

「血液製剤の使用指針」

平成 31 年 3 月

厚生労働省医薬・生活衛生局

## 目次

### ■「血液製剤の使用指針」

はじめに	2
I 血液製剤の使用の在り方	4
II 赤血球液の適正使用	6
III 自己血輸血について	14
IV 血小板濃厚液の適正使用	16
V 新鮮凍結血漿の適正使用	26
VI アルブミン製剤の適正使用	34
VII 新生児・小児に対する輸血療法	42
おわりに	45
(参考)	46)

## 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いえ、致命的な転帰をとることもまれにあることから、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、人体の一部かつ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、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。したがって、血液の国内完全自給達成のためには、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（当時）では、昭和 61（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、平成元（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、平成 6（1994）年には「血小板製剤の使用基準」、平成 11（1999）年には「血液製剤の使用指針」および「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、平成 17（2005）年に大きく改定された後、医療の発展にあわせて、一部改正が重ねられてきた。

国内自給に関しては、濃縮凝固因子製剤の国内自給が平成 4（1992）年に達成され、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%（昭和 60（1985）年）から 56.4%（平成 27（2015）年）へ、免疫グロブリン製剤の自給率は 40%（平成 7（1995）年）から 95.6%（平成 27（2015）年）へと上昇した。

使用量に関しては、高齢化の進展に伴い、増加が予想されてきたが、医療の発展および各関係者の適正使用への協力により、ここ数年、赤血球液についてはやや減少してきており、新鮮凍結血漿および血小板濃厚液についてはほぼ横ばいである。アルブミン製剤については平成 11（1999）年の総使用量は 226.8 万リットルであったが、平成 17（2005）年は 165.4 万リットル、平成 27（2015）年は 125.4 万リットルと年々減少してきた。一方、免疫グロブリン製剤の使用量は、適応拡大によりやや増加傾向にあるが、諸外国と比較するとまだ少ない。

血漿分画製剤の国内自給率を更に向上させるとともに、感染の可能性を低下させるために、これらの製剤を含む血液の国内完全自給、安全性の確保およ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）が平成

15(2003)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」（以下「基本方針」という。）にて、以降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。

また、基本方針のなかでは、輸血により、感染症、免疫学的副作用等が発生するリスクは、完全には排除できないことから、自己血輸血は推奨される手法とされている。将来、血液製剤の需給が逼迫する可能性も鑑み、引き続き、自己血輸血の手技や手法を維持発展させて行くことも重要と考える。

以上の観点から、医療現場における血液製剤の適正使用を引き続き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临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、輸血の適応となる基準値（トリガー値）を満たしていることをあらかじめ確認する（トリガー値輸血とは、検査値が基準値未満に低下した際に輸血を行うことをいう）とともに、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あらかじめ設定し、次いで補充すべき血液成分量を計算し、更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、その適応およ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挙げられる。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たものであり、今後とも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。

また、本指針は必ずしも医師の裁量を制約するものではない。しかし、患者への血液製剤の使用についての説明と同意（インフォームド・コンセント）\*の取得に際しては、原則として本指針を踏まえた説明をすることが望まれるとともに、本指針と異なった適応・使用方針の場合には、さらなる注意をもって説明を行い、患者の同意を取得することが望ましい。

\* 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で特定生物由来製品に係る説明について規定されている。

## 3. 今回の指針改定について

平成17（2005）年に本指針が改定されてからすでに10年以上が経過しているが、これまで適宜部分改正を行ってきた。その間、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、科学的根拠（エビデンス）に基づいた診療ガイドラインの存在が不可欠となってきた。

本指針がこれまで定義してきた「治療開始の基準」，「目標値の設定」等については、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かつ最善と定義づけられて出来あがったものではなかったことから、今般、厚生労働省および日本医療研究開発機構（AMED）の助成のもとに、日本医学会の分科会に所属する、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」（以下「学会ガイドライン」という。）を作成したことにともない、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した。学会の改正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、必要に応じて本指針を見直すこととするが、詳細については、最新の学会ガイドラインを参照されたい。

今回の改定においては、学会ガイドラインの記述方式に従って、使用指針の推奨の強さ、およびエビデンスの強さを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」<sup>1)</sup>に準じて、以下の基準で表現した。

推奨の強さは、「1」：強く推奨する、「2」：推奨するの2通りで提示し、アウトカム全般のエビデンスの強さについては、以下のA, B, C, Dを併記している。

- 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

なお、推奨の強さおよびエビデンスの強さが示されていない多くの記述については、エビデンスがないか、あるいはあっても著しく欠乏しているものであり、その記述は、専門家としての意見に留まるものとした。

## 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

## 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およ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、組織や臓器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. 適応の現状と問題点

ごく一部では、現在でも全血の使用あるいは全血の代替としての赤血球液と新鮮凍結血漿の等量の併用が行われている。しかしながら、成分輸血が導入されて、既に30年以上が経過し、この間、従来は専ら全血が使われていた症例についても、赤血球液が単独で用いられるようになり、優れた臨床効果が得られることが確認されている。

### 3. 使用指針<sup>1)</sup>

#### 1) 慢性貧血に対する適応

慢性貧血に対してはまずそ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。

慢性貧血に対して輸血を行う目的は、貧血による症状が出ない程度のヘモグロビン (Hb)

値を維持することであるが、その値は、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、ここに示している Hb 値以上でも輸血が必要な場合もあれば、逆にそれ未満でも不必要な場合もあり、特にそれらが強く推奨されていない場合には、一律に決めることが困難である。しかし、いずれの場合でも、Hb 値を 10g/dL 以上にする必要はない。

一般的に輸血の適応を決定する場合には、臨床検査値のみならず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もある。

高度の貧血の場合には、循環血漿量が増加していること、心臓に負荷がかかっていることから、短時間のうちに大量の輸血を行うと心不全、肺水腫を来すことがある。腎障害を合併している場合には、特に注意が必要である。

繰り返し輸血を行う場合には、投与前後における臨床症状の改善の程度や Hb 値の変化を比較して効果を評価するとともに、副作用の有無を観察したうえで、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、不必要な輸血は行わず、できる限り投与間隔を長くする。

以下、代表的な疾患による慢性貧血に対する適応を列挙する。

#### a) 造血不全に伴う貧血

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などによる慢性貧血患者において、トリガー値を、患者の状態にあわせて、Hb 値 6~7g/dL とする。一部の疾患においては輸血に依存するようになる前の早期に ESA (Erythropoiesis-stimulating agents) 製剤投与を考慮すれば、輸血量を減少させる可能性がある。

なお、赤血球輸血による鉄過剰に伴う臓器障害のマネージメントは重要であり、鉄キレート剤が有用である。

#### b) 造血器腫瘍に対する化学療法、造血幹細胞移植治療などによる貧血

強いエビデンスではないが、造血器腫瘍に対する化学療法、造血幹細胞移植治療におけるトリガー値を特に他疾患と区別する必要はない。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り、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、トリガー値を Hb 値 7~8g/dL とすることを推奨する [2C]。

#### c) 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。赤血球輸血が必要なほどの骨髄抑制を生じる化学療法は避けられる傾向があることから、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、トリガー値を Hb 値 7~8g/dL とする。

#### d) 鉄欠乏性、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏性などによる貧血

消化管や泌尿生殖器からの少量長期的な出血等による鉄欠乏性貧血、ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏性貧血などにおいては、体内の代償機構が働くために、短時間の間に貧血が著しく進行することはない。

通常、貧血が高度であっても、生命の維持に支障を来すおそれがある場合以外は、原則として赤血球輸血を行わず [2C]、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ことを推奨する。



妊婦の慢性貧血症例においては、特殊な場合を除いて輸血しないことを推奨する [2D]。

#### e) 自己免疫性溶血性貧血

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来すおそれがある場合、赤血球輸血を実施することを推奨する [2C]。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が、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>2)</sup>。

#### f) 腎不全による貧血

腎不全による貧血においては、ESA 製剤投与や鉄剤治療等を優先し、これらの治療に反応しないなどの特殊な場合を除き、Hb 値 7g/dL 以上では原則輸血は行わず、輸血する場合は必要最小限の輸血とすることを推奨する [2C]。なお、大量に輸血する場合、または小児に輸血する場合は、高カリウム血症に留意する。

### 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、消化管出血、腹腔内出血、産科的出血、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、異所性妊娠、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、循環血液量の減少が起こる。循環血液量の 15% 以下の出血（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みられ、患者は落ち着きがなくなり不安感を呈するようになる。更に、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、生命にも危険な状態とされている。

貧血の面から、循環血液量が正常な場合の急性貧血に対する耐性についての明確なエビデンスはない。Hb 値が 10g/dL を超える場合は輸血を必要とすることはないが、6g/dL 以下では輸血はほぼ必須とされている。特に、急速に貧血が進行した場合はその傾向は強い。Hb 値が 6~10g/dL のときの輸血の必要性は患者の状態や合併症によって異なるので、Hb 値のみで輸血の開始を決定することは適切ではない。

急性上部消化管出血においては、トリガー値を Hb 値 7g/dL あるいは 9g/dL とした場合の、予後や輸血後副反応において、前者の優位性が示され、輸血量の減少をもたらすこと

が明らかとなっていることから、消化管出血における急性貧血において、トリガー値をHb値7g/dLとすることを強く推奨する [1A]<sup>3)</sup>。また、Hb値9g/dL以上では、輸血しないことを強く推奨する [1A]。

### 3) 周術期の輸血

一般的な周術期の輸血適応の原則を以下に示す。

#### a) 術前投与

術前の慢性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) はエビデンスがない。

一般に貧血の場合には、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、またはそのおそれがある場合のみ必要とされる。

#### b) 術中投与

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、いつの時点で中断するか、一時的なヘパリン置換などを行うかを判断することも重要である。

周術期貧血のトリガー値をHb値7~8g/dLとすることを強く推奨する [1A]<sup>4)</sup>。ただし、貧血状態の代償機転における心肺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引き続き推奨されるが、今後のさらなる研究と評価が必要である。

#### c) 心疾患を有する患者の手術に伴う貧血

心疾患、特に虚血性心疾患を有する患者の手術 (非心臓手術) における貧血に対して、トリガー値をHb値8~10g/dLとすることを推奨する [2C]。

#### d) 人工心肺使用手術による貧血

弁置換術や冠動脈大動脈バイパス術 (Coronary Artery Bypass Graft : CABG) 術後急性期の貧血に対して赤血球輸血を開始するHb値を9~10g/dLとすることを強く推奨する

[1B]<sup>5)</sup>。なお、同種血の輸血量が予後の悪化と相関するとの報告もあり、過剰な同種血輸血は避けることが望ましい<sup>6)</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手術部位の浮腫による機能的細胞外液量減少、血漿透過性亢進による血清アルブミン濃度低下が起こることがある。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。

急激に貧血が進行する術後出血の場合、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) 敗血症患者の貧血<sup>7)</sup>

輸血量が少ない方が、死亡率が低いか同等であり、感染症や輸血副反応の発生率も低いという報告がある。敗血症患者への貧血に対して、トリガー値をHb値7g/dLとすることを強く推奨する[1A]。

### 4. 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 (dL)

= 70mL/kg (体重1kgあたりの循環血液量) × 体重 (kg) / 100

例えば、体重50kgの成人(循環血液量35dL)にHb値14g/dLのドナーからの血液を2単位(400mL全血採血由来の赤血球液1バッグ中の含有Hb量は約14g/dL×4dL=約56gとなる)輸血することにより、Hb値は約1.6g/dL上昇することになる。

### 5. 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、投与の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。

### 6. 不適切な使用

#### 1) 終末期患者への投与

終末期の患者に対しては、患者の意思を尊重しない延命措置は控える、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投与は控える。

## 7. 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、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、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や、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全血採血由来）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、ヘモグロビン1g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、投与後の遊離ヘモグロビン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>8)</sup>。平成10（1998）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（2000）年以降、我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日間保存した赤血球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、原則として放射線を照射（15～50Gy）した血液を使

用する。また、現在では全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) 輸血関連循環過負荷 (Transfusion-Associated Circulatory Overload:TACO)

過量の輸血による量負荷や、急速投与による速度負荷などが原因で、輸血中または輸血終了後6時間以内に、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等の合併症が現れることがある。発症予防のためには、輸血前の患者の心機能や腎機能などを考慮の上、輸血量や輸血速度を決定する。

#### 6) 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、保存にともな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。

#### 7) 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うえで実施する(「輸血療法の実施に関する指針」を参照)。

#### 8) 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、洗浄赤血球液が適応となる場合がある。

#### 9) ABO血液型・D(Rho)型と交差適合試験

原則として、ABO同型の赤血球液を使用するが、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、D(Rho)陽性患者にD(Rho)陰性の赤血球液を使用しても抗原抗体反応を起こさないため、投与することに医学的な問題はない。

#### 10) 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行う場合には、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抗体陰性の場合にも、CMV抗体陰性の赤血球液を使用することが望ましい。

なお、現在、全ての輸血用血液製剤に実施されている保存前白血球除去は、抗体陰性血と同等のCMV感染予防効果があるとされている。

## 文献

- 1) Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: Red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA*. 2016; 316(19): 2025-2035.
- 2) 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2版
- 3) Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2013; 368(1): 11-21
- 4) Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 10. 2016; CD002042.
- 5) Carson JL, Brooks MM, Abbott JD, et al. Liberal versus restrictive transfusion thresholds for patients with symptomatic coronary artery disease. *Am Heart J*. 2013; 165(6): 964-971.
- 6) Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(14): 1559-1567.
- 7) 日本集中治療医学会，日本救急医学会「日本版敗血症診療ガイドライン2016 (J-SSCG2016)」
- 8) 日本輸血・細胞治療学会 輸血後GVHD対策小委員会「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V」

### III 自己血輸血について

#### 1. 自己血輸血の推進

同種血輸血の安全性は飛躍的に向上したが、病原体の伝播・感染や免疫学的な合併症が生じる危険性を、可能な限り回避することが求められる。輸血を必要とした待機的手術症例の80～90%は、2,000mL以内の出血量で手術を終えていることから、これらの手術症例の多くは、術前貯血式、血液希釈式、術中・術後回収式などの自己血輸血を十分に活用することにより、同種血輸血を行うことなく手術を行うことが可能となっている。

したがって、輸血が必要と考えられる待機的手術の際に、過誤輸血や細菌感染等院内感染の発生に十分注意する必要があるものの、自己血輸血による同種血輸血回避の可能性を検討することは適正使用を実践するためにも推奨される。

#### 2. 疾患別の自己血輸血の適応

##### 1) 整形外科手術（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）

人工関節置換術において、本邦では貯血式自己血輸血が推奨されている〔2D〕が、欧米では術後回収式自己血輸血が強く推奨されてきた〔1B〕。ただし術式の工夫など止血対策の進歩により、輸血が不要となる症例が今後増加する可能性がある。

##### 2) 婦人科手術（子宮筋腫，子宮癌の手術など）

出血量が多い子宮筋腫手術に対して、我が国では術前の自己血貯血も多く行われているが、その有用性を示すエビデンスは乏しい。術中回収式自己血輸血は、推奨される〔2C〕。

##### 3) 産科手術

出血量の多い産科手術において、自己血輸血（貯血式，希釈式，回収式）は同種血輸血の回避に有効であり、特に前置胎盤の症例では自己血貯血の実施率が高い。

妊婦の迷走神経反射発生率は高いことから、1回あたりの自己血貯血量は、体重を考慮しながら200～400mlとすることを強く推奨する〔1B〕<sup>2),3),4)</sup>。

##### 4) 心臓血管手術（開心術など）

開心術などの心臓血管手術において、自己血輸血（回収式、または回収式と貯血式や希釈式との併用）による同種血輸血の減少効果は、頻度は少ないが、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つながる。

また回収式を用いた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副作用の頻度に差は認められないことから、自己血輸血（回収式あるいは回収式と貯血式や希釈式との併用）を行うことを強く推奨する [1A]。

#### 5) 外科手術（大腸切除や肝臓切除など）

大腸切除や肝切除など、ある程度出血を伴う外科手術においても、自己血輸血（貯血式、回収式、希釈式を含む）により、同種血輸血の減量や回避が可能となることから推奨する [2C]。

#### 文献

- 1) So-Osman C, et al. Patient blood management in elective total hip-and knee-replacement surgery (Part1, Part2). *Anesthesiology*. 2014; 120(4): 839-860.
- 2) Watanabe N, Suzuki T, Ogawa K, Kubo T, Sago H. Five-year study assessing the feasibility and safety of autologous blood transfusion in pregnant Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011; 37(12): 1773-1777.
- 3) 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*. 2014; 40(5): 1308-1316.
- 4) 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. *日本産婦人科・新生児血液学会誌*. 2014; 24(1): 14-15.



## IV 血小板濃厚液の適正使用

### 1. 目的

血小板濃厚液 (Platelet Concentrate : PC) の輸血は、血小板数の減少また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)、または出血を防止すること (予防的投与) を目的とする。

### 2. 適応の現状と問題点

血小板濃厚液の多くが予防的に投与されている。血小板濃厚液の供給量は年々増加傾向にあったが、この数年間は横ばい状態となっている。その背景としては高齢化率の上昇に伴い、がん患者の増加がみられ、強力な化学療法による治療や外科的処置などに伴う使用も多くなった一方、出血の少ない術式や医療の進歩により、使用量が減少してきたことが挙げられる。

なお、血小板濃厚液の有効期間は採血後4日間と短いことから、常時必要量を確保しておくことは容易ではない。また、我が国では血小板濃厚液の供給は原則予約制であり、遠隔地等においては入手に長時間を要することがある。したがって、輸血本来の在り方である血小板数をチェックしてから輸血することが、實際上、困難な場合がある。特に予防的投与では、頻回の輸血が必要な患者の負担も考慮して、血小板減少を予め見込んで輸血時の血小板数を必ずしも確認せずに血小板輸血を行っているのが現状である。

なお、頻回の輸血は抗血小板同種抗体の産生を促し、血小板輸血不能状態を引き起こすおそれもあることから、血小板輸血は必要最小限とする。

### 3. 使用指針<sup>1),2),3)</sup>

血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度およ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みられる場合は、必要に応じて凝固・線溶系の検査などを行い、血小板数の減少また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、全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、事前に血小板数を測定する。血小板輸血の適応を決定するに当たって、血小板数と出血症状の大略の関係を理解しておく必要がある。

一般に、血小板数が5万/ $\mu$ L以上では、血小板減少による重篤な出血を認めることはなく、したがって血小板輸血が必要となることはない。

血小板数が2~5万/ $\mu$ Lでは、時に出血傾向を認めることがあり、止血困難な場合には血小板輸血が必要となる。

血小板数が1~2万/ $\mu$ Lでは、時に重篤な出血をみることがあり、血小板輸血が必要となる場合がある。血小板数が1万/ $\mu$ L未満ではしばしば重篤な出血をみることがあるため、血小板輸血を必要とする。

しかし、慢性に経過している血小板減少症（再生不良性貧血、骨髄異形成症候群など）で、他に出血傾向を来す合併症がなく、血小板数が安定している場合には、血小板数が5千~1万/ $\mu$ Lであっても、血小板輸血なしで重篤な出血を来すことはまれなことから、血小板輸血は極力避ける。

#### 1) 血小板減少による出血時

血小板減少による重篤な出血を認める場合（特に網膜、中枢神経系、肺、消化管などの出血）には、原疾患の治療を十分に行うとともに、血小板数を5万/ $\mu$ L以上に維持するように血小板輸血を行うことを推奨する [2D]。

さらに、外傷性頭蓋内出血の場合には、血小板数10万/ $\mu$ L以上に維持することを推奨する [2D]。

#### 2) 外科手術の術前状態、侵襲的処置の施行前

待機的手術患者では、術前あるいは施行前の血小板数が5万/ $\mu$ L以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはなく、周術期については血小板数5万/ $\mu$ L以上を維持するよう輸血を行うことを推奨する [2D]。

複雑な心臓大血管手術で、長時間の人工心肺使用例、低体温体外循環を用いた手術などでは、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）をみることがある。このような病態を呈する場合には、血小板数が5万/ $\mu$ L~10万/ $\mu$ Lになるように血小板輸血を行う。また、臨床的に血小板機能異常が強く疑われ、出血が持続する場合には、血小板数を10万/ $\mu$ L以上にすることも考慮し、血小板輸血を行う。

頭蓋内の手術のように、局所での止血が困難な特殊な領域の手術では、10万/ $\mu$ L以上であることが望ましい。

ただし、脳脊髄手術や、CABG、人工心肺を併用した心臓・大血管手術や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、出血リスクの高い手術でのエビデンスは限定的である。

中心静脈カテーテル挿入時には、血小板数2万/ $\mu\text{L}$ 以上を目指して血小板輸血を行うことを推奨する [2D]。また、腰椎穿刺においては血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 以上とすることを推奨する [2D]。

一方、骨髄穿刺など局所の止血が容易な手技では、通常血小板輸血を予防的に行う必要はない。ただし、抜歯においては血小板数1万/ $\mu\text{L}$ 以上を目安に血小板輸血を行ってもよい。

硬膜外腔穿刺、消化器内視鏡や気管支鏡による生検、肝臓等の臓器針生検については、エビデンスはほとんどない。

なお、トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する。

### 3) 大量出血時

産科的出血、外傷性出血、手術に伴う出血などにより24時間以内に循環血液量相当する量の出血（大量出血）を予測し、又は認める場合には、凝固因子や血小板の喪失及び消費による凝固障害や出血量に相応する輸液による凝固因子や血小板の希釈により凝固障害が起こりうる。この凝固障害を予防し、又は治療することで、患者の予後が改善する可能性がある。このため、大量出血時の輸血では、赤血球液を投与するとともに、可能であれば、速やかに新鮮凍結血漿及び血小板濃厚液を投与することを推奨する [1C] <sup>9-10)</sup>。輸血に当たっては、各輸血用血液製剤の投与単位の比が新鮮凍結血漿：血小板濃厚液：赤血球液=1：1：1となることが望ましい。

また、血圧、脈拍数、体温などのバイタルサイン、出血量、出血傾向を示す臨床所見、血液検査値なども参考に血小板濃厚液を投与する。血小板数については、採血後、検査結果が判明するまでの出血によるさらなる血小板の減少に注意する。

大量出血に伴う大量輸血による輸血関連急性肺障害（Transfusion-Related Acute Lung Injury：TRALI）、循環過負荷が起こりうるので留意する。

### 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/ $\mu\text{L}$ 未満へと減少し、出血症状を認める場合には、血小板輸血を考慮する。ただし、DICの治療は、原因となる疾患や病態の改善を図るとともに抗凝固療法を適宜併用することが原則である。

なお、血栓による臓器症状が強く現れるDICでは、血小板輸血の決定は慎重に行う。また、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。

## 5) 血液疾患

### a) 造血器腫瘍

原疾患や治療に伴う出血のリスクを回避するために、血小板輸血を予防的に行うことを推奨する [2C]。

急性白血病・悪性リンパ腫などの寛解導入療法においては、急速に血小板数が低下するので、危険なレベル以下に低下した場合には、血小板数をそれ以上に維持するように血小板輸血を行う。

急性白血病（急性前骨髄球性白血病を除く）においては、安定した状態（発熱や重症感染症など合併していない、あるいは急速な血小板数の低下がない状態）であれば、血小板数が1万/ $\mu$ L未満に低下した場合には、血小板輸血を予防的に行うことを推奨する [2C]。

ただし、患者の状況や医療環境によっては、トリガー値を血小板数1~2万/ $\mu$ 以上にし、適時適切に対応する。

なお、出血リスクの高い急性前骨髄球性白血病では、その病期や合併症の有無等に応じて、トリガー値を血小板数2~5万/ $\mu$ とする。

### b) 再生不良性貧血・骨髄異形成症候群

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/ $\mu$ 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。抗血小板同種抗体の産生を考慮し、安易に血小板輸血を行わないことを推奨する [2D]。

しかし、血小板数が5千/ $\mu$ L前後ないしそれ以下に低下する場合には、重篤な出血をみる頻度が高くなるので、血小板輸血を行うことを推奨する [2D]。

なお、感染症を合併して血小板数の減少をみる場合には、出血傾向が増強することが多いので、a)の「造血器腫瘍」に準じて血小板輸血を行う。

### c) 免疫性血小板減少症

特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura : ITP) に対しては通常、血小板輸血を予防的に行わないことを推奨する [2C]。

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。これらの薬剤の効果が不十分であり、大量の出血が予測される場合には、血小板輸血の適応となり、通常より多量の血小板濃厚液を要することがある。

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、ステロイド剤また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要することがある。

なお、慢性 ITP においては他の治療にて十分な効果が得られない場合、忍容性に問題があると考えられる場合、または、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合には、適応のあるトロンボポエチン受容体作動薬の使用を考慮する。

#### d) 血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura : TTP)

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、血小板輸血を予防的に行うことは推奨しない [2C]。活動性の出血や手術、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、増悪に注意しながら、慎重かつ最小限に行うことが望ましい。

#### e) 血小板機能異常症

血小板無力症などの先天性血小板機能異常症、抗血小板療法などによる後天性血小板機能異常症による出血症状の程度は、症例によってさまざまである。血小板輸血は、抗血小板同種抗体を産生する可能性もあることから、出血のリスクが高く、止血困難な部位への手術や侵襲的処置を行う場合、重篤な出血ないし止血困難な場合にのみ適応となる。

#### f) ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin-Induced Thrombocytopenia : HIT)

HIT が強く疑われる、また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避けることを推奨する [2C]。

#### g) 固形腫瘍に対する化学療法

固形腫瘍に対して強力な化学療法を行う場合には、急速に血小板数が減少することがあるので、必要に応じて適宜血小板数を測定する。

血小板数が  $1 \text{ 万}/\mu\text{L}$  未満に減少し、出血傾向を認める場合には、血小板数が  $1 \text{ 万}/\mu\text{L}$  以上を維持するように血小板輸血を行うことを推奨する [2C]。

化学療法の中止後に、血小板輸血をしなくとも血小板数が  $1 \text{ 万}/\mu\text{L}$  以上に増加した場合には、回復期に入ったものと考えられることから、それ以降の血小板輸血は不要である。

#### h) 造血幹細胞移植 (自家, 同種)

造血幹細胞移植後に骨髄機能が回復するまでの期間は、安定した状態 (発熱や重症感染症などを合併していない、あるいは急速な血小板数の低下がない状態) であれば、血小板数が  $1 \text{ 万}/\mu\text{L}$  未満に低下した場合に、血小板輸血を予防的に行うことを推奨する [2C]。出血症状があれば、追加の血小板輸血を考慮する。

#### 6) 血小板輸血不応状態 (HLA 適合血小板輸血の適応)

血小板輸血後に血小板数が増加しない状態を血小板輸血不応状態という。血小板数が増加しない原因には、抗血小板同種抗体などの免疫学的機序によるものと、発熱、感染症、DIC、脾腫大などの非免疫学的機序によるものがある。

免疫学的機序による不応状態の大部分は抗 HLA 同種抗体によるもので、一部に血小板特異抗原 (Human Platelet Antigen : HPA) に対する同種抗体が関与するものがある。抗 HLA 抗体による血小板輸血不応状態では、HLA 適合血小板輸血により、血小板数の増加をみることが多い。一方、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 適合血小板濃厚液を使用しない。

白血病、再生不良性貧血などで通常の血小板輸血を行い、輸血翌日の血小板数の増加がみられない場合には、次回輸血後の血小板数を測定し、その増加が低値の場合 (5. 効果の評価の項を参照)、抗 HLA 抗体等による免疫学的機序を疑うことを推奨する [2C]。抗 HLA 抗体が検出される場合には、HLA 適合血小板濃厚液の使用を強く推奨する [1C]。

なお、抗 HLA 抗体は経過中に陰性化し、通常の血小板濃厚液が有効となることがあるので、経時的に検査することが望まれる。

HLA 適合血小板濃厚液の供給のためには、特定のドナーに多大な負担を課すことになることから、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、通常の血小板濃厚液を輸血して経過を観察する。

#### 4. 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 ( $/\mu\text{L}$ ) は以下の計算式により算出する。

$$\begin{aligned} & \text{予測血小板増加数 } (/ \mu \text{L}) \\ &= \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\text{mL}) \times 10^3} \times \frac{2}{3} \end{aligned}$$

(2/3 : 輸血された血小板が脾臓に捕捉されるための補正係数)

例えば、体重 1kg あたりの循環血液量を 70mL/kg としたとき、血小板濃厚液 10 単位 ( $2.0 \times 10^{11}$  個以上の血小板を含有\*) を、体重 60kg の患者 (循環血液量 70mL/kg ×

60kg=4,200mL) に輸血すると、直後には輸血前の血小板数より約 32,000/ $\mu$ L 以上増加することが見込まれる。

一般に、一回投与量に依存して輸血間隔は延長するので、外来患者では過量輸血に注意を払いながら、通常量以上の輸血も考慮される<sup>1)</sup>。

なお、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。

\* 我が国の血小板濃厚液は、単一供血者から成分採血装置を使用して製造されており、1 単位は  $0.2 \times 10^{11}$  個以上、5 単位は  $1 \times 10^{11}$  個以上、10 単位は  $2 \times 10^{11}$  個以上、15 単位は  $3 \times 10^{11}$  個以上、20 単位は  $4 \times 10^{11}$  個以上の血小板を含んでいる。

## 5. 効果の評価

血小板輸血実施後には、その効果について、臨床症状の改善の有無、および血小板数の増加の程度を評価する。

血小板数の増加の評価は、血小板輸血後 10 分から 1 時間、翌朝または 24 時間後の補正血小板増加数 (Corrected Count Increment : CCI) により行う。CCI は次式により算出する。

$$\text{CCI } (/ \mu \text{L}) = \frac{\text{輸血血小板増加数 } (/ \mu \text{L}) \times \text{体表面積 } (\text{m}^2)}{\text{輸血血小板総数 } (\times 10^{11})}$$

通常の合併症などのない場合には、血小板輸血後 10 分から 1 時間の CCI は、少なくとも 7,500/ $\mu$ L 以上である。また、翌朝または 24 時間後の CCI は通常 4,500/ $\mu$ L 以上である。血小板輸血後 10 分から 1 時間の CCI が低値の場合は、抗 HLA 抗体の有無を調べることを推奨する [2C]。

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。

HLA 適合血小板輸血を用いた場合は、血小板輸血後 10 分から 1 時間または翌朝か 24 時間後 CCI を測定して、その有効性を評価することを強く推奨する [1C]。

## 6. 不適切な使用

### 1) 終末期患者への投与

終末期患者に対しては、患者の意思を尊重しない延命措置は控える、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投与は控える。

## 7. 使用上の注意点

### 1) 使用法

血小板濃厚液を投与する場合には、血小板輸血セットを使用することが望ましい。赤血球液や血漿製剤の投与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、血小板濃厚液は全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。

### 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おり、細菌混入による致命的な感染症等に留意する必要がある。

輸血の実施前に、バッグ内の血液については、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可能性がある）、バッグの外観については、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。

\* スワーリング（Swirling）：血小板の入ったバッグを光にかざしてゆっくりと攪拌することで、円盤状の血小板が光を一樣に屈折し、渦巻き状のパターンがみられる現象のこと。静置保存による pH の低下や低温保存、細菌汚染等により血小板の形態が変化し、スワーリングが弱くなることがある。

### 3) 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。

### 4) 輸血関連循環過負荷（Transfusion-Associated Circulatory Overload：TACO）

過量の輸血による量負荷や、急速投与による速度負荷などが原因で、輸血中または輸血終了後6時間以内に、心不全、チアノーゼ、呼吸困難、肺水腫等の合併症が現れることがある。発症予防のためには、輸血前の患者の心機能や腎機能などを考慮の上、輸血量や輸血速度を決定する。

### 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、あるいは極低出生体重児に血小板輸血を行う場合には、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましい。

造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の場合にも、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましい。

なお、現在、全ての輸血用血液製剤に実施されている保存前白血球除去は、抗体陰性血と同等の CMV 感染予防効果があるとされている。

#### 6) HLA 適合血小板濃厚液

血小板輸血不応状態に対して有効な場合が多く、ABO 同型の血小板濃厚液を使用することが望ましい。なお、血小板輸血不応状態には、血小板特異抗原に対する同種抗体によるものもある。

#### 7) ABO 血液型・D (Rho) 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 D (Rho) 陰性の場合には、D (Rho) 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、D (Rho) 陽性の血小板濃厚液を使用してもよい。また、D (Rho) 陽性患者に D (Rho) 陰性の血小板濃厚液を使用しても抗原抗体反応を起こさないので、投与することに医学的な問題はない。

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。

#### 8) ABO 血液型が不一致の輸血

ABO 血液型が一致する血小板濃厚液が入手困難な場合は、ABO 血液型が不一致の血小板濃厚液の使用も可能だが、なるべく適合する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 抗体価がきわめて高い場合、ABO 血液型が不一致の血小板輸血では、十分な輸血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<sup>12)</sup>。

#### 9) 洗浄・置換血小板の適応およびその調製

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、血小板を洗浄した後、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8) の場合

## 文献

- 1) Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015; 162(3): 205-213.
- 2) Nahirniak S, Slichter SJ, Tanael S, et al. Guidance on platelet transfusion for patients with hypoproliferative thrombocytopenia. *Transfus Med Rev.* 2015; 29(1): 3-13.
- 3) Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol.* 2017; 176(3): 365-394.
- 4) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会 「産科危機的出血への対応指針 2017」
- 5) Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;313(5):471-82.
- 6) Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg.* 2013;148(2):127-36.
- 7) Delaney M, Stark PC, Suh M, et al.: Massive transfusion in cardiac surgery: the impact of blood component ratios on clinical outcomes and survival. *Anesth Analg* 2017; 124: 1777-1782.
- 8) Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007(4); 47: 593-8.
- 9) Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al.: Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 153-160
- 10) Tanaka H, Katsuragi S, Ikeda T, et al. Efficacy of transfusion with fresh-frozen plasma:red blood cell concentrate ratio of 1 or more for amniotic fluid embolism with coagulopathy: a case-control study. *Transfusion* 2016;56:3042-6.

- 11) Slichter SJ, Kaufman RM, Assmann SF, et al. Dose of prophylactic platelet transfusions and prevention of hemorrhage. *N Engl J Med.* 2010; 362(7): 600-613.
- 12) Berseus O, Boman K, Nessen SC, Westerberg LA. Risks of hemolysis due to anti-A and anti-B caused by the transfusion of blood or blood components containing ABO-incompatible plasma. *Transfusion.* 2013; 53 Suppl 1: 114S-123S.

## V 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、止血の促進効果（治療的投与）をもたらすことにある。

### 2. 適応の現状と問題点

血漿分画製剤と比べて、新鮮凍結血漿は、感染性の病原体に対する不活化処理がなされていないため、輸血感染症を伝播する危険性を有していること、および血漿タンパク濃度は血液保存液により希釈されていることに留意する必要がある。なお、日本赤十字社の血液センターでは新鮮凍結血漿の貯留保管を行っており、平成17（2005）年7月からは、6カ月間の貯留保管を行った後に、製剤として供給されている。

従来、新鮮凍結血漿は単独で、あるいは赤血球液との併用により、循環血漿量の補充に用いられてきた。しかしながら、このような目的のためには、より安全な細胞外液補充液（乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液など）や人工膠質液（HES、デキストランなど）、あるいは等張アルブミン製剤を用いることが推奨される。このような背景から、本指針においては、新鮮凍結血漿の適応は、ごく一部の例外（血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）および溶血性尿毒症症候群（HUS）等）を除いて、複合的な凝固因子の補充に限られることを明記した。

#### ※ 血漿分画製剤の国内自給推進

血漿分画製剤の国内自給を推進・維持するためには、限りある資源である原料血漿を安定的に確保する必要があり、新鮮凍結血漿の適正使用を積極的に推進することがきわめて重要である。

### 3. 使用指針<sup>1)</sup>

欠乏している複数の凝固因子の同時補充による治療的投与を主目的とする。観血的処置時を含めて、新鮮凍結血漿の予防的投与の効果は明らかではない<sup>2),3)</sup>。

本来、新鮮凍結血漿の投与量や投与間隔は、止血に必要な各凝固因子の活性値、生体内での半減期や回収率などを考慮して決定されるが、複数の凝固因子の同時補充（複合型凝固障害の項を参照）であることから、現実的でない。

特定の凝固因子の補充を目的とした新鮮凍結血漿の投与は、他に安全で効果的な血漿分画製剤あるいは代替医薬品（リコンビナント製剤など）がない場合にのみ、適応となる。

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、DIC、大手術、大量出血・輸血の場合ではフィブリノゲン値も測定する。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。

なお、凝固因子の補充に際して、そのトリガーとなる検査値を参考までに以下に示すが、臨床的有効性を示すエビデンスが、一部で確認されている<sup>4)</sup>。

<PT> (i) INR 2.0 以上、または (ii) 30% 以下

<APTT> (i) 各医療機関における基準の上限の 2 倍以上、または (ii) 25% 以下

<フィブリノゲン値> 150mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合

#### ※ 出血に対する輸血療法について

##### ・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。輸血用血液製剤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（線維素溶解）能

##### ・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が、新鮮凍結血漿の適応と考えられる。

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いことから、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の問診を行い、止血異常を来す先天性・後天性疾患が存在しないか等、正確な病態の把握が重要である。

止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、まずは十分な局所的止血処置を考える。また、新鮮凍結血漿の投与に代わる治療方法を常に考慮する。

## 1) 凝固因子の補充

### a) 複合型凝固障害

#### i. 肝障害

肝障害により複数の凝固因子活性が低下し、出血傾向のある場合に推奨する [2C]。

新鮮凍結血漿の治療効果はPTやAPTTなどの凝固検査を行いながら評価するが、検査値の正常化を目標とするのではなく症状の改善により判定する。ただし、重症肝障害における止血系の異常は、凝固因子の産生低下ばかりではなく、血小板数の減少や抗凝固因子、線溶因子、抗線溶因子の産生低下、網内系の機能の低下なども原因となり得ることに留意する。

また、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（循環血漿量の1~1.5倍/回）を併用する。

重篤な凝固障害を呈している場合を除いて、大量の輸血を要しない外傷患者や手術患者において、新鮮凍結血漿の予防的投与は推奨しない [2B]。なお、手術以外の観血的処置における重大な出血の発生は、凝固障害よりも手技が主な原因と考えられていることに留意する。

#### ii. 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る。

アンチトロンビンの補充を必要とする場合は、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、または変更を検討する。

#### iii. 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）とヘパリン、アンチトロンビン製剤、タンパク分解酵素阻害薬などによる抗凝固療法である。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べきである。しかし、出血症状が前面に現れる産科的DIC

においては、新鮮凍結血漿の投与が最優先で行われる<sup>9)</sup>。新鮮凍結血漿投与は、凝固因子ととも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。

なお、特にアンチトロンビン活性が低下し、補充する必要がある場合は、新鮮凍結血漿よりも安全、かつ効果的なアンチトロンビン製剤の使用を常に考慮する。

#### iv. 大量出血時

産科的出血、外傷性出血、手術に伴う出血などにより大量出血を予測し、又は認める場合には、凝固因子や血小板の喪失及び消費による凝固障害や出血量に相応する輸液による凝固因子や血小板の希釈により凝固障害が起こりうる。この凝固障害を予防、又は治療することで、患者の予後が改善する可能性がある。このため、大量出血時の輸血では、赤血球液を投与するとともに、可能であれば、速やかに新鮮凍結血漿及び血小板濃厚液を投与することを推奨する [1C]<sup>9-11)</sup>。輸血に当たっては、各輸血用血液製剤の投与単位の比が新鮮凍結血漿：血小板濃厚液：赤血球液=1：1：1となることが望ましい。また、抗線溶療法により患者の予後を改善させる可能性があるため、承認されている効能・効果においては、早期からの抗線溶療法（トラネキサム酸）を投与することを推奨する [2B]<sup>12)</sup> -14)。

さらに、血圧、脈拍数、体温などのバイタルサイン、出血量、出血傾向を示す臨床所見、血液検査値なども参考に新鮮凍結血漿を投与する。

大量出血に伴う大量輸血による輸血関連急性肺障害や循環過負荷が起こりうるので留意すること。

#### b) 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XI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、また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。

#### c) クマリン系薬剤（ワルファリンなど）効果の緊急補正

クマリン系薬剤は、肝での第II、VII、IX、X因子の合成に必須なビタミンK依存性酵素反応の阻害剤である。これらの凝固因子の欠乏状態における出血傾向は、ビタミンKの補給により通常1時間以内に改善が認められるようになる。

なお、急性重篤出血時の出血傾向又は重大な出血が予測され、緊急を要する侵襲的な処置を行う場合は、プロトロンビン複合体製剤を使用することを推奨する [1B]<sup>15-17)</sup>。た

だし、プロトロンビン複合体製剤を直ちに使用できない場合には、新鮮凍結血漿が使用されるが、その効果の有効性は示されていないことに留意する。

## 2) 血漿因子の補充：血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) および溶血性尿毒症症候群 (HUS)

TTP においては、血管内皮細胞で産生される分子量の著しく大きいフォン・ヴィルブラント因子マルチマー (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 は同細胞から血中に放出される際に、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。

したがって、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 (循環血漿量の 1~1.5 倍/回) を行うことを強く推奨する [1B]。

その有効性を示すエビデンスは、(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。

先天性 TTP は、ADAMTS13 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。

一方、腸管出血性大腸菌 O-157:H7 感染に代表される後天性 HUS では、その多くが ADAMTS13 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。

## 4. 投与量

生理的な止血効果を期待するために必要な最少の凝固因子活性量を、正常の 20~30% 程度とする。凝固時間の延長は、PT, APTT の数値に反映されるが、各凝固因子の活性低下の程度はさまざまである。

循環血漿量は循環血液量 $\times(1-Ht/100)$ で計算されることから、体重 1kg あたりの循環血液量を 70mL/kg, Ht 値 43% としたとき、体重 1kg あたりの循環血漿量は  $70\text{mL/kg}\times(1-43/100)=\text{約 } 40\text{mL/kg}$  となる。

患者の凝固因子活性量を約 20~30% 上昇させる際、補充された凝固因子の血中回収率を仮に 100% \* とすれば、患者の体重 1kg あたり約 8~12mL/kg (40mL/kg の 20~30%) の血漿が必要である。 \* 血中回収率は凝固因子により異なる。



例えば、体重 50kg の患者の場合、血中回収率 100%の凝固因子の活性量を約 20~30%上昇させるのに必要な血漿量は、約 400~600mL となる。

実際の臨床では、患者の体重や Ht 値、残存している凝固因子の活性量、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の場合は、それぞれの凝固因子の安全な治療域を勘案して、投与量や投与間隔を決定する。

## 5. 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。

## 6. 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、人工膠質液あるいは等張アルブミン製剤が適応となる。

### 2) タンパク質源としての栄養補給

輸血により補充された血漿タンパク質（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るため、患者のタンパク質源とはならない。この目的のためには、経静脈栄養法や経腸栄養法が適応である（VI 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タンパク質としては、急性反応期タンパク質であるフィブリノゲン、第 XIII 因子、フィブロンекチン、フォン・ヴィル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エビデンスはない。

### 4) 終末期患者への投与

終末期患者に対しては、患者の意思を尊重しない延命措置は控える、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投与は控える。

## 5) 予防的投与

大量の輸血を要しない手術や外傷の場合、慢性肝疾患、肝硬変、慢性肝炎等 [2B]、重症熱傷における感染予防 [2B]、急性膵炎 [2C] に対しての新鮮凍結血漿の予防的投与は推奨しない。

新鮮凍結血漿の投与が輸血関連急性肺障害 (Transfusion-Related Acute Lung Injury : TRALI) という重大な結果をもたらす可能性についても、留意すべきである。

## 6) 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。

## 7. 使用上の注意点

### 1) 使用法

新鮮凍結血漿を輸血する場合には、輸血セットを使用する。使用時には 30~37℃ の恒温槽中で融解し、融解後直ちに必要量を輸血する。直ちに使用できない場合は、2~6℃ で保存し、融解後 24 時間以内に使用すること。融解後 24 時間の保存により血液凝固第Ⅷ因子の活性は約 3~4 割低下するが、その他の凝固因子等の活性に大きな変化は認められない。なお、2~6℃ で保存した本剤の急速大量輸血、新生児交換輸血等の場合は、体温の低下や血圧低下、不整脈等があらわれることがある。

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。

### 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、血液を介したウイルス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) 輸血関連循環過負荷 (Transfusion-Associated Circulatory Overload : TACO)

過量の輸血による量負荷や，急速投与による速度負荷などが原因で，輸血中または輸血終了後 6 時間以内に，心不全，チアノーゼ，呼吸困難，肺水腫等の合併症が現れることがある。発症予防のためには，輸血前の患者の心機能や腎機能などを考慮の上，輸血量や輸血速度を決定する。

#### 5) ナトリウムの負荷

全血採血由来製剤は血液保存液として CPD 液を用いている。負荷されるナトリウム量は，400mL 全血採血由来製剤（容量約 240mL）では約 0.9g（38mEq）である。

一方，成分採血由来製剤は血液保存液として ACD-A 液を用いている。負荷されるナトリウム量は，成分採血由来製剤（容量 480mL）では約 1.6g（71mEq）である。

全血採血由来製剤と成分採血由来製剤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。

#### 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。

#### 7) ABO 血液型・D (Rho) 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。

なお，D (Rho) 陽性患者に D (Rho) 陰性血漿成分製剤を使用しても抗原抗体反応を起こさないので，投与することに医学的な問題はない。

#### 文献

- 1) Roback JD, Caldwell S, Carson J, et al. Evidence-based practice guidelines for plasma transfusion. *Transfusion*. 2010; 50(6): 1227-1239.
- 2) Murad MH, Stubbs JR, Gandhi MJ, et al. The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion*. 2010; 50(6): 1370-1383.
- 3) 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*. 2012; 52(8): 1673-1686.

- 4) Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Crit care*. 2016; 20: 100.
- 5) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 日本周産期・新生児医学会, 日本麻酔科学会, 日本輸血・細胞治療学会 「産科危機的出血への対応指針 2017」
- 6) Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA* . 2015;313(5):471-82.
- 7) Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013;148(2):127-36.
- 8) Delaney M, Stark PC, Suh M, et al.: Massive transfusion in cardiac surgery: the impact of blood component ratios on clinical outcomes and survival. *Anesth Analg* 2017; 124: 1777-1782.
- 9) Johansson PI, Stensballe J, Rosenberg I, et al. Proactive administration of platelets and plasma for patients with a ruptured abdominal aortic aneurysm: evaluating a change in transfusion practice. *Transfusion* 2007(4); 47: 593-8.
- 10) Mazzeffi MA, Chriss E, Davis K, et al.: Optimal plasma transfusion in patients undergoing cardiac operations with massive transfusion. *Ann Thorac Surg* 2017; 104: 153-160.
- 11) Tanaka H, Katsuragi S, Ikeda T, et al. Efficacy of transfusion with fresh-frozen plasma:red blood cell concentrate ratio of 1 or more for amniotic fluid embolism with coagulopathy: a case-control study. *Transfusion* 2016; 56: 3042-6.
- 12) Crash-trial collaborators: Shakur H, Roberts I, Bautista R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376(9734): 23-32.
- 13) WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2017; 389(10084): 2105-2116.
- 14) Myles PS, Smith JA, Forbes A, et al. Tranexamic acid in patients undergoing coronary-artery surgery. *N Engl J Med*. 2017; 376(2):136-148.
- 15) Sarode R, Milling TJ, Jr., Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013; 128: 1234-43.

- 16) Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ, Jr., et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2015;385(9982)
- 17) Kushimoto S, Fukuoka T, Kimura A, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate for rapid vitamin K antagonist reversal in Japanese patients presenting with major bleeding or requiring urgent surgical or invasive procedures: a prospective, open-label, single-arm phase 3b study. *Int J Hematol* 2017(6); 106: 777-786.

## VI アルブミン製剤の適正使用

### 1. 目的

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にある。

### 2. 適応の現状と問題点

アルブミン製剤（人血清アルブミンおよび加熱人血漿たん白）が、低栄養状態への栄養素としてのタンパク質源の補給にいまだに用いられている。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、タンパク質合成にはほとんど資さないの  
で、タンパク質源の補給という目的は達成し得ないばかりか、アルブミン製剤の投与によって、生体内でのアルブミン合成を低下させるおそれがある。

なお近年の研究により、周術期において、アルブミン合成が健常状態よりも亢進していること、またアミノ酸を含む適切な栄養管理により、生体内のアルブミン合成が促されることがわかってきている。したがって、タンパク質源の補給のためには、経静脈栄養法や経腸栄養法による栄養状態の改善が優先されるべきである。

循環血漿量確保の目的では、アルブミン製剤以外に、細胞外液補充液や人工膠質液（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、これらの製剤よりもアルブミン製剤が有利であるとするエビデンスは乏しく、病態に応じて使い分ける必要がある。

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、アルブミン製剤が用いられているが、そのエビデンスは明示されていない。

#### ※ アルブミン製剤の自給推進

我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、国内自給率は56.4%（2015年）である。

### 3. 使用指針

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、腎臓からの排泄過剰などによる喪失、代謝の亢進、肝臓の合成低下、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タンパク血症に基づく病態、または他の治療法では管理が困難な慢性低タンパク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。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（高膠質浸透圧アルブミン製剤）、後者には等張アルブミン製剤（等膠質浸透圧アルブミン製剤）あるいは加熱人血漿たん白を用いる。

これまでの指針に引き続き、急性および慢性低タンパク血症へのトリガー値を、それぞれ血清アルブミン値3.0gおよび2.5g/dLとするが、アルブミン製剤投与の明確なトリガー値を示したエビデンスは乏しい。

また、低アルブミン血症の評価には血清アルブミン値の測定が不可欠であることから、従来の基準値を引き続き参考値として示している。

#### 1) 出血性ショック

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。そのような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。

循環血液量の50%以上の多量の出血が疑われる場合や血清アルブミン濃度が3.0g/dL未満の場合には、等張アルブミン製剤の併用を考慮する。

循環血漿量の補充量は、バイタルサイン、尿量、中心静脈圧や肺動脈楔入圧、血清アルブミン濃度、更に可能であれば膠質浸透圧を参考にして判断する。

なお、出血により不足したそのほか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。

## 2) 敗血症

敗血症や敗血症性ショックに伴う急性低タンパク血症において、患者の生命予後の改善に関しては、細胞外液補充液と比較して、アルブミン製剤の優位性を示すエビデンスに乏しい。

したがって、このような患者の初期治療には細胞外液補充液を第一選択薬とすることを強く推奨する [1B] <sup>2)</sup>。なお、大量の晶質液を必要とする場合などは、細胞外液補充液として、アルブミン製剤の投与を考慮してもよい。

## 3) 人工心肺を使用する心臓手術

通常、心臓手術時の人工心肺の充填には、主として細胞外液補充液が使用される。

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ことから、アルブミン製剤による補正を推奨しない [2D]。

ただし、術前に低アルブミン血症が存在する心臓手術患者において、アルブミン製剤の投与が術後腎機能障害の発生を低下させる、とのエビデンスが報告されている。

術前より血清アルブミン濃度または膠質浸透圧の高度な低下がある場合、あるいは体重10kg未満の小児の場合などには、等張アルブミン製剤が用いられることがある。

## 4) 肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療

肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症は、それ自体ではアルブミン製剤の適応とはならない。肝硬変ではアルブミンの生成が低下しているものの、生体内半減期は代償的に延長していること、また、アルブミンの投与によって、かえってアルブミンの合成が抑制され分解が促進されること、がその理由である。

しかしながら、非代償性肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療において、以下の4つに関しては、高張アルブミン製剤の使用を強く推奨する。①利尿薬による腹水消失を促進して、腹水の再発を抑制するとともに患者の生命予後も改善する [1B]。②大量 (4L以上) の腹水穿刺による循環不全を予防するとともに患者の生命予後も改善する [1A]。③特発性細菌性腹膜炎を合併した患者の循環不全を改善して、肝腎症候群の発症を抑制する [1A]。④肝腎症候群に対して、強心薬との併用で腎機能を改善するとともに、肝臓移植前に使用することで、移植後の予後を改善する [1A]。

## 5) 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群などの慢性の病態は、通常アルブミン製剤の適応とはならない。むしろ、アルブミンを投与することによってステロイドなどの治療に抵抗性となることが知られている。

ただし、急性かつ重症の末梢性浮腫、あるいは肺水腫に対しては、利尿薬に加えて、緊急避難的に高張アルブミン製剤を使用することを推奨する [2D]。

## 6) 循環動態が不安定な体外循環実施時

血液透析等の体外循環実施時において、特に糖尿病を合併している場合や術後などで低アルブミン血症のある場合には、循環動態が不安定となり、低血圧やショックを起こすことがあるため、循環血漿量を増加させる目的で等張アルブミン製剤の予防的投与を行うことがある。

ただし通常は、細胞外液補充液を第一選択とすることを推奨する [2C]。

## 7) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

治療的血漿交換療法には、現在さまざまな方法がある。有害物質が同定されていて、選択的または準選択的有害物質除去の方法が確立されている場合には、その方法を優先する。それ以外の非選択的有害物質除去や、有用物質補充の方法として、血漿交換療法がある。

ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発（根）神経炎、急性重症筋無力症など凝固因子の補充を必要としない症例では、置換液として等張アルブミン製剤を使用することを強く推奨する [1A]。アルブミン製剤の使用は、感染症などの輸血副作用の危険がほとんどなく、新鮮凍結血漿の輸血と比較してより安全である。

膠質浸透圧を保つためには、通常は、等張アルブミン若しくは高張アルブミンを電解質液に希釈して置換液として用いる。血中アルブミン濃度が低い場合には、等張アルブミンによる置換は、肺水腫等を生じる可能性があるため、置換液のアルブミン濃度を調節する等の注意が必要である。

加熱人血漿たん白は、まれに血圧低下を来すので、原則として使用しない。やむを得ず使用する場合は、特に血圧の変動に留意する。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、新鮮凍結血漿の項を参照すること）

## 8) 重症熱傷

重症熱傷症例では、急性期の輸液において、生命予後や多臓器障害などの合併症に対するアルブミン製剤を含むコロイド輸液の優越性は、細胞外液補充液と比較して、明らかではない<sup>3)</sup>。

総輸液量の減少、一時的な膠質浸透圧の維持、腹腔内圧の上昇抑制を目的とする場合は等張アルブミン製剤の投与を推奨する [2B]<sup>4)</sup>。



#### 9) 低タンパク血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合

肺水腫あるいは著明な浮腫がみられた場合には、まずは減塩・水分制限とループ利尿薬で治療する。

術前、術後、あるいは経口摂取不能な重症の下痢などによる低タンパク血症が存在し、治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合は、限定的に高張アルブミン製剤の投与を推奨する [2B]。

ただし、重症患者の予後改善に対するアルブミン製剤の有効性は示されていない。

#### 10) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎など

急性膵炎、腸閉塞などにより、循環血漿量の著明な減少を伴うショックを起こした場合には、等張アルブミン製剤の投与を推奨する [2D]。

#### 11) 妊娠高血圧症候群

妊娠高血圧症候群では、タンパク尿の存在やタンパク質の血管外漏出などに伴って、低タンパク血症を来すことが多い。更に高血圧が重度になると、循環血漿量が減少して血液濃縮状態になることから、循環血漿量を増やす目的でアルブミン製剤が使用されてきた。

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では、等張アルブミン製剤投与を推奨するが [2D]、過剰投与はむしろ病態の悪化を来すことに留意する。

#### 12) 他の血漿増量剤が適応とならない病態

アルブミン製剤以外の代用血漿剤には、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への注意が必要である。なお、投与量に上限が設けられているため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用を検討する。

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、アルブミン製剤を投与する。

アルブミン製剤以外の代用血漿剤の使用が困難な症例には、アルブミン製剤を使用することを強く推奨する [1B]。

### 4. 投与量

・期待上昇濃度 (g/dL) = 目標の血清アルブミン濃度 - 現在の血清アルブミン濃度

・循環血漿量 (dL) = 0.4dL/kg (体重 1kg あたりの循環血漿量\*) × 体重 (kg)

\* 体重 1kg あたりの循環血液量を 70mL/kg, Ht 値 43% と仮定

・投与したアルブミンの血管内回収率: 40%

とすると、必要投与量は以下の計算式から算出される。

必要投与量 (g)

=期待上昇濃度 (g/dL) × 循環血漿量 (dL) × 100/40

=期待上昇濃度 (g/dL) × 0.4dL/kg × 体重 (kg) × 2.5

=期待上昇濃度 (g/dL) × 体重 (kg)

必要な投与量は、患者の病状に応じて、通常2～3日間で分割投与する。

アルブミン1gを投与した場合に期待される血清アルブミン濃度の上昇 (g/dL) は、体重 $\chi$ kgとすると、

[アルブミン1g × 血管内回収率 (40/100)] / [循環血漿量 (dL)]

=0.4g / (0.4dL/kg ×  $\chi$  kg)

=1/ $\chi$  (g/dL)

すなわち、体重の逆数であらわされる。

しかしながら、大手術、外傷、熱傷、敗血症やショックなどの病態においては、アルブミンの血管外漏出率が高まっており、血管外のアルブミン濃度は更に増加するので、期待値に至らないことが多い。

## 5. 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。

あくまでも参考ではあるが、投与後の目標血清アルブミン濃度として、急性の場合は3.0g/dL以上、慢性の場合は2.5g/dL以上を用いると良い。

投与効果の評価は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。

## 6. 不適切な使用

### 1) タンパク質源としての栄養補給

投与されたアルブミンは体内で緩徐に代謝（半減期は約 17 日）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、肝臓におけるタンパク質の再生成の原料となるのはわずかで、利用率がきわめて低いことや、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きわ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ため、推奨しない [2C]。

手術後の低タンパク血症や悪性腫瘍に使用しても、一時的に血漿タンパク濃度を上昇させて膠質浸透圧効果を示すのみで、予後を改善させる意義はなく、生体内でのアルブミン合成を低下させる可能性もあることから、推奨しない [2C]。

栄養補給の目的には、経静脈栄養法、経腸栄養法によるタンパク質源の投与とエネルギーの補給がタンパク質の生成に有効であることが、栄養学において定説となっている。特に急性期においては、アミノ酸の投与によってアルブミンの合成も促進することが知られており、積極的な栄養管理が重要である<sup>5)</sup>。

## 2) 脳虚血（頭部外傷）

重症頭部外傷患者、および急性脳梗塞の初期治療においては、循環血漿量低下に対する治療には細胞外液補充液を用いる。等張アルブミン製剤は患者の生命予後を悪化させる危険性があることから投与しないことを強く推奨する [1A]。

クモ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みられない場合、等張アルブミン製剤の投与を推奨する [2C]。

## 3) 炎症性腸疾患

炎症性腸疾患患者にみられる低アルブミン血症は低栄養、炎症、腸管からのタンパク漏出などによって生じる。

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、アルブミン製剤投与は控える。

## 4) 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

周術期には、肝臓でのアルブミン産生はむしろ増加するものの、血管透過性の亢進、輸液等による体液希釈などが主な原因となり、低アルブミン血症が認められる。周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症に対してアルブミン製剤投与を控えることを推奨する [2C]。

## 5) 単なる血清アルブミン濃度の維持

血清アルブミン濃度が 2.5~3.0g/dL では、末梢の浮腫などの臨床症状を呈さない場合も多く、血清アルブミン濃度の維持や検査値の是正のみを目的とした投与は行うべきではない。

## 6) 終末期患者への投与

終末期患者に対しては、患者の意思を尊重しない延命措置は控える、という考え方が容認されつつある。患者の意思を尊重しない投与は控える。

## 7. 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。

### 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し、25%アルブミン製剤 50mL (アルブミン 12.5g) の輸注は約 250mL 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。

### 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

慢性のみならず、急性の病態に対する使用でも、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。

## 文献

- 1) Hülshoff A, Schrickler T, Elgendy H, et al. Albumin synthesis in surgical patients. *Nutrition*. 2013; 29(5): 703-707.
- 2) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017; 45(3): 486-55.

- 3) Eljaiek R, Heylbroeck C, Dubois MJ. Albumin administration for fluid resuscitation in burn patients: A systematic review and meta-analysis. *Burns*. 2017; 43(1): 17-24.
- 4) 日本熱傷学会 「熱傷診療ガイドライン」改訂第2版
- 5) Konosu M, Iwaya T, Kimura Y, et al. Peripheral vein infusions of amino acids facilitate recovery after esophagectomy for esophageal cancer: Retrospective cohort analysis. *Ann Med Surg*. 2017; 14: 29-35.

## VII 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ため，対象児を出生後4ヶ月までに限定し，学会ガイドラインを参考として新生児・小児に対する輸血療法についての指針を策定することとする。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り，新生児・小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。

なお，母体のサイトメガロウイルス（CMV）抗体の有無が，確認されていない場合に胎児や新生児へ輸血用血液製剤を投与する場合は，可能であればCMV抗体陰性の輸血用血液製剤を投与することを推奨する [2C]。

### 1. 新生児・小児に対する赤血球液の適正使用

すべての出生児は，生後数週の間，生理的な要因で赤血球が減少し，時に貧血症状を呈することがある。早産児では，循環血液量が少なく，貧血がより早期に，かつ強く現れる傾向にある。この貧血の原因は多くの要因があるが，採血などによる失血やヘモグロビンの低下に対するエリスロポエチン産生・分泌の相対的反応性低下などがかわっている。それ以外にも新生児・小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<sup>1)</sup>

##### a) 全身状態が安定している児

通常，Hb7g/dL以下の場合に輸血を考慮する。

##### b) 慢性的な酸素依存症の児

通常，Hb11g/dL以下の場合に輸血を考慮する。

##### c) 生後24時間未満の新生児，もしくは集中治療を受けている新生児

通常，Hb12g/dL以下の場合に輸血を考慮する。

## 2) 投与方法

### a) 使用血液

採血後2週間未満の赤血球液を使用することが望まれる。

### b) 投与量と速度

#### i. うっ血性心不全が認められない児

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。

#### ii. うっ血性心不全が認められる児

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

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。

### 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回量の輸血をするのに6時間をこえる場合には、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℃に保存する。

## 2. 新生児・小児への血小板濃厚液の適正使用

新生児・小児への血小板濃厚液の投与の基準を以下に示しているが、様々な臨床状況を勘案する必要があり、個々の症例により投与の必要性や量などを考慮する必要がある。

### 1) 使用指針<sup>1)</sup>

- a) 全身状態が安定しており出血症状がない場合は、血小板数が2~3万/ $\mu$ L未満の場合に、血小板濃厚液の投与を考慮する。なお、早産児で、生後数日以内の児は、より高い血小板数を維持することを推奨する [2C]。

- b) 新生児同種免疫性血小板減少症 (neonatal alloimmune thrombocytopenia, NAIT) の場合は、血小板数が 3 万/ $\mu$ L 未満の場合に、血小板濃厚液の投与を考慮する。
- c) 生後 1 週間以内の極低出生体重児の場合、出血症状を認める児の場合、または、侵襲的処置を行う場合には、血小板数を 5 万/ $\mu$ L 以上に維持する。
- d) 播種性血管内凝固の場合、または大手術を受ける場合、血小板数を 5~10 万/ $\mu$ L に維持する。

### 3. 新生児・小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 時間ごとに繰り返し投与する。

c) に関しては 10mL/kg 以上を 2~3 週間ごと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液で代替可能である。

### 文献

- 1) JM O'Riordan, J Fitzgerald, OP Smith, J Bonnar, WA Gorman; National Blood Users Group. Transfusion of blood components to infants under four months: review and guidelines. Ir Med J. 2007 Jun; 100(6): Supp 1-24 following 496.



## 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。本指針ができる限り早急に、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。今後も、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)

「血液製剤の使用指針」の改定のための作成委員（平成30年9月）

○ 薬事・食品衛生審議会薬事分科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 主任教授
稲波 弘彦	いななみ ひろひこ	医療法人財団岩井医療財団稲波脊椎・関節病院 理 事長・院長
薄井 紀子	うすい のりこ	東京慈恵会医科大学 教授，同附属第三病院輸血部 診療部長
大戸 斉	おおと ひとし	福島県立医科大学 総括副学長
梶原 道子	かじわら みちこ	東京医科歯科大学医学部付属病院輸血部 講師
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
國土 典宏	こくど のりひろ	国立研究開発法人国立国際医療研究センター 理事 長
長島 公之	ながしま きみゆき	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科 疫学・疾病制 御学 教授
田中 政信	たなか まさのぶ	東邦大学医療センター大森病院産婦人科 客員教授
西村 元延	にしむら もとのぶ	鳥取大学医学部器官制御外科学講座器官再生外科学 分野 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
矢口 有乃	やぐち ありの	東京女子医科大学救命医学講座 教授・講座主任

○ 日本医療研究開発機構委託研究開発事業

「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作成に関する研究」

氏名	ふりがな	現職
研究代表者		
宮田 茂樹	みやた しげき	国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長