

血液製剤の使用指針

峯岸正好

東北大学病院 輸血部

key words : 赤血球, 新鮮凍結血漿, 血小板, アルブミン

要 旨

血液製剤には大きく分けて輸血用血液製剤と血漿分画製剤の二つがある。輸血用血液製剤のうち、慢性貧血患者や術中の赤血球輸血については厚生省（当時）の「血液製剤の使用指針」が着実に浸透してきているとおもわれるが、新鮮凍結血漿の適正使用については今後も引続き取り組むべき課題である。血小板輸血については、造血幹細胞移植の増加等の背景から、出血予防を目的として使用されることが多くなり、輸血の trigger に関する evidence が徐々に集積されつつある。もう一つの血漿分画製剤については、新血液法の基本理念にも設定されたようになんといってもアルブミンの適正使用の強力な推進が急務である。

はじめに

血液製剤の使用適正化については、「血液製剤の使用適正化の推進について」（昭和 61 年薬発第 659 号）により、また輸血療法の適正化については、「輸血に関し医師又は歯科医師の準拠すべき基準の廃止及び輸血療法の適正化に関するガイドラインの制定について」（平成元年健政発第 502 号）により、血液製剤の国内自給の達成を目指してそれぞれの指針が示された。

血液製剤のうち、輸血用血液製剤については昭和 49 年以降国内自給が達成されていたが、血漿分画製剤のうち、平成 4 年には濃縮凝固因子製剤の国内自給が、また平成 6 年には遺伝子組換え製剤を除くヒト血

液凝固第 VIII 因子製剤の国内自給が達成された。その後の輸血療法の進歩や医療現場の現状などを踏まえて見直しが行われ、「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」として平成 11 年 6 月に改定された（医薬発第 715 号）¹⁾。

「血液製剤の使用指針」（以下「指針」と略す）についての主な改正点は、①使用対象疾患および対象病態をより具体的に示した、②未熟児貧血および末期投与に対する療法の項目を新設したことの 2 点である。また「輸血療法の実施に関する指針」においては、輸血療法の基本的考え方、輸血を実施する際の病院内の体制の在り方と実施方法、院内血輸血や自己血輸血のあり方などが検討され、「血液製剤の有効性、安全性と品質の評価」と「血液製剤に関する記録の保管・管理」の項目が新設された。

血漿分画製剤の国内自給率は徐々に改善してきているものの、依然として海外への依存度は高く、平成 14 年時点での免疫グロブリン製剤の国内自給率は 83.3%、アルブミン製剤の国内自給率は 36.4% であった。平成 15 年 7 月 30 日より施行された新しい血液法においては、献血による国内自給の原則が基本理念の一つとして謳われており、「血液製剤の適正使用」を医療関係者の責務として規定することにより、なお一層の血液製剤の適正使用への取り組みが求められている。

本稿においては、平成 11 年改定の「指針」に基づいて、適正な輸血のありかたについて概説する。

1 赤血球輸血

1) 内科的適応

循環血液量が保たれている慢性貧血患者においては、代償性に心拍出量が維持されており、また酸素抽出率（動脈血酸素飽和度と混合静脈血酸素飽和度の差）における許容性が増しているため、基礎代謝レベルでの酸素消費量が確保されるようになり、急性貧血患者よりも低 Hb 値に対し忍容性がある。再生不良性貧血などの慢性貧血の場合、平成 11 年 6 月改定の「指針」においては、Hb 値を 10 g/dl 以上にする必要はなく、① 7 g/dl を保つように輸血する、② 患者の臨床症状や日常生活を勘案し、患者の生活レベルを維持するように輸血をする、としている¹⁾。

鉄欠乏性貧血、自己免疫性溶血性貧血、悪性貧血などの薬剤投与により改善する貧血に対しては、緊急性がないかぎり赤血球輸血は差し控えるべきである。

重症患者における輸血について、Hebert らは prospective な解析を行った²⁾。ICU に収容された正循環血液量を有し、Hb 値 9 g/dl 以下の患者 838 例を、Hb 値 7 g/dl 以上で維持する群（418 例）と 10～12 g/dl で維持する群（420 例）の 2 群に無作為に分け、入院中の両群の死亡率を比較したところ、Hb 10 g/dl 以上群のほうが有意に高かったと報告した（22.2% vs 28.1%, $p=0.05$ ）。Hb 10 g/dl 以上群における輸血単位数は 5.6 ± 5.3 単位、Hb 7 g/dl 以上群のそれは 2.6 ± 4.1 単位であり、前者群では全例が輸血を受けたのに対し、後者群では 33% の症例が輸血を回避できたとしている（ $p < 0.01$ ）。Hebert らは、急性心筋梗塞や不安定狭心症を除く重症患者においては、Hb 値を 7 g/dl 以上に保つという基準は効果的であると結論している。心筋梗塞などの心機能の低下した患者の輸血開始基準は Hb 値 10 g/dl というのが一般的である。

2) 外科的適応

術前の慢性的な貧血に対しては、内科的適応を基準に対処する。高齢者、悪性腫瘍、合併症を有する場合以外の疾患における周術期の赤血球輸血の開始基準について、米国 NIH consensus conference ガイドラインは、Hb 値 7 g/dl としている³⁾。輸血を開始するに際しては、Hb 値のみならず、年齢、術式、予想出

血量、心肺機能、脳血管障害の有無などを総合的に考慮して判断されなければならない。術中の赤血球輸血について、厚生省（当時）の「指針」では全身状態良好な患者の場合、循環血液量の 20% までの出血に対しては輸血をせず、細胞外液系輸液を出血量の 2～3 倍投与するとしている¹⁾。20% 以上の出血に対して、MAP 赤血球輸血を開始するとしているが、実際の輸血は Hb 値 6～10 g/dl の範囲で麻酔科医により判断されることが多いであろう⁴⁾。術後の Hb 値をどれくらいのレベルに維持するかの評価は難しいところである。

Carson らは術後の Hb 値が 8.0 g/dl 以下でも宗教的な理由で輸血を拒否した 300 例を対象に予後の解析を行った⁵⁾。Hb 値が低下するにつれ、術後 30 日以内の死亡症例数、合併症（心筋梗塞、不整脈、心不全、感染症）の発症例数はともに増加し、Hb 値 4.1～5.0 g/dl の患者群における死亡率は 34.4%、合併症の発症率は 57.7% であった。一方 Hb 値 7.1～8.0 g/dl の患者群（99 例）では合併症の発症率は 9.4% であったが、死亡例は 1 例もなかったとの興味深い報告がなされている。

Hb 値の低下があっても、輸液により循環血液量が維持されるかぎり、心拍出量を調節することにより、酸素運搬能は保たれる。体重 50 kg のヒトを例にとると、基礎代謝レベルでの酸素消費量 $150 \text{ ml/分} = 1.35 \text{ ml (Hb 分子 1 g が結合できる酸素量)} \times 7 \text{ g/dl (Hb 値)} \times \text{CO (心拍出量)} \times 0.3$ （酸素抽出率＝動脈血酸素飽和度－混合静脈血酸素飽和度；30% まで許容した場合）となり、 $\text{CO} = 5.3 \text{ L/分}$ と計算される⁶⁾。正常安静時の CO はほぼ 5 L/分なので、ほとんど心拍出を増やす必要がないことがわかる。ただし、心機能が低下している場合には、心拍出を増やすことが困難となるので、Hb 値 10 g/dl 程度に高く設定するべきである。

2 新鮮凍結血漿

新鮮凍結血漿（FFP）における平成 11 年の使用指針改正にあたっては、従来適応と考えられていた「循環血漿量減少の改善と維持」が削除され、「複合的な血液凝固因子の補充」を主目的として投与すると明記された。

FFP 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ので、その投与は、ほかに安全で効果的な

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すべきである。蛋白質源としての栄養補給や創傷治癒の促進、非代償性肝硬変での出血予防などは FFP 投与の適応とはならない。ただし血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、溶血性尿毒症症候群（HUS）においては、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）は正常であるが、通常よりも分子量の大きい von Willebrand 因子が微小循環で血小板血栓を生じさせ、その発症に関与していること、また一部の病態では、ある種の血漿因子の減少が主要な病因と推定されていることより、FFP を置換液として血漿交換療法（通常 40～60 ml/kg/回）を行うことが有効であると考えられている。

FFP の投与にあたっては、投与前に PT、APTT およびフィブリノゲン値を測定することが原則である。凝固因子欠乏による出血傾向のある患者の観血的処置時を除き、FFP の予防投与の有効性は証明されておらず、したがってその適応は TTP、HUS 以外では次に掲げる場合に限られる。

- 1) PT、APTT が延長している（PT の凝固因子活性が 30% 以下に低下あるいは APTT が基準の 1.5 倍以上）場合
 - ① 複合型凝固障害
 - 肝障害により複数の凝固因子活性が低下し、活動性出血のある場合。
 - 播種性血管内凝固症（DIC）：凝固因子とともに不足した生理的凝固線溶阻害因子の同時補給をも目的とする。
 - 大量輸血時：肝硬変に合併する食道静脈瘤破裂時などすでに凝固因子が低下している場合や大動脈疾患手術時など、循環血液量もしくはそれ以上の輸血が 24 時間以内に行われると、大量輸血による希釈性凝固障害が起こることがあり、FFP の適応となる。
 - ② 第 V および第 XI 因子の濃縮製剤は現在のところ供給されていないので、第 V と第 XI 因子の単独ないしはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、FFP が適応となる。
 - ③ クマリン系薬剤（ワーファリンなど）効果の緊急補正：クマリン系薬剤による抗凝固療法中の出

血で緊急に対応すべき場合と、緊急手術時に限って適応となる。

2) 低フィブリノゲン血症（100 mg/dl 以下）の場合

わが国では安全な濃縮フィブリノゲン製剤の供給が充分でなく、またクリオプリシペレート製剤が供給されていないことから、DIC や L-アスパラギナーゼ投与後などでのフィブリノゲンの補充には FFP を用いる。

3 血小板輸血

血小板製剤の適応は、原疾患にかかわりなく、①血小板数の減少、または血小板機能の低下ないし異常により、重篤な、時として致死的な出血症状（活動性出血）を認めるとき、②血小板の数と機能を補充して止血することを目的とする場合、③一過性の急速な血小板減少により起こることが予測される重篤な出血を未然に防ぐことを目的とする場合、である。

血小板製剤の使用基準として、平成 6 年に厚生省（当時）薬務局により、使用対象および適応となる病態と血小板数が示された（表 1）⁷⁾。血小板製剤の需要は比較的緊急性が高いため、安定した供給体制を確保することが必要であるが、一方血小板製剤はそのほとんどが成分採血由来の高単位製剤であり、その有効期間は採血後 72 時間と短いため、医療機関においては適正な申込と使用を心掛けなければならない。

血小板輸血が適応と判断された場合には、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（/μl）は次式により算出する。

$$\text{予測血小板増加数}(\mu\text{l}) = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\mu\text{l})} \times \frac{2}{3}$$

2/3 は輸血された血小板が脾臓に捕捉されるための補正係数

濃厚血小板血漿（PC）10 単位は、約 2×10^{11} 個の血小板を含み、例えば体重 65 kg（循環血液量 5,000 ml）の患者に 10 単位製剤を輸血した場合、直後には輸血前の血小板数より 27,000 /μl 上昇することが見込まれる。

表 1 血小板製剤使用基準

	使用対象	血小板数
活動性出血	網膜, 中枢神経系, 肺, 消化管など	5万/ μ l 以下
大量輸血	24時間以内に循環血液量の2倍以上の輸血	5万/ μ l 以下
外科手術	待機的手術, 腰椎穿刺, 硬膜外麻酔, 経気管支生検, 肝生検など	5万/ μ l 以下
	頭蓋内手術など局所止血が困難な領域の手術	7~10万/ μ l 以下
	人工心肺使用手術時の周術期管理	3万/ μ l 以下
DIC	急速な血小板減少, 出血症状を認める場合	5万/ μ l 以下
造血器腫瘍	出血傾向がある場合	2万/ μ l 以下
再生不良性貧血, 骨髄異形成症候群	とくに出血傾向がない	5,000/ μ l 以下
	出血傾向がある場合	5,000/ μ l 前後
	感染症を合併している場合	2万/ μ l 以下
固形腫瘍	出血傾向がある場合	2万/ μ l 以下
造血幹細胞移植	骨髄機能回復まで	2万/ μ l 以下
免疫性血小板減少症	特発性血小板減少性紫斑病	通常は対象とならない
	新生児同種免疫性血小板減少症	重篤な血小板減少
	輸血後紫斑病	適応なし
	血栓性血小板減少性紫斑病	原則適応なし
	血小板機能異常症	重篤な出血
血小板輸血不応状態	HLA 抗体が検出される場合	HLA 適合血小板

4 アルブミン製剤

本邦におけるアルブミン製剤の使用量は減少傾向にあるものの、国際的にみるとその使用量は多く、平成14年度の使用量の全国平均は1,000病床あたり38.3kg (15.3~66.3) となっている。アルブミンの使用に際しては、平成11年6月に厚生省(当時)医薬安全局が定めた「血液製剤の使用指針; IV. アルブミン製剤の適正使用について」¹⁾を基本とするが、平成15年7月の新血液法の施行とともに今後はさらに医学的なevidenceに基づいた適応の判断が求められる。

急性疾患における低アルブミン血症については、1998年の英国コクラン外傷班アルブミン検討委員会報告以降の大規模メタアナリシスとしてはVincentらの報告がある⁸⁾。血清アルブミン値が低下する毎に有意の死亡率、罹病率の上昇と集中治療室滞在期間、入院期間および医療費の有意の増加がみられ、低アルブミン血症は急性疾患患者の転帰不良と深く関連すると報告した。この急性疾患患者におけるアルブミンの有用性を検証するための無作為化盲検化対照比較試験が、集中治療時の輸液評価における食塩液対アルブミン試験(saline versus albumin fluid evaluation; SAFE)としてオーストラリアおよびニュージーランドにおいて、2004年までに7,000患者を目標として開

始されており、結果の報告が待たれるところである⁹⁾。

微小血管系で濾過される体液量は、毛細血管壁の特性、静水圧、膠質浸透圧に依存する(スターリングの法則)。毛細血管の透過性が変化している状態で肺水腫形成に最も重要なものは静水圧であるが、急性肺障害(ALI)患者における低アルブミン血症の補正はその病態生理を改善させる。

MartinらはALIにおける肺水腫形成には膠質浸透圧勾配が関与し、したがって膠質液と利尿薬を併用することにより、静水圧へは不利に作用することなく呼吸機能を改善させることができるのではないかと考えた。そこで前向き無作為化二重盲検比較対照試験を実施したところ、アルブミン+フロセミド併用群において体液バランス、酸素化($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比)および血行動態(平均動脈圧、心拍数)の改善が認められたと報告した¹⁰⁾。

難治性腹水を伴う肝硬変あるいは大量の腹水穿刺時を除いて、アルブミン投与が肝硬変患者にとって有効に作用したという報告はほとんどみあたらないが、Sortらは特発性細菌性腹膜炎を併発している肝硬変患者を対象に抗生物質単独治療群とアルブミン併用群とで比較したところ、アルブミンで血管内血液容量を増量した患者では血漿レニン活性の上昇は認められず、血中尿素窒素および血清クレアチニン値も安定し、腎

機能悪化が予防されると報告した¹¹⁾。

近年、15～20% ヒト血清アルブミンを用い全血液を中空糸型ダイアライザーで透析する新しい体外アルブミン透析装置として、分子吸着再循環システム (molecular adsorption in a recycling system or molecular adsorbent recirculating system; MARS) が開発された。I 型肝腎症候群患者を対象にした臨床試験において、MARS 治療群では血漿中のクレアチニンとビリルビンの濃度が有意に低下したのに対し、対照 (血液濾過透析) 群では有意の低下はみられなかったと報告された¹²⁾。加えて血漿ナトリウム値の上昇、プロトロンビン活性の改善、生存期間延長が認められたとしている。その後 Heemann らは、進行性高ビリルビン血症を伴う急性肝細胞障害を発現した肝硬変患者に対し、MARS による体外アルブミン透析の前向き対照試験を実施し、有意に生存率、腎機能障害、肝性脳症の改善がみられたと報告した¹³⁾。これらのことから、MARS 療法は肝硬変患者の急性代償不全において効果的であり、肝移植を予定している肝不全患者での有用性が示唆されている。

あとがき

東北大学病院での待機的手術におけるこの 10 年間の輸血本数を術式毎に比較してみると、消化器外科や耳鼻科など多くの領域における術式において、明らかに輸血本数が減少した。このような現象はほかの多くの医療機関においても認められているところであろう。これは手術手技や器具・機材の進歩による出血量の減少とともに、待機的手術における同種血輸血回避の意識が浸透した結果であると考えている。中期的には、輸血用血液の国内自給が確保されるとの見通しであるが、少子・高齢化が進むにつれて輸血用血液の供給が不足することが予想される。今後は使用率改善のための血液製剤の申込みや出庫を工夫するなど、医療機関における適正使用化推進のための取り組みがさらに求められて行くであろう。

文 献

- 1) 厚生省医薬安全局長通知, 医薬発第 715 号, 平成 11 年 6 月 10 日.
- 2) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al.: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*, 340; 409, 1999.
- 3) National Institutes of Health Consensus Development Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA*, 260; 2700, 1988.
- 4) Practice guidelines for blood component therapy: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*, 84; 732, 1996.
- 5) Carson JL, Noveck H, Berlin JA, et al.: Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb level who decline blood transfusion. *Transfusion*, 42; 812, 2002.
- 6) 稲葉頌一: 手術時の出血に対する輸血の適応基準. *医学のあゆみ*, 205; 337, 2003.
- 7) 厚生省薬務局長: 血小板製剤の使用基準. 薬発第 638 号, 1994.
- 8) Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, et al.: Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*, 237; 319, 2003.
- 9) Finfer S, Bellomo R, Myburgh J, et al.: Efficacy of albumin in critically ill patients: large trial in Australia and New Zealand may provide an answer. *BMJ*, 326; 559, 2003.
- 10) Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al.: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med*, 30; 2175, 2002.
- 11) Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al.: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *New Engl J Med*, 341; 403, 1999.
- 12) Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al.: Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*, 6; 277, 2000.
- 13) Heemann U, Treichel U, Looock J, et al.: Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology*, 36; 949, 2002.