

図2. 投与開始日（術後日数）別のIVIG使用頻度

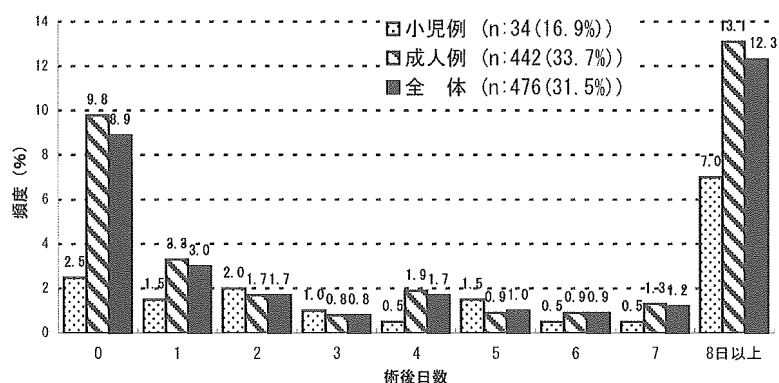


表4. IVIG開始基準項目の使用頻度と値

項目	小児 (n=201)				成人 (n=1311)			
	頻度	Median	Average	Range	頻度	Median	Average	Range
発熱	197 (98.0%)	38	38.1	34.6-42	1281 (97.7%)	38.2	38.2	33.6-42
発熱期間	169 (84.1%)	1	3.2	0-30	1243 (94.8%)	3	5	0-180
収縮期血圧	163 (81.1%)	94	89.3	33-140	1215 (92.7%)	116	117.4	44-230
脈拍数	182 (90.5%)	131	132.8	30-200	1178 (89.9%)	96	97.7	42-180
呼吸数	132 (65.7%)	35	37.5	16-102	459 (35.0%)	20	22.2	8-68
CRP値	187 (93.0%)	5.15	7.6	0-49	1236 (94.3%)	13.1	14.8	0.02-60
白血球数	192 (95.5%)	9045	12743.3	0-174200	1291 (98.5%)	10000	11836	0-379900
顆粒球比率	132 (65.7%)	61	56.8	0-97.7	853 (65.1%)	84	72.5	0-100
血液培養	110 (54.7%)	[陽性: 33 (30%), 陰性: 77 (70%)]			807 (61.6%)	[陽性: 268 (33%), 陰性: 539 (67%)]		
血清IgG	55 (27.4%)	563	704	45-2340	171 (13.0%)	724	979	4-7773
抗生物質投与期間	167 (83.1%)	2	7	0-134	1256 (98.8%)	3	5.8	0-150
抗生物質の反応性	85 (42.3%)	[無効: 62 (73%), 有効: 23 (27%)]			689 (52.6%)	[無効: 530 (77%), 有効: 159 (23%)]		
その他	23 (11.4%)				211 (16.1%)			

表5. IGIV投与開始時における必須項目の使用頻度

		使用項目						小児例(n=201)	成人(n=1311)	全体(n=1512)			
7項目	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	450	34.3%	493	32.6%
	発熱	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	47	23.4%	459	35.0%	506	33.5%	
	発熱	発熱期間	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	44	21.9%	473	36.1%	517	34.2%	
	発熱	発熱期間	CRP値	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	451	34.4%	494	32.7%	
	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	78	38.8%	639	48.7%	717	47.4%
	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	450	34.3%	493	32.6%
6項目	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	84	41.8%	720	54.9%	804	53.2%
	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	451	34.4%	494	32.7%
	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	92	45.8%	736	56.1%	828	54.8%
	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	147	73.1%	1131	86.3%	1278	84.5%
	発熱	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	78	38.8%	637	48.6%	715	47.3%
	発熱	発熱期間	CRP値	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	84	41.8%	721	55.0%	805	53.2%	
5項目	発熱	発熱期間	CRP値	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	451	34.4%	494	32.7%	
	発熱	発熱期間	CRP値	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	78	38.8%	639	48.7%	717	47.4%	
	発熱	発熱期間	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	85	42.3%	752	57.4%	837	55.4%	
	発熱	発熱期間	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	44	21.9%	473	36.1%	517	34.2%	
	発熱	発熱期間	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	80	39.8%	668	51.0%	748	49.5%	
	発熱	発熱期間	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	44	21.9%	475	36.2%	519	34.3%		
	発熱	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	89	44.3%	742	56.6%	831	55.0%	
	発熱	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	47	23.4%	459	35.0%	506	33.5%	
	発熱	CRP値	白血球数	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	82	40.8%	649	49.5%	731	48.3%		
	発熱	CRP値	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	47	23.4%	460	35.1%	507	33.5%		
	発熱	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	48	23.9%	482	36.8%	530	35.1%		
	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	84	41.8%	726	55.4%	810	53.6%	
	発熱期間	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	451	34.4%	494	32.7%	
	発熱期間	CRP値	白血球数	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	78	38.8%	640	48.8%	718	47.5%		
	発熱期間	CRP値	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	43	21.4%	452	34.5%	495	32.7%		
	発熱期間	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	44	21.9%	474	36.2%	518	34.3%		
	CRP値	白血球数	血液培養	抗生物質投与期間	抗生物質の反応性	48	23.9%	461	35.2%	509	33.7%		

図3. 必須7項目における値別のIVIG使用症例数と無効率

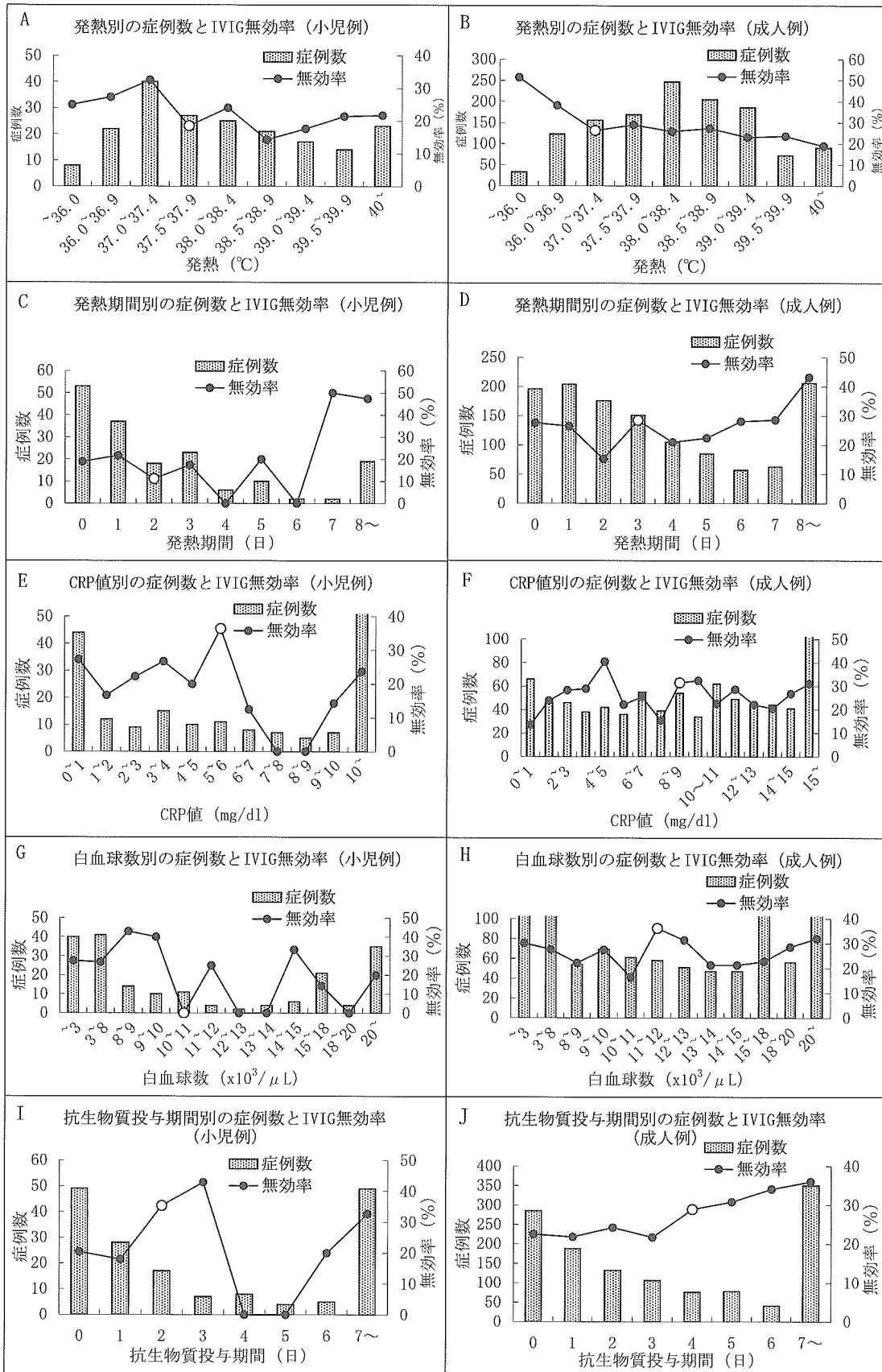


表6. 必須基準項目における基準値適応率

項目数	小児例 (n=201)		成人例 (n=1311)		全体 (n=1512)	
	意識調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値	使用実態調査基準値
7項目	0 (0.0%)	4 (2.0%)	6 (0.5%)	49 (3.7%)	6 (0.4%)	53 (15.5%)
6項目	0 (0.0%)	8 (4.0%)	10 (0.8%)	66 (5.0%)	10 (0.7%)	74 (21.6%)
5項目	3 (1.5%)	31 (15.4%)	25 (1.9%)	185 (14.1%)	28 (1.9%)	216 (63.0%)

表7. IVIG投与開始の基準値

必須項目 7項目 6項目 5項目	項目	細項目	小児		成人	
			前回	今回	前回	今回
○ ○ ○	発熱	最高値	39.0°C ≤	38.0°C ≤	39.0°C ≤	38.0°C ≤
○ ○ ○		最低値	36.0°C ≥	36.0°C ≥	36.0°C ≥	36.0°C ≥
	発熱期間		5日 ≤	1日 ≤	3日 ≤	3日 ≤
		収縮期血圧		80mmHg ≥	90mmHg ≥	90mmHg ≥
		脈拍数	140/分 ≥	140/分 ≥	100/分 ≥	100/分 ≥
		呼吸数	45/分 ≤	35/分 ≤	20/分 ≤	20/分 ≤
○ ○ ○	CRP値		10mg/dl ≤	5mg/dl ≤	20mg/dl ≤	10mg/dl ≤
○ ○ ○	白血球数	最高値	15000/μl ≤	10000/μl ≤	15000/μl ≤	10000/μl ≤
○ ○ ○		最低値	3000/μl ≥	3000/μl ≥	3000/μl ≥	3000/μl ≥
○ ○ ○	血液培養		陽性	陽性	陽性	陽性
○ ○ ○	抗生物質投与期間		4日 ≤	2日 ≤	3日 ≤	3日 ≤
○ ○ ○	抗生物質の反応性		無効	無効	無効	無効
	臓器障害・その他検査	呼吸器障害		胸部XP所見など	胸部XP所見など	胸部XP所見など
		肝障害	黄疸など		黄疸など	
		腎障害	乏尿など		乏尿など	
		神経障害		髄液検査		
		全身状態				ショック・DIC など
		腹部所見				膿瘍・腹膜炎症 状など
		ウイルス検査		ウイルス検査		

図4. IVIGの効果

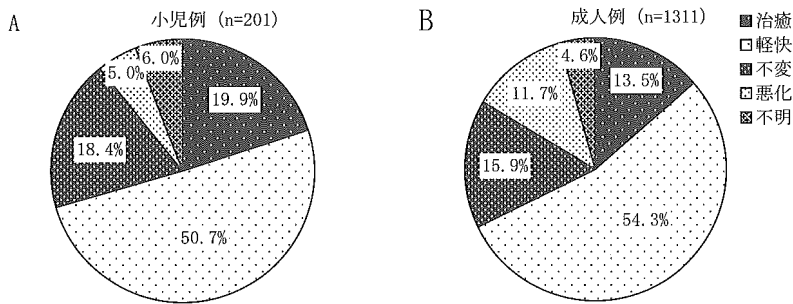
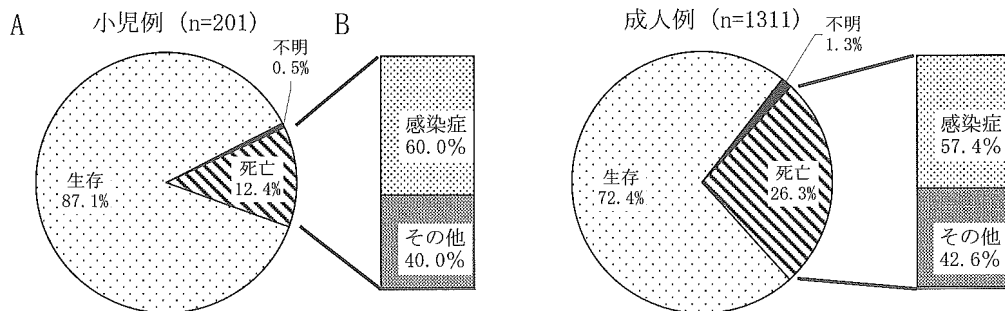


図5. IVIG使用症例の転帰と死亡原因



血小板輸血の適正化に関する研究

分担研究者 比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)
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・細胞治療科)
押味 和夫 (順天堂大学病院 内科)
幸道 秀樹 (東京都立府中病院 輸血科)
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)
横田 朗 (千葉市立青葉病院 内科)
脇田 久 (成田赤十字病院 内科)

研究要旨

【目的】

我々は、これまでの研究結果から出血予防のための血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) の使用にあたっては、1回投与量を減量することにより、安全性を確保した上で総輸血量を節減できる可能性を指摘してきた。本年度も引き続き、血液疾患における出血予防を目的とした5単位 (u) PCの有効性を検証する。

【方法】

対象症例は5日以上血小板減少が見込まれる血液疾患とし、前方視的に登録する。出血予防を目的に5u PCおよび10u以上のPCを用い、輸血後の血小板増加数、輸血後24時間補正血小板増加数 (CCI: corrected count increment)、輸血間隔、および輸血翌日の出血症状を評価し、5u PC輸血と10u PC輸血とを比較する。

【結果】

5u PCの有効性に関する検討に17症例が登録された。年齢は 53.3 ± 15.6 (25-70) 歳、男性11例、女性6例、化学療法 (造血幹細胞移植5例を含む) は13例に施行されていた。5u PCは68回、10u PCは55回行われた。5u PC、10u PCの平均トリガー値はそれぞれ 2.34 、 $2.95 \times 10^4/\mu\text{L}$ であった。ただし、全PC輸血の56.4%において、輸血前血小板値が $2.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であった。平均血小板増加数は5u PCで $0.93 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、10u PCで $0.72 \times 10^4/\mu\text{L}$ と差はなかった。平均CCIは、5u PC、10u PCでそれぞれ1.09、0.58と前者で有意に高かった。輸血間隔は5u PC、10u PCでそれぞれ平均2.65日、2.34日と差がなかった。トリガー値が $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未滿の輸血に限り解析すると、5u PCと

10u PCで、血小板増加数、CCIに有意差を認めなかった。また、輸血1日後の出血症状に関しては5u PCと10uPCとで有意差がなかった。

【考察と結論】

本年度の調査においても血液疾患の予防的血小板輸血に関しては、5u PCが³、血小板増加効果と出血症状予防効果において10u PCより明らかに劣るという結果は得られなかった。したがって、血小板輸血を計画的に週2~3回輸血する場合、1回の輸血量を10u以下にすることにより、安全性を保った上で血小板輸血量を大幅に節減できる可能性がある。また、依然としてトリガー値が³2.0 x 10⁴/μL以上の輸血が多く認められたので、多くの血小板輸血が不要である可能性が高い。トリガー値を2.0 x 10⁴/μL未満にすることが血小板輸血節減のために重要である。

A. 研究の背景および目的

血液疾患における出血予防を目的とする血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) の投与は、一定の期間に計画的に準備され、行われることが多い。この場合、1回の輸血量を減じることで、安全性を保ちつつ、相当量のPC使用量を節減できる可能性がある。実際に、1回の血小板輸血量は、全国的に概ねこの10年間で20単位 (u) から10uまで減少してきた経緯がある。現在では成人における標準的な1回の血小板輸血量として10uが定着しつつある。

このような経緯を考慮すると、1回の血小板輸血量をさらに5uに減じることで、大幅に血小板使用量を減少させることが可能と思われる。しかし、これまでに5u血小板濃厚液 (5u PC) による出血予防の効果や安全性に関しては検討されていない。

そこで、本研究では、出血予防における5u PCの有効性と安全性につき検討した。

B. 研究方法

1) 研究方法および対象

臨床研究計画書「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 (4版)」(資料) に則り、平成17年9月より症例を前方視的に登録し調査した。

対象症例は、分担研究者および共同研究者の所属する順天堂大学医学部附属順天堂医院、東京都立駒込病院、東京都立府中病院、東京都立墨東病院、東京都老人医療センター、成田赤十字病院、千葉市立青葉病院の7施設の入院患者である。

対象疾患は5日以上血小板減少が見込まれる白血病、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、多発性骨髄腫、リンパ腫などの血液疾患で、年齢が16歳以上、体重が40kg以上100kg未満の症例を対象とした。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は除外した。

血小板輸血の適応を認めた場合、主治医の判断によって5uのPCを使用した。PC輸血の適応となる血小板値（トリガー値）は原則的に $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満とし、異なる日の10u以上のPCの使用も認めた。輸血前後の血小板値より血小板増加数、輸血後24時間CCI、および輸血間隔を評価し10u以上のPC輸血と比較した。CCIは以下の計算式で計算した。

$$\text{CCI} (/ \mu\text{L}) = \text{血小板増加数} (/ \mu\text{L}) \times \text{体表面積} (\text{m}^2) / \text{輸血総血小板数} (\times 10^{11})$$

なお、PC中の血小板実単位数は日本赤十字社から提供された実測値を用いた。輸血間隔は当該PC輸血から次回PC輸血までの間隔（日）とした。

PC輸血後の出血症状は以下のWHO基準に準じ、当該輸血の1日後の出血症状を評価した。

WHO基準

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

（消化管出血、脳出血、肺出血など）

5u PCと10u PCの輸血効果などの差異はStudent's t-test、Welch's t-test、および χ^2 検

定で統計学的に検証した。

また、血小板輸血のトリガー値は血小板輸血1日前あるいは、当日の輸血前の血小板値とし、その実態も解析した。

2) 倫理面への配慮

5u PCは日本赤十字社血液センターで製造が認可されており、医師の判断のもとでの使用が認められている。また、本研究に伴う検査および観察事項も通常診療で行うべき事項の範囲を超えていないが、各医療機関の判断により原則的に施設の倫理委員会の審議を受けるものとした。患者から本研究への参加の同意を得る場合は、本研究の説明文書および同意文書を用いることにした（資料）。

C. 研究結果

1) 患者背景（表1）

登録症例数は合計17例で、年齢は平均53.3歳（25～70歳）、男性11例女性6例であった。基礎疾患は急性骨髄性白血病が最も多かった。化学療法が13例に行われ、造血幹細胞移植例5例が含まれていた。

2) PC輸血の効果

5u、10u PC輸血は、それぞれ68回、55回行われた。それぞれの場合のトリガー値（平均±標準偏差、範囲）は $[2.34 \pm 1.48]$ （0.50～8.70）、 $[2.95 \pm 2.31]$ （0.22～10.10） $\times 10^4 / \mu\text{L}$ であった（表2）。全体でのトリガー値は $[2.61 \pm 1.91]$ （0.22～10.10） $\times 10^4 / \mu\text{L}$ であった。トリガー値 $2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 未満での輸血は、全体で43.36%で

あり、半数以上の血小板輸血は患者血小板値が $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であるにもかかわらず実施されていたことになる (図1)。

全輸血のトリガー値を見た場合 (表2)、5u、10u PC輸血後の血小板増加数はそれぞれ、 $[0.93 \pm 1.29]$ 、 $[0.72 \pm 1.15] \times 10^4/\mu\text{L}$ と、むしろ5u PCの方が10u PCよりも高かったが、統計学的な有意差はなかった。CCIは5uで $[1.09 \pm 1.84]$ 、10uで $[0.58 \pm 0.82] \times 10^4/\mu\text{L}$ と、前者で有意に高かった。また、輸血間隔は5u、10u PC輸血で、それぞれ、 2.65 ± 1.87 、 2.34 ± 1.11 (日) と、有意差はなかった。

トリガー値が $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の輸血に限って解析した場合 (表3)、5u、10u PC輸血後の血小板増加数はそれぞれ、 $[0.79 \pm 1.00]$ 、 $[0.85 \pm 0.75] \times 10^4/\mu\text{L}$ と、有意差はなかった。CCIはそれぞれ、 $[1.22 \pm 1.75]$ 、 $[0.58 \pm 0.51] \times 10^4/\mu\text{L}$ と5u PCで高い傾向にあったが有意差はなかった。また、輸血間隔は5u、10u PC輸血で、それぞれ、 2.88 ± 2.32 、 2.00 ± 0.77 (日) と、むしろ5u PCの方で長い傾向があったが有意差はなかった。

なお、5uおよび10u PCの実際の血小板数から換算した単位数を表2に示した。5uPCは $[6.14 \pm 0.96]$ (4.95~9.00) u、10uPCは $[12.17 \pm 1.02]$ (9.75~14.60) uであった。

輸血後1日における出血症状は5u PCでGrade 0が65例 (95.59%)、Grade 1が1例 (1.47%)、Grade 2が2例 (2.94%) に認め

られ、10u PCでは、全例Grade 0であった。ただし、両者間のgrade1以上の出血症状の発生率は統計学的に有意差はなかった。

D. 考察

これまでの解析では、5u PCが10u PCよりも血小板増加数が明かに少ないものの、CCIはほぼ同等で、輸血間隔も差がないという結果であった。しかし、今年度の研究結果からは、10u PCの方が5u PCより血小板増加数が多いという結果が得られず、両者間で効果、輸血間隔、出血症状など、明かな差はなかった。ただし、全輸血における解析では、CCIに関して、5u PCの方が10u PCよりも高いという結果であった。これは、次の理由が考えられる。

まず、本研究においては、トリガー値を遵守して輸血を計画するということが行われていないため、主治医の意図が反影されやすく、厳密に5u PCと10u PCの輸血効果を検証し難いという、基本的な問題があることが挙げられる。しかし、この問題は症例数を増やし、トリガー値が低い輸血に限って解析することで克服できるものと思われる。

また、トリガー値が $3 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の輸血が33.6%もあり、最高のトリガー値が $10.1 \times 10^4/\mu\text{L}$ であることからわかるように、造血の回復した後も、血小板輸血が行われている例が存在している。このような例においては、輸血後の血小板増加が輸血による影響より患者自身の回復す

る血小板値の影響を反映するため、5u PCのCCIが高かった可能性がある。トリガー値 $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の輸血に限れば、このような差が消失することからもわかるであろう。

ただし、この場合でも、5u PCの方が10u PCよりも、CCIが劣るということではなかった。したがって、少量の血小板輸血の輸血効果がむしろ良いことはあっても、劣るという結果は得られていないと考えてよい。

今回の血小板輸血の実態を考慮した場合、今後の血小板輸血の適正化のために、次のことが課題および対策であると考ええる。

- ① トリガー値を少なくとも $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以下にすることを徹底する。
- ② 当日の患者血小板値をみて、血液センターにPCを発注できる体制を築く。
- ③ ②が困難であり、前もって予約をしなければならぬ場合は、輸血当日の患者血小板値をみて、中止する体制を築く。

- ④ トリガー値は、56.4%が $2 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上であることを考えると、出血予防に用いられる10u PCは半数以上が不必要であることが考えられる。もし、これを中止することができない状況があるとするならば、1回輸血量を5uなどに減らすことは十分可能と思われる。

E. 結論

血液疾患の出血予防のためのPCは過剰に使用されている可能性が示された。輸血前の血小板値の評価と、不用な血小板輸血を中止する体制の構築が依然として重要な課題である。

F. 研究発表

学会発表（予定）

比留間潔、奥山美樹、押味和夫、加藤栄史、幸道秀樹、高本滋、半田誠、藤田浩、水田秀一、武藤良知、森眞由美、清水勝：出血予防における5単位血小板濃厚液の有用性.日本輸血学会総会、大阪、2006.

G. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1. 患者背景

症例数	17	
年齢	53.3±15.6 (25-70)	
性別	男：女=11：6	
疾患	急性骨髄性白血病	9
	急性リンパ性白血病	3
	悪性リンパ腫	4
	多発性骨髄腫	1
化学療法	あり	13
	なし	4
造血幹細胞移植	あり	5
	なし	12

表2. 血小板輸血の効果 (全輸血)

輸血	5u	10u	p
回数	68	55	
トリガー値(万/ μ L)	2.34±1.48 (0.50~8.7)	2.95±2.31 (0.22~10.10)	0.09
血小板増加数 (万/ μ L)	0.93±1.29 (-0.9~4.3)	0.72±1.15 (-1.40~2.70)	0.35
CCI(万/ μ L)	1.09±1.84 (-3.10~5.74)	0.58±0.82 (-0.87~2.14)	0.043
輸血間隔(日)	2.65±1.87 (1~7)	2.34±1.11 (1~6)	0.26
PC実単位数	6.14±0.96 (4.95~9.00)	12.17±1.02 (9.75~14.60)	<0.000001

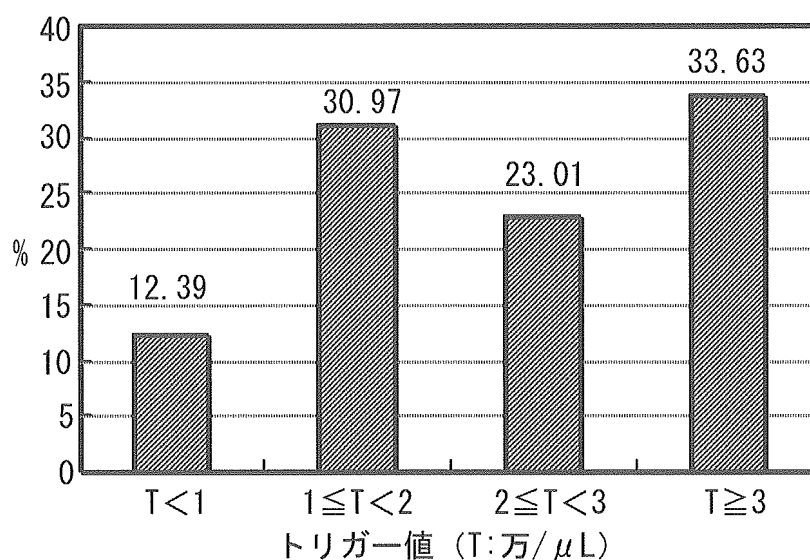
表3. 血小板輸血の効果（トリガー値 <2.0 万/ μL の輸血のみ）

輸血	5u	10u	p
回数	26	16	
トリガー値(万/ μL)	1.14 \pm 0.40 (0.50~1.90)	1.28 \pm 0.50 (0.30~1.90)	0.32
血小板増加数(万/ μL)	0.79 \pm 1.00 (-0.50~2.40)	0.85 \pm 0.75 (-0.10~2.00)	0.84
CCI(万/ μL)	1.22 \pm 1.75 (-0.75~5.70)	0.58 \pm 0.51 (-0.07~1.40)	0.09
輸血間隔（日）	2.88 \pm 2.32 (1~7)	2.00 \pm 0.77 (1~3)	0.08

表4. 出血症状（全輸血）

出血症状 (WHO Grade)	5u 例数 (%)	10u 例数 (%)
0	65 (95.59)	54 (100)
1	1 (1.47)	0 (0)
2	2 (2.94)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)
計	69 (100)	54 (100)

図1. トリガー値の分布



血小板輸血前の患者血小板値（トリガー値）の分布を示す。トリガー値 2 万/ μL の輸血は 43.36% であり、半数以下であった。

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（4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

2005年8月1日改訂4版

平成17年度厚生労働科学研究費補助金

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

「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/ 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と思われる場合は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/ μ 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/ μ 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. 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。
6. 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、amphotericin B、vancomycinなどの投与）を調査し症例登録調査票1に記録する。
7. 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。
8. 赤血球輸血を行うHb値は通常的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 ($\times 10^{11}$)

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 (消化管出血、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、あるいは施設の都合によりこれらを基本にして若干の調整をしたものを用いる。

F. 研究期間および症例目標数

1. 研究期間

平成17年9月より平成18年2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.1994.
- 2) Contreras M: Final statement from the consensus conference on platelet transfusion. Transfusion 1998 ;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 ;15 (3) :1143-9.
- 4) Rebull P, et: The threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia.N Engl J Med 1997 ;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17年度厚生労働科学研究費補助金

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

「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 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）

伊藤 国明（国立がんセンター東病院）

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）

幸道 秀樹（東京都立府中病院 輸血科）

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）

横田 朗（千葉市立青葉病院 内科）

脇田 久（成田赤十字病院 血液腫瘍科）

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。

本研究班の今年の調査では、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)

研究協力者：稲田英一 (順天堂大学医学部 麻酔科)

飯島毅彦 (杏林大学医学部 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ことを目的とする。

【方法】

外科系医師の新鮮凍結血漿 (FFP) の使用についての意識を調査するためにアンケート調査を行う。また、中等度出血の手術患者のHb値、血圧、血清乳酸値を測定し、輸血群と非輸血群にわけて、後方視的に輸血の必要性について比較検討する。

【結果と考察】

アンケート調査は、日本消化器外科学会244施設、日本心臓外科学会206施設に送付し、回収率はそれぞれ55%、63%であった。設問への回答の中では、①「新鮮凍結血漿を投与する目的は凝固因子の補充である」が273施設中190施設 (69.6%)、②「麻酔科医に新鮮凍結血漿の投与を依頼することがある」約65%、③「新鮮凍結血漿の投与前に凝固系の検査を行う」が約80%、④「本年改訂された指針の新鮮凍結血漿投与基準は厳しすぎる」が約45%、⑤「アルブミンの補充を目的として、新鮮凍結血漿を使用する」が約12%などであった。このような結果から、消化器外科、心臓外科ともに、FFPの使用指針は、周知されていることが伺われた。しかし、必ずしも凝固能の検査結果を基にした投与を行っているわけではないと思われた。

術中の赤血球輸血については、手術患者で3つの条件、①手術開始時の乳酸値が正常 (2.0 mM/L未満)、②術中最低Hb値が8.5 g/dL以下、③術中総出血量が1500 g以下、を満たす患者 (1施設、48例) を対象に、高度貧血群 (Hb<8.0g/dL) 25例、中等度貧血群 (Hb<8.0~8.5g/dL) 23例および各々輸血群と非輸血群に分けて、比較検討した。その結果、中等度貧血群の輸血群では収縮期血圧が低く、また高度貧血群の輸血群では血清乳酸値が逆説的に上昇した。しかし、高度貧血、中等度貧血の両群ともに非輸血群では、収縮期血圧の低下や血清乳酸値の上昇は認められなかった。この結果から、今後は、中等度出血時の赤血球輸血開始基準をより厳しいもの

にし、「術中出血量が1500g以下の場合、Hb値が8.5g/dL以下に下がっても患者の全身状態が正常である場合、輸血を開始しなくてよい」という基準の使用を検討すべきである。

【結論】

アンケート調査から外科系医師にはFFPの使用指針の周知度は高いが、必ずしもその内容に沿った対応が取られているとは思わないことは、今後の検討課題である。術中の赤血球輸血については、中等度の出血に対する新しい基準を提示したが、これが一定の条件下で確認され、ガイドラインに反映されれば、無用な術中輸血を減らすことができると考えられる。

I. アンケート調査

A. 研究目的

新鮮凍結血漿は、手術後病棟にて使用されている。目的および数量は施設により異なるが、その使用適応がいかなるものであるかは明らかではない。1987年に外科系医師を対象に新鮮凍結血漿の使用状況がアンケート調査されたが、その後約20年間調査は行われていない。今回、外科系医師の新鮮凍結血漿の使用状況を調査する。

B. 研究方法

日本消化器外科学会（消外学会732施設）および日本心臓外科学会（心外学会411施設）より承諾を得て、都道府県別の会員名簿より抽出した施設（消外学会244施設、心外学会206施設）に対し、郵送によるアンケート調査を行った。

C. 研究結果

回答数は、日消外学会 152施設（55.4%）、日心外学会 113施設（62.8%）であった。

〈アンケート調査結果〉

1. 術式や病態によって術後に必ず新鮮凍結血漿を投与することがありますか？

1) ない	全体	73%	心外	60%	消外	80%
2) ある	全体	27%	心外	40%	消外	20%
3) 無回答	なし					

2. 術後に新鮮凍結血漿を投与する目的は次のどれですか？（3つまで選んで順位をつけてください）

(n=273)	全体* (%)	心外 (%)	消外 (%)
(1)凝固因子の補充	190 (69.6)	76 (67.3)	109 (87.9)
(2)循環血液量の保持	18 (6.6)	6 (5.3)	12 (9.7)

(3)たん白質の補充	5	(1.8)	2	(1.8)	3	(2.4)
(4)栄養素の補充	0		0		0	
(5)創傷治癒の促進	0		0		0	
(6)その他	1	(0.4)	1	(0.8)	0	
無回答	59	(21.6)	28	(24.8)	28	(22.6)

*心外と消外の区分不明の回答を含む（以下同様）

3. 手術中に麻酔科医に新鮮凍結血漿の投与を依頼することがありますか？

1) ない	全体	29%	心外	8%	消外	45%
2) ある	全体	63%	心外	93%	消外	49%
3) 無回答	全体	8%	心外	11%	消外	6%

: 2) ある (n=172) と答えた理由について下記の設問にお答えください

	全体 (%)	心外 (%)	消外 (%)
(1) 手術の出血傾向を判断して	125 (50.4)	76 (57.6)	47 (42.0)
(2) 出血量を考慮して	73 (29.5)	30 (22.7)	42 (37.5)
(3) 患者の状態を考慮して	30 (12.1)	14 (10.6)	16 (14.3)
(4) 手術の進行状況で	13 (5.2)	8 (6.1)	5 (4.4)
(5) その他	7 (2.8)	4 (3.0)	2 (1.8)

4. 血液製剤の使用指針では、新鮮凍結血漿は凝固因子の補充を目的に使用することをご存知ですか？

1) 知っている	全体	90%	心外	88%	消外	92%
2) 知らない	全体	2%	心外	4%	消外	1%
3) 無回答	全体	7%	心外	9%	消外	7%

5. 使用指針では新鮮凍結血漿の投与前に凝固系の検査を行うことになっていますが、術後投与時にこの検査を行っていますか？

1) 行っている	全体	80%	心外	77%	消外	84%
2) 行っていない	全体	11%	心外	14%	消外	9%
3) 無回答	全体	8%	心外	9%	消外	7%

: 1) 行っている (n=219) 実施状況について下記の設問にお答えください

	全体 (%)	心外 (%)	消外 (%)
(1) 常時行っている	147 (67)	60 (69)	85 (67)
(2) 時々行っている	72 (33)	27 (31)	42 (33)

: 2) 行っていない (n=31) と答えた理由について下記の設問にお答えください

- (1) 指針の内容を知らなかった 17 (55%)
- (2) 検査が簡単にできない 6 (19%)
- (3) その他 8 (26%)

6. 本年改訂された指針では、新鮮凍結血漿投与基準は、「PTは30%以下あるいはINR2.0以上、APTTは25%以下あるいは上限の2.0倍以上」となっています。この基準は厳しいと思いますか？

- | | | | | | | |
|---------|----|------|----|------|----|-----|
| 1) 思わない | 全体 | 42%、 | 心外 | 41%、 | 消外 | 43% |
| 2) 思う | 全体 | 45%、 | 心外 | 46%、 | 消外 | 46% |
| 3) 無回答 | 全体 | 12%、 | 心外 | 13%、 | 消外 | 11% |

7. アルブミンの補充を目的として、新鮮凍結血漿を使用することがありますか？

- | | | | | | | |
|--------|----|------|----|------|----|-----|
| 1) ない | 全体 | 81%、 | 心外 | 80%、 | 消外 | 81% |
| 2) ある | 全体 | 12%、 | 心外 | 12%、 | 消外 | 13% |
| 3) 無回答 | 全体 | 7%、 | 心外 | 9%、 | 消外 | 6% |

: 2) ある (n=39) と答えた理由について下記の設問にお答えください

- | (n=273) | 全体 (%) | 心外 (%) | 消外 (%) |
|----------------------------|---------|---------|---------|
| (1) 新鮮凍結血漿の方が生体内の血漿により近い | 21 (54) | 10 (67) | 11 (46) |
| (2) 新鮮凍結血漿には有効な成分が含まれている | 13 (33) | 2 (13) | 11 (46) |
| (3) アルブミンを多く使用すると健保の査定を受ける | 4 (10) | 2 (13) | 2 (8) |
| (4) その他 | 1 (3) | 1 (7) | 0 |

8. 新鮮凍結血漿の使用によりウイルス感染が起こり得ることをご存じですか？

- | | | | | | | |
|----------|----|------|----|------|----|------|
| 1) 知っている | 全体 | 98%、 | 心外 | 95%、 | 消外 | 100% |
| 2) 知らない | 全体 | 2%、 | 心外 | 5%、 | 消外 | 0% |
| 3) 無回答 | 全体 | 0%、 | 心外 | 0%、 | 消外 | 0% |

9. 新鮮凍結血漿1単位のアブミン含有量は約3g/dlであり、正常血漿アブミン値より低いことをご存じですか？

- | | | | | | | |
|----------|----|------|----|------|----|-----|
| 1) 知っている | 全体 | 59%、 | 心外 | 54%、 | 消外 | 62% |
| 2) 知らない | 全体 | 41%、 | 心外 | 46%、 | 消外 | 38% |
| 3) 無回答 | 全体 | 0%、 | 心外 | 0%、 | 消外 | 0% |

10. 少子高齢化に伴い血液製剤の供給状況が厳しくなっていくことが予測されていること