

Society of Blood Transfusion). 2013,
Kuala Lumpur, Malaysia.

- 2) 宮田茂樹, 大北 裕, 碓氷章彦, 志水秀行, 佐々木啓明, 西脇公俊, 香取伸之, 大西佳彦, 前田平生, 松下 正, 紀野修一, 亀井政孝, 嘉田晃子, 高橋佳苗, 高松純樹, 川村知織, 瀬口 周, 角谷勇実, 河合 健、上田裕一. 大量出血の増悪を招く急性凝固障害に対する最適輸血療法の検討. 第 61 回日本輸血細胞治療学会総会、2013、横浜
- 3) 宮田茂樹、前田琢磨、川村知織、瀬口周、金海仁在、児玉眞由美、河合健. 大量出血症例に対する迅速かつ最適な輸血療法確立に向けて. 第 20 回日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム. 2013, 札幌
- 4) 宮田茂樹. 危機的出血に対する最適輸血戦略確立への試み. 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会. 2013, 神戸
- 5) 宮田茂樹. 大量出血症例への輸血療法の抱える問題点. 日本臨床麻酔学会 第 33 回大会. 2013, 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

分担研究報告書

血小板輸血ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

科学的根拠に基づく血小板輸血のガイドラインを策定するために、まず現在のガイドラインおよび輸血現場での問題点を把握し、次いでそれを基に必要かつ重要な問題点をクリニカルクエスチョン (CQ) としてリストアップした。これらのCQに関連した文献を検索し、科学的根拠のレベルを検索してCQに対する回答を推奨文として記載する形で血小板輸血ガイドラインを作成していく方針を決定した。

A. 研究目的

我が国における血小板製剤の使用指針 (ガイドライン) は1994年に厚労省通知として定められた後、3回の改訂を経て今日に至っている。近年、血小板輸血に関する大規模臨床試験が実施され、いくつかのエビデンスが示されてきた。これら最新のエビデンスに基づく血小板輸血ガイドラインを策定することを目的とし、今年度はクリニカルクエスチョンの作成を目指した。

B. 研究方法

まず、現行のガイドラインおよび輸血実施に際しての問題点を把握する。次いで、それを基にして臨床現場で直面している疑問点をクリニカルクエスチョンとしてリストアップした。
(倫理面への配慮)

クリニカルクエスチョンのリストアップは現行のガイドラインと輸血現場で直面している疑問点を比較検討して行われたものであり、患者個人の検体や情報を収集するものでないため倫理的問題はないと考えられた。

C. 研究結果

研究協力者と討議して、24のクリニカルクエスチョンをリストアップした。それらの主な内容は、がん化学療法、造血幹細胞移植、観血的処置、および手術に際してどのくらいの血小板数を目標に輸血すべきかということと血小板輸血が禁忌とされている病態でどのように対応すべきかということである。また、患者の出血症状の適切な評価方法は何かという点にも言及している。

D. 考察

リストアップされた24のクリニカルクエスチョンはあらゆる診療科および領域での血小板輸

血に関する課題をカバーしていると思われる。しかしながら、これらすべての項目を取り上げると煩雑であるばかりか、返ってガイドラインがわかりづらくなる恐れがあるため、この中から必須の項目を選択する必要があると考えられ、最終的には5-10程度のクリニカルクエスチョンに絞り込む予定である。

E. 結論

科学的根拠に基づく血小板輸血のガイドラインを策定するために、現行のガイドラインおよび輸血現場での問題点を考慮してクリニカルクエスチョンを作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 羽藤高明 止血異常に対する輸血療法の基本—適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方— *Medical Practice* 31:110-114, 2014.

2. 学会発表

1. 羽藤高明 血小板輸血基準の問題点 第27回 *Transfusion Medicine Conference*, 2013.1.25、葉山

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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

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

赤血球製剤の適正使用ガイドラインの策定

研究分担者 紀野 修一 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部 准教授

研究要旨

- 1) 科学的根拠に基づく赤血球輸血ガイドライン策定の基礎となるクリニカルクエスチョン (CQ) の候補を、日本輸血・細胞治療学会の各種委員会と共同して作成することができた。今後、CQの絞り込みとブラッシュアップを行う予定である。
- 2) 血清アルブミンの検査値が測定法により異なることが知られており、それによるガイドラインへの影響を判断するため、国内におけるアルブミン検査法の状況について検討した。現状では従来から用いられているBCG法の採用施設と改良BCP法の採用施設は半々で、経年変化を見ると今後改良BCP法の採用施設が増加することが示唆された。

A. 研究目的

科学的根拠に基づいた赤血球製剤の適正使用ガイドラインを策定する。

初年度は、クリニカルクエスチョンを洗い出すことを目的とした。

また、測定法により血清アルブミン値に差を認めることから、ガイドライン策定に先だって、全国の施設でどの様な測定法を採用しているかを調査した。

B. 研究方法

1) クリニカルクエスチョン (CQ) の策定

日本輸血・細胞治療学会に設置されている「ガイドライン委員会 (松本雅則委員長)」と、その下部組織である「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) (米村雄士委員長: 熊本大学病院輸血部)」、「大量輸血プロトコール検討タスクフォース (宮田茂樹委員長: 国立循環器病研究センター輸血室)」、「PBMガイドライン検討タスクフォース (研究分担者が委員長)」の協力を得て、クリニカルクエスチョンを作成する。

2) アルブミン測定法の採用状況調査

血清アルブミン値の測定方法として、現在、主に改良型BCP (bromocresol purple) 法とBCG (bromocresol green) 法の2種が用いられている。これら2法間では、測定値に差を認めることが知られている。アルブミン仕様のガイドライン策定において、検査値が検査法により異なることに注意を払う必要がある。本研究では、上記2法の採用状況を、日本臨床衛生検査技師会精度管理資料より検討した。また、エビ

デンスを検討する際に用いる欧米の論文においても検査法の違いによる血清アルブミン値の違いが問題になるため、米国臨床病理学会が行っている外部精度管理資料から世界の状況を調査した。

C. 研究結果

1) クリニカルクエスチョン (CQ) の策定

平成25年10月21日に日本輸血・細胞治療学会の各種委員会が開催され、その場で各委員にクリニカルクエスチョンとして取り上げたい項目についてガイドライン委員会の松本委員長宛に提出するように要請があった。

提出された赤血球輸血に関するCQを以下のようにまとめた。

「赤血球製剤の適正使用」に関するCQ

1. 慢性貧血 (内科) における赤血球輸血トリガー値
 - 1) 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの外来通院時
 - 2) 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などの入院時
 - 3) 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性貧血など(必要なし?)
 - 4) 自己免疫性溶血性貧血など
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
 - 1) 外傷性出血
 - 2) 消化管出血

- 3) 産婦人科
 - *MTP (massive transfusion protocol)との関連
 4. 周術期の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値
 - 1) 術前の貧血
 - 2) 術中の貧血
 - Lundsgarrd-Hansen の図の取り扱い
 - 3) 術後の貧血
 - 4) 特殊な患者への対応
 - a. 妊婦
 - b. 心疾患患者：特に高齢の虚血性心疾患患者の非心臓手術
 - c. 小児：チアノーゼ性心疾患患者
 - d. 十分な造血能が期待できない患者：腎不全、化学療法、その他血液疾患
 - e. 人工心肺使用症例：高齢者、小児
 - 5) 推奨する輸血準備法
 - 6) 自己血貯血の適応と準備量
 - 7) 当容積性希釈式自己血の適応
 - 8) 術後回収血の適応
 - 9) 回収式自己血の適応と禁忌：産科出血は？
 - 10) 輸血により酸素運搬能は改善するか、予後は改善するか
 - 11) エリスロポエチン投与の適応：分娩に関しては？
 5. 1回の赤血球輸血量
 - 1) 輸血速度
 6. 赤血球輸血投与量と効果の評価
 - 1) 患者の予後は改善が期待できる輸血とは
 - 2) 酸素運搬能の評価：中心静脈酸素飽和度、混合静脈血酸素飽和度など
 - 3) 異型適合血輸血の輸血と輸血後の評価
 - a. 不規則抗体なし
 - b. 不規則抗体あり
 - c. RhD (－) 患者に対する (+) 血の輸血
 7. 赤血球輸血の不適切使用例
 - 1) 廃棄血を減少させるための対策
 8. 赤血球輸血製剤の投与方法
 - 1) カリウム除去フィルターの適応
 - 2) 乳児、小児における投与方法
 9. 赤血球輸血製剤投与後の副作用対策
 - 1) 感染症
 - 2) 輸血後鉄過剰症
 - 3) 高K血症
 - 4) TRALI
 - 5) GVHD
 - 6) 溶血性副作用
 - 7) 非溶血性副作用
 - 8) 不規則抗体
 - 9) 緊急時の輸血
 - 10) TACO
 - 11) 低体温
 - 12) 免疫抑制？
 - 輸血関連感染症
 - 創感染
 - 肺合併症
 - 13) 高カリウム血症以外の電解質異常：低カルシウム血症など
 - 14) 赤血球輸血の患者転帰に及ぼす影響
- 他：赤血球輸血の生理学に関するCQ（トリガー値を理解するための参考として）

- 例
- 1) ヘモグロビン濃度と生存率
 - 2) 赤血球輸血と酸素供給能の関係
 - 3) 貧血に対する生理的代償機構
 - 4) 末梢における酸素需要の指標
 - 5) その他

現在、輸血副作用 (side effect) ということばを使っているが、そのまま良いのか？欧米のテキストブックでは、complication、adverse effect (reaction)

2) アルブミン測定法の採用状況調査

①国内の状況

改良型BCP法によるアルブミンの測定値は免疫法による測定値との間に乖離が少ないことが知られており、より特異度の高いアルブミン測定法として、BCG法に代わって採用されるようになっている（一般社団法人日本肝臓学会、血清アルブミン測定法に関する通知、平成25年10月8日）ため、日本臨床衛生検査技師会精度管理調査資料より、BCG法、改良BCP法の採用率を調査した（別添図1）。

平成20年度調査では、BCG法の採用施設が67.1%、改良BCP法は25.5%であったが、その後改良BCP法が急速に普及し、平成24年度は49.2%の施設で用いられていた。

②国際的状況

米国臨床病理学会が行う外部精度管理資料を基にBCG法とBCP法（改良BCP法を含む）の採用状況を比べると、2012年時点ではほぼ1:1であった。また、アルブミン値3.0g/dL付近では、測定法により約0.2g/dLの差を認めた。

D. 考察

多くの方々の協力で、数多くのクリニカルクエスチョン候補が上げられた。今後、どの様なCQを取り上げて、科学的根拠に立脚したガイドラインのフレームを作っていくか検討することが必要である。

また、文献の精読やガイドラインの策定にあたっては血清アルブミン値の検査法による差を考慮する必要があることがわかった。

E. 結論

初年度の課題として、クリニカルクエスチョンの候補項目を洗い出すことができた。また、血清アルブミン値測定法の相違による検査値の違いをガイドラインに盛り込むための基礎検討として、測定法の国内、国際使用状況を知ることができた。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 紀野修一. 消化器外科セミナー 消化器外科医に必要な輸血の知識. 消化器外科201

2. 学会発表

- 1) 紀野修一. 医療施設における血液製剤の管理. 平成24年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第2回合同班会議. 平成25年2月9日、国立感染症研究所戸山庁舎（東京都）
- 2) 紀野修一、向野美智代、花田大輔. 患者中心の輸血医療（Patient Blood Management）における貯血式自己血輸血の役割. 第26回日本自己血輸血学会総会. 平成25年3月9日、KKR大坂ホテル（大阪市）
- 3) 紀野修一. 凝固障害に対する輸血治療－クリオプレシピエートの導入と効果－. NTT東日本札幌病院輸血講演会. 平成25年3月22日、NNT東日本札幌病院（札幌市）
- 4) 紀野修一. 輸血部門から発信する安全な輸血医療. 第8回栃木県輸血研究会. 平成25年3月26日（宇都宮市）
- 5) 花田大輔、紀野修一、山内紫織、河原好絵、友田豊、生田克哉. 術中採血を用いたROTEMと一般凝固検査の比較検討. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会. 平成25年5月16日、パシフィコ横浜（横浜市）
- 6) 渡辺愉美、河原好絵、花田大輔、山内紫織、齊藤久美子、友田豊、紀野修一、生田克哉. 術中大量出血時における迅速凝固検査の運用. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会. 平成25年5月16日、パシフィコ横浜（横浜市）
- 7) 紀野修一. これからの輸血細胞治療について－日本輸血・細胞治療学会の役割－. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会市民公開講座. 平成25年5月18日、パシフィコ横浜（横浜市）
- 8) 紀野修一. 安全な輸血に向けた血液センターと医療機関の連携. 平成25年度道北・道東北地区輸血講演会. 平成25年5月25日、旭川市大雪クリスタルホール（旭川）
- 9) 紀野修一. Patient Blood Management と自己血輸血. 第37回自己血輸血研究会.（仙台市）
- 10) 紀野修一. 輸血部医師の考えるPBM. 第25回北海道輸血シンポジウム. 平成25年7月27日、札幌医大臨床講堂（札幌市）
- 11) 紀野修一. 患者中心の輸血医療（PBM）の推進. 第50回日本自己血輸血学会教育セミナー. 平成25年9月14日、日本赤十字社北海道ブロック血液センター（札幌市）
- 12) 紀野修一. EBMに基づいた血液製剤の使用とPBM. 日立総合病院輸血療法委員会研修会. 平成25年10月4日、日立総合病院（日立市）
- 13) 紀野修一. 患者中心の輸血医療（PBM）について. 平成25年度富山県輸血懇話会学術講演会. 平成25年11月14日、パレブラン高志会館（富山市）
- 14) 紀野修一. 患者中心の輸血医療－輸血部門の取り組み－. 第5回熊本県合同輸血療法委員会. 平成25年11月16日、熊本大学医学部総合研究棟3F安全講習室（熊本市）
- 15) 紀野修一. 患者中心の輸血医療（PBM）. 佐賀県合同輸血療法委員会. 平成25年12月7日、アバンセホール（佐賀市）
- 16) 紀野修一. PBM～患者中心の輸血医療～.

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

分担研究報告書

アルブミン製剤の適正使用法の策定・文献的考察

研究分担者 牧野茂義 虎の門病院輸血部長

研究要旨

本邦におけるアルブミン製剤使用量は、1985年当時と比べると著明に減少し3分の1程度になった。しかし、アルブミン使用量は国際的には未だ多く、また国内における使用状況でも最大で4倍前後の都道府県格差が存在する。さらにアルブミン製剤の国内自給率は2007年までは順調に上昇していたが、DPC導入施設の増加に伴って、安価な非献血由来製剤に切り替えた施設があり、国内自給率は低下した。血液法の基本理念に献血による国内自給の推進と安定供給、および適正使用の徹底がある。アルブミン製剤使用時のインフォームド・コンセントには、使用目的やリスクを明確にし、さらに原料血漿の採血国の情報や献血・非献血の区別を説明することも重要である。十分な説明と理解なくして自己決定はできない。不必要なアルブミン製剤の使用量を減らして、国内自給率を高めるには、エビデンスレベルの高い適応疾患を明らかにして、患者へのICをしっかりと行うことが必要である。本研究ではアルブミン製剤の適正使用法を文献的に策定し、IC時に役立てる。

A. 研究目的

かつては、本邦のアルブミン製剤の使用量は、世界生産量の1/3にも達し、国際的にも非難され大きな問題となったが、血液製剤の適正使用ガイドラインの作成・その普及を図る等の取組によって、アルブミン製剤の使用量は大幅に減少し、国内自給率も、昭和58年以降着実に上昇し、平成19年度には、62.8%に達した。しかしながら、平成20年度以降、国内自給率は低下傾向となっている（平成23年度は58.5%）。この要因としては、国内産と海外産のアルブミン製剤の価格差等があげられているが、国際的に比較すると我が国のアルブミン製剤の使用量は未だに多く、国内における使用状況でも最大で4倍前後の都道府県格差があることから、今日でもなお適正使用の推進が必要な課題である。

このような状況の中でアルブミン製剤の有効性・安全性に関するエビデンスはCochrane studyやSAFE study等、様々な研究成果が出ているが、そのエビデンスが整理できておらず、アルブミン製剤の適正使用が医療従事者に十分に浸透していない。このような背景、また、患者に適切なインフォームド・コンセントを行う上では、アルブミンの効能効果について最新の知見を収集する必要がある。

B. 研究方法

国内外のエビデンスを収集し、医療関係者（外科、救急、肝臓内科等、アルブミン製剤を多く使用する診療科の医療従事者）の間で、その情報を共有し、アルブミンの適正使用に関するガイドラインを作成する。国内外の文

献的検索はガイドライン作成支援業者（IMIC）に依頼し、ホームページを立ち上げ、CQ毎に文献を整理しエビデンスレベルと推奨グレードを決定する。

（倫理面への配慮）

主に文献的検索を行うために患者データなどは取り扱わず、倫理面での配慮は必要ない。

C. 研究結果

主にMedline、医中誌、コクランを用いCQ（Clinical Question）を下記の13個に設定し、有効性と推奨されるかの検索を行った。

- 1) ショック時のアルブミン使用
 - (ア) 出血性ショック
 - (イ) 外傷性ショック
 - (ウ) 敗血症性ショック
- 2) 人工心肺を使用する心臓手術
- 3) 肝硬変に伴う難治性腹水または肝腎症候群、特発性細菌性腹膜炎
- 4) 難治性浮腫・肺水腫を伴うネフローゼ症候群
- 5) 循環動態が不安定な（糖尿病患者における）血液透析等の体外循環
- 6) 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
- 7) 重症熱傷
- 8) 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫
- 9) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎
- 10) 蛋白質源としての栄養補給
- 11) 脳虚血、頭部外傷

- 12) 末期患者
- 13) 単なる血清アルブミン濃度の維持
さらに次の7項目についても検討することとした。
- 14) 高張製剤と等張製剤の違いは何か
- 15) アルブミン投与にトリガー値はあるか
- 16) 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
- 17) 血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤に違い
はあるか
- 18) 測定法による血清アルブミン値への影響
はどう考えるか
- 19) アルブミン投与による上昇値はどのよう
に予想されるか
- 20) 投与効果の評価はどのように行うか

D. 考察

過去20年におけるアルブミンに関する国内外の論文を検索し、エビデンスレベルと推奨グレードを付けたガイドラインを作成するために、「血液製剤の使用指針」のアルブミン製剤の適正使用指針に記載されていない項目も含めてCQを立て、その回答を集計している。尚、最近の知見をふまえ当初のCQに追加を行っている。今後は、CQに対する回答の適正性を慎重に検討し、その後、アルブミン製剤を多く使用する診療科の医療従事者の間でのデータの摺合せ作業(AGREE)を進めていく予定である。

E. 結論

はじめの13項目に関しては、3000近い文献が抽出され、3名の研究協力者(安村敏、松本雅則、河野武彦)によりエビデンスレベルを検討している。さらに追加項目に関してもIMICに依頼し、検索を進めている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① 牧野茂義、田中朝志、紀野修一、北澤淳一、津野寛和、佐川公矯、高橋孝喜、半田誠：2012年日本における輸血管管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告. 日本輸血細胞治療学会誌. 59(6):832-841, 2013.
- ② 牧野茂義：輸血用血液製剤および血漿分画製剤使用時のインフォームドコンセントのあり方. 検査と技術 41(9): 785-789, 2013.

2. 学会発表

- ① 牧野茂義：本邦における簡易細胞凍結保存法の歩み. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会(共催セミナー) 2013. 5. 16.
- ② 牧野茂義：本邦における赤血球輸血の現状. 第61回日本輸血・細胞治療学会総会(シンポジウム) 2013. 5. 17.
- ③ 牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病

院薬剤師の役割—血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備について—第23回日本医療薬学会年会(ランチョンセミナー) 2013. 9. 21

3. 特別講演

- ④ 牧野茂義：血漿分画製剤投与時のインフォームド・コンセントにおける病院薬剤師の役割. 平成25年度和歌山県病院薬剤師会 2013. 7. 3.
- ⑤ 牧野茂義：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. 東四国医療セミナー2013. 7. 16.
- ⑥ 牧野茂義：本邦における輸血医療の現状と輸血時のインフォームド・コンセントについて. 獨協医科大学医療安全講習会 2013. 11. 7.
- ⑦ 牧野茂義：輸血療法. 第5回若手臨床血液学セミナー2013. 11. 9.
- ⑧ 牧野茂義：平成24年度血液製剤使用実態調査. 平成25年度第1回血液事業部会適正使用調査会 2013. 11. 11.
- ⑨ 牧野茂義：血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)の2013年改正が意味するもの. 平成25年度輸血療法委員長等会議 2014. 2. 4.
- ⑩ 牧野茂義：本邦の輸血医療の現状と国内自給について. 平成25年度大分県合同輸血療法委員会合同会議 2014. 2. 9.
- ⑪ 牧野茂義：血漿分画製剤の国内自給とインフォームド・コンセント—血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割—鹿児島大学病院薬剤師研修会 2014. 2. 19.
- ⑫ 牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割—血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備について—岡山県病院薬剤師会学術講演会 2014. 2. 21.
- ⑬ 牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割—血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備について—京都府病院薬剤師会学術講演会 2014. 3. 5.
- ⑭ 牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割—血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備について—広島県病院薬剤師会学術講演会 2014. 3. 17.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:特になし

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

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

研究分担者 岡崎 仁

東京大学医学部附属病院輸血部

研究要旨

H17年に制定された血液製剤の使用指針は小規模な改訂はされているものの、現在に至るまで大幅な改訂はされていない。輸血療法に関するエビデンスに基づいた輸血のガイドラインを策定するため、血液製剤の使用指針をガイドラインととらえ、国内外の新たな知見を反映させて、批判に耐えうるガイドラインの策定を行うことを目的としている。

輸血療法はほかに代替治療となるものがない場合に行われることが多く、ある程度の確率で副作用が発生し得ることを前提とした治療であり、輸血製剤が病態に応じて適正に使用されることが必要である。欧米などの先進国においてはPatient Blood Managementなる言葉がもてはやされ、患者中心のエビデンスに基づいた輸血医療を推進することが謳われている。欧州議会の指令により重篤な輸血副作用と輸血の合併症は毎年報告することが欧州連合加盟国には義務付けられており、その診断に関しても基準となる定義は必要とされる。患者を保護する立場からは副作用合併症をいかに未然に防ぎ、さらにもし起こった場合の対処をどうするかに関しても一定の指針があることが望ましい。そのためには臨床現場で使用しやすい、役に立つガイドラインが必須である。輸血の合併症は一般に血液製剤の瑕疵または血液製剤と患者の特異的な反応により起こるAdverse Reactionsと、輸血療法の瑕疵によるAdverse Eventsに分類されるが、患者に起こった症状をその場でどちらかに分類することは難しい。輸血製剤ごとに特有な副作用がないわけではないが、血液製剤の使用指針に製剤ごとに入れ込むのには若干無理があり、輸血療法の指針に入れ込んだ方が臨床で使用するのには便利である。輸血療法の実施に関する指針でも現在もそのような形式をとっている。そのため、今回は輸血副作用に関するCQの作成は保留し、個々の輸血製剤に特有の副作用を入れ込む必要性があった場合に検討することとした。

そのため、海外のガイドラインを参考に、より使いやすいガイドラインとはいかにあるべきかを副作用の診断と対処法の部分に関して検討した。

A. 研究目的

輸血副作用の対処法の策定についてエビデンスに基づいたガイドラインの策定を行うため、海外のガイドラインを参考に検討する。

入手できる海外、特に欧米などの先進国における輸血のガイドライン(英語バージョンのあるものを中心に)を検索した。輸血副作用の診断と対処について、①エビデンスに基づいていること、②必要十分な内容を有していること、③簡潔であり臨床家にとって有用であること、の3

B. 研究方法

点を特に重視して、日本のガイドラインのあるべき姿を模索するために参考となるものがあるかどうかを検索し、内容について検討した。検索のツールとしては国際輸血学会ISBT AcademyのGuideline library、カナダブリティッシュコロンビア州のTraQ Guidelines & Standardsなどを参考にして、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、アイルランド、オランダなどにおいてガイドラインが英語で書かれており、比較的容易に入手できるものの中から参考となるガイドラインを特に抽出した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

英語圏を中心に輸血に関連するガイドラインを検索した。ガイドラインのなかで副作用の項目がまとめて記載されており、方法で示した①-③の条件を満たしているかどうかを検討した。

● アメリカ

*AABB

Patient Blood Management: Best Practices and Clinical Practice Guidelines

ホームページより様々なガイドラインを購入できたり、メンバーサービスのページに入行けたりするが、会員用コンテンツが多くアクセスは費用がかかるため、対象外とする。

*ARC (American Red Cross)

A Compendium of Transfusion Practice Guidelines, First Edition 2010

<http://staging.redcrossblood.org/sites/staging/files/pdf/Practice-Guidelines.pdf>

内容は以下の通り

Table of Contents

Introduction

Red Blood Cells

General Information

Utilization Guidelines

Platelets

General Information

Utilization Guidelines

Frozen Plasma

General Information

Utilization Guidelines

Cryoprecipitated AHF

General Information

Utilization Guidelines

Blood Component Modifications

The Hospital Transfusion Committee

Appendices

References

Abbreviations

Extended Table of Contents

この中のAppendicesにSide Effects and Hazards of Blood Transfusionの項目有。これはCIRCULAR OF INFORMATION FOR THE USE OF HUMAN BLOOD AND BLOOD COMPONENTS (2009年12月)の4-7ページ目のコピーであり、元文献は

<http://www.palmettohealth.org/documents/LaboratoryServices/Lab%20Manual%20Information/Circular%20Info.pdf>

から入手可能。リファレンスもついているがやや古い。AABB, the American Red Cross, America's Blood Centers, and the Armed Services Blood Programが共同で作成している。

アメリカFDA(The Food and Drug Administration)はこのCircular of informationを製剤ラベルにかけないacceptable extension (添付文書のようなもの)と認識している。ガイドラインとしてはまとまっているが、グレードなどの推奨レベルがなく、文献もやや少ない。

● イギリス

*BCSH (BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY)のガイドライン

Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions

Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Forceは2012年に作成されている。

http://www.bcshguidelines.com/documents/ATR_final_version.pdf

内容は以下の通り

Table of Contents

1. Background and methods

2. Purpose and objectives

3. Summary of key recommendations

4. Introduction

5. Recognition and immediate management of acute transfusion reactions
 6. Symptoms and signs
 7. Management
 8. Investigations
 9. Management of patients with repeated reactions
 10. Acute transfusion reactions in children and neonates
 11. Reporting acute transfusion reactions
 12. Topics for audit
 13. Acknowledgements
- Figure 1: Flow diagram
- Appendix 1: Clinical features of acute transfusion reactions
- Appendix 2: laboratory investigations
- Appendix 3: ISBT/IHN classification of acute transfusion reactions
- Appendix 4: Comparison of TRALI and TACO
- References

3章Summary of recommendationには副作用の認知、対処、検査、患者の処置、報告などについて、推奨の度合いとエビデンスレベルが表になって記載されている。

詳細は4章から11章までに詳細に記述されており、使いやすい。Figure 1には副作用が起きた時のフローチャート（図1）があり、臨床家にとってもわかりやすい内容となっている。

● カナダ

*Canadian Blood Services

Clinical Guide to Transfusion 2013

カナダの輸血ガイドライン。副作用に関係項目は2011年5月に改訂されている。

http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/articles/CGTTchapter%2010_MAY2011_FINAL.pdf

イラストなども含まれており、とても読みやすい。輸血細胞治療学会で副作用対応ガイドのカナダ版という感じである。エビデンスレベルや推奨レベルといった学術的要素はあまりなく、実用性を重んじているガイドと考えられる。輸血にかかわる医療従事者全般に向けてのガイド

である。
レイアウトなど参考にすべき点はある。

*Héma-Québec

Circular of Information for the Use of Labeled Blood Products 2014

http://www.hema-quebec.qc.ca/userfiles/file/media/anglais/publications/HEMA_QUEBEC_ANGLAIS_web.pdf

毎年更新されているようであるが、カナダケベック州の輸血ハンドブック。内容は以下の通り。A6章に副作用の一般的な記載があり、B-Kまでのそれぞれの製剤の使用法の項に副作用の項目があり、それぞれA6章の詳しいところを参照するようになっている。

現在の日本の輸血製剤の使用指針と似ている。推奨度やエビデンスについての記述はない。

TABLE OF CONTENTS

NOTICE TO USERS

I—GENERAL INFORMATION

A.1 Donor eligibility

A.2 Preventive measures

A.3 Testing of donor blood

A.4 Labelling of LBPs

A.5 General instructions concerning transfusion of LBPs

A.6 Side effects and hazards of LBP transfusions

A.6.1 Infectious diseases

A.6.2 Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD)

A.6.3 Immunological reactions

A.6.4 Physiological and metabolic complications

A.6.5 DEHP

A.6.6 Latex

A.7 Reporting serious adverse reactions

A.8 Traceback and lookback for HIV, HBV, HCV, HTLV, WNV and Trypanosoma cruzi

A.8.1 Traceback

A.8.2 Lookback

A.9 Reporting other transfusion-related infections

II—LEUKOREduced ALLOGENIC PRODUCTS

B RED BLOOD CELLS
C RED BLOOD CELLS, DEGLYCEROLIZED.
D RED BLOOD CELLS, WASHED
E RED BLOOD CELLS PEDIATRIC PACKS (NON DIVIDED)
F PLATELETS
G GRANULOCYTES
H FROZEN PLASMA
I FRESH FROZEN PLASMA, APHERESIS
J CRYOPRECIPITATE
K CRYOPRECIPITATE SUPERNATANT
III—AUTOLOGOUS LABILE BLOOD PRODUCTS

● オーストラリア・ニュージーランド
<http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>

現在Patient Blood Managementと呼ばれるガイドラインのModule 1 - 6のうち
Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion

Module 2 Perioperative

Module 3 Medical

Module 4 Critical Care

までが完成し、

Module 5 Obstetrics

Module 6 Paediatrics/Neonates

は未完成。

それぞれのModuleにTransfusion risks in the context of patient blood management というAppendixが付属しているが、特に副作用の対処方法などについて書いてあることはない。簡単な記述にとどまっている。ガイドラインを作成する上でcomprehensiveな参照すべきガイドラインとともに、まとまったQuick Reference Guideが作成され、推奨されていることとその度合いが一目でわかる。それに関連するModuleのページが記載されている。さらに素晴らしいことにガイドライン作成の過程がわかるようなTechnical Reportがふぞくしており、どのようなClinical Questionsをつくり、いかにレビューを行ったかが分かるようになっている。膨大なデータの集積からEvidence Basedのガイドラインを作成している。

それぞれのModuleのテーマにかかわる関連学会の協力体制もあり、かなり時間と費用をかけて作ったガイドラインである。副作用関係の部分

に関してあまり記述はないが、このような手法は大いに参考になる。またiPad用のアプリも用意されている。

● アイルランド

アイルランドのNational Blood Users Groupが2004年に作成したGuidelines for the Administration of Blood and Blood Componentsという冊子がWEB上で入手できる。

http://www.giveblood.ie/Clinical_Services/Haemovigilance/Publications/Guidelines_for_the_Administration_of_Blood_and_Blood_Components.pdf

副作用の対応などはコンパクトにまとめられており、Appendixとして、副作用の診断フローチャート(図2)とそれぞれの副作用の詳細が表にまとまっていてとても使いやすい。

副作用の項目は第14章にまとめられ、詳細はAppendixを参照するようになっている。エビデンスレベルと推奨度は書かれておらず、作成年もやや古いので、フローチャートなどはイギリスのBCSHのものと同様参考にはなる。

内容は以下のとおりである。

Members of the National Blood Users Group
Abbreviations

Position statement

Introduction

1. Patient information
2. Prescription
3. Positive patient identification
 - 3.1 In-patients
 - 3.2 Day patients/Out patients
 - 3.3 Patients unable to identify themselves
4. Pre-transfusion sampling
5. The request for blood
 - 5.1 The request form
 - 5.2 The sample tube
 - 5.3 Inadequately/incorrectly labelled samples
 - 5.4 Emergency requests
 - 5.5 Major emergency plan
 - 5.6 Telephone requests
6. Pre-transfusion testing
 - 6.1 Patients with special requirements
7. Issuing of blood
8. Storage of blood components

9.	Collection of blood or components from the hospital transfusion laboratory
10.	Pre-transfusion identification
10.1	Inspection of unit prior to administration
11.	Administration of blood components
11.1	Optimal timing of transfusion
11.2	Infusion rates
12.	Blood administration sets/equipment
12.1	Administration sets
12.2	Blood warmers
12.3	Handling and disposal of blood packs
13.	Monitoring
13.1	In-patients
13.2	Unconscious patients
13.3	Day patients
<u>14.</u>	<u>Adverse events</u>
<u>14.1</u>	<u>Acute transfusion reactions</u>
<u>14.2</u>	<u>Management and reporting of adverse events/errors</u>
<u>14.3</u>	<u>Near miss incidents</u>
15.	Documentation and traceability
15.1	General points
15.2	Traceability of blood components
16.	Developments in information technology
Guidelines for the Administration of Blood and Blood Components	
17.	The Transfusion Committee
18.	Education and training programme
19.	Hospital-based haemovigilance
20.	The National Haemovigilance Office
Acknowledgement	
Appendix 1 Blood Transfusion Information for Patients	
Appendix 2 Post Transfusion Information leaflet for Day Patients	
<u>Appendix 3 Management of an Acute Transfusion Reaction</u>	
Appendix 4 Complications of Transfusion	
References	

● オランダ

非英語圏ではあるが英語のガイドラインが入手できる。Sanquin Blood Supplyが作成している。
<http://www.diliguide.nl/document/7584>
 副作用関連の項は第7章に以下のような内容で

記載されている。エビデンスレベルとともに推奨すべき事柄が記載され、充実した内容になっているが、使い勝手はあまりよくない。

Blood Transfusion Guideline 2011

CHAPTER 7: TRANSFUSION REACTIONS AND RELATED CONDITIONS

7.1.	Set up
7.1.1	General introduction
7.1.2	Differential diagnosis for (suspected) acute transfusion reactions
7.2	Non-infectious complications of transfusions
7.2.1	Acute haemolytic transfusion reaction
7.2.2	Postponed (or delayed) haemolytic transfusion reaction
7.2.3	Anaphylactic transfusion reaction
7.2.4	Non-systemic allergic transfusion reactions
7.2.5	(Febrile) non-haemolytic transfusion reaction ((F)NHTR) and mild non-haemolytic febrile reaction
7.2.6	Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)
7.2.7	Volume overload / Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO)
7.2.8	Post-transfusion purpura (PTP)
7.2.9	Transfusion-associated ‘graft-versus-host’ disease (TA-GVHD)
7.2.10	Secondary haemochromatosis (haemosiderosis)
7.2.11	Antibodies against blood cell antigens
7.2.12	Immunological effects of blood transfusion
7.3	Infectious complications of blood transfusions
7.3.1	Infection due to bacterial contamination of blood components
7.3.2	Post-transfusion viral infection
7.3.3	Post-transfusion malaria infection
7.3.4	Post-transfusion variant Creutzfeldt Jakob Disease (vCJD) infection

D. 考察

簡単ではあるが、おもに英語圏を中心に今後日本で必要となるガイドラインの参考となるようなガイドラインの検討を行った。イギリスのBCSHのガイドラインの形式を踏襲し、作成方法についてはオーストラリア・ニュージーランドのPBMを参考にして、BCSHもしくはアイルランドのもののようにわかりやすいフローチャートや表を含めたものとした。できればハンドブックのような簡易なものとして、ネットでアクセスでき、できればタブレット用のアプリもあるとよいと思われる。現在のような冊子のような形ではいずれ時代遅れになるのは間違いなく、学会のホームページからのアクセスよりスマートフォンやタブレットからのアクセスを容易にすべくアプリの開発を今後考えていく必要があるだろう。

E. 結論

良いガイドラインは困ったときにすぐ参照できる簡便なものであるべきで、そのお手本となるガイドラインは海外においても既に存在する。日本における輸血のエビデンスはかなり少ないが、欧米のガイドラインを参考にし、Evidence Basedのガイドラインを早急に整備し、輸血がより安全に適正に行われるように環境を整備する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kanai R, Iijima T, Hashimoto S, Nakazawa H, Ohnishi H, Yorozu T, Ohkawa R, Nojiri T, Shimizu M, Okazaki H: Impact of immunoreactive substances contained in apheresis platelet concentrate on postoperative respiratory function in surgical patients receiving platelet transfusion: a prospective cohort study. **Transfus Med** 2013 Jul 10 Epub ahead of print

2. Abe T, Shimada E, Takanashi M, Takamura T,

Motoji K, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K: Antibody against immunoglobulin E contained in blood components as causative factor for anaphylactic transfusion reactions. **Transfusion** 2014 Mar 3 Epub ahead of print

3. 岡崎 仁: 献血副作用および輸血副作用の現状と対策 **公衆衛生** 77:624-629, 2013

4. 岡崎 仁: 免疫的輸血副作用の克服に向けて—重篤輸血副作用対策の現状 **医学のあゆみ** 247:267-271, 2013

5. 岡崎 仁: 輸血関連急性肺障害—最近の進歩 **呼吸** 33:215-221, 2014

2. 学会発表

1. 梶本昌子, 相馬静穂, 茂木聡幸, 水戸瀬利行, 後藤直子, 百瀬俊也, 日野 学, 岡崎 仁, 松崎浩史, 内山孝堯, 石川忠夫, 伊藤 孝, 田所憲治: 日赤で評価した輸血関連循環過負荷 (TACO) 症例について **第 61 回日本輸血・細胞治療学会** 横浜 2013年5月16-18日

2. 岡崎 仁: 呼吸困難を呈する輸血副作用の鑑別診断 **第 62 回日本輸血・細胞治療学会 東海支部例会 特別講演** 浜松 2014年2月15日

3. 橋本志歩, 中島文明, 岡崎 仁, 佐竹正博, 田所憲治, 村井悠紗, 宮崎 孔, 石井博之, 梶本昌子, 五十嵐滋, 日野 学: 輸血関連急性肺障害 (TRALI) の予防を目的とした HLA 抗体スクリーニング検査 **第 37 回日本血液事業学会** 札幌 2013年10月21-23日

H. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

Figure 1 Flow Diagram for recognition, initial management and subsequent management and investigations.

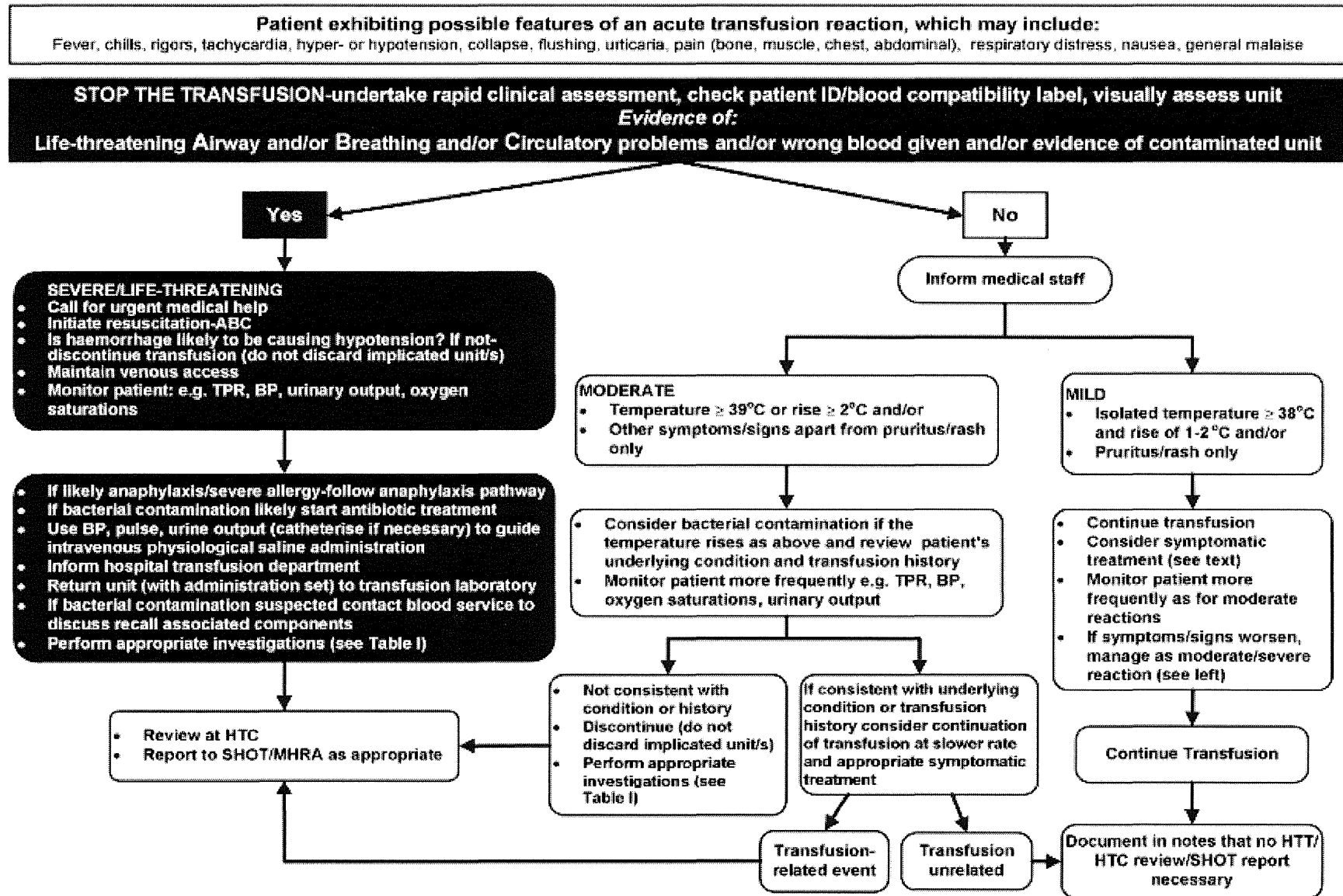
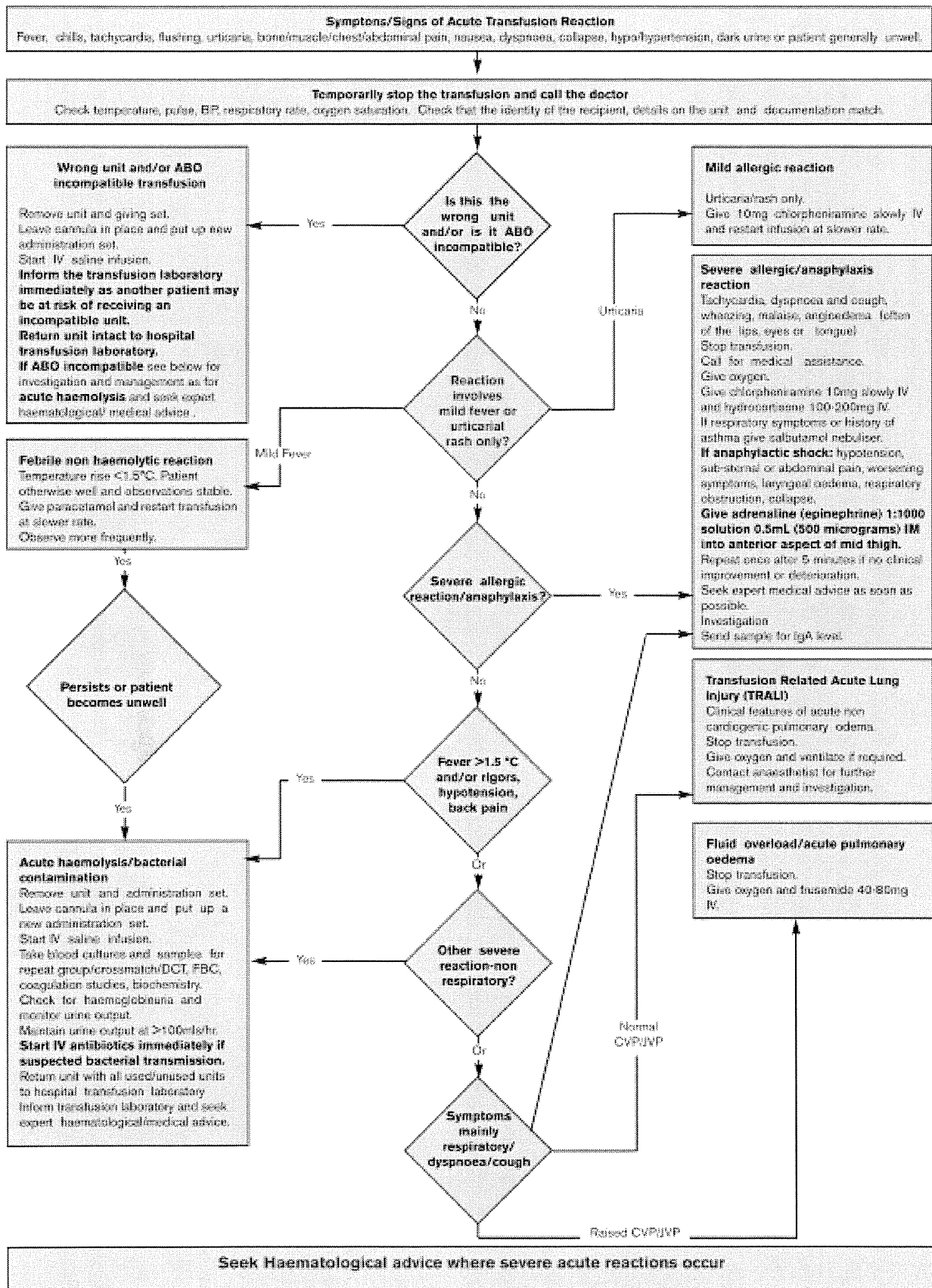


図2. アイルランド Guidelines for the Administration of Blood and Blood Components より引用

APPENDIX 3. MANAGEMENT OF AN ACUTE TRANSFUSION REACTION



IV. 班會議

**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 第 1 回班会議プログラム

日時：平成 26 年 2 月 23 日(日) 10:00～

場所：野村コンファレンスプラザ日本橋 6 階 中ホール 2(b)
(東京都港区芝浦3-3-6)

出席者

研究代表者	松下 正 松本雅則 宮田茂樹	名古屋大学医学部附属病院 奈良県立医科大学 国立循環器病研究センター
研究分担者	羽藤高明 紀野修一 牧野茂義 岡崎仁 高見昭良 長井一浩	愛媛大学医学部附属病院 旭川医科大学 虎の門病院 東京大学医学部附属病院 金沢大学附属病院 長崎大学病院
研究協力者	河野武弘 北澤淳一 津野寛和 安村敏	大阪医科大学附属病院 黒石市国民健康保険黒石病院 東京大学医学部附属病院 富山大学附属病院
その他	逸見 麻理子ほか 1 名	一般財団法人国際医学情報センター

プログラム

09:50～10:00	受付	
10:00～10:20	25 年度の研究成果とまとめ 26 年度の研究計画	松下 正
10:20～12:00 (一人 10 分)	25 年度の研究進捗状況と 26 年度の展望(CQ の策定状況) 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から) ② 新鮮凍結血漿の使用指針における CQ(タスクフォースから) ③ 血小板の使用指針における CQ(タスクフォースから) 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 ⑤ アルブミン製剤の使用指針における CQ(タスクフォースから)	紀野修一 松本雅則 松下 正 高見昭良 宮田茂樹 安村 敏 牧野茂義
(12:00～13:00)	討論 昼食 (お弁当を用意しております)	全員
13:00～14:00 (60分, 1人 10分)	26 年度の研究計画 システムティック・レビュー・エビデンスの検索・抽出について	松下 正、IMIC
14:00～15:00	全体討論 その他	全員

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, Shima M, Hanabusa H, Mugiishima H, Amano K, Takedani H, Tamashima S, <u>Matsushita T</u> , Tawa A, Tanaka I, Higasa S, Kosaka Y, Fujii T, Sakai M, Migitani 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	19	853-860	2013
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	59	571-578	2013

Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, <u>Matsumoto M</u> , Fujimura Y	ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment.	Transfusion	53	3192-3202	2013
Fukushima H, Niishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, <u>Sugimoto M</u> , <u>Matsumoto M</u> , Fujimura Y, Okuchi K.	Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis.	Shock	39	409-414	2013
羽藤高明	止血異常に対する輸血療法の基本- 適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方-	Medical Practice	31(1)	110-114	2014
<u>牧野茂義</u> 、田中朝志、 <u>紀野修一</u> 、北澤淳一、津野寛和、佐川公矯、高橋孝喜、半田誠	2012年日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告	日本輸血細胞治療学会誌	59(6)	832-841	2013