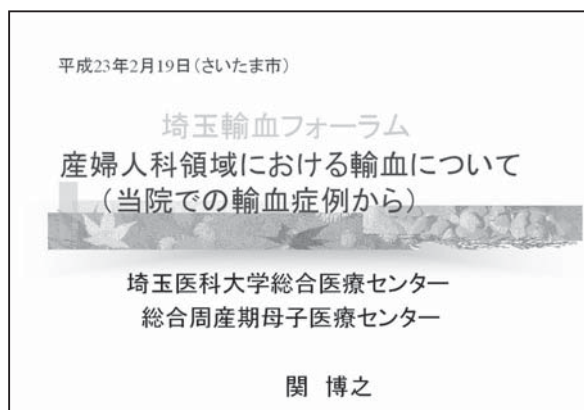


報告2 産婦人科領域における輸血について

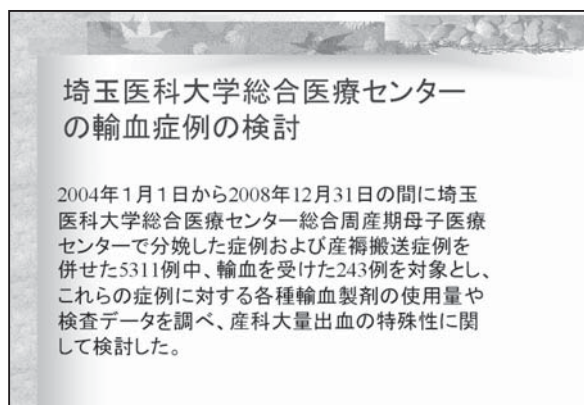
座長：阿南 和昭 先生 防衛医科大学校病院 輸血・血液浄化療法部
 演者：関 博之 先生 埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科

スライド1



先ほど、高松先生の方から産科出血の特徴の話があったので、皆さんはある程度ご存じだと思います。多少重複するかもしれませんが、お話をさせていただきます。

スライド2

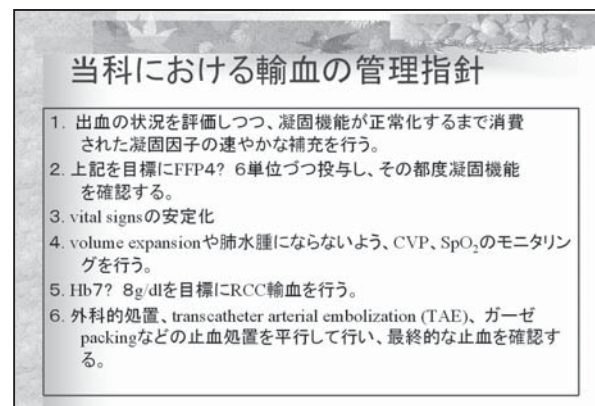


われわれのところは、埼玉県で唯一の総合周産期ですので、かなり重篤な患者さんを診ざるを得ないというか、受け入れざるを得ないので、輸血

症例の頻度からいくと相当高いのですが、これはそのような特殊事情によるということで、ご理解いただきたいと思います。

一応、症例は2004年から5年間にわれわれのところでは分娩した症例、および産褥搬送、もちろん母胎搬送、妊産婦搬送も含めてですけど、これらを合わせた5,311例中の、輸血を受けた243例を対象といたしました。

スライド3



一応、当科の輸血の管理方針ですけど、先ほど高松先生のお話にもありましたように、妊産婦は循環血液量が30%から40%増えて、血液希釈状態なので、第XIII因子を除いた凝固因子は肝臓で過産生されて、希釈による凝固障害を抑制するような代償作用があるのです。むしろ、過凝固状態になっているので、分娩時、当然、胎盤が剥離したときに、一気に凝固が起こって、通常はそれで止血ができるわけですけども、その時にいろいろなトラブルがあってなかなか止血できないと、

非常に凝固因子が消費されて、結果として枯渇が起りやすいという特徴があります。そういう意味でわれわれのところでは、常に凝固機能を確認しながら輸血を行っています。ですから、原則は、FFPは通常 2,000cc 以上出血していると想定される場合には、想定される場合にはという意味は、出血量の評価が正しくないという論文がたくさんあって、多くの症例でほとんど出血量としてカウントされたものの3割ぐらいから5割増ぐらいの出血があるという想定のもとでやらないといけないという多くの報告がありますので、FFPを基本的には早め早めに投与しています。当然、先ほどの高松先生のお話にもありましたように、FFPで急激に凝固因子を増加させようとすると、当然、volume expansionが起こって肺水腫等々が起こってきますので、一応そういうことにならないようにモニタリングをします。それから、ヘモグロビンの濃度としては7~8 g/dl ぐらいを目標に輸血しています。過剰輸血による副作用を防ぐという意味で、この辺を目標にしております。もちろん、それと同時に出血点の止血を試みるということをやっております。このような管理方針のもとでの、輸血の成績です。

スライド 4

年齢 (mean±SD)	32.1±4.7(歳)
妊娠週数 (mean±SD)	35.3±4.9(週)
初産婦の頻度	95例 (39.1%)
多胎妊娠の頻度	14例 (5.8%)
帝王切開の頻度	164例 (67.5%)
鉗子または吸引分娩の頻度	26例 (10.7%)

輸血症例の背景としては、このような感じですが、若干妊娠週数が早い。多胎妊娠が5.8%と、一般の病院から比べると多いのですが、われわ

れのところは年間100例以上の多胎を扱っています。5年で500例以上やっています。

多胎は輸血の原因にあまりなっていません。そうすると、早産傾向の原因は何かと言うと、おそらく常位胎盤早期剥離とか、前置胎盤のような胎盤に原因のあるものが、背景にあるのかなと考えます。

スライド 5

■ 17例の血液疾患合併妊娠 (ITP、MDS、leukemiaなど)
■ 4例の他科疾患合併妊娠 (脳梗塞、胃癌、大腸癌、脳損傷)
■ 1例の心不全妊婦
■ 1例の原因不明の強度貧血妊婦
以上、23例を除外した220例を対象として以下の検討を行った。

その243例のうち、血液疾患の合併妊娠、それから他の他科疾患で輸血した症例等々の23例を除外いたしました。その220例の原因疾患で、

スライド 6

	症例数 (%)
弛緩出血	57 (25.9)
軟産道裂傷(子宮破裂を含む)	51 (23.2)
常位胎盤早期剥離	48 (21.8)
前置胎盤(癒着胎盤なし)	30 (13.6)
前置癒着胎盤	13 (5.9)
子宮内反症	5 (2.3)
HELLP症候群	15 (6.8)
羊水塞栓症	1 (0.5)

一番多いのは弛緩出血、次が軟産道裂傷でした。文献的には、弛緩出血が多いという文献と、軟産道裂傷が一番原因で多いという文献が、それぞれ

あるのですが、いずれにせよこの2つが二大原因だということは、よく言われていることなので、われわれのところの患者さんもそういうことかなと思います。

ただし、常位胎盤早期剥離や前置胎盤の症例数が結構多くて、これは私らの施設での10年前と比べて比較してみますと、分娩数に占める割合から言っても、なぜか分からないのですが、常位胎盤早期剥離と前置胎盤の症例数は増えています。前置胎盤が増えてきている原因は、体外受精で前置胎盤の頻度が多いというデータがありますので、そういう影響なのかもしれませんが、常位胎盤早期剥離が何で増えているのかちょっと分かりません。いずれにせよ、子宮収縮がうまくゆかない弛緩出血や膣壁裂傷、子宮破裂も含みますが、軟産道裂傷の止血方法がうまくいかないというのが主な原因であります。もう一つは、産科の特徴ですが、先ほど話したフィブリノゲンが減ってくる。だいたいフィブリノゲンが100を切りますと、当然、FDPが組織内に残っていくわけですが、そのFDPが二次的に子宮平滑筋の収縮を抑制しますので、フィブリノゲンが下がるような出血が起こると、二次的な弛緩出血が起こるという悪循環になるということが、産科出血のさらなる特徴の一つです。

スライド7

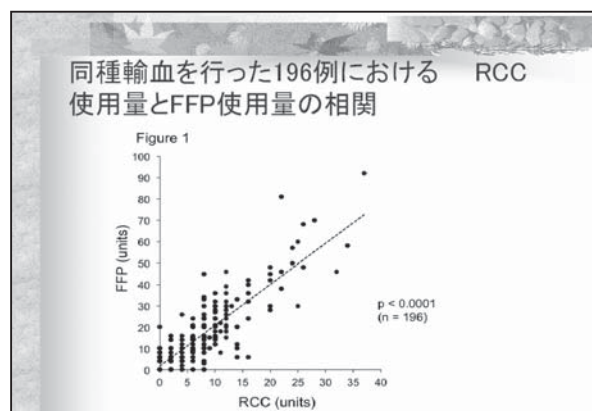
輸血製剤の種類と使用量 (n=220)

血液製剤	症例数 (%)	平均投与量 (単位) (min~max)
Red cell concentrate	188 (85.5)	8 (2~50)
Fresh frozen plasma	203 (92.3)	14 (2~116)
Platelet concentrate	62 (28.2)	20 (10~80)
Autologous whole blood	24 (10.9)	3 (1~8)

それに対してどのぐらいの血液を使ったかと言

うと、RCCは平均で8単位、最高で50単位です。それから新鮮凍結血漿、FFPは平均14単位ぐらい使っています。この数は、80mlが1単位のときのものです、いまの120mlではありません。最高で100単位を超しているようなものもありました。血小板を入れた症例は、そんなにたくさんはありません。これから出すデータは、一応自己血を使った24例を除外した196例のデータです。

スライド8



RCCとFFPの使用量、これは先ほどの前田先生の一般データと同様で、きれいに相関します。RCCを使えばFFPもたくさん使う。もちろん、産科出血でもRCCだけで済んでいるものも、疾患の原因、出血の原因によってはありますし、FFPだけ輸血しているものもありますけど、きれいに相関しています。

スライド9

原因疾患別のRCCとFFPの使用量の相関と FFP/RCC比 (n=196*)

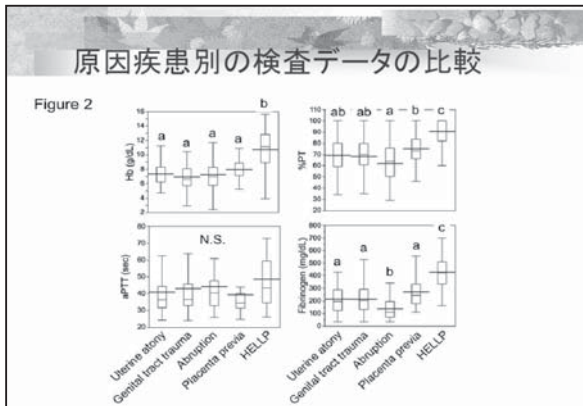
原因疾患	症例数	Spearman's rank correlation coefficient (ρ)	p	FFP/RCC比**
弛緩出血・子宮内反症	62	0.7843	<0.0001	1.5 (1.2~2.5)
軟産道裂傷	51	0.7841	<0.0001	2.3 (1.5~2.9)
常位胎盤早期剥離	48	0.7818	<0.0001	2.3 (1.5~3.0)
前置胎盤	19	0.7765	<0.0001	2.0 (1.1~2.1)
HELLP症候群	15	0.5290	0.0426	2.0 (1.9~2.8)
計	196	0.7769	<0.0001	2.0 (1.4~2.5)

* 同種輸血のみを行った196症例
** Data shown are median (interquartile range)

RCCとFFP使用量の有意 (p<0.05) の正の相関は原因疾患にかかわらず認められた。

これを疾患別に、相関を見ていきますと、HELLP 症候群というのは、妊娠高血圧症候群、昔で言う、妊娠中毒症の中で、肝酵素の上昇と血小板の減少と、それから赤血球の破碎が起こる、そういう特殊な病態で、一応、日本では妊娠高血圧症候群の定義分類の中には入っていないんですけど、類縁疾患として考えられているものです。妊娠高血圧症候群と同じ、妊娠中毒症と同じというご理解で結構だと思います。これも含めて当たり前かもしれませんが、RCC と FFP の使用量に相関が見られました。

スライド 10



出血した原因疾患によって、凝固因子やそのほかの検査データとどんな違いがあるかというのを、ちょっと調べてみますと、APTT はほとんど差がありません。これは先ほど高松先生のお話にもあったかもしれませんが、採血の原因とかが、もしかしたら影響しているのかもしれませんが。私のところのデータでは %PT は、少し差が生まれて、やっぱり常位胎盤早期剥離のときには、%PT が低下してしまっていて、逆に HELLP のときは、むしろほかの疾患より低下していない。それから、ヘモグロビン、貧血の程度は HELLP 症候群のときに、程度が少し軽い。ほかの疾患はやっぱり貧血が進んでいます。フィブリノゲンは、消費性の凝固障害の代表的な因子であるが、やっぱり常位胎盤早期剥離のときてには有意に下がってしま

すし、逆に異なった病態の、HELLP 症候群のときにもっと下がっています。一応、こういう産科の大量出血の中でも、細かく見ていくと、少し病態の違うのが何種類かありそうで、おそらくここが消費性凝固障害で、この3つ、前置胎盤とか、軟産道裂傷とか、それから弛緩出血のようなものは、おそらく希釈性の凝固障害に当たるのかなと、われわれは考えています。

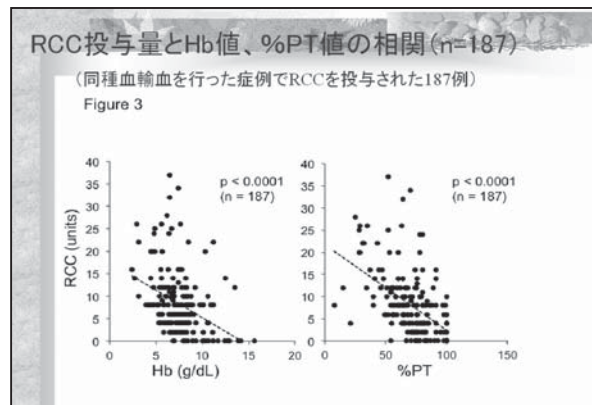
スライド 11

原因疾患別の検査データの比較

- Hb値はHELLP症候群において有意に高値であった。
- aPTT値は原因疾患による有意差は認められなかった。
- 常位胎盤早期剥離における%PT値は弛緩出血や軟産道裂傷の%PT値と有意差はなかったが、前置胎盤やHELLP症候群に比べ有意に低値であった。
- 常位胎盤早期剥離におけるfibrinogen値は他の疾患に比べ有意に低値であり、HELLP症候群のそれは有意に高値であった。

これは、いまのをまとめた成績でございます。

スライド 12



もう少し血液製剤の使用量といろいろな検査値を見てみますと、当然ヘモグロビンの濃度が下がれば、RCC を入れる、補充する量が増えるのは当たり前なので、逆相関が出るのは当たり前ですけど、%PT と RCC でも、有意の逆相関が見られ

ました。

スライド 13

RCC投与量とHb値、%PT値の相関
(n=187)

- RCC投与量とHb値の間には、有意の負の相関がみられた。前置胎盤以外の原因疾患において、それぞれ負の相関が得られた。
- RCC投与量と%PT値の間には、有意の負の相関がみられた。前置胎盤とHELLP症候群以外の原因疾患において、それぞれ負の相関が得られた。

%PTとRCCとの逆相関が見られたということは、おそらく凝固系が、凝固因子の枯渇があると、最終的にはトータルで輸血をしなければいけない量が増えてくる可能性が高いことが示唆されたと、われわれは考えています。

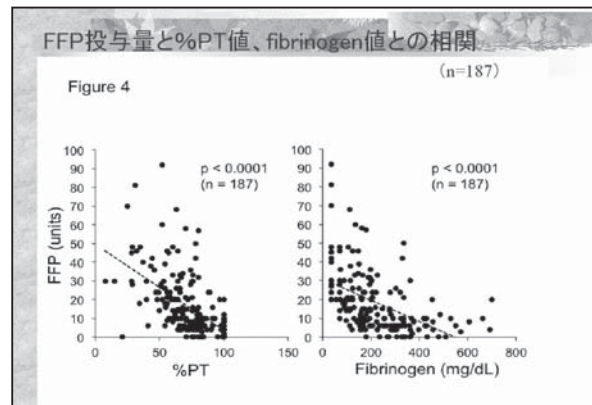
スライド 14

小活(1)

- Hb値が低い症例ほどRCCの投与量が増加した。
- %PT値が低いほどRCCの投与量が増加した。凝固能が低下すると輸血量が増加する可能性が示唆された。

ヘモグロビン値が、当たり前ですけど、低いほどRCCの投与量は増加しましたが、%PTが低いほどRCC投与量が増加して、凝固能が低下すると、輸血量そのものが増加する可能性があるのではないかと考えています。

スライド 15



こちらは、ある意味では当たり前ですけども、FFPと%PT、それからFFPとフィブリノゲンでは、それぞれ有意の負の相関が見られました。

スライド 16

FFP投与量と%PT値、fibrinogen値との相関

- FFP投与量と%PT値の間には有意な負の相関がみられた。前置胎盤以外の原因疾患において有意の負の相関がみられた。
- FFP投与量とfibrinogen値の間には有意な負の相関がみられた。前置胎盤とHELLP症候群以外の原因疾患において有意の負の相関がみられた。

これは当然、凝固因子がそれだけ枯渇しているわけですから、凝固因子を補わなければいけないということが、これで分かるわけです。原因別に何か特徴があるかなと思って見たところが、前置胎盤では、あまりこのような負の相関は見られないということです。これは症例数が少ないこともあるので、たぶん症例数を増やしていくと、たぶんこれも負の相関がみられると思います。HELLP症候群はちょっと病態が違うかもしれませんが、前置胎盤はたぶん負の相関が出てくるのかなと考えています。

スライド 17

小 活(2)

- %PT値が低い症例ほどFFPの投与量が増加した。
- Fibrinogen値が低いほどFFPの投与量が増加した。凝固能が低下したら凝固因子の補充が必要であること示唆された。

いまお話ししたことをまとめますと、要するに、当たり前ですけど、凝固能が低下したら、凝固因子の補充が必要であります。

スライド 18

我が国の輸血指針の問題点 (1)

- 我が国では2005年9月に出された厚生労働省の「輸血療法の実施に関する指針」(2009年2月一部改正)、「血液製剤の使用指針」(2009年2月一部改正)には、前述したような産科大量出血特有の病態に対する配慮が少ない。
- このため、我が国のMOHIに対する輸血では、FFPの輸血開始時間が遅く、輸血量も少ないという問題点が指摘されている。

ということで、そこで私たちが言いたいことは、わが国の輸血指針の問題点で、「輸血療法の実施に関する指針」とか「血液製剤の使用指針」というようなものが、出されていますけれども、これまで話してきたような凝固因子が非常に枯渇しやすいという、産科の大量出血の病態に対する配慮が少し少ないように思えます。こういう結果と同様に、日本産婦人科学会の先生がアンケート調査をやって得たデータを基に検討してみると、産婦人科の大量出血に対する輸血では、FFPの輸血開始時間が遅くて、FFPの投与量も少ないということが問題であるということが、そのアンケート調

査で出たということが指摘されています。

スライド 19

我が国の輸血指針の問題点 (2)

- このような問題点の改善のために、2010年4月に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学会が共同して「産科危機的出血への対応ガイドライン」を作成し、制定された。このガイドラインは産科大量出血の特徴を十分に考慮したものとして画期的なものであるが、完全なものではない。
- 本邦はフィブリノゲンやcryoprecipitateが使えず、凝固因子の補充がFFPでしかできない極めて特殊な環境下で産科大量出血の治療が行われている。

そういう指摘をもとに、2010年に産婦人科だけではなくて、麻酔科とか、それから輸血・細胞治療学会等の5学会が「産科危機的出血の対応ガイドライン」というのを作成されて、制定されました。このガイドラインは、産科出血の特徴を十分に考慮したものという意味では、非常に画期的なんですけど、ただ、これはある部分はしょうがないんですけども、日本の産科出血の臨床データがまだ十分出ていないので、具体的な、例えばフィブリノゲンがどのくらいになったら何をどうしなさいとかというような、そういう具体的な指針がまだ出せないというのが、非常に残念なところかなと思っています。ですので、われわれはそういう次の指針を改定していただくときに、基礎になるようなデータを、われわれは報告していないといけないなというように考えている次第です。もう一つは、先ほどから高松先生の方でも、もう何度も出ていますように、本邦は、先進国の中では、おそらく唯一と言っていいくらいフィブリノゲンとクリオの両方とも使えない国でございますので、そういう中でFFPでしか凝固因子の補充ができないという、非常にある意味では、ゆがめられている環境の中で、われわれは産科手術を扱わざるを得ない環境にあります。

スライド 9

原因疾患別のRCCとFFPの使用量の相関と
FFP/RCC比 (n=196*)

原因疾患	症例数	Spearman's rank correlation coefficient (ρ)	p	FFP/RCC比**
弛緩出血・子宮内反症	62	0.7843	<0.0001	1.5 (1.2~2.5)
軟産道裂傷	51	0.7841	<0.0001	2.3 (1.5~2.9)
常位胎盤早期剥離	48	0.7818	<0.0001	2.3 (1.5~3.0)
前置胎盤	19	0.7765	<0.0001	2.0 (1.1~2.1)
HELLP症候群	15	0.5290	0.0426	2.0 (1.9~2.8)
計	196	0.7769	<0.0001	2.0 (1.4~2.5)

* 同種輸血のみを行った196症例
** Data shown are median (interquartile range)

RCCとFFP使用量の有意 (p<0.05) の正の相関は原因疾患にかかわらず認められた。

ちょっとここで、すみません。私、先ほどこれを出すのを忘れていました。FFPとRCCの使用比というのを見ていただくと、平均するとだいたい2なんです。疾患によって1.5とかもありますけど。これはわれわれが先ほど言ったように、バイタルサインを見ながら凝固因子を補充してゆく、できるだけ速やかに補充していくという視点に立って、輸血をしていくと、だいたいRCCとFFPの比は1対2になります。これはだから、全血換算すると、1対1.3から1.4ぐらいになります。つまり、いまの輸血管理料の規定ですと、この当時のFFPの量でいくと、1対0.8を超えないということが条件で、RCC1に対して、FFPかを0.8以下に押さえないと輸血管理料が算定できません。僕らのデータでいくと、RCC1に対して、FFPは2使わないと、適切な処置ができないということになります。ですから、今後、皆さんにも協力していただきたいことなのですが、こういうガイドラインのさらなる具体的なデータを出した改訂を進め、それから、これはもう高松先生、前田先生もおっしゃっていましたが、フィブリノゲン、クリオの使用を可能にし、それから輸血管理料の算定基準を、その科の特殊性ということを考慮に入れて、輸血管理料の見直しをお願いしたいと思います。つまり、こういう重症の患者さんを診る施設ほど、輸血管理料が取れないということは、非常におかしなことでありまして、こういう

スライド 20

我が国の輸血指針の問題点 (3)

- 「産科危機的出血への対応ガイドライン」の改訂
- 我が国でのfibrinogenやcryoprecipitateの使用
- 輸血管理料 (FFP/RCC=0.5以下) の見直し
- その他

中で仕事をしている人間のモチベーションを下げることにもなりますので、こういうことも含めて、今後いろいろ活動していけたらなど、個人的には思っています。

スライド 21

結論

- 産科大量出血では、凝固因子の枯渇が速やかに起こるため、出血量、vital signs、出血の原因と病態等を考慮して、適量の赤血球や凝固因子を速やかに補充することが重要である。
- Fibrinogenやcryoprecipitateが使用できない我が国においては可及的速やかなFFPの補充は肺水腫が起りやすいので、十分な注意が必要である。
- 産科大量出血に対する輸血は、適切な凝固因子の補充という観点からみるとは、通常はRCC1単位に対しFFP2単位(80mlのもの)を投与するとよい。この比は、全血に換算するとRCC:FFP=1:1.3に相当する。

一応、産科大量出血のまとめですけど、凝固因子の枯渇が速やかに起こるため、出血量、バイタルサイン、出血の原因と病態等を考慮して、適量の赤血球や凝固因子を速やかに補充することが重要だと考えます。フィブリノゲンやクリオプレシピテートが使用できない我が国においては、可及的速やかなFFPの補充は肺水腫が起りやすいということがありますので、これに対しても十分な注意が必要だと考えます。結局、FFPで凝固因子を補充するというのは、やっぱり限界があるのではないかと考えます。それから、産科大量出血

に対する輸血は、適切な凝固因子の補充という観点から見ると、通常は以前の FFP80ml のものを見ると、RCC1 単位に対して、FFP を 2 単位投与するとちょうどいいぐらいということですので、そういう意味で、FFP がどうしても使用が増えてしまうということがあります。

スライド 22



これはわれわれのところで肺塞栓で、心肺停止になった方の診療風景で、この方は幸い神経障害も残さずにお帰りになった方ですけど、こういう中で、仕事をしております。ということで、産科の現場のお話をさせていただきました。以上でございます。

質疑応答

- 阿南 関先生、どうもありがとうございました。
産科は、生理的に過凝固状態となっているため、突然、予測できない出血が起こるとい
うことで、大量出血が起こったときには、大変ご苦勞をされていると聞きました。
何かフロアからご質問等はございますでしょうか。
では、ちょっと私の方から一つ、お伺いいたします。
FFP と RCC の比が平均 2 という事は、常にこの割合で輸血を行なっているというこ
とでしょうか、それとも凝固の状態を見ながら、適時に変えているということでしょう
か。
- 関 凝固の状態を見ながら入れています。ですから、個々でいくと、これは当然、標準偏差
を取れば、それなりの偏差があって、あくまでも決めて入れるということはしてはな
く、必ずバイタルサインや凝固因子やヘモグロビンの、そういう検査データの確認をし
ながら、必要な量をできるだけ速やかに入れるということです。
- 阿南 ありがとうございます。ほかに何かご質問等はございますでしょうか。
では、もう一つよろしいでしょうか。
先生のところで、フィブリノゲン濃縮製剤の使用経験があれば教えていただけないで
しょうか。
- 関 あまり大きな声では言えないですけど、われわれのところもフィブリノゲンを、実は使っ
ています。患者さんに一応、インフォームドコンセントを取って使っていますけど、一
言で言うと、フィブリノゲンを使うと、肺水腫のリスクがなくて、しかも、どうもト
ータルの、はっきりまだデータをまとめているわけではありませんけど、トータルの輸血
量、FFP とか RCC の使用量は減って、先ほど、高松先生が大量出血のところで示され
たようなものと同じような結果がわれわれのところにもございます。
- 阿南 どうもありがとうございます。
濃縮製剤が簡単に手に入るようになって、後天性の低フィブリノゲン血症に使えるよ
うになれば、輸血も抑えられて、臨床でも患者さんの出血が減り、患者さんの生命予後が
改善され検査技師にとっても輸血検査等の労力が減るということで、早く保険で認可さ
れてほしいと考えています。
ほかに何かご質問はありますか。時間も押しておりますので、これで報告 2
を終了します。ありがとうございました。

(報告 2 終了)