

出血予防に対する5単位血小板濃厚液の有効性に関する 臨床研究計画書（改訂2版）

2003年1月4日作成

2003年4月1日改訂

平成15年度 医薬品等医療技術リスク評価研究事業
医療機関における血液製剤の適正使用に関する研究班

A. 目的

少子高齢化社会を迎え献血適格人口の減少と血液需要量の増加が予測される。したがって今後、輸血用血液の安定供給のためには献血者の確保とともに合理的な輸血療法に基づく輸血量の節減がますます重要な課題になると考えられる。なかでも血小板濃厚液（platelet concentrate: PC）は近年、使用量が増加する傾向があり、今後の安定供給のための対策が求められる。

現在、PC輸血の多くが血液疾患などにおける出血予防に用いられており、厚生省薬務局通達「血小板製剤の使用基準」（1995年）によれば、強力な化学療法では血小板値を2万/ μ Lを、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群では1万/ μ Lを保つようにPC輸血を行うことが推奨されている¹⁾。しかし、欧米では出血予防のためのPC輸血の適応は全て1万/ μ L以下という見解が一般的となっており^{2,4)}、世界的には血小板輸血の節減の可能性が1990年代後半より報告されるようになった。

一方、1回の標準的なPC輸血量に関しては明確な規定がなされていない。我が国では、1回に15～20単位のPCが慣習的に使用される傾向から、近年では10単位が主流になりつつあるのが現状である。

1回のPC輸血量に応じ総輸血量が増加することから、1回の輸血量の節減は重要なことである。また、PCは輸血用血液の中でも比較的高価であり（5単位37,730円、10単位75,460円）、1回輸血量の節減は医療費節減にも寄与すると思われる。そこで、本研究では1回PCの輸血量を5単位にすることの可能性を検討する。

なお、日本赤十字社血液センターで供給が認可されているPCの単位数は1、2、5、10、15、20単位であり、1回のPC輸血量として5単位を用いることは既に認められていることであり、その選択は医師の裁量権の範囲と考えられる。本研究では血液疾患の出血予防

を対象に一連の治療期間において1回5単位PCを主治医の判断のもとに使用し、その輸血効果と有用性を調査し検討する。この時、週末など5単位にすることが困難な場合は10単位以上のPC輸血を行い、同一症例において5単位PCと10単位以上のPCの輸血効果を比較検討する。また、本研究の結果をもとに5単位PCと10単位以上のPCとの無作為比較試験の必要性も検討する。

B. 対象症例

1. 疾患：出血予防のためにPC輸血が適応となる白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、リンパ腫などの血液疾患で5日以上血小板減少が見込まれる症例。

2. 年齢：16歳以上。

3. 体重：40kg以上100kg未満

4. 除外症例：

WHO grade2以上の活動性出血がある場合。

DIC、重症感染症を合併する場合。

その他、主治医が不相当と判断する場合。

C. 方法

1. 5単位PC使用対象症例は主治医の判断で選択し登録する。

2. 血小板輸血の適応となる血小板値（トリガー値）は2万/ μ L未満を原則とし、下限は設けない。結果的に2万/ μ L以上で輸血が行われた場合も結果は解析する。

3. 治療期間中のPCは全て5単位にすることは供給面などから考慮し困難なので、月～木曜日は5単位、金～日曜日は従来通りの輸血量（10単位以上）としてもよい。

4. 5単位製剤を依頼しても血液センターからの供給が困難な場合は10単位製剤を各施設で2分の1にしてもよい。この場合無菌接続装置を用い閉鎖回路を保たなければならない。

5. 原則的に白血球除去PCを輸血する。ベッドサイドで白血球除去フィルターを使用することになるが、同一症例では同一メーカーのフィルターを用いる。

6. 8日以上PC輸血を必要としない場合、あるいは化学療法後ですでに血小板が回復したと判断され次の化学療法に移行する場合は、その時点で1回分の調査を終了する。ただし、調査対象1回分のPC投与期間の最長は30日までとする。

7. PC輸血期間の患者血小板値、PC輸血の内容、赤血球輸血の量、出血症状、PC輸血効果に及ぼす因子（Cyclosporine、FK506、Amphotericine B、Vancomycinなど）

を調査し症例登録調査票1に記録する。

8. 本研究に用いる臨床検査成績は通常の治療に必要な範囲内とし特に本研究のための検査は行わない。
9. 赤血球輸血を行うHb値は通常の主治医の判断の範囲内とする。

D. 評価点

1. 一次的評価点

PC輸血効果 (CCI)、輸血間隔、輸血回数、総輸血量。

CCIは輸血後24時間前後の値とし、以下の計算式で計算する。

CCI (μL) =

血小板増加数 (μL) x 体表面積 (m^2) / 輸血総血小板数 ($\times 10^{11}$)

2. 二次的評価点

(1) 出血症状の出現状況。

出血程度の判定はWHOの基準*による。

Grade 1: petechia (表皮、粘膜など)

Grade 2: mild blood loss (粘膜出血、歯肉出血、鼻出血など)

Grade 3: gross blood loss (Hbの低下をみる出血)

Grade 4: debilitating blood loss (GI出血、脳出血、肺出血など)

(2) 赤血球輸血回数 (血小板減少期間) と輸血量。

(3) PC輸血のトリガー値と輸血回数。

E. 倫理面への配慮とインフォームドコンセント (IC)

本研究で用いられる5単位PCは既に日本赤十字社血液センターで認可製造されており、その使用に関しては医師の裁量権の範囲と理解される。また、本研究のための特別な検査もないことからICは通常の輸血に必要なICでよいと考えられるが、倫理委員会に諮る必要があるか否かについて各施設の倫理委員会の意見を求め、必要との見解であれば倫理委員会に諮問する。

本研究にICが必要とされるならば添付された説明文書およびICを用いる。

F. 研究期間および症例目標数

1. 研究期間

平成15年4月より平成16年3月。

2. 症例目標数
各施設5例。

G. 有害事象の発生時：主任研究者に速やかに報告し、研究の継続について関係者で討議する。

H. 参考文献

- 1) 厚生省薬務局:血小板製剤の使用基準. 1995.
- 2) Contreras M. Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. Transfusion 1998 Aug;38 (8) :796-7.
- 3) KD, et al. Randomized study of prophylactic platelet transfusion threshold during induction therapy for adult acute leukemia: 10,000/microL versus 20,000/microL. J Clin Oncol 1997 Mar;15 (3) :1143-9.
- 4) Rebulli P, et. The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia.
Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto. N Engl J Med 1997 Dec 25;337 (26) :1870-5.

I. 研究組織および緊急時の連絡先

1. 研究組織

平成15年度厚生労働科学研究費補助金
「医薬品等医療技術リスク評価研究事業」
医療機関における血液製剤の適正使用に関する研究

2. 研究担当者

主任研究者

清水 勝 (杏林大学検査医学)

分担研究者

比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血科)

研究協力者

浅井 隆善 (千葉大学附属病院 輸血部)、

石毛 憲治 (旭中央病院 内科)、

奥山 美樹（東京都立駒込病院 輸血科）
押味 和夫（順天堂大学病院 内科）
加藤 栄史（愛知医科大学附属病院 輸血部）
幸道 秀樹（東京都立府中病院 輸血科）
高本 滋（愛知医科大学附属病院 輸血部）
藤田 浩（東京都立墨東病院 輸血科）

3. 緊急事態など本研究の遂行に問題が生じた場合は主任研究者に連絡すること。

出血予防に対する5単位血小板濃厚液の有効性に関する研究

説明書

あなたに対し治療を行う経過中、血小板が少なくなる可能性があります。この場合、血小板減少による出血を予防するため血小板製剤の輸血が必要になります。現在、日本赤十字社血液センターでは1単位、2単位、5単位、10単位、15単位、20単位の6種類の数量の血小板製剤が製され病院に供給されています。この中で成人には通常1回に5～20単位の血小板製剤が使われており(1単位は血液200mLから分離される血小板の量に相当します)、当院では主に1回に10～15単位が使われています。

しかし、1回の血小板輸血の明確な必要量は決まってないのが現状です。一般的には輸血はできるだけ少ない方がよいとされますが、その理由は献血者に限りがありできるだけ有効に活用すべきであるということ、輸血副作用をなるべく少なくするためにも輸血量を減らした方がよいということ、そして、医療費を減らした方が患者さんの経済的な負担も減らせるということです。このような理由から血小板輸血も節減した方がよいと考えられ、1回に5単位の血小板輸血を行うことの妥当性を調査するのが本臨床研究の目的です。

本臨床研究は平成14年度厚生労働科学特別研究事業「少子高齢化社会における献血による安全な血液の国内自給自足対策の在り方に関する研究」班によって計画されたもので、今後の安定した血液製剤の供給体制確立のための研究です。

もし、御参加して頂いた場合、あなたの血小板数などを参考にしながら5単位の血小板輸血を行います。そして、その時の効果などを調査させていただきますが、このための特別な検査を行うことは致しません。なお、5単位製剤が入手できない場合や血液センターからの血小板製剤の供給が不安定になる場合、また、その他の状況に応じて10単位以上の血小板輸血も行います。

本研究班の昨年の子備的な調査では、合併症がなく安定している状態では5単位の血小板輸血でも出血症状に関する問題はありませんでした。また、血小板輸血の間隔も1回に10単位を使用した時よりも短くなるものの、2分の1にはなりません。したがって、総輸血量は少なくなる可能性があり、血小板輸血に関する医療費の負担分が少なくなる可能性があります。

なお、5単位製剤が入手困難な場合には、院内で10単位製剤を無菌的に2分割して用い

ることもあります。この方式に関しましては厚生労働省の担当部署の了解をえております。この操作は無菌的に行うため細菌汚染の心配は通常の血小板輸血の危険性を大きく上回るとは考えられません。

以上のことを御理解していただいた上で、本臨床研究に御参加して下さることをお願い致します。御同意いただきましたなら署名をお願い致します。

なお、同意した後、いつでも取消しすることができ、また、取消しても治療上の不利益を被ることは一切ございません。

説明医師の署名捺印

私は、出血予防に対する5単位血小板濃厚液の有効性に関する研究の内容を、

患者 _____ 様

に説明致しました。

平成 年 月 日

施設名 _____

医師 _____ 印

同意書

私は、出血予防に対する5単位血小板濃厚液の有効性に関する研究についての説明を理解し、本臨床研究に参加することを同意致します。

平成 年 月 日

患者氏名 _____ 印

親族氏名 _____ 印

術中輸血における血液製剤の適正使用の推進に関する研究

分担研究者 巖 康秀（杏林大学医学部麻酔科学教室）
研究協力者 森崎 浩（慶応義塾大学医学部麻酔学教室）
研究協力者 小坂橋俊哉（東京歯科大学付属市川病院麻酔科）

研究要旨

今回、術中におけるMAP加赤血球濃厚液の適正使用を推進する目的で、手術患者の血漿乳酸値を測定し輸血回避の判断の参考になるかどうかを調べた。検討を行なった手術患者は11名で、年齢は26から78歳、性別は、男性5名、女性6名であった。身長139から173cm、体重43から74kgであった。実施手術名は、大腿動脈バイパス、熱傷植皮、腎部分切除、肺部分切除、前立腺全摘2例、中大脳動脈吻合、肺切除術、腹式子宮全摘、骨盤内臓器全摘、腎摘術であった。採血は各症例につき、術中1時間ごとに3から4回実施した。ほとんどの症例で、術中、平均血圧が5 mmHg前後に低下しても、血漿乳酸値は、正常範囲内に保たれていた。また、Hbが8 g/dL程度に低下しても、血漿乳酸値は、正常範囲内に保たれていた。これまでの輸血開始の基準であった術中出血量や血圧およびHb値、単独の異常では輸血をはじめた症例は無かった。しかし、輸血された1例では、手術の後半に、平均血圧が60mmHg前後、Hbが7.4g/dLとなり血漿乳酸値が2.8mM/Lと異常高値を示した。この症例では、平均血圧及びHb値低下が同時に見られ、血漿乳酸値が上昇したと思われる。今回の結果から、血漿乳酸値測定は、手術患者において、MAP加赤血球濃厚液の輸血回避の判断材料になると期待できる。

A. 研究目的

術中におけるMAP加赤血球濃厚液の適正使用を推進するためには、輸血回避の的確な判断材料を見つけ出すことが必要である。今回、組織酸素代謝の指標である血漿乳酸値を手術中測定し、輸血開始基準として、有用性があるかを検討した。

B. 研究方法

1. 病院所定の輸血同意書に署名をいただいた手術患者を対象とした。手術前に本研究に関する説明を説明書を用いて行ない、本研究用同意書に署名をしていただいた。
2. 全身麻酔開始後に橈骨動脈に22Gのプラスチック針を留置し、採血および血圧測

定に使用した。

3. 採血は手術中、1時間ごとに行ない、血漿乳酸値のほか、Hb値、血液ガス分析値などを測定した。なお、血漿乳酸値の測定には、ガス分析装置(ABL625/725)を用いた。

4. すべての患者において、輸血の開始の判断は、複数の医師が協議の上、行なった。輸血開始の基準は、術中出血量、血圧およびHb値など、一般的なものを使用した。

(倫理面への配慮)

研究開始前に、学内の倫理委員会の承認を得ると同時に、患者のプライバシー保護につとめ、患者個人を特定できないように配慮した。

C. 研究結果

今回検討を行なった手術患者は11名で、年齢は26から78歳、性別は、男性5名、女性6名であった。身長139から173cm、体重43から74kgであった。実施手術名は、大腿動脈バイパス、熱傷植皮、腎部分切除、肺部分切除、前立腺全摘2例、中大脳動脈吻合、肺切除術、腹式子宮全摘、骨盤内臓器全摘、腎摘術であった。

採血は各症例につき、術中3から4回実施した。得られた測定値の中で、平均血圧、Hbおよび血漿乳酸値の3者に着目し、相互の関係を散布図としてグラフに示した(図1、2)。

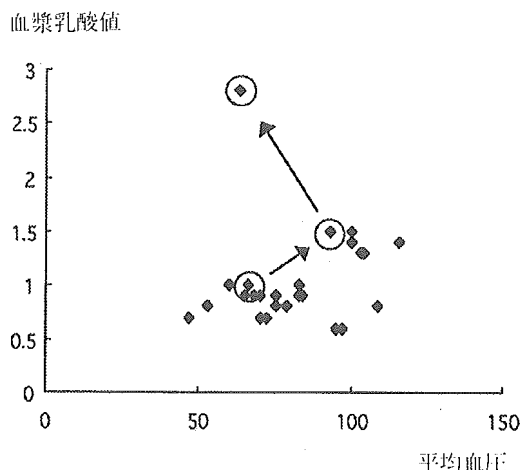


図1. 平均血圧と血漿乳酸値の関係

輸血を実施したのは、熱傷植皮の症例、1例のみであった。輸血実施例については、グラフ上、区別できるように○印を付した。

全体では、平均血圧が50mmHg前後に低下しても、血漿乳酸値は、正常範囲内に保たれていた。したがって、ほとんどの症例では、かなりの血圧低下があっても、輸血は実施されなかった。

輸血が実施された1例では、手術の後半に、血漿乳酸値が2.8mM/Lと異常高値を示した。

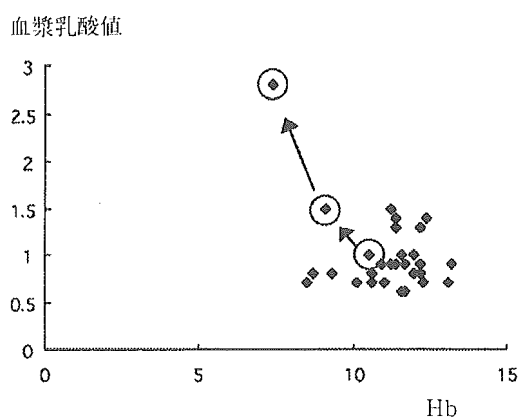


図2. Hb値と血漿乳酸値の関係

全体では、Hbが8g/dL程度に低下しても、血漿乳酸値は、正常範囲内に保たれていた。輸血された1例では、手術の後半に、Hbが7.4g/dLとなり血漿乳酸値が2.8mM/Lと異常高値を示した。

D. 考察

今回の結果から、血圧低下とHb値の低下が同時に存在する場合、赤血球濃厚液輸血の適応となりやすいと推測される。すなわち、低血圧と貧血により、組織への酸素供給が減少するため、輸血を回避できないと判断されるのではないかと考えられる¹⁾。

組織への酸素供給が減少しているかどうかを評価する方法のひとつとして、われわれは、血漿乳酸値に注目している。血漿乳酸値は、組織における嫌気性代謝により急激に上昇するといわれており、以前より、新生児医療の分野では、輸血のトリガーとして、血漿乳酸値測定の有用性が報告されていた²⁾。血漿乳酸値測定は、手術室やベッドサイドでも迅速に測定できるため、普及が期待されている。

術中の麻酔管理上でも、血漿乳酸値が輸血開始および輸血回避の判断に使用できるかどうか、さらに多くの症例を積み重ねて検討していく必要があると考えられる。

わが国における麻酔科医の輸血におけるアンケート調査結果が、2003年に西山らにより報告された。今後、麻酔科医へ血液製剤の適正使用を呼びかける目的で、再度、アンケート調査を実施する際には、赤血球濃厚液および新鮮凍結血漿などに関する適切な質問を準備して実施したい。

E. 結論

組織酸素代謝の指標である血漿乳酸値を手術中に測定することは、MAP加濃厚赤血球液の輸血開始基準として、有用性があると結論できる。

引用文献

- 1) 巖 康秀：輸血．麻酔科学スタンダード．臨床総論 小川節郎 他 編、東京、克誠堂出版、2003, p.283-292
- 2) Frey B & Losa M: The value of capillary whole blood lactate for blood transfusion requirements in anaemia of prematurity. *Intensive Care Med.* 2001; 27(1): 222-227
- 3) 西山友貴, 花岡一雄: 周術期輸血の現状に関するアンケート調査: 麻酔 2003; 52 (7): 792-800