

科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン

日本輸血・細胞治療学会

1. 作成の経緯

本事業は 2013 年から日本輸血・細胞治療学会の「ガイドライン委員会」の分科会である「小児輸血の指針策定に関するタスクフォース」から始まり、2014 年 3 月には厚生労働科学研究費補助金事業ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」に継続された。小児輸血ガイドライン検討タスクフォースの委員はその専門性を鑑み、2013 年 5 月に理事会において選出された。

(1) 作成委員

- 1) 厚生労働科学研究費補助金事業ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」

代表研究者 松下 正 名古屋大学

COI 開示：奨学寄付金（日本血液製剤機構（一社），化学及血清療法研究所（一財），CSL ベーリング（株），日本製薬（株））；講演料等（化学及血清療法研究所（一財），日本製薬（株），バクスター（株））

- 2) 日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会

委員長 松本雅則 奈良県立医科大学

COI 開示：奨励寄付金（中外製薬（株）、旭化成（株））

- 3) 小児輸血ガイドライン検討タスクフォース

委員長 北澤 淳一 青森県立中央病院

COI 開示：なし

委員 東 寛 旭川医科大学

COI 開示：なし

小川 千登世 国立がん研究センター

COI 開示：研究費（ノバルティスファーマ株式会社）

小原 明 東邦大学

COI 開示：なし

梶原 道子 東京医科歯科大学

COI 開示：なし

小山 典久 豊橋市民病院

COI 開示：なし

細野 茂春 日本大学

COI 開示：なし

堀越 泰雄 静岡県立こども病院

COI 開示：なし

4) 分担した役割

	総括	資金 獲得	CQ 設定	一次 文献 選択	二次 文献 選択*	担当 CQ	推奨・解 説作成	推奨 決定
北澤 淳一	○		○	○	○	1-3	○	○
東 寛			○	○	○	1-3	○	
小川 千登世			○	○	○	1-3	○	
小原 明			○	○	○	1-3	○	○
梶原 道子			○	○	○	1-3	○	
小山 典久			○	○	○	1-3	○	
細野 茂春			○	○	○	1-3	○	
堀越 泰雄			○	○	○	1-3	○	○

2. 作成方法

厚生労働省「血液製剤の使用指針」¹⁾の各項目に基づき、Clinical Question(CQ)を設定した。下に示すように 1995～2014 年における小児輸血に関する国内外の論文より検索し、1 次選択後、それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれの CQ に対しては、アウトカムごとに、あらかじめタスクフォースでバイアス評価を行った上で形成されたエビデンス総体について推奨度の評価を「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」²⁾に準じて行った。なお、今回の検討では、エビデンス総体を定性的に評価した。本ガイドラインでは、CQ ごとに作成委員を任命し、全体を統括する委員長を設置した。

(1) CQ 一覧

CQ1 新生児における赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか

CQ2 新生児における血小板輸血のトリガー値はどれくらいか

CQ3 サイトメガロウイルス抗体陰性血の適応疾患は

CQ4 心不全を有する新生児における赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか

(2) 文献収集状況

ソース	検索開始年	検索による文献ヒット件数	一次選択による採択文献数
PubMed	1995	1681	247
Cochrane	1995	555	31
医中誌	1995	1174	17

文献は各 CQ において検索した文献のうち重要なものを掲載した。作成した試案は、タスクフォース内で査読を行い修正した。学会ウェブページでパブリックコメントを求め、修正したのち最終版とした。

エビデンスレベル・推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」²⁾に準じて、推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：弱く推奨する（提案する）の 2 通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ（A、B、C、D）を併記されている。

A（強）：効果の推定値に強く確信がある

B（中）：効果の推定値に中程度の確信がある

C（弱）：効果の推定値に対する確信は限定的である

D（とても弱い）：効果の推定値がほとんど確信できない

（3）公開と改訂

本ガイドラインは、日本輸血細胞治療学会誌と学会のホームページで公開する。また科学的エビデンスの蓄積に従って改訂を行う予定である。

（4）資金と利害相反

本ガイドラインの作成のための資金は厚生労働科学研究費補助金ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）研究開発事業「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」より得られた。本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告している。

（5）CQ の取り下げ

CQ4 は、エビデンスなど慎重に評価された結果、二次文献選択後に取り下げられた。

（6）小児関連学会との共同作業状況

	理事会のコメント	委員の推薦	HP 公開	メール連絡	コメント意見募集期間
日本小児科学会	なし	あり	あり	あり	2017/4/6～25
日本新生児成育医学会	あり	あり	あり	あり	2017/4/3～21
日本小児血液・がん学会	なし	あり	なし	あり	2017/4 月上旬～5/10
日本周産期新生児学会	なし	あり	あり	あり	2017/3/28～4/14
日本産婦人科・新生児血液学会	なし	あり	あり	あり	2017/4/1～22
日本小児外科学会	依頼せず	なし	あり	あり	2017/3/27～5/10

3. 小児に対する輸血

(1) CQ1 新生児における赤血球輸血のトリガー値はどれくらいか

・ 推奨

非制限輸血 liberal transfusion strategy よりも制限輸血 restrictive transfusion strategy を推奨する (1B)。急性期を過ぎ、状態が安定している児ではヘモグロビン値 7g/dL をトリガー値とする。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としてはエキスパートオピニオンを基にしたガイドライン³⁾を参照する (表 1～3)。

・ 解説

新生児、特に超低出生体重児における赤血球輸血のトリガー値をもとめる RCT は少なく、トリガー値を科学的に明示するには限界がある。制限輸血 restrictive transfusion strategy は非制限輸血 liberal transfusion strategy に比べて、総輸血量^{4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)}・暴露されるドナー数¹⁰⁾が統計学的有意差をもって少ない。この制限・非制限の輸血方針を比較して、死亡率^{3, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13)}、脳室内出血^{9, 11, 12, 13)}、脳高次機能障害^{4, 7, 11, 13, 14, 15)}、体重増加^{6, 9, 16)}、心拍数減少^{17, 18, 19)}、無酸素発作減少^{10, 17)}、には統計学的有意差を認めていない。一方、頭部 UCG で検出される脳障害 (脳実質出血などの Grade4 の出血、脳室周囲白質軟化症) は制限輸血に多く、制限輸血で無呼吸が多いが、赤血球輸血後に無呼吸の頻度が減少した、という報告¹⁰⁾も見られた。

(2) CQ2 新生児における血小板輸血のトリガー値はどれくらいか

・ 推奨

新生児で出血症状がない場合の血小板輸血トリガー値は血小板数 2~3 万/ μl とする。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としてはエキスパートオピニオン を基にした既存のガイドライン³⁾を参照する(表 4)(2C)。体重の少ない、未熟な児、特に生後数日以内、あるいは凝固障害を併発している児はより高い血小板数を維持することを推奨する(2C)³⁾。

・ 解説

血小板輸血のトリガー値を 5 万/ μl と記載したガイドラインもあった。しかしトリガー値を下げてても死亡率は上昇せず²⁰⁾、制限輸血・非制限輸血の間に、輸血回数、頭蓋内出血には有意差を認めなかった²¹⁾。また輸血血小板液量を 10mL/kg としてトリガー値を下げてても有害事象は増加せず²²⁾、中等度~重症出血に血小板輸血を実施しても死亡率を下げなかった²³⁾。既存のガイドライン^{3, 24)}では、「未熟な児、特に生後 2-3 日の間は頭蓋内出血の危険が高く、成熟児よりも血小板数を高めに維持するのが良い」³⁾、「生後 1 週間以下の超低出生体重児」²⁴⁾などの特別な病態をあげてトリガー値をまとめている(表 4)。新生児同種免疫性血小板減少症(neonatal alloimmune thrombocytopenia、NAIT)における血小板輸血に関しては、抗原陰性血小板製剤を優先、確保困難であればランダムドナーの血小板製剤を用いる²⁵⁾、ランダムドナー由来血小板で血小板数が増加した²⁶⁾、との報告がある。

(3) CQ3 サイトメガロウイルス抗体陰性血の適応疾患は

・ 推奨

母体がサイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性または陽性が確認されていない場合に行う胎児輸血、また同様の母体から出生した児に、生後 28 日未満の間に行う輸血は、可能であれば CMV 抗体陰性血の使用を推奨する(2C)。

・ 解説

胎児輸血、生後 28 日未満の新生児には CMV 陰性血の使用が推奨されている²⁷⁾。CMV 陰性母体からの出生児への CMV 伝播の研究はわずかに 1 報²⁸⁾で、この研究では CMV 抗体陽性血液の輸血が児の CMV 感染の唯一の原因であったと報告した。現在は白血球除去製剤が提供されており輸血による CMV 感染症のリスクは減っているが^{29, 30)}、CMV 抗体陽性供血者の 1.7% に CMV-DNA が検出され、そのうちの 14%には白血球除去フィルターで除去できない血漿分画に遊離 CMV-DNA が検出されたとの報告もある³¹⁾。このように、保存前白血球除去または白血球除去フィルターによる供血液中の白血球減少により CMV 感染が起きないと結論するためにはさらなる研究が必要である。一般人口における CMV 抗体陽性率が高い地域では、児の CMV 感染には輸血以外の様々な原因(例えば授乳³²⁾など)があるため、CMV 陰性血液の使用が推奨される疾患・病態についてのエビデンスを得ることは困難である。そのため、CMV 陰性血の適応疾患・病態については既存のガイドライン³⁾を踏襲する。

本推奨文では母体 CMV 抗体が測定されていることが前提となっているが、厚生労働省科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「先天性サイトメガロウイルス感染対策のための妊婦教育の効果の検討 妊婦・新生児スクリーニング体制の構成及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究」³³⁾では 2011 年調査で全産科施設における CMV 抗体検査実施割合が 4.5%と報告され、先天性 CMV 感染症対策として妊婦の CMV 抗体検査を推奨する立場をとっている。

なお、CMV 抗体陰性の造血幹細胞移植受血者及び臓器移植を受ける患者には、可能であれば CMV 抗体陰性血の使用が推奨されている。

表 1 4 か月未満に推奨される輸血トリガー値³⁾ (英国)

1. 生後 24 時間以内	Hb 12g/dL
2. 集中治療を要する新生児で生後 1 週間の失血総量	全血液量の 10%
3. 集中治療を受けている新生児	Hb 12g/dL
4. 急性の失血	全血液量の 10%
5. 慢性的な酸素依存	Hb 11g/dL
6. 急性期を過ぎ、状態が安定している児	Hb 7g/dL

表 2 4 か月未満に推奨される輸血トリガー値³³⁾ (米国)

1. ヘマトクリット値<20%、網赤血球数が少なく、貧血症状（頻脈、多呼吸、哺乳力低下）がある場合	
2. ヘマトクリット値<30%、かつ 下記所見のいずれかを有す乳児の場合	
a.	投与酸素濃度<35%*
b.	経鼻カニューレによる酸素投与*
c.	平均気道内圧 6cmH ₂ O 未満で持続陽圧呼吸 and/or 間欠的強制換気中
d.	著明な頻脈または頻呼吸（24 時間にわたり心拍数 180/分以上、もしくは呼吸数 80/分以上）
e.	著明な無呼吸または徐脈（メチルキサンチン**の治療量投与中、12 時間に 6 回以上、または 24 時間に 2 回以上、バッグ&マスク換気が必要）
f.	体重増加不良（100kcal/kg/日栄養下で 4 日以上 10g/日未満の体重増加）
3. ヘマトクリット値<35% かつ 下記所見のいずれかを有す乳児の場合	
a.	投与酸素濃度>35%*
b.	平均気道内圧 6cmH ₂ O 以上で持続陽圧呼吸 and/or 間欠的強制換気中
4. ヘマトクリット値<45% かつ 下記所見のいずれかを有す乳児の場合	
a.	膜型人工肺（ECMO）*
b.	先天性チアノーゼ性心疾患*
*：患者を注意深く観察することにより、より低い閾値を持って輸血することが望ましい。	
**：我が国では、テオフィリン、カフェイン水和物、ドキサプラムが使用されている。	

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

表 3 エキスパートオピニオンによる新生児における輸血トリガー値³⁾ (英国)

1.	Hb 12.0-13.0 g/dL	重篤な心肺疾患
2.	Hb 10.0-11.0 g/dL	中等度の心肺疾患
3.	Hb 8.0-10.0 g/dL	症状を有する貧血
4.	Hb 7.0-8.0 g/dL	後期貧血、安定している患者
5.	Hb 10.0 g/dL	大手術

表 4 4 か月未満乳児の血小板輸血基準³⁾ (英国)

20-30	$\times 10^9/L$	予防、臨床的に安定している早産、満期産乳児、出血無
30	$\times 10^9/L$	病的早産児、または出血していない満期産乳児
30	$\times 10^9/L$	NAIT 患者の最少血小板数
50	$\times 10^9/L$	生後 1 週間以内の極低出生体重児
50	$\times 10^9/L$	出血症状を有する早産児または満期産児
50	$\times 10^9/L$	侵襲的処置を行う時
50-100	$\times 10^9/L$	臨床的に安定していない、DIC、大手術、大量失血、大量輸血
<100	$\times 10^9/L$	ECMO を実施している乳児、出血しているならより高い輸血基準を用いる

NAIT: neonatal alloimmune thrombocytopenia

DIC: disseminated intravascular coagulation

ECMO: extracorporeal membrane oxygenation

文献

- 1) 厚生労働省 ; 「血液製剤の使用指針」 VI 新生児・小児に対する輸血療法.
Available from:
<http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/5tekisei3b02.html#06> (Access on 5, Feb, 2017) (2012)
- 2) 福井次矢、山口直人 ; Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. *Available from:* <http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/handbook2014.html> (Access on 5, Feb, 2017) (2014)
- 3) O’Riordan JM, Fitzgerald J, Smith OP, Bonnar J, Gorman WA; National Blood Users Group. Transfusion of blood components to infants under four months: review and guidelines. *Ir Med J.* 2007 Jun;100(6):suppl 1-24 following 496.
- 4) Venkatesh V, Khan R, Curley A, Hopewell S, Doree C, Stanworth S. The safety and efficacy of red cell transfusions in neonates: a systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol.* 2012 Aug;158(3):370-85.
- 5) Ibrahim M, Ho SK, Yeo CL. Restrictive versus liberal red blood cell transfusion thresholds in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* 2014 Feb;50(2):122-30.
- 6) Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, Peliowski A, Rios A, LaCorte M, Connelly R, Barrington K, Roberts RS. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2006 Sep;149(3):301-307.
- 7) von Lindern JS, Khodabux CM, Hack KE, van Haastert IC, Koopman-Esseboom C, van Zwieten PH, Brand A, Walther FJ. Long-term outcome in relationship to neonatal transfusion volume in extremely premature infants: a comparative cohort study. *BMC Pediatr.* 2011 May 28;11:48.
- 8) Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, Hume HA, Tucci M, Ducruet T, Gauvin F, Collet JP, Toledano BJ, Robillard P, Joffe A, Biarent D, Meert K, Peters MJ; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network. Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med.* 2007 Apr 19;356(16):1609-19.
- 9) Chen HL, Tseng HI, Lu CC, Yang SN, Fan HC, Yang RC. Effect of blood transfusions on the outcome of very low body weight preterm infants under two different transfusion criteria. *Pediatr Neonatol.* 2009 Jun;50(3):110-6.

- 1 0) Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Mahoney LT, Mock DM, Seward VJ, Cress GA, Johnson KJ, Kromer IJ, Zimmerman MB. Randomized trial of liberal versus restrictive guidelines for red blood cell transfusion in preterm infants. *Pediatrics*. 2005 Jun;115(6):1685-91.
- 1 1) Whyte RK, Kirpalani H, Asztalos EV, Andersen C, Blajchman M, Heddle N, LaCorte M, Robertson CM, Clarke MC, Vincer MJ, Doyle LW, Roberts RS; PINTOS Study Group. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants randomly assigned to restrictive or liberal hemoglobin thresholds for blood transfusion. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):207-13.
- 1 2) Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metze BC, Obladen M. Changing practices of red blood cell transfusions in infants with birth weights less than 1000 g. *J Pediatr*. 2000 Feb;136(2):220-4.
- 1 3) Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol*. 2013 Feb;160(4):421-33.
- 1 4) McCoy TE, Conrad AL, Richman LC, Lindgren SD, Nopoulos PC, Bell EF. Neurocognitive profiles of preterm infants randomly assigned to lower or higher hematocrit thresholds for transfusion. *Child Neuropsychol*. 2011;17(4):347-67.
- 1 5) Nopoulos PC, Conrad AL, Bell EF, Strauss RG, Widness JA, Magnotta VA, Zimmerman MB, Georgieff MK, Lindgren SD, Richman LC. Long-term outcome of brain structure in premature infants: effects of liberal vs restricted red blood cell transfusions. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 May;165(5):443-50.
- 1 6) Valieva OA, Strandjord TP, Mayock DE, Juul SE. Effects of transfusions in extremely low birth weight infants: a retrospective study. *J Pediatr*. 2009 Sep;155(3):331-37.
- 1 7) Westkamp E, Soditt V, Adrian S, Bohnhorst B, Groneck P, Poets CF. Blood transfusion in anemic infants with apnea of prematurity. *Biol Neonate*. 2002;82(4):228-32.
- 1 8) Möller JC, Schwarz U, Schaible TF, Artlich A, Tegtmeyer FK, Gortner L. Do cardiac output and serum lactate levels indicate blood transfusion requirements in anemia of prematurity? *Intensive Care Med*. 1996 May;22(5):472-6.
- 1 9) Alkalay AL, Galvis S, Ferry DA, Simmons CF, Krueger RC Jr. Hemodynamic changes in anemic premature infants: are we allowing the hematocrits to fall too low? *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):838-45.

- 2 0) Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Crit Care Med.* 2014 Mar;42(3):675–90.
- 2 1) von Lindern JS, Hulzebos CV, Bos AF, Brand A, Walther FJ, Lopriore E. Thrombocytopaenia and intraventricular haemorrhage in very premature infants: a tale of two cities. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012 Sep;97(5):F348–52.
- 2 2) Borges JP, dos Santos AM, da Cunha DH, Mimica AF, Guinsburg R, Kopelman BI. Restrictive guideline reduces platelet count thresholds for transfusions in very low birth weight preterm infants. *Vox Sang.* 2013 Apr;104(3):207–13.
- 2 3) Bonifacio L, Petrova A, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. *Indian J Pediatr.* 2007 Mar;74(3):269–74.
- 2 4) Venkatesh V, Khan R, Curley A, New H, Stanworth S. How we decide when a neonate needs a transfusion. *Br J Haematol.* 2013 Feb;160(4):421–33.
- 2 5) Bakchoul T, Bassler D, Heckmann M, Thiele T, Kiefel V, Gross I, Arnold DM, DiTomasso J, Smith JW, Paes B, Greinacher A. Management of infants born with severe neonatal alloimmune thrombocytopenia: the role of platelet transfusions and intravenous immunoglobulin. *Transfusion.* 2014 Mar;54(3):640–5.
- 2 6) Kiefel V, Bassler D, Kroll H, Paes B, Giers G, Ditomasso J, Alber H, Berns M, Wiebe B, Quenzel EM, Hoch J, Greinacher A. Antigen-positive platelet transfusion in neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT). *Blood.* 2006 May 1;107(9):3761–3.
- 2 7) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2003 Jul;122(1):10–23.
- 2 8) Eisenfeld L1, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J, Herson V, Krause P, Savidakis J, Lazar A, et al. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion.* 1992 Mar-Apr; 32(3): 205–9.
- 2 9) Fergusson D, Hébert PC, Barrington KJ, Shapiro SH. Effectiveness of WBC reduction in neonates: what is the evidence of benefit? *Transfusion.* 2002 Feb;42(2):159–65.
- 3 0) Furui Y, Satake M, Hoshi Y, Uchida S, Suzuki K, Tadokoro K. Cytomegalovirus (CMV) seroprevalence in Japanese blood donors and high detection frequency of CMV DNA in elderly donors. *Transfusion.* 2013 Oct;53(10):2190–7.

- 3 1) Ohto H, Ujiie N, Hirai K. Lack of difference in cytomegalovirus transmission via the transfusion of filtered-irradiated and nonfiltered-irradiated blood to newborn infants in an endemic area. *Transfusion*. 1999 Feb;39(2):201-5.
- 3 2) Josephson CD, Caliendo AM, Easley KA, Knezevic A, Shenvi N, Hinkes MT, Patel RM, Hillyer CD, Roback JD. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr*. 2014 Nov;168(11):1054-62.
- 3 3) 山田秀人、平久進也. 妊婦サイトメガロウイルス感染の検査とカウンセリング. 厚生労働省科学研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「先天性サイトメガロウイルス感染症対策のための妊婦教育の効果の検討、妊婦・新生児スクリーニング体制の構成及び感染新生児の発症リスク同定に関する研究」.
<http://www.med.kobe-u.ac.jp/cmvcounseling.html> (平成 28 年 3 月 1 日アクセス)
- 3 4) Roseff S.D., Luban N.L., and Manno C.S.: Guidelines for assessing appropriateness of pediatric transfusion. *Transfusion*, 42: 1398-1413, 2002.