

# 人工血液

第 15 卷 第 2 号 2007 年 12 月

## 目次

会告	.....	34
特集( ):	手術・救急領域における血液製剤の適正使用と現状、 そして将来への期待	
	血液製剤の適正使用について (2005年ガイドラインを踏まえて) .....	稲田英一 36
	周術期の輸血適正化，輸血開始基準について .....	江木盛時 42
	危機的出血に対する対処方針： 麻酔関連偶発症例調査からの教訓 .....	入田和男 48
総説	Hemoglobin Vesicles to Treat Critical Ischemia .....	Dominique Erni 58

# ARTIFICIAL BLOOD

Vol. 15 No. 2 December, 2007

## Contents

Announcement	.....	34
Special Issue( ):	Practice Guideline and Current State of Transfusion, and Future of Blood Substitutes in Operative/Emergent Fields.	
	Rational Use of Blood Products in Surgery and Emergency Care Based on 2005 Blood Transfusion Guideline .....	Eiichi Inada 36
	Practice Algorithm for Perioperative Blood Component Therapy .....	Moritoki Egi 42
	Methods of Reducing Life-Threatening Events Caused by Critical Intraoperative Hemorrhage: Lessons Learned from Annual Surveys of Anesthesia-Related Critical Events .....	Kazuo Irita 48
Review:	Hemoglobin Vesicles to Treat Critical Ischemia .....	Dominique Erni 58

# 会 告

**第6回 Current Issues in Blood Substitutes Research**

会長：小林紘一：慶應義塾大学

**第15回日本血液代替物学会年次大会**

大会長：堀之内宏久：慶應義塾大学

合同開催

Joint Meeting of

The 6<sup>th</sup> Current Issues in Blood Substitutes Research

Chairman: Koichi Kobayashi, M.D., Ph. D., Keio University

and

The 15<sup>th</sup> Annual meeting of

the Society of Blood Substitutes, Japan

Chairman: Hirohisa Horinouchi M.D., Ph.D., Keio University

会 期：平成20年10月23日～25日(予定)

会 場：慶應義塾大学医学部信濃町キャンパス(予定)

テーマ：血液代替物とGas biology

国際会議と年次大会の合同開催となります。詳細については  
ホームページなどでお知らせする予定です。

<http://www.blood-sub.jp/>

事務局：慶應義塾大学医学部呼吸器外科 堀之内宏久

連絡先：horinouc@sc.itc.keio.ac.jp

## 序 文

“手術・救急領域における血液製剤の適正使用と現状、そして将来への期待”と題しまして、麻酔や救急領域の第一線で活発に臨床に携わっている先生方に執筆していただきました。この特集を2号にわたり報告いたします。

今号は、血液製剤の使用ガイドラインと周術期の危機的出血に焦点をあてさせていただきます。現在のガイドラインの解釈と病態生理やエビデンス、最新の研究進行状況を稲田英一先生に概説していただきました。血液製剤は限られた資源であり、リスクを伴う補助療法という観点から、周術期の一般的な血液製剤の使用方法について江木盛時先生に説明していただきました。さらに本年4月に発表された「危機的出血への対応ガイドライン」の作成背景とわが国の危機的出血の現状、そして対策について入田和男先生に説明していただきました。現行では解決されていない、決して珍しくはない危機的出血について広く理解され、死亡率や合併症発生率の低いシステムの構築、医療資源の開発、医療従事者の認識の向上に少しでも役立てば幸いです。

次号は、事故や救急現場での大量出血に焦点をあてさせていただきます。大量出血の生体反応を外須美男先生に、救命救急での輸血治療について小関一英先生に、海外で臨床使用が始まり、わが国でもまさに臨床使用が開始される人工赤血球を含め、代用血液の将来を相星淳一先生に概説していただく予定です。

編集委員 寺嶋克幸

## 血液製剤の適正使用について (2005年ガイドラインを踏まえて)

### Rational Use of Blood Products in Surgery and Emergency Care Based on 2005 Blood Transfusion Guideline

稲田英一

Eiichi Inada

#### 和文抄録

手術や救急領域における輸血療法の特徴は、1)緊急輸血となることがしばしばあること、2)持続出血というダイナミックな状況であること、3)外科的出血に加え、凝固異常など内科的出血に対する処置が必要なこと、4)人工心肺使用や人為的低体温など特殊な状況での処置が必要であること、5)急速輸血が救命的な場合があることなどである。輸血は基本的には厚生労働省が策定した「輸血療法の実施に関する指針(改定版)」と「血液製剤の使用指針(改定版)」に従って行われるが、危機的出血においては救命が最優先される。慢性貧血と急性貧血との違いに注意し、急性出血では循環血液量の維持に重点を置く必要がある。各血液製剤は、出血の進行状況に応じて投与する必要があるが、ガイドラインに従いつつも、タイミングを逸しないようにしなければならない。

#### Abstract

Characteristics of blood transfusion in surgery and emergency care include 1) nature of emergency blood transfusion, 2) dynamic situation associated with ongoing bleeding, 3) coagulopathies on top of surgical bleeding, 4) special situations including cardiopulmonary bypass and deliberate hypothermia, and 5) life-saving nature. Even though, blood transfusion under those conditions should be performed in accordance with blood transfusion guidelines by the government. In critical bleeding, life-saving strategies may override those guidelines. Guidelines for critical bleeding by the Japanese Society of Anesthesiologists and Society of Blood Transfusion and Cell Therapy may be more suitable for treating the patients with critical bleeding. It is important to maintain circulating blood volume by fluids and blood products in acute anemia due to bleeding. Blood products should be transfused according to the amount and the rate of ongoing bleeding. It is very important not to delay blood transfusion in the bleeding patients.

#### Keywords

Anemia, critical bleeding, coagulopathy, fresh frozen plasma, platelet concentrates

#### ・手術・救急領域における輸血の特徴

手術や救急領域における輸血療法の特徴は、1)しばしば緊急輸血という形で行われること、2)手術を続行しながら出血量が刻々と増加するというダイナミックな状況で輸血が行われること、3)手術や外傷など血管損傷に対する外科的出血に加え、凝固異常など内科的出血に対する処置が必要なこと、4)人工心肺などの異物との接触や人為的低体温など特殊な状況での処置が必要であること、5)急速輸血が救命的な場合があることなどである。

手術や外傷に伴う出血に対する輸血の基本方針は、厚生労働省が2005年に策定した「輸血療法の実施に関する指針(改定版)」と「血液製剤の使用指針(改定版)」に原則として従うものである<sup>1)</sup>。不必要な輸血を行わないこと、必要な輸血は時期を逸せずに行うことが基本である<sup>2)</sup>。

本稿では「輸血療法の実施に関する指針(改定版)」と「血液製剤の使用指針(改定版)」(以下、ガイドライン)を補足する形で、手術・救急領域における輸血療法について解説する。これらのガイドラインでは、急速出血や大量出血に対する輸血

療法についても示されているが、2007年に日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が発行した「危機的出血への対応ガイドライン」には、生命に直ちに危険を及ぼすような危機的出血に対する組織的な輸血療法が示されている<sup>3)</sup>。危機的出血に対する対処についての解説は、本号の入田和男論文を参照されたい。

### 慢性貧血と出血による急性貧血の違い

輸血について考える場合、慢性貧血と手術や外傷、腹腔内出血などによる急性貧血との差について理解しておく必要がある (Table 1.)。

Table 1. Differences between chronic anemia and acute anemia

	Chronic anemia	Acute anemia
Blood volume	normal	decreased
Plasma volume	increased	decreased
Blood viscosity	decreased	decreased
Systemic vascular resistance	decreased	increased (due to increased tone of SNS)
Stroke volume	increased (due to decreased afterload)	decreased (due to decreased preload)
Heart rate	normal	increased (due to increased tone of SNS)
2-3-Diphosphoglycerate	increased	normal ~ decreased
Oxygen delivery	normal ~ decreased	decreased

SNS: sympathetic nervous system

### 1. 慢性貧血患者における代償反応

外科予定手術患者においてはしばしば術前に貧血が認められる。多くの慢性貧血患者においては、赤血球量は減少しているが、血漿量はむしろ増加しており、循環血液量は正常に保たれている。ヘマトクリット値低下に伴う血液粘性減少により血管抵抗が減少するため、1回拍出量は増加し、心拍出量は増加する。そのため、血液酸素含量は減少するものの、心拍出量増加により代償されるため、末梢組織への血液酸素運搬量は減少しない。組織における酸素摂取率は上昇する。ただし、心疾患があり心機能障害がある患者や高齢者では、貧血となっても心拍出量の代償的増加が起きにくい。

慢性貧血では2, 3-DPG増加により酸素解離曲線の右方シフトが起こるため、末梢組織における血液から組織への酸素受け渡しは促進される<sup>4)</sup>。MAP加RCC中の2, 3-DPG量は減少しているため、輸血を行いヘモグロビン濃度を上昇させ血液酸素含量を増加させても、組織への酸素供給量は増加しないため、期待すべき効果がみられないことがあることに注意する<sup>5)</sup>。

### 2. 安全である最低ヘマトクリット値

健常者では循環血液量が正常に保たれていれば、ヘマトクリット値が24~27%、ヘモグロビン濃度が8.0~9.0 g/dlであっても問題がないと考えられる<sup>6,7,8)</sup>。生理学的にはヘモグロビン濃度が6.0~7.0g/dlであっても生体は耐えられると考えられるが、出血や心機能低下などが起きた場合に対処できる予備能は、非常に少なくなっていると考えべきである。健常者では、ヘマトクリット値が20%程度にまで低下しても、重大な全身合併症が起こる可能性は低いと考えられる。

しかし、狭心症患者や急性冠症候群患者、特に高齢者では、ヘマトクリット値を30%以上に保ったほうが安全であると考えられている。急性心筋梗塞を起こした高齢者ではヘマトクリット値が30%未満で死亡率が上昇するが、輸血によりヘマトクリット値を30~33%に上昇させると死亡率が改善するという報告がある。また、根治的前立腺切除術において、術中の心筋虚血発作は、術後頻脈やヘマトクリット値が28%未満では多かったという報告がある<sup>9)</sup>。しかし、急性冠症候群において輸血を受けた患者では、心筋梗塞に移行した率や30日死亡率が高いことが報告されている<sup>10)</sup>。

冠動脈疾患患者においては、高度の貧血は避けるべきであるが、一方、ヘモグロビン濃度やヘマトクリット値を上昇させすぎると危険である可能性がある。ヘモグロビン濃度10g/dl、ヘマトクリット値30%程度を目標に輸血を行うのが適当であると考えられる<sup>11)</sup>。

周術期の輸血における指標やガイドラインについては、米国病理学会や米国麻酔科学会 (ASA) も輸血に対するガイドラインを定めている<sup>8,12,13)</sup>。実際、ヘモグロビン濃度が10g/dlで輸血することは少なくなっている<sup>14)</sup>。

### 3. 急性出血に伴う問題

出血があっても、出血量があまり大量でない場合や、出血速度があまりに急速でない場合には、通常は輸液により比較的容易に循環血液量を回復させ、血行動態の安定を保つことができる。しかし、出血量が大量になったり、急速である場合には、循環血液量を保つことができなくなり臓器灌流が障害されるとともに、赤血球喪失による酸素運搬能低下、血小板や凝固因子喪失による出血傾向の出現が起こる。さらに心臓の灌流障害が起これば、心ポンプ機能低下、心筋虚血などが起こり、低心拍出量、低血圧が進行する。組織低灌流により乳酸産生が起こり、乳酸アシドーシスが進行する。肝臓の低灌流が起これば、乳酸の代謝率が低下し、さらに乳酸性アシドーシスが進行する。腎臓の低灌流により尿量が減少するほか、有機酸の排泄が障害され、代謝性アシドーシスが進行する。高度の代謝性アシドーシスが起こると、血中カテコールアミンの作用が减弱し、心機能はさらに低下する。高カリウム血症が起こり、不整脈が起こる可能性がある。代謝率低下や、室温の輸液剤により低体温が進行する。低体温により血管収縮性が障害されたり、血小板機能が障害されたりする<sup>15)</sup>。そのために、出血傾向が助長され、さらに出血量が増加する。このように一次的、二次的な障害により悪循環が形成される (Fig. 1.)。

### 術前輸血準備量

輸血準備方法や輸血準備量については、輸血が必要となる頻度や、実際に必要な輸血量、患者の体格、術前ヘモグロビン濃度、心肺疾患、脳疾患などの重要臓器疾患などを考慮して決定する。術前にヘモグロビン (Hb) 値10g/dl程度の貧血があっても、循環血液量が保たれ、生体の代償能が機能している場合には、術前に輸血を行う必要はない。慢性出血による鉄欠乏製貧血に対しては鉄剤投与など必要な薬物療法を行って貧血を改善させる。

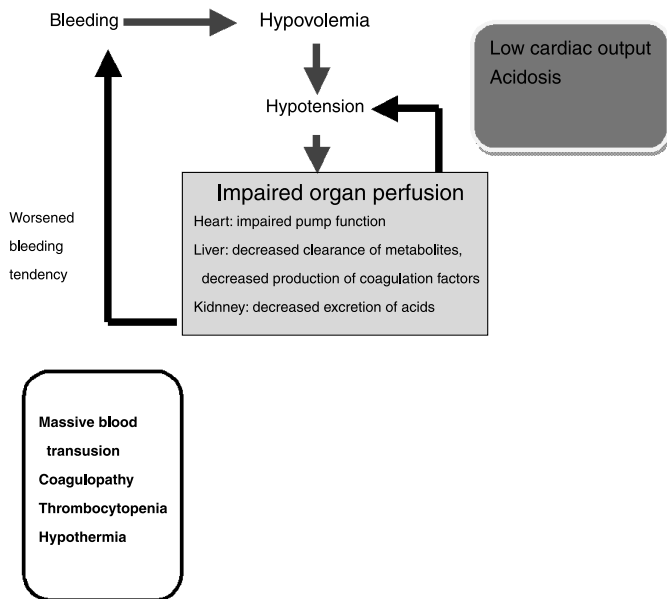


Fig. 1. Vicious cycle created by bleeding

伝統的には術式別出血量と輸血量を考慮した最大手術血液準備量 (maximal surgical blood order schedule; MSBOS) が多く使用されてきたが、実際にはそれも行われず、各科、各医師による経験則に基づいた輸血準備もしばしば行われている。患者の体格や術前ヘモグロビン濃度も考慮した手術血液準備量計算法 (surgical blood order equation; SBOE) も術前準備量を減少させ、輸血部の負担を軽減し、輸血用血液を有効利用することに役立つ。まず、適切な輸血準備量を決定するためには、まず各施設、各術者別の平均術中出血量や術後出血量について調査する必要がある。その上で、患者の体格、全身状態や病態、術前ヘモグロビン濃度などを考慮して、術前輸血準備を行う必要がある。このことにより、無駄な輸血準備やその検査などにかかる負担、輸血用血液の廃棄量などを減少させることができる。

輸血する確率が低く、輸血量が2単位以内である場合には、タイプ&スクリーニング (T&S) による輸血準備で十分である。T&Sについても、手術や患者の条件を考慮する必要がある<sup>16,17)</sup>。T&Sで準備した血液を輸血する場合には、輸血用血液のABO血液型の確認 (オモテ検査) あるいは生理食塩水液法の迅速法による主試験を行う。あるいは、あらかじめオモテ検査により確認されている血液製剤の血液型と、患者の血液型との照合、確認をコンピュータクロスマッチして輸血を行う。この方法を用いれば、溶血反応は99%以上の確率で防ぐことができる。それは、T&Sで発見できない不規則抗体は弱い反応性しかもたないからである。

輸血準備にあたっては、赤血球製剤のみでなく、新鮮凍結血漿や血小板製剤などの準備が必要な場合がある。術前から高度の凝固障害、血小板減少症などがある場合を除き、原則として術中に循環血液量以上の出血が予想される場合以外は、新鮮凍結血漿や血小板製剤の準備は不要である。

## ・出血に対する基本的対応

### 1. 出血に対しての対応の基本的要素

手術時や外傷などによる出血に対しては基本的対応には以下のことが含まれる。

- 1) 止血：外科的止血が基本、必要に応じて凝固因子や血小板補充
- 2) 循環血液量の維持：心拍出量、臓器灌流の維持
- 3) 酸素運搬能の維持：赤血球製剤輸血
- 4) 凝固能の維持：新鮮凍結血漿による凝固因子の補充
- 5) 血小板数と血小板機能の維持：血小板輸血
- 6) 薬物療法：出血傾向を起こす薬物の拮抗、止血を促進する薬物の投与

出血に対する第一のステップは、責任血管の結紮や電気凝固などによる外科的な止血である。それらで処置できない場合には、圧迫止血、緊急手術などではまれには大動脈遮断などが行われる。3) ~ 5) のために、必要に応じて血液製剤の準備を行う必要がある。

### 2. 循環血液量の維持

出血に対する輸液・輸血療法にあたっては、Lundsgaard-Hansenによるノモグラムが参考になる (Fig. 2)。循環血液量は成人では70ml/kg、小児では80ml/kgと概算されるが、循環血液量の20%程度までの出血であれば通常は細胞外液系輸液剤で循環血漿量の補充を行う。出血量が20%を超える場合にはヒドロキシエチルデンプン (HES) などの人工膠質液をさらに投与することが多い。HESは、循環血液量の10%程度出血量でも投与を開始する場合が多い。

循環血液量の50%以上を超えるような出血に対しては、5%人血清アルブミンや加熱人血漿タンパクなどのアルブミン製剤投与を考慮する。しかし、アルブミン製剤の有用性については疑問がもたれている<sup>18,19)</sup>。

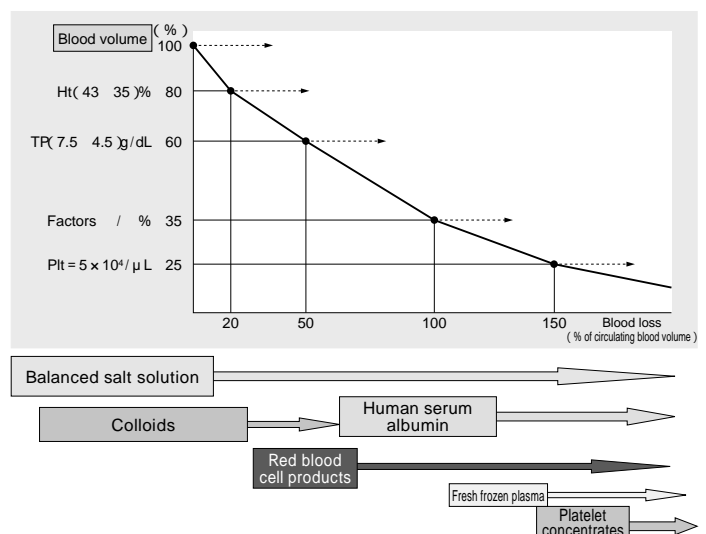


Fig. 2. Basic strategies of fluid infusion and blood transfusion for acute blood loss

(From: Ministry of Health, Labour and Welfare: Blood transfusion guidelines, 3<sup>rd</sup> edition, Jiho-company, Tokyo, 2005, p.40)

## ・赤血球輸血

### 1. 赤血球製剤

赤血球製剤は組織への酸素供給量を保つために行われる。赤血球製剤の大部分は、日本赤十字社から保存前白血球除去を行った赤血球濃厚液-LR (RCC-LR) として供給される。全血の供給量は極めて少なく、またその特別な適応もないと考えられている。ただし、自己血輸血の場合には全血として液状保存される場合が多い。また、周術期の出血量がかなり多くなる症例では、長期間かけて自己血貯血を行い、冷凍赤血球と新鮮凍結血漿に分離して保存する場合もある。

### 2. 輸血のタイミングと輸血開始の決定

一般には循環血液量の20%以上の出血や、Hb値として7~8g/dlが輸血トリガーとなる。出血量のほか、術前Hb値や、体格、年齢、心疾患や肺疾患などの重要臓器疾患などを考慮する。それまでの出血量だけでなく、将来の出血量も考慮する。術式別に出血しやすい時期や、おおよその出血量などを知っておくほか、術者とのコミュニケーションも非常に重要である。術前準備血だけでは不足しそうな場合には、輸血用血液の追加オーダーを行う。

輸血の決定や、輸血用血液の追加オーダーにあたっては、麻酔科医と術者、救急科医師がお互いにコミュニケーションをとるほか、輸血部や血液センターの輸血備蓄状況などについても知っておく必要がある。

### 3. 輸血の目標値

輸血によるHb濃度の上昇は、循環血液量に関係する。正常のHb濃度を15g/dlと考えると、200ml由来のMAP血には30gのHbが含まれていることになる。赤血球濃厚液投与によるHb濃度の上昇は投与したHb量(g)/循環血液量(dl)により求められる。

赤血球輸血に当たっては、Hb値を術前値まで戻す必要はない<sup>20)</sup>。心肺疾患や脳血管疾患がある場合には、Hb値で10g/dl程度を目標とするが、その他の症例ではそれよりも低い値で十分である<sup>21)</sup>。

### 4. 赤血球輸血の効果

輸血用血液では保存期間が長くなると、2, 3-DPG濃度が減少するため、酸素解離曲線の左方シフトが起こり酸素を組織で放出しにくくなる。そのために、輸血をしても組織への酸素供給はすぐには改善しないことが懸念されていた<sup>5)</sup>。しかし、最近の報告では、保存期間が3週間程度の保存血輸血でも、すぐに脳への酸素供給能は回復することが示唆されている<sup>22)</sup>。

## ・新鮮凍結血漿輸血

### 1. 適応

新鮮凍結血漿 (FFP) の主たる適応は、複合的な凝固因子不足による出血傾向である。Table 2. (Table 2: 止血に必要な凝固因子活性) に示すように、ほとんどの凝固因子は正常の30~40%存在すれば十分な止血能を発揮すると考えられている。通常は、循環血液量以上の出血が起こり、輸液や赤血球輸血などが行われないと、このレベル以下まで凝固因子活性は低下しない。

ただし、元から肝硬変などの高度の肝機能障害が存在すれば、より少ない出血量で凝固因子不足による出血傾向が出現する。

FFPの適応は、前述したように複合的な凝固因子不足による出血傾向であるが、検査所見においてはプロトロンビン時間 (PT) が活性として30%未満、INRとして2.0以上、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) がその施設の基準値上限の2倍以上は、FFPの適応となる。フィブリノゲン濃度の減少は、PTやAPTTの延長に反映されにくい。フィブリノゲン濃度が100mg/dl以下の場合もFFPの適応となる。ワルファリン服用患者の緊急手術の際にもFFPを投与する場合もある。

しかし、急速大量出血の場合には、検査のための採血はするが、検査結果を待たずにFFPをオーダーしたり、投与したりする。また、FFP投与後の臨床所見の改善や、検査所見の改善にも注意する。

Table 2. Characteristics and dynamics of coagulation factors  
(From: Ministry of Health, Labour and Welfare: Blood transfusion guidelines, 3<sup>rd</sup> edition, Jiho-company, Tokyo, 2005, p.52)

Factors	Levels necessary for hemostasis	Half-life	Bioactivity	Stability (storage at 4 °C)
Fibrinogen	75-100mg/dl	3-6 days	50%	stable
Prothrombin	40%	2-5days	40~80%	stable
Factor	15~25%	15-36 hrs	80%	unstable
Factor	5~10%	2-7 hrs	70~80%	stable
Factor	10~40%	8-12 hrs	60~80%	unstable
Factor	10~40%	18-24 hrs	40~50%	stable
Factor	10~20%	1.5-2 days	50%	stable
Factor	15~30%	3-4 days	90~100%	stable
Factor	-	-	-	stable
Factor	1~5%	6-10 days	5~100%	stable
von Willebrand factor	25~50%	3-5 hrs	-	unstable

## 2. 投与量

FFPの投与量は凝固因子活性を正常の20~30%上昇させるのに必要な量である。ガイドラインでは、FFP 1単位を80mlとして計算し、8~12ml/kgが推奨されている。現在、日本赤十字社から供給されている血液200ml由来の新鮮凍結血漿FFP-LRは120mlであるので、ガイドラインを、その1.5倍量12~18ml/kgと読み替える必要がある。体重が60kgの人であれば、720~1080ml (6~9単位相当) 投与することになる。従来の製剤よりもFFPの投与量が増加 (単位数は同じ) するので注意が必要である。通常の成人では10単位 (血液2000ml由来) 程度の投与で、フィブリノゲン濃度も50mg/dl程度上昇する。

また、第Ⅰ因子、第Ⅱ因子のように生体内半減期がそれぞれ2~7時間、8~12時間と比較的短いものもあり、活動性出血が継続する場合には、FFPの反復投与が必要となる。

現在、大量出血症例において、凝固因子濃度を効率的に上昇させるためのクリオレシピテートの有用性についての高松純樹氏を班長として厚生労働省班研究が進められている。

## ．血小板輸血

### 1．適応

血小板減少症や血小板機能障害による出血傾向に対しては、血小板濃厚液の投与を行う。通常の手術では、出血傾向があり、血小板数 5 万/ $\mu$ l 未満の場合に血小板輸血の適応がある。脳神経外科手術では 7 万/ $\mu$ l がトリガーレベルとなる。人工心肺を用いる心臓血管手術では、人工心肺充填液や心停止液による血液希釈が起こるので、人工心肺中に血小板数が 5 万/ $\mu$ l 未満であっても、必ずしも血小板輸血の適応とはならない。長時間の人工心肺や、広範な剥離を必要とするような心臓再手術などでは、しばしば血小板輸血が必要となる。

### 2．投与量

活動性出血がある場合には、血小板数を 5 万/ $\mu$ l 以上に保つことを目標として血小板輸血を行う。血小板輸血後の予測血小板増加数は以下の式から算出する。

予測血小板増加数 ( $\mu$ l) =  $2/3 \times$  輸血血小板総数 / (循環血液量 (ml)  $\times 10^3$ )

2/3：輸血された血小板が脾臓に捕捉されるための捕捉係数  
循環血液量を 70ml/kg、血小板濃厚液 5 単位には、 $1.0 \times 10^{11}$  個以上の血小板が含まれるとして、血小板濃厚液の投与量を求める。

## ．自己血輸血

自己血輸血の方法には、術前貯血、等容積性血液希釈、術中血液回収、術後ドレーン血回収などがある。自己血輸血の有用性について疑問視する論文もあるが、輸血に関する意識を高めたり、比較的大量に出血する手術では、自己血輸血を考慮する<sup>23)</sup>。自己血貯血にあっても、MSBOSやSBOEなどに従って準備量を決定し、無駄に血液を採血しないようにする必要がある。

### ．出血量を減少させる薬物

トラネキサム酸、 $\alpha$ -アミノカプロン酸、アプロチニンなどは心臓手術や整形外科手術などで、術中の出血量を減少させることが示されている<sup>24, 25)</sup>。しかし、心臓手術において、アプロチニンを投与した症例では、心不全、脳卒中、腎不全などを起こすリスクが上昇することが大規模な研究で示唆されており、アプロチニンは使用されなくなった<sup>26)</sup>。

### ．術中輸血や緊急輸血の難しさと今後

術中の輸血療法の難しさは、出血量推定が難しいことや、検査結果がすぐに入手できないこと、輸血準備がすぐには整わないことなどが関係する。

経尿道的前立腺切除術のように出血量の推定が困難な場合や、外傷のように手術室到着までの出血量の推定が困難な場合、体腔内や組織内への出血量の推定が困難な場合がある。時には急速出血が続くために、血液を含んだガーゼの重量測定や吸引出血量の測定が間に合わないこともある。出血の進行のため、今後起こる出血量の推測が難しい場合がある。

採血が困難であったり、採血できても検査結果が直ちに得られない場合がある。検査値が、その時の患者の状態を十分に反映していないこともある。例えば、出血直後で、十分な輸液が行われていない時点では、血算などはあまり変化していない。

また、交差適合試験を行ったり、FFPを融解する時間が必要であり、輸血オーダーしてもただちに輸血ができるわけではない。逆に、輸血準備が出来たときには、出血が制御できている場合もある。このような時間的ラグがあるため、術中輸血は難しいものとなっている。

危機的出血が起きた場合の緊急輸血状況についての調査および緊急輸血のための血液センター、輸血部、手術部、救急部のネットワークについての検討も厚生労働省研究として進められている。今後は、このような体制が整い、危機的出血を起こしている救急患者や手術患者の救命率が上昇することが期待される。

## acknowledgement

本稿は厚生労働科学研究費補助金（医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス研究事業（H19 - 医薬 - 一般 - 031））の援助を受けた。

## 参考文献

1. 厚生労働省編：血液製剤の使用にあたって、第3版、じほう社、東京、2005年
2. Spahn D, Casutt M: Eliminating blood transfusions: New aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000;93:242-55
3. <http://www.anesth.or.jp/safety/guideline.html>
4. Sunder-Plessman L, Kessler M, Jesch F, et al: Acute normovolemic hemodilution: change in tissue oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity. *Bibl Haematol* 1975;41:44-53
5. Shah DM, Gottlieb ME, Rahm RL, et al: Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO<sub>2</sub> in injured patients. *J Trauma* 1982;22:741-6
6. Stehling L, Simon TL: The red blood cell transfusion trigger. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:429-34
7. Spence RK: Emerging trends in surgical blood transfusion. *Semin Hematol* 1997;34:48-53
8. American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47
9. Hogue CW Jr., Goodnough LT, Monk TG: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-31
10. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al: Relationship of blood transfusion and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-62
11. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al: Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6



12. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994;271:777-81
13. Simon A, Alverson D, AuBuchon J, et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-8
14. Nuttall GA, Stehling LC, Beighley CM, et al: Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists: A survey. *Anesthesiology* 2003;99:1433-43
15. Shmied H, Kurz A, Sessler DI, et al: Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-92
16. van Klei WA, Moons KGM, Rheineck-Leyssius AT, et al: Validation of a clinical prediction rule to reduce preoperative type and screen procedures. *Br J Anaesth*. 2002;89:221-225
17. van Klei WA, Moons KG, Leyssius AT, et al: A reduction in type and screen: preoperative prediction of RBC transfusions in surgery procedures with intermediate transfusion risks. *Br J Anaesth*. 2001;87:250-257
18. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:235-240
19. The SAFE Study Investigators: A Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56
20. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion measurements in critical care. *N Engl J Med* 1999;340:409-17
21. Hogue CW Jr., Goodnough LT, Monk TG, et al: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-31
22. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf H, et al: Fresh blood and age stored blood are equally efficacious in immediately reversing anemia-induced brain oxygenation deficits in humans. *Anesthesiology* 2006;104:911-20
23. Brecher ME, Rosenfeld M: Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1994;34:176-9
24. Wilson K, et al: The effectiveness of interventions to reduce physician's levels of inappropriate transfusion: What can be learned from a systematic review of the literature? *Transfusion* 2002;42:1224-9
25. The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome. *Anesth Analg* 85:1258-1267, 1997
26. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C, et al: The risk of associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65

# 周術期の輸血適正化，輸血開始基準について

## Practice Algorithm for Perioperative Blood Component Therapy

江木盛時，森田 潔

Moritoki Egi, Kiyoshi Morita

### 和文抄録

輸血療法は多種の疾患に行われる補助治療法であるが，周術期において，その必要性・施行頻度は特に高くなる．輸血療法は限られた生体資源を利用する危険も伴った補助治療であるため，患者の状態から輸血の必要性を判断し，適した血液製剤を選択し，必要最低限の輸血を行う必要がある．周術期の赤血球製剤輸血のトリガー値は，Hb値7g/dL前後とされ，冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では，Hb値10g/dLとされる．周術期の血小板製剤輸血の目標値は5万/ $\mu$ Lであり，頭蓋手術など止血が困難な症例でのみ，7～10万/ $\mu$ Lとなる．周術期の新鮮凍結血漿製剤の輸血トリガー値は，PT-INR2.0以上，APTTが基準値上限の2倍以上，あるいは，フィブリノーゲン100mg/dL以下である．適正輸血のガイドラインは2005年に改定されており，本稿では，特に周術期の適正な輸血療法の基準とその実施について，要点を概説する．

### Abstract

Blood component therapy has been indicated in various patients as supportive therapy, especially in perioperative period. As blood transfusion have adverse effects, as like transmission of infectious agents, transfusion reaction, transfusion related acute lung injury and bacterial contamination, and supply of blood component is limited, blood transfusion should be performed with right evaluation, reasonable selection and proper amount of blood component. In perioperative patients without any complications, the transfusion of red cell should be started, when hemoglobin was less than 7g/dL. If perioperative patient is suffered from any heart, lung or cerebral vascular diseases, the trigger of red cell transfusion should be less than 10g/dL of hemoglobin. The perioperative target of platelet count would be more than 50,000 cells/mm<sup>3</sup> in usual surgery and more than 70,000-100,000 cells/mm<sup>3</sup> in brain surgery. The fresh frozen plasma should be administrated, when 1)PT-INR is more than 2.0, 2)APTT is elevated as more than twice of upper normal limit, or 3)fibrinogen is less than 100mg/dL. Perioperative blood component therapy following to guidelines of proper blood transfusion revised in 2005 would be able to decrease the amount of blood transfusion without any disadvantages.

### Keywords

Blood component therapy, Perioperative, red cell, hemoglobin, platelet, fresh frozen plasma, transfusion

### はじめに

輸血療法は多種の疾患に行われる補助治療法であるが，周術期の患者では，その必要性・施行頻度は特に高くなる．供給血液の感染検査や放射線照射といった安全対策の実施により，輸血関連合併症の発生頻度は低下し，輸血療法は以前と比較して非常に安全な治療手段となりつつある．しかし，供血者がウィンドウ期にあることによる輸血後感染症（B型肝炎，C型肝炎，HIV感染，ヒトTリンパ球向性ウイルス1型（HTLV-1）等），ヒトパルボウイルスB19やプリオンの感染，溶血性輸血副作用，

移植片対宿主病（GVHD），あるいは，輸血関連急性肺障害などの輸血関連合併症は軽症のものも含めればその頻度は決して低いとは言えず，致命的な転帰をとることも稀にある．これらの合併症を根絶するのは現在のところ困難である．

輸血療法に関して医療従事者が認識すべきもう一つの問題点として，血液製剤の国内供給状況が挙げられる．変異型クロイツフェルト・ヤコブ病のような大規模な感染症が懸念され全ての血液製剤の国内調達の実用性があることは，10年以上前から提唱されてきた．しかし，平成18年時点においてアルブミン製

剤の国内需給率はいまだ55%であり、グロブリン製剤は91%である<sup>1)</sup>。海外製剤が安価であることもその理由と考えられるが、FFPの使用量が諸外国と比較して多く、アルブミン・グロブリン製剤の生成に分配する供給血液が制限されていることとアルブミンの使用量そのものが多いことも理由として挙げられている。将来、本格的な少子高齢化社会の到来により、国内の血液製剤供給不足状況が逼迫することも予想される。

以上のように、輸血療法は限られた生体資源を利用する危険も伴った補助治療であるため、患者の状態から輸血の必要性を判断し、適した血液製剤を選択し、必要最低限の輸血を行う必要がある。適正輸血のガイドラインは2005年に改定されており、本稿では、特に周術期の適正な輸血療法の基準とその実施について、要点を概説する。

### 赤血球濃厚液の適正使用

；術前輸血準備（手術時又は直ちに輸血する可能性の少ない場合の血液準備）

血液を無駄にせず、また輸血業務を効率的に行うために、待機的手術例を含め直ちに輸血する可能性の少ない場合には、血液型不規則抗体スクリーニング法（タイプアンドスクリーン：T&S）と最大手術血液準備量（MSBOS）を採用することが推奨されている。近年では、患者固有の情報を加えた、より無駄の少ない計算法である手術血液準備量計算法（Surgical Blood Order Equation；SBOE）も推奨されている。自己血輸血は院内での実施管理体制が適正に確立している場合は、同種血輸血の副作用を回避し得る最も安全な輸血療法であり、待機的手術患者における輸血療法として積極的に推進することが求められている。

#### 1．血液型不規則抗体スクリーニング法

（Type & Screen 法；T & S法）

待機的手術例を含めて、直ちに輸血する可能性が少ないと予測される場合、受血者のABO血液型、Rho（D）抗原及び、臨床的に意義のある不規則抗体の有無をあらかじめ検査し、Rho（D）陽性で不規則抗体が陰性の場合には事前に交差適合試験を行わないでよく。緊急に輸血用血液が必要になった場合には、オモテ検査によりABO同型血であることを確認して輸血するか、あるいは生理食塩液法（迅速法、室温）による主試験が適合の血液を輸血する。

#### 2．最大手術血液準備量

（Maximal Surgical Blood Order Schedule；MSBOS）

確実に輸血が行われると予測される待機的手術例において、医療機関ごとに、過去に行った手術例から手術式別の輸血量（T）と準備血液量（C）を調べ、両者の比（C/T）が1.5倍以下になるような血液を、交差適合試験を行って準備する方式である。

#### 3．手術血液準備量計算法

（Surgical Blood Order Equation；SBOE）

患者の1)術前ヘモグロビン値、2)患者の許容できる輸血開

始Hb値、及び3)術式別の平均的な出血量の3つの数値から、患者固有の血液準備量を求める方法である。はじめに術前Hb値から許容輸血開始Hb値を減じ、患者の全身状態が許容できる血液喪失量（出血予備量）を求める。術式別の平均的な出血量から出血予備量を減じ、単位数に換算する。その結果、マイナスあるいは0.5以下であれば、T&Sの対象とし、0.5より大きければ四捨五入して整数単位を準備する。

#### 4．自己血輸血

自己血輸血の方法には、貯血式（手術前に自己の血液を予め採血、保存）、希釈式（手術開始直前に採血し、人工膠質液を輸注）、回収式（術中・術後に出血した血液を回収）がある。各手術・患者状態により、上記の自己血輸血の適切に選択し準備を行い、場合によっては、複数を組み合わせて使用する。待機的手術における輸血症例の80～90%は、2,000mL以内の出血量で手術を終えていると報告されており、これらの手術症例の多くは、術前貯血式、血液希釈式、術中・術後回収式などの自己血輸血を十分に活用することにより、同種血輸血を行うことなく安全に手術を行うことが可能と考えられる。

貯血式自己輸血の適応患者は、循環血液量の15%以上の術中出血量が予測され、輸血が必要になると考えられる術式で、協力が得られる待機手術患者である。特に、稀な血液型や既に免疫（不規則）抗体を持つ場合には積極的な適応となる。

表1に、日本輸血学会が推奨する自己血採血基準を示した。自己血採血による心血管系への悪影響、特に狭心症発作などの危険性を事前に評価し、自己血貯血に耐えられる全身状態であるかの判断を慎重に行う必要がある。

表1．日本輸血学会自己血採血基準

採血基準	
年齢	制限なし(10歳以下,70歳以上では慎重に施行する)
体重	制限なし(40kg以下では慎重に施行する)
Hb値	初回;11g/dL以上,2回目以降;10g/dL以上
Ht値	33%以上が望ましい
血圧	収縮期血圧が170mmHg以下,90mmHg以上
循環系	NYHA 以下,不安定狭心症でない
採血量	体重50kg以下;400mlまで
採血時間	1週間前後一術前3日以内は避ける
鉄剤投与	望ましい(100~200mg/日を経口投与)

；周術期における赤血球濃厚液の適正使用

赤血球濃厚液は、急性あるいは慢性の出血に対する治療及び貧血の急速な補正を必要とする患者に使用する。赤血球補充の目的は、末梢循環系へ十分な酸素を供給することにある。

慣習的に行われてきた赤血球輸血のいわゆる10/30ルール（Hb値10g/dL、ヘマトクリット（Ht）値30%以上にする）は近年では根拠のないものとされている。軽度の貧血であれば、血液粘性減少により血管抵抗が減少するため心拍出量は増加し、2,3-DPG増加により酸素解離曲線の右方シフトが起こるた

め、酸素運搬能は代償されている<sup>2)</sup>。全身状態が良好な患者で循環血液量が正常に保たれていれば、Ht値が24～27%、Hb値が8.0～9.0g/dLであっても問題がないと考えられる<sup>3,5)</sup>。生理学的にはHb値が6.0～7.0g/dLであっても生体は耐えられると考えられているが、このレベルのHb値では、出血や心機能低下などが起きた場合に対処できる予備能は、非常に少なくなっていると考えるべきである。

冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害を有する患者においては、高度の貧血は避けるべきで、Hb値10g/dL、Ht値30%程度を目標に輸血を行うのが適当であると考えられる<sup>6)</sup>。

### 1. 術前投与

患者の心肺機能、原疾患の種類（良性または悪性）、患者の年齢や体重あるいは特殊な病態等の全身状態を把握して術前赤血球輸血の必要性の有無を決定する。基本的に術前赤血球輸血は不要であり、持続する出血がコントロールできない場合又はその恐れがある場合のみ必要とされる。貧血を有する患者は、循環血漿量は増加しているため、赤血球濃厚液投与により急速に貧血の是正を行うと、心原性の肺水腫を引き起こす危険性があり注意を要する。術前輸血は、強度の貧血がある場合Hb値6～7g/dLを目安として行い、冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害などがある場合はHb値10g/Lを目安として行う。術前の患者は貧血とともにしばしば栄養障害による低蛋白血症を伴っているが、その場合には術前に栄養管理（中心静脈栄養法、経腸栄養法など）を積極的に行い、その是正を図ることが望ましい。（表2）

### 2. 術中投与

術中の出血に伴う貧血は、循環血液量の是正と貧血の是正を同時に行う必要がある。重篤な心肺疾患や中枢神経系疾患がない患者に対しては、Hb値7～8g/dLを目安として輸血を行い、冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では、Hb値10g/dLを目安として行うことが推奨される。出血量でいえば、合併症のない患者では循環血液量の20%以上の出血が目安となる。この際、赤血球不足による組織への酸素供給不足が懸念される場合には、輸血を開始する。（表2）

### 3. 術後輸血

術後出血がコントロールされている状況では、輸血を必要とするケースは少なく、少量の出血や貧血などにより輸血が必要な場合、術前投与の基準で輸血する。術後に急速な出血が生じた場合の術中投与に準じた輸血を行う。（表2）

表2. 周術期における赤血球製剤の使用指針

	基本事項	輸血トリガー (g/dL)	
		合併症なし*	合併症あり*
術前	基本的に輸血不要	6・7	10
術中	循環血液量の20%以上の出血	7・8	10
術後(軽微な出血以下)	基本的に輸血不要	6・7	10
術後(出血の持続)	術中と同様の対処	7・8	10

\*: 冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害などの合併症の有無により輸血トリガーは異なる。

### ・赤血球製剤投与量

赤血球濃厚液の投与によって改善されるHb値は、以下の計算式から求めることができる。

$$\text{予測上昇Hb値 (g/dL)} = \text{投与Hb量 (g)} / \text{循環血液量 (dL)}$$

$$\text{循環血液量: } 70\text{mL/kg} \left\{ \text{循環血液量 (dL)} = \text{体重 (kg)} \times 70 \text{ (mL/kg)} / 100 \right\}$$

$$\text{投与Hb量 (1単位 = 200ml由来): } \text{約 } 14\text{g/dL} \times 2 = 28\text{g}$$

例えば、体重50kgの成人（循環血液量35dL）にHb値14g/dLの血液を2単位輸血することにより、Hb値は約1.6g/dL ( $28 \times 2 / 35 = 1.6$ ) 上昇することになる。

### 血小板濃厚液の適正使用

#### ・周術期における血小板濃厚液の適正使用

血小板輸血は、血小板数の減少又は機能の異常により重篤な出血ないし出血の予測される病態に対して、血小板成分を補充することにより止血を図る、又は出血を防止することを目的とする。出血ないし出血傾向の要因として、血小板数の減少は重要ではあるが、これが特に血管損傷といった血小板減少や機能異常によるものではない場合には、血小板輸血の適応とはならない。

一般に、血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはないとされている。血小板数が2～5万/ $\mu\text{L}$ では、時に出血傾向を認めることがあり、止血困難な場合には血小板輸血が必要となる。血小板数が2万/ $\mu\text{L}$ 未満ではしばしば重篤な出血をみることがあるため、血小板輸血が必要となる場合がある。しかし、慢性に経過している血小板減少症（再生不良性貧血など）で、他に出血傾向を来す合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が0.5～1万/ $\mu\text{L}$ であっても、血小板輸血なしで重篤な出血を来すことはまれなことから、血小板輸血は極力避けるべきである。以上の血小板の設定は目安であり、全ての患者に合致するものではないが、大まかな基準として周知されているべき事項である<sup>5,7,8)</sup>。

しかし、血小板濃厚液の供給体制は受注生産であることから常時必要量を確保して輸血することが困難である。したがって、輸血本来の在り方である血小板数をチェックしてから輸血することが実際には不可能であり、特に予防的投与では血小板減少を予め見込んで輸血時の血小板数に関係なく定期的に行わざるを得ないことを強いられているのが現状である。

### 1. 術前投与

頭蓋内の手術のように局所での止血が困難な特殊な領域の手術では、7～10万/ $\mu\text{L}$ 以上を目標に血小板輸血する。待機的手術患者では、血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない。骨髄穿刺や抜歯など局所の止血が容易な手技は血小板数を1～2万/ $\mu\text{L}$ 程度で安全に施行できる。

以上の目安を元に、血小板数・患者状態・手術の内容により、血小板濃厚液の準備又は術直前の血小板輸血の可否を判断する。（表3）

## 2. 術中・術後投与

基本的に、術前の血小板数基準を元に、輸血の必要性を判断する。血小板減少による重篤な活動性出血を認める場合には、血小板数を5万/ $\mu\text{L}$ 以上に維持するように血小板輸血を行う。(表3)

## 3. 人工心肺使用手術時の周術期管理

心臓手術患者の術前状態については、待機的手術患者と同様に考えて対処する。人工心肺使用時にみられる血小板減少は、人工心肺の使用時間と体温に影響されると言われている。18~26の低体温により血小板数は減少し、これは主に門脈系に血小板が捕捉されることによる。低体温によって減少した血小板のうち80%以上は復温とともに循環血液中に戻る<sup>9)</sup>。したがって、低体温時の血小板数減少は、一時的であり、血小板数3万/ $\mu\text{L}$ 以上であれば、輸血を行わない。人工心肺離脱後の硫酸プロタミン投与後では、必要に応じて血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 程度を目安に血小板輸血を考慮する。(表3)

表3. 周術期における血小板製剤の使用指針

	手術・手技	輸血の目安(万/ $\mu\text{L}$ )
術前	抜歯 など	1 - 2
	通常手術	5 >
	頭蓋内手術 など	7 - 10
術中, 術後	通常手術	5 >
	人工心肺使用中	3 >
	人工心肺離脱時	5 >

低体温人工心肺によりトロンボキサン合成酵素阻害によるトロンボキサンA<sub>2</sub>産生低下が起こり、血小板凝集能は大きく低下するほか<sup>10,11)</sup>、血管内皮細胞障害も起こる。復温により血小板凝集能は回復するが、完全な回復には時間がかかる。常温人工心肺では血小板凝集能低下はないとされている<sup>12)</sup>。複雑な心大血管手術で3時間以上の人工心肺使用例などでは、この人工心肺使用後の血小板機能異常によると考えられる止血困難な出血をみることがある。このような場合には、血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 以上になるように血小板輸血を行う。

### ・血小板製剤投与量

血小板輸血直後の予測血小板増加数(/ $\mu\text{L}$ )は次式により算出することができる。

$$\text{予測上昇血小板値}(/\mu\text{L}) = 0.66 \times \text{輸血血小板数} / \text{循環血液量}(\text{mL}) \times 1000$$

$$(0.66 \text{は輸血された血小板が脾臓に補足されるための補正係数})$$

$$\text{循環血液量} : 70\text{mL}/\text{kg} \{ \text{循環血液量}(\text{mL}) = \text{体重}(\text{kg}) \times 70(\text{mL}/\text{kg}) \}$$

例えば、血小板濃厚液5単位( $1.0 \times 10^{11}$ 個以上の血小板を含有)を循環血液量5,000mL(体重65kg)の患者に輸血すると、直後には輸血前の血小板数より13,500/ $\mu\text{L}$ 以上増加することが

見込まれる。

### ・血小板製剤輸血効果の評価

血小板輸血実施後には、輸血効果について臨床症状の改善の有無及び血小板数の増加の程度を評価する。血小板数の増加の評価は、血小板輸血後約1時間又は翌朝か24時間後の補正血小板増加数(corrected count increment, CCI)により行う。CCIは次式により算出する。

$$\text{予測上昇血小板値}(/\mu\text{L}) = \text{輸血血小板増加数}(/\mu\text{L}) \times \text{体表面積}(\text{m}^2) / \text{輸血量血小板総数}(\times 10^{11})$$

通常の合併症などのない場合には、血小板輸血後約1時間のCCIは、少なくとも7,500/ $\mu\text{L}$ 以上である。また、翌朝又は24時間後のCCIは通常 4,500/ $\mu\text{L}$ である。

引き続き血小板輸血を繰り返し行う場合には、臨床症状と血小板数との評価に基づいて以後の輸血計画を立てることとし、漫然と継続的に血小板輸血を行うべきではない。

## 新鮮凍結血漿の適正使用

### ・周術期の新鮮凍結血漿の適正使用

新鮮凍結血漿(Fresh Frozen Plasma; FFP)の投与は、血漿凝固因子の補充が主目的で、他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいは代替医薬品(リコンビナント製剤など)がない場合のみ適応となる。投与に当たっては、投与前にプロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を測定し、大量出血時ではフィブリノーゲン値も測定する。新鮮凍結血漿の予防的投与の有効性は証明されていない。

生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の20~30%程度である。また、FFP製剤のINRは1.1程度で、患者のINRが1.5以上にならないと理論上、凝固能に対する効果はあまりない<sup>13)</sup>。しかし、本邦ではFFPは好んで使用されており、適正使用が厳格に行われている欧米でのFFP使用量がMAPに対して0.3程度であるのに対し、本邦では、約0.5程度である<sup>14)</sup>。新鮮凍結血漿はアルブミンなどの血漿分画製剤とは異なり、ウイルスの不活化が行われていないため、血液を介する感染症の伝播を起こす危険性があり、必要性を吟味した適正使用の必要性が強く求められている血液製剤である。したがって、新鮮凍結血漿の適応は以下に示す場合に限定される(表4)。

### 1. PTおよび/またはAPTTが延長している場合

PTはINR2.0以上、あるいは30%以下、APTTは各医療機関における基準の上限の2倍以上、あるいは25%以下とする。アンチトロンビン活性が低下する場合は、新鮮凍結血漿より安全かつ効果的なアンチトロンビン濃縮血漿分画製剤の使用を常に考慮する。

### 2. クマリン系薬剤(ワルファリンなど)効果の緊急補正

クマリン系薬剤は、肝での第Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ,Ⅴ,Ⅶ,Ⅹ,Ⅺ,Ⅻ因子の合成に必須なビタミンK依存性酵素反応の阻害剤である。これらの凝固因子の欠乏状態における出血傾向は、ビタミンKの補給により

通常1時間以内に改善が認められるようになる。しかし、より緊急な対応のために新鮮凍結血漿の投与が必要になることある。この際の使用基準も、PTはINR2.0以上、あるいは30%以下である。直ちに使用可能な場合には「濃縮プロトロンビン複合体製剤」を使用することも可能である。

### 3. 低フィブリノーゲン血症

本邦では濃縮フィブリノーゲン製剤の供給が十分でなく、またクリオプリシピテート製剤が供給されていないため、フィブリノーゲンの補充には、新鮮凍結血漿を用いる。その際の投与基準はフィブリノーゲン100mg/dL以下とする。

### 4. 循環血液量相当量の出血

循環血液量の約1.4倍以上の出血から出血傾向が出現すると報告があり、指針では循環血液量相当量以上の出血をFFP開始基準の一つとしてあげている<sup>15)</sup>。

表4. 周術期における新鮮凍結血漿の使用指針

	評価項目	輸血開始の目安
術前, 術中, 術後	PT延長	PT-INR > 2.0, PT < 30%
	APTT延長	APTT > 上限の2倍
	フィブリノーゲン減少	100mg/dL以下
	大量出血	循環血液量以上の出血

### ・新鮮凍結血漿の投与量

生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の約30%程度である。循環血漿量を40mL/kg (= 70mL/kg × (1 - Ht/100)) とすれば、凝固因子の血中レベルを0%から30%に上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は、理論的には12mL/kgである。したがって、体重50kgの患者における新鮮凍結血漿の投与量は600mL (約7単位) に相当することになる。患者の体重やHt値 (貧血時)、残存している凝固因子のレベル、あるいは消費性凝固障害の有無などを考慮して投与量や投与間隔を決定する。なお、個々の凝固因子欠乏症における治療的投与や観血的処置時の予防的投与の場合、それぞれの凝固因子の安全な治療域レベルを勘案して投与量や投与間隔を決定する。新鮮凍結血漿の投与前には、その必要性を明確に把握し、必要とされる投与量を算出する。投与後には投与前後の検査データと臨床所見の改善の程度を比較して評価する。

### おわりに

本稿では、本邦における輸血基本ガイドラインの内、周術期の輸血に関して概説した。輸血療法は限られた生体資源を利用する危険も伴った補助治療であるため、患者の状態から輸血の必要性を判断し、適した血液製剤を選択し、必要最低限の輸血を行う適性輸血の必要がある。赤血球製剤輸血のトリガー値は、Hb値7g/dL前後とされ、冠動脈疾患あるいは肺機能障害や脳循環障害のある患者では、Hb値10g/dLとされる。周術期の血小板製剤輸血の目標値は5万/μLであり、頭蓋手術など止血が困難な症例でのみ、7~10万/μLとなる。周術期の新鮮凍結血

漿製剤の輸血トリガー値は、PT-INR2.0以上、APTTが基準値上限の2倍以上、あるいは、フィブリノーゲン100mg/dL以下である。

手術中の輸血に関する判断をするのはおもに麻酔科医・外科医である。麻酔科と外科医および輸血部門がこれらの適正投与基準を理解し、綿密な協力を行うことで、周術期の適正輸血がさらに浸透し、患者の不利益なしに輸血使用量が減少することが期待できると考える。

### 文献

1. <http://210.166.217.37/newsletter/pdf/099.pdf> .
2. Sunder-Plassmann L, Kessler M, Jesch F, Dieterle R, Messmer K. Acute normovolemic hemodilution. Changes in tissue oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity. *Bibliotheca haematologica* 1975;44-53
3. Stehling L, Simon TL. The red blood cell transfusion trigger. *Physiology and clinical studies. Archives of pathology & laboratory medicine* 1994;118:429-34
4. Spence RK. Emerging trends in surgical blood transfusion. *Seminars in hematology* 1997;34:48-53
5. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47
6. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6
7. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, Goldstein M, Hume H, McCullough JJ, McIntyre RE, Powell BL, Rainey JM, Rowley SD, Rebull P, Troner MB, Wagon AH. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-38
8. Guidelines for the use of platelet transfusions. *British journal of haematology* 2003;122:10-23
9. Hessel EA, 2nd, Schmer G, Dillard DH. Platelet kinetics during deep hypothermia. *The Journal of surgical research* 1980;28:23-34
10. Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Annals of surgery* 1987;205:175-81
11. Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR, Kestin AS, Rohrer MJ, Valeri CR. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thrombosis and haemostasis* 1994;71:633-40
12. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ?. *Ann Thorac*

Surg 1996;62:130-5

13. Holland LL, Foster TM, Marlar RA, Brooks JP . Fresh frozen plasma is ineffective for correcting minimally elevated international normalized ratios . Transfusion 2005;45:1234-5

14. 鈴木典子 . 諸外国との比較でみた日本の血液製剤の使用状況2003年 . 血液製剤調査機構だより 2005;88:16

15. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM . Hemostatic factors and replacement of major blood loss with plasma-poor red cell concentrates . Anesthesia and analgesia 1995;81:360-5

# 危機的出血に対する対処方針：麻酔関連偶発症例調査からの教訓

## Methods of Reducing Life-Threatening Events Caused by Critical Intraoperative Hemorrhage: Lessons Learned from Annual Surveys of Anesthesia-Related Critical Events

入田和男<sup>(1)</sup>, 森田 潔<sup>(2)</sup>

Kazuo Irita<sup>(1)</sup>, Kiyoshi Morita<sup>(2)</sup>

### 和文抄録

(社)日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会が合同で作成した「危機的出血への対応ガイドライン」が2007年4月に公表された。本ガイドラインでは、「危機的出血」という概念の必要性、危機的出血を「非常事態」と捉え、手術室で「非常事態」を宣言することによって輸血管理部門や血液センターが手術室と同じ危機感を共有する必要性、指揮命令系統の確立、救命のための交差適合試験の省略、ならびに異型適合血輸血の推進、が強調されている。なぜ、このような事項が強調されるに至ったのかを、本ガイドライン作成の契機となった日本麻酔科学会の麻酔関連偶発症例調査、ならびに出血による偶発症例に関する追加調査の解析結果と照らし合わせて解説した。さらに、各施設における組織的対応の必要性とともに、適合血輸血を推進する上で残されている課題について言及した。危機的出血は発生にヒューマンファクタが大きく関与しているとともに、その対応の成否もヒューマンファクタによって左右される。従って、危機的出血への取組みを見ることによって、その施設の医療安全に対する組織的対応の成否を判断することも可能である。

### Abstract

The Japanese Society of Anesthesiologists and the Japan Society of Transfusion Medicine and Cell Therapy published "Guidelines for critical intraoperative hemorrhage" in 2007. In these guidelines, the following points are emphasized:(1)we should recognize massive intraoperative hemorrhage as critical hemorrhage, because its influence on the patient depends on the speed of hemorrhage as well as the amount of blood loss, the supply of blood products, and patient's preoperative conditions;(2)if intraoperative hemorrhage seems to be critical, we should immediately declare a state of emergency to the operating room staff, the blood transfusion service staff and blood bank staff in order to organize systematic approach to the ongoing problem and keep all responsible staff working outside the operating room informed of events developing in the operating room;(3)in such an emergency, we should omit ABO cross-matching and transfuse ABO-compatible blood products instead of ABO-identical blood products if such products are readily available. In this review, we outline the present state of life-threatening hemorrhage in the operating room in Japan based on the data that we have emerged from annual surveys conducted by the Japanese Society of Anesthesiologists. We also emphasize the necessity of practicing the guidelines and discuss the problems associated with promoting compatible blood transfusion in such an emergency.

### Keywords

massive hemorrhage, surgery, blood transfusion, compatible blood, blood supply

(1)九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(2)岡山大学医歯学総合研究科麻酔・蘇生学 Department of Anesthesiology and Resuscitology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences Okayama University Medical School

論文受付 2007年7月31日 論文受理 2007年9月25日



「手術に出血はつきもの。出血多量で死んでも止むを得ない。たまたま、運が悪かっただけ」つい最近まで、日本の社会はこのように信じてきたし、かつて凄まじい手術出血を数多く体験してきた我々麻酔科医も、知らず知らずの間にそのような錯覚に陥っていた。しかし、このような認識や錯覚を打ち砕いたのが腹腔鏡下前立腺摘除術にともなう出血死の責任を問われて医師3名が業務上過失致死容疑で逮捕された事件であり、(社)日本麻酔科学会による麻酔関連偶発症例調査が明らかにした手術室における出血の実態であった<sup>1)</sup>。

問題となった腹腔鏡下前立腺摘除術が行なわれたのは2002年11月、関係の医師が逮捕されたのは2003年9月であるが、その後手術出血に関連した報道は跡を断つことはなかった。2004年以降、筆者の目に留まった記事の中から事件の発生ならびに処分に関するものをピックアップしたものを表1に示す。もはや手術出血は社会問題化していると言って過言ではない。

確かに手術に出血はつきものではあるが、出血が大量に及んだとしてもその全てが危機的状況へと拡大する訳ではない。本稿では、手術出血がなぜ危機的状況に拡大していくのかを(社)日本麻酔科学会の調査<sup>2)</sup>をもとに考察するとともに、2007年4月に発表された「危機的出血への対応ガイドライン」<sup>3)</sup>の趣旨を解説する。さらに、今後どのような対応が必要か、私見を交えて述べる。

表1. 手術室で発生した出血に関する報道記事の例。  
(2004年以降の記事から、発生・処分に関するものを抽出した。)

1. 副院長に略式命令 椎間板ヘルニア手術で大動脈損傷(2004年2月)
2. 手術ミスの医師を懲戒処分 脾臓摘出術で大動脈損傷(2004年3月)
3. 院長が辞任 腹腔鏡下副腎摘出手術で出血(2004年7月)
4. 医療事故で7000万支払う 大腸摘出手術で腹部大動脈損傷(2004年8月)
5. 腹部の静脈傷つけ患者死亡 大腸がんの手術中腸骨静脈損傷(2004年10月)
6. 「出血量の判断甘かった」病院がミス認める 帝王切開手術(2004年10月)
7. 妊婦死亡で医師書類送検 帝王切開で止血措置怠る(2004年12月)
8. 帝王切開ミスで妊婦が死亡 癒着胎盤(2005年3月)
9. 手術中死亡で賠償命令 子宮摘出手術で静脈損傷(2005年4月)
10. 骨接合術で死亡 血管損傷(2005年5月)
11. 手術ミスで死亡と遺族提訴 副鼻腔内視鏡手術で大量出血(2005年9月)
12. 医療ミスで和解へ 胆のう摘出術中に肝動脈損傷し死亡(2005年9月)
13. 「手術ミスで心臓に傷」死亡男性の妻が提訴 肺がん手術中(2005年11月)
14. 約2億5700万円支払いで和解 胸骨翻転術中に右心房から大量出血(2005年11月)
15. 肺がん手術中の男性死亡 肺動脈から出血(2005年12月)
16. 帝王切開ミスで医師逮捕 胎盤癒着の経験なし(2006年2月)
17. 手術中に出血、男性死亡で異状死届け出 食道の胸腔鏡手術中(2006年4月)
18. 市立病院と遺族が示談 卵巣腫瘍摘出術で出血(2006年6月)
19. 執刀医1人の有罪確定 腹腔鏡下前立腺摘除術(2006年7月)
20. 「がん手術で死亡」3500万円支払い和解 直腸癌手術で出血(2006年11月28日)
21. 生体肝移植手術中出血、女性死亡 ミス否定(2007年6月)

## 1. 「危機的出血」という概念がなぜ必要か？

### 1) 院外での出血と手術室での出血の違い

出血に対して治療が施されなかった場合の出血量と臨床徴候との関係は、ほぼ以下のように考えられている。体重60 kg、循環血液量5,000 mlの成人における15~30% (750~1,500 ml)の出血では血圧はやや低下する程度であり軽症ショック状態、

30~40% (1,500~2,000 ml)の出血では中等症ショック状態、40~50% (2,000~2,500 ml)の出血では高度低血圧を呈する重症ショック状態、そして50% (2,500 ml)以上出血すると循環停止(伝導収縮解離)・心停止へと移行する。当然のことながら、院外で発生した出血では循環血液量以上の出血は起こり得ない。

一方、手術室において発生した出血では、患者の術前状態が悪い場合を除くと、循環血液量の50%の出血で心停止に至ることはまずない。手術室では蘇生の要件が揃っているからである。手術室では麻酔科医による絶え間ない監視下に、呼吸・循環・体液・代謝の全身管理が行われる。輸液製剤や血液製剤の入手も病院の他の部署に比べてはるかに容易であり、しかも急速輸血装置が常備されているので、ある程度の出血速度まで対処可能である。さらに、循環を補助し、代謝を維持するための薬剤も常備されている。緊急事態に最も必要とされるマンパワーも、深夜や休日といった時間外を除けば質・量ともに確保されている。従って、血液供給と輸血さえ十分ならば、手術室における出血量は際限なく増加しうる。

実際はどうであろうか。図1は(社)日本麻酔科学会が2003年の1年間を対象として実施した追加調査の集計から<sup>2)</sup>、出血によって危機的状況になった症例の総出血量(術中)の分布を示したものである。循環血液量相当以上の出血が多くを占めていることが分かる。

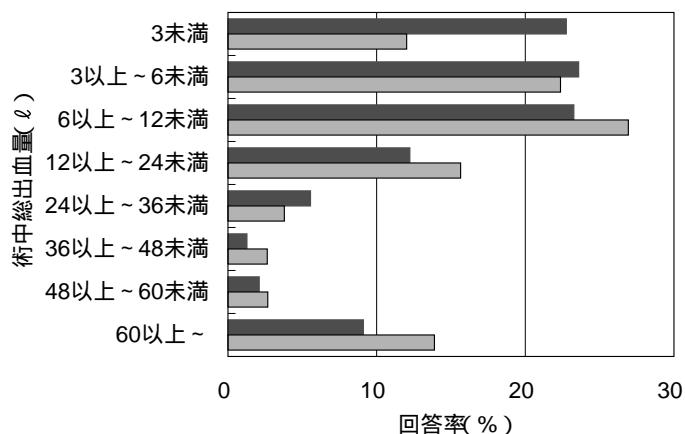


図1. 偶発症例における術中総出血量。体重60 kgに換算した場合の出血量を示した。●, 「術前合併症としての出血性ショック」に起因する偶発症例; ○, 「手術が原因の大出血」に起因する偶発症例。文献2より改変引用。

### 2) 大量出血とは？

では、「大量出血」の定義はどうなっているのでしょうか。2005年9月に改訂された「輸血療法の実施に関する指針」では「大量輸血とは、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いう」(V 不適合輸血を防ぐための検査(適合試験)およびその留意点 3. 大量輸血時の適合血の項)とある<sup>4)</sup>。循環血液量相当の出血に注意が喚起されているが、手術室での出血を日単位で評価しても余り意味がな

い。分、秒の単位で事態が推移しているからである。一方、「血液製剤の使用指針」には「循環血液量以上の大量出血（24時間以内に100%以上）または100 ml/分以上の急速輸血をするような事態には」（II 赤血球濃厚液の適正使用 2. 使用指針 / 3）周術期の輸血 / (2) 術中投与の項）と記載されている<sup>4)</sup>。

では、手術室において出血が原因となって危機的状況が発生した症例における出血速度はどうなっているのだろうか（図2）。「術前合併症としての出血性ショック（交通外傷や大動脈瘤破裂など術前から出血が発生していたもの）」の61%、ならびに「手術による大量出血」の72%の症例において推定の最大出血速度は120 g/分を超えていた<sup>2)</sup>。従って、「100 ml/分以上」という出血速度が「血液製剤の使用指針」に新たに記載されたことは、生命の危機をとまなう可能性が高いことを警鐘している点で大いに意義がある。

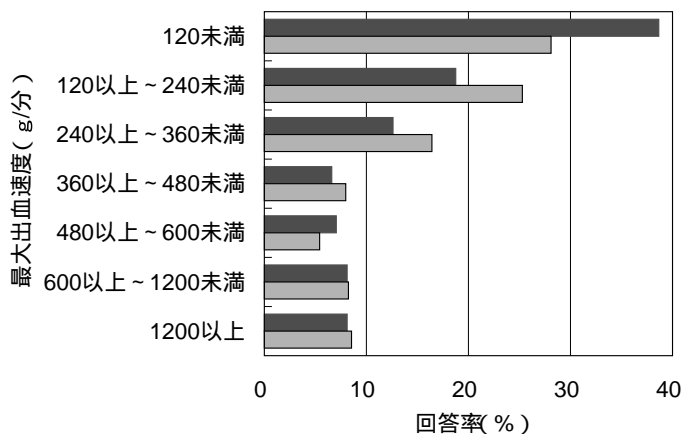


図2. 偶発症例における術中最大出血速度の推定値。体重60 kgに換算した場合の出血速度を示した。■、「術前合併症としての出血性ショック」に起因する偶発症例；□、「手術が原因の大出血」に起因する偶発症例。文献2より改変引用。

### 3) 現場では

癒着胎盤を合併した症例の帝王切開術で医師が刑事責任を問われた。情報源は新聞報道に限られるが、本症例における出血の状況について振り返ってみたい。胎児娩出後、胎盤剝離操作までの13分で5,000 g (380 g/分)、その後子宮摘出術開始前までの40分間に7,000 g (180 g/分) 出血したとされる。胎盤剝離操作中に術前から準備されていた赤血球濃厚液 (RCC) 5単位が輸血された後、RCC 10単位の追加発注、その50分後にさらに10単位の追加発注が行われたが、1回目ならびに2回目追加発注分の輸血が開始されたのは各々45分、85分後となっている。このように危機的な速度での出血が長時間続き、しかも必要なRCCが手元に届くのにも時間を要したことが不幸な結果を招くことになったものと想像される。

### 4) 出血量のみが問題なのではない

このように、手術室における出血そのものの重大性は、出血

の積算量だけではなく、速度にも関係する。さらに、患者に発生しうる事態の重大性は、輸血の量と速度、患者の術前の心肺をはじめとする重要臓器の予備能にも依存する（後述）。このような理由から患者を危機的状況に陥れる出血を表現するには、以前から用いられている「大量出血」や、速度のみに注目した「急速出血」では不十分であり、「危機的出血」という捉え方が妥当と思われる。出血量が多くなっても（図1）、あるいは出血速度が速くなくても（図2）、さらに後述のようにヘモグロビン濃度が低下しなくても（図3）危機的な状況に陥った症例があることが、その査証である。

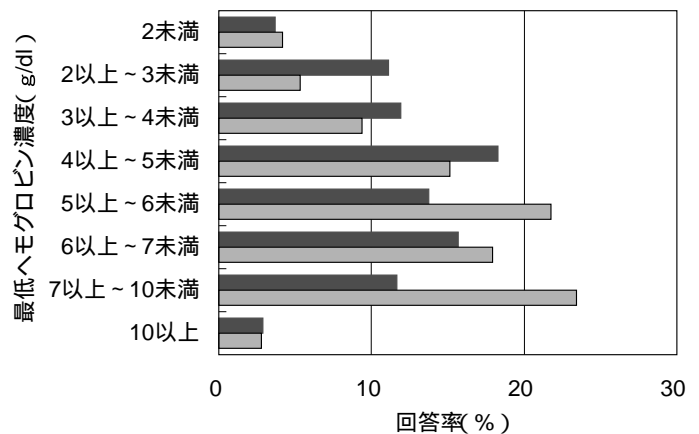


図3. 偶発症例における術中最低ヘモグロビン濃度。■、「術前合併症としての出血性ショック」に起因する偶発症例；□、「手術が原因の大出血」に起因する偶発症例。文献2より改変引用。

### 2. 危機的出血は重症々例で発生しやすく、予後も不良

ヘモグロビン濃度の最低値を見ると、7 g/dl未満であった症例が約75%を占めている<sup>2)</sup>（図3）。術前の心肺予備能や脳循環に問題がなければヘモグロビン濃度が5～7 g/dlに低下しても、循環血液量の維持を含めた呼吸・循環管理によって乗り切ることが可能である<sup>5)</sup>。しかし、術前の予備能が悪い症例はこの程度の貧血にも耐えることができない。生命維持に必須であり、かつ体内備蓄が非常に限られている酸素の運搬が極端に低下するためである。

手術出血による偶発症発生率を軽症群（American Society of Anesthesiologists Physical Status, ASA PS 1～2）と重症群（ASA PS 3～5）で比較してみると、前者で2.2/1万症例、後者で15.7/1万症例と後者で7.0倍高い（95%信頼区間5.9～8.3, p<0.001）。さらに手術出血による死亡率は軽症群0.4/1万症例、重症群6.9/1万症例となっており、重症群で18.3倍高い（13.0～25.7, p<0.001）。このように、手術出血に注目しても危機的出血は重症群に発生しやすく、重症群で予後も不良である。

さらに危機的出血の転帰として見逃してはならないのが、植物状態移行である。植物状態に移行する割合は、術前から中枢神経系合併症を有した症例の危機的偶発症において高いのは当然であるが、植物状態に移行した症例数に占める割合としては、

出血に起因するものが約30%を占めて最多となっている。出血に起因する偶発症例が多いためである。危機的出血は患者生命を奪うだけでなく、植物状態移行あるいは中枢神経系後遺症残存という形で患者はもとより、家族・医療従事者に多大な負担を強い結果となっている。

### 3. 心停止を回避せよ 蘇生にも限界がある

手術室では様々な原因で心停止が発生する<sup>6)</sup>。危機的偶発症に占める心停止の割合を見てみると、「術前合併症としての出血性ショック」と「手術による大量出血」を合わせて出血が原因の場合には29%であるのに、出血以外が原因の場合には24%となり有意に前者で高い。

また、心停止の予後は発生原因によって大きく異なる。心停止後に死亡の転帰をたどる割合は、出血以外が原因の場合には38%であるのに対して、出血が原因の場合には82%と有意に高い。このように、出血による心停止は死亡の転帰をたどり易い。図1や図2に示したように出血によって危機的な状況になった症例の多くで循環血液量以上の出血が短時間で発生していることが、その一因となっている。

さらに、例えば手術出血で心停止をきたした場合に後遺症なく回復する割合は15%に過ぎないのに対して、心停止をきたさなかった偶発症例の場合には65%であり、いかに心停止を回避することが重要かを理解できる。そのためには、血管内容量と酸素運搬能の両者を維持する必要がある。つまり、危機的出血時に最も必要な血液製剤はRCCである。問題は必要量のRCCが迅速に供給されるシステムが構築されていないこと、適合RCCが利用されていないこと、血液製剤は手元にあっても出血速度に見合う速度での輸血を行える体制になかったことにある(後述)。

### 4. 危機的出血はたまたま発生した訳ではない

#### 1) 全国で眺めてみると

仮に、このような危機的出血の発生が稀であるならば、問題にはならない。社会のみならず医療関係者もそのような錯覚に陥りやすい理由は2つある。まず、大量あるいは急速出血が発生しても、多くの症例では麻酔科医による適切な対応によって循環の破綻をきたすことなく管理されているため、危機的出血に拡大するのはその一部に過ぎない。つまり、大量出血が表ざたになることはほとんどない。手術出血によって循環血液量相当以上の出血がどのような頻度で発生しているかは不明である。(社)日本麻酔科学会では麻酔科認定施設におけるJSA麻酔台帳の導入を図っており、その普及が進めば全国の実態が明らかにされるものと期待される。第2の理由は、単一施設で見ると危機的出血の発生は非常に稀な出来事のように見えることである。

全国レベルで見た危機的出血の発生頻度は表2の通りである。出血に起因する心停止の発生率は2.15/1万症例、心停止を含めた危機的偶発症の発生率は7.38/1万症例となっている。このような偶発症によって1週間以内に死亡する率は3.36/1

万症例である。このデータは2003年時点の麻酔科認定施設で得られたものであり、平均年間麻酔科管理症例数が1,850症例と算出されることから、平均的な麻酔科認定施設では年平均1.3症例の危機的出血が発生し、0.6症例が死亡している計算になる。また、この年の有効回答率で補正すると、全国では1日に2.8症例の危機的出血が発生し、1.2症例が死亡している計算になる。このように1施設当りであれば死亡は1.6年に1回の割合でしか発生しておらず、稀なケースとして片付けられる、あるいは片付けたい頻度のように見える。しかし、全国で見ると手術室における出血によって確実に1日1人以上の患者が死亡しており、決して稀な偶発症として看過出来ないことが理解できる。各施設において出血による偶発症を評価しようとする、どうしても判断が甘くなりがちなのは次の事例からもうかがえる。

表2. 危機的出血の発生頻度

	発生率 (/1万症例)	平均的施設aでの 年間発生症例数	全国での1日当り 発生件数b
心停止	2.15	0.4	0.8
高度低血圧	5.05	0.9	1.9
全偶発症	7.38	1.3	2.8
死 亡	3.36	0.6	1.2

a 平均年間麻酔科管理症例数 1,850; b 有効回答率85.7%で補正、1年=365日。麻酔関連偶発症例調査2003の集計より算出。

#### 2) 井の中の蛙

厚生労働省は「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」として、医療関連死を第三者機関で評価する方法を検討している。その成果の一つとして、肝切除術中の大量出血により患者が死亡した事例の分析結果が公表されている<sup>7)</sup>。施設の内部調査では「問題はない」と判断されていた事例である。第三者機関は「手術や麻酔管理に問題があった」との判断を下し、「内部調査委員会の医療者側の委員は、病院内のスタッフから構成されており、客観的な判断が十分になされているとはいえない。とくに、手術操作、麻酔管理に関しては、専門的な知識を持った外部委員を入れなければ、最も重要な原因を見落とす可能性がある」と指摘している。

### 5. 組織的対応がなぜ必要なのか?

#### 1) 危機的状況への拡大にはヒューマンファクタの関与が大きい

手術出血にともなう危機的偶発症の発生に、患者因子としての術前重症度が関係していることは既に述べた。その他の患者因子としては病巣の癒着や浸潤があり、2003年の調査によるとこれらの関与は45%の症例で報告された<sup>2)</sup>。しかし、もっと注目しなければならないのはヒューマンファクタの関与である。図4に示すように2003年の手術出血による偶発症に関する追加調査では、手術操作の問題が44%、麻酔管理の問題が35%、血

液供給の問題が26%の症例で指摘された。癒着・浸潤が占める割合を合わせると150%となる。患者の術前重症度も考慮すると、危機的出血の原因が極めて複合的であることが明らかである。なお、ここでは癒着・浸潤はとりあえず患者因子に分類した。しかし、なぜ術前に浸潤を把握できなかったのか、なぜ大量・急速出血を予測できなかったのか、なぜ無理な剥離で出血させたのかという問題を考慮すると、ヒューマンファクタの関与が大きいことに注意が必要である。

社会一般が誤解しがちな「手術による危機的出血＝術者のミス」という単純な図式で捉えては、今後の危機的偶発症の削減は望めない。関与しうるヒューマンファクタを1つずつ排除していくことが急務である。このような意味で、手術出血の危機的状況への拡大防止には組織的対応が不可欠と言える。

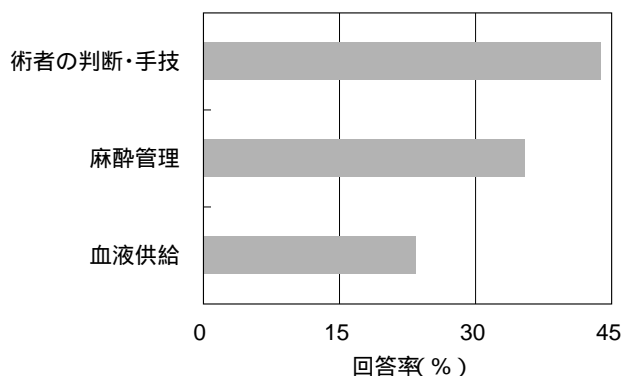


図4. 手術出血が危機的出血に拡大するのに関したヒューマンファクタ。重複回答が許可されているので合計は100%を超える。文献2より改変引用。

## 2) 組織的対応とは?

まず必要なのは危機的出血の発生を回避するリスク・マネジメントである。術前の患者重症度が予後に影響することを考慮すると、外科系診療科と麻酔科だけではなく、内科系診療科も加わった術前準備の見直しが必要である(心機能の改善や、浸潤の程度の把握など)。また、出血への対応に関する院内体制の整備は不可欠であり、輸血管理部門・外科系診療科・麻酔科間で緊急時の対応について細部まで打合せを行い、その内容を共有しておくことが重要である<sup>8)</sup>。院内RCC備蓄量の決定には、期限切れ血液製剤の廃棄の問題も絡んでくる可能性があるため事務部門を加えた検討が必要となる場合もあろう。

さらに危機的出血が偶発症へ拡大するのを回避出来るか否かは、クライシス・マネジメントの成否に係っている。非常事態の下で事前の打合せ内容を冷静に遂行するためには、麻酔科・外科系診療科・手術室看護師・臨床工学技士間で指揮命令系統の確立や役割分担について予め認識を共有するとともに、緊急の血液供給に関して麻酔科・輸血管理部門・血液センター間で予め協議をしておく必要がある。

## 3) 術者と麻酔担当医のコミュニケーション

外科系医師、特に術者と麻酔科医の連携は不可欠である。(社)日本麻酔科学会の調査によると、手術出血に起因する危機的状況が発生した後の術式を含めた方針決定に麻酔科医が積極的に関与したとの回答は61%にとどまり、関与していないとの回答が24%を占めていた<sup>2)</sup>。約1/4の症例では、患者生命が岐路に立たされている状況ですら、術者と麻酔科医の間でコミュニケーションがとられていないという驚くべき実態が明らかにされた。

前立腺摘除術による出血死で外科系医師が刑事責任を問われたケースでも、術者と麻酔担当医間のコミュニケーションが不十分であった可能性が争点となっている。また、「診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業」で解析された骨盤内腫瘍摘出術による出血死の事例に関しても、「麻酔科医と外科系医師が自由に対話できる環境を普段から醸成しておき、麻酔科医が大量出血と血液準備不足を助産して手術の中断・中止について術者と議論すべきであった」との評価が下されている<sup>7)</sup>。

術前の打合せや確認、術中の手術所見と麻酔科医が把握している患者状態の情報交換がごく普通に行なわれる職場環境があれば、このようなことは発生しないはずである。コミュニケーションが欠如している原因は施設によって様々であろうが、そのような施設で手術が行なわれているということ自体が、社会にとっては大問題であろう。この問題は学会レベルでもしっかり認識して対応する必要がある<sup>9)</sup>。

ヒューマンファクタと危機的出血に関する話題は、別の総説を参照して頂きたい<sup>10)</sup>。ここでは血液供給体制の整備と緊急避難的輸血への院内合意形成に関して述べる。

## 6. 血液供給部門との連携をなぜ強調するのか?

先にも述べたとおり、手術による危機的出血の26%で血液供給に問題があったと報告された<sup>2)</sup>。具体的には血液センターからの搬送の遅れが最も多く、院内でのクロスマッチの遅れがこれに続いた。院内搬送の遅れ、さらに時間外や休日であったための対応の遅れも指摘された。

手術室への血液製剤の到着遅れは危機的出血の悪循環が形成される原因となる。大量出血は酸素運搬能を低下させるばかりでなく、血液凝固能も低下させる。血小板減少、血液希釈による凝固因子の減少、大量輸血に起因する低体温にともなう凝固活性の低下が原因である。赤血球は血栓形成・止血にも関係しているため、ヘマトクリット値の低下も出血傾向に関与する<sup>11)</sup>。凝固能の低下は出血量をさらに増加させる一因となる。このような悪循環を断ち切るためには、とりあえず圧迫止血のみで血液製剤の到着を待つのか、さらにガーゼパッキングを行なって仮閉創し、血液供給体制・凝固能・アシドーシス・循環動態・体温・マンパワーの建て直しを図るかというぎりぎりの選択も必要となる。ダメージコントロールは肝損傷などの外傷外科から発達した概念であるが、待機手術にも応用可能である<sup>12)</sup>。発注した血液製剤がいつ届けられるのかという情報はこのような決断を下す際に不可欠である。つまり、血液搬送状況は術式に

も大きく影響する。輸血管理部門、血液センターはこの点を理解する必要がある。

問題は、輸血管理部門にいる臨床検査技士、ましてや血液センターからの配送に関与する人々に手術室内の緊迫した状況が伝わりにくいことにある。従って、出血が危機的であるか否か、非常事態であるか否かが輸血管理部門、血液センターに正確に伝わるシステムを予め構築しておく必要がある。

## 7. 「非常事態」という捉え方の必要性

以上のように、危機的出血の発生頻度は決して低くないこと、危機的出血は重症例で発生しやすくしかも重症例では予後も不良であること、一旦心停止に至ると蘇生率が格段に悪くなることから、「危機的出血」が「非常事態」であることは理解しやすい。

問題は、危機的出血が手術室スタッフのみで解決することは不可能なことである。危機的状況から脱脚できるか否かは、血液製剤の供給に大きく左右されることになり、この供給過程には手術室スタッフは全く手が出せない。この状況は「非常事態」である。手術室の外にいる輸血管理部門、さらに病院の外にいる血液センターのスタッフが手術室で進行している状況を理解するには「非常事態」という表現が最も効果的と考えられる。危機的出血が発生したら統括指揮者は直ちに「非常事態」を宣言し、マンパワーを召集して蘇生と手術の指揮を執るとともに、輸血管理部門へも非常事態を連絡する必要がある<sup>3)</sup>。

このような手術室内外のコミュニケーションとともに、手術室内スタッフ間のコミュニケーションが不可欠であることは既に述べた。組織的対応が実効を挙げるためには、コミュニケーションエラーを排除する必要がある。さらに、危機的状況では誤投与を初めとするヒューマンエラーが発生しやすい。このように危機的出血ではその発生も含めて、様々な局面においてヒューマンファクタが関与することになる。そしてヒューマンエラーの回避には組織化された質の高いマンパワーが要求される。危機的出血の発生はヒューマンファクタが一旦破綻したことを意味していることも考慮すると、ヒューマンファクタの建て直しの局面は「非常事態」として認識しなければならない。

以上のような3つの観点から、危機的出血の発生を「非常事態」として捉えることが、その解決に向けた第一歩と言える。

## 8. 緊急避難的輸血の普及が不可欠

図3からも分かる通り、出血が危機的になる原因の1つはヘモグロビン濃度が低下すること、つまり出血量に見合うRCC輸血が行なわれていないことである。ヘモグロビン濃度の許容限界は患者の術前合併症によって異なる<sup>5)</sup>。危機的状況の回避には、必要量のRCC製剤が速やかに供給されることが不可欠である。何故、そうならないのか？ 搬送に予想以上の時間を要するという供給側の問題以外に、医師が緊急避難的輸血に関して正しく理解していないのが大きな原因である。緊急避難的輸血に関する知識の欠如は臨床検査技士にも見られるようである。本邦では永らく同型血輸血が推進されてきた影響で、患者・家

族の知識も皆無と言ってもよい状態と思われる。しかし、医療行為において最大の権限を有している医師がこの問題を認識しない限り、その解決は難しい。

### 1) 救命のための輸血法が周知されていない、実践されていない

現実はどうなっているのだろうか。交差適合試験を省略して輸血が実施されたのは「術前合併症としての出血性ショック」の場合には16%、「手術が原因の大出血」の場合にも12%に止まった<sup>2)</sup>(表3)。予定症例であれば血液型ならびに不規則抗体のチェックは終了しているため、コンピュータクロスマッチのみで血液製剤の出庫が可能はずである。しかし、予定症例が含まれている「手術が原因の大出血」の場合の交差適合試験省略率は「術前合併症としての出血性ショック」をさらに下回る値であった。手術室から血液管理部門への発注の際に、交差適合試験を省略して早く届けるようにという指示がなかった、あるいは手術室での状況を把握できていない血液管理部門から交差適合試験省略の提案がなかったものと推測される。

表3. 危機的出血における緊急避難的輸血の実施率(%)

	術前合併症としての出血性ショック	手術による大出血	出血全体
交差適合試験省略	16	12	14
ABO適合赤血球輸血*	2	2	2

\* O型以外の症例へのO型赤血球製剤の輸血。文献2より著者変更引用。

異型適合血輸血の実施率に関しては、出血に起因する危機的偶発症例全体で2%であった。出血性ショックに陥った3次救急を受け入れる施設、あるいは大量出血の危険性がある手術を実施している施設において異型適合血が全くなかったとは考えにくい。血液センターへの追加発注で異型適合血さえ入手できずに患者が死亡したというケースもあるが、異型適合血輸血が2%でしか実施されていなかったというのは、悲惨な実態と言わざるをえない。救急外来では血液型不明の症例で緊急輸血が必要になった場合には、O型RCCで開始するという取り決めを行なっている施設が増加しつつあるようである。にもかかわらず異型適合RCC輸血の実施率は「術前合併症としての出血性ショック」症例においてすら極めて低い値であった。異型適合血輸血を阻害している大きな要因が存在していると思われる。

### 2) 異型適合血輸血によって達成される迅速な輸血

ある市立病院でO型照射済RCC6単位を常備し、常に新製剤に入れ替えるというシステムを構築したところ、救急外来での輸血申込から輸血開始までの平均所要時間が従来の62分から9分に短縮されたと報告されている<sup>13)</sup>。このような措置は、緊急輸血が休日や夜間に多いため、血液型判定のミスに起因する不適合輸血を回避できるという利点から導入される場合が多いよ

うである。しかし、RCC搬送時間が50分も短縮されるシステムは、100 ml/分以上の出血が発生している手術室にとって不可欠なものである。

なお、緊急避難的輸血の進め方とその後のフォローアップの詳細については、別の総説を参照して頂きたい<sup>14)</sup>。Rh(-)の妊婦がRh(+ )の児を分娩した後48時間以内に抗D抗体が検出されない場合には抗D免疫グロブリンを投与して母体での抗D抗体の産生を抑制させる処置が産科領域で行われている。しかし、Rh(+ )RCCがRh(- )患者に大量に輸血された場合には、免疫グロブリンの中和作用にも限界があるものと思われる。しかし、仮に抗D抗体が陽性化した後に妊娠が成立し胎児に溶血性貧血が発生したとしても、臍帯静脈穿刺による胎児直接輸血という治療が可能であるので、救命のためにはRh(- )患者にもRh(+ )RCCの輸血を行う。

### 3) 回収式自己血輸血

RCCが不足する状況では回収式自己血輸血も威力を発揮する。回収・洗浄の操作があるので回収した血液が輸血出来るようになるまで時間を要するという難点はあるが、RCCの到着までヘモグロビン濃度の低下を軽減する効果は期待できる。しかしながら、危機的出血に至った症例においてすら、回収式自己血輸血の実施率は20%に止まっているのが実態である<sup>2)</sup>。

## 9. 「危機的出血への対応ガイドライン」

以上のように、出血は手術室で発生している危機的偶発症の最大の原因であるとともに、その頻度も決して低くない。さらに血液供給システムの整備ないし緊急避難的輸血の普及により救命可能、あるいは危機的状況への拡大が防止されうる症例も少なくないものと考えられる。このような状況に対応するため、(社)日本麻酔科学会と日本輸血・細胞治療学会は合同で「危機的出血への対応ガイドライン」を作成し、2007年4月に公表した<sup>3)</sup>。A4サイズで4頁からなっており、最終ページには適合血の選択一覧表とともに危機的出血発生時の対応がフローチャートとして簡潔にまとめられている(図5)。

本ガイドラインの特徴として、「危機的出血」という概念を導入したこと、危機的出血を「非常事態」と捉え、手術室で「非常事態」を宣言することで輸血管理部門や血液センターが手術室と同じ危機感を共有できるよう提言していること、各医療職の役割を明記し、指揮命令系統を確立することの重要性を示していること、救命のための交差適合試験の省略、ならびに異型適合血輸血の必要性を強調していること、を挙げることが出来る。さらに、血液製剤の使い方<sup>15)</sup>、縮小手術やパッキング下仮閉創などの術式変更を考慮する必要性や<sup>8)</sup>、大量出血の副作用<sup>16)</sup>、急速輸血装置使用時の空気塞栓への注意喚起<sup>17)</sup>、回収式自己血輸血の有効利用にも言及している。

## 10. 今後の課題

手術にともなう出血死の回避に向けて「危機的出血への対応ガイドライン」が公表された。本ガイドラインの認知度を高め

るとともに、その内容をいかに実践するか、実践されるような環境をいかに整えていくかが今後の課題となる。

### 1) 院内合意と迅速な血液供給のための連携

危機的出血という非常事態に対応するには何よりも組織的対応が要求される。出血に関する危機感を共有した上で、「非常事態」宣言が出された場合の輸血法に関する院内合意を作成し周知しておくこと、血液センターからの迅速な血液供給を可能にするネットワークを構築しておくことが重要である。「危機的出血への対応ガイドライン」では定期的にシミュレーションを実施することが推奨されている。

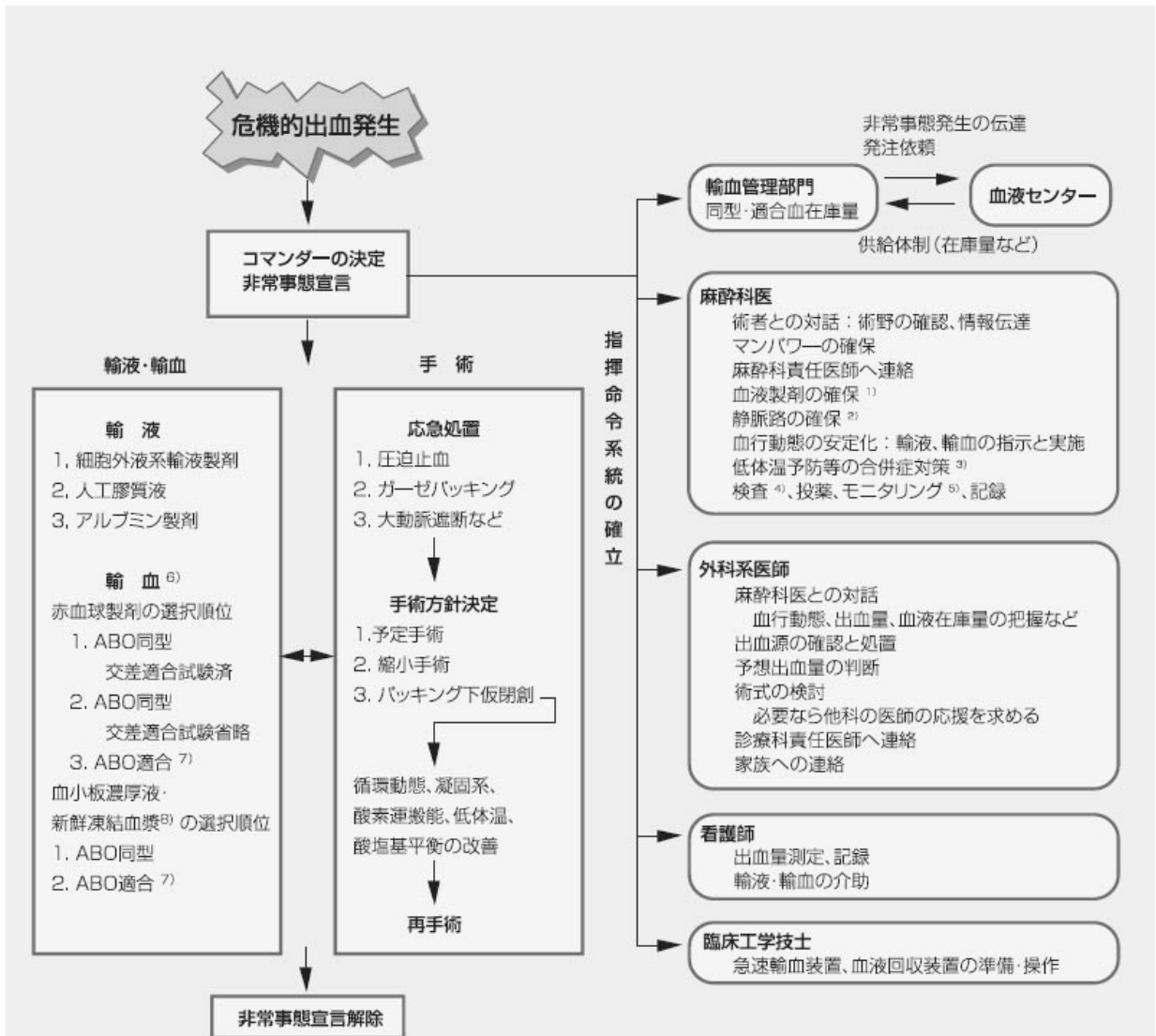
### 2) 異型適合血輸血を普及させるには

緊急避難的輸血の普及には、医療関係者のみならず、国民の理解を得ていく必要がある。その際に問題となるのは異型適合血輸血の安全性である。血液製剤に含まれる抗A・抗B抗体による溶血の危険性があるからである。残念ながら、血液製剤の抗A・抗B抗体価については大きな母集団で測定されたことはないようである。稲葉は測定検体が少数であることを断りながらも、RCCに関しては量的な制限は考えなくてよく、新鮮凍結血漿(FFP)・血小板濃厚液は2L未満が無難であろうとしている<sup>18)</sup>。

本邦における不規則抗体の保有率については、約10万人を母集団とした調査において患者で3.2%(同種抗体1.3%、自己抗体1.9%)、妊婦で2.0%(同種抗体1.3%、自己抗体0.7%)、供血者0.5%(同種抗体0.2%、自己抗体0.4%)、全体で1.9%(同種抗体0.9%、自己抗体1.0%)との報告がある<sup>19)</sup>。しかし、不規則抗体の全てが臨床的に意味のある溶血反応を起こす訳ではない。また、RhD陰性である可能性は本邦では0.5%とされている。従って、血液型不明の患者にO型Rh(+ )のRCCを輸血しても、遅発性溶血反応が発生する確立は1~2%程度ではないかと推測されている。

このように異型適合血輸血の推進には救命という利点とともに、遅発性溶血反応という副作用発生の危険性が内包されている。異型適合血輸血によって本当に救命率は向上するのか、その際の溶血反応とその重症度はどの程度であるのかについて検証していく必要がある。幸いなことに、循環血液量以上の大出血や異型適合血輸血の実態について調査する厚生労働省班会議が本年度から組織された。本調査の結果次第では、厚生労働省ガイドラインの次回改訂において異型適合血輸血がさらに強調されることになり、救命率の向上につながるものと期待される。

異型適合血輸血を実施する現場では、異型適合血と不適合血の区別が重要となる。例えば、O型RCCは全ABO型症例に適合であるが、O型FFPはO型症例以外には不適合である。院内で決めた異型適合血使用の選択一覧表を各手術室に分かりやすく掲示するとともに、バーコードシステムを異型適合血輸血に適合させておくことも必要である。



**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) 動脈的動脈圧、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。

図5. 「危機的出血への対応ガイドライン」に示されたフローチャート。文献3より引用。

### 3) 適合RCC備蓄量

では、現実問題として危機的出血に供えたRCCの備蓄は、どの程度必要なのであろうか。残念ながら一定の基準はなく、各施設が経験則で決めているのが実情である。救命救急センターの有無や施行している手術内容によって異なってくる。ちなみに、麻酔科学会の2003年の追加調査によると手術出血で危機的な状況に至った症例におけるRCCの術前準備量は平均12単位、輸血量は平均27単位、75%値30単位であった<sup>2)</sup>。もちろん血液製剤が供給される前に死亡した症例も含まれているため、何単位の準備で危機的状況を回避できたかは不明である。手術出血で総出血量が6L以内(RCC30単位相当)に収まった症例は34%に過ぎないが(図1)、血液希釈の効果や血液製剤の追加供給を考慮すると、同型血と異型適合血を併せて30単位のRCCが院内に存在していることが1つの目安になりそうである。

### 4) 拠点化

また、危機的出血の出血源はほぼ一定している(図6)。大動脈や肝臓からの出血が多い<sup>2)</sup>。であれば、このような手術を実施する施設を拠点化することも将来的に検討する必要がある。出血しやすい手術を受ける症例が集まる施設に血液製剤を厚く配備することで、大量・急速出血が発生しても血液供給が滞らない体制を構築できるし、出血への対応に優れた人材も集約・育成することが可能である。

「術前合併症としての出血性ショック」のために偶発症をきたした症例の67%は、平日日勤帯以外、つまり時間外の症例で占められている<sup>2)</sup>。このような時間帯に事故が多いというだけでなく、マンパワーが不足しやすい時間帯と一致している。拠点化によって当直医のマンパワーが確保されれば、このような問題もある程度解消される。

施設当りの心臓・大血管年間症例数と偶発症の関係を見てみると、年間症例数が少ない施設程偶発症発生率が高く、死亡率も高い<sup>20)</sup>。危険な手術を安全に遂行するには年間症例数の確保が重要であることを示唆しており、出血の問題も同様に考えるのが妥当と思われる。

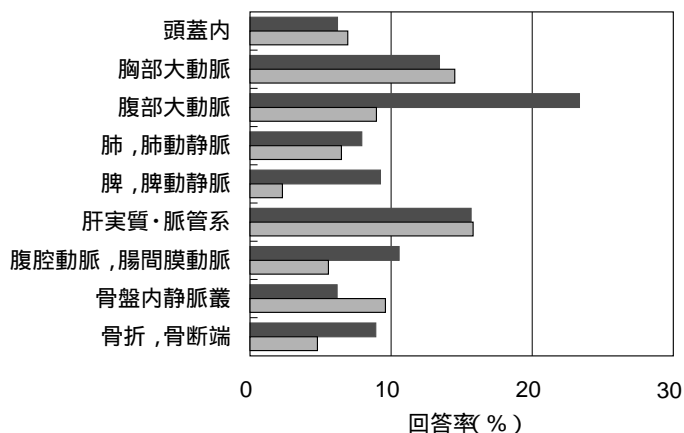


図6. 偶発症例における出血部位。●, 「術前合併症としての出血性ショック」に起因する偶発症例; □, 「手術が原因の大出血」に起因する偶発症例。文献2より改変引用。

### 5) 血液製剤の適正使用

血液製剤の適応外使用をなくして無駄を省くことにより<sup>4)</sup>, より多くの血液製剤を重点的に配備できるようになる。血液製剤の有効利用には、適正使用が不可欠である。

### 6) 人工赤血球

人工赤血球の臨床応用と大量出血の関係を考えてみると、腎機能障害や一酸化窒素の捕捉にともなう血管収縮との兼ね合いから、人工赤血球使用量の上限をどのように設定するかということがまず問題となる。人工赤血球が赤血球と同様に血栓形成・止血に貢献しうるのか否かも、使用許容量にからんでくる。赤血球輸血には酸素運搬能の維持のみならず、血管内容量の維持という意義もある。人工赤血球の使用にあたっては、赤血球輸血の場合と比較して容量負荷効果の違いがどの程度なのか、循環管理上問題となる。人工赤血球がヘモグロビン濃度測定や経皮的酸素飽和度測定にどのように影響するかも、測定器毎に明らかにされる必要がある。

赤血球内には炭酸脱水素酵素が豊富に存在し、二酸化炭素運搬に重要な役割を演じるとともに、それに伴う血漿重碳酸イオンの供給源にもなっている。RCCと人工赤血球の間で酸・塩基平衡への影響がどのように異なるかも、低灌流にともなう代謝性アシドーシスをともないやすい危機的出血の場合には特に問題となる。

### おわりに

麻酔関連偶発症例調査はその調査内容が5ヵ年毎に見直されながら、10数年以上に渡って続けられている。既に2001年の時点で偶発症による死亡率は年0.26/1万症例の割合で低下傾向にあることが示唆されていた<sup>6)</sup>。死亡率の低下は2004~2005年にかけてさらに加速し、2005年時点での死亡率は4.91/1万症例となっている<sup>21)</sup>。手術医療の安全性向上が数字として表されたことになる。異状死問題などを契機として、行政・学会・施設・個人の各レベルにおいて、医療安全への取組みが強化されていることを反映したものと思われる。しかし、最大の問題である出血に起因する死亡率には明らかな低下傾向が認められていない。出血に起因する偶発症削減には外科系医師や麻酔科医のみならず、看護師・臨床工学技士・臨床検査技士、そして血液センターという極めて広範な医療従事者の取組みが不可欠であることを如実に示している。手術にともなう出血死を回避するには組織的対応が必要であることから、この問題の解決は手術医療全般の安全性向上に直結するとともに、手術医療に対する国民の信頼を回復させる1つの柱にもなる。

### 参考文献

1. 入田和男, 川島康男, 森田 潔, 津崎晃一, 瀬尾憲正, 巖康秀, 尾原秀史. 本邦の麻酔指導病院手術室において発生している危機的冠虚血の実態: 「麻酔関連偶発症例調査1999-2001」より. 麻酔 2003;52:304-319. (訂正記事 麻酔 2005;54:237.)



2. 入田和男, 川島康男, 森田 潔, 瀬尾憲正, 巖 康秀, 讃岐美智義, 澤 智博, 小林佳郎, 榎田浩史, 津崎晃一, 尾原秀史, 大村昭人. 「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「手術が原因の大出血」に起因する麻酔関連偶発症に関する追加調査2003の集計結果. 麻酔 2005;54:77-86.
3. (社)日本麻酔科学会ホームページ  
<http://www.anesth.or.jp/>. 危機的出血への対応ガイドライン  
[http://www.anesth.or.jp/dbps\\_data/\\_material\\_/localhost/kikitekiGL.pdf](http://www.anesth.or.jp/dbps_data/_material_/localhost/kikitekiGL.pdf) (2007年4月13日付けニュース), または日本輸血・細胞治療学会ホームページ  
<http://www.yuketsu.gr.jp/>.  
 危機的出血への対応ガイドライン  
<http://www.yuketsu.gr.jp/information/2007/kikitekiGL.pdf>
4. 厚生労働省編. 血液製剤の使用にあたって(第3版). 輸血療法の実施に関する指針・血液製剤の使用指針. 東京:じほう, 2005.
5. 入田和男, 坂口嘉郎, 稲葉頌一, 高橋成輔:自己血輸血における貧血許容限界. 日本自己血輸血学会誌 2000;13:1-12.
6. 川島康男, 瀬尾憲正, 津崎晃一, 巖 康秀, 森田 潔, 入田和男, 尾原 秀史. 「麻酔関連偶発症例調査2001」について:総論. 麻酔; 2003;52:666-682.
7. 診療行為に関連した死亡の調査分析モデル事業ホームページ [http://www.med-model.jp/search\\_y.php](http://www.med-model.jp/search_y.php)
8. 飯島毅彦, 萬 知子. 術中大量出血. 外科系各科との事前の取り決め, 術中の連携. LiSA 2006;13:558-562.
9. 入田和男. 日本外科学会学術集会に参加して「チーム医療」を考える. 日本麻酔科学会 News Letter 2006;14(2)4.
10. 入田和男, 高橋成輔. 麻酔管理とヒューマンファクタ:手術出血による偶発症を題材として. 臨床麻酔 2006;30:809-817.(訂正記事 臨床麻酔 2006;30:1047.)
11. Hardy J-F, De Moerloose P, Samama M. Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management. Can J Anesth 2004;51:293-310.
12. 北野光秀, 浅野慎吾. 術中の止血困難な腹部手術:一般外科手術におけるDSCの実際. LiSA 2007;14:576-579.
13. 高橋典子, 柏村 眞, 興野智美, 松野恵子, 鈴木礼子, 橘高協子, 河原 進, 喜多川浩一, 田仲弘行, 吉岡判樹, 澁谷正徳. 一般病院における緊急輸血体制の確立に向けて:特にO型緊急輸血について. 日本輸血学会雑誌 2006;52:36-43.
14. 加藤栄史. 緊急避難的な輸血の進め方とその後のフォローアップ. LiSA 2006;13:554-557.
15. 稲葉頌一. 大量出血に対する血液製剤の使い方. 外 須美夫編. 大量出血. 東京:真興交易, 2006;181-192.
16. 坂口嘉郎, 高橋成輔. 大量輸血時の全身管理. 稲葉頌一編. 別冊・医学のあゆみ. 輸血の現状と課題. 東京:医歯薬出版, 2002:162-166.
17. 吉村 速. コントロールできない出血:輸血速度が出血速度に追いつかないが圧迫止血はかるうじて可能な場合の対処. LiSA 2006;13:570-574.
18. 稲葉頌一. 緊急時日赤適合血使用の安全性. 日本醫事新報 2007;No.4349:93-95.
19. 前田平生, 遠山 博. ABO式血液型以外の血液型による不適合輸血. 遠山 博, 柴田洋一, 前田平生, 大戸 斉編. 輸血学改訂第3版. 東京:中外医学社, 2004:553-582.
20. 入田和男, 川島康男, 森田 潔, 津崎晃一, 瀬尾憲正, 巖康秀, 尾原秀史. 手術室における危機的偶発症と年間症例数との関係:「麻酔関連偶発症例調査2001」の解析結果より. 麻酔 2003;52:1128-1133.
21. (社)日本麻酔科学会ホームページ  
<http://www.anesth.or.jp/>. 危機的偶発症に関する調査2005の速報と最近5年間の推移  
[https://www.anesth.or.jp/datura/cgi/news/news\\_details.cgi?TI=1183369102](https://www.anesth.or.jp/datura/cgi/news/news_details.cgi?TI=1183369102) (2007年7月2日付け会員専用ニュース)

# Hemoglobin Vesicles to Treat Critical Ischemia

**Dominique Erni, Reto Wettstein, Claudio Contaldo, Jan A. Plock, Nassim Rafatmehr,  
Hiromi Sakai\* and Eishun Tsuchida\***

## Abstract

The initial purpose for developing artificial oxygen carriers was to replace blood transfusions in order to avoid their adverse effects such as immunologic reactions, transmission of infectious diseases, limited availability and restricted storage conditions. With the advent of new generations of artificial oxygen carriers, a shift of paradigm evolved that considers the artificial oxygen carriers as oxygen therapeutics re-distributing oxygen delivery in the favor of tissues in need. This function may find a particular application in tissues rendered hypoxic due to arterial occlusive diseases. This review, based on a large series of intravital microscopy studies in a hamster skin flap model, outlines the optimal design of hemoglobin vesicles (HbVs) given for the above intention. In summary, the HbV should be of a large diameter, and oxygen affinity, colloid osmotic pressure and viscosity of the HbV solution should be high.

**Keywords** artificial oxygen carrier, intravital microscopy, skin flap, hypoxia, hemodilution

## Introduction

The initial drive to develop artificial oxygen carriers was to reduce the need of blood transfusions in order to circumvent their drawbacks such as immunologic reactions, blood-borne transmitted diseases, limited availability and restricted storage time<sup>1,3</sup>. The first generation artificial blood substitutes included modified hemoglobin (Hb) molecules and perfluorocarbons. The Hb-based oxygen carriers (HBOCs) were designed to mimic the physiological function of red blood cells in terms of oxygen uptake, transport and release. Accordingly, their physicochemical properties were targeted to that of human blood.

However, on a clinical level, the artificial blood substitutes have failed to meet the expectations so far. Clinical trials yielded serious adverse effects, which were mainly related to an unwanted vasoconstrictor response to the Hb molecules<sup>1,4</sup>. There was an urge to invent new HBOCs, which was achieved by introducing a variety of structural modifications of the hemoglobins and the rheological properties of the solvent<sup>1,2,5</sup>. This evolution was paralleled by a shift of paradigm regarding the function of artificial oxygen carriers: they were no longer seen as mere oxygen transporters and suppliers but rather as oxygen therapeutics in a sense that they would influence the distribution of RBC-bound oxygen in favor of the tissues in need<sup>2,5</sup>.

This new paradigm went along with the idea of using artificial oxygen-carrying solutions as drugs instead of blood substitutes, thus revealing new therapeutic strategies. One of them consists in the treatment of local tissue hypoxia caused by arterial occlusion. Although occlusive vascular diseases account for the highest causes of death and some of the highest rates of morbidity and health care costs in the industrialized countries, little emphasis has been put on translational research focused on this indication for artificial oxygen carriers. Symptomatically, this is not either the issue in any of the ongoing clinical trials<sup>3</sup>. Some experimental experience with this therapeutic strategy exists mostly for first generation HBOCs and perfluorocarbons, both of which yielded beneficial effects in acute ischemic hypoxia in cerebral<sup>6-11</sup>, myocardial<sup>12-15</sup> and peripheral<sup>16</sup> tissues. On the other hand, a clinical study testing the effect of diaspirin cross-linked Hb on acute ischemic stroke revealed that treatment with this first generation HBOC was an independent predictor of a worse outcome<sup>4</sup>.

In collaboration with Waseda University, we have investigated the efficacy of hemoglobin vesicles (HbVs) a second generation HBOC, in critically ischemic skin flaps. Our goal was to ameliorate hypoxia by improving oxygen delivery with the infusion of HbV solutions. This treatment is supposed to serve as an ancillary measure until adequate

Department of Plastic Surgery, Inselspital, University of Berne, CH-3010 Berne, Switzerland

\*Advanced Research Institute for Science and Engineering, Waseda University, Tokyo 169-8555, Japan

論文受付 2007年3月24日 論文受理 2007年4月9日

perfusion is re-established surgically or spontaneously by neovascularization. We favored the use of an HBOC because unlike perfluorocarbons, HBOCs do not require high pressure oxygen ventilation, which may be toxic if applied over the prolonged period of time that may be necessary to bridge the ischemic condition<sup>17</sup>. This article reviews our experimental experience with HbVs used for this purpose. Our studies were focused on investigating the effects of the various physicochemical properties of the HbV solutions in order to optimize their design.

### Standardized model and HBOC preparation allow for comparable and reproducible findings

In our experiments we used a hamster skin flap model that was derived from the well-established dorsal skinfold chamber, a model that allows for monitoring the hemodynamics and tissue oxygenation on a microscopic level ( Fig. 1.)<sup>18,19</sup>. The model simulates critical ischemia in peripheral tissue after acute vascular obstruction of the anatomical, axial blood supply, which renders this tissue dependent on a collateral vascularization. In our model, the

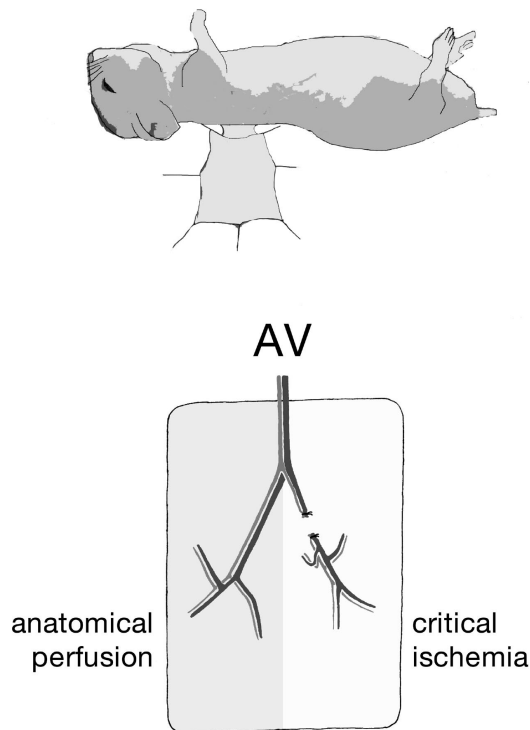


Fig. 1. Schematic view of animal model( *above* ) A flap is dissected from the epilated back skin of anesthetized hamsters and mounted on a platform for intravital microscopy. Schematic view of preparation ( *below* ) The flap is nourished by one artery and vein, which bifurcate into two branches. After transecting the right branch, the corresponding tissue is perfused via collateral vessels connecting the two vascular beds and becomes critically ischemic. Redrawn from Erni et al<sup>18</sup>

critically ischemic tissue showed hypoxia<sup>20</sup>, hypoxia-related inflammation<sup>21</sup> and increased rates of cell death<sup>22</sup>.

The HbVs were produced and provided by Waseda University<sup>23</sup>. They consisted of isolated, purified human Hb originating from outdated RBC concentrates. The Hbs were encapsulated with a double-layer phospholipid membrane that was coated with polyethylene-glycol in order to avoid agglutination. The diameter of the HbVs was approximately 250 nm. The oxygen affinity(P50) was regulated by adding the co-encapsulated allosteric effector pyridoxal 5-phosphate.

### To improve microcirculation: a prerequisite

Because the reason for hypoxia in critical ischemia related to arterial occlusive diseases is hypoperfusion, the effect of the oxygen-carrying solution on the microcirculation is of utmost importance. Any further reduction in microcirculatory blood flow may be deleterious. Partly severe vasoconstriction was observed after application of first generation HBOCs<sup>1,2,24,25</sup>, which was mainly due to the NO-scavenging effect of plasma-bound Hb<sup>15</sup> but also due to NO-independent mechanisms<sup>26</sup>. The vasoconstrictor effect of the Hb compounds were largely dependent on their size<sup>24</sup>, its increase was therefore one of the first goals to be accomplished with the second generation HBOCs<sup>2</sup>. No vasoconstriction, neither in normally perfused nor in ischemic tissues, and no arterial hypertension were observed in any of the animals receiving HbVs<sup>20,24,25,27-30</sup> which are considered the largest HBOCs.

More than trying to avoid vasoconstriction, the primary goal should be to increase microcirculatory blood flow in the ischemic tissue, since blood flow determines oxygen delivery. In this context, homogenous distribution of blood flow, best expressed by functional capillary density( FCD ) is crucial to avoid hypoxic tissue areas in spite of adequate total volumetric flow<sup>31,32</sup>. It has been postulated that the ischemic tissue may benefit from the small size of the artificial oxygen carrier that is still able to penetrate the vasculature through stenoses that are no longer accessible by red blood cells. Although this phenomenon is intellectually appealing and has been described *in vivo*<sup>33</sup>, the scientific proof of its biological efficacy is lacking. On the contrary, HbVs were completely inefficient if they were given in a solution that failed to improve microcirculatory blood flow in the ischemic tissue ( Fig. 2.)<sup>20</sup>, thus emphasizing the importance of the rheological formula of the oxygen-carrying solution. Similar observations have been made in other conditions of compromised microcirculation, where re-establishing microcirculatory blood flow and FCD rather than increasing oxygen-carrying capacity were important in preventing hypoxia<sup>32,34</sup>.

In this context, high colloidal osmotic pressure( COP ) and

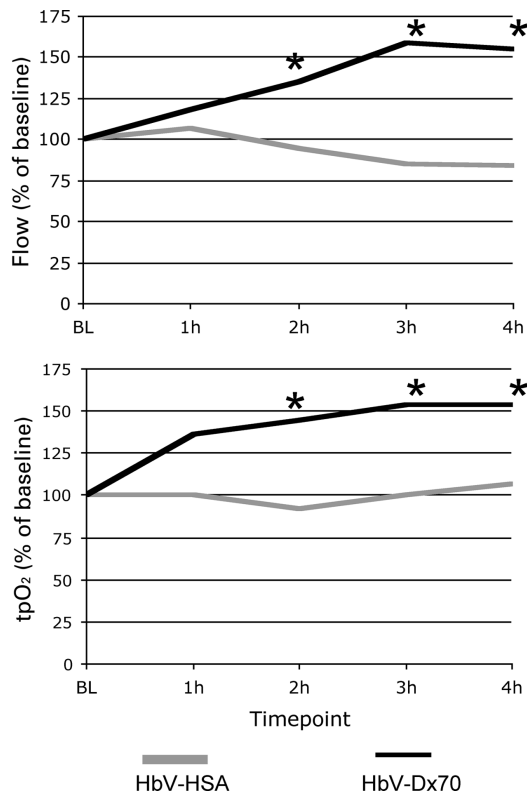


Fig. 2. Mean arteriolar blood flow and partial oxygen tension in the critically ischemic tissue before and after 50% isovolemic blood exchange with HbV dissolved in 8% human serum albumin (HbV-HSA) or 6% dextran 70 (HbV-Dx70) \* $p < 0.05$  vs. Baseline and HbV-HSA. HbVs are not able to improve tissue oxygenation if blood flow is not increased. Redrawn from Erni et al.<sup>20)</sup>

high viscosity proved to be beneficial to both volumetric blood flow and FCD<sup>2, 5, 20-22, 25, 32, 34, 35)</sup>. High COP leads to blood volume expansion and subsequent increase in preload, cardiac output and mean arterial blood pressure. Furthermore, hyperoncotic solutions may attenuate fluid extravasation and edema formation in the ischemic tissue, thus relieving edema-related impairment of oxygen diffusion<sup>36-38)</sup>.

The effects of the viscosity of the HBOC solution appear to be manifold. Whereas we and others have repeatedly demonstrated that the reduction in total blood viscosity during hemodilution is beneficial particularly in conditions of compromised microcirculation<sup>19, 20, 22, 25, 30, 39, 40)</sup>, it seems to be advantageous to enhance viscosity in the plasma phase<sup>5, 21, 22, 25, 41, 42)</sup>. To prevent from decreasing plasma viscosity below a certain level is crucial in maintaining capillary perfusion pressure, which is explained by the influence of plasma viscosity on NO-mediated, shear stress-induced arteriolar vasodilation<sup>41, 43-45)</sup>. However, raising plasma viscosity to supraphysiological levels did not reveal any arteriolar vasodilation in our model, whereas microcirculatory blood flow and capillary perfusion were improved<sup>20-22, 25, 30)</sup>. Since this

was accompanied by a decrease in capillary diameter, the viscosity-related microcirculatory improvement may have been achieved by a decrease in capillary intraluminal pressure due to a reduction in post-capillary resistance, which in turn is predominantly influenced by the leukocyte-endothelium interaction<sup>46)</sup>. It has been reported that leukocyte adhesion, which is the first step in this cascade of events, may be attenuated by increasing shear stress on the endothelium<sup>47)</sup>, a scenario that is most conceivable considering the increased plasma viscosity after HbV infusion<sup>21, 22)</sup>. The assumption that HbV solutions improve capillary perfusion by reducing post-capillary leukocyte adhesion and activation was further evidenced by a decrease in inflammatory markers such as endothelial leakage, tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$ , interleukin (IL) 6 and tissue leukocyte counts<sup>21, 22)</sup>.

The influence of the oxygen-carrying solution on such inflammatory pathways may not be under-estimated, in particular in view of the ischemia-reperfusion effect that takes place after improving the oxygenation of this tissue. Due to the reduced arterial perfusion pressure, the influence of post-capillary resistance on capillary flow is more relevant if the tissues are indirectly perfused via the collateralized vasculature. Various authors have reported that artificial oxygen carriers may have the potential to attenuate ischemia-reperfusion injury<sup>48, 49)</sup>, in particular if they are supplemented with antioxidants<sup>50)</sup>.

The principle of improving oxygen delivery by augmenting microcirculatory blood flow is based on the maintenance of adequate tissue perfusion either by the remaining blood flow in an incompletely occluded arterial axis or by functional collateral vessels. Collateral vascularization varies between species, individuals, organs and even within organs<sup>51-53)</sup>. Most of the existing experimental studies that report a beneficial effect of artificial oxygen carriers on critical ischemia due to arterial occlusion, including those cited in this review, relied on the presence of a functional collateral vasculature. Its importance was highlighted by Rebel et al who found that hemodilution with an oxygen-carrying solution after cerebral artery occlusion was able to increase oxygen delivery in the collateralized cortex but not in the caudate nucleus, which is an end artery territory<sup>9)</sup>. The growth of the collateral vasculature, a process termed arteriogenesis, is triggered by a chronic impairment of axial, anatomical blood supply<sup>52)</sup>. The collateral vascularization acts as a lifebelt when it comes to a complete shut down of the anatomical perfusion, and the development of therapies that aim at enhancing collateral vascularization has gained great scientific interest in the recent years<sup>54)</sup>. It is not unlikely that artificial oxygen carriers

will be playing a pivotal role in the therapeutic concept of oxygenating critically ischemic tissue via a collateralized vasculature in the near future.

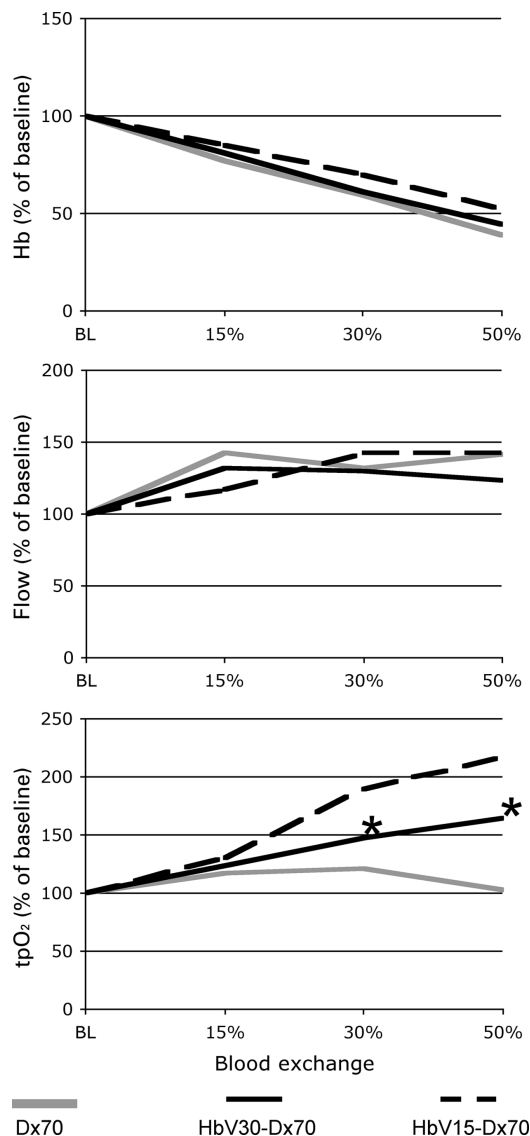


Fig. 3. Mean arterial Hb concentration, and mean arteriolar blood flow and partial oxygen tension in the critically ischemic tissue before and after stepwise isovolemic hemodilution with 6% dextran 70 (Dx70) and HbV dissolved in Dx70. The P50 of HbVs was 30 mmHg (HbV30-Dx70) or 15 mmHg (HbV15-HbV) \**p* < 0.05 vs. other groups. In spite of decreasing Hb concentrations, tissue oxygen tension increases with every step of hemodilution with HbV solutions but not with Dx70. Tissue oxygenation is better for HbV with higher oxygen affinity. Redrawn from Contaldo et al.<sup>30</sup>.

### To make the HBOC increase oxygen delivery to the tissue in need

If the vesicles did not contain Hb, oxygenation and tissue survival in the critically ischemic tissue could not be improved although rheological properties and

microcirculatory improvements were similar to the oxygen-carrying vesicle (HbV) solutions<sup>22</sup>. The oxygenation in the critically ischemic tissue was correlated with the HbV concentration in the circulating blood but not with the total Hb concentration (RBC-bound Hb plus HbV-bound Hb)<sup>30</sup>. Furthermore, the contribution of HbV-bound oxygen to the total oxygen extracted by the ischemic tissue was estimated to be less than 10% even at high HbV concentrations<sup>22</sup>. These data suggest that the HbV solution acts rather by promoting the release of RBC-bound oxygen to the ischemic tissue in terms of an oxygen therapeutic than by enhancing the oxygen-carrying capacity in terms of a RBC substitute. The HbVs circulate in the plasma phase, thus interfering with the oxygen delivery from the RBCs to the tissue<sup>55,56</sup>. According to the Stokes-Einstein equation, the diffusivity of oxygen is inversely proportional to the size of the plasma-bound oxygen-carrying compound and the viscosity of the plasma suspension. Furthermore, oxygen diffusivity is negatively affected by the oxygen affinity of the oxygen carrier, and high oxygen affinity shifts oxygen release towards the downstream direction<sup>28,31,57</sup>. In our studies, we have repeatedly demonstrated that increasing the size and oxygen affinity of the oxygen carrier as well as the plasma viscosity exerts a positive effect on the oxygenation in the critically ischemic tissue<sup>21,22,25,30</sup>. This strongly suggests that the benefit was obtained by the maintaining oxygen content high in the blood entering the critically ischemic tissue, which is achieved by impeding unnecessary oxygen loss to the normoxic tissue in the upstream vasculature, whereas the increased oxygen retention is over-ruled by the high oxygen tension gradient between blood and tissue being present in a hypoxic environment. The result is a net re-distribution of oxygen in favor of the critically ischemic tissue, which is the more efficient the more oxygen is kept intraluminally upstream. In our model, the upstream oxygen loss was estimated at 40-50%<sup>19,28</sup>. It may be even higher in species with higher arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub> is approximately 80% in our model) or in tissues with a higher rate of oxygen extraction.

Equipped with the above-mentioned physicochemical requirements, the HbVs were able to improve microcirculation, oxygenation and tissue survival, and to attenuate hypoxia-related inflammation in the critically ischemic tissue without necessitating the microcirculatory benefit obtained by hemodilution and volume expansion (Fig. 4.)<sup>21</sup>. This was accomplished in terms of a toload infusion, which is a more appropriate mode of application in the clinical setting because blood exchange and adverse effects related to hypervolemia can be avoided.

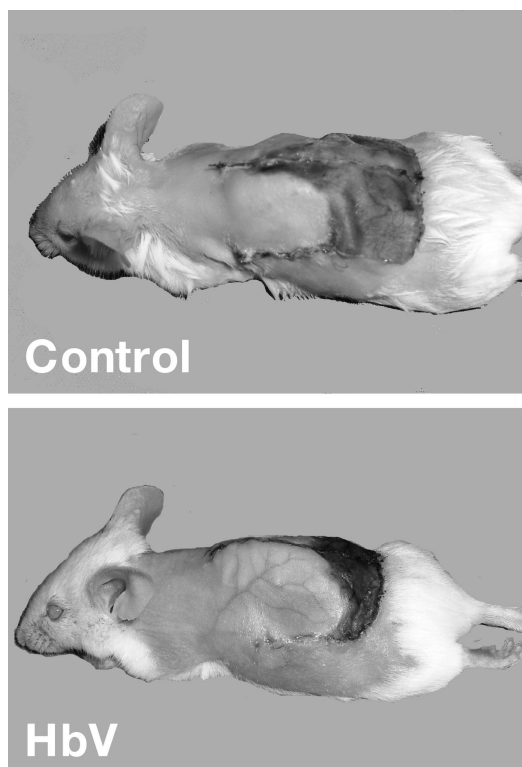


Fig. 4. Cranially based bilateral skin flaps were raised on the dorsum of mice. In the untreated control animals, about the distal two thirds of the flap surface necrotized due to critical ischemia( *above* ) Flap survival was markedly improved after topload infusion of HbV dissolved in saline( Hb concentration 10g/dl, 25% total blood volume( *below* )

### Summary

Based on a large set of experimental data, the optimal profile of an HBOC solution determined to improve oxygenation, functionality and integrity of critically ischemic tissue can be outlined as follows:

- 1) The hemoglobin compound should be of a large diameter in order to prevent vasoconstriction due to extravasation.
- 2) The viscosity of the solution should be high in order to promote shear stress-related vasodilation and to diminish leukocyte- endothelium interactivity.
- 3) The oxygen affinity of the HBOC should be high in order to improve oxygen distribution, which is also positively influenced by increasing the size of the Hb compounds and the viscosity of the Hb solutions.

Furthermore, the efficacy of HBOC solutions are greatly dependent on a functional collateral vascularization of the ischemic tissue.

### Acknowledgements

This research was supported by the Swiss National Foundation for Scientific Research( Grants No. 32-054092.98

and 32-065149.01, 32-050771.97, 32-108408.05 ) the Department of Clinical Research, University of Berne, Switzerland, and by Health Sciences Research( Research on Regulatory Science, H18-IYAKU-Ippan-021, 022 )from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, Grants in Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science and Oxygenix Inc. H.S. and E.T. are consultants of Oxygenix Inc.

### References

1. Chang TM. Artificial cells for cell and organ replacements. *Artif Organs* 2004;28:265-70.
2. Winslow RM. Current status of blood substitute research: towards a new paradigm. *J Intern Med* 2003;253:508-17.
3. Winslow RM. Current status of oxygen carriers( "blood substitutes" ) 2006. *Vox Sanguinis* 2006;91:102-10.
4. Saxena R, Wijnhoud AD, Carton H, Hacke W, Kaste M, Przybelski RJ, Stern KN, Koudstaal PJ. Controlled safety study of a hemoglobin-based oxygen carrier, DCLHb, in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999;30:993-6.
5. Tsai AG, Vandegriff KD, Intaglietta M, Winslow RM. Targeted O<sub>2</sub> delivery by low-P50 hemoglobin: a new basis for O<sub>2</sub> therapeutics. *Am J Physiol* 2003;285:H1411-9.
6. Sutherland GR, Farrar JK, Peerless SJ. The effect of Fluosol on oxygen availability in focal cerebral ischemia. *Stroke* 1984;15:829-35.
7. Cole DJ, Schell RM, Drummond JC. Diaspirin crosslinked hemoglobin( DCLHb ) the effect of hemodilution during focal cerebral ischemia in rats. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 1994;22:813-18.
8. Powanda DD, Chang TM. Cross-linked polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase supplies oxygen without causing blood-brain barrier disruption or brain edema in a rat model of transient global brain ischemia-reperfusion. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 2002;30:23-37.
9. Rebel A, Ulatowski JA, Joung K, Bucci E, Traystman RJ, Koehler RC. Regional cerebral blood flow in cats with cross-linked hemoglobin transfusion during focal cerebral ischemia. *Am J Physiol* 2002;282:H832-41.
10. Bobofchak KM, Mito T, Texel SJ, Belevi A, Nemoto M, Traystman RJ, Koehler RC, Brinigar WS, Fronticelli C. A recombinant polymeric hemoglobin with conformational, functional, and physiological characteristics of an in vivo O<sub>2</sub> transporter. *Am J Physiol* 2003;285:H549-61.
11. Oda T, Nakajima Y, Kimura T, Ogata Y, Fujise Y. Hemodilution with liposome-encapsulated low-oxygen-affinity hemoglobin facilitates rapid recovery from ischemic acidosis after cerebral ischemia in rats. *J Artif Organs* 2004;7:101-6.

12. Faithfull NS, Fennema M, Erdmann W. Protection against myocardial ischaemia by prior haemodilution with fluorocarbon emulsions. *Br J Anaesth* 1988;60:773-78.
13. Premaratne S, Harada RN, Chun P, Suehiro A, McNamara JJ. Effect of perfluorocarbon exchange transfusion on reducing myocardial infarct size in a primate model of ischemia-reperfusion injury: a prospective, randomized study. *Surgery* 1995;117:670-76.
14. George I, Yi GH, Schulman AR, Morrow BT, Cheng Y, Gu A, Zhang G, Oz MC, Burkhoff D, Wang J. A polymerized bovine hemoglobin oxygen carrier preserves regional myocardial function and reduces infarct size after acute myocardial ischemia. *Am J Physiol* 2006;291:H1126-37.
15. Asanuma H, Nakai K, Sanada S, Minamino T, Takashima S, Ogita H, Fujita M, Hirata A, Wakeno M, Takahama H, Kim J, Asakura M, Sakuma I, Kitabatake A, Hori M, Komamura K, Kitakaze M. S-nitrosylated and pegylated hemoglobin, a newly developed artificial oxygen carrier, exerts cardioprotection against ischemic hearts. *J Mol Cell Cardiol* 2007; Epub.
16. Chowdary RP, Berkower AS, Moss ML, Hugo NE. Fluorocarbon enhancement of skin flap survival in rats. *Plast Reconstr Surg* 1987;79:98-101.
17. Altemeier WA, Sinclair SE. Hyperoxia in the intensive care unit: why more is not always better. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:73-8.
18. Erni D, Sakai H, Banic A, Tschopp HM, Intaglietta M. Quantitative assessment of microhemodynamics in ischemic skin flap tissue by intravital microscopy. *Ann Plast Surg* 1999;43:405-15.
19. Erni D, Sakai H, Tsai AG, Banic A, Sigurdsson GH, Intaglietta M. Haemodynamics and oxygen tension in the microcirculation of ischaemic skin flaps after neural blockade and haemodilution. *Br J Plast Surg* 1999;52:565-72.
20. Erni D, Wettstein R, Schramm S, Contaldo C, Sakai H, Takeoka S, Tsuchida E, Leunig M, Banic A. Normovolemic hemodilution with Hb vesicle solution attenuates hypoxia in ischemic hamster flap tissue. *Am J Physiol* 2003;284:H1702-09.
21. Plock J, Tromp A, Contaldo C, Spanholtz T, Sinovic D, Sakai H, Tsuchida E, Leunig M, Banic A, Erni D. Hemoglobin vesicles reduce hypoxia-related inflammation in critically ischemic hamster flap tissue. *Crit Care Med* 2007; Epub.
22. Plock JA, Contaldo C, Sakai H, Tsuchida E, Leunig M, Banic A, Menger MD, Erni D. Is hemoglobin in hemoglobin vesicles infused for isovolemic hemodilution necessary to improve oxygenation in critically ischemic hamster skin? *Am J Physiol* 2005;289:H2624-31.
23. Sakai H, Takeoka S, Park SI, Kose T, Hamada K, Izumi Y, Yoshizu A, Nishide H, Kobayashi K, Tsuchida E. Surface modification of hemoglobin vesicles with poly (ethyleneglycol) and effects on aggregation, viscosity, and blood flow during 90% exchange transfusion in anesthetized rats. *Bioconjug Chem* 1997;8:15-22.
24. Sakai H, Hara H, Yuasa M, Tsai AG, Takeoka S, Tsuchida E, Intaglietta M. Molecular dimensions of Hb-based  $\alpha(2)$  carriers determine constriction of resistance arteries and hypertension. *Am J Physiol* 2000;279:H908-H15.
25. Contaldo C, Plock J, Sakai H, Takeoka S, Tsuchida E, Leunig M, Banic A, Erni D. New generation of hemoglobin-based oxygen carriers evaluated for oxygenation of critically ischemic hamster flap tissue. *Crit Care Med* 2005;33:806-12.
26. Fitzpatrick CM, Savage SA, Kerby JD, Clouse WD, Kashyap VS. Resuscitation with a blood substitute causes vasoconstriction without nitric oxide scavenging in a model of arterial hemorrhage. *J Am Coll Surg* 2004;199:693-701.
27. Sakai H, Tsai AG, Kerger H, Park SI, Takeoka S, Nishide H, Tsuchida E, Intaglietta M. Subcutaneous microvascular response to hemodilution with a red cell substitute consisting of polyethyleneglycol-modified vesicles encapsulating hemoglobin. *J Biomed Mater Res* 1998;40:66-78.
28. Sakai H, Tsai AG, Rohlf s RJ, Hara H, Takeoka S, Tsuchida E, Intaglietta M. Microvascular response to hemodilution with Hb vesicles as red blood cell substitutes: influence of O<sub>2</sub> affinity. *Am J Physiol* 1999;276:H552-H62.
29. Sakai H, Masada Y, Horinouchi H, Yamamoto M, Ikeda E, Takeoka S, Kobayashi K, Tsuchida E. Hemoglobin-vesicles suspended in recombinant human serum albumin for resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized rats. *Crit Care Med* 2004;32:539-45.
30. Contaldo C, Schramm S, Wettstein R, Sakai H, Takeoka S, Tsuchida E, Leunig M, Banic A, Erni D. Improved oxygenation in ischemic hamster flap tissue is correlated with increasing hemodilution with Hb vesicles and their O<sub>2</sub> affinity. *Am J Physiol* 2003;285:H1140-7.
31. Intaglietta M. Microcirculatory basis for the design of artificial blood. *Microcirculation* 1999;6:247-58.
32. Wettstein R, Tsai AG, Erni D, Winslow RM, Intaglietta M. Resuscitation with polyethylene glycol-modified human hemoglobin improves microcirculatory blood flow and tissue oxygenation after hemorrhagic shock in awake hamsters. *Crit Care Med* 2003;31:1882-4.
33. Sakai H, Takeoka S, Wettstein R, Tsai AG, Intaglietta M,

- Tsuchida E. Systemic and microvascular responses to hemorrhagic shock and resuscitation with Hb vesicles. *Am J Physiol* 2002;283:H1191-99.
34. Wettstein R, Tsai AG, Erni D, Lukyanov AN, Torchilin VP, Intaglietta M. Improving microcirculation is more effective than substitution of red blood cells to correct metabolic disorder in experimental hemorrhagic shock. *Shock* 2004;21:235-40.
  35. Wettstein R, Erni D, Intaglietta M, Tsai AG. Rapid restoration of microcirculatory blood flow with hyperviscous and hyperoncotic solutions lowers the transfusion trigger in resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock* 2006;25:641-6.
  36. Cole DJ, Drummond JC, Patel PM, Nary JC, Applegate RL. Effect of oncotic pressure of diaspirin cross-linked hemoglobin (DCLHb) on brain injury after temporary focal cerebral ischemia in rats. *Anesth Analg* 1996;83:342-7.
  37. Jonas J, Heimann A, Strecker U, Kempfski O. Hypertonic/hyperoncotic resuscitation after intestinal superior mesenteric artery occlusion: early effects on circulation and intestinal reperfusion. *Shock* 2000;14:24-9.
  38. Kloner RA, Glogar DM. Overview of the use of perfluorochemicals for myocardial ischemia rescue. *Int Anesthesiol Clin* 1985;23:115-30.
  39. Schramm S, Wettstein R, Wessendorf R, Jakob SM, Banic A, Erni D. Acute normovolemic hemodilution improves oxygenation in ischemic flap tissue. *Anesthesiology* 2002;96:1478-84.
  40. Mirhashemi S, Messmer K, Arfors KE, Intaglietta M. Microcirculatory effects of normovolemic hemodilution in skeletal muscle. *Int J Microcirc Clin Exp* 1987;6:359-69.
  41. Tsai AG, Friesenecker B, McCarthy M, Sakai H, Intaglietta M. Plasma viscosity regulates capillary perfusion during extreme hemodilution in hamster skinfold model. *Am J Physiol* 1998;275:H2170-H80.
  42. Tsai AG, Acero C, Nance PR, Cabrales P, Frangos JA, Buerk DG, Intaglietta M. Elevated plasma viscosity in extreme hemodilution increases perivascular nitric oxide concentration and microvascular perfusion. *Am J Physiol* 2005;288:H1730-39.
  43. de Wit C, Schafer C, von Bismarck P, Bolz SS, Pohl U. Elevation of plasma viscosity induces sustained NO-mediated dilation in the hamster cremaster microcirculation in vivo. *Pflügers Arch* 1997;434:354-61.
  44. Bertuglia S. Increased viscosity is protective for arteriolar endothelium and microvascular perfusion during severe hemodilution in hamster cheek pouch. *Microvasc Res* 2001;61:56-63.
  45. Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M. Microvascular pressure and functional capillary density in extreme hemodilution with low- and high-viscosity dextran and a low-viscosity Hb-based O<sub>2</sub> carrier. *Am J Physiol* 2004;287:H363-73.
  46. Menger MD, Steiner D, Messmer K. Microvascular ischemia-reperfusion injury in striated muscle: significance of "no reflow". *Am J Physiol* 1992;263:H1892-900.
  47. Moazzam F, DeLano FA, Zweifach BW, Schmid-Schonbein GW. The leukocyte response to fluid stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4825-27.
  48. Pickelmann S, Nolte D, Leiderer R, Schütze E, Messmer K. Attenuation of postischemic reperfusion injury in striated skin muscle by diaspirin-cross-linked Hb. *Am J Physiol* 1998;275:H361-8.
  49. von Dobschuetz E, Hoffmann T, Engelschalk C, Messmer K. Effect of diaspirin cross-linked hemoglobin on normal and postischemic microcirculation of the rat pancreas. *Am J Physiol* 1999;276:G1507-14.
  50. D'Agnillo F, Chang TM. Polyhemoglobin-superoxide dismutase-catalase as a blood substitute with antioxidant properties. *Nat Biotechnol* 1998;16:667-71.
  51. Heil M, Eitenmüller I, Schmitz-Rixen T, Schaper W. Arteriogenesis versus angiogenesis: similarities and differences. *J Cell Mol Med* 2006;10:45-55.
  52. Heil M, Schaper W. Influence of mechanical, cellular and molecular factors on collateral artery growth (arteriogenesis). *Circ Res* 2004;95:449-58.
  53. Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med* 2000;6:389-95.
  54. Carmeliet P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature* 2005;438:932-6.
  55. McCarthy MR, Vandegriff KD, Winslow RM. The role of facilitated diffusion in oxygen transport by cell-free hemoglobins: implications for the design of hemoglobin-based oxygen carriers. *Biophys Chem* 2001;92:103-17.
  56. Nishide H, Chen XS, Tsuchida E. Facilitated oxygen transport with modified and encapsulated hemoglobins across non-flowing solution membrane. *Artif Cells Blood Substitut Immobil Biotechnol* 1997;25:335-46.
  57. Vadapalli A, Goldman D, Popel AS. Calculations of oxygen transport by red blood cells and hemoglobin solutions in capillaries. *Artif Cells Blood Substitut Immobil Biotechnol* 2002;30:157-88.



## 投稿規定

本誌は、血液代替物開発研究に貢献する論文、関連する情報、学会会員のための会報、学会諸規定等を掲載するが、形式にはこだわらず創意ある投稿を広く集める。本誌への投稿者は本学会会員であることが望ましいが、投稿を希望する者は誰でも投稿することが出来る。原稿掲載の採否は編集委員会が決定する。原著論文について、他誌に既発表あるいは投稿中の論文は掲載しない。

### 執筆規定

ワープロを用いフロッピーによる投稿を原則とする。ただし、手書き原稿による投稿でも受け付ける。欧文による投稿を歓迎する。

- 1) 原稿はワープロを用いて作成し、使用したソフト名を記載してフロッピーにより提出すること。その際、ハードコピー4部を添え右肩上に「論説」、「総説」、「原著」等を明記すること。オリジナルのソフトおよびテキストファイル形式でも保存し提出すること。
- 2) 原稿はA4版の大きさとし、第1頁には表題、英文表題、著者名、全著者所属、英文著者名、英文所属、ついで筆頭著者の住所、英文住所を記入する。手書き原稿の場合はB5版、1行20字、20行とする。
- 3) 総説、原著、および報告については、第2頁以降に和文抄録、Keywords(英文で6個程度)を付け、最終頁または別紙に英文抄録を付けること。英文抄録は英文ワープロを用いて、別の「ABSTRACT」ファイルとしてハードコピーとともに提出しても構わない。
- 4) 句読点はコンマ(、)とピリオド(。)とする。
- 5) 文中の英語は、Times, Helvetica, Courier, Symbol フォントを原則とし、英文半角小文字とする。ただし、文頭および固有名詞は大文字で書きはじめること。
- 6) 数字はアラビア数字を使い、度量衡の単位はm, cm, mm,  $\mu$ m, L, mL,  $\mu$ L,

mol, g, mg,  $\mu$ g, ng, pg, fg, N/10などを用いる。

- 7) FigureとTable: 引用順にそれぞれ番号を付けること。表題、説明、図表中文字は全て英文とすること。本文ハードコピー上に挿入箇所を明記すること。Figureは直接オフセット印刷とする。Tableは編集部にて入力し原図とする。
- 8) 文献: 本文に引用した順序に番号を付け、文中では<sup>2)</sup>, <sup>3-5)</sup>, <sup>1,4-6)</sup>などとする。文献の記載法はthe Vancouver styleに従う。全著者名・論文題名・誌名・西暦発行年; 巻数: 頁~頁。とし、誌名の省略は医学中央雑誌またはIndex Medicus に準拠する。単行本の場合は全著者名・題名・編集者名・書名・発行地: 発行書店, 年号; 頁~頁。の順とする。
  1. 太田和夫. 移植医療と社会. 医学のあゆみ 1993;164:442-6.
  2. 砂本順三, 岩本 清. リポソームの調製. 野島庄七, 砂本順三, 井上圭三 編. リポソーム. 東京: 南江堂, 1988;21-40.
  3. Fowler SA, Andracki M, Hurst G, Honkan VA, Walder J, Casteel DA. Prolongation of the intravascular retention of hemoglobin modified with a long-chain fatty acid derivative. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:27-42.
  4. Reichert CM, Kelly VL, Macher AM. Pathologic features of AIDS. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. AIDS. Philadelphia: Lippincott, 1985;111-60.
- 9) 論文の略語は初出の際に省略しないこと。
- 10) 既発表の図表、その他を引用、転載する場合には、あらかじめ著作権所有者の許可を得ること。また、掲載論文の著作権は本学会に帰属する。

[本誌掲載著作物の二次利用および著作権について]  
以下の点につきまして、あらかじめご了

承ください。

本誌の一部、もしくは全部をCD-ROM, インターネットなどのニューメディアに二次利用させていただく場合があります。本誌に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は本学会に譲渡されたものとします。したがって、上記の諸権利の承諾は本学会で行います(本項については、著者ご自身の再利用を拘束するものではありませんが、再利用される場合はご一報ください)。

掲載料は無料とし、論説、総説、原著、報告等については別刷り30部を贈呈する。それを越える分についての費用は著者の負担とする(およそ1部100円)。カラー写真掲載・アート紙希望などの場合は、著者の実費負担とする。

### 二次掲載について

人工血液では、他の言語ですでに掲載された論文を和文で二次掲載することは二重投稿ではなく正当な掲載と認めますが、以下の事項を遵守してください。

- 1) すでに掲載された論文であること。
- 2) 著者は両方の雑誌の編集者より許可を得ていること。二次掲載する編集者に最初に掲載されたもののコピー、別刷、もしくは原稿のいずれかを添付すること。
- 3) 論旨を変えないこと。執筆者は同一(順不同)であること。
- 4) 二次掲載版のタイトル・ページに掲載される脚注には、その論文の全体もしくは一部分がすでに掲載されている旨を明記し、更に初出文献も示すこと。適切な脚注の例を以下に示す。「This article is based on a study first reported in the [雑誌タイトル(完全な典拠情報を添えたもの)]. [訳: この論文記事は [雑誌タイトル] に最初に報告された研究に基づくものである)」。これらの要件を満たしている場合は、その旨を明記して、総説または論文記事(二次掲載)として投稿してください。

### 編集委員会

武岡真司(委員長), 東 寛, 大谷 渡, 酒井宏水, 寺嶋克幸, 堀之内宏久, 村田 満, 渡辺真純

## 日本血液代替物学会 会誌

発行 日本血液代替物学会

編集・制作「人工血液」編集委員会

印刷 株式会社 研恒社

## 人工血液 vol.15(2) 2007年12月7日発行

〒160-8582 東京都新宿区信濃町35  
慶應義塾大学医学部呼吸器外科内  
TEL(03)5363-3493 FAX(03)5363-3499  
〒169-8555 東京都新宿区大久保3-4-1  
早稲田大学理工学部65-208室  
TEL(03)5286-3217 FAX(03)3205-4740  
〒102-0073 東京都千代田区九段北1-1-7  
TEL(03)3265-8961 FAX(03)3264-1995