

<血液製剤の使用指針(改定版)>

- [要約]のタイトルを「使用基準」に統一すべき。

Ⅲの本文にあわせて、「血小板濃厚液の適正使用」に変更します。

[要約]赤血球濃厚液の適正使用

■使用指針

1)内科的適応:慢性貧血に対する適応

- 7行目:「1~2単位」の記載は、400ml採血を推進している現況を考えると「1単位」はあまり用いない方がよいのではないかと(Ⅱの2も同様)。

むしろ、安全性及び適正使用の観点から、受血者に必要最小限の血液量を投与することが進められますので、変更はしません。

2)外科的適応:急性貧血に対する適応

(2)術中投与

- 1行目:この表現では、20%以上の出血に対して直ちにアルブミンを使用しても良いと読むことができます。現在の指針のように「20~50%」と「50~100%」に分けて記述することが適切と思います(Ⅱの2の(2)及び図1も同様)。また、「[要約]アルブミン製剤の適正使用」の「1)出血性ショック」と「参考2 一般外科手術」に記載されている使用基準(トリガー値)が統一されていない。また、「5%アルブミン」か「等張アルブミン(製剤)」か統一すべき。
- 1行目:「等張アルブミン製剤の使用を考慮する」場合の人工膠質液の上限(「[要約]アルブミン製剤の適正使用」の「1)出血性ショック」の4行目では「1,000ml以上」となっている)をもうける必要性がないか。

出典(Lundsgaard-Hansen P.)や麻酔の現場においては、図1のとおり、20%以上でまず、人工膠質液、さらには等張アルブミン製剤を投与し、その後必要に応じて赤血球濃厚液を投与していることから、変更したものです。しかし、御指摘のとおり、等張アルブミンの投与時期が不明確なので、御指摘のとおり以下のとおり変更します。

なお、図1は出典により近くするために変更したものです。

循環血液量の20～50%の出血量に対しては、膠質浸透圧を維持するために、人工膠質液(ヒドロキシエチルデンプン(HES)、デキストランなど)を投与する。赤血球不足による組織への酸素供給不足が懸念される場合には、赤血球濃厚液を投与する。この程度までの出血では、等張アルブミン製剤(5%人血清アルブミン又は加熱人血漿蛋白)の併用が必要となることは少ない。

循環血液量の50～100%の出血では、細胞外液系輸液薬、人工膠質液及び赤血球濃厚液の投与だけでは血清アルブミン濃度の低下による肺水腫や乏尿が出現する危険性があるので、適宜等張アルブミン製剤を投与する。なお、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。

また、使用基準は[要約]アルブミン製剤の適正使用で使用している「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」に統一します。

■ 投与量

- 1行目：実際に例示されている計算が2単位(400ml由来)の投与例なので修正してはどうか(Ⅱの3も同様)。

御指摘のとおり、「1単位(200ml由来)」は削除します。
なお、6行目の「4」は「4dl」に変更します。

■ 不適切な使用

- 「凝固因子の補充を目的としない新鮮凍結血漿との併用」への変更を要望する(Ⅱの5も同様)。

御指摘のとおり修正します。

[要約]血小板濃厚液の使用基準

■ 使用指針

3)人工心肺使用手術時の周術期管理

- 1,2行目：人工心肺中には、輸血された血小板は人工心肺によって、消費ならびに機能低下をきたす可能性がある。また、硫酸プロタミンが、血小板機能を低下させるとの報告がある。した

がって、「人工心肺離脱後硫酸プロタミンによる未分画ヘパリン中和後に、外科的止血状況を考慮しながら投与時期を適格に判断し実施する。血小板輸血実施前に可能なかぎり血小板数を測定し、5万/ μ L程度を目処に血小板輸血開始を考慮する」とする方が現実的である(Ⅲの2のcも同様)。

御指摘を踏まえて、2行目以降に以下のただし書きを追加します(Ⅲの2のcも同様)。

(ただし、)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/ μ L程度を目処に血小板輸血開始を考慮する。

6) 血液疾患

- 「(6)その他:ヘパリン起因性血小板減少症(Heparin induced thrombocytopenia: HIT)」として「●血小板輸血は禁忌である。」の追加を要望する(Ⅲの2のfも同様)。

御指摘のとおり追加します。

7) 固形腫瘍

- 1行目:「頻回に」→「必要に応じて」

御指摘のとおり修正します。

- 8)造血幹細胞移植(骨髄移植)の括弧書きになどやほかを追加してはどうか(Ⅲの2のhも同様)。また、同じ意味で、「同種骨髄移植あるいは自己造血幹細胞移植後」→「造血幹細胞移植後」に変更してはどうか(Ⅲの2のhも同様)。

「等」を追加するとともに、「造血幹細胞移植後」に変更します。

- 3行目:「血小板濃厚液の適応になる。」→「血小板輸血の適応となる。」に変更してはどうか(Ⅲの2のhの※も同様)。

御指摘のとおり、修正します。

■ 投与量

- 要約にも計算式を例示してほしい。CCIも加えてほしい。

計算式については御指摘のとおり追加しますが、「効果の評価（CCIを含む）」は他製剤と同様に要約には記載しません。

[要約]新鮮凍結血漿の適正使用

■ 不適切な使用

5)その他

- 新鮮凍結血漿の人工心肺使用時の出血予防というのは少し厳しすぎるように思います。大量のウーミング出血が予想される人工心肺症例にFFPを予め用意しておいて、人工心肺後に使うことはよく行っています（Ⅳの5の5）も同様）。

新鮮凍結血漿は、「出血予防」には用いないものであり、大量のウーミングがある場合であっても、凝固因子による出血傾向があると判断された場合に限り使用されるものです。

[要約]アルブミン製剤の適正使用

- 加熱人血漿蛋白（PPF）については、副作用発生率が高いので、除外した方がよい（Ⅴも同様）。

現行どおりとさせていただきます。

- 「加熱人血漿蛋白（PPF）」については、生物学的製剤基準の一般名にあわせて「加熱人血漿たん白」にするとともに、「PPF」はバクスター社の「プラズマ プロテイン フラクシオン」の略名と混同するため削除してほしい（Ⅴも同様）。

御指摘のとおり変更します。

- この項目は高張アルブミン製剤と等張アルブミン製剤の2本立てにした方がわかりやすい（Ⅴも同様）。

御指摘のとおり対応すると、病態ごとに記載上の重複が出てくるこ

とや病態によっては両方使用する場合も存在するので、今回は現行どおりとさせていただきます。

- 「等張製剤」を「等張製剤もしくは高張製剤を生理食塩液、5%ブドウ糖液等で希釈したもの」に変更していただきたい。あるいは「高張製剤を生理食塩液、5%ブドウ糖液等で希釈すれば等張製剤として使用できる」ことを明確にいただきたい（Vも同様）。

本質に関わらないので、変更しません。

- アルブミン製剤の承認された適応症と適正使用基準の適応対象症例との関係はどのように理解すればいいのでしょうか。

当該指針は、効能効果を拡大することを目的にしているものではなく、臨床の現場で血液製剤を使用する場合の適正な適応と使用方法を示しているものです。

■ 使用指針

2) 人工心臓を使用する心臓手術

- 2段落目：「人工心臓実施中の血液希釈で起こった一時的な低アルブミン血症は、アルブミン製剤を投与して補正する必要はない。」と述べられておりますが、今日多くの患者様は高齢である場合が多くなっており、低蛋白血症を伴いやすい方が多くなっています。また、重症例が多い新生児では、間質への滲出が起りやすく容易に浮腫が生じます。このような、症例において、アルブミン製剤の使用を制限されることは、人工心臓使用手術時週術期管理の患者様のリスクを高めることになり好ましいとは考えられません（Vの2の2）も同様）。
- 人工心臓使用による血液希釈で起こった一時的な低アルブミン血症は補正の必要が無いというのも一方的な言い方です。低アルブミン血症が長く続くと、結果として血管外浮腫が強くなり、低酸素血症、酸血症に進むことがあります。ガイドラインとしては、余り細かいことはエビデンスが揃わず言いにくいのかも知れませんが、実際の臨床の現場で行われていることと大きく違わない方がよいと思います。

御指摘の内容については、すでに1段落目で述べています。誤解のないように、順番を入れ替えて、2段落目は、1段落目の1行目のただし書きの前に挿入します（Vの2の2）も同様）。

なお、「実際の臨床の現場で行われていることと大きく違わない方がよい」についてですが、是非、本ガイドラインにあわせて実施した上で、その後問題点があれば御指摘下さいますようお願いいたします。

はじめに

- 免疫グロブリンの増減について触れられているが、不要ではないか。

血液製剤全体の動向について触れている文章であることから、現行どおりとさせていただきます。

I 血液製剤の使用の在り方

- 人工コロイドの使用を推奨されていますが、同じコロイド製剤ではありますが、アルブミンと人工コロイドの安全性は大きく異なります。本使用基準では、この点の啓蒙があまりにも少ないため、アルブミンの代用として安易に人工コロイドを使用し、結果的に副作用で患者のアウトカムの低下、医療費の増加を招く事は無いのでしょうか。

我が国ではそのような報告はなく、また、感染症等他の要因を考え、現行どおりとします。

3 製剤ごとの使用指針の考え方

- 血漿分画製剤の国内自給推進について記載されています。また、「アルブミン製剤の使用量が欧米諸国に比べかなり多い状況となっている」とも記載されていますが、アルブミンの適正使用基準に、この様な考え方が必要なのでしょうか。

適正使用の推進は、安全性確保と国内自給推進の観点から行われるものであり、また、欧米諸国と比べて「ほとんど同レベルの使用量」とは認識していません。

2) 血小板濃厚液の投与について

- 最後に以下の追加する必要がある。

「この現象は、手術症例についてはさらに深刻である。重症手術症例（大動脈瘤破裂、大動脈解離症例など）では、術前に出血量を予測することは困難である。また、施設によっては、血小板製剤が届くまでに数時間（場合によっては1日）が必要な場合も存在する。したがって、血小板製剤の輸血に関しては、血小板数のトリガー値にもとづいて輸血を行うことは大変困難であり、ある程度安全性を見越して血小板製剤を発注せざるを得ない。」

御指摘の趣旨は原文で既に触れているので、追加しません。

3) 新鮮凍結血漿の投与について 適応の現状と問題点

- 2行目：「抗凝固保存薬」を「血液保存液」に変更。

修正します。

4) アルブミン製剤の投与について

- 9, 10行目：改定前の記載と変更がないため、削除又は変更すべき。

御指摘を踏まえて、以下のように変更します。

「このように合理性に乏しく根拠の明確でない使用は適応にならないことを当該使用指針に明示した。」

- 下線部の追加を要望する。

II 赤血球濃厚液（赤血球M・A・P「日赤」）の適正使用

1 目的

赤血球濃厚液（red cell concentrate: RCG, 赤血球M・A・P「日赤」）

一般に、販売名では記載しないことから、現行どおりとさせていただきます。

2 使用指針

- 赤血球濃厚液投与の適応基準が「Hb 7 g/dl未満」とされているが、心不全を呈する場合には論文や現場の状況を考えると、「Hb 10 g/dl以下」とし、別に扱われるべきではないか。

すでに各項に記載しているとおおり、「Hb 7 g/dl未満」は一つの目安としているが、御指摘を踏まえて、2)の(2)の下から5行目の後半を「・・・冠動脈疾患などの心疾患あるいは・・・」に変更します。

2) 外科的適応：急性貧血に対する適応

- 3行目以下：次の誤植について修正依頼します。「胃十二指腸潰瘍潰瘍」、「転移性肝腫瘍肝臓や脾臓」、「出血性膵炎、腹部大動脈」

御指摘のとおり、修正しますが、「、肝臓」は残します。

なお、「腸管膜動脈破裂」を「腸間膜動脈の破裂」に変更します。

III 血小板濃厚液の適正使用

2 使用指針

- 開心術後で、特に術後も対外循環の持続使用を必要とする場合、あるいは出血が持続し、結果的に大量輸血の必要性が予見される場合には、5万/ μ l以下に拘泥することなく、10万/ μ l以上の高値を維持する必要があることを特例として認めるべきである。
- cの3段落目：場合によっては10万/ μ l程度必要となる症例も少なからず存在する。実際、米国の輸血ガイドライン、輸血アルゴリズムについて記載されている文献では、いずれも人工心肺使用時の血小板のトリガー値を10万/ μ lにしている。したがって、「重篤な止血困難例では、10万/ μ lを目処に濃厚血小板輸血を行うとすることが必要である」とすべきであると考え（[要約]の3）も同様）。
- cの2段落目：3万/ μ l未満を5万/ μ l未満としていただきたい（[要約]の3）も同様）。理由：人工心肺を用いた開心術の場合、術後のoozingなども加味すると、術後3万/ μ lまで血小板輸血をしないで様子を見ておくことは、現実には不可能と考えております。
- cの3段落目：5万/ μ l未満を10万/ μ l未満としていただきたい（[要約]の3）も同様）。理由：複雑な心大血管手術で長時間人工心肺を使用した場合、人工心肺離脱時点において、一般

に出血傾向は著明であり、通常は、ヘパリンを中和しても、完全止血に至らないのが現実であります。追加縫合や圧迫止血を行いながら、何とか止血しておりますが、その時点において、血小板数が5万/ μ Lと10万/ μ Lでは、止血程度が全く異なります。ある程度の出血は続いているので、血小板数が6~7万/ μ L程度では、止血最中に5万/ μ L以下となり、さらに出血が続き、さらに血小板を注文するという状態になります。そのため、急激に止血を完了させるためには、血小板数は10万/ μ L以上は必要であると考えられます。

- cの3段落目：術直後の人工心肺離脱時における出血のコントロールは非常に重要で、その際の使用を血小板数のみで5万/uIと一概に制限を加えることは、問題があるかと考えます。5万/uIでは、特に何も外科的処置を加えていなければ出血等を起こさない値ですが、人工心肺使用後の血小板・凝固能の低下した状態では、5万/uIでは十分な止血効果が得られないと思われれます。

このように血小板の数を5万/uIと制限することは、患者様の人工心肺使用手術期のリスクを著明に高めると思われれます。文献にもありますように、せめて10万/uIと制限を緩和していただければ幸いです（[要約]の3）も同様）。

御指摘を踏まえて、「c 人工心肺使用手術時の周術期管理」の3段落目の「なお書き」の4行目において、「・・・）をみることがある。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/ μ I~10万/ μ Iになるように血小板輸血を行う。」と変更します（[要約]の3）も同様）。

6 使用上の注意点

(4) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液

- 5行目：保存前白血球除去血小板濃厚液を使用しているので「CMV感染の予防には、白血球除去フィルターの使用が有効な場合がある」は不要ではないか。

御指摘を踏まえ、以下のとおり修正します。

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。

IV 新鮮凍結血漿の適正使用

2 使用指針

- 8行目：DCIをDICに変更。

御指摘のとおり、変更させていただきます。

1) 凝固因子の補充

- PTを「30%以下」に戻すべきではないか（[要約]の項も同様）。

御指摘のとおり、変更させていただきますとともに、PTのINR表示を30%にあわせて以下のように変更します。なお、倍率表示は一般的に使用されていないことから削除しました。

(i) INR 2.0以上、(ii) 30%以下

- 「INR」が国際標準であることから、「INR」を一番最初に持って行き、「INR」を推奨する検査値とすることを記載した方がよい。

御指摘のとおり、変更させていただきます。

ii 濃縮剤のない凝固因子欠乏症

- 6行目：「第XII因子欠乏症には濃縮剤、」を追加して欲しい。

御指摘のとおり、変更させていただきます。

iii クマリン系薬剤（ワルファリンなど）効果の緊急補正

- 3行目：下線部を追加し、二重線を訂正して欲しい。
緊急な対応のためにFFPの投与が必要になることが稀にあるが、この場合でも入手可能な限~~り~~であれば
- 3行目：この使用については薬事法にて承認されておらず、Off-labelでの使用とならざるを得ない。もし、この使用について記載するのであれば、保険適応とすべきである。

御指摘を踏まえて、以下のとおり変更させていただきます。

なお、より緊急な対応のためにFFPの投与が必要になることが稀にあるが、この場合でも直ちに使用可能な場合には「濃縮プロトン

ビン複合体製剤」を使用することも考えられる。

6 使用上の注意点

1) 融解法

- 2行目以下：以下のように修正されたい。

なお、融解時に恒温槽中の非衛生的と考えられる温水が直接バッグに付着することを避けるとともに、バッグが破損による細菌汚染を起さず可能性があるので、必ず汚染防止用のした場合に恒温槽内等が血漿により汚染されることを予防するためにビニール袋に入れて融解する。＜中略＞~~なお、血小板濃厚液4単位（血漿80mlを含む）中には不安定な凝固因子を除いてFFP1単位に相当する凝固因子活性が含まれている。~~

- 6行目：「血小板濃厚液4単位」を現在一番使用している10単位（200ml）換算にした方がわかりやすい。

御指摘を踏まえて、以下のとおり修正します。なお、後半は「10単位（200ml）」、「FFP2.5単位」に変更して、参考16の最後に挿入します。

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さず可能性を考慮して、必ずビニール袋に入れる。＜中略＞なお、血小板濃厚液4単位（血漿80mlを含む）中には不安定な凝固因子を除いてFFP1単位に相当する凝固因子活性が含まれている。

- 「[注]膠質浸透圧について」を「[注]出血に対する輸血療法」に変更。

修正します。

V アルブミン製剤の適正使用

2 使用指針

- 4行目に続けて、「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も含む。」を記載してほしい。

御指摘を受けて、「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。」に変更します。

1) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

- 8行目:「等張アルブミンもしくはアルブミンを」を「等張アルブミンもしくは高張アルブミンを」に変更

修正します。

VI 新生児・小児に対する輸血療法

1 未熟児早期貧血に対する赤血球濃厚液の適正使用

3) 使用上の注意

- 医学的な適応があることを明記する一方で、施行規則により行うべきことを強調するべく、以下の修正を希望する。

(3) ~~血縁者等~~ 供血者からの院内採血

~~院内採血は推奨されないが、万一使用する~~ 医学的に適応があると考えられる場合に限り行うべきである。行う場合は、25ページ以下の院内血採取の施行規則に従い実施する。とくに血縁者を用いる場合には、輸血後移植片対宿主病に留意する必要がある。

御指摘の趣旨を参考に、以下のとおり変更させていただきます。

(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)に従うこととし、とりわけ輸血後移植片対宿主病に留意する必要がある、放射線照射は15~50Gyの範囲とする。また、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、2行目: 数字を決めるのであれば、欧米の報告にあわせて、以下の修正を希望する。

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、血小板数を2万/ μ l以上に維持が3万/ μ l未満のときに血小板濃厚液の投与を考慮する。

御指摘のとおり、変更させていただきます。

- (5)として、「病的な極低出生体重児では血小板を3万/μlに維持する。」を追加してほしい。

血小板の数が影響しないという報告もあり、また、(1)を修文していることから、今回は追加しません。

- 以下の項目の追加を希望します。

4 交換輸血

1) 適応

心不全を伴うような出生時の重症貧血、重症高ビリルビン血症が適応となる。

代謝疾患、敗血症やDICでの適応は議論のあるところであり、今後も検討を要する。

2) 使用血液

交換輸血に用いる血液はABO不適合ではO型赤血球とAB型血漿を用いた合成血を用いる。それ以外の血液型不適合ではABO血液型が児と同型(赤血球はO型、血漿はAB型でも適合)で、不適合を生じた血液型抗原を持たない赤血球と不規則抗体陰性の血漿の組み合わせによる合成血もしくはそのような条件を満たす新鮮な全血が適合する。

3) 輸血量の目安

成熟児：80-160mL/kg

低出生体重児：100-200mL/kg

これに伴い、p72の序文6行目も、「……新生児への血小板濃厚液の投与方法、新生児への新鮮凍結血漿の投与方法及び交換輸血に限定して指針を策定することにした。」と修正を希望します。

本件は、未だコンセンサスが得られていないという認識のもと、今回は見送らせていただいています。

参考1 慢性貧血(造血幹細胞移植)

4 主副不適合

○ 5行目：下線部を追加されたい。

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。

御指摘のとおり、追加します。

なお、1行目の1行半を削除し、「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、移植後にドナーの・・・」に変更します。

表 血液型不適合造血幹細胞移植直後の輸血療法

○ 輸血においてはドナー型が原則であることから、表中の「A（またはAB）」を「A（もしなければABも可）」、「B（またはAB）」を「B（もしなければABも可）」、「AまたはO」を「A（もしなければO型でも可）」、「BまたはO」を「B（もしなければO型でも可）」に変更してはどうか。

記載できる範囲で御指摘に添うように、変更します。なお、表の血液型の列のRho(D)抗原の罫線を上方に移動します。

参考3 心臓血管外科手術

○ 1行目以下：現時点では心臓手術における輸血療法の実施に関する施設間差は大きく、術中の輸血量を今回の「輸血療法の実施に関する指針」のように一律に制限することは、かえって手術、ひいては患者様の安全性を損なうことになると思います。「輸血療法の実施に関する指針」が心臓血管手術を受けられる患者様の十分な安全確保と、日夜心臓血管手術に携わる医師が安心して治療に専念できるような指針となることを願います。

患者の安全第一であるからこそ、バラツキを減らすことが必要であり、そのための適正使用であることを御理解いただきたい。

○ 2段落目：「人工心肺中のHb値についての下限は明らかではない。」について

近年、人工心肺中のヘモグロビン許容限界値についての報告がいくつかなされている。いずれも、人工心肺中のHb値を下げすぎると患者(特にハイリスク群)に対して、予後を悪化させる可能性を示唆するものであり、適切な輸血を行うことが患者予

後を改善させるという現時点での認識が存在すると考える。さらに、心臓血管外科手術周術期においては、人工心肺中のHb値だけでなく、術後24時間以内のHb値を下げすぎると合併症発症率を増加させるとの報告がある。また、ヘモグロビン許容限界値の観点から、最低値だけでなく最高値についても合併症発症率に関与すると報告があり、過剰な赤血球製剤輸血の問題点を指摘したもので、適正輸血療法を考える上で非常に重要である。

御指摘を踏まえて、以下のように修正します。

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。

- 下から7行目：「最近よく用いられている常温人工心肺では血小板機能低下はない。」について

近年、低体温が血小板機能に影響を与えないことが指摘されている。人工心肺による血小板機能低下は、術時の体温だけで規定されるものではないことは明らかであり、常温人工心肺では血小板機能低下はないと言い切ることは、危険である。

御指摘の文献には、該当する記載は見あたりませんでした。

- 下から2行目（5段落目）：米国の輸血ガイドライン、輸血アルゴリズムについて記載されている文献では、いずれも人工心肺使用時の血小板のトリガー値を10万/ μ Lにおいている。したがって、「重篤な止血困難例では、10万/ μ Lを目処に濃厚血小板輸血を行うとすることが必要である。」に変更されたい。

御指摘の文献では、「重篤な止血困難例では、10万/ μ Lを目処に濃厚血小板輸血を行うとすることが必要である。」との記載がある一方、「通常は5万/ μ L以下で行う」との記載もあることから、当該記載を変更いたしません。

出血量に関係する因子

- 心臓手術では、術前の抗血小板薬投与患者の緊急手術も存在する。術前の抗血小板投与についても、出血量に関係する因子として記述する必要がある。

重要な課題とは思いますが、エビデンスが不明確であることから、今回は原文どおりとさせていただきます。

同種血輸血を減少させるのに有用な薬物療法

- 心臓手術時のアプロチニンなどのプロテアーゼインヒビターの有用性を記した項目がありますが、これも保険適応が認められていないと存じます。保険適応にして欲しいと願っています。

御指摘については、担当部局に申し伝えておきます。

参考13 術中の出血コントロールについて

- 心臓外科症例では、出血傾向にvon Willebrand因子の質的低下が関与しているという報告がある。これは、クリオプレチピレートに濃縮されて含まれているものであり、米国の輸血ガイドラインにクリオプレチピレートやDDAVPが記載されているのは、この粘着タンパクを補充もしくは増加させていることによる出血傾向改善である可能性がある。現在、日本ではクリオプレチピレートを手に入れることは困難であり、その代わりとして新鮮凍結血漿をある程度使わざるを得ない状況がある。

御指摘については、日本赤十字社に申し伝えておきます。

参考17 アルブミンの製法と性状

1) 製法・製剤

- 3行目:「正常血漿と等張の5%溶液と・・・」を「等張(正常血漿と膠質浸透圧が等しい)の5%溶液と・・・」に変更するとともに、以下のように修正されたい。
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%以上がアルブミンである製剤(一部のグロブリンを含む)をである加熱人血漿蛋白(plasma protein fraction; PPF)といい、正常血漿と等浸透圧(等張)で製剤もある。
また、新鮮凍結血漿及びアルブミン製剤の項目中の参考16に該当する記載は存在しないことから削除。
- 8行目:「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)、ヒトパルボウイルスB19E型肝炎ウイルス(HEV)などの不活化は不十分であり、また最近、やプリオン等の感染の可能性等も問題視される

~~まうになっってきた~~については今後も注視していく必要がある。」

御指摘のとおり、修正します。なお、加熱人血漿たん白の括弧書きは削除します。

2) 性状・代謝

○ 1行目：以下のように修正されたい。

~~アルブミンには膠質浸透圧の調節機能があり、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いる。また~~おり、アルブミン1gは約20mlの水分を保持する。

御指摘のとおり、前半は削除しますが、後半は変更しません。

その他

○ 参考でアフェレシスに関連する事項を追加してはどうか。

また、新鮮凍結血漿及びアルブミン製剤の項目中の参考16に該当する記載は存在しないことから削除。

御指摘のとおり、参考14として追加します(別紙3参照)

○ 例えば、再手術の重症疾患などでは、あらかじめ通常よりも多めの濃厚赤血球、FFP、血小板をorderしている実情があります。体外循環時間が長期に及び体外循環後の止血作業に難渋している場合などでは、血小板数等をいちいち測定しながらこれらを輸血・輸注している施設は少ないのではないのでしょうか。5万であろうがこれを10万の基準にあげようが実情は変化がないと考えます。大抵は術者が「安心できる様に」術前orderし、そのまま使用していると思います。特に血小板は保存の問題があり、なるべく全部「使用してしまっている」実情があります(使用しなかった場合、「始末書」が必要)。しかし、将来の理想には近づく努力は必要であると考えてはいます。

御指摘のとおり、全てのケースを網羅した指針ではないことから、本指針の趣旨を踏まえてケースバイケースで対応していただくこととなりますが、本指針は、「術者が「安心できる様に」」存在するわけではなく、患者さんの感染被害等为避免、善意の献血からなる限りある血液を大切に使用するために、その患者さんの病態等にあつた必要

最小限の使用量や適応を示したものです。検査する時間がないほど緊急の場合以外は、原則、本指針に添って対応願います。

4 患者検体の保存

患者検体の保存にあたっては、「血液製剤等に関する遡及調査ガイドライン」*を遵守すること。以下、一部要約抜粋する。

医療機関が当該指針（Ⅷの1の2）の（2）及び（3）に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液（分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿（血球と分離）で約1 ml）を当分の間、-20℃以下で可能な限り保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。

この際、コンタミネーションのないようにディスポーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。

なお、当該指針に従って輸血前後の検査を行っている場合であっても、検査の疑陽性結果、潜在ウイルスの活性化等の有無を確認するため、輸血前後の患者血清（漿）の再検査を行うことがあるので、

①輸血前1週間程度の間患者血清（漿）

及び

②輸血後3か月程度の血清（漿）

についても保管しているものがあれば、日本赤十字社に提供し、調査に協力すること（院内採血の場合は除く）。

この際の保管条件は、分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清あるいは血漿（血球と分離）を1 ml程度、-20℃以下で3か月以上可能な限り（2年間を目安に）保管することが望ましい。

※ 厚生労働省医薬食品局血液対策課 平成17年3月

Ⅷ 輸血に伴う副作用・合併症と対策

1 副作用の概要

1) 溶血性輸血副作用

(1) 即時型（あるいは急性型）副作用

輸血開始後数分から数時間以内に発症してくる即時型（あるいは急性型）の重篤な副作用としては、型不適合による血管内溶血、アナフィラキシーショック、細菌汚染血輸血による菌血症やエンドトキシンショック、播種性血管内凝固、循環不全、輸血関連急性肺障害（TRALI）などがある。

このような症状を認めた場合には、直ちに輸血を中止し、輸血セットを交換して生理食塩液又は細胞外液類似輸液剤の点滴に切り替える。

ABO血液型不適合を含む溶血を認めた場合（副作用後の血漿又は血清の溶血所見、ヘモグロビン尿）には、血液型の再検査、不規則抗体検査、直接クームス検査等を実施する。

(2) 遅発型副作用

<変更なし>

2) 非溶血性輸血副作用

(1) 即時型（あるいは急性型）副作用

アナフィラキシーショック、細菌汚染血輸血による菌血症やエンドトキシンショック、播種性血管内凝固、循環不全、輸血関連急性肺障害（TRALI）などがある。

このような症状を認めた場合には、直ちに輸血を中止し、輸血セットを交換して生理食塩液又は細胞外液類似輸液剤の点滴に切り替える。

i 細菌感染症

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、まれに細菌の汚染をみることがあり、その結果として輸血による細菌感染症が起こることがある。また、赤血球濃厚液については長期保存によるエルシニア菌感染が問題となる。

原因となる輸血用血液の保存や患者検体の検査については、「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（平成17年3月厚生労働省医薬食品局血液対策課）」を遵守する（参考1参照）とともに、輸血用血液の回収等に当たっては参考2に従うよう努める。

ii 輸血関連急性肺障害 (TRALI)

TRALIは輸血中もしくは輸血後6時間以内(多くは1~2時間以内)に起こる非心原性の肺水腫を伴う呼吸困難を呈する、重篤な非溶血性輸血副作用である。臨床症状および検査所見では低酸素血症、胸部レントゲン写真上の両側肺水腫のほか、発熱、血圧低下を伴うこともある。本副作用の発症要因に関しては未だ不明な点が多いが、輸血血液中もしくは患者血液中に存在する抗白血球抗体が病態に関与している可能性があり、その他製剤中の脂質の関与も示唆されている。臨床の現場でTRALIの認知度が低いことや発症が亜急性であることから、見逃されている症例も多いと推測される。治療に際しては、輸血の過負荷による心不全(volume overload)との鑑別は特に重要である。TRALIの場合には利尿剤はかえって状態を悪化させることもあり、鑑別には慎重を期すべきである。TRALIと診断した場合には、特異的な薬物療法はないが、酸素療法、挿管、人工呼吸管理を含めた早期より適切な全身管理を行う必要がある。大半の症例は後遺症を残さずに回復するとされているが、死亡率もは十数%あるという。なお、当該疾患が疑われた場合は血漿中の抗顆粒球抗体や抗HLA抗体の有無について検討する。

(2) 遅発型副作用

i 輸血後移植片対宿主病

<変更なし>

ii 輸血後肝炎

<変更なし>

iii ヒト免疫不全ウイルス感染

<変更なし>

iv ヒトTリンパ球向性ウイルス

<その他の文章を移動>

「2 原因製剤に関する検査」は削除して、参考2に移動する。

「3 副作用原因検査のための患者検体採取と検査」は1の1)の(1)や(4)と重複するので削除する。

「4 赤十字血液センターへの原因検索の依頼」は1の1)の(4)

と重複することと、専門的であり、かつ議論があることから今回は削除します。

⑤ 2 輸血専門医（輸血部門専任医師）によるコンサルテーション
単なるじん麻疹以外では輸血専門医に副作用発生時の臨床検査、治療、輸血副作用の原因推定と副作用発生後の輸血用血液製剤の選択について、助言を求めることが望ましい。

⑥ 3 輸血療法委員会による院内体制の整備
輸血療法委員会において、原因となる輸血用血液製剤の回収・原因検索のための患者検体採取に関して、診療科の協力体制を構築するとともに、これらの業務が可能な検査技師の配置を含む輸血部業務（当直業務）体制の整備を行うことが望ましい。

「7 輸血に伴う即時型（あるいは急性型）副作用・合併症と発症時の対応」は1の1）の（1）と重複していることから削除します。

参考 1 医療機関における細菌への対応（血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン（抜粋））

1 使用済みバッグの冷蔵保存

医療機関においては、輸血に使用した全ての「使用済みバッグ」に残存している製剤をバッグごと、清潔に冷蔵保存しておくことが望まれる（冷凍は不可）。

なお、使用後数日経過しても受血者（患者）に感染症発症のない場合は廃棄しても差し支えないこととする。

2 受血者（患者）血液に係る血液培養の実施

受血者（患者）の感染症発症後、輸血後の受血者（患者）血液による血液培養を行い、日本赤十字社に対して、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するとともに、製造業者等の情報収集に協力するよう努めることが求められる。この際、冷蔵保存されていた全ての「使用済みバッグ」を提供することが必要である。

また、当該感染症等に関する情報が保健衛生上の危害発生又は拡大の防止のために必要と認めるときは、厚生労働省（独立行政法人 医薬品医療機器総合機構）に副作用感染症報告を行うことが必要である。

その後、当該受血者（患者）に病状の変化等があったことを知った場合は、製造業者等に情報提供するよう努める必要がある。

参考 2 原因となる輸血用血液製剤に関する回収及び検査

1) 原因となる輸血用血液製剤に関する検査項目

発熱・呼吸困難・血圧低下などの細菌感染症を疑う症状が認められた場合は、細菌培養のほか適宜エンドトキシン等の検査を実施する。溶血を認めた場合は、血液型の再確認などを行う。

2) 原因となる輸血用血液製剤回収上の注意

バッグと使用していた輸血セットまたは白血球除去フィルターセットを回収する。

原因となる輸血用血液製剤の細菌培養等を行うために、2次的な汚染が起きないように注意する。

輸血セットのクランプを硬く閉めて、注射針を除去し清潔なキャップでカバーする。

この状態で、速やかに清潔なビニール袋に入れて輸血部門へ

返却する。輸血部門では輸血セットのチューブ部分をチューブシーラでシールすることが望ましい。清潔なビニール袋に入れてたまま保管する。

溶血を認めた場合は、輸血針の口径、赤血球濃厚液の加温の有無、及び薬剤の同ルートからの薬剤投与の有無について確認する。

3) 原因となる輸血用血液製剤回収のための職員教育

原因となる輸血用血液の製剤確保と回収は、診療科看護師・医師の協力が不可欠である。また、輸血部専任技師だけでなく、輸血当直を担当している中央検査部等の検査技師の関与も必要であるので、上記の注意事項を周知する。

参考 14 アフェレシスに関連する事項について1) 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

保存的治療もしくは、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り、PT 活性 30%以下を開始の目安とする。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、FFP 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す場合が有るので、経時的観察を行い、適切な対応をおこなうこと。

2) 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。

3) 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。このような場合、FFP 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 FFP とする必要は無く、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有る。

4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) *・溶血性尿毒症症候群 (HUS) :TTP では 血管内皮細胞由来の、通常よりも分子量の大きい Von Willebrand Factor が、微小循環で血小板血栓を生じさせ、本症の発症に関与している。また、Von Willebrand Factor Cleaving Protease (VWF-CP-ADAMTS13) の著減や阻害因子の出現が主要な病因とされ、FFP を置換液として血漿交換療法を行い、VWF-CP を補充し阻害因子を除くことが最も有効である。血漿交換療法が行い難い場合や、遺伝性に VWF-CP の欠乏を認める場合、VWF-CP の減少を補充するために、FFP の単独投与が効果を発揮する場合がある。一部の溶血性尿毒症症候群においても、FFP を用いた血漿交換や血漿輸注が有効な場合が有る。

*BCSH.Guideline Guidelines on the Diagnosis and Management of the Thrombotic Microangiopathic Haemolytic Anemias. British Journal of Haematology 2003;120:556-573