

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³³⁾。MAP 加赤血球濃厚液中の 2,3-DPG 量は減少しているため、多量の輸血を行いヘモグロビン濃度を上昇させ血液酸素含有量を増加させても、組織への酸素供給量は増加しないため、直ちに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³⁴⁾。

※2,3-DPG：2,3-ジホスホグリセリン酸

参考 12 手術を安全に施行するのに必要と考えられる Ht 値や Hb 値の最低値

全身状態が良好な高齢者の整形外科手術において、Ht 値を 41%から 28%に減少させても、心拍出量増加が起きなかったという報告³⁵⁾はあるが、Ht 値を 27-29%としても若年者と手術死亡率は変わらなかったという報告もある³⁶⁾。循環血液量が保たれるならば、Ht 値を 45%から 30%まで、あるいは 40%から 28%に減少させても、酸素運搬量は減少しないと報告されている³⁷⁾。

正常な状態では全身酸素供給量は全身酸素消費量を上回っている。しかし、全身酸素供給量が減少してくると、全身酸素消費量も減少してくる。このような状態では嫌氣的代謝が起こっている。この時点での酸素供給量を critical oxygen delivery (DO₂crit) という。冠動脈疾患患者では DO₂crit は 330mL/min であると報告されている³⁸⁾。手術時に 500-2,000mL 出血し Ht 値が 24%以下になった患者では、死亡率が高かったという報告もある³⁹⁾。急性心筋梗塞を起こした高齢者では Ht 値が 30%未満で死亡率が上昇するが、輸血により Ht 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 Ht 値が 28%未満では多かったという報告がある⁴⁰⁾。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⁴¹⁾。

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、Ht 値を上昇させすぎるのも危険である可能性がある。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⁴²⁾。

全身状態が良好な若年者では循環血液量が正常に保たれていれば、Ht 値が 24-27%、Hb が 8.0-9.0g/dL であっても問題がないと考えられる^{43, 44, 45)}。生理学的には Hb 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。

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^{46, 47, 48)}。実際、Hb 値が 10g/dL で輸血することは少なくなっている⁴⁹⁾。

参考 13 術中の出血コントロールについて

出血量の多少はあるにしろ、手術により出血は必ず起こる。出血量を減少させるには、外科的止血のほか、出血量を増加させる内科的要因に対処する必要がある⁴⁸⁾。

出血のコントロールには、血管の結紮やクリップによる血管閉塞、電気凝固などによる確実な外科的止血のほか、高度の凝固因子不足に対しては新鮮凍結血漿輸注、高度の血小板減少症や血小板機能異常に対しての血小板濃厚液投与など、術中の凝固検査のチェックを行い、不足した成分を補充する方法が有用である。

また、出血を助長するような因子を除去することも必要である。整形外科手術などでは低血圧麻酔（人為的低血圧）による血圧のコントロールが有用な場合がある。また、低体温は軽度のものであっても術中出血を増加させる危険があるので、患者の保温にも十分に努めなければならない。

不適切な輸血療法を防ぐためには、医師の輸血に関する再教育も重要である⁴⁹⁾。

参考 14 アフェレシスに関連する事項について

置換液として膠質浸透圧を保つため、通常は等張アルブミン製剤等を用いるが、以下の場合に新鮮凍結血漿が用いられる場合がある。

1) 重篤な肝不全に対して、主として複合的な凝固因子の補充の目的で行われる血漿交換療法

保存的治療もしくは、肝移植によって病状が改善するまでの一時的な補助療法であり、PT が INR2.0 以上（30%以下）を開始の目安とする。必要に応じて、血液濾過透析等を併用する。原疾患に対する明確な治療方針に基づき、施行中もその必要性について常に評価すること。原疾患の改善を目的とする治療が実施できない病態においては、血漿交換療法の適応はない。

重篤な肝障害において、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換を強力に行う場合、クエン酸ナトリウムによる、代謝性アルカローシス、高ナトリウム血症や、膠質浸透圧の急激な変化を来たす場合があるので、経時的観察を行い、適切な対応を行うこと。

2) 並存する肝障害が重篤で、除去した止血系諸因子の血中濃度のすみやかな回復が期待できない場合。

3) 出血傾向もしくは血栓傾向が著しく、一時的な止血系諸因子の血中濃度の低下が危険を伴うと予想される場合。このような場合、新鮮凍結血漿が置換液として用いられるが、病状により必ずしも置換液全体を新鮮凍結血漿とする必要はなく、開始時は、等張アルブミンや、人工膠質液を用いることが可能な場合もある。

4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) *・溶血性尿毒症症候群 (HUS) :TTP では 血管内皮細胞由来の、通常よりも分子量の大きい von Willebrand Factor が、微小循環で血小板血栓を生じさせ、本症の発症に関与している。また、von Willebrand Factor Cleaving Protease (vWF-CP-ADAMTS13) の著減や阻害因子の出現が主要な病因とされ、新鮮凍結血漿を置換液として血漿交換療法を行い、vWF-CP を補充し阻害因子を除くことが最も有効である。血漿交換療法が行い難い場合や、遺伝性に vWF-CP の欠乏を認める場合、vWF-CP の減少を補充するために、新鮮凍結血漿の単独投与が効果を発揮する場合がある。一部の溶血性尿毒症症候群においても、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換や血漿輸注が有効な場合がある。

* BCSH. Guideline Guidelines on the Diagnosis and Management of the Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anemias. British Journal of Haematology 2003;120:556-573

参考 15 赤血球濃厚液の製法と性状

わが国で、全血採血に使用されている血液保存液は、CPD 液 (citrate-phosphate-dextrose: クエン酸ナトリウム水和物 26.30g/L, クエン酸水和物 3.27g/L, ブドウ糖 23.20g/L, リン酸二水素ナトリウム 2.51g/L) 及び ACD-A 液 (acid-citrate-dextrose : クエン酸ナトリウム水和物 22.0g/L , クエン酸水和物 8.0g/L , ブドウ糖 22.0g/L) であり、現在、日本赤十字社から供給される赤血球製剤では、CPD 液が使用されている。

また、赤血球保存用添加液としては MAP 液 (mannitol-adenine-phosphate: D-マンニトール 14.57g/L, アデニン 0.14g/L, リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.94g/L, クエン酸ナトリウム 1.50g/L, クエン酸 0.20g/L, ブドウ糖 7.21g/L, 塩化ナトリウム 4.97g/L) が使用されている。

MAP 加赤血球濃厚液 (MAP 加 RCC)

日本赤十字社は、これまで、MAP 加赤血球濃厚液として赤血球 M・A・P「日赤」及び照射赤血球 M・A・P「日赤」を供給してきたが、平成 19 年 1 月より、保存前に白血球を除去した MAP 加赤血球濃厚液 (赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」) を供給している。

赤血球濃厚液-LR「日赤」は、血液保存液 (CPD 液) を 28mL 又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から、当該血液バッグに組み込まれた白血球除去フィルターを用いたろ過により白血球を除去した後に血漿の大部分を除去した赤血球層に、血球保存用添加液 (MAP 液) をそれぞれ約 46mL, 約 92mL 混和したもので、CPD 液を少量含有する。照射赤血球濃厚液-LR「日赤」は、これに放射線を照射したものである。

赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」の容量は、200mL 全血由来（RCC-LR-1）の約 140mL と 400mL 全血由来（RCC-LR-2）の約 280mL の 2 種類がある。

製剤中の白血球数は 1 バッグ当たり 1×10^6 個以下であり、400mL 全血由来の製剤では、Ht 値は 50～55%程度で、ヘモグロビン（Hb）含有量は 20g/dL 程度である。

赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」の保存中の経時的な変化を示す(表 2)^{50, 51)}。

赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」は、2～6℃で保存する。

日本赤十字社では、MAP 加赤血球濃厚液（赤血球 M・A・P「日赤」）の製造承認取得時には有効期間を 42 日間としていたが、エルシニア菌混入の可能性があるので、現在は有効期間を 21 日間としている。

表2 赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」の経時的変化

赤血球濃厚液-LR「日赤」(RCC-LR-2;400mL採血由来) (n=8)					
項目	1日目	7日目	14日目	21日目	28日目
容量 (mL)	276.9 ± 14.3	-	-	-	-
白血球数	すべて適合	-	-	-	-
上清ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	12.8 ± 3.5	25.6 ± 5.4	28.9 ± 6.3	42.7 ± 9.2	55.9 ± 14.1
ATP濃度 ($\mu\text{mol/gHb}$)	5.5 ± 0.9	7.3 ± 0.9	6.5 ± 0.9	6.0 ± 1.1	5.3 ± 1.2
2,3-DPG濃度 ($\mu\text{mol/gHb}$)	14.5 ± 0.9	12.2 ± 1.8	3.5 ± 1.5	0.3 ± 0.4	0.0 ± 0.0
上清ナトリウム濃度 (mEq/L)	124.9 ± 1.7	114.3 ± 1.5	109.8 ± 1.0	106.5 ± 2.4	102.4 ± 3.2
上清カリウム濃度 (mEq/L)	1.2 ± 0.1	19.3 ± 2.1	30.5 ± 2.9	38.7 ± 2.6	45.0 ± 2.4
上清総カリウム量 (mEq)	0.2 ± 0.1	2.5 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4	5.7 ± 0.4
pH	7.23 ± 0.03	7.08 ± 0.02	6.87 ± 0.02	6.71 ± 0.03	6.63 ± 0.03
赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	602 ± 32	603 ± 35	602 ± 36	603 ± 36	602 ± 38
ヘマトクリット (%)	54.2 ± 1.9	53.2 ± 1.8	53.1 ± 1.9	53.2 ± 2.2	52.8 ± 2.3
平均赤血球容積 (fL)	90.2 ± 4.2	88.3 ± 4.1	88.3 ± 4.1	88.4 ± 4.3	87.8 ± 4.3
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	18.9 ± 0.8	19.0 ± 0.7	18.9 ± 0.8	18.8 ± 0.7	18.8 ± 0.8
10%溶血点 (%NaCl)	0.517 ± 0.018	0.495 ± 0.015	0.499 ± 0.017	0.500 ± 0.020	0.501 ± 0.023
50%溶血点 (%NaCl)	0.473 ± 0.018	0.452 ± 0.019	0.452 ± 0.019	0.449 ± 0.021	0.446 ± 0.021
90%溶血点 (%NaCl)	0.422 ± 0.025	0.386 ± 0.021	0.380 ± 0.022	0.372 ± 0.024	0.372 ± 0.025
照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 ¹⁾ (Ir-RCC-LR-2;400mL採血由来) (n=8)					
項目	1日目	7日目	14日目	21日目	28日目
容量 (mL)	274.8 ± 18.3	-	-	-	-
白血球数	すべて適合	-	-	-	-
上清ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	12.8 ± 4.3	24.8 ± 7.1	35.0 ± 8.5	49.3 ± 15.6	68.8 ± 24.8
ATP濃度 ($\mu\text{mol/gHb}$)	6.3 ± 0.7	6.4 ± 0.8	6.4 ± 0.6	5.9 ± 0.6	5.0 ± 0.9
2,3-DPG濃度 ($\mu\text{mol/gHb}$)	14.0 ± 1.4	9.7 ± 2.6	2.8 ± 2.0	0.6 ± 0.9	0.1 ± 0.3
上清ナトリウム濃度 (mEq/L)	123.4 ± 1.6	100.1 ± 3.3	92.4 ± 3.8	89.3 ± 3.2	85.8 ± 3.2
上清カリウム濃度 (mEq/L)	1.7 ± 0.3	36.3 ± 4.8	49.5 ± 4.8	56.6 ± 4.6	60.3 ± 4.6
上清総カリウム量 (mEq)	0.2 ± 0.1	4.6 ± 0.7	6.2 ± 0.8	7.1 ± 0.8	7.6 ± 0.8
pH	7.20 ± 0.02	7.06 ± 0.02	6.84 ± 0.02	6.70 ± 0.02	6.64 ± 0.02
赤血球数 ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	615 ± 25	620 ± 29	621 ± 27	617 ± 26	621 ± 24
ヘマトクリット (%)	54.3 ± 1.6	52.2 ± 1.6	51.5 ± 1.7	51.2 ± 1.9	51.1 ± 1.8
平均赤血球容積 (fL)	88.3 ± 2.4	84.2 ± 2.3	83.0 ± 2.4	82.9 ± 2.1	82.4 ± 2.2
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	19.1 ± 0.7	19.1 ± 0.7	19.0 ± 0.7	19.1 ± 0.7	19.0 ± 0.7
10%溶血点 (%NaCl)	0.521 ± 0.017	0.484 ± 0.016	0.475 ± 0.018	0.472 ± 0.019	0.473 ± 0.023
50%溶血点 (%NaCl)	0.477 ± 0.018	0.429 ± 0.020	0.415 ± 0.019	0.410 ± 0.019	0.409 ± 0.021
90%溶血点 (%NaCl)	0.425 ± 0.030	0.353 ± 0.045	0.349 ± 0.016	0.345 ± 0.022	0.345 ± 0.030

平均±標準偏差

1) 1日目(採血当日)に15Gy以上50Gy以下の放射線を照射

(日本赤十字社社内資料より)

参考 16 血小板濃厚液の製法と性状

血小板濃厚液の調製法には、採血した全血を常温に保存し製剤化する方法と、単一供血者から成分採血装置を使用して調製する方法があるが、日本赤十字社から供給される血小板濃厚液では、全血採血由来の保存前白血球除去の導入により、白血球とともに血小板も除去されることから（製造工程において使用する白血球除去フィルターに吸着される）、現在は、全血採血からは製造しておらず、後者の成分採血による方法のみが行われている。

血小板製剤では、血小板数を単位数で表す。1 単位は 0.2×10^{11} 個以上である。

血小板濃厚液の製剤規格、実単位数と含有血小板数との関係を表 3 に示す。

HLA 適合血小板濃厚液には、10、15、20 単位の各製剤がある。

これらの血小板濃厚液の中には少量の赤血球が含まれる可能性がある。なお、平成 16 年 10 月より、保存前白血球除去技術が適用され、製剤中の白血球数は 1 バッグ当たり 1×10^6 個以下となっている。

調製された血小板濃厚液は、輸血するまで室温（20～24℃）で水平振盪しながら保存する。

有効期間は採血後 4 日間である。

表 3 血小板製剤の単位換算と含有血小板数

製剤規格	実単位数	含有血小板数 ($\times 10^{11}$)
1 単位 (約20mL)	1	$0.2 \leq$
2 単位 (約40mL)	2	$0.4 \leq$
5 単位 (約100mL) $1.0 \times 10^{11} \leq$	5	$1.0 \leq \sim < 1.2$
	6	$1.2 \leq \sim < 1.4$
	7	$1.4 \leq \sim < 1.6$
	8	$1.6 \leq \sim < 1.8$
	9	$1.8 \leq \sim < 2.0$
10 単位 (約200mL) $2.0 \times 10^{11} \leq$	10	$2.0 \leq \sim < 2.2$
	11	$2.2 \leq \sim < 2.4$
	12	$2.4 \leq \sim < 2.6$
	13	$2.6 \leq \sim < 2.8$
	14	$2.8 \leq \sim < 3.0$
15 単位 (約250mL) $3.0 \times 10^{11} \leq$	15	$3.0 \leq \sim < 3.2$
	16	$3.2 \leq \sim < 3.4$
	17	$3.4 \leq \sim < 3.6$
	18	$3.6 \leq \sim < 3.8$
	19	$3.8 \leq \sim < 4.0$
20 単位 (約250mL) $4.0 \times 10^{11} \leq$	20	$4.0 \leq \sim < 4.2$
	21 $\leq$	$4.2 \leq$

現在、日本赤十字社から供給される血小板製剤は全て成分採血由来である。

参考 17 新鮮凍結血漿（FFP）の製法と性状

全血採血由来の新鮮凍結血漿（新鮮凍結血漿・LR「日赤」）は、血液保存液（CPD 液）を 28mL

又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から当該血液バッグに組み込まれた白血球除去フィルターを用いたろ過により白血球の大部分を除去し、採血後 8 時間以内に分離した新鮮な血漿を-20℃以下に置き、凍結したもので、容量は約 120mL (FFP-LR-1) 及び約 240mL (FFP-LR-2) である。

成分採血由来の新鮮凍結血漿（新鮮凍結血漿「日赤」）は、血液保存液(ACD-A 液)を混合し、血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した新鮮な血漿を採血後 6 時間以内に-20℃以下に置き、凍結したもので、容量は約 450mL (FFP-5) である。

製剤中の白血球数は、1 バッグ当たり 1×10^6 個以下である。

新鮮凍結血漿は、-20℃以下で凍結保存する。有効期間は採血後 1 年間である。

新鮮凍結血漿-LR「日赤」の経時的変を表 4 に示す。含有成分は血液保存液により希釈されて、単位容積当たりの濃度は正常血漿と比較して、およそ 10～15%低下している。

また、血漿中の凝固因子活性の個人差は大きいが、新鮮凍結血漿中でもほぼ同様な凝固因子活性が含まれている。ただし、不安定な因子である凝固第 V，Ⅷ因子活性はわずかながら低下する。一方、ナトリウム濃度は血液保存液中のクエン酸ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウムの添加により増量している。なお、正常血漿 1mL 中に含まれる凝固因子活性を 1 単位 (100%) という。また、日本赤十字社が供給する輸血用血液製剤は、採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じており、さらに新鮮凍結血漿では 6 ヶ月間の貯留保管^{注1)}を行っているが、感染性の病原体に対する不活化処理はなされておらず、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめる必要がある。

注 1) 貯留保管 (Quarantine) とは、一定の期間隔離保管する方法である。

採血時の問診や献血血液に対する核酸増幅検査 (NAT) を含めた感染症関連検査等でも、感染リスクの排除には限界がある。

貯留保管期間中に、遡及調査の結果及び献血後情報等により感染リスクの高い血液があることが判明した場合、その輸血用血液（ここでは新鮮凍結血漿）及び血漿分画製剤用原料血漿を確保（抜き取って除外）することにより、より安全性の確認された血液製剤を医療機関へ供給する安全対策である。

新鮮凍結血漿の有効期間は 1 年間であるが、日本赤十字社では、6 ヶ月間の貯留保管をした後に医療機関へ供給している。