

「血液製剤の使用指針」(改定版)

平成 17 年 9 月 (平成 24 年 3 月一部改正)

厚生労働省医薬食品局血液対策課

目次

■「血液製剤の使用指針」

〔要約〕赤血球濃厚液の適正使用	1
〔要約〕血小板濃厚液の適正使用	4
〔要約〕新鮮凍結血漿の適正使用	8
〔要約〕アルブミン製剤の適正使用	11
はじめに	14
I 血液製剤の使用の在り方	14
II 赤血球濃厚液の適正使用	18
III 血小板濃厚液の適正使用	25
IV 新鮮凍結血漿の適正使用	34
V アルブミン製剤の適正使用	43
VI 新生児・小児に対する輸血療法	48
おわりに	51
(参考)	76)

[要約] 赤血球濃厚液の適正使用

■ 目的

- 赤血球補充の第一義的な目的は、末梢循環系へ十分な酸素を供給することにある。

■ 使用指針

1) 慢性貧血に対する適応（主として内科的適応）

[血液疾患に伴う貧血]

- 高度の貧血の場合には、一般に1~2単位/日の輸血量とする。
- 慢性貧血の場合にはHb値7g/dLが輸血を行う一つの目安とされているが、貧血の進行度、罹患期間等により必要量が異なり、一律に決めることは困難である。
 - * Hb値を10g/dL以上にする必要はない。
 - * 鉄欠乏、ビタミンB12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。

[慢性出血性貧血]

- 消化管や泌尿生殖器からの、少量長期的な出血による高度の貧血は原則として輸血は行わない。日常生活に支障を来す循環器系の臨床症状（労作時の動悸・息切れ、浮腫など）がある場合には、2単位の輸血を行い、臨床所見の改善の程度を観察する。全身状態が良好な場合は、ヘモグロビン（Hb）値6g/dL以下が一つの目安となる。

2) 急性出血に対する適応（主として外科的適応）

- 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。
 - * Hb値のみで輸血の開始を決定することは適切ではない。

3) 周術期の輸血

(1) 術前投与

- 患者の心肺機能、原疾患の種類（良性又は悪性）、患者の年齢や体重あるいは特殊な病態等の全身状態を把握して投与の必要性の有無を決定する。
 - * 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）は近年では根拠のないものとされている。

(2) 術中投与

- 循環血液量の20~50%の出血量に対しては、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たん白）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、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。

- 循環血液量以上の大量出血（24時間以内に100%以上）時又は、100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する。

- 通常はHb値が7~8g/dL程度あれば十分な酸素の供給が可能であるが、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推奨される。

(3) 術後投与

- 術後の1~2日間は細胞外液量と血清アルブミン濃度の減少が見られることがあるが、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濃厚液、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。

■ 投与量

- 赤血球濃厚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。

$$\text{予測上昇Hb値 (g/dL)} = \text{投与Hb量 (g)} / \text{循環血液量 (dL)}$$

$$\text{循環血液量} : 70\text{mL/kg} \{ \text{循環血液量 (dL)} = \text{体重 (kg)} \times 70\text{mL/kg}/100 \}$$

例えば、体重50kgの成人（循環血液量35dL）にHb値19g/dLの血液製剤を2単位（400mL由来の赤血球濃厚液-LR「日赤」の容量は約280mLである。したがって、1バッグ中の含有Hb量は約19g/dL×280/100dL=約53gとなる）輸血することにより、Hb値は約1.5g/dL上昇することになる。

■ 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
- 末期患者への投与

■ 使用上の注意点

1) 使用法

- 2) 感染症の伝播
- 3) 鉄の過剰負荷
- 4) 輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) の予防対策
- 5) 高カリウム血症
- 6) 溶血性副作用
- 7) 非溶血性副作用
- 8) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験
- 9) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球濃厚液

[要約] 血小板濃厚液の適正使用

■ 目的

- 血小板輸血は、血小板成分を補充することにより止血を図り、又は出血を防止することを目的とする。

■ 使用指針

以下に示す血小板数はあくまでも目安であって、すべての症例に合致するものではない。

- 血小板数が 2~5 万/ μL では、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/ μL 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/ μL 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。
 - * 一般に、血小板数が 5 万/ μL 以上では、血小板輸血が必要となることはない。
 - * 慢性に経過している血小板減少症 (再生不良貧血など) 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/ μL であっても、血小板輸血は極力避けるべきである。

1) 活動性出血

- 血小板減少による重篤な活動性出血を認める場合 (特に網膜、中枢神経系、肺、消化管などの出血) には、血小板数を 5 万/ μL 以上に維持するように血小板輸血を行う。

2) 外科手術の術前状態

- 血小板数が 5 万/ μL 未満では、手術の内容により、血小板濃厚液の準備又は、術直前の血小板輸血の可否を判断する。
 - * 待機的手術患者あるいは腰椎穿刺、硬膜外麻酔、経気管支生検、肝生検などの侵襲を伴う処置では、術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ μL 以上であれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない。

3) 人工心肺使用手術時の周術期管理

- 術中・術後を通して血小板数が 3 万/ μL 未満に低下している場合には、血小板輸血の適応である。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/ μL 程度を目処に血小板輸血開始を考慮する。
- 複雑な心大血管手術で長時間 (3 時間以上) の人工心肺使用例、再手術などで広範な癒

着剥離を要する例、及び慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例の中には、血小板減少あるいは止血困難な出血（oozing など）をみることもあり、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 $5 \text{ 万} / \mu\text{L} \sim 10 \text{ 万} / \mu\text{L}$ になるように血小板輸血を行う。

4) 大量輸血時

- 急速失血により 24 時間以内に循環血液量相当量ないし 2 倍量以上の大量輸血が行われ、止血困難な出血症状とともに血小板減少を認める場合には、血小板輸血の適応となる。

5) 播種性血管内凝固 (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 $5 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満へと低下し、出血症状を認める場合には、血小板輸血の適応となる。
* 出血傾向のない慢性 DIC については、血小板輸血の適応はない。

6) 血液疾患

(1) 造血器腫瘍

- 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、血小板数が $1 \sim 2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満に低下してきた場合には血小板数を $1 \sim 2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以上に維持するように、計画的に血小板輸血を行う。

(2) 再生不良性貧血・骨髓異形成症候群

- 血小板数が $5 \text{ 千} / \mu\text{L}$ 前後ないしそれ以下に低下する場合には、血小板輸血の適応となる。
● 計画的に血小板数を $1 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以上に保つように努める。
* 血小板減少は慢性に経過することが多く、血小板数が $5 \text{ 千} / \mu\text{L}$ 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。

(3) 免疫性血小板減少症

- 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) で外科的処置を行う場合には、まずステロイド剤等の事前投与を行い、これらの効果が不十分で大量出血の予測される場合には、適応となる場合がある。
* 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、通常は血小板輸血の対象とはならない。
● 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、交換輸血のほか副腎皮質ステロイドあるいは免疫グロブリン製剤の投与とともに血小板輸血を必要と

することがある。

- 血小板特異抗原の母児間不適合による新生児同種免疫性血小板減少症 (NAIT) で、重篤な血小板減少をみる場合には、血小板特異抗原同型の血小板輸血を行う。
* 輸血後紫斑病 (PTP) では、血小板輸血の適応はない。
(4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) 及び溶血性尿毒症症候群 (HUS)
* 原則として血小板輸血の適応とはならない。
(5) 血小板機能異常症
● 重篤な出血ないし止血困難な場合のみ血小板輸血の適応となる。
(6) その他：ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin Induced Thrombocytopenia; HIT)
● HIT が強く疑われる若しくは確定診断された患者において、明らかな出血症状がない場合には予防的血小板輸血は避けるべきである。

7) 固形腫瘍

- 固形腫瘍に対して強力な化学療法を行う場合には、必要に応じて血小板数を測定する。
● 血小板数が $2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満に減少し、出血傾向を認める場合には、血小板数が $1 \sim 2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以上を維持するように血小板輸血を行う。

8) 造血幹細胞移植 (骨髓移植等)

- 造血幹細胞移植後に骨髓機能が回復するまでの期間は、血小板数が $1 \sim 2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 以上を維持するように計画的に血小板輸血を行う。
● 通常、出血予防のためには血小板数が $1 \sim 2 \text{ 万} / \mu\text{L}$ 未満の場合が血小板輸血の適応となる。

■ 投与量

$$\text{血小板輸血直後の予測血小板増加数 } (\mu\text{L}) = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\text{mL}) \times 10^9} \times \frac{2}{3}$$

(循環血液量は 70 mL/kg とする)

例えば、血小板濃厚液 5 単位 (1.0×10^{11} 個以上の血小板を含有) を循環血液量 $5,000 \text{ mL}$ (体重 71 kg) の患者に輸血すると、直後には輸血前の血小板数より $13,500 / \mu\text{L}$ 以上増加することが見込まれる。

なお、一回投与量は、原則として上記計算式によるが、実務的には通常 10 単位が使用さ

れている。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。

■ 不適切な使用

- 末期患者への血小板輸血の考え方
単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

■ 使用上の注意点

- 1) 使用法
- 2) 感染症の伝播
- 3) 輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) の予防対策
- 4) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液
- 5) HLA 適合血小板濃厚液
- 6) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験
- 7) ABO 血液型不適合輸血

[要約] 新鮮凍結血漿の適正使用

■ 目的

- 凝固因子の補充による治療的投与を主目的とする。観血的処置時を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の意味はない。

■ 使用指針

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) がいない場合にのみ、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、大量出血ではフィブリノゲン値も測定する。

1) 凝固因子の補充

- (1) PT 及び/又は APTT が延長している場合 (①PT は (i) INR 2.0 以上, (ii) 30% 以下 / ②APTT は (i) 各医療機関における基準の上限の 2 倍以上, (ii) 25% 以下とする)
- 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適応となる。
* PT が INR 2.0 以上 (30% 以下) で、かつ観血的処置を行う場合を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の適応はない。
 - L-アスパラギナーゼ投与関連: 肝臓での産生低下による凝固因子の減少に加え、抗凝固因子や線溶因子の産生低下がみられる場合、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。
 - 播種性血管内凝固 (DIC): 通常、(1) に示す PT, APTT の延長のほかフィブリノゲン値が 100mg/dL 未満の場合に新鮮凍結血漿の適応となる (参考資料 1 DIC 診断基準参照)。
 - 大量輸血時: 希釈性凝固障害による止血困難が起こる場合に新鮮凍結血漿の適応となる。
外傷などの救急患者では、消費性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。
 - 濃縮製剤のない凝固因子欠乏症: 血液凝固第 V、第 XI 因子のいずれかの欠乏症又はこれらを含む複数の欠乏症では、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。
 - クマリン系薬剤 (ワルファリンなど) の効果の緊急補正 (PT が INR 2.0 以上 (30% 以下)): 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。より緊急な対応の

ために新鮮凍結血漿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「濃縮プロトロンビン複合体製剤」を使用することも考えられる。

(2) 低フィブリノゲン血症 (100mg/dL未満) の場合

- 播種性血管内凝固 (DIC)
- L-アスパラギナーゼ投与後

2) 凝固阻害因子や線溶因子の補充

- プロテイン C やプロテイン S の欠乏症における血栓症の発症時には必要に応じて新鮮凍結血漿により欠乏因子を補充する。プラスミンインヒビターの欠乏による出血症状に対しては抗線溶薬を併用し、効果が不十分な場合には新鮮凍結血漿を投与する。

3) 血漿因子の補充 (PT 及び APTT が正常な場合)

- 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : 後天性 TTP に対しては新鮮凍結血漿を置換液とした血漿交換療法を行う。先天性 TTP では、新鮮凍結血漿の単独投与で十分な効果がある。
* 後天性溶血性尿毒症症候群 (HUS) では、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。

■ 投与量

- 生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の 20～30%程度である。

循環血漿量を 40mL/kg (70mL/kg (1-Ht/100)) とし、補充された凝固因子の血中回収率は目的とする凝固因子により異なるが、100%とすれば、凝固因子の血中レベルを約 20～30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は、理論的には 8～12mL/kg (40mL/kg の 20～30%) である。

■ 不適切な使用

- 1) 循環血漿量減少の改善と補充
- 2) たん白質源としての栄養補給
- 3) 創傷治癒の促進
- 4) 末期患者への投与
- 5) その他

重症感染症の治療、DIC を伴わない熱傷の治療、人工心肺使用時の出血予防、非代償性肝硬変で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。

■ 使用上の注意点

- 1) 使用法
- 2) 感染症の伝播
- 3) クエン酸中毒 (低カルシウム血症)
- 4) ナトリウムの負荷
- 5) 非溶血性副作用
- 6) ABO 血液型不適合輸血

[要約] アルブミン製剤の適正使用

■ 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及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。

■ 使用指針

1) 出血性ショック等

- 循環血漿量の30%以上の出血をみる場合は、細胞外液補充液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。
- 循環血漿量の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。
- 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。

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。人工心肺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。ただし、術前より血清アルブミン濃度又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

- 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。
 - * 肝硬変などの慢性的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。

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的病態は、通常アルブミン製剤の適応とはならないが、

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

- 血圧の安定が悪い場合に血液透析時において、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。

6) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換法

- * 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、等張アルブミン製剤を使用する。
- * 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。

7) 重症熱傷

- 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。
 - * 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。

8) 低たん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たん白血症が存在し、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、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。

■ 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。

$$\text{必要投与量 (g)} = \text{期待上昇濃度 (g/dL)} \times \text{循環血漿量 (dL)} \times 2.5$$

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。

■ 不適切な使用

- 1) たん白質源としての栄養補給
- 2) 脳虚血
- 3) 単なる血清アルブミン濃度の維持
- 4) 末期患者への投与

■ 使用上の注意点

- 1) ナトリウム含有量
- 2) 肺水腫，心不全
- 3) 血圧低下
- 4) 利尿
- 5) アルブミン合成能の低下

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言えず，致命的な転帰をとることも稀にあることから，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であり，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，すべての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。従って，血液の国内完全自給の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，厚生省では，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，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，1994年には「血小板製剤の使用基準」，1999年には「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」が策定された。

1992年には濃縮凝固因子製剤の国内自給が達成され，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%（1985年）から62.8%（2007年）へ，免疫グロブリン製剤の自給率は40%（1995年）から95.9%（2007年）へと上昇した。一方，血液製剤の使用量は平成11年から年々減少しており，平成19年には血漿製剤で約3/5，アルブミン製剤で約2/3になっている。

しかし，赤血球濃厚液及び血小板濃厚液の使用量は横ばい，免疫グロブリンは平成15年度にはじめて減少に向かうなど，十分な効果がみられているとは言いきれない状況となっている。また，諸外国と比べると，血漿成分製剤/赤血球成分製剤比（2003年）が約3倍の状況にとどまっており，さらなる縮減が可能と想定される。

国内自給率をさらに向上させるとともに，感染の可能性を削減するために，これらの製剤を含む血液の国内完全自給，安全性の確保及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年7月に改正施行された。以上の観点より医療現場における血液製剤の適正使用を一層推進する必要がある。

I 血液製剤の使用の在り方

1. 血液製剤療法の原則

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臨床上問題となる

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、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予め設定し、次いで補充すべき血液成分量を計算し、さら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、その適応及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あげられる。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が、本指針と異なった適応、使用方法などにより、重篤な副作用や合併症が認められることがあれば、その療法の妥当性が問題とされる可能性もある。したがって、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。

さらに、本指針は保険診療上の審査基準となることを意図するものではないが、血液製剤を用いた適正な療法の推進を目的とする観点から、保険審査の在り方を再検討する手が必要となることを期待するものである。

*薬事法（昭和35年法律第145号）第68条の7で規定されている。

3. 製剤ごとの使用指針の考え方

1) 赤血球濃厚液と全血の投与について

適応の現状と問題点

一部の外科領域では、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濃厚液と新鮮凍結血漿の等量の併用がしばしば行われている。しかしながら、成分輸血が導入されて、既に20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、赤血球濃厚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きたことから、血液の各成分の特性を生かした成分輸血療法を一層推進するため、成分別の種々の病態への使用指針を策定することとした。なお、全血の適応についてはエビデン

スが得られていなく、全血の供給を継続することは、血液の有効利用を妨げることから血液製剤全体の供給体制にも問題を生じている。

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、いまだに感染性ウイルスなどの伝播・感染や免疫学的な合併症が生じる危険性があり、これらの危険性を可能な限り回避することが求められる。現在、待機的手術における輸血症例の80～90%は、2,000mL以内の出血量で手術を終えている。したがって、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安全に手術を行うことが可能となっている。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配慮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し、自己血輸血を積極的に推進することが適正使用を実践するためにも推奨される。

2) 血小板濃厚液の投与について

適応の現状と問題点

血小板濃厚液は原疾患にかかわらず、血小板数の減少、又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）を認めるときに、血小板の数と機能を補充して止血すること（治療的投与）を目的とする場合と、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（予防的投与）を目的とする場合に行われているが、その70～80%は予防的投与として行われている。

血小板濃厚液の使用量は年々増加傾向にあったが、この数年間横ばい状態となっているが、再度増加する可能性が高い。その背景としては高齢化社会の到来による悪性腫瘍の増加がみられることとともに、近年、主に造血器腫瘍に対して行われてきた強力な化学療法が固形腫瘍の治療にも拡大され、また、外科的処置などに伴う使用も多くなったことが挙げられる。

しかしながら、血小板濃厚液は有効期間が短いこともあり、常時必要量を確保して輸血することは容易ではない状況である。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実際には不可能であり、特に予防的投与では血小板減少を予め見込んで輸血時の血小板数に関係なく定期的に行わざるを得ないことを強いられているのが現状である。

3) 新鮮凍結血漿の投与について

適応の現状と問題点

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及び血漿たん白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年7月から6カ月の貯留保管を行った製剤が供給されている。

現在、新鮮凍結血漿を投与されている多くの症例においては、投与直前の凝固系検査が異常であるという本来の適応病態であることは少なく、また適応症例においても投与後にこれらの検査値異常の改善が確認されていることはさらに少ない。新鮮凍結血漿の適応と投与量の決定が、適正に行われているとは言い難いことを端的に示す事実である。また、従来より新鮮凍結血漿は単独で、あるいは赤血球濃厚液との併用により、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）あるいは等張のアルブミン製剤を用いることが推奨される。このようなことから、今回の指針においては、新鮮凍結血漿の適応はごく一部の例外（TTP/HUS）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

欧米諸国と比較して、我が国における新鮮凍結血漿及びアルブミン製剤の使用量は、いまだに多い。凝固因子以外の原料血漿の国内自給を完全に達成するためには、限りある資源である血漿成分の有効利用、特に新鮮凍結血漿の適正使用を積極的に推進することが極めて重要である。

4) アルブミン製剤の投与について

適応の現状と問題点

アルブミン製剤（人血清アルブミン及び加熱人血漿たん白）が、低栄養状態への栄養素としてのたん白質源の補給にまだまだしばしば用いられている。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、たん白合成にはほとんど役に立たないので、たん白質源の補給という目的は達成し得ない。たん白質源の補給のためには、中心静脈栄養法や経腸栄養法による栄養状態の改善が通常優先されるべきである。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、アルブミン製剤がしばしば用いられているが、その医学的な根拠は明示されていない。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。

アルブミン製剤の自給推進

わ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146万L(2010年)へと約62%急減したものの、赤血球濃厚液に対する使用比率はいまだ欧米諸国よりもかなり多い状況となっている。したがって、アルブミン製剤の国内自給を達成するためには、献血血液による原料血漿の確保と併せて、アルブミン製剤の適応をより適切に行うことが重要である。

5) 小児に対する輸血療法について

小児科領域においては、使用する血液製剤の絶対量が少ないため、その適正使用についての検討が行われない傾向にあったが、少子高齢社会を迎えつつある現状を踏まえると、その適正使用を積極的に推進することが必須である。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。

II 赤血球濃厚液の適正使用

1. 目的

赤血球濃厚液（Red Cell Concentrate；RCC）は、急性あるいは慢性的出血に対する治療及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、末梢循環系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。

なお、赤血球濃厚液の製法と性状については参考15を参照。

2. 使用指針

1) 慢性貧血に対する適応（主として内科的適応）

内科的な貧血の多くは、慢性的な造血管疾患に起因するものであり、その他、慢性的な消化管出血や子宮出血などがある。これらにおいて、赤血球輸血を要する代表的な疾患は、再生不良性貧血、骨髓異形成症候群、造血管悪性腫瘍などである。

ア 血液疾患に伴う貧血

貧血の原因を明らかにし、鉄欠乏、ビタミンB₁₂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。

輸血を行う目的は、貧血による症状が出ない程度のHb値を維持することであるが、その値を一律に決めることは困難である。しかしながら、Hb7g/dLが輸血を行う一つの目安とされているが、この値は、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、Hb7g/dL以上でも輸血が必要な場合もあれば、それ未満でも不必要な場合もあり、一律に決めることは困難である。従って輸血の適応を決定する場合には、検査値のみならず循環器系の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がある。その上で、臨床症状の改善が得られるHb値を個々に設定し、輸血施行の目安とする。

高度の貧血の場合には、循環血漿量が増加していること、心臓に負担がかかっていることから、一度に大量の輸血を行うと心不全、肺水腫をきたすことがある。一般に1~2単位/日の輸血量とする。腎障害を合併している場合には、特に注意が必要である。

いずれの場合でも、Hb値を10g/dL以上にする必要はない。繰り返し輸血を行う場合には、投与前後の臨床症状の改善の程度やHb値の変化を比較し効果を評価するとともに、副作用の有無を観察した上で、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、出来るだけ投与間隔を長くする。

なお、造血幹細胞移植における留意点を巻末（参考1）に示す。

イ 慢性出血性貧血

消化管や泌尿生殖器からの、少量長期的な出血により時に高度の貧血を来す。この貧血は鉄欠乏性貧血であり、鉄剤投与で改善することから、日常生活に支障を来す循環器系の臨床症状（労作時の動悸・息切れ、浮腫など）がない場合には、原則として輸血を行わない。慢性的貧血であり、体内の代償機構が働くために、これらの症状が出現することはまれであるが、前記症状がある場合には2単位の輸血を行い、臨床所見の改善の程度を観察する。全身状態が良好な場合は、ヘモグロビン（Hb）値6g/dL以下が一つの目安となる。その後は原疾患の治療と鉄剤の投与で経過を観察する。

2) 急性出血に対する適応（主として外科的適応）

急性出血には外傷性出血のほかに、消化管出血、腹腔内出血、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、腹腔内出血の原因疾患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、子宮外妊娠、出血性膀胱炎、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、循環血液量の低下が発生してくる。循環動態から見ると、循環血液量の15%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見られ、患者は落ち着きがなくなり不安感を呈するようになる。さらに、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、生命的にも危険な状態とされている¹⁾。

貧血の面から、循環血液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²⁾。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の時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。

3) 周術期の輸血

一般的な周術期の輸血の適応の原則を以下に示す。なお、各科の手術における輸血療法の注意点を巻末に付する（参考2~10）。

(1) 術前投与

術前の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）は近年では根拠のないものとされている。したがって、患者の心肺機能、原疾患の種類（良性又は悪性）、患者の年齢や体重あるいは特殊な病態等の全身状態を把握して投与の必要性の有無を決定する。

なお、慢性貧血の場合には内科的適応と同様に対処する。

一般に貧血のある場合には、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又はその恐れがある場合のみ必要とされる。

慢性貧血患者に対する輸血の適応を判断する際は、慢性貧血患者における代償反応（参考11）を考慮に入れるべきである。そして、手術を安全に施行するために必要と考えられるHt値の最低値（参考12）も、患者の全身状態により異なることを留意すべきである。

また、消化器系統の悪性腫瘍の多い我が国では、術前の患者は貧血とともにしばしば栄養障害による低たん白血症を伴っているが、その場合には術前に栄養管理（中心静脈栄養

法、経腸栄養法など)を積極的にを行い、その是正を図る。

(2) 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(参考15)。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などを判断することも重要である(参考16)。

術中の出血に対して出血量の削減(参考15)に努めるとともに、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、原則として以下のような成分輸血により対処する(図1)。全身状態の良好な患者で、循環血液量の15~20%の出血が起こった場合には、細胞外液量の補充のために細胞外液補充液(乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液など)を出血量の2~3倍投与する。

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たん白)の併用が必要となることは少ない。

*通常は20mL/kgとなっているが、急速・多量出血は救命のためにさらに注入量を増加することが必要な場合もある。この場合、注入された人工膠質液の一部は体外に流出していることも勘案すると、20mL/kgを超えた注入量も可能である。

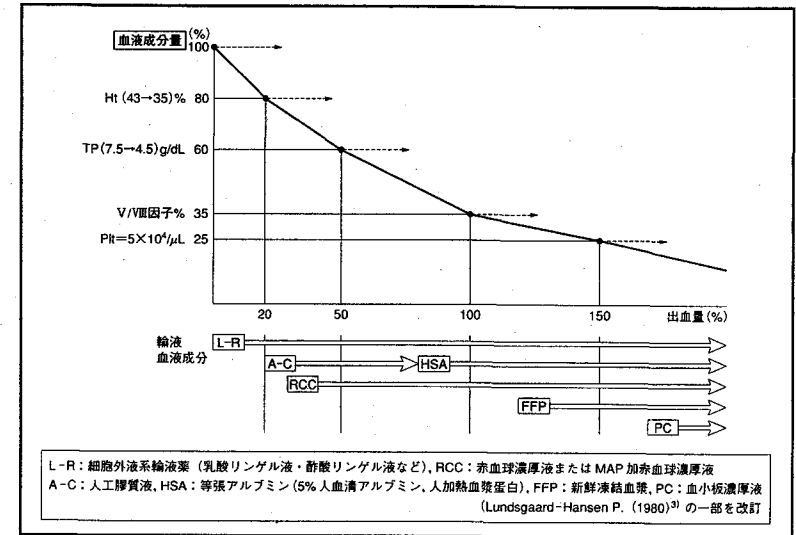
循環血液量の50~100%の出血では、細胞外液補充液、人工膠質液及び赤血球濃厚液の投与だけでは血清アルブミン濃度の低下による肺水腫や乏尿が出現する危険性があるので、適宜等張アルブミン製剤を投与する。なお、人工膠質液を1,000mL以上必要とする場合にも等張アルブミン製剤の使用を考慮する。

さらに、循環血液量以上の大量出血(24時間以内に100%以上)時又は100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向(希釈性の凝固障害と血小板減少)が起こる可能性があるため、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にして、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する(新鮮凍結血漿及び血小板の使用指針の項を参照)。この間、血圧・脈拍数などのバイタルサインや尿量・心電図・血算、さらに血液ガスなどの所見を参考にして必要な血液成分を追加する。収縮期血圧を90mmHg以上、平均血圧を60~70mmHg以上に維持し、一定の尿量(0.5~1mL/kg/時)を確保できるように輸液・輸血の管理を行う。

通常はHb値が7~8g/dL程度あれば十分な酸素の供給が可能であるが、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推奨される。

なお、循環血液量に相当する以上の出血量がある場合には、可能であれば回収式自己血輸血を試みるように努める。

図1 出血患者における輸液・成分輸血療法の適応



(3) 術後投与

術後の1~2日間は創部からの間質液の漏出やたん白質異化の亢進により、細胞外液量と血清アルブミン濃度の減少が見られることがある。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濃厚液、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が、これらを投与する場合には各成分製剤の使用指針によるものとする。

急激に貧血が進行する術後出血の場合の赤血球濃厚液の投与は、早急に外科的止血処置とともに行う。

3. 投与量

赤血球濃厚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 : 70mL/kg {循環血液量 (dL)}

=体重 (kg) ×70mL/kg/100}

例えば、体重 50kg の成人 (循環血液量 35dL) に Hb 値 19g/dL の血液を 2 単位 (400mL) 由来の赤血球濃厚液-LR「日赤」の容量は約 280mL である。したがって、1 バッグ中の含有 Hb 量は約 19g/dL×280/100 dL=約 53g となる)輸血することにより、Hb 値は約 1.5g/dL 上昇することになる。

4. 効果の評価

投与の妥当性、選択した投与量の確信あるいは副作用の予防対策などの評価に資するため、赤血球濃厚液の投与前には、投与が必要な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。

5. 不適切な使用

1) 凝固因子の補充を目的としない新鮮凍結血漿との併用

赤血球濃厚液と新鮮凍結血漿を併用して、全血の代替とすべきではない。その理由は、実際に凝固異常を認める症例は極めて限られていることや、このような併用では輸血単位数が増加し、感染症の伝播や同種免疫反応の危険性が增大するからである (新鮮凍結血漿の使用指針の項を参照)。

2) 末期患者への投与

末期患者に対しては、患者の自由意思を尊重し、単なる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単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

6. 使用上の注意点

1) 使用法

赤血球濃厚液を使用する場合には、輸血セットを使用する。なお、日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液はすべ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

赤血球濃厚液の投与により、血液を介する感染症の伝播を伴うことがある。細菌混入による致死的な合併症に留意し、輸血の実施前にバッグ内の血液について色調の変化、溶血 (黒色化) や凝血塊の有無、又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に留意してバッグ内とセグメント内の血液色調の差にも留意する。

3) 鉄の過剰負荷

1 単位 (200mL 由来) の赤血球濃厚液中には、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、赤血球濃厚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、Hb1g 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 Hb 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) した赤血球濃厚液を使用する⁴⁾。平成 10 年に日本赤十字社より放射線照射血液製剤が供給されるようになり、平成 12 年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後移植片対宿主病の確定症例の報告はない。なお、採血後 14 日保存した赤血球濃厚液の輸血によっても致死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、現在ではすべ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) 高カリウム血症

赤血球濃厚液では、放射線照射の有無にかかわらず、保存に伴い上清中のカリウム濃度が上昇する場合がある。また、放射線照射後の赤血球濃厚液では、照射していない赤血球濃厚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。

6) 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上で実施する（輸血療法の実施に関する指針を参照）。

7) 非溶血性副作用

発熱反応、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応を繰り返し起こす場合は、洗浄赤血球製剤が適応となる場合がある。

8) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験

原則として、ABO 同型の赤血球製剤を使用するが、緊急の場合には異型適合血の使用も考慮する（輸血療法の実施に関する指針を参照）。また、Rh 陽性患者に Rh 陰性赤血球製剤を使用しても抗原抗体反応をおこさないで投与することは医学的には問題ない。

9) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球濃厚液

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する場合には、CMV 抗体陰性の赤血球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 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の赤血球濃厚液を使用する。なお、現在、保存前白血球除去赤血球濃厚液が供給されており、CMV にも有用とされている。

文献

- 1) American College of Surgeons:Advanced Trauma Life Support Course Manual. American College of Surgeons 1997;103-112
- 2) American Society of Anesthesiologists Task Force:Practice guideline for blood component therapy. Anesthesiology 1996;84:732-742
- 3) Lundsgaard-Hansen P, et al:Component therapy of surgical hemorrhage:Red cell concentrates, colloids and crystalloids.Bibl Haematol 1980;46:147-169
- 4) 日本輸血学会「輸血後 GVHD 対策小委員会」報告：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Ⅳ. 日本輸血学会会告Ⅶ, 日輸血会誌 1999; 45: 47-54

Ⅲ 血小板濃厚液の適正使用

1. 目的

血小板輸血は、血小板数の減少又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）、又は出血を防止すること（予防的投与）を目的とする。

なお、血小板濃厚液 (Platelet Concentrate;PC) の製法と性状については参考 16 を参照。

2. 使用指針^{1)~3)}

血小板輸血の適応は、血小板数、出血症状の程度及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血小板数の減少又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、すべ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、必ず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/ μL 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/ μL 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/ μL では、時に重篤な出血をみることもあり、血小板輸血が必要となる場合がある。血小板数が 1 万/ μL 未満ではしばしば重篤な出血をみることもあるため、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/ μL 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べきである（f. (2) 参照）。

なお、出血傾向の原因は、単に血小板数の減少のみではないことから、必要に応じて凝固・線溶系の検査などを行う。

a. 活動性出血

血小板減少による重篤な活動性出血を認める場合（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/ μL 以上に維持するように血小板輸血を行う。

b. 外科手術の術前状態

待機的手術患者あるいは腰椎穿刺，硬膜外麻酔，経気管支生検，肝生検などの侵襲を伴う処置では，術前あるいは施行前の血小板数が5万/ μL 以上あれば，通常は血小板輸血を必要とすることはない。また，骨髄穿刺や抜歯など局所の止血が容易な手技は血小板数を1～2万/ μL 程度で安全に施行できる。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，7～10万/ μL 以上であることが望ましい。

血小板数が5万/ μL 未満では，手術の内容により，血小板濃厚液の準備又は術直前の血小板輸血の可否を判断する。その際，血小板数の減少を来す基礎疾患があれば，術前にその治療を行う。

慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向を伴う患者では，手術により大量の出血をみることがある。出血傾向の原因を十分に検討し，必要に応じて血小板濃厚液の準備又は術直前から，血小板輸血も考慮する。

c. 人工心肺使用手術時の周術期管理

心臓手術患者の術前状態については，待機的手術患者と同様に考えて対処する。人工心肺使用時にみられる血小板減少は，通常人工心肺の使用時間と比例すると言われている。また，血小板減少は術後1～2日で最低となるが，通常は3万/ μL 未満になることはまれである。

術中・術後を通して血小板数が3万/ μL 未満に低下している場合には，血小板輸血の適応である。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/ μL 程度を目処に血小板輸血開始を考慮する。

なお，複雑な心大血管手術で長時間（3時間以上）の人工心肺使用例，再手術などで広範な癒着剥離を要する例，及び慢性の腎臓や肝臓の疾患で出血傾向をみる例の中には，人工心肺使用後に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。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/ μL ～10万/ μL になるように血小板輸血を行う。

d. 大量輸血時

急速失血により24時間以内に循環血液量相当量，特に2倍量以上の大量輸血が行われると，血液の希釈により血小板数の減少や機能異常のために，細血管性の出血を来すことがある。

止血困難な出血症状とともに血小板減少を認める場合には，血小板輸血の適応となる。

e. 播種性血管内凝固（Disseminated Intravascular Coagulation;DIC）

出血傾向の強く現れる可能性のあるDIC（基礎疾患が白血病，癌，産科的疾患，重症感染症など）で，血小板数が急速に5万/ μL 未満へと低下し，出血症状を認める場合には，血小板輸血の適応となる。DICの他の治療とともに，必要に応じて新鮮凍結血漿も併用する。

なお，血栓による臓器症状が強く現れるDICでは，血小板輸血には慎重であるべきである。

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。

（DICの診断基準については参考資料1を参照）

f. 血液疾患

頻回・多量の血小板輸血を要する場合は多いことから，同種抗体の産生を予防する方策を必要とする。

(1) 造血器腫瘍

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してくるので，定期的に血小板数を測定し，血小板数が1～2万/ μL 未満に低下してきた場合には血小板数を1～2万/ μL 以上に維持するように，計画的に血小板輸血を行う。とくに，急性白血病においては，安定した状態（発熱や重症感染症などを合併していない）であれば，血小板数を1万/ μL 以上に維持すれば十分とされる^{4)～6)}。

抗HLA抗体が存在しなくとも，発熱，感染症，脾腫大，DIC，免疫複合体などの存在する場合には，血小板の輸血後回収率・半減期は低下する。従って血小板数を2万/ μL 以上に保つためには，より頻回あるいは大量の血小板輸血を必要とすることが多いが，時には血小板輸血不応状態となることもある。

(2) 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/ μL 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。血小板抗体の産生を考慮し，安易に血小板輸血を行うべきではない。

しかし、血小板数が5千/ μ 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、血小板輸血の適応となる。血小板輸血を行い、血小板数を1万/ μ L以上に保つように努めるが、維持が困難なこともある。

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、(1)の「造血器腫瘍」に準じて血小板輸血を行う。

(3) 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) は、通常は血小板輸血の対象とはならない。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大量出血の予測される場合には、血小板輸血の適応となる場合があり、通常より多量の輸血を必要とすることもある。

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、ステロイド剤又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必要とすることがある。

血小板特異抗原の母児間不適合による新生児同種免疫性血小板減少症 (Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia ; NAIT) で、重篤な血小板減少をみる場合には、血小板特異抗原同型の血小板輸血を行う。このような血小板濃厚液が入手し得ない場合には、母親由来の血小板の輸血が有効である。

輸血後紫斑病 (Posttransfusion Purpura;PTP) では、血小板輸血の適応はなく、血小板特異抗原同型の血小板輸血でも無効である。なお、血漿交換療法が有効との報告がある。

(4) 血栓性血小板減少性紫斑病 (Thrombotic Thrombocytopenic Purpura;TTP) 及び溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome;HUS)

TTPとHUSでは、血小板輸血により症状の悪化をみることがあるので、原則として血小板輸血の適応とはならない。

(5) 血小板機能異常症

血小板機能異常症 (血小板無力症、抗血小板療法など)での出血症状の程度は症例によって様々であり、また、血小板同種抗体産生の可能性もあることから、重篤な出血ないし止血困難な場合にのみ血小板輸血の適応となる。

(6) その他：ヘパリン起因性血小板減少症 (Heparin induced thrombocytopenia;HIT)

HITが強く疑われる若しくは確定診断された患者において、明らかな出血症状がない場合には予防的血小板輸血は避けるべきである。

g. 固形腫瘍

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2万/ μ L未満に減少し、出血傾向を認める場合には、血小板数が1~2万/ μ L以上を維持するように血小板輸血を行う。

化学療法の中止後に、血小板数が輸血のためではなく2万/ μ 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 (骨髄移植等)

造血幹細胞移植後に骨髄機能が回復するまでの期間は、血小板数が1~2万/ μ L以上を維持するように計画的に血小板輸血を行う。

出血症状があれば血小板輸血を追加する。

※ 出血予防の基本的な適応基準

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、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の輸血が必要となる。血小板濃厚液の適応は血小板数と臨床症状を参考に決める。通常、出血予防のためには血小板数が1~2万/ μ L未満の場合が血小板輸血の適応となる。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には出血傾向の増強することがあるので、血小板数を測定し、その結果により当日の血小板濃厚液の適応を判断することが望ましい (トリガー輸血)。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ある程度予測できるので、週単位での血小板濃厚液の輸血を計画できる場合が多い。この場合は、1週間に2~3回の頻度で輸血を行う。

i. 血小板輸血不応状態 (HLA適合血小板輸血)

血小板輸血後に血小板数の増加しない状態を血小板輸血不応状態という。

血小板数の増加しない原因には、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抗体によるもので、一部に血小板特異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 適合血小板濃厚液を輸血すると、血小板数の増加をみることが多い。白血病、再生不良性貧血などで通常の血小板濃厚液を輸血し、輸血翌日の血小板数の増加がみられない場合には、輸血翌日の血小板数を測定し、増加が2回以上にわたってほとんど認められず、抗 HLA 抗体が検出される場合には、HLA 適合血小板輸血の適応となる。

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には特定の供血者に多大な負担を課すことから、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。

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 適合血小板輸血の適応はない。

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みる。

3. 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。

$$\begin{aligned} & \text{予測血小板増加数}(\mu\text{L}) \\ &= \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\text{mL}) \times 10^3} \times \frac{2}{3} \\ & \quad (2/3 \text{ は輸血された血小板が脾臓に捕捉されるための補正係数}) \\ & \quad (\text{循環血液量は } 70\text{mL/kg} \text{ とする}) \end{aligned}$$

例えば、血小板濃厚液 5 単位 (1.0×10^{11} 個以上の血小板を含有) を循環血液量 5,000mL (体重 71kg) の患者に輸血すると、直後には輸血前の血小板数より $13,500/\mu\text{L}$ 以上増加することが見込まれる。

なお、一回投与量は、原則として上記計算式によるが、実務的には通常 10 単位が使用されている。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。

4. 効果の評価

血小板輸血実施後には、輸血効果について臨床症状の改善の有無及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、血小板輸血後約 1 時間又は翌朝か 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。

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

通常の合併症などのない場合には、血小板輸血後約 1 時間の CCI は、少なくとも $7,500/\mu\text{L}$ 以上である。また、翌朝又は 24 時間後の CCI は通常 $\geq 4,500/\mu\text{L}$ である。

引き続き血小板輸血を繰り返す行方場合には、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。

5. 不適切な使用

末期患者に対しては、患者の自由意思を尊重し、単なる延命処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単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

6. 使用上の注意点

1) 使用法

血小板濃厚液を使用する場合には、血小板輸血セットを使用することが望ましい。赤血球や血漿製剤の輸血に使用した輸血セットを引き続き血小板輸血に使用すべきではない。なお、血小板濃厚液はすべ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 ($20\sim 24^\circ\text{C}$) で水平振盪しながら保存されているために、細菌混入による致死的な合併症に留意して、輸血の実施前にバッグ内の血液について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場合がある)、又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。(なお、スワーリングとは、血小板製剤を蛍光灯等にかざしながらゆっくりと攪拌したとき、品質が確保された血小板濃厚液では渦巻き状のパターンがみられる現象のこと。pH の低下や低温保存等により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) 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する場合には、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましい。

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

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。

5) 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、血小板特異抗体によるものもある。

6) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験

原則として、ABO 血液型の同型の血小板濃厚液を使用する。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 Rh 陰性の場合には、Rh 陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましく、特に妊娠可能な女性では推奨される。しかし、緊急の場合には、Rh 陽性の血小板濃厚液を使用してもよい。この場合には、高力価抗 Rh 人免疫グロブリン (RHIG) を投与することにより、抗 D 抗体の産生を予防できる場合がある。

通常の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。

7) ABO 血液型不適合輸血

ABO 血液型同型血小板濃厚液が入手困難な場合は ABO 血液型不適合の血小板濃厚液を使用する。この場合、血小板濃厚液中の抗 A、抗 B 抗体による溶血の可能性に注意する。また、患者の抗 A、抗 B 抗体価が極めて高い場合には、ABO 血液型不適合血小板輸血では十分な効果が期待できないことがある。

文献

- 1) British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force: Guidelines for the use of platelet transfusions. Br J Haematol 2003;122:10-23
- 2) Schiffer CA, et al: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1519-1538
- 3) A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice Guidelines for Blood Component Therapy. Anesthesiology 1996; 84: 732-747
- 4) Wandt H, et al: Safety and cost effectiveness of a $10 \times 10^9 / L$ trigger for prophylactic platelet transfusions compared with the traditional $20 \times 10^9 / L$ trigger : a prospective comparative trial in 105 patients with acute myeloid leukemia. Blood 1998;91:3601-3606
- 5) Rebulla P, et al: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med 1997;337:1870-1875
- 6) Heckman KD, et al: Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: $10,000 / \text{microL}$ versus $20,000 / \text{microL}$. J Clin Oncol 1997;15: 1143-1149

IV 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、出血の予防や止血の促進効果 (予防的投与と治療的投与) をもたらすことにある。

なお、新鮮凍結血漿の製法と性状については参考 17 を参照。

2. 使用指針

凝固因子の補充による治療的投与を主目的とする。自然出血時、外傷性の出血時の治療と観血的処置を行う際に適応となる。観血的処置時を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の意味はなく、あくまでもその使用は治療的投与に限定される。投与量や投与間隔は各凝固因子の必要な止血レベル、生体内の半減期や回収率などを考慮して決定し、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。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等の大量出血ではフィブリノゲン値も測定する。また、新鮮凍結血漿の予防的投与は、凝固因子欠乏による出血の恐れのある患者の観血的処置時を除き、その有効性は証明されていない（本項末尾 [注]「出血に対する輸血療法」を参照）。したがって、新鮮凍結血漿の適応は以下に示す場合に限定される。

1) 凝固因子の補充

(1) PT 及び/又は APTT が延長している場合 (①PT は (i) INR 2.0 以上, (ii) 30% 以下/②APTT は (i) 各医療機関における基準の上限の 2 倍以上, (ii) 25% 以下とする)

i. 複合型凝固障害

● 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適応となる。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つつ評価するが、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（1～1.5×循環血漿量/回）を併用する（アフェレシスに関連する事項は、参考 14 を参照）。

なお、PT が INR 2.0 以上（30% 以下）で、かつ観血的処置を行う場合を除いて新鮮凍結血漿の予防的投与の適応はない。ただし、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なると考えられていることに留意する。

● 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回復が悪い時は、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若しくは変更を検討する。

● 播種性血管内凝固（DIC）：DIC（診断基準は参考資料 1 を参照）の治療の基本は、原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリン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。この際的新鲜凍結血漿投与は、凝固因子と共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。通常、(1) に示す PT、APTT の延長のほかフィブリノゲン値が 100mg/dL 未満の場合に新鮮凍結血漿の適応となる（参考資料 1 DIC の診断基準参照）。

なお、フィブリノゲン値は 100mg/dL 程度まで低下しなければ PT や APTT が延長しないこともあるので注意する。また、特にアンチトロンビン活性が低下する場合は、新鮮凍結血漿より安全かつ効果的なアンチトロンビン濃縮血漿分画製剤の使用を常に考慮する。

● 大量輸血時：通常、大量輸血時に希釈性凝固障害による止血困難が起こることがあり、その場合新鮮凍結血漿の適応となる。しかしながら、希釈性凝固障害が認められない場合は、新鮮凍結血漿の適応はない（図 1）。外傷などの救急患者では、消費性凝固障害が併存しているかを検討し、凝固因子欠乏による出血傾向があると判断された場合に限り、新鮮凍結血漿の適応がある。新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。

ii. 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 X I 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又はこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、出血状態を示しているか、観血的処置を行う際に新鮮凍結血漿が適応となる。第 VIII 因子の欠乏症（血友病 A）は遺伝子組み換え型製剤又は濃縮製剤、第 IX 因子欠乏症（血友病 B）には遺伝子組み換え型製剤又は濃縮製剤、第 XIII 因子欠乏症には濃縮製剤、先天性無フィブリノゲン血症には濃縮フィブリノゲン製剤、第 VII 因子欠乏症には遺伝子組み換え活性第 VII 因子製剤又は濃縮プロトロンビン複合体製剤、プロトロンビン欠乏症、第 X 因子欠乏症には濃縮プロトロンビン複合体製剤、さらにフォン・ヴィレブランド病には、フォン・ヴィレブランド因子を含んでいる第 VIII 因子濃縮製剤による治療が可能であることから、いずれも新鮮凍結血漿の適応とはならない。

iii. クマリン系薬剤（ワルファリンなど）効果の緊急補正（PT が INR 2.0 以上（30% 以下））

● 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、より緊急な対応のために新鮮凍結血漿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「濃縮プロトロンビン複合体製剤」を使用することも考えられる。

(2) 低フィブリノゲン血症 (100mg/dL 未満)

我が国では濃縮フィブリノゲン製剤の供給が十分でなく、またクリオプリシビテート製剤が供給されていないことから、以下の病態へのフィブリノゲンの補充には、新鮮凍結血漿を用いる。

なお、フィブリノゲン値の低下の程度はPTやAPTTに必ずしも反映されないので注意する(前述)。

- 播種性血管内凝固 (DIC) : (前項 i 「DIC」を参照)
- L-アスパラギナーゼ投与後 : (前項 i L-アスパラギナーゼ投与関連参照)

2) 凝固阻害因子や線溶因子の補充

● プロテインC、プロテインSやプラスミンインヒビターなどの凝固・線溶阻害因子欠乏症における欠乏因子の補充を目的として投与する。プロテインCやプロテインSの欠乏症における血栓症の発症時にはヘパリンなどの抗凝固療法を併用し、必要に応じて新鮮凍結血漿により欠乏因子を補充する。安定期には経口抗凝固療法により血栓症の発生を予防する。アンチトロンビンについては濃縮製剤を利用する。また、プロテインC欠乏症における血栓症発症時には活性型プロテインC濃縮製剤による治療が可能である。プラスミンインヒビターの欠乏による出血症状に対してはトラネキサム酸などの抗線溶薬を併用し、効果が不十分な場合には新鮮凍結血漿を投与する。

3) 血漿因子の補充 (PT及びAPTTが正常な場合)

● 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : 血管内皮細胞で産生される分子量の著しく大きい (unusually large) フォン・ヴィレブランド因子マルチマー (UL-vWF) 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-vWF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。従って、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 (1~1.5 循環血漿量/回) の有用性は (1) 同インヒビターの除去、(2) 同酵素の補給、(3) UL-vWF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。一方、先天性TTPでは、この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¹⁾。

なお、腸管出血性大腸菌 O-157:H7 感染に代表される後天性溶血性尿毒症症候群 (HUS) では、その多くが前記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²⁾。

3. 投与量

生理的な止血効果を期待するための凝固因子の最少の血中活性値は、正常値の20~30%程度である(表1)。

循環血漿量を40mL/kg (70mL/kg (1-Ht/100))とし、補充された凝固因子の血中回収率は目的とする凝固因子により異なるが、100%とすれば、凝固因子の血中レベルを約20~30%上昇させるのに必要な新鮮凍結血漿量は、理論的には8~12mL/kg (40mL/kgの20~30%)である。したがって、体重50kgの患者における新鮮凍結血漿の投与量は400~600mLである。日本赤十字社から供給される白血球を除去した全血採血由来製剤 (新鮮凍結血漿-LR「日赤」)の容量は、従来製剤の約1.5倍 (200mL採血由来 (FFP-LR-1)では約120mL、400mL採血由来 (FFP-LR-2)では約240mL)であるため、200mL採血由来 (FFP-LR-1)の場合は約4~5本分に、400mL採血由来 (FFP-LR-2)では約2~3本分に相当することとなる。また、成分採血由来製剤は容量が450mLであるため、約1本分に相当する。患者の体重やHt値 (貧血時)、残存している凝固因子のレベル、補充すべき凝固因子の生体内への回収率や半減期 (表1)、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や観血的処置時の予防的投与の場合、それぞれの凝固因子の安全な治療域レベルを勘案して投与量や投与間隔を決定する。

表1 凝固因子の生体内における動態と止血レベル

因子	止血に必要な濃度 ¹⁾	生体内半減期	生体内回収率	安定性 (4℃保存)
フィブリノゲン	75～100mg/dL*	3～6日	50%	安定
プロトロンビン	40%	2～5日	40～80%	安定
第Ⅴ因子	15～25%	15～36時間	80%	不安定 ²⁾
第Ⅶ因子	5～10%	2～7時間	70～80%	安定
第Ⅷ因子	10～40%	8～12時間	60～80%	不安定 ³⁾
第Ⅸ因子	10～40%	18～24時間	40～50%	安定
第Ⅹ因子	10～20%	1.5～2日	50%	安定
第Ⅺ因子	15～30%	3～4日	90～100%	安定
第Ⅻ因子	—	—	—	安定
第Ⅼ因子	1～5%	6～10日	5～100%	安定
フォンヴィレブランド因子	25～50%	3～5時間	—	不安定

1) 観血的処置時の下限値
 2) 14日保存にて活性は50%残存
 3) 24時間保存にて活性は25%残存
 (AABB: Blood Transfusion Therapy 7th ed. 2002, p27)²⁾
 *) 一部を改訂

4. 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と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。

5. 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、新鮮凍結血漿と比較して膠質浸透圧が高く、より安全な人工膠質液あるいは等張アルブミン製剤の適応である。

2) たん白質源としての栄養補給

輸血により補充された血漿たん白質（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てしまい、患者のたん白質源とはならない。この目的のためには、中心静脈栄養法や経腸栄養法が適応である（アルブミン製剤の適正使用：5-1)「たん白質源としての栄養補給」の項を参照）。

3) 創傷治癒の促進

創傷の治癒に関与する血漿たん白質としては、急性反応期たん白質であるフィブリノゲン、第ⅩⅢ因子、フィブロネクチン、フォン・ヴィレ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

という医学的根拠はない。

4) 末期患者への投与

末期患者に対しては、患者の自由意思を尊重し、単なる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単なる時間的延命のための投与は控えるべきである。

5) その他

重症感染症の治療、DICを伴わない熱傷の治療、人工心肺使用時の出血予防、非代償性肝硬変で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。

6. 使用上の注意点

1) 使用法

新鮮凍結血漿を使用する場合には、輸血セットを使用する。使用時には30～37℃の恒温槽中で急速に融解し、速やか（3時間以内）に使用する。

なお、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。融解後にやむを得ず保存する場合には、常温ではなく2～6℃の保冷庫内に保管する。保存すると不安定な凝固因子（第Ⅴ、Ⅷ因子）は急速に失活するが、その他の凝固因子の活性は比較的長い間保たれる（表1）。

2) 感染症の伝播

新鮮凍結血漿はアルブミンなどの血漿分画製剤とは異なり、ウイルスの不活化が行われていないため、血液を介する感染症の伝播を起こす危険性がある。

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) ナトリウムの負荷

白血球を除去した全血採血由来製剤（新鮮凍結血漿-LR「日赤」）は血液保存液としてCPD

液を用いている。容量は、従来製剤の約 1.5 倍 (200mL 採血由来 (FFP-LR-1) では約 120mL, 400mL 採血由来 (FFP-LR-2) では約 240mL) であり, 200mL 採血由来の場合は約 0.45g (19mEq), 400mL 採血由来 (FFP-LR-2) では約 0.9g (38 mEq) のナトリウム (Na⁺) が負荷される。また, 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。容量は 450mL であり, 約 1.6g (69mEq) のナトリウム (Na⁺) が負荷される。

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。

5) 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。

6) ABO 血液型不適合輸血

ABO 同型の新鮮凍結血漿が入手困難な場合には, ABO 血液型不適合の新鮮凍結血漿を使用してもよい。この場合, 新鮮凍結血漿中の抗 A, 抗 B 抗体によって溶血が起こる可能性があるため, 留意が必要である。

[注] 出血に対する輸血療法

1. 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 (繊維素溶解) 能

2. 基本的な考え方

新鮮凍結血漿の使用には治療的投与と予防的投与がある。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は, 絶対的適応である。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。止血機能検査値が異常であったとしても, それが軽度であれば, たどえ観血的処置を行う場合でも新鮮凍結血漿を予防的に投与をする必要はない。観血的処置時の予防的投与の目安は血小板数が 5 万/ μ L 以下, PT が INR 2.0 以上 (30%以下), APTT が各医

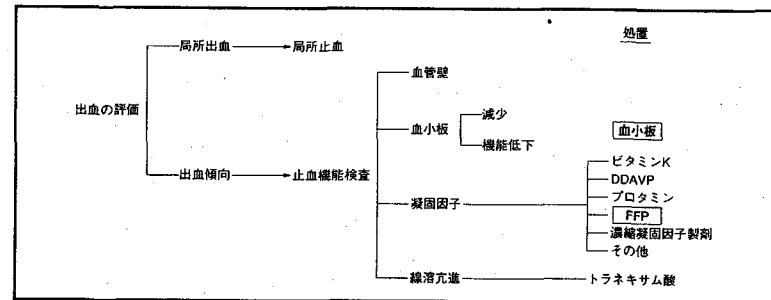
療機関が定めている基準値の上限の 2 倍以上 (25%以下), フィブリノゲンが 100mg/dL 未満になったときである。

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く, 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に対する正確な問診を行うことが必要である。

上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, 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、及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

急性の低たん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たん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）濃度又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

肝硬変などの慢性的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的病態は、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) 低たん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たん白血症が存在し、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) =

$$\text{期待上昇濃度 (g/dL)} \times \text{循環血漿量 (dL)} \times 2.5$$

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) たん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、肝臓におけるたん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。手術後の低たん白血症や悪性腫瘍に使用しても、一時的に血漿たん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たん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、構成するたん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、血清中のたん白濃度より算定する方法もある。血清アルブミン濃度、総血清たん白 (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. 総血清たん白濃度 (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、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。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 X II 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、原則として 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 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

(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

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

通常免疫グロブリンの適応と同様、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を選択

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、術中及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ク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⁾。

参考13 術中の出血コントロールについて

出血量の多少はあるにしろ、手術により出血は必ず起こる。出血量を減少させるには、外科的止血のほか、出血量を増加させる内科的要因に対処する必要がある⁴⁸⁾。

出血のコントロールには、血管の結紮やクリップによる血管閉塞、電気凝固などによる確実な外科的止血のほか、高度の凝固因子不足に対しては新鮮凍結血漿輸注、高度の血小板減少症や血小板機能異常に対しての血小板濃厚液投与など、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。

また、出血を助長するような因子を除去することも必要である。整形外科手術などでは低血圧麻酔(人為的低血圧)による血圧のコントロールが有用な場合がある。また、低体温は軽度のものであっても術中出血を増加させる危険があるので、患者の保温にも十分に努めなければならない。

不適切な輸血療法を防ぐためには、医師の輸血に関する再教育も重要である⁴⁹⁾。

参考14 アフェレシスに関連する事項について

置換液として膠質浸透圧を保つため、通常は等張アルブミン製剤等を用いるが、以下の場合に新鮮凍結血漿が用いられる場合がある。

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

保存的治療若しくは、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がINR2.0以上(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、新鮮凍結血漿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あるので、経時的観察を行い、適切な対応を行うこと。

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、新鮮凍結血漿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新鮮凍結血漿とする必要はなく、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ある。

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、新鮮凍結血漿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、新鮮凍結血漿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、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換や血漿輸注が有効な場合がある。

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

参考 15 赤血球濃厚液の製法と性状

わが国で、全血採血に使用されている血液保存液は、CPD 液 (citrate-phosphate-dextrose: クエン酸ナトリウム水和物 26.30g/L, クエン酸水和物 3.27g/L, ブドウ糖 23.20g/L, リン酸二水素ナトリウム 2.51g/L) 及び ACD-A 液 (acid-citrate-dextrose: クエン酸ナトリウム水和物 22.0g/L, クエン酸水和物 8.0g/L, ブドウ糖 22.0g/L) であり、現在、日本赤十字社から供給される赤血球製剤では、CPD 液が使用されている。

また、赤血球保存用添加液としては MAP 液 (mannitol-adenine- phosphate:D-マンニトール 14.57g/L, アデニン 0.14g/L, リン酸二水素ナトリウム二水和物 0.94g/L, クエン酸ナトリウム 1.50g/L, クエン酸 0.20g/L, ブドウ糖 7.21g/L, 塩化ナトリウム 4.97g/L) が使用されている。

MAP 加赤血球濃厚液 (MAP 加 RCC)

日本赤十字社は、これまで、MAP 加赤血球濃厚液として赤血球 M・A・P「日赤」及び照射赤血球 M・A・P「日赤」を供給してきたが、平成 19 年 1 月より、保存前に白血球を除去した 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」) を供給している。

赤血球濃厚液-LR「日赤」は、血液保存液 (CPD 液) を 28mL 又は 56mL 混合したヒト血液 200mL 又は 400mL から、当該血液バッグに組み込まれた白血球除去フィルターを用いたろ過により白血球を除去した後血漿の大部分を除去した赤血球層に、血球保存用添加液 (MAP 液) をそれぞれ約 46mL, 約 92mL 混和したもので、CPD 液を少量含有する。照射赤血球濃厚液-LR

「日赤」は、これに放射線を照射したものである。

赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」の容量は、200mL 全血由来 (RCC-LR-1) の約 140mL と 400mL 全血由来 (RCC-LR-2) の約 280mL の 2 種類がある。

製剤中の白血球数は 1 バッグ当たり 1×10^6 個以下であり、400mL 全血由来の製剤では、Ht 値は 50~55% 程度で、ヘモグロビン (Hb) 含有量は 20g/dL 程度である。

赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」の保存中の経時的な変化を示す (表 2) ^{50, 51)}。

赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」は、2~6℃で保存する。

日本赤十字社では、MAP 加赤血球濃厚液 (赤血球 M・A・P「日赤」) の製造承認取得時には有効期間を 42 日間としていたが、エルシニア菌混入の可能性があるため、現在は有効期間を 21 日間としている。

表2 赤血球濃厚液-LR「日赤」及び照射赤血球濃厚液-LR「日赤」の経時的変化

赤血球濃厚液-LR「日赤」(RCC-LR-2,400mL採血由来) (n=8)					
項目	1日目	7日目	14日目	21日目	28日目
容量 (mL)	278.9 ± 14.3				
白血球数	すべて適合				
上清ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	12.8 ± 3.5	25.6 ± 5.4	28.9 ± 6.3	42.7 ± 9.2	55.9 ± 14.1
ATP濃度 (μmol/gHb)	5.5 ± 0.9	7.3 ± 0.9	6.5 ± 0.9	6.0 ± 1.1	5.3 ± 1.2
2,3-DPG濃度 (μmol/gHb)	14.5 ± 0.9	12.2 ± 1.8	3.5 ± 1.5	0.3 ± 0.4	0.0 ± 0.0
上清ナトリウム濃度 (mEq/L)	124.9 ± 1.7	114.3 ± 1.5	109.8 ± 1.0	106.5 ± 2.4	102.4 ± 3.2
上清カリウム濃度 (mEq/L)	1.2 ± 0.1	1.9 ± 0.2	3.0 ± 0.2	3.8 ± 0.2	4.5 ± 0.2
上清カルシウム濃度 (mEq/L)	0.2 ± 0.1	2.5 ± 0.3	3.9 ± 0.4	4.9 ± 0.4	5.7 ± 0.4
pH	7.23 ± 0.03	7.08 ± 0.02	6.87 ± 0.02	6.71 ± 0.03	6.63 ± 0.03
赤血球数 (×10 ¹¹ /dL)	602 ± 32	603 ± 35	602 ± 36	603 ± 36	602 ± 38
ヘマトクリット (%)	54.2 ± 1.9	53.2 ± 1.8	53.1 ± 1.9	53.2 ± 2.2	52.8 ± 2.3
平均赤血球容積 (fL)	90.2 ± 4.2	88.3 ± 4.1	88.3 ± 4.1	88.4 ± 4.3	87.8 ± 4.3
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	18.9 ± 0.8	19.0 ± 0.7	18.9 ± 0.8	18.8 ± 0.7	18.8 ± 0.8
10%溶液 (NaCl)	0.517 ± 0.018	0.495 ± 0.015	0.499 ± 0.017	0.500 ± 0.020	0.501 ± 0.023
50%溶液 (NaCl)	0.473 ± 0.018	0.452 ± 0.019	0.452 ± 0.019	0.449 ± 0.021	0.448 ± 0.021
80%溶液 (NaCl)	0.422 ± 0.025	0.386 ± 0.021	0.380 ± 0.022	0.372 ± 0.024	0.372 ± 0.025

照射赤血球濃厚液-LR「日赤」 ¹⁾ (RCC-LR-2,400mL採血由来) (n=8)					
項目	1日目	7日目	14日目	21日目	28日目
容量 (mL)	274.8 ± 18.3				
白血球数	すべて適合				
上清ヘモグロビン濃度 (mg/dL)	12.6 ± 4.3	24.8 ± 7.1	35.0 ± 8.5	49.3 ± 15.6	68.8 ± 24.8
ATP濃度 (μmol/gHb)	6.3 ± 0.7	6.4 ± 0.8	6.4 ± 0.6	5.9 ± 0.6	5.0 ± 0.9
2,3-DPG濃度 (μmol/gHb)	14.0 ± 1.4	9.7 ± 2.6	2.8 ± 2.0	0.6 ± 0.9	0.1 ± 0.3
上清ナトリウム濃度 (mEq/L)	123.4 ± 1.6	100.1 ± 3.3	92.4 ± 3.8	89.3 ± 3.2	85.8 ± 3.2
上清カリウム濃度 (mEq/L)	1.7 ± 0.3	3.6 ± 4.8	4.9 ± 4.8	5.6 ± 4.6	6.0 ± 4.8
上清カルシウム濃度 (mEq/L)	0.2 ± 0.1	4.6 ± 0.7	6.2 ± 0.8	7.1 ± 0.8	7.6 ± 0.8
pH	7.20 ± 0.02	7.06 ± 0.02	6.84 ± 0.02	6.70 ± 0.02	6.64 ± 0.02
赤血球数 (×10 ¹¹ /dL)	615 ± 25	620 ± 29	621 ± 27	617 ± 26	621 ± 24
ヘマトクリット (%)	54.3 ± 1.6	52.2 ± 1.6	51.5 ± 1.7	51.2 ± 1.9	51.1 ± 1.8
平均赤血球容積 (fL)	88.3 ± 2.4	84.2 ± 2.3	83.0 ± 2.4	82.9 ± 2.1	82.4 ± 2.2
ヘモグロビン濃度 (g/dL)	19.1 ± 0.7	19.1 ± 0.7	19.0 ± 0.7	19.1 ± 0.7	19.0 ± 0.7
10%溶液 (NaCl)	0.521 ± 0.017	0.484 ± 0.016	0.475 ± 0.018	0.472 ± 0.019	0.473 ± 0.023
50%溶液 (NaCl)	0.477 ± 0.018	0.429 ± 0.020	0.415 ± 0.019	0.410 ± 0.019	0.409 ± 0.021
80%溶液 (NaCl)	0.425 ± 0.030	0.353 ± 0.045	0.349 ± 0.016	0.345 ± 0.022	0.345 ± 0.030

1) 1日目(採血当日)に50g以上300g以下の採料額を標榜

(日本赤十字社社内資料より)

参考16 血小板濃厚液の製法と性状

血小板濃厚液の調製法には、採血した全血を常温に保存し製剤化する方法と、単一供血者から成分採血装置を使用して調製する方法があるが、日本赤十字社から供給される血小板濃厚液では、全血採血由来の保存前白血球除去の導入により、白血球とともに血小板も除去されることから(製造工程において使用する白血球除去フィルターに吸着される)、現在は、全血採血からは製造しておらず、後者の成分採血による方法のみが行われている。

血小板製剤では、血小板数を単位数で表す。1単位は0.2×10¹¹個以上である。

血小板濃厚液の製剤規格、実単位数と含有血小板数との関係を表3に示す。

HLA適合血小板濃厚液には、10、15、20単位の各製剤がある。

これらの血小板濃厚液の中には少量の赤血球が含まれる可能性がある。なお、平成16年10月より、保存前白血球除去技術が適用され、製剤中の白血球数は1バッグ当たり1×10⁶個以下となっている。

調製された血小板濃厚液は、輸血するまで室温(20~24℃)で水平振盪しながら保存する。

有効期間は採血後4日間である。

表3 血小板製剤の単位換算と含有血小板数

製剤規格	実単位数	含有血小板数(×10 ¹¹)
1単位(約20mL)	1	0.2 ≤
	2	0.4 ≤
5単位(約100mL)	5	1.0 ≤ < 1.2
	6	1.2 ≤ < 1.4
	7	1.4 ≤ < 1.6
	8	1.6 ≤ < 1.8
	9	1.8 ≤ < 2.0
10単位(約200mL)	10	2.0 ≤ < 2.2
	11	2.2 ≤ < 2.4
	12	2.4 ≤ < 2.6
	13	2.6 ≤ < 2.8
	14	2.8 ≤ < 3.0
15単位(約250mL)	15	3.0 ≤ < 3.2
	16	3.2 ≤ < 3.4
	17	3.4 ≤ < 3.6
	18	3.6 ≤ < 3.8
	19	3.8 ≤ < 4.0
20単位(約250mL)	20	4.0 ≤ < 4.2
	4.0 × 10 ¹¹ ≤	21 ≤
		4.2 ≤

現在、日本赤十字社から供給される血小板製剤は全て成分採血由来である。

参考17 新鮮凍結血漿 (FFP) の製法と性状

全血採血由来の新鮮凍結血漿(新鮮凍結血漿-LR「日赤」)は、血液保存液(CPD液)を28mL

又は56mL混合したヒト血液200mL又は400mLから当該血液バッグに組み込まれた白血球除去フィルターを用いたろ過により白血球の大部分を除去し、採血後8時間以内に分離した新鮮な血漿を-20℃以下に置き、凍結したもので、容量は約120mL (FFP-LR-1)及び約240mL (FFP-LR-2)である。

成分採血由来の新鮮凍結血漿(新鮮凍結血漿「日赤」)は、血液保存液(ACD-A液)を混合し、血液成分採血により白血球の大部分を除去して採取した新鮮な血漿を採血後6時間以内に-20℃以下に置き、凍結したもので、容量は約450mL (FFP-5)である。

製剤中の白血球数は、1バッグ当たり 1×10^6 個以下である。

新鮮凍結血漿は、-20℃以下で凍結保存する。有効期間は採血後1年間である。

新鮮凍結血漿-LR「日赤」の経時的変を表4に示す。含有成分は血液保存液により希釈されて、単位容積当たりの濃度は正常血漿と比較して、およそ10~15%低下している。

また、血漿中の凝固因子活性の個人差は大きいですが、新鮮凍結血漿中でもほぼ同様な凝固因子活性が含まれている。ただし、不安定な因子である凝固第V、VIII因子活性はわずかながら低下する。一方、ナトリウム濃度は血液保存液中のクエン酸ナトリウム水和物及びリン酸二水素ナトリウムの添加により増量している。なお、正常血漿1mL中に含まれる凝固因子活性を1単位(100%)という。また、日本赤十字社が供給する輸血用血液製剤は、採血時における問診等の検診、採血血液に対する感染症関連の検査等の安全対策を講じており、さらに新鮮凍結血漿では6ヵ月間の貯留保管^{注1)}を行っているが、感染性の病原体に対する不活化処理はなされておらず、人の血液を原料としていることに由来する感染症伝播等のリスクを完全には排除できないため、疾病の治療上の必要性を十分に検討の上、必要最小限の使用にとどめる必要がある。

注1) 貯留保管(Quarantine)とは、一定の期間隔離保管する方法である。

採血時の問診や献血血液に対する核酸増幅検査(NAT)を含めた感染症関連検査等でも、感染リスクの排除には限界がある。

貯留保管期間中に、遡及調査の結果及び献血後情報等により感染リスクの高い血液があることが判明した場合、その輸血用血液(ここでは新鮮凍結血漿)及び血漿分画製剤用原料血漿を確保(抜き取って除外)することにより、より安全性の確認された血液製剤を医療機関へ供給する安全対策である。

新鮮凍結血漿の有効期間は1年間であるが、日本赤十字社では、6ヵ月間の貯留保管をした後に医療機関へ供給している。

表4 新鮮凍結血漿-LR「日赤」の経時的変化

項目	新鮮凍結血漿-LR「日赤」(FFP-LR-2, 400mL採血由来, n=7)							
	1日目	1ヶ月目	3ヶ月目	6ヶ月目	9ヶ月目	12ヶ月目	13ヶ月目	
容量(mL)	229 ± 14 ^{a)}	-	-	-	-	-	-	-
白血球数	すべて適合 ^{b)}	-	-	-	-	-	-	-
凝固第II因子(%)	100 ^{a)}	87.4 ± 1.8	97.0 ± 1.5	95.0 ± 2.5	87.0 ± 2.1	82.6 ± 6.7	81.9 ± 2.3	
凝固第V因子(%)	100 ^{a)}	96.0 ± 3.6	95.0 ± 6.0	92.8 ± 2.6	89.7 ± 3.2	89.6 ± 2.9	89.4 ± 2.6	
凝固第VIII因子(%)	100 ^{a)}	95.6 ± 3.8	95.3 ± 4.0	82.3 ± 7.0	82.1 ± 5.9	80.8 ± 6.2	75.0 ± 8.3	
プロトロンゲン時間(秒)	9.2 ± 0.3 ^{a)}	9.2 ± 0.4	9.4 ± 0.3	9.4 ± 0.3	9.3 ± 0.2	9.3 ± 0.2	9.5 ± 0.4	
活性化部分トロンボプラスチン時間(秒)	40.3 ± 4.2 ^{a)}	40.3 ± 4.5	41.7 ± 3.4	38.9 ± 4.2	44.2 ± 6.2	42.6 ± 3.4	42.2 ± 2.7	
上清ヘモグロビン濃度(mg/dL)	5.0 ± 0.9 ^{a)}	-	-	-	-	7.6 ± 3.0	11.4 ± 6.7	
上清フィブリン濃度(mEq/L)	167.4 ± 2.1 ^{a)}	-	-	-	-	165.5 ± 3.0	169.5 ± 4.9	
上清カルシウム濃度(mEq/L)	3.3 ± 0.2 ^{a)}	-	-	-	-	4.2 ± 0.1	4.2 ± 0.1	
上清カルシウム量(mEq)	0.8 ± 0.1 ^{a)}	-	-	-	-	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	
pH	7.34 ± 0.03 ^{a)}	-	-	-	-	7.39 ± 0.03	7.37 ± 0.02	

平均±標準偏差
1) n = 45, 2) 1日目(採血当日)の活性を100%とした。3) n = 42, 4) n = 12

(日本赤十字社社内資料より)

参考 18 アルブミンの製法と性状

1) 製法・製剤

アルブミン製剤は、多人数分の血漿をプールして、冷エタノール法により分画されたたん白成分である。含有たん白質の96%以上がアルブミンである製剤を人血清アルブミンといい、等張（正常血漿と膠質浸透圧が等しい）の5%溶液と高張の20、25%溶液とがある。また、等張製剤にはアルブミン濃度が4.4w/v%以上で含有総たん白質の80%以上がアルブミン（一部のグロブリンを含む）である加熱人血漿たん白製剤もある。これらの製剤はいずれも60°C10時間以上の液状加熱処理がなされており、エンベロープをもつ肝炎ウイルス（HBV、HCVなど）やヒト免疫不全ウイルス（HIV）などの既知のウイルス性疾患の伝播の危険はほとんどない。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）、E型肝炎ウイルス（HEV）などやプリオン等の感染の可能性については今後も注視していく必要がある。

2) 性状・代謝

アルブミンは585個のアミノ酸からなる分子量約66,500ダルトンのたん白質である。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おり、アルブミン1gは約20mLの水分を保持する。アルブミンの生体内貯蔵量は成人男性では約300g（4.6g/kg体重）であり、全体の約40%は血管内に、残りの60%は血管外に分布し、相互に交換しながら平衡状態を保っている。生成は主に肝（0.2g/kg/日）で行われる。この生成はエネルギー摂取量、血中アミノ酸量、ホルモンなどにより調節され、これに血管外アルブミン量、血漿膠質浸透圧などが関与する。アルブミンの生成は血管外アルブミン量の低下で亢進し、増加で抑制され、また膠質浸透圧の上昇で生成は抑制される。その分解は筋肉、皮膚、肝、腎などで行われ、1日の分解率は生体内貯蔵量のほぼ4%である。また生体内でのアルブミンの半減期は約17日である。

文献

- 1) Vamvakas EC: Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of Cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis, *Transfusion. Med. Rev* 2005;19(3):181-199
- 2) Stover EP, et al: Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists

despite national consensus guidelines. *Anesthesiology* 1998;88:327-333

- 3) Hessel EA, et al: Platelet kinetics during deep hypothermia. *Journal of Surgical Research* 1980;28:23-34
- 4) Valeri CR, et al: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Annals of Surgery* 1987;205:175-181
- 5) Michelson AD, et al: Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thrombosis and haemostasis* 1994;71:633-640
- 6) Boldt J, et al: Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Annals of Thorac Surg* 1996;62:130-135
- 7) Nuttall GA, et al: Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for nonerythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2001;94:773-781
- 8) Karski JM, et al: Etiology of preoperative anemia in patients undergoing scheduled cardiac surgery. *Can J Anesth* 1999;46:979-982
- 9) Williams GD, et al: Factors associated with blood loss and blood product transfusions: A multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999;89:57-64
- 10) Shore-Lesserson, et al: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999;88:312-319
- 11) Dougenis D, et al: Blood use in lung resection for carcinoma: perioperative elective anaemia does not compromise the early outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:372-377
- 12) Motoyama S, et al: Use of autologous instead of allogeneic blood transfusion during esophagectomy prolongs disease-free survival among patients with recurrent esophageal cancer. *J Surg Oncol* 2004;15:26-31
- 13) Kinoshita Y, et al: Usefulness of autologous blood transfusion for avoiding allogenic transfusion and infectious complications after esophageal cancer resection. *Surgery* 2000;127:185-192
- 14) Takemura M, et al: Immunologic effects of allogeneic versus autologous blood transfusion in patients undergoing radical oesophagectomy. *Eur Surg Res* 2003;35:115-122
- 15) Dresner SM, et al: Prognostic significance of peri-operative blood transfusion following radical resection for oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:492-497
- 16) Schmied H, et al: The effects of red-cell scavenging, hemodilution, and active warming on allogenic blood requirements in patients undergoing hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1998;86:387-391
- 17) McSwiney MM, et al: Blood transfusion in total hip arthroplasty: guidelines to eliminate

- overtransfusion. *Can J Anaesth* 1993;40: 3:222-226
- 18) Olfsgger D, et al: Acute normovolemic haemodilution decreases postoperative allogenic blood transfusion after total knee replacement. *Br J Anaesth* 1997;7:79:317-321
 - 19) Thomas D, et al: Autologous blood transfusion in total knee replacement surgery. *Br J Anaesth* 2001;86:669-673
 - 20) Neilipovitz DT, et al: A Randomized trial of tranexamic acid to reduce blood transfusion for scoliosis surgery. *Anesth Analg* 2001;93:82-87
 - 21) Shmied H, et al: Mild hypothermia increases blood loss and transfusion requirements during total hip arthroplasty. *Lancet* 1996;347:289-292
 - 22) Monk TG, et al: Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. *Anesth Analg* 1997;85:953-958
 - 23) Bryson GL, et al: Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta-analysis. *Anesth Analg* 1998;86:9-15
 - 24) Hogue CW Jr, et al: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-931
 - 25) Linko K, et al: Electrolyte and acid-base disturbances caused by blood transfusion. *Acta Anaesthesiologica Scand* 1986;30:139-144
 - 26) Brown KA, et al: Hyperkalemia during rapid blood transfusion and hypovolaemic cardiac arrest in children. *Can J Anaesth* 1990;73:747-754
 - 27) Jameson LC, et al: Hyperkalemic death during use of a high-capacity fluid warmer for massive transfusion. *Anesthesiology* 1990;73:1050-1052
 - 28) Rock G, et al: Effect of citrate anticoagulations on factor VIII levels in plasma. *Transfusion* 1988;28:248-252
 - 29) Murray DJ, et al: Coagulation changes during packed red cell replacement of major blood loss. *Anesthesiology* 1988;839-845
 - 30) Consensus Conference: Fresh frozen plasma. Indications and risks. *JAMA* 1985;253:551-553
 - 31) Harke H, et al: Haemostatic disorders in massive transfusion. *Bibl Haematol* 1980;46:179-188
 - 32) Ferrara A, et al: Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring multiple transfusion. *Am J Surg* 1990;160:15-18
 - 33) Sunder-Plessman L, et al: Acute normovolemic hemodilution: change in tissue oxygen supply and hemoglobin-oxygen affinity. *Bibl Haematol* 1975;41:44-53
 - 34) Shah DM, et al: Failure of red blood cell transfusion to increase oxygen transport or mixed venous PO₂ in injured patients. *J Trauma* 1982;22:741-746
 - 35) Rosberg B, et al: Hemodynamics following normovolemic hemodilution in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scand* 1981;25:402-406
 - 36) Vara-Thorbeck R, et al: Hemodynamic response of elderly patients undergoing major surgery under moderate normovolemic hemodilution. *Eur Surg Res* 1985;17:372-376
 - 37) Messmer K: Hemodilution. *Surg Clin North Am* 1975;55:659-678
 - 38) Shibutani K, et al: Critical levels of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983;11:640-643
 - 39) Carson JL, et al: Severity of anaemia and operative mortality and morbidity. *Lancet* 1988;1:727-729
 - 40) Hogue CW Jr, et al: Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998;38:924-931.
 - 41) Rao SV, et al: Relationship of blood transfusion and clinical outcome in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004;292:1555-1562
 - 42) Wu WC, et al: Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-1236
 - 43) Stehling L, et al: The red blood cell transfusion trigger. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:429-434
 - 44) Spence RK: Emerging trends in surgical blood transfusion. *Semin Hematol* 1997;34:48-53
 - 45) Task force on blood component therapy: Practice guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologists task force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-747
 - 46) College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, crypprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994;271:777-781
 - 47) Simon A, et al: Practice parameter for the use of red blood cell transfusions. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:130-138
 - 48) American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732-747
 - 49) Nuttall GA, et al: Current transfusion practices of members of the American Society of Anesthesiologists: A survey. *Anesthesiology* 2003;99:1433-1443
 - 50) 柴雅之, 他: MAP 加濃厚赤血球の製造と長期保存試験. *日輸血会誌* 1991; 37: 404-410
 - 51) 笹川滋, 他: 長期保存 MAP 加濃厚赤血球の有効性について-Survival study- *日輸血会誌* 1991; 37: 411-413

I 基礎疾患	得点	M 判定(注2)
あり	1	1) 7点以上 DIC
なし	0	6点 DICの疑い(注3)
II 臨床症状		5点以下 DICの可能性少ない
1) 出血症状(注1)		2) 白血球その他注1に該当する疾患
あり	1	4点以上 DIC
なし	0	3点 DICの疑い(注3)
2) 臓器症状		2点以下 DICの可能性少ない
あり	1	V 診断のための補助的検査成績、所見
なし	0	1) 可溶性フィブリンモノマー陽性
III 検査成績		2) D-Dダイマーの高値
1) 血清FDP値(μg/mL)		3) トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体の高値
40 ≦	3	4) プラスミン・α ₂ プラスミンインヒビター複合体の高値
20 ≦ < 40	2	5) 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現。とくに数日以内の血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現。
10 ≦ < 20	1	6) 抗凝固療法による改善。
10 >	0	VI 注1: 白血病および腎臓疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髄巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はM-2)に従う。
2) 血小板数(×10 ⁹ /μL)(注1)		注2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。
50 ≧	3	a. 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉変換傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、M-1)の判定基準に従う。
80 ≧ > 50	2	b. 急性肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。
120 ≧ > 80	1	注3: DICの疑われる患者でV、診断のための補助的検査成績、所見のうち2項目以上満たせばDICと判定する。
120 <	0	VII 除外規定
3) 血清フィブリノゲン濃度(mg/dL)		1) 本診断基準は新生児、産科領域のDIC診断には適用しない。
100 ≧	2	2) 本診断基準は急性肝炎のDICの診断には適用しない。
150 ≧ > 100	1	
150 <	0	
4) プロトロンビン時間		
時間比(正常対照値で割った値)		
1.67 ≧	2	
1.25 ≧ < 1.67	1	
1.25 >	0	

厚生省血液凝固異常症調査研究班報告 (昭和62年度)

輸血実施手順書

日本輸血学会
2001年3月作成

① 輸血同意書の取得

主治医は輸血の必要性、リスク等について患者(または家族)に説明し、一連の輸血を行う毎に、必ず輸血同意書を得る。

② 血液製の検査と記録

輸血を実施するまでに患者の血液型(ABO型、Rh(D)型)を検査する。採体には患者姓名、採血日、所属科等を記入する。検査結果を患者に知らせるとともに、カルテに血液型検査報告書を貼付する。

③ 輸血指示の確認

- ・主治医は複写式の輸血申し込み依頼(血液製剤調剤依頼書)を確認し、血液型、患者姓名、IC番号、血液製剤の種類・量、使用日時等を記入)と交差適合試験用の患者血液(血液製剤使用とは別に採血したものを)を輸血部門へ提出し、また当該患者の処置指示書に上記輸血の内容を記載する。
- ・輸血実施者は輸血前に輸血申し込み依頼と処置指示書を確認する。

④ 血液バッグの確認(患者毎に実施)

次の3つの事項を医師従事者2人で、声を出して照合し、所定欄にサインする。

- ①血液製について、血液バッグと交差適合試験適合票(以下適合票)並びにカルテの三者で照合する。さらに、血液バッグと適合票の患者姓名・製造番号が一致し、有効期限内であることを確認する。
- ②放射線照射が主治医の指示通り行われているか確認する。
- ③血液バッグの包装に破損、変色、漏れ等の異常が無いか確認する。

⑤ 患者の確認

- ・患者に姓名と血液型を聞く。
- ・患者リストバンドの姓名と血液型が血液バッグの血液型及び適合票の姓名、血液型と一致していることを確認する。

- 注1: 患者自身から姓名・血液型を告げよう。
注2: リストバンド未装着者はベッドサイドでカルテを用いて、医師従事者2人で患者確認を行う。
注3: 意識のない患者は、ベッドサイドでカルテを用いて、医師従事者2人で患者確認を行う。



⑥ 適合票にサイン

患者と血液バッグの照合後、ベッドサイドで適合票のサイン欄にサインして輸血を開始する。

⑦ 輸血患者の観察

輸血開始後5分間、患者の状態を観察する。15分後と終了時にも観察し、輸血副作用の有無・内容を記録する。

⑧ 使用血液の記録

カルテに血液バッグの製造番号(4桁ラベル)を記録する。

輸血の検査と血液の出発手順

- ①血液型検査 (ABO型のおモチ・ウラ検査とRho(D)型検査)の判定とその記録・報告に際しては、2人の検査者で照合する
- ②輸血申し込み伝票に従って、患者の交差適合試験用血液(血液型検査用とは別に採血したもの)を用いて、ABO型の再検査と交差適合試験を実施し、交差適合試験適合票(以下適合票)を作成する
- ③輸血申し込み伝票の患者姓名・血液型 (ABO型、Rho(D)型) 及び血液バッグの血液型を照合し、血液バッグに適合票をくくり付ける。この時、コンピュータ又は台帳に記録されている当該患者の血液型と血液バッグの血液型を照合する
- ④血液バッグの包装に破損、変色、凝集塊等の異常が無いが確認する
- ⑤放射線照射済みの血液バッグには照射済みを表示する
- ⑥輸血申し込み伝票と血液バッグ及び適合票を用いて、払い出し者と受領者が照合し、両者が所定欄にサインする

緊急時の輸血

出血性ショックなどで、患者のABO型検査を行う時間的余裕がない場合

- ①患者・家族にABO型不適合による溶血の危険性の少ないO型赤血球MAPを輸血すること。血液製剤はアルブミン(等張)を使用することを説明し、同意を得ておく
- ②輸血前に患者から事後検査用に採血する
- ③放射線照射済みO型赤血球MAPを交差適合試験を省略して輸血する
- ④血液型 (ABO型、Rho(D)型) が判明した時点で、交差適合試験適合の照射済み同型血の輸血に切り替える。

ABO型不適合輸血時の処置方法

表に示すような赤血球輸血のメジャー・ミスマッチの場合で、不適合輸血の症状が現れた場合には、下記のような処置が必要である

患者のABO型	輸血した血液バッグのABO型
O型	A型またはB型またはAB型
A型	B型またはAB型
B型	A型またはAB型

- ①直ちに輸血を中止する。
- ②留置針はそのまま残し、接続部で新しい輸液セットに交換して、乳剤リンゲル液を急速に輸液し、血圧維持と利尿につとめる。(通常は2~3ℓ)
- ③バイタルサイン(血圧、脈拍、呼吸数)を15分毎にチェックし記録する。血圧低下が見られた時はドパミン(3~5µg/kg/min)を投与する
- ④利尿し、時間尿を測定する。乏尿(時間尿が50ml以下)の場合、利尿剤(ラシックス等)を1アンブル静注する
輸液療法、利尿剤投与に反応せず、無尿あるいは乏尿となった場合は直ちに集中治療や腎臓病の専門医による血液透析などの治療が必要である
- ⑤FDP、フィブリノゲン、プロトロンビン時間、血小板数などを検査して、DICの合併に注意する。
- ⑥患者から採血し、溶血の程度を調べ、ABO型おモチ・ウラ検査を再検する。輸血した血液バッグのABO型を確認する。

(参考)

「血液製剤の使用指針」、「血小板製剤の使用基準」及び「輸血療法の実施に関する指針」の改定のための作成委員(平成17年9月当時)

○ 薬事・食品衛生審議会血液事業部会適正使用調査会

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教授
川口 毅	かわぐち たけし	昭和大学医学部(公衆衛生学)教授
河野 文夫	かわの ふみお	独立行政法人国立病院機構熊本医療センター臨床研究部長
木村 厚	きむら あつし	(社)全日本病院協会常任理事((医)一成会理事長)
清水 勝	しみず まさる	杏林大学医学部臨床検査医学講座 客員教授
白幡 聡	しらはた あきら	産業医科大学小児科学教室教授
鈴木 洋通	すずき ひろみち	埼玉医科大学腎臓内科教授
◎高橋 孝喜	たかはし こうき	東京大学医学部附属病院輸血部教授・日本輸血学会総務幹事
高松 純樹	たかまつ じゅんき	名古屋大学医学部附属病院血液部教授
田島 知行	たじま ともゆき	(社)日本医師会常任理事
花岡 一雄	はなおか かずお	JR東京総合病院長
堀内 龍也	ほりうち りゅうや	群馬大学大学院医学系研究科薬効動態制御学教授・附属病院薬剤部長
三谷 絹子	みたに きぬこ	獨協医科大学血液内科教授
森下 靖雄	もりした やすお	群馬大学理事・医学部附属病院長
門田 守人	もんでん もりと	大阪大学大学院医学系研究科教授(病態制御外科)

◎は座長 (計15名、氏名五十音順)

○ 専門委員

氏名	ふりがな	現職
上田 恭典	うえだ やすのり	(財)倉敷中央病院血液内科
高本 滋	たかもと しげる	愛知医科大学輸血部教授
月本 一郎	つきもと いちろう	東邦大学医学部第1小児科教授
半田 誠	はんた まこと	慶應義塾大学医学部助教授 輸血センター室長
比留間 潔	ひるま きよし	東京都立駒込病院輸血科医長
前川 平	まえかわ たいら	京都大学医学部附属病院輸血部教授
山本 保博	やまもと やすひろ	日本医科大学救急医学教授

(計7名、氏名五十音順)

「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正時（平成24年3月）の委員

○ 薬事・食品衛生審議会血液事業部会適正使用調査会

氏名	ふりがな	現職
稲田 英一	いなだ えいち	順天堂大学医学部教授
稲波 弘彦	いななみ ひろひこ	岩井整形外科内科病院理事長・院長
薄井 紀子	うすい のりこ	東京慈恵会医科大学附属第三病院腫瘍・血液内科 診療部長
大戸 斉	おおと ひとし	福島県立医科大学輸血・移植免疫部教授
兼松 隆之	かねまつ たかし	長崎市病院局 病院事業管理者
小山 信彌	こやま のぶや	東邦大学医学部外科講座心臓血管外科教授
鈴木 邦彦	すずき くにひこ	社団法人日本医師会常任理事
鈴木 洋史	すずき ひろし	東京大学医学部附属病院教授・薬剤部長
◎高橋 孝喜	たかはし こうき	東京大学医学部附属病院輸血部教授・輸血部長
田中 純子	たなか じゅんこ	広島大学大学院疫学疾病制御学講座・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教授
種本 和雄	たねもと かずお	川崎医科大学胸部心臓血管外科教授
牧野 茂義	まきの しげよし	国家公務員共済組合連合会虎の門病院輸血部長
益子 邦洋	ましこ くにひろ	日本医科大学千葉北総病院救命救急センター長・教授
三谷 絹子	みたに きぬこ	獨協医科大学血液内科教授

◎は座長（計15名、氏名五十音順）

参考 「血液製剤の使用指針」（新旧対照表）

[要約]赤血球濃厚液の適正使用

項目	新	旧
使用上の注意点	<ol style="list-style-type: none"> 1) 使用法 2) 感染症の伝播 3) 鉄の過剰負荷 4) 輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) の予防対策 5) 高カリウム血症 6) 溶血性副作用 7) 非溶血性副作用 8) ABO血液型・Rh型と交差適合試験 9) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球濃厚液 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 感染症の伝播 2) 鉄の過剰負荷 3) 輸血後移植片対宿主病 (GVHD) の予防対策 4) 白血球除去フィルターの使用 5) 溶血性副作用

[要約]血小板濃厚液の適正使用

項目	新	旧
使用上の注意点	<ol style="list-style-type: none"> 1) 使用法 2) 感染症の伝播 3) 輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) の予防対策 4) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液 5) HLA適合血小板濃厚液 6) ABO血液型・Rh型と交差適合試験 7) ABO血液型不適合輸血 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 感染症の伝播 2) 一般的使用方法 3) 白血球除去フィルター 4) 放射線照射 5) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液 6) HLA適合血小板濃厚液 7) ABO血液型・Rh型と交差適合試験 8) ABO血液型不適合輸血
使用指針 5) 播種性血管内凝固 (DIC)	※出血傾向のない慢性DICについては、血小板輸血の適応はない。	※慢性DICについては、血小板輸血の適応はない。
使用指針 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)	HITが強く疑われる若しくは確定診断された患者において、明らかな出血症状がない場合には予防的血小板輸血は避けるべきである。	血小板輸血は禁忌である。

[要約]新鮮凍結血漿の適正使用

項目	新	旧
使用上の注意点	<ol style="list-style-type: none"> 1) 使用法 2) 感染症の伝播 3) クエン酸中毒 (低カルシウム血症) 4) ナトリウムの負荷 5) 非溶血性副作用 6) ABO血液型不適合輸血 	<ol style="list-style-type: none"> 1) 融解法 2) 感染症の伝播 3) クエン酸中毒 (低カルシウム血症) 4) ナトリウムの負荷 5) アレルギー反応 6) 輸血セットの使用

I 血液製剤の使用の在り方

項目	新	旧
3. 製剤ごとの使用指針の考え方 4) アルブミン製剤の投与について アルブミン製剤の自給推進	過去の最大使用量の384万L (1985年) から146万L (2010年) へと約62%急減したものの、	過去の最大使用量の384万L (1985年) から157万L (2007年) へと約59%急減したものの、

II 赤血球濃厚液の適正使用

項目	新	旧
2. 使用指針 3) 周術期の輸血 (2) 術中投与	<p>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たん白)の併用が必要となることは少ない。</p> <p>[※]通常は20mL/kgとなっているが、急速・多量出血は救命のためにさらに注入量を増加することが必要な場合もある。この場合、注入された人工膠質液の一部は体外に流出していることも勘案すると、20mL/kgを超えた注入量も可能である。</p>	<p>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たん白)の併用が必要となることは少ない。</p> <p>[※]通常は20mL/kgとなっているが、急速・多量出血は救命のためにさらに注入量を増加することが必要な場合もある。この場合、注入された人工膠質液の一部は体外に流出していることも勘案すると、20mL/kgを超えた注入量も可能である。</p>
6. 使用上の注意点	<p>[新設]</p> <p>1) 使用法 赤血球濃厚液を使用する場合には、輸血セットを使用する。なお、日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液はすべ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。</p> <p>2) 感染症の伝播 細菌混入による致死的な合併症に留意し、輸血の実施前にバッグ内の血液について色調の変化、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(<i>Yersinia enterocolitica</i>)、セラチア菌などの細菌感染に留意してバッグ内と</p>	<p>1) 感染症の伝播 輸血の実施前に外観検査としてバッグ内の血液について色調の変化、溶血や凝血塊の有無、またはバッグの破損や開封による閉鎖系の破綻等の異常がないことを肉眼で確認する。特にエルシニア菌(<i>Yersinia enterocolitica</i>)感染に留意してバッグ内とセグメント内の血液色調の差にも留意する。</p>

項目	新	旧
	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	2) 鉄の過剰負荷
	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)した赤血球製剤を使用する ⁴⁾ 。平成10年に日本赤十字社より放射線照射血液製剤が供給されるようになり、平成12年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後移植片対宿主病の確定症例の報告はない。なお、採血後14日保存した赤血球濃厚液の輸血によっても輸血後移植片対宿主病の発症例が報告されていることから、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、現在ではすべ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。	3) 輸血後移植片対宿主病(GVHD)の予防対策 平成10年に日本赤十字社より放射線照射血液製剤が供給されるようになり、平成12年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後移植片対宿主病の確定症例の報告はない。報告されていることから、採血後の期間にかかわらず、放射線を照射(15～50Gy)した血液を使用すべきであり ⁴⁾ 、血小板濃厚液を併用する場合にも同様の配慮を必要とする。
	[新設] 5) 高カリウム血症 赤血球濃厚液では、放射線照射の有無にかかわらず、保存に伴い上清中のカリウム濃度が上昇する可能性がある。また、放射線照射後の赤血球濃厚液では、照射していない赤血球濃厚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。	放射線照射後の赤血球濃厚液では、放射線を照射しない製剤よりも、保存に伴い、上清中のカリウムイオンが上昇し、保存して3週間後には2単位(400mL由来)中のカリウムイオンの総量は最高約7mEqまで増加する。急速輸血時、大量輸血時、腎不全患者あるいは未熟児などへの輸血時には高カリウム血症に注意する。
	[削除](1)に統合)	4) 白血球除去フィルターの使用 平成19年1月16日以降、日本赤十字社から供給される赤血球濃厚液は全て白血球除去製剤となっており、ベッドサイドでの白血球除去フィルターの使用は不要である。
	6) 溶血性副作用	5) 溶血性副作用
	[新設]	

項目	新	旧
	7) 非溶血性副作用 発熱反応、アレルギーあるいはアナフィラキシー反応を繰り返す場合は、洗浄赤血球製剤が適応となる場合がある。	
	[新設] 8) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験 原則として、ABO 同型の赤血球製剤を使用するが、緊急の場合には異型適合血の使用も考慮する（輸血療法の実施に関する指針を参照）。また、Rh 陽性患者に Rh 陰性赤血球製剤を使用しても抗原抗体反応をおこさないので投与することは医学的には問題ない。 9) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球濃厚液 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する場合には、CMV 抗体陰性の赤血球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 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の赤血球濃厚液を使用する。 なお、現在、保存前白血球除去赤血球濃厚液が供給されており、CMV にも有用とされている。	

III 血小板濃厚液の適正使用

項目	新	旧
2. 使用指針 e. 播種性血管内凝固 (Disseminated Intravascular Coagulation ;DIC)	出血傾向の強く現れる可能性のあるDIC（基礎疾患が白血病、癌、産科的疾患、重症感染症など）で、血小板数が急速に5万/ μ L 未満へと低下し、出血症状を認める場合には、血小板輸血の適応となる。DICの他の治療とともに、必要に応じて新鮮凍結血漿も併用する。 なお、血栓による臓器症状が強く現れるDICでは、血小板輸血には慎重であるべきである。 出血症状の無い慢性DICについては、血小板輸血の適応はない。(DICの診断基準については参考資料1を参照)	出血傾向の強く現れる可能性のあるDIC（基礎疾患が白血病、がん、産科的疾患、重症感染症など）で、血小板数が急速に5万/ μ L 未満へと低下し、出血症状を認める場合には、血小板輸血の適応となる。DICの他の治療とともに、必要に応じて新鮮凍結血漿も併用する。 なお、血栓による臓器症状が強く現れるDICでは、血小板輸血には慎重であるべきである。 慢性DICについては、血小板輸血の適応はない。(DICの診断基準については参考資料1を参照)

項目	新	旧
2. 使用指針 f. 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)	HITが強く疑われる若しくは確定診断された患者において、明らかな出血症状がない場合には予防的血小板輸血は避けるべきである。	血小板輸血は禁忌である。
6. 使用上の注意点	[新設] 1) 使用法 血小板濃厚液を使用する場合には、血小板輸血セットを使用することが望ましい。赤血球や血漿製剤の輸血に使用した輸血セットを引き続き血小板輸血に使用すべきではない。なお、血小板濃厚液はすべ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。	
	[削除] (1)に統合)	2) 一般的使用方法 血小板濃厚液を使用する場合には、血小板輸血セットを使用することが望ましい。赤血球や血漿製剤の輸血に使用した輸血セットを引き続き血小板輸血に使用すべきではない。 3) 白血球除去フィルター 平成16年10月25日以降、成分採血由来血小板濃厚液は全て白血球除去製剤となっており、ベッドサイドでの白血球除去フィルターの使用は不要である。
	2) 感染症の伝播 血小板濃厚液はその機能を保つために室温(20~24℃)で水平振盪しながら保存されているために、細菌混入による致死的な合併症に留意して、輸血の実施前にバッグ内の血液について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場合がある)、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。(なお、スワーリングとは、血小板製剤を蛍光灯等にかざしながらゆっくりと攪拌したとき、品質が確保された血小板濃厚液では渦巻き状のパターンがみられる現象のこと。pHの低下や低温保存等によりスワーリングが弱くなること	1) 感染症の伝播 血小板濃厚液はその機能を保つために室温(20~24℃)で水平振盪しながら保存されているために、細菌混入による致死的な合併症に留意して、輸血の実施前に外観検査としてバッグ内の血液について色調の変化、溶血や凝集塊の有無、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。

項目	新	旧
	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) 放射線照射 平成10年に日本赤十字社より放射線照射血液製剤が供給されるようになり、2000年以降、わが国では放射線照射血液製剤による輸血後移植片対宿主病の確定症例の報告はない。そのため、輸血後移植片対宿主病 (PT-GVHD) の発症の危険性を考慮し、放射線を照射 (15~50Gy) した血小板濃厚液を使用すべきであり、赤血球濃厚液を併用する場合にも同様の配慮を必要とする。
	4) 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する場合には、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましい。 造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用する。 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。	5) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液 CMV 抗体陰性の妊婦、あるいは抗体陰性の妊婦から生まれた極小未熟児に血小板輸血をする場合には、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用する。 造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の場合には、CMV 抗体陰性の血小板濃厚液を使用する。 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。
	5) 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、血小板特異抗体によるものもある。	6) HLA 適合血小板濃厚液 2 の i に示す血小板輸血不応状態に対して有効な場合が多い。なお、血小板輸血不応状態には、血小板特異抗体によるものもある。
	6) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験 原則として、ABO 血液型の同型の血小板濃厚液を使用する。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 Rh 陰性の場合には、Rh 陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましく、特に妊娠可能な女性では推奨される。しかし、緊急の場合には、Rh 陽性の血小板濃厚液を使用してもよい。この場合には、高力価抗 Rh 人免疫グロブリン (RHIG) を投与することにより、抗 D 抗体の産生を予防できることがある。通常血小板輸血の効果がなく、抗 HLA 抗体が認められる場合には、HLA 適合血小板濃厚液を使用する。	7) ABO 血液型・Rh 型と交差適合試験 原則として、ABO 血液型の同型の血小板濃厚液を使用する。患者が Rh 陰性の場合には、Rh 陰性の血小板濃厚液を使用することが望ましく、特に妊娠可能な女性では推奨される。しかし、赤血球をほとんど含まない場合には、Rh 陽性の血小板濃厚液を使用してもよい。この場合には、高力価抗 Rh 人免疫グロブリン (RHIG) を投与することにより、抗 D 抗体の産生を予防できる場合がある。通常血小板輸血の効果がなく、抗 HLA 抗体が認められる場合には、HLA 適合血小板濃厚液を使用する。この場合にも、ABO 血液型の同型の血小板濃厚液を使用することを原則とする。

項目	新	旧
	7) ABO 血液型不適合輸血 ABO 血液型同型血小板濃厚液が入手困難な場合は ABO 血液型不適合の血小板濃厚液を使用する。この場合、血小板濃厚液中の抗 A、抗 B 抗体による溶血の可能性に注意する。また、患者の抗 A、抗 B 抗体価が極めて高い場合には、ABO 血液型不適合血小板輸血では十分な効果が期待できないことがある。	8) ABO 血液型不適合輸血 ABO 血液型同型血小板濃厚液が入手困難で、ABO 血液型不適合の血小板濃厚液を使用しなければならない場合、血小板濃厚液中の抗 A、抗 B 抗体価に注意し、溶血の可能性を考慮する。また、患者の抗 A、抗 B 抗体価が極めて高い場合には、ABO 血液型不適合血小板輸血が無効のことが多いので、留意すべきである。なお、赤血球をほとんど含まない血小板濃厚液を使用する場合には、赤血球の交差適合試験を省略してもよい。

IV 新鮮凍結血漿の適正使用

項目	新	旧
2. 使用指針 1) 凝固因子の補充 ii 濃縮製剤のない凝固因子欠乏症	第IX因子欠乏症 (血友病B) には遺伝子組み換え型製剤または濃縮製剤	第IX因子欠乏症 (血友病B) には濃縮製剤
6. 使用上の注意	1) 使用法 新鮮凍結血漿を使用する場合には、輸血セットを使用する。使用時には30~37℃の恒温槽中で急速に融解し、速やか (3 時間以内) に使用する。なお、製剤ラベルの剝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。融解後にやむを得ず保存する場合には、常温ではなく2~6℃の保冷庫内に保管する。保存すると不安定な凝固因子 (第V, VIII因子) は急速に失活するが、その他の凝固因子の活性は比較的長い間保たれる (表1)。	1) 融解法 使用時には30~37℃の恒温槽中で急速に融解し、速やか (3 時間以内) に使用する。なお、融解時に恒温槽中の非滅菌の温水が直接バッグに付着することを避けるとともに、バッグ破損による細菌汚染を起こす可能性を考慮して、必ずビニール袋に入れる。融解後にやむを得ず保存する場合には、常温ではなく2~6℃の保冷庫内に保管する。保存すると不安定な凝固因子 (第V, VIII因子) は急速に失活するが、その他の凝固因子の活性は比較的長い間保たれる (表1)。
	2) 感染症の伝播 新鮮凍結血漿はアルブミンなどの血漿分画製剤とは異なり、ウイルスの不活化が行われていないため、血液を介する感染症の伝播を起こす危険性がある。 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。	2) 感染症の伝播 新鮮凍結血漿はアルブミンなどの血漿分画製剤とは異なり、ウイルスの不活化が行われていないため、血液を介する感染症の伝播を起こす危険性がある。

項目	新	旧
	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。	3) クエン酸中毒 (低カルシウム血症) 大量投与によりカルシウムイオンの低下による症状 (手指のしびれ, 嘔気など) を認めることがある。
	5) 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。	5) アレルギー反応 時にアレルギーあるいはアナフィラキシー反応を起こすことがある。
	[新設] 6) ABO 血液型不適合輸血 ABO 同型の新鮮凍結血漿が入手困難な場合には, ABO 血液型不適合の新鮮凍結血漿を使用してもよい。この場合, 新鮮凍結血漿中の抗 A, 抗 B 抗体によって溶血が起こる可能性があるため, 留意が必要である。	
	[削除] (1) に統合)	6) 輸血セットの使用 使用時には輸血セットを使用する。

VI 新生児・小児に対する輸血療法

項目	新	旧
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 (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命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, 原則として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。	3) 使用上の注意 (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命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。

おわりに

項目	新	旧
	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。	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。

血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン(改定版)

平成17年3月

(平成24年3月一部改正)

厚生労働省医薬食品局血液対策課

目次

1 基本的考え方

2 遡及調査の定義

3 調査対象範囲

- (1) 病原体
- (2) 血液製剤等

4 遡及調査の発端となる情報

- (1) 供(献)血者からの情報
- (2) 医療機関からの情報

5 医療機関の対応

[対応の前提]

- 1 医療関係者の責務
- 2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)
- (1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 副作用感染症報告(速報)の届け出
 - イ 感染症が疑われた受血者(患者)等のフォロー
- (2) 製造業者等から情報提供があった場合
 - 一 情報提供のケース

- ア 対象製剤が未使用の場合
- イ 対象製剤が使用されていた場合

6 日本赤十字社の対応

- (1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供
 - イ 因果関係の確認
 - ウ 供(献)血者への事後検査依頼
 - エ ガイドライン(日赤作成)の適用
- (2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し(疑いを含む)、供(献)血歴がある場合(供血者発)
 - [対応の前提]
 - 供血血液等の保管
 - ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施
 - イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

7 血漿分画製剤の製造業者等の対応

[対応の前提]

- 1 検体の保管
- 2 血漿分画製剤の製造前検査
- 3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善
- 4 原料プールを製造した際の検査
 - (1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)
 - ア 血漿分画製剤等に係る保管検体の NAT 等の実施
 - (2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し(疑いを含む)、供(献)血歴がある場合(供血者発)
 - (3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合(医療機関発及び供血者発)
 - ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

8 その他関係者の対応

- (1) 衛生検査所の対応
- (2) 国の対応
 - ア 副作用感染症報告に対する対応の検討
 - イ コントロールサーベイの実施
- (3) 供(献)血者の対応

9 その他

- (1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い
 - <輸血用血液製剤>
 - ア ウイルス等
 - イ 細菌
 - <血漿分画製剤>

1 基本的考え方

平成16年8月15日以降の遡及調査について適用されている「輸血用血液等の遡及調査に関するガイドライン」¹⁾(以下「ガイドライン(日赤作成)」という。)は、日本赤十字社が薬事・食品衛生審議会血液事業部会等の意見を踏まえて自主的に作成したものであるが、これは、病原体ごとの遡及調査期間を明示するとともに、主として供血者から判明した感染事例についての日本赤十字社における遡及調査手順を示したものであり、医療機関における対応については同ガイドラインに係る通知(「血液製剤の遡及調査について」)¹⁾において、検体の保管方法等を示したに留まっていた。

この度、「輸血医療の安全性確保のための総合対策」において検討課題となっていた「輸血前後の感染症マーカー検査の在り方」について、「輸血療法の実施に関する指針」の一部改訂に係る通知²⁾によって方向性が示されたことなどから、医療機関からの情報に基づく遡及調査の実施方法等を明確にするとともに、日本赤十字社、医療機関、衛生検査所及び血漿分画製剤の製造業者等での遡及調査に係る対応を明らかにするガイドラインの作成が急務となっている。

本ガイドラインはこれらの課題を受けて、国として遡及調査をより円滑に実施するために作成するものであり、関係者の積極的な取組を期待する。

なお、本ガイドラインは一定期間ごとに見直しを行うこととする。

2 遡及調査の定義

遡及調査とは、病原体の存在が疑われた供(献)血者の過去の供(献)血血液又は輸血等により感染が疑われた血液製剤等に関する情報及びこれらの供(献)血血液から製造された血液製剤の情報、当該製剤が投与された患者の感染に係る情報等を収集し、それを科学的に分析・評価することである。

3 調査対象範囲

(1) 病原体

HBV、HCV及びHIVとする。

なお、梅毒については、(1)世界的にも30～40年以上も前に行われた院内採血に伴う感染報告のみであることから、先進各国でも対象としていないこと、(2)血液の低温保管中で死滅するという報告があること、(3)日本赤十字社が血液製剤を供給する体制がとられてから報告がないこと等から、対象範囲から除外することとした。

その他の病原体については、遡及調査の必要性が確立しているとは言えず、今後の実情にあわせて検討を加えることとする。

(2) 血液製剤等

輸血用血液製剤及び原料血漿(以下「輸血用血液製剤等」という。)並びに血漿分画製剤(遺伝子組換え製剤を含む。以下同じ。)とし、院内採血の場合は除く。

4 遡及調査の発端となる情報

遡及調査の発端として、以下の2通りの情報が考えられる。

(1) 供(献)血者からの情報

供血者の検査結果及び同一者の過去の供血歴から、血液製剤等への混入の可能性が認められた場合(以下「供血者発」という。)

(2) 医療機関からの情報

医療機関からの副作用感染症報告により、使用した血液製剤等で受血者(患者)の病原体感染が疑われた場合(以下「医療機関発」という。)

5 医療機関の対応

[対応の前提]

1 医療関係者の責務

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)第8条³⁾に基づき、「医療関係者」は血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。

また、「医療関係者」は、

- 同法第9条に基づく「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」第六及び第七³⁾に則り、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。
- 薬事法(昭和35年法律第145号)第68条の7⁴⁾に基づき、血液製剤の有効性及び安全性その他当該製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解を得よう努めなければならない。
- 薬事法第68条の9第3項及び第4項⁴⁾に基づき、特定生物由来製品の使用の対象者の氏名、住所その他必要な事項について記録を作成し、保存(20年)することが必要である。

2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)

医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する

指針」(改定版)⁵⁾(以下「指針」という。)のVIIIの1.2(2) ii 及び iii の規定(別紙1)に従って検査を行う^{※註1, 2}。

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(血漿又は血清として約2mL確保できる量)を-20℃以下で可能な限り(2年間を目安に)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。(ただし、新生児や乳幼児においては約2mL保管することは事実上困難なこともあることから、可能な量を保管することで差し支えない。)

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

また、検体の保管は、未開封の分離剤入りの採血管に入れ遠心した後に保管することが望ましいが、困難な場合は、輸血前に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)約2mLを保存しても良い。ただし、検査が適切に行えない可能性があるため、保管検体には抗凝固剤としてヘパリンを用いないこと。

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、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、

(1) 輸血前1週間程度間の受血者(患者)血漿(清)

及び

(2) 輸血後3か月程度の血漿(清)

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。)

この際の保管方法は、上記と同様に取り扱う。特に、輸血前検体保管については、輸血による感染が否かを確認する上で非常に重要になるため、輸血前に感染症検査が実施された場合であっても必ず保管すること。やむを得ず、輸血前の検体保管ができない場合には、当該指針(VIIIの1.2(2) ii 及び iii)に従って検査を行う。

(1) 医療機関で血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)

ア 副作用感染症報告(速報)の届け出

医療機関は(1)輸血前後に指針に則って行った検査結果が陽転した場合又は(2)血漿分画製剤投与前後の感染症検査結果等によって製剤を投与された患者に感染症が疑われた場合は、薬事法第77条の3⁴⁾に基づき、日本赤十字社等の製造販売業者等^{※註3}に対して、個人情報の保護に留意しつつ、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、製造販売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。

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、同法第77条の4の2第2項⁴⁾に基づき、厚生労働大臣(具体的には独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に副作用等の報告(以下「副作用感染症報告」という。)を行うことが必要である。

なお、輸血用血液製剤を使用していた場合において指針に即した検査を行っていない場合は、当該検査を実施するよう努め、陽転が確認された場合は当該報告を行うものと

する。一方、血漿分画製剤の使用によると疑われる感染事例であって、特段指針に準じた検査を行っていない場合は、患者保管検体がある場合は指針に準じた検査を行うこと又は製造販売業者等に検体を提供するよう協力することが望まれる。

イ 感染症が疑われた受血者(患者)等のフォロー

感染症が疑われた当該受血者(患者)等に、その後、病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供するよう努めることが必要である。

(2) 製造販売業者等から情報提供があった場合

情報提供のケース

<輸血用血液製剤>

○医療機関発

他の医療機関において副作用感染症報告が行われた製剤と同一供(献)血者由来^{※註4}の輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

○供血者発

供血後の検査により病原体の感染が判明した供(献)血者から過去に採取された血液に由来する輸血用血液製剤が当該医療機関に提供されていた場合

<血漿分画製剤>

遡及調査に伴い、当該製剤の製造後に個別 NAT 陽性となった血液が原料血漿に混入していたことが判明した場合であって、ウイルスの除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善及び原料プールを製造した際の検査に係る措置が適切に講じられない等の製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合のほか、その他の事情により感染症発生との因果関係が否定できない場合の当該製剤(ロットが同一のもの)が製造販売業者等から当該医療機関に提供されていた場合

遡及調査に伴い、日本赤十字社等の製造販売業者等から医療機関へ情報提供があった場合、医療機関は以下の手順に従って対応する(「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁶⁾参照)。

ア 対象製剤が未使用の場合

対象製剤が未使用であることを日本赤十字社等の製造販売業者等に連絡し、回収させる。なお、緊急時の場合においては、患者の救命を優先させるものとする。

イ 対象製剤が使用されていた場合

(ア) 輸血前後の感染症検査が指針に基づいて行われている場合(血漿分画製剤の投与前後に、指針に対応するような感染症検査を実施している場合を含む)

① 患者が非陽転の場合

対象製剤を輸血(又は投与)された患者に対して、輸血(又は投与)前後の感染症

検査結果及び対象製剤が投与された事実を知らせる^{※註5}とともに、その後も患者の健康状態について、少なくとも輸血(又は投与)後6か月間、患者の病態等必要に応じて引き続き、注意深くフォローアップすることが望まれる。

② 患者が陽転の場合

対象製剤を輸血(又は投与)された患者に対し、検査結果及び対象製剤のリスク評価(別紙2)の結果を説明するとともに、必要に応じ適切な医療を提供する^{※註5}。

また、日本赤十字社等の製造販売業者等に対して、個人情報の保護に留意しつつ、当該患者に係る検査結果及び健康情報を提供するほか、製造販売業者等の情報収集に協力するとともに、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場合は、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わなければならない。

その後、当該患者に病状の変化等があったことを知った場合は、製造販売業者等に情報提供し、調査に協力することが望まれる。

なお、輸血用血液製剤等については、陽転の場合は、患者から採取した輸血後血液2mL程度を、陽転判明後速やかに提供する(日本赤十字社保管の同製剤で個別 NAT 陽性が判明する前の場合を含む。)

(イ) 輸血前後の感染症検査が指針に基づいて行われていない場合(血漿分画製剤の投与前後に、指針に対応するような感染症検査を特段実施していない場合を含む)

受血者(患者)に対し、対象製剤が投与された事実及び当該対象製剤のリスク評価(別紙2)の結果を説明するとともに、輸血用血液製剤の場合は指針に基づき、受血者(患者)の保管血液に係る輸血前後の感染症検査を速やかに実施し、その検査結果を説明すること。この際、コンタミネーションのないようにディスプレイのピペットを使用するなどの対応が望まれる。なお、検査後の対応は上記(ア)に準じて行う。

なお、血漿分画製剤の使用による感染が疑われる場合であって患者保管検体がある場合は、当該医療機関において検査を実施するか、又はプライバシーを配慮した上で、当該検体を製造販売業者等に提供しよう努めるものとする。

6 日本赤十字社の対応

(1) 医療機関で輸血用血液製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)

日本赤十字社は、医療機関から情報提供(報告)があった場合、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(速報)を届け出るとともに、速やかに以下のア～エを行う。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該輸血用血液製剤と同一の供血者に由来^{※註4}する輸血用血液

製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者への供給前であれば早急に供給を停止する^{※註6}。

また、供給後であれば、当該輸血用血液製剤を供給した医療機関に対して、別紙3に示す情報提供を行う。なお、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体が全て個別 NAT 陰性の場合にも、医療機関への情報提供は書面で行うこととし、その対象は日本赤十字社へ報告された事例に係るものとする。

一方、血漿分画製剤の製造販売業者への情報提供は、同社保管の当該製剤等に係る保管検体で個別 NAT 陽性の場合に行うこととする。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

<輸血用血液製剤>

医療機関で使用前であれば早急に回収を行う。この際、医療機関における輸血治療に支障を来さないよう、円滑に代替品を提供しよう努めるものとする。

<原料血漿>

製造販売業者に対して、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤に係る保管検体で個別 NAT 陽性であって製造前であれば早急に廃棄を依頼する^{※註7}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において対象製剤が既に使用されていた場合、医療機関から当該受血者(患者)の輸血前後の検査結果及び健康情報の提供並びに患者の健康状態のフォローアップを依頼する。また、陽転の場合には、当該事例においても新たに副作用感染症報告(速報)を届け出て、医療機関において受血者(患者)の輸血後血液の個別 NAT を行っていない場合は日本赤十字社で実施し、同社保管の同製剤についても個別 NAT 陽性となった場合は、後述「イ(イ)塩基配列の確認」を行う。

なお、これらの情報については速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)及び同一供血者由来^{※註4}の血液を供給した全ての医療機関等に提供する。

イ 因果関係の確認

原因究明、感染拡大防止等のため、該当する病原体に対して以下の検査等を行うとともに、当該結果を踏まえて速やかに厚生労働省(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(続報)を行う。

なお、医療機関が指針に従って輸血前後の検査を実施していなかった場合は、当該医療機関に対し、指針に則り、保管している輸血前後の受血者(患者)血液(分離血漿又は交差適合試験等で使用した血清又は血漿で約2mL)の検査を実施しよう依頼することとする。

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

(ア) 輸血用血液製剤に係る保管検体の個別 NAT

日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体について個別 NAT を

行う。

(イ) 塩基配列の確認

上記(ア)が陽性であって、医療機関から入手した受血者(患者)の輸血後3か月程度の保管血液が個別 NAT 陽性の場合、日本赤十字社保管の当該輸血用血液製剤等に係る保管検体と受血者(患者)保管血液(輸血後)中のウイルスの塩基配列を確認する。

ウ 供(献)血者への事後検査依頼

当該輸血用血液製剤の供(献)血者(再度供(献)血に來た者は除く。)に対して、該当する病原体について受血者(患者)の感染原因の把握が必要であることを伝え、確認検査^{※8}を行うよう協力を依頼する。

供(献)血者に協力依頼を行い、検査結果が得られたとき及びその後当該供血者が献血に訪れ検査結果が得られたときは、副作用感染症報告の統報として、速やかに厚生労働省(独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)に報告する。

(ア) 依頼対象者

指針に基づく陽転例に係る供血者であって、受血者(患者)が HBV 又は HCV 感染例の場合。

なお、HIV の取扱いについては、現在、日本赤十字社が供(献)血者に検査結果の通知を行っていないこと、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していないことなどから、今後、検査結果の通知の在り方を含めて血液事業部会安全技術調査会等で検討することとし、当面は対象から除外する。

(イ) 対象期間

輸血用血液製剤の使用時期及び献血時期に拘わらず、遡って依頼する。

(ウ) 供(献)血者に対する事前周知

供(献)血者には当該検査実施に係る依頼に関して事前に周知しておくこと。

(エ) 留意事項

協力依頼に際しては、当該検査の必要性(当該供(献)血者の早期治療、生物由来製品感染等被害救済制度^{※9}の適否判断及び感染拡大防止に資すること等)を十分説明するとともに検査の実施は供血者の同意を前提とする。

また、供(献)血者の精神的負担及びプライバシー保護に十分配慮する必要がある。なお、以下のように、より慎重な対応が求められる場合がある。

- ① 供(献)血者が未成年者の場合、保護者の同意(又は配慮)を必要とする(当該者に対する協力依頼は極力、他の供(献)血者の調査が終了した上で必要があれば行うこととする。)
- ② 供(献)血者が検査結果の通知を希望していない場合、検査協力依頼は行うが、結果通知を希望しない理由等に十分配慮の上、依頼する(本人の意思を尊重す

る。)

エ 個別 NAT 陽性の場合の対応

当該輸血用血液製剤等の供(献)血者の個別 NAT 陽性の場合、後述(2)により対応する。ガイドライン(日赤作成)を適用する。

(2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し(疑いを含む)、供(献)血歴がある場合(供血者発)

遡及調査の方法については、以下の手順に従って行うものとする(「遡及調査に伴う日本赤十字社から医療機関への情報提供等について」⁷⁾及びガイドライン(日赤作成)参照)。

[対応の前提]

供血血液等の保管

ガイドライン(日赤作成)に示す遡及調査措置がとれるよう、法令等の規定に基づき、供血血液及び原料血漿を保管するとともに、供(献)血者、輸血用血液製剤及び原料血漿に係る供給及び使用に関する記録等を保管することとする。

ア 過去の供血血液に係る個別 NAT の実施

供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明した場合(疑いを含む。)は、過去の供血血液を調査し、日本赤十字社が保管している当該検体の個別 NAT を実施する。

なお、遡及調査期間は別紙4のとおり(ガイドライン(日赤作成)参照)。

イ 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

感染拡大防止のため、当該供血者に由来する輸血用血液製剤等について、医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者へ供給前であれば6(1)アの措置を講じるとともに、供給後であれば、当該輸血用血液製剤等を提供した医療機関又は血漿分画製剤の製造販売業者に対して、別紙3に示す情報提供を行う^{※10}。

なお、対象製剤が未使用の場合及び使用されていた場合については、それぞれ6(1)ア(ア)及び(イ)と同様にする。

7 血漿分画製剤の製造販売業者等の対応

[対応の前提]

1 検体の保管

遡及調査措置がとれるよう、法令等の規定に基づき、血漿分画製剤の製造に係る原料プール及び製剤(ロット)を保管するとともに、供給及び使用に関する記録等を保管すること。原料血漿を国内で使用し、製剤を製造する場合は、上記に準じて保管すること。

なお、当該製造業者等以外の機関において保管することも可能とする。

2 血漿分画製剤の製造前検査

血漿分画製剤の製造前には、その原料血漿について、HBV、HCV及びHIVに係るNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと(なお、当該製造業者等以外の機関で実施していても構わないこと)。

3 除去・不活化等に係る書類等の整備及び工程の改善

製剤の製造工程において、ウイルスプロセスバリデーションを実施しておくこと。また、必要な書類等を整理・保存しておくこと。

また、特にウイルスクリアランス指数が9未満の製剤は、早期にウイルスの除去・不活化工程について改善を図ること。

4 原料プールを製造した際の検査

原料プールを製造した際、当該プールについてNATを実施することとし、陽性となった場合は使用しないこと。また、当該NATの検出限界が100IU/mLの精度となるよう精度管理を行い、必要な書類等を保存しておくこと。

(1) 医療機関で血漿分画製剤による感染が疑われた場合(医療機関発)

製造販売業者等は、医療機関から情報提供があった場合、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(速報)を届け出るとともに、速やかに以下の対応を行う(「血漿分画製剤のウイルス安全対策について」⁸⁾(以下「4課長通知」という。参照)。

ア 血漿分画製剤等に係る保管検体のNAT等の実施

感染拡大防止、因果関係の確認等のため、製造販売業者等が保管している当該製剤に係る保管検体(上記前提に記載)について、該当する病原体のNATを行うとともに、医療機関において当該指針に従った検査を行っていない場合であって、患者保管血液がある場合は、当該医療機関が実施するか、又は医療機関が実施しない場合はプライバシーに配慮した上で検体入手できるような依頼し、製造販売業者等において指針に従った検査を実施する。

また、厚生労働省又は独立行政法人医薬品医療機器総合機構から、(1)患者の健康情報の収集、(2)同一ロットでの国内外の副作用感染症報告の状況、(3)医療機関及び製造販売業者等で行った検査精度及び検査結果の解釈などについて調査を依頼された場合は、速やかに調査することとする。

なお、これらの検査及び調査結果については速やかに厚生労働省(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に報告することとする。

(2) 供(献)血者の検査結果から病原体の感染が判明し、供(献)血歴がある場合(供血者発)

製造販売業者等は、日本赤十字社等の原料血漿製造業者^{※11)}から情報提供があった場合、当該供血者に由来する原料血漿について、日本赤十字社等の保管検体で個別NAT陽性であって製造前であれば早急に廃棄する^{※12)}(4課長通知参照)。

なお、以下の場合は、速やかに厚生労働省医薬食品局血液対策課へ報告すること。

- (ア) 遡及調査等により原料血漿にNATで陽性となった血液の混入が判明した場合
- (イ) 原料のプールを製造した際の検査でNAT陽性が判明した場合

(3) 前提3及び4に掲げる措置が講じられない等の場合(医療機関発及び供血者発)

製造販売業者等は、医療機関から副作用感染症報告又は日本赤十字社等原料血漿製造業者から情報提供があった場合、速やかに以下の対応を行う(4課長通知参照)。

ア 供給停止又は回収及び医療機関等への情報提供

遡及調査に伴い、製剤製造後に個別NAT陽性となった血液が原料血漿に混入していた場合であって、上記前提3及び4に掲げる措置が講じられない等製造工程において当該ウイルスが十分に除去・不活化されることが確認できない場合^{※12)}には、感染拡大防止のため、当該製剤と同一ロットの製剤については、医療機関へ供給前であれば原則として、早急に当該製剤の供給を停止するとともに、供給後であれば、当該製剤を提供した医療機関に対して、別紙3に示す情報提供を行う。

(ア) 対象製剤が未使用の場合

医療機関で使用前であれば早急に回収を行う^{※13)}。

(イ) 対象製剤が使用されていた場合

当該医療機関において使用後であった場合、医療機関から当該患者に係る製剤投与前後の検査結果があれば当該結果及び健康情報の提供並びに健康状態のフォローアップを依頼する。

なお、指針に対応するような感染症検査を行っていない場合であっても、患者保管検体がある場合は医療機関で検査を実施してもらうか、又はプライバシーを配慮した上で検体を当該製造業者等へ提供してもらうよう依頼する。

これらの情報については速やかに厚生労働省(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)及び同一原料血漿由来の製剤を供給した他の医療機関に提供する。

8 その他関係者の対応

(1) 衛生検査所の対応

指針における輸血前後の感染症検査には、医療機関における整備状況や費用面から院内で実施できない検査項目がある。特に、十分な標準化がなされていないと考えられる NAT 及び HCV コア抗原検査にあっては、感度の向上及び統一を図る必要がある。

したがって、今後、厚生労働省が中心となりコントロールサーベイを実施する必要があり、各衛生検査所はこれらの取組に協力すること。

(2) 国の対応

ア 副作用感染症報告に対する対応の検討

医療機関及び製造業者等から厚生労働省(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(速報)があった場合、劇症化例や死亡例など重篤で緊急な対応が必要な事例は薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会を緊急開催し、今後の対応を検討するとともに、上記以外の例については定例会で状況を説明する。この際、個人情報保護等に留意するものとする。

イ コントロールサーベイの実施

衛生検査所の協力を得て、指針に基づく輸血前後の感染症検査のうち、必要な検査項目についての感度向上及び標準化に努めるものとする。

(3) 供(献)血者の対応

医療機関等から輸血用血液製剤に係る副作用感染症報告がなされた場合、日本赤十字社から当該輸血用血液製剤の供血者に対して、報告された病原体に係る感染の可能性があることを連絡し、確認検査を行うよう依頼を行うことがあるので、供血者は検査依頼に協力することが望まれる。

9 その他

(1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い

<輸血用血液製剤>

ア ウイルス等

医療機関発の遡及調査については報告のあった全てのウイルスに係る対応が、本ガイドライン対象病原体と同様に実施されている。

供(献)血者発については、今後の実情にあわせて検討するが、近年我が国で問題になっている HEV については、以下の対策が必要と考える。

○ HEV への対応

血液を介した HEV 感染症例は平成 23 年末現在で 8 例報告されている。HEV 感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として全例 NAT を実施し、NAT 陽性供(献)血者の血液を除外している。その上で供(献)血者発の遡及調査を試行的に実施す

る。通常、E 型肝炎は慢性化しないことや HEV-RNA 持続陽性期間(約3ヵ月間)を考慮して、遡及期間は6ヵ月間とする。

イ 細菌

(ア) 医療機関の対応

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、日本赤十字社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、日本赤十字社に情報提供するよう努める必要がある。

③ 臨床菌株等の保管及び調査協力

受血者(患者)血液による血液培養で菌が同定された場合には、菌株又は菌株を含む培地を適切に保管すること。後述(イ)②菌型の同定の必要がある場合には日本赤十字社に提供し、調査に協力すること。

(イ) 日本赤十字社の対応

医療機関において、受血者(患者)の血液培養を行っていなかった場合は、実施するよう依頼する。

① 「使用済みバッグ」等に係る血液培養の実施

<「使用済みバッグ」の提供を受けた場合>

日本赤十字社は、当該医療機関から「使用済みバッグ」の提供を受けた場合、公的検査機関及び必要に応じて第3者機関に血液培養の実施を依頼する。

<「使用済みバッグ」の提供を受けなかった場合>

日本赤十字社は、当該製剤と同一供(献)血者に由来し、同時に採血された血漿等を用い、公的検査機関及び必要に応じて第3者機関に血液培養の実施を依頼する。

② 菌型の同定

血液培養の結果、受血者及び供(献)血者の両検体から同一の細菌が検出された場合は、医療機関から提供された臨床菌株等及び輸血用血液製剤由来の菌株を用い、遺伝子解析等により菌型の同定を行う。

なお、供(献)血者発の遡及調査は実施されていない。

<血漿分画製剤>

供(献)血者発及び医療機関発のいずれの場合も、血漿分画製剤に係る遡及調査の実施は製造販売業者等により対応が異なるが、HAV、HEVのような被膜(エンベロープ)のないウイルス等の現在の技術では十分な除去・不活化が困難な病原体については、当該ガイドラインの対象ウイルスと同様の対応が必要と考えられる。

今後、早急に対象ウイルスの NAT 標準化(国内標準品の整備等)と十分な除去・不活化技術の開発が求められる。

なお、ヒトパルボウイルス B19については、(1)日本赤十字社が原料血漿の製造段階でウイルス量の高いものを除外している、(2)当該検査を導入後、国内原料を用いた血漿分画製剤では、感染症が確認されていない、(3)抗体陽性者が多く、原料プールの段階で結果として失活してしまうと言われていることから、当面、遡及調査の対象としなくて良いと考える。

「輸血療法の実施に関する指針」の VIII の 1. 2) (3) ii 及び iii の規定

ii. 輸血後肝炎

本症は早ければ輸血後2~3か月以内に発症するが、肝炎の臨床症状あるいは肝機能の異常所見を把握できなくとも、肝炎ウイルスに感染していることが診断される場合がある。特に供血者がウインドウ期にあることによる感染が問題となる。このような感染の有無を見るとともに、早期治療を図るため、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、別表のとおり、肝炎ウイルス関連マーカー検査等を行う必要がある。

(別表)

	輸血前検査	輸血後検査
B 型肝炎	HBs 抗原 HBc 抗体 HBe 抗体	核酸増幅検査(NAT) (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の3か月後に実施)
C 型肝炎	HCV 抗体 HCV コア抗原	HCV コア抗原検査 (輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染既往と判断された場合、輸血の1~3か月後に実施)

iii. ヒト免疫不全ウイルス感染

後天性免疫不全症候群(エイズ)の起因ウイルス(HIV)感染では、感染後2~8週で、一部の感染者では抗体の出現に先んじて一過性の感冒様症状が現れることがあるが、多くは無症状に経過して、以後年余にわたり無症候性に経過する。特に供血者がウインドウ期にある場合の感染が問題となる。受血者(患者)の感染の有無を確認するために、医師が感染リスクを考慮し、感染が疑われる場合などには、輸血前にHIV抗体検査を行い、その結果が陰性であれば、輸血後2~3か月以降に抗体検査を行う必要がある。

リスク評価

- 1 日本赤十字社等製造業者等は、以下の(1)～(4)に掲げる結果に基づき、対象製剤についてリスク評価を行う。
 - (1) 対象製剤の原料となった血液の供血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
 - (2) 対象製剤の原料となった血液について貴社が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
 - (3) 対象製剤の原料となった血液を供血した後に供血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
 - (4) 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果
- 2 製造業者等のリスク評価に際しては以下の分類を参考に行う。
 - ウイルス等混入血液由来
遡及調査の結果、個別核酸増幅検査で不適となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期血液由来
遡及調査の結果、ウインドウ期間内に採血されたことがほぼ確実な血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤。
 - ウインドウ期の可能性がある血液由来
遡及調査の対象となった血液から製造された輸血用血液製剤及び血漿分画製剤のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。
- 3 医療機関は製造業者等が提供する以下に示す「病原微生物検査に関連する技術的基礎情報」を踏まえてリスク評価の結果を確認する。
 - (1) 病原微生物検査の内容に関する情報
各病原微生物検査の内容(検査法の名称、原理等)に関する情報。
 - (2) ウインドウ期に関する情報
各病原微生物検査のウインドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。
 - (3) 病原微生物検査の精度に関する情報
各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。
 - ア 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。
 - イ 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報
 - (ア) 検出限界
 - (イ) 核酸増幅検査については、使用しているプローブの種類(キットの試薬の場合はキット

- 名)、入手先、ジェノタイプへの対応等
- (ウ) 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先等
- ウ 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報
- (ア) 標準品における再現試験結果等
- (4) 留意点
上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

「製造業者等が医療機関等へ提供する情報について」

1 遡及調査に至った経緯に関する情報

医療機関に納入された血液製剤等が、ウインドウ期に採取された可能性のある血液を原料としていることが判明したこと。

2 対象となる血液製剤等に関する情報

対象製剤に係る以下の情報。

- (1) 名称
- (2) 製造番号、医療機関への納入年月日、納入数量
- (3) 対象製剤の原料となった血液の供(献)血年月日及び当該血液にウイルス等が混入していること、又は、混入の可能性が判明した年月日
- (4) 対象製剤の原料となった血液について製造業者等が実施した病原微生物検査の種類及び検査結果
- (5) 対象製剤の原料となった血液を供(献)血した後に供(献)血していた場合は、当該血液についての病原微生物検査の検査結果
- (6) 遡及調査に伴い追加的に病原微生物検査を実施した場合は、その検査結果

3 危惧される具体的な健康被害に関する情報

- (1) 上記2の(3)～(6)に掲げる結果に基づき、対象製剤について当該製造業者等がリスク評価(別添1参照)を行った結果。
- (2) 医療機関が当該製造業者の実施したリスク評価の結果を確認できるよう、別添2に規定する当該製造業者における病原微生物検査に関連する技術的基礎情報。

4 当該製造業者等担当者に関する情報

当該製造業者等において医療機関との連絡の窓口となる担当者の氏名、連絡先等

遡及調査における感染リスクの評価について

対象製剤について、以下の分類を参考にリスク評価を行うものとする。

- ウイルス等混入血液由来
遡及調査の結果、個別 NAT で不適となった血液から製造された血液製剤等。
- ウインドウ期血液由来
遡及調査の結果、ウインドウ期間内に採血されたことがほぼ確実な血液から製造された血液製剤等。
- ウインドウ期の可能性がある血液由来
遡及調査の対象となった血液から製造された血液製剤等のうち、「ウイルス等混入血液由来」及び「ウインドウ期血液由来」以外のもの。

(別添2)

供(献)血血液について日本赤十字社が実施する
病原微生物検査に関する技術的基礎情報

1 病原微生物検査の内容に関する情報

各病原微生物検査の内容(検査法の名称、原理等)に関する情報。

2 ウィンドウ期に関する情報

各病原微生物検査のウィンドウ期の期間及び科学的根拠に関する情報。

3 病原微生物検査の精度に関する情報

各病原微生物検査の精度に関する情報。なお、以下の情報を付記すること。

(1) 各病原微生物検査の感度、特異性に関する情報。

(2) 次に掲げる各病原微生物検査の検出限界に関する情報

ア 検出限界

イ NATについては、使用しているプローブの種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先、ジェノタイプへの対応等

ウ 血清学的検査については、検査方法、使用している抗体の種類(キットの試薬の場合はキット名)、入手先等

(3) 次に掲げる各病原微生物検査の再現性に関する情報

ア 標準品における再現試験結果等

4 留意点

上記情報については、論文等による一般的な情報に基づく数値等ではなく、当該製造業者等で実施している病原微生物検査における数値等を示すこと。なお、当該製造業者等においてこのような数値等を有しない情報については論文等を示すことも差し支えない。また、科学的根拠に基づかない情報、客観的事実でない情報、誇大な表現については、厳に慎まれない。

遡及調査期間

病原体はその種類によって生体内での増殖速度、ウィンドウ期間、検査法によって陽性になる期間がそれぞれ異なる。

したがって、病原体の種類及び検査法による陽性時期等に基づいて遡及調査期間を設定した。

病原体	スクリーニング NAT 陽転時	血清学的検査陽転時
HBV	<p>(1)HBc 抗体が検出された場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p> <p>(2)HBc 抗体が検出されない場合 遡及期間は 125 日以内とする。遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去 92 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>(1)HBs 抗原(HBc 抗体との重複陽性例含む)が陽転した場合 追加試験としての中和試験*及び個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 92 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ※中和試験 HBs 抗原検査で陽性と判定された検体について、その反応の特異性を確認する試験</p> <p>(2)HBc 抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別 NAT が陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ※HBs 抗体価の低下による陽転を除く。</p>
HCV	<p>遡及期間は 192 日以内とする。 遡及期間内の過去の直近(前回)及び前回から過去 50 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>今回及び前回の個別 NAT のうち、いずれかが陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 50 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>
HIV	<p>可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 58 日以内のすべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>	<p>ウエスタンブロット法及び個別 NAT のうち、いずれか陽性の場合、可能な限り過去に遡り、過去の直近(前回)及び前回から過去 58 日以内の全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。</p>

当該遡及のほか、研究的に必要な調査を行い、2年を目途に見直し、審議会に諮ることとする。
なお、医療機関からの感染情報に基づく保管検体の調査で、個別 NAT 陽性となった場合は、スクリーニング NAT 陽転時の前回血液と同様に取扱う。

脚註の説明

※註1 頻回受血者(患者)の場合、3か月に1回程度を目安に実施することが望まれる。なお、年余にわたって輸血を受けると予想される患者には、HB ワクチンの実施が望ましい。

※註2 検査項目の中には核酸増幅検査(以下「NAT」という。)等外注が必要なものもあることから、衛生検査所における感度及び特異度の確認も求められる(7(1)及び(2)イ参照)。

※註3 製造業者、輸入販売業者及び販売業者

※註4 同時採血分に限る。

※註5 患者の対応においては以下のことに留意すること。

<輸血用血液製剤>

- 一般的に輸血用血液製剤は、現在の科学水準の下では技術的にウイルス等の混入による感染のリスクを完全に排除できないこと。同時にHBVの感染既往者における肝炎の重篤化及び院内感染等の輸血以外の原因もあり得ること。
- 患者に対する輸血前後の感染症検査については、指針に従い実施すること。なお、当該検査の診療報酬の請求に当たっては、輸血を実施した日時を診療報酬明細書に記載するなど、実施の理由を明確にするよう留意すること。

<血漿分画製剤>

- 現在の血漿分画製剤については、その原材料である血液についてミニプールでNATを実施し、ウイルスのDNA又はRNAが検出されないことを確認したものを使用しているが、当該ミニプールNATの検出限界以下のウイルスが混入している可能性が常に存在する。

しかし、既知のエンベロープを有するウイルス、特に今回対象となっている病原体に対しては、平成15年10月24日に開催された平成15年度第3回血液事業部会における検討結果を踏まえ、製造工程においてウイルスクリアランス指数9以上であれば十分な除去・不活化処理がなされていると考えられていること。

※註6 原料血漿については保管検体の個別 NAT で陰性と判明した時点で、供給を再開する。

※註7 血漿分画製剤の製造業者等に供給後であっても、当該ウイルスに係るウイルスクリアラ

ンス指数が9以上である製剤(ロット)については、当該ウイルスが十分に除去・不活化されているとみなし、当面は個別の分離血漿の段階にある原料血漿を除き、当該製剤(ロット)を回収する必要はないこととする。

ただし、原料のプールを製造した際、実施した NAT で陽性となった場合は使用しないこととする。この際、国内標準品等を利用して、原料プールでの NAT の感度を評価すること。

※註8 HBV 関連検査:HBV-DNA、HBs 抗原・HBc 抗体・HBs 抗体検査

HCV 関連検査:HCV-RNA、HCV 抗体検査

また、陽転が認められた場合の検査として、ウイルスの相同性検査の実施が考えられる。

※註9 血液製剤等の生物由来製品については、最新の科学的知見に基づく安全対策を講じたとしても感染症を伝播するおそれを完全に否定できないことを踏まえ、生物由来製品を介した感染等による健康被害について、民事責任とは切り離し、製造業者等の社会的責任に基づく共同事業として、迅速かつ簡便な救済給付制度が平成16年4月1日から創設された。今後、生物由来製品を介した感染等による健康被害の迅速な救済を図るため、各種の救済給付を行う⁹⁾。

※註10 原料血漿に係る個別 NAT の結果の情報については、陽性の場合のみ製造販売業者に提供する。

※註11 国内製造原料血漿以外の輸入原料血漿及び輸入製剤の場合を含む。

※註12 このような場合には、速やかに厚生労働省医薬食品局安全対策課に報告すること。

※註13 薬事法に基づく回収報告は本ガイドラインに関わらず別途行うものとする。

参考資料

- 1) 「血液製剤の遡及調査について」(平成 16 年7月 30 日付け薬食安発第 0730006 号、薬食監麻発第 0730001 号、薬食血発第 0730001 号通知)
- 2) 血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について (平成 16 年9月 17 日付け薬食発第 0917005 号)
- 3) 安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(平成 15 年7月 30 日施行)第8条及び第9条並びに基本方針第6項及び第7項
- 4) 薬事法第 77 条の3及び4の2
- 5) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について」(平成 24 年3月 6 日付け薬食発 0306 第 4 号)
- 6) 平成 15 年7月 30 日付け薬食安発第 0730005 号、薬食監麻発第 0730002 号、薬食血発第 0730002 号通知
- 7) 平成 15 年7月 30 日付け薬食安発第 0730004 号、薬食監麻発第 0730001 号、薬食血発第 0730001 号通知
- 8) 平成 15 年 11 月 7 日付け薬食審査発第 1107001 号、薬食安発第 1107001 号、薬食監発第 1107001 号、薬食血発第 1107001 号
- 9) 生物由来製品感染等被害救済制度

参考 「血液製剤等に係る遡及調査ガイドライン」(新旧対照表)

項目	新	旧
5 医療機関の対応	<p>2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)</p> <p>医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)²⁾(以下「指針」という。)のⅧの1.2)(2) ii 及びiiiの規定(別紙1)に従って検査を行う。</p> <p><u>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(血漿又は血清として約2mL確保できる量)を-20℃以下で可能な限り(2年間を目安に)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。(ただし、新生児や乳幼児においては約2mL保管することは事実上困難なこともあることから、可能な量を保管することで差し支えない。)</u></p> <p><u>この際、コンタミネーションのないようにデイ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。</u></p> <p><u>また、検体の保管は、未開封の分離剤入りの採血管に入れ遠心した後に保管することが望ましいが、困難な場合は、輸血前に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)約2mLを保存しても良い。ただし、検査が適切に行えない可能性があるため、保管検体には抗凝固剤としてヘパリンを用いないこと。</u></p> <p>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、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、 ① 輸血前1週間程度の間受血者(患者)血漿(清)及び ② 輸血後3ヵ月程度の血漿(清)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)。</p> <p><u>この際の保管方法は、上記と同様に取り扱う。特に、輸血前検体保管については、輸血による感染か否かを確認する上で非常に重要になるため、輸血前に感染症検査が実施された場合であっても必ず保管す</u></p>	<p>2 輸血前後の感染症検査の実施(輸血用血液製剤について)</p> <p>医療機関は受血者(患者)に対して輸血前後の感染症検査を「輸血療法の実施に関する指針」(改定版)²⁾(以下「指針」という。)のⅧの1.2)(2) ii およびiiiの規定(別紙1)に従って検査を行う。</p> <p>なお、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、輸血前後の受血者(患者)血漿(清)の再検査を行うことがあるので、 (1) 輸血前1週間程度の間受血者(患者)血漿(清)および (2) 輸血後3ヵ月程度の血漿(清)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)。</p> <p><u>この際、コンタミネーションや取り違いに十分注意して検体を確保し、その保管条件は、分離血漿また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2mL程度、-20℃以下で3ヵ月以上可能な限り保管することが望ましい。</u></p>

項目	新	旧
	ること。やむを得ず、輸血前の検体保管ができない場合には、当該指針(Ⅶの1.2)(2) ii 及び iii に従って検査を行う。	
6 日本赤十字社の対応	ウ 供(献)血者への事後検査依頼 (イ) 対象製剤が使用されていた場合 [削除]	ウ 供(献)血者への事後検査依頼 (イ) 対象製剤が使用されていた場合 ただし、※註1に該当する場合は、指針に従った検査を行うよう依頼する。
6 日本赤十字社の対応	ウ 供(献)血者への事後検査依頼 (ア) 依頼対象者 指針に基づく陽転例に係る供血者で、受血者(患者)がHBV又はHCV感染例の場合。 なお、HIVの取り扱いについては、現在、日本赤十字社が供(献)血者に検査結果の通知を行っていないこと、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していないことから、今後、検査結果の通知のあり方を含めて血液事業部会安全技術調査会等で検討することとし、当面は対象から除外する。	ウ 供(献)血者への事後検査依頼 (ア) 依頼対象者 指針に基づく陽転例に係る供血者であって、受血者(患者)が劇症または死亡の重篤なHBVまたはHCV感染例の場合に限る。 なお、HIVの取り扱いについては、現在、日本赤十字社が供(献)血者に検査結果の通知を行っていないこと、供血者のプライバシーに配慮して原因を追及していないことから、今後、検査結果の通知のあり方を含めて血液事業部会安全技術調査会等で検討することとし、当面は対象から除外する。
9 その他 (1) 本ガイドライン対象以外の病原体の取扱い	<輸血用血液製剤> ○ HEVへの対応 血液を介したHEV感染症例は平成23年末現在で8例報告されている。HEV感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として前例NATを実施し、NAT陽性供(献)血者の血液を除外している。	<輸血用血液製剤> ○ HEVへの対応 血液を介したHEV感染症例が平成20年8月現在で5例報告されており、HEV感染率の高い北海道に限定して、研究的・試行的な取組として前例NATを実施し、NAT陽性供(献)血者の血液を除外している。
別紙1	「輸血療法の実施に関する指針」のⅦの1. 2) (2) ii 及び iii の規定 ii. 輸血後肝炎 iii. ヒト免疫不全ウイルス感染	「輸血療法の実施に関する指針」のⅦの4及び5の規定 4. 輸血後肝炎 5. ヒト免疫不全ウイルス感染
別紙4 病原体: HBV スクリーニング NAT 陽転時	(1) HBc抗体が検出された場合 (2) HBc抗体が検出されない場合	(1) HBc抗体(CLEIA法)が検出された場合 (2) HBc抗体(CLEIA法)が検出されない場合
別紙4 病原体: HBV 血清学的検査陽転時	(2) HBc抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまで全ての輸血用血液、原料血漿を遡及する。 ※HBs抗体価の低下による陽転を除く。	(2) HBc抗体のみが陽転した場合 可能な限り過去に遡り、保管検体の個別NATが陰性と判定されるまですべての輸血用血液、原料血漿を遡及する。

項目	新	旧
脚註の説明	[削除] (以下、脚註番号の繰り上げ)	※註1 医療機関が当該指針に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の受血者(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2ml)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イスボーザブルのピペットを使用するなどの対応が望まれる。
参考資料	2) 血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について(平成16年9月17日付け薬食発第0917005号)	2) 平成16年9月17日付け薬食発第0917005号医薬食品局長通知「血小板製剤の使用適正化の推進及び「輸血療法の実施に関する指針」の一部改正について」(平成11年6月10日付け薬食発第715号)
参考資料	[新規] 5) 「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正について(平成〇年〇月〇日付け薬食発第〇号) (以下、参考資料番号の繰り下げ)	
参考資料	[削除]	9) Bull Johns Hopk Hosp, 68, 269-79, 1941, Duration of inf-ectivity of Treponema pallidum in dcitrated blood stored under conditions obtaining in boold banks 10) 白血球除去血液成分製剤の工程バリデーションと工程管理のための実務ガイドライン: 国際輸血学会 (ISBT) Biomedical Excellence for Safer Transfusion (BEST) 作業部会報告

「基礎知識」編

- I B型肝炎ウイルス（HBV）とHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHBV DNAとの関係
- II C型肝炎ウイルス（HCV）とHCV抗体、HCV抗原との関係及び核酸増幅検査（NAT）により検出されるHCV RNAとの関係

「実施関連の解説」編

- III 輸血前後の検査と保管検体について
- IV 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（B型肝炎ウイルス：HBV）
- V 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（C型肝炎ウイルス：HCV）
- VI 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）
- VII 輸血前に実施するそれぞれの検査結果の意義と受血者への対応
- VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など
- IX HBV、HCV、HIV関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、その必要性と実施方法など

1 抗原・抗体

生体には、ウイルスや細菌など、もともと生体の中にはなかったもの（「異物」）が侵入すると、これらの異物に対していろいろな反応を起こす「免疫」という仕組みがあります。生体の中に異物が侵入すると、その仕組みが働いて異物に反応する特殊なタンパク質（免疫グロブリン）が作り出されます。異物に反応する免疫グロブリンを「抗体」といい、生体に侵入した異物を「抗原」といいます。

B型肝炎ウイルス（HBV）について言えば、HBVを構成するタンパク質（HBs抗原、HBc抗原、HBe抗原）が異物、すなわち「抗原」で、HBVを構成するタンパク質と反応する免疫グロブリンが抗体（HBs抗体、HBc抗体、HBe抗体）にあたります。

2 急性感染・持続感染

病原体が生体の中に侵入し、増殖を始めることを「感染」と呼びます。生体は感染した病原体に対して免疫反応を起こして、生体から駆逐し、一定期間の後に感染は終了します。このような感染の様式を一過性の感染（急性感染）と呼びます。急性感染のうち、症状が出現する（発病する）場合を「顕性感染」、全く気付かないうちに病原体を駆逐して治ってしまう場合を「不顕性感染」と呼びます。一方、感染した病原体が駆逐されずに長期間にわたって生体の中に存在し続ける感染様式があり、この状態を「持続感染」と呼び、持続感染状態に陥っている人を、その病原体の「持続感染者：キャリア」と呼びます。キャリアのうち、年余の長期症状が認められない場合を「無症候性キャリア」と呼んでいます。

HBVとHCVの感染には、急性感染と持続感染の2つの感染様式があります。

3 急性B型肝炎の「臨床的治癒」と「ウイルス学的持続感染」

一般に成人が初めてB型肝炎ウイルス（HBV）に感染すると、急性感染の経過をたどって、完全に治癒し、生体は免疫を獲得して再びHBVに感染することはありません。この状態をこのQ&Aでは（急性B型肝炎の）「臨床的治癒」と表現しています。

一般に、HBVの急性感染を経過した人では血中のHBs抗原は消失し、代わってHBs抗体（感染防御抗体）とHBc抗体（感染既往の指標となる抗体）とがほぼ生涯にわたって検出されます。

以上のように、HBVの急性感染を「肝炎という病気の側面」から見た場合、これまでの概念を変更する必要は全くないことは明らかとなっています。

しかし、近年、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性のドナー（これまでの概念ではHBVの感染既往と考えられる人）の肝臓を移植された患者（レシビエ

ント)では、HBVの感染が起こることが明らかとなりました。

これを契機に研究が進められた結果、ほとんどのHBc抗体陽性(HBs抗原陰性)の人の肝細胞内にはごく微量のHBVが持続感染しており、これが肝移植後の免疫抑制療法に伴って活性化し、レシピエントがB型肝炎を発症することがわかりました。

また、HBs抗原陰性、HBc抗体陽性の人の血中にはまれにごく微量のHBVが核酸増幅検査(NAT)により検出される場合があり、このような血液の輸血を受けるとHBVに感染することがあることもわかってきました。言い換えると、HBVの急性感染を経過した人のほとんどでは、本人の健康上何ら問題はない(臨床型肝炎は治癒している)ものの、肝臓内にはごく微量のHBVが感染し続けている(ウイルス学的には持続感染状態にある)ことがわかってきました。

4 核酸増幅検査(NAT)によるウイルス濃度の表示

核酸増幅検査(Nucleic acid Amplification Test : NAT、詳しくはIの4を御覧ください。)により測定した1ml中のウイルスの(核酸)濃度を表示する単位として、国際的にはIU/ml(国際単位)で表示するようになっていきます。

近い将来、日本でもコピー/mlからIU/mlの表示に移行するものと考えられます。

コピー/mlとIU/mlの両者の間及び検体中のウイルス濃度との間には一定の相関関係があります。しかし、これらはいずれもウイルス粒子の実数を数えているのではなく、検体1ml中のNATにより測定したウイルスの核酸の定量値を表示する「単位」として用いられているものです。

5 感染価

「感染力」を定量的に表す単位として用いられています。

チンパンジーを用いたHCVの感染実験を例に挙げると(詳しくはIの5、IIの8を御覧ください)、NATにより検出、表示されるHCV RNA量に換算した「絶対量」として、10コピー相当の接種材料を経静脈的に投与するとHCVの感染は成立するのに対して、1コピー相当の接種材料を接種してもHCVの感染は成立しないことが明らかとなっています。

この結果からHCVのチンパンジーへの感染価(Chimpanzee Infectious Dose : CID)は、下記のように表示されることになります。

1 CID = 10 コピー相当

I B型肝炎ウイルス(HBV)とHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体との関係及び核酸増幅検査(NAT)により検出されるHBV DNAとの関係

1 B型肝炎ウイルス(HBV)粒子とHBs抗原、HBc抗原との関係は?

B型肝炎ウイルス(HBV)は、直径約42nmのDNA型ウイルスです。

HBV粒子は、内部にHBVの遺伝子(HBV DNA)を持つ、直径約27nmのコア粒子と、これを包む外殻(エンベロープ)から成る(二重構造の)球形をしています。

HBVの外殻を構成するタンパク質が「HBs抗原」(Hepatitis B surface 抗原)であり、コア粒子の表面を構成するタンパク質が「HBc抗原」(Hepatitis B core 抗原)です。

HBVが肝細胞に感染すると、HBVの増殖に伴って肝細胞内でHBVの外殻タンパク質(HBs抗原: 小型球形粒子、桿状粒子)が過剰に作られて、多量に血液中に放出されます。これらが日常検査で検出されるHBs抗原です。一般にHBVに感染している人の血液中には、HBV粒子1個に対して、500~1,000個の小型球形粒子及び50~100個の桿状粒子が存在します。

なお、HBc抗原は外殻に包まれてHBV粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません(詳しくは3をご覧ください)。

2 「HBs抗原陽性」の意義は? また、「HBs抗体陽性」の意義は?

(1) HBs抗原陽性の意義は?

HBs抗原陽性ということは、その人がB型肝炎ウイルス(HBV)に感染していることを意味します。

HBVに感染している人の血液中には、HBV粒子の他に多量の小型球形粒子及び桿状粒子(いずれも「HBs抗原」タンパク質)が存在します。

日常検査で検出している「HBs抗原」は、これらの小型球形粒子や桿状粒子(いずれもHBs抗原タンパク質)であり、HBV粒子それ自体を検出している訳ではありません。

言い換えれば、HBs抗原タンパク質(HBVの外殻タンパク質と同じ抗原性を有する小型球形粒子や桿状粒子)を検出することにより、HBVそれ自体が肝臓内や血液中に存在することを間接的に知る方法がHBs抗原検査です。

(2) HBs抗体陽性の意義は?

HBs抗体はHBVの感染を防御する働きをもつ抗体です。

HBs抗体はHBs抗原に対応する抗体で、B型肝炎ウイルス(HBV)の外殻タンパク質(HBs抗原)のみならず、小型球形粒子及び桿状粒子(いずれもHBs抗原)とも反応します。

HBs抗体がHBV粒子の外殻タンパク質と反応すると、そのHBV粒子は肝細胞内へ侵入することができなくなり、その結果、感染が阻止されます。言

い換えれば、HBs 抗体は HBV の感染を防御する働きを持つ (中和抗体としての働きをもつ) と言えます。

また、HBV に感染し、(臨床的に) 治癒した (HBV の一過性の感染を経過した) 後に血中に出現することから、HBs 抗体陽性ということは、過去に HBV に感染して (臨床的に) 治癒した後の状態 (既往感染) であることも意味します (ただし、感染既往以外にも HB ワクチンを接種し、HBs 抗体が陽性となっている例もあります。)

3 HBc 抗原とは? HBc 抗体陽性の意義は?

(1) HBc 抗原とは?

HBc 抗原は B 型肝炎ウイルス (HBV) の内部粒子 (コア粒子) の表面を構成するタンパク質です。

HBc 抗原は、外殻 (エンベロープ) に包まれて HBV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。検体 (血清) に特殊な処理を施して、HBV のコア粒子をタンパク質の最小単位 (ペプチド) にまで分解して HBc 抗原をコア粒子の内部に存在する HBe 抗原とともに感度よく検出する試みが行われています。

(2) HBc 抗体陽性の意義は?

HBc 抗体には HBV の感染を防御する働き (中和抗体としての働き) はありません。

HBc 抗体は B 型肝炎ウイルス (HBV) のコア抗原 (HBc 抗原) に対する抗体です。

HBV に一過性に感染し (臨床的に) 治癒する経過をたどった人では、HBc 抗体は HBs 抗原が血液中から消える前の早い段階から出現し、ほぼ生涯にわたって血中に持続して検出されます。

言い換えれば、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体が陽性の人、過去に HBV に感染し、(臨床的には) 治癒したことを意味します (臨床的既往感染) が、極微量の HBV が血液中に検出される持続感染者も存在します。

HBV の既往感染例では、HBc 抗原による免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中の HBc 抗体の量は徐々に低下します。その結果、HBc 抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

一方、HBV の持続感染者 (HBV キャリア) では、血液中に HBs 抗原とともに高力価の HBc 抗体が検出されます (HBc 抗体「高力価」陽性)。

これは、HBV キャリアでは、①血液中に放出され続ける HBV 粒子の中の HBc 抗原による免疫刺激に身体がさらされ続けていることから HBc 抗体が沢山作られ血液中に大量に存在すること、②HBc 抗原が HBV 粒子の外殻に包まれた形で存在するために、血液中の HBc 抗体が抗原・抗体反応によって消費されないこと、によるものと解釈されています。

なお、ほとんどの HBc 抗体陽性の人ではその人自身の健康に影響を及ぼすことはないものの、血液中に HBs 抗原が検出されない場合 (HBs 抗原陰性)

でも、肝臓の中にごく微量の HBV が存在し続け、核酸増幅検査 (NAT) により HBV DNA が検出される程度の HBV が血液中に放出されている場合があることがわかってきました。

4 核酸増幅検査とは?

核酸増幅検査 (Nucleic acid Amplification Test : NAT) は、標的とする遺伝子の一部を試験管内で約 1 億倍に増やして検出する方法です。この方法を B 型肝炎ウイルスの遺伝子 (HBV DNA) の検出に応用することにより、最近では血液 (検体) 中のごく微量 (18.6 コピー/ml、; 3.2IU/ml 程度まで) の HBV を検出することができるようになりました。このことから、20 人分の血清をプールして 1 検体とした NAT による HBV DNA 検出 (20 プール NAT) を実施して、HBs 抗原がまだ検出されない HBV 感染のごく初期 (HBs 抗原のウインドウ期) にある HBV 陽性の献血者の血液を見つけ出したり、HBs 抗原が陰性で HBc 抗体だけが陽性である人の中から、ごく微量の HBV を血液中に放出している献血者の血液を見つけ出すことにより、輸血用血液製剤の安全性を向上させるために役立てられています。

しかし、特に HBV 感染のごく初期 (HBs 抗原のウインドウ期) に献血された血液の一部については、NAT による HBV DNA の検出によるだけでは輸血による HBV 感染をなくすことは困難であることがわかっています (詳しくは 7 を御覧下さい)。

5 感染してから HBs 抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は?

HBs 抗原検査法の感度にもよりますが、ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後約 59 日経てば HBs 抗原検査で HBV に感染したことがわかるとされています (Schreiber GB 他、N. Engl. J. Med. 1996)。

我が国で過去に行われたチンパンジーによる感染実験の結果をみると、 10^7 感染価の血清 (HBV 量の多い血清) を 1ml 接種した場合、約 1 か月後に HBs 抗原が検出できたのに対して、同じ血清を最小感染価近くにまで希釈した血清 (HBV 量が極めて少ない血清 : 1 感染価相当) を 1ml 接種した場合、HBs 抗原が検出できるようになるまでに接種後約 3 か月かかったと記録されています。(志方他、厚生省研究班 昭和 51 年度報告書)

感染時に生体に侵入した HBV の量や、経過観察時に選択した HBs 抗原検査法の感度などにより HBs 抗原が陽性となるまでの期間に多少の差はみられますが、ごく最近になって、チンパンジーにごく少量の HBV (感染成立に必要な最少ウイルス量 : 10 コピー相当のジェノタイプ C の HBV) を感染させた場合には、50～64 日、増殖速度の遅いジェノタイプ A の HBV を同様に感染させた場合でも、69～97 日で血中の HBs 抗原が検出できるようになることがわかりました。(Komiya Y 他、Transfusion. 2008)

6 感染してから核酸増幅検査で HBV DNA が検出できるまでの期間は?

ヒトでの解析結果をもとにした外国からの報告によれば、感染後、約34日経てばHBV DNA検査でウイルスに感染したことがわかるとされています。

(Schreiber GB 他, N. Engl. J. Med. 1996)

感染してからHBs抗原が検出されるまでの期間に差がみられることと同様に、感染時に生体に侵入したHBV量によってHBV DNAが検出されるまでの期間が異なることは容易に想定されます。ごく最近になって、チンパンジーにごく微量のHBV(感染に必要な最少HBV量: HBV DNA量に換算した「絶対量」として10コピー相当のジェノタイプCのHBV)を感染させた場合には、35~50日、増殖速度が遅いジェノタイプAのHBVを同様に感染させた場合でも、55~76日で血中のHBV DNAが検出できるようになることがわかりました。

(Komiya Y 他, Transfusion. 2008)

7 核酸増幅検査(NAT)によるスクリーニング導入後も輸血後B型肝炎がごく稀に発生するのは何故? その対処方法は?

現在、スクリーニングに用いられている核酸増幅検査(NAT)による1検体あたりのHBV DNAの検出感度はごく最近では18.6コピー/ml; 3.2IU/ml程度とされています。2004年7月までは、50人分の血清をプールして1検体としたNATによるHBV DNAの検査(50プールNAT)が行われていました。2004年8月からは20人分の血清をプールして1検体としたNATによるHBV DNAの検査(20プールNAT)に切り換えられています。このことは、50人又は20人の供(献)血者の血液の中に少なくとも400コピー/ml程度のHBVが含まれている血液が混在している場合にのみ、「HBV DNA陽性」と判定されることを意味しています。

一方、ごく最近、チンパンジーを用いた感染実験により、感染ごく初期のHBV DNA陽性の血清を用いた場合、「絶対量」として10コピー相当のHBVを経静脈的に接種するとHBVの感染が成立することがわかりました。ただし、(臨床的に)治癒した人(既往感染)の血液、すなわちHBs抗原が陰性で、NATによりHBV DNAが検出され、同時にHBc抗体も検出される血液では、その約100倍のウイルスを接種することにより、ようやく感染が成立することがわかっています。

この結果と、現行の1人分の血清を1検体としたNAT(個別NAT)を行ってもその検出感度が18.6コピー/mlであること、輸血には血漿量として少なくとも20ml(200ml全血由来1単位の赤血球濃厚液中の血漿量)以上が投与されることからして、NATを含めた現存する全ての検査を動員しても輸血に伴うHBVの感染を完全に防ぐことはできないことは自明のことであると言えます。

つまり、輸血に伴うHBV感染のリスクを少しでも軽減するためには、社会的対応、すなわち感染のリスク行為(よく知らない人との性交渉など)があった場合には、供(献)血は絶対に「しない」、「させない」ことを徹底することが大切であることを示していると言えます。

II C型肝炎ウイルス(HCV)とHCV抗体、HCV抗原との関係及び核酸増幅検査(NAT)により検出されるHCV RNAとの関係

1 C型肝炎ウイルス(HCV)粒子とHCV抗体、HCV抗原との関係は?

C型肝炎ウイルス(HCV)は、直径55~57nmのRNA型のウイルスです。

HCV粒子は内部にHCVの遺伝子(HCV RNA)を持つ直径約30~32nmの内部粒子(コア粒子)と、これを被う外殻(エンベロープ)から成る(二重構造の)球形をしています。

HCVのコア粒子の表面を構成するタンパク質がHCVコア抗原です。

HCVコア抗原は、外殻(エンベロープ)に被われてHCV粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

一般に、C型肝炎ウイルス(HCV)の感染を知るための検査としては以下のようなものが用いられています。

(1) 「HCV抗体検査」

C型肝炎ウイルス(HCV)に感染した生体(宿主)が作る抗体を検査する方法で、「HCV抗体陽性」と判定された人の中には、「現在HCVに感染している人」と「過去にHCVに感染し、治癒した人: 既往感染者」とが混在しています。

(2) 「HCVコア抗原検査」

C型肝炎ウイルス(HCV)粒子を構成するコア粒子のタンパク質を直接検査する方法で、HCVコア抗原陽性と判定された検体(血清)中にはHCVそれ自体が存在する(HCVに感染している)ことを意味します。

(3) 「核酸増幅検査」(Nucleic acid Amplification Test: NAT)

C型肝炎ウイルス(HCV)の遺伝子(RNA)の一部を試験管内で約1億倍に増やして検査する方法で、検体(血清)中に存在するごく微量のHCVを感度よく検出する方法です。

2 「HCV抗体」とは? 「HCV抗体」は感染防御に役立つか?

「HCV抗体」には、HCVの感染を防御する働き(中和抗体としての働き)はありません。

HCV抗体は、C型肝炎ウイルス(HCV)のコアに対する抗体(HCVコア抗体)、エンベロープに対する抗体(E2NS1抗体)及びHCVが細胞の中で増殖する過程に必要な酵素などのタンパク質(非構造タンパク質)に対する抗体(NS抗体: c100-3抗体、C-33c抗体、NS5抗体など)のすべてを含めた総称です。

上記のそれぞれの抗体を組み合わせた総和としてのHCV抗体を検出することにより、HCVのどの遺伝子型(ジェノタイプ)に感染した場合でもHCVの感染の有無をもれなく検出できる検出系(第2世代、第3世代のHCV抗体

の検出系)が完成し、HCVの感染の有無を正しく診断ができるようになりました。

一般に、ウイルスの外殻(エンベロープ)に対する抗体は感染防御抗体(中和抗体)としての働きがありますが、HCVの場合はエンベロープを構成するタンパク質が変異しやすいことから、エンベロープに対する抗体(E2NS1抗体)には「一般的な意味での感染防御抗体」としての働きはありません。

また、HCVコア抗体、非構造タンパク質に対する抗体(NS抗体)も「感染防御抗体」としての働きはありません。

実際、HCVの既往感染者(HCV抗体陽性、HCV RNA陰性の人)に新たにHCVの再感染が起こった例が見出されています。

3 「HCV抗体陽性」の意義は？

「HCV抗体陽性」と判定された人は、「現在C型肝炎ウイルス(HCV)に感染しているキャリア」と、「過去にHCVに感染し、治癒した後の人：既往感染者」とに大別されます。

一般に、HCVキャリアでは、肝細胞内で増殖し、血液中に放出され続けるHCVの免疫刺激に身体がさらされていることからHCV抗体がたくさん作られています(HCV抗体「高力価」陽性)。しかし、抗体を作る能力には個人差があることから、ごく稀に、HCVキャリアでも抗体があまりたくさん作られていない人(HCV抗体「中力価」陽性)や、少ししか作られていない人(HCV抗体「低力価」陽性)も存在します。

一方、HCVに感染して、自然に治った後の人や、HCVキャリアであった人が、インターフェロン治療などによりHCVが身体から完全に駆除されて治った後の人(HCVの既往感染者)では、HCVによる免疫刺激が途絶えた時点から年単位の時間をかけて血液中のHCV抗体は徐々に低下します。その結果、一般にHCV抗体は「中力価」～「低力価」陽性を示します。

しかし、HCVが身体から駆除されて間もない人(インターフェロン治療などで)では、まだ血液中に多量のHCV抗体が存在する(HCV抗体「高力価」陽性)場合があります。また、逆に、HCVに感染した直後であるために、HCV抗体陰性、HCV RNA陽性の時期(HCV抗体のウインドウ期)にあたる場合もありますが、これは新規のHCV感染の発生が少ないわが国では、ごく稀なこととされています。

4 「HCV抗体陽性」の血液はすべて感染源となるか？

「HCV抗体陽性」の血液すべてが感染源となるわけではありません。

「HCV抗体陽性」の人のうち、「現在C型肝炎ウイルス(HCV)に感染している」人の血液はHCVの感染源となりますが、過去にHCVに感染し、治癒した既往感染者の人の血液はHCVの感染源とはならないことが明らかにされています。このことは、下記の実験によって立証されています。すなわち、供(献)血時のHCV抗体検査で「HCV抗体陽性」($2^6 \sim 2^8$ HCV PHA 価：「中力価陽性」)であったものの核酸増幅検査(NAT)によりHCV RNAが検出されなかった2

人の供(献)血者由来の新鮮凍結血漿(Fresh Frozen Plasma: FFP)それぞれ280ml、270ml及び同様の供(献)血者13人に由来するFFPからそれぞれ20～25mlずつをプールして合計290mlとしたものを、3頭のチンパンジーに輸注したところ、3頭ともにHCVの感染はみられないとの結果が得られています。

この結果は、「HCV抗体陽性」であっても、NATによるHCV RNA検査結果等との組み合わせにより「HCVの既往感染」と判定される人の血液はHCVの感染源となることはないことを示していると言えます。

5 「HCV抗体」検査での偽陽性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種のC型肝炎ウイルス抗体検査(HCV抗体検査)の試薬を用いた場合、偽陽性(交叉反応、非特異的反応等により、HCV抗体「陰性」の検体が「陽性」と判定される場合)はほとんどないと言ってよいでしょう。

しかし、3に記述したようにHCV抗体陽性者の中には、「現在HCVに感染している人」(HCVキャリア)と、「HCVに感染したが治ってしまった人」(HCVの既往感染者)がいることから、HCV抗体検査そのものの感度をあげるだけではC型肝炎ウイルス持続感染者(HCVキャリア)であるかどうかの正しい診断はできないことがわかっています。特に、HCV抗体が陽性であっても、HCV抗体「低力価」と判定される群では、そのほとんどでHCV RNAは検出されない(HCVの既往感染例と判定してよい)ことから、必要以上にHCV抗体の検出感度が高い(必要以上に低力価のHCV抗体を検出する)試薬を用いることはC型肝炎の診断、予防、治療を目的とする医療の立場からみて意味のないことであると言えます。

なお、現在では、HCVキャリアとHCV既往感染者とを適切に区別するために、血清中のHCV抗体の量(HCV抗体価)を測定することと、HCVコア抗原検査又は核酸増幅検査(NAT)によりHCVの存在を確かめることを組み合わせる検査方法が一般に採用されています。

6 「HCV抗体」検査での偽陰性反応は？

現在認可を受けて市販されている各種のHCV抗体検査の試薬を用いた場合、感染しているHCVの遺伝子型(ジェノタイプ)にかかわらず、偽陰性(HCVキャリアであるにもかかわらずHCV抗体「陰性」と判定される場合)はほとんどないと言ってよいでしょう。

ただし、HCV抗体のウインドウ期(HCVに感染した直後であるために、身体の中にHCVがいても、HCV抗体が作られる以前の時期)があるため、この期間の検査では感染していてもHCV抗体は検出されないことがあるので注意が必要です。

7 HCVコア抗原の検査法は？ その意義は？

HCV コア抗原は、外殻（エンベロープ）に被われて HCV 粒子の内部に存在することから、そのままでは検出できません。

また、感染ごく初期（HCV 抗体のウインドウ期：詳しくは 3、6 を御覧下さい。）の人を除いて、一般に HCV に感染している人の血中には HCV 粒子と共に HCV のコアに対する抗体も多量（高力価）に共存することから、単純に検体（血清）中のウイルスの外殻（エンベロープ）を壊してもすぐに HCV コア抗原と抗体の反応が起きてしまい、検出することができなくなってしまいます。

このため、HCV コア抗原を検出するためには、検査に先立って、HCV 粒子それ自体とともに、HCV に対する抗体（免疫グロブリン）をタンパク質の最小単位（ペプチド）の大きさにまで分解する処理をします（前処理）。

この前処理により、HCV のコアペプチドの抗原活性は残りますが、ペプチドの大きさにまで分解された免疫グロブリンは抗体活性を失います。

この性質を利用して、検体（血清）を十分に前処理した後に HCV のコア抗原を酵素抗体法（EIA 法）、化学発光免疫測定法（CLIA 法）などの手段を用いて感度よく検出する方法が第 2 世代の HCV コア抗原の検査法です。

「HCV コア抗原陽性」ということは、その検体（血清）中に HCV が存在する（HCV に感染している）ことを意味します。

第 2 世代の HCV コア抗原検査は、コアペプチド上の異なる抗原決定基を認識する 2 種類のモノクローナル抗体を用いることにより、その感度及び特異度が核酸増幅検査（NAT）による HCV RNA 検査にほぼ匹敵するレベルまで向上したことから、HCV それ自体を検出する目的での日常検査に利用できるようになりました。

8 感染してから HCV 抗体検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

感染した C 型肝炎ウイルス（HCV）の量によって多少の差はありますが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の HCV を感染させた場合でも、約 3.3 か月で HCV 抗体が検出されるようになることが明らかとなりました。

感染の時期、感染 HCV 量のはっきりしたヒトの例はありませんが、感染してから「HCV 抗体」陽性と判定できるまでの期間はヒトでも約 3 か月前後であると想定されます。

9 感染してから HCV コア抗原検査で「陽性」と判定できるまでの期間は？

ヒトへの感染例での詳しいデータはありませんが、チンパンジーを用いた感染実験の結果から、ごく微量（最小感染価：NAT により検出、表示される HCV RNA 量に換算した「絶対量」として 10 コピー）の C 型肝炎ウイルス（HCV）を感染させた場合でも、8 日～9 日目には核酸増幅検査（NAT）により検出される HCV RNA が $10^7 \sim 10^4$ コピー/ml にまで増加することが明らかとなりました。

また、感染後のチンパンジーを経時的に追跡、観察することにより、感染成立直後のチンパンジーの血中で HCV の量が 10 倍に増えるために要する時間は 1.3 日～1.8 日と増殖のスピードが極めて速いことも明らかとなりました。

チンパンジーによる感染実験の結果と、現在一般的に用いられている第 2 世代の HCV コア抗原の検出感度とを併せて考えると、HCV に感染した場合、少なくとも 10 日以上経てば HCV コア抗原検査により「陽性」（HCV に感染している）と判定することができることとなります。

III 輸血前後の検査と保管検体について

1 輸血前後の検査は輸血予定患者及び輸血を受けた患者全例に行わなければならないのでしょうか？

医師が感染リスクを考慮し、必要と認める場合に行います。したがって、必ずしも全例に行う必要はありません。

なお、年余にわたって頻回に輸血を受ける者、移植、抗がん化学療法、免疫抑制剤を受け、繰り返し輸血を受ける者ではリスクが高いと考えられます。

2 輸血前後の患者血清（又は血漿）の保管の条件と期間はどのように考えればいいのでしょうか？

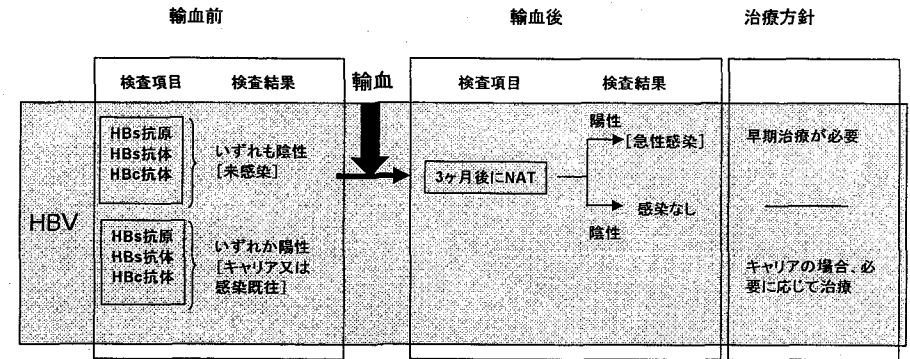
患者血清（又は血漿）の量は約2ml、-20℃以下で、2年間を目安に保管することが望まれます。この場合、他の患者や試薬の混入を避けるために、検体を分注する際には検体ごとにピペットを変える必要があります。

なお、保管期間は次章以降ウイルスごとの検査結果ごとに記載してあるので参照して下さい。

3 血漿分画製剤の使用時には感染症検査や患者検体保管は必要ないのでしょうか？

血漿分画製剤はHBV、HCV、HIVに関してはウイルスの不活化処理が行われているので、輸血用血液製剤よりも安全性が高いと考えられます。したがって、血漿分画製剤に関しては、今回の感染症検査や患者検体の保管の対象となりません。しかし、リスクが「0」とは言えませんので、感染のおそれのある場合は速やかに副作用感染症報告を厚生労働省へ提出してください。

IV 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（B型肝炎ウイルス：HBV）



1 輸血前の検査

HBs抗原検査、HBs抗体検査、HBc抗体検査の3者は、現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的が達成できます。

(1) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体の3者がともに陰性的場合、その人はこれまでにHBVに感染したことはなく、また現在もHBVに感染していないことを示しています。この場合は輸血後の検査を行います。

(2) HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体のいずれかが陽性であった時は、輸血後の検査の対象にはなりません。

2 輸血後の検査

検体（血清）中にHBVが存在するか否かを知るための検査として、核酸増幅検査（NAT）（核酸増幅検査を伴わない定量測定は除く。）について輸血後3か月を目安に行います。

3 検体の保存期間、保存条件

(1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で

HBs抗原	の「いずれかが陽性」の場合：
HBs抗体	
HBc抗体	

○ HBVに関しては輸血前の検体の保存は不要です。

○ 輸血後の検査の対象にはなりません。

② 輸血前の検査で

HBs 抗原	の「3 者がともに陰性」の場合:
HBs 抗体	
HBc 抗体	

○ 輸血直前の検体(血清又は血漿約 2ml) を -20℃ の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます(約 3 か月間)。

○ 輸血後 3 か月を目安に核酸増幅検査(NAT)により HBV DNA を測定します(核酸増幅検査を伴わない定量測定は除く)。

③ 輸血後の検査で「HBV DNA 陰性」の場合:

○ 輸血前の保存検体はその時点で廃棄可能です。

○ 輸血後の検査検体もその時点で廃棄可能です。

④ 輸血後の検査で「HBV DNA 陽性」の場合:

○ その旨を日本赤十字社又は厚生労働省(独立行政法人医薬品・医療機器総合機構)へ届け出るとともに、日本赤十字社などの要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

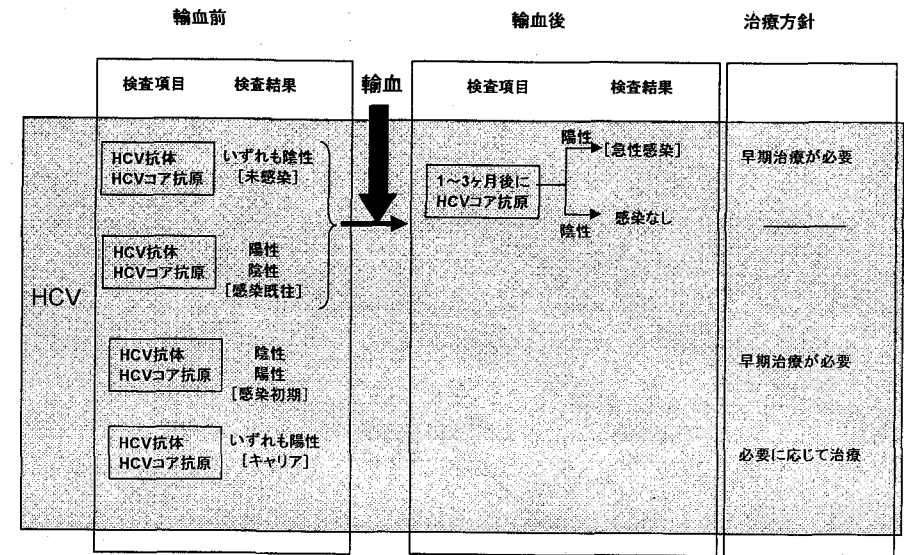
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合:

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3 か月+1 か月^(注)の保存が望まれます。最長の場合は、新鮮凍結血漿(FFP)であり、12 か月+3 か月+1 か月^(注)の保存が必要となります。

「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で -20℃ に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の 1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

V 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など (C 型肝炎ウイルス: HCV)



1 輸血前の検査

HCV 抗体検査は現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技のもとに行う限り、その目的が達成できます。また、HCV コア抗原検査は認可を受けて市販されている第 2 世代の HCV コア抗原測定試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的が達成できます。

- (1) HCV 抗体の有無にかかわらず、HCV コア抗原が陰性であった場合、その人は現在 HCV に感染していないことを示しています。この場合は輸血後の検査をします。
- (2) HCV 抗体の有無にかかわらず、HCV コア抗原が陽性であった場合、その人は、HCV キャリアであるか、ごく稀に HCV 感染の初期であることを示しています。この場合は、輸血後の検査の対象にはなりません。

2 輸血後の検査

HCV コア抗原検査は、輸血後 1~3 か月を目安に、輸血前検査に用いたものと同じの試薬を用いて行います。

3 検体の保存期間、保存条件

(1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陽性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - HCV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
 - 輸血後の検査の対象にはなりません。
- ② 輸血前の検査で「HCV コア抗原が陰性」の場合（HCV 抗体の有無にかかわらず）：
 - 輸血直前の検体（血清又は血漿約 2ml）を -20℃ の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
 - 輸血後 1～3 か月を目安に HCV コア抗原を測定します。
- ③ 輸血後の検査で「HCV コア抗原陰性」の場合：
 - 輸血前の保存検体は 3 か月目を過ぎてから廃棄可能です。
 - 輸血後の検体は、その時点で廃棄可能です。
- ④ 輸血後の検査で「HCV コア抗原陽性」の場合：
 - その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、日本赤十字社などの要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

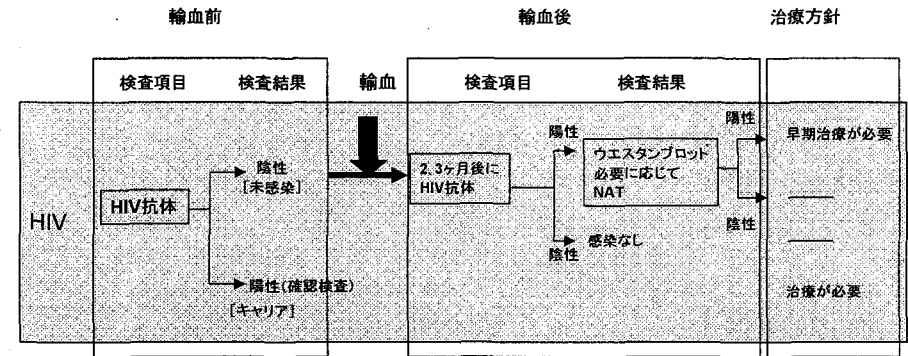
(2) 輸血前後の検査を行わなかった場合：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限 +3 か月 +1 か月^(注) の保存が望まれます。最長の場合は、新鮮凍結血漿 (FFP) であり、12 か月 +3 か月 +1 か月^(注) の保存が必要となります。

「輸血前の検体」、「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で -20℃ に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の 1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

VI 輸血前後に実施する検査項目とその意義及び血清検体を医療機関が保存しておくべき期間など（ヒト免疫不全ウイルス：HIV）



1 輸血前の検査

HIV 抗体検査は現在認可を受けて市販されている試薬を用い、正しい手技の下に行う限り、その目的が達成できます。

- (1) HIV 抗体が「陰性」の場合、その人は現在 HIV に感染していないことを示しています。この場合は、輸血後の検査を実施します。
- (2) HIV 抗体が「陽性」の場合、ウエスタンブロット法等による確認検査を実施します。
 - ① 確認検査で「陰性」であった場合は、輸血後の検査を実施します。
 - ② 確認検査で「陽性」であった（HIV に感染している）場合は、輸血後の検査の対象にはなりません。

2 輸血後の検査

HIV 抗体検査は、輸血後 2～3 か月後を目安に行います。「HIV 抗体陽性」の場合は、ウエスタンブロット法、必要に応じて核酸増幅検査 (NAT) による確認検査を行います。

3 検体の保存期間、保存条件

(1) 輸血前（後）の検査を行った場合：

- ① 輸血前の検査で「HIV 抗体が陽性」、「確認検査でも陽性」の場合：
 - HIV に関しては輸血前の検体の保存は不要です。
 - 輸血後の検査の対象にはなりません。

② 輸血前の検査で「HIV 抗体が陰性」の場合：

又は

「HIV 抗体が陽性」、「確認検査では陰性」の場合：

- 輸血直前の検体（血清又は血漿約 2ml）を -20℃ の冷凍庫又は冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます（保存期間は最長の HBV に準じて約 3 か月間）。
- 輸血後 2~3 か月を目安に HIV 抗体の検査（「陽性」の時はウエスタンブロット法、必要に応じて核酸増幅検査（NAT）による確認検査）を実施します。

③ 輸血後の検査で「HIV 抗体陰性」

又は

「HIV 抗体陽性」、「確認検査では陰性」の場合：

- 輸血前の保存検体は 3 か月目を過ぎてから廃棄可能です。
- 輸血後の検体は、その時点で廃棄可能です。

④ 輸血後の検査で「HIV 抗体が陽性」、「確認検査でも陽性」の場合：

- その旨を日本赤十字社又は厚生労働省（独立行政法人医薬品・医療機器総合機構）へ届け出るとともに、要請に従って保存しておいた「輸血前の検体」及び「輸血後の検体」を提供します。

(2) 輸血前、後の検査を行わなかった場合：

輸血前後の検査を行っていない医療機関では、当該血液製剤の有効期限+3 か月+1 か月^(注)の保存が望まれます。最長の場合は、新鮮凍結血漿（FFP）であり、12 か月+3 か月+1 か月^(注)の保存が必要となります。

「輸血前の検体」、「輸血後の検体」とも上記の期間、血清又は血漿の状態で -20℃ に保存、冷凍庫がない場合には冷蔵庫の凍結室に凍結保存することが望まれます。

(注) 追加の 1 か月は、他の医療機関において当該血液の輸血による「感染」の疑いが生じた場合の日本赤十字社又は国への「報告」から、当該血液を輸血した受血者の輸血前後の保管検体「提供協力」依頼が通達されるまでに必要と考えられる期間を考慮しました。

VII 輸血前に実施するそれぞれの検査結果の意義と受血者への対応

輸血前に検査の意義について、輸血後の感染の危険性を含めて、できるだけ分かり易く丁寧に患者さん（受血者）に説明し、検査の理解を得ます。

なお、輸血前に実施する HBV、HCV、HIV の検査結果の意義は下記の通りです。

1 HBV

(1) 「HBs 抗原陰性」、「HBs 抗体陰性」、「HBc 抗体陰性」の場合、その人は、現在 HBV に感染しておらず、また過去に HBV に感染したこともないことを説明します。
また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して（安心を得るために）輸血後 3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HBV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

(2) 「HBs 抗原陽性」、「HBc 抗体陽性」の場合、その人は HBV の持続感染者（HBV キャリア）である可能性が高いことから、経過を観察し、肝臓の病態についての精密検査を行い、健康管理、必要に応じて治療をする必要があることを説明します。

なお、HBV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HBV の検査は不要です。

(3) 「HBs 抗原陰性」、「HBc 抗体 and/or HBs 抗体陽性」の場合、その人は HBV に感染して（臨床的に）治癒した後の状態（既往感染）であり、今後新たに HBV に感染することはないことを説明します。また、検査の結果、ALT、AST 値の異常を認めなければ、特に経過観察、健康管理等をする必要はないことを説明します。

なお、HBV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HBV の検査は不要です。

2 HCV

(1) 「HCV 抗体陰性」、「HCV コア抗原陰性」の場合、その人は、現在 HCV に感染しておらず、また過去に HCV に感染したこともないことを説明します。

また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して（安心を得るために）輸血後 1~3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HCV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

(2) 「HCV 抗体陽性」、「HCV コア抗原陰性」の場合、その人は、過去に HCV に感染し、現在は治った後の状態（既往感染）であること、現在、C 型肝炎に関する限り、健康上何の問題もなく、他人に感染させる恐れもないことを説明します。

また、「HCV 抗体」は感染防御抗体ではない（HCV に対する免疫を獲得している訳ではない）ことから、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者に対して（安心を得るために）輸血後 1～3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HCV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

(3) 「HCV 抗体陽性」、「HCV コア抗原陽性」の場合、その人は現在 HCV に感染していること、このような検査結果を示すほとんどの人は HCV の持続感染者（HCV キャリア）であることから、経過を観察し、肝臓の病態についての精密検査を行い、健康管理、必要に応じて積極的な治療をする必要があることを説明します。

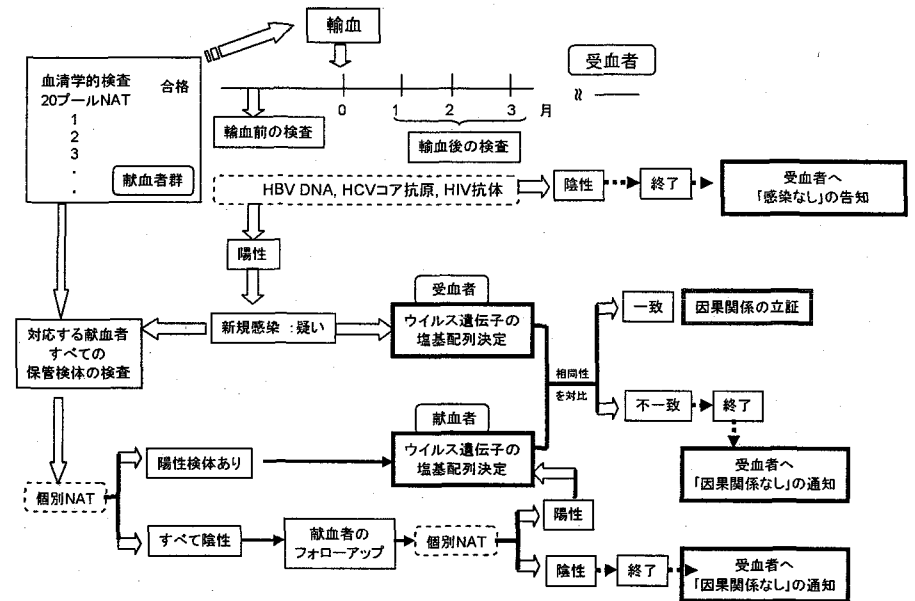
なお、HCV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HCV の検査は不要です。

(4) 「HCV 抗体陰性」、「HCV コア抗原陽性」の場合、極めて稀なケースですが、HCV 感染のごく初期で、HCV 抗体が出現する前の状態であること、従って引き続き経過を観察することが大切であることを説明します。

HCV に感染している場合には、約 3 か月以内に HCV 抗体が出現します。HCV 抗体が出現し、その時点において HCV コア抗原も陽性であった場合には、ALT 値の如何にかかわらず、キャリア化阻止を目的とした早期の治療が必要であることを説明し、肝臓専門医の協力を得て治療を受けることを勧めます。

なお、HCV に関しては輸血直前の血清の保存及び輸血後の HCV の検査は不要です。

VIII 感染の因果関係を解析する手順、結果の判定（診断）など



輸血後の検査で、HBV、HCV、HIV いずれかの「感染疑い」例に遭遇した場合、日本赤十字社は図の手順に従って輸血に用いた血液製剤と受血者の感染の因果関係の解析をすすめます。

1 献血時の保管検体を対象とした検査

日本赤十字社は、当該受血者（患者）に輸血した血液製剤の献血者全ての献血時の保管検体を対象として、個別 NAT によるウイルスの検出を行います。

保管検体中に、該当する「ウイルス陽性」の検体を見出した場合：
ウイルス遺伝子の塩基配列を決定し、別途決定した感染した受血者（患者）の血中のウイルスの塩基配列と対比します。また、必要に応じて、保管検体からウイルス遺伝子のクローニングを行い、複数のクローンについて塩基配列を決定し、受血者（患者）由来の塩基配列と対比します。

2 献血者のフォローアップ

保管検体の中に、該当する「ウイルス陽性」の検体がない場合、日本赤十字社は当該受血者（患者）に輸血した血液製剤の献血者（対象者は本ガイドライ

3 HIV

(1) 「HIV 抗体陰性」の場合、その人は、HIV に感染していないことを説明します。

また、できれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後 2～3 か月を目安に検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

(2) 「HIV 抗体陽性」の場合、まずウェスタンブロットによる確認検査、必要に応じて核酸増幅検査（NAT）による HIV RNA の検査を行います。

確認検査により HIV に感染していないことがわかった場合にはその旨を説明します。なお、この場合はできれば輸血直前の血清を保存するとともに、受血者（患者）に対して（安心を得るために）輸血後 2～3 か月を目安に HIV の検査を行い、輸血に伴う HIV の感染がなかったことを確認しておくことを勧め、了解を得ます。

確認検査により、HIV に感染していることが明らかとなった場合は、その旨を十分に説明し、治療を受けることを勧めます。なお、この場合は HIV に関しては輸血前の血清の保存及び輸血後の HIV 検査は不要です。

ンに記載)に検査採血(全血で5ml程度)を依頼し、個別 NAT 等によるウイルスの検出等を行います(検査採血の依頼に当たっては、本ガイドラインに記載されている事項を遵守することが求められます。)

- (1) 献血者のフォローアップ検体中に、該当する「ウイルス陽性」の検体を見出した場合は「1」に準じた解析を行います。
- (2) 献血者のフォローアップ検体全てが該当する「ウイルス陰性」であった場合、輸血に用いた血液製剤と受血者の感染との「因果関係は無い」と判断します。

3 結果の判定(診断)など

日本赤十字社は、

- ① 塩基配列決定部位の妥当性、保管検体中のウイルス遺伝子のクローニングの要、不要等の実験室レベルでの解析手法
- ② 決定された塩基配列の対比による因果関係の確定(診断)等に関して、日赤以外の専門家(ウイルス肝炎の臨床、ウイルスの分子生物学、ウイルス感染の免疫・血清学等の専門家から成る)を置き、助言を求めることとします。

Ⅹ HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイ、その必要性と実施方法など

輸血用血液製剤等の安全性の確認、更なる安全性の向上を図るためには、正しい検査結果に基づいて正しく現状(実態)を把握することが出発点となると言えます。

本ガイドラインの中に記載された HBV、HCV、HIV 関連検査の標準化のためのコントロールサーベイが、下記の手順により実施されることが望ましいと考えられます。

1 標準パネル血清

厚生労働省「安全な血液製剤を確保するための技術の標準化及び血液製剤の精度管理法の開発に関する研究」班作製の標準パネル血清を用います。

この標準パネル血清は、個別の献血者血漿から成る HBV 用、HCV 用、HIV 用各 100 本から成り、下記の特性があります。

- (1) 「HBV 用の標準パネル血漿」：
 - ① HBV の感染初期 (HBV DNA 陽性、HBs 抗原陰性の血漿)、
 - ② HBV キャリア期の血漿、
 - ③ HBV の(臨床的) 既往感染期の血漿、
 - ④ 陰性対照血漿から成り、日本国内で見出される全ての HBV の遺伝子型(ジェノタイプ)が含まれています。
- (2) 「HCV 用の標準パネル血漿」：
 - ① HCV の感染初期 (HCV RNA 陽性、HCV 抗体陰性の血漿)、
 - ② HCV キャリア期の血漿、
 - ③ HCV 既往感染期の血漿、
 - ④ 陰性対照血漿から成り、日本国内で見出される全ての HCV の遺伝子型(ジェノタイプ)が含まれています。
- (3) 「HIV 用の標準パネル血漿」：
 - ① HIV の感染初期 (HIV RNA 陽性、HIV 抗体陰性の血漿)、
 - ② HIV キャリア期の血漿、
 - ③ 陰性対照血漿から成ります。
なお、HBV、HCV、HIV 用の WHO 標準品との同時測定による検査値の評価(検査、測定値の互換性の検定)を済ませてあります。

2 コントロールサーベイの対象施設

民間の衛生検査所のうち、輸血前後の検査を受託する検査所はコントロールサーベイに参加することが望ましいと言えます。

3 コントロールサーベイに用いる標準血清

「1」に記述した HBV、HCV、HIV 用標準パネル血漿から適宜選択し、個別献血者由来の検体と、陰性血漿により希釈調製した検体の両者を用います。

4 配布する検体のウイルス濃度、抗原価、抗体価

免疫血清学的検査及び核酸増幅検査ともに、本ガイドラインに示された目的にかなう感度及び特異度が確保されていることを確認するために必要と考えられるウイルス濃度、抗原価及び抗体価の検体(検出限界の10倍～100倍の濃度、抗原価、抗体価を目安とするサンプル)をおのおの複数準備します。

5 検査項目

HBV : HBs 抗原、HBV DNA*

HCV : HCV 抗体、HCV コア抗原、HCV RNA*

HIV : HIV 抗体、HIV RNA*

※ HBV DNA (NAT) を優先して実施するものとします。

6 実施の実際

コントロールサーベイの機関を定め、各施設へ検体を送付、検査結果を回収して評価。必要に応じて民間の衛生検査所に対して指導、助言を行い、感度、特異度の維持、向上を図ります。

実施に当たっては、プロトコルの作成、検体の配布、検査結果の評価等を行う委員会(専門家から成る第三者委員会)を組織することが必要になります。