

参考 16 血小板濃厚液の製法と性状

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

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

血小板濃厚液の製剤規格、実単位数と含有血小板数との関係を表 3 に示す。

HLA適合血小板濃厚液には、10、15、20 単位の各製剤がある。

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

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

有効期間は採血後 72 時間以内である。

表 3 血小板製剤の単位換算と含有血小板数

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

現在、日本赤十字社から供給される血小板製剤は全て成分採血由来である。

参考 17 新鮮凍結血漿（FFP）の製法と性状

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

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

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

製剤中の白血球数は、1 バッグ当たり 1×10^6 個以下である。

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

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

また、血漿中の凝固因子活性の個人差は大きいが、新鮮凍結血漿中でもほぼ同様な凝固因子活性が含まれている。ただし、不安定な因子である凝固第V，Ⅷ因子活性はわずかながら低下する。一方、ナトリウム濃度は血液保存液中のクエン酸ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウムの添加により増量している。なお、正常血漿 1mL中に含まれる凝固因子活性を1単位（100%）という。また、日本赤十字社が供給する輸血用血液製剤は、採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じており、さらに新鮮凍結血漿では6ヵ月間の貯留保管^{注2)}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) 6ヵ月間の貯留保管（注2）参照）を行った上で供給するため、白血球除去された全血採血由来の製剤（新鮮凍結血漿-LR「日赤」）の供給が開始される平成19年8月までは、従来の製剤（新鮮凍結血漿「日赤」）。容量；80mL及び160mL、血液保存液ACD-A液）が日本赤十字社から供給される。

注2) 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ヵ月間の貯留保管

をした後に医療機関へ供給している。

表 4 新鮮凍結血漿-LR「日赤」の経時の変化

項 目	新鮮凍結血漿-LR「日赤」(FFP-LR-2, 400mL採血由来) (n=7)						
	1日目	1ヵ月目	3ヵ月目	6ヵ月目	9ヵ月目	12ヵ月目	13ヵ月目
容量 (mL)	229 ± 14 ¹⁾	-	-	-	-	-	-
白血球数	すべて適合 ¹⁾	-	-	-	-	-	-
凝固第Ⅱ因子 (%)	100 ²⁾	97.4 ± 1.9	97.0 ± 1.9	95.0 ± 2.9	87.0 ± 2.1	82.6 ± 6.7	81.9 ± 2.3
凝固第Ⅴ因子 (%)	100 ²⁾	96.0 ± 3.6	95.0 ± 6.0	92.8 ± 2.6	89.7 ± 3.2	89.6 ± 2.9	89.4 ± 2.6
凝固第Ⅹ因子 (%)	100 ²⁾	95.6 ± 3.8	95.3 ± 4.0	82.3 ± 7.0	82.1 ± 5.9	80.6 ± 6.2	75.0 ± 8.3
プロトロンビン時間 (秒)	9.2 ± 0.3 ²⁾	9.2 ± 0.4	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.3 ± 0.2	9.3 ± 0.2	9.5 ± 0.4
活性化部分 トロンボプラスチン時間 (秒)	40.3 ± 4.2 ²⁾	40.3 ± 4.5	41.7 ± 3.4	38.9 ± 4.2	44.2 ± 6.2	42.6 ± 3.4	42.2 ± 2.7
上清ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	5.0 ± 0.9 ⁴⁾	-	-	-	-	7.6 ± 3.0	11.4 ± 6.7
上清ナトリウム濃度 (mEq/L)	167.4 ± 2.1 ⁴⁾	-	-	-	-	165.5 ± 3.0	169.5 ± 4.0
上清カリウム濃度 (mEq/L)	3.3 ± 0.2 ⁴⁾	-	-	-	-	4.2 ± 0.4	4.2 ± 0.1
上清総カリウム量 (mEq)	0.8 ± 0.1 ⁴⁾	-	-	-	-	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1
pH	7.34 ± 0.03 ⁴⁾	-	-	-	-	7.39 ± 0.03	7.37 ± 0.02

平均±標準偏差

1) n = 45, 2) 1日目(採血当日)の活性を100%とした, 3) n = 42, 4) n = 12

(日本赤十字社社内資料より)

参考 18 アルブミンの製法と性状

1) 製法・製剤

アルブミン製剤は、多人数分の血漿をプールして、冷エタノール法により分画された蛋白成分である。含有蛋白質の96%以上がアルブミンである製剤を人血清アルブミンといい、等張（正常血漿と膠質浸透圧が等しい）の5%溶液と高張の20, 25%溶液とがある。また、等張製剤にはアルブミン濃度が4.4w/v%以上で含有総蛋白質の80%以上がアルブミン（一部のグロブリンを含む）である加熱人血漿たん白製剤もある。これらの製剤はいずれも60℃ 10 時間以上の液状加熱処理がなされており、エンベロープをもつ肝炎ウイルス（HBV, HCV など）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの既知のウイルス性疾患の伝播の危険はほとんどない。しかしながら、これまでに感染例の報告はないもののエンベロープのない A 型肝炎ウイルス（HAV）、E 型肝炎ウイルス（HEV）などやプリオン等の感染の可能性については今後も注視していく必要がある。

2) 性状・代謝

アルブミンは585個のアミノ酸からなる分子量約66,500ダルトンの蛋白質である。正常血漿の膠質浸透圧のうち80%がアルブミンによって維持されており、アルブミン1gは約20mLの水分を保持する。アルブミンの生体内貯蔵量は成人男性では約300g（4.6g/kg体重）であり、全体の約40%は血管内に、残りの60%は血管外に分布し、相互に交換しながら平衡状態を保っている。生成は主に肝（0.2g/kg/日）で行われる。この生成はエネルギー摂取量、血中アミノ酸量、ホルモンなどにより調節され、これに血管外アルブミン量、血漿膠質浸透圧などが関与する。アルブミンの生成は血管外アルブミン量の低下で亢進し、増加で抑制され、また膠質浸透圧の上昇で生成は抑制される。その分解は筋肉、皮膚、肝、腎などで行われ、1日の分解率は生体内貯蔵量のほぼ4%である。また生体内でのアルブミンの半減期は約17日である。

文献

- 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) Laupacis A, et al: MHA for The International Study of Peri-operative Transfusion (ISPOT) Investigators: Drugs to minimize perioperative blood loss in cardiac surgery: Meta-analyses using perioperative blood transfusion as the outcome *Anesth Analg* 1997;85:1258-1267
 - 11) Hardy JF: Pharmacological strategies for blood conservation in cardiac surgery: erythropoietin and antifibrinolytics *Can J Anesth* 2001;48/:S24-S31
 - 12) Mongan PD, et al: Tranexamic acid and aprotinin reduce postoperative bleeding and transfusions during primary coronary revascularization *Anesth Analg* 1998;87:258-265
 - 13) Sedrakyan A, et al: Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;128:442-448
 - 14) Levy JH, et al: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting *Circulation*.1995;92:2236-2244.
 - 15) Mangano CTM, et al: Aprotinin, blood loss, and renal dysfunction in deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation* 2001;104: (Suppl I);276-281
 - 16) Munoz JJ, et al: Is ϵ -aminocaproic acid as effective as Aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery. *Circulation* 1999;99:81-89
 - 17) Shore-Lesserson, et al: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces

- transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-319
- 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) Takemura M, et al: Immunologic effects of allogeneic versus autologous blood transfusion in patients undergoing radical oesophagectomy. *Eur Surg Res* 2003;35:115-122
 - 22) 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
 - 23) 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
 - 24) McSwiney MM, et al: Blood transfusion in total hip arthroplasty: guidelines to eliminate overtransfusion. *Can J Anaesth* 1993;40: 3:222-226
 - 25) Olfsgen D, et al: Acute normovolemic haemodilution decreases postoperative allogeneic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 1997;79:317-321
 - 26) Thomas D, et al: Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br. J. Anaesth* 2001;86:669-673
 - 27) Neilipovitz DT, et al: A Randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-87
 - 28) Shmied H, et al: Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-292
 - 29) 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
 - 30) Bryson GL, et al: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. *Anesth Analg* 1998;86:9-15
 - 31) Hogue CW Jr, et al: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-931

- 32) Linko K, et al:Electrolyte and acid-base disturbances caused by blood transfusion.Acta Anaesthesiolo Scand 1986;30:139-144
- 33) Brown KA, et al:Hyperkalemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children. Can J Anaesth 1990;73:747-754
- 34) Jameson LC, et al:Hyperkalemic death during use of a high-capacity fluid warmer for massive transfusion. Anesthesiology 1990;73:1050-1052
- 35) Rock G, et al:Effect of citrate anticoagulations on factor VIII levels in plasma.Transfusion 1988;28:248-252
- 36) Murray DJ, et al:Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss.Anesthesiology 1988;839-845
- 37) Consensus Conference:Fresh frozen plasma.Indications and risks. JAMA 1985;253:551-553
- 38) Harke H, et al:Haemostatic disorders in massive transfusion.Bibl Haematol 1980;46:179-188
- 39) Ferrara A, et al:Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring multiple transfusion.Am J Surg 1990;160:15-18
- 40) Sunder-Plessman L, et al:Acute normovolemic hemodilution: change in tissue oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity. Bibl Haematol 1975;41:44-53
- 41) Shah DM, et al:Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients.J Trauma 1982;22:741-746
- 42) Rosberg B, et al:Hemodynamics following normovolemic hemodilution in elderly patients. Acta Anaesthesiolog Scand 1981;25:402-406
- 43) Vara-Thorbeck R, et al:Hemodynamic response of elderly patients undergoing major surgery under moderate normovolemic hemodilution.Eur Surg Res 1985;17:372-376
- 44) Messmer K:Hemodilution.Surg Clin North Am 1975;55:659-678
- 45) Shibutani K, et al:Critical levels of oxygen delivery in anesthetized man.Crit Care Med 1983;11:640-643
- 46) Carson JL, et al:Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. Lancet 1988;1:727-729
- 47) Hogue CW Jr, et al : Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level inpatients undergoing radical prostatectomy.Transfusion 1998;38:924-931.
- 48) Rao SV, et al:Relationship of blood transfusion and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes.JAMA 2004;292:1555-1562
- 49) Wu WC, et al:Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001;345:1230-1236

- 50) Stehling L, et al: The red blood cell transfusion trigger. Arch Pathol Lab Med 1994;118:429-434
- 51) Spence RK: Emerging trends in surgical blood transfusion. Semin Hematol 1997;34:48-53
- 52) 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
- 53) College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. JAMA 1994;271:777-781
- 54) Simon A, et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. Arch Pathol Lab Med 1998;122:130-138
- 55) 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
- 56) Nuttall GA, et al: Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists: A survey. Anesthesiology 2003;99:1433-1443
- 57) 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
- 58) 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