

表6. 旭中央病院患者背景

症例数	30	
年齢	55±18.1 (15-82)	
性別	男：女=13：17	
疾患	急性骨髄性白血病	17 (56.7%)
	急性リンパ性白血病	13 (43.3%)
化学療法	あり	28 (93.3%)
	なし	2 (6.7%)
造血幹細胞移植	あり	0 (0%)
	なし	30 (100%)
合併症	肺炎	2
	敗血症	2

表7. 輸血前血小板値と輸血間隔 (旭中央病院例)

	5U PC	10U PC	p
輸血回数	285	14	
輸血前血小板値測定回数 (%)	162 (56.8%)	13 (92.9 %)	
輸血前血小板値 (/μL)	1.47±1.18 (0.2-6.9)	1.08±0.81 (0.1-2.3)	0.2
輸血間隔 (日)	2.1±1.1 (1-8)	1.8±1.1 (1-4)	0.3

表8. 出血症状 (旭中央病院例)

Grade	n (%)
0	16 (53.3%)
1	9 (30%)
2	3 (10%)
3	0 (0%)
4	2 (6.7%)*
計	30 (100%)

\*くも膜下出血、肺出血の疑い

## 資料

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（3版）

2003年1月4日初版作成

2003年10月1日改訂2版

2004年8月1日改訂3版

平成16年度厚生労働科学研究事業

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の推進に関する研究」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/ $\mu$ Lを、再生不良性貧血や骨髄異形成症候群では1万/ $\mu$ Lを保つようにPC輸血を行うことが推奨されている<sup>1)</sup>。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/ $\mu$ L以下という見解が一般的となっており<sup>2,4)</sup>、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。

## 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/ $\mu$ L未満を原則とし、下限は設けない。トリガー値の測定は血小板輸血当日の輸血前を原則とするが不可能な場合は、前日でもよい。ただし、結果的に2万/ $\mu$ L以上で輸血が行われた場合もその結果は解析する。
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。ただし、今年度中に白血球除去されたPCが血液センターから供給されることになるので、その場合は、ベッドサイドで白血球除去フィルターは用いない。
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 ( $\mu$ L)=

血小板増加数 ( $\mu$ L)x体表面積 (m<sup>2</sup>) /輸血総血小板数 (x10<sup>11</sup>)

輸血血小板総数は血液センターから情報を得て、血小板の実数で計算すること。

##### 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16年7月より平成17年3月。

### 2. 症例目標数

各施設5例以上。

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) Heckman 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. 研究班

平成16年度厚生労働科学研究事業

「医療機関における血液製剤の適正使用の推進に関する研究」班

### 2. 研究担当者

主任研究者

清水 勝 (杏林大学 臨床検査医学)

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

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）  
倉田 義之（大阪大学医学部附属病院 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）  
森 眞由美（東京都老人医療センター）

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

## 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造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16年度厚生労働科学研究事業、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の推進に関する研究」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、ご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。

以上のことをご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。同意いただけ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  
研究協力者 飯島毅彦 杏林大学医学部麻酔科学  
金田 徹 静岡赤十字病院麻酔科

### 研究要旨

#### 【目的】

術中における血液製剤の適正使用を推進する目的で、1. 現行の使用指針について  
の見解を日本麻酔科学会認定施設を対象に調査した。2. 手術患者の血清乳酸値の  
測定が、輸血トリガーとして役立つかの検討を行った。

#### 【方法】

1. 平成16年12月28日に全国麻酔科指導病院958施設に対しアンケート調査を行った。  
調査期間は平成16年12月28日から平成17年1月28日の1ヶ月間であった。質問項目は、  
各血液製剤（MAP加赤血球濃厚液、FFP、血小板濃厚液）の使用基準についてガイ  
ドラインの遵守状況および意見、自己血輸血施行状況、TRALI（Transfusion-Related  
Acute Lung Injury）や感染の危険性など輸血一般の知識の浸透度を調査した。また、  
「1999年血液製剤使用のガイドライン」に対する意見を自由に記載できるようにした。  
2. 血清乳酸値の検討を、手術開始時、乳酸値が正常であった手術患者（2施設、  
23例）を輸血群と非輸血群に分けて、後方視的に比較した。

#### 【結果と考察】

1. アンケートの回答の中で、重要と思われる点は、①「MAP加赤血球濃厚液より  
代用血漿が先に使用される施設が約90%である」、②「FFPの適応基準は実情に合わ  
ないとする施設が約70%である」、③「全血輸血の必要な場合がある施設は、約40%  
である」、  
④「1999年の血液製剤使用ガイドラインに不満がある施設は、約40%である」など  
をあげることができる。このような結果が出た原因は、大出血時の緊急事態や過疎  
地の状況に、現在のガイドラインが十分対応できていないためであると思われる。  
次のガイドラインでは、術中輸血の特殊性を考慮する必要があると考えられる。  
2. 血清乳酸値についての検討結果から、麻酔科医が判断して、輸血を実施した輸  
血群では、乳酸値が有意に上昇していたが、非輸血群では、そのような上昇が認め

られなかった。したがって、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値などとともに、血清乳酸値が赤血球輸血の判断基準に使用できる可能性が示された。今後は、「血清 Hb値が下がっても患者の全身状態および血清乳酸値が正常である場合、輸血を開始しなくてよい」という仮説が正しいかどうかを前方視的に検討するべきである。この仮説が正しいことが、一定の条件下で証明され、ガイドラインに反映させられれば、中等度の出血に対する無用な術中輸血を減らすことができると考えられる。

1 麻酔科医の血液製剤の使用指針に対する意識調査

#### A. 研究目的

血液製剤の多くは、手術に対する出血に使用される。麻酔科医は、血液製剤の使用指針を基に手術中の輸血を施行している。実際に輸血を担当する麻酔科医師を対象に現在の適正基準の遵守状況および意見を調査する目的でアンケート調査を行った。

#### B. 研究方法

平成16年12月28日に全国麻酔科指導病院958施設に対しアンケート調査を行った。調査期間は平成16年12月28日から平成17年1月28日の1ヶ月間であった。

質問項目は、各血液製剤（MAP加赤血球濃厚液、FFP、血小板濃厚液）の基準についてガイドラインの遵守状況および意見、自己血輸血施行状況の調査、さらにTRALI（Transfusion-Related Acute Lung Injury）や感染の危険性など輸血一般の知識の浸透度を調査した。また、「1999年血液製剤使用のガイドライン」に対する意

見を自由に記載できるようにした。収集されたアンケートはデータベースソフト（FileMakerPro）にて集計した。

#### C. 研究結果

回収率は57%であった。

MAP加赤血球濃厚液の使用基準は概ね妥当（64.5%）と認識されていた。代用血漿の使用はガイドラインではMAP加赤血球濃厚液の使用後となっているが、実際には90%以上の施設が代用血漿を先に使用していた。

FFPの使用基準については、凝固異常を判断の基準にする施設が1番多く（63.2%）、出血量を基準にする施設（40.4%）を上回っていた。しかしながら、凝固異常を測定することが「実情に合わない」（39.4%）あるいは「凝固異常を測定できない」（38.5%）と回答した施設が77.9%であった。また、FFPとMAP加赤血球濃厚液の投与比率に対する質問では、比率を考えていないと回答した施設が71.4%であった。しかし、全血輸血については、42.7%が必要があると回答していた。

血小板輸血については、輸血開始基準を血小板数と回答した施設が64.0%に上り、使用基準に対する意識が多くの施設で浸透していることが伺われた。しかし、人工心肺時の血小板使用基準が3万/ $\mu$ lとなっている基準については、厳しすぎると回答した施設が41.4%であり、適正だと思うという施設の22.4%を上回った。一般の待機手術での基準5万/ $\mu$ lは多くの施設(77.1%)で適正と判断されていた。

自己血輸血は、主に貯血式(69.6%)が行われていた。返血をしないと保険請求できないため保険請求上の問題で返血を行う場合がある施設が56.0%認められた。

輸血一般の知識の周知度については、TRALI(80.0%)、感染初期のスクリーニングの無効(96.9%)と高い結果を得た。

ガイドラインについての不満は、多くの施設より意見が寄せられた。一番多かったのは、大量出血時の対応についてのガイドがないことであった。

#### D. 考察

2001年度に行われた同様の調査<sup>1)</sup>では、FFP投与の基準として凝固能検査をあげた施設は57%であったのに対し、今回は63.7%と若干ではあるが、増加している。しかしながら、凝固能検査を「実情に合わない」(39.4%)あるいは「凝固異常を測定できない」(38.5%)と回答した施設が77.9%に上り、凝固検査の必要性を理解はしているが、実施上の問題を抱えてい

ることが伺われた。また、FFPとMAP加赤血球濃厚液の投与比率については決めていない施設が、71.4%であり、「抱き合わせ輸血」の意識がなくなりつつあると考えられた。

全血輸血の必要性については42.7%の施設が必要と答えており、その理由として凝固因子の補充を期待しているとのコメントがあり、全血輸血に関する知識の普及とコンセンサスが必要であると考えられた。

ガイドライン全般についての不満は前回の25%に対し、今回は42%に上っており、血液製剤の適正基準のガイドラインの普及とともに麻酔科医の関心が高くなっていることが伺われた。特に大量出血時に対するガイドが記されていないことに多くの施設がその整備を求めている。本ガイドラインは急速な大量出血に対する対処法を示したものではないが、手術室の現場では、通常ゆっくりとした出血から突然大量出血が起こることがあり、ガイドラインから逸脱した輸血を行うことに麻酔科医の違和感がある<sup>2)</sup>。出血量を基準としたガイドラインでは、大量出血に対する対応が遅れ、特に過疎地では、早めの準備が必要であるので、出血の速度を加味した基準を設定する必要性があると考えられる。

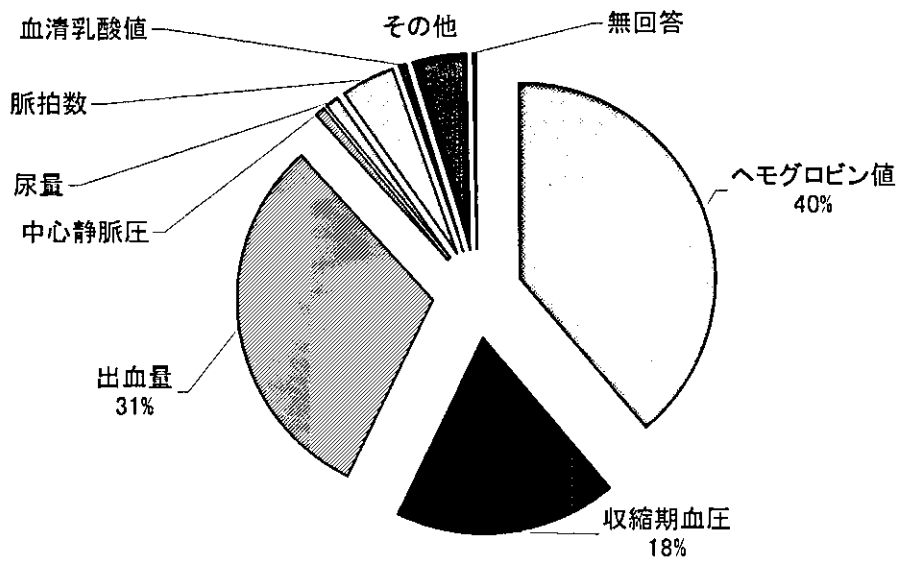
#### 参考文献

1) 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52(7):

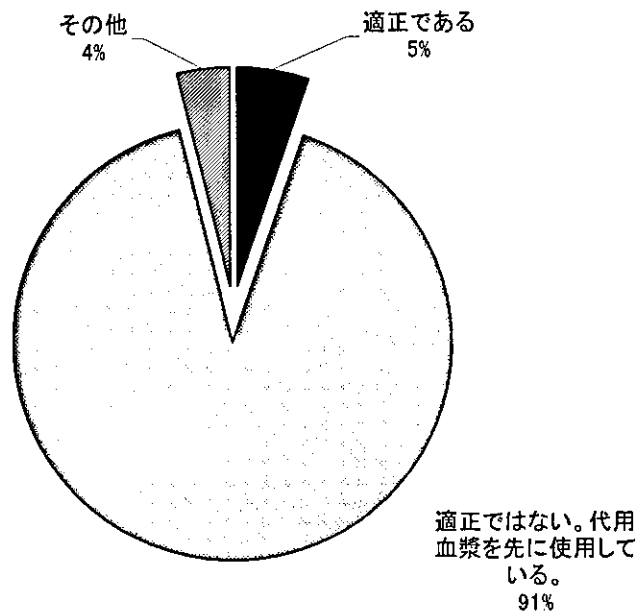
792-800、2003

2) 入田和男 川島康男 他 「術前合併症としての出血性ショック」ならびに「手術が原因の大出血」に起因する麻酔関連偶発症に関する追加調査2003の集計結果 麻酔54(1):77-86、2005

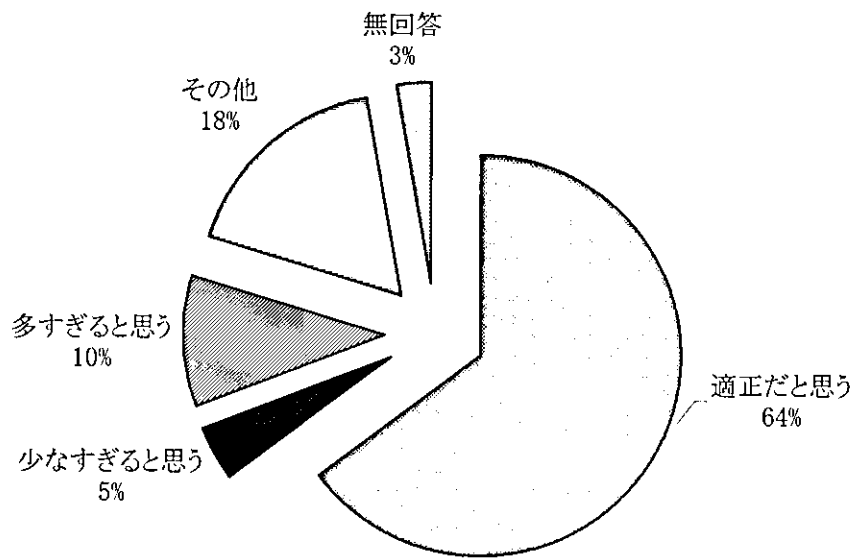
資料



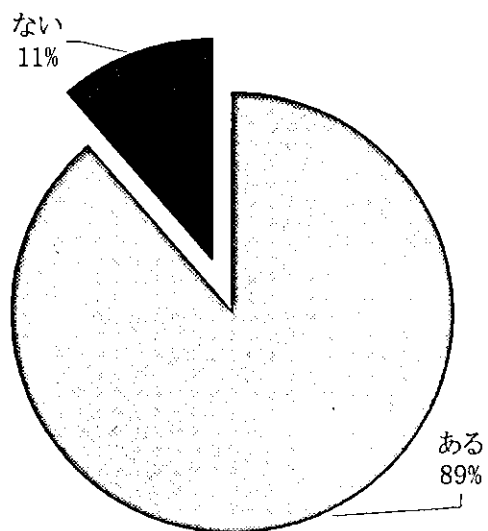
1-① MAP加赤血球濃厚液輸血開始の基準



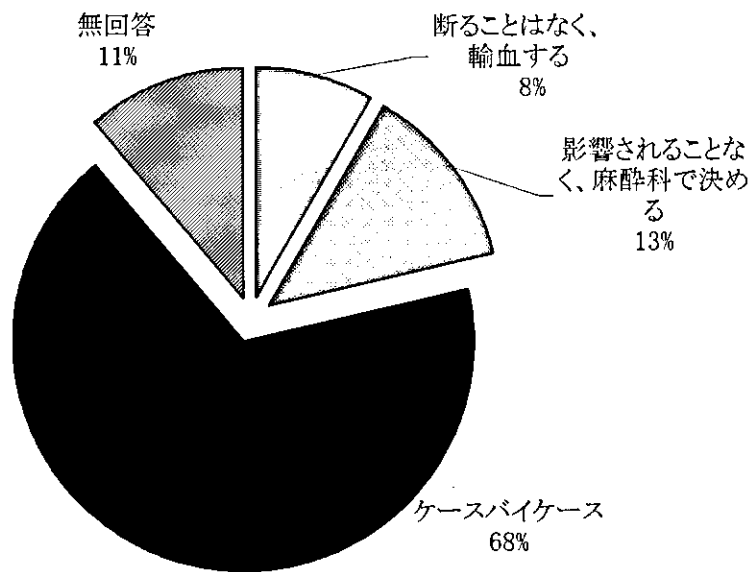
1-② 代用血漿はMAP加赤血球濃厚液より後に使用するという基準について



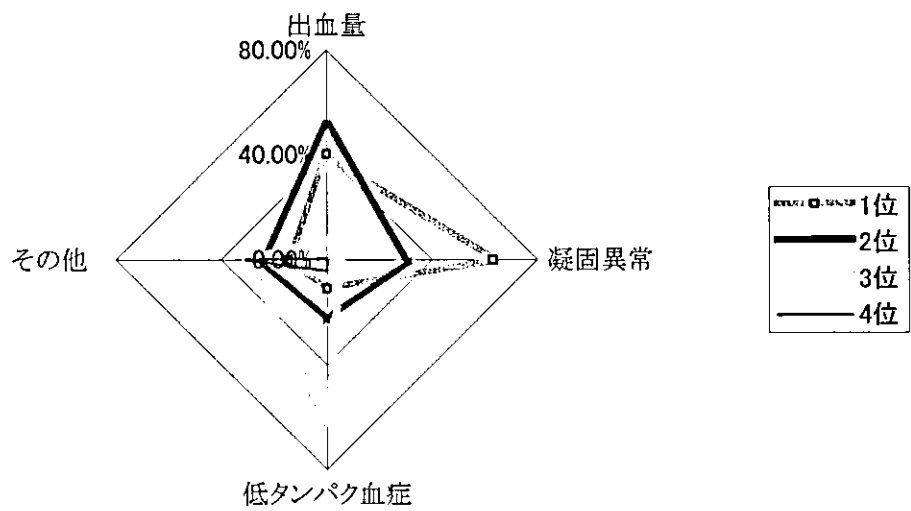
1-③ MAP加赤血球濃厚液の輸血適応基準



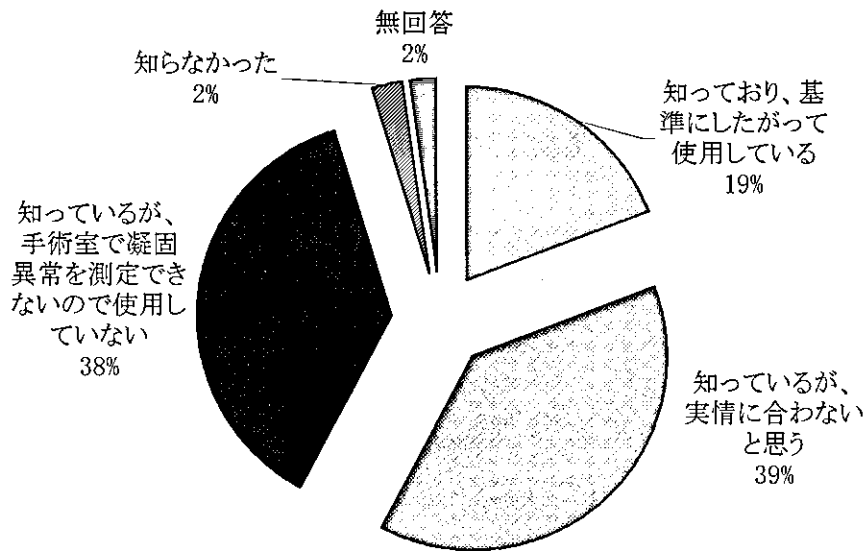
1-④ MAP加赤血球濃厚液の執刀医側からの依頼



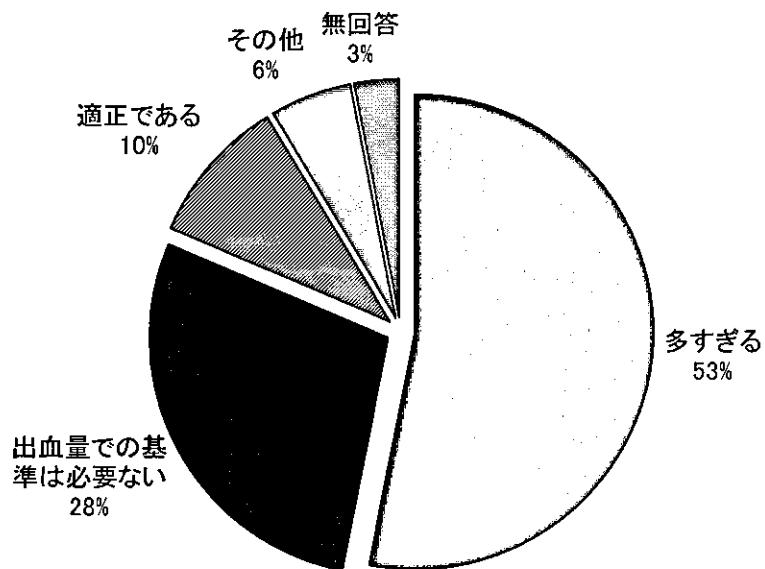
1-⑤ 執刀医からの依頼への対処



2-① FFP 輸血開始の基準

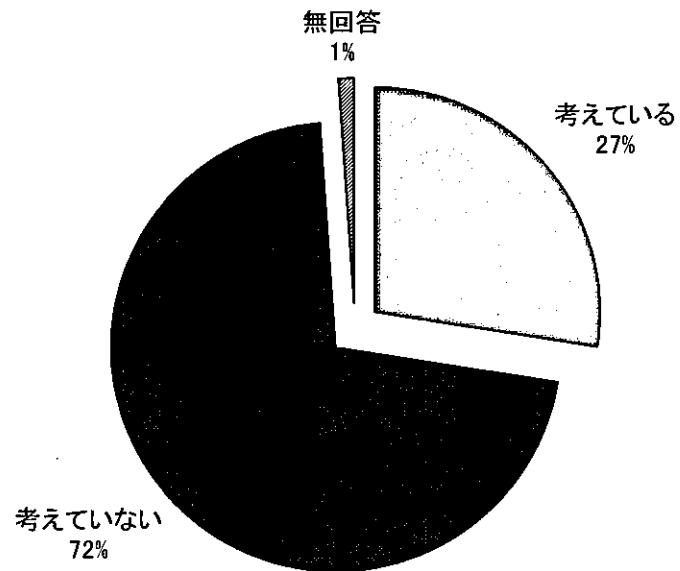


2-② FFP 輸血開始基準の凝固能検査について

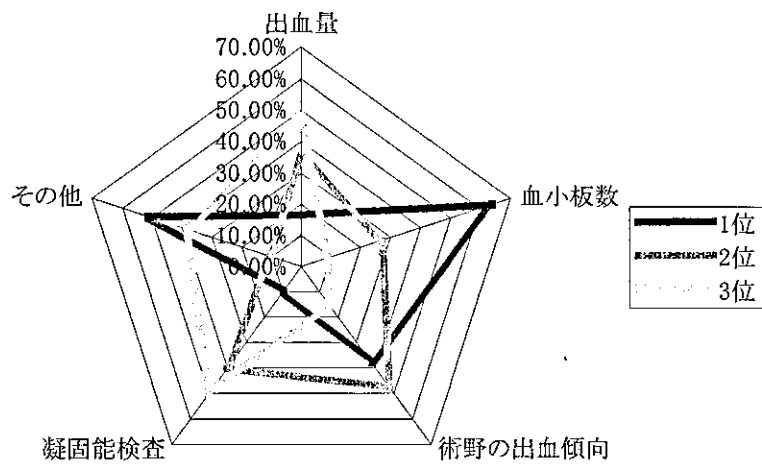


2-③ FFP輸血開始の出血量の基準について

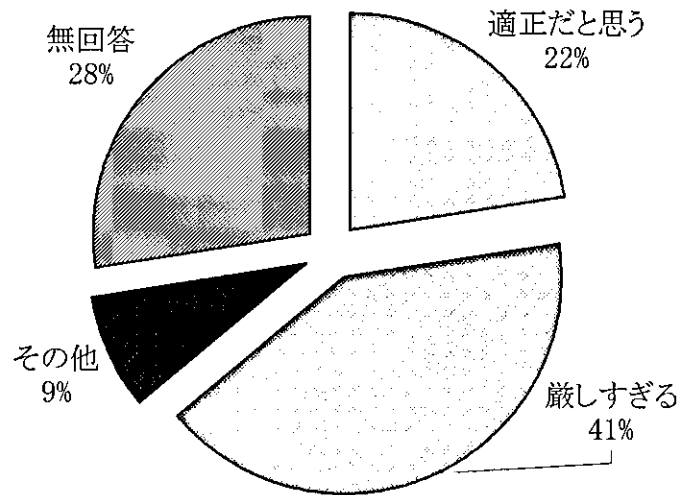




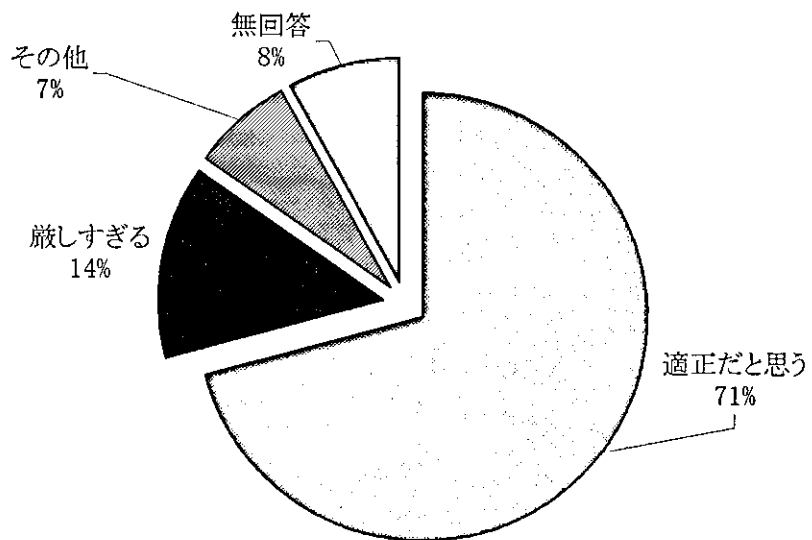
2-④ FFPとMAPの投与比率について



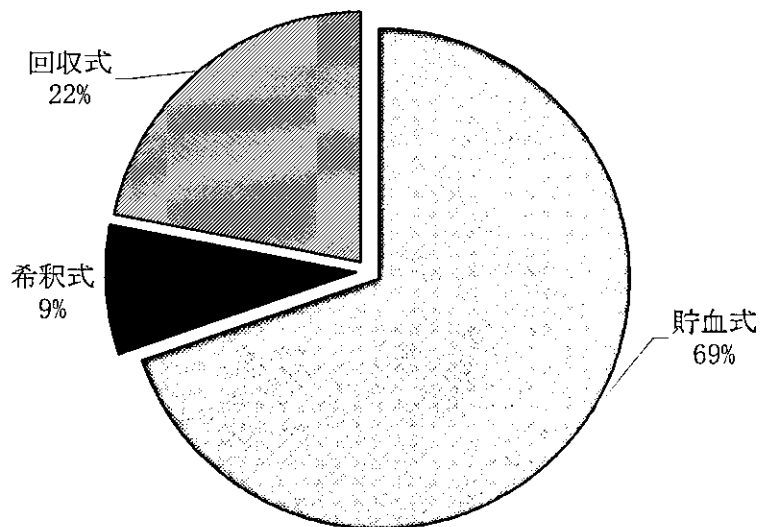
3-① 血小板輸血の判断基準



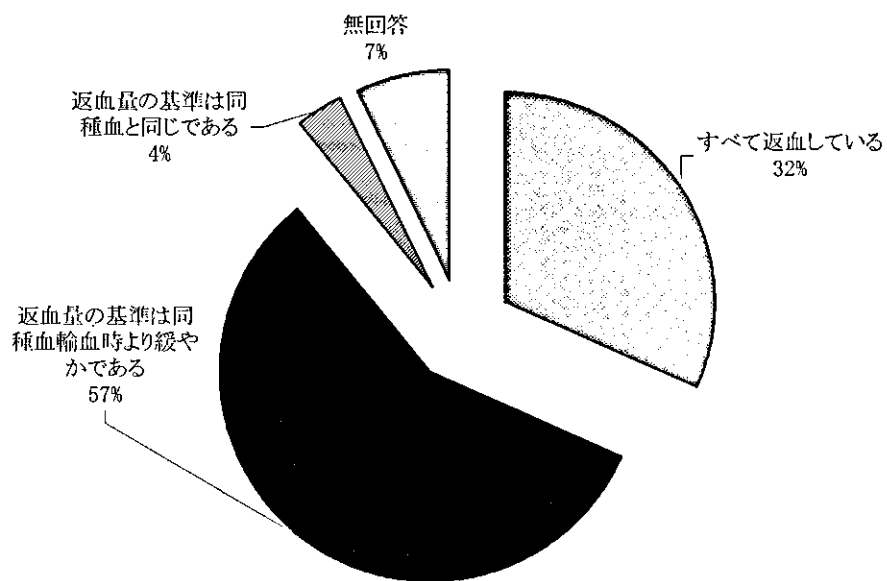
### 3-② 人工心肺時の血小板輸血の基準



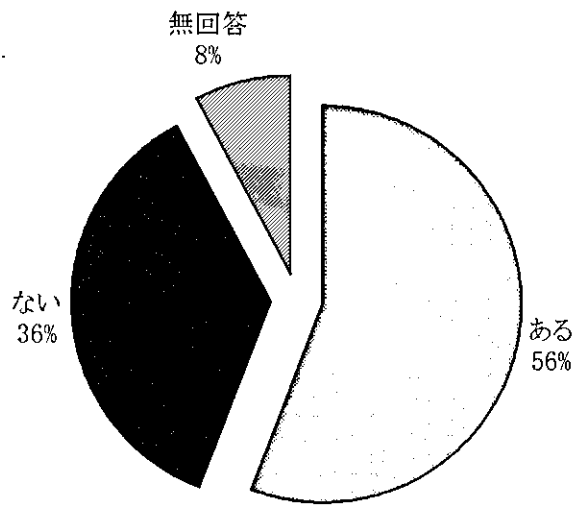
### 3-③ 一般の手術時の血小板輸血の基準



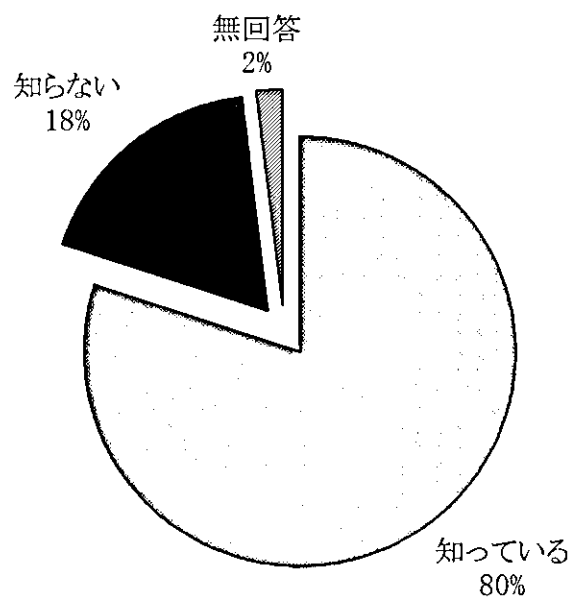
4-① 自己血輸血の方法



4-② 自己血輸血の返血について



4-③ 保健報酬を考え、自己血輸血の返血をすることがあるか



5 TRALIの認知度