

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）  
総括研究報告書

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

研究代表者 松本 雅則 奈良県立医科大学・輸血部教授

研究要旨

以下の5項目について検討を行った。

- 1、血液製剤の適正使用や適正な輸血療法の実施を促進するための取組に関する情報収集  
令和2年度の血液製剤使用実態調査を利用し、回答施設数は4,953（回答率51.99%）であった。各血液製剤とも使用基準を遵守している割合を把握していたのは全体の約20%の施設のみだったが、それらの施設での遵守率は90%以上と高かった。
- 2、輸血医療（検査、運搬、保管等を含む）に関する実態把握のための調査  
こちらも血液製剤使用実態調査を利用したが、輸血過誤防止対策として自動輸血検査装置の導入の病床別の導入率について、300床以上の医療施設では80%以上の導入率であった。一方、300床未満の施設では約10%であった。輸血用血液製剤の運搬について、最も多い回答を得たのは発泡スチロールの搬送ケースであった（30.6%）。
- 3、海外での事例についての情報収集  
海外の輸血ガイドラインの遵守に関する調査研究の主体は、輸血トリガー値に基づく適正／不適正使用の判定であった。オーストラリアとニュージーランドのグループは、赤血球・血小板・血漿・クリオ製剤の投与トリガーに関する多施設前向き観察研究を行った。赤血球輸血では約98%の遵守率であったのに対して、その他の3種の輸血では15～75%の遵守率であった
- 4、関連指針の整理を行い、適正使用を促進するために関係者への周知を図る
- 5、輸血療法実践ガイド（輸血療法実施に関する指針と血液製剤の使用指針の融合）  
「血液製剤の使用指針」（使用指針）と「輸血療法の実施に関する指針」（実施指針）を1つの指針として融合することを目的として輸血療法実践ガイドを作成する。本年度は、実施指針に関する変更について討議し、使用指針は学会が作成したガイドラインのクリニカルクエスト部分を抜粋したものを作成した。次年度にはどのような項目を記載すべきか、統一した記載方法を決定する予定である。

研究分担者

松下 正：名古屋大学医学部附属病院 教授  
田中 朝志：東京医科大学八王子医療センター  
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 所長  
奥田 誠：東邦大学医学部 研究生  
岡崎 仁：東京大学医学部附属病院 教授

るのかは必ずしも十分に検証されていない。またこれらの指針、ガイドライン作成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。このため、国内の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、調査する必要がある。さらに、その結果をもとに実際に医療現場を訪問して調査を実施する必要性が考えられる。

上記のような調査で明らかになった問題点、特に指針、ガイドラインで遵守できず臨床現場で実施されている点を明らかにし、ガイドラインをより実質化して今後の改定の際に参考にすることを目的とする。遵守できないことにより、自給率の低下、重大な患者有害事象、著しい経済損失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促す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

A. 研究の目的

日本輸血・細胞治療学会（以下学会）は、厚生労働省/AMED 研究班と協力し、科学的根拠に基づいた血液製剤の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。これに続いて2020年3月に「輸血療法の実施に関する指針」（実施指針）も改定された。

このように指針やガイドラインが整備されているが、実際の医療現場でどのように利用されてい

載を工夫する必要がある、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、今後役に立てる。

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、海外での事例も収集して、ガイドラインの周知・遵守モニタリングにおける優れた取組を積極的に導入する。

以上のような国内外の状況から指針・ガイドラインの問題点を明らかにし、その遵守状況をモニタリングしながら、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。さらに、使用指針と実施指針を統合した新たな指針案を作成する。

## B. 研究方法

令和2年度は以下の5項目について研究を行なった。

### 1、血液製剤の適正使用や適正な輸血療法の実施を促進するための取組に関する情報収集

研究分担者：田中朝志、紀野修一

研究協力者：石田明、野崎昭人、藤島直仁、室井一男

令和2年度に日本輸血細胞治療学会が厚生労働省委託事業として年に一度行っている血液製剤使用実態調査と共同で調査することで、大規模なアンケート調査を行った。様々な医療環境でどの程度の頻度で指針・ガイドラインが遵守されているか、その遵守状況は施設内でモニタリングされているのか、ということである。アンケートで得られた結果から、指針・ガイドラインから大きく逸脱している項目を明らかにする、ガイドライン遵守のための優れた取り組みを拾い上げる、施設内のモニタリングが行われていない場合どのような対応が必要か考察する、ことを目標とし、このまとめを行う。

### 2、輸血医療(検査、運搬、保管等を含む)に関する実態把握のための調査

研究分担者：奥田誠

研究協力者：遠藤輝夫、松浦秀哲

項目1で実施したアンケート調査において、本項目に該当する輸血検査や製剤の運搬、保存・管理などの項目について調査し、具体的な問題点を明らかにする。

### 3、海外での事例についての情報収集

研究分担者：岡崎仁

研究協力者：後藤直子、佐藤智彦、津野寛和

海外における輸血医療の実態を調査し、日本との違い、優れた方法をまとめることを目的とする。国際学会に参加し、現地の状況を直接調査し、学会参

加者から各国の状況を聞き取る計画であったが、COVID-19の影響により海外渡航は不可能となり、国際学会もWeb開催となっていることより、直接的な調査は困難であった。そのため、海外のガイドラインや文献的な検索を中心に実施した。

### 4、関連指針の整理を行い、適正使用を促進するために関係者への周知を図る

### 5、輸血療法実践ガイド(輸血療法実施に関する指針と血液製剤の使用指針の融合)

研究代表者：松本雅則

研究分担者：松下正

研究協力者：北澤淳一、高見昭良、長谷川雄一、宮田茂樹、安村敏、米村雄士

1-3の調査によって得られた項目から関連指針・ガイドラインの問題点を明らかにし、改定のための取り組みを行う。また、指針・ガイドラインの運用に関する問題によって、指針・ガイドラインが遵守できていない場合、運用の方法について検討し、最適な運用方法を提言する。

さらに現状では、実施指針と使用指針は2つの別々の指針として発表されているものを、過不足ない内容で、1つの指針として統一した記載内容にするための案を作成することを最終目標として活動する。2つの指針を融合させた輸血療法実践ガイド(仮称)として、改正すべきポイントを指摘し、使用指針において各製剤のどのような項目を実践ガイドに含むべきか検討する。

### (倫理面への配慮)

該当せず

## C. 研究成果

### 1、血液製剤の適正使用や適正な輸血療法の実施を促進するための取組に関する情報収集

今年度の調査の回答施設数は4,953(回答率51.99%)であった。各血液製剤とも使用基準を遵守している割合を把握していたのは全体の約20%の施設のみだったが、それらの施設での遵守率は90%以上と高かった。また、遵守率が把握されている施設の中では大規模施設の方が使用基準の遵守率が若干低めだった。約20%の施設では不適正な輸血オーダーに対する問い合わせを日常的に行っていたが、血漿製剤(FFP)とアルブミン製剤(ALB)では問い合わせをしていない施設が約60%に上った。輸血オーダー時の必須項目は、輸血目的が全体の約80%、病名が約40%であった。病名や輸血目的の妥当性の検証は小規模施設の方が多く行われており、大規模施設での実施率は低かった。過半数の施設が輸血のチーム医療は適正使用に役立っていると回答した。適正使用推進について効果のある取り組みとして、使用指針や輸血患者の情報共有、適正使用状況の掲示、オーダー時に適正使用を

考えさせる工夫などが挙げられた。使用基準を遵守していても大規模施設の過半数で血液製剤の保険査定があり、中でも血小板製剤 (PC) と FFP の割合が高かった。

## 2、輸血医療(検査、運搬、保管等を含む)に関する実態把握のための調査

輸血過誤防止対策として自動輸血検査装置の導入の病床別の導入率について、300 床以上の医療施設では 80%以上の導入率であった。一方、300 床未満の施設では約 10%であった。不規則抗体検査および交差適合試験での間接抗グロブリン試験の実施率を調査した結果、不規則抗体検査において間接抗グロブリン試験を実施している施設は全体の 69.4%で、交差適合試験では全体の 77.7%であった。輸血用血液製剤の管理場所は、500 床以上の大規模医療施設では輸血部門・検査部門で、検査から製剤管理までの一元管理が行われている (99.6%)。一方で 299 床未満までの中小規模医療施設では、その他の場所で管理がされていた (27.3%~50.3%)。輸血用血液製剤を保管する保冷庫について、血液製剤保管管理マニュアル上、条件に則しているものは血液専用保冷庫で自記式記録計付き、警報装置付きと、薬品保冷庫で自記式記録計付き、警報装置付きの保冷庫が該当する。0 床規模の医療機関では、家庭用冷蔵庫・冷凍庫を使用していると 38.8%の回答であった。輸血用血液製剤の運搬について、最も多い回答を得たのは発泡スチロールの搬送ケースである (30.6%)。最も温度変化が無く安定した搬送装置 ATR (ポータブル保冷庫) (0.8%)であった。

## 3、海外での事例についての情報収集

海外の輸血ガイドラインの遵守に関する調査研究の主体は、輸血トリガー値に基づく適正/不適正使用の判定である。オーストラリアとニュージーランドのグループは、赤血球・血小板・血漿・クリオ製剤の投与トリガーに関する多施設前向き観察研究を行った。赤血球輸血では約 98%の遵守率であったのに対して、その他の 3 種の輸血では 15~75%の遵守率にとどまった。カナダのグループによる血小板の適正輸血に関する多施設前向き調査では、成人例での 41.5%、小児例での 63.3%でガイドライン外使用が認められた。また、中国のグループは、2015 年までの適正輸血に関する 39 報のメタ分析から、計 75000 件の輸血例のうち、37.3%がガイドライン外使用で、特に外科系でそれが多かったことを示している。

なぜガイドライン外の輸血を行うのかについて行動理論に基づいた介入方法を検討する必要がある。その代表例が、複数施設の ICU 医師 10 名への赤血球輸血に関する TDF を援用したインタビュー調査である。この質的調査から、輸血実践に対する各医師の心理的背景が明らかにされた。なお、日本

国内での輸血ガイドライン遵守に関する研究報告 (英語) は、電子カルテシステムによるサポートに関する 2 報だけである (2021 年 3 月時点: Ohsaka A et al. Transfusion 2008 ; Ohsaka A et al. ISBT Sci Ser 2015)。

## 4、関連指針の整理を行い、適正使用を促進するために関係者への周知を図る

## 5、輸血療法実践ガイド(輸血療法実施に関する指針と血液製剤の使用指針の融合)

実施指針に関する変更について討議した結果を添付する (添付書類)。現在の実施指針からの変更履歴を残している。輸血は「副作用」ではなく、「副反応」とすべきであると学会から意見が出されているので、全て「副反応」に変更した。また、学会が作成した「輸血有害事象対応ガイドライン」参照して、アレルギーの項目、発熱性副反応、輸血関連循環過負荷 (TACO) について記載した。さらに輸血感染症で、2020 年 8 月から NAT スクリーニングが開始された E 型肝炎ウイルスについて、項目を追加した。指針の最後に添付されている参考の中に「在宅赤血球輸血」を追加した。これは学会が作成した「在宅赤血球輸血ガイド」を参考にしたものである。

使用指針も実施指針と統一した記述方法で、一体となった「輸血療法実践ガイド」を作る計画である。現在の使用指針は、学会が作成した科学的根拠に基づいたガイドラインをベースに作成したものであり、そのコアな部分を抜き出すことを考えている。ただし、学会のガイドラインは網羅的な論文検索の末に作成したものであり、ハンドサーチで一部の論文を取り入れたガイドラインを作成して、それを利用することは避けるべきである、という意見が強い。そのために、次年度にはどのような項目を入れた方が良いのか、各製剤の統一した記載方法を決定する。その後、再度ガイドラインの作成を行うが、そのためには経済的な裏付けが必要であり、別の研究班を立ち上げる必要があるかもしれない。

## D. 考察

本研究は、作成した指針/ガイドラインが日本国内でどのように利用されているのかを確認するものであり、現在までに大規模に実施されたことはないと考えられる。

まず、利用させていただいた血液製剤使用実態調査では、医療施設での血液製剤の適正使用への取り組みの詳細が判明した。各血液製剤とも使用基準の遵守度を把握していた施設は少なかったが、それらの施設での適正使用遵守率は 90%以上と適正使用の推進されていることが示唆された。適正使用推進について効果のある取り組みがいくつか示され、今後は適正使用が推進されている施設の

輸血管理体制や実施状況を分析し、具体的な対策を検討したい。

平成30年に医療法が改正され、輸血検査においても精度管理、精度保証が求められている。自動輸血検査装置は稼働前準備として機器の精度管理が行われる。自動輸血検査装置は、技術間差もなく安定した輸血検査を施行することが可能である。しかし、現状では小規模医療施設での検査数が少ないため、外部依頼検査への提出。また検査室に自動輸血検査装置を設置するスペースがないことが普及の進まない要因であることが伺える。

赤血球型（赤血球系）検査ガイドライン（改訂3版）では、臨床的意義のある抗体は、ほぼ例外なく、37℃反応相からの間接抗グロブリン試験で陽性となると記載されている。これら抗体は患者体内において輸血した赤血球と反応を起こし、溶血反応を引き起こし、輸血効果の低下を引き起こす。したがって、輸血検査において間接抗グロブリン試験は重要な検査項目である。300床未満の施設で70%～80%台の実施率であり中小規模医療施設について検査法に問題がある。

安全な輸血検査を施行しても、輸血用血液製剤の管理が不十分であれば、患者に有効な輸血療法実施することは困難である。平成5年に血液製剤保管管理マニュアルが発行され、血液製剤の保管管理については、自式記録計、外部警報装置の設置が求められている。国内においてどの程度の施設規模で保管管理がマニュアルに沿って準備されているか調査した。比較的多くの施設で適切な管理のもと輸血用血液製剤は保管されている。一方で無床の医療機関では家庭用冷蔵庫を使用している。血液製剤の運搬は主に院内であり、使用直前に輸血管理部門へ請求され搬送される。そのため、極端に室温の影響を受けない素材の搬送ケースであれば問題はないと考えられるが、検証が必要と考えられる。今後、血液製剤保管に関する条件が厳格になれば大型の保冷库に変わり ATR による保管管理も考えられ、特に保冷库を置くスペースがない、保冷库の購入が困難な施設であれば ATR は最も適した搬送装置でもあり保管庫でもありと考えられる。

文献調査から、海外での輸血トリガー値をもとにしたガイドライン遵守率の調査により、ガイドライン外の輸血が少なからず行われていることが明らかになった。しかし、その不適正輸血が対象患者の予後に負の影響を及ぼしているのかまでは明らかにされていない。また、適正輸血に向けた介入方法を考える上では、ガイドライン外の輸血に関する行動理論に基づく分析が有用である可能性が示唆された。ただし、輸血トリガー値は、各種の大規模ランダム化試験の結果をもとに検証されたものであるため、実臨床での輸血実践との乖離があることには注意が必要である。なぜガイドライン外の輸血を行うのかについて行動理論に基づい

た介入方法を検討する必要がある。我々の調査から、海外では輸血トリガー値をもとにしたガイドライン遵守の調査が主体であったが、その不適正輸血の患者予後への影響の検証はなされていない。適正輸血に向けた介入方法を考える上では、ガイドライン外の輸血に関する行動理論に基づく分析が有用である可能性が示唆された。

現在、厚労省から発出されている実施指針と使用指針は臨床現場で広く利用されている。ただし、輸血療法に熱心では無い医師などへのさらなる周知が重要であると考えている。そのためには、使用指針をコンパクトにまとめ、実施指針と統一した記載方法であることが望まれる。今回、実施指針部分の改定に向けて具体的な変更を添付資料に記載した。使用指針部分では、クリニカルクエスションとその答えの部分に記載することを想定しており、現状では完成している。ただし、その元の記載は学会が作成した科学的根拠に基づいたガイドラインであり、各製剤の記載方法は全く異なっている。今後、新たな科学的根拠を収集する必要があるが、同じ記載方法で作成し、それを統合することで輸血療法実践ガイドを作成したいと考えている。

## E. 結論

日本の輸血医療現場での指針／ガイドラインの利用状況について調べたところ、大規模病院では概ね良好であったが、規模が小さくなればそれに従っていないことが推察された。海外の文献による調査では、ガイドラインの遵守に関してはトリガー値を中心に報告されていた。実施指針、使用指針の統合指針に関しては、初年度として原案は作成したが、特に使用指針に関して統一したものは無いため、今後記載を統一したガイドライン作りが必要であると考えている。そのため、次年度以降にはどのような記載項目が必要であるのかを検討する予定である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

論文発表

1. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwaru M, Ogawa Y, Kaburagi S, Hara T, Kokame K, Miyata T, Hatakeyama K, Matsumoto M. Success and limitations of plasma treatment in pregnant women with congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost.* Aug, 18(11)2929-2941, 2020. doi.org/10.1111/jth.15064

2. Tanabe S, Fujimura Y, Lämmle B, Kimura T, Isonishi A, Sakai K, Matsumoto M. Stealth thrombosis of brain and kidney in a girl with Upshaw-Schulman syndrome not receiving prophylactic plasma infusions. *Int J Hematol.* 112,603-604, 2020. doi.10.1007/s12185-020-02997-5
3. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for the Diagnosis of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 2486-2495, 2020 doi.org/10.1111/jth.15006
4. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. Good Practice Statements (GPS) for the Clinical Care of Patients with Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 18: 2503-2512, 2020 doi.org/10.1111/jth.15009
5. Zheng XL, Vesely SK, Cataland S, Coppo P, Geldziler B, Iorio A, Matsumoto M, Mustafa RA, Pai M, Rock G, Russell L, Tarawneh R, Valdes J, Peyvandi F. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost* 18: 2496-2502, 2020 doi.org/10.1111/jth.15010
6. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics behaviors of coagulation and fibrinolysis markers in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Intensive Care Med.* 36,436-442, 2021 doi:10.1177/0885066619899637.
7. Cuker A, Cataland SR, Coppo P, de la Rubia J, Friedman KD, George JN, Knoebl PN, Kremer Hovinga JA, Lämmle B, Matsumoto M, Pavenski K, Peyvandi F, Sakai K, Sarode R, Thomas M, Tomiyama Y, Veyradier A, Westwood JP, Scully M. Redefining outcomes in immune TTP: An International Working Group Consensus Report. *Blood.* 137:1855-1861, 2021. doi:10.1182/blood.2020009150.

#### 学会発表

1. 久保政之、松本雅則. 種々の血小板減少症の病態と血小板輸血：TTPと血小板輸血. 第68回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 札幌コンベンションセンター (WEB開催), 2020年5月28日～30日
2. 酒井和哉、藤村吉博、松本雅則. 先天性血栓性血小板減少性紫斑病患者における新鮮凍結血漿定期輸注療法の現状と問題点. 第42回日本血栓止血学会学術集会. 大阪国際会議場 (WEB開催) 2020年6月18日～20日
3. 松本雅則. 集中治療領域における TMA の鑑別診断と治療第 48 回日本集中治療医学会学術集会. Web 会議. 2021年2月12日
4. 松本雅則. 医療環境に応じた輸血療法の実施体制のあり方に関する研究. 令和2年度輸血関連研究班合同班会議. Web 会議. 2021年2月20日
5. Masanori Matsumoto. Presentation A 20-Year Study of Thrombotic Microangiopathy Using a Japanese Registry. The 11th Congress of the Asian- Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. Web. 2021年3月19日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし