

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マティック・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

### 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(クリニカルクエスチョン:CQ)を設定

「临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。

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

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

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

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製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製剤輸注開始トリガー値はどれくらいか？

心臓血管外科に関連したもの

外傷に関連したもの

産科に関連したもの

2) その他

心臓血管外科に関連したもの

外傷に関連したもの

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

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

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「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」「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。

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, Populations	I: Interventions	C: Controls, Comparisons, Comparators	O: Outcomes
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の実地診療 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実地診療の実際 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

表 一次選択結果

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	218	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	80	1	4	2,756	2月9日
FFP	松下	1月30日	337	68	1	64	1,320	2月12日	2月8日	11	26	0	6	617	2月10日	2月8日	38	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	481	2月10日	2月8日	18	41	5	3	398	2月10日
小児	小原	1月30日	105	93	4	45	1,434	1月24日	2月8日	13	0	-	4	1,137	2月5日	2月8日	14	9	4	4	524	2月5日

