

輸血部門での解凍による新鮮凍結血漿の依頼量・輸血量の削減

阿南 昌弘 大木 浩子 今井 厚子 野呂 光恵 森 絵理子
植松 正将 田坂 大象 山本 晃士

当院では新鮮凍結血漿（以下、FFP）の管理を適切に行うため、2015年10月より輸血部門でのFFP解凍を開始した。運用を開始する前後の期間において、FFPの依頼および輸血単位数を後方視的に調査した。FFP解凍には専用の解凍装置を使用し、約25分で1~4本のFFP-480を解凍した。運用開始前の9カ月間（前期）では、FFP依頼量は14,121単位、輸血量は7,149単位であった。運用開始後の9カ月間（後期）では、FFP依頼量は9,399単位で33.4%の減少、輸血量は5,522単位で22.8%の減少と、いずれも前期と比較して有意な減少を認めた。またFFP依頼量に対する輸血量の割合（輸血実施率）は、前期が50.6%、後期が58.8%と後期で有意な増加を認めた。一方、FFP依頼時にプロトロンビン時間が30%未満であった症例数の割合は、前期が10.6%、後期が18.2%と後期の方が有意に高く、適正使用率の向上を認めた。以上より、輸血部門でのFFP解凍・供給により臨床スタッフの負担軽減が図られただけでなく、臨床病態や凝固検査値に応じた適切な量のFFPが依頼、輸血されるようになったと考えられた。

キーワード：新鮮凍結血漿、解凍、適正使用、臨床支援

はじめに

新鮮凍結血漿（FFP）は、わが国では -20°C 以下で保管し $30\sim 37^{\circ}\text{C}$ で解凍するよう規定されている。凍結状態のFFPは衝撃により容易に破損し、使用不可となる。また、解凍温度が 37°C より高温になるとタンパク質の変性や凝固因子活性の低下など製剤の品質が低下する恐れがあるうえ、 30°C より低温ではクリオプレシピテートの析出により輸血効果が減弱するなど、解凍時の温度管理が重要である¹⁾。一方で、FFPはしばしば緊急大量出血時の凝固因子補充のために使用され²⁾、臨床現場では患者への処置と並行してFFPの解凍業務を行わなければならない。病棟でのFFPの管理及び解凍手技に不安があったことに加え、重症外傷症例などの初療時における臨床スタッフの業務軽減を目的とし、当院では2015年10月より輸血部門でFFPを解凍して出庫する臨床支援体制を開始した。今回、その有用性と問題点について評価したので報告する。

対象と方法

臨床現場でFFPを解凍していた2015年1月から9月まで（前期：9カ月間）と、輸血部で解凍して出庫した同年10月から2016年6月まで（後期：9カ月間）にFFPを使用した全症例を対象とした。輸血部でのFFPの解凍には、同時に4バッグまで解凍できるウォーター

バス方式のQuickThaw[®] DH4 Plasma Thawing System (Helmer Scientific)を使用した。また、後期において産科、外傷の大量出血の際や、血漿交換のための大量解凍などにより解凍装置が占有されていた場合は、従来通り凍結したまま出庫を行った。なお、解凍装置が占有される時間を最短にするため、後期においては主に480ml製剤を使用した。小児症例などについては120,240ml製剤を解凍して出庫した。前期、後期それぞれの期間についてFFPの輸血量、件数、患者数、廃棄量、廃棄理由の変化について調査を行った。前期、後期において輸血症例の患者背景に差異があるかどうかを検討するため、同時期の赤血球製剤（RBC）の依頼量、輸血量、件数、患者数と診療科別のFFP輸血量を調査した。また、FFP輸血の判断基準となった凝固検査値として、FFP依頼当日のプロトロンビン時間（PT：%）の最低値、活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT：秒）の最高値、フィブリノゲン（Fib：mg/dl）の最低値を電子診療録にて調査し、PT値が30%未満であった症例の割合を算出した。血漿交換症例についても輸血部門でFFPを解凍したが、凝固障害が存在しない病態でも血漿交換にFFPを使用している可能性が高いことから、診療科別FFP輸血量および臨床検査値については血漿交換症例を除外して検討した。輸血件数は1日分を1件として計算した。

結 果

調査期間内の FFP 総依頼単位数は、前期が 14,121 単位 (1,534 件 ; 1,040 人)、後期は 9,399 単位 (1,237 件 ; 793 人) で、33% 減少していた (Table 1)。また FFP 総輸血単位数は、前期が 7,149 単位 (759 件 ; 410 人)、後期は 5,522 単位 (746 件 ; 384 人) で、23% 減少していた。使用率は前期 50.6%、後期 58.8% で後期のほうが有意に高かった ($p < 0.001$)。一方、1 件あたりの FFP 依頼単位数の平均は、前期 9.2 ± 8.9 単位、後期 7.6 ± 7.6 単位で、後期のほうが有意に少なかった ($p < 0.001$) (Fig. 1)。また 1 件あたりの FFP 輸血単位数の平均は、前期 9.4 ± 10.3 単位、後期 7.4 ± 8.5 単位で後期のほうが有意に少なかった ($p < 0.001$)。

赤血球製剤 (RBC) の総依頼単位数は、前期が 25,713 単位 (6,374 件 ; 2,492 人)、後期は 22,721 単位 (6,343 件 ; 2,355 人) であった (Table 1)。また総輸血単位数は、前期が 12,969 単位 (3,768 件 ; 1,198 人)、後期は 11,660 単位 (3,767 件 ; 1,196 人) であり、使用率は前期 50.4%、後期 51.3% で有意差はなかった。

血漿交換症例を除外した診療科別の FFP 輸血量は、前期、後期とも救命科が最も多く全体の 30% 以上を占めており、前期 1,410 単位、後期 1,160 単位と後期で約 18% 減少していたが、1 件当たりの平均 FFP 輸血量に

ついて対応のない t 検定を行ったところ、有意差はなかった (Table 2)。前期から後期にかけて、平均輸血量が有意に減少した診療科はなかったが、院内全体では 5.5 単位から 5.0 単位に有意に減少していた ($p < 0.05$)。

血漿交換症例を除外した FFP 投与当日の凝固因子検査値については、PT 値 (%) は前期 $55.5 \pm 18.7\%$ 、後期 $51.7 \pm 23.2\%$ で後期のほうが有意に低値であった ($p < 0.001$) (Fig. 2)。aPTT 値は前期 46.74 ± 18.34 秒、後期 53.40 ± 26.57 秒で、後期において有意な延長を認めた ($p < 0.001$)。Fib 値は前期 $247.8 \pm 140.3 \text{mg/dl}$ 、後期 $241.2 \pm 150.6 \text{mg/dl}$ で有意差はなかった。また、輸血された当時の血液製剤の使用指針²⁾に示されている投与トリガー (PT 値 : 30% 未満、aPTT 値 : 基準上限の 2 倍以上、Fib 値 : 100mg/dl 未満) を満たしていた件数は、PT 値で前期 73 件 (10.6%)、後期 120 件 (18.2%) と後期の方が有意に高かったが ($p < 0.001$)、aPTT 値は前期 53 件 (7.8%)、後期 71 件 (10.6%)、Fib 値は前期 153 件 (28.0%)、後期 154 件 (29.5%) といずれも有意差はなかった。

Table 1 各調査期間における血液製剤依頼量と輸血量

	FFP		RBC	
	前期	後期	前期	後期
依頼件数	1,534	1,237	6,374	6,343
依頼単位数	14,121	9,399	25,713	22,721
輸血件数	759	746	3,768	3,767
輸血単位数 (使用率 %)	7,149 (50.6)	5,522 (58.8)	12,969 (50.4)	11,660 (51.3)
輸血単位数 (血漿交換除外)	4,436	3,806		

前期 : 2015 年 1 月 ~ 9 月 ; 後期 : 2015 年 10 月 ~ 2016 年 6 月

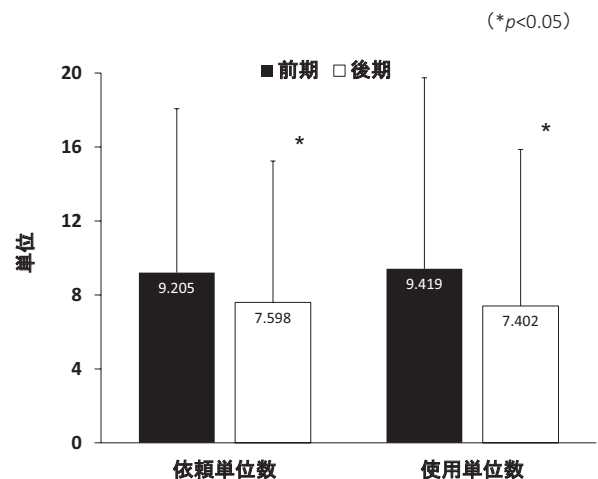


Fig. 1 輸血 1 件あたりの FFP 平均依頼単位数と輸血単位数 (* $p < 0.05$)

Table 2 診療科別 FFP 輸血量 (血漿交換症例は除外)

診療科	総使用単位数		後期/前期 (%)	輸血件数		平均使用単位数 \pm SD		p 値
	前期	後期		前期	後期	前期	後期	
救命科	1,410	1,160	82.3	187	167	7.5 ± 8.2	6.9 ± 5.8	0.439
心臓血管外科	588	540	91.8	67	75	8.8 ± 6.4	7.2 ± 4.9	0.098
消化管外科	712	366	51.4	142	79	5.0 ± 4.0	4.6 ± 2.7	0.453
肝胆膵外科	397	540	136.0	71	87	5.6 ± 6.7	6.2 ± 6.0	0.542
産科	408	368	90.2	39	40	10.5 ± 8.3	9.2 ± 7.6	0.484
新生児科	123	247	200.8	63	144	2.0 ± 1.3	1.7 ± 1.0	0.138
婦人科	132	130	98.5	22	30	6.0 ± 6.0	4.3 ± 3.5	0.214
血液内科	148	104	70.3	67	42	2.2 ± 0.6	2.5 ± 2.0	0.302
脳神経外科	130	104	80.0	33	26	3.9 ± 3.7	4.0 ± 3.7	0.950
消化器肝臓内科	60	116	193.3	19	32	3.2 ± 1.2	3.6 ± 1.7	0.304
その他の診療科	328	131	39.9	91	45	3.6 ± 4.0	5.9 ± 2.4	0.285
全体	4,436	3,806	85.8	801	767	5.5 ± 6.2	5.0 ± 4.9	0.042

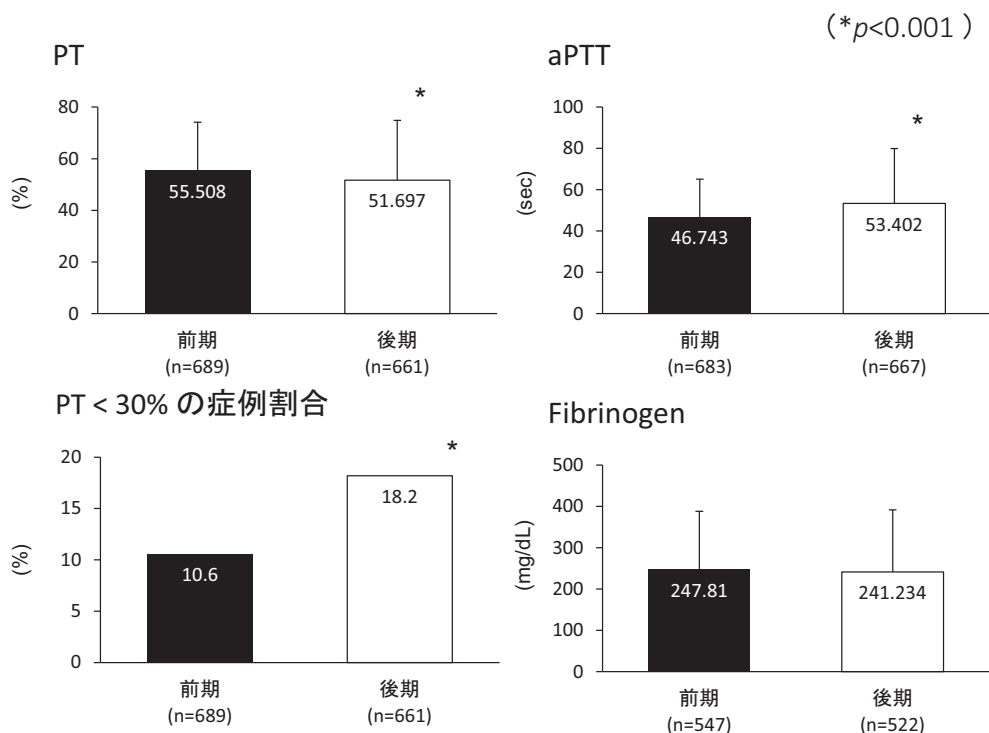


Fig. 2 FFP 投与前の患者血中凝固因子検査結果 (血漿交換症例は除外)

Table 3 FFP 廃棄量と廃棄理由

廃棄理由		前期 単位数 (%)	後期 単位数 (%)
患者死亡	解凍出庫	0	25 (30.9)
	凍結出庫	12 (16.0)	6 (7.4)
治療方針変更	解凍出庫	0	18 (22.2)
	凍結出庫	21 (28.0)	0
破損	解凍出庫	0	4 (4.9)
	凍結出庫	16 (21.3)	16 (19.8)
期限切れ		26 (34.7)	12 (14.8)
総廃棄単位数		75	81
総輸血単位数		7,149	5,522
廃棄率 (%)		1.05	1.47

FFP 廃棄量は前期 75 単位、後期 81 単位であった (Table 3)。輸血単位数に対する廃棄単位数の割合は前期 1.05%、後期 1.47% であった。廃棄理由としては、前期では期限切れ (35%)、治療方針の変更 (28%)、破損 (21%) の順に多かった。特に救命科と産科では、全 10 単位の廃棄理由がすべて破損によるものであった。一方、後期では解凍後の患者死亡 (31%)、解凍後に輸血が不要となったもの (22%) が多かった。破損による FFP 廃棄量は、前期では全 FFP 廃棄量の 21% を占めていたが、後期では 5% にまで減少していた。救命科と産科では、後期においても凍結したまま FFP を払い出す緊急症例があり、破損によるその廃棄単位数 (16

単位) は後期における全 FFP 廃棄量の 20% を占めていた。なお、後期において解凍出庫した FFP が 4 単位廃棄となっていたが、病棟で輸血セット接続時にバッグを破損したものであり、輸血部門において解凍時の取り扱い不備により FFP を破損した事例はなかった。

考 察

FFP は本来、凝固障害による出血症状に対し止血を目的として投与することとされている⁴⁾⁵⁾。一般病棟では肝障害や播種性血管内凝固症候群 (DIC) にともなう複合型凝固障害などに対して投与され、救命科では外傷にともなう大量出血による希釈性凝固障害に対して投与されることが多い^{6)~8)}。しかし特に緊急時、臨床スタッフは患者の処置と並行して FFP の解凍を行わなければならないため、落下など製剤取り扱いの不備による破損が起こりやすい環境にあると考えられる。また休日、夜間など臨床スタッフの人数が少ない状況では、FFP 解凍作業がかなりの業務負担になるとの声も多かった。以上の理由から当院では、輸血部門で FFP を解凍する運用を開始したところ、臨床スタッフの業務軽減につながっただけでなく、FFP の依頼量および輸血量が有意に減少した。

前期と比較して後期には RBC の依頼量、輸血量も減少していたことから、輸血を必要とする症例が減少した可能性はある。しかし、FFP での減少率は RBC の減少率を大きく上回っており、また RBC は輸血実施率

(依頼量に占める輸血量の割合)が変化していなかったにもかかわらず FFP の輸血実施率は増加していた。これらの結果から、解凍された FFP を使用しなかった場合には廃棄となることが、臨床側にとって依頼単位数を制限する方向に働いたものと推測される。

一方、FFP 投与前の患者の凝固因子検査結果を調査したところ、後期では血液製剤の使用指針に示されている投与基準により準じた状況で FFP が依頼されていることが明らかとなった。特に PT 値に関しては、投与トリガーとされる 30% 未満の症例の割合が有意に上昇していた。一方で患者 Fib 値では前期、後期で有意差はなかった。その理由として、PT に対し Fib 値の輸血前検査件数が少ないことにより、統計的な有意差が現れなかった可能性が考えられる。PT は全 FFP 輸血症例のうち 65% 程度が検査を行っていたのに対し、Fib 値は 50% 程度であった。また、Fib 値の検査を行っていた診療科は救命科や産科で多く、FFP 輸血症例の 80% 以上で検査を行っていた。これらの診療科は来院時に検査結果を待たずに FFP を投与することがあるため、患者の Fib 値には有意差がみられなかった可能性がある。

従来、世界的にも我が国においても、FFP 輸血においては使用指針の遵守がなされず、不適切な投与が多いとされてきた^{9)~13)}。輸血部門で FFP を解凍するようになったことで、臨床側が FFP 輸血の要否についてより的確な判断を行い、患者の病態に応じた適切な量の FFP を依頼し輸血するようになったと推測される。特に消化管外科では FFP 使用量の減少が顕著であり、ほぼ半減していた。消化管外科の症例は術後、集中治療室 (ICU) に入室することが多く、ICU での FFP 輸血量は前期 372 単位、後期 86 単位と約 77% 減少していた。前期では凍結状態で手術室に FFP を出庫していたため、術中に使用されなかった FFP が ICU で安易に使用されていた可能性があると思われる。一方後期では、必要時に輸血部門から解凍出庫するようになり、医師が臨床症状や凝固検査値をチェックして適正な FFP 輸血を行うようになったと考えられる。また救命科では、臨床スタッフによる FFP 解凍の業務負担が軽減され、臨床側が凝固検査値をきちんと評価する時間的余裕が生まれたことも一因となっている可能性がある。

当院では主に救命救急センターでの外傷症例および産科大量出血症例に対し、フィブリノゲン製剤を使用している。前期から後期にかけて FFP の輸血量が減少した理由として、フィブリノゲン製剤の使用量が増加した可能性が考えられ、実際にその使用量は前期 140 本 (41 件; 平均 3.4 ± 1.5 本)、後期 274 本 (63 件; 平均 4.3 ± 2.0 本) であり、後期の方が有意に多かった ($p = 0.012$)。しかし、全 FFP 輸血症例のうち、フィブリノ

ゲン製剤使用症例の割合は前期 2.7%、後期 5.1% に過ぎず、フィブリノゲン製剤使用量の変化が FFP 輸血量減少に大きな影響を及ぼした可能性は低いと考えられる。また、前期、後期ともに FFP の依頼時に使用基準を逸脱した症例については輸血部門から診療科に問い合わせを行っており、後期において適正使用を推進する新たな取り組みは行っていないため、臨床医が自主的に適切な依頼を行うようになったものと考えられる。

当院では従来、温水による解凍が行われていた。報告によれば、一般的な恒温水槽のほうが FFP 専用の解凍装置よりもより解凍時間が長く¹⁴⁾、流流水下においてはさらに長時間を要するとされている¹⁵⁾。専用の FFP 解凍装置を用いることで、外傷など大量出血時の凝固因子低下に対しより速やかに FFP を投与できるようになったと考えられる。これにより止血に要する時間が短縮され、結果として出血量の減少~RBC、FFP 輸血量の減少につながった可能性もある。

当院は高度救命救急センターと総合周産期母子医療センターを有しており、緊急での FFP 使用量が多い。夜間、休日においては検査技師 3 人体制で当直を行っており、輸血部門での FFP 解凍は 24 時間対応可能である。解凍された FFP は診療科スタッフが輸血部門から各病棟に搬送し、手術室には直通の搬送用エレベーターで輸血部門スタッフが出庫している。当初、輸血部門で FFP を解凍することにより輸血部スタッフの負担が増加することが懸念されたが、導入した解凍装置は解凍時間が終了するとアラーム音とともに製剤が自動的に温水中から退避されるため常に監視しておく必要がなく、他の輸血業務への影響はほとんどなかった。輸血部門における FFP 解凍により、破損による FFP の廃棄率が全廃棄量の 21% から 5% に大きく減少した。したがって、輸血部門で FFP を解凍することは、FFP 廃棄量を削減するために有用な運用方法であると考えられた。一方で、解凍後の治療方針変更や患者死亡に伴う廃棄量が増加し、FFP の総廃棄率はむしろ増加した。FFP が解凍後に不要となり廃棄となった症例は、主として緊急輸血が多い救命や産科の症例であった。これら 2 診療科において、同日に製剤を準備してから出庫するまでの時間は、凍結出庫時は平均 14.5 ± 51.3 分 ($n=1,632$) であったのに対し、解凍出庫時は 66.6 ± 142.3 分 ($n=436$) であり後者が有意に長かった ($p < 0.01$)。破損以外の理由で FFP 廃棄量が増加した要因としては、治療方針が定まっていない状況において先行して FFP の解凍開始を指示されることが挙げられる。大量出血などの緊急時には FFP 必要投与量の判断が困難であるが、臨床病態や凝固検査値などから、可能な限り適切な FFP 解凍量を判断する必要があると考えられる。

結 語

今回の検討により、輸血部門における FFP 解凍支援は、臨床スタッフの業務軽減につながるだけでなく、破損による FFP 廃棄量の削減と FFP の適正使用推進の一助になりうると考えられた。しかし、FFP の総廃棄量が減少していないことは、今後の課題である。

著者の COI 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 佐竹正博：血液製剤の種類と製法・保存法，編者 遠山博，輸血学，改訂3版，中外医学社，東京，2004，57—76.
- 2) Meißner A, Schlenke P: Massive Bleeding and Massive Transfusion. *Transfus Med Hemother*, 39: 73—84, 2012.
- 3) 厚生労働省ホームページ：血液製剤の使用指針. <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11120000-Iyakushokuhinkyoku/0000161115.pdf> (2017年6月現在).
- 4) 山本晃士：新鮮凍結血漿の投与基準を検証する—実効性のあるトリガー値の提唱—。日本輸血細胞治療学会誌，57：442—448, 2011.
- 5) Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50: 1227—1239, 2010.
- 6) Mannucci PM, Tripodi A: Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus*, 11: 32—36, 2013.
- 7) Levi M, Toh CH, Thachil J, et al: Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol*, 145: 24—33, 2009.
- 8) Gonzalez EA, Moore FA, Holcomb JB, et al: Fresh frozen plasma should be given earlier to patients requiring massive transfusion. *J Trauma*, 62: 112—119, 2007.
- 9) Vlaar AP, in der Maur AL, Binnekade JM, et al: A survey of physicians' reasons to transfuse plasma and platelets in the critically ill: a prospective single-centre cohort study. *Transfus Med*, 19: 207—212, 2009.
- 10) Stanworth SJ, Grant-Casey J, Lowe D, et al: The use of fresh-frozen plasma in England: high levels of inappropriate use in adults and children. *Transfusion*, 51: 62—70, 2011.
- 11) Dzik W, Rao A: Why do physicians request fresh frozen plasma? *Transfusion*, 44: 1393—1394, 2004.
- 12) 飯島毅彦，巖 康秀，清水 勝：新鮮凍結血漿の手術後使用についてのアンケート調査。日本臨床外科学会雑誌，68：1359—1368, 2007.
- 13) 遠藤史隆，北村道彦，梅邑 晃：当科における新鮮凍結血漿 (FFP) の適正使用に関する検討。日本外科系連合学会誌，37：902—905, 2012.
- 14) 江月将史，川畑絹代，猪狩次雄，他：新しく開発された新鮮凍結血漿解凍装置の性能評価。日本輸血細胞治療学会誌，52：698—703, 2006.
- 15) 澤田貴子，入代妙子，遠藤直美，他：新鮮凍結血漿の解凍方法の検討。手術医学，18：138—140, 1997.

DECREASES IN ORDERED AND TRANSFUSED UNITS OF FRESH FROZEN PLASMA FOLLOWING THAWING IN THE DEPARTMENT OF BLOOD TRANSFUSION

Masahiro Anan, Hiroko Oki, Atsuko Imai, Mitsue Noro, Eriko Mori, Seisyo Uematsu, Taizo Tasaka and Koji Yamamoto

Department of Transfusion Medicine, Saitama Medical Center, Saitama Medical School

Abstract:

To improve the supply and management of fresh frozen plasma (FFP), we started thawing FFP in the Department of Blood Transfusion in October 2015. We retrospectively analyzed and compared the units of ordered and transfused FFP before and after October 2015. In the 9 months before FFP thawing was started in the Department of Blood Transfusion, 14,121 units of FFP were ordered and 7,149 units were transfused. In the 9 months after October 2015, 9,399 units of FFP were ordered (33.4% reduction) and 5,522 units were transfused (22.8% reduction). Therefore, significant decreases in ordered and transfused units of FFP were observed after FFP thawing was started in the Department of Blood Transfusion. Both the usage rate among FFP units ordered (50.6% vs. 58.8%) and the proportion of cases with prothrombin time < 30%, a trigger for FFP transfusion described in the guideline, at the time of FFP order (10.6% vs. 18.2%) were significantly higher after October 2015. These results suggest that clinicians improved their ordering and transfusion of FFP units based on clinical situations after FFP thawing was started in the Department of Blood Transfusion.

Keywords:

fresh frozen plasma, thawing, appropriate use, clinical support