20132806 6A

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

科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究

平成25年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　松　下　　正

平成26(2014)年3月

目　次

Ⅰ．　研究班　班員名簿　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　1

Ⅱ．　総括研究報告　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　3
研究代表者　　松下　正

Ⅲ．　分担研究報告　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　7
松本　雅則　　奈良県立医科大学　輸血部　准教授

宮田　茂樹　　国立循環器病研究センター　輸血管理室　医長

羽藤　高明　　愛媛大学医学部附属病院　輸血・細胞治療部　准教授

紀野　修一　　旭川医科大学病院　臨床検査・輸血部　准教授

牧野　茂義　　虎の門病院　輸血部　部長

岡崎　仁　　東京大学医学部附属病院　輸血部　教授

Ⅳ．　班会議　・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　３３
第１回プログラム

Ⅴ．　研究成果の刊行に関する一覧表　・・・・・・・・・・・・・・・・　３５

Ⅰ．研究班　班員名簿

科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究　研究班

研究代表者	松下　正	名古屋大学医学部附属病院　輸血部	教　授
研究分担者	松本　雅則	奈良県立医科大学　輸血部	准教授
	宮田　茂樹	国立循環器病研究センター　輸血管理室	医　長
	羽藤　高明	愛媛大学医学部附属病院　輸血・細胞治療部	准教授
	紀野　修一	旭川医科大学病院　臨床検査・輸血部	准教授
	牧野　茂義	虎の門病院　輸血部	部　長
	岡崎　仁	東京大学医学部附属病院　輸血部	教　授
研究協力者	上田　恭典	倉敷中央病院　血液内科・血液治療センター	主任部長
	長井　一浩	長崎大学病院　細胞療法部	副部長
	津野　寛和	東京大学医学部附属病院　輸血部	講　師
	高見　昭良	金沢大学附属病院　輸血部・血液内科	准教授
	山本　晃士	名古屋大学医学部附属病院　輸血部	講　師
	安村　敏	富山大学附属病院　輸血・細胞治療部	副部長
	河野　武弘	大阪医科大学附属病院　輸血室	准教授
	田中　政信	東邦大学医療センター大森病院　産婦人科	教　授
	北澤　淳一	国民健康保険黒石病院　小児科	副院長

Ⅱ．総括研究報告

平成25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

総括研究報告書

科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究

研究代表者　　松下　正　名古屋大学医学部附属病院　教授

研究要旨
輸血療法においては血液製剤が本来的に有する危険性を認識し、かつ適正な使用を推進する必要がある。1999年以降「血液製剤の使用指針」が策定され、小規模な改訂が進んできた。しかしながら今後輸血医療においても医療者と患者が特定の臨床状況での適切な診療の意思決定を行っていくためには診療ガイドラインの存在が不可欠である。本研究ではガイドライン作成において最初のステップである臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定を今年度の作業として行った。まず「赤血球」「血小板」「FFPならびに凝固因子補充療法」「アルブミン等の分画製剤」「輸血の副作用の最適な診療」の5つの柱について日本輸血・細胞治療学会の各専門家からなる「指針改定検討委員会」において作業グループについて計9つのタスクフォースを結成した。CQの設定はあくまでも「患者にとって何が重要か」を焦点に設定（生存率、出血症状、入院期間などのアウトカムを代理アウトカムに優先）した。具体的には①赤血球製剤②新鮮凍結血漿③血小板④危機的出血/大量輸血⑤アルブミン製剤の5つについて決定し、2年目にシステマティック・レビューを行いエビデンスの正しい評価に基づいた最終的な「指針」の大規模改訂につなげることを目標とする。

研究分担者
松本雅則　奈良県立医科大学　准教授
宮田茂樹　国立循環器病研究センター　医長
羽藤高明　愛媛大学医学部附属病院　准教授
紀野修一　旭川医科大学病院　准教授
牧野茂義　虎の門病院　部長
岡崎　仁　東京大学医学部附属病院　教授

A．研究目的

輸血療法においては「副作用が発生することを前提とした」医薬品である血液製剤が本来的に有する危険性を改めて認識しより適正な使用を推進する必要がある。また、血液製剤の取扱いには高い倫理的観点からの配慮が必要であり、すべての血液製剤について自給を目指すことは国際的な原則である。これらの目的の達成のためには血液製剤の使用適正化の推進が不可欠であり、厚生労働省では1999年以降「血液製剤の使用指針」が策定され、小規模な改訂が進んできた。1992年には濃縮凝固因子製剤の国内自給が達成され、アルブミン、免疫グロブリン等分画製剤の自給率は年々上昇している。しかし赤血球及び血小板製剤の使用量はいまだ減少傾向になく十分な効果がみられているとは言い切れない。さらに安定供給については、献血者の不足が将来的に懸念されており、将来にわたってより適正な使用が求められる。

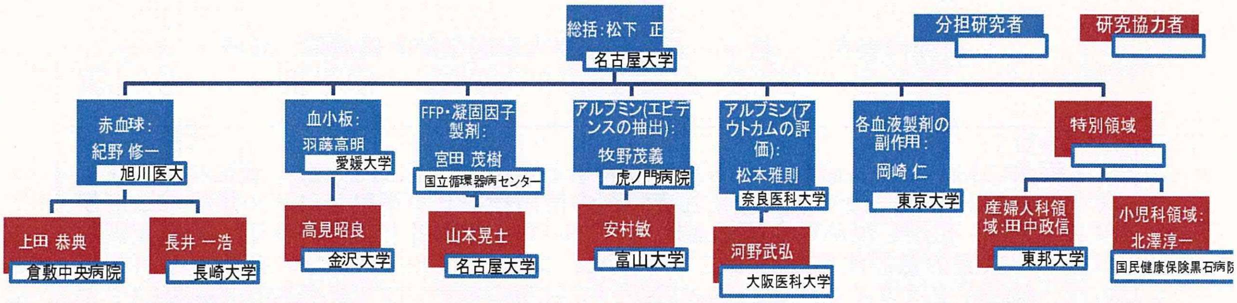
一方輸血医療においても医療者と患者が特定の臨床状況での適切な診療の意思決定を行っていくためには診療ガイドラインの存在が不可欠である。ガイドライン作成においては臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定がまず行われる。血液製剤は、血液成分の欠乏あるいは機能不全により問題となる症状に対して使用されるが、その際の「問題となる症状」を一つ一つ取り出して「エビデンスに基づいた」標準的な対処法を探索する必要がある。すなわち現在「指針」が定義する「治療開始のトリガー」、「目標値の達成の仕方」等については、臨床研究（エビデンス）の評価により最善と定義づけられできあがったものではなく、有用性に基づいた推奨レベルの設定が行われているとは言いがたい。またこのような手法により作成された「血液製剤の使用指針」は未だ我が国には存在しない。本研究では3年間にわたり、「赤血球」「血小板」「FFPならびに凝固因子補充療法」「アルブミン等の分画製剤」「輸血の副作用の最適な診療」の5つの柱について日本輸血・細胞治療学会の各専門家からなる「指針改定検討委員会」においてこれまで行われてきた検討・議論を集大成し、CQの設定(1年目)、個々のエビデンス(文献)の単なる質のみならず「アウトカム：当該CQに対する有用性」を評価(2年目)し、推奨グレードの決定(3年目)を見ることにより、エビデンスの正

しい評価に基づいた最終的な「指針」の大規模改訂につなげることを目標とする。

B．研究方法

研究体制:

赤血球、血小板、FFPならびに凝固因子補充療法、アルブミン等の分画製剤、輸血の副作用の最適な診療の5つの柱について日本輸血・細胞治療学会の各専門家からなる「指針改定検討委員会」においてこれまで行われてきた検討・議論を集成する。すでに委員会メンバーとの打ち合わせ・体制、意見すりあわせ、担当者の調整を開始しており、すみやかに研究が開始できる体制にある。また委員会を中心に9名の研究協力者をピックアップし、各分担研究者の担当する領域を補佐する体制とする。



研究協力者	所属	主な担当領域
上田恭典	倉敷中央病院　血液内科	赤血球製剤(内科)
長井一浩	長崎大学輸血部	赤血球製剤(統合)
津野寛和	東京大学附属病院　輸血部	赤血球製剤(外科)
高見昭良	金沢大学附属病院　輸血部・血液内科	血小板製剤
山本晃士	名古屋大学医学部附属病院　輸血部	FFP・凝固因子製剤
安村敏	富山大学附属病院　輸血・細胞治療部	アルブミン製剤(エビデンスの抽出)
河野武弘	大阪医科大学附属病院輸血室	アルブミン製剤(アウトカムの評価)
田中政信	東邦大学医療センター大森病院　産婦人科	産科的適応
北澤淳一	国民健康保険黒石病院　小児科	小児科的適応

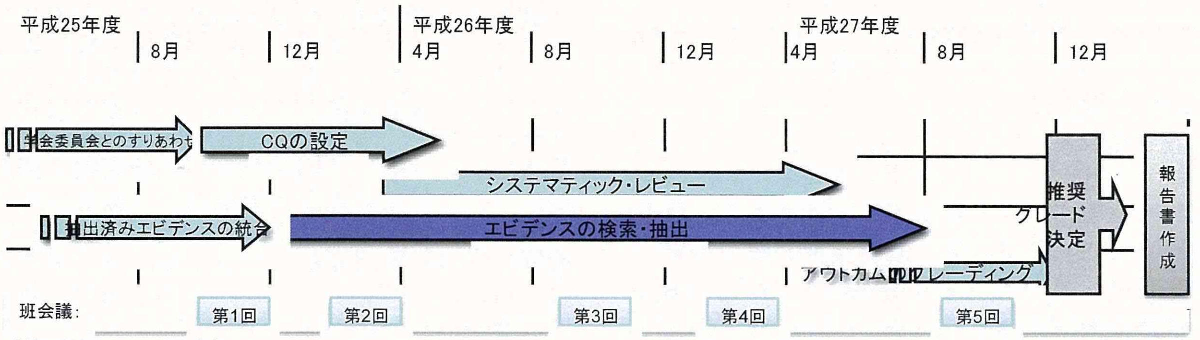
これまでの研究経過と個別作業:

赤血球輸血：周術期の輸血は、総じて予後を悪化させることが近年紹介されるようになり、このCQを含んだCQ建てを行う。**血小板輸血：**委員会において主として造血器悪性腫瘍に対する血小板輸血のトリガーとターゲット値について文献の収集が開始されている。**FFP**については欧米のエビデンスはMilitary Hospitalにおける大量出血に対するものが多く日本の現状と乖離がある。今後FFPのトリガーに関しては徐々に限定化する可能性が高く、フィブリノゲン製剤とあわせて検討することとした。**アルブミン:**表に示したような13個のChapterからなるCQが提案されている。これをもとにChapter 6+7+8+9+13：556文献、Chapter 3+4+5：527文献、Chapter 1+2+11：664文献、Chapter 10+12：1114文献が抽出され、システマティック・レビュー、アウトカムの割り付けが開始されようとしている。

		CQ項目
Chapter1		ショック時のアルブミン使用での入院期間と生存率
	CQ1	出血性ショック
	CQ2	外傷性ショック
	CQ3	敗血症性ショック
	CQ100	その他(Chapter1でヒットしたが、CQ1～3に含まれない文献)
Chapter2	CQ1	人工心肺を使用する心臓手術でアルブミン使用時の術後合併症、入院期間、生存率
Chapter3	CQ1	肝硬変に伴う難治性腹水(肝腎症候群、特発性細菌性腹膜炎)に対するアルブミン治療の有効性、入院期間、予後
Chapter4	CQ1	難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対するアルブミン治療の有効性、入院期間、予後
Chapter5	CQ1	循環動態が不安定な(糖尿病患者における)血液透析等の対外循環施行時のアルブミン使用の有効性、予後
Chapter6		凝固因子の補充を必要としない(自己免疫性神経疾患)治療的血漿交換療法時のアルブミン使用の有効性、予後
	CQ1	自己免疫性神経疾患および血漿交換療法
	CQ100	その他(CQ1を広げて検索した文献)
Chapter7	CQ1	重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
Chapter8	CQ1	低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著名な浮腫が認められる場合のアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
Chapter9	CQ1	循環血漿量の著名な減少を伴う急性膵炎などのアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
Chapter10	CQ1	蛋白質源としての栄養補給へのアルブミン使用の有効性、予後
Chapter11	CQ1	脳虚血(頭部外傷)へのアルブミン使用の有効性、予後
Chapter12	CQ1	末期患者へアルブミン投与を行った場合の予後
Chapter13	CQ1	単なる血清アルブミン濃度の維持に対するアルブミン使用時の予後

年次計画

CQの設定(1年目)、個々のエビデンス(文献)の単なる質のみならず「アウトカム：当該CQに対する有用性」を評価(2年目)し、アウトカムのグレーディングを主として3年目に行い、報告書をもってエビデンスの正しい評価に基づいた最終的な「指針」の大規模改訂につなげることを目標とする(下図)



（倫理面への配慮）

本研究はヒトに対する診療法の研究であるが、直接ヒトを対象として行わないため、人権擁護上の配慮、不利益・危険性の排除や説明と同意（インフォームド・コンセント）への対応状況及び実験動物に対する動物愛護上の配慮等

で該当する事項はない。

C．研究結果

2013年末時点の進捗：

I.日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会におけるタスクフォースの結成

1) 赤血球製剤の使用指針に関するタスクフォース（自己血を含む）（熊本大　米村）
2) 新鮮凍結血漿に関するタスクフォース（松下）
3) 血小板の使用指針に関するタスクフォース（金沢大　高見）
4) 危機的出血への対応ガイドライン改定タスクフォース（順天大　稲田）
「危機的出血への対応ガイドライン」の改訂担当
5) 大量輸血プロトコール検討タスクフォース（国循　宮田）
6) PBMガイドライン検討タスクフォース（旭川医大　紀野）
7) アルブミン製剤の使用指針策定に関するタスクフォース（富山大　安村）
8) 小児輸血ガイドライン検討タスクフォース（東邦大　小原）

II.各タスクフォースにてガイドラインの基礎となる臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）を設定

- 「臨床上問題となる課題：CQ」の設定は「患者にとって何が重要か」を焦点に設定する。たとえば、「造血器悪性腫瘍の寛解導入療法における血小板輸血トリガー値」をCQに設定する場合、より患者にとって重要なアウトカム（生存率、出血症状、入院期間など）が、いわゆる「代理アウトカム（血小板上昇値、輸血回数など）」に優先して検討されることが望ましい。
- 領域によってはCQ設定が困難な場合もあり、「CQなし」となる場合もあるが、その場合は最終的に「重要臨床課題には含まれない、輸血療法の実際のガイダンス」といった形で整備する。
- 全委員会メンバーのCOIを輸血細胞治療学会の定まった形式により提出する。

III. 上記を受け、平成25年度の第１回班会議を平成26年2月23日（日）　10：00～野村コンファレンスプラザ日本橋にて開催した。

①　赤血球製剤の使用指針におけるCQ(米村タスクフォース)より提案のあった以下のCQについて検討を行った

1. 慢性貧血(内科)における赤血球輸血トリガー値
2．慢性出血性貧血における赤血球輸血トリガー値
3．急性出血性貧血における赤血球輸血トリガー値
4．術前、術中、術後の貧血における赤血球輸血トリガー値
5. 自己血貯血の適応と準備量

CQ個数は実際のシステマティックレビューを開始する前にもう少し絞り込むべきではないかとの観点で修正することとした。

②　新鮮凍結血漿の使用指針におけるCQ（タスクフォース）について検討を行った

1　FFPの大量輸血の必要な外傷患者への有用性・至適用量
2　大量輸血の必要な外傷患者に対する赤血球輸血において、一定量のFFPの同時投与は患者の予後を改善するか?
3.1　大量輸血を必要としない外傷・手術患者におけるFFP輸注の有用性・至適用量
3.2　大量輸血を必要とする外傷・手術患者においてFFP輸注のトリガーとしてのPT、APTT、フィブリノゲン濃度
4.1　手術時のFFPの予防的輸注が有用な病態
4.2　手術患者におけるFFP輸注の必要性の決定におけるPT、APTT、フィブリノゲン濃度の有用性
5.1　非手術患者におけるFFP輸注の有用性
5.2　重症患者に対するFFP輸注の有用性
5.3　重症患者に対するFFP輸注の必要性の決定におけるPT、APTT、フィブリノゲン濃度の有用性
6　抗血栓療法に関連した生命に危険を及ぼす出血に対するFFP輸注の有用性

上記のCQはほぼ妥当であり、今後システマティックレビューに進むこととなった。

③　血小板の使用指針におけるCQ（タスクフォース）について検討を行った。

1.出血症状評価WHO グレード
2.目標血小板数は、ターゲット値かトリガー値か。
3.がん化学療法における予防的血小板輸血の有用性
4.がん化学療法における目標血小板数
5.化学療法における目標血小板数
6.DIC の病態（凝固亢進、線溶亢進）により目標血小板数は異なるか。
7.自家造血細胞移植における目標血小板数
8.同種造血細胞移植における目標血小板数
9.造血不全における目標血小板数
10.活動性出血の目標血小板数
11.処置・手術における目標血小板数
12.大量輸血を行う場合の血小板輸血用量
13.ITP、TTP、HITにおける血小板輸血の適応

内容はほぼ網羅されているがもう少し絞り込みを行ってシステマティックレビューに向かうこととなった。

④　危機的出血/大量輸血におけるタスクフォースにおける議論の経過

宮田班員より日本輸血・細胞治療学会の当該タスクフォースにおける議論の進行が報告された。大量出血における対応法について改訂指針に新たに項を設け、大量輸血における製剤の使用指針としてとりまとめることとした。

⑤　アルブミン製剤の使用指針におけるCQについてこれまで牧野班における議論の概要が報告され、安村班員より牧野班において検討してきたCQが報告された。

1．ショック時のアルブミン使用での入院期間と生存率
2．人工心肺を使用する心臓手術でアルブミン使用時の術後合併症、入院期間、生存率
3．肝硬変に伴う難治性腹水に対するアルブミン治療の有効性、入院期間、予後
4．難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対するアルブミン治療の有効性、入院期間、予後
5．循環動態が不安定な血液透析等の対外循環施行時のアルブミン使用の有効性、予後
6．凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交

換療法時のアルブミン使用の有効性、予後
7. 重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
8． 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合のアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
9． 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎などのアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
10. 蛋白質源としての栄養補給へのアルブミン使用の有効性、予後
11. 脳虚血へのアルブミン使用の有効性、予後
12. 単なる血清アルブミン濃度の維持に対するアルブミン使用時の予後
13. 末期患者へアルブミン投与を行った場合の予後
14. 海外非献血由来製剤と国内献血由来製剤に違いはあるか。
15. 血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤に違いはあるか。
16. 測定法による血清アルブミン値への影響をどう考慮するか。
これらのCQについてはすでにシステマティック・レビューが一部開始されており、本班において引き着いていくこととした。

D．考察
　システマティック・レビュー・エビデンスの検索・抽出について、班としてどのような項目を優先的に取り組むか検討した。特に赤血球、血小板についてCQを絞り込み、システマティックレビューを行うが､併行して従来型の指針記述を充実させていくこととした。アルブミンについては先行して7月を目標にレビューを完成させることとなった次回班会議については合同班会議に合わせて､またはその後1-2ヶ月をメドに開催することとなった。

E．結論
　「臨床上問題となる課題：CQ」の設定は「患者にとって何が重要か」を焦点に設定されるべきである。領域によってはCQ設定が困難な場合もあり、「CQなし」となる場合もあるが、その場合は最終的に「重要臨床課題には含まれない、輸血療法の実際のガイダンス」といった形で整備することが望ましい。

F．健康危険情報
今のところ該当する事項なし

G．研究発表
1．論文発表
1.Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Mugishima H, Amano K, Takedani H, Tamashima S, ○Matsushita T, Tawa A, Tanaka I, Higasa S, Kosaka Y, Fujii T, Sakai M, Migita M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H. A Phase II clinical trial of a mixture of plasma-derived factor VIIa and factor X (MC710) in haemophilia patients with inhibitors: haemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics/pharmacodynamics. Haemophilia 2013; 19: 853-60.
2.　松下正. 凝固障害に対する補充療法　標準的治療法の整理. 日本輸血細胞治療学会誌. 2013;59:571-578

2．学会発表
1. Transfusion Medicne Conference　凝固の基礎　2014年2月1日　IPC生産性国際交流センター
2.栃木県輸血研究会　凝固障害に対する補充療法　2014年3月18日　ホテル東日本宇都宮

H．知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）
1．特許取得
なし
2．実用新案登録
なし
3.その他
なし

Ⅲ. 分担研究報告

平成25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

分担研究報告書

アルブミン製剤の適正使用法の策定

研究分担者　　松本　雅則　奈良県立医科大学　輸血部　准教授

研究要旨

輸血療法は、経験的な治療法として発展してきたが、最近エビデンスを得る努力がなされるようになり、海外を中心にエビデンスが集積されている。日本国内では、厚生労働省作成の「血液製剤の使用指針」（使用指針）が最も使用されている輸血ガイドラインであるが、作成後9年が経過し、全面的な改訂が必要と考えられている。本研究は、この使用指針の改訂を科学的根拠に基づいて行うことを目的としている。同じ目的で、日本輸血・細胞治療学会内にガイドライン委員会が設置されていることから、本研究班とガイドライン委員会の協調することになり、本年度はガイドライン委員会に臨床的仮題（クリニカルクエスチョン：CQ）を作成し、それを本研究班で来年度以降に文献検索を行い、CQに対する科学的根拠に基づいた回答を作成することになった。私は、ガイドライン委員会の委員長として、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤、アルブミン製剤の4製剤について、CQの取りまとめを行った。また、本研究班での私の担当は、アルブミン製剤のガイドライン策定である。現在のガイドラインに記載されている使用指針9項目と不適切な使用とされる4項目に対するCQの他に、国内血と海外血の違い、血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤の違い、そして血清アルブミン値の測定法についての3項目を加えて、全部で16項目のCQを策定した。次年度以降、CQに対する論文を検索して検討し、CQに対する回答を作成して、ガイドラインの改訂を目指す予定である。

A．研究目的

輸血医療は、経験を基に開始され、発展してきた治療法であるが、最近ではエビデンスを重視した治療法に転換されつつある。現在、日本で最も使用されている厚生労働省作成の「血液製剤の使用指針」（以下、使用指針）が平成17年に作成されてから、すでに9年が経過した。その間、小規模な改定が数度実施されているが、現状に合わない部分もあることが指摘されている。また、現在の使用指針はエビデンスを重視したものになっていないため、最新のエビデンスを取り入れた使用指針を作成することが求められている。本研究では、使用指針の全面的な改訂を目標とし、エビデンスに基づいた推奨レベルを設定したガイドラインの策定を行う予定である。

B．研究方法

私は、本研究班の分担研究者であると共に、上記と同じ目的で設置されている日本輸血・細胞治療学会（以下、学会）ガイドライン委員会の委員長を務めている。ガイドライン委員会には、下部組織として 1）赤血球製剤の使用指針に関するタスクフォース、2）新鮮凍結血漿に関するタスクフォース、3）血小板の使用指針に関するタスクフォース、4）アルブミン製剤の使用指針策定に関するタスクフォースをはじめ 10 個のタスクフォースが属している。今回、私は本研究班と学会の委員会が効率的に協力できるようにすること、そして、厚労省研究班「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤投与時の効果的なインフォームド・コンセントの実施に関する研究」（主任研究者　牧野茂義先生）で実施されていた「アルブミンの使用指針」の改定作業を継続することを、主として行う予定である。

具体的には、今年度の活動として、学会のガイドライン委員会にて、臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）を設定する。CQ の設定は「患者にとって何が重要か」を焦点に設定する。各タスクフォースで策定した CQ を私が重複等の調整後、本研究班に提出する。来年度以降に、設定された CQ に基づき、本研究班で個々の CQ に対するエビデンス（文献）を集積し、解析を行う。その後、本研究班においてエビデンスに基づいた推奨レベルを設定したガイドラインを作成し、再度学会の委員会へフィードバックする。再度、学会でも評価を行い、最終的に輸血療法の推奨レベルを設定したガイドラインを作成する予定である。

（倫理面への配慮）
該当せず

C．研究結果

学会のガイドライン委員会の各タスクフォースから提出されたCQの取りまとめが終了した。赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤に関してはそれぞれの研究分担者から報告されるので、ここでは私が担当する「アルブミン製剤の適正使用法の策定」に関するCQを報告する。

1. ショック時のアルブミン使用での入院期間と生存率
2. 人工心肺を使用する心臓手術でアルブミン使用時の術後合併症、入院期間、生存率
3. 肝硬変に伴う難治性腹水に対するアルブミン治療の有効性、入院期間、予後
4. 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対するアルブミン治療の有効性、入院期間、予後
5. 循環動態が不安定な血液透析等の対外循環施行時のアルブミン使用の有効性、予後
6. 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法時のアルブミン使用の有効性、予後
7. 重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
8. 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫が認められる場合のアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
9. 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎などのアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
10. 蛋白質源としての栄養補給へのアルブミン使用の有効性、予後
11. 脳虚血へのアルブミン使用の有効性、予後
12. 単なる血清アルブミン濃度の維持に対するアルブミン使用時の予後
13. 末期患者へアルブミン投与を行った場合の予後
14. 海外非献血由来製剤と国内献血由来製剤に違いはあるか。
15. 血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤に違いはあるか。
16. 測定法による血清アルブミン値への影響をどう考慮するか。

これらのうち、13までは牧野班において以前からエビデンスの解析を行っていたが、今回14-16を追加した。1-9は「アルブミン製剤の適正使用」の使用指針で述べられている項目に関するCQ、10-13は不適切な使用とされている項目に関するCQである。それに加えて、海外非献血と国内献血の違い、血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤の違い、そして血清アルブミン値の検査法による影響について、の3項目を追加した。

D．考察

Evidense-Based Medicine(EBM)に基づく医療が求められているが、輸血医療は経験的な使用で発展してきた経緯があり、エビデンスに基づく医療は困難であることが多かった。しかし、海外を中心にcase-control studyなどのエビデンスを得る努力が行われ、輸血においてもエビデンスが集積されつつある。それに基づき、海外では血液製剤の使用ガイドラインが発表されている。それに対して日本国内の状況として、「血液製剤の使用指針」は平成17年に作成されてからすでに9年が経過し、その間に輸血医療は大きな変化が認められる。また、もともとこのガイドラインはすべてがエビデンスに基づいた記載になっていない。これは、9年前には輸血におけるエビデンスがそれほど多くなかったことから、仕方のないことと考えられるが、最近の状況から考えるとエビデンスを取り入れた新たなガイドラインの作成が必要とされている。今回、本研究班では使用指針の全面的な改訂を目標とし、エビデンスに基づいた推奨レベルを設定したガイドラインの策定を行うことを目指している。

この同じ目的で日本輸血・細胞治療学会にガイドライン委員会が既に存在しており、本研究班のメンバーの多くが、学会の委員会に所属していることから、2つのグループが協力して新たな指針の作成を目指すこととなった。まず、学会の委員会でCQを作成し、それに基づいて本研究班が、文献収集を行い、エビデンスの評価を行う予定である。すでに、学会の委員会として赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤、アルブミン製剤の４つの製剤に関するCQのまとめを作成した。

私は、主としてアルブミン製剤のガイドライン改定を担当する予定である。この作業はすでに「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤投与時の効果的なインフォームド・コンセントの実施に関する研究」班で開始されていたものに、新たに３つを加えたものをCQとしている。今回追加した項目として、海外非献血由来製剤と国内献血由来製剤に違いはあるか。血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤に違いはあるか。測定法による血清アルブミン値への影響をどう考慮するか、という最近非常に注目されているCQである。追加した項目を中心に、必ずしも推奨できるエビデンスが得られるか不明があるが、エビデンスを基にした評価を行うことが重要であると考えている。

E．結論

「血液製剤の使用指針」をエビデンスに基づき全面的に改定するため、本年度は日本輸血・細胞治療学会のガイドライン委員会と共同で、臨床的課題（CQ）を設定した。来年度以降は、このCQに対する論文の収集を行い、推奨レベルを設定したガイドラインの作成を目標とする。

F．健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Mol Immunol** 2013;54:238-246.
2. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. : Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). **Br J Haematol**. 2013;161:896-898.
3. Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. **Transfusion.** 2013; 53 : 3192–3202.
4. Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. **Intern Med.** 2013 ;52:1111-1114.
5. Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, Matsumoto M, Fujimura Y, Okuchi K. Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. **Shock.** 2013; 39: 409-414.
6. Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y. The first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. **Blood Transfusion.** 2013; (Epub ahead of print).
7. Kawano N, Yokota-Ikeda N, Sugio Y, Yoshida S, Ono N, Kuriyama T, Yamashita K, Makino S, Inoue Y, Himeji D, Kodama K, Uezono S, Shimao Y, Matsumoto M, Iino H, Fujimura Y. Therapeutic modality of 11 patients with TTP: Experience in a single institution in Miyazaki during 2000-2011. **Internal Medicine. 2013**; 52: 1883-1891.
8. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T . Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. **Pediatric Blood & Cancer.** 2013; 60: 1557-1558.
9. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T.: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. **Molecular Genetics & Genomic Medicine.** (in press).
10. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. **Hämostaseologie.** 2013 ; 33 : 131-137.
11. Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Ohashi K, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y, Takaichi K. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years. **BMC Nephrol** 2013 ; 14; 156.
12. Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB. Identification of N-linked glycosylation and putative O- fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* (In press)
13. 吉井由美、松村弥生、朴将源、上辻由里、安田考志、川瀬義夫、松本雅則、藤村吉博、

魚嶋伸彦. リツキシマが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の 1 例―リツキシマブ投与のタイミングについての考察―. 日本内科学会雑誌.2013;102:147-149.
14. 松本雅則, 藤村吉博. 後天性 TTP に対するリツキシマブ療法 Annual Review 血液. 中外医学社 2013. 201-208
15. 芦田明、吉田瑶子、範新萍、松本雅則、服部元史、宮田敏行、藤村吉博. Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築と腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌誌. 2013 ;1(1):39-44.
16. 松本雅則. 抗 ADAMTS13 自己抗体と血栓性血小板減少性紫斑病. 日本臨床免疫学会雑誌. 2013 ; 36 : 95-103.
17. 松本雅則. 移植後 TMA の病態と治療. 臨床血液 2013 ; 541958–1965.
18. 藤村吉博、松本雅則、石西綾美、八木秀男、小亀浩市、宮田敏行. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液.2014 ; 55:93-104

2. 学会発表

1. 松本雅則、藤村吉博. 後天性 TTP に対する血漿交換療法.第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会（パネルディスカッション）、横浜, 2013.5.16
2. 松本雅則. ADAMTS13 からみた TMA と DIC の相違. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会（シンポジウム）. 山形国際ホテル, 2013.5.31
3. 福島英賢、西尾健治、關匡彦、杉本充彦、石西綾美、松本雅則、藤村吉博、奥地一夫. VWF- propeptide/ADAMTS13 比は敗血症患者の重症度と相関する. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会. 山形国際ホテル, 2013.5.30
4. 堀有沙、狩野泰輝、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、松井太衛. 組換えボトロセチン-2 における VWF および GPIb 結合サイトの解析. 第 35 回日本血栓止血学界学術集会. 山形国際ホテル, 2013.5.30
5. 狩野泰輝、堀有沙、松下文雄、浜子二治、松本雅則、藤村吉博、松井太衛. ヒト VWF に存在する ABO(H)血液型抗原の付加経路の解析.第 35 回日本血栓止血学界学術集会.山形国際ホテル, 2013.5.30
6. 小堺貴司、森山雅人、布施一郎、柴崎康彦、増子正義、瀧澤淳、鳥羽健、吉田邦彦、小亀浩市、宮田敏行、松本雅則、藤村吉博、曽根博仁. 妊娠を契機に診断された新規の遺伝子異変を伴う Upshaw-Schulman 症候群（USS）の一例. 第 35 回日本血栓止血学界学術集会. 山形国際ホテル, 2013. 6.1.
7. 早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 造血幹細胞移植後 TMA/VOD における UL-VWFM の解析. 第 35 回日本血栓止血学界学術集会. 山形国際ホテル, 2013. 6.1.
8. 児山紀子、松本雅則、玉置伸二、吉川雅則、藤村吉博、木村弘. VWF マルチマー解析による閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血栓形成亢進状態の病態解明の試み. 第 35 回日本血栓止血学界学術集会. 山形国際ホテル, 2013.6.1.
9. 藤本正男、早川正樹、松山友美、加藤誠司、石西綾美、高谷広章、石川昌利、森岡千恵、児山紀子、松本雅則、福井博、藤村吉博、植村正人. 健常人におけるエタノール摂取後の血漿 ADAMTS13 活性の動態と VWFM パターン. 第 35 回日本血栓止血学界学術集会. 山形国際ホテル, 2013.6.1.
10. 松本雅則. 移植後 TMA の病態と治療. 第 75 回日本血液学会学術集会（教育講演）. 札幌, 2013.10.11,
11. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Fujimaru R, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Genetic analysis of five patients with aHUS. 第 75 回日本血液学会学術集会.札幌, 2013.10.11,
12. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Outcome of renal prophylaxis in long-term regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. 第 75 回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013.10.11、
13. Senoo N, Nishina S, Ito T, Sekiguchi N, Sakai H, Matsumoto M, Fujimura Y, Maeda T, Miyata S, Ishida F. Heparin-induced thrombocytopenia during treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. 第 75 回日本血液学会学術集会.2013.10.11、札幌
14. Shimura H, Kodama S, Yoshinaga K, Matsumoto M, Fujimura Y, Enomoto Y, Imai Y, Shiseki M, Mori N, Teramura M, Motoji T. Thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed after a twenty-year history of thrombocytopenia. 第 75 回日

本血液学会学術集会.2013.10.11、札幌

15. 松本雅則. ADAMTS13解析による血漿製剤の選択. 第20回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム（シンポジウム）2013.10.22.、札幌コンベンションセンター
16. 門池真弓、西田幸世、前田美和、長谷川真弓、馬場由美、下村志帆、辻内智美、越智智子、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学付属病院における輸血用血液製剤の廃棄状況の推移と今後の課題. 第57回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会. 奈良県新公会堂, 2013.11.16.
17. Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. Unusually large VWF multimers appearing in patient plasmas of HSCT predispose TMA: Management with plasma ADAMTS13 and recombinant soluble thrombomodulin. 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Munich, Germany. 2013.2.20
18. Fujimoto M, Uemura M, Takaya H, Matsuyama T, Morioka C, Ishikawa M, Kawaratani H, Isonishi A, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased ADAMTS13 activity associated with endotoxemia may contribute to the development of patients with advanced liver cirrhosis. 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose -und Hämostaseforschung (GTH), Munich, Germany. 2013.2.20
19. Takaya H, Uemura M, Fujimoto M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Yamao J, Morioka C, Kawaratani H, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Evidence of platelet hyperaggregability related to decreased ADAMTS13 activity and enhanced endotoxemia in patients with acute biliary tract infection. 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose -und Hämostaseforschung (GTH), Munich, Germany. 2013.2.20
20. Matsumoto M, Isonishi A, Kajiwara M, Ogawa Y, Yamamoto Y, Fujimura Y. Successful management for pregnancy in 3 patients with Upshaw-Schulman syndrome. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, Netherland, 2013.6.29
21. Uemura M, Fujimoto M, Hayakawa M, Matsuyama T, Kato S, Takaya H, Morioka C, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased plasma ADAMTS13 activity during moderate to much consumption of ethanol in healthy volunteers: Differences between normal and heterozygous mutant aldehyde dehydogenase-2 Alleles. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, Netherland, 2013.7.1
22. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y、 Miyata T. Quantitative PCR assay demonstrated exon deletions of ADAMTS13 in two unrelated patients with Upshaw Schulman. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, Netherland, 2013.7.1
23. Yagi H, Kato S, Konno M, Tanaka R, Hasegawa Y, Kanai R, Yamaguchi S, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. Kinetics and half-life of plasma ADAMTS13 after plasma infusion in four patients with Upshaw-Schulman Syndrome. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam Netherland, 2013.7.1
24. Takaya H, Uemura M, Fujimoto M, Ishii S, Morioka C, Kawaratani H, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased ADAMTS13 activity and its clinical significance in patients with idiopathic portal hypertension. 2013.7.2.
25. Sorvillo N, Kaijen P, Matsumoto M, Fujimura Y, Fabian V, Zwaan C, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer A. Identification of glycosylation sites in plasma derived ADAMTS13 employing tandem mass spectrometry. Amsterdam, Netherland, 2013.7.4.
26. Fujimura Y, Yoshii Y, Matsumoto M, Isonishi A, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Kokame K, Miyata T. A long-term phenotype analysis of 51 patients with Upshaw -Schulman Syndrome in Japan, with special references to pregnancy and renal failure that requires hemodialysis. **The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology.** New Orleans

(USA), 2013.12.7

27. Hayakawa M, Matsumoto M, Yoshii Y, Yagi H, Kimura H, Fujimura Y. HSCT-associated hepatic VOD is initiated with preceding appearance of unusually large von Willebrand factor multimers in patient plasmas. The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.9
28. Yoshida Y, Xinping F, Ohyama Y, Kokubo T, Matsumoto M, Yagi H, Shirotani-Ikejima H, Miyata T, Fujimura Y. Atypical hemolytic uremic syndrome in Japan characterized by the inhibitory antibody-based hemolytic assay and the gene analysis. The 55th Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.8

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

平成25年度　厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等に係るレギュラトリーサイエンス研究事業

分担研究報告書

大量出血における輸血ガイドライン策定に関する研究

研究分担者　宮田茂樹　国立循環器病研究センター　輸血管理室　医長

研究要旨

輸血医療において、医療者と患者が同意の上、輸血療法が必要か、また、必要ならばどのような血液製剤をどの程度投与すべきかの決定を行い、適切な輸血療法を実施することが重要である。その最適治療決定のためには、科学的根拠（エビデンス）に基づいた標準的治療法の策定、すなわち診療ガイドラインが不可欠となる。診療ガイドライン作成には、まず患者予後に直結する臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定が必須となる。

本研究では、大量出血症例における臨床的課題（CQ）を設定するために、まず、患者予後に大きく影響を与えると考えられる輸血療法に関する臨床的課題（CQ）のリストを、日常の臨床経験に基づき作成した。次に大量出血に関係する近年掲載された血液製剤の有効性、安全性を探索する臨床研究に関する主要な論文を検討し、科学的根拠（エビデンス）に基づいた診療ガイドラインを作成可能な臨床的課題（CQ）を抽出した。最終的に10個のCQを、日本輸血・細胞治療学会の「大量輸血プロトコール検討タスクフォース」委員会の承認を得て作成した。今後、それらに関連するエビデンス（文献）を網羅的に検索（システマティク・レビュー）するとともに、個々の文献の当該CQに対する有用性を評価し、要約することで、各CQに対する診療ガイドラインを策定する。また、エビデンスレベルに基づいた推奨グレードを設定していく予定である。

A. 研究目的

輸血療法は“副作用が発生する可能性があることを前提とした”血液製剤を投与することで成立する。よって内包する危険性を認識し、それを上回るベネフィットがある場合にのみ投与されるべきである。一方、血液製剤は重症患者に投与されることが多く、その有効性、安全性を探索する臨床研究の実施は容易ではない。しかしながら、近年、血液製剤の安全性が飛躍的に向上し、主に海外でではあるが、血液製剤の有効性、安全性を検討する大規模臨床研究が可能となり、輸血療法の領域においても、エビデンスが蓄積されつつある。輸血医療において医療者と患者が同意の上、輸血療法が必要か、また、必要ならばどのような血液製剤をどの程度投与すべきかの決定を行い、適切な輸血療法を実施するためには、科学的根拠（エビデンス）に基づいた標準的治療法の策定、すなわち診療ガイドラインが不可欠となる。

診療ガイドライン作成のためには、まず

患者予後に直結する臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定が重要となる。

大量出血やそれに伴う濃厚赤血球製剤(RCC)大量輸血が患者予後を悪化させると報告されている(Ann Thorac Surg 2006; 81: 1650-1657 など)。大量出血時には消費性凝固障害がおこり、止血機能の悪化を招く。しかし、循環動態の改善を優先し、まず、RCC や晶質液、人工膠質液などの大量投与を行うため、希釈性凝固障害を引き起こし、さらに止血機能を悪化させる。これによる出血量の増大がさらなる凝固障害を招くという負のサイクルに入ることから、患者予後が悪化することは想像に難くない。したがって、大量出血症例において、早期止血が可能な診療ガイドラインを確立し、RCC 輸血量を減少させることが、患者予後改善につながると考えられる。

本研究では、大量出血症例における科学的根拠に基づいた輸血ガイドライン策定を最終目標とし、初年度には、まず、患者予後に大きく影響を与えると考えられる臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定を行った。

B. 研究方法

大量出血症例における臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定のために、まず、患者予後に大きく影響を与えると考えられる輸血療法に関する臨床的課題（CQ）のリストを、日常の臨床経験に基づき作成した。次に大量出血に関係する近年掲載された血液製剤の有効性、安全性を探索する臨床研究に関する主要な論文を検討し、科学的根拠（エビデンス）に基づいた診療ガイドラインを作成可能な臨床的課題（CQ）を抽出、設定した。最終的に、日本輸血・細胞治療学会の「大量輸血プロトコール検討タスクフォース」委員会の承認を得て決定した。

C. 研究結果

以下の 10 項目を、科学的根拠に基づいた輸血ガイドライン策定のための臨床的課題（CQ）として設定した。

1. 大量出血時の RCC 輸血の患者予後に与える影響
2. 大量出血時の新鮮凍結血漿(FFP)、濃厚血小板製剤(PC)輸血のトリガー値は？(フィブリノゲンのトリガー値も含めて)、それらの評価方法は[point-of-care (POC) device も含めて]？
3. 大量出血症例へのクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤の有効性は？
4. 大量出血症例における massive transfusion protocol (MTP)の必要性は？必要な場合には、RCC:FFP:PC の最適投与比は？
5. 大量出血症例において PCC（Prothrombin Complex Concentrate）、recombinant VIIa の適応はあるか、その場合の有効性は？
6. 大量出血症例における抗線溶療法の有効性は？
7. ワルファリンや新規経口抗凝固薬、抗血小板薬服薬患者の緊急手術への対応策は？
8. 大量出血時の回収式自己血輸血の患者予後に与える影響は？
9. 大量出血時の人工膠質液[hydroxyethyl starch solution (HES) など]の使用が患者予後に与える影響について
10. 大量出血時のアルブミンの患者予後に与

える影響について

ただし、それぞれの CQ では、患者予後に与える影響について、心臓血管外科手術、外傷、産科などの領域に分けて検討する必要があると考えられた。

D. 考察

それぞれの CQ 設定に至った根拠を以下に簡単に考察する。

1. RCC は、貧血の改善により、組織、臓器へ酸素を運搬し、その機能を維持することで、効果を発揮し、患者予後を改善する。しかし、近年 RCC 輸血自体が患者予後を増悪させる可能性も指摘されている。保存赤血球の凝集性の増加、変形能の低下が末梢血管の虚血を招く可能性や、保存による toxic microparticles, proinflammatory cytokines の増加が影響している可能性などが指摘されており、RCC 輸血の患者予後に与える影響は、患者予後に関わる重大な問題である。
2. 大量出血時の FFP、PC のトリガー値として、「PT および/または APTT が延長している場合　[(1)PT は（ⅰ）INR 2.0 以上,（ⅱ）30%以下／(2)APTT は（ⅰ）各医療機関における基準の上限の 2 倍以上,（ⅱ）25%以下とする]」、「低フィブリノゲン血症（100mg/dL 未満）の場合」、「血小板数 5 万/μL 未満の場合」などの記載が多いが、これらのトリガー値について未だ明確なエビデンスは存在しない。近年、これらの値が不適切ではないかとの報告もあり、その最適値の探索は重要となる。
3. 近年、大量出血における希釈性、消費性凝固障害の主因は急性低フィブリノゲン血症であるとの報告が増加し、フィブリノゲン製剤の有効性が認識されつつある。本邦においても人工心肺使用大動脈置換術におけるフィブリノゲン濃縮製剤の治験が実施されており、今後、フィブリノゲン製剤の輸血ガイドラインの策定は必須と考えられる。
4. 主に外傷領域における大量出血症例に対して、先制的、積極的な FFP や PC の投与を目的とした MTP が有効であるとの報告が増加し、導入している施設も少なくない。また、RCC:FFP:PC の最適投与比を模索するランダム化比較試験も実施されている。これらの検討は、患者予後を改善させる可能性がある。
5. 大量出血症例において PCC、recombinant VIIa の有効性を指摘する報告は少なくない。一方、血栓症発症のリスクも指摘されている。Off-label use も増加しており、使用指針の策定は重要となる。
6. 大量出血症例、特に外傷患者、心臓血管外科領域において抗線溶療法（トラネキサム酸）の有効性についてのエビデンスが確立されつつある。
7. 本邦の少子高齢化や生活習慣病罹患率の上昇により抗凝固薬、抗血小板薬服薬患者数が増加している。また、新規の抗凝固薬、抗血小板薬の開発も進み、薬事承認され、使用される薬剤の種類も増えている。これら薬剤服薬患者において緊急手術が必要となった場合、その出血傾向により大量出血を来す可能性が高くなるが、その場合の治療ガイドラインは確立されていない。しかしながら、患者予後に関わる重大な問題であり、早期解

決が望まれる。

8. 回収式自己血輸血は、その適応を明確にした上で、適切に実施することにより、必要同種血輸血量を減少できる可能性があるとのメタアナリシスの結果が報告されている。
9. 敗血症（sepsis）あるいは集中治療を必要とする重篤患者を対象とした複数のランダム化比較試験（RCT）や，それらのメタアナリシスの結果などにより、HES の使用により死亡率の上昇や腎代替療法が必要となる重度の腎障害の増加が確認されたとして、それら疾患群において米国、英国では HES の使用を避けるべきとの勧告が出された。これらの事態を勘案した上での本邦における使用指針の確立が重要となる。
10. 大量出血時の蘇生にアルブミン製剤を使用することで、予後が悪化するとのメタアナリシスの結果が報告されたが、その後、生理食塩水による蘇生と予後が変わらないとの大規模ランダム化比較試験の結果が出された。大量出血時のアルブミン製剤の使用ガイドラインの策定が求められる。

今後、本研究の最終目標である、大量出血症例における科学的根拠に基づいた輸血ガイドライン策定のために、上記 CQ について、それらに関連するエビデンス（文献）を網羅的に検索（システマティク・レビュー）するとともに、個々のエビデンス(文献)の単なる質の評価だけでなく「アウトカム：当該 CQ に対する有用性」を評価し、要約することで、各 CQ に対する診療ガイドラインを策定し、エビデンスレベルに基づいた推奨グレードを設定する研究を継続していく予定である。

E. 結論

大量出血症例における科学的根拠に基づいた輸血ガイドライン策定を最終目標とし、まず、患者予後に大きく影響を与えると考えられる臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定を終えた。最終的に、日本輸血・細胞治療学会の“大量輸血プロトコール検討タスクフォース”委員会の承認を得て、10 個の CQ を設定した。

今後、これらに関連するエビデンス（文献）を網羅的に検索（システマティク・レビュー）するとともに、個々の文献の当該 CQ に対する有用性を評価し、要約することで、各 CQ に対する診療ガイドラインを策定する。また、エビデンスレベルに基づいた推奨グレードを設定していく予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1) 前田琢磨、宮田茂樹．抗凝固療法－薬理と周術期管理．臨床麻酔「臨時増刊号」(2014-3)．399-409, 2014.

学会発表

1) Shu Seguchi, Takuma Maeda, Yoshiaki Kanaumi, Shiori Kawamura, Mayumi Kodama, Hitoshi Okazaki, Shigeki Miyata. Clinical impact of platelet transfusion on thromboembolism in patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. 24th Regional Congress of the ISTH (International