

妊産婦における自己血輸血の安全性の検討

—多施設共同研究に向けての予備研究—

渡辺 典芳 久保 隆彦 種元 智洋 小出 直哉 川上 香織
神部友香理

(目的)

分娩時の出血は突然かつ短時間に大量になることがあり、当然輸血が必要となる場合の血液の所要量は多量となる。このため自己血輸血は母体の安全確保のために有益である可能性が高い。妊娠中の自己血採血の安全性は十分確認されてはおらず、また関連学会からも明確なガイドライン・勧告はない。そこで妊産婦における自己血輸血の安全性の確認を目的とし前方視的研究を行った。

(対象)

1 分娩時に多量出血が予測される症例, 2 緊急時の血液確保が困難であることが予測される症例の2群を対象とした。2005年3月1日～2006年5月31日までの間に66症例のエントリーがあり、190採血が同期間に行われた。症例別内訳は、分娩時に多量出血の可能性のある症例が48例(子宮筋腫合併妊娠17例, 前置胎盤17例, 低置胎盤14例), 大量出血時に血液確保が困難であることが予測される症例が16例(Rh陰性11例, 不規則抗体陽性5例), その他前回分娩時の多量出血既往の症例が2例であった。検討は母体側で母体有害事象の頻度, 貯血に伴う貧血の進行, 輸血(返血)率, 輸血に伴う副作用発生, 胎児・新生児側で自己血採血中の胎児心拍異常, 出生体重・アプガースコア, 1カ月健診時での児の異常の有無について行った。

(結果)

母体有害事象として貯血に伴うVVRの発生を66症例中8症例(12.1%) 190採血中11例(5.8%)に認められたがいずれも軽症(VVR1度)であり2例にのみ対症療法を要した。自己血採血中の胎児心拍異常は全190採血で1例も認めなかった。分娩時の平均出血量は 980 ± 861 (mean \pm SD) (ml) で66症例中11症例に自己血の返血が行われた。返血が行われた11例の分娩時出血量は $1,992 \pm 1,279$ (mean \pm SD) (ml) で、返血が行われなかった55例の出血量 752 ± 531 (mean \pm SD) (ml)と比較すると有意に多量であった($p < 0.05$)。同種血輸血は前置胎盤の1症例のみ自己血輸血に加えて行われた。68人の児(2例双胎妊娠)が出生し、出生週数は 37.6 ± 3.5 (mean \pm SD) (週), 出生体重は $2,892 \pm 431$ (mean \pm SD) (g)でApgar score 1分後, 5分後の中央値はそれぞれ8, 9であった。児の1カ月健診時において異常所見は全例で確認されなかった。

(結論)

今回の検討では、自己血輸血が母児に及ぼす影響のために妊娠中の自己血輸血の施行を禁忌とするような事象は確認されなかった。今後は多施設共同研究を通じての症例数の蓄積、長期的な転帰の確認を行いながらガイドライン作成を行う必要がある。

キーワード：自己血輸血, 妊娠, 分娩, 同種血輸血

緒 言

本邦では厚生労働省より「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」¹⁾、日本輸血学会より「自己血輸血ガイドライン改定案」²⁾が提示されているが適応患者の項目において妊産婦に関する詳しい言及はされていない。

い。さらに妊産婦においては経膈分娩・帝王切開分娩に関わらず多量の出血が予測される症例が多数存在するにもかかわらず、同種血輸血で対応する場合がほとんどであるのが現状である。妊産婦死亡を減少させるためにも不測の大量出血に備えた輸血体制、血液の確保は重要であるが、緊急時の血液製剤確保が困難かつ

Table 1 Indications for autologous blood donation during pregnancy

	n	Autologous transfusion	Homologous transfusion
Rh negative blood type	11	0	0
Autoimmune antibody positive	5	0	0
Complicated with leiomyoma	17	3	0
Placenta previa totalis	17	7	1
Lower lying placenta	14	1	0
History of massive bleeding at previous delivery	2	0	0
Total	66	11 (16.7%)	1

時間を要することも多い。また、HIVやB型肝炎のような同種血輸血による感染の問題もみられ現在社会的問題にもなっている。このような観点から不適合反応の心配のない自己血輸血は有用である可能性が高く、また血液製剤による感染の減少のためにも考慮されるべきであると考えられる。

Krunscallら³⁾は48人で61回の自己血採血の報告を行い、母児ともに重篤な副作用の発生はなかったとしている。また同様にDruzinら⁴⁾は37人の妊産婦で、Herbertら⁵⁾は30人の妊産婦での報告を行っているがいずれも母児に大きな副作用はなかったとしている。しかし一方でTabor⁶⁾の述べるように、妊娠中の自己血採血の胎児および以後の新生時期への影響を懸念する意見もある。また妊娠中の自己血採血の安全性を報告した論文の中でも低い輸血率(返血率)が述べられ、McVayら⁷⁾は前置胎盤を適応とした自己血採血のみ推奨されるとし、これ以外の疾患ではかかる費用の面でもメリットは少ないとしている。このように自己血輸血が周産期領域で普及しない原因として、自己血採血時の母体失血による胎児への影響が明らかになっていないこと、また貯血しても使用しない場合には保険適応とならず不採算であることの2点が大きな理由であると考えられる。しかし、血液製剤使用に対する社会的関心の大きさや手術に際しての妊産婦側からのニーズの高さ、さらに周産期管理における妊産婦の安全の確保のためにも、妊産婦に対する自己血輸血の安全性の検討・確認は急務であると考えられる。このためには、母体・胎児の両方の側面からの検討が必要である。将来的には長期的な児への影響も検討課題とすべきだが、火急の課題に対応するために今回の検討では新生児期までの合併症に関しての検討を行い、分娩に際して多量の出血が予測される症例及び緊急時に血液確保の困難が予想される症例を対象に自己血輸血手技の安全性および方法の確立のための多施設共同研究に向けた予備研究を行った。

対象・方法

当施設で周産期管理が行われた妊産婦を対象とした。対象症例としては、①分娩時多量の出血が予測される症例(前置胎盤、子宮筋腫合併妊娠など)②緊急時の血液の確保が困難であることが予測される症例(特殊な血液型、不規則抗体陽性例、自己免疫疾患合併妊娠)の2群とした。なお、胎児疾患例・子宮内胎児発育遅延症例・羊水過少症例については除外した。2005年3月1日～2006年5月31日までの間に66症例のエントリーがあり、190回の自己血採血が同期間に行われた。症例別内訳は(Table 1)に示すように、分娩時に多量出血の可能性のある症例が48例(子宮筋腫合併妊娠17例、前置胎盤17例、低置胎盤14例)、大量出血時に血液確保が困難であることが予測される症例が16例(Rh陰性11例、不規則抗体陽性5例)、その他前回分娩時の多量出血既往の症例が2例であった。

貯血方法は「自己血輸血ガイドライン改定案」²⁾に提示されている方法に準じ行った。ただし血液検査上の採血適応はガイドライン中ではHb 11.0g/dl以上とされているが、妊娠中は非妊娠時と比較して貧血傾向となるため妊婦貧血の基準とされるHb 10.0g/dl以上ある症例を対象として行った。貯血時期としては保存液(CPD-A液)の有効期限(35日間)を考慮し、予定分娩日の5週間前からを目安に自己血採血を開始し、週1回の貯血量は400ml、1症例あたり800～1,200mlの貯血を目標とした(帝王切開症例に関しては妊娠32～33週から、経陰分娩症例に関しては妊娠35週から開始)。

自己血採血にあたっては採血開始予定の2週間前に自己血輸血に関する説明を行い、同時に鉄剤(Fe製剤(フェロミア[®])100mg/日)の内服を開始。自己血採血時には必ず産科医師が立ち会い、自動血圧計により3分間隔での母体血圧測定と分娩監視装置による胎児心拍モニタリングを行った。採血体位は仰臥位低血圧症候群防止のため、セミファーラー位もしくは側臥位で行った。想定される副作用である血管迷走反射(Vasovagal reflex: 以下VVR)の発生や胎児心拍異常が出現した際には速やかに自己血採血を中止し対症処置を行う

こととした。

自己血採血当日の実際スケジュールは下記のごとくである。

①血液検査で当日の貧血の有無を確認 (Hb<10g/dl の場合は延期)

②リドカインテープを採血部位に貼付

③超音波検査で胎児 Well-being を確認

④500ml 程度の水分摂取(採血前 30分~1時間内)

⑤母体血圧計・分娩監視装置装着の下、自己血採血施行

⑥再度、胎児超音波検査と母体全身状態のチェックの後帰宅

(自己血採血後 1~2時間 院内で経過観察)

輸血(返血)の適応については原則的に同種血輸血と同等の適応(Ht24%以下もしくはHb8.0g/dl以下を目安とし、主治医もしくは麻酔医の判断で施行された)で考慮され、全身状態の維持が代替療法で対応可能なときには返血は行わないこととした。また使用されなかった自己血は廃棄とした。

児の経過については、1カ月健診時に身体計測(体重・身長・頭囲・胸囲・1日体重増加量)、身体所見(皮膚所見・斜頸・胸部所見・心雑音・腹部所見・股関節所見・外表奇形・停留精巣)、神経発達所見(姿勢・筋緊張・引き起こし・モロー反射)が小児科医によって行われた。

検討は母体側で①自己血採血周囲の副作用発生の頻度(VVRを中心に)、②返血に伴う副作用発生の頻度、胎児・新生児側では①貯血(母体失血)に伴う胎児低酸素の発生の有無(胎児期)、②出生時の出生体重・アプガースコア(新生児期)、③1カ月健診時の異常の有無の各項目について行った。症例のエントリーに関しては本臨床研究についての十分な説明が行われ、書面による同意が全例で取得された。本研究は当施設の倫理委員会の承認を得て行われた(承認番号 132 最終承認日 2005年2月28日)。

結 果

母体年齢は 33.8 ± 4.7 (mean \pm SD) 歳、経妊回数は0, 0~5 (median, range)、経産回数は0, 0~5 (median, range)、身長は 159.0 ± 5.0 (mean \pm SD) cm、非妊娠時体重は53.0, 40.0~75.0 (median, range) kgであった。貯血量は1,200, 400~2,000 (median, range) mlで貯血回数は3, 1~5 (median, range) 回、1回の貯血に要する時間は 7.3 ± 3.8 (mean \pm SD) 分であり、貯血中の胎児心拍異常は全190採血で1例も認めなかった。自己血採血に伴う母体VVRの発生は66症例中8症例(12.1%) 190採血中11例(5.8%)に認められた

がいずれも軽症(VVR1度)であり、2例にのみ対症療法を要した。また他の母体副作用としては、皮下出血1例があったが経過観察のみで軽快した。初回貯血直前のヘモグロビン値は 11.0 ± 0.7 (mean \pm SD) (g/dl)で、分娩直前のヘモグロビン値は 10.7 ± 1.1 (mean \pm SD) (g/dl)であった (Table 2.1)。

68人の児(2例双胎妊娠)が出生し、出生週数は 37.6 ± 3.5 (mean \pm SD) (週)、出生体重は $2,892 \pm 431$ (mean \pm SD) (g)でApgar score 1分後、5分後の中央値はそれぞれ8, 9であった。児の1カ月健診時において異常所見は全例で確認されなかった。臍帯血分析においては、臍帯静脈値ヘモグロビン濃度は 15.2 ± 1.9 (mean \pm SD) (g/dl)、臍帯動脈血pHは 7.30 ± 0.8 (mean \pm SD)であった。分娩時の平均出血量は 980 ± 861 (mean \pm SD) (ml)で66症例中11症例に自己血の返血が行われた。返血が行われた11例の分娩時出血量は $1,992 \pm 1,279$ (mean \pm SD) (ml)で、返血が行われなかった55例の出血量 752 ± 531 (mean \pm SD) (ml)と比較すると有意に多量であった ($p < 0.05$) (Table 2.2)。同種血輸血は前置胎盤の1症例のみ自己血輸血に加えて行われた (Table 1)。

考 察

一般的に輸血療法において自己血輸血は安全性の点でまず考慮されるべき治療であると認識されている。しかし周産期領域においては特に母体失血による胎児への影響への懸念から安全性に対しての慎重な意見が存在する⁶⁾。また、妊娠中の貯血によるVVRに代表される有害事象の頻度も本邦の妊産婦においては明らかにされておらず、前向きでかつ同一のプロトコルによる検討が必要となる。このため今回我々は前方視的に妊産婦における自己血輸血の検討を行った。以下各項目について考察する。

今回貯血に際する基準としてはHb 10g/dl以上としたが、今後の検討を要する点であると考えられる。本邦における妊娠後期のHb値の正常値においてはいくつかの大規模な検討がある。貝原ら¹²⁾はこれらの報告をまとめるとHb 10g/dlを正常基準値とした方が正しいとしている。本研究でもこのような報告に沿ってHb 10g/dl以上をエントリーの対象とした。結果としては貯血直前のHb値としては11g/dl前後を確保することができたが、これは貯血前2週間前からあらかじめ鉄剤を服用するスケジュールが効果的であったと考えられる。

VVRの頻度は今回の研究では66症例中8症例(12.1%) 190採血中11例(5.8%)に認め一般的に報告されている頻度(0.83~1.25%)⁸⁾よりかなり高くなっている。非妊娠中の貯血と比較すると、VVRの発生頻度は3~4倍になりうると考えられ、発生時の対策は十分に整え

Table 2.1 Baseline characteristics of women who donated autologous blood

Age (y)	33.8 ± 4.7 (mean ± SD)
Gravida	0-5 (median, range)
Para	0-5 (median, range)
Height (cm)	159 ± 5.0 (mean ± SD)
Weight (before pregnancy) (kg)	53.0, 40.0-75.0 (median, range)
Quantity of donated blood (ml)	1,200 400-2,000 (median, range)
No. of blood donations (times)	3-5 (median, range)
Time of blood donation (min)	7.3 ± 3.8 (mean ± SD)
Non-reassuring FHR at blood donation	0/190 donations
VVR (per patient)	8/66 (12.1%)
VVR (per donation)	11/190 (5.8%)
Hemoglobin concentration at the first donation (g/dl)	11.0 ± 0.7 (mean ± SD)
Hemoglobin concentration at the delivery (g/dl)	10.7 ± 1.1 (mean ± SD)

Table 2.2 Perinatal data of women who were donated their autologous blood

Gestational age at delivery (weeks)	37.6 ± 3.5 (mean ± SD)
Mode of delivery	
Vaginal delivery	23 (34.8%)
Cesarean delivery	36 (54.5%)
Operative vaginal delivery	7 (10.6%)
Blood loss at delivery (ml)	980 ± 861 (mean ± SD)
Transfused patients (n=11)	1,992 ± 1,279 (mean ± SD)
Non-transfused patients (n=55)	752 ± 531 (mean ± SD)
Birth weight (g)	2,892 ± 431 (mean ± SD)
Apgar score at 1 min.	8 (median)
Apgar score at 5 min.	9 (median)
Hemoglobin concentration of umbilical vein (g/dl)	15.2 ± 1.9 (mean ± SD)
Umbilical artery pH	7.30 ± 0.8 (mean ± SD)
Abnormal findings at 1 month after birth	0/68 neonates

* significant difference using t-test, $p < 0.05$

ておく必要があると考えられた。しかし、今回治療を要した症例は発生 11 例中 2 例のみであり、その他の症例ではいずれも自然軽快し特別な治療を要しなかった。治療も補液・臥床安静の対症療法のみであり、いずれも当日帰院が可能であった。

貯血中の胎児の状態の把握のために全採血中で分娩監視装置を用いた胎児心拍モニタリングを行ったが、190 採血例全例で胎児心拍パターンの異常は認められず、今回のプロトコールに基づいた自己血採血により胎児の状態の悪化は確認されなかった。Kruskall³⁾, McVay⁷⁾, Lindenbaum⁹⁾の報告の中でも貯血中の胎児心拍パターンの異常は起こらなかったとされ、VVR の発生した症例でも胎児の状態の悪化はないとされた。これは今回の我々の検討でも同様の結果であった。

自己血の返血に関しては通常の同種血輸血を行う時と同じように判断することを原則とし、今回の検討中では 66 例中 11 例 (16.7%) の症例で返血が行われた。大量出血が起こった場合には直ちに主治医の判断で返血が開始されるため、血液検査の結果に基づく返血(輸血)はほとんど行われなかった。返血(輸血)の適応

の決定は、一般臨床の中では血液検査に基づくのは困難であると思われた。結果として返血を要した症例(平均 1,992ml)では非返血症例(平均 752ml)と比較すると有意に出血量は多量であった。特記すべきこととして同種血輸血は 1 例にのみ行われその他の症例は全例自己血のみで出血への対応が可能であったということが挙げられる。今後返血率の改善のためには適応症例の見直しおよび検討が重要であると考えられる。Andres¹⁰⁾の報告では分娩前に出血が想定されていても実際輸血が必要であったのは 1.6% と低く自己血輸血に関しては正当化されないとしているが、この報告は後方視的な検討であり、また低リスクも含めた症例での検討であるため高リスク症例に限った場合は当てはまらないと思われる。実際我々の検討では 16.7% の症例で自己血の返血が行われ、事前に出血のリスクが高いと予想していた症例に限った場合には 48 症例中 11 例 (23%) に返血が行われた。多量出血があらかじめ見込まれる症例においてはやはり有用であると思われる。産科症例においても高い輸血率が見込まれる場合には自己血輸血の適応になるという報告もいくつかあり、McVay

ら⁷⁾や Combs ら¹¹⁾は前置胎盤症例については費用の面を考慮に入れても推奨されるとした。自己血の返血に際しての特記すべき副作用は認められなかったことも、不測の大量出血に対応する場合に有益な所見であったと考えられる。

66 症例で 68 人の児が出生となっているが、出生時の状態と 1 カ月健診時の所見からは異常は 1 例も認められていない。長期的な検討が不足してはいるものの現段階では妊娠中の自己血採血の児への影響は最小限のものであることが予想される。

以上今回の検討では妊産婦に行う自己血輸血を禁忌としなければならない事項は確認されず、周産期管理において輸血療法が必要となる場合において有力な選択肢となる可能性が示唆された。しかし、有害事象の発生頻度を確定し、安全性を確認するには症例数が不足しているため、今後多施設共同研究を通じての症例数の蓄積が必要である。またガイドラインに妊産婦に適用する項目の追加のためには、出生児の長期予後の検討などさらに確認されるべき事項もあり、母児両面からの詳細な検討が行われる必要があると思われる。

本研究は成育医療共同研究「妊娠への自己血輸血のガイドラインの作成」に対しての研究費により行われた

第 54 回日本輸血学会総会推薦論文

文 献

- 1) 自己血輸血. 採血及び保管管理マニュアル, 厚生省薬務局, 1994.
- 2) 高橋孝喜: 自己血輸血ガイドライン改定案について. 自己血輸血, 14: 1—19, 2001.
- 3) Kruskall MS, Leonard S, Klapholz H.: Autologous blood

donation during pregnancy: analysis of safety and blood use. *Obstet Gynecol*, 70: 938—941, 1987.

- 4) Druzin ML, Wolf CF, Edersheim TG, et al: Donation of blood by the pregnant patient for autologous transfusion. *Am J Obstet Gynecol*, 159: 1023—1027, 1988.
- 5) Herbert WN, Owen HG, Collins ML.: Autologous blood storage in obstetrics. *Obstet Gynecol*, 72: 166—170, 1988.
- 6) Tabor E.: Potential risks of blood donation during pregnancy for autologous transfusion. *Transfusion*, 30: 76, 1990.
- 7) McVay PA, Hoag RW, Hoag MS, et al: Safety and use of autologous blood donation during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 160: 1479—1486, 1989.
- 8) Tomita T, Takayanagi M, Kiwada K, et al: Vasovagal reactions in adpheresis donor. *Transfusion*, 42: 1561—1566, 2002.
- 9) Lindenbaum CR, Schwartz IR, Chhibber G, et al: Safety of predeposit autologous blood donation in the third trimester of pregnancy. *J Reprod Med*, 35: 537—540, 1990.
- 10) Andres RL, Piacquadio KM, Resnik R: A reappraisal of the need for autologous blood donation in the obstetric patient. *Am J Obstet Gynecol*, 163(5Pt1): 1551—1553, 1990.
- 11) Combs CA, Murphy EL, Laros RK Jr: Cost-benefit analysis of autologous blood donation in obstetrics. *Obstet Gynecol*, 80: 621—625, 1992.
- 12) 貝原 学, 上里忠和: 妊娠後半期における妊婦貧血の診断はどうするか? 周産期医学, Vol34 増刊: 147—149, 2004.

SAFETY ASSESSMENT OF AUTOLOGOUS BLOOD DONATION BY PREGNANT WOMEN

—PRELIMINARY STUDY FOR A MULTICENTER TRIAL—

*Noriyoshi Watanabe, Takahiko Kubo, Tomohiro Tanemoto, Naoya Koide,
Kaori Kawakami and Yukari Kanbe*

Department of Perinatology, National Center of Child Health and Development

Abstract:

We assessed the safety of autologous blood donation during pregnancy in a Japanese population using a prospective study design.

A total of 190 donations were performed by 66 patients between March 1, 2005 and May 31, 2006. Indications for autologous blood donation were blood type Rh negative (n = 11), atypical antibody positive test results (n = 5), placenta previa (n = 17), lower lying placenta (n = 14), leiomyoma of uterus (n = 17), and a history of massive blood loss at previous delivery (n = 2).

Among 190 donations by 66 patients, 11 donations (5.8%) were complicated with Vasovagal Reaction (VVR). All donations were conducted with fetal heart rate (FHR) monitoring. No abnormal FHR pattern was observed during any donation. Sixty-eight neonates (2 twins) were delivered. Gestational age at delivery, birth weight, Apgar score at 1 minute, and Apgar score at 5 minutes was 37.6 ± 3.5 (mean \pm SD) (gestational weeks), $2,892 \pm 431$ (mean \pm SD) (g), 8 (median), and 9 (median), respectively. The neonatal period was uneventful in all babies. Average blood loss at delivery was 980 ± 861 ml (mean \pm SD). Among 66 patients, 11 patients (16.7%) were transfused with autologous blood. Blood loss in patients who received transfusions was significantly greater than that in patients without transfusion ($1,992 \pm 1,279$ ml (mean \pm SD) vs 752 ± 531 ml (mean \pm SD)). All transfusions were achieved without side effects.

In conclusion, autologous blood donation may present a slightly higher risk of VVR in pregnant women than in non-pregnant women. However, because no adverse events were observed in perinatal course, this procedure appears to be applicable for patients at high risk of bleeding at delivery.

Keywords:

Autologous blood, Pregnancy, Delivery, Transfusion