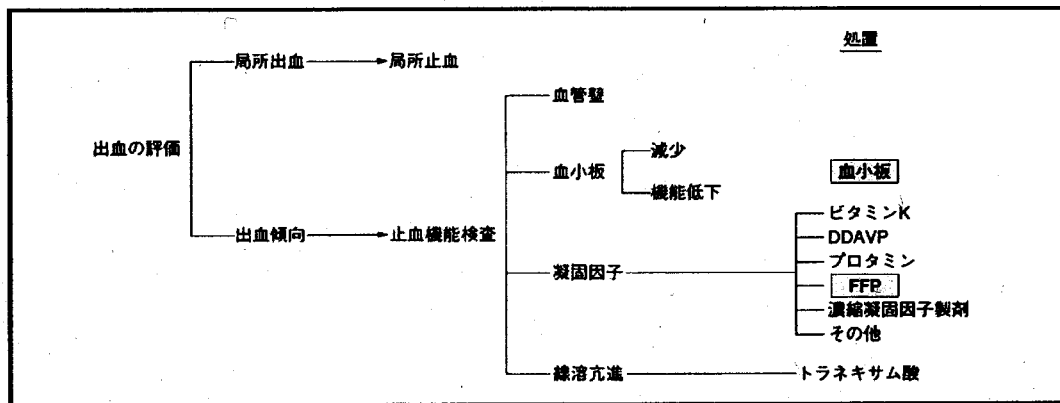


上血機能検査で軽度の異常がある患者（軽度の血小板減少症，肝障害による凝固異常など）で局所的な出血を起こした場合に，新鮮凍結血漿を第1選択とすることは誤りであり，十分な局所的止血処置が最も有効である。図2のフローチャートで示すとおり，新鮮凍結血漿により止血可能な出血と局所的な処置でしか止血し得ない出血が存在し，その鑑別が極めて重要である。

また，新鮮凍結血漿の投与に代わる代替治療を常に考慮する。例えば，酢酸デスマプレシン（DDAVP）は軽症の血友病Aやフォン・ヴィレブランド病（typeI）の出血時の止血療法や小外科的処置の際の出血予防に有効である。

図2 出血に対する輸血療法と治療法のフローチャート



文献

- 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. 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、およ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。

なお、アルブミンの製法と性状については参考 18 を参照。

2. 使用指針

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。なお、本使用指針において特に規定しない場合は、等張アルブミン製剤には加熱人血漿たん白を含むこととする。

1) 出血性ショック等

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。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、さらに可能であれば膠質浸透圧を参考にして判断する。もし、腎機能障害などで人工膠質液の使用が不適切と考えられる場合には、等張アルブミン製剤を使用する。また、人工膠質液を 1,000mL 以上必要とする場合にも、等張アルブミン製剤の使用を考慮する。

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（特に「術中の輸血」の項を参照；図 1）。

2) 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。なお、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。ただし、術前より血清アルブミン（Alb）濃度または膠

質浸透圧の高度な低下のある場合、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。

3) 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。たとえアルブミンを投与しても、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。大量（4L 以上）の腹水穿刺時に循環血漿量を維持するため、高張アルブミン製剤の投与が、考慮される*。また、治療抵抗性の腹水の治療に、短期的（1 週間を限度とする）に高張アルブミン製剤を併用することがある。

*Runyon BA:Management of adult patients with ascites due to cirrhosis.Hepatology 2004;39:841-856

4) 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、利尿薬に加えて短期的（1 週間を限度とする）に高張アルブミン製剤の投与を必要とする場合がある。

5) 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時

血液透析時に血圧の安定が悪い場合において、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、透析に際し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予防的投与を行うことがある。

ただし通常は、適切な体外循環の方法の選択と、他の薬物療法で対処することを基本とする。

6) 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、現在様々の方法がある。有害物質が同定されていて、選択的若しく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、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。アルブミン製剤の使用は、肝炎発症などの輸血副作用の危険がほとんどなく、新鮮凍結血漿を使用すること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、等張アルブミンも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有るので、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、まれに血圧低下をきたすので、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、新鮮凍結血漿の項参照。また、治療的血漿交換療法に関連する留意事項については、参考 14 を参照）。

7) 重症熱傷

熱傷後、通常 18 時間以内は原則として細胞外液補充液で対応するが、18 時間以内であっても血清アルブミン濃度が 1.5g/dL 未満の時は適応を考慮する。

熱傷部位が体表面積の 50% 以上あり、細胞外液補充液では循環血漿量の不足を是正することが困難な場合には、人工膠質液あるいは等張アルブミン製剤で対処する。

8) 低蛋白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

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蛋白血症が存在し、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には、利尿薬とともに高張アルブミン製剤の投与を考慮する。

9) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎など

急性膵炎、腸閉塞などで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を使用する。

3. 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。

必要投与量 (g) =

期待上昇濃度 (g/dL) × 循環血漿量 (dL) × 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 χ 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 χ 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。

4. 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。投与後の目標血清アルブミン濃度としては急性の場合は 3.0g/dL 以上、慢性の場合は 2.5g/dL 以上とする。

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。

5. 不適切な使用

1) 蛋白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、イソロイシン及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使用しても、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、栄養学的な意義はほとんどない。栄養補給の目的には、中心静脈栄養法、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ことが定説となっている。

2) 脳虚血

脳虚血発作あるいはクモ膜下出血後の血管攣縮に対する人工膠質液あるいはアルブミン製剤の投与により、脳組織の障害が防止されるという医学的根拠はなく、使用の対象とはならない。

3) 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。

4) 末期患者への投与

末期患者に対するアルブミン製剤の投与による延命効果は明らかにされていない。生命尊厳の観点からも不必要な投与は控えるべきである。

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 (π) は pH, 温度, 構成する蛋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, 血清中の蛋白濃度より算定する方法もある。血清アルブミン濃度, 総血清蛋白 (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. 総血清蛋白濃度 (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),

$$\begin{aligned}\pi &= 2.8 \times 0.5 + 0.18 \times 0.5^2 + 0.012 \times 0.5^3 \\ &= 1.45 \text{mmHg}\end{aligned}$$

2. TP 値が 7.2g/dL の場合の膠質浸透圧 (2式より),

$$\begin{aligned}\pi &= 2.1 \times 7.2 + 0.16 \times 7.2^2 + 0.009 \times 7.2^3 \\ &= 26.77 \text{mmHg}\end{aligned}$$

VI 新生児・小児に対する輸血療法

小児とく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, 未熟児についての早期貧血への赤血球濃厚液の投与方法, 新生児への血小板濃厚液の投与方法及び新生児への新鮮凍結血漿の投与方法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濃厚液の適正使用¹⁾

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、赤血球濃厚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

(1) 呼吸障害が認められない未熟児

i. Hb 値が 8g/dL 未満の場合

通常、輸血の適応となるが、臨床症状によっては必ずしも輸血の必要はない。

ii. Hb 値が 8~10g/dL の場合

貧血によると考えられる次の臨床症状が認められる場合には、輸血の適応となる。

持続性の頻脈、持続性の多呼吸、無呼吸・周期性呼吸、不活発、哺乳時の易疲労、体重増加不良、その他

(2) 呼吸障害を合併している未熟児

障害の程度に応じて別途考慮する。

2) 投与方法

(1) 使用血液

採血後 2 週間以内の MAP 加赤血球濃厚液 (MAP 加 RCC) を使用する。

(2) 投与の量と速度

i. 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。

ii. 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

(1) 溶血の防止

新生児に対する採血後 2 週間未満の MAP 加赤血球濃厚液の安全性は確立されているが、2 週間以降の MAP 加赤血球濃厚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 MAP 加赤血球濃厚液 (赤血球濃厚液-LR「日赤」及び

照射赤血球濃厚液-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。

(2) 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℃に保存する。

(3) 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XII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

(1) 限局性の紫斑のみないしは、出血症状がみられず、全身状態が良好な場合は、血小板数が3万/ μ L未満のときに血小板濃厚液の投与を考慮する。

(2) 広汎な紫斑ないしは紫斑以外にも明らかな出血(鼻出血、口腔内出血、消化管出血、頭蓋内出血など)を認める場合には、血小板数を5万/ μ L以上に維持する。

(3) 肝臓の未熟性などにより凝固因子の著しい低下を伴う場合には、血小板数を5万/ μ L以上に維持する。

(4) 侵襲的処置を行う場合には、血小板数を5万/ μ L以上に維持する。

3. 新生児への新鮮凍結血漿の適正使用

1) 使用指針

(1) 凝固因子の補充

ビタミンKの投与にもかかわらず、PTおよび/あるいは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

(2) 循環血液量の1/2を超える赤血球濃厚液輸血時

(3) 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

(1) と (2) 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。

(3) 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。

文献

- 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

今回の使用指針の見直しは 5～10 年ぶりであるが、この間における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、また、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」の制定と「薬事法」の改正が行われ、血液事業と輸血療法の在り方が法的に位置づけられたことを踏まえての改正である。使用指針では最新の知見に基づく見直しを行ったほか、要約を作成し、冒頭に示すとともに、病態別に適応を検討し、巻末に示した。さらに、新生児への輸血の項を設けることにした。

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 慢性貧血（造血幹細胞移植）

1) 赤血球輸血

基本的な適応基準

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。この場合、通常の慢性貧血と同様に Hb 値の目安として 7g/dL を維持するように、赤血球濃厚液（RCC）を輸血する。発熱、うっ血性心不全、あるいは代謝の亢進がない場合は安静にしていれば、それより低い Hb 値にも耐えられるので、臨床症状や合併症を考慮し RCC の適応を決定する。

白血球除去赤血球濃厚液

輸血用血液中の同種白血球により、発熱反応、同種抗体産生、サイトメガロウイルス（cytomegalovirus; CMV）感染などの有害事象が生じるので、それらの予防のために原則的に白血球除去赤血球を用いる。特に患者が抗 CMV 抗体陰性の場合でも、白血球除去輸血により抗 CMV 抗体陰性の献血者からの輸血とほぼ同等に輸血による CMV 感染を予防できる。

最近の抗体陰性血と白血球除去血の輸血による感染の比較検討では、感染予防率はいずれの場合も 90%以上であるが、抗体陰性血の方が高いことが報告されている¹⁾。

なお、日本赤十字社から供給される MAP 加赤血球濃厚液（赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」）は、白血球数が1バッグあたり 1×10^6 以下であるように調製されている。

2) 血小板輸血

基本的な適応基準

出血予防

造血機能を高度に低下させる前処置を用いた造血幹細胞移植後は、患者血小板数が減少するので、出血予防のために血小板濃厚液（PC）の輸血が必要になる。血小板濃厚液の適応は血小板数と臨床症状を参考にする。通常、出血予防のためには血小板数が $1 \sim 2$ 万/ μ L 以下の場合が血小板濃厚液の適応になる。ただし、感染症、発熱、播種性血管内凝固などの合併症がある場合は出血傾向が増強するので注意する。血小板数を測定し、その結果で当日の血小板濃厚液の適応を決定し輸血することが望まれる。ただし、連日の採血による患者への負担を考慮し、また、定型的な造血幹細胞移植では血小板が減少する期間を予測できるので、週単位での血小板濃厚液輸血を計画できる場合が多い。この場合は、1週間に2～3回の頻度で1回の輸血量としては経験的に10単位が使用されているが、さらに少量の

投与でもよい可能性がある。

出血治療

出血症状が皮膚の点状出血や歯肉出血など、軽度の場合は、出血予防に準じて血小板濃厚液を輸血する。消化管出血、肺出血、頭蓋内出血、出血性膀胱炎などにより重篤な出血症状がある場合は血小板数が5万/ μL 以下の場合が血小板濃厚液の適応になる。

HLA 適合血小板濃厚液の適応

抗 HLA 抗体による血小板輸血不応状態がある場合は、一般的な血小板輸血の適応に準じる。

白血球除去血小板濃厚液の適応

原則的に赤血球輸血と同様に白血球除去血小板濃厚液を用いる。ただし、日本赤十字社から供給される血小板濃厚液を用いる場合は白血球数が1バッグあたり 1×10^6 以下であるように調整されてあるので、使用時には白血球除去フィルターを用いる必要はない。

3) 新鮮凍結血漿

通常の新鮮凍結血漿の適応と同様である。複合的な血液凝固因子の低下、及び血栓性血小板減少性紫斑病を合併した場合に適応になる。

4) アルブミン

通常のアブミン製剤の適応と同様である。

5) 免疫グロブリン

通常のアブミン製剤の適応と同様、抗生物質や抗ウイルス剤の治療を行っても効果が乏しい感染症に対し適応になり、抗生物質と併用し用いる。

6) 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。

1. 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。

2. 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。

3. 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。

4. 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濃厚液を、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。

参考 2 一般外科手術

術前の貧血、術中及び術後出血量や患者の病態に応じて、SBOE などに従い術前輸血準備を行う。術前自己血貯血が可能な患者では、術前貯血を行うことが推奨される。しかし、自己血の過剰な貯血は患者のみならず、輸血部の負担となり、自己血の廃棄にもつながる。予想出血量に応じた貯血を行う必要がある。

重篤な心肺疾患や中枢神経系疾患がない患者において、輸血を開始する Hb 値 (輸血トリガー値) が Hb7~8g/dL とする。循環血液量の 20%以内の出血量であり Hb 値がトリガー値以上に保たれている場合には、乳酸リンゲル液や酢酸リンゲル液、生理食塩液などの細胞外液補充液により循環血液量を保つようにする。細胞外液補充液は出血量の 3~4 倍を血圧、心拍数などのバイタルサインや、尿量、中心静脈圧などを参考に投与する。出血量が循環血液量の 10%あるいは 500mL を超えるような場合には、ヒドロキシエチルデンプンなどの人工膠質液を投与してもよい。ただし、ヒドロキシエチルデンプンは大量投与により血小

板凝集抑制を起こす可能性があるため、投与量は 20mL/kg あるいは 1000mL 以内に留める。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。

赤血球輸血を行う前に採血を行い、Hb 値や Ht 値などを測定するとともに、輸血後はその効果を確認するために再び採血を行い Hb 値や Ht 値の上昇を確認する必要がある。

参考 3 心臓血管外科手術

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²⁾。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℃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³⁾。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 A₂ 産生低下が起こり、血小板凝集能は大きく低下するほか^{4,5)}、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⁶⁾。

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⁷⁾。

止血のためには血小板数が 5~10 万/ μ L、凝固因子が正常の 20~40%あれば十分である

ことをよく認識する必要がある。血小板輸血や新鮮凍結血漿を投与する場合、正常あるいはそれを上回るような補充は不要であることをよく認識すべきである。

術前の薬物療法が有効な貧血の是正

心臓手術において、術前の貧血は同種血輸血を必要とする重要な因子である。腎不全や、鉄欠乏性貧血もしばしばみられる⁸⁾。また、術前に冠動脈造影を受けた患者では貧血になりやすいので注意が必要である。また、鉄欠乏性貧血も存在するので、鉄剤などによる治療が必要なことがある。

血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の予防的投与の否定

人工心肺症例における血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の予防的投与は勧められない。

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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

参考4 肺外科手術

肺切除術の多くは胸腔鏡下に行われるようになった。肺外科手術においては一般に出血量や体液シフトも比較的少ない。肺切除術や肺全摘術においても、Hb値は8.5-10g/dLでよいと考えられる¹¹⁾。

参考5 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、術中および術後出血量などを考慮して決定する。

術前の栄養状態が良好で、貧血もない患者では自己血貯血も考慮する。同種血輸血を用いず自己血輸血のみで管理した症例では、癌の再発率が低下し、再発後の生存期間も長くなるという後ろ向き研究による報告がある¹²⁾。自己血輸血を行った方が免疫機能が保たれ、術後感染も低いという報告もある^{13,14)}。輸血が必要であった患者では、輸血をしなかった

患者に比べ予後が不良であったという報告もある¹⁵⁾。

食道癌患者はしばしば高齢であるが、全身状態が良好な患者における輸血を開始する Hb 値 (輸血トリガー値) は、Hb 値 7-8g/dL とする。冠動脈疾患などの心疾患があり循環予備力が減少した患者や、慢性閉塞性肺疾患などの肺疾患により術後の血液酸素化悪化が予想される患者、骨髄における血球産生能力が低下している患者では、輸血トリガー値はより高いものとするのが妥当である。ただし、10g/dL より高く設定する必要はない。

参考 6 整形外科手術

膝関節全置換術や股関節全置換術において、等容積性の希釈式自己血輸血、術中回収式自己血輸血、さらに体温の積極的維持により同種血輸血量を減少させることができると示唆されている¹⁶⁾。過剰輸血に注意が必要である¹⁷⁾。

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。術中に等容積性の希釈式自己血輸血により自己血を採取し、術後に返血したり¹⁸⁾、術後ドレーン血を返血するという自己血輸血によっても同種血輸血量を減少させることができる¹⁹⁾。

脊椎外科手術においてはしばしば出血量が多くなり、赤血球濃厚液のほか、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。適宜、プロトロンビン時間、INR、部分トロンボプラスチン時間の測定を行い、使用指針に従って実施する²⁰⁾。

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²¹⁾。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。

参考 7 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。

脳浮腫を防ぐために膠質浸透圧が重要であるとしばしば信じられているが、それを示す科学的証拠は乏しい。ほとんどの開頭手術では膠質液の投与は不要である。しかし、脳外傷や脳動脈瘤破裂、脳血管損傷などにより出血量が多くなった場合（たとえば循環血液量の 50%以上）には、ヒドロキシエチルデンプンなどの人工膠質液や、アルブミン溶液投与が必要なことがある。ただし、ヒドロキシエチルデンプン大量投与では凝固因子希釈に加え、血小板凝集抑制、凝固第Ⅷ因子複合体への作用により出血傾向を起こす可能性がある。

参考 8 泌尿器科手術

根治的前立腺切除術においては、術前の貯血式自己血輸血あるいは、術中の等容積性の希釈式自己血輸血により同種血輸血の投与量を減少させることができる²²⁾。しかし、メタ分析では、希釈式自己血輸血による同種血輸血の減少については、疑問がもたれている²³⁾。

根治的前立腺切除術において、術中の心筋虚血発作は、術後頰脈や Ht 値が 28%未満では多かったという報告がある²⁴⁾。

参考 9 大量出血や急速出血に対する対処

大量出血は循環血液量よりも 24 時間以内における出血量が多い場合をいう。しかし、外科手術の場合、特に外傷に対する手術では、数時間という短時間の間に循環血液量を超えるような出血や、急速に循環血液量の 1/3~1/2 を超えるような出血が起こる場合がある。

輸血準備の時間的余裕がある場合には、交差適合試験と放射線照射を行った赤血球濃厚液を投与する。また、大量輸血時の適合血の選択については、「輸血療法の実施に関する指針」の V の 3 を参照。

急速大量輸血では代謝性アシドーシスや高カリウム血症が起こる可能性がある。高カリウム血症は、輸血速度が 1.2mL/kg/min を超えた場合に起こる²⁵⁾。現在、輸血ポンプや加圧バッグを備えた血液加温装置などの技術的進歩により高速度の輸血が可能になり、心停止を招くような高度の高カリウム血症が起こる可能性がある^{26,27)}。循環不全などによる代謝性アシドーシスも高カリウム血症を増悪させる要因となる。

大量出血患者では低体温になりやすいが、特に輸液剤や輸血用血液製剤の加温が不十分な場合にはさらに低体温となりやすい。低体温は術後のシバリングとそれによる酸素消費量の重大な増加を起こすだけでなく、感染症の増加などを起こすことが示唆されている。

急速・大量輸血を行う場合には、対流式輸液・輸血加温器など効率のよい加温器を使用する必要がある。その他、温風対流式加温ブランケットなどの使用により低体温を防ぐよう努力するべきである。

MAP 加赤血球濃厚液や新鮮凍結血漿にはグエン酸が含まれているため、急速輸血により一時的に低カルシウム血症が起こる可能性がある²⁸⁾。しかし、低カルシウム血症は一時的なものであり、臨床的に重大な影響を持つことは少ない。大量輸血時に血圧低下、心収縮性減少がある場合や、イオン化カルシウム濃度測定により低カルシウム血症が明らかな場合には、塩化カルシウムやグルコン酸カルシウムなどによりカルシウム補充を行う。

循環血液量以上の出血が起きた場合、新鮮凍結血漿により凝固因子を補ったり、血小板輸血により血小板を補う必要性は増加する²⁹⁾。循環血液量以上の出血が起きても、新鮮凍結血漿を出血傾向予防のために投与することの有用性は否定されている³⁰⁾。血小板輸血にあたっては、血小板回収率から考えて ABO 適合血小板濃厚液を用いることが望ましい。ABO 不適合血小板濃厚液も使用は可能であるが、血小板回収率は ABO 適合血小板濃厚液に比べ低くなることに注意が必要である。

これは、大量出血に伴う出血傾向が、凝固障害によるものだけでなく、重篤な低血圧³¹⁾、末梢循環不全による代謝性アシドーシス、低体温といったさまざまな因子に関係しているので注意深く観察して対処すべきである³²⁾。

参考 10 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り、出血が予想される緊急手術術前の貧血 (8g/dL 未満) も赤血球輸血の対象として考慮する。また、外傷・術中出血による循環血液量の 15~20% の喪失の場合も赤血球輸血を考慮する。いずれの場合も、臨床状態から輸血開始の判断をすべきである。

参考 11 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³³⁾。MAP 加赤血球濃厚液中の 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³⁴⁾。

※2,3-DPG : 2,3-ジホスホグリセリン酸

参考 12 手術を安全に施行するのに必要と考えられる Ht 値や Hb 値の最低値

全身状態が良好な高齢者の整形外科手術において、Ht 値を 41%から 28%に減少させても、心拍出量増加が起きなかったという報告³⁵⁾はあるが、Ht 値を 27~29%としても若年者と手術死亡率は変わらなかったという報告もある³⁶⁾。循環血液量が保たれるならば、Ht 値を 45%から 30%まで、あるいは 40%から 28%に減少させても、酸素運搬量は減少しないと報告されている³⁷⁾。

正常な状態では全身酸素供給量は全身酸素消費量を上回っている。しかし、全身酸素供給量が減少してくると、全身酸素消費量も減少してくる。このような状態では嫌氣的代謝が起こっている。この時点での酸素供給量を critical oxygen delivery (DO₂crit) という。冠動脈疾患患者では DO₂crit は 330mL/min であると報告されている³⁸⁾。手術時に 500~2,000mL 出血し Ht 値が 24%以下になった患者では、死亡率が高かったという報告もある³⁹⁾。急性心筋梗塞を起こした高齢者では Ht 値が 30%未満で死亡率が上昇するが、輸血により Ht 値を 30~33%に上昇させると死亡率が改善するという報告がある。また、根治的前立腺切除術において、術中の心筋虚血発作は、術後頻脈や Ht 値が 28%未満では多かったという報告がある⁴⁰⁾。しかし、急性冠症候群において輸血を受けた患者では、心筋梗塞に移行した率や 30 日死亡率が高いことが報告されている⁴¹⁾。

冠動脈疾患患者においては、高度の貧血は避けるべきであるが、一方、Ht 値を上昇させすぎると危険である可能性がある。Hb 値 10g/dL、Ht 値 30%程度を目標に輸血を行うのが適当であると考えられる⁴²⁾。

全身状態が良好な若年者では循環血液量が正常に保たれていれば、Ht 値が 24~27%、Hb が 8.0~9.0g/dL であっても問題がないと考えられる^{43,44,45)}。生理学的には Hb が 6.0~7.0g/dL であっても生体は耐えられると考えられるが、出血や心機能低下などが起きた場合に対処できる予備能は、非常に少なくなっていると考えべきである。

周術期の輸血における指標やガイドラインについては、米国病理学会や米国麻酔科学会 (ASA) も輸血に対するガイドラインを定めている^{46,47,48)}。実際、Hb 値が 10g/dL で輸血することは少なくなっている⁴⁹⁾。