

「血液製剤の使用指針」（案）に対する意見募集結果について

平成 29 年 3 月
厚生労働省医薬・生活衛生局
血 液 対 策 課

「血液製剤の使用指針」（案）について、平成 29 年 1 月 26 日から平成 29 年 2 月 24 日まで電子政府の総合窓口（e-Gov）に掲載することを通じて御意見を募集したところ、18 件の御意見等をお寄せいただきました。

今般、お寄せいただいた御意見とそれに対する回答については、別添のとおりです。なお、いただいた御意見のうち、本指針に関する御意見についてのみ記載しております。

今後とも厚生労働行政の推進にご協力いただけますよう、よろしくお願ひいたします。

○ 「血液製剤の使用指針」（案）に対する御意見募集に寄せられた御意見とそれに対する考え方

○ 提出意見者数 18件

※ご意見の全体像がわかるように、製剤毎の適正使用に関する代表的なご意見を抽出し、整理しております。

※基本的にいただいたいご意見から抜粋したものですが、明かなる誤字や変換ミス等はこちらで修正しております。

No.	項目	頁	ご意見	ご意見に対する考え方
総論的事項				
1			<ul style="list-style-type: none"> ○ 記載整備事項 - (カンマ)と、(点)が混在しているので、どちらかに統一すべきです。 - p.11の4)の2行目「平成10年」とp.33の2)の11行目「1985年」について： 年号か西暦のどちらかに統一するか、両者を併記するのが適当だと思います。 - p.21の15行目等の「あたり」： p.37の10行目等の「当たり」との文言の統一が必要です。 - p.31の14行目「Transfusion associated circulatory overload」は、「Transfusion Associated Circulatory Overload」と記載したほうが適当です。 - p.31の15行目等の「または」： p.34の最下行から上に1行目等の「又は」との文言の統一が必要です。 - p.35(7) 濃固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法の項 - 慢性炎症性脱髓性多発神経炎 → 慢性炎症性脱髓性多発神経炎（「根」の追記） 	ご指摘を踏まえ、変更いたします。
2			<ul style="list-style-type: none"> ○ 「等張アルブミン」「高張アルブミン」という語句に関して - 血液製剤の使用指針（案）には等張アルブミン、高張アルブミンという語句が使われていますが、そもそも生体の浸透圧は晶質浸透圧（osmotic pressure）と膠質浸透圧（oncotic pressure）があり、膠質透圧（正常値 25 mmHg）と晶質浸透圧（正常値 290 mOsm/kgH2O = 5600 mmHg）は200倍以上違う圧です - 標的半透膜も晶質膜も膠質膜も血管内皮細胞の穴と異なります。この2つの浸透圧は全く異なる浸透圧ですが同じ「張」という語句を使用しています。英語ではこの2つは明確に語句として分けられていますが、日本語では混乱があります。「等張アルブミン」は正確には「等膠質浸透圧アルブミン」、「高張アルブミン」は「高膠質浸透圧アルブミン」とするのが適当です。長年使われてきた用語を変えるのは、難しいと思いますが、浸透圧に対する誤解を招かないためにも、何らかの注釈を使用指針に加えるべきだと思います。 	ご指摘を踏まえ、変更いたします。
3	P.2		<ul style="list-style-type: none"> ○ 「しかし、赤血球液、新鮮凍結血漿及び血小板濃厚液の使用量は横ばい、免疫グロブリンは適応拡大による部分もあるものの使用量が増加傾向にあるなど、十分な効果がみられているとは言い切れない状況となっている。」との記載について 	<p>ご指摘の点に関して、以下のとおり変更いたします。</p> <p>「使用量に關しては、高齢化の進展に伴い、「使用量に關しては、高齢化の進展に伴い、増加が予想されてきたが、医療の発展および各関係者の適正使用への協力により、ここ数年、赤血球液についてはやや減少しており、新鮮凍結血漿および血小板濃厚</p>

はじめに

		量の推移のみで血液製剤の適正使用の効果を判断するのではなく、上述したこれら因子を調整したうえで、適正使用の効果を判定するべきではないかと存じます。	血液についてはほぼ横ばいである。アルブミン製剤については平成11（1999）年の総使用量は226.8万リットルであったが、平成17（2005）年は165.4万リットル、平成27（2015）年は125.4万リットルと年々減少してきた。一方、免疫グロブリン製剤の使用量は、適応拡大によりやや増加傾向にあるが、諸外国と比較するとまだ少ない。」
4	p.2	○「また、血漿成分製剤/赤血球成分製剤比（平成23（2011）年）は諸外国と比べて、比率がまだ高い状況に留まっており、異なる縮減が可能と想定される。」について 海外で広く使用されている止血に必要な製剤、クリオプレジビテート、フィブリノゲン濃縮製剤などが、本邦では保険適応がなく使用できない状況において、止血を新鮮凍結血漿、血小板濃厚液に頼らざるを得ない状況にある。よって、血漿成分製剤の使用量の削減を目指すのであれば、これら、止血に必要な製剤の認可、使用承認を積極的に認めが必要があるとも考えられます。また、これらの状況を勘案すると、「比率がまだ高い状況に留まつております、異なる縮減が可能と想定される。」という結論は、短絡的すぎる結論ではないかと愚考いたしました。また、単なる血漿成分製剤/赤血球成分製剤比を適正使用の目安とすることは、（輸血管理料の算定基準も同様ですが）、違和感を覚えます。 海外での止血に使用できる製剤や、上述した高齢化に伴う出出血リスクの高い手術等の増加など、患者背景、予後などを勘案、調整し、解析した上で、結論が導きだされるべきものと思われます。	ご指摘のとおり、最近のデータでは、諸外国との比較では、いまだ高い状況にあるとは必ずしも言えないことから、今回は削除いたします。
5	2. 血液製剤使用上の問題点と使用指針の在り方	p.4	○「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。しかし、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行うことが望まれるとともに、本指針と異なった適応・使用方針の場合には、更なる注意をもつて説明を行い、患者の同意を取得することが望ましい。」について 現在のversionでは、この後に「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かりとなることを期待するものである。」と続けられていたが、今回の改訂案では、このセンテンスが削除されている。 本改訂案「3. 今回の指針改定について」の末尾に「なお、推奨の強さ及びエビデンスの強さが示されていない多くの記述については、エビデンスがないか、あるいはあっても著しく欠乏しているものであり、その記述は、専門家としての意見に留まるものとした。」と記載されているように、現時点で、輸血の領域で、強いエビデンスで推奨できる項目は非常に限られており、未だ、どのような治療が患者予後にとつて最善であるかが摸索されている段階だと思われる。その意味で、医師の裁量が、患者同意のもとで容認される記載は、大変好ましいと思われる。

			現在、例えば大量出血症例に対し、患者を救うため、医師の裁量で投与された血液製剤が、保険審査により数多く査定され、病院経営を圧迫している実情もあり、上述したように、本邦において止血のために、医師の裁量で、それらを大量に投与せざるを得ない状況についても、配慮されるべきであると考える。
II 赤血球液の適正使用			
6	3. 使用指針	p.9	<p>3) 周術期⑥)術後投与 (P.9) 「術後の1～2日間は創部からの間質液の漏出やタンパク質異化の亢進により、細胞外液量減少と血清アルブミン濃度低下が起こることがある。」に対する意見：</p> <p>術後1～2日間は手術部位の浮腫が起こります。この浮腫は以前はサードスペースと呼ばれていましたが、非機能的細胞外液の一部と考えられます。したがって、細胞外液の減少というよりは増加、または機能的細胞外液の減少と言い換えても良いかもしれません。またアルブミンの異化の亢進が血清アルブミン濃度に影響を及ぼすには数週間から数か月かかり、術後早期における血清アルブミン濃度低下にはタンパク質異化の亢進よりもアルブミンの血管透過性亢進が関連していると考えられています(12)。原因と結果をわかりやすくして、以下に文例を示しますが、いかがでしょうか。例)術後の1～2日間は創部からの間質液の漏出や手術部位の浮腫による機能的細胞外液量の減少、血管透過性亢進による血清アルブミン濃度低下が起こることがある。</p> <p>文献 1) Margarson M.P. and Soni N.: Anaesthesia 1993; 53: 789-8032) Levitt DG. and Levitt MD.: Int J Gen Med. 2016; 9: 229-255. p33</p>
7	3. 使用指針	p.10	<p>4) 重症または敗血症患者の貧血 「輸血量が少ない方が死亡率が低いか同等であり、感染症や輸血副反応の発生率も低い」という報告がある。以前の定義による敗血症患者への貧血に対して、トリガーリー値をHb値7g/dLとするなどを強く推奨する。」と述べられています。</p> <p>本項タイトルの意味とともに、「以前の定義による敗血症」の示す病態も明らかではありません。明確な記載が必要であると思われます。また、推奨の根拠とされる文献7) (N Engl J Med. 372: 997-1008, 2015)は心臓外科術後患者を対象としたRCTであり、敗血症に適用するのは科学的ではありません。</p>
8	7. 使用上の注意点	p.12	<p>9) ABO 血液型・D (Rho) 型と交差適合試験 「D (Rho) 隅性患者にD (Rho) 隅性赤血球製剤を使用しても抗原抗体反応をおこさない」(P.12)について赤血球製剤だけではなく、血漿製剤および血小板製剤についても同様の記載をお願いしたい。 日赤では製剤の不規則抗体検査を実施しており、Rh陰性血液であっても抗-D抗体陽性的ものは不適合品として供給されません。 したがって、市場に流通している製剤では抗原抗体反応を起こさないため、Rh陽性患者に使用しても問題ないと考えます。</p> <p>医療機関においては、Rh陰性患者の手術前など、血液確保が困難になることが予測される場合には多めに</p>

			在庫を確保します。その血液が使用されなければ院内在庫として残ってしまいます。 したがって、Rh陰性血液という限りある資源の有効利用のためにも、指針への記載をお願いしたいと考えます。 また、このことは広島大学や福井大学においても徹底していると承知しております。	目（P.31）はタイトルを「7)ABO 血液型・D (Rho) 型不適合輸血」として、「なお、D (Rho) 陽性患者に D (Rho) 陰性血漿成分製剤を使用しても抗原抗体反応を起こさないので、投与することに医学的な問題はない。」と追記いたします。
9	7. 使用上の注意 点	p.12	10) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性赤血球液 (P.12) IV 血小板濃厚液の適正使用 7. 使用上の注意点 10) サイトメガロウイルス (CMV) 抗体陰性血小板濃厚液 (P.23)	ご指摘を踏まえ、科学的根拠の精査検討を引き続き行います。
10	7. 使用上の注意 点	p.12	あるいは、「CMV 抗体陰性の妊娠、あるいは極低出生体重児に赤血球（血小板）輸血を行う場合には、CMV 抗体陰性的赤血球液（血小板濃厚液）を使用することが望ましい。」と記載されているが、これは、「CMV 抗体陰性の妊娠、CMV 抗体陰性妊娠の胎児もしくは同様の母体から出生した新生児、あるいは極低出生体重児に赤血球（血小板）輸血を行う場合には、CMV 抗体陰性の赤血球液（血小板濃厚液）を使用することが望ましい。」とすることが良いのではないかと考える。ご検討いただければ幸いで	ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたしました。「造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の赤血球液を使用する。」（P.12）という記載については変更が必要かと思います。白血球除去製剤の使用でも十分に対処できると記載してはいかがでしょうか？（「保存前白血球除去赤血球液が供給されており、CMV にも有用とされている。」）という記載では弱いと思います。
11	3. 使用指針	p.17	造血幹細胞移植症例の CMV 濃性製剤の使用については赤血球と血小板で統一した記載にされてはいかがでしょうか？また、「造血幹細胞移植時に患者とドナーの両者が CMV 抗体陰性の赤血球液を使用する。」（P.12）という記載については変更が必要かと思います。白血球除去製剤の使用でも十分に対処できると記載してはいかがでしょうか？（「保存前白血球除去赤血球液が供給されており、CMV にも有用とされている。」）	ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたしました。「複雑な心臓大血管手術で、長時間の人工心肺使用例、低温温体外循環を用いた手術などでは、血小板減少あるいは機能異常による止血困難な出血（oozingなど）をみることがある。このようないわゆる慢性的な病態を呈する場合には、血小板数が 5 万/ μ L～10 万/ μ L になる。」（P.17）について
				心臓血管外科手術と他科の手術とは区別すべきで、大量のヘパリン、プロタミンを投与、人工心肺を使
				が強く疑われ、出血が持続する場合には、

		<p>用するなどにより、血小板機能異常をきたしやすいため、心臓外科手術は出血傾向が強く、心臓や大血管の手術は吻合部からの出血が容易に起こりうる。出血リスクの高い心臓血管外科手術でのエビデンスが限定向かることとして、これらの手術の血小板機能異常を的確に把握できるアッセイ法が確立されていないことが多いと考えられる。一般的に人工心肺使用下では斐ブリノゲンをはじめとする凝固因子活性が低下し、血小板機能も減少する。人工心肺時間が長時間になるほどその傾向は顕著である。そのため、血液製剤なしに吻合部からの出血などの外科的出血、骨髓や剥離面からの oozing の止血を図ることは困難であることが多い。そのなかでも血小板は最も重要なファクターであり、長時間人工心肺管理を行った手術など、ハイリスク手術においては、血小板機能などを考慮せせず、血小板数のみを平安にするのであれば、人工心肺終了直後は $10 \text{万}/\mu\text{L}$ 以上に維持することう手術においては、しばしば、ICU 帰室時には $5 \text{万}/\mu\text{L}$ 以下となり、血小板機能異常と合わせて、再開胸などの新たに外科的懸念を加えるリスクが高くなると思われる。特に、本邦では、血小板濃厚液の迅速な入手が困難なことを考えると、血小板減少、血小板機能異常を予測した、臨床的判断による血小板濃厚液投与も許容される必要があると考えられる。</p> <p>よって、高齢者、長時間人工心肺手術、大動脈手術や補助人工心臓装着手術などの大量出血が予測される手術、肝臓や腎臓などの臓器障害を有する患者、造血機能障害を有する患者、術前からの貧血を有する患者、結合織疾患を有する患者などの出血のハイリスク患者群では、人工心肺離脱直後、血小板機能異常等により出血が顕著で、十分な止血が得られるまでの間は、血小板数は $10 \text{万}/\mu\text{L}$ 以上を目標とすることが必要と考える。</p> <p>実際、Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB (American Association of Blood Banks)¹ では、「In contrast, we suggest that platelet transfusion should be considered in cardiac surgical patients with perioperative bleeding and thrombocytopenia and/or suspected qualitative platelet abnormalities, which often result from exposure of platelets to the CPB circuit.」と、「心臓手術では、人工心肺による血小板機能低下が疑われる場合には、(血小板数は規定されず) 血板輸血を行うことを考慮すべき」と記述されている。</p> <p>また、The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines²においても、「It is reasonable to transfuse nonred-cell hemostatic blood products based on clinical evidence of bleeding and preferably guided by point-of-care tests that assess hemostatic function in a timely and accurate manner. (Level of evidence C)」と、「(血小板数は規定されず) 臨床的な出血の状態に基づいて、できれば、ベッドサイドモニタリングで機能を測定しながら、止血に必要な製剤(血小板濃厚液など)を投与することは理にかなっている。」としている。</p> <p>(文献)</p> <ol style="list-style-type: none"> Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer I, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015;162(3):205-213. Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. Ann Thorac Surg. 2011;91(3):944-982.
--	--	---

12	3. 使用指針	p.18	2) 外科手術の術前状態、侵襲的処置の施行前 18 ページの 7・8 行目、「トロンボポエチン受容体作動薬」だけでは具体的にわかりにくいので、例えば、一般名「ルストロンボバグ」など明記したほうがよいと思われる。	以下のとおり変更いたします。 「なお、トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する。」
13	3. 使用指針	p.18	2) 外科手術の術前状態、侵襲的処置の施行前 1. 指針案の 18 ページ 4 行目に「抜歯など局所の止血が容易な手技では、一般に血小板輸血を行わない。」と記載がありますが、歯科口腔外科医の立場として、抜歯において血小板が低下している場合は血小板輸血を行う必要があると考えておりますし、上記記載ですと血小板の数値にて血小板輸血を行わなくて良いと捉えられる可能性はないでしょうか？【抜歯においては血小板が 5 万/ μ L 以上であれば輸血の必要性は低いが、5 万/ μ L 未満は血小板輸血の必要性を考慮する】などの記載に変更すべきと考えます。 2. 指針案の 18 ページ 7 行目に「なお、血小板輸血にかわる代替療法が利用できる場合（トロンボポエチン受容体作動薬の適応疾患など）は、その方法も考慮する。」と記載がありますが、TPO 受容体作動薬のうち、エルトロンボバグ オラミンとロミプロスチム（遺伝子組み換え）に対する適応となっておりますし、血小板輸血の代替療法ではなく、治療薬の位置付けと捉えております。上記記載のままだとこの 2 製剤を血小板輸血の代替療法として用いても良いと捉えられかねないのではないか？ 項目としても外科手術や侵襲的措置の施行前となつておりますし、適正使用の観点または承認外使用を避けるためにも、本項目には特機的な観血的手技を予定した慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善という適応を有するルストロンボバグのみが適正ではないかと考えております。 エルトロンボバグ オラミンとロミプロスチムにて後述の「5) 血液疾患」の項目に記載するのが適切と考えます。	1. ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。 「一方、骨髓穿刺など局所の止血が容易な手技では、通常血小板輸血を予防的に行う必要はない。ただし、抜歯においては血小板数 1 万/ μ L 以上を自安に血小板輸血を行ってもよい。」 2. 以下のとおり変更いたします。 「なお、トロンボポエチン受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する。」また、ご指摘を踏まえ、5) 血液疾患 c) 免疫性血小板減少症 (P.19) に「なお、慢性 ITP においては他の治療にて十分な効果が得られない場合、忍容性に問題があると考えられる場合、または、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合には、適応のあるトロンボポエチン受容体作動薬の使用を考慮する。」と追記いたします。
14	3. 使用指針	p.18	5) 血液疾患 a) 造血器腫瘍 (P.18) の「トリガーバー値を血小板数 1 万/ μ L とする」とすることを推奨する表現は 1 万/ μ L 未満となつたら輸血をするのかを明確にするほうが良いかと思います。 また、白血病、造血幹細胞移植とともに「安定した状態（発熱や重症感染などを合併していない）であれば」については、化学療法直後、あるいは移植前処置直後で、急速に血小板数が低下している場合もリスクが高い状態として不安定な状態に含めてはいかがでしょうか？	「トリガーバー値輸血」とは、「検査値が基準値未満に低下した際に輸血を行うこと」としております。指針の中で明記いたします。 ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。 「安定した状態（発熱や重症感染などを合併していない、あるいは急速な血小板数の低下がない状態）であれば、血小板数が 1 万/ μ L 未満に低下した場合に、血小板輸血を予防的に行うことを推奨する [2C]。」

15	3. 使用指針	p.28	OIV 血小板濃厚液の適正使用 p18、V 新鮮凍結血漿の適正使用 p28、II 赤血球液の適正使用 p8-9②急性出血に対する適応、周術期の輸血の項目	<p>救命救急領域での外傷患者の初期対応には Damage Control Resuscitation プロトコルが注目されています。その中では病院搬送時初期より、赤血球、新鮮凍結血漿、濃厚血小板を 1:1:1 で投与することが推奨されています。¹²⁾ そのほか産科危機的出血ガイドライン³⁾も、早期の凝固因子の補充が推奨されています。本指針では血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の適正使用の欄では「大量輸血時」となっています(p18、p28)。したがって、大量に赤血球輸血を行つて、凝固異常が認められれば投与するという流れですが、外傷性出血性ショック患者や産科危機的出血患者では早期の血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の投与は有効であると考えられています。このような救急時には臨床研究も難しく、エビデンスはなかなか得られないと思います。外傷性出血液製剤の消費量減少につながる訳ではありませんが臨床的にとても重要なことだと感じます。外傷性出血性ショック、産科危機的出血は項を別にして特例として血小板濃厚液や新鮮凍結血漿の早期投与に及ぶべきだと思いますがいかがでしょうか。</p> <p>(文献)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Spinella PC, et al: Blood Rev 2009; 23(6): 231-24 2) Young PP, et al: Transfus Med Rev 2011; 25(4): 293-303 3) 日本産婦人科学会、日本産婦人科学会、日本周産期・新生児学会、日本麻酔科学会、日本輸血細胞治療学会：産科危機的出血への対応指針 	<p>大量出血症例に対する最適な輸血療法については、厚生労働科学研究所医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「大量出血症例に対する最適輸血療法の確立に関する研究」(H24-26)」、および日本医療研究開発機構（AMED）医薬品等規制調和・評価研究事業「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン」に関する研究(H27-29)」にてガイドラインの作成が行われております。来年度末までの研究成果を踏まえて、当指針を改正してまいります。</p> <p>なお、ご指摘を踏まえ、以下のとおり変更いたします。「なお、産科危機的出血や外傷性出血性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行することから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる※。ただし、新鮮凍結血漿赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1 で投与する場合は、輸血関連循環過負荷(TACO)に留意すること。」</p> <p>※ 日本産婦人科医会 妊産婦死亡症例椝討評議委員会「母体安全への提言 2015」</p>
16	3. 使用指針	p.26 p.28	O 「新鮮凍結血漿の適正使用」の“使用指針”の中で、大量輸血時の使用 (p. 28) に関する記載の修正を提案します。	<p>大量輸血時に「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」となっていますが、大量輸血による希釈性凝固障害に加え、早期から微小血栓形成～線溶亢進による消費性凝固障害が先行している場合が多いとされています。希釈性凝固障害だけを標的的にした新鮮凍結血漿の投与では不十分であり、全体として凝固能の改善が遅れて危機的大量出血に陥ることが危惧されます。したがって上記の 3 疾患では、出血傾向の出現前、あるいは出現後たちに凝固検査（特にフィブリノゲン値測定）を行い、凝固障害の有無を診断すると同時に凝固能を早期投与るべきと考えます。</p> <p>なお、新鮮凍結血漿投与のトリガービーとなる検査値について (p. 26) ですが、最近の多くの報告で大量出血・輸血の場合は「フィブリノゲン値 150 mg/dL 以下」とすべきとされており、この点も修正を提案します。</p>	
				P.26 「<フィブリノゲン値> 100mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値> 150mg/dL 以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。	

			<p>を以下の記載に変更します。</p> <p>「なお、産科危機的出血や外傷性出血性シヨックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行するこことから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる※。ただし、新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を1以上1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）に留意すること。」</p> <p>※ 日本産婦人科医会「妊娠死亡症例検討評価委員会「母体安全への提言 2015」</p>
17	3. 使用指針	p.26 p.28	<p>○「産科危機的出血への対応指針 2017」との整合性について</p> <p>すでに発刊し全国の周産期施設に配布した「産科危機的出血への対応指針 2017」に掲載されている輸血療法との相違が目立ちます。産科危機的出血や救急医療などにおける輸血療法の実際と、本血液製剤の使用指針（案）はかけ離れたものであると認識します。</p> <p>また、産婦人科診療ガイドライン産科編でも産科危機的出血への対応指針 2017 のフローチャートはそのまま掲載予定ですので、多くの産科医はガイドラインに準拠した管理を行うものと推察されます。</p> <p>特に気になつた点を以下に記載いたしましたが、産科危機的出血への対応指針 2017 との相違が無きよう修正加筆を要望いたします。</p> <ol style="list-style-type: none"> p.26 10行目 FFP投与のトリガーがフィブリノゲン値100mg/dLとなっていますが、産科危機的出血への対応指針 2017 では150mg/dLとしています。産科危機的出血の際の凝固因子補充のトリガーについて明確なエビデンスはありませんが、100mg/dLからの凝固因子開始では救命率が低下することは明らかです。 p.28 3行目～ 希釈性凝固障害へのFFPしか認められないという誤解を招く恐れがあります。妊娠婦死亡の原因として重要なのは消費性凝固障害です。消費性凝固障害につき加筆をお願いします。

18	3. 使用指針	p.26	Op.26 10行目「<フィブリノゲン値>100mg/dL以下、又はこれ以下に進展する危険がある場合の項目」に関して	ご指摘を踏まえ、「<フィブリノゲン値>100mg/dL以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値>150mg/dL以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。
19	3. 使用指針	p.26	Op.26 10行目「<フィブリノゲン値>100mg/dL以下、又はこれ以下に進展する危険がある場合」の項目に關して産科出血の場合について配慮をお願いします。	ご指摘を踏まえ、「<フィブリノゲン値>100mg/dL以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」を「<フィブリノゲン値>150mg/dL以下、またはこれ以下に進展する危険性がある場合」とします。
20	3. 使用指針	p.27	Op.27 1)凝固因子の補充 a) 複合型凝固障害 iii 潢種性血管内凝固 (DIC) 「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。」 iv 大量輸血時「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。」の項目に関する	ご指摘を踏まえ、「DIC の治療の基本は、原因の除去（基礎疾患の治療）とヘパリン、アンチトロンビン製剤、タンパク分解酵素阻害薬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。しかし、出血症状が前面に現れる産科的 DICにおいては、新鮮凍結血漿の投与が最優先で行われる。」
				ご指摘を踏まえ、iv 大量輸血時 の記載「しかししながら、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。」を削除し、「外傷などの救急患者では、希釈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、新鮮凍結血漿の投与は行わない。」を以下の記載に変更します。

			ヨックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行することから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる※。ただし、新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を1以上1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）に留意すること。」 ※ 日本産婦人科医会「妊娠婦死亡症例検討評価委員会「母体安全への提言 2015」
21	3. 使用指針	p.27	Op.27 ①凝固因子の補充 a) 混合型凝固障害 ii) 摂理性血管内凝固 (DIC) 「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」について産科出血においては例外であるとの明記を要望いたします。
			理由：DICとみなした場合には抗凝固療法が必要とありますが、産科出血におけるDICでは出血傾向が著明であり、抗凝固療法を併用することはできません。
22	3. 使用指針	p.28	Op.28 の下記の文章の下線部を削除していただくことを要望します。 「iv 大量出血等」として「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、新鮮凍結血漿の使用を推奨する [2C]。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。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は10～15mL/kg 又は新鮮凍結血漿／赤血球液の比率（単位当たり）を1/1～2.5で行うことを推奨する [2C]。」と記載されており、下線部の削除を希望します。
			理由：産科危機的出血には新鮮凍結血漿の発症早期からの投与が必要であるという、特殊性があることを御理解ください。
23	3. 使用指針	p.28	Op.28 に「v. 産科危機的出血」の新規項目を追加していただくことを要望いたします。 「iv. 大量出血等」の項目の後に、新規で「v. 産科危機的出血」の項目を作成いただき、解説として「産科危機的出血には凝固因子の喪失及び消費が著しいことによる止血困難がおこることから、患者の予後を考慮して新鮮凍結血漿／赤血球液の比率（単位当たり）を1.0以上で凝固因子の低下に見合った早期投与を行うことは許容される」と記載することを要望いたします。
			理由：産科出血では大量輸血時の希釈性凝固障害のみならず、消費性凝固障害を伴うことが多く、少量の出血からでも凝固障害（産科 DIC）が発生します。また一旦凝固障害が発生すると、子宮からの出血は著しく増加するため、早期に凝固因子を投与することが重要です。

			<p>しく増加し、患者は直ちに生命の危機に陥れます。そのため、産科臨床においては先制的な新鮮凍結血漿の投与は、母体救命のためにも必要な管理法になっています。分娩時異常出血は我が国の妊産婦死亡の最多原因であり、発症後 1-2 時間の早期に心肺停止に陥っています。妊産婦死亡の防止に新鮮凍結血漿の早期投与が必要であることがから、「v. 産科危機的出血」の項目を設けていただくなっています。</p> <p>* 大量輸血を行った場合の希釈性凝固障害が発生した場合のみ新鮮凍結血漿投与が認められておりませんが、先制的な新鮮凍結血漿の投与は記載されません。</p> <p>* 「母体安全への提言 2015」（平成 28 年 8 月発出：妊産婦死亡症例検討評価委員会、日本産婦人科医会）において「産科危機的出血時には新鮮凍結血漿の早期投与を行う」と提言されています。</p>	<p>「なお、産科危機的出血や外傷性出血性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行することから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる※。</p> <p>ただし、新鮮凍結血漿赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）に留意すること。」</p> <p>※ 日本産婦人科医会「母体安全への提言 2015」評価委員会「母体安全への提言 2015」</p>
24	3. 使用指針	p.28 (p.9)	<p>○外傷などによる急性大量出血を伴う病態に対する新鮮凍結血漿投与に関する :</p> <p>赤血球液輸血に関する急性出血に対する適応 (p.9) においては、「大量輸血時又は 100mL/min 以上の急速輸血をするような事態には、血液希釈による凝固因子や血小板数の低下のため出血傾向が起ころる可能性があることで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大容量出 bleed 時の投与も考慮する。……必要な血液成分を追加する。」と記されています。一方、新鮮凍結血漿の大容量出 bleed 時の使用 (p.28) においては、「外傷などの救急患者では希釈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。」とされています。</p> <p>前者では必ずしも検査結果に基づくことなく臨床症状等から総合的に判断をするのに対し、後者では異なる適応が述べられています。最新知見に合致すべく修正を要するものと思われます。近年、重症外傷患者では希釈性凝固障害に先行して、外傷そのものによる線溶亢進とフィブリノゲン減少を中心とした複合性凝固障害を合併することが認識されています。本病態に対して、早期より凝固因子を積極的に補充する massive transfusion protocol が欧米などで広く採用されています。明らかに希釈性凝固障害が認められたからでは止血が困難であり、これを回避するための輸血療法は転帰改善とともに輸血量減少にも寄与する事が示されています。</p> <p>https://www.facs.org/-/media/files/quality%20programs/trauma/tqip/massive%20transfusion%20in%20trauma%20guidelines.ashx, Crit Care 2016;20:100.</p>	<p>ご指摘を踏まえ、IV 大量輸血時の記載「しかししながら、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。」を削除し、「外傷などの救急患者では、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は限り、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。」を以下の記載に変更します。</p> <p>「なお、産科危機的出血や外傷性出血性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行することから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる※。ただし、新鮮凍結血漿赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）に留意すること。」</p> <p>※ 日本産婦人科医会「母体安全への提言 2015」評価委員会「母体安全への提言 2015」</p>
25	3. 使用指針	p.28	<p>1) 凝固因子の補充 iv. 大量輸血時</p> <p>B) 「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、新鮮凍結血漿の使用を推奨する [2C]。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。</p>	<p>ご指摘を踏まえ、IV 大量輸血時の記載「しかししながら、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。」を削除し、「外傷などの救急患者では、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は限り、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。」を以下の記載に変更します。</p> <p>「なお、産科危機的出血や外傷性出血性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行することから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる※。ただし、新鮮凍結血漿赤血球液の比率（単位あたり）を 1 以上/1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）に留意すること。」</p> <p>※ 日本産婦人科医会「母体安全への提言 2015」評価委員会「母体安全への提言 2015」</p>

		<p>ない。患者の生命予後を考慮した新鮮凍結血漿投与量は、10～15mL/kgまたは新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位当たり）を1/1～2.5で行うことを推奨する[2C]。外傷などの救急患者では、希釈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、新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」について</p> <p>重症外傷患者などによる大量輸血症例に対する大量輸血時ににおける凝固障害は、従来、希釈性凝固障害が主因とされきてきたが、近年、外傷等による組織損傷、組織低灌流、血管内皮障害等によつて、希釈に依らない凝固異常を早期から合併することが明らかになつてゐる³。また、そのような凝固障害に加え、消費性凝固障害、線溶亢進が起るとともに、シヨック、低体温、アシドーシスがさらに凝固障害を悪化させる。このような凝固障害に対し、赤血球に対して高い比率で（例えば1：1）で新鮮凍結血漿を投与することが、希釈性凝固障害の改善に加えて、組織損傷、組織低灌流、血管内皮障害等による凝固障害を改善させ、患者予後改善につながることが指摘されている^{5,6}。</p> <p>よつて、上記記載は、「大量輸血時に希釈性凝固障害による止血困難に限り新鮮凍結血漿の使用を推奨する」（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）との誤解を招く可能性があり、記述の再考が必要であると思われる。ご検討いただければ幸いです。</p>	<p>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、新鮮凍結血漿の予防的投与は行わない。」を以下の記載に変更します。</p> <p>「なお、産科危機的出血や外傷性出血性ショックなどの救急患者では、凝固因子の著しい喪失、及び消費による止血困難がしばしば先行することから、新鮮凍結血漿の早期投与により、予後の改善が期待できる。ただし、新鮮凍結血漿/赤血球液の比率（単位あたり）を1以上/1で投与する場合は、輸血関連循環過負荷（TACO）に留意すること。」</p> <p>※ 日本産婦人科医会 妊産婦死亡症例検討評議委員会「母体安全への提言 2015」</p>
		<p>(文献)</p> <ul style="list-style-type: none"> 3. Pham HP, Shaz BH. Update on massive transfusion. Br J Anaesth. 2013;111 Suppl 1:i71-82. 4. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. J Trauma. 2003;55(1):39-44. 5. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(5):471-482. 6. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMMTR) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. JAMA Surg. 2013;148(2):127-136. 	
26	全般	P.33	<h2>VI アルブミン製剤の適正使用</h2> <p>VI アルブミン製剤の適正使用に関する全般的な意見</p> <p>從来、侵襲期にはCRP等の急性相タンパクが合成されるため、肝臓でのアルブミン合成は低下すると信じられています。しかし、近年の研究により、術後をはじめとする侵襲期において、アルブミンの合成は健常状態よりも亢進していることが明らかとなっています。また、アミノ酸を中心とした栄養管理を適切に行うことで生体内でのアルブミン合成はさらに促進されることがわかつてきました。このことは欧州の学会でも取り上げられており、アルブミンの適正使用という観点からも重要な情報です。本指針においても一歩踏み込み、生体内でのアルブミン合成を見据えた適切な栄養管理を推奨する上で、周術期における栄養管理の誤解を解くとともに、アルブミン製剤の不適切な使用（栄養目的）の削減につながるのではないかと考えます。</p> <p>（根拠論文等） ESPEN Congress 2016 Educational Session ALBUMIN - A MATTER OF NUTRITION</p>

			<p>いること、またアミノ酸を含む適切な栄養管理により、生体内のアルブミン合成が促されることかわかつてきている※。</p> <p>したがって、タンパク質源の補給のためにには、経靜脈栄養法による栄養状態の改善が優先されるべきである。</p> <p>※ Hülshoff A, Schircker T, Elgendy H, et al. Albumin synthesis in surgical patients. Nutrition. 2013; 29(5): 703-707.</p>
27	全般	P.33	<p>1. 3ページのアルブミン製剤の自給推進の項で、現在は約 67%に急減、自給率が 56.4%であること、「今後も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」とする記述の意味が理解し難い。自給率が 100%になるまで適正使用として使用抑制されるのかとの印象がある。従って、この様な記述をするのであれば、目標とするアルブミンの適正使用量を示すべきである。</p> <p>2. 「適応の現状と問題点」の項でアルブミンをタンパク質源の補給に今までにしばしば用いられている、との記載がある。これは過去に現在の 3 倍量を使用していた時期に指摘されたことであり、現在でも指摘されるような使用が多いとは考えにくい。</p> <p>3. アルブミンの使用指針の科学的根拠の妥当性について再検討願いたい。</p> <p>ア) 評価のための考察文献の殆どが海外臨床研究で日本での臨床研究報告がない。</p> <p>イ) 日本国内と海外ではアルブミン製剤を使用しない場合の代替製剤や医療環境が異なることが反映されていない。</p> <p>ウ) 日本で遺伝子組み換えアルブミン製剤を開発する際に実施された臨床試験では、アルブミン製剤の有用性が評価され承認されている。それが全く引用されていない。</p>
28	1. 目的	p.33	<p>「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。」(P.33)に対する意見 :</p> <p>従来は、血管内の膠質浸透圧を高めることで血管外から血管内への水の移動が起こることと言われていましたが、現在はこの機序は見直され、高膠質浸透圧アルブミン製剤を投与しても、血管外の体液を血管内に引き戻すわけではないと考えられています¹⁾。従って上記後半下線部分は削除した方が良いと思われますが、いかがでしょうか</p> <p>文献 1) Woodcock T.E. and Woodcock T.M.: British Journal of Anaesthesia 2012; 108(3): 384-94</p>

29	2. 適応の現状と問題点	p.33	本文 (P.33) では、アルブミン製剤使用に関する問題点のみ語られていて、「目的」に謳われている循環血液量維持での使われ方にに対する問題点が指摘されていません。特に急性期医療の現場ではどちらかといえば循環血液量維持の目的で使われるが多いと思います。循環血液量維持の目的では細胞外液製剤や人工膠質液をうまく組み合わせる事でアルブミン製剤の適正使用に繋がる旨書き足す方が良いように思いますか。	ご指摘を踏まえ、「循環血液量確保の目的では、アルブミン製剤以外に、細胞外液補充液や人工膠質液（ヒドロキシエチルデンブン（HES）製剤、デキストララン製剤）があるが、これらの製剤よりもアルブミン製剤が有利であるとするエビデンスは乏しく、病態に応じて使い分ける必要がある。」と追記いたします。
30	2. 適応の現状と問題点	p.33	一方、アルブミン製剤のもう一つの適応である出血性ショックでは細胞外液補充液や人工膠質液（デキストララン製剤、HES 製剤）も適応となる。これらの製剤とアルブミン製剤が有利であるとするエビデンスは乏しく、病態に応じて使い分ける必要がある。	ご指摘を踏まえ、追記いたします。
31	2. 適応の現状と問題点	p.33	アルブミンの投与により一時的に血清アルブミン濃度をあげたり、アミノ酸バランスを崩すことなどで、逆に体内でのアルブミン合成を阻む可能性もあります。高張アルブミン製剤の添付文書や同インタビューフォームでも注意喚起しているとおり、本指針においてもさらに踏み込んだ記載にされてはいかがでしょうか。	ご指摘を踏まえ、記載を変更いたします。
32	3. 使用指針	p.33	静脈栄養に関しては、中心静脈に限らず末梢静脈栄養も同様に「タンパク質の補給が可能です。「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも「経静脈栄養法」としているため、本指針においても中心静脈栄養と末梢静脈栄養の両方を含む「経静脈栄養法」としてはいかがでしょうか。	ご指摘を踏まえ、記載を変更いたします。
33	3. 使用指針	p.34	「なお、これまでの指針においては、急性及び慢性低タンパク血症へのトリガーカー値を、それぞれ血清アルブミン値 2.5g/dL 及び 3.0g/dL としていた。」に対する意見： 急性時と慢性時の値が入れかわっているようです。 例) 血清アルブミン値 3.0g/dL 及び 2.5g/dL としていたり。	ご指摘を踏まえ、記載を変更いたします。

文獻
1) 血液製剤使用指針 2005

「したがって、国際的なコンセンサスでもあるが、このような患者には細胞外液補充液を使用し、アルブミン製剤の積極的な使用を控えることを強く推奨する[1B]。なお初期治療において、アルブミン製剤投与は患者「したがって、このような患者の初期治療

			「には細胞外液補充液を第一選択薬とするこ とを強く推奨する[1B]※。なお、大量の 晶質液を必要とする場合は、アルブミン製剤の投与を考 慮してもよい。」
			※ Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017; 45(3): 486-55.
34	3. 使用指針	p.34	<p>SSCG2016：大量の晶質液が必要な場合はアルブミン製剤を使用してもよい。</p> <p>日本版敗血症ガイドライン2016：初期輸液療法にアルブミンを用いないことを弱く推奨（2C）</p> <p>ご指摘を踏まえ、以下のとおり記載を変更 いたします。</p> <p>「したがって、このような患者の初期治療 には細胞外液補充液を第一選択薬とするこ とを強く推奨する[1B]※。なお、大量の 晶質液を必要とする場合は、細胞外液 補充液として、アルブミン製剤の投与を考 慮してもよい。」</p> <p>※ Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017; 45(3): 486-55.</p>
34	3. 使用指針	p.34	<p>2) 敗血症に対するアルブミン製剤の使用に関して（P34）：</p> <p>アルブミン製剤の積極的な使用を控えることを強く推奨する一方、初期診療では推奨すると記述されています。相反する推奨であり、病態やフェーズ等、明確にすべきであると思われます。また、最近公表された敗 血症診療国際ガイドライン Crit Care Med 2017;45:486-552、日本版ガイドライン http://www.jaam.jp/html/info/2016/info-20161226.htm [は、科学的根拠に基づくものであり、これらも考慮 されるべくお願ひします。</p> <p>ご指摘を踏まえ、「ただし、術前に低アル ブミン血症が存在する心臓手術患者におい て、アルブミン製剤の投与が術後腎機能障 害の発生を低下させる」とのエビデンスが 報告されている。」と追記いたします。</p>
35	3. 使用指針	p.34	<p>3) 人工心肺を使用する心臓手術</p> <p>C) 「通常、心臓手術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ことから、アルブミン製剤による補正を推奨しない[2D]」につ いて</p> <p>アルブミンの使用は近年制限され、保険も厳しく査定されているが、過剰な制限ではなく適正使用され ることが望ましい。心臓手術において、アルブミンを正しく使用することにより膠質浸透圧を保持し、全 身の浮腫を予防し、術後の呼吸機能、腎機能の改善に寄与し、患者予後に影響し得る症例も存在すると 考えられる。実際、最近、術前に低アルブミン血症が存在する心臓手術患者において、アルブミン製剤 投与が術後腎機能障害の発生を低下させるとのランダム化二重盲検比較試験の結果が報告されており 7,8、極度に制限するのではなく、適切な使用についても考慮し、推奨すべきと思われる。</p>

36	3. 使用指針	P.36	<p>8) 重症熱傷の項</p> <p>『・・・18時間以内であってもトリガーチェーンを血清アルブミン濃度1.5g/dL未満とするなどを推奨する[2B]について、内容がわかりにくいため、『・・・18時間以内であってもトリガーチェーンが血清アルブミン濃度1.5g/dL未満の場合、等張アルブミン製剤を投与することを推奨する[2B]』としていただきたい。</p>
37	3. 使用指針	P.36	<p>8) 重症熱傷に対するアルブミン製剤(P36)に関して：</p> <p>「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流量の不足を是正することが困難な場合には、…等張アルブミン製剤投与による対処を推奨する。ただし、重症熱傷患者では生命予後等に対するアルブミン製剤の有効性はないことから使用しないことを強く推奨する。」と記されています。これらは相反する推奨であると思います。Burns 2011;43:17-24, J Burn Care Res 2016;37:e268-78など、メタ解析の結論も一定ではなく、重症熱傷の標準的輸液としてのアルブミンを推奨されるべくお願いいたします。根拠とされた文献 15) (Crit Care Med, 32: 2029-2038, 2004) では、「Albumin reduces morbidity in acutely ill hospitalized patients」と結論され、18) (Eur J Anaesthesiol, 20:771-779, 2003) は熱傷以外の病態に対するものであり、熱傷に関するRCTからは合併症の減少が期待されると結論しています。いずれも生命予後等に対するアルブミン製剤の有効性はないことから使用しないことを強く推奨する根拠にはならないものと考えます。</p>

38	3. 使用指針	p.36	<p>(12) 他の血漿増量剤が適応とならない病態 「アルブミン製剤以外の代用血漿剤には、ヒドロキシエチルデンプン（HES）製剤、デキストラン製剤があるが、血液凝固障害や急性腎不全等の問題が指摘されたため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用を検討する。」</p> <p>に対する意見： 現在の記載では、適正量の HES 製剤、デキストラン製剤を使用した場合においても、安全性に問題があるとの誤解を招く可能性があります。また、「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも解説が加えられており、安全性の問題に配慮した新しい HES 製剤 (HES130/0.4) も発売されています。 このように血漿増量剤の選択肢が増えたことは、循環血流量維持には、細胞外液補充液、人工膠質液、人工膠質液、アルブミン製剤の適切な使い分けが必要であると言えます。循環血流量維持には、細胞外液補充液、人工膠質液、アルブミン製剤が必要となるのは、HES 製剤、デキストラン製剤は好ましくないと考えます。大量投与時にアルブミン製剤は使用量に上限が設けられていることを理由とする方が適切ではないでしょうか。</p> <p>例) 投与量に上限が設けられているため、大量投与が必要な症例には、アルブミン製剤の使用を検討する。</p>
39	6. 不適切な使用	p.38	<p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38 L.16)</p> <p>高張アルブミン製剤の添付文書でも注意喚起をしているように、効果が得られないばかりか、生体内でのアルブミン合成を低下させる可能性についても言及してもよいのではないか。 例) 「予後を改善させる意義はなく推奨しない[2Cl]」を「予後を改善させる意義はなく、生体内でのアルブミン合成を低下させる可能性もあることから推奨しない[2Cl]」に変更。 (根拠論文等)</p> <p>高張アルブミン製剤添付文書 高張アルブミン製剤インタビューフォーム Pietrangolo A, et al.: J.Clin. Invest. 1992; 89: 1755-60 Gales B.J. and Erstad B.L.: The Annals of Pharmacotherapy 1993; 27: 87-94</p> <p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38 L.17)</p> <p>静脈栄養に関しては、中心静脈に限らず末梢静脈栄養も有効です。「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の両方を含む「経靜脈栄養法」に合わせてはいかがでしょうか。また、経腸栄養を行う場合、タンパク質源は</p>

			<p>アミノ酸だけではなくペプチドやタンパク質として授与されることが多いため、「アミノ酸」ではなく「2. 適応の現状と問題点」に書かれているように「タンパク質源」とする方がより適切であると考えます。</p> <p>例) 「中心静脈栄養法、経腸栄養法によるアミノ酸の授与」を「経静脈栄養法、経腸栄養法によるタンパク質源の授与」に変更。 (根拠論文等)</p>	<p>※ Konosu M, Iwaya T, Kimura Y, et al. Peripheral vein infusions of amino acids facilitate recovery after esophagectomy for esophageal cancer: Retrospective cohort analysis. Ann Med Surg. 2017; 14: 29-35.</p>	
40	6. 不適切な使用	P.38	<p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38 L.18)</p> <p>栄養補給の意義として、急性期においては、アミノ酸の投与によってアルブミンの合成も促進することが示されていることを追記してはいかがでしょうか。</p> <p>例) 「...定説となっている。」後に「特に急性期においては、アミノ酸の投与によってアルブミンの合成も促進することが知られており、積極的な栄養管理が推奨される。」を追記。 (根拠論文等)</p>	<p>ご指摘を踏まえ、変更いたします。</p>	
40	6. 不適切な使用	P.38	<p>1) タンパク質源としての栄養補給 (P.38)</p>	<p>静脈栄養に関しては、中心静脈に限らず末梢静脈栄養も適応に入ると存じます。「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」でも、中心静脈栄養法に限らず「経静脈栄養法」としているため、合わせてはいかがでしょうか。例) 「この目的のために、中心静脈栄養法や経腸栄養法が適応である。」を「この目的のためにには、経静脈栄養法や経腸栄養法が適応である。」に変更。 (根拠論文等) 科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン（輸血・細胞治療学会）</p>	<p>ご指摘を踏まえ、変更いたします。</p>
41	6. 不適切な使用	P.39	<p>4) 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症 (P.38) の項目</p>	<p>これまで、術後は早期によりアルブミンの合成が低下すると信じられてきましたが、近年、肝臓でのアルブミン合成は低下しておらずむしろ亢進していることがわかつてきました。「肝臓での產生低下」という記載は誤解を招くものと思われます。</p> <p>例) 「周術期には、血管透過性の亢進、輸血等による体液希釈、肝臓でのアルブミン産生はむしろ増加するものの、血管透過性の亢進、輸液等による体液希釈などが主な原因となり低アルブミン血症が認められる。」に変更。 (根拠論文等) Hulshoff A, et al.: Nutrition 2013; 29: 703-707 Rittler P, et al.; Surgery 2007; 141: 660-6 Caso G, et al.: Clinical Science 2008; 114: 339-346</p>	<p>ご指摘を踏まえ、変更いたします。</p>

42	7. 使用上の注意 点	p.39	2) 肺水腫、心不全の項	ご指摘を踏まえ、追記いたします。
			『・・・。なお、20%アルブミン剤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。』 上記について、日本の高張製剤の市場は圧倒的に25%製剤が多いことから、なお書きの後に『25%アルブミン製剤50mL(アルブミン12.5g)の輸注は約250mLの循環血漿量の増加に相当する。』を追記していただきたい。	ご指摘を踏まえ、「慢性の病態に対する使用では、アルブミンの合成分能の低下を招くことがある。」を「慢性のみならず、急性の病態に対する使用でも、アルブミンの合成分能の低下を招くことがある。」に変更いたしました。
43	7. 使用上の注意 点	p.39	5) アルブミン合成分能の低下 (P.39 L.25)	高張アルブミン製剤のインタビューフォームにも記載があるように、アルブミン製剤の投与によりアルブミン合成分能の低下を招くのは慢性病態時に限らず、急性期においても同様と考えられます。慢性の病態に対する使用に限らず、急性の病態においても注意喚起が必要な内容ではないでしょうか。また、後半部分の血清アルブミン濃度が4g/dL以上では合成分能が抑制される、というのではなくことでしょか。 (根拠論文等) 高張アルブミン製剤添付文書 高張アルブミン製剤インタビューフォーム