

Journal Club
AABBによる
赤血球輸血ガイドライン

2016/12/06

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院救命センター

三上翔平

本日の論文

JAMA | Special Communication

Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage

Jeffrey L. Carson, MD; Gordon Guyatt, MD; Nancy M. Heddle, MSc; Brenda J. Grossman, MD, MPH; Claudia S. Cohn, MD, PhD; Mark K. Fung, MD, PhD; Terry Gernsheimer, MD; John B. Holcomb, MD; Lewis J. Kaplan, MD; Louis M. Katz, MD; Nikki Peterson, BA; Glenn Ramsey, MD; Sunil V. Rao, MD; John D. Roback, MD, PhD; Aryeh Shander, MD; Aaron A. R. Tobian, MD, PhD

JAMA. 2016;316(19):2025–2035.

背景～輸血の年間使用量～

世界	米国 ¹⁾	日本 ²⁾
≧1億単位	≧1300万単位	≧470万単位

1) Bethesda, MD: AABB; 2015.

2) 平成 26 年度 一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会 資料

日米の輸血製剤の違い

	日本	アメリカ	日：アメリカ
全血	200ml	450ml	
RCC	150ml	250ml	約2 : 1
FFP	80ml	200-250ml	約3 : 1
Plt	20ml	40-50ml (※)	約20 : 1
	0.2×10^{11} 個	4.0×10^{11} 個	

(※) 米国の1単位には 0.55×10^{11} (random-donor)

3×10^{11} (single-donor) : 上記のが反応鈍い時に用いられる製剤

random-donorであれば米国の1単位＝日本の2.75単位

single-donorであれば15単位に相当

結局大量輸血の場合のアメリカでRCC:FFP:Plt = 1:1:1は**日本では1:1:1.4-2**が最も妥当性が高い

背景～輸血のガイドラインと実臨床の現状～

赤血球	血小板	新鮮凍結血漿
✓ $6\text{g/dl} < \text{Hb} < 10\text{g/dl}$ →患者の状態に応じて判断 ✓ $\text{Hb} < 6\text{g/dl}$ →ほぼ全例輸血するべき	■ $50-100 \times 10^9/\text{L}$ ($5-10\text{万}/\mu\text{l}$) であれば出血リスクに応じて判断する ■ $50 \times 10^9/\text{L}$ ($5\text{万}/\mu\text{l}$) 以下となれば推奨される ■ 血小板数にかかわらず、血小板機能不全状態での微小血管出血の場合推奨される	◆ 緊急でのワーファリン拮抗 ◆ 凝固異常の補正 ◆ 正常の1.5倍以上のPT, APTTの延長を伴う、微小血管からの出血 ◆ 凝固因子異常に伴う微小血管出血で、大量に(成人では体重の7%以上)輸血をされていてもPT, APTTが正常に保てない場合

日本の輸血ガイドライン(日本赤十字社より)

赤血球	血小板	新鮮凍結血漿
✓ 血液疾患に伴う貧血 →<u>Hb<7.0g/dl</u>が目安 ✓ 慢性出血性貧血 →<u>Hb <6g/dl</u> ✓ 急性出血に対する適応 →Hb>10g/dlでは不要 Hb<6g/dlでは必須	■ Plt>5万/μl:不要 ■ Plt2~5万/μl:止血困難時必要 ■ Plt1~2万/μl:必要な場合あり ■ Plt<1万/μl:必要 注) 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。	◆ 凝固因子の補充 • PT/APTTが延長している場合PT: INR >2.0/<30% APTT: 基準の2倍以上/<25% • Fib<100mg/dlの場合 ◆ 凝固阻害因子や線溶因子の補充 • プロテインC欠乏 • プロテインS欠乏症 • プラスミンインヒビター欠乏 ◆ 血漿因子の補充 (PT/APTTが正常の場合) • 血栓性血小板減少性紫斑病

背景～輸血の合併症～

TRALI(Transfusion-Related Acute Lung Injury)

定義	
Suspected TRALI	輸血中もしくは輸血後 6 時間以内の急性発症
	P/F ratio<300mmHg、もしくはP/F ratioの悪化
	胸部レントゲン上、両側肺野に浸潤影
	左房圧上昇(循環過負荷)の証拠がない (肺動脈楔入圧 $\leq$ 18mmHg、またはCVP $\leq$ 15mmHg)
	ALIの危険因子がない
Possible TRALI	Suspected TRALIと同じだが、ALIの危険因子が存在する
Delayed TRALI	(possible)TRALIと同じ、かつ輸血後6-72時間以内の発症

背景～輸血の合併症～

TACO (transfusion-associated circulatory overload)

TACO定義

輸血後6時間以内に下記のうち3つ以上が新規発症、もしくは増悪する

- 急性呼吸窮迫(呼吸困難感、起坐呼吸、咳)
- 体液バランスがin over状態
- BNPの上昇
- 肺水腫の画像所見が出現
- 左心不全徴候
- CVPの上昇

Anesthesiology. 2015 January ; 122(1): 21-28.

背景～輸血の合併症～

- TRALI と TACO の違い

	TRALI	TACO
血圧	低値～正常	正常～高値
体温	正常～上昇	正常
胸部レントゲン	うっ血所見なし	うっ血所見 胸水貯留
BNP	低値 (<250pg/ml)	高値
PAOP※	低値～正常	高値
EF (駆出率)	正常	低下
利尿剤への反応	一貫性なし	改善見られる
胸水	滲出性	漏出性

※PAOP : Pulmonary Arterial Occlusion Pressure＝肺動脈楔入圧

Crit Care Med 2006; 34 (5 Suppl): S109-13.

背景～輸血合併症の起きる割合～

Table 1. Approximate Risk Per-Unit Transfusion of Red Blood Cells (RBCs)

Adverse Event	Approximate Risk Per-Unit Transfusion of RBCs
Febrile reaction ¹¹	1:60 ^a
<u>Transfusion-associated circulatory overload^{12,13}</u>	<u>1:100^b</u>
Allergic reaction ¹⁴	1:250
Transfusion-related acute lung injury ¹⁵	1:12 000
Hepatitis C virus infection ¹⁶	1:1 149 000
Hepatitis B virus infection ¹⁷	1:1 208 000 to 1:843 000 ^c
Human immunodeficiency virus infection ¹⁶	1:1 467 000
Fatal hemolysis ¹⁸	1:1 972 000

背景～輸血の保管期間と合併症～

- 赤血球輸血は42日間保管可能
- 保管期間の長期化で酸素運搬能が低下

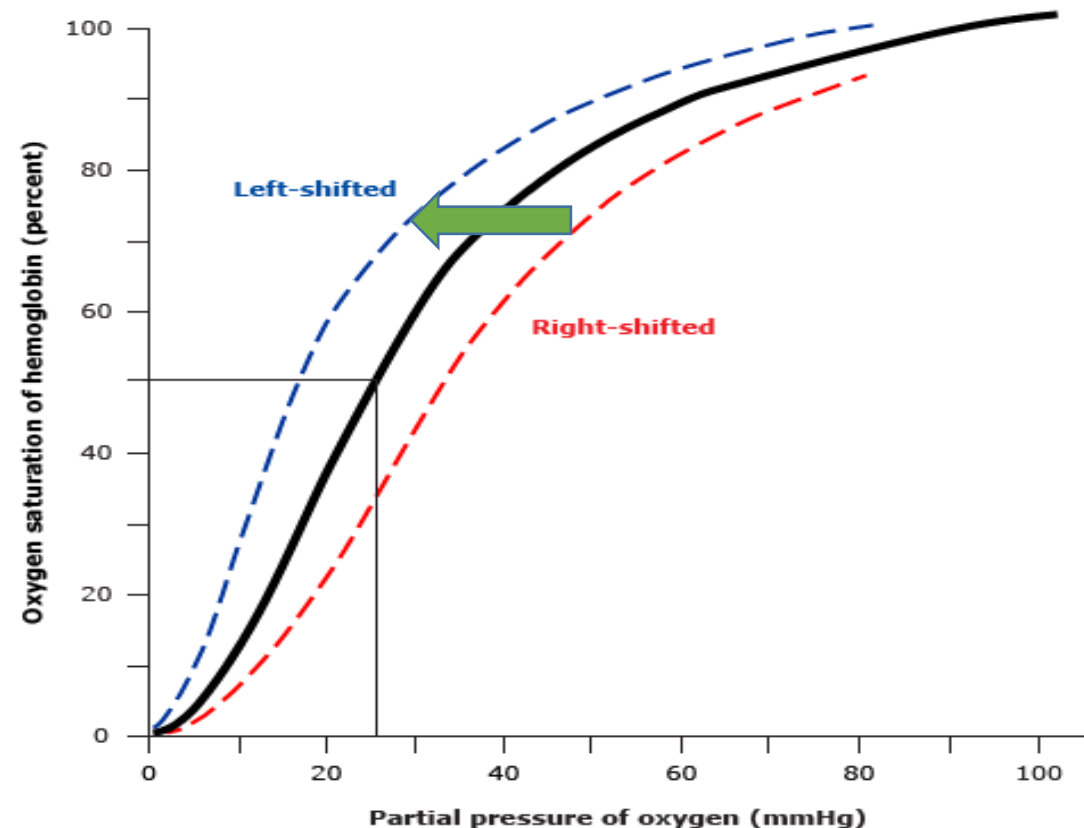
Transfusion. 2006;46(11):2014-2027.

Transfusion. 2011;51(4):859-866.

Blood. 2011;118(25):6675-6682.

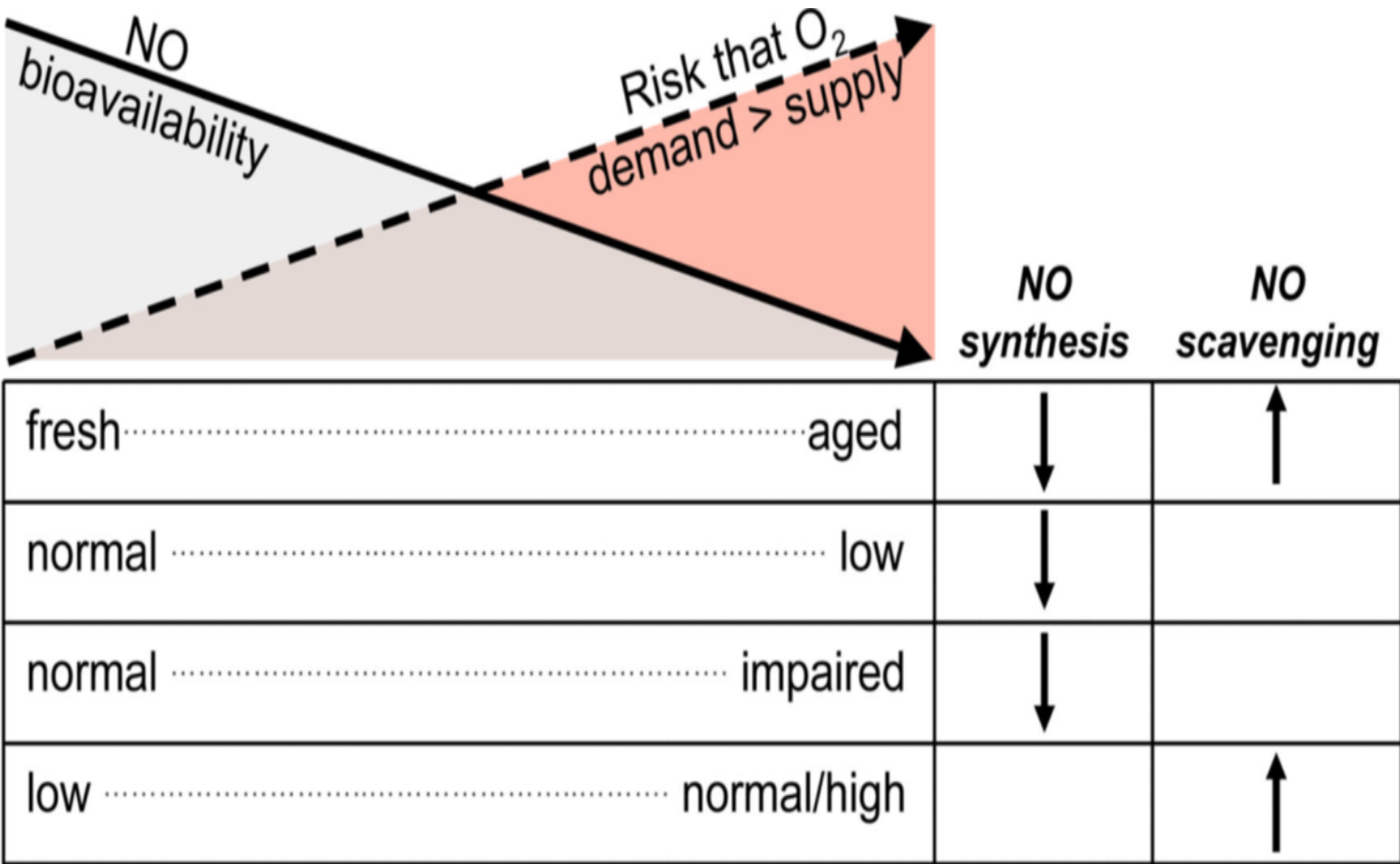
※原因

- 2, 3-DPGの低下
→ 酸素解離曲線が左方移動
⇒ 酸素放出の減少



背景～輸血の保管期間と合併症～

- 一酸化窒素代謝能の低下
- 赤血球細胞膜の変性
- 赤血球の内皮付着の増加



背景～輸血の保管期間と合併症～

2週間以上保管された輸血は、合併症の罹患率、および死亡率を上昇させるという観察研究もある

➤その① *N Engl J Med.*

2008;358(12):1229-1239. ~心臓血管外科術後の患者に、採血後11日の輸血(New)と採血後20日の輸血(Old)を用いた場合とで比較~

中でも病院内死亡率, 72時間以降の挿管率, 腎機能障害, Sepsis・敗血症について有意差あり

Complication	Patients Receiving Newer Blood (N= 2872)* no. (%)	Patients Receiving Older Blood (N= 3130)† no. (%)	P Value‡
In-hospital death	49 (1.7)	38 (2.8)	0.004
Cardiac			
Myocardial infarction	15 (0.5)	16 (0.5)	0.95
Ventricular tachycardia	155 (5.4)	175 (5.6)	0.74
Ventricular fibrillation	35 (1.2)	31 (1.0)	0.40
Cardiac arrest or asystole	47 (1.6)	54 (1.7)	0.79
Cardiac tamponade	48 (1.7)	67 (2.1)	0.19
Aortic dissection	1 (<1)	2 (0.1)	0.99
Neurologic			
Stroke	49 (1.7)	61 (1.9)	0.48
Coma > 24 hr	9 (0.3)	12 (0.4)	0.65
Pulmonary			
Ventilation > 72 hr	160 (5.6)	304 (9.7)	<0.001
Pneumonia	81 (2.8)	111 (3.5)	0.11
Pulmonary embolism	5 (0.2)	7 (0.2)	0.67
Respiratory insufficiency	177 (6.2)	278 (8.9)	<0.001
Renal			
Renal failure	45 (1.6)	84 (2.7)	0.003
Infectious			
Septicemia or sepsis	80 (2.8)	125 (4.0)	0.01
Deep sternal wound	25 (0.9)	25 (0.8)	0.76
Superficial sternal wound	44 (1.5)	62 (2.0)	0.19
Multiorgan failure	7 (0.2)	23 (0.7)	0.007
Peripheral vascular			
Iliac or femoral dissection	0	0	
Acute limb ischemia	7 (0.2)	18 (0.6)	0.05
Composite outcome§	642 (22.4)	810 (25.9)	0.001

* Newer blood was stored for 14 days or less.

† Older blood was stored for more than 14 days.

‡ All P values are for unadjusted comparisons between the two groups. The chi-square test or Fisher's exact test was

➤ その② *Ann Thorac Surg.* 2012;93(5):1563–1569.

18歳未満の心臓外科術後48時間における、大量に輸血を行った群(4単位、もしくは150ml/kg以上)とそれ以下の群と比較した場合、大量輸血群において死亡率、合併症率が上昇

Table 3. Surgical Outcomes Stratified by High RBC Use (>4 RBC Units or >150 mL/kg) Versus Low RBC Use (left) and Association Between Average RBC Storage Duration and Surgical Outcomes for Patients With High RBC Use (right)

Surgical Outcomes	Low RBC Use (n = 752)	High RBC Use (n = 473)	p Value	EST (SE) ^a	p Value
Inotrope score 0–6 hours	6.6 (0.0–12.1)	7.2 (0.0–16.0)	< 0.001	+0.025 (0.088)	0.10
Inotrope score 6–12 hours	6.5 (0.0–12.1)	7.8 (0.0–17.2)	< 0.001	+0.067 (0.022)	0.002
Inotrope score 12–24 hours	5.3 (0.0–11.7)	7.8 (0.0–17.1)	< 0.001	+0.081 (0.021)	< 0.001
Inotrope score 24–48 hours	0.0 (0.0–10.0)	6.9 (0.0–15.2)	0.007	+0.068 (0.018)	< 0.001
Chest tube drainage ^b	11.8 (2.4–65.8)	20.0 (2.5–150.0)	< 0.001	+1.499 (0.340)	< 0.001
Mechanical ventilation, hours	26 (7–218)	106 (19–1,027)	< 0.001	+6.312 (2.064)	0.002
Intensive care unit stay, days	2 (1–15)	6 (2–55)	< 0.001	+0.192 (0.109)	0.08
Hospital stay, days	7 (3–46)	14 (5–95)	< 0.001	+0.303 (0.132)	0.02
Delayed sternal closure	28 (3.7%)	141 (29.8%)	< 0.001	1.041 (1.010–1.072) ^c	0.009
Major bleeding complications	47 (6.3%)	63 (13.3%)	< 0.001	1.029 (0.998–1.062) ^c	0.07
Intravascular thrombosis	56 (7.5%)	109 (23.0%)	< 0.001	0.999 (0.979–1.019) ^c	0.94
Renal insufficiency/failure	11 (1.5%)	32 (6.8%)	< 0.001	1.085 (1.034–1.138) ^c	0.001
Liver insufficiency/failure	3 (0.4%)	9 (1.9%)	0.02	1.087 (0.999–1.184) ^c	0.05
Infection/sepsis	24 (3.2%)	38 (8.0%)	< 0.001	1.003 (0.973–1.034) ^c	0.84
Postoperative ECMO/VAD	18 (2.4%)	47 (9.9%)	< 0.001	1.026 (0.994–1.058) ^c	0.11
Early unplanned reoperation	26 (3.5%)	42 (9.1%)	< 0.001	1.040 (1.000–1.082) ^c	0.05
In-hospital mortality	11 (1.5%)	32 (6.8%)	< 0.001	1.054 (1.005–1.106) ^c	0.03

➤ その③ *Transfusion*. 1999;39(7):701-710.

冠動脈バイパス術後の患者に対し、古い(貯蔵期間>35日)赤血球輸血を行うと、術後肺炎や創部感染を合併する割合が高くなるという報告

TABLE 6. Length of storage of transfused RBCs in relation to the development of postoperative pneumonia or wound infection among patients receiving allogeneic, poststorage-WBC-reduced allogeneic, or autologous RBC transfusions

Infection site	Patient group	Length of storage of transfused RBCs (days)							
		All RBC units*				Oldest and second-oldest RBC units†			
		Mean (± SE)	Median	Range	p value	Mean (± SE)	Median	Range	p value
Pneumonia or wound infection	Yes (n = 53)	15.2 (± 1.1)	12.2	4 - 34.7	0.0091	21.6 (± 1.5)	21.5	4 - 41	0.0002
	No (n = 214)	12.2 (± 0.5)	10.2	1.2 - 39		15.3 (± 0.8)	13.0	2 - 39	
Pneumonia only	Yes (n = 48)	15.1 (± 1.3)	11.7	4 - 34.7	0.0306	21.3 (± 1.7)	20.8	4 - 41	0.0018
	No (n = 221)	12.3 (± 0.5)	11.0	1.2 - 39		15.6 (± 0.8)	13.0	2 - 39	
Wound infection only	Yes (n = 10)	14.4 (± 1.5)	14.1	8.3 - 22.2	0.1963	20.7 (± 2.7)	17.8	10 - 33	0.1153
	No (n = 257)	12.7 (± 0.5)	11.0	1.2 - 39		16.5 (± 0.7)	14.0	2 - 41	

* Mean length of storage (days) of all RBCs transfused to each patient.

† Mean length of storage of the longest- and second-longest-stored RBCs transfused to each patient.

術後肺炎・創部感染、および術後肺炎単独の場合は有意差あり

- 2012年、the AABB (the American Association of Blood Banks) は赤血球輸血ガイドラインを出版

Ann

InternMed. 2012;157(1):49-58.

- 血行動態の落ち着いている入院患者の輸血投与基準：<Hb7-8g/dl
 - 既存の心臓血管系病変を持つ、もしくはその症状が出ている患者：<Hb8g/dlで輸血
 - Hbの値のみならず、症状も輸血施行の判断基準とするべきである。
-
- ✓ 合計6264人が参加した19のRCTを元に作成
 - ✓ そのうちほとんどは患者数平均120人(22~2016人)と小規模であり、バイアスがかかるリスクが高いものであった。

背景

- 赤血球輸血のRCTに参加した患者数は、今までの2倍以上
- 多くの研究がバイアスがかかるリスクを最小化するために組み込まれた方法を使用
- 13のRCTにより、輸血赤血球の保管期間の影響について、7～2012人の患者のOutcomeが評価

方法

- これらのガイドラインが推奨する対象
 - ① 血行動態は安定しているが、輸血を要する成人患者を診療している医師
 - ② 輸血用赤血球の貯蔵・供給が可能な医療機関
- The AABBはこれらのガイドラインの発展のため、資金提供を行い、専門の機構に委託した
- さらに他の専門機関からも輸血に関心を示している専門家をこの研究のディレクターとして雇った

Guideline Development Process

- 専門家集団が集められた。
- その専門家のうちのほとんどが以前にもAABBの臨床輸血医学の集団に属していた人たちであった。
- 患者代表者も含まれていた。
- 医師は8人(病理、循環器、一般内科、集中治療医、外傷・急性期外科)そしてGrading recommendations Assessment Development and Evaluation(GRADE) methodologistも含まれていた。

Evidence Review and Grading

- ガイドラインは、独立して出版されUpdateされてきた、これまでの輸血基準や赤血球輸血の貯蔵期間に対するシステマティックレビューを元に発展してきた。
- 今回
 - 輸血の投与基準: 1950年-2016年5月に行われたRCT
 - 輸血の貯蔵期間: 1948年-2016年5月に行われたRCTを元に調査・評価を行った。

- Primary outcome

- 輸血の投与基準：30日死亡率

- 輸血の保管期間：30日、90日を含む長期観察結果と院内死亡率

- Secondary outcome

- 輸血投与基準

心筋梗塞、肺水腫・うっ血性心不全、脳梗塞、塞栓症、腎機能障害

感染症、再出血、精神的錯乱の罹患率

輸血を受けた患者の割合（他者血/自己血、またはその両方）

Hb値（測定タイミングはtrial間で異なる）

使用された輸血の単位数

- 輸血貯蔵期間

有害事象と院内感染

- システマティックレビューはRCTのみに適応された。

輸血の効果を評価した観察研究は、交絡する傾向にあり、バイアスの掛かった結果をもたらす傾向にあるため。

Rating Quality of Evidence

- The GRADE (Grading recommendations Assessment, Development and Evaluation) methodが用いられた。

※GRADE methodとは

- ✓ 推奨の強さをエビデンスレベルだけではなく、価値観や好み、医療資源などを考慮して判定するもの
- ✓ 観察研究のエビデンスに基づく強い推奨や、質の高いエビデンスに基づく弱い推奨がありえる

Committee Values and Preferences

- 輸血投与基準について

- 赤血球輸血に関連する有害事象を避けることを重視

- 血液資源の保護を重視

- 厳しい輸血基準を推奨

- 輸血貯蔵期間について

- 赤血球輸血の実行可能性、および資源使用上の問題を重要視

- 標準治療の継続を強く推奨

Good Clinical Practice Statement

- 輸血するか否かを決定する際、Hb値のみならず、それまでの臨床経過や輸血に対する代替療法について考慮するのが良い
- 考慮すべき臨床症状
 - Hb値の低下率、血管内Volume状態、息切れ、運動耐性
 - 軽度の頭痛、心臓由来と思われる胸痛、低血圧
 - Fluid challengeでも反応しない頻脈、患者の好み
- このガイドラインは絶対的な基準として意図されているわけではなく、個々の患者の輸血の決定にはならない

Recommendations

- First recommendation

- 厳しい投与基準を設けている

血行動態の安定した成人入院患者ではHb<7.0g/dlで輸血施行

既存の心血管病変を持つ患者

整形外科手術を受ける患者

心臓外科手術を受ける患者

→ Hb<8.0g/dlで輸血施行

- ACS、重症血小板減少症（リウマチ性疾患、もしくは腫瘍の治療を受けていて、出血のリスクの高い患者）、慢性的に輸血に依存している患者を除く

Evidence Summary

- 31の適格試験に合計12587人の患者が登録された
 - 10の試験が整形外科手術を受ける患者に
 - 6つの試験が集中治療室で治療を受けている患者に
 - 5つの試験が心臓手術を受けた患者に
 - 5つの試験が消化管出血の患者に
 - 2つの試験がACSの患者に
 - 2つの試験が白血病やその他の悪性血液疾患の患者に
 - 1つの試験が血管外科手術を受けた患者にそれぞれ施行された。
- 厳格な投与基準 ($\text{Hb} < 7.0 \sim 8.0 \text{g/dl}$)
- 寛容な投与基準 ($\text{Hb} < 9.0 \sim 10.0 \text{g/dl}$)

Evidence Summary

Table 2. Evidence for the Association Between Hemoglobin Transfusion Thresholds and Clinical Outcomes in Hospitalized Adult Patients Who Are Hemodynamically Stable and in Need of a Red Blood Cell Transfusion^a

No. of RCTs	Quality Assessment ^b					No./Total (%) of Patients by Hemoglobin Transfusion Threshold		Effect		Quality of RCTs
	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Restrictive (7-8 g/dL)	Liberal (9-10 g/dL)	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk (95% CI)	
Primary Outcome: 30-d Mortality										
23	Not serious	Not serious	Not serious	Serious ^c	None detected	470/5221 (9.0)	497/5316 (9.3)	0.97 (0.81-1.16)	3 fewer deaths per 1000 (15 fewer deaths to 18 more per 1000)	Moderate
Secondary Outcomes										
Myocardial Infarction (MI)										
16	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	78/4156 (1.9)	69/4147 (1.7)	1.08 (0.74-1.60)	1 more MI per 1000 (4 fewer MIs to 10 more per 1000)	High
Pulmonary Edema (PE) or Congestive Heart Failure (CHF)										
12	Serious ^d	Not serious	Not serious	Serious ^e	None detected	87/3132 (2.8)	114/3125 (3.6)	0.78 (0.45-1.35)	8 fewer PEs or CHFs per 1000 (13 more PEs or CHFs to 20 fewer per 1000)	Low
Stroke or Cerebrovascular Accident (CA)										
13	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	49/3675 (1.3)	62/3668 (1.7)	0.78 (0.53-1.14)	4 fewer strokes or CAs per 1000 (2 more strokes or CAs to 8 fewer per 1000)	High
Rebleeding										
6	Not serious	Serious ^f	Not serious	Serious ^g	None detected	215/1489 (14.4)	264/1619 (16.3)	0.75 (0.51-1.10)	41 fewer events per 1000 (16 more events to 80 fewer per 1000)	Low
Pneumonia										
14	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	239/3140 (7.6)	256/3137 (8.2)	0.94 (0.80-1.11)	5 fewer cases of pneumonia per 1000 (9 more cases to 16 fewer per 1000)	High
Thromboembolism										
10	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	None detected	16/2010 (0.8)	21/2009 (1.0)	0.77 (0.41-1.45)	2 fewer thromboembolisms per 1000 (5 more thromboembolisms to 6 fewer per 1000)	High

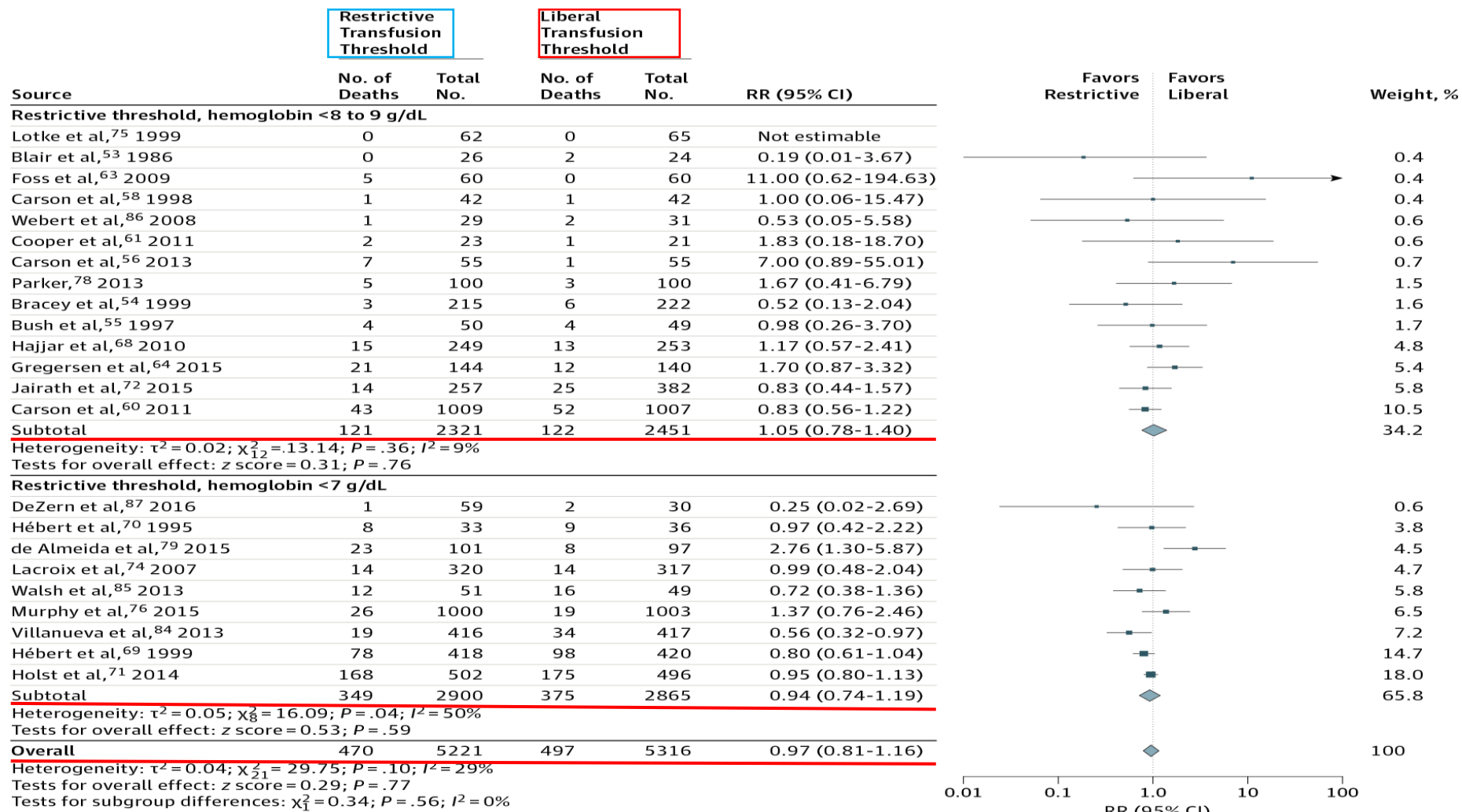
Hb < 7-8

Hb < 9-10

厳格な投与基準（Hb<7-8g/dl）と寛容な投与基準（Hb<9-10g/dl）では、統計学的に有意差は見られなかった

厳格群vs寛容群での30日死亡率

Fig. 1 厳格な輸血基準と寛容な輸血基準を比較した際の30日死亡率



Hb < 7-8

Hb < 9-10

～入院患者全体～

- 血行動態の安定した成人入院患者に対する輸血投与基準

→Hb < 7.0～8.0g/dl

- 急性心筋梗塞の患者を除くと、厳格な輸血投与基準が寛容な輸血投与基準と比較し、有害であるとのデータはない。
- 厳格な輸血投与基準によって、血液の使用、関連費用、そしてまれではあるが潜在的に重症となりうる有害事象を減らすことにつながる。

～整形外科および心臓血管外科での推奨～

- 整形外科および心臓外科周術期：Hb < 8.0g/dl
 - ICU患者の輸血基準はHb < 7.0g/dl
 - Hb < 7.0g/dlの基準を用いることは可能
- 問題点
 - * RCTではない
 - * 身体機能の回復や虚血性心疾患を発症する割合は未評価
- 進行中の大規模試験では心臓外科術後の輸血基準はHb < 7.5g/dl

～急性冠症候群での推奨～

- 急性冠症候群：厳格もしくは寛容な輸血基準どちらも許容
→寛容な輸血基準 (Hb < 9-10g/dl) で予後を改善する報告あり

Pilot Study Endpoints	Overall N = 109		Liberal N=55		Restrictive N=54 [†]		p-value [*]	Absolute risk difference At 30 days (95% CI)	Relative risk (95% CI)
	n		n		n				
Death/MI/Unscheduled Revascularization	20	18.3%	6	10.9%	14	25.9%	0.054 ^{**}	15.0% (0.7%, 29.3%)	2.38 (0.99, 5.73)
Death ^{****}	8	7.3%	1	1.8%	7	13.0%	0.032	11.1% (1.5%, 20.8%)	7.13 (0.91, 56.02)
Myocardial Infarction	12	11.0%	5	9.1%	7	13.0%	0.52	3.9% (-7.9%, 15.6%)	1.43 (0.48, 4.22)
Unscheduled Coronary Revascularization ^{***}	2	1.8%	0	0.0%	2	3.7%	0.24	3.7% (-1.3%, 8.7%)	--
Unscheduled Hospital Admission									
Any Reason	26	23.8%	9	16.4%	17	31.5%	0.064	15.1% (-0.7%, 30.9%)	1.92 (0.94, 3.93)
Cardiac Reason	11	10.1%	3	5.5%	8	14.8%	0.10	9.3% (-1.9%, 20.6%)	2.72 (0.76, 9.70)
Infection	2	1.8%	0	0.0%	2	3.7%	0.24		
Stroke ^{**}	1	0.9%	1	1.8%	0	0.0%	1.0		
Congestive Heart Failure	9	8.2%	2	3.6%	7	13.0%	0.093	9.3% (-0.9%, 19.6%)	3.56 (0.78, 16.40)
Stent Thrombosis	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	--		
DVT or Pulmonary Embolism ^{**}	1	0.9%	1	1.8%	0	0.0%	1.0		
Pneumonia or Blood Stream Infection ^{**}	2	1.8%	0	0.0%	2	3.7%	0.24		
Pneumonia	2	1.8%	0	0.0%	2	3.7%	0.24		
Blood Stream Infection ^{**}	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	--		
Death/MI/Unscheduled Revascularization/Pneumonia	22	20.2%	6	10.9%	16	29.6%	0.015	18.7% (4.0%, 33.4%)	2.72 (1.15, 6.42)
Death/MI	18	16.5%	6	10.9%	12	22.2%	0.11	11.3% (-2.5%, 25.1%)	2.04 (0.82, 5.04)
Unstable Angina	5	4.6%	1	1.8%	4	7.4%	0.21	5.6% (-2.2%, 13.4%)	4.07 (0.47, 35.29)
Death/MI/Unstable Angina	23	21.1%	7	12.7%	16	29.6%	0.031	16.9% (1.9%, 31.9%)	2.32 (1.04, 5.21)
Death/MI/Unscheduled Cardiac Admission	26	23.9%	9	16.4%	17	31.5%	0.064	15.1% (-0.7%, 30.9%)	1.92 (0.94, 3.93)

～急性冠症候群での推奨～

- 寛容な輸血基準 (Hb < 9-10g/dl) で予後を改善しないという報告

End Point	Liberal (n = 21)	Conservative (n = 24)	p Value
<u>In-hospital death or recurrent myocardial infarction or new or worsening heart failure</u>	38%	13%	0.046
In-hospital death	5%	8%	1.0
In-hospital death or recurrent myocardial infarction	5%	8%	1.0
<u>In-hospital new or worsening heart failure</u>	38%	8%	0.03
In-hospital recurrent ischemia	0%	4%	1.0
In-hospital death or recurrent myocardial infarction or new or worsening heart failure or recurrent ischemia	38%	17%	0.4
Coronary care unit length of stay (days), mean ± SD	3.4 ± 2.3	4.3 ± 3.3	0.3
Hospital length of stay (days), mean ± SD	8.5 ± 5.6	10.4 ± 7.2	0.3
Death at 30 days	5%	8%	1.0
Death or recurrent myocardial infarction at 30 days	10%	8%	1.0
<u>Death or recurrent myocardial infarction or new or worsening</u>	60%	20%	0.02

～血液疾患・悪性腫瘍～

- 今回のガイドラインではカバーしていない。
 - * 特に出血のリスクを有する血小板減少症の患者
 - * 慢性的に輸血依存している患者 の急性期および慢性期の場合

- 赤血球は、血小板の反応性を増加させる。

Blood. 1991;78(1):154-162.

- 15%のHb低下が出血時間を増加させると主張する報告もある。

Transfusion. 2001;41(8):977-983.

→出血リスクの高い重症血小板減少症の患者には、Hbのより高い輸血基準を考慮する症例もある。

～輸血の貯蔵期間～

- すべての患者（新生児含む）は、貯蔵期間10日以内の新鮮な輸血に限定するのではなく、採取されてから**標準期間内の輸血**を使用する。

補足

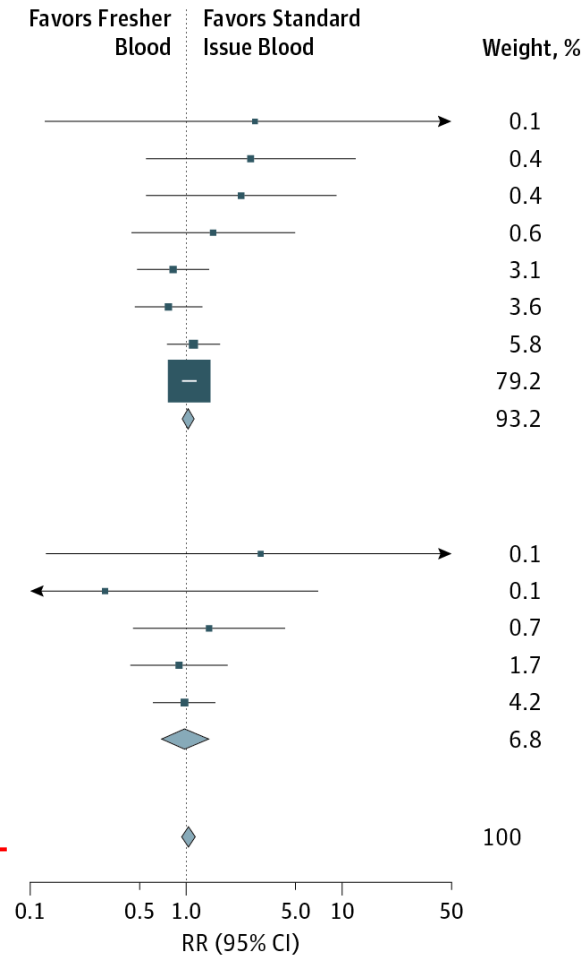
成人における輸血貯蔵期間

新鮮輸血で中央値4日（平均12.1日）

標準輸血で中央値19日（平均28日）

新鮮輸血と標準輸血における死亡率の関係

	新鮮		標準		
Source	No. of Deaths	Total No.	No. of Deaths	Total No.	RR (95% CI)
Adults					
Bennett-Guerrero et al, ³³ 2009	1	12	0	11	2.77 (0.12-61.65)
Aubron et al, ³⁴ 2012	5	25	2	26	2.60 (0.55-12.19)
Schulman et al, ³⁰ 2002	4	8	2	9	2.25 (0.55-9.17)
Hébert et al, ³² 2005	5	26	4	31	1.49 (0.45-4.98)
Steiner et al, ⁴¹ 2015	23	538	29	560	0.83 (0.48-1.41)
Kor et al, ³⁷ 2012	17	50	22	50	0.77 (0.47-1.27)
Heddle et al, ³⁶ 2012	35	309	61	601	1.12 (0.75-1.65)
Lacroix et al, ⁴⁰ 2015	448	1211	430	1219	1.05 (0.94-1.17)
Subtotal	538	2179	550	2507	1.04 (0.95-1.15)
Heterogeneity: $\tau^2=0$; $\chi^2_7=5.47$; $P=.60$; $I^2=0\%$					
Tests for overall effect: z score=0.85; $P=.40$					
Neonates, Infants, and Children					
Dhabangi et al, ³⁸ 2013	1	37	0	37	3.00 (0.13-71.34)
Strauss et al, ²⁹ 1996	0	21	1	19	0.30 (0.01-7.02)
Dhabangi et al, ³⁹ 2015	7	143	5	143	1.40 (0.45-4.31)
Fernandes da Cunha et al, ³¹ 2005	9	26	10	26	0.90 (0.44-1.85)
Fergusson et al, ³⁵ 2012	30	188	31	189	0.97 (0.61-1.54)
Subtotal	47	415	47	414	0.99 (0.69-1.42)
Heterogeneity: $\tau^2=0$; $\chi^2_4=1.46$; $P=.83$; $I^2=0\%$					
Tests for overall effect: z score=0.06; $P=.96$					
Overall	585	2594	597	2921	1.04 (0.95-1.14)
Heterogeneity: $\tau^2=0$; $\chi^2_{12}=7.00$; $P=.86$; $I^2=0\%$					
Tests for overall effect: z score=0.81; $P=.42$					
Tests for subgroup differences: $\chi^2_1=0.08$; $P=.78$; $I^2=0\%$					



新鮮な輸血が標準輸血よりも優れているという証明にはなっていない

新鮮輸血で中央値4日 (平均12.1日)
標準輸血で中央値19日 (平均28日)

Evidence summary

Table 3. Evidence for the Association Between Red Blood Cell (RBC) Storage Duration and Adverse Patient Outcomes^a

No. of RCTs	Quality Assessment ^b					Storage Duration of RBCs, No./Total (%)		Effect		Quality of RCTs
	Risk of Bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication Bias	Fresher ^c	Standard Issue ^d	Relative Risk (95% CI)	Absolute Risk (95% CI)	
Primary Outcome: 30-d Mortality ^e										
13	Not serious	Not serious	Not serious	Serious	None detected	585/2594 (22.6)	597/2921 (20.4)	1.04 (0.95-1.14)	4 more deaths per 1000 (5 fewer deaths to 14 more per 1000)	Moderate
Secondary Outcomes										
Adverse Events										
3	Not serious	Not serious	Serious	Serious	None detected	288/1781 (16.2)	295/1804 (16.4)	1.02 (0.91-1.14)	1 more adverse event per 1000 (2 fewer events to 4 more per 1000)	Low
Nosocomial Infections										
4	Not serious	Not serious	Serious	Serious	None detected	605/1958 (30.9)	568/1982 (28.7)	1.09 (1.00-1.18)	43 more infections per 1000 (1 more infection to 86 more per 1000)	Low

- 標準輸血と比較し、新鮮血輸血が死亡率を減少させるというエビデンスはなし
- 赤血球輸血の貯蔵期間に関する試験では、大量輸血、腎疾患の既往がある、高K血症、もしくは慢性的な輸血依存の患者に対する評価はなし

Discussion 1

- Hb < 7.0~8.0g/dlの厳格な輸血基準であれば輸血の数は減少する
- 輸血は2単位ではなく、1単位から開始されるべき
→ 輸血の使用を厳格化することで感染性および非感染性の合併症のリスクを最小化する
- 病院間や患者数によって異なるが、輸血の平均貯蔵期間は17.9日であった
→ 標準輸血が有害であったという証明はなく、全体的なRRの見積もりは、標準輸血を行ったときに死亡率が低くなるという傾向にある

Discussion 2: 他のガイドラインとの比較

- 過去5年間に出了された輸血のガイドライン(8つ)
→輸血の基準Hb < 7g/dl: 症状の出ていない患者
- American Society of Anesthesiology task force guidelines
→輸血の基準Hb6g/dl~10g/dl: 出血や臨床所見に依存
⇒症状の出ている患者は、症状の出現を防ぐために輸血を行う
- the National Blood Authority of Australia、the National Comprehensive Cancer Networkでは、Hbの値で輸血を行うのではなく、臨床症状から輸血を考慮するよう主張

Discussion3: 他のガイドラインとの比較

- The AABBの推奨とは対照的に、各ガイドラインによって異なるが、ACSの患者に特化した基準を掲げているガイドラインもいくつか存在する。

ガイドラン	輸血基準
British Committee for Standards in Hematology/2013年	Hb<8-9g/dl
National Comprehensive Cancer Network/2013年	Hb<10g/dl
National Blood Authority of Australia/2014年	Hb<8g/dl
European Society of Cardiology/2011年	Hb<7g/dl
American College of Physicians/2013年	Hb<7-8g/dl

Discussion4: 輸血の貯蔵期間

- 特殊な状況にある小児や新生児においては、採取されてから5日以内の新鮮血の輸血が望ましい

The Australian and New Zealand Society of Blood Transfusion

- より新鮮な輸血製剤を使用することで、輸血後の生存率を最大限にする可能性がある

Kidney Disease Improving Global Outcomes Work Group

- 貯蔵期間については院内感染と、死亡率について有意差がないと主張する文献が多い

the British Committee for Standards in
Haematology
the American College of Critical Care
Medicine

Discussion5: その他

- 慢性的な輸血依存の患者、凝固障害、出血性ショック、これらリスクを有する患者における輸血の基準は定まっていない
- ACSの患者や心血管病変を持つ患者における、より低いHb値を輸血投与基準についても調べられた研究も求められる
- 現時点では厳しい輸血投与基準と寛容な輸血投与基準を比較した、心血管病変を有する患者の30日死亡率については決着がついていない
- 赤血球の貯蔵期間については今回は新鮮（中央値 4 日）と標準（中央値19日）と比較し死亡率に有意差は無かった
- ただ保存期間を最大にした場合（35日以上）での比較は無く、さらなる試験が待たれる

Limitation

- 今まで評価され続けてきた輸血投与基準となるHb値は最適でない可能性がある
 - 酸素供給の観点からすると不完全なのかもしれない
- 赤血球輸血貯蔵期間については42日の期限近くまで保管された輸血製剤の効果については評価されていない
 - 主に輸血赤血球を35日間以上保管されている輸血の推奨度は不明である

Conclusions

- 厳しい輸血投与基準 (7-8g/dl) は多くの臨床状況において安全である (死亡率に差がない)
- 標準血液の使用、および現在の輸血製剤保管 (最大42日間、日本では21日間) を継続するべきである

個人の見解

- 血行動態の安定した患者においてはHb < 7g/dl、心血管系病変、およびそのリスクのある患者においてはHb < 8g/dlを輸血基準とする
- Hb値の下がってくると予想される場合は、基準値を下回る前に、輸血を開始する必要がある
- 出血性ショックの患者については、Hb値に関係なく輸血を開始するべきである
- 血液の保管期間については、西部では届いてから約7～10日（採血してからちょうど21日間前後となる）、実際に投与されるのは1週間以内であり、現状これまで通りで行う