

平成22年7月27日
日本輸血・細胞治療学会

「血液製剤の使用指針」改訂案について

1. 日本輸血・細胞治療学会からの「血液製剤の使用指針」改訂案概要は以下のとおり。

○ 3製剤について

| 項目 | 赤血球製剤 | 血小板製剤 | 新鮮凍結血漿 |
|--------------|---|----------------------------|--|
| 使用上の注意 | 1) 使用法の項を新たに設置し、表現を整える。 | | |
| 外観検査 | 検査の目的を追記した記載にそろえる。 | | |
| | | +スワーリング等追加 | 新規に加える。 |
| GVHD | 白血球除去による防止は不可能であると追加 | GVHD予防の目的であることを追加 | |
| 洗浄血製剤 | 非溶血性副反応（発熱、アレルギー等）を繰り返す場合、有効な場合がある。 | | |
| ABO不適合輸血の取扱い | 緊急時には、異型輸血も考慮（輸血指針参照） | 十分な効果が期待できないことがある。 | 新鮮凍結血漿の抗A抗B抗体により溶血が起こる可能性がある。 |
| Rh不適合輸血の取扱い | Rh陽性者にRh陰性製剤を使用しても医学的には問題ない。 | 緊急時にはRh陰性者にRh陽性製剤を使用してもよい。 | |
| その他（個別） | 急速大量輸血の際には専用加温機で加熱する。 | DIC, TTP, HITについて情報を更新。 | 大量投与によるクエン酸中毒には必要に応じて、グルコン酸カルシウム含有製剤を静注する。 |
| | 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ので注意する。 | | |

○ アルブミン製剤について

「参考19）非代償性肝硬変におけるアルブミンの使用」を項立てアルブミンの使用量に関する情報を記載

- 大量の腹水穿刺時には循環血漿減少による腎障害、低ナトリウム血症などの副作用回避のため、排液1Lあたり8－10gのアルブミン投与が有用であると報告
- I型の肝腎症候群の治療として、強心剤とアルブミンの投与が推奨されている。
- 合併する特発性細菌性腹膜炎に対する抗生剤と抗生剤およびアルブミン投与群との臨床試験では併用により、肝腎症候群発症と死亡率の低減化が示された。

「血液製剤の使用指針」に関する改訂希望

II 赤血球濃厚液の適正使用

| | 現行 | 改訂希望（アンダーライン） |
|-----------------------------------|--|--|
| <p>赤血球濃厚液の適正使用 6. 使用上の注意点</p> | | <p>新規 1) 使用法 <u>赤血球濃厚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濃厚液は全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、急速大量輸血の際には専用加温機（37℃）で加温する。</u></p> |
| | <p>1) 感染症の伝播 輸血の実施前に外観検査としてバッグ内の血液について色調の変化、溶血や凝血塊の有無、また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。特にエルシニア菌（<i>Yersinia enterocolitica</i>）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。</p> | <p>2) 感染症の伝播 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、<u>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。特に低温で増殖するエルシニア菌（<i>Yersinia enterocolitica</i>）等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注意する。</u></p> |
| | <p>2) 鉄の過剰負荷</p> | <p>3) 鉄の過剰負荷</p> |
| | <p>3) 輸血後移植片対宿主病(GVHD)の予防対策 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。採血後14日保存した赤血球濃厚液の輸血によっても致命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、放射線を照射(15～50Gy)した血液を使用すべきであり⁴⁾、血小板濃厚液を併用する場合にも同様の配慮を必要とする。</p> | <p>4) 輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)の予防対策 <u>輸血後移植片対宿主病の発症を防止するために、放射線を照射(15～50Gy)した赤血球製剤を使用する⁴⁾。</u>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。採血後14日保存した赤血球濃厚液の輸血によっても輸血後移植片対宿主病の発症例が報告されており、白血球除去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。</p> |
| | <p>放射線照射後の赤血球濃厚液では、放射線を照射しない製剤よりも、保存に伴い、上清中のカリウムイオンが上昇し、保存して3週間後には2単位(400mL由来)中のカリウムイオンの総量は最高約7mEqまで増加する。急速輸血時、大量輸血時、腎不全患者あるいは未熟児などへの輸血時には高カリウム血症に注意する。</p> | <p>5) 高カリウム血症(別項立て) 放射線照射後の赤血球濃厚液では、放射線を照射しない製剤よりも、保存に伴い、放射線照射の有無にかかわらず、赤血球濃厚液では、保存に伴い、上清中のカリウム濃度イオンが上昇する可能性がある。し、保存して3週間後には2単位(400mL由来)中のカリウムイオンの総量は最高約7mEqまで増加する。 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未熟児などへの輸血時には高カリウム血症に注意する。</p> |
| | <p>4) 白血球除去フィルターの使用 平成19年1月16日以降、日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液は全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。</p> | <p><u>削除</u> 1)に統合</p> |

| | | |
|--|-----------|--|
| | 5) 溶血性副作用 | 6) 溶血性副作用 |
| | | 新規 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, 洗浄赤血球製剤が有効な場合がある。 |
| | | 新規 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。 |

III 血小板濃厚液の適正使用

| | 現行 | 改訂希望(アンダーライン) |
|--|--|--|
| 2. 使用指針 e. 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, がん, 産科的疾患, 重症感染症など)で, 血小板数が急速に5 万/ μ L 未満へと低下し, 出血症状を認める場合には, 血小板輸血の適応となる。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する。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。慢性DIC については, 血小板輸血の適応はない。(DIC の診断基準については参考資料1 を参照) | 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/ μ L 未満へと低下し, 出血症状を認める場合には, 血小板輸血の適応となる。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する。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。 <u>出血症状の無い慢性DIC については, 血小板輸血の適応はない。</u> (DIC の診断基準については参考資料 1 を参照) |
| f. 血液疾患 (4) 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 とHUS 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, 原則として血小板輸血の適応とはならない。 | TTPとHUS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, 原則として血小板輸血の適応とはならない。特にADAMTS13活性が5%未満に著減している症例で, <u>出血傾向を認めない場合の予防的血小板輸血は禁忌である。</u> |
| (6) その他: ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin induced thrombocytopenia ;HIT) | 血小板輸血は禁忌である。 | <u>ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin Induced Thrombocytopenia ;HIT) が強く疑われるもしくは確定診断された患者において, 明らかな出血症状がない場合には予防的血小板輸血は禁忌避けるべきである。</u> |
| 6. 使用上の注意点 | | 新規 1) 使用法 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, 成 |

| | | |
|--|--|--|
| | | 分採血由来血小板濃厚液は全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。 |
| | 2) 一般的使用方法 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。 3) 白血球除去フィルター 平成16年10月25日以降、成分採血由来血小板濃厚液は全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。 | 削除 1)に統合 |
| | 1) 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、輸血の実施前に外観検査としてバッグ内の血液について色調の変化、溶血や凝血塊の有無、また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。 | 2) 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、輸血の実施前にバッグ内の血液について <u>スワーリングの有無、色調の変化、凝血塊の有無、また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。(血小板濃厚液による敗血症の予防と対応策に関する手引き、日本輸血細胞治療学会誌 54: 419-421, 2008)</u> |
| | 4) 放射線照射 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、2000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。そのため、輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)の発症の危険性を考慮し、放射線を照射(15~50Gy)した血小板濃厚液を使用すべきであり、赤血球濃厚液を併用する場合にも同様の配慮を必要とする。 | 4)輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)の予防対策 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、2000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。そのため、輸血後移植片対宿主病(PT-GVHD)の発症の危険性を考慮しを防止するため、放射線を照射(15~50Gy)した血小板濃厚液を使用すべきであり、赤血球濃厚液を併用する場合にも同様の配慮を必要とする。 |
| | 5) 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、あるいは抗体陰性の妊婦から生まれた極小未熟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。 | 5) 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、 <u>あるいは抗体陰性の妊婦から生まれた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。</u> |
| | | 新規 6)非溶血性副作用 <u>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、血小板を洗浄して使用することが有効な場合がある。</u> |
| | 6) HLA 適合血小板濃厚液 2の に示す血小板輸血不応状態に対して有効な場合が多い。なお、血小板輸血不応状態には、血小板特異抗体によるものもある。 | 7) HLA 適合血小板濃厚液 2の に示す 血小板輸血不応状態に対して有効な場合が多く、 <u>ABO同型の血小板濃厚液を使用することが望ましい。</u> なお、血小板輸血不応状態には、血小板特異抗体によるものもある。 |
| | 7) 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。患者がRh陰性の場合には、Rh | 8) 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。 <u>現在供給されている血小板濃厚液</u> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>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、赤血球をほとんど含まない場合には、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。この場合にも、ABO 血液型の同型の血小板濃厚液を使用することを原則とする。</p> | <p>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、赤血球をほとんど含まない場合には緊急の場合には、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ことを原則とする。</p> |
| | <p>8) 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で、ABO 血液型不適合の血小板濃厚液を使用しなければならない場合、血小板濃厚液中の抗A、抗B 抗体価に注意し、溶血の可能性を考慮する。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が無効のことが多いので、留意すべきである。なお、赤血球をほとんど含まない血小板濃厚液を使用する場合には、赤血球の交差適合試験を省略してもよい。</p> | <p>9) 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で、ABO 血液型不適合の血小板濃厚液を使用しなければならない場合、血小板濃厚液中の抗A、抗B 抗体価に注意し、溶血の可能性を考慮する。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、赤血球をほとんど含まない血小板濃厚液を使用する場合には、赤血球の交差適合試験を省略してもよい。</p> |

IV 新鮮凍結血漿の適正使用

| | 現行 | 改訂希望 (アンダーライン) |
|-----------|---|--|
| 6. 使用上の注意 | <p>1) 融解法 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、融解時に恒温槽中の非滅菌の温水が直接バッグに付着することを避けるとともに、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 Ⅲ 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(表1)。</p> | <p><u>1) 使用法</u> <u>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。</u>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、<u>融解時に恒温槽中の非滅菌の温水が直接バッグに付着することや製剤レベルの剥脱を避けるとともに、</u>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 Ⅲ 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(表1)。</p> |
| | <p>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。</p> | <p>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。 <u>細菌混入による致死的な合併症に留意し、輸血実施前にバック内の血液について色調の変化、凝血塊の有無、あるいはバックの破損や開封による閉鎖系の破綻等の異常がないこと</u></p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | 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) を認めることがある。 | 4) 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 | 5) ナトリウムの負荷 | |
| 5) アレルギー反応 時に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) 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。 | |
| | | 新規 8) <u>ABO 血液型不適合輸血</u> ABO 同型の新鮮凍結血漿が入手困難な場合には, ABO 血液型不適合の新鮮凍結血漿を使用してもよい。この場合, 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。 |
| 6) 輸血セットの使用 使用時には輸血セットを使用する。 | 削除 | 1) に統合 |

おわりに

| | 現行 | 改訂希望 (アンダーライン) |
|------------------------------------|----|--|
| 参考 19 <u>非代償性肝硬変におけるアルブミン使用</u> | | <p>新規</p> <p><u>非代償性肝硬変で高度の浮腫・腹水・胸水をきたした場合は, まず減塩・水分制限を行い, 抗アルドステロン薬とループ利尿薬を用いて治療するが, 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性アルブミン製剤の静注がおこなわれる。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ヒトアルブミン製剤を点滴静注後, ループ利尿薬を使用する。効果は一過性であるため, 漫然と繰り返してはならない。</u></p> <p><u>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。大量 (4L以上) の腹水穿刺時には循環血漿量の減少による, 腎障害, 低ナトリウム血症などの副作用が約30%に認められる。この副作用を回避する目的で排液1Lあたり8-10gのアルブミンの投与が有用であると報告されている¹⁾。これらの治療が奏効しない場合は, 肝移植, 頸静脈的肝内門脈大循環シャント, 腹腔静脈シャント, 自家腹水濃縮再静注法などを選択する。</u></p> <p><u>肝腎症候群 (Hepatorenal syndrome) は肝硬変の末期, あるいは劇症肝炎などの肝不全状態に発症する急性腎不全をいうが,</u></p> |

| | |
|--|--|
| | <p>機能的な腎前性腎不全で腎臓の組織には器質的・病理学的な変化は見られない。急性に腎不全症状が進行するI型は不可逆的に進行し、死亡率90%以上で、肝硬変の末期の死因の一つである。I型の肝腎症候群の治療として、強心剤とアルブミンの投与が推奨されている²⁾³⁾。</p> <p>また、非代償性肝硬変に合併する特発性細菌性腹膜炎 (Spontaneous Bacterial Peritonitis) も予後が不良な病態である。起因菌はE. coli, Klebsiellaなどの好気性グラム陰性菌が大部分で、治療には、第三世代のセフェム系抗生物質またはペニシリン製剤で治療するが、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⁴⁾。</p> <p>参考文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites due to Cirrhosis. <u>Hepatology</u> 39:841-856, 2004 2) ANGELI P et. al Reversal of Type 1 Hepatorenal Syndrome With the Administration of Midodrine and Octreotide <u>Hepatology</u> 29:1690-1697, 1999 3) Duvoux C et. al, Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. <u>Hepatology</u>. 36 :374-80. 2002 4) Sort P, et. al Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. <u>N Engl J Med</u> 341:403-9. 1999 |
|--|--|