

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

日本輸血・細胞治療学会による科学的根拠に基づいた使用ガイドラインをもとに、「血液製剤の使用指針」（使用指針）が改定され、エビデンスレベルと同時に示された。次に改定された「輸血療法の実施に関する指針」（実施指針）は現代の医療に即したものとなった。

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から得られたものであることから、わが国の輸血医療を正しく反映していない可能性がある。本研究では国内の様々な医療環境における指針の遵守度を調査するが、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ために、指針の歴史的役割をふり返り、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を探ることにより、一般国民が利用しやすい指針のあり方を示すことを目的とする。

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、国内で必要な量を国内でまかなうこと（＝国内自給）が古くより WHO の原則となっていた。昭和 39 年の「献血の推進について」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 年代の薬害エイズ事件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因子製剤の国内自給が達成されている（平成 6 年）。

平成 14 年、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。これは適正使用の推進を法律で規定することに他ならず、その具体的な内容は厚生労働省が発出する 2 つの「指針」で示されることとなった。

● 血液製剤の使用指針

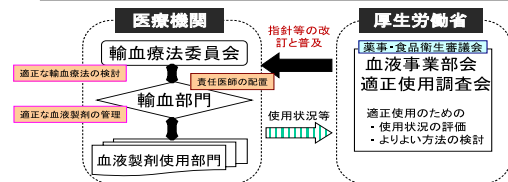
輸血医療は、その性質上あらかじめ副作用の発生を前提・予期したものであって、やむを得ず行う代替医療であるという観点から、血液製剤が本来的に有する危険性を改めて認識し、より適正な使用を推進する必要がある、完全国内自給のためには、血液製剤の使用適正化の推進は不可欠である。

このため 1986 年、「血液製剤の使用適正化基準」、1989 年「輸血療法の適正化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。

輸血療法に関しては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。2 つの指針の一層の普及のためには、国の体制に続いて、院内体制の整備が不可欠であり、国による血液製剤の使用状況を定期的に評価する活動が

血液製剤の適正使用について

- ・適正使用指針及び実施指針の一層の普及に御協力をお願いします。
- ・血液製剤の適正使用を進めるための院内体制の整備をお願いします。
- ・厚生労働省は、血液製剤の使用状況を定期的に評価するなど、適正使用のためのよりよい方法を検討し、その普及に努めます。



厚生労働省資料

血液事業部会（適正使用調査会など）で展開されている。

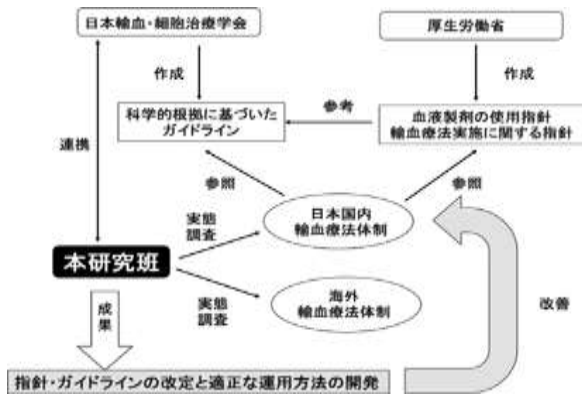
近年、科学的根拠（エビデンス）に基づいた診療ガイドラインの考え方にに基づき、輸血医療においても診療ガイドラインの存在が不可欠となっている。このような背景から、日本輸血・細胞治療学会のガイドラインをベースとした「血液製剤の使用指針」の改訂（平成 29 年 3 月厚生労働省医薬・生活衛生局）につながった。

● 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)をへて平成11年にスタートしている。近年新興感染症が新たに問題視されるようになってきてはいるが、不適合輸血による致死的な溶血反応はいまだゼロ件ではないことから安全性に関する指針は欠かせない。

本研究では様々な医療現場における指針遵守のモニタリングや医療機関においてどの部門が行なっているか調査が計画されているところである。この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



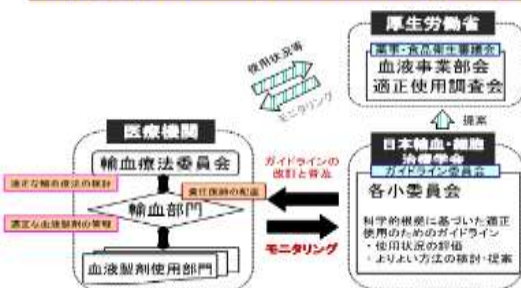
どのようにして遵守が達成できるのかの考察の上で、環境の違いを考慮してガイドライン自体の記載を工夫する必要があり、一連の調査から明らかになった優れた取り組みを今後に役立てる。

C. 研究結果と考察

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、改定を重ねて20年近く経過した2つの指針は、行政文書として改正するとなると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

血液製剤の適正使用と正しい輸血療法



を考える時下図のような形が想定される。

アカデミアたる学会が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、より効率的な運用であると考えられる。

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、血液法の精神を維持しつつ、状況の整理を行う必要があると考えられた。

E. 健康危険情報

特になし。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaguchi K, Yisireyili M, Goto S, Cheng XW, Nakayama T, Matsushita T, Niwa T, Murohara T, Takeshita K. Indoxyl Sulfate Activates NLRP3 Inflammasome to Induce Cardiac Contractile Dysfunction Accompanied by Myocardial Fibrosis and Hypertrophy. .Cardiovasc Toxicol. 2022 Apr;22(4):365-377. Epub 2022 Jan 28.
2. Matsushita T, Suzuki N, Nagao A, Nagae C, Yamaguchi-Suita H, Kyogoku Y, Ioka A, Nogami K. AKATSUKI study: a prospective, multicentre, phase IV study evaluating the safety of emicizumab under and immediately after immune tolerance induction therapy in persons with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors. .BMJ Open. 2022 Mar 14;12(3):e057018.
3. Al-Riyami AZ, Burnouf T, Wood EM, Devine DV, Oreh A, Apelseth TO, Goel R, Bloch EM, van Den Berg K, Getshen M, Louw V, Ang AL, Lee CK, Rahimi-Levene N, Stramer SL, Vassallo R, Schulze TJ, Patidar GK, Pandey HC, Dubey R, Badawi M, Hindawi S, Meshi A, Matsushita T, Sorrentino E, Grubovic Rastvorceva RM, Bazin R, Vermeulen M, Nahirniak S, Tsang HC, Vrielink H, Triyono T, Addas-Carvalho M, Hećimović A, Torres OW, Mutindu SM, Bengtsson J, Dominguez D, Sayedahmed A, Hanisa Musa R, Gautam B, Herczenik E, So-Osman C; ISBT COVID-19 Convalescent Plasma Working Group International Society of Blood

- Transfusion survey of experiences of blood banks and transfusion services during the COVID-19 pandemic. *Vox Sang.* 2022 Mar 8.
4. Shapiro AD, Angchaisuksiri P, Astermark J, Benson G, Castaman G, Eichler H, Jiménez-Yuste V, Kavakli K, Matsushita T, Poulsen LH, Wheeler AP, Young G, Zupancic-Salek S, Oldenburg J, Chowdhury P Long-term efficacy and safety of subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors. *Blood Adv.* 2022 Mar 15
  5. Okada K, Tamura S, Suzuki N, Odaira K, Mukaide M, Fujii W, Katsuragi Y, Suzuki A, Kanematsu T, Okamoto S, Suzuki N, Katsumi A, Matsushita T, Kojima T, Hayakawa F Protein S-Leu17Pro disrupts the hydrophobicity of its signal peptide causing a proteasome-dependent degradation. *Thromb Res.* 2022 Feb;210:26-32.
  6. Ogiwara K, Taki M, Suzuki T, Takedani H, Matsushita T, Amano K, Matsumoto M, Nishio K, Shima M, Kasahara M, Nogami Assessment of global coagulation function under treatment with emicizumab concomitantly with bypassing agents in haemophilia A with inhibitor (UNEBI Study): multicentre open-label non-randomised clinical trial. *K. BMJ Open.* 2022 Feb 17;12(2):e056922.
  7. Green L, Stanworth S, McQuilten Z, Lin V, Tucker H, Jackson B, Badawi M, Hindawi S, Chaurasia R, Patidar G, Pandey HC, Fasola F, Miyata S, Matsumoto M, Matsushita T, Rahimi-Levene N, Peer V, Pavenski K, Callum J, Thompson T, Murphy M, Staves J, Maegele M, Abeyakoon C, Rushford K, Wood E, Nuñez MA, Mellado S, Saa E, Triyono T, Pratomo B, Apelseth TO, Dunbar N. International Forum on the Management of Major Haemorrhage: Responses. *Vox Sang.* 2022 Jan 20. doi: 10.1111/vox.13243.
  8. Suzuki A, Suzuki N, Kanematsu T, Shinohara S, Kurono H, Arai N, Okamoto S, Suzuki N, Tamura S, Kikuchi R, Katsumi A, Kojima T, Matsushita T. Development and validation of a novel qualitative test for plasma fibrinogen utilizing clot waveform analysis. *Sci Rep.* 2022 Jan 21;12(1):434.
  9. Inukai Y, Imai N, Yamamoto K, Ito T, Ishizu Y, Honda T, Okamoto S, Kanematsu T, Suzuki N, Matsushita T, Ishigami M, Fujishiro M. The influence of hepatitis C virus eradication on hepatocarcinogenesis in patients with hemophiliaHCC after HCV eradication in hemophilia. *Ann Hepatol.* 2022 Jan-Feb;27(1):100545
  10. Matsuura H, Sugiura Y, Matsuno T, Tomiya Y, Shiraki M, Kato C, Ishihara K, Fukami H, Niwa R, Hayashi M, Matsushita T, Kato H, Watarai Y, Ito T, Kenmochi T, Fujii S, Miura Y. Feasibility of the automated column agglutination technique for titration of anti-A/B antibodies in ABO-incompatible living kidney transplantation. *Ther Apher Dial.* 2021 Nov 23.
  11. Jiménez-Yuste V, Rodríguez-Merchán EC, Matsushita T, Holme PA Concomitant use of bypassing agents with emicizumab for people with haemophilia A and inhibitors undergoing surgery. *Haemophilia.* 2021 Jul;27(4):519-530.
  12. Goto T, Murata M, Nishida T, Terakura S, Kamoshita S, Ishikawa Y, Ushijima Y, Adachi Y, Suzuki S, Kato K, Hirakawa A, Nishiwaki S, Nishio N, Takahashi Y, Kodera Y, Matsushita T, Kiyoi H. Phase I clinical trial of intra-bone marrow cotransplantation of mesenchymal stem cells in cord blood transplantation. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Apr;10(4):542-553.
  13. 矢富 裕, 家子 正裕, 伊藤 隆史, 荻野 均, 河野 浩之, 久志本 成樹, 高田 眞紀子, 松下 正, 宮田 茂樹, 安本 篤史, 大谷 美穂, 金子 誠, 薦田 さつき, 土井 洋平, 本橋 慎也, 前田 琢磨, 和 敬子, ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン作成委員会 ヘパリン起因性血小板減少症の診断・治療ガイドライン 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)32 巻 6 号 Page737-782
  14. 日笠 聡, 渥美 達也, 石黒 精, 金子 誠, 高橋 芳右, 野上 恵嗣, 藤井 輝久, 堀内 久徳, 松井 太衛, 毛利 博, 森下 英理子, 松下 正, 朝比奈 俊彦, 天野 景裕, 上田 恭典, 岡本 好司, 小亀 浩市, 佐道 俊幸, 瀧 正志, 長尾 梓, 西尾 健治, 西田 恭治, 西野 正人, 藤村 吉博, 松本 雅則, 宮川 義隆, 八木 秀男, 和田 英夫, von Willebrand 病の診療ガイドライン作成委員会 von Willebrand 病の診療ガイドライン 2021 年

版 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)32巻4号 Page413-481

16. 松下 正 von Willebrand 病の診断と治療 臨床血液(0485-1439)62巻8号 Page1205-1212
17. 松下 正 臨床血液学 2021-新たな治療戦略の地平線(血小板・凝固・線溶疾患)-】 von Willebrand 病のマネジメント 臨床血液 (0485-1439)62巻5号 Page435-444
18. 加藤 千秋、渡邊 樹里、松岡 弘樹、遠藤 比呂子、渡邊 友美、松下 正 全自動輸血検査装置 Erytra Eflexis を用いた不規則抗体スクリーニング 医学検査 71巻1号 Page87-94

## 2. 学会発表

1. 鈴木 敦夫, 篠原 翔, 新井 信夫, 安藤 善孝, 松下 正 フィブリノゲンの質的異常を検出可能な新しい自動分析技術 凝固波形解析に基づくフィブリノゲン定性分析法のバリデーション 第 70 回日本医学検査学会 2021. 5. 15-6. 14 web 口頭
2. 兼松 毅, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 鈴木 敦夫, 田村 彰吾, 早川 文彦, 小嶋 哲人, 清井 仁, 松下 正 周術期の止血に難渋した先天性第 V 因子欠乏症の 1 例 第 4 3 回日本血栓止血学会学術集会 2021. 5. 28-30 ポスター
3. 松下 正 COVID-19回復者血漿法 第 6 9 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 2021. 6. 4 シンポジウム口演
4. 松下 正 輸血安全と適正化: 将来への課題 第 6 9 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 2021. 6. 4 シンポジウム口演
5. 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 第 6 9 回日本輸血・細胞治療学会学術集会 2021. 6. 4-6 ポスター
6. 松下 正 血液事業に対する日本輸血・細胞治療学会からの提案 日本血液事業学会総会 2021. 11. 9 (口演) (札幌 web)
7. 藤原 慎一郎, 池田 和彦, 岸野 光司, 紀野 修一, 竹下 明裕, 田中 朝志, 長谷川 雄一, 牧野 茂義, 松下 正, 松本 真弓, 横濱 章彦, 室井 一男 非血縁ドナーからの骨髄採取における術前鉄剤投与の意義について 第 1 5 2 回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会(2021. 9. 11) (Web) 口頭
8. 松下 正 輸血・細胞治療領域の課題と学会の方向性 日本輸血・細胞治療学会北陸支部例会 2021. 11. 6 (富山. Web) 特別講演
9. M. Reding, M. Teresa Alvarez Román, M. Sanabria, G. Castaman, M. Janbain, T. Matsushita, K. Meijer, K. Schmidt, J. Oldenburg First Interim Analysis from the Observational HEM-POWR Study Evaluating Effectiveness and Safety of Real-world Treatment with Damoctocog Alfa Pegol in Previously Treated Patients with Hemophilia A ISTH 2021 ポスター 2021/7/17-21
10. J. Astermark, P. Angchaisuksiri, G. Benson, G. Castaman, P. Chowdary, H. Eichler, V. Jiménez-Yuste, K. Kavakli, T. Matsushita, L. Hvitfeldt Poulsen, J. Oldenburg, S. Zupancic Salek, A. Shapiro, A.P. Wheeler, G. Young Longer-term Efficacy and Safety of Concizumab Prophylaxis in Hemophilia A and Hemophilia A/B with Inhibitors: Results from the Main and Extension Parts of Concizumab Phase 2 Trials ISTH 2021 ポスター 2021/7/17-21

## G. 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