

医師へのインタビュー結果

1. フィブリノゲン製剤の使用を推奨する医師へのインタビュー結果

フィブリノゲン製剤の使用状況および有用性・危険性に関する認識について 2 名の医師（医師 A（70 歳代、男性）および B（50 歳代、男性））にインタビューを行い、1 名の医師（医師 C（60 歳代、男性））から紙面によりご回答を頂いた。

それぞれの背景としては、フィブリノゲン製剤を

A 医師：実際に使用し、しかも実験的研究も行っていた産婦人科医

B 医師：用いた事は無いが中核病院で危機的産科出血患者を多く診療している産婦人科医

C 医師：先天性無、低フィブリノゲン血症にのみ用いた産婦人科医

これらの調査では、フィブリノゲン製剤の有効性について、以下のような意見を聞くことができ、いずれの医師もフィブリノゲン製剤の止血効果や常温で保存可能であるという利点を評価しており、過去・現在いずれにおいてもフィブリノゲン製剤は有用である認識を持っていることが明らかになった。また、いずれの医師からも産科出血は、他の出血とは異なった病態であるという意見が聞かれ、そのためフィブリノゲン製剤でなければ命を救えないケースが現在もあるという意見も聞くことができた。

産科出血の特徴

- 産科の場合、他の診療科の疾患と異なり、非常に早く DIC を起こすという特徴がある。
- 産科の場合、出産後 30 分でフィブリノゲン値が 50mg/dL 以下になるような急激な出血が起こる。他科ではあまり聞かない急激な出血であり、現状では FFP を入れてフィブリノゲンを補っている。
- 内科領域では前骨髄性白血病で DIC になる場合が多いが、その場合はフィブリノゲンではなく血小板が顕著に低下するため、フィブリノゲン製剤の投与は無効であり、血小板の補充が必要である。一方、産科領域においては、フィブリノゲン製剤が顕著に低下するため、産科 DIC に対しては、フィブリノゲン製剤が有効である。
- 産科 DIC に対して、フィブリノゲン製剤の単独投与よりも FFP 等の投与の方が有効であるという論文を昭和 53 年に書いたことがあるが、それは内科領域の医師の意見に流された部分があったためである。この頃は、内科の医師たちが、前骨髄性白血病のデータを用いて、DIC に対してフィブリノゲン製剤は無効だということを盛んに言っており、凝固因子について解明されていない部分もあったため、当時は内科医の意見に流された部分もあった。

現在の医療事情とフィブリノゲン製剤の有用性

- 現状においても血液が迅速に入手できない地域が存在する上、血液センターの集約化

により今後は血液の運搬が間に合わないケースが増加することが予想される。

実際、東北地方では降雪で東北新幹線が運転を見合わせた影響で、弘前大学において作製した血液製剤を血液センターでの NAT 検査にかけられないがために 2 日間使えないという問題等も起きている。

- 現在でも、郊外の開業医では、2～3 時間血液が届かないこともしばしばある。200 床以上の病院でなければ血液のストックはないものと考えるべきで、確実にストックがあるのは 500 床以上の病院でしかない。したがって、今でも 7～8 割の病院では血液のストックはない状態にある。
- 妊産婦 10 万人のうち 200 人が死亡していた時代は、血液が届かなければ仕方ないと、ある意味で納得してくれていた。しかし、今はそうもいかない。病気もなく元気な女性が、出産という自然の行為で死亡してしまうことが納得される時代ではない。ただ、一方で、自宅の近くでお産がしたいという思いも依然として強く存在している。
- 大量出血は、300 人に 1 人程度に突然起こるものなので、前もって血液を準備しておくことができない。現在でも、3,000ml の出血の後、運び込まれる妊産婦も少なくない。
- ひどい産科出血のケースでは、現状で用いられている FFP ではフィブリノゲンの濃度が違い低すぎて止血が間に合わないこともある。むしろ有効成分の薄い液体を大量に投与することにより肺水腫を起こしてしまい、最悪の場合亡くなるケースもある。
- 現在でも、適応外でのフィブリノゲン製剤の利用により、肺水腫を起こさずに、DIC を防ぐことができ、一命を取り留めたというケースを数多く聞いている。
- 現在、羊水塞栓は、DIC を抑えれば助かる時代になった。しかし、DIC を抑えるには、フィブリノゲン製剤の存在が不可欠なケースもある。
- ハイリスク群を扱う病院ではフィブリノゲンの使用について、勉強したいと言っている。
- フィブリノゲン製剤の有効性は昔も今も変わっておらず、現在であってもフィブリノゲン製剤の使用を推奨する。世界中でフィブリノゲン製剤が用いられており、日本で使用できないことは悲劇的な状況と言ってよいだろう。
- フィブリノゲン製剤の優位性としては、1 年間保存可能であることが挙げられる。クリオプレシピテートや FFP（新鮮凍結血漿）はすぐに用いる必要があり、保存ができない。また、フィブリノゲン製剤は溶解すれば使用でき、クリオプレシピテートのように注文して作成するという時間がかからないため、緊急時には非常に有用である。
- 医療の進歩によりフィブリノゲン製剤を用いるべき場面は減少したが、今でも、田舎や離島など、血液が迅速に確保できない地域の産科ではフィブリノゲン製剤を救急用として常備しておく必要があると考えている。
- 今でも産科大量出血で死亡する妊婦さんは後を絶たず、フィブリノゲン製剤投与は絶

対必要である。止血にとってフィブリノゲンほど重要な物質はない。

- フィブリノゲン製剤の使用に反対する産科医は知る限りではない。
- 産科 DIC に対するヘパリンの使用は怖くてできない。今日の治療指針に処方例としてヘパリンと記載しているようだが、理屈と現場は違う。(出血傾向が改善され、安定してきたら用いる可能性はあるが)

当時の医療事情とフィブリノゲン製剤の有用性

- 問題となっている当時、日本の血液供給は、血の切れ目が命の切れ目という疾患が非常に多かった。大きな手術の場合は、事前に血液の準備ができるが、急を要する時は、血液を入手できないまま死に至るケースが多かった。
- 一人開業医での出産が 6 割を占めていた時代には、すぐに使える血液は基本的に存在せず、その時代には FFP もなかったため、フィブリノゲン製剤が必須だったといえる。
- これまでも、大きな病院に運び込まれるまでの間、アクセスの悪いところにある病院ほど、フィブリノゲン製剤を利用していた傾向にあるはず。その点、フィブリノゲン製剤は乾燥製剤であるため、保存がきき、かつ、大量出血の止血には有効であった。

フィブリノゲン製剤による感染発覚以降の対応については、以下のような意見が聞かれ、医師や行政側にも反省すべき点が大いにあると考えられる。

- 医師が知らなかったことは仕方がないと感じるが、HIV の件にしても、肝炎にしても、医師として、感染があるとわかった時点で、早急に対策をとる必要があったと感じている。これは、医療界も、行政も多いに反省すべき点である。
- 医療現場、行政、企業ともに対応が遅れたことも事実として認める必要がある。また、日本にはモニタリングシステムが欠落していたのは事実である。
- 適応をしっかりと持つことは非常に重要である。かつては、確かに必要もないのに使った医師が多い。特に血液製剤は、感染のリスクは常にゼロにはならないので、甘い適応での使用は絶対に避けないといけない。
- 「匙加減」という言葉があるが、薬は、確かに少量過ぎては効かないが、大量では毒になるということを肝に銘じる必要がある。確かに、フィブリノゲン製剤が魔法の薬だった時代があり、その時代は、明らかに安易に使いすぎであり、悲惨な状況であったと感じている。したがって、もちろん救済はすべきであり、再発は防止すべく努力していく必要はある。
- フィブリノゲン製剤の濫用をすることにより、(未知の)ウイルス感染のリスクが増すだけでなく、血管内凝固を促進し、血栓ができる可能性もある。

また、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性や、肝炎の重篤性については、以下

のような意見が聞かれ、アンケート結果と同様に、当時は、肝炎感染の危険性や肝炎の予後の重篤性が十分に認識されていなかったことが裏付けられた。これらの情報が医療現場に届けられていれば、フィブリノゲン製剤の安易な投与は避けられた可能性が高いと考えられる。

- 当時、産科領域では、肝炎は肝硬変や肝がんへと進展する疾患だという認識はなく、いつかは治癒する疾患だと考えていた。内科領域では肝炎の予後の重篤性の認識があったかもしれないが、産科領域には伝わっていなかった。
- 薬の投与に関してはリスクとベネフィットのバランスが大切だが、当時輸血も含め血液製剤である限りは肝炎リスクがあると認識していたものの、そのほとんどはB型肝炎であり、ごく一部に非A非B型肝炎に罹患するかもしれないという認識しかなかった。我々産科医は肝炎の専門家ではないので、提供された情報しか分からない。
- 産科出血は命に関わるため、昭和60(1985)年頃までは、たとえ肝炎の予後が重篤であることを知っていても、フィブリノゲン製剤を使用していたと思う。ただし、その場合には、当時でも患者から了解を得る等のことをしていたかもしれない。
- 仮に肝炎のリスクがあったとしても、目の前にいる大量出血で死に直面している患者を放置するわけには行かない。輸血がすぐ間に合わなければフィブリノゲン製剤を投与する。輸血は分娩室にはないが、フィブリノゲン製剤は常備されていた。したがって、適応があれば、仮に肝炎感染のリスクがあっても患者救命のためにフィブリノゲン製剤を投与するのは正しい診療であり、何ら非難されるものではない。
- 悪いのはフィブリノゲンではなく、フィブリノゲン製剤の中に含まれていたウイルスである。
- 時代とともに、少しずつフィブリノゲン製剤の使用が減少するという流れがあったかもしれないが、それは危険性の認識の浸透ではなく、トラジロール等の分解酵素阻害薬が使用されるようになる等、医療が進歩したためでもあると思う。また、生物製剤を使用するなという意見が、社会的に浸透していたことも影響しているかもしれない。

なお、今回話を聞くことができた3名の医師全員から、下記に挙げるとおり、フィブリノゲン製剤は現在においても有用であり、フィブリノゲン製剤がなければ救えない命もあることなどから、是非再認可して欲しいという意見が聞かれた。

フィブリノゲン再認可の必要性

- 昔の、問題のある製剤であれば、もちろん、使う気も奨励する気もない。ただ、現在の製剤であれば、救える命を救うためにも、クリオ製剤もフィブリノゲン製剤も使えるよう見直すべきであろう。
- かつてのフィブリノゲンと今のフィブリノゲンは別物であることも、客観的に理解する必要がある。現在のフィブリノゲン製剤は、膜の残っているウイルスは除去されるようになっているので、E型肝炎かパルボウイルスの感染くらいしか考えられない。むしろ、

想定し得る範囲で安全性が確認されていて、かつ、フィブリノゲン製剤でしか救えない命もあることを鑑みると、今はフィブリノゲン製剤をもっと使うべきだと思っている。かつての「汚染のあった悪しき血液製剤」というレッテルのために、感染のない今の製剤をも使えないということが、今後亡くなる方を増やす可能性がある。

- ・ 現在ではフィブリノゲン製剤からウイルスが除去されているため、日本でも後天性低フィブリノゲン血症に対しての使用を認可してもらいたい。
- ・ 適応を厳格にした上で、フィブリノゲン製剤を投与可能にすることが、妊産婦死亡を減らす上で極めて大切なことだと確信している。製剤の安全性は格段に違うので、今後フィブリノゲン製剤の後天性低フィブリノゲン血症に対する適応を取得するようにしたいと思っている。

小括及び感想

インタビューの結果から、フィブリノゲン製剤による肝炎感染の危険性や C 型肝炎の予後の重篤性について十分な認識がなされていなかったことは明らかであり、また安易に使用してきた時代があったことを認める医師もあり、過去のフィブリノゲン製剤の使用については、医療現場でも改善すべき点が少なからずあったと考えられる。これらの医療現場における危険性の認識不足や安易なフィブリノゲン製剤の使用が薬害を拡大させる原因であった。

ただ、危険性の認識不足や安易な使用等の問題もあったとしても、当時のフィブリノゲン製剤の問題の本質は、製剤にウイルスが混入していたことである。濫用に関しては否定的な声もあるが、フィブリノゲン製剤の有効性（治療効果）そのものが完全に否定されているわけではない。このような製剤へのウイルス混入という観点では、現在のフィブリノゲン製剤は C 型肝炎ウイルス以外のウイルスも含め、不活化処理法が格段に進歩しており、製剤の有用性が確かならばそれがわずかな感染性によってすべて否定されるのはどうか。

今回のインタビューから フィブリノゲン製剤の使用ニーズを有する医師がいて、中にはフィブリノゲン製剤でしか救えない命が存在するとする主張もなされた。感染の危険性がかなり減少している中で、フィブリノゲン製剤の使用に関する再検討の機会が、過去に薬害を起こしたからという理由のみで与えられないとしたら、残念なことではある。

今回の薬害肝炎事件のみに当てはまることではないが、被害が生じた原因・問題点を明確にし、その問題点が改善もしくは解決されており、かつ科学的・客観的に検討して有用性があり、医師や患者のニーズがある製剤については、再検討の可能性も視野に入れてもよいと考える。(cf.サリドマイド)

しかし、血液製剤である以上、未知のウイルスに感染する可能性が 100%否定されたわけでは無いので、まずは、適応を厳格にし、危険性に関する情報の伝達方法等についても改善される必要がある。

そして、これらの推奨者の主張は必ずしも明確なエビデンスによって裏付けされている

わけではない。現に以下のような反論をする医師も存在するのである。

2. フィブリノゲン製剤の使用を推奨しない医師へのインタビュー

フィブリノゲン製剤の使用を推奨しない医師 2 名（医師 D（40 歳代、男性）および医師 E（50 歳代、男性））からも紙面によりご回答頂くことが出来た。この 2 名の医師はフィブリノゲン製剤に対する考え方に違いがあるものの、フィブリノゲン製剤の使用を推奨していた 3 名とは異なった意見を有していた。

D 医師: フィブリノゲン製剤の使用経験は無く、すでに後天性の出血には使用禁止の状態
で臨床経験が始まり現在に至っている地域中核病院の産婦人科医

E 医師:かつて大学病院で産科的出血の研究歴が有り、現在は開業している産婦人科医。

医師 D の意見

- ・ フィブリノゲン製剤の実際の使用経験は無い。
- ・ 産科 DIC の主な原因は出血でありフィブリノゲンのみでコントロールできる事例は多くない。
- ・ 赤血球輸血は必須で、新鮮凍結血漿で賄うことで治療を行っており、フィブリノゲンの必要性を強く感じる事は無い。
- ・ 危機的出血のガイドライン案では、出血増加が疑われた場合は輸血の準備をしながら高次医療機関へ搬送が推奨されている。
- ・ 輸血の準備ができない診療所のためにフィブリノゲン製剤が必要だという考えが当時の事情で仕方の無いものであったのかは解らないが、現在の医療社会状況には合致しない。
- ・ 強いて言えば、最初からフィブリノゲン製剤を投与するというのではなく赤血球、血漿などを補給し、それでもフィブリノゲン値が低く止血し得ない場合に投与を検討するのが順序であろう。

医師 E の意見

- ・ 産科 DIC は凝固に引き続き線溶系の亢進が生じ、他疾患（癌、感染症など）とは異なる病態を示すことは一般に認められている。線溶系亢進の結果、血中フィブリノゲン値は低下し、危機的レベルといわれる 100mg/dL 以下となる例が多く認められ、かつてはかかる症例に対してはフィブリノゲン製剤投与が推奨されていた。
- ・ しかし、止血には血小板、凝固因子、赤血球の補充など全てが必要である。フィブリノゲンは大事な凝固因子の一つではあるが、大量出血が続いている産科的 DIC において、一因子だけ補充しても何の意味も無い。
- ・ 大事なのは原因（基礎疾患）の除去である。例えば常位胎盤早期剥離では胎盤の排出が最も重要である。
- ・ 大学病院で 24 年間に 200 例以上の産科 DIC を経験した。その治療にあたっては血液の

補充を行ったが、フィブリノゲン製剤は1度も使用せずに治療し救命してきた。治療に主に用いたのは新鮮血、FFP、赤血球濃厚液、血小版である。2例の死亡例を経験したが、一人は心停止後搬送された重症例、もう一人は急性妊娠性脂肪肝の重症例でありいずれもフィブリノゲン製剤で救命し得たかどうか不明である。

- 全てのケースでなく、ある特定のケースではフィブリノゲン製剤の単独投与によって産科的出血が止まることがあり得るかもしれないが、現状ではそのようなケースを同定することは出来ない。血中のフィブリノゲン値を測定している間にも何リットルも出血してしまい、適応を厳格化しようにも病態がそれを許さない事が多い。このような状況でフィブリノゲン製剤を投与するのか、あるいは意味が無いとして投与しないのかは医師の最終判断によるが、凝固因子のすべてが低下する産科的 DIC でフィブリノゲン製剤を単独で投与しても無意味である。
- 個人的に、フィブリノゲンを使わなかったのは、肝炎などの副作用を考慮してのことではなく、フィブリノゲン製剤に効果がないから使用しなかった。産科の本の執筆をした際に、フィブリノゲン製剤が無効であると考えていたにも関わらず、共著者（上司）から追加するように指示され従った経緯がある。その際は、過量投与で無い限り病態を悪化させる事は無く、さらに効果は無いと考えてはいたが、無駄では無いだろうと考えていた。
- 血液が専門で無い産科医は深く考えないで止血効果を期待して使用したであろうことが推察される。

小括及び感想

まず、医師 D の意見に対してであるが、当時の医療事情として診療所で分娩するケースが多かった時代を想定すればどうか？

ほとんどの分娩は正常分娩であるが、少数とはいえ一定頻度で産科的出血が発生する。その際に、効果的な止血薬が少なく、保険適応で使用できる治療薬があれば、念のためにその治療薬を使用しようという心理が働いても仕方ないとは考えられないか？

あくまで本薬によって引き起こされる肝炎の重篤性が認識されていなかったことが前提であり、情報提供および伝達が間にあわなかった、という事情こそが最大の問題である。

短時間で2~3リッター出血してしまう患者も経験される。体内血液量が4~5リッターの患者がこれほどの量を出血してしまうのである。当時とすれば何か処置を加えなければ、という意識が働くのは無理も無いことではないか。

ただし D 医師は一線病院で働く産婦人科医であり、実地臨床でフィブリノゲンが無いために診療が立ち行かないという経験をしておらず、そのため推奨派の意見に納得していない。

次に、医師 E の意見に対してであるが、実際の臨床経験に基づく説得力のある意見である。使えばもっと救える、救いやすくなる、と言う意見に対して、使う根拠の薄弱さを指

摘し、使用しなくとも治療を遂行してきた実績は無視できない。しかしこういう専門的な立場から信念を持って使用反対を説いた医師が何人いたであろうか、決して多くは無いであろう。

3. インタビュー結果の総括

フィブリノゲン推奨派の意見によればフィブリノゲンの必要性、有用性は過去から現在まで減じることはなく、保険使用がないため使用できない現状に不満を持っている。片やフィブリノゲン否定派の意見では実際の薬効自体を認めておらず、その有効性も必要性もないと言い切っている。この全く相反する主張が未だになされていることは、いわゆる医学的エビデンスの欠如を物語っている。昨年度の検証の中でも多くの論文を引いたが、フィブリノゲン使用群、非使用群と分けて論じた論文は皆無であり、疾患の特殊性（急性期、危機的状态で比較試験に馴染まない）などからデータの蓄積が乏しいものと思われる。

血液製剤の緊急出血における必要性はその効果を実感した医師、乃至は信奉している医師によって広められ、当時の教科書にも記載されそれを読んだ医師もそれに基づき使用したものと思う。肝炎の危険性に触れながらも、その重篤性のエビデンスが当時は確立されておらず、なおかつ保険適応であったこと自体が医療現場での使用を促進させたものと考えられる。安全性が高まった現在ならばなおの事、推奨派の医師たちは後天性低、無フィブリノゲン血症に保険適応を求めており、その際には十分なエビデンスの蓄積を求める必要がある。患者の搬送、血液製剤の供給方法などの産科医療を取り巻く社会情勢の変化、出血に対する総合的な管理を含めた医学の進歩が当時と現在では大いに異なっているにも拘らず、フィブリノゲン製剤が本当に必要なのか不要なのか、未だに結論は出ていないと言える。ただし肝炎患者の発生を回避する手段はより早期の段階から存在しており、それが遅れて多くの患者を発生させた事と製剤自体の薬効については全く別の検証が必要である。

参考 1 :

日本麻酔科学会、日本輸血・細胞治療学会からだされている『危機的出血への対応ガイドライン』（添付資料 1、2 ページ中段）によれば、『大出血での希釈による凝固障害には複合した凝固因子の補充が必要なため新鮮凍結血漿を使用する。フィブリン形成に必要なフィブリノゲン濃度は 100mg/dl 以上であり、新鮮凍結血漿 450ml はフィブリノゲン 1g に相当するので、体重 60Kg（循環血漿量 3l）では約 30mg/dl 上昇する。』と記載されており。フィブリノゲン量が止血に要する新鮮凍結血漿の必要量の基準となる事が示されている。しかしこれはフィブリノゲンの検査値を参考にすると言っているのであって、フィブリノゲンだけを投与する事を推奨するものではないと考える。

参考 2 :

日本産婦人科学会の提案している産科的出血への対応ガイドライン（案、添付資料 2、3 ページ下段）には、4. 凝固障害の回避、として『凝固因子、とくにフィブリノゲンも低下しやすいので、新鮮凍結血漿やフィブリノゲン製剤（保険適応外）投与も考慮。』と記載されている。案であり、パブリックコメントを求めている段階ではあるが、未だに根強いフィブリノゲン製剤への期待が残っている事が見てとれる。実際にはフィブリノゲン製剤についての記載は除かれる予定と聞いている。

参考 3 :

「Williams 産科学」の記載の変遷の考察

「Williams の産科学」は産科領域の最も世界的な教科書である。そこにおけるフィブリノゲンの扱いについてまとめてみた。

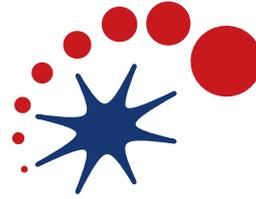
Williams 産科学の記載内容の変遷

年	版	記載内容
1985 (S60)	17	Lyophilized fibrinogen は低フィブリノゲン血漿を呈する胎盤剥離に年余に渡って用いられてきた。しかし理論的にはフィブリノゲン補充はDICの炎に燃料を加えるようなものだ、特に腎臓、副腎、下垂体、脳などの生体器官の微小循環において fibrin 沈着と閉塞という深刻な結果を伴う事となる。しかしながら、4-8 g の有効投与量がそういう事態を引き起こすという証拠は得られていない (no good evidence) 例えば、帝王切開の直前の 10 分間以内で 4 g のフィブリノゲンを静脈注射しても中心静脈圧や血圧、脈拍、呼吸数には変化は無い。さらに良く見られる合併症である肺塞栓なども発症しない。典型的には 4 g のフィブリノゲンは有効投与量と考えられるが血中濃度を 100mg/dl 上昇させる。凍結乾燥フィブリノゲンの主要な合併症は数千人のドナー血漿から商業的に作成されるため肝炎を誘発させる事である。この理由からもはや製剤としては手に入らない。クリオプレシピテートは数名のドナーから作成されるので数千人と比べれば肝炎の危険度ははるかに低くなる。4 g のフィブリノゲンを供給するために 15-20 単位のクリオプレシピテートが必要である。
1989 (H1)	18	クリオプレシピテート 1 パックには 60-420mg のフィブリノゲンが含まれ、平均 270mg であった。他 17 版と同じ
1993 (H5)	19	AABB (アメリカ血液銀行) によればクリオ各パックには少なくとも 150mg のフィブリノゲンが含まれている。他 17 版と同じ

1997 (H9)	21	<p>FFP は全血から分離され凍結された血漿である。全ての安定した凝固因子を含んでいる。消費性、あるいは希釈性凝固障害を伴う女性の急性期治療に用いられる。特異的な凝固因子が欠損している場合には血液量保持のために用いるのは適当でない。フィブリノゲンが 100mg/dl 以下でプロトロンビン時間、部分プロトロンビン時間に異常がある場合に用いる。</p> <p>Cryoprecipitate この成分は FFP から作られる。第 VIII 因子、von Willebrand factor, 少なくとも 150mg の fibrinogen, XIII 因子、と fibronectin を含んでいる。FFP の代わりに凝固因子補充のために出血している婦人に投与するのは益がない。クリオは凝固因子欠乏状態で volume overload の懸念や特殊な因子が不足している場合のみ用いる。胎盤早期剥離で重度の低フィブリノゲン血症に陥っている患者が主な適応症例である。</p>
2001 (H13)	22	<p>FFP は全血から分離され凍結された血漿である。全ての安定した凝固因子を含んでいる。消費性、あるいは希釈性凝固障害を伴う女性の急性期治療に用いられる。特異的な凝固因子が欠損している場合には血液量保持のために用いるのは適当でない。フィブリノゲンが 100mg/dl 以下でプロトロンビン時間、部分プロトロンビン時間に異常がある場合に用いる。</p> <p>Cryoprecipitate この成分は FFP から作られる。第 VIII 因子、von Willebrand factor, 少なくとも 150mg の fibrinogen, XIII 因子と fibronectin を含んでいる。FFP の代わりに凝固因子補充のために出血している婦人に投与するのは益がない。クリオは凝固因子欠乏状態で volume overload の懸念や特殊な因子が不足している場合のみ用いる。胎盤早期剥離で重度の低フィブリノゲン血症に陥っている患者が主な適応症例である。</p>

なお、実地医家向けの『今日の治療指針』を年度別に見てみると、1966(S41)年からフィブリノゲン製剤の使用が推奨され、1990(H2)年まで続き、慎重投与としての肝炎の危険性についての記載は皆無に等しい。1989(H1)年の産科研修医向けの教科書にも、“慎重に”、と記載があるものの使用は認められている。

少なくとも治療指針で推奨されていた 1990(H2)年の 5 年前である 1985(S60)の米国の教科書ではフィブリノゲン製剤の使用が否定されていた。しかしクリオプレシピテートに関しては、最新版にもその使用を推奨する記載がある。このことから、感染の危険が無ければ低フィブリノゲン血症に対しては現在でもフィブリノゲンを含む製剤の使用が推奨されている事と考えることも出来る。



制定日 2007年04月
改訂日 2007年11月

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

I. はじめに

麻酔関連偶発症例調査によると、出血は手術室における心停止の原因の約1/3を占めている。手術には予想出血量に見合う血液準備・輸血体制を整えて臨むのが原則であるが、予見できない危機的出血は常に発生しうる。

(1) 院内輸血体制の整備

危機的出血にすみやかに対応するには、麻酔科医と術者の連携のみならず、手術室と輸血管理部門（輸血部、検査部など）および血液センターとの連携が重要である。関係者は院内の血液供給体制（血液搬送体制、院内備蓄体制、輸血管理部門での手続きに要する時間など）、血液センターの供給体制、手術室での血液保管体制などについて熟知していることが必要である。危機的出血に対しては救命を第一にした対応が求められる。「危機的出血時の対応」について輸血療法委員会等で院内規定を作成し、日頃からシミュレーションも実施しておくことが望ましい。

(2) 指揮命令系統の確立

危機的出血が発生した場合には、統括指揮者（コマンダー）*を決定し、非常事態発生の宣言（マンパワー召集、輸血管理部門へ「非常事態発生」の連絡）を行う。コマンダーは、止血状況、血行動態、検査データ、血液製剤の供給体制などを総合的に評価し、手術継続の可否・術式変更等を術者と協議する。

*担当麻酔科医、麻酔科上級医師、担当科上級医師などが担当する。

II. 輸液・輸血の実際、 血液製剤の選択

血液製剤使用の実際については、2005年9月に厚生労働省が策定した「血液製剤の使用指針」および「輸血療法の実施に関する指針」の改訂版に則って行う。ただし、危機的出血における輸液・輸血療法においては救命を最優先して行う。

出血早期には細胞外液系輸液製剤を用いるが、循環血液量増加効果は一過性であるので、人工膠質液の投与を行う。循環血液量の維持のためには、人工膠質液やアルブミン製剤の大量投与がやむをえない場合もある。危機的出血での血液製剤の具体的な使用方法は以下のように行う。

(1) 赤血球濃厚液

時間的余裕がない場合は交差適合試験を省略し、ABO同型血を用いる。同型適合血が不足する場合はABO異型適合血を用いる。（フローチャート参照）

危機的出血への対応ガイドライン

- * RhD 陰性の場合は抗D 抗体がなければABO 同型RhD 陽性血を使用してよい。
- * 不規則抗体陽性の場合でも、交差適合試験を行わず、ABO 型適合を優先する。
- * 血液型不明の場合はO 型を使用する。

① 交差適合試験省略時のリスク

患者がRhD 陰性である可能性は0.5%、溶血反応を生じる可能性のある不規則抗体(抗RhE、抗Fy^{a&b}、抗Jk^{a&b} など)を保有している可能性は0.5%以下である。そのため、遅発性溶血のリスクは約1%である。

遅発性溶血は輸血終了数時間後から3週間後まで発生する可能性がある。反応が早いほど症状が重篤である。溶血が生じた場合、利尿薬と輸液による強制利尿を行なう。

② ABO 異型適合血輸血後の対応

輸血した後に、患者血液型と同じABO 型血の輸血に変更する場合は、新たに採取した最新の患者血液と食塩水法で交差適合試験を行い、主試験が適合する血液を用いる。

③ バーコードによる血液製剤認証システムを導入している施設では異型適合血輸血に対応できていないことがある。その手順を予め文書化したり、プログラムしておくことが望ましい。

(2) 新鮮凍結血漿

出血が外科的に制御可能になるまでは凝固因子の投与は無効である。しかし、大出血での希釈による凝固障害には複合した凝固因子の補充が必要なため新鮮凍結血漿を使用する。フィブリン形成に必要なフィブリノゲン濃度は100mg/dl 以上である。新鮮凍結血漿450mlはフィブリノゲン1g に相当するので、体重60kg(循環血漿量3ℓ)では約30mg/dl 上昇する。

(3) 血小板濃厚液

出血が外科的に制御可能になるまでは血小板の投与は無効である。外科的止血が完了した後、血小板数が5万/mm³を超えるまで投与する。体重60kg では、10 単位血小板(2×10¹¹ 個含有)投与で25,000/mm³ 程度の上昇が期待される。

(4) 回収式自己血輸血法

大量出血で大量の赤血球輸血を要する場合、術野回収式自己血輸血が有効である。3ℓ 以上出血がある場合、出血を吸引して洗浄し、返血すると40%の赤血球回収が可能である。

Ⅲ. 大量輸血に伴う 副作用・合併症

- (1) 代謝性変化(アシドーシス、クエン酸中毒、高カリウム血症、低体温)
- (2) 希釈性凝固障害(凝固因子、血小板低下)
- (3) 循環過負荷、鉄過負荷
- (4) その他:発熱反応、溶血反応(不適合輸血など)、アレルギー反応(アナフィラキシー)、細菌感染症、輸血関連急性肺障害(TRALI: transfusion-related acute lung injury)、感染伝播(肝炎、HTLV、HIV、その他)、移植片対宿主病(GVHD: graft-versus-host disease)、免疫抑制など

1. 適応

急速大量出血に対し、急速輸液・輸血を行い、循環動態の安定を図る

2. 使用時の一般的注意

- 1) 適応を厳格にすること
- 2) 操作に熟知した者が常在し、責任を持って使用すること
- 3) 定期的および日常の保守・点検済みのものを使用すること
- 4) アラームを常に"ON"の状態で使用すること
- 5) 輸血路の血管外逸脱には特に注意すること

3. 各種の急速輸血装置の主なチェックポイント

加圧式とローラポンプ式がある。2005年の薬事法改正後、ローラポンプ式は急速輸血装置としては販売されていない。ローラポンプ式輸液装置を急速輸血に用いる場合、使用者の責任のもとで行う。使用に際しては各装置の使用説明書を精読しておくこと

1) 加圧式輸血装置

(1) レベル1 システム1000 (輸入販売元: スミスメディカルジャパン)

- ・輸液ラインに接続する前に循環水経路をプライムし、もれがないことを確認すること
- ・輸液、輸血バッグからすべての空気を取り除くこと
- ・ガスバント付きフィルタ内と患者間の静脈経路内に気泡がある場合、送液しないこと
- ・加圧インフューザーにガスボンベ、中央配管や他の圧力ソースを接続しないこと
- ・血小板濃厚液、クリオプレシピテートまたは、細胞懸濁液の加温には使用しないこと
- ・自己回収式輸血バッグは、返血用バッグ内に空気が含まれているので併用しないこと

2) ローラポンプ式輸液装置

(1) ニプロ補液ポンプMP-300 (販売元: ニプロ株式会社)

- ・使用するチューブサイズに応じ、ローラギャップを調整すること
- ・本装置の圧力ポートには、疎水性エアフィルタを介して圧力ラインを接続すること。
- ・圧力ラインの着脱時にはエアフィルタの漏れや汚染がないことを確認すること

(2) ME 輸血ポンプBP-102 (販売元: テルモ株式会社)

- ・必ず専用チューブ(コード番号: XX-BP165L)を使用すること
- ・気泡検知器は必ず専用チューブに装着すること
- ・血液加温器は本機の下流に付けること

4. 急速輸血装置によるこれまでの主な重大事故原因

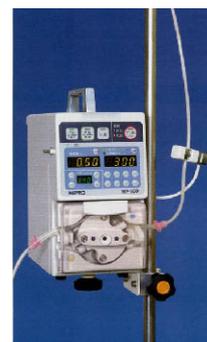
- (1) 操作に熟知していない者が操作した
- (2) 気泡検知器を適正な箇所に設置していなかったか、アラームをオンにしていなかった
- (3) 回路を大気にオープンにして使用した
- (4) アラームの意味を理解せず、それを無視した

IV. 急速輸血装置

1) (1) レベル1システム1000
輸入販売元:
スミスメディカルジャパン

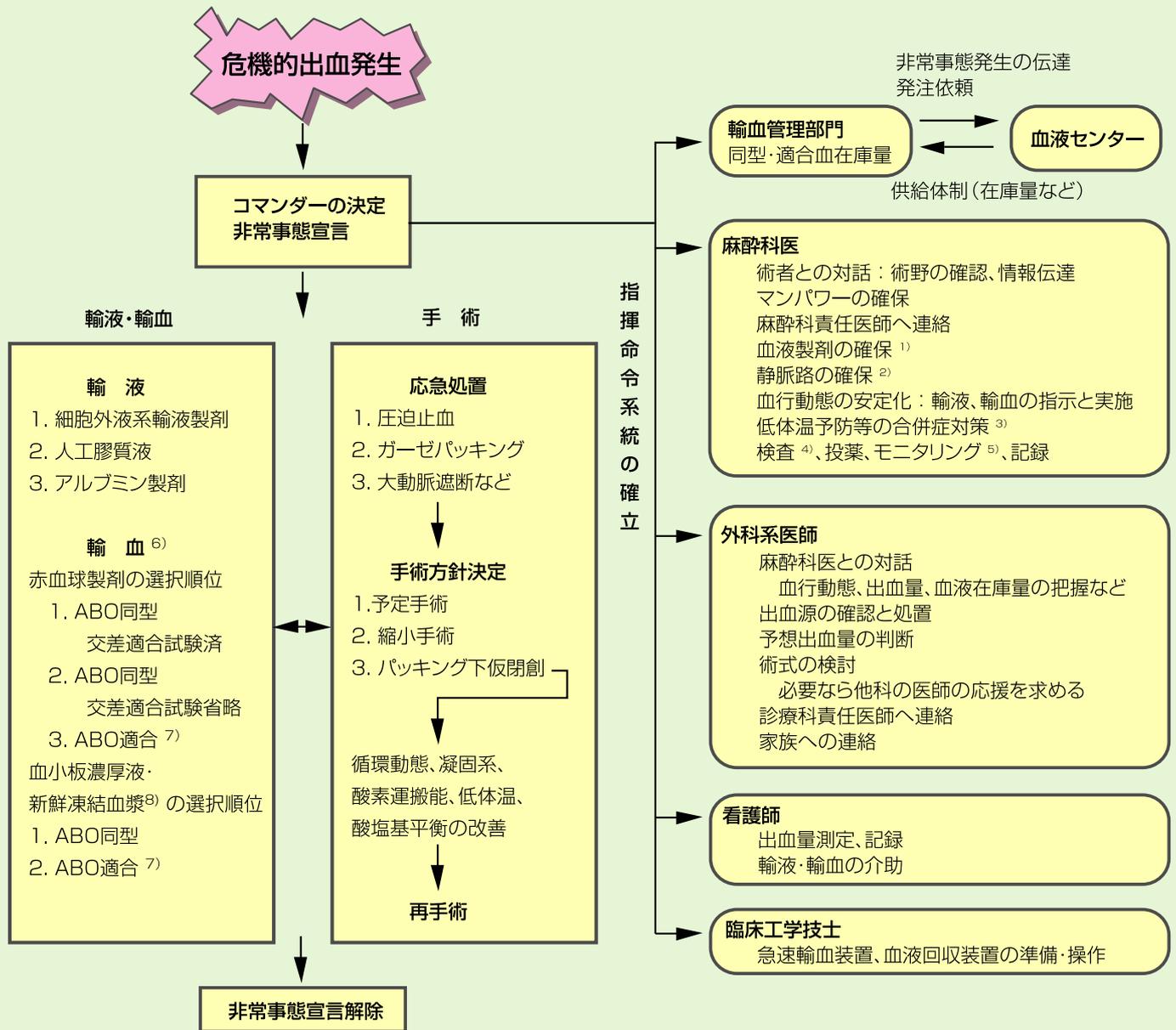


2) (1) ニプロ補液・血液ポンプMP-300
販売元:
ニプロ株式会社



2) (2) ME輸血ポンプBP-102
販売元:
テルモ株式会社





緊急時の適合血の選択

患者血液型	赤血球濃厚液	新鮮凍結血漿	血小板濃厚液
A	A>O	A>AB>B	A>AB>B
B	B>O	B>AB>A	B>AB>A
AB	AB>A=B>O	AB>A=B	AB>A=B
O	Oのみ	全型適合	全型適合

異型適合血を使用した場合、投与後の溶血反応に注意する

- 1) 血液が確保できたら交差適合試験の結果がでる前に手術室へ搬入し、「交差適合試験未実施血」として保管する。
- 2) 内径が太い血管カニューレをできるだけ上肢に留置する。
- 3) 輸液製剤・血液製剤の加温。輸液・血液加温装置、温風対流式加温ブランケットの使用。
アシドーシスの補正、低Ca血症、高K血症の治療など。
- 4) 全血球算、電解質、Alb、血液ガス、凝固能など。輸血検査用血液の採取。

- 5) 観血的動脈圧、中心静脈圧など。
- 6) 照射は省略可。
- 7) 適合試験未実施の血液、あるいは異型適合血の輸血;できれば2名以上の医師(麻酔科医と術者など)の合意で実施し診療録にその旨記載する。
- 8) 原則として出血が外科的に制御された後に投与する。

産科危機的出血への 対応ガイドライン(案)

日本産科婦人科学会
日本産婦人科医会
日本周産期・新生児医学会
日本麻酔科学会
日本輸血・細胞治療学会
(五十音順)

2009年●●月

はじめに

周産期管理の進歩により母体死亡率は著明に低下したものの、出血は依然、母体死亡の主要な原因である。生命を脅かすような分娩時あるいは分娩後の出血は妊産婦の500人に約1人に起こり得る合併症で、リスク因子には帝王切開分娩、多胎分娩、前置・低置胎盤などが挙げられる。しかし、予期せぬ大量出血もあり、また比較的少量の出血でも産科DICを発症しやすいという特徴がある。

本邦の分娩の約半数は有床診療所で行われている。しかし、分娩時に突発的に発生する大量出血に対し、多くの小規模施設では輸血の準備が十分とはいえず、産科医、麻酔科医、助産師、看護師などのマンパワー不足も恒常化している。さらに、血液センターの集約化が進められており、供給体制が変化することも認識しておく必要がある。

このように、産科出血の特殊性に加え、本邦では分娩施設の輸血体制の脆弱性やマンパワー不足という現状を抱えているにもかかわらず、産科危機的出血に対する輸血療法の明確な指針はない。そこで、より安全な周産期管理の実現を目的に、関連5学会が対応ガイドラインを作成し、以下に提言するものである。

産科出血の特徴

基礎疾患（常位胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群、子癇、羊水塞栓、癒着胎盤など）を持つ産科出血では中等量の出血でも容易にDICを併発する。この点を考慮した産科DICスコアは有用といえる。輸液と赤血球輸血のみのみの対応では希釈性の凝固因子低下となりDICを助長する。また、分娩では外出血が少量でも生命の危機となる腹腔内出血・後腹膜腔出血を来す疾患（頸管裂傷、子宮破裂など）も存在するので、計測された出血量にとらわれることなく、バイタルサインの異常（頻脈、低血圧、乏尿）、特にショックインデックス（SI: shock index）に留意し管理する必要がある。

分娩時出血量

分娩時出血量の90パーセントイルを胎児数、分娩様式別に示した（羊水量込み）。

	経膈分娩	帝王切開
単胎	800mL	1500mL
多胎	1600mL	2300mL

（日本産科婦人科学会周産期委員会、253,607分娩例、2008年）

産科出血への対応

妊娠初期検査で血液型、不規則抗体スクリーニングを行う。

通常分娩でも大量出血は起こり得るが、大出血が予想される前置・低置胎盤、巨大筋腫合併、多胎、癒着胎盤の可能性のある症例では高次施設での分娩、自己血貯血を考慮する。分娩時には必ず血管確保、妊婦看視を行う。

経過中にSIが1となった時点で一次施設では高次施設への搬送も考慮し、出血量が経膈分娩では1L、帝王切開では2L以上であれば輸血の準備を行う。同時に、弛緩出血では子宮収縮、頸管裂傷・子宮破裂では修復、前置胎盤では剥離面の止血など行う。

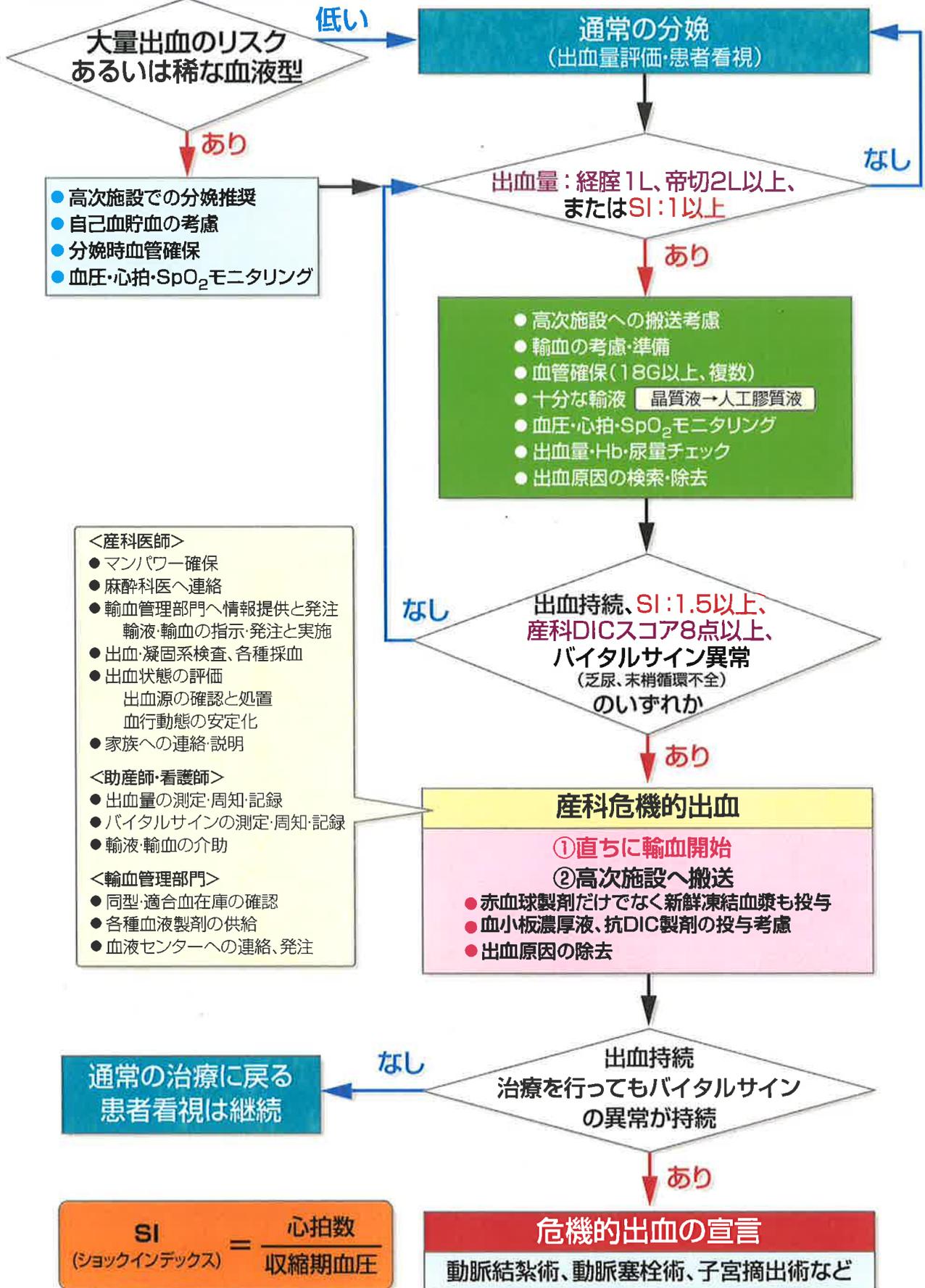
各種対応にも拘わらず、SIが1.5以上、産科DICスコアが8点以上となれば「産科危機的出血」として輸血を開始し、一次施設では高次施設への搬送を行う。産科危機的出血の特徴を考慮し、直ちに赤血球製剤だけではなく新鮮凍結血漿を投与し、血小板濃厚液、アルブミン、抗DIC製剤などの投与も躊躇しない。

これらの治療によっても出血が持続し、バイタルサインの異常が持続するなら、「危機的出血への対応ガイドライン」に従う。産科的には、子宮動脈の結紮・塞栓、内腸骨・総腸骨動脈の結紮・塞栓、子宮膈上部切除術あるいは子宮全摘除術などを試みる。

子宮摘除術を行っても止血ができない場合には保険適用外ではあるが国内外で実績のある遺伝子組み換え血液凝固第Ⅶ因子製剤の使用を考慮してもよい。この投与の前には十分量のフィブリノゲンと血小板を補充し、血栓防止のためにトラネキサム酸の併用は避ける。なお、産科での使用は全例登録制であることにも留意する。

産科危機的出血への対応フローチャート

前置・低置胎盤、巨大子宮筋腫、既往帝王切開、
癒着胎盤疑い、羊水過多・巨大児誘発分娩、多胎 など



- <産科医師>
- マンパワー確保
 - 麻酔科医へ連絡
 - 輸血管理部門へ情報提供と発注
輸液・輸血の指示・発注と実施
 - 出血・凝固系検査、各種採血
 - 出血状態の評価
出血源の確認と処置
血行動態の安定化
 - 家族への連絡・説明
- <助産師・看護師>
- 出血量の測定・周知・記録
 - バイタルサインの測定・周知・記録
 - 輸液・輸血の介助
- <輸血管理部門>
- 同型・適合血在庫の確認
 - 各種血液製剤の供給
 - 血液センターへの連絡、発注

$$SI = \frac{\text{心拍数}}{\text{収縮期血圧}}$$

(ショックインデックス)

妊婦のSI:1は約1500mL、SI:1.5は約2500mLの出血量であることが推測される。

危機的出血の宣言
動脈結紮術、動脈塞栓術、子宮摘出術など
危機的出血への対応ガイドライン参照

産科危機的出血への対応ガイドライン

基本的事項

- 1. 非常事態宣言を躊躇しない ▶ 通常の対応では救命できない
- 2. コマンダー中心の指揮命令系統 ▶ 多数のスタッフの組織的対応が不可欠
- 3. 救命を最優先した輸血 ▶ 緊急度に応じて交差適合試験を省略
- 4. 緊急度コードによる輸血部への連絡 ▶ 情報の迅速かつ的確な伝達
- 5. ダブル・チェック ▶ 緊急時のヒューマンエラーを回避

緊急度コードを用いた輸血部への連絡と赤血球輸血の例

患者、出血の状態	緊急度コード	赤血球の選択例
出血しているが循環は安定	Ⅲ	交差済同型血
昇圧薬が必要な出血 (産科危機的出血)	Ⅱ	未交差同型血
大量出血、心停止が切迫 (危機的出血)	Ⅰ	異型適合血 (緊急 O 型血)

緊急輸血の実際

1. 「危機的出血への対応ガイドライン」に準拠

(日本麻酔科学会 & 日本輸血・細胞治療学会作成、2007年11月改訂版)

2. 異型適合赤血球について

- ① 血液型不明の緊急患者でコードⅠと判断したら、O型赤血球製剤の輸血を開始。
- ② 患者血液型がAB型の場合には、O型よりもA型ないしB型赤血球製剤を優先。
- ③ 異型適合血輸血開始前に、血液型検査・抗体スクリーニング用の採血。
- ④ 異型適合血輸血を開始しても、同型血が入手出来次第、同型血輸血。

3. RhD 陰性、不規則抗体陽性の場合

RhD 陰性や臨床的に溶血反応を起こしうる不規則抗体陽性が判明している場合は、その結果を考慮して血液製剤を選択。ただし、緊急度コードⅠの場合には、ABO 型適合赤血球を優先。

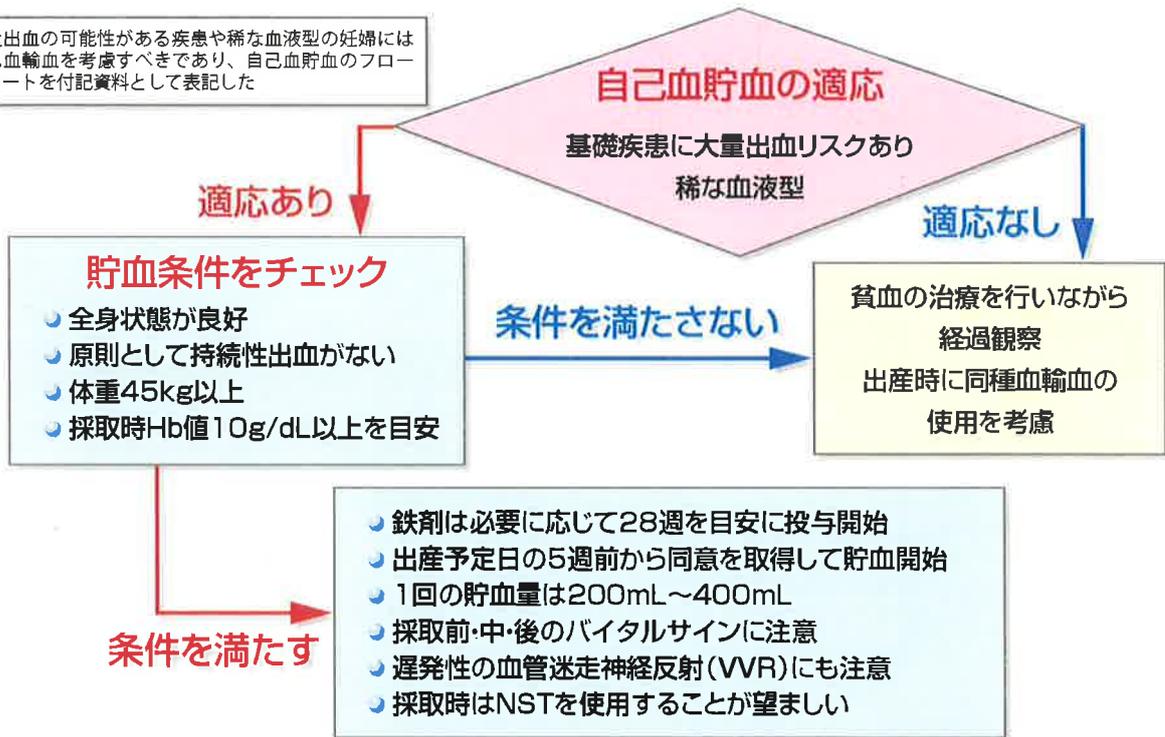
4. 凝固障害の回避

凝固因子、とくにフィブリノゲンも低下しやすいので、新鮮凍結血漿やフィブリノゲン製剤（保険適用外）の投与も考慮。

5. 回収式自己血輸血を考慮

妊婦における自己血貯血のフローチャート

大量出血の可能性がある疾患や稀な血液型の妊婦には自己血輸血を考慮すべきであり、自己血貯血のフローチャートを付記資料として表記した



注：①VVR：vasovagal reflex。通常採血中、採血終了直後に発生するが、採血終了1時間以上経過して発生する場合がある
②自己血有効期間は全血で35日、MAP調整製剤では赤血球42日・血漿1年とする

主に使用される輸血用血液製剤一覧と期待される輸血効果

販売名（一般名）	略号	貯蔵方法	有効期間	包装	期待される輸血効果（体重50kg）
照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 （人赤血球濃厚液）	Ir-RCC-LR	2~6℃	採血後 21日間	血液 400mL に由来する 赤血球 1袋 （約 280mL）	左記製剤での予測上昇Hb 値は約1.5g/dL
新鮮凍結血漿-LR「日赤」 （新鮮凍結人血漿） 全血採血由来製剤	FFP-LR	-20℃ 以下	採血後 1年間	血液 400mL 相当に由来 する血漿 1袋 （約 240mL）	左記製剤を2本輸血で 凝固因子活性は約20~ 30%上昇する
照射濃厚血小板「日赤」 （人血小板濃厚液）	Ir-PC	20~24℃ 振とう保存	採血後 4日間	10単位 1袋 約 200mL （含有血小板数 2.0 \leq ~<2.2 \times 10 ¹¹ ）	左記製剤での予測血小板 増加数は約4万/ μ L

日本赤十字社「血液製剤一覧」平成20年12月、厚生労働省「血液製剤の使用指針」平成19年11月参照

産科 DIC スコア（備考）

以下に該当する項目の点数を加算し、8点以上は産科 DIC

基礎疾患	点数	臨床症状	点数	検査	点数
早剥（児死亡）	5	急性腎不全（無尿）	4	FDP：10 μ g/dL 以上	1
◇（児生存）	4	◇（乏尿）	3	血小板：10万/mm ³ 以下	1
羊水塞栓（急性肺性心）	4	急性呼吸不全（人工換気）	4	フィブリノゲン：150mg/dL 以下	1
◇（人工換気）	3	◇（酸素療法）	1	PT：15秒以上	1
◇（補助換気）	2	臓器症状（心臓）	4	出血時間：5分以上	1
◇（酸素療法）	1	◇（肝臓）	4	その他の検査異常	1
DIC 型出血（低凝固）	4	◇（脳）	4		
◇（出血量：2L 以上）	3	◇（消化器）	4		
◇（出血量：1-2L）	1	出血傾向	4		
子癇	4	ショック（頻脈：100 以上）	1		
その他の基礎疾患	1	◇（低血圧：90 以下）	1		
		◇（冷汗）	1		
		◇（蒼白）	1		