

## 「血液製剤の使用指針」(案)

平成 17 年 9 月 (平成 29 年 月全面改定)

厚生労働省医薬・生活衛生局血液対策課

## 目次

### 「血液製剤の使用指針」

はじめに	1
Ⅰ 血液製剤の使用の在り方	1
Ⅱ 赤血球液の適正使用	3
Ⅱ-1 疾患別の自己血貯血の適応	8
Ⅲ 血小板濃厚液の適正使用	14
Ⅳ 新鮮凍結血漿の適正使用	27
Ⅴ アルブミン製剤の適正使用	35
Ⅵ 新生児・小児に対する輸血療法	50
おわりに	62
(参考)	63)

## はじめに

近年、血液製剤の安全性は格段に向上してきたが、免疫性、感染性などの副作用や合併症が生じる危険性がいまだにあり、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とから、血液製剤が本来的に有する危険性を改めて認識し、より適正な使用を推進する必要がある。

また、血液製剤は人体の一部であり、有限で貴重な資源である血液から作られていることから、その取扱いには倫理的観点からの配慮が必要であり、すべての血液製剤について自国内での自給を目指すことが国際的な原則となっている。従って、血液の国内完全自給の達成のためには血液製剤の使用適正化の推進が不可欠である。

このため、厚生省では、1986年に、採血基準を改正して血液の量的確保対策を講じるとともに、「血液製剤の使用適正化基準」を設け、血液製剤の国内自給の達成を目指すこととした。一方、1989年には医療機関内での輸血がより安全かつ適正に行われるよう「輸血療法の適正化に関するガイドライン」を策定した。また、1994年には「血小板製剤の使用基準」、1999年には「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」が策定された。「血液製剤の使用指針」については、血小板製剤の使用基準を含めるとともに、各領域における最新の知見に基づき、血液製剤の使用適正化の一層の推進を図るため、2005年に大きく改定されている。その後、輸血医療の発展に合わせて、一部改正が重ねられてきた。

1992年には濃縮凝固因子製剤の国内自給が達成され、アルブミン製剤（人血清アルブミン、加熱人血漿たん白）の自給率は5%（1985年）から56.4%（2015年）へ、免疫グロブリン製剤の自給率は40%（1995年）から95.6%（2015年）へと上昇した。一方、血液製剤の使用量はアルブミン製剤については平成11年から年々減少しており、平成27年には約1/2になっている。

しかし、赤血球液、血漿製剤及び血小板濃厚液の使用量は横ばい、免疫グロブリンは国内企業の適応拡大による部分もあるものの使用量が増加傾向にあるなど、十分な効果がみられないとは言い切れない状況となっている。また、諸外国と比べると、血漿成分製剤/赤血球成分製剤比（2011年）が約1.5倍の状況にとどまっており、さらなる縮減が可能と想定される。

国内自給率をさらに向上させるとともに、感染の可能性を削減するために、これらの製剤を含む血液の国内完全自給、安全性の確保及び適正使用を目的とする、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（昭和31年法律第160号）が2005年7月に改正施行された。当該法に基づき、「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」にて、今後の血液事業の方向性を示し、以降5年ごとに再検討が行われている。以上の観点より医療現場における血液製剤の適正使用を一層推進する必要がある。

## I 血液製剤の使用の在り方

### 1. 血液製剤療法の原則

血液製剤を使用する目的は、血液成分の欠乏あるいは機能不全により臨床上問題となる症状を認めるときに、その成分を補充して症状の軽減を図ること（補充療法）にある。このような補充療法を行う際には、毎回の投与時に各成分の到達すべき目標値を臨床症状と臨床検査値から予め設定し、次いで補充すべき血液成分量を計算し、さらに生体内における血管内外の分布や代謝速度を考慮して補充量を補正し、状況に応じて補充間隔を決める必要がある。また、毎回の投与後には、初期の目的、目標がどの程度達成されたかについての有効性の評価を、臨床症状と臨床検査値の改善の程度に基づいて行い、同時に副作用と合併症の発生の有無を観察し、診療録に記録することが必要である。

### 2. 血液製剤使用上の問題点と使用指針の在り方

血液製剤の使用については、単なる使用者の経験に基づいて、その適応及び血液製剤の選択あるいは投与方法などが決定され、しばしば不適切な使用が行われてきたことが問題としてあげられる。このような観点から、本指針においては、内外の研究成果に基づき、合理的な検討を行ってきた。一方輸血医療においても、医療者と患者が特定の臨床状況での適切な診療の意

思決定を行っていくためには科学的根拠に基づいた診療ガイドラインの存在が不可欠である。すなわち本指針がこれまで定義してきた「治療開始のトリガー」、「目標値の達成の仕方」等については、医学的根拠（エビデンス）を標準的な手順に従って評価することにより適切と最善と定義づけられできあがったものではなかった。今般、日本輸血・細胞治療学会が「科学的根拠に基づく輸血ガイドライン(仮称 以下学会ガイドライン)を作成したことに伴い、本指針においてもこれに準拠し、時代にあったものに改定することとした。なお、学会の改訂作業は今後も続行され、新たな医学的知見が得られた場合には、必要に応じて見直すこととする。

このような背景から、本指針においても、学会ガイドラインの記述方式を参考にし、使用指針の推奨度を以下の基準で表現することとした。旧指針からの改正部分について、文中の解説を基本的に学会ガイドラインに沿ったものとした。

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」<sup>1)</sup>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

上記の推奨度を考慮し、本指針の利用者は患者が直面する問題に最適な医学的判断を下されることが期待される。

本指針は必ずしも医師の裁量を制約するものではないが、本指針と方針が大きく異なった適応、推奨されていない使用方法などにより、重篤な副作用や合併症が認められることがあれば、その療法の妥当性が問題とされる可能性もある。

さらに、本指針は保険診療上の審査基準となることを意図するものではないが、血液製剤を用いた適正な療法の推進を目的とする観点から、保険審査の在り方を再検討する手がかりとなることを期待するものである。

\*医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和 35 年法律第 145 号）第 68 条の 21 で規定されている。

### 3. 血漿分画製剤の国内自給推進

欧米諸国と比較して、我が国における新鮮凍結血漿及びアルブミン製剤の使用量は、いまだに多い。凝固因子以外の原料血漿の国内自給を完全に達成するためには、限りある資源である血漿成分の有効利用、特に新鮮凍結血漿の適正使用を積極的に推進することが極めて重要である。

アルブミン製剤（人血清アルブミン及び加熱人血漿たん白）が、低栄養状態への栄養素としてのたん白質源の補給にいまだにしばしば用いられている。しかしながら投与されたアルブミンは体内で代謝され、多くは熱源となり、たん白合成にはほとんど役に立たないので、たん白質源の補給という目的は達成し得ない。たん白質源の補給のためには、中心静脈栄養法や経腸栄養法による栄養状態の改善が通常優先されるべきである。また、低アルブミン血症は認められるものの、それに基づく臨床症状を伴わないか、軽微な場合にも検査値の補正のみの目的で、アルブミン製剤がしばしば用いられているが、その医学的な根拠は明示されていない。

わが国のアルブミン製剤の使用量は、原料血漿換算で、過去の最大使用量の384万L(1985年)から125万L(2015年)へと約67%急減したものの、赤血球液に対する使用比率はいまだ欧米諸国よりも多い状況となっている。したがって、アルブミン製剤の国内自給を達成するためには、献血血液による原料血漿の確保と併せて、アルブミン製剤の適応をより適切に行うことが重要である。

1) 福井次矢 山口直人:「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」医学書院 2014.

## II 赤血球液の適正使用

### 1. 目的

赤血球液 (Red Blood Cells ; RBC) 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病態に使用された場合、最も確実な臨床的効果を得ることができる。このような赤血球補充の第一義的な目的は、末梢循環系へ十分な酸素を供給することにあるが、循環血液量を維持するという目的もある。

### 2. 使用指針

#### 1) 慢性貧血に対する適応 (主として内科的適応)

内科的な貧血の多くは、慢性的な造血器疾患に起因するものであり、その他、慢性的な消化管出血や子宮出血などがある。これらにおいて、赤血球輸血を要する代表的な疾患は、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などである。

##### a) 造血障害に伴う貧血

貧血の原因を明らかにし、鉄欠乏、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏、葉酸欠乏、自己免疫性溶血性貧血など、輸血以外の方法で治療可能である疾患には、原則として輸血を行わない。輸血を行う目的は、貧血による症状が出ない程度のHb値を維持することであるが、その値を一律に決めることは困難である。しかしながら、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などによる貧血患者において、Hb 8g/dl 以上では、特殊な場合を除いて輸血が必要となることはほとんどない。

- 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などによる貧血患者において、赤血球輸血トリガー値としては、患者の状態に合わせて Hb 6~8g/dl 以下に設定することが推奨される(2D)。

造血障害患者で赤血球輸血の Hb トリガー値を低くすることで、輸血量を減少させるというエビデンスはなく、また多くの他のガイドラインでもそのように推奨されているため 2)-4)、赤血球輸血トリガー値の有益性が判定できず、また有害事象の報告もほとんどない。

なおこの値は、貧血の進行度、罹患期間、日常生活や社会生活の活動状況、合併症 (特に循環器系や呼吸器系の合併症) の有無などにより異なり、これ以上でも輸血が必要な場合もあれば、それ未満でも不必要な場合もあり、一律に決めることは困難である。従って輸血の適応を決定する場合には、検査値のみならず循環器系の臨床症状を注意深く観察し、かつ生活の活動状況を勘案する必要がある。その上で、臨床症状の改善が得られる Hb 値を個々に設定し、輸血施行の目安とする。

高度の貧血の場合には、循環血漿量が増加していること、心臓に負担がかかっていることから、一度に大量の輸血を行うと心不全、肺水腫をきたすことがある。一般に 1~2 単位/日の輸血量とする。腎障害を合併している場合には、特に注意が必要である。いずれの場合でも、Hb 値を 10g/dL 以上にする必要はない。繰り返し輸血を行う場合には、投与前後の臨床症状の改善の程度や Hb 値の変化を比較し効果を評価するとともに、副作用の有無を観察した上で、適正量の輸血を行う。なお、頻回の投与により鉄過剰状態 (iron overload) を来すので、不必要な輸血を行うべきではない。赤血球輸血による鉄過剰に伴う臓器障害のマネジメントは重要で、鉄キレート剤が有用である 5)。

また、低リスクの骨髄異形成症候群で、血中エリスロポエチン濃度が 500mIU 以下の患者に対して、ESA(Erythropoiesis-stimulating agents)製剤の効果がある 6) ことが示され、輸血依存になる前に早期に ESA 製剤の投与を考慮すれば、輸血量を減少させることができるかもしれない。

##### b) 固形癌化学療法などによる貧血

- 固形癌に対する化学療法における赤血球輸血の適応について比較した論文は少ない

が、赤血球輸血トリガー値としては、Hb 7～8g/dl を推奨する(2D)。

固形癌に対して赤血球輸血が必要なほどの骨髄抑制を生じる化学療法を避ける傾向がある。したがって、造血器腫瘍に対する化学療法における赤血球輸血を参考とした。

#### c) 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などによる貧血

造血幹細胞移植後の造血回復は前処置の強度によって異なる。造血機能を高度に低下させる前処置を用いる場合は、通常、造血が回復するまでに移植後2～3週間を要する。この間、ヘモグロビン (Hb) の低下を認めるために赤血球輸血が必要になる。

- 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などによる貧血において赤血球輸血トリガー値としては、Hb 7～8g/dl を推奨する(2C)。

強いエビデンスではないが、造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療における赤血球輸血のトリガーを特に他疾患と区別する必要はなく、造血幹細胞移植においては、極端に高いトリガー値は有害である可能性がある。

#### d) 鉄欠乏性、ビタミン B12 欠乏性などによる貧血

- 鉄欠乏性、ビタミン B12 欠乏性などの貧血患者において、生命の維持に支障をきたす恐れがある場合以外は、赤血球輸血は推奨しない(2C)。

エビデンスレベルとしては弱いですが、鉄欠乏性、ビタミン B12 欠乏性などによる貧血は短時間の間に著しく進行することはないため、通常貧血が高度であっても、必要な程度に安静を保って欠乏した成分を補充し貧血の回復を待つ。生命の維持に支障をきたす恐れがある場合以外は、赤血球輸血は推奨しない。

#### e) 自己免疫性溶血性貧血

- 生命の維持に支障をきたす恐れがある場合は、赤血球輸血を推奨する (2C)。

直接関連した臨床試験はなくエビデンスレベルとしては弱いですが、急速に進行する可能性のある自己免疫性溶血性貧血においては、生命の維持に支障をきたす恐れがある場合は注意を払いながら躊躇なく実施してよい。使用する血液については、同種抗体の有無、自己抗体の特異性を勘案して決定する。輸血検査に関しては、日本輸血・細胞治療学会からガイドラインが示されている<sup>15)</sup>。酸素化の障害の観点から、Hb 4～6g/dl を提案している報告があり<sup>16)</sup>、しばしば引用されている。我が国から、8人の温式抗体陽性例の24回の輸血で、1例の遅延型溶血反応が疑われたのみであったという報告がある<sup>17)</sup>。

#### f) 腎不全による貧血

- 腎不全による貧血の場合は、ESA (Erythropoiesis-stimulating agents) 製剤と鉄剤治療などを優先し、Hb 7g/dl 以上では特殊な場合を除いて輸血はせず、必要最小限の輸血を推奨する (2C)。

エビデンスレベルとしては非常に弱いですが、腎不全患者で効果が期待される ESA 製剤や鉄剤に不応の場合にはその原因検索が必要であり、治療が困難な場合には、他疾患に準じて Hb 7g/dl をトリガーとすることを推奨する<sup>26)</sup>。大量輸血または小児に対する輸血の場合は、高カリウム血症を回避するための対策が必要な場合がある。

### 2) 急性出血に対する適応

急性出血には外傷性出血のほかに、消化管出血、腹腔内出血、気道内出血などがある。消化管出血の原因は胃十二指腸潰瘍、食道静脈瘤破裂、マロリーワイス症候群、悪性腫瘍からの出血などがあり、腹腔内出血の原因疾患には原発性あるいは転移性肝腫瘍、肝臓や脾臓などの実質臓器破裂、子宮外妊娠、出血性膵炎、腹部大動脈や腸間膜動脈の破裂などがある。

急速出血では、Hb 値低下（貧血）と、循環血液量の低下が発生してくる。循環動態から見ると、循環血液量の 15%の出血（class I）では、軽い末梢血管収縮あるいは頻脈を除くと循環動態にはほとんど変化は生じない。また、15～30%の出血（class II）では、頻脈や脈圧の狭小化が見られ、患者は落ち着きがなくなり不安感を呈するようになる。さらに、30～40%の出血（class III）では、その症状は更に顕著となり、血圧も低下し、精神状態も錯乱する場合もある。循環血液量の 40%を超える出血（class IV）では、嗜眠傾向となり、生命的にも危険な状態とされている<sup>1)</sup>。

#### a) 消化管出血における急性期貧血

- 消化管出血における急性期貧血の赤血球輸血トリガー値としては、Hb 7g/dl を推奨する。Hb 9g/dl 以上で、特殊な場合を除いて輸血が必要となることはほとんどない (1A)。

急性上部消化管出血において、制限輸血 (Hb<7.0g/dl) と非制限輸血 (Hb<9.0g/dl) による、予後や輸血後副反応の解析では、複数のランダム化比較臨床試験(RCT; randomized controlled trials)、システマティックレビュー (systematic review)において 輸血のトリガー値が 7g/dl で、在院期間中の死亡率、再出血率、急性冠動脈疾患の発生、肺水腫、感染症の発症等において制限輸血の有意性が示され、輸血量の減少がもたらされることが明らかであった<sup>18)-20)</sup>。

いずれにしても Hb 値のみで輸血の開始を決定することは適切ではない。

### 3) 周術期の輸血

#### a) 術前投与

術前の貧血は必ずしも投与の対象とはならない。慣習的に行われてきた術前投与のいわゆる 10/30ルール (Hb値10g/dL, ヘマトクリット (Ht) 値30%以上にすること) は根拠がない。

一般に貧血のある場合には、循環血漿量は増加しているため、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る。術前投与は、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。

#### b) 術中投与

- 周術期貧血の赤血球輸血のトリガー値として、Hb 7～8g/dl を推奨する (1A)。

周術期貧血に対する赤血球輸血は、組織酸素供給能の補充によって術中出血や術後貧血からの患者の全身状態回復に寄与する。一方、数々の観察研究やシステマティックレビューから、術後症例や重症患者における赤血球輸血と死亡率や術後合併症との相関が指摘されている。

正量性循環動態の周術期患者や集中治療室における重症患者を対象として、制限輸血あるいは非制限輸血のトリガー値群間で比較検討がなされてきた。その結果、多くの患者において制限輸血のトリガー値として Hb 7～8g/dl とした場合に、より高いトリガー値設定の非制限輸血群と比較して、有意に輸血量を減らし得ることが示された<sup>17),19)</sup>。一方、制限輸血群において、在院 30 日時点の死亡率で両群間に有意差を認めず、入院中死亡率は有意に低かった<sup>22)23)</sup>。また、在院期間の延長、心血管イベント、肺水腫、脳血管障害、肺炎等の重症感染症といったリスクの有意な増大を認めなかった。

したがって、赤血球輸血における制限的なトリガー値設定は、循環動態制御下にある周術期症例において輸血のリスク軽減に有用であると考えられる。ただし、臨床試験の被験者とは異なり、多彩な臨床状態を有する個々の患者においてはその適用に慎重さを要する場合がある。貧血状態の代償機転における心機能の重要性に鑑みた場合、冠動脈疾患などの心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 値を 10g/dL 程度に維持することが推奨される。しかしながら心疾患とりわけ急性冠動脈疾患患者に関する周術期の赤血球輸血トリガー値に関しては、更なる研究と評価が必要である。

手術中の出血に対して必要となる輸血について、予め術前に判断して準備するさらに、ワルファリンなどの抗凝固薬が投与されている場合などでは、術前の抗凝固・抗血小板療法につい

て、いつの時点で中断,bridging anticoagulation を行うかなどを判断することも重要である

循環血液量以上の大量出血（24時間以内に100%以上）時又は100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向（希釈性の凝固障害と血小板減少）が起こる可能性があるため、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にし、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する。大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインを参照すること。この間、血圧・脈拍数などのバイタルサインや尿量・心電図・血算、さらに血液ガスなどの所見を参考にし必要な血液成分を追加する。

#### c) 心疾患、特に虚血性心疾患の非心臓手術における貧血

- 心疾患、特に虚血性心疾患を伴う、非心臓手術における貧血に対する赤血球輸血のトリガー値としては、8～10g/dlを推奨する(2C)。

心疾患、特に虚血性心疾患を有する患者への赤血球輸血に関して数々の観察研究がなされている。輸血と死亡リスクとの相関については、研究デザインの相違やバイアスの存在によって影響され報告によって見解が異なっている。

#### d) 人工心肺使用手術による貧血

- 弁置換術やCABG術後急性期の貧血の赤血球輸血トリガー値としては、Hb 9～10g/dlを推奨する(1B)。

心臓血管外科的手術においては、制限輸血（Hb 7～8g/dl以下）と非制限輸血（Hb 9～10g/dl以下）を比較した場合の制限輸血の明らかな臨床的優位性は示されていない<sup>18)19)27)</sup>。最近の多施設 RCT の結果では非制限輸血群において死亡率が有意に減少したと報告されている<sup>28)</sup>。一方、同種血の輸血量が予後の悪化と相関するとの結果からは、過剰な同種血輸血は避けることが望ましい。なお小児における心臓血管外科的手術においてはトリガーレベルをHb 8g/dlでも可能との少数例の報告がある<sup>29)</sup>。

#### e) 術後投与

術後の1～2日間は創部からの間質液の漏出やたん白質異化の亢進により、細胞外液量と血清アルブミン濃度の減少が見られることがある。ただし、バイタルサインが安定している場合は、細胞外液補充液の投与以外に赤血球液、等張アルブミン製剤や新鮮凍結血漿などの投与が必要となる場合は少ないが、これらを投与する場合には各成分製剤の使用指針によるものとする。急激に貧血が進行する術後出血の場合の赤血球液の投与は、早急に外科的止血処置とともに行う。

### 4) 重症または敗血症患者の貧血

- 重症または敗血症患者の貧血に対して、赤血球輸血トリガー値としては、Hb 7g/dlを推奨する(1A)。

ICUなどの重症患者や敗血症患者に対する赤血球輸血のトリガー値を、制限輸血群（Hb 7～8g/dlで輸血）と非制限輸血群（Hb 9～10g/dlで輸血）に分けて、死亡率や有害事象を比較した論文<sup>28)</sup>がある。制限輸血群の死亡率が低いか、同等であった。また制限輸血群は輸血量が少ないため、感染症や輸血副反応の発生率も少なかった。

### 5) 妊婦の貧血

- 妊婦の貧血の赤血球輸血トリガー値としては、Hb 4～6g/dlで、輸血を考慮する。しかし、通常貧血の原因を精査し、鉄欠乏性貧血であれば、鉄剤の投与を優先する。Hb 7g/dl以上なら、特殊な場合を除いて輸血は推奨しない(2D)。

妊婦の貧血の原因を精査することが重要である。貧血の原因に対する治療を早期から介入する。患者により、症状発現はばらつきがあるが、輸血のトリガー値は、基本的には非妊婦の場



合と同じと考えて良い<sup>3)</sup>。

### 3. 投与量

赤血球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。

予測上昇Hb値 (g/dL)

= 投与Hb量 (g) / 循環血液量 (dL)

循環血液量 : 70mL/kg {循環血液量 (dL)}

= 体重 (kg) × 70mL/kg/100}

例えば、体重50kgの成人（循環血液量35dL）にHb値19g/dLの血液を2単位（400mL 由来の赤血球液-LR「日赤」の容量は約280mLである。したがって、1バッグ中の含有Hb量は約19g/dL×280/100 dL=約53gとなる）輸血することにより、Hb値は約1.5g/dL上昇することになる。

### 4. 効果の評価

投与の妥当性、選択した投与量の的確性あるいは副作用の予防対策などの評価に資するため、赤血球液の投与前には、投与が必要な理由と必要な投与量を明確に把握し、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とともに、副作用の有無を観察して、診療録に記載する。

### 5. 不適切な使用

#### 1) 末期患者への投与

末期患者に対しては、患者の自由意思を尊重し、単なる延命措置は控えるという考え方が容認されつつある。輸血療法といえども、その例外ではなく、患者の意思を尊重しない単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

### 6. 使用上の注意点

#### 1) 使用法

赤血球液を使用する場合には、輸血セットを使用する。なお、日本赤十字社から供給される赤血球液はすべて白血球除去製剤となっており、ベッドサイドでの白血球除去フィルターの使用は不要である。また、通常の輸血では加温の必要はないが、急速大量輸血、新生児交換輸血等の際には専用加温器（37℃）で加温する。

#### 2) 感染症の伝播

赤血球液の投与により、血液を介する感染症の伝播を伴うことがある。細菌混入による致命的な合併症に留意し、輸血の実施前にバッグ内の血液について色調の変化、溶血（黒色化）や凝血塊の有無、又はバッグの破損や開封による閉鎖系の破綻等の異常がないことを肉眼で確認する。特に低温で増殖するエルシニア菌（*Yersinia enterocolitica*）、セラチア菌などの細菌感染に留意してバッグ内とセグメント内の血液色調の差にも留意する。

#### 3) 鉄の過剰負荷

1単位（200mL由来）の赤血球液中には、約100mgの鉄が含まれている。人体から1日に排泄される鉄は1mgであることから、赤血球液の頻回投与は体内に鉄の沈着を来し、鉄過剰症を生じる。また、Hb1gはビリルビン40mgに代謝され、そのほぼ半量は血管外に速やかに拡散するが、肝障害のある患者では、投与後の遊離Hbの負荷が黄疸の原因となり得る。

#### 4) 輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) の予防対策

輸血後移植片対宿主病の発症を防止するために、原則として放射線を照射 (15~50Gy) した赤血球液を使用する<sup>4)</sup>。平成 10 年に日本赤十字社より放射線照射血液製剤が供給されるようになり、平成 12 年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後移植片対宿主病の確定症例の報告はない。なお、採血後 14 日保存した赤血球液の輸血によっても致死的な合併症である輸血後移植片対宿主病の発症例が報告されていることから、採血後の期間にかかわらず、原則として放射線を照射 (15~50Gy) した血液を使用する。また、現在ではすべての製剤が保存前白血球除去製剤となったが、保存前白血球除去のみによって輸血後移植片対宿主病が予防できるとは科学的に証明されていない。

#### 5) 高カリウム血症

赤血球液では、放射線照射の有無にかかわらず、保存に伴い上清中のカリウム濃度が上昇する場合がある。また、放射線照射後の赤血球液では、照射していない赤血球濃厚液よりも上清中のカリウム濃度が上昇する。そのため、急速輸血時、大量輸血時、腎不全患者あるいは低出生体重児などへの輸血時には高カリウム血症に注意する。

#### 6) 溶血性副作用

ABO 血液型の取り違いにより、致命的な溶血性の副作用を来すことがある。投与直前には、患者氏名 (同姓同名患者では ID 番号や生年月日など)・血液型・その他の事項についての照合を、必ずバッグごとに細心の注意を払った上で実施する (輸血療法の実施に関する指針を参照)。

#### 7) 非溶血性副作用

発熱反応、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応を繰り返し起こす場合は、洗浄赤血球製剤が適応となる場合がある。

#### 8) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験

原則として、ABO 同型の赤血球製剤を使用するが、緊急の場合には異型適合血の使用も考慮する (輸血療法の実施に関する指針を参照)。また、Rh 陽性患者に Rh 陰性赤血球製剤を使用しても抗原抗体反応をおこさないので投与することは医学的には問題ない。

#### 9) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球液

CMV 抗体陰性の妊婦、あるいは極低出生体重児に赤血球輸血をする場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液を使用することが望ましい。造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液を使用する。なお、現在、保存前白血球除去赤血球液が供給されており、CMV にも有用とされている (小児輸血の項を参照する)。

## II-1 疾患別の自己血貯血の適応

### 1. 整形外科 (人工膝関節置換術、人工股関節置換術、脊椎側弯症手術など) 手術

- 人工関節置換術において、本邦では貯血式自己血輸血(2D)、欧米では術後回収式自己血輸血が推奨されてきた(1B)。ただし今後は止血対策の進歩により、有効とされない症例が増加する可能性がある (1B)。

術後にドレーンから回収する血液の自己血輸血は、ランダム化比較試験(RCT)のメタ解析<sup>31)32)</sup>においては同種血輸血回避効果ありと報告されてきた。しかし 2013 年以降の RCT<sup>33)35)</sup>において回避効果なしとの結果が出されている。これは近年の術式において、出血量が減少してきていることが関連していると考えられる<sup>33)34)</sup>。

欧米からは、術前自己血貯血が有効であるとする論文の報告は見られない。本邦では術前自

己血貯血が、多くの整形外科手術において行われているが、今後術式の工夫により輸血が不要となる症例が増加し、術前自己血貯血の適応を再考する必要性が生じると思われる。

## 2. 婦人科（子宮筋腫、子宮癌の手術など）手術

- 出血量が多い子宮筋腫手術において、術中回収式自己血輸血を推奨する (2C)。

本邦では、術前の自己血貯血も多く行われているが、エビデンスを示す論文に乏しい。婦人科手術領域において自己血輸血を検討した文献は少ないが、子宮筋腫手術において術中回収式自己血輸血が有用であるとした論文<sup>36)</sup>は、日本の単一施設での 37 例の前向き観察研究である。その中で術中回収式自己血輸血が有用であったと考えられる 500mL 以上の出血を認めた症例数は 13 例であり、それらの平均出血量は 842ml であった。

## 3. 産科手術

- 前置胎盤などの出血量の多い産科手術において、自己血輸血（貯血法、希釈法、回収法を含む）を推奨する。貯血式の場合は妊婦の体重にもよるが、1回の貯血量を 200～400ml を推奨する (1B)。

自己血貯血しても廃棄になる例も多いが、疾患を選択することにより廃棄率が改善する可能性がある。前置胎盤の症例が自己血輸血の実施率は高い<sup>37)-39)</sup>。自己血輸血により、出血量が多くても同種血輸血を回避することが可能となった。自己血貯血時の妊婦の迷走神経反射の発生率は高いので、1回の貯血量は体重に応じて貯血量を決定するのが良いと思われる。

## 4. 心臓血管外科（開心術など）

- 心臓血管外科（開心術など）手術において、自己血輸血（回収法あるいは回収法と貯血法や希釈法との併用）を推奨する (1A)。

心臓血管外科（開心術など）手術の自己血輸血による同種血輸血の減少効果は、自己血回収装置を用いた回収法、あるいは回収法と貯血法や希釈法との組み合わせでみられている<sup>40)-43)</sup>。これらの自己血輸血と同種血輸血の間で、輸血後の臓器障害や炎症などの有害事象の頻度に差は認められない。同種血輸血の削減や回避は、頻度は少ないものの輸血後感染症や不規則抗体の発症リスクの減少あるいは回避に繋がる。

## 5. 大腸切除や肝切除など出血を伴う外科手術

- 大腸切除や肝切除などある程度の出血を伴う外科手術において、自己血輸血(貯血法、回収法、希釈法を含む)は同種血輸血の減量や回避に寄与する (2C)。

大腸がん<sup>44)</sup>、食道がん<sup>45)</sup>、肝臓がん<sup>44)46)</sup>、頭頸部がん<sup>44)47)</sup>などの手術において、自己血輸血(貯血法、回収法、希釈法を含む)と同種血輸血の間で有害事象の頻度に差は認められない。しかし、同種血輸血の削減や回避は、頻度は少ないが認められ、さらに輸血後感染症や不規則抗体の発症のリスクの減少にも繋がる。

## 文献

- 1) 福井次矢 山口直人:「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」 医学書院 2014.
- 2) 「難治性貧血の診療ガイド」編集委員会: 難治性貧血の診療ガイド～特発性造血障害の病態・診断・治療の最新動向. 南江堂 2011.
- 3) Simon TL, Alverson DC, AuBuchon J, et al: Practice parameter for the use of red blood cell

transfusions: Developed by the Red Blood Cell Administration Practice Guideline Development Task Force of the College of American Pathologists Arch Pathol Lab Med, 122: 130-138, 1998.

- 4) Murphy MF, Wallington TB, Kelsey P, et al: Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. *Brit J Haematol*, 113: 24-31, 2001.
- 5) 研究代表者：小澤敬也、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究（平成 20 年度）輸血後鉄過剰症の診療ガイド, 2008.
- 6) Jang JH, Harada H, Shibayama H, et al: A randomized controlled trial comparing darbepoetin alfa doses in red blood cell transfusion-dependent patients with low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes. *Int J Hematol*, 102:401-412, 2015.
- 7) Luan H, Ye F, Wu L, et al: Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of lung cancer: a systematic review and a meta-analysis. *Database of Abstracts of Reviews of Effects*, 34: 2014.
- 8) Acheson AG, Brookes MJ, Spahn DR: Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surg*, 256: 235-244, 2012.
- 9) Kneuert PJ, Patel SH, Chu CK, et al: Effects of perioperative red blood cell transfusion on disease recurrence and survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma. *Annals Surgical Oncol*, 18: 1327-1334, 2011.
- 10) Dresner SM, Lamb PJ, Shenfine J, et al: Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma. *Eur Surg Oncol*, 26: 492-497, 2000.
- 11) Chau JK, Harris JR, Seikaly HR: Transfusion as a predictor of recurrence and survival in head and neck cancer surgery patients. *J Otolaryngology*, 39: 516-522, 2010.
- 12) Warner LL, Dowdy SC, Martin JR, et al: The impact of perioperative packed red blood cell transfusion on survival in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 23: 1612-1619, 2013.
- 13) Lightdale JR, Randolph AG, Tran CM, et al: Impact of a conservative red blood cell transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 18: 813-817, 2012.
- 14) Robitaille N, Lacroix J, Alexandrov L, et al: Excess of veno-occlusive disease in a randomized clinical trial on a higher trigger for red blood cell transfusion after bone marrow transplantation: A Canadian blood and marrow transplant group trial. *Biol Blood Marrow Transplant*, 19: 468-473, 2013.
- 15) 日本輸血・細胞治療学会 赤血球型検査（赤血球系検査）ガイドライン改訂 1 版  
[http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/](http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/GuideLine3.pdf)

GuideLine3.pdf

- 16) Ness PM : How do I encourage clinicians to transfuse mismatched blood to patients with

autoimmune hemolytic anemia in urgent situations? *Transfusion*, 46: 1859-1862, 2006.

- 17) Shimamoto K, Higuchi T, Mori H, et al: Safety and efficacy of red blood cell transfusion to patients with warm-type autoimmune hemolytic anemia: Clinical studies at Showa university fujigaoka hospital: *Showa Univ J Med Sci*, 16 : 339-347, 2004.
- 18) Rohde JM, Dimcheff DE, Blumberg N, et al: Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis (Structured abstract) *JAMA*, 311: 1317-1326, 2014.
- 19) Carson JL: Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion, *The Cochrane database of systematic reviews*, 10: 1-61, 2012.
- 20) Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al: Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*, 368: 11-21, 2013.
- 21) Holst LB, Petersen MW, Haase N, et al: Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ*, 350:h1354, 2015.
- 22) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med*, 340: 409-417, 1999.
- 23) Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al: Liberal or Restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med*, 365: 2453-2462, 2011.
- 24) Hebert PC, Yetisir E, Martin C, et al: Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular disease? *Crit Care Med*, 29: 227-234, 2001
- 25) Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al: Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*, 165: 964-971, 2013
- 26) 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. *日本透析医学会雑誌*, 49: 89-158, 2016.
- 27) Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*, 304: 1559-1567, 2010.
- 28) Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, et al: Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery, *N Engl J Med*, 372: 997-1008, 2015.
- 29) Gast-Bakker DH, Wilde RB, Hazekamp MG, et al: Safety and effects of two red blood cell transfusion strategies in pediatric cardiac surgery patients: a randomized controlled trial. *Int Care Med*, 39: 2011-2019, 2013.
- 30) Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al: Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*, 371: 1381-1391, 2014.
- 31) Markar SR, Jones GG, Karthikesalingam A, et al: Transfusion drains versus suction drains in total knee replacement: meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 20: 1766-1772, 2012.

- 32) Haien Z, Yong J, Baoan M, et al: Post-operative auto- transfusion in total hip or knee arthroplasty: a meta- analysis of randomized controlled trials. PLoS ONE, 8: 1-9, 2013.
- 33) S0-Osman C, Nelissen RGHH, Gemert AWMMK, et al: Patient blood management in elective total hip-and knee-replacement surgery(Part 1). Anesthesiology, 120: 839-851, 2014.
- 34) S0-Osman C, Nelissen RGHH, Gemert AWMMK, et al: Patient blood management in elective total hip-and knee-replacement surgery(Part 2). Anesthesiology, 120: 852-860, 2014.
- 35) Cip J, Widemschek M, Benesch T, et al: Does single use of an autologous transfusion system in TKA reduce the need for allogeneic blood? Clin Orthop Relat Res, 471: 1319-1325, 2013.
- 36) Yamada T, Yamashita Y, Terai Y, et al: Intraoperative blood salvage in abdominal uterine myomectomy. Int J Gynecol & Obstet, 56:141-145, 1997.
- 37) Watanabe N, Suzuki T, Ogawa K, et al: Five-year study assessing the feasibility and safety of autologous blood transfusion in pregnant Japanese women. J Obstet Gynaecol Res, 37: 1773-1777, 2011.
- 38) Yamamoto Y, Yamashita T, Tsuno NH, et al: Safety and efficacy of preoperative autologous blood donation for high-risk pregnant women: Experience of a large university hospital in Japan. J Obstet Gynaecol Res, 40: 1308-1316, 2014.
- 39) 川口龍二、中村春樹、岩井加奈、他：産科領域における貯血式自己血輸血の現状とその問題点. Jpn J Obstet Gynaecol Neonatal Hematol, 24: 14-15, 2014.
- 40) Niranjana G, Asimakopoulos G, Karagounis A, et al: Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on- versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. Eur J Cardio-thoracic Surg, 30: 271-277, 2006.
- 41) Wong JC, Torella F, Haynes SL, et al: Autologous versus allogeneic transfusion in aortic surgery: a multicenter randomized clinical trial. Annals Surg, 235: 145-51, 2002.
- 42) Rubens FD, Boodhwani M, Mesana T, et al: The cardiotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. Circulation, 116: I89-197, 2007.
- 43) Weltert L, Nardella S, Rondinelli MB, et al: Reduction of allogeneic red blood cell usage during cardiac surgery by an integrated intra- and postoperative blood salvage strategy: results of a randomized comparison. Transfusion, 53: 790-797, 2013.
- 44) Waters JH, Yazer M, Chen YF, et al: Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. Transfusion, 52: 2167-2173, 2012.
- 45) Kinoshita Y, Udagawa H, Tsutsumi K, et al: Usefulness of autologous blood transfusion for avoiding allogeneic transfusion and infectious complications after esophageal cancer resection. Surgery, 127: 185-192, 2000.
- 46) Park JO, Gonen M, D'Angelica MI, et al: Autologous versus allogeneic transfusions: no difference in perioperative outcome after partial hepatectomy. Autologous transfusion on

hepatectomy outcome. J Gastrointestinal Surg, 11: 1286-1293, 2007.

- 47) 大谷恵子、重見英男、須小 毅他：頭頸部癌待機手術症例への自己血輸血の適応. 耳鼻と臨床, 45: 113-116, 1999.

旧指針

- 1) American College of Surgeons:Advanced Trauma Life Support Course Manual. American College of Surgeons 1997;103-112
- 2) American Society of Anesthesiologists Task Force:Practice guideline for blood component therapy. Anesthesiology 1996;84:732-742
- 3) Lundsgaard-Hansen P, et al:Component therapy of surgical hemorrhage:Red cell concentrates, colloids and crystalloids.Bibl Haematol 1980;46:147-169
- 4) 日本輸血学会「輸血後GVHD対策小委員会」報告：輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドラインIV. 日本輸血学会会告VII, 日輸血会誌 1999; 45: 47-54

### Ⅲ 血小板濃厚液の適正使用

#### 1. 目的

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り（治療的投与）、又は出血を防止すること（予防的投与）を目的とする。

#### 2. 使用におけるトリガー値

血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度及び合併症の有無により決定することを基本とする。特に、血小板数の減少は重要ではあるが、そのみから安易に一律に決定すべきではない。出血ないし出血傾向が血小板数の減少又は機能異常によるものではない場合（特に血管損傷）には、血小板輸血の適応とはならない。なお、本指針に示された血小板数の設定はあくまでも目安であって、すべての症例に合致するものではないことに留意すべきである。

血小板輸血を行う場合には、必ず事前に血小板数を測定する。なお、出血傾向の原因は、単に血小板数の減少のみではないことから、必要に応じて凝固・線溶系の検査などを行う。

##### 1) 活動性出血

- 活動性出血を認める場合、血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以上の維持を目標に血小板輸血を行う (2D)
- 外傷性頭蓋内出血の場合、血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  以上の維持を目標に血小板輸血を行う (2D)。

学会ガイドラインでは、血小板減少患者に比較的重篤な (WHO 出血グレード 2 以上に相当) 活動性出血がみられる場合を対象とし、消化管出血、脳出血、大量出血などの病態と血小板輸血トリガー値に関する研究報告を検討した。

血小板減少患者の非静脈瘤性上部消化管出血に対する血小板輸血トリガー値を検討した SR(Razzaghi and Barkun 2012)によれば、血小板輸血トリガー値の設定に役立つ高いエビデンスを有する研究報告が存在しないことが示された。ただし、専門家のコンセンサス (consensus recommendation) として、血小板輸血トリガー値 5 万/ $\mu\text{L}$  が提案されている (2D 相当)。

英国のガイドライン(2003)は、活動性出血患者では血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以上の維持を推奨している。同ガイドラインはさらに、多発外傷、脳外傷、大量出血の場合、血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  以上の維持を推奨している(British Committee for Standards in, *et al* 2006, 2003)。SR(Spahn, *et al* 2013)では、過去の報告を根拠に、外傷性出血における血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以上の維持、出血持続または外傷性脳出血における血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  以上の維持を推奨している。血小板減少患者の脳出血に関する論文において、トリガー値に関する検討はみられなかった。

活動性出血時は、止血処理がないまま血小板輸血だけでは止血できないため、出血部位の止血を最優先すべきである。なお、大量出血・大量輸血を必要とする場合の血小板輸血については、**輸血・細胞治療学会**の大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインも参照すること。

##### 2) 血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血

- 中心静脈カテーテル挿入：中心静脈カテーテル挿入前の血小板数 2 万/ $\mu\text{L}$  未満の場合、挿入前に血小板数 2 万/ $\mu\text{L}$  以上を目指し血小板輸血を行う (2D)。
- 腰椎穿刺：腰椎穿刺前の血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以下の場合、穿刺前に血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  超を目指し血小板輸血を行う (2D)。
- 外科手術：外科手術前血小板輸血トリガー値を 5 万/ $\mu\text{L}$  とし、止血が確認されるま



で血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  を維持する (2D)。

血小板減少を伴う患者では、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。その際、血小板数の減少を来す基礎疾患があれば、術前にその治療を行う。

中心静脈カテーテル挿入前の血小板数 2 万/ $\mu\text{L}$  以上 5 万/ $\mu\text{L}$  未満の場合、出血傾向や患者の状態など、血小板輸血の適応は総合的に判断する。血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以上あれば、通常血小板輸血は必要ない。ただし、最も参考にした報告(Zeidler, *et al* 2011)において、急性前骨髄球性白血病が除外されていることに注意する。急性前骨髄球性白血病や凝固異常など著明な出血傾向を有する患者において、安全に中心静脈カテーテルが挿入可能と考えられる血小板数は不明である。

血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以下は外傷性穿刺・血性穿刺の有意なリスク因子と考えられ、血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  以下の場合、穿刺前に血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  超を目指し血小板輸血を行うことを提案する (2D)。ただし、実際の腰椎穿刺における血小板数の影響を検討した報告は少ない。小児血液がん 54 例、治療的腰椎穿刺 738 回の検討において、血小板数 3.1 万-5 万/ $\mu\text{L}$  群 (27 回) の重大合併症は皆無で、外傷性・血性穿刺のリスクは血小板数 >5 万/ $\mu\text{L}$  群 (711 回) と同等と報告 (Ruell, *et al* 2007) されている。逆に、凝固異常や出血傾向、病態が不安定の場合、腰椎穿刺後の出血リスクが高まる可能性は否定できない。したがって、血小板輸血の適応に関しては、出血傾向を含め患者毎に評価し判断する。なお、硬膜外麻酔など治療的腰椎麻酔における血小板輸血の適応に関するエビデンスは限定的である。

外科手術：術中血小板数と主要術後アウトカムとの関連を直接検討した報告はみられなかった。そこで専門家の意見として、外科手術前血小板輸血トリガー値を 5 万/ $\mu\text{L}$  とし、止血が確認されるまで血小板数 5 万/ $\mu\text{L}$  の維持を弱い推奨度で提案する。ただし、脳脊髄手術（白内障に対するレンズ交換術、網膜手術などの局所眼手術は除く）や、冠動脈・心血管バイパス術、人工心肺を使用する心大血管手術、広範な癒着剥離を要する手術、出血傾向を伴う慢性腎臓病や肝疾患を有する場合など、出血リスクが高いと考えられる手術を除く。これらへのエビデンスは著しく不足している。旧指針では、人工心肺使用手術時の周術期管理として、術中・術後を通して血小板数が 3 万/ $\mu\text{L}$  未満に低下している場合には、血小板輸血の適応であるとしていた。また、人工心肺離脱後の硫酸プロタミン投与後に血算及び凝固能を適宜検査、判断しながら、必要に応じて 5 万/ $\mu\text{L}$  程度を目処に血小板輸血開始を考慮するともしている。

旧指針ではまた複雑な心大血管手術で長時間 (3 時間以上) の人工心肺使用例、再手術などで広範な癒着剥離を要する例、及び慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例の中には、人工心肺使用後に血小板減少あるいは機能異常によると考えられる止血困難な出血 (oozing など) をみることがあり、凝固因子の欠乏を伴わず、このような病態を呈する場合には、血小板数が 5 万/ $\mu\text{L}$  ~ 10 万/ $\mu\text{L}$  になるように血小板輸血を行うこととしていた。しかしながら現時点では積極的に推奨する根拠は乏しい。

参考データとして、術前血小板数 10 万/ $\mu\text{L}$  未満成人非心臓手術 870 例の propensity 解析において、術前血小板輸血 (71 例) は周術期の赤血球輸血量を減らさず、逆に ICU 入室日数・入院日数を増やすことが示された (Warner, *et al* 2016)。

旧指針では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としていたが、経験的に、圧迫止血が可能な骨髄検査 (生検を含む) 時は通常予防的血小板輸血は不要である。また抜歯時も予防的血小板輸血は不要だが、1 万/ $\mu\text{L}$  以上を目安に血小板輸血を行ってもよいかもしれない。一方血小板減少が消化管内視鏡検査、気管支鏡検査、針生検に及ぼすアウトカムを検討した報告はほとんどみられていない。

### 3) 大量出血・輸血時

急速失血により 24 時間以内に循環血液量相当量、特に 2 倍量以上の大量輸血が行われると、血液の希釈により血小板数の減少や機能異常のために、細血管性の出血を来すことがある。止血困難な出血症状とともに血小板減少を認める場合には、血小板輸血の適応となる。詳細は大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインを参照のこと。

#### 4) 播種性血管内凝固 (Disseminated Intravascular Coagulation;DIC)

出血傾向の強く現れる可能性のある DIC (基礎疾患が白血病, 癌, 産科的疾患, 重症感染症など) で, 血小板数が急速に 5 万/ $\mu\text{L}$  未満へと低下し, 出血症状を認める場合には, 旧指針では血小板輸血の適応とした。しかしながら, 学会ガイドラインでは DIC における血小板輸血については検索によってほとんどエビデンスを示す文献を発見できなかった。これは DIC において補充療法である血小板輸血がスタンダードな治療として行われてきたことと関連するのかもしれない。従って本項については主に DIC の治療指針を参照すべきだと思われる。その際, DIC の他の治療とともに, 必要に応じて新鮮凍結血漿も併用される。なお, 血栓による臓器症状が強く現れる DIC では, 血小板輸血には慎重であるべきであるとされている(論文)。出血症状のない慢性DICについては, 血小板輸血の適応はないとされている。

#### 5) がん・造血器悪性腫瘍、自家・同種造血幹細胞移植

- がん・造血器悪性腫瘍 (急性前骨髄球性白血病を除く) の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値は 1 万/ $\mu\text{L}$  とする (2C)。ただし、患者の状態や医療環境に即し臨機応変に対応する (2D)。
- がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血は予防的に行う (2C)。

##### a) がん・造血器悪性腫瘍 (急性前骨髄球性白血病を除く) の化学療法

成人急性白血病 (急性前骨髄球性白血病を除く) 患者に対する寛解導入化学療法後の血小板輸血トリガー値「1 万/ $\mu\text{L}$  vs. 2 万/ $\mu\text{L}$ 」を比較した 2 RCT(Heckman, *et al* 1997, Rebulla, *et al* 1997) では, 1 万/ $\mu\text{L}$  群において血小板輸血量は有意に減少したが, 全出血率、重大出血率、出血死亡率、赤血球輸血必要量に有意な差はみられなかった。施設別に血小板輸血トリガー値 1 万/ $\mu\text{L}$  と 2 万/ $\mu\text{L}$  で振り分けた施設ランダム化臨床試験(Wandt, *et al* 1998)においても, 同様の結果がえられた。国内の後方視研究(岡智子, *et al* 2009)において, 寛解導入療法時の血小板輸血トリガー値を 2 万/ $\mu\text{L}$  から 1-2 万/ $\mu\text{L}$  としても, 出血リスクは高まることなく, 血小板輸血量は減少した。SR (システマティックレビュー) (Kumar, *et al* 2015)の結果も, これらに合致している。

ただし, (1) 血小板輸血トリガー値 1 万/ $\mu\text{L}$  と 2-3 万/ $\mu\text{L}$  を比較した SR のメタ解析(Estcourt, *et al* 2012a)において, 出血死亡率に関する前者の相対危険度 2.67、95%信頼域が 0.11-64.91 と、重大アウトカムのエビデンスが弱いこと、(2) 国内のエビデンスが著しく不足していることを考慮し、推奨度は 2C にとどめた。

##### b) 自家造血細胞移植患者

自家造血細胞移植患者において, SR(Estcourt, *et al* 2012a)では, 自家造血細胞移植患者の出血リスクは, 寛解導入療法中の白血病患者や同種造血細胞移植患者より低いと報告されている (相対危険度 0.73、95%信頼域 0.65-0.82)。したがって, 自己造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値を, 寛解導入療法中の白血病患者より高くする合理的理由はなく, 自己造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値も 1 万/ $\mu\text{L}$  を提案する。

##### c) 同種造血細胞移植患者

同種造血細胞移植患者では, 血小板輸血トリガー値 1 万/ $\mu\text{L}$  (79 例) と 3 万/ $\mu\text{L}$  (87 例) を比較した RCT が一つ(Diedrich, *et al* 2005)あり, 移植後転帰, 全出血率, 重大出血率, 赤血球輸血量に有意差はなかった。出血死亡はどちらにもみられなかった。前者で血小板輸血総数は有意に減少した。二つの SR(Estcourt, *et al* 2012a, Kumar, *et al* 2015)において, 出血リスクの観点から, 寛解導入療法中の白血病患者と同種造血幹細胞移植患者は同等と考えられている。以上から, 同種造血細胞移植においても血小板輸血トリガー値 1 万/ $\mu\text{L}$  を提案する。

ただし, 骨髄移植後 100 日以内に出血リスクが有意に高まることを後方視的に示した報告 (Friedmann, *et al* 2002)があり, 実際に, 同種移植では血小板輸血トリガー値を高めに設定する

症例が化学療法後より多いと報告されている(Rioux-Masse, *et al* 2013)。同種移植の場合、臓器障害や感染症、発熱など合併症が多く、経験的に血小板輸血トリガー値が高めに設定されやすい。いずれにせよ、同種移植患者における血小板数のトリガー値は、患者状態や医療環境を特に慎重に考慮し、総合的に判断すべきである。

#### d) 予防的血小板輸血

根拠となった報告の多くが欧米を中心に海外で実施されているため、国内と海外の血小板輸血環境の違いに十分留意する。具体的には、(1) 国内の血小板輸血製剤発注は多くが予約制で製剤発注日の製剤入手が保証されないこと、(2) 連休が多く、一定の間隔で血小板数を測定することがしばしば困難になること、(3) 遠隔地でも一定の血小板輸血需要があることなども考慮する必要がある。したがって、血小板数が目標血小板数を下回ってから始めて血小板輸血製剤を発注し、同日に血小板輸血を行う血小板輸血トリガー値の考えにこだわらず、血小板数の推移などからトリガー値を下回る日を予測した血小板輸血製剤の予約発注も許容される。

実臨床では、血小板数以外にも出血を誘発する因子が存在する。臨床病態（尿毒症、低アルブミン血症、最近の出血イベント、最近の骨髄移植）は WHO 出血グレード 2 以上の出血リスクを有意に高めたが、血小板減少は有意な相関を示さなかった(Friedmann, *et al* 2002)。トリガー値 1 万/ $\mu\text{L}$  の予防的輸血を、小出血後の治療的輸血と比較した 2 つの RCT (Stanworth, *et al* 2013, Wandt, *et al* 2012)において、致死性出血率に有意差はなかったが、後者で WHO グレード 2 以上出血率の増加が示された。これらの報告を重視し、血小板輸血は予防的にを行うことを提案する。

本指針では、「血小板数 1 万/ $\mu\text{L}$  以上は血小板輸血の適応外」の意味ではない。患者の状態や医療環境に即し臨機応変に対応すべきである(Friedmann, *et al* 2002, Liunbruno, *et al* 2009)。

なお学会ガイドライン作成委員の意見として、以下の場合、出血リスクの増加が否定できないため、血小板輸血トリガー値 2 万/ $\mu\text{L}$  が提案された：WHO 出血グレード 2 の現有または最近のエピソード(Callow, *et al* 2002, Friedmann, *et al* 2002, Webert, *et al* 2006)、凝固異常を伴う肝障害の合併、播種性血管内凝固症候群の合併(Kumar, *et al* 2015, Liunbruno, *et al* 2009)、臨床的に不安定な急性白血病(Liunbruno, *et al* 2009)、発熱（目安は舌下温 38°C以上）(Callow, *et al* 2002, Gmur, *et al* 1991, Webert, *et al* 2006)、活動性感染症（敗血症、発熱性好中球減少、肺炎、侵襲性アスペルギルス症など）(Callow, *et al* 2002, Liunbruno, *et al* 2009)、抗凝固療法中(Gmur, *et al* 1991, Liunbruno, *et al* 2009)、治療予定の膀胱がんまたは壊死性腫瘍(Liunbruno, *et al* 2009)、抗胸腺グロブリン治療中、アムホテリシン治療中(Liunbruno, *et al* 2009)、血小板数が急激に減少（目安は 3 日で 2 万/ $\mu\text{L}$  以上の低下）、白血球増加（目安は 7.5 万/ $\mu\text{L}$ ）(Liunbruno, *et al* 2009, Schiffer, *et al* 2001)、尿毒症(Friedmann, *et al* 2002)、低アルブミン血症(Friedmann, *et al* 2002)、その他血小板消費が高度に亢進する病態、血小板製剤入手に制限がある（連休前、遠隔地、震災後など）、中心静脈カテーテル挿入前、頭痛、意識障害、視野障害、神経症状。

また、以下の場合血小板輸血トリガー値 5 万/ $\mu\text{L}$  を提案する：WHO 出血グレード 3 の現有または最近のエピソード、髄注前。

#### e) 急性前骨髄球性白血病患者

治療前の急性前骨髄球性白血病は通常出血リスクが高い(Liunbruno, *et al* 2009, Schiffer, *et al* 2001)。学会ガイドライン作成委員の意見として、臨床病態を指標に血小板輸血トリガー値 2-5 万/ $\mu\text{L}$  を提案する。また臨床病態ごとで、血小板輸血トリガー値の目安について以下の通りとする：(1) 化学療法開始時・追加時・分化症候群合併時は 5 万/ $\mu\text{L}$ 、(2) これら以外で播種性血管内凝固症候群合併時は 3 万/ $\mu\text{L}$ 、(3) 病態が安定し出血傾向が改善していれば 1 万/ $\mu\text{L}$ （他の急性白血病と同じ）。ただし、エビデンスは著しく不足している。

#### f) 投与量

成人血液がんに対する 1 回の予防的血小板輸血量を検証した RCT（PLADO 試験）(Slichter, *et al* 2010)では、3 群比較において、WHO 出血グレード 2 以上出血率に有意差はなかった。1 回輸血血小板量の増加により血小板輸血回数は低下したが、総血小板輸血量は増加した。一方、カナダの RCT（SToP 試験）(Heddle, *et al* 2009)における 2 群比較において、WHO 出血グレー

ド2 出血率に有意差はなかったが、前者で WHO 出血グレード4 が有意に増加し、試験は途中で中止された。国内で検証されていないこと、国内の献血事情を鑑み、国内の臨床で汎用される 1 回 10 単位の血小板輸血は合理的であるとの参考意見にとどめ、1 回の血小板輸血単位数に関する指針は提示しない。

#### 6) 造血不全 (再生不良性貧血・骨髓異形成症候群)

- 造血不全における血小板輸血トリガー値は 5 千/ $\mu\text{L}$  とする (2D)。

これらの疾患では、血小板減少は慢性に経過することが多く、血小板数が 5 千/ $\mu\text{L}$  以上あって出血症状が皮下出血斑程度の軽微な場合には、血小板輸血の適応とはならない。血小板抗体の産生を考慮し、安易に血小板輸血を行うべきではない。

化学療法・造血幹細胞移植を受けない再生不良性貧血や骨髓異形成症候群など慢性造血不全患者の血小板輸血トリガー値を検討した研究は少ない。2,900 例を対象とした後方視観察研究 (Neukirchen, *et al* 2009) において、血小板の大小不同、巨核球の低形成、巨核球の成熟障害と同様に、血小板数 2 万/ $\mu\text{L}$  未満は独立した出血リスク因子であった。しかしながら、こうした出血リスク因子を有していた場合でも、血小板輸血ターゲット値を 5 千/ $\mu\text{L}$  より高めに設定することが、出血リスクの軽減や予後の改善をもたらすかは不明である。

学会ガイドライン作成委員の参考意見として、血小板消費亢進病態 (活動性出血、凝固異常、舌下温 38°C 以上の発熱など) が疑われる場合、血小板輸血トリガー値 1 万/ $\mu\text{L}$  を提案する。また抗胸腺グロブリン治療により血小板数が急激に減少することがあり、参考意見として抗胸腺グロブリン治療中に関しては、血小板輸血トリガー値 2 万/ $\mu\text{L}$  を提案する。

なお、これらの疾患では頻回・多量の血小板輸血を要する機会が多いことから、同種抗体の産生を予防する方策を必要とする。

#### 7) 特発性血小板減少性紫斑病

- 血小板輸血による血小板増加効果は限定的で、予防的血小板輸血の適応はない (2D)。

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura; ITP) は、通常は血小板輸血の対象とはならない。また、血小板輸血が死亡率・出血率を低下させるエビデンスはない。したがって、通常予防的血小板輸血の適応はない。

ITP で外科的処置を行う場合には、輸血による血小板数の増加は期待できないことが多く、まずステロイド剤あるいは静注用免疫グロブリン製剤の事前投与を行う。活動性出血や手術に際し血小板輸血は適応となるが、大量免疫グロブリン投与下での血小板輸血により十分な血小板数増加を得た報告があり (Spahr and Rodgers 2008)、原疾患治療下での使用を考慮する。特発性血小板減少性紫斑病に対する腹腔鏡下摘脾時の血小板輸血の要否については意見が分かれる (Chen, *et al* 2011, Keidar, *et al* 2005) ため、症例に応じた決定をする必要がある。

本疾患に対する血小板輸血が血栓症のリスクを高めるエビデンスはないため (Goel, *et al* 2015)、活動性出血や手術に際して主治医が必要と判断した場合には、効果が限定的であることを理解した上で躊躇せず使用して良い。

また、ITP の母親から生まれた新生児で重篤な血小板減少症をみる場合には、交換輸血のほか、ステロイド剤又は静注用免疫グロブリン製剤の投与とともに血小板輸血を必要とすることがある。

血小板特異抗原の母児間不適合による新生児同種免疫性血小板減少症 (Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia ; NAIT) で、重篤な血小板減少をみる場合には、血小板特異抗原同型の血小板輸血を行う。このような血小板濃厚液が入手し得ない場合には、母親由来の血小板の輸血が有効である。

輸血後紫斑病 (Posttransfusion Purpura; PTP) では、血小板輸血の適応はなく、血小板特異抗原同型の血小板輸血でも無効である。なお、血漿交換療法が有効との報告がある。

#### 8) 血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura; TTP) 及び溶血性尿

## 毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome;HUS)

- TTPでは、血小板輸血により症状の悪化をみることがあるので、予防的血小板輸血は避けるべきである (2C)。

活動性出血の現有や外科的処置時は禁忌ではないが、安全性が確認されていないため、血栓症の発症、増悪に注意しつつ慎重かつ最小限におこなうべきである。

血栓性血小板減少性紫斑病に対する血小板輸血が血栓症を誘発するか否かについては、多くの報告があり、未だ確定的な結論に至っていない。

2009年に発表されたSR(Swisher, *et al* 2009)では、血小板補充の有害性ははっきりしないと結論づけられている。一方、血栓性血小板減少性紫斑病の保険病名を有する 10,000 例の患者データベースを解析した全米網羅的後方視研究(Goel, *et al* 2015)では、血小板輸血が動脈血栓、急性心筋梗塞、致死率を上昇させると報告された。

血栓性血小板減少性紫斑病の治療として最も重要な血漿交換に際しての血小板輸血も肯定的な意見と否定的な意見がある。いずれにしても、血小板輸血は慎重かつ最小限にとどめる必要がある。旧指針では HUS に対しても予防的血小板輸血は避けるべきであるとしていた。

### 9) 血小板機能異常症

血小板機能異常症 (血小板無力症, 抗血小板療法など) での出血症状の程度は症例によって様々であり、また、血小板同種抗体産生の可能性もあることから、重篤な出血ないし止血困難な場合にのみ血小板輸血の適応となる。

### 10) ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin induced thrombocytopenia;HIT)

- ヘパリン起因性血小板減少症は疾患の特性上、出血をきたすことはほとんどないため、予防的血小板輸血は避けるべきである (2D)。

活動性の出血および出血リスクの高い手術に際しては考慮して良い。古典的には禁忌と位置付けるガイドラインが多いものの、その根拠は症例報告によるものが多く、血小板輸血が血栓症発症を増加させるかは結論に至っていない。米国におけるヘパリン起因性血小板減少症の保険病名を有する多数例のデータベース解析により、血小板輸血が動脈血栓と致死率を上昇させると報告されている(Goel, *et al* 2015)が、診断の確からしさや、血小板輸血と血栓症発症の時間関係が不明であることから、エビデンスとしては十分ではない。一方、血小板輸血が安全に施行できたという報告もあるが少数例であり、安全性を示すエビデンスにも乏しい。いずれにせよ血小板輸血は慎重かつ最小限にとどめる必要がある。

#### 11) 免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者

- 血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の補正血小板増加数 corrected count increment (CCI, 後述)が低値の場合、免疫性血小板輸血不応を疑う (2C)。
- 免疫性血小板輸血不応が疑われた場合、HLA 抗体の有無を調べる (2C)。
- HLA 抗体が陽性の場合、HLA 適合血小板製剤を用いる (1C)。
- HLA 適合血小板製剤を用いた場合、血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後、16 時間から 24 時間後の CCI を測定し、臨床的有効性を評価する (1C)。

#### a) 血小板の投与量と評価

血小板輸血不応は、血小板輸血の効果が十分得られない状態を指す。HLA 抗体や血小板特異抗原 (HPA) による免疫性血小板輸血不応と、それを除く非免疫性血小板輸血不応 (発熱, 感染症, DIC, 脾腫大など) がある。

血小板輸血不応の診断には、

「補正血小板増加数 (corrected count increment: CCI) [ $\mu\text{L}$ ]= (輸血後血小板数[ $\mu\text{L}$ ]-輸血前血小板数[ $\mu\text{L}$ ])  $\times$ 体表面積[ $\text{m}^2$ ]  $\div$ 輸血血小板数総数[ $\times 10^{11}$ ]

を用いる (分母の輸血血小板数総数[ $\times 10^{11}$ ]に留意)。

濃厚血小板製剤 10 単位輸血時の分母は「2」 (Daly, *et al* 1980, Davis, *et al* 1999, Friedberg, *et al* 1993, 厚生労働省 2012)。体表面積 ( $\text{m}^2$ ) は、身長<sup>0.725</sup>  $\times$  体重<sup>0.425</sup>  $\times$  71.8/10000 で算出できる (Du Bois and Du Bois 1989)。

通常輸血後 16 時間から 24 時間後の CCI が 4,500/ $\mu\text{L}$  未満なら血小板輸血不応と診断される (Hod and Schwartz 2008, Schiffer, *et al* 2001)。さらに血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI を測定し、CCI が 7,500/ $\mu\text{L}$  未満なら、免疫性血小板輸血不応を疑う (Daly, *et al* 1980, Hod and Schwartz 2008, Schiffer, *et al* 2001)。血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI 低値から免疫性血小板輸血不応が疑われた場合、HLA 抗体を調べ、陽性なら HLA 適合血小板製剤を用いる。HLA 適合血小板製剤は有用との観察研究報告 (Friedberg, *et al* 1993, Murphy 2014) があり、使用を提案する。

HLA 抗体陰性なら HPA 抗体検査を行うが、HPA 抗体が陽性の場合 HPA 適合血小板製剤の効果が期待できるとの少数例の観察研究報告 (Kekomäki, *et al* 2009, Kopko, *et al* 2015) を根拠として、使用を提案する。ただし、HPA 抗体は HLA 抗体と同時陽性になりやすく、HPA 抗体陽性が単独で血小板輸血不応の原因になりえるか、根拠は不足している (Murphy 2014)。

HLA (または HPA) 適合血小板製剤を用いた場合、血小板輸血の臨床効果を確認すべきである。血小板輸血終了後 10 分から 1 時間後の CCI 測定と、16 時間から 24 時間後の CCI 測定による臨床的有効性評価を提案する (Friedberg, *et al* 1993)。HLA (または HPA) 適合血小板輸血により CCI の改善がなければ、免疫性血小板輸血不応の影響は不確かで、非免疫性血小板輸血不応の関与を考慮すべきである。非免疫学的機序による血小板輸血不応状態では、原則として HLA 適合血小板輸血の適応はない。

HLA 適合血小板濃厚液の供給には特定の供血者に多大な負担を課すことから、その適応に当たっては適切かつ慎重な判断が必要である。HLA 適合血小板濃厚液が入手し得ない場合や無効の場合、あるいは非免疫学的機序による血小板輸血不応状態にあり、出血を認める場合には、通常血小板濃厚液を輸血して経過をみる。

### 3. 投与量

患者の血小板数、循環血液量、重症度などから、目的とする血小板数の上昇に必要なとされる投与量を決める。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。

予測血小板増加数( $\mu\text{L}$ )

$$= \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\text{mL}) \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

(2/3 は輸血された血小板が脾臓に捕捉されるための補正係数)

(循環血液量は 70mL/kg とする)

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 71kg) 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。

なお、一回投与量は、原則として上記計算式によるが、実務的には通常 10 単位が使用されている。体重 25kg 以下の小児では 10 単位を 3~4 時間かけて輸血する。

#### 4. 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上記の方法により評価する。

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。

#### 5. 不適切な使用

末期患者に対しては、患者の自由意思を尊重し、単なる延命処置は控えるという考え方が容認されつつある。輸血療法といえどもその例外ではなく、患者の意思を尊重しない単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

#### 6. 使用上の注意点

血小板濃厚液を使用する場合には、血小板輸血セットを使用することが望ましい。赤血球や血漿製剤の輸血に使用した輸血セットを引き続き血小板輸血に使用すべきではない。なお、血小板濃厚液はすべて保存前白血球除去製剤となっており、ベッドサイドでの白血球除去フィルターの使用は不要である。

#### 7. 感染症の伝播

血小板濃厚液はその機能を保つために室温（20～24℃）で水平振盪しながら保存されているために、細菌混入による致死的な合併症に留意して、輸血の実施前にバッグ内の血液についてスワーリングの有無、色調の変化、凝集塊の有無（黄色ブドウ球菌等の細菌混入により凝集塊が発生する場合がある）、又はバッグの破損や開封による閉鎖系の破綻等の異常がないことを肉眼で確認する。（なお、スワーリングとは、血小板製剤を蛍光灯等にかざしながらゆっくりと攪拌したとき、品質が確保された血小板濃厚液では渦巻き状のパターンがみられる現象のこと。pHの低下や低温保存等によりスワーリングが弱くなることがある）

#### 8. 輸血後移植片対宿主病（PT-GVHD）の予防対策

輸血後移植片対宿主病（PT-GVHD）の発症を防止するため、原則として放射線を照射（15～50Gy）した血小板濃厚液を使用する。

#### 9. サイトメガロウイルス（CMV）抗体陰性血小板濃厚液

CMV抗体陰性の妊婦、あるいは極低出生体重児に血小板輸血をする場合には、CMV抗体陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましい（VI 新生児・小児に対する輸血療法も参照）。造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者がCMV抗体陰性の場合には、CMV抗体陰性の血小板濃厚液を使用する。なお、現在、保存前白血球除去血小板濃厚液が供給されており、CMVにも有用とされている。

#### 10. ABO血液型・Rh型と交差適合試験

原則として、ABO血液型の同型の血小板濃厚液を使用する。現在供給されている血小板濃厚液は赤血球をほとんど含まないので、交差適合試験を省略してもよい。患者がRh陰性の場合には、Rh陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましく、特に妊娠可能な女性では推奨される。しかし、緊急の場合には、Rh陽性の血小板濃厚液を使用してもよい。この場合には、高力価抗Rh人免疫グロブリン（RHIG）を投与することにより、抗D抗体の産生を予防できる場合がある。通常の血小板輸血の効果がなく、抗HLA抗体が認められる場合には、HLA適合血小板濃厚液を使用する。

#### 11. ABO血液型不適合輸血

ABO血液型同型血小板濃厚液が入手困難な場合はABO血液型不適合の血小板濃厚液を使用する。この場合、血小板濃厚液中の抗A、抗B抗体による溶血の可能性に注意する。また、

患者の抗 A, 抗 B 抗体価が極めて高い場合には, ABO 血液型不適合血小板輸血では十分な効果が期待できないことがある。

なお, やむを得ず ABO 血液型不適合の血小板濃厚液を輸血する場合, 輸血しようとする製剤の抗体価が 128 倍以上の場合, または患者が低年齢の小児の場合には, 可能な限り洗浄血小板を考慮することが望ましい 7)。

## 12. 洗浄・置換血小板の適応及びその調製

以下の 1~3 の状態にある患者に対し, 血小板濃厚液の輸血による副作用を防止する目的で, 血小板を洗浄したのち, 患者に投与することが望ましい。

1. アナフィラキシーショック等の重篤な副作用が 1 度でも観察された場合。
2. 種々の薬剤の前投与の処置等で予防できない, 蕁麻疹, 発熱, 呼吸困難, 血圧低下等の副作用が 2 回以上観察された場合。
3. その他上記 11 の場合。

## 文献

- (1997) Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med*, **337**, 1861-1869.
- Berseus, O., Boman, K., Nessen, S.C. & Westerberg, L.A. (2013) Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion*, **53 Suppl 1**, 114S-123S.
- Bishop, J.F., Schiffer, C.A., Aisner, J., Matthews, J.P. & Wiernik, P.H. (1987) Surgery in acute leukemia: a review of 167 operations in thrombocytopenic patients. *Am J Hematol*, **26**, 147-155.
- British Committee for Standards in H., Stainsby, D., MacLennan, S., Thomas, D., Isaac, J. & Hamilton, P.J. (2006) Guidelines on the management of massive blood loss. *Br J Haematol*, **135**, 634-641.
- British Committee for Standards in Haematology, B.T.T.F. (2003) Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol*, **122**, 10-23.
- Brubaker, D.B., Marcus, C. & Holmes, E. (1998) Intravascular and total body platelet equilibrium in healthy volunteers and in thrombocytopenic patients transfused with single donor platelets. *Am J Hematol*, **58**, 165-176.
- Callow, C.R., Swindell, R., Randall, W. & Chopra, R. (2002) The frequency of bleeding complications in patients with haematological malignancy following the introduction of a stringent prophylactic platelet transfusion policy. *Br J Haematol*, **118**, 677-682.
- Chen, X., Peng, B., Cai, Y., Zhou, J., Wang, Y., Wu, Z. & Chen, S. (2011) Laparoscopic splenectomy for patients with immune thrombocytopenia and very low platelet count: is platelet transfusion necessary? *J Surg Res*, **170**, e225-232.
- Ciavarella, D., Reed, R.L., Counts, R.B., Baron, L., Pavlin, E., Heimbach, D.M. & Carrico, C.J. (1987) Clotting factor levels and the risk of diffuse microvascular bleeding in the massively transfused patient. *Br J Haematol*, **67**, 365-368.
- Counts, R.B., Haisch, C., Simon, T.L., Maxwell, N.G., Heimbach, D.M. & Carrico, C.J. (1979) Hemostasis in massively transfused trauma patients. *Ann Surg*, **190**, 91-99.
- Daly, P.A., Schiffer, C.A., Aisner, J. & Wiernik, P.H. (1980) Platelet transfusion therapy. One-hour posttransfusion increments are valuable in predicting the need for HLA-matched preparations. *JAMA*, **243**, 435-438.
- Davis, K.B., Slichter, S.J. & Corash, L. (1999) Corrected count increment and percent platelet recovery as measures of posttransfusion platelet response: problems and a solution. *Transfusion*, **39**, 586-592.
- Diedrich, B., Remberger, M., Shanwell, A., Svahn, B.M. & Ringden, O. (2005) A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of  $10 \times 10^9$  per L versus  $30 \times 10^9$  per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion*, **45**, 1064-1072.
- Du Bois, D. & Du Bois, E.F. (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*, **5**, 303-311; discussion 312-303.
- Duffy, S.M. & Coyle, T.E. (2013) Platelet transfusions and bleeding complications associated with plasma exchange catheter placement in patients with presumed thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apher*, **28**, 356-358.



- Estcourt, L., Stanworth, S., Doree, C., Hopewell, S., Murphy, M.F., Tinmouth, A. & Heddle, N. (2012a) Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*, **5**, CD004269.
- Estcourt, L.J., Birchall, J., Lowe, D., Grant-Casey, J., Rowley, M. & Murphy, M.F. (2012b) Platelet transfusions in haematology patients: are we using them appropriately? *Vox Sang*, **103**, 284-293.
- Estcourt, L.J., Heddle, N., Kaufman, R., McCullough, J., Murphy, M.F., Slichter, S., Wood, E.M., Stanworth, S.J. & Biomedical Excellence for Safer Transfusion, C. (2013) The challenges of measuring bleeding outcomes in clinical trials of platelet transfusions. *Transfusion*, **53**, 1531-1543.
- Friedberg, R.C., Donnelly, S.F., Boyd, J.C., Gray, L.S. & Mintz, P.D. (1993) Clinical and blood bank factors in the management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Blood*, **81**, 3428-3434.
- Friedmann, A.M., Sengul, H., Lehmann, H., Schwartz, C. & Goodman, S. (2002) Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev*, **16**, 34-45.
- Fujimoto, S., Watanabe, T., Sakamoto, A., Yukawa, K. & Morimoto, K. (1968) Studies on the Physical Surface Area of Japanese. *Nippon Eiseigaku Zasshi (Japanese Journal of Hygiene)*, **23**, 443-450.
- Gajjar, A., Harrison, P.L., Sandlund, J.T., Rivera, G.K., Ribeiro, R.C., Rubnitz, J.E., Razzouk, B., Relling, M.V., Evans, W.E., Boyett, J.M. & Pui, C.H. (2000) Traumatic lumbar puncture at diagnosis adversely affects outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, **96**, 3381-3384.
- Gmur, J., Burger, J., Schanz, U., Fehr, J. & Schaffner, A. (1991) Safety of stringent prophylactic platelet transfusion policy for patients with acute leukaemia. *Lancet*, **338**, 1223-1226.
- Goel, R., Ness, P.M., Takemoto, C.M., Krishnamurti, L., King, K.E. & Tobian, A.A. (2015) Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality. *Blood*, **125**, 1470-1476.
- Han, T., Stutzman, L., Cohen, E. & Kim, U. (1966) Effect of platelet transfusion on hemorrhage in patients with acute leukemia. An autopsy study. *Cancer*, **19**, 1937-1942.
- Heckman, K.D., Weiner, G.J., Davis, C.S., Strauss, R.G., Jones, M.P. & Burns, C.P. (1997) Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. *J Clin Oncol*, **15**, 1143-1149.
- Heddle, N.M., Cook, R.J., Tinmouth, A., Kouroukis, C.T., Hervig, T., Klapper, E., Brandwein, J.M., Szczepiorkowski, Z.M., AuBuchon, J.P., Barty, R.L., Lee, K.A. & Collaborative, S.T.S.I.o.t.B. (2009) A randomized controlled trial comparing standard- and low-dose strategies for transfusion of platelets (SToP) to patients with thrombocytopenia. *Blood*, **113**, 1564-1573.
- Hod, E. & Schwartz, J. (2008) Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol*, **142**, 348-360.
- Hopkins, C.K. & Goldfinger, D. (2008) Platelet transfusions in heparin-induced thrombocytopenia: a report of four cases and review of the literature. *Transfusion*, **48**, 2128-2132.
- Howard, S.C., Gajjar, A., Ribeiro, R.C., Rivera, G.K., Rubnitz, J.E., Sandlund, J.T., Harrison, P.L., de Armendi, A., Dahl, G.V. & Pui, C.H. (2000) Safety of lumbar puncture for children with acute lymphoblastic leukemia and thrombocytopenia. *JAMA*, **284**, 2222-2224.
- Howard, S.C., Gajjar, A.J., Cheng, C., Kritchevsky, S.B., Somes, G.W., Harrison, P.L., Ribeiro, R.C., Rivera, G.K., Rubnitz, J.E., Sandlund, J.T., de Armendi, A.J., Razzouk, B.I. & Pui, C.H. (2002) Risk factors for traumatic and bloody lumbar puncture in children with acute lymphoblastic leukemia. *JAMA*, **288**, 2001-2007.
- Johansson, P.I., Stensballe, J., Rosenberg, I., Hilslov, T.L., Jorgensen, L. & Secher, N.H. (2007) Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion*, **47**, 593-598.
- Josephson, C.D., Castillejo, M.I., Grima, K. & Hillyer, C.D. (2010) ABO-mismatched platelet transfusions: strategies to mitigate patient exposure to naturally occurring hemolytic antibodies. *Transfus Apher Sci*, **42**, 83-88.
- Kaufman, R.M., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A.T., Capocelli, K.E., Cipolle, M.D., Cohn, C.S., Fung, M.K., Grossman, B.J., Mintz, P.D., O'Malley, B.A., Sesok-Pizzini, D.A., Shander, A., Stack, G.E., Webert, K.E., Weinstein, R., Welch, B.G., Whitman, G.J., Wong, E.C., Tobian, A.A. & Aabb (2015) Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*, **162**, 205-213.
- Keidar, A., Feldman, M. & Szold, A. (2005) Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol*, **80**, 95-100.
- Kekomäki, S., Volin, L., Koistinen, P., Koivunen, E., Koskimies, S., Ruutu, T., Timonen, T. & Kekomäki, R. (2009) Successful treatment of platelet transfusion refractoriness: the use of platelet transfusions matched for both human leucocyte antigens (HLA) and human platelet alloantigens (HPA) in alloimmunized patients with leukaemia. *European Journal of Haematology*, **60**, 112-118.

- Kerkhoffs, J.L., Eikenboom, J.C., van de Watering, L.M., van Wordragen-Vlaswinkel, R.J., Wijermans, P.W. & Brand, A. (2008) The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion*, **48**, 1959-1965.
- Kopko, P.M., Warner, P., Kresie, L. & Pancoska, C. (2015) Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. *Transfusion*, **55**, 235-244.
- Kumar, A., Mhaskar, R., Grossman, B.J., Kaufman, R.M., Tobian, A.A., Kleinman, S., Gernsheimer, T., Tinmouth, A.T., Djulbegovic, B. & Panel, A.P.T.G. (2015) Platelet transfusion: a systematic review of the clinical evidence. *Transfusion*, **55**, 1116-1127; quiz 1115.
- Liumbruno, G., Bennardello, F., Lattanzio, A., Piccoli, P., Rossetti, G., Italian Society of Transfusion, M. & Immunohaematology Work, G. (2009) Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus*, **7**, 132-150.
- Miller, A.B., Hoogstraten, B., Staquet, M. & Winkler, A. (1981) Reporting results of cancer treatment. *Cancer*, **47**, 207-214.
- Murphy, M.F. (2014) Managing the platelet refractory patient. *ISBT Science Series*, **9**, 234-238.
- Nahirniak, S., Slichter, S.J., Tanael, S., Rebullia, P., Pavenski, K., Vassallo, R., Fung, M., Duquesnoy, R., Saw, C.L., Stanworth, S., Tinmouth, A., Hume, H., Ponnampalam, A., Moltzan, C., Berry, B., Shehata, N. & International Collaboration for Transfusion Medicine, G. (2015) Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev*, **29**, 3-13.
- Neukirchen, J., Blum, S., Kuendgen, A., Strupp, C., Aivado, M., Haas, R., Aul, C., Gattermann, N. & Germing, U. (2009) Platelet counts and haemorrhagic diathesis in patients with myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*, **83**, 477-482.
- Otrock, Z.K., Liu, C. & Grossman, B.J. (2015) Platelet transfusion in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sang*, **109**, 168-172.
- Palo, R., Capraro, L., Hanhela, R., Koivuranta, M., Nikkinen, L., Salmenpera, M., Salonen, I., Sjoval, S., Tienhaara, A., Vahamurto, M. & Maki, T. (2010) Platelet transfusions in adult patients with particular reference to patients undergoing surgery. *Transfus Med*, **20**, 30-37.
- Ray, C.E., Jr. & Shenoy, S.S. (1997) Patients with thrombocytopenia: outcome of radiologic placement of central venous access devices. *Radiology*, **204**, 97-99.
- Razzaghi, A. & Barkun, A.N. (2012) Platelet transfusion threshold in patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*, **46**, 482-486.
- Rebullia, P., Finazzi, G., Marangoni, F., Avvisati, G., Gugliotta, L., Tognoni, G., Barbui, T., Mandelli, F. & Sirchia, G. (1997) The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med*, **337**, 1870-1875.
- Refaai, M.A., Chuang, C., Menegus, M., Blumberg, N. & Francis, C.W. (2010) Outcomes after platelet transfusion in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*, **8**, 1419-1421.
- Rioux-Masse, B., Laroche, V., Bowman, R.J., Lindgren, B.R., Cohn, C.S., Pulkrabek, S.M. & McCullough, J. (2013) The influence of bleeding on trigger changes for platelet transfusion in patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Transfusion*, **53**, 306-314.
- Riviere, E., Saint-Leger, M., James, C., Delmas, Y., Clouzeau, B., Bui, N., Vital, A., Coppo, P., Gruson, D. & Boyer, A. (2015) Platelet transfusion and catheter insertion for plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura and a low platelet count. *Transfusion*, **55**, 1798-1802.
- Ruell, J., Karuvattil, R., Wynn, R. & Will, A. (2007) Platelet count has no influence on traumatic and bloody lumbar puncture in children undergoing intrathecal chemotherapy. *Br J Haematol*, **136**, 347-348.
- Sagmeister, M., Oec, L. & Gmur, J. (1999) A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. *Blood*, **93**, 3124-3126.
- Saito, S., Ota, S., Seshimo, H., Yamazaki, Y., Nomura, S., Ito, T., Miki, J., Ota, M., Fukushima, H. & Maeda, H. (2002) Platelet transfusion refractoriness caused by a mismatch in HLA-C antigens. *Transfusion*, **42**, 302-308.
- Schiffer, C.A., Anderson, K.C., Bennett, C.L., Bernstein, S., Elting, L.S., Goldsmith, M., Goldstein, M., Hume, H., McCullough, J.J., McIntyre, R.E., Powell, B.L., Rainey, J.M., Rowley, S.D., Rebullia, P., Troner, M.B., Wagnon, A.H. & American Society of Clinical, O. (2001) Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*, **19**, 1519-1538.
- Schnuriger, B., Inaba, K., Abdelsayed, G.A., Lustenberger, T., Eberle, B.M., Barmparas, G., Talving, P. & Demetriades, D. (2010) The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage. *J Trauma*, **68**, 881-885.
- Seftel, M.D., Growe, G.H., Petraszko, T., Benny, W.B., Le, A., Lee, C.Y., Spinelli, J.J., Sutherland, H.J., Tsang, P. & Hogge, D.E. (2004) Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platelet alloimmunization and refractoriness. *Blood*, **103**, 333-339.

- Slichter, S.J. (2007) Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 172-178.
- Slichter, S.J., Davis, K., Enright, H., Braine, H., Gernsheimer, T., Kao, K.J., Kickler, T., Lee, E., McFarland, J., McCullough, J., Rodey, G., Schiffer, C.A. & Woodson, R. (2005) Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*, **105**, 4106-4114.
- Slichter, S.J., Kaufman, R.M., Assmann, S.F., McCullough, J., Triulzi, D.J., Strauss, R.G., Gernsheimer, T.B., Ness, P.M., Brecher, M.E., Josephson, C.D., Konkle, B.A., Woodson, R.D., Ortel, T.L., Hillyer, C.D., Skerrett, D.L., McCrae, K.R., Sloan, S.R., Uhl, L., George, J.N., Aquino, V.M., Manno, C.S., McFarland, J.G., Hess, J.R., Leissinger, C. & Granger, S. (2010) Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med*, **362**, 600-613.
- Spahn, D.R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T.J., Duranteau, J., Fernandez-Mondejar, E., Filipescu, D., Hunt, B.J., Komadina, R., Nardi, G., Neugebauer, E., Ozier, Y., Riddez, L., Schultz, A., Vincent, J.L. & Rossaint, R. (2013) Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*, **17**, R76.
- Spahr, J.E. & Rodgers, G.M. (2008) Treatment of immune-mediated thrombocytopenia purpura with concurrent intravenous immunoglobulin and platelet transfusion: a retrospective review of 40 patients. *Am J Hematol*, **83**, 122-125.
- Stanworth, S.J., Estcourt, L.J., Powter, G., Kahan, B.C., Dyer, C., Choo, L., Bakrania, L., Llewelyn, C., Littlewood, T., Soutar, R., Norfolk, D., Coppstone, A., Smith, N., Kerr, P., Jones, G., Raj, K., Westerman, D.A., Szer, J., Jackson, N., Bardy, P.G., Plews, D., Lyons, S., Bielby, L., Wood, E.M., Murphy, M.F. & Investigators, T. (2013) A no-prophylaxis platelet-transfusion strategy for hematologic cancers. *N Engl J Med*, **368**, 1771-1780.
- Swisher, K.K., Terrell, D.R., Vesely, S.K., Kremer Hovinga, J.A., Lammle, B. & George, J.N. (2009) Clinical outcomes after platelet transfusions in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*, **49**, 873-887.
- Wandt, H., Frank, M., Ehninger, G., Schneider, C., Brack, N., Daoud, A., Fackler-Schwalbe, I., Fischer, J., Gackle, R., Geer, T., Harms, P., Löffler, B., Ohl, S., Otremba, B., Raab, M., Schonrock-Nabulsi, P., Strobel, G., Winter, R. & Link, H. (1998) Safety and cost effectiveness of a 10 x 10<sup>9</sup>/L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional 20 x 10<sup>9</sup>/L trigger: a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, **91**, 3601-3606.
- Wandt, H., Schaefer-Eckart, K., Wendelin, K., Pilz, B., Wilhelm, M., Thalheimer, M., Mahlknecht, U., Ho, A., Schaich, M., Kramer, M., Kaufmann, M., Leimer, L., Schwerdtfeger, R., Conradi, R., Dolken, G., Klenner, A., Hanel, M., Herbst, R., Junghans, C., Ehninger, G. & Study Alliance, L. (2012) Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with haematological malignancies: an open-label, multicentre, randomised study. *Lancet*, **380**, 1309-1316.
- Warner, M.A., Jia, Q., Clifford, L., Wilson, G., Brown, M.J., Hanson, A.C., Schroeder, D.R. & Kor, D.J. (2016) Preoperative platelet transfusions and perioperative red blood cell requirements in patients with thrombocytopenia undergoing noncardiac surgery. *Transfusion*, **56**, 682-690.
- Webert, K., Cook, R.J., Sigouin, C.S., Rebulla, P. & Heddle, N.M. (2006) The risk of bleeding in thrombocytopenic patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, **91**, 1530-1537.
- Zeidler, K., Arn, K., Senn, O., Schanz, U. & Stussi, G. (2011) Optimal preprocedural platelet transfusion threshold for central venous catheter insertions in patients with thrombocytopenia. *Transfusion*, **51**, 2269-2276.
- Zhou, A., Mehta, R.S. & Smith, R.E. (2015) Outcomes of platelet transfusion in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura: a retrospective case series study. *Ann Hematol*, **94**, 467-472.
- 岡智子, 松山智洋, 森政樹, 藤原慎一郎, 翁家国, 菊池悟, 佐藤一也, 上田真寿, 外島正樹, 鈴木隆浩, 尾崎勝俊, 永井正, 小澤敬也 & 室井一男 (2009) 急性白血病の寛解導入における血小板輸血トリガー値の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, **55**, 589-595.
- 厚生労働省 (2012) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の改正について (平成24年3月一部改正). Available from: <http://www.mhlw.go.jp/new-info/kobetu/iyaku/kenketsugo/tekisei120319.html> (Accessed on 1 September, 2016).
- 荒木延夫, 坊池義浩 & 馬淵理 (2011) 血小板輸血における患者抗HLA抗体と非溶血性輸血副作用の関係. *MHC: Major Histocompatibility Complex*, **18**, 62-63.
- 藤井伸治, 小郷博昭, 小林優人, 藤井敬子, 近藤英生, 浅野尚美, 池田亮, 山川美和, 高木尚江 & 平田康司 (2015) 血液疾患患者におけるHLA適合血小板輸血後の有効性評価. *日本輸血細胞治療学会誌*, **61**, 258.

柏瀬貢一 (2015) 血小板輸血の現状と問題点 HLA 適合血小板の供給状況と課題. *日本輸血細胞治療学会誌*, **61**, 192.

福井次矢 & 山口直人 (2014) *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> (Accessed on 1 September, 2016).

(旧指針)

- 1) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003;122:10-23
- 2) Schiffer CA, et al: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001;19:1519-1538
- 3) A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice Guidelines for Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-747
- 4) Wandt H, et al: Safety and cost effectiveness of a  $10 \times 10^9$  / L trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional  $20 \times 10^9$  / L trigger : a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1998;91:3601-3606
- 5) Rebulli P, et al: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. *N Engl J Med* 1997;337:1870-1875
- 6) Heckman KD, et al: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during Induction therapy for adult acute leukemia:  $10,000$  / microL versus  $20,000$  / microL. *J Clin Oncol* 1997;15: 1143-1149
- 7) Berseus O, Boman K, Nessen SC, Wearerberg LA: Risk of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion*, 53:114S-123S, 2013

## IV 新鮮凍結血漿の適正使用

### 1. 目的

新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma; FFP) の投与は、血漿因子の欠乏による病態の改善を目的に行う。特に、凝固因子を補充することにより、出血の予防や止血の促進効果をもたらすことにある。

### 2. 使用指針

凝固因子の補充による治療的投与を主目的とする。旧指針では「投与量や投与間隔は各凝固因子の必要な止血レベル、生体内の半減期や回収率などを考慮して決定し、治療効果の判定は臨床所見と凝固活性の検査結果を総合的に勘案して行う」としていた。学会ガイドラインでは FFP 投与決定におけるトリガーとしての凝固検査の有用性について、大量輸血の必要な/必要でない手術・外傷、および非手術 (例:急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP、DIC は含まない) 患者において検討した。その結果、

- 大量輸血の必要な場合は、PT、APTT、フィブリノゲン濃度いずれも、患者アウトカムを改善させるものとして、FFP 輸注のトリガーとしては十分ではないとされた。ただし他にトリガーとして有用なマーカーは存在せず、引き続きこれらのマーカーが悪化した場合に FFP 輸注を考慮すべきであるとした (2D)。
- 大量輸血を必要としない場合 (低侵襲手技(肝針生検、腹水穿刺や CV カテーテル挿入術など)においては PT 延長例でも出血のリスクは増加しないため有用性は低いと考えられ、推奨できない。一方高度の出血を伴う手術、出産では PT、APTT 延長、フィブリノゲン低値例で FFP が投与されており、目下はこれらを測定することを推奨するが、その有用性については不明である。(2C)。
- 非手術患者においても、前述したごとく、FFP の使用を行う前に PT、APTT、Fibrinogen の測定を行い、凝固因子障害があることを確認する必要がある。また、事前の測定と輸血後の改善値を比較し、FFP の使用を継続するか判断することには意義がある。しかし、FFP の使用量を決定したり、効果を予測することは困難である (2C)。

学会ガイドライン作成時の背景としては有力なエビデンスはほとんど存在しないことがあげられ、さりとて旧指針の数値を踏襲しない方がよいという結論にも至らなかった。すなわちトリガーは明確に設定されず、やむを得ずいわゆる施設基準値をもとに設定されることになるだろう。旧指針と同様、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、大量出血例ではフィブリノゲン値も測定することが引き続き勧められる。

現代では多くの先天性凝固因子欠乏症においては濃縮因子製剤が利用可能であり、FFP の投与は後天的な出血傾向に限定される。後天的に見られる出血傾向の多くは複合型凝固因子欠乏症であり、FFP 投与の意志決定をするためのトリガー値の設定は、当然個々の臨床的状况によって流動的とならざるを得ない。旧指針では PT の INR 2.0 以上または 30%以下、APTT は基準の上限の 2 倍以上または 25%以下をトリガーとしていた。しかし PT や APTT などの%表示は凝固時間の延長を医療者に注意喚起するためのものであり、すべての凝固因子活性が 30%や 25%であることを示すものではない。

#### 1) 大量輸血の必要な手術・外傷患者

凝固因子の働きは多くは液相において起こり、そのため、生理的止血に重要な凝固因子濃度

は血漿中濃度がより重要である。このため、大量出血/赤血球輸血時に希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、FFP の適応となる。しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない。外傷などの救急患者では、消費性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない(後述)。

- 大量輸血の必要な手術・外傷への FFP 投与は、死亡率を考慮した場合、10-15mg/kg または FFP/RBC を 1/1~2.5 比率での投与を提案する (2C)。

臨床的に優れた RCT や SR は少ないが、国際的にほとんどのガイドラインにおいて、「大量出血時および/または大量赤血球輸血時には、FFP 投与が推奨」されている点を重要視した。外傷や大量出血症例における FFP 投与が死亡率を低下させる報告が多い一方で、FFP がむしろ有害に作用する報告も複数ある。しかし大量出血/大量赤血球輸血時の FFP 投与に関しては死亡率では益が多く、出血量や輸血必要量では不益(変わらず)が多かった。総合的に害の報告が少ない。

至適用量に関しては、海外のガイドラインの多くが 10-15ml/kg を採用しているが、15-20ml/kg とする論文もあり、旧指針の 8-12ml/kg を再考する必要があるかもしれない。FFP/RBC 比に関しては<sup>4)</sup>メタ解析で死亡率に有意差が出たものを使用した (High ratio: OR, 0.38; CI 0.24-0.60 で減少)。High ratio を採用することにより Multi organ failure についても有意に減少させている (OR, 0.40; 95% CI, 0.26-0.60)。

なお、大量輸血の必要な手術・外傷患者における FFP の投与については輸血・細胞治療学会の大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインも参照のこと。

## 2) 大量輸血を必要としない外傷・手術患者(慢性肝疾患、肝硬変、慢性肝炎等を含む)

- FFP の予防的輸注は、重篤な凝固障害を呈している場合を除き、施行しないことを(強く)推奨する。(2B)

旧指針においても「観血的処置時を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の意味はなく、あくまでもその使用は治療的投与に限定される」と記述されており<sup>5)</sup>、FFP 輸注が益をもたらさない、あるいは害となると報告する非大量出血症例の論文が多いことを重視した。重度の凝固障害を呈していない場合には、FFP の予防的輸注はほとんどの論文で推奨されていない。<sup>8) 9) 10)</sup>

特に非大量出血症例において FFP 輸注により死亡率が増加するとする論文が複数存在する一方で、輸注の有無が不益(有意差なし)を含め輸注が益となる論文がほとんど見あたらない。Murad らによるメタ解析では<sup>4)</sup>、大量輸血を要しない外科手術患者で FFP 輸注を行った場合死亡率が増加する傾向が見られた(OR, 1.22; 95% CI, 0.73-2.03)。特に、輸注による急性肺障害の増加が見られたことは特筆に値する(OR, 2.92; 95% CI, 1.99-4.29)。

## 3) ギランバレー症候群 (GBS)、chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP)

- GBS、CIDP とも FFP を置換液とした血漿交換が有効である事が示されているが、アレルギーなどの副作用が多いことより、アルブミンを置換液とした血漿交換が推奨される<sup>15)</sup> (1A)。

## 4) TTP

- TTP に対して FFP を置換液とした血漿交換を推奨する。FFP 輸注単独でも効果があるが、血漿交換を診断後早期に実施すべきである(1B)。

血管内皮細胞で産生される分子量の著しく大きい (unusually large) フォン・ヴィレブランド因子マルチマー (UL-vWFM) が、微小循環で血小板血栓を生じさせ、本症を発症すると考えられている。通常、UL-vWFM は肝臓で産生される vWF 特異的メタロプロテアーゼ (別名

ADAMTS13) により、本来の止血に必要なサイズに分解される。しかし、後天性 TTP ではこの酵素に対する自己抗体 (インヒビター) が発生し、その活性が著しく低下する。従って、本症に対する新鮮凍結血漿を置換液とした血漿交換療法 (1~1.5 循環血漿量/回) の有用性は (1) 同インヒビターの除去, (2) 同酵素の補給, (3) UL-vWFM の除去, (4) 止血に必要な正常サイズ vWF の補給, の 4 点に集約される。一方、先天性 TTP では、この酵素活性の欠損に基づくので、新鮮凍結血漿の単独投与で十分な効果がある<sup>1)</sup>。なお、腸管出血性大腸菌 O-157:OH7 感染に代表される後天性溶血性尿毒症症候群 (HUS) では、その多くが前記酵素活性に異常を認めないため、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法は必ずしも有効ではない<sup>2)</sup>。

唯一の RCT は FFP の輸注のみと比較しているが(文献?)、TTP の病態からも血漿交換が有効であることが説明できる。TTP においては無治療の場合死亡率 90% 以上、FFP 輸注のみだと 37%、血漿交換の場合 22% であると報告されている。ADAMTS13 を含む製剤は現状では FFP しかなく、アレルギーなどの副作用を考慮しても FFP を置換液とした血漿交換が推奨される。一方、本来 ADAMTS13 を多く含む cryosupernatant と FFP の効果を比較した RCT 研究において生存率に差が認められていない<sup>16)</sup>。

#### 5) ワルファリン効果の是正

- FFP はワルファリン効果の是正に関してはその凝血的効果は明らかに部分的な効果しかなく、重篤な出血がない場合は用いる根拠はない。ワルファリン効果の緊急補正に FFP 投与は推奨されない。一般にビタミン K の投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFP よりも濃縮プロトロンビン複合体製剤の使用が推奨される (2C)。

ワルファリン効果の緊急補正に FFP 投与は推奨されない<sup>17)</sup>。一般にビタミン K の投与が行われるが、緊急補正が必要な場合は、FFP よりも濃縮プロトロンビン複合体製剤 (prothrombin complex concentrates (PCC)) の使用が推奨される。観察研究ではあるが、「頭蓋内出血」の場合に FFP 投与群で長期予後が低下していることが注目される<sup>4)</sup>。

PCC を使用する場合には FFP は一般に併用されず PCC が利用できない場合代わりに使用される。もちろん、ワルファリン効果の是正を維持するためにはビタミン K が必要である。凝血的効果においては FFP、PCC、VKA のうち、FFP が一番劣ることは明白であるが、死亡率、在院日数などのアウトカムについては十分なエビデンスはまだない。

#### 6) 肝障害

- 肝障害に FFP が有効であるという科学的根拠は存在しない。経験的に重症肝障害に対して FFP が使用されているが、PT 延長や出血症状のある場合には有効である可能性がある (2C)。

重症肝障害における止血系の異常は、肝で産生される凝固因子の産生低下ばかりではなく、血小板減少、肝で産生される抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子の産生低下も考慮して考える必要がある。この考えは肝硬変患者における thrombin generation test (TGT) は正常値を示すという Tripodi らの観察結果<sup>18)</sup>により一部証明される。総合的に考えて凝血的検査データは重症肝疾患に対する FFP 投与のトリガーとしては十分とは言えないだろう。旧指針では、「急性肝不全においては、しばしば消費性凝固障害により新鮮凍結血漿の必要投与量が増加する。容量の過負荷が懸念される場合には、血漿交換療法 (1~1.5×循環血漿量/回) を併用する」と記載したが、学会ガイドラインではエビデンスがきわめて少ないことから、CQ として採用することを見送った。しかし、旧指針にあるように凝固障害が存在しない場合に新鮮凍結血漿の予防的投与の適応はないことはあきらかであり、血漿交換療法の有用性には疑問符がつく。

#### 7) 急性膵炎

- FFP 投与は推奨されない (2C)。

解説：なし？

## 8) 新生児

- 新生児の脳室内出血などに対する FFP の予防的投与は推奨しない(2B)。

脳室内出血を予防できるとの報告があるが、200例以上の大規模検討で差は認められなかった。

## 9) 熱傷

- 重症熱傷における感染予防などの目的で FFP を使用することは推奨されない(2B)。

解説：なし？

## 1 0) L-アスパラギナーゼ投与関連

- 肝臓での産生低下によるフィブリノゲンなどの凝固因子の減少により出血傾向をみることがあるが、アンチトロンビンなどの抗凝固因子や線溶因子の産生低下をも来すことから、血栓症をみる場合もある。これらの諸因子を同時に補給するためには新鮮凍結血漿を用いられるばあいがある。アンチトロンビンの回復が悪い時は、アンチトロンビン製剤を併用する。止血系の異常の程度と出現した時期により L-アスパラギナーゼの投与計画の中止若しくは変更を検討する。

## 1 1) 播種性血管内凝固 (DIC)

DIC の治療の基本は、原因の除去（基礎疾患の治療）と抗凝固療法である。新鮮凍結血漿の投与は、これらの処置を前提として行われる。今回学会ガイドラインでは、CQ として非手術例の疾患として DIC を取り上げなかった。DIC に限定した FFP による補充療法は RCT にもとづくエビデンスがほとんど存在しないことによる。DIC 患者では凝固因子・抗凝固因子・抗線溶因子の消費が非常に早いターンオーバーで起こっており、このような病態では「全て」を含む FFP の輸注は血小板輸注、クリオプレチピテートなどともに医学的蓋然性により行うことができるものと考えられる。すなわち、凝固因子と共に不足した生理的凝固・線溶阻害因子（アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、プラスミンインヒビターなど）の同時補給を目的とする。また、特に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。

## 1 2) 濃縮製剤のない凝固因子欠乏症

血液凝固因子欠乏症にはそれぞれの濃縮製剤を用いることが原則であるが、血液凝固第 V、第 X I 因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていない。したがって、これらの両因子のいずれかの欠乏症又はこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、出血症状を示しているか、観血的処置を行う際に新鮮凍結血漿が適応となる。第 VIII 因子の欠乏症（血友病 A）は遺伝子組み換え型製剤又は濃縮製剤、第 IX 因子欠乏症（血友病 B）には遺伝子組み換え型製剤又は濃縮製剤、第 X III 因子欠乏症には濃縮製剤、先天性無フィブリノゲン血症には濃縮フィブリノゲン製剤、第 VII 因子欠乏症には遺伝子組み換え活性第 VII 因子製剤又は濃縮プロトロンビン複合体製剤、プロトロンビン欠乏症、第 X 因子欠乏症には濃縮プロトロンビン複合体製剤、さらにフォン・ヴィレブランド病には、フォン・ヴィレブランド因子を含んでいる第 VIII 因子濃縮製剤による治療が可能であることから、いずれも新鮮凍結血漿の適応とはならない。

## 1 3) 低フィブリノゲン血症 (100mg/dL未満)

我が国では濃縮フィブリノ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ことから、以下の病態へのフィブリノゲンの補充には、新鮮凍結血漿を用いざるをえない。ただし、低フィブリノゲン血症に伴う出血傾向の是正には相当量の FFP が必要



となるので、効率性はきわめて悪い。

### 3. 投与量

旧指針では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%程度としていた。しかし先述したようにPTやAPTTなどの%表示は凝固時間の延長を医療者に注意喚起するためのものであり、すべての凝固因子活性が30%や25%であることを示すものではないことに留意する。循環血漿量を40mL/kg(70mL/kg(1-Ht/100))とし、補充された凝固因子の血中回収率は目的とする凝固因子により異なるが、100%とすれば、凝固因子の血中レベルを約20～30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は、理論的には8～12mL/kg(40mL/kgの20～30%)である。したがって、この場合、体重50kgの患者における新鮮凍結血漿の投与量は400～600mLとなる。日本赤十字社から供給される白血球を除去した全血採血由来製剤(新鮮凍結血漿-LR「日赤」)の容量は、従来製剤の約1.5倍(200mL採血由来(FFP-LR120)では約120mL, 400mL採血由来(FFP-LR240)では約240mL)であるため、200mL採血由来(FFP-LR120)の場合は約4～5本分に、400mL採血由来(FFP-LR240)では約2～3本分に相当することとなる。また、成分採血由来製剤(FFP-LR480)は容量が480mLであるため、約1本分に相当する。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。

### 4. 効果の評価

投与の妥当性、選択した投与量の的確性あるいは副作用の予防対策などに資するため、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のみならず臨床所見の改善の程度を比較して評価し、副作用の有無を観察して診療録に記載する。

### 5. 不適切な使用

#### 1) 循環血漿量減少の改善と補充

循環血漿量の減少している病態には、新鮮凍結血漿と比較して膠質浸透圧が高く、より安全な人工膠質液あるいは等張アルブミン製剤の適応である。

#### 2) たん白質源としての栄養補給

輸血により補充された血漿たん白質(主成分はアルブミン)はアミノ酸にまで緩徐に分解され、その多くは熱源として消費されてしまい、患者のたん白質源とはならない。この目的のためには、中心静脈栄養法や経腸栄養法が適応である(アルブミン製剤の適正使用も参照)

#### 3) 創傷治癒の促進

創傷の治癒に関与する血漿たん白質としては、急性反応期たん白質であるフィブリノゲン、第XIII因子、フィブロネクチン、フォン・ヴィレブランド因子などが考えられている。しかしながら、新鮮凍結血漿の投与により、これらを補給しても、創傷治癒が促進されるという医学的根拠はない。

#### 4) 末期患者への投与

末期患者に対しては、患者の自由意思を尊重し、単なる延命措置は控えるという考え方が容認されつつある。輸血療法といえども、その例外ではなく、患者の意思を尊重しない単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

#### 5) その他

重症感染症の治療、人工心肺使用時の出血予防なども新鮮凍結血漿投与の適応とはならない。

## 6. 使用上の注意点

### 1) 使用法

新鮮凍結血漿を使用する場合には、輸血セットを使用する。使用時には 30～37℃の恒温槽中で急速に融解し、速やか（3 時間以内）に使用する。なお、製剤ラベルの剥脱を避けるとともに、バッグ破損による細菌汚染を起こす可能性を考慮して、必ずビニール袋に入れる。融解後にやむを得ず保存する場合には、常温ではなく 2～6℃の保冷庫内に保管する。保存すると不安定な凝固因子（第 V，VIII 因子）は急速に失活するが、その他の凝固因子の活性は比較的長い間保たれる。

### 2) 感染症の伝播

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る。輸血実施前にバッグ内の血液について色調の変化、凝血塊の有無、あるいはバッグの破損や開封による閉鎖系の破綻等の異常がないことを肉眼で確認する。

### 3) クエン酸中毒（低カルシウム血症）

大量投与によりカルシウムイオンの低下による症状（手指のしびれ、嘔気など）を認めることがあり、必要な場合にはグルコン酸カルシウム等カルシウム含有製剤を輸血実施静脈とは異なる静脈からゆっくり静注する。

### 4) ナトリウムの負荷

白血球を除去した全血採血由来製剤（新鮮凍結血漿-LR「日赤」）は血液保存液として CPD41 液を用いている。容量は、従来製剤の約 1.5 倍（200mL 採血由来（FFP-LR120）では約 120mL、400mL 採血由来（FFP-LR240）では約 240mL）であり、200mL 採血由来の場合は約 0.45g（19mEq）、400mL 採血由来（FFP-LR240）では約 0.9g（38 mEq）のナトリウム（Na<sup>+</sup>）が負荷される。また、成分採血由来製剤（FFP-LR480）は血液保存液として ACD-A 液を用いている。容量は 480mL であり、約 1.6g（71mEq）のナトリウム（Na<sup>+</sup>）が負荷される。全血採血由来製剤と成分採血由来製剤（FFP-LR480）のナトリウム濃度の差は CPD 液と ACD-A 液に含まれるナトリウム量の違いによる。

### 5) 非溶血性副作用

時に発熱反応、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応を起こすことがある。

### 6) ABO血液型不適合輸血

ABO 同型の新鮮凍結血漿が入手困難な場合には、原則として AB 型を使用する。やむを得ず ABO 血液型不適合の新鮮凍結血漿を使用した場合、新鮮凍結血漿中の抗 A、抗 B 抗体によって溶血が起こる可能性があるため、留意が必要である。

## 7. 参考 出血に対する輸血療法

### 1) 止血機構

生体の止血機構は、以下の 4 つの要素から成り立っており、それらが順次作動して止血が完了する。これらのいずれかの異常により病的な出血が起こる。輸血用血液による補充療法の対象となるのは血小板と凝固因子である。

a.血管壁：収縮能

b.血小板：血小板血栓形成（一次止血）、すなわち血小板の粘着・凝集能

c.凝固因子：凝固系の活性化、トロンビンの生成、次いで最終的なフィブリン血栓形成（二

次止血)

d.線溶因子：プラスミンによる血栓の溶解（繊維素溶解）能

## 2) 基本的な考え方

血小板や凝固因子などの止血因子の不足に起因した出血傾向に対する治療的投与は適応と考えられる。一方、出血の危険性は血小板数、出血時間、PT、APTT、フィブリノゲンなどの検査値からは必ずしも予測できない。特に出血時間は検査自体の感度と特異性が低く、術前の止血機能検査としては適当ではなく、本検査を術前に必ず行う必要はない。むしろ、出血の既往歴、服用している薬剤などに対する正確な問診を行うことが必要である。上血機能検査で軽度の異常がある患者（軽度の血小板減少症、肝障害による凝固異常など）で局所的な出血を起こした場合に、新鮮凍結血漿を第1選択とすることは誤りであり、まず十分な局所的止血処置を考える。次に止血異常を来す先天性・後天性疾患が本当に存在しないか、正しい診断が重要である。

文献

1. Johansson P.I., and Stensballe J.: Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets--a review of the current literature. *Transfusion*, 50: 701-710, 2010.
2. Roback J.D., Caldwell S., Carson J., et al: Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*, 50: 1227-1239, 2010.
3. 山本晃士, 西脇公俊, 加藤千秋, et al: 術中大量出血を防ぐための新たな輸血治療 クリオプレシピテートおよびフィブリノゲン濃縮製剤投与効果の検討. *日本輸血細胞治療学会誌*, 56: 36-42, 2010.
4. Murad M.H., Stubbs J.R., Gandhi M.J., et al: The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*, 50: 1370-1383, 2010.
5. 厚生労働省医薬食品局血液対策課: 血液製剤の使用指針. 平成 17 年 9 月(平成 26 年 11 月一部改正).
6. Anglin C.O., Spence J.S., Warner M.A., et al: Effects of platelet and plasma transfusion on outcome in traumatic brain injury patients with moderate bleeding diatheses. *J Neurosurg*, 118: 676-686, 2013.
7. Etemadrezaie H., Baharvahdat H., Shariati Z., et al: The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury. *Clin Neurol Neurosurg*, 109: 166-171, 2007.
8. Kozek-Langenecker S., Sorensen B., Hess J.R., et al: Clinical effectiveness of fresh frozen plasma compared with fibrinogen concentrate: a systematic review. *Crit Care*, 15: R239, 2011.
9. Stanworth S.J., Brunskill S.J., Hyde C.J., et al: Is fresh frozen plasma clinically effective? A systematic review of randomized controlled trials. *Br J Haematol*, 126: 139-152, 2004.
10. Yang L., Stanworth S., Hopewell S., et al: Is fresh-frozen plasma clinically effective? An update of a systematic review of randomized controlled trials. *Transfusion*, 52: 1673-1686; quiz 1673, 2012.
11. Fenger-Eriksen C., Lindberg-Larsen M., Christensen A.Q., et al: Fibrinogen concentrate

substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*, 101: 769-773, 2008.

12. Abdel-Wahab O.I., Healy B., and Dzik W.H.: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion*, 46: 1279-1285, 2006.
13. Zimmerman J.L.: Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med*, 32: S542-547, 2004.
14. Busund R., Koukline V., Utrobin U., et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med*, 28: 1434-1439, 2002.
15. Mehndiratta M.M., and Hughes R.A.: Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003906, 2012.
16. Rock G., Anderson D., Clark W., et al: Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol*, 129: 79-86, 2005.
17. O'Shaughnessy D.F., Atterbury C., Bolton Maggs P., et al: Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol*, 126: 11-28, 2004.
18. Tripodi A., Salerno F., Chantarangkul V., et al: Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology*, 41: 553-558, 2005.
19. Mueller M.M., Bomke B., and Seifried E.: Fresh frozen plasma in patients with disseminated intravascular coagulation or in patients with liver diseases. *Thromb Res*, 107 Suppl 1: S9-17, 2002.
20. Bosch J., Thabut D., Bendtsen F., et al: Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*, 127: 1123-1130, 2004.
21. Buchta C., Felfernig M., Hocker P., et al: Stability of coagulation factors in thawed, solvent/detergent-treated plasma during storage at 4 degrees C for 6 days. *Vox Sang*, 87: 182-186, 2004.
22. Cardigan R., and Green L.: Thawed and liquid plasma--what do we know? *Vox Sang*, 109: 1-10, 2015.

#### 旧指針

- 1) 藤村吉博：VWF切断酵素（ADAMTS13）の動態解析によるTTP/HUS診断法の進歩。日本内科学会雑誌 2004；93：451-459
- 2) Mori Y, et al: Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of VWF-cleaving protease activity. *Transfusion* 2002;42:572-580
- 3) AABB:Blood Transfusion Therapy;A Physician's Handbook (7th ed.) ,2002,p.27

## V アルブミン製剤の適正使用

### 1. はじめに

アルブミン製剤を投与する目的は、血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保すること、及び体腔内液や組織間液を血管内に移行させることによって治療抵抗性の重度の浮腫を治療することにある。

本指針は、医療従事者がアルブミン使用において適切な判断を行うための支援を目的とし、アルブミンの適正使用を推進し、治療の向上を図るものである。本指針は科学的根拠に基づいて作成された学会ガイドラインに準拠しているが、実臨床においては、アルブミンの使用は医療従事者の総合的な判断のもとで行われる場合があり、その使用を完全に拘束するものではない。

### 2. 目的

#### 1) 低アルブミン血症の病態とアルブミン投与の目的

低アルブミン血症の原因は、出血、毛細血管の浸透性の増加、腎からの排泄過剰などによる喪失、代謝の亢進、肝の合成低下、術中輸液による希釈などである。アルブミン製剤は急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態を一時的に改善させる目的で用いられる。

急性期に血清アルブミンの目標値を 2.5-3.0 g/dL に設定してアルブミン投与を行った臨床研究は多いが、アルブミン投与の優位性は示されていない<sup>4,6)</sup>。少なくとも 2.5 g/dL 以上に保つ必要はないと思われる。アルブミン投与に明確なトリガー値はなく、低アルブミン血症のみではアルブミン製剤の適応とはならない。

### 3. 使用指針

急性の低たん白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低たん白血症による病態に対して、アルブミンを補充することにより一時的な病態の改善を図るために使用する。つまり膠質浸透圧の改善、循環血漿量の是正が主な適応であり、通常前者には高張アルブミン製剤、後者には等張アルブミン製剤あるいは加熱人血漿たん白を用いる。

#### 1) 肝硬変に伴う腹水

##### a) 腹水治療におけるアルブミンの位置づけ

- 肝硬変腹水例において高張アルブミン投与は腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制し、長期投与で生存率も改善する (1B)。

肝硬変患者ではアルブミンの半減期は延長し、異化率も低下しているが、過剰なアルブミン投与はイソロイシン欠乏状態を引き起こし、蛋白合成障害やアルブミンの分解亢進が生じる。治療抵抗性のいわゆる難治性腹水の治療に短期間の高張アルブミン製剤が投与される。特に低アルブミン血症が高度 (2.5g/dL 以下) の時には、利尿薬を増量しても反応しないことが多いため、通常ナトリウムの含有量が少ない高張アルブミン製剤を併用する。アルブミンは血漿浸透圧の維持、利尿薬の効果増強に有用で、肝硬変腹水例において腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制し<sup>19)</sup>、外来で長期に投与すると生存率も改善する<sup>20)</sup>。薬物療法で改善しない難治性腹水に対しては、腹膜濾過濃縮静注法、腹膜経静脈シャントや経頸静脈肝内門脈大循環シャントの適応となる。

##### b) 腹水穿刺排液時のアルブミンの使用

- 1回に 4-5 L 以下の腹水排液は電解質液の補充で穿刺術誘発性の循環不全の対応

ができるためアルブミンは不要であるが、それ以上の大量排液では 1L あたり 8-10g の高張アルブミンの投与が有効である (1A) .

呼吸困難や強い腹部膨満を訴えるような難治性腹水では腹水穿刺排液が適応となる。腹水全量排液時の循環不全(paracentesis-induced circulatory dysfunction:PICD)は、高度の腎障害を伴い死亡に関連する。アルブミンはこれらの予防に有用であることが示されている。

#### c) 特発性細菌性腹膜炎 (Spontaneous Bacterial Peritonitis : SBP) に対するアルブミン使用

- 腎障害を伴う特発性細菌性腹膜炎には 6 時間以内に高張アルブミンを 1.5 g /k g 体重、3 日目に 1 g /k g 体重の投与が有効である (1A) .

cefotaxime の単独投与と cefotaxime とアルブミンの併用を比較した臨床試験では、アルブミンの併用により肝腎症候群の発症 (単独投与 33% vs アルブミン併用 10%, p=0.002) と死亡率を低下する (単独投与 29% vs アルブミン併用 10%, p=0.01) ことが示された<sup>25)</sup>。

#### d) 肝腎症候群 (Hepatorenal syndrome : HRS) に対するアルブミンの投与

- 1 型肝腎症候群の改善には高張アルブミンと血管収縮薬の投与が有効である。アルブミン投与量は第 1 日:1 g /k g 体重、それ以後 20~40 g /日とし、terlipressin など併用する (1A) .

急激に腎不全症状が進行する 1 型と緩徐に進行する 2 型がある。1 型の肝腎症候群の治療として、terlipressin とアルブミンの投与が推奨されている<sup>29, 30)</sup>。ノルエピネフリンとアルブミンの併用でも 83% の患者で腎障害の改善がみられ、肝移植までの治療として有用である<sup>31)</sup>。

### 2) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

- 慢性炎症性脱髄性多発神経炎やギラン・バレー症候群の神経疾患に対する治療として、等張もしくは希釈調整した高張アルブミン溶液を置換液に用いた PE (1 回につき血漿の 1~1.5 倍量) が推奨される (1A)。
- ABO 型不適合移植の抗 A、抗 B 抗体除去には免疫抑制剤を併用して、等張もしくは高張アルブミンを希釈調整した置換液を用いた PE は推奨される (1B)。
- 多発性硬化症や血液疾患 (多発性骨髄腫やマクログロブリン血症) では薬物治療が原則であり、治療的 PE は限定される。(2C)。

血漿成分を補う必要のない治療的 PE では、感染症予防の観点から新鮮凍結血漿 (FFP) より希釈調整したアルブミン置換液が推奨され、単純血漿交換療法と二重膜濾過血漿交換療法 (double-filtration plasmapheresis: DFPP) が行われている<sup>40)</sup>。加熱人血漿蛋白は、夾雑蛋白による血圧低下などのアナフィラキシー反応をきたす危険性があるため原則として使用しない。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : CIDP)、ギラン・バレー症候群 (GBS) や急性重症筋無力症では、治療的 PE の有効性に関してレベルの高いエビデンスが得られている<sup>41)</sup>。PE は CIDP の約 70% の患者で短期間に症状を改善させることが、RCT のメタ解析で示されている<sup>43)</sup>。GBS にも PE は有効で<sup>44)</sup>、血漿置換とアルブミン置換との比較では、治療効果に差はなく、合併症の頻度はアルブミン置換で低いことが示されている<sup>45)</sup>。

ABO 型不適合の臓器移植に行う抗 A、抗 B 抗体除去には PE と DFPP が行われるが、免疫抑制剤の併用で有用性が示されている<sup>46)</sup>。

ステロイド抵抗性の多発性硬化症の急性増悪時には治療的 PE が有効である<sup>47)</sup>。また多発性骨髄腫やマクログロブリン血症に対する免疫グロブリン除去に血漿交換が行われ、腎機能と

生存率の改善みられている<sup>48)</sup>。しかしこれらの疾患について PE では一過性の効果しか認められていない。

1回の交換量は、循環血漿量の等量ないし1.5倍量を基準とする。開始時は、置換液として人工膠質液を使用することも可能な場合が多い（血漿交換の置換液として新鮮凍結血漿が用いられる場合については、新鮮凍結血漿の項参照）。

### 3) 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫

- 治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫がみられる患者において、高度の低アルブミン血症を伴う場合には限定的に高張アルブミン製剤の投与を考慮する (2B)。

高用量の利尿薬にも反応がなく、高度 (2.0g/dL 以下) の低アルブミン血症を伴う際には、利尿薬と高張アルブミン製剤の併用を考慮する<sup>59, 60)</sup>。なお、この併用療法の効果については議論があり、有用である患者は限定的である可能性がある<sup>61, 62)</sup>。アルブミン製剤が予後を改善するとのエビデンスはない<sup>63)</sup>。

### 4) 循環血漿量の著明な減少

- 急性膵炎などの内科的疾患に伴う循環血漿量の低下でショックを来した場合には、等張アルブミン製剤を投与する (2D)。

膵炎によって惹起された全身の炎症反応によって、血管の透過性の亢進や蛋白漏出に伴う膠質浸透圧の低下により膵周囲のみでなく腹腔、胸腔にまで細胞外液が漏出し、循環血漿量の低下が発生する。「急性膵炎診療ガイドライン 2010」<sup>64)</sup>では、「晶質液と膠質液の割合をどのくらいにするべきかなど、実際的な方法は個々の症例において中心静脈圧、血圧、尿量、ヘマトクリット、血清総蛋白質濃度などを総合的に評価し判断する」と記載されているが、急性膵炎に対するアルブミンの有効性に関するエビデンスは明らかではない。また、血管透過性が亢進している場合にアルブミンを投与すると、投与したアルブミンが血管外に漏出し、水分が保持され、浮腫が遷延する可能性があるため、注意が必要である。しかし、循環血漿量が著明に減少してショックとなった場合には、hypovolemic shock と同様に等張アルブミン製剤の適応となる。

### 5) 妊娠高血圧症候群

- 降圧剤などを投与し、利尿が減少し、乏尿となるような症例のとき等張アルブミン投与適応となることがある。過剰投与はむしろ病態の悪化をきたす (2D)。

妊娠高血圧症候群では、蛋白尿の存在や血管外漏出などに伴って、低蛋白血症をきたすことが多い。さらに高血圧が高度になると、循環血漿量が減少し血液濃縮状態になり、volume expansion の意味でアルブミン製剤が使用されてきた。しかし大量に投与しすぎると、血管透過性の亢進している妊娠高血圧症候群では、血管外への漏出により肺水腫の危険性が高くなる。そのためアルブミン適応は、降圧剤を投与し、利尿が減少し、乏尿となるような症例が適応となる。今後信頼できるデータ数及び研究方法が望まれる<sup>78)</sup>。

### 6) 他の血漿増量剤が適応とならない病態

- アルブミン以外の代用血漿薬の使用が困難な症例にはアルブミンを使用する (1B)。

アルブミン以外の代用血漿薬には、ヒドロキシエチルデンプン (HES) 製剤、デキストラン製剤があるが、血液凝固障害や急性腎不全等の問題が指摘されているため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用が必要となる。またうっ血性心不全、乏尿等を伴う腎障害やアナフィラキシーなどの製剤に対するアレルギー症状がみられる場合にはアルブミン

を投与する。成人の人工心肺を使用した心臓手術時の輸液管理に HES 製剤を使用した場合、アルブミンを使用した場合と比較して輸血が必要となる術後出血及び出血による再手術のリスクが高かったと報告されている<sup>94)</sup>。ただし、第3世代の HES130/0.41 製剤は安全性、有効性に優れており、今後の検討が待たれる。

## 7) 出血性ショック

- 外傷、手術などによる血管内容量減少に対して、それを維持または増量する目的で輸液を行う必要があると判断された患者へのアルブミン投与は、晶質液投与と比べた場合、死亡率を改善する効果はない（使用しないことについての強い推奨 1A）。
- 外傷、手術による出血で生じた循環血液量減少を補充するためにアルブミンを用いると、合併症発生率を改善できる可能性がある（2C）。

出血性ショックに陥った場合には、循環血液量の 30%以上が喪失したと考えられる。このように 30%以上の出血をみる場合には、初期治療としては、細胞外液補充液（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液など）の投与が第一選択となり、人工膠質液の併用も推奨されるが、原則としてアルブミン製剤の投与は必要としない。SAFE study を含めた最新のメタ解析では、循環血液量の減少した重症患者に対しては、安価な輸液製剤に比べてアルブミンが死亡率を減少させるという証拠はないと結論された（オッズ比 1.02 95%信頼区間 0.92-1.13）<sup>14)</sup>。また、熱傷や低アルブミン血症を伴う重症患者では、アルブミンの使用が死亡率を増加させる可能性が示唆された。

ただし、外傷もしくは手術による出血で循環血液量が低下した重症患者に対してアルブミンを投与した群とアルブミン以外の輸液を投与した群の合併症発生率は、アルブミン投与群の方が低かった（相対リスク 0.58 95%信頼区間 0.40-0.85）<sup>15)</sup>。

両者の見解を総合して、出血性ショックにおけるアルブミンの使用は益よりも外の法外大きく、投与しないことをより強く勧めるものである。しかしながら実臨床においては、上記のエビデンスを踏まえてアルブミンの使用は医療従事者の総合的な判断のもとで行われるべきであると考えられる。なお、出血により不足したその他の血液成分の補充については、各成分製剤の使用指針により対処する。

## 8) 人工心肺を使用する心臓手術

- 人工心肺を使用した開心術における人工心肺充填液への等張アルブミン投与の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認める文献はほとんどなく、アルブミン投与は慎重に行う必要がある（2D）。

人工心肺を使用した開心術においては、人工心肺回路の充填液にアルブミンを使用することが古くから行われている。人工心肺充填液としての使用において、アルブミンと晶質液を比較したランダム化比較試験では、術後の水分バランスがアルブミン投与の方が良好であったとする報告があるが<sup>70)</sup>、術後の体重増加に関してはアルブミン投与で減少するも有意差は無く、術後の出血量、輸血量、ICU 滞在日数、入院日数、死亡率についても有意差は報告されていない<sup>71-73)</sup>。国内の後方視的な研究では、充填液へのアルブミン投与は慎重に行う必要があると報告されているが<sup>74)</sup>、人工心肺実施中の血液希釈で起こった低アルブミン血症は、血清アルブミンの喪失によるものではなく一時的なものであり、利尿により術後数時間で回復するため、アルブミン製剤を投与して補正する必要はないが、血液希釈を伴う小児症例では、ある程度のアルブミンの使用はやむをえないとされている<sup>75)</sup>。



## 9) 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

- 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対する高張アルブミン投与は一時的な効果しか期待されず、緊急避難的な使用以外は推奨されない (2D)。

ネフローゼ症候群では投与されたアルブミンは速やかに尿中に排泄されるため、治療抵抗性浮腫を改善する効果はわずかで一時的であり<sup>32,33)</sup>、かえって腎障害を増悪させる報告もあるため<sup>34)</sup>、浮腫の改善の目的では使用されない<sup>35)</sup>。血圧低下や呼吸困難をきたすような大量の胸腹水があり、他の方法で治療が困難となった場合に、緊急避難的に利尿薬とともに使用されるが、効果は一時的であり、有用性を示す報告は少ない。

### 1 0) 循環動態が不安定な体外循環

- 循環動態が不安定な (たとえば糖尿病患者における) 血液透析等の体外循環施行時の等張アルブミン使用は原則として推奨されない (使用しないことについての弱い推奨 2C)。

循環動態が不安定な (たとえば糖尿病患者における) 血液透析等の体外循環施行時のアルブミン使用について、透析中に低血圧が生じた既往のある患者 45 名に対する二重盲検ランダム化クロスオーバー試験では、アルブミン投与群で投与された生理食塩水量が少なかったことを除いて有効性が認められなかった<sup>37)</sup>。これ以外にアルブミンと他の輸液製剤の有効性を比較した試験はなく<sup>38)</sup>、透析中の低血圧の第 1 選択は生理食塩水となる。

### 1 1) 重症熱傷

- 重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認めていない (使用しないことについての強い推奨 1B)。

メタ解析を含むその他の論文<sup>54-57)</sup>では、合併症の発症率に有意差はなかった。また入院期間<sup>56)</sup>、死亡率は改善されていない<sup>54-58)</sup>。

- 等張アルブミン投与は熱傷後 18 時間以降で、血清アルブミンが 2.0g/dL 未満になった時に限定的に投与を行う(2B)。

通常 18 時間以内は細胞外液を使用する。アルブミン以外の血漿蛋白は急速投与にてショックや血圧低下を起こすとの報告がある<sup>50)</sup>。アルブミンは熱傷後 6~18 時間では血管内から漏出するといわれている<sup>51,52)</sup>。ただし 18 時間以内でもアルブミン 1.5 g/dL 未満では投与適応である。

### 1 2) 重症敗血症

- 重症敗血症及び敗血症性ショックの患者へのアルブミンへ投与は、晶質液投与と比べた場合、死亡率を改善する効果はない (使用しないことについての強い推奨 1B)。

2012 年の重症敗血症と敗血症性ショックの管理についての国際的ガイドライン<sup>16)</sup>では、1) 初療には晶質液を使う (推奨度 1、エビデンスレベル B)、2) 蘇生には、ヒドロキシエチルデンプン (HES) を使用しない (推奨度 1、エビデンスレベル B)、3) アルブミンは、大量の晶質液輸液が必要な場合に用いる (推奨度 2、エビデンスレベル C) としている。

一方で、SAFE study の敗血症患者サブグループ解析において、4%アルブミン投与群は生理食塩水投与群より 28 日目の死亡率が低い傾向が認められ (相対リスク 0.87、95%信頼区間 0.74-1.02、 $p=0.09$ )<sup>4)</sup>、敗血症患者に対するアルブミン投与は死亡リスクを低減する可能性が示唆されている。

上記の情報を総合し、学会ガイドラインでは推奨しないこととしている。

- 重症敗血症患者の初期治療において、アルブミン投与は循環動態を安定させる (2C)。

2014年、重症敗血症と敗血症性ショック患者に対する1,818名が参加したランダム比較試験の結果が報告され<sup>5)</sup>、治療開始から7日までは、アルブミン投与群では平均血圧が高く、水分出納は小さく押さえられたものの、28日後、90日後の死亡率は、両群間で差を認めなかった。これにより上記を推奨することとした。

### 1.3) 蛋白質源としての栄養補給

- 蛋白質源としてアルブミン使用は栄養補給の意義は少なく、低アルブミン血症に対しては早期からの経腸栄養法または経静脈栄養法の実施が効率的である (使用しないことについての弱い推奨 2C)。
- 血清アルブミン濃度は、入院患者の独立した予後因子であるが、アルブミン投与は、合併症の頻度や入院期間および予後にはよい影響を与えないため投与は避けるべきである。(使用しないことについての弱い推奨 2C)。

蛋白質源としての栄養補給を目的とするアルブミン使用は意味がない。投与されたアルブミンは体内で緩徐に代謝され、そのほとんどは熱源として消費されてしまう。アルブミンがアミノ酸に分解され、肝臓における蛋白質の再生成の原料となるのはわずかで、利用率が極めて低い。また、必須アミノ酸であるトリプトファン、イソロイシンおよびメチオニンが極めて少ないことなどから、栄養補給の意義はほとんどない。手術後の低蛋白血症や悪性腫瘍に利用しても、一時的に血漿蛋白濃度を上昇させて、膠質浸透圧効果を示す以外に、栄養学的な意義はない。栄養補給の観点からは、経静脈栄養法や経腸栄養法によるアミノ酸の投与とエネルギーの補給が栄養学的に蛋白質の生成に有効である。低アルブミン血症にアルブミン製剤の投与の適応はなく、早期からの経腸栄養法または経静脈栄養法の実施が有効である<sup>87)</sup>。

また、経静脈栄養中の集中治療室(ICU)入院患者における低アルブミン血症に対して、アルブミン製剤を投与しても合併症や死亡率を下げることはない<sup>88, 89)</sup>。むしろ敗血症などの感染症や非感染性の合併症が増える可能性もあるために、低アルブミン血症に対するアルブミン製剤のルーチン投与は、費用がかかるだけで予後を改善しないために避けるべきである。

### 1.4) 脳虚血 (頭部外傷)

- 重症外傷性脳損傷患者での輸液蘇生や急性脳梗塞の初期治療には推奨されない (使用しないことについての強い推奨 1A)。

外傷性脳損傷患者の循環血液量減少に対する輸液蘇生において、等張アルブミン製剤投与群の死亡率は生理食塩水投与群よりも高く、特に重症の脳損傷患者で有意差がみられた<sup>65)</sup>。また急性脳梗塞の初期治療として高用量 (2g/kg) の高張アルブミン製剤を使用しても神経学的予後を改善させる効果はみられず、肺浮腫や脳出血の発症率を増加させる危険性が指摘されている<sup>66)</sup>。

- くも膜下出血後の血管攣縮においては、循環血液量を保つために晶質液で反応が見られない場合には等張アルブミンの投与を考慮する (2C)。

くも膜下出血後の脳血管攣縮においては、正常な循環血液量を保つ目的で晶質液が優先的に使用される。アルブミン製剤は晶質液に対して反応がみられない場合のセカンドチョイスであるが、脳血管攣縮に対して直接的な作用を示すわけではなく、循環血液量の維持を通じた補助的な役割である<sup>67)</sup>。

#### 1 5) 炎症性腸疾患

- 炎症性腸疾患に対するアルブミン使用は推奨されない（使用しないことについての弱い推奨 2なし）。

炎症性腸疾患患者に見られる低アルブミン血症は低栄養、炎症、腸管からの蛋白漏出などによって生じる。栄養や予後の指標にアルブミンは有用であるが<sup>80, 81)</sup>、低アルブミン血症にアルブミンを投与してその臨床効果を検討した研究報告はない。低アルブミン血症に対しては原疾患の治療や栄養療法で対応することが原則であり<sup>82)</sup>、アルブミンの使用は推奨されない。

#### 1 6) 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

- 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症に対するアルブミン投与は推奨できない（使用しないことについての弱い推奨 2C）。

周術期には、血管の透過性の亢進、輸血等による体液希釈、肝臓での産生低下などが原因で低アルブミン血症が認められる。低アルブミン血症が予後不良因子である報告は多数あるが<sup>76)</sup>、アルブミン投与が予後を改善するかは未だ結論がでていない。周術期のアルブミン投与の効果を確かめる研究対象となっているのは、ICU 入室患者など重症患者が多く、循環動態の安定した患者は検討対象になっていないことが多い。単一施設での前向き比較試験の結果では、胃腸手術後のアルブミン投与群と生食投与群で比較して血清アルブミン値の回復や臨床転帰に相違は認めなかった<sup>77)</sup>。

#### 1 7) 末期患者

- 末期患者のアルブミン投与は予後を改善するという報告はなく、むしろアルブミン投与によって感染症の頻度が増加するという報告がある。また免疫抑制作用の懸念もあるために末期患者へのアルブミン投与は避けるべきである（使用しないことについての弱い推奨 2C）。

末期患者における低蛋白血症の原因は、①蛋白合成能の低下、②脱水症などに伴う体内分布の変動、③異化の亢進、④体外への漏出などが挙げられる。特に原疾患に伴う蛋白成分の摂食障害や消化吸収障害をはじめ、肝臓における蛋白合成能の低下が影響している。早期より経腸栄養法もしくは経静脈栄養法を用いて蛋白質の原料となるアミノ酸を含有した高カロリー栄養管理が重要である<sup>87)</sup>。アルブミン製剤の投与により直後の血清アルブミン濃度は上昇するが、代謝されてアミノ酸に分解され、肝臓における蛋白質の再生成の原料となるのは僅かであり利用率は極めて低いため、栄養補給としての意義はない。

単なる低蛋白血症を伴う末期患者に対してアルブミン投与しても予後の改善はなく<sup>90)</sup>、逆に末梢血単核球や T リンパ球からの炎症性サイトカイン（Interferon- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  など）の産生を抑制し、免疫抑制的作用によって感染症の頻度が増加し、予後を悪化させる可能性もあるため、むしろ、アルブミン投与は避けるべきである<sup>91)</sup>。

#### 4. 投与量

投与量の算定には下記の計算式を用いる。このようにして得られたアルブミン量を患者の病状に応じて、通常 2~3 日で分割投与する。

$$\text{必要投与量 (g)} = \text{期待上昇濃度 (g/dL)} \times \text{循環血漿量 (dL)} \times 2.5$$

ただし、期待上昇濃度は期待値と実測値の差、循環血漿量は 0.4dL/kg、投与アルブミンの血管内回収率は 4/10 (40%) とする。

たとえば、体重 $\chi$ kg の患者の血清アルブミン濃度を 0.6g/dL 上昇させたいときには、 $0.6\text{g/dL} \times (0.4\text{dL/kg} \times \chi\text{kg}) \times 2.5 = 0.6 \times \chi \times 1 = 0.6\chi\text{g}$  を投与する。

すなわち、必要投与量は期待上昇濃度 (g/dL)  $\times$  体重 (kg) により算出される。

一方、アルブミン 1g の投与による血清アルブミン濃度の上昇は、体重 $\chi$ kg の場合には、 $[\text{アルブミン } 1\text{g} \times \text{血管内回収率 (4/10)}] (\text{g}) / [\text{循環血漿量}] (\text{dL})$  すなわち、

$[1\text{g} \times 0.4 / (0.4\text{dL/kg} \times \chi\text{kg}) = 1/\chi (\text{g/dL})]$ 、

つまり体重の逆数で表わされる。

しかし、大手術、外傷、熱傷、敗血症やショックなど多くの病態でアルブミンの血管外漏出率は増大しており、血管外プールはさらに増加するので、期待値に至らないことが多い。

## 5. 投与効果の評価

アルブミン製剤の投与前には、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血清アルブミン濃度と臨床所見の改善の程度を比較して効果の判定を行い、診療録に記載する。

投与効果の評価を 3 日間を目途に行い、使用の継続を判断し、漫然と投与し続けることのないように注意する。

なお、膠質浸透圧の計算式については本項末尾 [注]「膠質浸透圧について」に記載してある。

## 6. 使用上の注意点

### 1) ナトリウム含有量

各製剤中のナトリウム含有量 [3.7mg/mL (160mEq/L) 以下] は同等であるが、等張アルブミン製剤の大量使用はナトリウムの過大な負荷を招くことがあるので注意が必要である。

### 2) 肺水腫, 心不全

高張アルブミン製剤の使用時には急激に循環血漿量が増加するので、輸注速度を調節し、肺水腫, 心不全などの発生に注意する。なお、20%アルブミン製剤 50mL (アルブミン 10g) の輸注は約 200mL の循環血漿量の増加に相当する。

### 3) 血圧低下

加熱人血漿たん白の急速輸注 (10mL/分以上) により、血圧の急激な低下を招くことがあるので注意する。

### 4) 利尿

利尿を目的とするときには、高張アルブミン製剤とともに利尿薬を併用する。

### 5) アルブミン合成能の低下

慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が 4g/dL 以上では合成能が抑制される。

[注] 膠質浸透圧について

膠質浸透圧 ( $\pi$ ) は pH, 温度, 構成するたん白質の種類により影響されるため、実測値の方が信頼できるが、血清中のたん白濃度より算定する方法もある。血清アルブミン濃度, 総血清たん白 (TP) 濃度からの算出には下記の計算式を用いる。

1. 血清アルブミン値 (Cg/dL) よりの計算式:

$$\pi = 2.8C + 0.18C^2 + 0.012C^3$$

2. 総血清たん白濃度 (Cg/dL) よりの計算式:

$$\pi = 2.1C + 0.16C^2 + 0.009C^3$$

計算例:

1. アルブミン投与により Alb 値が 0.5g/dL 上昇した場合の膠質浸透圧の上昇 (1 式より),  

$$\pi = 2.8 \times 0.5 + 0.18 \times 0.5^2 + 0.012 \times 0.5^3$$

$$= 1.45 \text{ mmHg}$$
2. TP 値が 7.2g/dL の場合の膠質浸透圧 (2 式より),  

$$\pi = 2.1 \times 7.2 + 0.16 \times 7.2^2 + 0.009 \times 7.2^3$$

$$= 26.77 \text{ mmHg}$$

#### 文献

- 1) 福井次矢, 山口直人 : 「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」, 医学書院, 東京, 2014.
- 2) [Dubois MJ](#), [Orellana-Jimenez C](#), [Melot C](#), et al: Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med, 34:2536—2540, 2006.
- 3) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. Crit Care Med, 33:1681—1687, 2005.
- 4) [Finfer S](#), [Bellomo R](#), [Boyce N](#), et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med, 350:2247—2256, 2004.
- 5) [Caironi P](#), [Tognoni G](#), [Masson S](#), et al: Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. N Engl J Med, 370:1412—1421, 2014.
- 6) [Mukhtar A](#), [EL Masry A](#), [Moniem AA](#), et al :The impact of maintaining normal serum albumin level following living related liver transplantation: does serum albumin level affect the course? A pilot study. Transplant Proc, 39:3214—3218, 2007.
- 7) Liunbruno GM, Bennardello F, Lattanzio A, et al: Recommendations for the use of albumin and immunoglobulins. Blood Transfus, 7: 216—234, 2009.
- 8) 日本臨床検査医学会 血清アルブミン定量値ワーキンググループ. 血清アルブミン測定値についての提言書—BCG 法と BCP 改良法による測定値の差の取り扱い方—. 臨床病理, 62 : 5—9, 2014.
- 9) 日本医師会臨床検査精度管理検討委員会. 平成 25 年度第 47 回臨床検査精度管理調査結果報告書. 日本医師会, 56—60, 2014.
- 10) Infusino I, Panteghini M: Serum albumin: Accuracy and clinical use. Clin Chim Acta, 419: 15—18, 2013.
- 11) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. BMJ, 317:235—240, 1998.
- 12) [Wilkes MM](#), [Navickis RJ](#): Patient survival after human albumin administration: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Intern Med, 135:149—164, 2001.
- 13) [SAFE Study Investigators](#), [Finfer S](#), [Bellomo R](#), et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care

- units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ*, 333:1044—1049, 2006.
- 14) [Roberts I](#), [Blackhall K](#), [Alderson P](#), et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patient. *Cochrane Database Syst Rev*, Issue 11:CD001208. DOI: 10.1002/14651858.CD001208.pub4, 2011.
  - 15) Vincent J-L, [Navickis RJ](#), [Wilkes MM](#): Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Crit Care Med*, 32:2029—2038, 2004.
  - 16) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, et al: Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41:580—637, 2013.
  - 17) [SAFE Study Investigators](#), [Finfer S](#), [McEvoy S](#), et al: Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*, 37:86—96, 2011.
  - 18) Rochwerg B Alhazzani W, Sindi A, et al: Fluid resuscitation in sepsis: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*, 161:347—355, 2014.
  - 19) Gines P, [Titó L](#), [Arroyo V](#), et al: Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology*, 94:1493—1502, 1988.
  - 20) Romanelli RG, [La Villa G](#), [Barletta G](#), et al : Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol*, 12: 1403—1407, 2006.
  - 21) Bernardi M, [Caraceni P](#), [Navickis RJ](#), et al: Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology*, 55:1172—1181, 2012.
  - 22) Ginès A, [Fernández-Esparrach G](#), [Monescillo A](#), et al: Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology*, 111:1002—1010, 1996.
  - 23) Saló J, [Ginès A](#), [Ginès P](#), et al: Effect of therapeutic paracentesis on plasma volume and transvascular escape rate of albumin in patients with cirrhosis. *J Hepatol*, 27:645—653, 1997.
  - 24) Runyon BA: Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. *Hepatology*, 49: 2087—2107, 2009.
  - 25) Sort P, [Navasa M](#), [Arroyo V](#), et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med*, 341:403—409, 1999.
  - 26) Sigal SH, [Stanca CM](#), [Fernandez J](#), et al: Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut*, 56: 597—599, 2007.
  - 27) Poca M, [Concepción M](#), [Casas M](#), et al: Role of albumin treatment in patients with spontaneous

- bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 10: 309—331, 2012.
- 28) Salerno F, [Navickis RJ](#), [Wilkes MM](#): Albumin infusion improves outcomes of patients with spontaneous bacterial peritonitis: a meta-analysis of randomized trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11:123 —130, 2013.
  - 29) Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al : [A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome](#). *Gastroenterology*, 134: 1360—1368, 2008.
  - 30) GluudLL, Christensen K, Christensen E, et al: Terlipressin for hepatorenal syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 9: CD005162 , 2012.
  - 31) Duvoux C, [Zanditenas D](#), [Hézode C](#), et al : Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology*, 36:374—380, 2002.
  - 32) Fliser D, [Zurbrüggen I](#), [Mutschler E](#), et al: Coadministration of albumin and furosemide in patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int*, 55 : 629—634, 1995.
  - 33) Dharmaraj R, [Hari P](#), [Bagga A](#): Randomized cross-over trial comparing albumin and furosemide infusions in nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*, 24:775—782, 2009.
  - 34) Haws RM, [Baum M](#).: Efficacy of albumin and diuretic therapy in children with nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 91:1142—1146, 1993.
  - 35) Akcicek F, [Yalniz T](#), [Basci A](#), et al: Diuretic effect of furosemide in patients with nephrotic syndrome : is it potentiated by intravenous albumin? *BMJ*, 310 : 162—163, 1995.
  - 36) Rostoker G, [Griuncelli M](#), [Loridon C](#), et al: A pilot study of routine colloid infusion in hypotension-prone dialysis patients unresponsive to preventive measures. *J Nephrol*, 24:208—217, 2011.
  - 37) Knoll GA, [Grabowski JA](#), [Dervin GF](#), et al: A randomized, controlled trial of albumin versus saline for the treatment of intradialytic hypotension. *J Am Soc Nephrol*, 15:487—492, 2004.
  - 38) Fortin PM, [Bassett K](#), [Musini VM](#): Human albumin for intradialytic hypotension in haemodialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 11:CD006758, 2010.
  - 39) Szczepiorkowski ZM, [Winters JL](#), [Bandarenko N](#), et al: Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—evidence-based approach from the apheresis applications. Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher*, 25:83—177, 2010.
  - 40) Pusey C, [Dash C](#), [Garrett M](#), et al: Experience of using human albumin solution 4.5% in 1195 therapeutic plasma exchange procedures. *Transfus Med*, 20:244—249, 2010.
  - 41) Cortese I, [Chaudhry V](#), [So YT](#), et al: Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 76:294—300, 2011.
  - 42) Koller H, [Kieseier BC](#), [Jander S](#), et al: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. N

Engl J Med, 352:1343—1356, 2005.

- 43) Mehndiratta MM, [Hughes RA](#), [Agarwal P](#): Plasma exchange for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. Cochrane Database Syst Rev, CD003906, 2004.
- 44) [Raphaël JC](#), [Chevret S](#), [Hughes RA](#), et al: Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome, 7:CD001798, 2012.
- 45) Bouget J, [Chevret S](#), [Chastang C](#), et al: [Plasma exchange morbidity in Guillain-Barré syndrome: results from the French prospective, randomized, multicenter study. The French Cooperative Group.](#) Crit Care Med, 21:651—658, 1993.
- 46) Tobian AA, Shirey RS, Montgomery RA, et al: Therapeutic plasma exchange reduces ABO titers to permit ABO-incompatible renal transplantation. Transfusion, 49:1248—1254, 2009.
- 47) Keegan M, [König E](#), [McClelland R](#), et al: Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. Lancet, 366: 579—582, 2005.
- 48) Pasquali S, [Cagnoli L](#), [Rovinetti C](#), et al: Plasma exchange therapy in rapidly progressive renal failure due to multiple myeloma. Int J Artif Organs, 8 : 27—30, 1984.
- 49) Kefalides NA, [Arana JA](#), [Bazan A](#), et al: Role of infection in mortality from severe burns. Evaluation of plasma, gamma-lobulin, albumin and saline-solution therapy in a group of Peruvian children. N Engl J Med, 267: 317—323, 1962.
- 50) 松村 一 :重症熱傷. 編者 山本保博, アルブミン臨床マニュアル, メディカルレビュー社, 東京, 2003, 69—73.
- 51) Birke G, [Liljedahl SO](#), [Plantin LO](#), et al: Studies on burns. IX. The distribution and Losses through the wound of <sup>131</sup>I-albumin measured by whole-body counting. Acta Chir Scand, 134: 27—36, 1968.
- 52) Brouhard BH, [Carvajal HF](#), [Linares HA](#): Burn edema and protein leakage in the rat. I. Relationship to time of injury. Microvasc Res, 15: 221—228, 1978.
- 53) Schlagintweit S, [Snelling CF](#), [Germann E](#), et al: Major burns managed without blood or blood products. J Burn Care Rehabil, 11: 214—220, 1990.
- 54) Vincent JL, [Navickis RJ](#), [Wilkes MM](#): Morbidity in hospitalized patients receiving human albumin: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Crit Care Med, 32: 2029—2038, 2004.
- 55) Goodwin CW, [Dorethy J](#), [Lam V](#), et al: Randomized trial of efficacy of crystalloid and colloid resuscitation on hemodynamic response and lung water following thermal injury. Ann Surg, 197: 520—531, 1983.
- 56) Greenhalgh DG, [Housinger TA](#), [Kagan RJ](#), et al: Maintenance of serum albumin levels in pediatric burn patients: a prospective, randomized trial. J Trauma, 39: 67—73, 1995.
- 57) Haynes GR, [Navickis RJ](#), [Wilkes MM](#): Albumin administration—what is the evidence of clinical



- benefit? A systematic review of randomized controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 20: 771—79, 2003.
- 58) Jelenko C, [Williams JB](#), [Wheeler ML](#), et al: Studies in shock and resuscitation, I: use of a hypertonic, albumin—containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation. *Crit Care Med*, 7: 157—167, 1979.
  - 59) Gentilini P, [Casini-Raggi V](#), [Di Fiore G](#), et al : Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. [J Hepatol](#), 30: 639—645, 1999.
  - 60) Martin GS, [Moss M](#), [Wheeler AP](#), et al: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 33:1681—1687, 2005.
  - 61) Chalasani N, [Gorski JC](#), [Horlander JC Sr](#), et al: Effects of albumin/furosemide mixtures on responses to furosemide in hypoalbuminemic patients. *J Am Soc Nephrol*, 12:1010—1016, 2001.
  - 62) Elwell RJ, [Spencer AP](#), [Eisele G](#): Combined furosemide and human albumin treatment for diuretic-resistant edema. *Ann Pharmacother*, 37: 695—700, 2003.
  - 63) Roberts I, [Blackhall K](#), [Alderson P](#), et al: Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database of Syst Rev*, 11:1—42, 2011.
  - 64) 急性膵炎診療ガイドライン 2010 改定出版委員会. 急性膵炎診療ガイドライン 2010. 金原出版, 東京, 2010.
  - 65) Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al: Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 357:874—884, 2007.
  - 66) Ginsberg MD, [Palesch YY](#), [Hill MD](#), et al: High dose albumin treatment for acute ischemic stroke (ALIAS) part 2: a randomized, double—blind, phase 3, placebo—controlled trial. *Lancet Neurol* , 12: 1049—1058, 2013.
  - 67) Frontera JA, [Fernandez A](#), [Schmidt JM](#), et al: Clinical response to hypertensive hypervolemic therapy and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, 66:35—41, 2010.
  - 68) Lennihan L, [Mayer SA](#), [Fink ME](#), et al: Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke*, 31: 383—391, 2000.
  - 69) Diring MN, [Bleck TP](#), Claude Hemphill J, et al: Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society’s Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*, 15:211—240, 2011.
  - 70) Scott DA, [Hore PJ](#), [Cannata J](#), et al: A comparison of albumin, polygeline and crystalloid priming solutions for cardiopulmonary bypass in patients having coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion*, 10:415—424, 1995.

- 71) Erstad BL, Richards H, Rose S, et al: The use of albumin in clinical practice. *Arch Intern Med*,151:901—911, 1991.
- 72) Zarro DL, [Palanzo DA](#), [Phillips TG](#): Albumin in the pump prime: its effect on postoperative weight gain. *Perfusion*,16 :129—135, 2001.
- 73) Russell JA, [Navickis RJ](#), [Wilkes MM](#): Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18:429—437, 2004.
- 74) 畑中祐也, 八木 克史, 菅原 浩樹, 他: 人工心肺回路充填液へのアルブミン投与と体外循環中の晶質液輸液制限の併用が水分バランスに与える臨床的効果. *体外循環技術*, 40:155—160, 2013.
- 75) 亀山敬幸,米田正始 : 開心術におけるアルブミン使用. 編者 山本 保博, アルブミン臨床マニュアル, メディカルレビュー社, 東京, 2003, 159—162.
- 76) Vincent JL, [Dubois MJ](#), [Navickis RJ](#), et al: Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention. *Ann Surg*, 237: 319—334, 2003.
- 77) Yuan XY, Zhang CH, He YL, et al : Is albumin administration beneficial in early stage of postoperative hypoalbuminemia following gastrointestinal surgery?: a prospective randomized controlled trial. *Am J Surg*, 196: 751—755, 2008.
- 78) Duley L, [Williams J](#), [Henderson-Smart DJ](#): Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4: CD001805, 1999.
- 79) 佐藤秀平, 水沼英樹 : 妊娠中毒症. 編者 山本保博, アルブミン臨床マニュアル, メディカルレビュー社, 東京, 2003, 181—187.
- 80) Vagianos K, [Bector S](#), [McConnell J](#), et al: Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN*, 31:311—319, 2007 .
- 81) Mijac DD, Janković GL, Jorga J, et al: Nutritional status in patients with active inflammatory bowel disease: prevalence of malnutrition and methods for routine nutritional assessment. *Eur J Intern Med*, 21:315—319, 2010.
- 82) Duerksen DR, [Nehra V](#), [Bistrain BR](#), et al: Appropriate nutritional support in acute and complicated Crohn's disease. *Nutrition*, 14:462—465, 1998.
- 83) Goldwasser P, [Feldman J](#): Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*,50: 693—703, 1997.
- 84) Kung SP, [Tang GJ](#), [Wu CW](#), et al: Serum albumin concentration as a prognostic indicator for acute surgical patients. *Chi Med J*, 62:61—67, 1999.
- 85) O'Keefe SJ, [Dicker J](#): Is plasma albumin concentration useful in the assessment of nutritional status of hospital patients? *Eur J Clin Nutr*. 42:41—45, 1988.
- 86) Brian LE: Serum albumin concentrations: Who needs them? [Ann Pharmacother](#). 26: 1134—1138, 1992.

- 87) Peter JV, [Moran JL](#), Phillips-Hughes J: A meta-analysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. Crit Care Med, 33: 213—261, 2005.
- 88) Rubin H, [Carlson S](#), [DeMeo M](#), et al: Randomized, double—blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition. Crit Care Med, 25: 249—252, 1997.
- 89) Golus R, [Sorrento JJ Jr](#), Cantu R, et al: Efficacy of albumin supplementation in the surgical intensive care unit: A prospective, randomized study. Crit Care Med, 22:613—619, 1994.
- 90) McCauley RL, [Brennan MF](#): Serum albumin levels in cancer patients receiving total parenteral nutrition. Ann Surg,197: 305—309, 1983.
- 91) Bar-Or D, [Thomas GW](#), [Bar-Or R](#), et al: Commercial human albumin preparations for clinical use are immunosuppressive in vitro. Crit Care Med, 34: 1707—1712, 2006.
- 92) 日本緩和医療学会 緩和医療ガイドライン委員会編集 終末期がん患者の輸液療法に関するガイドライン 2013年版, 金原出版, 東京, 2013.
- 93) Perner A, [Haase N](#), [Guttormsen AB](#), et al: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med, 367:124—134, 2012.
- 94) Navickis RJ, [Haynes GR](#), [Wilkes MM](#): [Effect of hydroxyethyl starch on bleeding after cardiopulmonary bypass: a meta—analysis of randomized trials](#). J Thorac Cardiovasc Surg, 144:223—230, 2012.

## VI 新生児・小児に対する輸血療法

小児，特に新生児に血液製剤を投与する際に，成人の血液製剤の使用指針を適用することには問題があり，小児に特有な生理機能を考慮した指針を策定する必要がある。しかしながら，小児一般に対する血液製剤の投与基準については，いまだ十分なコンセンサスが得られているとは言い難い状況にあることから，未熟児・新生児への使用に限定して指針を策定することとした。

### 1. 未熟児早期貧血に対する赤血球液の適正使用<sup>1)</sup>

未熟児早期貧血の主たる原因は，骨髓造血機構の未熟性にあり，生後 1～2 か月頃に認められる新生児の貧血が生理的範囲を超えたものともいえる。出生時の体重が少ないほど早く，かつ強く現われる。鉄剤には反応しない。エリスロポエチンの投与により改善できる症例もある。しかしながら，出生体重が著しく少ない場合，高度の貧血を来して赤血球輸血が必要となることが多い。

なお，ここでの輸血の対象児は，出生後 28 日以降 4 か月までであり，赤血球液の輸血は以下の指針に準拠するが，未熟児は多様な病態を示すため個々の症例に応じた配慮が必要である。

#### 1) 使用指針

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 expert opinion を基にしたガイドライン<sup>1)</sup>を参照する (表 1～3)。

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 は少ない。制限輸血 restrictive transfusion strategy は非制限輸血 liberal transfusion strategy に比べて、総輸血量<sup>2,3,4,5,6,7,8)</sup>・暴露されるドナー数<sup>8)</sup>が統計学的有意差をもって少ない。アウトカムを比較して、死亡率<sup>1,2,3,4,5,9,10,11,12)</sup>、頭蓋内出血<sup>8,10,11,12)</sup>、脳高次機能障害<sup>2,5,9,12,13,14)</sup>、体重増加<sup>4,7,15)</sup>、心拍数減少<sup>16,17,18)</sup>、無酸素発作減少<sup>8,16)</sup>、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<sup>8)</sup>も見られた。

表 1

The British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force, (BCSH)2004,が記載した 4 か月未満に推奨される輸血トリガー値	
BTF10350 の Table2	
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

Roself ら (Transfusion 2002) によるガイドライン	
BTF10350 の Table3	
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 <sub>2</sub> O 未満で持続陽圧呼吸 and/or 間欠的強制換氣中
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 <sub>2</sub> O 以上で持続陽圧呼吸 and/or 間欠的強制換氣中
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。	

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 (Level IV evidence, grade C recommendation)	
BTF10350 の Table 4	
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

## 2) 投与方法

### a) 使用血液

採血後 2 週間以内の赤血球液 (RBC) を使用する。

### e) 投与の量と速度

うっ血性心不全が認められない未熟児

1 回の輸血量は 10~20mL/kg とし、1~2mL/kg/時間 の速度で輸血する。ただし、輸血速度についてはこれ以外の速度 (2mL/kg/時間以上) での検討は十分に行われていない。

うっ血性心不全が認められる未熟児

心不全の程度に応じて別途考慮する。

## 3) 使用上の注意

### a) 溶血の防止

新生児に対する採血後 2 週間未満の赤血球液の安全性は確立されているが、2 週間以降の赤血球液を放射線照射後に白血球除去フィルターを通してから 24G より細い注射針を用いて輸注ポンプで加圧して輸血すると、溶血を起こす危険性があるので、新生児の輸血に際しては、輸血速度を遅くし、溶血の出現に十分な注意を払う必要がある。

なお、日本赤十字社から供給される赤血球液 (赤血球液-LR「日赤」及び照射赤血球液-LR「日赤」) は、保存前白血球除去の導入により、ベッドサイドでの白血球除去フィルターを使

用する必要はなくなった。

### b) 長時間を要する輸血

血液バッグ開封後は 6 時間以内に輸血を完了する。残余分は破棄する。1 回量の血液を輸血するのに 6 時間以上を要する場合には、使用血液を無菌的に分割して輸血し、未使用の分割分は使用時まで 2~6°C に保存する。

### c) 院内採血

院内採血は医学的に適応があり、「輸血療法の実施に関する指針」の X II の 2 の「必要となる場合」に限り行うべきであるが、実施する場合は、採血基準（安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律施行規則（昭和 31 年厚生省令第 22 号）別表第二）に従うこととする。また、放射線未照射血液製剤において致死的な合併症である輸血後移植片対宿主病が報告されていることから、原則として 15~50Gy の範囲での放射線照射をする必要がある。さらに感染性の副作用が起こる場合があることにも留意する必要がある。

## 2. 新生児への血小板濃厚液の適正使用

### 1) 使用指針

- 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/ $\mu\text{l}$  とする。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としては expert opinion を基にした既存のガイドライン<sup>1)</sup>を参照する（表 1）(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)<sup>1)</sup>。

従来のガイドラインでは血小板輸血のトリガー値は 5 万/ $\mu\text{l}$  と記載されていた。しかしトリガー値を下げて死亡率は上昇せず<sup>2)</sup>、輸血回数、頭蓋内出血には有意差を認めなかった<sup>3)</sup>。また輸血血小板液量を 10ml/kg としても有害事象は増加せず<sup>4)</sup>、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<sup>5)</sup>。既存のガイドライン<sup>1,6)</sup>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」<sup>1)</sup>、「生後 1 週間以下の超低出生体重児」<sup>6)</sup>などの特別な病態をあげている（表 1）。

新生児自己免疫性血小板減少症 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<sup>7)</sup>。

表 1

以下の表は 1)BTF10350GL（死亡率、CMV、慢性肺疾患、未熟児網膜症）  
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.  
を引用、和訳・改変して使用。

4 か月未満乳児の血小板輸血基準 (level 1 A evidence, grade C recommendation)		
BTF10350 の Table5		
20-30	$\times 10^9/\text{L}$	予防、臨床的に安定している早産、満期産乳児、出血無 (BCSH,2004)
30	$\times 10^9/\text{L}$	病的早産児、または出血していない満期産乳児 (BCSH,2004)
30	$\times 10^9/\text{L}$	NAIT 患者の最少血小板数
50	$\times 10^9/\text{L}$	生後 1 週間以内の極低出生体重児
50	$\times 10^9/\text{L}$	出血症状を有する早産児または満期産児 (BCSH,2004)
50	$\times 10^9/\text{L}$	侵襲的処置を行う時
50-100	$\times 10^9/\text{L}$	臨床的に安定していない、DIC、大手術、大量失血、大量輸血
<100	$\times 10^9/\text{L}$	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

### 3. 新生児への新鮮凍結血漿の適正使用

#### 1) 使用指針

##### a) 凝固因子の補充

ビタミン K の投与にもかかわらず、PT 及び/又は APTT の著明な延長があり、出血症状を認めるか侵襲的処置を行う場合

##### b) 循環血液量の 1/2 を超える赤血球液輸血時

##### c) Upshaw-Schulman 症候群（先天性血栓性血小板減少性紫斑病）

#### 2) 投与方法

- a) と b) に対しては、10～20mL/kg 以上を必要に応じて 12～24 時間毎に繰り返し投与する。  
c) に関しては 10mL/kg 以上を 2～3 週間毎に繰り返し投与する。

#### 3) その他

新生児多血症に対する部分交換輸血には、従来、新鮮凍結血漿が使用されてきたが、ほとんどの場合は生理食塩水で代替可能である。

### 4. サイトメガロウイルス抗体陰性血の適応疾患

- 母体がサイトメガロウイルス（CMV）抗体陰性または陰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）。
- 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、CMV 抗体陰性 AIDS もしくは HIV 陽性者には、可能であれば CMV 抗体陰性血の使用を推奨する（2C）。

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<sup>1)</sup>。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<sup>3,4)</sup>、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<sup>5)</sup>。児の CMV 感染には輸血以外の様々な原因（例えば授乳<sup>6)</sup>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<sup>7)</sup>を踏襲するのがよい。

なお、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」<sup>8)</sup>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 抗体検査が推奨される。

#### 文献

1)BTF10350GL（死亡率、CMV、慢性肺疾患、未熟児網膜症）

●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.

2)BTF00593SR（トリガー値、死亡率、脳高次機能発達、輸血回数）

●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.

- 3) BTF01287SR (制限・非制限輸血比較、輸血回数、死亡率、頭蓋内出血)
- [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.
- 4) BTF10887RC-1 (トリガー値、死亡率、輸血回数、体重増加)
- 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.
- 5) BTF10115OR-2 (輸血回数、脳高次機能発達、死亡率、未熟児網膜症、EPD)
- 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.
- 6) BTF10928OR-2 (制限・非制限輸血比較、輸血回数)
- 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.
- 7) BTF10747RC-2 (制限・非制限輸血比較、輸血回数、頭蓋内出血、体重増加)
- 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.
- 8) BTF01653RC-0 (制限・非制限輸血比較、輸血回数、輸血ドナー数、無酸素発作頻度・脳実質内出血・PVLは制限で多い)
- 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.
- 9) BTF10736RC-0 (トリガー値、死亡率、脳高次機能発達)
- 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.
- 10) BTF02180OR-0 (トリガー値、未熟児網膜症、頭蓋内出血、PDA合併頻度、死亡率)
- Maier RF, Sonntag J, Walka MM, Liu G, Metzke 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.
- 11) BTF00306GL (制限・非制限輸血比較、死亡率、頭蓋内出血)
- Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Timmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB\*. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 3;157(1):49-58.
- 12) BTF06590GL (トリガー値、慢性肺疾患、未熟児網膜症、脳障害。死亡率。CMV)
- 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.
- 13) BTF10159RC-2 (制限・非制限輸血比較、制限輸血では非制限輸血より知能尺度が低かった)
- 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.
- 14) BTF00419OR-2 (非制限輸血では12歳時の脳容積が減少)
- 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.

15) BTF10891OR-2 (体重増加、肺出血)

●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.

16) BTF10083OR-2 (呼吸数、心拍数、無酸素発作頻度)

●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.

17) BTF10337OR-0 (心拍数)

●Möller JC, Schwarz U, Schaible TF, Artlich A, Tegtmeier 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.

18) BTF10723OR-0 (心機能評価・心拍数、血圧)

●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.

#### 参考文献 2

1)BTF10350GL

●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.

2)BTF06690GL

●Parker RI. Transfusion in critically ill children: indications, risks, and challenges. *Crit Care Med.* 2014 Mar;42(3):675-90.

3)BTF10064OR-2 (制限・非制限輸血比較、輸血回数、頭蓋内出血)

●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.

4)BTF04561OR-1 (血小板輸血量 10ml/kg、頭蓋内出血)

●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.

5)BTF10305OR

Bonifacio L, Petrova A, Nanjundaswamy S, Mehta R. Thrombocytopenia related neonatal outcome in preterms. *Indian J Pediatr.* 2007 Mar;74(3):269-74.

6)BTF06691GL

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.

7)BTF04449OR-0 (NAIT ランダムドナー由来、ランダム PC+I g G、HPA 適合 PC)

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.

#### 参考文献 3

1)BTF04912GL (all intrauterine and neonatal transfusions must be CMV seronegative, in addition to being leucocyte depleted)

●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)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.

3)BTC02386MA-1 (白血球除去フィルター)

●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.
- 4) 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.
- 5) BTF10966RC-0 (白除フィルターの有無で CMV 感染症に有意差なし)
- 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.
- 6) 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.
- 7) BTF10350GL (CMV seronegative 骨髄移植レシピエント、胎児、CMV seronegative 妊婦には、CMVseronegative 血液製剤と白血球除去が必要)
- 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.
- 8) 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/cm/counseling.html> (平成 28 年 3 月 1 日アクセス)

#### 旧指針

- 1) 日本小児科学新生児委員会報告：未熟児早期貧血に対する輸血ガイドラインについて.  
日児誌 1995;99:1529-1530

#### おわりに

輸血医学を含む医学の各領域における進歩発展は目覚しく、最新の知見に基づき本指針の見直しを行った。本指針ができるだけ早急に、かつ広範に浸透するよう、関係者各位の御協力をお願いしたい。今後は、特に新たな実証的な知見が得られた場合には、本指針を速やかに改正していく予定である。

## 参考

### 1. 造血幹細胞移植に関する事項

#### 1) 輸血用血液製剤の血液型の選択

同種造血幹細胞移植において、患者血液型と造血幹細胞提供者（ドナー）の血液型が同じ場合と異なる場合がある。これは 1. 血液型一致（match）、2. 主不適合（major mismatch）、3. 副不適合（minor mismatch）、4. 主副不適合（major and minor mismatch）、に分類される。1 は患者血液型とドナーの血液型が同一である場合、2 は患者にドナーの血液型抗原に対する抗体がある場合、3 はドナーに患者の血液型抗原に対する抗体がある場合、4 は患者にドナーの血液型抗原に対する抗体があり、かつドナーに患者の血液型抗原に対する抗体がある場合である。

移植後、患者の血液型は造血の回復に伴いドナー血液型に変化していくので、特に ABO 血液型で患者とドナーで異なる場合には、輸血用血液製剤の適切な血液型を選択する必要がある。以下に血液型選択のための基準を示す。

##### a) 血液型一致

赤血球、血小板、血漿ともに原則的に患者血液型と同型の血液型を選択する。

##### b) 主不適合（major mismatch）

患者の抗体によってドナー由来の赤血球造血が遅延する危険性があるので、これを予防するために血小板、血漿はドナー血液型抗原に対する抗体がない血液型を選択する。赤血球は患者の抗体に反応しない血液型を選択する。

##### c) 副不適合（minor mismatch）

ドナーリンパ球が移植後、患者血液型に対する抗体を産生し、患者赤血球と反応する可能性があるため、赤血球はドナーの抗体と反応しない血液型を選択する。血小板と血漿は患者赤血球と反応する抗体がない血液型を選択する。

##### d) 主副不適合（major and minor mismatch）

ABO 血液型主副不適合の場合は、血小板、血漿が AB 型、赤血球は O 型になる。さらに、移植後ドナーの血液型に対する抗体が検出できなくなればドナーの血液型の赤血球液を、患者の血液型の赤血球が検出できなくなればドナーの血液型の血小板濃厚液、新鮮凍結血漿を輸血する。

Rho (D) 抗原が患者とドナーで異なる場合には、抗 Rho (D) 抗体の有無によって異なるが、患者が Rho (D) 抗原陰性の場合には抗 Rho (D) 抗体があるものとして、あるいは産生される可能性があるものとして考慮する。また、ドナーが Rho (D) 抗原陰性の場合にも抗 Rho (D) 抗体があるものとして考慮する。

患者とドナーで ABO 血液型あるいは Rho (D) 抗原が異なる場合の推奨される輸血療法を表 1 にまとめて示す。

移植後、造血がドナー型に変化した後に、再発や生着不全などで輸血が必要になる場合は、ドナー型の輸血療法を行う。

移植前後から造血回復までの輸血における製剤別の選択すべき血液型を示す

表 1 血液型不適合造血幹細胞移植直後の輸血療法

血液型	不適合	血液型		輸血		
		ドナー	患者	赤血球	血小板, 血漿	
ABO 血液型	主不適合	A	O	O	A (もしなければ AB も可)	
		B	O	O	B (もしなければ AB も可)	
		AB	O	O	AB	
		AB	A	A (もしなければ O も可)	AB	
		AB	B	B (もしなければ O も可)	AB	
	副不適合	O	A	O	A (もしなければ AB も可)	
		O	B	O	B (もしなければ AB も可)	
		O	AB	O	AB	
		A	AB	A (もしなければ O も可)	AB	
		B	AB	B (もしなければ O も可)	AB	
		主副不適合	A	B	O	AB
			B	A	O	AB
	Rho (D) 抗原	主不適合	D+	D-	D-	D+
		副不適合	D-	D+	D-	D+

移植前後から造血回復までの輸血における製剤別の選択血液型を示す。

## 2. 手術に関する事項

### 1) 心臓血管外科手術

#### a) 輸血量における施設間差

心臓血管外科手術における輸血使用量は施設間差が大きい。これは外科手技の差によるもののほか、輸血に対する考え方の差によるところが大きい<sup>2)</sup>。それは、少ない輸血量でも、患者の予後に影響することなく心臓血管外科手術が行えている施設があることから示唆される。人工心肺を用いない off-pump 冠動脈バイパス術においては、一般に出血量も少なく、術中に自己血回収を行う場合が多いため、輸血量も少ない。しかし、人工心肺を用いたり、超低体温循環停止を要するような大血管手術における輸血量となると施設間差が

大きくなる。これは、凝固因子不足や血小板数不足、血小板機能異常などによる出血傾向に対して治療が行われるのではなく、単なる血小板数の正常以下への減少、人工心肺を使用することによる血小板機能や凝固因子減少が起こるといった検査値、あるいは理論的問題に対して輸血が行われる場合がしばしばあるからであろうと考えられる。そのために、外科的な出血の処置に先立って、凝固因子や血小板補充が行われている場合もしばしばある。

人工心肺使用時には血液希釈が起こる。人工心肺中の Hb 値についての上限及び下限は明らかではない。人工心肺離脱後は Hb 値が 7~8g/dL 以上 (<10g/dL) になるようにすることが多い。

18~26°C の低体温により血小板数は減少する。主として門脈系に血小板が捕捉 sequestration されることによる。80%以上の血小板は復温とともに循環血液中に戻る<sup>3)</sup>。したがって、低体温時の血小板数減少の解釈には注意を要する。また、低体温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>4,5)</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。最近よく用いられる常温人工心肺では血小板凝集能低下はない<sup>6)</sup>。

人工心肺を用いた手術において、検査所見に基づいた輸血を行うことで、経験的な方法に比べ出血量を増加させることなく、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液などの輸血量を減少させることが出来たと報告されている<sup>7)</sup>。

## **b) 出血量に関係する因子**

乳児心臓血管外科手術においては、低体温人工心肺中の核心温度が出血量と関係すると報告されている。1 歳以上の小児心臓血管外科手術では、再手術、術前からの心不全、長時間にわたる人工心肺時間が出血量と同種血輸血量の多さと関係している<sup>9)</sup>。

同種血輸血量の減少には、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。複雑な心臓手術においては、トロンボエラストグラム (TEG) 等が参考になるとの報告がある<sup>10)</sup>。

## **2) 食道手術**

食道全摘術及び胃腸管を用いた食道再建術では、しばしば出血量も多くなるほか、体液のサードスペースへの移行など大きな体液シフトが起こる。輸血準備量は、患者の病態、体格、術前 Hb 値、術中及び術後出血量などを考慮して決定する。

### 3) 整形外科手術

膝関節全置換術においては、術中はターニケットを使用するために、術中出血は比較的少ないが術後出血量も多い。脊椎外科手術においてはしばしば出血量が多くなり、赤血球液のほか、血小板濃厚液や新鮮凍結血漿などが必要になる場合がある。低体温による血小板機能障害や凝固系抑制が起こるが、軽度低体温でも股関節全置換術では出血量が増加すると報告されている<sup>21)</sup>。外科的止血に加え、低体温のような出血量を増加させる要因についても注意が必要である。

### 4) 脳神経外科手術

脳神経外科手術は、脳腫瘍手術、脳動脈瘤クリッピングや頸動脈内膜切除術などの血管手術、脳挫傷や硬膜外血腫、脳外傷手術など多岐にわたる。また、整形外科との境界領域であるが、脊髄手術も含まれる。

脳神経外科手術の基本は、頭蓋内病変の治療と、それらの病変による頭蓋内圧上昇などにより起こる二次的な損傷を防ぐことにある。したがって、脳神経外科手術においては、まず循環血液量を正常に保ち平均血圧及び脳灌流圧を十分に保つことが重要である。しかし、脳神経外科手術においては、循環血液量評価がしばしば困難である。脳脊髄液や術野の洗浄液のために、吸引量やガーゼ重量を測定しても、しばしば出血量の算定が難しい。また、脳浮腫の予防や治療、脳脊髄液産生量減少のためにマンニトールやフロセミドのような利尿薬を用いるために、尿量が循環血液量を反映しない。また、脳浮腫を抑制するために、血清浸透圧減少を防ぐことが重要である。正常血清浸透圧は 295m Osm/L であるのに対し、乳酸リンゲル液や酢酸リンゲル液などはやや低張液である。生理食塩水は 308m Osm/L と高張であるが、大量投与により高塩素性代謝性アシドーシスを起こすので注意が必要である。

### 5) 大量出血や急速出血に対する対処

大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインを参照すること。

### 6) 小児の外科手術

循環予備能が小さい小児患者において、成人の出血量による輸血開始基準を当てはめることは問題になる場合がある。臨床状態から輸血開始の判断をすべきである。

## 7) 慢性貧血患者における代償反応

外科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。Ht 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 回心拍出量は増加し、心拍出量は増加する。そのため、血液酸素含有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>33)</sup>。赤血球液中の 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<sup>34)</sup>。

※2,3-DPG : 2,3-ジホスホグリセリン酸

## 8) 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<sup>48)</sup>。

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、術中の凝固検査のチェックを行い、本指針に従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<sup>49)</sup>。

## 3. 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

保存的治療若しくは、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。

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、出血傾向若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、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. 血液製剤の製法と性状

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。

##### 1) 赤血球液 (RBC)

赤血球液-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。照射赤血球液-LR「日赤」は、これに放射線を照射したものである。

赤血球液-LR「日赤」及び照射赤血球液-LR「日赤」の容量は、200mL 全血由来 (RBC-LR-1) の約 140mL と 400mL 全血由来 (RBC-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  $1 \times 10^6$  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。

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

なお、日本赤十字社では、かつての 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ため、現在は有効期間を 21 日間としている。

## 2) 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  $0.2 \times 10^{11}$  個以上である。

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  $1 \times 10^6$  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（ $20 \sim 24^{\circ}\text{C}$ ）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。

## 3) 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  $-20^{\circ}\text{C}$  以下に置き、凍結したもので、容量は約 120mL (FFP-LR120) 及び約 240mL (FFP-LR240) である。

成分採血由来の新鮮凍結血漿 (FFP-LR480) 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  $-20^{\circ}\text{C}$  以下に置き、凍結したもので、容量は約 480mL である。

製剤中の白血球数は、1 バッグ当たり  $1 \times 10^6$  個以下である。

新鮮凍結血漿は、 $-20^{\circ}\text{C}$  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ですが、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り

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<sup>注1)</sup>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。

#### 文献 (旧指針)

- 1) Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of Cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis, *Transfusion. Med. Rev* 2005;19(3):181-199
- 2) Stover EP, et al: Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines. *Anesthesiology* 1998;88:327-333
- 3) Hessel EA, et al: Platelet kinetics during deep hypothermia. *Journal of Surgical Research* 1980;28:23-34
- 4) Valeri CR, et al: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Annals of Surgery* 1987;205:175-181
- 5) Michelson AD, et al: Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thrombosis and haemostasis* 1994;71:633-640
- 6) Boldt J, et al: Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Annals of Thorac Surg* 1996;62:130-135
- 7) Nuttall GA, et al: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte

- component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001;94:773-781
- 8) Karski JM, et al: Etiology of preoperative anemia in patients undergoing scheduled cardiac surgery. *Can J Anesth* 1999;46:979-982
  - 9) Williams GD, et al: Factors associated with blood loss and blood product transfusions: A multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999;89:57-64
  - 10) Shore-Lesserson, et al: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-319
  - 11) Dougenis D, et al: Blood use in lung resection for carcinoma: perioperative elective anaemia does not compromise the early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:372-377
  - 12) Motoyama S, et al: Use of autologous instead of allogeneic blood transfusion during esophagectomy prolongs disease-free survival among patients with recurrent esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004;15:26-31
  - 13) Kinoshita Y, et al: Usefulness of autologous blood transfusion for avoiding allogeneic transfusion and infectious complications after esophageal cancer resection. *Surgery* 2000;127:185-192
  - 14) Takemura M, et al: Immunologic effects of allogeneic versus autologous blood transfusion in patients undergoing radical oesophagectomy. *Eur Surg Res* 2003;35:115-122
  - 15) Dresner SM, et al: Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:492-497
  - 16) Schmied H, et al: The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogeneic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;86:387-391
  - 17) McSwiney MM, et al: Blood transfusion in total hip arthroplasty: guidelines to eliminate overtransfusion. *Can J Anaesth* 1993;40: 3:222-226
  - 18) Olfsgen D, et al: Acute normovolemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 1997;7:79:317-321
  - 19) Thomas D, et al: Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br.J.Anaesth* 2001;86:669-673
  - 20) Neilipovitz DT, et al: A Randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-87
  - 21) Shmied H, et al: Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-292
  - 22) Monk TG, et al: Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood

- donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. *Anesth Analg* 1997;85:953-958
- 23) Bryson GL, et al: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *Anesth Analg* 1998;86:9-15
  - 24) Hogue CW Jr, et al: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-931
  - 25) Linko K, et al: Electrolyte and acid-base disturbances caused by blood transfusion. *Acta Anaesthesiologica Scand* 1986;30:139-144
  - 26) Brown KA, et al: Hyperkalemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children. *Can J Anaesth* 1990;73:747-754
  - 27) Jameson LC, et al: Hyperkalemic death during use of a high-capacity fluid warmer for massive transfusion. *Anesthesiology* 1990;73:1050-1052
  - 28) Rock G, et al: Effect of citrate anticoagulations on factor VIII levels in plasma. *Transfusion* 1988;28:248-252
  - 29) Murray DJ, et al: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988;839-845
  - 30) Consensus Conference: Fresh frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985;253:551-553
  - 31) Harke H, et al: Haemostatic disorders in massive transfusion. *Bibl Haematol* 1980;46:179-188
  - 32) Ferrara A, et al: Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring multiple transfusion. *Am J Surg* 1990;160:15-18
  - 33) Sunder-Plessman L, et al: Acute normovolemic hemodilution: change in tissue oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity. *Bibl Haematol* 1975;41:44-53
  - 34) Shah DM, 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;22:741-746
  - 35) Rosberg B, et al: Hemodynamics following normovolemic hemodilution in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scand* 1981;25:402-406
  - 36) Vara-Thorbeck R, et al: Hemodynamic response of elderly patients undergoing major surgery under moderate normovolemic hemodilution. *Eur Surg Res* 1985;17:372-376
  - 37) Messmer K: Hemodilution. *Surg Clin North Am* 1975;55:659-678
  - 38) Shibutani K, et al: Critical levels of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983;11:640-643
  - 39) Carson JL, et al: Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-729

- 40) Hogue CW Jr, et al : Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level inpatients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-931.
- 41) Rao SV, et al: Relationship of blood transfusion and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562
- 42) Wu WC, et al: Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236
- 43) Stehling L, et al: The red blood cell transfusion trigger. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:429-434
- 44) Spence RK: Emerging trends in surgical blood transfusion. *Semin Hematol* 1997;34:48-53
- 45) 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;84:732-747
- 46) College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, crypprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994;271:777-781
- 47) Simon A, et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-138
- 48) 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; 84:732-747
- 49) Nuttall GA, et al: Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists: A survey. *Anesthesiology* 2003;99:1433-1443
- 50) 柴雅之, 他 : MAP 加濃厚赤血球の製造と長期保存試験. *日輸血会誌* 1991 ; 37 : 404-410
- 51) 笹川滋, 他 : 長期保存 MAP 加濃厚赤血球の有効性について—Survival study— *日輸血会誌* 1991 ; 37 : 411-413

(参 考)

「血液製剤の使用指針」, 「血小板製剤の使用基準」及び「輸血療法の実施に関する指針」の改定のための作成委員 (平成 17 年 9 月当時)

○ 薬事・食品衛生審議会血液事業部会適正使用調査会

◎は座長 (計 15 名, 氏名五十音順)

氏 名	ふりがな	現 職
稲田 英一	いなだ えいいち	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座教授
川口 毅	かわぐち たけし	昭和大学医学部(公衆衛生学)教授
河野 文夫	かわの ふみお	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター臨床研究部長
木村 厚	きむら あつし	(社)全日本病院協会常任理事 ((医)一成会理事長)
清水 勝	しみず まさる	杏林大学医学部臨床検査医学講座 客員教授
白幡 聡	しらはた あきら	産業医科大学小児科学教室教授
鈴木 洋通	すずき ひろみち	埼玉医科大学腎臓内科教授
◎高橋 孝喜	たかはし こうき	東京大学医学部附属病院輸血部教授・日本輸血学会総務幹事
高松 純樹	たかまつ じゅんき	名古屋大学医学部附属病院血液部教授
田島 知行	たじま ともゆき	(社)日本医師会常任理事
花岡 一雄	はなおか かずお	J R 東京総合病院長
堀内 龍也	ほりうち りゅうや	群馬大学大学院医学系研究科薬効動態制御学教授・附属病院薬剤部長
三谷 絹子	みたに きぬこ	獨協医科大学血液内科教授
森下 靖雄	もりした やすお	群馬大学理事・医学部附属病院長
門田 守人	もんでん もりと	大阪大学大学院医学系研究科教授(病態制御外科)

○ 専門委員

氏 名	ふりがな	現 職
上田 恭典	うえだ やすのり	(財)倉敷中央病院血液内科
高本 滋	たかもと しげる	愛知医科大学輸血部教授
月本 一郎	つきもと いちろう	東邦大学医学部第 1 小児科教授
半田 誠	はんた まこと	慶應義塾大学医学部助教授 輸血センター室長
比留間 潔	ひるま きよし	東京都立駒込病院輸血科医長
前川 平	まえかわ たいら	京都大学医学部附属病院輸血部教授
山本 保博	やまもと やすひろ	日本医科大学救急医学教授

(計 7 名, 氏名五十音順)

「血液製剤の使用指針」の一部改正時（平成 28 年 5 月）の委員

○ 薬事・食品衛生審議会血液事業部会適正使用調査会

◎は座長（計 15 名、氏名五十音順）

氏名	ふりがな	現職
稲田 英一	いなだ えいち	順天堂大学医学部麻酔科学・ペインクリニック講座 主任教授
稲波 弘彦	いななみ ひろひ こ	医療財団法人岩井医療財団岩井整形外科内科病院 理事長
薄井 紀子	うすい のりこ	東京慈恵会医科大学附属第三病院輸血部診療部 部長
大戸 斉	おおと ひとし	福島県立医科大学医学部 輸血・移植免疫学教授
兼松 隆之	かねまつ たかし	地方独立行政法人長崎市立病院機構 理事長
上條 亜紀	かみじょう あき	横浜市立大学附属病院輸血・細胞治療部 部長
鈴木 邦彦	すずき くにひこ	公益社団法人日本医師会 常任理事
鈴木 洋史	すずき ひろし	公益社団法人日本薬剤師会 副会長
田中 純子	たなか じゅんこ	広島大学大学院医歯薬保健学研究院疫学・疾病制御 学教授
田中 政信	たなか まさのぶ	東邦大学医学部客員教授
種本 和雄	たねもと かずお	川崎医科大学心臓血管外科学教授
◎ 半田 誠	はんだ まこと	慶應義塾大学医学部輸血・細胞療法センター非常勤 講師
益子 邦洋	ましこ くにひろ	医療法人社団永生会南多摩病院 院長
三谷 絹子	みたに きぬこ	獨協医科大学血液内科教授
矢口 有乃	やぐち ありの	東京女子医科大学救命医学教授