

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（FFP）の製法と性状については参考資料16-17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 FFP 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。FFP 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、DC₁₃IC 等の大量出血ではフィブリノゲン値も測定する。また、FFP 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、FFP 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 および/または APTT が延長している場合（①PT は（i）各医療機関における基準の上限の 1.5 倍以上、INR 2.0 以上、（ii）4530% 以下、~~（iii）INR 1.6 以上~~ / 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。FFP 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 FFP 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（アフェレシスの関連事項は、参考16-14を参照）。

なお、PTが上限の1.5倍以上INR 2.0以上（4530%以下又はINR 1.6以上）で、かつ観血的処置を行う場合を除いて FFP 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も来すことから、血栓症をみる場合もある。これらの諸因子を同時に補給するためには FFP 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。FFP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。この際の FFP 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、①PTは（i）各医療機関における基準の上限の1.5倍以上INR 2.0以上、（ii）4530%以下、~~（iii）INR 1.6以上~~／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、フィブリノゲン値が100mg/dL以下の場合にFFP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、FFP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 FFP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、FFP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、FFPの適応がある。FFP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ⅩⅠ因子欠乏症に対する濃縮製剤は現在のところ供給されていない。したがって、これらの両因子のいずれかの欠乏症またはこれらを含む複数の凝固因子欠乏症では、出血症状を示しているか、観血的処置を行う際に FFP 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または濃縮製剤、第Ⅸ因子欠乏症（血友病 B）には濃縮製剤、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 FFP 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 ~~1.5 倍以上~~ INR 2.0 以上（4530% 以下又は INR ~~1.6 以上~~））

● 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。入手可能な限り「濃縮プロトロンビン複合体製剤」を使用した方がよい。なお、より緊急な対応のために FFP の投与が必要になることが稀にあるが、この場合でも直ちに使用可能な場合には「濃縮プロト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、またクリオプリシピレ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、FFP 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 FFP 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 FFP 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-VWFm) が、微小循環で血小板血栓を生じさせ、本症を発症すると考えられている。通常、UL-VWFm は同細胞から血中に放出される際に、肝臓で産生される VWF 特異的メタロプロテアーゼ (別名 ADAMTS13) により、本来の止血に必要なサイズに分解される。しかし、後天性 TTP ではこの酵素に対する自己抗体 (インヒビター) が発生し、その活性が著しく低下する。従って、本症に対する FFP 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-VWFm の除去、(4) 止血に必要な正常サイズ VWF の補給、の 4 点に集約される。一方、先天性 TTP では、この酵素活性の欠損に基づくので、FFP の単独投与で十分な効果がある⁵⁾。

なお、腸管出血性大腸菌 O-157:0H7 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、FFP を用いた血漿交換療法は必ずしも有効ではない⁶⁾。

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 4)。

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 FFP 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 FFP の投与量は 400~600mL、すなわち約 5~7 単位 (FFP の 1 単位は 80mL) に相当することになる。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 4)、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4 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Ⅵ因子	5～10%	2～7時間	70～80%	安定
第Ⅶ因子	10～40%	8～12時間	60～80%	不安定 ³⁾
第Ⅷ因子	10～40%	18～24時間	40～50%	安定
第Ⅸ因子	10～20%	1.5～2日	50%	安定
第Ⅹ因子	15～30%	3～4日	90～100%	安定
第Ⅺ因子	—	—	—	安定
第Ⅻ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)³⁾

*) 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、FFP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、FFP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) 蛋白質源としての栄養補給

輸血により補充された血漿蛋白質（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、患者の蛋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（アルブミンの使用指針：6-1）「蛋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蛋白質としては、急性反応期蛋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、FFP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

扱はない。

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 FFP 投与の適応とはならない。

6. 使用上の注意点

1) 融解法

使用時には 30–37°C 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~~に~~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があるのを考慮して、必ず汚染防止用の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 4°C 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 4）。

なお、血小板濃厚液 4 単位（血漿 80mL を含む）中には不安定な凝固因子を除いて FFP1 単位に相当する凝固因子活性が含まれている。

2) 感染症の伝播

FFP 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。

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。

4) ナトリウムの負荷

FFP を 1 単位投与することにより、約 0.8g の塩化ナトリウム (NaCl) が負荷される。

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。

6) 輸血セットの使用

使用時には輸血セットを使用する。

[注] ~~膠質浸透圧について~~ 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。止血検査値が異常であったとしても、それが軽度であれば、たとえ観血的処置を行う場合でも FFP 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 ~~が各医療機関が定めている基準値の上限の 1.5 倍以上~~ INR 2.0 以上 (4530% 以下又は INR 1.6 以上)、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 以下になったときである。

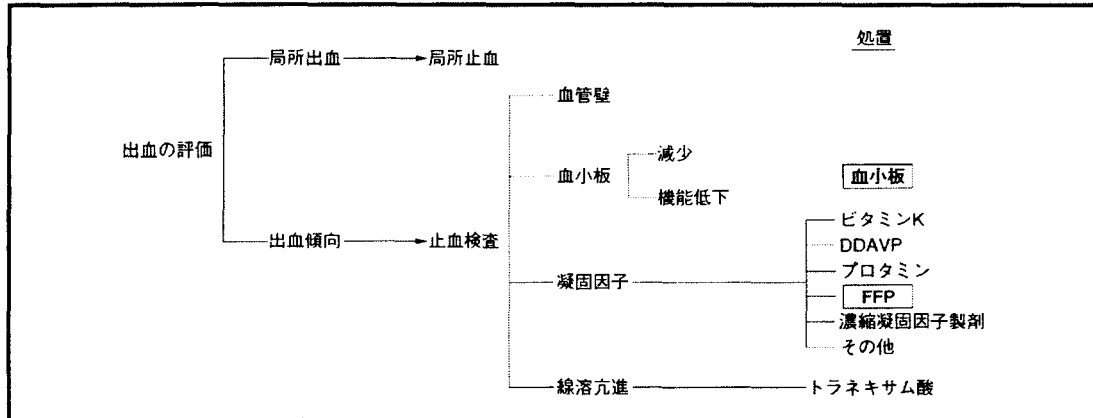
出血時間は検査自体の感度と特異性が低く、術前の止血検査としては適当ではなく、本検査を術前に必ず行う必要はない。むしろ、出血の既往歴、服用している薬剤などに対する正確な問診を行うことが必要である。

出血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、FFP 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、FFP 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 やフォンビレブランド病 (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3 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) 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 37 : 404-410, 1991
- 2) 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 37 : 411-413, 1991
- 3) Lundsgaard-Hansen P, et al. Component therapy of surgical hemorrhage : Red cell concentrates, colloids and crystalloids. Bibl Haematol. 46 : 147-169, 1980
- 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 45 (1) : 47-54, 1999
- 5) 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 93 (3) : 451-459, 2004
- 6) Mori Y et al. Predicting response to plasma exchange in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura with measurement of vWF-cleaving protease activity. Transfusion 42 (5) : 572-580, 2002
- 7) AABB. Blood Transfusion Therapy ; A Physician's Handbook (5th ed.), 1996, p. 26
- 8) 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 99 : 1529-1530, 1995

V アルブミン製剤の適正使用

1. 目的

アルブミン製剤を投与する目的は、血漿膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を確保すること、および体腔内液や組織間液を血管内に移行させることによって治療抵抗性の重度の浮腫を治療することにある。

なお、アルブミンの製法と性状については参考資料1718を参照。

2. 使用指針

急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態に対して、アルブミンを補充することにより一時的な病態の改善を図るために使用する。つまり膠質浸透圧の改善、循環血漿量の是正が主な適応であり、通常前者には高張アルブミン製剤、後者には等張アルブミン製剤あるいは加熱人血漿蛋白たん白(PPF)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

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。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る。また人工膠質液の併用も推奨される。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。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、主として細胞外液系輸液薬が使用される。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濃度または膠質浸透圧の高度な低下のある場合、あるいは体重 10kg 未満の小児の場合などには等張アルブミン製剤が用いられることがある。

~~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。~~

3) 肝硬変に伴う難治性腹水に対する治療

肝硬変などの慢性の病態による低アルブミン血症は、それ自体ではアルブミン製剤の適応とはならない。肝硬変ではアルブミンの生成が低下しているものの、生体内半減期は代償的に延長している。たとえアルブミンを投与しても、かえってアルブミンの合成が抑制され、分解が促進される。大量（4L 以上）の腹水穿刺時に循環血漿量を維持するため、高張アルブミン製剤の投与が、考慮される*。また、治療抵抗性の腹水の治療に、短期的（1 週間を限度とする）に高張アルブミン製剤を併用することがある。

*Runyon BA. Management of Adult Patients with Ascites due to Cirrhosis. Hepatology 2004;39:841-856

4) 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群などの慢性の病態は、通常アルブミン製剤の適応とはならない。むしろ、アルブミンを投与することによってステロイドなどの治療に抵抗性となることが知られている。ただし、急性かつ重症の末梢性浮腫あるいは肺水腫に対しては、利尿薬に加えて短期的（1 週間を限度とする）に高張アルブミン製剤の投与を必要とする場合がある。

5) 循環動態が不安定な血液透析等の体外循環施行時

血液透析時に血圧の安定が悪い場合において、特に糖尿病を合併している場合や術後などで低アルブミン血症のある場合には、透析に際し低血圧やショックを起こすことがあるため、循環血漿量を増加させる目的で予防的投与を行うことがある。

循環動態の不安定な血液透析等において、一時的に循環血漿量を増加させる目的で、体外循環開始に際して予防的投与を行うことがある。ただし通常は、適切な体外循環の方法の選択と、他の薬物療法で対処することを基本とする。

6) 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

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

ギランバレー症候群、急性重症筋無力症など凝固因子の補充を必要としない症例では、置換液として等張アルブミン製剤を使用する。アルブミン製剤の使用は、肝炎発症などの輸血副作用の危険がほとんどなく、新鮮凍結血漿を使用することと比較してより安全である。

膠質浸透圧を保つためには、通常は、等張アルブミンもしくは高張アルブミンを電解質液に希釈して置換液として用いる。血中アルブミン濃度が低い場合には、等張アルブミンによる置換は、肺水腫等を生じる可能性が有るので、置換液のアルブミン濃度を調節する等の注意が必要である。PPF-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FFPが用いられる場合については、FFP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4614を参照）。

7) 重症熱傷

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

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

8) 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合

術前、術後あるいは経口摂取不能な重症の下痢などによる低蛋白血症が存在し、治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合には、利尿薬とともに高張アルブミン製剤の投与を考慮する。

9) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎など

急性膵炎、腸閉塞などで循環血漿量の著明な減少を伴うショックを起こした場合には、等張アルブミン製剤を使用する。

3. 投与量

投与量の算定には下記の計算式を用いる。このようにして得られたアルブミン量を患者の病状に応じて、通常 2-3 日で分割投与する。

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

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。

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、

$\left[1\text{g} \times 0.4 / (0.4\text{dL/kg} \times \chi\text{kg}) \right] = 1/\chi \text{ (g/dL)}$ 、
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に記載してある。

5. 不適切な使用

1) 蛋白質源としての栄養補給

投与されたアルブミンは体内で緩徐に代謝 (半減期は約 17 日) され、そのほとんどは熱源として消費されてしまう。アルブミンがアミノ酸に分解され、肝臓における蛋白質の再生成の原料となるのはわずかで、利用率が極めて低いことや、必須アミノ酸であるトリプトファン、イソロイシン及びメチオニンが極めて少ないことなどから、栄養補給の意義は

ほとんどない。手術後の低蛋白血症や悪性腫瘍に使用しても、一時的に血漿蛋白濃度を上昇させて膠質浸透圧効果を示す以外に、栄養学的な意義はほとんどない。栄養補給の目的には、中心静脈栄養、末梢静脈栄養によるアミノ酸の投与とエネルギーの補給が栄養学的に蛋白質の生成に有効であることが定説となっている。

2) 脳虚血

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

3) 単なる血清アルブミン濃度の維持

血清アルブミン濃度が 2.5g/dL～3g/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) 末期患者へのアルブミン投与

末期患者に対するアルブミン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

~~加熱人血漿蛋白たん白 (PPF)~~ 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、利尿薬を併用する。

5) アルブミン合成能の低下

慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成能の低下を招くことがある。特に血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成能が抑制される。

[注] 膠質浸透圧について

膠質浸透圧 (π) は pH, 温度, 構成する蛋白質の種類により影響されるため, 実測値の方が信頼できるが, 血清中の蛋白濃度より算定する方法もある。血清アルブミン (Alb) 濃度, 総血清蛋白 (TP) 濃度からの算出には下記の計算式を用いる。

1. 血清アルブミン値 (Cg/dL) よりの計算式:

$$\pi = 2.8C + 0.18C^2 + 0.012C^3$$

2. 総血清蛋白濃度 (Cg/dL) よりの計算式:

$$\pi = 2.1C + 0.16C^2 + 0.009C^3$$

計算例:

1. アルブミン投与により Alb 値が 0.5g/dL 上昇した場合の膠質浸透圧の上昇 (1式より),

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

2. TP 値が 7.2g/dL の場合の膠質浸透圧 (2式より),

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

VI 新生児・小児に対する輸血療法

小児とくに新生児に血液製剤を投与する際に, 成人の血液製剤の使用指針を適用することには問題があり, 小児に特異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

未熟児早期貧血の主たる原因は、骨髄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

i. 白血球除去フィルターの使用時

血液バッグを強く加圧したり、強い陰圧で吸引すると溶血の原因になる。したがって、血液を自然に落下させるか、吸引して採取する場合には緩和な陰圧により行う。

ii. 注射針のサイズ

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、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。

(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4℃に保存する。

(3) 血縁者等からの院内採血

院内採血は推奨されないが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、万一使用実施する場合は、採血基準（安全な血液製剤の確保等に関する法律施行規則）に従うこととし、とりわけ輸血後移植片対宿主病に留意する必要がある、放射線照射は15～50Gyの範囲とする。なおまた、この場合は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、血小板数を2万/ μ l以上に維持が3万/ μ l未満のときに血小板濃厚液の投与を考慮する。

(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、血小板を5万/ μ l以上に維持する。

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

(4) 侵襲的処置を行う場合には、血小板数を5万/ μ l以上に維持する。

3. 新生児への新鮮凍結血漿の適正使用

1) 使用指針

(1) 凝固因子の補充

ビタミンKの投与にもかかわらず、PTおよび/あるいはAPTTの著明な延長があり、出血

症状を認めるか侵襲的処置を行う場合

(2) 循環血液量の 1/2 を超える赤血球濃厚液輸血時

(3) Upshaw-Schulman 症候群（先天性血栓性血小板減少性紫斑病）

2) 投与方法

(1) と (2) に対しては、10-20mL/kg 以上を必要に応じて 12-24 時間毎に繰り返し投与する。

(3) に関しては 10mL/kg 以上を 2-3 週間毎に繰り返し投与する。

3) その他

新生児多血症に対する部分交換輸血には、従来、新鮮凍結血漿が使用されてきたが、ほとんどの場合は生理食塩水で代替可能である。

おわりに

今回の使用指針の見直しは 5-10 年ぶりであるが、この間における輸血医学を含む医学の各領域における進歩発展は目覚しく、また、「安全な血液の安定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。