

201427016A

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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松 下 正

平成 27(2015)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 | 1 1 |
| | 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 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 日本赤十字社 北海道ブロック血液センター 副所長 | |
| | 安村 敏 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部 副部長 | |
| | 岡崎 仁 東京大学医学部附属病院 輸血部 教授 | |
| IV. | 班会議 | 3 1 |
| V. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | 3 3 |
| VI. | 研究成果の刊行物・別刷 | 3 5 |

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 | 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 | 日本赤十字社北海道ブロック血液センター | 副所長 |
| | 安村 敏 | 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部 | 副部長 |
| | 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 | 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 | 愛知医科大学 血液内科 | 教授 |
| | 山本 晃士 | 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 | 講師 |
| | 河野 武弘 | 大阪医科大学附属病院 輸血室 | 准教授 |
| | 北澤 淳一 | 国民健康保険黒石病院 小児科 | 副院長 |
| | 久保 隆彦 | 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター | 産科医長 |

Ⅱ. 総括研究報告

平成26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

(医薬品等規制調和・評価研究事業)

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25年度において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、「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つの柱について行ったあと日本輸血・細胞治療学会の各専門家からなる「指針改定検討委員会」において各柱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。26年度は27年度に行う推奨の決定のためのシステムティック・レビューを開始し、論文の一次選択、二次選択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作業を遂行した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

松本雅則 奈良県立医科大学 輸血部 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 日本赤十字社北海道ブロック血液
センター 副所長
安村 敏 富山大学附属病院
輸血・細胞治療部 診療教授
岡崎 仁 東京大学医学部附属病院
輸血部 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)を見ることがより、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

I. 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。この委員会を中心に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した。

これまでの指針改定委員会による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建てを行った。**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エビデンスの収集を行った。**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した。**アルブミン:** 13個のChapterからなるCQをもとに先行する班会議において安村分担者より一足先にガイドライン案が完成し、パブシクコメントを日本輸血・細胞治療学会が募集をおこない現在取りまとめ中である。

これまでの作業経過

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」を評価するためのエビデンス検索(2年目)をおこなった。二次選択と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

C. 研究結果

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(クリニカルクエスト: 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。

III. 上記を受け、平成25年度第1回班会議(平成26年2月23日)にて行ったCQの検討結果を受け、平成26年度の第1回班会議(平成26年8月24日)ではCQの再整理と検索キーワードの提案をおこなった。

① 赤血球製剤の使用指針におけるCQより効率的なシステムティックレビューとするため以下のように改変することとした

CQ1. 赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか。

含まれるべきキーワード

- 1) 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などにおける貧血
- 2) 固形ガン化学療法などにおける貧血
- 3) 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などにおける貧血
- 4) 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性貧血などにおける貧血
- 5) 自己免疫性溶血性貧血などにおける貧血
- 6) 外傷性貧血
- 7) 消化管出血における貧血
- 8) 術前の貧血

- 9) 術中の貧血
- 10) 術後の貧血
- 11) 術中大量出血における貧血
- 12) 特殊な状況の患者の貧血
 - a. 妊婦
 - b. 心疾患患者：特に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
 - d. 腎不全
 - e. 人工心肺使用症例

CQ2. 自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか。

含まれるべきキーワード

- 1) 整形外科（人工膝関節置換術、人工股関節置換術、脊柱側彎症手術など）
- 2) 婦人科（子宮筋腫、子宮癌の手術など）
- 3) 産科（前置胎盤など）
- 4) 心臓血管外科（開心術など）
- 5) 脳外科（脳腫瘍など）
- 6) その他

② 血小板の使用指針におけるCQ

より効率的なシステムティックレビューとするため以下のように改変することとした。なお、CQ2については我が国の現状を考慮し、ターゲットを基本とすることになるが、システムティックレビューの対象として残すこととした。

CQ1. 血小板輸血実施時の出血症状評価にWHOグレードを用いてよいか。

CQ2. 血小板輸血における目標血小板数は、ターゲット値（＝下回らないよう対応する）かトリガー値（下回ったら対応する）か。

CQ3. がん・造血器悪性腫瘍の化学療法における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ4. 自家造血細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ5. 同種造血細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ3-5に含まれるべきキーワード

- 1) 目標（ターゲット）血小板数はどのくらいか
- 2) トリガー血小板数はどのくらいか
- 3) ターゲット血小板数を目安に予防的血小板輸血を行うべきか、あるいは出血症状に応じた治療的血小板輸血を行うべきか。

CQ6. 造血不全において出血グレード1以下の場合、血小板輸血はどのように行うべきか

含まれるべきキーワード

- 1) 目標血小板数は0.5万か1万か、予防的血小板輸血は不要か

CQ7. 活動性出血を認める場合の血小板輸血はどのように行うべきか

含まれるべきキーワード

- 1) 目標血小板数は5万か7万か10万か。

CQ8. 血小板減少を呈する患者の処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか

含まれるべきキーワード

- 1) 目標血小板数に応じた予防的血小板輸血を行うべきか。
- 2) 局所止血が容易な場合（骨髄穿刺や抜歯など）

- 3) 大血管穿刺（CVカテーテル設置など）

(ア) 目標血小板数は3万か5万か

- 4) 侵襲的処置（腰椎穿刺・硬膜外麻酔・経気管支生検・肝生検など）

(ア) 目標血小板数は5万か7万か10万か。

- 5) 重要臓器や用手圧迫止血困難ではない外科手術

(ア) 目標血小板数は5万か7万か10万か。

- 6) 重要臓器または用手圧迫止血困難な外科手術（脳、眼など）

(ア) 目標血小板数は5万か7万か10万か。

(イ) 術中出血に応じた術中血小板輸血を行うべきか。

- 7) 人工心肺使用手術など術後に血小板減少が予想される場合

(ア) 術後の目標血小板数は3万か5万か。

- 8) 術中・術後に止血困難な出血を認める場合

(ア) 目標血小板数は5万か7万か10万か。

- 9) 外科手術、侵襲的処置直前の血小板輸血終了15分後血小板数が目標血小板数に達していることを確認すべきか。

- 10) 大量輸血を行う場合、赤血球輸血単位数と同数の血小板輸血を行うべきか。

CQ9. 特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか。

CQ10. 血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ11. ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ12. DICにおける血小板輸血はどのように行うべきか

含まれるべきキーワード

病態（凝固亢進、線溶亢進）により目標血小板数は異なるか。

血小板機能異常症（主に抗血小板薬などによる薬剤性）における血小板輸血はどのように行うべきか

③ 新鮮凍結血漿の使用指針におけるCQ

より効率的なシステムティックレビューとするため以下のように改変することとした

CQ1. 大量輸血の必要な手術・外傷患者への有用性・至適用量はどれくらいか？

含まれるべきキーワード

- 1) 赤血球と一定量のFFPの同時投与は患者の予後を改善するか？

- 2) FFP輸注のトリガーとしてのPT、APTT、フィブリノゲン濃度はどれくらいか？

CQ2. 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・至適用量はどれくらいか？

含まれるべきキーワード

- 1) (手術時の) FFPの予防的輸注は有用か(慢性肝疾患: 肝硬変・慢性肝炎等を含む)？
- 2) FFP輸注の必要性をあらかじめ決定する前にPT、APTT、フィブリノゲン濃度は有用か？

CQ3. 非手術患者(例:急性膵炎、肝障害、ICUにおける重症患者。TTP、DICは含まない)におけるFFP輸注は有用か？

含まれるべきキーワード

- 1) FFP輸注の必要性をあらかじめ決定する前にPT、APTT、フィブリノゲン濃度は有用か？

CQ4. 抗血栓療法に関連した生命に危険を及ぼす出血に対してFFP輸注は有用か

④ 危機的出血/大量輸血におけるCQ

1. 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剤の有効性はどれくらいか？

1) クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮剤輸注開始トリガー値はどれくらいか？

- ① 心臓血管外科に関連したもの
- ② 外傷に関連したもの
- ③ 産科に関連したもの

2) その他

- ① 心臓血管外科に関連したもの
- ② 外傷に関連したもの
- ③ 産科に関連したもの

2. 大量出血症例に対するmassive transfusion protocol (MTP)においてRC:C:FFP:PCの最適投与比はどれくらいか？

- 1) 心臓血管外科に関連したもの
- 2) 外傷に関連したもの
- 3) 産科に関連したもの

3. 輸血療法における抗線溶療法の有効性はどれくらいか？

- 1) 心臓血管外科に関連したもの
- 2) 外傷に関連したもの
- 3) 産科に関連したもの

⑤ 小児輸血におけるCQ

1. 赤血球輸血トリガー
2. 血小板輸血トリガー
3. サイトメガロ陰性血の適応

⑥ アルブミン製剤の使用指針における検索状況

先行する班会議(アルブミングループ)における論文検索において、いくつかのkey paperが検索されなかった原因について討、漏れの原因として①「出版年」「本来含まれるべきキーワードがMedlineに収載されていない」②「治療的フェレーシス」などではアルブミンというキーワードが含まれていないものがあるなどの原因が

考えられた。検索式は100%確実なものではなく、「ハンドサーチ文献」の追加はやむを得ないが、ガイドライン作成においてはエビデンスを公平な視点で収集する必要があり、一定の基準を設けて「ハンドサーチ文献」をレビュー対象に追加することとした。

⑦ システマティックレビューについて

3製剤のシステマティックレビューに必要な検索式について検討しテストサーチの結果は下記のごとくとなった

| | 赤血球 | 血小板 | FFP |
|----------|------|------|------|
| Medline | 3723 | 3475 | 1265 |
| Cochrane | 1942 | 1278 | 426 |
| 医中誌 | 2758 | 1056 | 633 |

となった。

III. 上記を受け、二次選択(後記)内容と対応させたCQを確定した

IV. 論文の一次選択

1. 検索ツールとして、費用負担の大きいMedlineからPubMedを用いることとした。またCochrane databaseを用いてエビデンスとして収集されているソースの検索を行った。和文文献ソースとして医中誌Webを選択した。

スクリーニングの担当者割り付け

方針としてタイトル、アブストラクトからCQに合っていないものを除外する。抄録で判断できないものは原則として残す。こととした。

一次スクリーニング結果(表)

V. 追加研究の経過

血液製剤の使用指針(以下指針)においては大量出血に対する輸血療法の記述は限定的なものにとどまっており、記載箇所も分散している。一方、諸外国では統合的なMassive Transfusion Protocol (MTP)が策定、利用されつつあり、一刻を争う非常事態に対し迅速に対応可能なMTPの整備が必要となると考えられる。本班研究においては、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ているが、「指針」に大量出血症例における治療プロトコール(MTP策定)を新しい項目として新たに4,000,000円の研究費が追加され27年1月に追加研究を開始した。27年度からはエビデンスの統合作業、エビデンス総体の評価作業を本班会議で作業しつつ、MTPの策定を27年度研究として発足した「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドライン作成に関する研究」班(宮田茂樹班長)に引き継ぐこととした。

平成27年度第1回班会議にてCQの検討結果を受け、平成26年度の第1回班会議(平成26年8月24日)ではCQの再整理と検

索キーワードの提案をおこなった。

V. 文献管理の方法

文献管理については電子的に収集した文献をクラウドで共有することを予定している(5/13現在完成済み)。各担当者に割り振り、フルテキストを読み、二次スクリーニングを行うこととなった。二次選択基準は以下とした。

1. 既存の診療ガイドライン
2. システマティックレビュー論文
3. RCT
4. 観察研究についてはある程度の症例数を扱ったもの

続いて二次スクリーニング後の一覧表を作成し、各担当者がPICOを記入したものを作成することとした。

| | | | P: Patients, Population | I: Interventions | C: Controls, Comparisons, Comparators | O: Outcome |
|----|----|--------|-------------------------|------------------|---------------------------------------|------------|
| CQ | | | | | | |
| | 文献 | 研究デザイン | P | I | C | O |

なお、キーワード検索の結果、なんらかの理由でピックアップされなかったが、重要と思われる論文については別途「ハンドサーチ」として取扱うこととした。

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。結果的に各製剤についてエビデンスを収集し、エビデンスに基づく所見を優先して「指針」の改訂を行い、エビデンスに基づかない記載とどのように共存させるかが今後の課題となると思われた。

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。次年度の作業に向けての環境は整い、班員・協力者一致団結して臨むこととした

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., Mimuro J., Takahashi H., et al Postmarketing Surveillance of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin (Thrombomodulin alfa) in Pediatric Patients With Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014; 20: 46

5-472.

2. Shirahata A., Mimuro J., Takahashi H., et al Recombinant soluble human thrombomodulin (thrombomodulin alfa) in the treatment of neonatal disseminated intravascular coagulation. *Eur J Pediatr.* 2014; 173: 303-311.

3. Matsushita T., Watanabe J., Honda G., et al Thrombomodulin alfa treatment in patients with acute promyelocytic leukemia and disseminated intravascular coagulation: a retrospective analysis of an open-label, multicenter, post-marketing surveillance study cohort. *Thromb Res.* 2014; 133: 772-781.

4. Lentz S.R., Ehrenforth S., Karim F.A., et al Recombinant factor VIIa analog in the management of hemophilia with inhibitors: results from a multicenter, randomized, controlled trial of vatreptacog alfa. *J Thromb Haemost.* 2014; 12: 1244-1253.

5. Kikuchi R., Nakamura K., MacLauchlan S., et al An antiangiogenic isoform of VEGF-A contributes to impaired vascularization in peripheral artery disease. *Nat Med.* 2014; 20: 1464-1471.

6. Inokawa Y., Sugimoto H., Kanada M., et al Hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with hemophilia. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014; 21: 824-828.

7. Collins P.W., Young G., Knobe K., et al Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood.* 2014; 124: 3880-3886.

8. Asakura H., Takahashi H., Tsuji H., et al Post-marketing surveillance of thrombomodulin alfa, a novel treatment of disseminated intravascular coagulation - safety and efficacy in 1,032 patients with hematologic malignancy. *Thromb Res.* 2014; 133: 364-370.

1. 松下 正., 新谷 憲., 野上 恵., et al 後天性血友病診療の現状と今後の展望. *Frontiers in Haemophilia.* 2015; 2: 4-11.

2. 鈴木 隆., 嶋 緑., 内海 英., et al 治療歴のある血友病A患者におけるBドメイン切断型遺伝子組換え第VIII因子製剤の安全性と有効性 全集団と日本人被験者集団のデータ比較. *日本血栓止血学会誌.* 2014; 25: 75-81.

3. 松下 正. 【止血異常とDICの实地診療 病態の理解による正しい診断と最新の治療の実際】 セミナー 遭遇することの多い止血異常の实地診療の実際 von Willebrand病(VWD) 診療のすすめかた. *Medical Practice.* 2014; 31: 73-80.

4. 松下 正. 【徹底ガイド DICのすべて 2014-15】(IV章)病態生理と病理消費性凝固障害. 救急・集中治療. 2014; 26: 674-683.
5. 松下 正. 【フォンウィルブランド病～分子基盤から臨床まで～】分子基盤フォンウィルブランド因子の構造と機能. 血液フロンティア. 2014; 24: 1161-1166.
6. 朝倉 英., 高橋 芳., 内山 俊., et al. 日本血栓止血学会DIC診断基準暫定案. 日本血栓止血学会誌. 2014; 25: 629-646.

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

| 領域 | 担当委員 (敬称略) | PubMed | | | | | | | 医中誌 | | | | | | | Cochrane | | | | | | |
|---------------|---------------|--------|-----------|------------|-------------|---------------|-------|-------|------|-----------|------------|-------------|---------------|-------|-------|----------|-----------|------------|-------------|---------------|-------|-------|
| | | 締切日 | 採択 入手可 | 採択 入手不可 | 他領域で 入手可 | 他領域との 重複採択 | 除外 | 受領日 | 締切日 | 採択 入手可 | 採択 入手不可 | 他領域で 入手可 | 他領域との 重複採択 | 除外 | 受領日 | 締切日 | 採択 入手可 | 採択 入手不可 | 他領域で 入手可 | 他領域との 重複採択 | 除外 | 受領日 |
| 赤血球 | 米村 | 1月30日 | 342 | 305 | 6 | 40 | 2,361 | 1月26日 | 2月8日 | 12 | 100 | 3 | 7 | 2,213 | 2月5日 | 2月8日 | 216 | 0 | - | 7 | 2,676 | 1月28日 |
| 血小板 | 高見 | 1月30日 | 0 | 721 | 35 | 75 | 2,725 | 1月26日 | 2月8日 | 0 | 29 | 1 | 0 | 1,415 | 2月7日 | 2月8日 | 27 | 30 | 1 | 4 | 2,756 | 2月9日 |
| FFP | 松下 | 1月30日 | 331 | 68 | 1 | 64 | 1,320 | 2月12日 | 2月8日 | 11 | 28 | 0 | 0 | 617 | 2月10日 | 2月8日 | 30 | 29 | 0 | 2 | 234 | 2月12日 |
| 大量輸血 危機的出血 | 宮田 | 1月30日 | 170 | 172 | 12 | 54 | 1,914 | 2月10日 | 2月8日 | 7 | 10 | 0 | 5 | 461 | 2月10日 | 2月8日 | 10 | 41 | 5 | 3 | 399 | 2月10日 |
| 小児 | 小原 | 1月30日 | 165 | 93 | 4 | 45 | 1,434 | 1月24日 | 2月8日 | 13 | 0 | - | 4 | 1,157 | 2月5日 | 2月8日 | 14 | 9 | 4 | 4 | 524 | 2月5日 |

Ⅲ. 分担研究報告

平成 26 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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)
分担研究報告書

科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドラインの作成

研究分担者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 教授

研究要旨

日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会は、10個のタスクフォースからなり、「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」もその一つである。このタスクフォースと本研究班が協力して、「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」素案を作成した。そのガイドラインに対するパブリックコメントを募集し、現在改訂中である。ガイドラインの中心は17個のclinical question(CQ)であるが、日本国内からの科学的根拠のエビデンスレベルは低く、海外からのエビデンスを用いることが多かった。また、海外の文献においてもエビデンスを見つけることができず、弱い推奨度にならざるを得ないCQも存在した。今後、随時このガイドラインを改訂する予定であるが、日本からのエビデンスを発信し、それに基づいたガイドライン作成が可能となることが望まれる。

A. 研究目的

血液製剤の使用指針は平成17年9月に改訂され、その後約10年が経過しているため、アルブミン製剤の使用ガイドラインを科学的根拠に基づいて作成する。

B. 研究方法

血液製剤の使用指針を科学的根拠に基づいて改訂する作業は、現在本研究班と日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会が協力して行っている。アルブミン製剤の使用ガイドラインの改訂作業は、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（委員長安村敏先生）が中心となって進められているが、他の製剤より先行している。これは、2012年3月から「アルブミン製剤の適正使用に関するガイドライン作成のための文献検索事業」（主任研究者 牧野茂義先生）として開始されており、他の製剤より1年以上開始時期が早かったためであり、すでにガイドライン案を作成し、パブリックコメントの募集も終了した。

このガイドラインとして、以下の17個のclinical question(CQ)を設定し、それについての文献的検討を行った。

- ① 出血性ショック
- ② 重症敗血症
- ③ 肝硬変に伴う腹水
- ④ 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群
- ⑤ 循環動態が不安定な対外循環
- ⑥ 凝固因子の補充を必要としない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 血漿循環量の著明な減少

- ⑩ 脳虚血（頭部外傷）
- ⑪ 人工心肺を使用する心臓手術
- ⑫ 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症
- ⑬ 妊娠高血圧症候群
- ⑭ 炎症性腸疾患
- ⑮ 蛋白質源としての栄養補給
- ⑯ 末期患者
- ⑰ 他の血漿増量剤が適応とならない病態

これらの CQ について 1972～2014 年について MEDLINE, Cochrane、医中誌で検索した結果の合計 3059 件の文献の中から 310 文献を 1 次選択した。一部、重要文献はハンドサーチ文献として追加した。エビデンスレベルおよび推奨度は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に従った。

(倫理面への配慮)
該当せず

C. 研究結果

本研究でのエビデンスレベルの評価は、国外と国内に分けて記載する予定である。しかし、国内からの報告にはエビデンスがないものがほとんどであり、あっても D レベル（効果の推定値がほとんど確信できない）であり、A レベル（効果の推定値に強く確信がある）のものは全く無かった。海外のものは何らかのエビデンスは示されているが、A, B の強いエビデンスは約半数にとどまった。

推奨の強さで、アルブミンの使用を 1: 強く推奨するのは、肝硬変と凝固因子の補充を必要としない血漿交換療法などである。また、使用しない

ことを強く推奨するのは頭部外傷患者などである。

ただ、科学的根拠に基づく推奨が十分にできない場合も多い。例えば、9「血漿循環量の著明な減少を伴う急性膵炎などに対するアルブミン使用は有効か？」に関しては、「ショックなどを来した場合には等張アルブミン製剤を投与する(2D)」としたが、ほとんど文献的には検討されていない。しかし、経験的に使用されていると考えられるので、このように記載した。

D. 考察

本年度、上記の17個のCQについて文献的な検討を行い、それぞれの推奨度を決定した。現在パブリックコメントをもとに改訂中であるが、日本輸血・細胞治療学会から本ガイドラインが早期に発表されることを期待している。

このガイドラインでは、科学的根拠に基づいた推奨を目指しているが、文献的な検討がなされていない、もしくは弱いCQが多数存在する。しかし、臨床的には長く適応として使用されて来たものもあるため、記載が困難な場合もあった。また、日本人におけるエビデンスが全く無い場合もあり、人種差がある可能性もあるため、独自のエビデンスを得る努力が今後必要であると考えられた。

さらに、これらのCQとは別に、測定法による血清アルブミン値への影響など実際臨床に役立つ内容も記載予定であり、広く使用されるガイドラインとなることを期待している。

E. 結論

日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会と共同で、「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」案を作成した。パブリックコメントに基づいてこのガイドラインを改訂し、日本輸血・細胞治療学会から早期に公表されることが期待される。さらに、血液製剤の使用指針「アルブミン製剤の適正使用」に関しても、このガイドラインを基にして科学的根拠に従った指針として改訂されることが望まれる。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ogawa Y, Matsumoto M, Sadakata H, Isonishi A, Kato S, Nojima Y, Fujimura Y. A unique case involving a female patient with

Upshaw-Schulman syndrome: low titers of antibodies against ADAMTS13 prior to pregnancy disappeared after successful deliver. **Transfus Med and Hemotherapy** 42:59-63, 2015

2. Isonishi A, Bennett CL, Plaimauer B, Scheiflinger F, Matsumoto M, Fujimura Y. Poor-responder to plasma exchange therapy in acquired TTP is associated with ADAMTS13 inhibitor boosting: Visualization of an ADAMTS13-inhibitor complex, and its proteolytic clearance from plasma. **Transfusion**, in press, 2015
3. 松本雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病. **日本内科学会雑誌** 103:1613-1621, 2014

2. 学会発表

1. 石西綾美、松本雅則、藤村吉博. 後天性 TTP の血漿交換療法の影響による ADAMTS13 自己抗体の動態解析. 第 62 回日本輸血細胞治療学会総会. 奈良県文化会館. 2014 年 5 月 16 日
2. 松本雅則、松下正. 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 26 年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第一回合同班会議. 国立感染症研究所 戸山庁舎. 2014 年 6 月 28 日
3. 松本雅則. エビデンスに基づいた輸血ガイドラインの改定. 第 6 回熊本県合同輸血治療委員会. 熊本大学医学部総合研究棟. 2014 年 11 月 8 日
4. 下村志帆、前田美和、長谷川真弓、辻内智美、門池真弓、馬場由美、上野華恵、隈志穂里、西田幸世、早川正樹、松本雅則. 奈良医大病院における緊急輸血の現状と問題点. 第 58 回日本輸血・細胞治療学会 近畿支部総会. 和歌山県立医科大学. 2014 年 11 月 15 日
5. 松本雅則. 血栓性微小血管障害症 (TMA) の診断と治療 -TTP と aHUS を中心に-. 第 20 回多摩臨床血液・輸血治療法研究会. 立川グランドホテル. 2014 年 11 月 20 日
6. 松本雅則. 輸血ガイドラインと輸血療法. イムコア輸血検査セミナー、TKP 品川カンファレンスセンター. 2015 年 2 月 14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

平成 26 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
(医薬品等規制調和・評価研究事業)
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)

研究協力者 前田琢磨 (国立循環器病研究センター 輸血管理室)

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。しかしながら、本邦の「血液製剤の使用指針」には、大量出血時の対応について詳細な記載は少なく、最新のエビデンスを吟味し、それらを反映させた海外の最新のガイドラインなどとの整合性が取れなくなりつつある。

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、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）の絞り込みをおこない 4 つの CQ を設定した。ただし、それぞれの CQ では、心臓血管外科手術、外傷、産科、その他の領域に分けて検討することとした。必ずエビデンスとして引用されるべきと考えられる key paper が可能な限り含まれるようキーワードの設定が行われ、Pubmed, Cochrane, 医中誌のそれぞれのデータベースを用いて、CQ に関連すると思われる文献について網羅的に検索が行われ、Pubmed では 2257 文献、Cochrane データベースから 458 文献、医中誌からは 478 文献が抽出された。抽出された文献のタイトル、抄録を吟味し、CQ に関連すると思われる文献を選択した。この一次スクリーニングの結果、Pubmed では 367 文献（16.3%）、Cochrane データベースから 59 文献（12.9%）、医中誌からは 17 文献（3.6%）を抽出した。現在、その full paper の入手に努めている。今後、二次スクリーニングとして、入手した文献のエビデンスを系統的に検討（システマティック・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。

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。

大量出血症例では、初期から組織損傷による組織因子/凝固第 VII 因子複合体形成を契機とする消費性凝固障害や thrombin-thrombomodulin 反応による線溶亢進が起こる。循環動態改善のため、本邦の現状では、赤血球輸血や晶質液、膠質液の大量投与が優先され希釈性凝固障害が起こる。出血性ショックやそれに伴う低体温、アシドーシスが、止血凝固障害を増悪させ、悪循環に陥り患者予後を損なう。止血凝固障害の実態を的確に把握し、状況に応じた最適な血液製剤の迅速投与が患者予後改善、適切な血液製剤使用につながる。

これら最新知見を考慮し、海外では、大量出血症例に大量輸血プロトコルを運用し早期から先制的な新鮮凍結血漿、血小板製剤の投与や、フィブリノゲン製剤、プロトロンビン複合体製剤など、様々な血液製剤の有効性が示されるとともに、ベッドサイドモニタリング等で凝固止血異常を迅速に把握し、結果に基づくアルゴリズムで、

各血液製剤の投与を決定する方法の有効性を示す報告も増加している。

しかしながら、本邦の「血液製剤の使用指針」には、大量出血時の対応について詳細な記載は少なく、上記最新のエビデンスにもほとんど言及されていない。よって、本邦の「血液製剤の使用指針」に基づく大量出血症例への対応は、最新のエビデンスを吟味し、反映させた海外の最新のガイドラインなどとの整合性が取れなくなりつつある。

本研究の目的は、大量出血症例に遭遇しやすい領域である、心臓血管外科、外傷、産科領域を中心に、海外を含めた文献収集等で大量出血に対する輸血療法の最新のエビデンスを把握し、それを根拠とし、さらに、本邦の現状にも配慮した、科学的根拠に基づく輸血ガイドラインを策定することにある。

B. 研究方法

1) 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

昨年度の研究において、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 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 CQ を抽出、設定した。最終的に、日本輸血・細胞治療学会の「大量輸血プロトコル検討タスクフォース」

委員会との協議のもとに、ガイドライン策定の対象となる CQ の絞り込みを行った。

2) 選択した CQ に関連した論文の収集

1)の研究において最終的に選択した CQ に関連する文献の一次スクリーニングを行うために、文献抽出のためのキーワードを選択するとともに、その適格性について検討した。ハンドサーチで、CQ に関連して検索の結果含まれるべき論文を key paper として選択した。これら key paper が可能な限り含まれるようキーワードの設定が行われ、Pubmed, Cochrane, 医中誌のそれぞれのデータベースを用いて、論文の網羅的検索が行われた。

3) CQ に関連した文献の一次スクリーニング

上記網羅的検索でリスト化された文献から、case report, 総説, 少数例の case series などについては、基本的に除外し、設定した CQ に関連したエビデンスが記述してあると思われる文献を、そのタイトル、抄録から一次選択として、網羅的に選択した。それら論文を査読し、科学的エビデンスを抽出するために、その full paper の収集を行っている。

C. 研究結果

1) 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

最終的に以下の 4 項目を、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の臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）として設定した。

1. 大量出血症例に対してクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤は有効か、また、輸注開始トリガー値はどれくらいか？

2. 大量出血症例に対する massive transfusion protocol (MTP)は有効か？また、赤血球製剤 (RCC):新鮮凍結血漿 (FFP):濃厚血小板製剤(PC)の最適投与比はどれくらいか。
3. 大量出血症例において PCC (Prothrombin Complex Concentrate)、や recombinant VIIa などは有効か。
4. 大量出血症例における抗線溶療法の有効性は？

ただし、それぞれの CQ では、心臓血管外科手術、外傷、産科、その他の領域に分けて検討することとした。

2) 選択した CQ に関連した論文の収集

CQ に関連した論文の網羅的収集のため、key paper が可能な限り含まれるようキーワードの設定が行われ、Pubmed, Cochrane, 医中誌のそれぞれのデータベースを用いて、論文の検索が行われ、Pubmed では 2257 文献、Cochrane データベースから 458 文献、医中誌からは 478 文献が抽出された。

3) CQ に関連した文献の一次スクリーニング

上記作業で抽出された文献について、設定した CQ に関連したエビデンスが記述してあると思われる文献を、そのタイトル、抄録を吟味し、網羅的に選択した。その結果、Pubmed では 367 文献 (16.3%)、Cochrane データベースから 59 文献 (12.9%)、医中誌からは 17 文献 (3.6%) を選択した。ただ、この選択の過程で、含まれるべき key paper 21 編のうち、10 編が文献検索から漏れていることが判明したため、ある程度重要な総説を一次選択で残すこととした。重要な総説の引用文献を探索することで、一次スクリーニングで漏れ落ちている文献

がないかどうかを確認する必要があると考えられた。また、網羅的なハンドサーチの必要性についても検討する必要があると思われた。

現在、今後実施する二次スクリーニングに向けて、一次選択した文献の full paper を収集中である。

D. 考察

最終的に 4 つに絞り込んだ CQ の設定に至った根拠を以下に簡単に考察する。

1. 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終了した。しかしながら、現時点で、フィブリノゲン製剤の投与基準、トリガー値等については、いまだ一定の見解が示されていない。
2. 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、それらの報告も相次いでいる。MTP については、現在の「血液製剤の使用指針」には、まったく言及されていないが、MTP に関する検討は、大量出血症例の予後を改善させる可能性がある。
3. 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

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。

4. 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（トラスネキサム酸）の有効性についてのエビデンスが確立されつつある。同種血輸血量を減少させる効果も期待できる。

大量出血による止血凝固障害は、心臓血管外科、外傷、産科など、領域によってその特徴や背景が異なるため、各 CQ については、それぞれの領域に分けて検討する必要があると考えられる。

これら CQ に関連する文献について、一次スクリーニングを終了し、Pubmed では 367 文献（16.3%）、Cochrane データベースから 59 文献（12.9%）、医中誌からは 17 文献（3.6%）を選択した。現在、二次スクリーニングに向けて、一次選択した文献の full paper を収集中である。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、一次スクリーニングで選択した文献をシステムティック・レビューし、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。

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られられる臨床的課題（CQ）の絞り込みを行

い、4つのCQを設定した。key paperが可能な限り含まれるようキーワードの設定が行われ、Pubmed, Cochrane, 医中誌のそれぞれのデータベースを用いて、文献の網羅的収集が行われた。収集した文献の一次スクリーニングとして、そのタイトル、抄録を吟味した結果、Pubmedでは367文献(16.3%)、Cochraneデータベースから59文献(12.9%)、医中誌からは17文献(3.6%)を抽出した。今後、一次スクリーニングで選択した文献をシステマティック・レビューし、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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 前田琢磨. 止血戦略におけるフィブリノゲン製剤の役割. *Thrombosis Medicine* 2014; 4: 341-346.

学会発表

- 1) Maeda T, Miyata S, Okita Y, Usui A, Shimizu H, Sasaki H, Kimitoshi N, Katori N, Ohnishi Y, Matsushita T, Kano H, Takahashi K, Ueda Y. Impact of fibrinogen (cryoprecipitate or fibrinogen concentrate) transfusion on postoperative thromboembolism or infection in patients undergoing thoracic aortic surgery. HAA 2014 Annual Scientific Meeting, 2014,

Perth, Australia

- 2) Miyata S, Sasaki H, Ueda Y, Takamoto S, Usui A, Nishiwaki K, Takamatsu J, Yamamoto K, Takahashi K, Ohnishi Y, Kamei M, Maeda T, Kada A, Ogino H. Liberal versus restrictive transfusion strategy of platelet concentrate and cryoprecipitate in thoracic aortic surgery: A multicenter randomized trial. HAA 2014 Annual Scientific Meeting, 2014, Perth, Australia
- 3) 宮田茂樹. 急性凝固障害に適応となる血液製剤とその問題点. 第62回日本輸血・細胞治療学会総会. 2014, 奈良
- 4) 宮田茂樹. 大量出血による周術期急性凝固障害に対する血液製剤の適応と問題点—今後の動向を踏まえて—. 日本臨床麻酔学会第43回大会. 2014, 東京.
- 5) 宮田茂樹. 人工心肺使用手術における止血管理での臨床検査の活用を考える. 第21回日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム. 2014, 松山
- 6) 宮田茂樹. 心臓血管外科手術大量出血症例における止血障害に適応となる血液製剤とその問題点. 日本心臓血管外麻酔学会 第19回学術大会. 2014, 大阪
- 7) 前田琢磨, 川村知織, 金海仁在, 瀬口周, 児玉真由美, 河合健, 宮田茂樹. 急性期ヘパリン起因性血小板減少症患者への血小板輸血は是か非か. 第62回日本輸血・細胞治療学会総会. 2014, 奈良

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし