■キーワード(5つ) 英語と日本語を表記

massive bleeding、大量出血

dilutional coagulopathy、希釈性凝固障害

critical bleeding、危機的出血

perioperative coagulation management、周術期凝固機能管理

## ■はじめに

日本麻酔科学会の調査によると、手術室で発生している心停止の最大の原因は出血である<sup>1)</sup>。術前から大量の出血が予測されている手術もあるが、術中に突然発生する大量出血もある。出血した血液により赤くなった術野では、出血点を見だし結紮や縫合による止血操作が難しくなる。出血が続くと凝固因子は消費される。そして、循環を維持するために大量の輸液と輸血が行われると希釈性凝固障害を生じる。このような状況になると結紮や熱凝固などの通常の外科的止血は困難になり、ありとあらゆる創面からしみ出すような出血が見られ（microvascular bleeding）、出血量はどんどん増加し悪循環に陥る。

心停止など患者生命の危機を覚悟するような大量出血を危機的出血と呼び、2007年4月に日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が共同で作成した「危機的出血への対応ガイドライン」が公表された<sup>2)</sup>。このガイドラインでは、危機的出血への確かつ迅速に対応するために、院内の輸血体制整備と指揮命令系統確立の2項目を最重要課題としてとりあげている。危機的出血発生時には、術者と麻酔科医の連携はもとより、看護師や臨床工学技士などのコメディカルを含めたマンパワー投入と、血液センターも巻き込んだ血液供給体制を迅速に確立することが必要である（Figure 1）。これらを統括する役目を果たす統括指揮者（コマンダー）は、非常事態の発生を宣言し、止血状況、循環動態、検査データ、血液の供給体制などを総合的に評価し、危機的出血の状況を速やかに離脱できるように努めることとされている。また本ガイドラインには、適合血の選択順位、大量輸血に伴う副作用・合併症、急速輸血装置の取り扱いについても記載されている。本稿では危機的出血に直結する術中大量出血に対して、臨床検査部門はいかに対応すべきかについて述べる。

Figure 1

## ■術中大量出血と大量輸血

「輸血療法の実施に関する指針」<sup>3)</sup>では、24時間以内に患者の循環血液量と等量又はそれ以上の輸血が行われることを大量輸血と定義している。世界的に様々な定義がなされており<sup>4)</sup>、総輸血量に関しては、24時間以内に10単位以上、または20単位以上の赤血球輸血とする定義もある<sup>5)</sup>。また、輸血速度を加味して、1時間に4単位以上、3時間に循環血液量の50%以上の赤血球輸血を大量輸血と定義することもある<sup>5)</sup>。

大量出血・大量輸血をきたしやすい定期手術として、1) 癒着が強い再手術など複雑な手術、2) 組織因子放出が多い脳神経外科手術、3) DIC予備状態にある癌の手術、4) 人工心肺を使う手術、5) 肝移植、6) 大動脈瘤手術、7) 敗血症を伴う患者の手術、などが上げられる<sup>5)</sup>。このような種類の定期手術では大量出血を予測できるが、想定外の手術における術中大量出血も稀ではない。

2009年1年間に当院で行われた手術のうち、赤血球輸血を要した手術は765例であった。そのうち輸血量が10単位未満であったのは586例（77%）、10単位以上20単位未満は110例（14%）、20単位以上30単位未満は41例（5%）、30単位以上は28例（4%）であった。

体重 60Kg の人の循環血液量 4200ml の赤血球量にほぼ相当する 20 単位以上の大量の赤血球輸血を要した手術は輸血を必要とした手術の 9%に相当し、日常臨床ではしばしば経験されている。

大量出血時の出血凝固能の変動について Krevans らは 1954 年 7 月から 1955 年 1 月までに Johns Hopkins 病院で全血輸血を受けた 32 例を対象に検討した<sup>6)</sup>。48 時間以内に 5000ml 以上の輸血を受けた 14 例の術中大量出血患者すべてに血小板減少を認めたこと、11 例で異常な出血症状（皮下点状出血、斑状出血、術創からの出血、粘膜出血、消化管出血、血尿）を呈したこと、生存例は 2 例のみで、全例ショック状態に陥ったこと、輸血量が 4500ml 以下の 13 例中 4 例では 10 万/ $\mu$ l 以下の血小板減少をきたしたが、出血傾向を呈した症例はなかったことを報告し、大量輸血による異常な出血傾向と血小板数の関係について初めて言及した。

1988 年、Murray らは大量出血をきたした定期手術患者 12 名を対象に、赤血球濃厚液と晶質液を投与した際の凝固系の変化を調べた<sup>7)</sup>。凝固障害と血小板減少（8.3 万/ $\mu$ l 以下）を 4 例で認め、血小板輸血を行ったところ、フィブリノゲンが 100mg/dl 以上あった 2 例は改善したが、フィブリノゲン濃度が低かった 2 例（73mg/dl、40mg/dl）では効果がなく、それぞれ 2 単位、4 単位の新鮮凍結血漿（FFP）を投与したところ、止血機能は正常化したと報告し、成分輸血時の FFP と血小板補充の必要性について言及した。

大量出血時に止血困難となる理由として、出血の持続、凝固因子と血小板補充の遅れ、血液希釈が継続することによる凝固因子減少や血小板減少症、凝固因子と血小板の消費、肝臓での凝固因子産生の減少、骨髄での血小板産生減少、薬剤の影響（抗血小板薬、抗凝固薬）、ショック、体温管理障害、加温されていない輸液による低体温の持続、併存疾患（腎機能低下、肝機能低下）などが上げられる<sup>4)</sup>。

#### ■術中の輸血管理に必要な止血・凝固機能検査

Lundsgaard-Hansen は出血している患者の血管内の状況をコンピュータシミュレーションし、出血量と輸液・成分輸血療法の適応をまとめた<sup>8)</sup>。血液製剤の使用指針では、それに基づいた術中出血患者における輸液・成分輸血療法の実施法が記載されている<sup>3)</sup>

(Figure 2)。Lundsgaard-Hansen の報告では、術中出血患者における成分輸血の優先順位は、第一に循環血液量の維持であり、続いて酸素供給能の維持、さらに膠質浸透圧の維持、凝固因子活性の維持、血小板数の維持とされている。術中の出血を細胞外液（原著ではゼラチン膠質液）で補充して行く場合、出血量が循環血液量の 20%になるとヘマトクリット値は正常の 43%から 35%まで低下し、赤血球輸血が必要になる。また、膠質浸透圧維持のため膠質液の補充も必要になる。出血量が循環血液量の 50%になると、血清膠質浸透圧は正常の 28mmHg から臨界値の 20mmHg まで低下する。この値は血清総蛋白量 5.0g/dl に相当し、蛋白質が組織間隙に逃げることを考慮し、血清総蛋白量が 4.5g/dl になったら膠

Figure 2

質浸透圧維持のためにアルブミン製剤を用いる。出血量が循環血液量と同量になると、第Ⅴ、Ⅷ因子活性は35%まで低下するため、凝固因子活性を維持するために新鮮凍結血漿を投与する。出血量が循環血液量の1.5倍になると、血小板数は5万/ $\mu$ lとなり止血が困難になり始めるので血小板輸血が必要になる。

検査成績を指標とすると、出血が持続している場面では、PT、APTTが対照の1.5倍以下、血小板数8万/ $\mu$ l以上を維持するように成分輸血を行うことが必要とされている<sup>4)</sup>。また、microvascular bleedingの状況に陥らないようにするため、凝固カスケードの最終基質であるフィブリノゲン濃度を常に100mg/dl以上に維持することが重要である<sup>9)</sup>。

以上のような成分輸血を合目的に行うためには、術中に止血凝固機能の変動を知るための検査が必要になる。止血異常診断のための検査項目としては、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数などの血算、PT、APTT、フィブリノゲン濃度などの凝固機能検査があげられる<sup>10)</sup> (Table 1)。これらの検査は中央検査室で行う必要があるが、近年止血凝固能の把握にPOCT機器の活用が報告されている<sup>11)</sup>。これらの検査成績を参考に、手術野の出血状況を合わせて判断し、最終的に各種血液製剤の使用適応を決定する。

Table 1

#### ■術中大量出血時に臨床検査部門で対応できること

正しい検査結果を迅速に報告することが検査部門の重要な役目であることは論を待たない。特に大量出血が発生した際には、検査結果を参考に血液製剤が選択されることもあるため、一層迅速な対応が求められる。大量出血はいつ何時発生するかわからないため、検査依頼がルーチン業務の真っ最中に飛び込んで来ることや、人手が足りない時間外に来ることもしばしばである。また、提出された検体に大量出血で生命の危機に瀕している患者のものであるというコメントがないことがあり、ただちに測定をしなければいけない検体であるという認識を持ってないこともある。

凝固検査の中でも大量出血時に早急に結果を知りたい3項目 (PT、APTT、フィブリノゲン濃度) の測定時間は、当院で稼働しているコアプレスタ2000 (積水メディカル) では、サンプル投入からPTが75秒、APTTが266秒、フィブリノゲンが75秒であり、3項目合わせて7分以内で測定は終了する。乏血小板血漿が必要なため、前処理として約13分のブレーキなしの遠心が必要なため、検体到着から測定終了までの所用時間は最低で約20分となる。当院外来ルーチン業務における凝固3項目の検体到着から結果送信までの所用時間は約30分で最小値に比べ10分以上長くなっており、大量出血患者の検体では、検体到着から結果報告までの所用時間をさらに短縮する努力が必要である。

手術室での採血から検査室搬送までの所用時間を3分、測定終了から検査結果を病院情報システムに送信するまでの時間を1分と仮定すると、検体採取から結果報告までの最短所用時間は理論的には約24分となる。大量出血時の凝固検査は15分~20分毎に行う必要があるため、最短所用時間に近い時間で結果を報告することが必要になる。そのためには、

大量出血時に凝固検査結果が必要な場合には躊躇なく検査を提出するように臨床側に働きかけること、大量出血が発生していることを検査部門が知りうる体制を構築すること、検査部門では緊急事態が発生しているという認識をもつこと、サンプルエラーによる誤った結果報告を防ぐため凝固用採血管に規定量採血をするように教育すること、採血後速やかに検査部門へ検体搬送できるシステムを作ること、前処理時間を短縮できるような方法を考えること、緊急時には遠心機を専用化又は優先化できる体制を作ること、止血完了まで繰り返し提出される検体の到着にあわせてすぐに検査できるようにルーチン検査の流れに余裕を持たせること、検査結果の解釈についてアドバイスできるスタッフを配置することなどを考慮することが必要である。

### ■大量出血と POCT 機器

術中出血管理におけるルーチン凝固検査の限界として、結果報告までに時間がかかること、検体が全血でないので術中の複雑な凝固障害を鑑別するのに不十分であること、フィブリノゲン、線溶亢進、血小板機能を鋭敏に把握できないこと、検査結果からは出血の有無や予後予測ができないこと、エビデンスがなく慣習的に使われていること、大きな機器を要し検査にコストがかかることなどがあげられている<sup>12)</sup>。このような背景から出血凝固検査を行える POCT 機器が開発され実用化されている。なかでも、viscoelastic point-of-care coagulation assay (thromboelastometry: ROTEM, thromboelastography: TEG) は机上に載るコンパクトな機器で、簡便な操作で全血による内因系、外因系凝固機能やヘパリンの効果、フィブリノゲン量、線溶系を検査することができる。肝臓移植の周術期管理や二次性急性止血障害の判別などに有用とされている。その他にも、全血凝固時間や PT、APTT を測定する専用機や血小板機能を検査する機器が発売されている (Table 1)。

本来の目的からすると POCT 機器は手術室に設置されるべきだが、管理上の問題点がいくつか存在する。すなわち、手術室への設置により手術を行っている間近で迅速な検査を遂行することが可能であるが、誰が機器を操作するのか、誰が機器を管理するのか、どの様に操作者を教育するのか、誰が結果を解釈するのかなどの問題が生じる。逆に、POCT 機器を輸血部門や中央検査部門に設置すると、検体搬送に要する時間が余計にかかるが、臨床検査技師が機器を管理し、統一した操作で測定することが可能になり、検査専門医・輸血専門医・血液専門医などが結果を解釈でき、質が保証された検査が可能になる。また、POCT 機器を導入するとルーチン検査に干渉しない利点がある。

大量出血に対する凝固能検査を目的とした POCT 機器使用の有用性はすでに報告されていることから、今後わが国でも機器の導入が進んでいくことと思われる<sup>5), 10), 11), 12)</sup>。“POCT 機器”イコール“手術室に設置”ではなく、輸血部門や中央検査部門を含めて施設の実情にあった稼働体制を構築することが必要であろう。

## ■まとめ

大量出血・大量輸血時には、止血機構が破綻し **microvascular bleeding** が生じることがある。適切な補充療法のためには、術中の凝固検査が必要である。術中大量出血に対して臨床検査部門がすべきことは、正しい検査結果を迅速に報告することである。そのためには、現場から検査部門への情報提供が必須で、検査部門ではそれに応じて最短時間で検査結果を報告できる体制を整備しておく必要がある。大量出血に対する凝固機能検査には、POCT 機器の導入を考慮する必要がある。

## ■文献

- 1) 川島康男、入田和男、森田潔、その他. 本邦手術死の二大主原因としての出血性ショックの術前状態及び術中大量出血についての統計的研究. 日本輸血学会雑誌 2005;51:23-31
- 2) 社団法人日本麻酔科学会、有限責任中間法人日本輸血・細胞治療学会：危機的出血への対応ガイドライン（改訂版）.  
<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Document/Guideline/Ref4-1.pdf>（2010年11月現在）、  
[http://www.anesth.or.jp/dbps\\_data/\\_material/\\_localhost/kikitekiGL2.pdf](http://www.anesth.or.jp/dbps_data/_material/_localhost/kikitekiGL2.pdf)（2010年11月現在）
- 3) 厚生労働省医薬食品局血液対策課長. 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について. 薬食血発第 0220001 号. 平成 21 年 2 月 20 日
- 4) Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002; 27: 83-92
- 5) Sihler KC and Napolitano. Massive transfusion. *Chest* 2009; 136:1654-1667
- 6) Krevans JR, Jackson DP. Hemorrhagic disorder following massive whole blood transfusion. *JAMA* 1955; 159: 171-177
- 7) Murrey DJ, Olson J, Strauss R, et al. Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988; 69: 839-845
- 8) Lundsgaard-Hansen P. Component Therapy of Surgical Hemorrhage: Red Cell Concentrates, Colloids and Crystalloids. *Bibithca Haemal* 1980; 46: 147-169
- 9) 山本晃士. 大量出血（希釈性凝固障害）時における止血のための輸血療法. *医学のあゆみ* 2008; 224: 205-209
- 10) Schols SEM, Heemskerk JWM, van Pampus ECM. Correction of coagulation in dilutional coagulopathy: Use of kinetic and capacitive coagulation assays to improve hemostasis. *Transfusion Med Rev* 2010; 24: 44-52
- 11) Sie P, Steib A. Central laboratory and point of care assessment of perioperative hemostasis. *Can J Anesth* 2006; 53: S12-20
- 12) Kozek-Langenecker SA. Perioperative coagulation monitoring. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2010; 24: 27-40

■ 図表

Figure 1: Management of critical bleeding

Figure 2: Basic diagram of blood component therapy

Cited from “Criteria for Indication of Blood Products for Transfusion”, issued in 2005 by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

L-R: lactate Ringer solution (crystalloid), RCC: red cell concentrate, AC: artificial colloid solution, HSA: human serum albumin, FFP: fresh frozen plasma, PC: platelet concentrate

Table 1: Coagulation tests in perioperative period

Fig 1

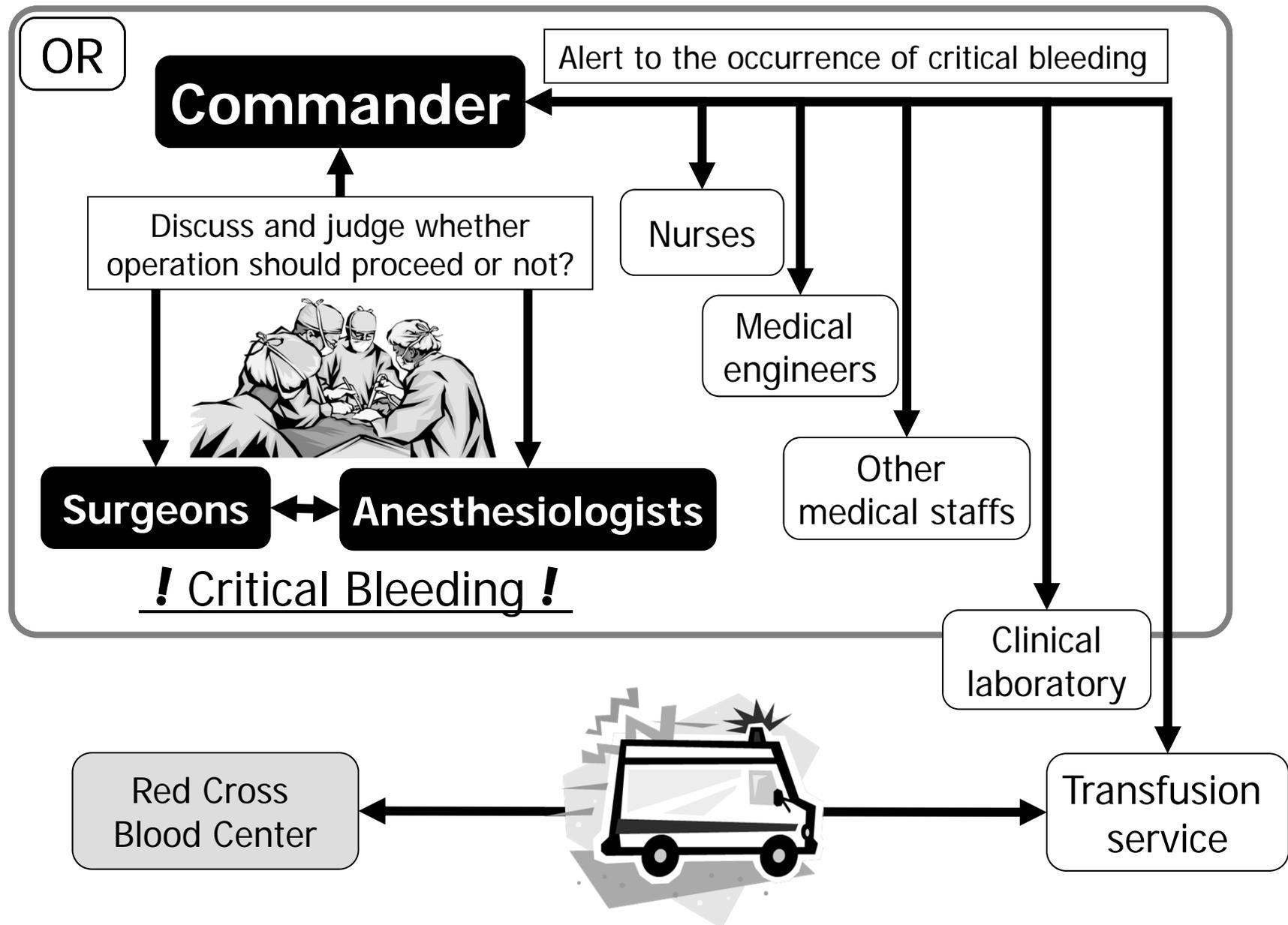


Fig 2

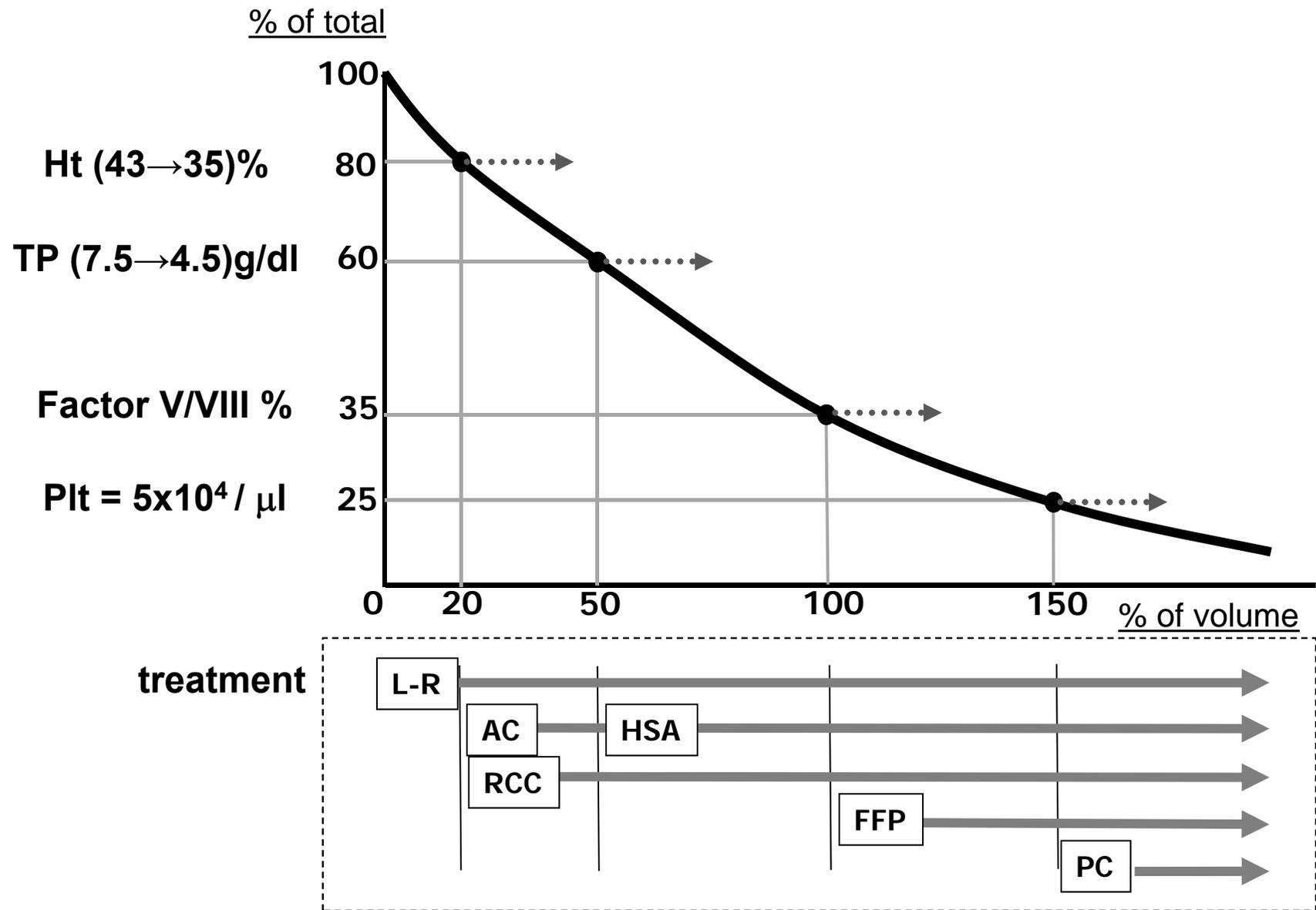


Table 1

- In the central laboratory
  - Complete blood count
    - Red cell count, Hemoglobin concentration, platelet count
  - Coagulation test
    - PT, APTT, Fibrinogen
  
- In the operation room
  - Clinical judgment (bleeding of operative field)
  - Hemoglobin concentration (blood gas analyzer)
  - POCT
    - PT, APTT ( CoaguCheck)
    - Thromboelastography (TEG)
    - Thromboelastometry (ROTEM)
    - Platelet function test (Hemostatus, PFE-100)