

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

・ 総括研究報告

研究代表者 松下 正

・ 分担研究報告

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

・ 研究成果の刊行に関する一覧表

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

「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。

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、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. *C1 in 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

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。

出血性ショック
重症敗血症
肝硬変に伴う腹水
難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群
循環動態が不安定な対外循環
凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法
重症熱傷
低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫
血漿循環量の著明な減少

脳虚血（頭部外傷）
人工心肺を使用する心臓手術
周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症
妊娠高血圧症候群
炎症性腸疾患
蛋白質源としての栄養補給
末期患者
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ICQ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

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

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に関連した文献を客観的方法で網羅的に検索し、科学的根拠のレベルを決定して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作業を行うこととした。
本年度はCQの作成と文献のシステマティックレビューを行った。

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する。

B. 研究方法

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し、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(CQ)としてリストアップした。次いで、CQに対するエビデンスを収集するために文献を網羅的に検索し、個々の文献についての評価を行う(システマティックレビュー)。その評価を基にエビデンス総体のレベルを決定していく。(倫理面への配慮)

システマティックレビューは出版されている文献を読んで評価する方法であり、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、13のクリニカルクエスチョンを最終的に決定した。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。これら13のCQに対して、文献を網羅的に

に検索した結果、894の文献を選択した。

D. 考察

リストアップされた13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。これらCQに対するエビデンスの基となる文献を取捨選択したので、今後は個々のエビデンスを評価してエビデンス総体レベルを決定していくこととなる。

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、個々のクエスチョンに対するシステマティックレビューを行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamanouchi J, Hato T, Niiya T, Azuma T, Yasukawa M: Severe immune thrombocytopenia secondary to Waldenström's macroglobulinemia with anti-GPIIb/IX monoclonal IgM antibody. Ann Hematol 93:711-712, 2014.

2. 羽藤高明 血栓性血小板減少性紫斑病 今日の治療指針 2014 PP654-655, 2014 医学書院 東京

3. 羽藤高明 先天性および後天性血管障害による出血 血液疾患最新の治療 2014-2016 pp217-220, 2014 南江堂 東京
4. 羽藤高明 血小板輸血の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp59-64, 2014 南江堂 東京
5. 羽藤高明 新鮮凍結血漿の適応とそのピットフォール 出血性疾患の実践診療マニュアル pp65-70, 2014 南江堂 東京
6. 羽藤高明 凝固因子製剤の分類とその適応 出血性疾患の実践診療マニュアル pp71-77, 2014 南江堂 東京

1. 羽藤高明 輸血ガイドラインの見直し 「血小板濃厚液使用指針の見直し」 第62回日本輸血細胞治療学会総会 2014.5.15 奈良
2. 羽藤高明 最新の血栓形成機序から治療を考える 第34回日本静脈学会総会 教育講演 2014.4.18 名護
3. 羽藤高明 輸血医療の最近の進歩 第51回日本内科学会四国支部生涯教育講演会 2014.11.30 松山

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

2. 学会発表

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

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 日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長

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に必要なクリニカルエス
ションの内容を整理できた。
2. 科学的根拠のある論文収集のための一次選択作業を終了出した。

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。

今年度は、初年度に洗い出されたクリニカル
クエスチョンを整理・体系化し、エビデンスの
ある論文を抽出することを目的とした。

で行った。平成27年2月24日に開催された第2回
班会議では、クリニカルエスチョンが最終決
定された。

赤血球製剤の使用指針におけるCQは以下の通り
である。

**科学的根拠に基づく赤血球製剤の使用指針にお
けるCQ**

B. 研究方法

クリニカルエスチョン (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、昨年度策定し
たクリニカルエスチョンを、松下班班会議と
してまとめる。さらに、キーワードサーチによ
り論文を収集し、クリニカルエスチョンに関
係のありそうなエビデンスレベルの高い論文を
一次選択する。

RCQ1. 赤血球輸血トリガー値と目標値はどの
くらいか。

CQR1-1 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群
などにおける貧血における赤血球輸血トリ
ガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-2 固形ガン化学療法などにおける貧血
における赤血球輸血トリガー値と目標値は
どのくらいか

CQR1-3 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における赤血球輸
血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-4 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性貧血な
どにおける貧血における赤血球輸血トリガ
ー値と目標値はどのくらいか

CQR1-5 自己免疫性溶血性貧血などにおける
貧血における赤血球輸血トリガー値と目標
値はどのくらいか

CQR1-6 消化管出血における貧血における赤
血球輸血トリガー値と目標値はどのくらい
か

CQR1-7 周術期の貧血における赤血球輸血ト
リガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-8 妊婦の貧血における赤血球輸血トリ
ガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-9 心疾患患者、特に虚血性心疾患患者
の非心臓手術における貧血に対する赤血球
輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

CQR1-10 チアノーゼ性小児心疾患の貧血に

C. 研究結果

平成26年8月24日に第1回班会議が開催され、C
Qの整理、システマティックレビューを行う際の
論文サーチにおける効果的な検索式の作り方
について検討された。

平成26年10月17日には、日本輸血・細胞治療
学会ガイドライン委員会において、一次選択の
レビューを決定した。平成26年末から27年1
月にかけてコンピュータサーチされた3008件の
一次選択論文のレビューを5名のレビューワー

おける赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

QCR1-11 腎不全患者の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

QCR1-12 人工心肺使用症例の貧血における赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか

RCQ2. 自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

QCR2-1 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）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

QCR2-2 婦人科（子宮筋腫、子宮癌の手術など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

QCR2-3 産科（前置胎盤など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

QCR2-4 心臓血管外科（開心術など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

QCR2-5 脳外科（脳腫瘍など）手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

QCR2-6 その他の手術における自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか

D. 考察

平成25年度に数多くのクリニカルクエスチョン候補が上げられていたが、今年度は輸血臨床において、臨床医が疑問に感じているであろう事項が一つのセンテンスとしてまとまった。また、コンピュータサーチにより3000件を超える論文タイトルと抄録が集められ、一次選択作業が終了した。

3年計画の2年次まで終了し、エビデンスに基づいた輸血ガイドラインの作成は順調に進んでいる。次年度に向けて、一次選択した論文をレビューワーがじっくりと読み込むこみ、ステートメントを作成することが必要であるが、そのためには年度初めから着実に計画を進める必要がある。

E. 結論

科学的根拠に基づく赤血球輸血ガイドライン策定に必要なクリニカルクエスチョンの内容を整理できた。また、科学的根拠のある論文収集のための一次選択作業を終了出来た。

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、諏訪部章：司会のことば：危機的出血に対する臨床部門の対応に関するアンケート調査結果．臨床病理12；62：1268-1274

2) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）にお

ける臨床検査技師の役割．2014；Medical Technology42：1250-1253

2. 学会発表

1) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）大量出血時の凝固障害を含めて．第3回臨床外科ジョイントフォーラム、平成26年4月19日、ハイアット新宿（東京都）

2) 花田大輔、紀野修一：危機的出血に対する輸血部門の備え．平成26年5月15日、第62回日本輸血・細胞治療学会シンポジウム、奈良県文化会館（奈良市）

3) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）の推進．平成26年5月17日、第62回日本輸血・細胞治療学会ランチョンセミナー、奈良県新公会堂（奈良市）

4) HANADA D, KINO S, YAMAUCHI S, WATANABE N, KAWAHARA Y, TOMODA Y, IKUTA K: Comparison of results of rotational thromboelastometry (ROTEM) and standard coagulation tests in massively bleeding surgical patients. 平成26年6月4日、国際輸血学会、CoexSeoul（ソウル市）

5) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM）大量出血時の凝固障害を含めて．平成26年6月7日、第2回奈良県輸血・造血細胞治療研究会、奈良県新公会堂（奈良市）

6) 紀野修一：Patient Blood Managementとは何か？平成26年8月23日、輸血シンポジウム2014 in 九州、アクロス福岡（福岡市）

7) 紀野修一：輸血感染症について．平成26年9月12日、平成26年度大都市感染症指定医療機関病院長並びに事務長会議、北海道ブロック血液センター（札幌市）

8) 紀野修一、山本哲、高本滋：肝移植現場における抗HBs免疫グロブリン（HBIG）製剤への対応と今後の課題．平成26年10月16日、第50回日本赤十字社医学会総会、熊本県崇城大学ホール（熊本市）

9) 紀野修一：輸血、最近の話題．平成26年11月13日、勤医協中央病院輸血講演会、勤医協中央病院（札幌市）

10) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM；Patient Blood Management）．平成26年11月29日、第30回山梨輸血研究会、JCHO山梨病院（甲府市）

11) 紀野修一：患者中心の輸血医療（PBM；Patient Blood Management）．平成26年12月6日、第25回秋田県臨床輸血研究会、秋田市にぎわい交流館（秋田市）

12) 紀野修一：輸血感染症に対する取り組み．平成27年1月29日、JICA北海道平成26年度青年研修「アフガニスタン感染症対策コース」、北海道ブロック血液センター（札幌市）

13) 紀野修一：受血者の安全のために輸血部門がなすべきこと．平成27年2月27日、第18回神奈川輸血研究会、ホテルキャメロットジャパン（横浜市）

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 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使用ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 安村 敏 富山大学附属病院 輸血・細胞治療部副部長

研究要旨

アルブミンの臨床使用は 1941 年から始まり、低容量性ショック患者や高度の浮腫をきたした患者に対する有効性と安全性から、約 70 年間世界で広く使われてきた。近年、アルブミンとその重症患者に対する投与に関する研究が多く発表され、異なった病態において治療での臨床使用に重要な知見がもたらされた。これまでのエビデンスより、重症患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきであることが示されている。

一方、肝硬変の難治性腹水や慢性肝不全に伴う肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎などアルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患があり、アルブミン使用の適応についてよく理解して、適正使用を推進することが必要である。

A. 研究目的

近年、アルブミンとその重症患者に対する投与に関する研究が多く発表され、異なった病態において治療での臨床使用に重要な知見がもたらされた。アルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患があり、アルブミン使用の適応について理解し、適正使用を推進することを目的とする。

B. 研究方法

1972～2014 年におけるアルブミンに関する国内外の論文 3,059 件より検索し、310 件が 1 次選択された。それ以外の重要文献やステートメントの作成に必要な論文はハンドサーチ文献として追加し、それぞれの CQ に対するエビデンスレベルと推奨グレードを「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準じて決定した。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「2」：弱く推奨する(提案する)の 2 通りで提示した。上記推奨の強さにアウトカム全般のエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記されている。

A(強) : 効果の推定値に強く確信がある

B(中) : 効果の推定値に中程度の確信がある

C(弱) : 効果の推定値に対する確信は限定的である

D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

C. 研究結果

17 の病態別のアルブミン使用の有用性と推奨度を決定した。

出血性ショック

外傷もしくは手術による出血で生じた循環血液量減少を補充するために等張アルブミンを用いると合併症発生率を改善できる可能性はあるが、死亡率を改善することはできない。(2A)

重症敗血症

重症敗血症及び敗血症性ショックの患者の初療には晶質液を使うように推奨する(1A)。

等張アルブミンは、重症敗血症及び敗血症性ショック患者に大量の晶質液輸液が必要な場合に用いる(2C)。

肝硬変に伴う腹水

1. 肝硬変腹水例において高張アルブミン投与は腹水消失率を高めるとともに、腹水再発を抑制し、長期投与で生存率も改善する(1B)

2. 1 回に 4-5 L 以下の腹水排液は電解質液の補充で穿刺術誘発性の循環不全の対応ができるためアルブミンは不要であるが、それ以上の大量排液では 1L あたり 8-10g の高張アルブミンの投与が有効である(1A)。

3. 腎障害を伴う特発性細菌性腹膜炎には 6 時間以内に高張アルブミンを 1.5 g/kg 体重、3 日目に 1 g/kg 体重の投与が有効である(1A)

4. 1 型肝腎症候群の改善には高張アルブミンと血管収縮薬の投与が有効である。アルブミン投与量は第 1 日:1 g/kg 体重、それ以後 20~40 g/日とし、terlipressin など併用する(1A)

難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群

難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群に対する高張アルブミン投与は一時的な効果しか期待されず、緊急避難的な使用以外は推奨されない(2D)。

循環動態が不安定な対外循環

循環動態が不安定な(たとえば糖尿病患者における)血液透析等の体外循環施行時の等張アルブミン使用は原則として推奨されない(2D)。

凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法

1. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎やギランバレー症候群の神経疾患に対する治療として等張アルブミン溶液を置換液に用いたPE(1回につき血漿の1~1.5倍量)が推奨される(1A)。

2. ABO型不適合移植の抗A、抗B抗体除去には免疫抑制剤を併用して、等張アルブミン置換液を用いた血漿交換療法は推奨される(1A)。

3. 多発性硬化症や血液疾患(多発性骨髄腫やマクログロブリン血症)では薬物治療が原則であり、治療的PEに限定される。(2C)。

重症熱傷

文献では重症熱傷に対するアルブミン使用の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認めていなく(1B)、等張アルブミン投与は熱傷後18時間以降で、血清アルブミンが2.0g/dL程度未満になった時に限定的に投与を行う(1C)。

低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫

治療抵抗性の肺水腫あるいは著明な浮腫がみられる患者において、高度の低アルブミン血症を伴う場合には限定的に高張アルブミン製剤の投与を考慮する(2B)。

血漿循環量の著明な減少

急性膵炎などの内科的疾患に伴う循環血漿量の低下でショックを来した場合には、等張アルブミン製剤を投与する(2D)。

脳虚血(頭部外傷)

1. 重症外傷性脳損傷患者での輸液蘇生や急性脳梗塞の初期治療には推奨されない(使用しないことについての強い推奨 1A)。

2. くも膜下出血後の血管攣縮においては、循環血液量を保つために晶質液で反応が見られない場合には等張アルブミンの投与を考慮する(2C)。

人工心肺を使用する心臓手術

人工心肺を使用した開心術における人工心肺充填液への等張アルブミン投与の有効性、入院期間、死亡率に対する効果を認める文献はほとんどなく、アルブミン投与は慎重に行う必要がある(2D)。

周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症

周術期の循環動態の安定した低アルブミン血

症に対するアルブミン投与は推奨できない(使用しないことについての弱い推奨 2C)。

妊娠高血圧症候群

降圧剤などを投与し、利尿が減少し、乏尿となるような症例のとき等張アルブミン投与適応となることがある。過剰投与はむしろ病態の悪化をきたす(2D)。

炎症性腸疾患

炎症性腸疾患に対するアルブミン投与時のアルブミン使用は推奨されない(使用しないことについての強い推奨 1なし)。

蛋白質源としての栄養補給

1. 蛋白質源としてアルブミン使用は栄養補給の意義少なく、低アルブミン血症に対しては早期からの経腸栄養法または経静脈栄養法の実施が効率的である(使用しないことについての強い推奨 1C)。

2. 血清アルブミン濃度は、入院患者の独立した予後因子であるが、アルブミン投与は、合併症の頻度や入院期間および予後にはよい影響を与えないため投与は避けるべきである。(使用しないことについての強い推奨 1C)。

末期患者

末期患者のアルブミン投与は予後を改善するという報告はなく、むしろアルブミン投与によって感染症の頻度が増加するという報告がある。また免疫抑制作用の懸念もあるために末期患者へのアルブミン投与は避けるべきである(使用しないことについての強い推奨 1C)。

他の血漿増量剤が適応とならない病態

アルブミン以外の代用血漿薬の使用が困難な症例にはアルブミンを使用する(1A)。

D. 考察

低アルブミン血症の原因は、出血、毛細血管の浸透性の増加、腎からの排泄過剰などによる喪失、代謝の亢進、肝の合成低下などである。ネフローゼ症候群や蛋白漏出性の消化管疾患では、アルブミンの喪失から低蛋白血症となる。また、侵襲の大きな手術、敗血症、外傷、肝疾患、悪性腫瘍ではアルブミン合成の低下と、漏出のため低アルブミン血症となる。血清アルブミン値は栄養状態・予後の指標となるが、低アルブミン血症自体が有害ではないため、まず原疾患の治療を行い、病態を改善することが優先される。アルブミン製剤は急性の低蛋白血症に基づく病態、また他の治療法では管理が困難な慢性低蛋白血症による病態を一時的に改善させる目的で用いられる。

急性期に血清アルブミンの目標値を2.5-3.0g/dLに設定してアルブミン投与を行った臨床研究は多いが、アルブミン投与の優位性は示されていない。少なくとも2.5g/dL以上に保つ必要はないと思われる。また、各病態での低アルブミン血症におけるアルブミン投与の目標値を2.0-2.5g

/dL とするガイドラインはあるが、科学的にコンセンサスが得られたトリガー値は存在しない。

したがって、アルブミン投与に明確なトリガー値はなく、低アルブミン血症のみではアルブミン製剤の適応とはならない。疾患や患者の状態を勘案して使用を決定する必要がある。

E. 結論

重症患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきである。肝硬変の難治性腹水や慢性肝不全に伴う肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎などアルブミン投与の効果のエビデンスが蓄積されている病態や疾患がある。アルブミン使用の適応についてよく理解して、適正使用を推進することが必要である。

G. 研究発表

1. 学会発表

- 1) 田中朝志, 牧野茂義, 安村 敏. アルブミンの使用指針見直し(シンポジウム). 第62回日本輸血細胞治療学会 2014 May 15-17; 奈良
- 2) 安村 敏. 肝疾患におけるアルブミン製剤の有用性(共催セミナー). 第62回日本輸血細胞治療学会; 2014 May 15-17; 奈良.
- 3) 道野淳子, 富山隆介, 中出祥代, 佐竹伊津子, 島 京子, 安村 敏, 足立雄一. 検査の医療連携について.(シンポジウム). 第32回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会; 2014 Nov 8; 福井.
- 4) 富山隆介, 佐竹伊津子, 中出祥代, 道野淳子, 島 京子, 安村 敏, 足立雄一. フォン・レックリングハウゼン病患者の手術において大量出血をきたした症例. 第32回日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会; 2014 Nov 8; 福井.
- 5) 安村 敏: 輸血療法の考え方と内科の輸血 第11回学会認定・自己血輸血看護師制度 合同研修会; 2014 Mar 6; 秋田.
- 6) 安村 敏: 輸血をめぐる最近の話題 済生会富山病院輸血療法研修会; 2014 Mar 17; 富山.
- 7) 安村敏: 輸血療法の考え方 : 内科の輸血と細胞治療 第12回学会認定・自己血輸血看護師制度 合同研修会; 2014 Oct 10; 東京
- 8) 安村 敏: 肝臓疾患におけるアルブミン製剤の有用性. 急性期血漿分画製剤フォーラム; 2014 Nov 7; 千葉.
- 9) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 第9回筑後輸血療法研究; 2014 Nov 28; 久留米.
- 10) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 第18回 福岡

県合同輸血療法委員会; 2015 Jan 30; 福岡.

- 11) 安村 敏: アルブミン治療のエビデンス解析と使用指針策定について 血漿分画製剤管理フォーラム; 201 Mar 26; 名古屋.

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 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

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
Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Bannister C, Gürsel T, Mahlangu J, Matsushita T, Mauser-Bunschoten EP, Oldenburg J, Walsh CE, Negrier C; paradigm 2 Investigators.	Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial	Blood	124(26)	3880-3886	2014
松下正	消費性凝固傷害	救急・集中治療【徹底ガイド DICのすべて 2014-15】	26(5.6)	674-683	2014
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	4(4)	341-346	2014
羽藤高明	先天性および後天性血管障害による出血	血液疾患最新の治療2014-2016		217-220	2014
羽藤高明	血小板輸血の適応とそのピットフォール	出血性疾患の実践実践診療マニュアル		59-64	2014
紀野修一 諏訪部章	司会のことば：危機的出血に対する臨床部門の対応に関するアンケート調査結果	臨床病理	62(12)	1268-1274	2014
紀野修一	患者中心の輸血医療（PB M）における臨床検査技師の役割	Medical Technology	42(12)	1250-1253	2014