内科学の展望（第14回） 内科臨床における血液学 その最前線

6. 成分輸血とその利用

埼玉医科大学総合医療センター中央検査部・輸血部 遠山 博

1. はじめに

成分輸血とは、血液を赤血球、白血球、血小板の三大有形成分と血漿に分離して、患者が現在必要としている成分のみを与え、必要としないものは可及的に与えない発想によるもので、i) 新しい免疫抗体の産生または既存の抗体による副作用の予防と、ii) 血液の有効利用（貴重な献血血液を成分に分けて複数の患者を救命する）をはかるものである。血液を成分に分離するにあたっては、各成分の比重差を利用して血液バッグを遠心する速度・時間の差によって赤血球、血小板、血漿等に分離する。

今日わが国は輸血領域においては、この方面の欧米先進国に伍しているが、これまでに極めて多くの試練を受けており、また血液は薬物と異なりヒト由来であるので、どうしても社会状況に左右されざるを得ない特色がある。

2. わが国の血液事業の歩み

第二次世界大戦敗戦後、わが国では100ml入り大型注射器で患者の知人や売血給血者より採血し、そのまま患者に輸注するいわゆる「枕元輸血」が常用されていた。米英では既に大戦中に血液銀行blood bankが発足し、膨大量の保存血が製造され、前線にも空輸されていたが、本邦には全く何もなかった。

昭和27年、米国の援助・指導もあって、最初の日本赤十字東京血液銀行が開設され、その頃他の20以上の民間血液銀行もスタートして保存血の供給を始めた。電話一本で届けられる大量のガラス壺入りの保存血は臨床医学の発展に絶大な貢献を

した。しかしそれらのほとんどが売血血液で、間もなくその弊害が大きく現われ、昭和39年の閣議で、日本赤十字社を中心として献血一本でゆくことが決定し、昭和44年からほぼ100%献血となり、以来血液事業は順調に発展している。

3. 血液事業の展開と現状の問題点

a. 採血量の増加

昭和44年に年間約217万人すなわち国民の約2.2%（献血率）が献血してくれれば、それで何とか間に合っていた、勿論全血としての使用である。以来対前年比5～10%の増加を続け、昨年は全国68日赤血液センターで約870万人、すなわち国民の7.3%もが献血してくれてもおお充分とはいえない。

b. 成分輸血の進展

昭和50年頃より「成分輸血の時代」に突入し、図1のように、全血は昭和52年をピークとして以来減少の一端を辿り、その半分は新鮮血となった。赤血球濃厚液を柱とする赤血球成分の使用量は次第に増加しているが、その上の血漿成分（ほとんど全部が新鮮凍結血漿）が赤血球を上廻る著しい増加を示して来ているのが大問題である。最上部の血小板成分は赤血球と血漿を分離するときに副産物として製造されるので問題にならない。

c. 血漿大量使用による赤血球の余剰

（血漿成分年間総供給量－赤血球成分年間総供給量）が余った赤血球成分（赤血球濃厚液）ということになる。昨年は実に150万人分もの赤血球が放棄せざるを得なかった。これは採血した総血液の17%にもあたり、献血者に申し訳ないことであ

Review on Internal Medicine (1986) Recent progress in hematology.

6. Blood component transfusion, guidelines for clinical use

Hiroshi TOHYAMA, Department of Clinical Pathology and Blood Transfusion Service, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama

図1. 全血および各血液成分供給量の増減

る。

d. わが国におけるアルブミン製剤の大量使用

アルブミン製剤は勿論血液成分ではないが、血漿成分と重大な連関があり、これを省略しては成分輸血を語ることはできない。図2は昭和53年以来的アルブミン製剤（アルブミンおよび加熱ヒト血漿蛋白）を各年度の右の柱に、それらを原料血漿量（*l*）に換算したものであり、左の柱は日赤血液センター採集の血漿成分の総供給量を下方に、全採血血液からすべて血漿成分を分離すると仮定した場合、総計どれ位になるかを示したものである。これをみるとアルブミン製剤使用量は昭和56年頃より急増し、昨年は原料血漿に換算し、約380万*l*を消費した。日本は人口100万人あたり700kg以上という極めて大量のアルブミン製剤を消費し、世界総生産量の1/4以上にもあたるといわれている。

わが国で使用されているアルブミン製剤の起源には4種類がある。多い順にあげると、図3の如く、①完成製品として米国等より輸入されているもの、②原料血漿あるいは姿を変えたベレットやクリーム状で輸入され、国内の製薬会社等により

図2. 血漿分画製剤（アルブミン、加熱人血漿蛋白）および血漿（日本赤十字社製）の使用量の推移（単位：*l*換算）

図3. 本邦におけるアルブミン製剤（含加熱人血漿蛋白）の製造由来

表1. 新採血基準 (昭和60年)

1) 全血採血……1回量200ml ○従来通り	○血液比重 : 1.052以上 ○血清蛋白量 : 6.1g/dl以上 ○採血漿間隔 : 2週間以上 ○年間実施回数 : 24回以内
2) 全血採血……1回量400ml ○年 令 : 18才~64才 ○体 重 : 50kg以上 ○血液比重 : 1.053以上 ○採血間隔 : 男3ヵ月以上, 女4ヵ月以上 ○年 間 : 男3回以内, 女2回以内 ○200ml採血と合わせ, 年間 男1,200ml以内, 女800ml以内	4) 血小板採血 ○1回採血漿量 : 400ml以内 ○年 令 : 18才~54才 ○体 重 : 50kg以上 ○血液比重 : 1.053以上 ○血清蛋白量 : 6.1g/dl以上 ○血小板数 : 15万/ μ l以上 ○採取間隔 : 1週間以上 ○年間実施回数 : 12回以内
3) 血漿成分採血(ダブルプラスマ・フェレーシス) ○1回採漿量 : 400ml ○年 令 : 18才~64才 ○体 重 : 50kg以上

図4. 赤血球各成分の総供給量の比 (日本赤十字社, 1985年)

アルブミン製剤に加工されているもの, ③日赤血液センター採血血液の血漿を北海道千歳に新設した血漿分画センターで製造されたもの, ④わが国の製薬会社2社が日本人の売血供血者よりプラスマ・フェレーシスで採漿し, これよりアルブミン製剤に製造したものの4通りである。日本人の血漿を原料としたものは, ③+④の計16.2万lに過ぎず, 全体量の1/20にも及ばない。その他は外国人の売血者に由来する血漿を原料としたものである。すなわち超大量の血漿分画製剤, 原料血漿を米国等より輸入していることになり, 倫理的に国の内外より強い非難を受けている現状にある。

e. これら現状における対策

以上の対策としては, 1) 血液製剤の適正なる使用による節減で, その内容は, ①新鮮凍結血漿の節減, ②アルブミン製剤の節減と, ③赤血球濃厚液の使用拡大によるそれらの廃棄の節減と全血使用の節減等があげられる。しかしこれらのみでは新しい医療の展開には対応し難い。

そこで, 2) 採血基準の見直しによる血液, 特に血漿の増産が必要になって来る。昭和61年4月より表1の「新採血基準」が公布され既に施行されている。すなわちこの中で, ①一定以上の規格の人からは本人の許可により400mlをも採血できるように, ②最も大切なのは献血者より1回400mlの血漿フェレーシスが許可されたことである。昭和61年秋の段階ではあるが1/10位が400mlの採血に応じてくれ, この方は見事に成功したが, フェ

レーシスの方はほとんど進んでいない模様である。

4. 各血液製剤の適正なる使用について

厚生省は「血液事業検討委員会」という親委員会の中に「血液製剤使用適正化小委員会」と称する子委員会を作った。著者もこのメンバーの1人であるので, この小委員会のまとめたガイドラインを解説させてもらう。

a. 赤血球成分輸血

赤血球成分輸血とは, i) 赤血球濃厚液, ii) 赤血球浮遊液, iii) 洗浄赤血球, iv) 白血球除去赤血球, v) 解凍赤血球等の輸注を総称する。

図4のように, 昨年度の日本赤十字社の赤血球成分の総供給量は約457万単位であったが, 赤血球濃厚液が94%と主力を占め, 洗浄赤血球, 白血球除去赤血球, 解凍赤血球の使用量はそれぞれ約4.8%, 0.9%, 0.3%に過ぎなかった。赤血球浮遊液は赤血球濃厚液に生理食塩水を加えて持ってくるもので, 特に不可欠なものではない。洗浄赤血球は従来3回洗浄で白血球・血小板の70%以上除去できるとされて来たが, 近來はそれ程の効果は乏しいとされ, 血漿の除去に第一の適応を置きIgA欠損症で抗IgAを持っているような患者には5回洗浄赤血球の使用が奨められている²⁾。抗HLA所有患者等で白血球・血小板を可及的除去したいとき, すなわち再生不良性貧血その他赤血球の頻回輸血を施行する患者には白血球除去赤血球が近來多用されるようになって来た。Wenz

(1983)³⁾, Parraviciniら(1984)⁴⁾は赤血球濃厚液を冷却した後、強遠心して微小凝集塊を過フィルター (microaggregate filter) を通して点滴することにより、発熱性輸血副作用の大半を予防し得たとしている。

赤血球濃厚液は血漿の約2/3を除去して、Htを70%位にしたもので、決して赤血球の塊りではなく、赤血球を減らした全血と考えるべきである。

1) 内科的適応：すべての慢性貧血で、再生不良性貧血、白血病はじめ血液疾患 (悪性腫瘍、腎不全、感染症、膠原病等によるもの)、慢性出血等によるものである。心肺疾患や高度の貧血ある者、高齢者等には循環にかかる負担が少なく、全血より遙かに安全である。

2) 外科的適応：かつては赤血球成分輸血は内科的なものが適応で、手術中の輸血は出血に対するものであるから、外科系では全血を使用すべきであるといわれて来た。しかし近来では前記の血液事情より、術中でも赤血球濃厚液が輸注されるようになってきた。

一般状態の比較的良好な成人患者においては、600ml以下の出血に対しては原則として無輸血とし、600~1200mlの出血に対しては赤血球濃厚液を、1200mlを超える場合は全血を用いるとある。これは体内アルブミンの約40%が血管内に、60%が血管外にあり、出血で失った循環アルブミンは血管外アルブミンの流入で迅速に代償されることによる。赤血球はその98.5%が、血管内にある。そのため出血量が多くない間は赤血球のみを補充すれば充分なのである。Lee (1979)⁵⁾も「外科系でも全血は今や特別発注の血液製剤となり、止血困難な大量出血と交換輸血以外に適応はない」と記載している。

b. 血漿成分輸血

ほとんどすべてが新鮮凍結血漿で、採血6時間以内に血漿を分離し、-20℃以下に凍結されたもので1年間使用され、1バックが80ml位で保存に不安定な血液凝固第V、第VIII因子をもかなり維持している。アルブミンと異なり肝炎、AIDS等のウイルスを持っている場合がある。使用の目的とし

ては、1) 血液凝固因子の補充 (複合性凝固障害で出血のある場合)、2) 循環血漿量減少の改善・維持等である。

使用の対象としては、1) 使用が適切なもの：①DIC、②重症肝障害、2) 状況により使用されるもの：①大量出血による複合性凝固障害、②重症外傷、重症熱傷、③血栓性血小板減少性紫斑病、④血友病以外の先天性凝固因子欠乏症、⑤クマリン系抗凝固剤使用時の出血、⑥肝障害合併症例の手術、⑦激症肝炎等における治療的血漿交換療法等である。

3) 効果が検討されているものには、重症感染症に対するオプソニン効果がある。さらに4) 使用が適当でないものとしては、①全血の代用として赤血球濃厚液と併用すること、②栄養補給、栄養状態の改善を目的とする使用、③慢性低蛋白血症を含め、単なる血漿蛋白の維持等があげられる。

血液凝固検査の結果としては、i) プロトロンビン活性50%以下、又はii) 活性部分トロンボプラスチン時間の正常値より10秒以上延長、iii) アンチトロンビンIII活性正常の50%以下などを使用の目安にして使用の持続を判断し、使用量を適宜に増減するという。

c. アルブミン製剤輸注

血液成分でなく、血漿分画製剤であるが、血漿成分と連動しているので、これについて述べる。冷エタノールで分離され、分子量66000で、トリプトファンとイソロイシンが欠乏している。体内貯蔵量は4~5g/kgで、血管内外に前記のごとく約40%、60%が分布している。正常な状態では肝で毎日約12gが合成され、体内半減期は15~18日といわれる。正常血漿の膠質浸透圧の中80%がアルブミンによって維持されている。一方加熱ヒト血漿蛋白はアルブミンが80%以上の主要成分となっている。これらアルブミン製剤は60℃10時間以上加熱処理されており、肝炎ウイルス、AIDSウイルス等の伝播の危険はないといわれている。

アルブミン製剤の使用にあたっては、1) 使用が適切なもの：①循環血漿量の是正 (出血性ショック、外傷性ショック)、②膠質浸透圧の改善 (熱傷、

低アルブミン血症を伴う成人呼吸窮迫症候群等); 2) 状況により使用されるもの: ①侵襲の大きな手術後, ②手術前のpoor riskの状況, ③腸閉塞・急性肺炎等(循環血漿量の著明な減少), ④開心術中および術後, 人工心肺の充填, ⑤肝硬変, ネフローゼ等で腹水・乏尿等を伴う場合, ⑥悪性腫瘍で低蛋白血症に基づく浮腫, 胸水, 腹水等のために癌に対する積極的な治療を実施できない場合, ⑦治療的血漿交換術等があげられる。

一方 3) 使用の適切でないものとしては, ①栄養補給の目的, ②単なる血漿アルブミン濃度の維持, ③全血の代用として赤血球濃厚液と併用すること等があげられている。

以上の適応については, 米国の Huestis (1984)⁶⁾, Tullis (1977)⁷⁾⁸⁾, カナダの Lewis (1980)⁹⁾, 英国の Wagstaff (1984)¹⁰⁾らの発表したガイドライン的研究と大綱において似たものである。

使用に際しては, 臨床症状と血清アルブミン濃度, 膠質浸透圧(20mmHgが目安)等の臨床検査成績を参考とし, アルブミン濃度の期待値としては, 急性病態では3.0g/dl以上, 慢性病態では2.5g/dl以上を維持することを目標とするが, 腹水・心不全などの合併症があれば, 状況に応じて適切な量を使用する。使用量の算定には, 例えば下記の計算式を用いる。

[アルブミン濃度の期待値-実測値]

(g/dl)×[循環血漿量](dl)×2

但し, ヒトの循環血漿量は通常0.4dl/kgであり, またアルブミンの血管内回収率を1/2とする。従って体重50kgのヒトの血漿アルブミン濃度を0.6g/dl上昇させたいときは,

$0.6 \times (0.4 \times 50) \times 2 = 24\text{g}$ のアルブミンを総量として使用することになる。

d. 血小板成分輸血

トリプル・バッグの採血バッグに採った血液を緩速で遠心し, 比重の軽い血小板がまだ浮遊し, 赤血球のみが落ちた状態で遠心をやめ, この多血小板血漿を高速遠心して血小板を全部落した日赤

濃縮血小板と, ただ1人の供血者から連続血液成分遠心分離装置IBM 2997, CS 3000 cell separator, Haemonetics V-50等の器械で $2 \sim 5 \times 10^{11}$ 個もの血小板を採り, 患者に輸注する方式がある。後者は前者1バックの10~25倍位血小板を包含する。14年位前から本邦に定着し, 現在国内で計550台位が活躍している。近來抗血小板抗体(HLA抗体)を頻回の輸血で持ってしまった患者にはHLA適合血小板も供給され得るようになりつつある。血小板数が $20000/\mu\text{l}$ 位に減ると出血傾向の現れることが多い。

血小板輸血の適応は, 1) 血小板減少症: i) 産生低下疾患として, ①白血病, ②悪性腫瘍の骨髄浸潤, ③放射線, 抗癌剤による骨髄抑制, ④再生不良性貧血, ⑤薬剤・感染による骨髄障害; ii) 血小板破壊・消費の亢進疾患として, ①特発性血小板減少性紫斑病, ②汎発性血管内凝固症候群, ③脾機能亢進症等, 2) 血小板機能異常症等々があげられる。

文 献

- 1) 村上省三, 他: 血液製剤使用適正化小委員会報告, 血液事業検討委員会, 厚生省, 1986年。
- 2) American Association of Blood Banks: Technical Manual, 9th ed, American Association of Blood Banks, Arlington, Virginia, 1985, p42.
- 3) Wenz B: Microaggregate blood filtration and the febrile transfusion reaction. Transfusion 23: 95, 1983.
- 4) Parravicini A, et al: The preparation of leukocyte-poor red cells for transfusion by a simple cost-effective technique. Transfusion 24: 508, 1984.
- 5) Lee CL: Immunohematology, Blood Banking, and Hemotherapy, Clinical Diagnosis and Management of Laboratory method, 16th ed, WB Saunders, Philadelphia, 1979, p1470.
- 6) Huestis DW: Albumin, The need versus the demand. Vox Sang 46(Suppl 1): 26, 1984.
- 7) Tullis JL: Albumin: 1. Background and use. JAMA 237: 355, 1977.
- 8) Tullis JL: Albumin: 2. Guidelines for clinical use. JAMA 237: 460, 1977.
- 9) Lewis RT: Albumin: Role and discriminative use in surgery. Canadian J Surg 23: 322, 1980.
- 10) Wagstaff W: Use of plasma, plasma protein and plasma substitutes. Vox Sang 46(Suppl 1): 10, 1984.