

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にとらえ、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。今回のガイドラインは各血液製剤の使用指針の改定であり、そのガイドラインが臨床現場に應用されることが今後予想される。現在様々な疾患の診断治療に関するガイドラインが存在するが、今後新たに作成される輸血療法に関するガイドラインと、個々のガイドラインで触れられている輸血療法の整合性がとれていることは、臨床でガイドラインを指標にして治療を行う際に臨床現場に混乱を招かせないためにも重要と考えられる。

そのため、今年度はMindsで収録されたガイドラインを中心に、輸血に関係しそうなガイドラインの中から輸血療法に関して記述がある部分について検索し、輸血細胞治療学会及び本研究班で作成するガイドラインと整合性を比較できるようにした。

A．研究目的

輸血療法に関する記述がある個々の治療のガイドラインに関して輸血療法に関してどのように言及しているかを調査し、本研究班で作成するガイドラインとの対比が容易になるようにした。

B．研究方法

Mindsに登録された診療治療ガイドライン及びそれ以外のガイドラインの中から輸血療法について記述がある部分について検索し、そのもとなるエビデンスについてもできる限り検索

した。ただし、特定の学会の会員限定で閲覧できるガイドラインについては割愛した。

(倫理面への配慮)

特になし

C．研究結果

赤血球輸血に関して。

CQ1 赤血球トリガー値

再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などにおける貧血：

「日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版」「日本造血細胞移植学会 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血(成人) 2010年版」においては記載なし。ただし、2011年厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

特発性造血障害に関する調査研究班「**特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド平成22年度改定版**」では、再生不良性貧血の支持療法としての輸血について以下の記載がある。ただし不応性貧血（骨髓異形成症候群）に対しては記述なし。

1) 支持療法

輸血

貧血や血小板減少の程度が強い場合、あるいはそれに伴う中等度以上の臨床症状を認める場合には輸血を考慮する。ただし、輸血は未知の感染症や、血小板輸血に対する不応性を招く危険性があるうえ、同種造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを高めるので必要最小限にとどめるべきである。

a. 赤血球輸血

貧血に対する赤血球輸血の施行はヘモグロビン値を7 g/dL以上に保つことが一つの目安になる。ただし、貧血症状の発現には個体差があり、7 g/dL未満であっても輸血を必要としない場合もある。輸血の適応はヘモグロビン値だけではなく、患者の自覚症状や頻脈、心肥大、浮腫などの他覚所見、および社会生活の活動状況によって決める必要がある。

基本的に現在の「血液製剤の使用指針」に準拠している

b. 血小板輸血

致命的な出血を避けるためには血小板数を1万/ μ L以上に保つことが望ましい。しかし、予防的な血小板輸血は抗HLA抗体の産生を促し、血小板輸血に対する不応性を誘発する。このため、血小板数が5千/ μ L以上あって、出血症状が皮下出血程度の軽微な場合には血小板輸血の適応とならない。ただ、血小板数が1万/ μ L未満の場合、通常の血球計測器では血小板数の変動を正確に評価できないことが多い。赤血球造血能は血小板産生能と相関するので、網赤血球数は、血小板数が1万/ μ L未満の場合にその変動を評価する上で参考になる【 10】。血小板数が5千/ μ L前後ないしそれ以下に低下し、出血傾向が著しい場合には重篤な出血を来す可能性があるため、出血傾向をみながら予防的な血小板輸血を行う。なお、発熱や感染症を合併している場合は出血傾向が増悪することが多いので、血小板数を2万/ μ L以上に保つように計画的に血小板輸血を行う。血小板の破壊が亢進する病態であるITPや播種性血管内凝固症候群(DIC)とは異なり、再生不良性貧血では通常血小板輸血を行うことにより血小板数は上昇する。輸血後の血小板上昇が予想よりも少ないときには血小板輸血終了後1時間目の血小板数を調べる必要がある。血小板数が上昇していない場合は抗HLA抗体の有無をチェックし、陽性であった場合にはHLA適合ドナーからの血小板輸血を手配する。

固形がん化学療法における貧血：

「NCCN 腫瘍学実践ガイドラインTM 癌および化

学療法による貧血 2010年第2版」がNPO法人 日本乳がん情報ネットワークにより日本語訳されている。日本での固形がん化学療法における貧血に対する輸血療法はまとまっていない。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究

「自己免疫性溶血性貧血の診療の参照ガイド」

「温式抗体によるAIHAの治療」の項

c. 輸血

AIHA では血清中の遊離抗体や赤血球抗原の被覆のため血液型判定や交差適合試験が干渉されやすい。そのため、適合血の選択が難しくなり、不適合輸血の危険が高まるとされる。患者血清中に同種抗体（不規則抗体）が存在することもあり、輸血を機に溶血の悪化を招く可能性もある。そのような理由で、AIHA 症例では輸血は決して安易には行わず、できる限り避けるべきとするのが一般論である75)。抗体の血液型特異性が既知なら、それによって供血者血液を選別することもできる。しかし多くの場合、抗体は汎反応性で型特異性が明らかでないため供血者赤血球とも反応し自己赤血球と同様に破壊される可能性が高い。また、抗体が反応する血液型抗原を欠く供血者血球はしばしば患者赤血球にない別の血液型抗原を持ち、したがって同種抗体の出現をもたらす可能性もある。しかし実際には、温式AIHA で反復輸血を受けた多数例について同種抗体の出現率や輸血直後の溶血増悪の有無を検討すると、ほかの理由で頻回輸血を行った場合と比較して、それらの頻度は決して高くなかったとの観察から、温式AIHA で適合血が得難い場合でも、過剰におそれるにはあたらないとの考えもある76)【 10】。また、同種輸血により自己抗体の出現が促されるとの指摘もあるが27)、薬物治療が効果を発揮するまでの救命的な輸血は機を失することなく行う必要がある。生命維持に必要なヘモグロビン濃度の維持を目標に行う。重症AIHA における輸血の開始基準を一律に定めるのは困難で、意識の混迷などは貧血の悪化を示唆する重要な臨床所見であるため、その際には直ちに輸血が必要である。しかし、若い健常者で溶血の進行が緩徐であればヘモグロビン濃度を4g/dL以上に、50歳以上では6g/dL以上に保つように輸血をするとの見解もある77)。安全な輸血のため、輸血用血液の選択についてあらかじめ輸血部門と緊密な連絡を取ることが勧められる。

消化管出血における貧血に対する輸血

Mindsから検索できるガイドラインの中で、消化管出血における輸血に関連する事項に触れられているものは極めて限られている。

非癌疾患では

「消化性潰瘍診療ガイドライン2009年版」が日本消化器病学会から出されているが現在改訂中。2009年版では1. 出血性胃潰瘍・出血性十二指腸潰瘍

(2) 非内視鏡的治療

の中にCQとして以下のものがある。

CQ1-07 どのような場合に輸血を行うべきか？

癌疾患では「胃癌治療ガイドライン第4版」、「大腸癌治療ガイドライン医師用 2010年版」には輸血に関する記載は認められず、「科学的根拠に基づく肝癌診療ガイドライン 2013年版」には周術期の輸血についての記載が認められる。

CQ25 周術期の血液製剤の積極的な投与は推奨されるか？

推奨

同種赤血球輸血はできるだけ避ける。(グレードB)

凍結血漿は必ずしも必要としない。(グレードB)

となっているが、トリガー値に関する記載はない。

妊婦の貧血に関するトリガー値に関してははっきりとした基準値を記載しているガイドラインはない。

「非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン(2008年改訂版)」では、虚血性心疾患患者の心臓手術の項があるが、輸血に関する記載はない。総論で、麻酔科が重症と判断する基準に「Hb<6.0」と記載があるだけである。(p15表8中)

チアノーゼ性小児心疾患における貧血に関しては小児外科学会のホームページが会員限定のため割愛。

腎不全患者の貧血に関しては

2008年版 日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」日本透析医学会雑誌 41 巻 10 号 2008

第6章 慢性腎臓病患者への輸血に記述がある。

ESAの使用や鉄剤の使用により慢性腎臓病患者への輸血の頻度は低下している。しかし、限られた条件下において赤血球輸血は依然として必要

とされている。

一般に、慢性的な貧血ではHb値が7g/dLあれば貧血による臨床症状は現れないことが多い。しかし、貧血による臨床症状の現れ方は、合併症の有無、日常生活や社会的活動状況などによって患者ごとに異なる。従って、輸血による貧血の治療は、患者の状態を注意深く観察し、個々の患者ごとに目標のHb値を決め、必要最小限の輸血量に留めて実施することが大切である。

人工心肺使用症例の貧血に関しては、はっきりとした記載がない。

CQ2 自己血貯血の適応と準備量

これに関してはおそらく日本以外ではエビデンスを出せない。しかし、自己血輸血学会の実施指針は「輸血療法の実施に関する指針」に準拠しているため、今後の研究が必要である。

血小板輸血に関して

CQ1 WHOグレードの使用の可否、CQ2目標値とトリガー値の問題は、輸血のガイドライン固有の問題であるので、割愛する。

がん・造血器悪性腫瘍の化学療法における血小板投与について。

「日本血液学会 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013年版」では、

「初発APLの寛解導入療法におけるDIC対策として何が勧められるか」というCQに対して、推奨グレード2として

寛解導入療法中の出血予防には、血小板輸血により血小板数30,000~50,000/ μ L以上、凍結血漿によりフィブリノゲン150mg/dL以上に保つ補充療法が薦められる。

との記載があるが、他の病態において血小板輸血に書かれた箇所はない。

固形がんに対する血小板輸血に関しては日本のガイドラインは存在しないが、がん全般の血小板輸血に関するASCOのガイドラインの改訂版が2014に発表されている。

Platelet Transfusion for Patients With Cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 19:1519-1538.

特発性血小板減少性紫斑病に関しては、

「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012年版」が厚生労働省難治性疾患克服研

究事業 血液凝固異常症に関する調査研究で発行されている。

血小板数1 万/m/ 以下で粘膜出血を伴う場合や、主要臓器内への出血(脳,肺,消化管,泌尿器系,腹腔内など重篤な出血症状)や血小板数5 万/m/ 以下の手術時には、一時的にでも血小板数を増加させることが必要である。具体的な出血症状として、脳内出血,下血,吐血,血尿,多量の性器出血,止血困難な鼻出血,口腔内出血,外傷部位の止血困難な出血などが挙げられる。ちなみに外国では、手術時の血小板数は可能であれば10 万/m/ 以上が望ましいとされている。通常の大手術では8 万/m/ 以上,小手術では5 万/m/ 以上,脳外科手術では10 万/m/ 以上が経験に基づき推奨されている(表3)。

表3 成人ITP の各種外科的処置時に推奨される血小板数

外科的処置推奨血小板数

予防歯科的処置

(歯石除去など深部クリーニング) 2~3 万/ /

簡単な抜歯 3 万/ /

複雑な抜歯 5 万/ /

局所歯科麻酔 3 万/ /

小手術 5 万/ /

大手術 8 万/ /

主要脳神経手術 10 万/ /

脾摘 5 万/ /

分娩(経膈分娩) 5 万/ /

(帝王切開) 8 万/ /

(Provan D. et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia Blood 2010; 115: 168-186)

との記載がある。

血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に関しては、血小板輸血は基本的には禁忌であるのでITPの場合のような基準を書いたガイドはほとんど見当たらない。

ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)についても原則禁忌であり、ガイドラインも見当たらない。

播種性血管内凝固症候群(DIC)に関しては、日本血栓止血学会学術標準化委員会DIC 部会から「科学的根拠に基づいた感染症に伴うDIC 治療のエキスパートコンセンサス」が2009年に発刊されており、その中で、

5. 補充療法

DIC では原則として基礎疾患の治療と抗凝固療法が最優先かつ必須の治療法であり、その

基礎疾患の治療と抗凝固療法なくしてPC

(platelet concentrate; 濃厚血小板)ならびに FFP

(fresh frozen plasma; 新鮮凍結血漿)補充療法の有用性は証明されていない)。また出血や凝固

異常を伴う急性DIC において、PC やFFP 補充療法が施行されるべきであり、慢性DIC においてPC やFFP 補充療法は漫然と行われるべきではない。敗血症などの線溶抑制型(凝固優位型)のDIC は臓器症状が強く、出血症状を呈する事は少ないため、FFP やPC 投与を必要とする場合は比較的少ない。一方、急性前骨髄球性白血病(AML M3/APL)や腹部大動脈瘤(AAA)などの線溶亢進型のDIC は血小板や凝固因子低下のために出血症状を来す事が多々認められ、PC やFFP 投与をしばしば必要とする。

5.2 濃厚血小板(PC)

推奨度; 著明な出血あるいは観血的処置時(コンセンサス), HIT やTTP の合併時(D: その推奨の有効性を否定する, または, 有害作用を示す中等度の根拠がある), 原則として血小板数が5 万/ μ l 以下の症例に限られる。とされている。

血小板機能異常症に対する血小板輸血に関しては、血小板輸血は必要とされているが、具体的な記載のあるガイドラインは見当たらない。

血漿製剤の輸血に関して

血漿製剤の輸血に関するCQは疾患特異的でないため、他のガイドラインでの血漿製剤の使用に関する記載は限定的である。

「急性肺炎診療ガイドライン2010」には血漿交換の有用性に関する記載がある。

肝障害に対する血漿製剤の有用性は治療法として記載があるが、ガイドラインとしてははっきりしない。

大量出血関連ではすでに日本輸血・細胞治療学会より「危機的出血への対応ガイドライン」「産科危機的出血への対応ガイドライン」が刊行されている。

血漿交換に関するガイドラインはGuidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice—Evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the

American Society for Apheresis. J Clin Apher
2010; 25: 83-177 に詳細な記述がある。

D . 考察

今回、種々のガイドラインの輸血に関する記載をあらためて見直してみると、まとまった記載がなかったり、血液製剤の使用指針に準拠していたり、疾患治療の一部として書かれており、輸血の立場から書かれていないものが多いため、実際に輸血をするにあたって、輸血の立場からエビデンスに基づいた輸血の実際に言及するガイドラインの必要性は高いと考えられる。

E . 結論

今回のガイドライン作成に当たり、種々のガイドラインに現在記載されている内容と齟齬が生じた場合には、ガイドライン作成にかかわる学会や研究班との調整が必要になるかもしれない。

G . 研究発表

1) 論文発表

1 . 岡崎 仁 : TACO (輸血関連循環過負荷)
の病態と鑑別 **自己血輸血** 27:1-8, 2014

2 . 岡崎 仁 : 輸血関連急性肺障害 **輸血副
反応ガイド** Version 1.0 46-49, 2014

3 . 岡崎 仁 : 輸血関連循環過負荷 **輸血副
反応ガイド** Version 1.0 50-53, 2014

2) 学会、研究会発表

1 . 岡崎 仁 : 教育講演 EBM に基づいた
TRALI の診断・治療 **第 62 回日本輸血・細胞治療学会** 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

2 . 津野寛和 , 岡崎 仁 : シンポジウム 4 ガ
イドラインの見直し 赤血球濃厚液の使用指
針の見直し **第 62 回日本輸血・細胞治療学
会** 奈良 2014 年 5 月 15-17 日

H . 知的財産権の出願・登録状況 特になし