

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

**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 25 年度 総括・分担研究報告書**

研究代表者 松 下 正

平成 26(2014)年 3 月

# 目 次

・ 総括研究報告	・・・・・・・・・・・・・・・・	1
研究代表者	松下 正	
・ 分担研究報告	・・・・・・・・・・・・・・・・	5
松本 雅則	奈良県立医科大学 輸血部 准教授	
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	旭川医科大学病院 臨床検査・輸血部 准教授	
牧野 茂義	虎の門病院 輸血部 部長	
岡崎 仁	東京大学医学部附属病院 輸血部 教授	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	・・・・・・・・・・・・・・・・	3 1

平成 25 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  
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（クリニカルクエスチョン：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（クリニカルクエスチョン：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

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

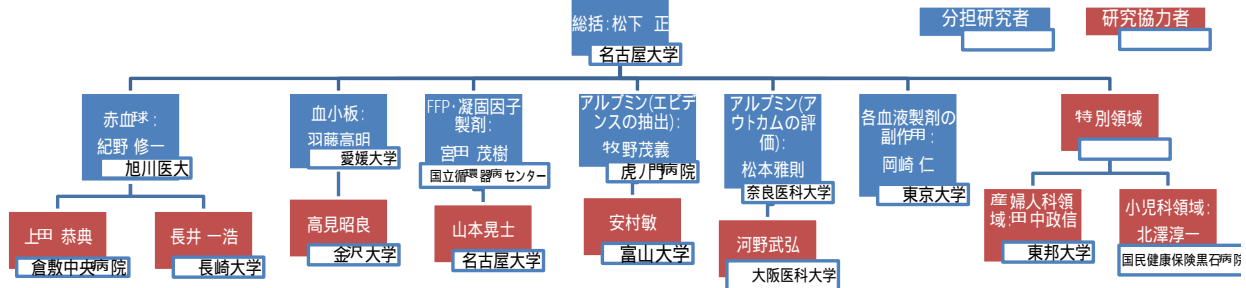
しい評価に基づいた最終的な「指針」の大規模改訂につなげることを目標とする。

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	国民健康保険院黒石病院 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。

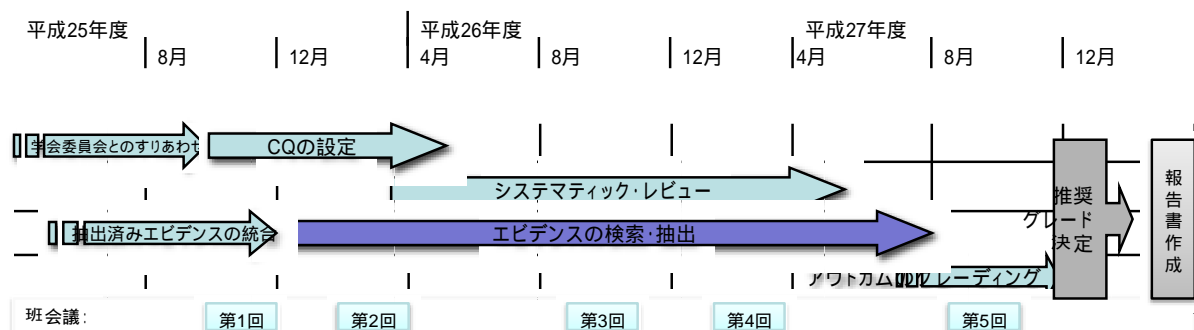
これまでの研究経過と個別作業:

**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 VIIa 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

分担研究報告書

アルブミン製剤の適正使用法の策定

研究分担者 松本 雅則 奈良県立医科大学 輸血部 准教授

研究要旨

輸血療法は、経験的な治療法として発展してきたが、最近エビデンスを得る努力がなされるようになり、海外を中心にエビデンスが集積されている。日本国内では、厚生労働省作成の「血液製剤の使用指針」(使用指針)が最も使用されている輸血ガイドラインであるが、作成後9年が経過し、全面的な改訂が必要と考えられている。本研究は、この使用指針の改訂を科学的根拠に基づいて行うことを目的としている。同じ目的で、日本輸血・細胞治療学会内にガイドライン委員会が設置されていることから、本研究班とガイドライン委員会の協調することになり、本年度はガイドライン委員会に臨床的仮題(クリニカルクエスチョン:CQ)を作成し、それを本研究班で来年度以降に文献検索を行い、CQに対する科学的根拠に基づいた回答を作成することになった。私は、ガイドライン委員会の委員長として、赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤、アルブミン製剤の4製剤について、CQの取りまとめを行った。また、本研究班での私の担当は、アルブミン製剤のガイドライン策定である。現在のガイドラインに記載されている使用指針9項目と不適切な使用とされる4項目に対するCQの他に、国内血と海外血の違い、血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤の違い、そして血清アルブミン値の測定法についての3項目を加えて、全部で16項目のCQを策定した。次年度以降、CQに対する論文を検索して検討し、CQに対する回答を作成して、ガイドラインの改訂を目指す予定である。

A. 研究目的

輸血医療は、経験を基に開始され、発展してきた治療法であるが、最近ではエビデンスを重視した治療法に転換されつつある。現在、日本で最も使用されている厚生労働省作成の「血液製剤の使用指針」(以下、使用指針)が平成17年に作成されてから、すでに9年が経過した。その間、小規模な改訂が数度実施されているが、現状に合わない部分もあることが指摘されている。また、現在の使用指針はエビデンスを重視したものになっていないため、最新のエビデンスを取り入れた使用指針を作成することが求められている。本研究では、使用指針の全面的な改訂を目標とし、エビデンスに基づいた推奨レベルを設定したガイドラインの策定を行う予定である。

B. 研究方法

私は、本研究班の分担研究者であると共に、上記と同じ目的で設置されている日本輸血・細胞治療学会(以下、学会)ガイドライン委員会の委員長を務めている。ガイドライン委員会には、下部組織として1)赤血球製剤の使用指針に関するタスクフォース、2)新鮮凍結血漿に関するタスクフォース、3)血小板の使用指針に関するタスク

フォース、4)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をはじめ10個のタスクフォースが属している。今回、私は本研究班と学会の委員会が効率的に協力できるようにすること、そして、厚労省研究班「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤投与時の効果的なインフォームド・コンセントの実施に関する研究」(主任研究者 牧野茂義先生)で実施されていた「アルブミンの使用指針」の改定作業を継続することを、主として行う予定である。

具体的には、今年度の活動として、学会のガイドライン委員会にて、臨床的課題(クリニカルクエスチョン:CQ)を設定する。CQの設定は「患者にとって何が重要か」を焦点に設定する。各タスクフォースで策定したCQを私が重複等の調整後、本研究班に提出する。来年度以降に、設定されたCQに基づき、本研究班で個々のCQに対するエビデンス(文献)を集積し、解析を行う。その後、本研究班においてエビデンスに基づいた推奨レベルを設定したガイドラインを作成し、再度学会の委員会へフィードバックする。再度、学会でも評価を行い、最終的に輸血療法の推奨レベルを設定したガイドラインを作成する予定である。

(倫理面への配慮)  
該当せず

### C. 研究結果

学会のガイドライン委員会の各タスクフォースから提出されたCQの取りまとめが終了した。赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤に関してはそれぞれの研究分担者から報告されるので、ここでは私が担当する「アルブミン製剤の適正使用法の策定」に関するCQを報告する。

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. 人工心肺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。

これらのうち、13までは牧野班において以前からエビデンスの解析を行っていたが、今回14-16を追加した。1-9は「アルブミン製剤の適正使用」の使用指針で述べられている項目に関するCQ、10-13は不適切な使用とされている項目に関するCQである。それに加えて、海外非献血と国内献血の違い、血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤の違

い、そして血清アルブミン値の検査法による影響について、の3項目を追加した。

### D. 考察

Evidence-Based Medicine(EBM)に基づく医療が求められているが、輸血医療は経験的な使用で発展してきた経緯があり、エビデンスに基づく医療は困難であることが多かった。しかし、海外を中心にcase-control studyなどのエビデンスを得る努力が行われ、輸血においてもエビデンスが集積されつつある。それに基づき、海外では血液製剤の使用ガイドラインが発表されている。それに対して日本国内の状況として、「血液製剤の使用指針」は平成17年に作成されてからすでに9年が経過し、その間に輸血医療は大きな変化が認められる。また、もともとこのガイドラインはすべてがエビデンスに基づいた記載になっていない。これは、9年前には輸血におけるエビデンスがそれほど多くなかったことから、仕方のないことと考えられるが、最近の状況から考えるとエビデンスを取り入れた新たなガイドラインの作成が必要とされている。今回、本研究班では使用指針の全面的な改訂を目標とし、エビデンスに基づいた推奨レベルを設定したガイドラインの策定を行うことを目指している。

この同じ目的で日本輸血・細胞治療学会にガイドライン委員会が既に存在しており、本研究班のメンバーの多くが、学会の委員会に所属していることから、2つのグループが協力して新たな指針の作成を目指すこととなった。まず、学会の委員会でCQを作成し、それに基づいて本研究班が、文献収集を行い、エビデンスの評価を行う予定である。すでに、学会の委員会として赤血球製剤、新鮮凍結血漿、血小板製剤、アルブミン製剤の4つの製剤に関するCQのまとめを作成した。

私は、主としてアルブミン製剤のガイドライン改定を担当する予定である。この作業はすでに「輸血用血液製剤及び血漿分画製剤投与時の効果的なインフォームド・コンセントの実施に関する研究」班で開始されていたものに、新たに3つを加えたものをCQとしている。今回追加した項目として、海外非献血由来製剤と国内献血由来製剤の違いはあるか。血漿由来製剤と遺伝子組み換え製剤の違いはあるか。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、という最近非常に注目されているCQである。追加した項目を中心に、必ずしも推奨できるエビデンスが得られるか不明があるが、エビデンスを基にした評価を行うことが重要であると考えている。

### E. 結論



「血液製剤の使用指針」をエビデンスに基づき全面的に改定するため、本年度は日本輸血・細胞治療学会のガイドライン委員会と共同で、臨床的課題（CQ）を設定した。来年度以降は、このCQに対する論文の収集を行い、推奨レベルを設定したガイドラインの作成を目標とする。

F. 健康危険情報  
該当せず

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. **Mol Immunol** 2013;54:238-246.
2. Bennett CL, Jacob S, Dunn BL, Georgantopoulos P, Zheng XL, Kwaan HC, McKoy JM, Magwood JS, Bandarenko N, Winters JL, Raife TJ, Carey PM, Sarode R, Kiss JE, Danielson C, Ortel TL, Clark WF, Ablin R, Rock G, Matsumoto M, Fujimura Y. : Ticlopidine-associated ADAMTS13 activity deficient thrombotic thrombocytopenic purpura in 22 persons in Japan: A Report from the Southern Network on Adverse Reactions (SONAR). **Br J Haematol**. 2013;161:896-898.
3. Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment. **Transfusion**. 2013; 53 : 3192-3202.
4. Nishijima Y, Hirata H, Himeno A, Kida H, Matsumoto M, Takahashi R, Otani Y, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Kijima T, Tachibana I, Fujimura Y, Kumanogoh A. Drug-induced thrombotic thrombocytopenic purpura successfully treated with recombinant human soluble thrombomodulin. **Intern Med**. 2013 ;52:1111-1114.
5. Fukushima H, Nishio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, Matsumoto M, Fujimura Y, Okuchi K. Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis. **Shock**. 2013; 39: 409-414.
6. Morioka M, Matsumoto M, Saito M, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y. The first bout of TTP triggered by herpes simplex infection in a 45-year-old nonparous female with Upshaw-Schulman syndrome. **Blood Transfusion**. 2013; (Epub ahead of print).
7. Kawano N, Yokota-Ikeda N, Sugio Y, Yoshida S, Ono N, Kuriyama T, Yamashita K, Makino S, Inoue Y, Himeji D, Kodama K, Uezono S, Shimao Y, Matsumoto M, Iino H, Fujimura Y. Therapeutic modality of 11 patients with TTP: Experience in a single institution in Miyazaki during 2000-2011. **Internal Medicine**. 2013; 52: 1883-1891.
8. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T . Limited renal prophylaxis in regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency .**Pediatric Blood & Cancer**. 2013; 60: 1557-1558.
9. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T.: Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. **Molecular Genetics & Genomic Medicine**. (in press).
10. Miyata T, Kokame K, Matsumoto M, Fujimura Y. ADAMTS13 activity and genetic mutations in Japanese subjects. **Hämostaseologie**. 2013 ; 33 : 131-137.
11. Mise K, Ubara Y, Matsumoto M, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Ohashi K, Kokame K, Miyata T, Fujimura Y, Takaichi K. Long term follow up of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (Upshaw-Schulman syndrome) on hemodialysis for 19 years. **BMC Nephrol** 2013 ; 14; 156.
12. Sorvillo N, Kaijen PH, Matsumoto M, Fujimura Y, van der Zwaan C, Verbij FC, Pos W, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer AB. Identification of N-linked glycosylation and putative O- fucosylation, C-mannosylation sites in plasma derived ADAMTS13. *J Thromb Haemost*. (In press)
13. 吉井由美、松村弥生、朴将源、上辻由里、安田考志、川瀬義夫、松本雅則、藤村吉博、

- 魚嶋伸彦. リツキシマが奏効した標準治療抵抗性血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の1例 リツキシマ投与のタイミングについての考察 .日本内科学会雑誌.2013;102:147-149.
14. 松本雅則, 藤村吉博. 後天性 TTP に対するリツキシマ療法 Annual Review 血液 . 中外医学社 2013. 201-208
  15. 芦田明, 吉田瑶子, 範新萍, 松本雅則, 服部元史, 宮田敏行, 藤村吉博. Atypical HUS における補体制御異常症診断システムの構築と腎移植. 日本臨床腎移植学会雑誌誌. 2013 ;1(1):39-44.
  16. 松本雅則. 抗 ADAMTS13 自己抗体と血栓性血小板減少性紫斑病. 日本臨床免疫学会雑誌. 2013 ; 36 : 95-103.
  17. 松本雅則. 移植後 TMA の病態と治療. 臨床血液 2013 ; 54:1958-1965.
  18. 藤村吉博, 松本雅則, 石西綾美, 八木秀男, 小亀浩市, 宮田敏行. 血栓性血小板減少性紫斑病. 臨床血液.2014 ; 55:93-104
- 遺伝子異変を伴う Upshaw-Schulman 症候群 (USS) の一例 . 第 35 回日本血栓止血学界学術集会 . 山形国際ホテル, 2013. 6.1.
7. 早川正樹, 松本雅則, 藤村吉博 . 造血幹細胞移植後 TMA/VOD における UL-VWFM の解析 . 第 35 回日本血栓止血学界学術集会 . 山形国際ホテル, 2013. 6.1 .
  8. 児山紀子, 松本雅則, 玉置伸二, 吉川雅則, 藤村吉博, 木村弘 . VWF マルチマー解析による閉塞型睡眠時無呼吸症候群における血栓形成亢進状態の病態解明の試み . 第 35 回日本血栓止血学界学術集会 . 山形国際ホテル, 2013.6.1 .
  9. 藤本正男, 早川正樹, 松山友美, 加藤誠司, 石西綾美, 高谷広章, 石川昌利, 森岡千恵, 児山紀子, 松本雅則, 福井博, 藤村吉博, 植村正人 . 健常人におけるエタノール摂取後の血漿 ADAMTS13 活性の動態と VWFM パターン . 第 35 回日本血栓止血学界学術集会 . 山形国際ホテル, 2013.6.1 .
  10. 松本雅則. 移植後 TMA の病態と治療. 第 75 回日本血液学会学術集会(教育講演) 札幌, 2013.10.11 ,

## 2.学会発表

1. 松本雅則, 藤村吉博. 後天性 TTP に対する血漿交換療法. 第 61 回日本輸血・細胞治療学会総会 (パネルディスカッション) 横浜, 2013.5.16
2. 松本雅則. ADAMTS13 からみた TMA と DIC の相違. 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 (シンポジウム). 山形国際ホテル, 2013.5.31
3. 福島英賢, 西尾健治, 關匡彦, 杉本充彦, 石西綾美, 松本雅則, 藤村吉博, 奥地一夫 . VWF- propeptide/ADAMTS13 比は敗血症患者の重症度と相関する . 第 35 回日本血栓止血学会学術集会 . 山形国際ホテル, 2013.5.30
4. 堀有沙, 狩野泰輝, 松下文雄, 浜子二治, 松本雅則, 藤村吉博, 松井太衛 . 組換えボトロセチン-2 における VWF および GPIb 結合サイトの解析 . 第 35 回日本血栓止血学界学術集会 . 山形国際ホテル, 2013.5.30
5. 狩野泰輝, 堀有沙, 松下文雄, 浜子二治, 松本雅則, 藤村吉博, 松井太衛 . ヒト VWF に存在する ABO(H)血液型抗原の付加経路の解析. 第 35 回日本血栓止血学界学術集会. 山形国際ホテル, 2013.5.30
6. 小堺貴司, 森山雅人, 布施一郎, 柴崎康彦, 増子正義, 瀧澤淳, 鳥羽健, 吉田邦彦, 小亀浩市, 宮田敏行, 松本雅則, 藤村吉博, 曾根博仁 . 妊娠を契機に診断された新規の
11. Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Fujimaru R, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Genetic analysis of five patients with aHUS. 第 75 回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013.10.11 ,
12. Doi T, Ohga S, Ito N, Ishimura M, Suga N, Nomura A, Takada H, Matsumoto M, Fujimura Y, Hara T. Outcome of renal prophylaxis in long-term regular plasmatherapy for heritable ADAMTS13 deficiency. 第 75 回日本血液学会学術集会. 札幌, 2013.10.11、
13. Senoo N, Nishina S, Ito T, Sekiguchi N, Sakai H, Matsumoto M, Fujimura Y, Maeda T, Miyata S, Ishida F. Heparin-induced thrombocytopenia during treatments for thrombotic thrombocytopenic purpura. 第 75 回日本血液学会学術集会. 2013.10.11、 札幌
14. Shimura H, Kodama S, Yoshinaga K, Matsumoto M, Fujimura Y, Enomoto Y, Imai Y, Shiseki M, Mori N, Teramura M, Motoji T. Thrombotic thrombocytopenic purpura diagnosed after a twenty-year history of thrombocytopenia. 第 75 回日

- 本血液学会学術集会.2013.10.11、札幌
15. 松本雅則. ADAMTS13 解析による血漿製剤の選択. 第 20 回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム (シンポジウム) 2013.10.22.、札幌コンベンションセンター
  16. 門池真弓、西田幸世、前田美和、長谷川真弓、馬場由美、下村志帆、辻内智美、越智智子、内池敬男、早川正樹、松本雅則、藤村吉博. 奈良県立医科大学付属病院における輸血用血液製剤の廃棄状況の推移と今後の課題. 第 57 回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会学術講演会. 奈良県新公会堂, 2013.11.16.
  17. Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y. Unusually large VWF multimers appearing in patient plasmas of HSCT predispose TMA: Management with plasma ADAMTS13 and recombinant soluble thrombomodulin. 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH), Munich, Germany. 2013.2.20
  18. Fujimoto M, Uemura M, Takaya H, Matsuyama T, Morioka C, Ishikawa M, Kawaratani H, Isonishi A, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased ADAMTS13 activity associated with endotoxemia may contribute to the development of patients with advanced liver cirrhosis. 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose -und Hämostaseforschung (GTH), Munich, Germany. 2013.2.20
  19. Takaya H, Uemura M, Fujimoto M, Mitoro A, Sawai M, Yoshida M, Yamao J, Morioka C, Kawaratani H, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Evidence of platelet hyperaggregability related to decreased ADAMTS13 activity and enhanced endotoxemia in patients with acute biliary tract infection. 57. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose -und Hämostaseforschung (GTH), Munich, Germany. 2013.2.20
  20. Matsumoto M, Isonishi A, Kajiwarra M, Ogawa Y, Yamamoto Y, Fujimura Y. Successful management for pregnancy in 3 patients with Upshaw-Schulman syndrome. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, Netherland, 2013.6.29
  21. Uemura M, Fujimoto M, Hayakawa M, Matsuyama T, Kato S, Takaya H, Morioka C, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased plasma ADAMTS13 activity during moderate to much consumption of ethanol in healthy volunteers: Differences between normal and heterozygous mutant aldehyde dehydrogenase-2 Alleles. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, Netherland, 2013.7.1
  22. Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. Quantitative PCR assay demonstrated exon deletions of ADAMTS13 in two unrelated patients with Upshaw Schulman. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam, Netherland, 2013.7.1
  23. Yagi H, Kato S, Konno M, Tanaka R, Hasegawa Y, Kanai R, Yamaguchi S, Isonishi A, Matsumoto M, Fujimura Y. Kinetics and half-life of plasma ADAMTS13 after plasma infusion in four patients with Upshaw-Schulman Syndrome. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Amsterdam Netherland, 2013.7.1
  24. Takaya H, Uemura M, Fujimoto M, Ishii S, Morioka C, Kawaratani H, Hayakawa M, Matsumoto M, Fujimura Y, Fukui H. Decreased ADAMTS13 activity and its clinical significance in patients with idiopathic portal hypertension. 2013.7.2.
  25. Sorvillo N, Kaijen P, Matsumoto M, Fujimura Y, Fabian V, Zwaan C, Fijnheer R, Voorberg J, Meijer A. Identification of glycosylation sites in plasma derived ADAMTS13 employing tandem mass spectrometry. Amsterdam, Netherland, 2013.7.4.
  26. Fujimura Y, Yoshii Y, Matsumoto M, Isonishi A, Hayakawa M, Yoshida Y, Yagi H, Kokame K, Miyata T. A long-term phenotype analysis of 51 patients with Upshaw -Schulman Syndrome in Japan, with special references to pregnancy and renal failure that requires hemodialysis. **The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology.** New Orleans

(USA), 2013.12.7

27. Hayakawa M, Matsumoto M, Yoshii Y, Yagi H, Kimura H, Fujimura Y. HSCT-associated hepatic VOD is initiated with preceding appearance of unusually large von Willebrand factor multimers in patient plasmas. The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.9
28. Yoshida Y, Xinping F, Ohyama Y, Kokubo T, Matsumoto M, Yagi H, Shirohani-Ikejima H, Miyata T,

Fujimura Y. Atypical hemolytic uremic syndrome in Japan characterized by the inhibitory antibody-based hemolytic assay and the gene analysis. The 55<sup>th</sup> Annual Meeting of American Society of Hematology. New Orleans (USA), 2013.12.8

**H . 知的財産権の出願・登録状況**  
なし

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。診療ガイドライン作成には、まず患者予後に直結する臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定が必須となる。

本研究では、大量出血症例における臨床的課題（CQ）を設定するために、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臨床的課題（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臨床的課題（CQ）を抽出した。最終的に 10 個の CQ を、日本輸血・細胞治療学会の「大量輸血プロトコール検討タスクフォース」委員会の承認を得て作成した。今後、それらに関連するエビデンス（文献）を網羅的に検索（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予定である。

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。

診療ガイドライン作成のためには、まず患者予後に直結する臨床的課題（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定が重要となる。

大量出血やそれに伴う濃厚赤血球製剤（RCC）大量輸血が患者予後を悪化させると報告されている（Ann Thorac Surg 2006; 81: 1650-1657 など）。大量出血時には消費性凝固障害がおり、止血機能の悪化を招く。しかし、循環動態の改善を優先し、まず、RCC や晶質液、人工膠質液などの大量投与を行うため、希釈性凝固障害を引き起こし、さらに止血機能を悪化させる。これによる出血量の増大がさらなる凝固障害を招くという負のサイクルに入ることから、患者予後が悪化することは想像に難くない。したがって、大量出血症例において、早期止血が可能な診療ガイドラインを確立し、

RCC 輸血量を減少させることが、患者予後改善につながると考えられる。

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、初年度には、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（クリニカルクエスチョン：CQ）の設定を行った。

## B. 研究方法

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られられる輸血療法に関する臨床的課題（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臨床的課題（CQ）を抽出、設定した。最終的に、日本輸血・細胞治療学会の「大量輸血プロトコール検討タスクフォース」委員会の承認を得て決定した。

## C. 研究結果

以下の 10 項目を、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（CQ）として設定した。

1. 大量出血時の RCC 輸血の患者予後に与える影響
2. 大量出血時の新鮮凍結血漿 (FFP)、濃厚血小板製剤 (PC) 輸血のトリガー値は？（フィブリノゲンのトリガー値も含めて）、それらの評価方法は [point-of-care (POC) device も含めて]？

3. 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？
4. 大量出血症例における massive transfusion protocol (MTP) の必要性は？ 必要な場合には、RCC:FFP:PC の最適投与比は？
5. 大量出血症例において PCC (Prothrombin Complex Concentrate)、recombinant VIIa の適応はあるか、その場合の有効性は？
6. 大量出血症例における抗線溶療法の有効性は？
7. ワルファリンや新規経口抗凝固薬、抗血小板薬服薬患者の緊急手術への対応策は？
8. 大量出血時の回収式自己血輸血の患者予後に与える影響は？
9. 大量出血時の人工膠質液 [hydroxyethyl starch solution (HES) など] の使用が患者予後に与える影響について
10. 大量出血時のアルブミンの患者予後に与える影響について

ただし、それぞれの CQ では、患者予後に与える影響について、心臓血管外科手術、外傷、産科などの領域に分けて検討する必要があると考えられた。

## D. 考察

それぞれの CQ 設定に至った根拠を以下に簡単に考察する。

1. RCC は、貧血の改善により、組織、臓器へ酸素を運搬し、その機能を維持することで、効果を発揮し、患者予後を改善する。しかし、近年 RCC 輸血自体が患者予後を増悪させる可能性も指摘されている。保存赤血球の凝集性の増加、変

- 形能の低下が末梢血管の虚血を招く可能性や、保存による toxic microparticles, proinflammatory cytokines の増加が影響している可能性などが指摘されており、RCC 輸血の患者予後に与える影響は、患者予後に関わる重大な問題である。
2. 大量出血時の FFP、PC のトリガー値として、「PT および/または APTT が延長している場合 [(1)PT は( ) INR 2.0 以上 ( ) 30%以下 / (2)APTT は( ) 各医療機関における基準の上限の 2 倍以上 ,( ) 25%以下とする]」、「低フィブリノゲン血症 (100mg/dL 未満)の場合」、「血小板数 5 万/ $\mu$ L 未満の場合」などの記載が多いが、これらのトリガー値について未だ明確なエビデンスは存在しない。近年、これらの値が不適切ではないかとの報告もあり、その最適値の探索は重要となる。
  3. 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実施されており、今後、フィブリノゲン製剤の輸血ガイドラインの策定は必須と考えられる。
  4. 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れている。これらの検討は、患者予後を改善させる可能性がある。
  5. 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。
  6. 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。
  7. 本邦の少子高齢化や生活習慣病罹患率の上昇により抗凝固薬、抗血小板薬服薬患者数が増加している。また、新規の抗凝固薬、抗血小板薬の開発も進み、薬事承認され、使用される薬剤の種類も増えている。これら薬剤服薬患者において緊急手術が必要となった場合、その出血傾向により大量出血を来す可能性が高くなるが、その場合の治療ガイドラインは確立されていない。しかしながら、患者予後に関わる重大な問題であり、早期解決が望まれる。
  8. 回収式自己血輸血は、その適応を明確にした上で、適切に実施することにより、必要同種血輸血量を減少できる可能性があるとのメタアナリシスの結果が報告されている。
  9. 敗血症 (sepsis) あるいは集中治療を必要とする重篤患者を対象とした複数のランダム化比較試験 (RCT) や、それらのメタアナリシスの結果などにより、HES の使用により死亡率の上昇や腎代替療法が必要となる重度の腎障害の増加が確認されたとして、それら疾患群において米国、英国では HES の使用を避

けるべきとの勧告が出された。これらの事態を勘案した上での本邦における使用指針の確立が重要となる。

10. 大量出血時の蘇生にアルブミン製剤を使用することで、予後が悪化するとメタアナリシスの結果が報告されたが、その後、生理食塩水による蘇生と予後が変わらないとの大規模ランダム化比較試験の結果が出された。大量出血時のアルブミン製剤の使用ガイドラインの策定が求められる。

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、それらに関連するエビデンス(文献)を網羅的に検索(システマティック・レビュー)するとともに、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予定である。

#### 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ると考えられる臨床的課題(クリニカルクエスション：CQ)の設定を終えた。最終的に、日本輸血・細胞治療学会の“大量輸血プロトコール検討タスクフォース”委員会の承認を得て、10個のCQを設定した。

今後、これらに関連するエビデンス(文献)を網羅的に検索(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予定である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

- 1) 前田琢磨、宮田茂樹．抗凝固療法 - 薬理と周術期管理．臨床麻酔「臨時増刊号」(2014-3)．399-409, 2014.

##### 学会発表

- 1) Shu Seguchi, Takuma Maeda, Yoshiaki Kanaumi, Shiori Kawamura, Mayumi Kodama, Hitoshi Okazaki, Shigeki Miyata. Clinical impact of platelet transfusion on thromboembolism in patients with acute heparin-induced thrombocytopenia. 24<sup>th</sup> Regional Congress of the ISTH (International Society of Blood Transfusion). 2013, Kuala Lumpur, Malaysia.
- 2) 宮田茂樹, 大北 裕, 碓氷章彦, 志水秀行, 佐々木啓明, 西脇公俊, 香取伸之, 大西佳彦, 前田平生, 松下 正, 紀野修一, 亀井政孝, 嘉田晃子, 高橋佳苗, 高松純樹, 川村知織, 瀬口 周, 角谷勇実, 河合 健, 上田裕一. 大量出血の増悪を招く急性凝固障害に対する最適輸血療法の検討. 第 61 回日本輸血細胞治療学会総会, 2013, 横浜
- 3) 宮田茂樹, 前田琢磨, 川村知織, 瀬口周,



金海仁在、児玉眞由美、河合健. 大量出血症例に対する迅速かつ最適な輸血療法確立に向けて. 第 20 回日本輸血・細胞治療学会 秋季シンポジウム. 2013, 札幌

- 4) 宮田茂樹 .危機的出血に対する最適輸血戦略確立への試み . 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会 . 2013, 神戸
- 5) 宮田茂樹 .大量出血症例への輸血療法の抱える問題点 . 日本臨床麻酔学会 第 33 回大会 . 2013, 金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況( 予定を含む )

なし

平成 25 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  
分担研究報告書

血小板輸血ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

科学的根拠に基づく血小板輸血のガイドラインを策定するために、まず現在のガイドラインおよび輸血現場での問題点を把握し、次いでそれを基に必要かつ重要な問題点をクリニカルクエスチョン(CQ)としてリストアップした。これらのCQに関連した文献を検索し、科学的根拠のレベルを検索してCQに対する回答を推奨文として記載する形で血小板輸血ガイドラインを作成していく方針を決定した。

A. 研究目的

我が国における血小板製剤の使用指針(ガイドライン)は1994年に厚労省通知として定められた後、3回の改訂を経て今日に至っている。近年、血小板輸血に関する大規模臨床試験が実施され、いくつかのエビデンスが示されてきた。これら最新のエビデンスに基づく血小板輸血ガイドラインを策定することを目的とし、今年度はクリニカルクエスチョンの作成を目指した。

B. 研究方法

まず、現行のガイドラインおよび輸血実施に際しての問題点を把握する。次いで、それを基にして臨床現場で直面している疑問点をクリニカルクエスチョンとしてリストアップした。

(倫理面への配慮)

クリニカルクエスチョンのリストアップは現行のガイドラインと輸血現場で直面している疑問点を比較検討して行われたものであり、患者個人の検体や情報を収集するものでないため倫理的問題はないと考えられた。

C. 研究結果

研究協力者と討議して、24のクリニカルクエスチョンをリストアップした。それらの主な内容は、がん化学療法、造血幹細胞移植、観血的処置、および手術に際してどのくらいの血小板数を目標に輸血すべきかということと血小板輸血が禁忌とされている病態でどのように対応すべきかということである。また、患者の出血症状の適切な評価方法は何かという点にも言及している。

D. 考察

リストアップされた24のクリニカルクエスチョンはあらゆる診療科および領域での血小板輸

血に関する課題をカバーしていると思われる。しかしながら、これらすべての項目を取り上げると煩雑であるばかりか、返ってガイドラインがわかりづらくなる恐れがあるため、この中から必須の項目を選択する必要があると考えられ、最終的には5-10程度のクリニカルクエスチョンに絞り込む予定である。

E. 結論

科学的根拠に基づく血小板輸血のガイドラインを策定するために、現行のガイドラインおよび輸血現場での問題点を考慮してクリニカルクエスチョンを作成した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 羽藤高明 止血異常に対する輸血療法の基本 - 適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方 - Medical Practice 31:110-114, 2014.

2. 学会発表

1. 羽藤高明 血小板輸血基準の問題点 第27回 Transfusion Medicine Conference, 2013.1.25、葉山

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

平成 25 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  
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

赤血球製剤の適正使用ガイドラインの策定

研究分担者 紀野 修一 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部 准教授

研究要旨

- 1) 科学的根拠に基づく赤血球輸血ガイドライン策定の基礎となるクリニカルクエスチョン(CQ)の候補を、日本輸血・細胞治療学会の各種委員会と共同して作成することができた。今後、CQの絞り込みとブラッシュアップを行う予定である。
- 2) 血清アルブミンの検査値が測定法により異なることが知られており、それによるガイドラインへの影響を判断するため、国内におけるアルブミン検査法の状況について検討した。現状では従来から用いられているBCG法の採用施設と改良BCP法の採用施設は半々で、経年変化を見ると今後改良BCP法の採用施設が増加することが示唆された。

A. 研究目的

科学的根拠に基づいた赤血球製剤の適正使用ガイドラインを策定する。

初年度は、クリニカルクエスチョンを洗い出すことを目的とした。

また、測定法により血清アルブミン値に差を認めることから、ガイドライン策定に先だって、全国の施設でどの様な測定法を採用しているかを調査した。

B. 研究方法

1) クリニカルクエスチョン(CQ)の策定

日本輸血・細胞治療学会に設置されている「ガイドライン委員会(松本雅則委員長)」と、その下部組織である「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)(米村雄士委員長:熊本大学病院輸血部)」、「大量輸血プロトコール検討タスクフォース(宮田茂樹委員長:国立循環器病研究センター輸血室)」、「PBMガイドライン検討タスクフォース(研究分担者が委員長)」の協力を得て、クリニカルクエスチョンを作成する。

2) アルブミン測定法の採用状況調査

血清アルブミン値の測定方法として、現在、主に改良型BCP(bromocresol purple)法とBCG(bromocresol green)法の2種が用いられている。これら2法間では、測定値に差を認めることが知られている。アルブミン仕様のガイドライン策定において、検査値が検査法により異なることに注意を払う必要がある。本研究では、上記2法の採用状況を、日本臨床衛生検査技師会精度管理資料より検討した。また、エビ

デンスを検討する際に用いる欧米の論文においても検査法の違いによる血清アルブミン値の違いが問題になるため、米国臨床病理学会が行っている外部精度管理資料から世界の状況を調査した。

C. 研究結果

1) クリニカルクエスチョン(CQ)の策定

平成25年10月21日に日本輸血・細胞治療学会の各種委員会が開催され、その場で各委員にクリニカルクエスチョンとして取り上げたい項目についてガイドライン委員会の松本委員長宛に提出するように要請があった。

提出された赤血球輸血に関するCQを以下のようにまとめた。

**「赤血球製剤の適正使用」に関するCQ**

1. 慢性貧血(内科)における赤血球輸血トリガー値
  - 1) 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの外来通院時
  - 2) 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などの入院時
  - 3) 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性貧血など(必要なし?)
  - 4) 自己免疫性溶血性貧血など
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
  - 1) 外傷性出血
  - 2) 消化管出血

- 3) 産婦人科
    - \* M T P (massive transfusion protocol) との関連
  4. 周術期の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値
    - 1) 術前の貧血
    - 2) 術中の貧血
      - Lundsgaard-Hansen の図の取り扱い
    - 3) 術後の貧血
    - 4) 特殊な患者への対応
      - a. 妊婦
      - b. 心疾患患者：特に高齢の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患者
      - d. 十分な造血能が期待できない患者：腎不全、化学療法、その他血液疾患
      - e. 人工心肺使用症例：高齢者、小児
    - 5) 推奨する輸血準備法
    - 6) 自己血貯血の適応と準備量
    - 7) 当容積性希釈式自己血の適応
    - 8) 術後回収血の適応
    - 9) 回収式自己血の適応と禁忌：産科出血は？
    - 10) 輸血により酸素運搬能は改善するか、予後は改善するか
    - 11) エリスロポエチン投与の適応：分娩に関しては？
  5. 1回の赤血球輸血量
    - 1) 輸血速度
  6. 赤血球輸血投与量と効果の評価
    - 1) 患者の予後は改善が期待できる輸血とは
    - 2) 酸素運搬能の評価：中心静脈酸素飽和度、混合静脈酸素飽和度など
    - 3) 異型適合血輸血の輸血と輸血後の評価
      - a. 不規則抗体なし
      - b. 不規則抗体あり
      - c. RhD ( ) 患者に対する ( + ) 血の輸血
  7. 赤血球輸血の不適切使用例
    - 1) 廃棄血を減少させるための対策
  8. 赤血球輸血製剤の投与方法
    - 1) カリウム除去フィルターの適応
    - 2) 乳児、小児における投与方法
  9. 赤血球輸血製剤投与後の副作用対策
    - 1) 感染症
    - 2) 輸血後鉄過剰症
    - 3) 高K血症
    - 4) TRALI
    - 5) GVHD
    - 6) 溶血性副作用
    - 7) 非溶血性副作用
    - 8) 不規則抗体
    - 9) 緊急時の輸血
    - 10) TACO
    - 11) 低体温
    - 12) 免疫抑制？
      - 輸血関連感染症
      - 創感染
      - 肺合併症
    - 13) 高カリウム血症以外の電解質異常：低カルシウム血症など
    - 14) 赤血球輸血の患者転帰に及ぼす影響
- 他：赤血球輸血の生理学に関するCQ（トリガー値を理解するための参考として）

- 例
- 1) ヘモグロビン濃度と生存率
  - 2) 赤血球輸血と酸素供給能の関係
  - 3) 貧血に対する生理的代償機構
  - 4) 末梢における酸素需要の指標
  - 5) その他

現在、輸血副作用 (side effect) ということばを使っているが、そのまま良いのか？欧米のテキストブックでは、complication、adverse effect (reaction)

## 2) アルブミン測定法の採用状況調査

### 国内の状況

改良型BCP法によるアルブミンの測定値は免疫法による測定値との間に乖離が少ないことが知られており、より特異度の高いアルブミン測定法として、BCG法に代わって採用されるようになっている(一般社団法人日本肝臓学会、血清アルブミン測定法に関する通知、平成25年10月8日)ため、日本臨床衛生検査技師会精度管理調査資料より、BCG法、改良BCP法の採用率を調査した(別添図1)。

平成20年度調査では、BCG法の採用施設が67.1%、改良BCP法は25.5%であったが、その後改良BCP法が急速に普及し、平成24年度は49.2%の施設で用いられていた。

### 国際的状況

米国臨床病理学会が行う外部精度管理資料を基にBCG法とBCP法(改良BCP法を含む)の採用状況を比べると、2012年時点ではほぼ1:1であった。また、アルブミン値3.0g/dL付近では、測定法により約0.2g/dLの差を認めた。

## D. 考察

多くの方々の協力で、数多くのクリニカルクエスション候補が上げられた。今後、どの様なCQを取り上げて、科学的根拠に立脚したガイドラインのフレームを作っていくか検討することが必要である。

また、文献の精読やガイドラインの策定にあたっては血清アルブミン値の検査法による差を考慮する必要があることがわかった。

## E. 結論

初年度の課題として、クリニカルクエスションの候補項目を洗い出すことができた。また、血清アルブミン値測定法の相違による検査値の違いをガイドラインに盛り込むための基礎検討として、測定法の国内、国際使用状況を知ることができた。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 紀野修一．消化器外科セミナー 消化器外科医に必要な輸血の知識．消化器外科201

## 2. 学会発表

- 1) 紀野修一．医療施設における血液製剤の管理．平成24年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第2回合同班会議．平成25年2月9日、国立感染症研究所戸山庁舎(東京都)
- 2) 紀野修一、向野美智代、花田大輔．患者中心の輸血医療(Patient Blood Management)における貯血式自己血輸血の役割．第26回日本自己血輸血学会総会．平成25年3月9日、KKR大坂ホテル(大阪市)
- 3) 紀野修一．凝固障害に対する輸血治療－クリオプレシピテートの導入と効果－．NTT東日本札幌病院輸血講演会．平成25年3月22日、NNT東日本札幌病院(札幌市)
- 4) 紀野修一．輸血部門から発信する安全な輸血医療．第8回栃木県輸血研究会．平成25年3月26日(宇都宮市)
- 5) 花田大輔、紀野修一、山内紫織、河原好絵、友田豊、生田克哉．術中採血を用いたROTEMと一般凝固検査の比較検討．第61回日本輸血・細胞治療学会総会．平成25年5月16日、パシフィコ横浜(横浜市)
- 6) 渡辺愉美、河原好絵、花田大輔、山内紫織、斉藤久美子、友田豊、紀野修一、生田克哉．術中大量出血時における迅速凝固検査の運用．第61回日本輸血・細胞治療学会総会．平成25年5月16日、パシフィコ横浜(横浜市)
- 7) 紀野修一．これからの輸血細胞治療について-日本輸血・細胞治療学会の役割-．第61回日本輸血・細胞治療学会総会市民公開講座．平成25年5月18日、パシフィコ横浜(横浜市)
- 8) 紀野修一．安全な輸血に向けた血液センターと医療機関の連携．平成25年度道北・道東北地区輸血講演会．平成25年5月25日、旭川市大雪クリスタルホール(旭川)
- 9) 紀野修一．Patient Blood Management と自己血輸血．第37回自己血輸血研究会．(仙台市)
- 10) 紀野修一．輸血部医師の考えるPBM．第25回北海道輸血シンポジウム．平成25年7月27日、札幌医大臨床講堂(札幌市)
- 11) 紀野修一．患者中心の輸血医療(PBM)の推進．第50回日本自己血輸血学会教育セミナー．平成25年9月14日、日本赤十字社北海道ブロック血液センター(札幌市)
- 12) 紀野修一．EBMに基づいた血液製剤の使用とPBM．日立総合病院輸血療法委員会研修会．平成25年10月4日、日立総合病院(日立市)
- 13) 紀野修一．患者中心の輸血医療(PBM)について．平成25年度富山県輸血懇話会学術講演会．平成25年11月14日、パレプラン高志会館(富山市)
- 14) 紀野修一．患者中心の輸血医療 - 輸血部門の取り組み - ．第5回熊本県合同輸血療法委員会．平成25年11月16日、熊本大学医学部総合研究棟3F安全講習室(熊本市)
- 15) 紀野修一．患者中心の輸血医療(PBM)．佐賀県合同輸血療法委員会．平成25年12月7日、アバンセホール(佐賀市)
- 16) 紀野修一．PBM～患者中心の輸血医療～．

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

平成 25 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  
分担研究報告書

アルブミン製剤の適正使用法の策定・文献的考察

研究分担者 牧野茂義 虎の門病院輸血部長

研究要旨

本邦におけるアルブミン製剤使用量は、1985年当時と比べると著明に減少し3分の1程度になった。しかし、アルブミン使用量は国際的には未だ多く、また国内における使用状況でも最大で4倍前後の都道府県格差が存在する。さらにアルブミン製剤の国内自給率は2007年までは順調に上昇していたが、DPC導入施設の増加に伴って、安価な非献血由来製剤に切り替えた施設があり、国内自給率は低下した。血液法の基本理念に献血による国内自給の推進と安定供給、および適正使用の徹底がある。アルブミン製剤使用時のインフォームド・コンセントには、使用目的やリスクを明確にし、さらに原料血漿の採血国の情報や献血・非献血の区別を説明することも重要である。十分な説明と理解なくして自己決定はできない。不必要なアルブミン製剤の使用量を減らして、国内自給率を高めるには、エビデンスレベルの高い適応疾患を明らかにして、患者へのICをしっかりと行うことが必要である。本研究ではアルブミン製剤の適正使用法を文献的に策定し、IC時に役立てる。

A．研究目的

かつては、本邦のアルブミン製剤の使用量は、世界生産量の1/3にも達し、国際的にも非難され大きな問題となったが、血液製剤の適正使用ガイドラインの作成・その普及を図る等の取組によって、アルブミン製剤の使用量は大幅に減少し、国内自給率も、昭和58年以降着実に上昇し、平成19年度には、62.8%に達した。しかしながら、平成20年度以降、国内自給率は低下傾向となっている（平成23年度は58.5%）。この要因としては、国内産と海外産のアルブミン製剤の価格差等があげられているが、国際的に比較すると我が国のアルブミン製剤の使用量は未だに多く、国内における使用状況でも最大で4倍前後の都道府県格差があることから、今日でもなお適正使用の推進が必要な課題である。

このような状況の中でアルブミン製剤の有効性・安全性に関するエビデンスはCochrane studyやSAFE study等、様々な研究成果が出ているが、そのエビデンスが整理できておらず、アルブミン製剤の適正使用が医療従事者に十分に浸透していない。このような背景、また、患者に適切なインフォームド・コンセントを行う上では、アルブミンの効能効果について最新の知見を収集する必要がある。

B．研究方法

国内外のエビデンスを収集し、医療関係者（外科、救急、肝臓内科等、アルブミン製剤を多く使用する診療科の医療従事者）の間で、その情報を共有し、アルブミンの適正使用に関するガイドラインを作成する。国内外の文

献的検索はガイドライン作成支援業者(IMIC)に依頼し、ホームページを立ち上げ、CQ毎に文献を整理しエビデンスレベルと推奨グレードを決定する。

（倫理面への配慮）

主に文献的検索を行うために患者データなどは取り扱わず、倫理面での配慮は必要ない。

C．研究結果

主にMedline、医中誌、コクランを用いCQ(Clinical Question)を下記の13個に設定し、有効性と推奨されるかの検索を行った。

- 1) ショック時のアルブミン使用
  - (ア) 出血性ショック
  - (イ) 外傷性ショック
  - (ウ) 敗血症性ショック
- 2) 人工心肺を使用する心臓手術
- 3) 肝硬変に伴う難治性腹水または肝腎症候群、特発性細菌性腹膜炎
- 4) 難治性浮腫・肺水腫を伴うネフローゼ症候群
- 5) 循環動態が不安定な（糖尿病患者における）血液透析等の体外循環
- 6) 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
- 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) 循環血漿量の著明な減少を伴う急性膵炎
- 10) 蛋白質源としての栄養補給
- 11) 脳虚血、頭部外傷

- 12) 末期患者
- 13) 単なる血清アルブミン濃度の維持  
さらに次の7項目についても検討することとした。
- 14) 高張製剤と等張製剤の違いは何か
- 15) アルブミン投与にトリガー値はあるか
- 16) 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
- 17) 血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤に違い  
はあるか
- 18) 測定法による血清アルブミン値への影響  
はどう考えるか
- 19) アルブミン投与による上昇値はどのよう  
に予想されるか
- 20) 投与効果の評価はどのように行うか

#### D. 考察

過去20年におけるアルブミンに関する国内外の論文を検索し、エビデンスレベルと推奨グレードを付けたガイドラインを作成するために、「血液製剤の使用指針」のアルブミン製剤の適正使用指針に記載されていない項目も含めてCQを立て、その回答を集計している。尚、最近の知見をふまえ当初のCQに追加を行っている。今後は、CQに対する回答の適正性を慎重に検討し、その後、アルブミン製剤を多く使用する診療科の医療従事者とのデータの摺合せ作業(AGREE)を進めていく予定である。

#### E. 結論

はじめの13項目に関しては、3000近い文献が抽出され、3名の研究協力者(安村敏、松本雅則、河野武彦)によりエビデンスレベルを検討している。さらに追加項目に関してもIMICに依頼し、検索を進めている。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

牧野茂義、田中朝志、紀野修一、北澤淳一、津野寛和、佐川公矯、高橋孝喜、半田誠：2012年日本における輸血管管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告。日本輸血細胞治療学会誌。59(6):832-841,2013。  
牧野茂義：輸血用血液製剤および血漿分画製剤使用時のインフォームドコンセントのあり方。検査と技術41(9):785-789,2013。

##### 2. 学会発表

牧野茂義：本邦における簡易細胞凍結保存法の歩み。第61回日本輸血・細胞治療学会総会(共催セミナー)2013.5.16。  
牧野茂義：本邦における赤血球輸血の現状。第61回日本輸血・細胞治療学会総会(シンポジウム)2013.5.17。  
牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病

院薬剤師の役割ー血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備についてー第23回日本医療薬学会年会(ランチョンセミナー)2013.9.21

##### 3. 特別講演

牧野茂義：血漿分画製剤投与時のインフォームド・コンセントにおける病院薬剤師の役割。平成25年度和歌山県病院薬剤師会2013.7.3。

牧野茂義：血漿分画製剤投与時の効果的なインフォームド・コンセントの実施。東四国医療セミナー2013.7.16。

牧野茂義：本邦における輸血医療の現状と輸血時のインフォームド・コンセントについて。獨協医科大学医療安全講習会2013.11.7。

牧野茂義：輸血療法。第5回若手臨床血液学セミナー2013.11.9。

牧野茂義：平成24年度血液製剤使用実態調査。平成25年度第1回血液事業部会適正使用調査会2013.11.11。

牧野茂義：血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針(基本方針)の2013年改正が意味するもの平成25年度輸血療法委員長等会議2014.2.4。

牧野茂義：本邦の輸血医療の現状と国内自給について平成25年度大分県合同輸血療法委員会合同会議2014.2.9。

牧野茂義：血漿分画製剤の国内自給とインフォームド・コンセントー血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割ー鹿児島大学病院薬剤師研修会2014.2.19。

牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割ー血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備についてー岡山県病院薬剤師会学術講演会2014.2.21。

牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割ー血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備についてー京都府病院薬剤師会学術講演会2014.3.5。

牧野茂義：血液法の基本方針改正に伴う病院薬剤師の役割ー血漿分画製剤のICとこれらを取り巻く環境整備についてー広島県病院薬剤師会学術講演会2014.3.17。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:特になし

平成 25 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  
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ととらえ、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。欧米などの先進国においてはPatient Blood Managementなる言葉がもてはやされ、患者中心のエビデンスに基づいた輸血医療を推進することが謳われている。欧州議会の指令により重篤な輸血副作用と輸血の合併症は毎年報告することが欧州連合加盟国には義務付けられており、その診断に関しても基準となる定義は必要とされる。患者を保護する立場からは副作用合併症をいかに未然に防ぎ、さらにもし起こった場合の対処をどうするかに関しても一定の指針があることが望ましい。そのためには臨床現場で使用しやすい、役に立つガイドラインが必須である。輸血の合併症は一般に血液製剤の瑕疵または血液製剤と患者の特異的な反応により起こるAdverse Reactionsと、輸血療法の瑕疵によるAdverse Eventsに分類されるが、患者に起こった症状をその場でどちらかに分類することは難しい。輸血製剤ごとに特有な副作用がないわけではないが、血液製剤の使用指針に製剤ごとに入れ込むには若干無理があり、輸血療法の指針に入れ込んだ方が臨床で使用するのには便利である。輸血療法の実施に関する指針でも現在もそのような形式をとっている。そのため、今回は輸血副作用に関するCQの作成は保留し、個々の輸血製剤に特有の副作用を入れ込む必要性があった場合に検討することとした。

そのため、海外のガイドラインを参考に、より使いやすいガイドラインとはいかにあるべきかを副作用の診断と対処法の部分に関して検討した。

A．研究目的

輸血副作用の対処法の策定についてエビデンスに基づいたガイドラインの策定を行うため、海外のガイドラインを参考に検討する。

B．研究方法

入手できる海外、特に欧米などの先進国における輸血のガイドライン(英語バージョンのあるものを中心に)を検索した。輸血副作用の診断と対処について、エビデンスに基づいていること、必要十分な内容を有していること、簡潔であり臨床家にとって有用であること、の3点を特に重視して、日本のガイドラインのあるべき姿を模索するために参考となるものがある



かどうかを検索し、内容について検討した。検索のツールとしては国際輸血学会ISBT AcademyのGuideline Library、カナダブリティッシュコロンビア州のTraQ Guidelines & Standardsなどを参考にして、アメリカ、イギリス、カナダ、オーストラリア、ニュージーランド、アイルランド、オランダなどにおいてガイドラインが英語で書かれており、比較的容易に入手できるもののうちから参考となるガイドラインを特に抽出した。

(倫理面への配慮)  
特になし

## C. 研究結果

英語圏を中心に輸血に関連するガイドラインを検索した。ガイドラインのなかで副作用の項目がまとめて記載されており、方法で示した条件を満たしているかどうかを検討した。

### ● アメリカ

\* AABB

Patient Blood Management: Best Practices and Clinical Practice Guidelines

ホームページより様々なガイドラインを購入できたり、メンバーサービスのページに入っけたりするが、会員用コンテンツが多くアクセスは費用がかかるため、対象外とする。

\* ARC (American Red Cross)

A Compendium of Transfusion Practice Guidelines, First Edition 2010

<http://staging.redcrossblood.org/sites/staging/files/pdf/Practice-Guidelines.pdf>

内容は以下の通り

Table of Contents

Introduction

Red Blood Cells

General Information

Utilization Guidelines

Platelets

General Information

Utilization Guidelines

Frozen Plasma

General Information

Utilization Guidelines

Cryoprecipitated AHF

General Information

Utilization Guidelines

Blood Component Modifications

The Hospital Transfusion Committee

Appendices

References

Abbreviations

Extended Table of Contents

この中のAppendicesにSide Effects and Hazards of Blood Transfusionの項目有。これはCIRCULAR OF INFORMATION FOR THE USE OF HUMAN BLOOD AND BLOOD COMPONENTS(2009年12月)の4 - 7ページ目のコピーであり、元文献は

<http://www.palmettohealth.org/documents/LaboratoryServices/Lab%20Manual%20Information/Circular%20Info.pdf>

から入手可能。リファレンスもついているがやや古い。AABB, the American Red Cross, America's Blood Centers, and the Armed Services Blood Programが共同で作成している。

アメリカFDA(The Food and Drug Administration)はこのCircular of informationを製剤ラベルにかけないacceptable extension(添付文書のようなもの)と認識している。ガイドラインとしてはまとまっているが、グレードなどの推奨レベルがなく、文献もやや少ない。

### ● イギリス

\* BCSH(BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN HAEMATOLOGY)のガイドライン

Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions

Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Forceは2012年に作成されている。

[http://www.bcsguidelines.com/documents/AT\\_R\\_final\\_version.pdf](http://www.bcsguidelines.com/documents/AT_R_final_version.pdf)

内容は以下の通り

Table of Contents

1. Background and methods

2. Purpose and objectives

3. Summary of key recommendations

4. Introduction

5. Recognition and immediate management of acute transfusion reactions

6. Symptoms and signs
  7. Management
  8. Investigations
  9. Management of patients with repeated reactions
  10. Acute transfusion reactions in children and neonates
  11. Reporting acute transfusion reactions
  12. Topics for audit
  13. Acknowledgements
- Figure 1: Flow diagram
- Appendix 1: Clinical features of acute transfusion reactions
- Appendix 2: laboratory investigations
- Appendix 3: ISBT/IHN classification of acute transfusion reactions
- Appendix 4: Comparison of TRALI and TACO
- References

3章 Summary of recommendationには副作用の認知、対処、検査、患者の処置、報告などについて、推奨の度合いとエビデンスレベルが表になって記載されている。

詳細は4章から11章までに詳細に記述されており、使いやすい。Figure 1には副作用が起きた時のフローチャート(図1)があり、臨床家にとってわかりやすい内容となっている。

#### ● カナダ

\* Canadian Blood Services

Clinical Guide to Transfusion 2013

カナダの輸血ガイドライン。副作用に関係項目は2011年5月に改訂されている。

[http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/articles/CGTTChapter%2010\\_MAY2011\\_FINAL.pdf](http://www.transfusionmedicine.ca/sites/transfusionmedicine/files/articles/CGTTChapter%2010_MAY2011_FINAL.pdf)

イラストなども含まれており、とても読みやすい。輸血細胞治療学会で副作用対応ガイドのカナダ版という感じである。エビデンスレベルや推奨レベルといった学術的要素はあまりなく、実用性を重んじているガイドと考えられる。輸血にかかわる医療従事者全般に向けてのガイドである。

レイアウトなど参考にすべき点はある。

\* Héma-Québec

Circular of Information for the Use of Labile Blood Products 2014

[http://www.hema-quebec.gc.ca/userfiles/file/media/anglais/publications/HEMA\\_QUEBEC\\_ANGLAIS\\_web.pdf](http://www.hema-quebec.gc.ca/userfiles/file/media/anglais/publications/HEMA_QUEBEC_ANGLAIS_web.pdf)

毎年更新されているようであるが、カナダケベック州の輸血ハンドブック。内容は以下の通り。A6章に副作用の一般的な記載があり、B-Kまでのそれぞれの製剤の使用法の項に副作用の項目があり、それぞれA6章の詳しいところを参照するようになっている。

現在の日本の輸血製剤の使用指針と似ている。推奨度やエビデンスについての記述はない。

TABLE OF CONTENTS

NOTICE TO USERS

I - GENERAL INFORMATION

A.1 Donor eligibility

A.2 Preventive measures

A.3 Testing of donor blood

A.4 Labelling of LBPs

A.5 General instructions concerning transfusion of LBPs

A.6 Side effects and hazards of LBP transfusions

A.6.1 Infectious diseases

A.6.2 Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD)

A.6.3 Immunological reactions

A.6.4 Physiological and metabolic complications

A.6.5 DEHP

A.6.6 Latex

A.7 Reporting serious adverse reactions

A.8 Traceback and lookback for HIV, HBV, HCV, HTLV, WNV and

Trypanosoma cruzi

A.8.1 Traceback

A.8.2 Lookback

A.9 Reporting other transfusion-related infections

II - LEUKOREduced ALLOGENIC PRODUCTS

B RED BLOOD CELLS

C RED BLOOD CELLS, DEGLYCEROLIZED.

D RED BLOOD CELLS, WASHED  
E RED BLOOD CELLS PEDIATRIC PACKS (NON DIVIDED)  
F PLATELETS  
G GRANULOCYTES  
H FROZEN PLASMA  
I FRESH FROZEN PLASMA, APHERESIS  
J CRYOPRECIPITATE  
K CRYOPRECIPITATE SUPERNATANT  
III - AUTOLOGOUS LABILE BLOOD PRODUCTS

- オーストラリア・ニュージーランド  
<http://www.blood.gov.au/pbm-guidelines>

現在Patient Blood Managementと呼ばれるガイドラインのModule 1 - 6のうち

Module 1 Critical Bleeding/Massive Transfusion

Module 2 Perioperative

Module 3 Medical

Module 4 Critical Care

までが完成し、

Module 5 Obstetrics

Module 6 Paediatrics/Neonates

は未完成。

それぞれのModuleにTransfusion risks in the context of patient blood management というAppendixが付属しているが、特に副作用の対処方法などについて書いてあることはない。簡単な記述にとどまっている。ガイドラインを作成する上でcomprehensiveな参照すべきガイドラインとともに、まとまったQuick Reference Guideが作成され、推奨されていることとその度合いが一目でわかる。それに関連するModuleのページが記載されている。さらに素晴らしいことにガイドライン作成の過程がわかるようなTechnical Reportがふぞくしており、どのようなClinical Questionsをつくり、いかにレビューを行ったかが分かるようになっている。膨大なデータの集積からEvidence Basedのガイドラインを作成している。

それぞれのModuleのテーマにかかわる関連学会の協力体制もあり、かなり時間と費用をかけて作ったガイドラインである。副作用関係の部分に関してあまり記述はないが、このような手法は大いに参考になる。またiPad用のアプリも用

意されている。

- アイルランド

アイルランドのNational Blood Users Groupが2004年に作成したGuidelines for the Administration of Blood and Blood Componentsという冊子がWEB上で入手できる。

[http://www.giveblood.ie/Clinical\\_Services/Haemovigilance/Publications/Guidelines\\_for\\_the\\_Administration\\_of\\_Blood\\_and\\_Blood\\_Components.pdf](http://www.giveblood.ie/Clinical_Services/Haemovigilance/Publications/Guidelines_for_the_Administration_of_Blood_and_Blood_Components.pdf)

副作用の対応などはコンパクトにまとめられており、Appendixとして、副作用の診断フローチャート(図2)とそれぞれの副作用の詳細が表にまとまっていてとても使いやすい。

副作用の項目は第14章にまとめられ、詳細はAppendixを参照するようになっている。エビデンスレベルと推奨度は書かれておらず、作成年もやや古いので、フローチャートなどはイギリスのBCSHのものと同様参考にはなる。

内容は以下のとおりである。

Members of the National Blood Users Group  
Abbreviations

Position statement

Introduction

1. Patient information
2. Prescription
3. Positive patient identification
  - 3.1 In-patients
  - 3.2 Day patients/Out patients
  - 3.3 Patients unable to identify themselves
4. Pre-transfusion sampling
5. The request for blood
  - 5.1 The request form
  - 5.2 The sample tube
  - 5.3 Inadequately/incorrectly labelled samples
  - 5.4 Emergency requests
  - 5.5 Major emergency plan
  - 5.6 Telephone requests
6. Pre-transfusion testing
  - 6.1 Patients with special requirements
7. Issuing of blood
8. Storage of blood components
9. Collection of blood or components from the hospital transfusion laboratory

- 10. Pre-transfusion identification
- 10.1 Inspection of unit prior to administration
- 11. Administration of blood components
- 11.1 Optimal timing of transfusion
- 11.2 Infusion rates
- 12. Blood administration sets/equipment
- 12.1 Administration sets
- 12.2 Blood warmers
- 12.3 Handling and disposal of blood packs
- 13. Monitoring
- 13.1 In-patients
- 13.2 Unconscious patients
- 13.3 Day patients
- 14. Adverse events
- 14.1 Acute transfusion reactions
- 14.2 Management and reporting of adverse events/errors
- 14.3 Near miss incidents
- 15. Documentation and traceability
- 15.1 General points
- 15.2 Traceability of blood components
- 16. Developments in information technology
- Guidelines for the Administration of Blood and Blood Components
- 17. The Transfusion Committee
- 18. Education and training programme
- 19. Hospital-based haemovigilance
- 20. The National Haemovigilance Office
- Acknowledgement
- Appendix 1 Blood Transfusion Information for Patients
- Appendix 2 Post Transfusion Information Leaflet for Day Patients
- Appendix 3 Management of an Acute Transfusion Reaction
- Appendix 4 Complications of Transfusion
- References

- オランダ

非英語圏ではあるが英語のガイドラインが入手できる。Sanquin Blood Supplyが作成している。

<http://www.diliguide.nl/document/7584>

副作用関連の項は第7章に以下のような内容で記載されている。エビデンスレベルとともに推奨すべき事柄が記載され、充実した内容になっ

ているが、使い勝手はあまりよくない。

Blood Transfusion Guideline 2011  
CHAPTER 7: TRANSFUSION REACTIONS AND RELATED CONDITIONS

- 7.1. Set up
- 7.1.1 General introduction
- 7.1.2 Differential diagnosis for (suspected) acute transfusion reactions
- 7.2 Non-infectious complications of transfusions
- 7.2.1 Acute haemolytic transfusion reaction
- 7.2.2 Postponed (or delayed) haemolytic transfusion reaction
- 7.2.3 Anaphylactic transfusion reaction
- 7.2.4 Non-systemic allergic transfusion reactions
- 7.2.5 (Febrile) non-haemolytic transfusion reaction ((F)NHTR) and mild non-haemolytic febrile reaction
- 7.2.6 Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI)
- 7.2.7 Volume overload / Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO)
- 7.2.8 Post-transfusion purpura (PTP)
- 7.2.9 Transfusion-associated 'graft-versus-host' disease (TA-GVHD)
- 7.2.10 Secondary haemochromatosis (haemosiderosis)
- 7.2.11 Antibodies against blood cell antigens
- 7.2.12 Immunological effects of blood transfusion
- 7.3 Infectious complications of blood transfusions
- 7.3.1 Infection due to bacterial contamination of blood components
- 7.3.2 Post-transfusion viral infection
- 7.3.3 Post-transfusion malaria infection
- 7.3.4 Post-transfusion variant Creutzfeldt Jakob Disease (vCJD) infection

D. 考察

簡単ではあるが、おもに英語圏を中心に今後

日本で必要となるガイドラインの参考となるようなガイドラインの検討を行った。イギリスのBCSHのガイドラインの形式を踏襲し、作成方法についてはオーストラリア・ニュージーランドのPBMを参考にして、BCSHもしくはアイルランドのもののようにわかりやすいフローチャートや表を含めたものとした。できればハンドブックのような簡易なものとして、ネットにアクセスでき、できればタブレット用のアプリもあるとよいと思われる。現在のような冊子のような形ではいずれ時代遅れになるのは間違いなく、学会のホームページからのアクセスよりスマートフォンやタブレットからのアクセスを容易にすべくアプリの開発を今後考えていく必要があるだろう。

#### E . 結論

良いガイドラインは困ったときにすぐに参照できる簡便なものであるべきで、そのお手本となるガイドラインは海外においても既に存在する。日本における輸血のエビデンスはかなり少ないが、欧米のガイドラインを参考にし、Evidence Basedのガイドラインを早急に整備し、輸血がより安全に適正に行われるように環境を整備する必要がある。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1 . Kanai R, Iijima T, Hashimoto S, Nakazawa H, Ohnishi H, Yorozu T, Ohkawa R, Nojiri T, Shimizu M, Okazaki H: Impact of immunoreactive substances contained in apheresis platelet concentrate on postoperative respiratory function in surgical patients receiving platelet transfusion: a prospective cohort study. **Transfus Med** 2013 Jul 10 Epub ahead of print

2 . Abe T, Shimada E, Takanashi M, Takamura T, Motoji K, Okazaki H, Satake M, Tadokoro K: Antibody against immunoglobulin E contained in blood components as causative factor for anaphylactic transfusion reactions. **Transfusion** 2014 Mar 3 Epub ahead of print

3 . 岡崎 仁 : 献血副作用および輸血副作用の現状と対策 **公衆衛生** 77:624-629, 2013

4 . 岡崎 仁 : 免疫的輸血副作用の克服に向けて **重篤輸血副作用対策の現状 医学のあ**

**ゆみ** 247:267-271, 2013

5 . 岡崎 仁 : 輸血関連急性肺障害 最近の進歩 **呼吸** 33:215-221, 2014

##### 2. 学会発表

1 . 梶本昌子, 相馬静穂, 茂木聡幸, 水戸瀬利行, 後藤直子, 百瀬俊也, 日野 学, 岡崎 仁, 松崎浩史, 内山孝堯, 石川忠夫, 伊藤 孝, 田所憲治: 日赤で評価した輸血関連循環過負荷 (TACO) 症例について **第 61 回日本輸血・細胞治療学会** 横浜 2013年5月16-18日

2 . 岡崎 仁 : 呼吸困難を呈する輸血副作用の鑑別診断 **第 62 回日本輸血・細胞治療学会 東海支部例会 特別講演** 浜松 2014年2月15日

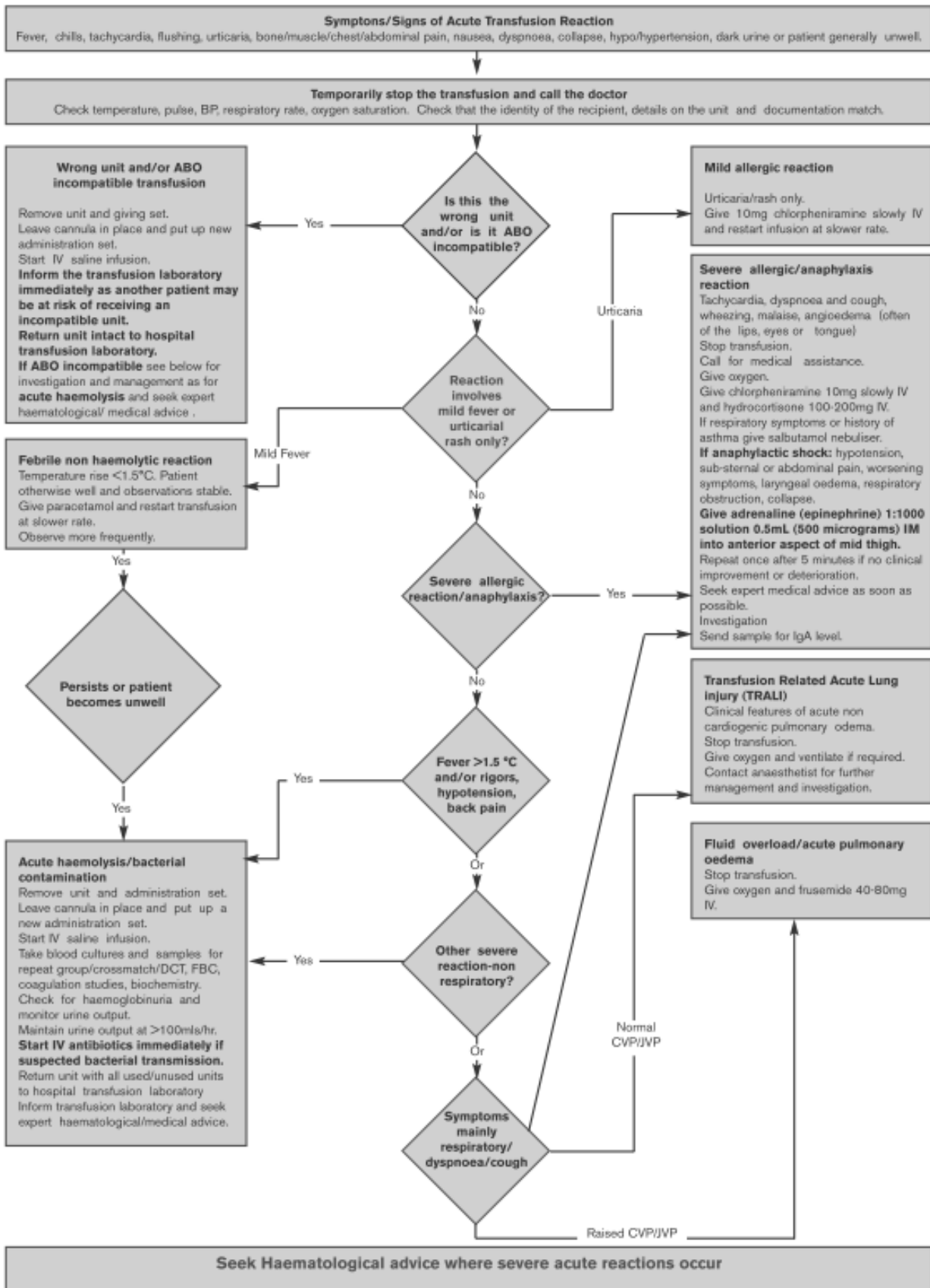
3 . 橋本志歩, 中島文明, 岡崎 仁, 佐竹正博, 田所憲治, 村井悠紗, 宮崎 孔, 石井博之, 梶本昌子, 五十嵐滋, 日野 学: 輸血関連急性肺障害 (TRALI) の予防を目的とした HLA 抗体スクリーニング検査 **第37回日本血液事業学会** 札幌 2013年10月21-23日

H . 知的財産権の出願・登録状況  
特になし



図2 . アイルランド Guidelines for the Administration of Blood and Blood Components より引用

**APPENDIX 3. MANAGEMENT OF AN ACUTE TRANSFUSION REACTION**







研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirahata A, Fukutake K, Takamatsu J, Shimamura M, Hanabusa H, Moriguchi H, Amanuma K, Takedani H, Tamashima S, <u>Matsushita T</u> , Tawa A, Tanaka I, Higasa S, Kosaka Y, Fujii T, Sakai M, Migitani M, Kawakami K, Ohashi Y, Saito H.	A Phase II clinical trial of a mixture of plasma-derived factor VIIa and factor X (MC710) in haemophilia patients with inhibitors: haemostatic efficacy, safety and pharmacokinetics /pharmacodynamics.	Haemophilia	19	853-860	2013
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	59	571-578	2013

Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, Soejima K, <u>Matsumoto M</u> , Fujimura Y	ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for TTP treatment.	Transfusion	53	3192-3202	2013
Fukushima H, Ni shio K, Asai H, Watanabe T, Seki T, Matsui H, Sugimoto M, <u>Matsumoto M</u> , Fujimura Y, Okuchi K.	Ratio of von Willebrand Factor propeptide to ADAMTS13 is associated with severity of sepsis.	Shock	39	409-414	2013
羽藤高明	止血異常に対する輸血療法の基本-適切な血小板製剤、新鮮凍結血漿の入手と適切な使い方-	Medical Practice	31(1)	110-114	2014
<u>牧野茂義</u> 、田中朝志、 <u>紀野修一</u> 、北澤淳一、津野寛和、佐川公矯、高橋孝喜、半田誠	2012 年日本における輸血管理及び実施体制と血液製剤使用実態調査報告	日本輸血細胞治療学会誌	59(6)	832-841	2013