

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られとされる臨床的課題（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ペータ、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る。

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。

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（トランエキサム酸）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 . 急性期へ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