

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（クリニカルクエスション：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 赤血球製剤 新鮮凍結血漿 血小板 危機的出血/大量輸血 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

剤の使用量はは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（クリニカルクエスション：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べきであったのではなく、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

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

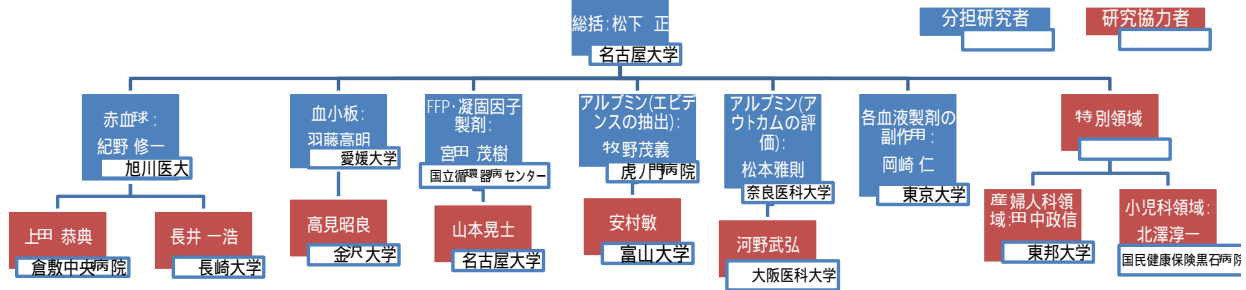
しい評価に基づいた最終的な「指針」の大規模改訂につなげることを目標とする。

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

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、システムティック・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。

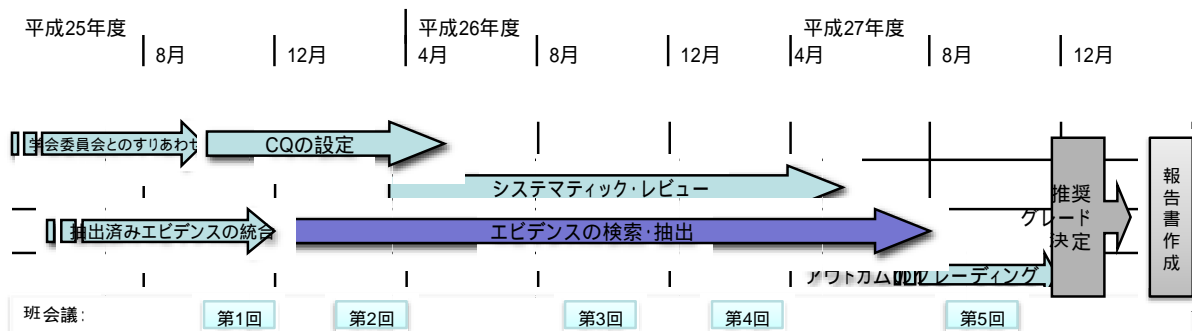
これまでの研究経過と個別作業:

赤血球輸血: 週定期的輸血は、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

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
CO1	出血性ショック
CO2	外傷性ショック
CO3	敗血症性ショック
CO100	その他(Chapter1でヒットしたが、CO1~3に含まれない文献)
Chapter2	人工心臓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	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	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	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
CO1	自己免疫性神経疾患および血漿交換療法
CO100	その他(CO1を広げて検索した文献)
Chapter7	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	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	循環動態の著明な減少を伴う急性腎炎などのアルブミン使用の有効性、入院期間、予後
Chapter10	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	脳虚血(頭部外傷)へのアルブミン使用の有効性、予後
Chapter12	末期患者へアルブミン投与を行った場合の予後
Chapter13	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。

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ム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。

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、今後システムティックレビューに進むこととなった。

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ムティックレビューに向かうこととなった。

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。

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. 人工心臓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ドランス」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 VIIIa 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 Medicine 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