

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政策研究事業）  
分担研究報告書

日本の輸血医療における指針・ガイドラインの適切な運用方法の開発

研究分担者 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 教授

研究要旨

研究要旨

日本輸血・細胞治療学会は、厚生労働省の研究班やAMED研究班と協力し、科学的根拠に基づいた使用ガイドラインを作成してきた。これらの成果をもとに、厚生労働省が作成する「血液製剤の使用指針」（使用指針）が改定され、推奨の強さや推奨を支持するエビデンスのレベルも示された。次に「輸血療法の実施に関する指針」（実施指針）も改定され、現代の医療に即した指針の改定は一段落した。

一方、実際の医療現場でどのように利用されているのかは必ずしも十分に検証されていない。指針で参考にした科学的根拠は、多くが日本国外のデータをもとに積み上げられたものであることから、一部においてわが国の輸血医療と乖離している可能性がある。本研究では様々なレベルの医療環境の中でどの程度指針が遵守されているのか、また指針遵守のモニタリングを調査することとしている。これらを踏まえ、ガイドラインをより実質化するべく今後の改定の際に参考にするが、本分担課題では、正しい輸血のありかたを時代や医療環境に敏感に即して提言する方法論を確立するために、指針の歴史的役割をふり返り、本来アカデミアたる学会によるガイドライン創出の機能と行政とのより有機的な協調による、効率的で安全輸血医療が実現されるような枠組みを作ることであり、一般国民が利用しやすい形で示されることが期待される。

A. 研究目的

血液製剤は、倫理的観点及び国際的公平性の観点から、国内の医療に必要な量の製剤を国内の献血でまかなうこと（＝国内自給）が望ましい。古くは昭和39年のいわゆるライシャワー事件を契機とした「献血の推進について」という閣議決定にはじまり、昭和49年にはすべての輸血用血液製剤が献血由来となった。また1980年代の血漿分画製剤によるHIV感染問題を契機とした国会決議により、遺伝子組換え製剤を除くヒト血液凝固第VIII因子製剤の国内自給が達成されている（平成6年）。しかしながら、依然としてアルブミン製剤をはじめとした一部の分画製剤の完全国内自給は達成されていない。

平成14年に採血及び供血あつせん業取締法（採供法、昭和31年制定）を改正し、血液事業の新たな枠組みとして、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（血液法）が制定されるにいたった。この結果適正使用の推進を法律で規定することとなり、厚生労働省が発出する「指針」が適正使用とその使用の具体的な内容を示すこととなった。

● 血液製剤の使用指針

輸血医療は、その性質上あらかじめ副作用の発生を前提・予期したものであって、やむを得ず行う代替医療であるという観点から、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。国内で完全自給の達成のためには、当然血液製剤の使用適正化の推進が不可欠であった。

このため厚生労働省では1986年、「血液製剤の使用適正化基準」、1989年「輸血療法の実施に関するガイドライン」、1994年「血小板製剤の使用基準」等を経て、1999年に現在の「血液製剤の使用指針」及び「輸血療法の実施に関する指針」の二つの指針が策定された。

血液製剤と輸血療法の実施に関する指針の歴史

- 昭和61(1986)年薬発第659号「血液製剤の使用適正化の推進について」
  - 新鮮凍結血漿の使用基準
  - アルブミン製剤の使用基準
  - 赤血球濃厚液の使用基準
    - 「血液事業検討委員会第2次中間報告」
- 平成元(1989)年健政発第502号「輸血に関し医師又は歯科医師の準拠すべき基準の廃止及び輸血療法の実施に関するガイドラインの制定について」
  - 輸血に関し医師又は歯科医師の準拠すべき基準の廃止
  - 輸血療法の実施に関するガイドラインの制定
- 平成11(1999)年6月10日薬発第715号「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」
  - 血液製剤の使用指針
  - 輸血療法の実施に関する指針

過去指針制定前、血液製剤の使用については、多くは医師の経験に基づいて、血液製剤の選択ある

いは投与方法などが決定され、しばしば不適切な使用が行われてきたことが問題となっていた。近年、科学的根拠(エビデンス)に基づいた診療ガイドラインが重要視されるようになり、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の診療ガイドラインの存在が不可欠となっている。なかでも現在の「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、エビデンスの評価により最善な方法が定義づけられることが望ましい。このような背景から、日本輸血・細胞治療学会のガイドライン委員会では、科学的な根拠に基づいたガイドライン作成の諸手法に基づき、血液製剤の使用ガイドライン策定し、これをベースとした「血液製剤の使用指針」の大改訂が平成29年3月に行われた(「血液製剤の使用指針」平成29年3月厚生労働省医薬・生活衛生局)。

#### ● 輸血療法の実施に関する指針(実施指針)

本指針は「輸血療法の適正化に関するガイドライン」(平成元年)をへて輸血療法全般の安全対策を最新の技術水準に沿ったものとするを目的として平成11年にスタートしている。近年、格段の安全対策の推進により、免疫性及び感染性の輸血副反応・合併症は減少し、輸血用血液の安全性は非常に高くなってきた。もちろん、輸血関連急性肺障害(TRALI)、輸血関連循環過負荷(TACO)、ウィンドウ期にある供血者からのウイルス感染、ヒトパルボウイルスB19、プリオン、Chagas病などの新興感染症感染などが新たに問題視されるようになっており、不適合輸血による致命的な溶血反応は、ゼロにはなっていないことから安全性に関する指針は欠かせない。このようなことから医療現場における輸血療法の実施と安全対策の指針については、使用に関する指針と同様に最新の知見に基づいた対応が求められる。

指針やガイドラインが整備されている中、今後は医療現場での遵守状況の検証が必要である。またガイドラインは科学的根拠として、日本国外の論文を多く参照したところから、バイアスとしてわが国の輸血医療と乖離している可能性がある。本研究では様々なレベルの医療環境の中でどの程度で指針が遵守されているのか、また指針遵守のモニタリングを医療機関において輸血管理部門が行なっているか、本研究計画においてアンケート調査を行い、令和3年度には実地の調査が計画されているところである。

上記のような調査で明らかになった問題点をもとに、ガイドラインをより実質化するべく今後の改定を行っていく必要があり、新たなアクションにつなげていく健全なサイクルが持続できるような提言を行う。

#### B. 研究方法

アンケート結果において、遵守できないことが重大な有害事象につながるようであれば、どのようにして臨床現場でのガイドライン遵守を徹底させるのか方法を考察する。また、医療環境の違いを考慮してガイドライン自体の記載を工夫する必要があり、令和4年度にはその基礎的情報を収集することを目標とする。さらに、このような調査から明らかになった優れた取り組みを調査し、今後に役立てる。

しかし、これまで輸血検査や製剤の運搬、保存などの項目を具体的に臨床現場で調査した上でガイドラインが作成されたことはなく、この点に関して令和3、4年度に海外での事例を収集して、優れた取組を積極的に導入する。

#### C. 研究結果と考察

改定を重ねて20年近く経過した2つの指針は、しかしながら現在の科学的な水準にタイムリーに追いつけないことがある。行政文書として厚生労働省が発出する指針を改正するとなると1年がかりとなり、その間も医療は進歩していく。

また日本の医療界において、国が作成・出版しているガイドラインという形は類例がなく、他の医学領域では学会等が主導してエビデンスに基づいて作成されたガイドラインが、社会におけるコンセンサスを得て正しい医学的判断のベースになる、と言う姿が一般的である。今回の研究課題の問題抽出の過程で、将来に向けて指針の今後の在り方を考えるべきであると想起された。

輸血療法に関しては目的のところで述べた過去に多くの死亡者を出した事件に代表されるように、極めて危険性に満ちた治療と認識され、このような状況が結果的に放置されることになった反省を踏まえて、国が主導して血液法が制定され、被害者の方の意見を聞きながら血液行政が正しい方向に導かれるという現在のスタイルが確立した。この活動には日本輸血・細胞治療学会の先達も大いに貢献した歴史があった。

正しい医学的判断に関して、本来アカデミアたる学会は様々な研究を行い、ガイドラインを発出し、あるいは欧米の最新の知見を紹介しという方法でアドバイスをやっていくという形は、現在この領域において取られていないが、国が果たしてきた役割について、将来へ向けてアカデミアと行政の協調による、より効率的な運用を訴求するべきではないかと考える。

#### D. まとめ

2つの指針は輸血療法の安全性の向上と、適正使用の推進が目的であるが、現場の医療と齟齬がある部分を本研究において見だし、血液法を維持しつつ、状況の整理を行う必要があると考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Shima M, Nagao A, Taki M, Matsushita T, Oshida K, Amano K, Nagami S, Okada N, Maisawa S, Nogami K. Long-term safety and efficacy of emicizumab for up to 5.8 years and patients' perceptions of symptoms and daily life: A phase 1/2 study in patients with severe haemophilia A Haemophilia. 2021 Jan;27(1):81-89. doi: 10.1111/hae.14205. Epub 2020 Nov 24.
2. Matsushita T, Mangles S. An overview of the pathfinder clinical trials program: Long-term efficacy and safety of N8-GP in patients with hemophilia A. J Thromb Haemost. 2020 Sep;18 Suppl;1(Suppl1):26-33. doi: 10.1111/jth.14958. PMID: 32558236
3. Yamada C, Takeshita A, Ohto H, Ishimaru K, Kawabata K, Nomaguchi Y, Haraguchi Y, Abe M, Sobue K, Takenouchi H, Takadate J, Kamimura M, Katai A, Kasai D, Minami Y, Sugimoto T, Michino J, Nagai K, Kumagai M, Hasegawa Y, Ishizuka K, Ohtomo N, Yamada N, Muroi K, Matsushita T, Takahashi K. A Japanese multi-institutional collaborative study of antigen-positive red blood cell (RBC) transfusions in patients with corresponding RBC antibodies. Vox Sang. 2020 Jul;115(5):456-465. doi: 10.1111/vox.12906. Epub 2020 Mar 2.
4. Ri M, Kasai M, Kohno A, Kondo M, Sawa M, Kinoshita T, Sugiura I, Miura Y, Yamamoto K, Saito TI, Ozawa Y, Matsushita T, Kato H. A survey of blood transfusion errors in Aichi Prefecture in Japan: Identifying major lapses threatening the safety of transfusion recipients. Transfus Apher Sci. 2020 Jun;59(3):102735. doi: 10.1016/j.transci.2020.102735. Epub 2020 Jan 27.
5. Pasi KJ, Fischer K, Ragni M, Kulkarni R, Ozelo MC, Mahlangu J, Shapiro A, P'Ng S, Chambost H, Nolan B, Bennett C, Matsushita T, Winding B, Fruebis J, Yuan H, Rudin D, Oldenburg J. Long-term safety and sustained efficacy for up to 5 years of treatment with recombinant factor IX Fc fusion protein in subjects with haemophilia B: Results from the B-YOND extension study. Haemophilia. 2020 Nov;26(6):e262-e271. doi: 10.1111/hae.14036. Epub 2020 Jun 4.
6. Ogawa M, Suzuki N, Takahashi N, Tamura S, Suzuki A, Suzuki S, Hattori Y, Kakihara M, Kanematsu T, Kojima T, Katsumi A, Hayakawa F, Kojima T, Ishiguro N, Kiyoi H, Matsushita T. Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy. Thromb Res. 2020 Apr;188:103-105. doi: 10.1016/j.thromres.2020.01.003. Epub 2020 Feb 22.
7. 渡邊 友美, 加藤 千秋, 遠藤 比呂子, 川上 萌, 西田謙登, 松下 正 0.8%赤血球浮遊液における不規則抗体の検出 日本輸血細胞治療学会誌 66 巻 3 号、538-543(2020.6 月)
8. 鈴木 敦夫, 菊地 良介, 亀山 なつみ, 山本 ゆか子, 安藤 善孝, 松下 正 災害時の運用を想定した VITROS XT7600 による D ダイマー測定の検討 医学検査(0915-8669)69 巻 2 号 Page193-197(2020.04)
9. 菊地 良介, 度會 理佳, 鈴木 敦夫, 横山 覚, 後藤 香緒里, 安藤 善孝, 松下 正 5 種類の carbohydrate antigen 19-9 測定試薬による相関及び膵臓がん診断能評価 医学検査(0915-8669)69 巻 2 号 Page184-192(2020.04)
10. 鈴木 敦夫, 菊地 良介, 安藤 善孝, 松下 正 フロントエンド分注装置 IDS-CLAS3600 を用いた自動搬送血液凝固検査システムの構築と運用 医学検査(0915-8669)69 巻 3 号 Page353-359(2020.07)
11. 村瀬 悠理, 菊地 良介, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 濱崎 美奈, 松岡 弘樹, 安藤 善孝, 松下 正 治療薬物モニタリング測定における VITROS XT7600 と Dimension EXL200 の比較検証 TDM 検査の災害時患者個別支援 医学検査(0915-8669)69 巻 3 号 Page397-402(2020.07)
12. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 田村 彰吾, 篠原 翔, 新井 信夫, 菊地 良介, 安藤 善孝, 小嶋 哲人, 松下 正 血小板膜糖蛋白質 GPIb 変異体を用いた von Willebrand 因子活性測定試薬「INNOVANCE VWF Ac」の基本性能評価 日本血栓止血学会誌(0915-7441)31 巻 4 号 Page409-419(2020.08)
13. 牧野茂義、菅野仁、岡本好雄、北澤淳一、山本晃士、安村敏、米村雄士、横濱章彦、松下正 改善されてきたわが国の輸血医療、その現状と課題 ～血液製剤使用実態調査から見えてくるもの～ 日本輸血細胞治療学会誌 第66巻 第4号 619-628 (2020.8)
14. 金 貞姫, 菊地 良介, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 森瀬 昌宏, 八木 哲也, 松下 正 新型コロナウイルス感染症に対する SARS-CoV-2 抗体検査試薬の検討 抗原種の違いによる特性

と抗体アイソタイプの関連 医学検査(0915-8669)69巻4号 Page554-561(2020.10)

15. 菊地 良介, 金 貞姫, 鈴木 敦夫, 度會 理佳, 横山 覚, 齋藤 尚二, 八木 哲也, 松下 正 新型コロナウイルスの早期検出に抗 SARS-Cov-2 spike protein S1 domain-IgA 抗体が寄与する可能性 医学検査(0915-8669)69巻4号 Page546-553(2020.10)
16. 菊地 良介, 松山 浩之, 度會 理佳, 横山 覚, 鈴木 敦夫, 安藤 善孝, 松下 正 VITROS XT7600 による3日間の停電を想定した過酷環境下におけるウェット試薬とドライ試薬の安定性評価 医学検査(0915-8669)70巻1号 Page86-92(2021.01)
17. 奥田誠, 池本純子, 石丸健, 内川誠, 梶原道子, 北澤淳一, 国分寺晃, 小山典久, 竹下明裕, 三浦邦彦, 安田広康, 松本雅則, 松下正 赤血球型検査(赤血球系検査)ガイドライン(改訂3版) 日本輸血細胞治療学会誌 第66巻 第6号 695-717 (2020.12)

## 2. 学会発表

1. 第42回日本血栓止血学会学術集会 2020.6.18-20 凝固一段法による第VIII因子活性測定における試薬の組み合わせに関する検討 鈴木 敦夫(名古屋大学医学部附属病院 医療技術部臨床検査部門), 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 田村 彰吾, 安藤 善孝, 清井 仁, 松下 正
2. 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2020年5月28日~30日 ECHO Lumena の基礎的検討 加藤 千秋, 西田 謙登, 川上 萌, 遠藤 比呂子, 渡邊 友美, 松下 正
3. 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会 2020年5月28日~30日 持続可能な輸血医療の将来に向けて:輸血医療の持続的発展を考えた「血栓止血領域医療への進出」 院内における大量出血・血栓症センターとしての輸血部の役割 松下 正
4. ISTH 2020 Congress 2020/7/11-15 Real-World Effectiveness Evaluation of the Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein in Adolescents and Children with Hemophilia A in Japan: "Fc Adolescent and Children Treatment" Study (FACTs) Part 1 Interim Analysis M. Kobayashi, T. Matsushita, K. Nogami, I. Usami, M. Shiraishi, M. Takatoku

5. 第82回血液学会学術集会 2020/10/10-11/8 Phase I study of cord blood transplantation with intra-bone marrow injection of MSC Tatsunori Goto , Makoto Murata , Tetsuya Nishida , Seitaro Terakura , Sonoko Kamoshita , Yuichi Ishikawa , Yoko Ushijima , Yoshiya Adachi , Katsuyoshi Kato , Akihiro Hirakawa , Satoshi Nishiwaki , Nobuhiro Nishio , Yoshiyuki Takahashi , Yoshihisa Kodera , Tadashi Matsushita , Hitoshi Kiyoi
6. 第20回愛知県医学検査学会 2021/1/17~1/31 不規則抗体スクリーニングで非得意反応を示した症例における回避の試み 渡邊樹里, 加藤千秋, 西田謙登, 松岡弘樹, 遠藤比呂子, 渡邊友美, 安藤善孝, 松下正
7. 第54回日本臨床腎移植学会 2021/2/17-19 抗体価自動分析法の有効性の検討 愛知県多施設共同研究 松浦 秀哲, 杉浦 縁, 加藤 千秋, 石原 慶子, 深見 晴恵, 林 恵美, 丹羽 玲子, 小林 孝彰, 渡井 至彦, 剣持 敬, 加藤 栄史, 松下 正, 三浦 康生

## 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