

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

「関連指針の整理と周知」

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はエビデンスレベルに基づいており「血液製剤の使用指針」（使用指針）の改定時には同様に示された。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。

指針におけるエビデンスは、多くが国外のものであることから、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した。

A. 研究目的

血液製剤は、国内で必要な量を国内でまかなうこと（国内自給）がWHOの原則となっている。平成14年、採血及び供血あわせん業取締法（採供血法、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。これ以降適正使用の推進は法律で規定することとなり、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、リスクの高い治療と認識され、過去の経緯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。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）

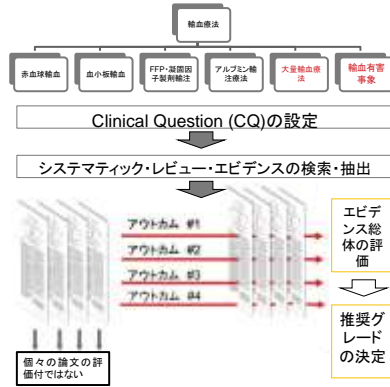
本指針は「輸血療法の適正化に関するガイドライン」（平成元年）をへて平成11年にスタートしている。不適合輸血による致死的な溶血反応はいまだゼロ件ではないことから安全性に関する指針は欠かせない。

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、エビデンスに基づいた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る。

B. 研究方法

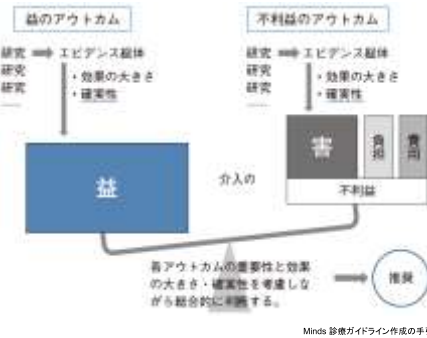
医療者と患者が特定の臨床状況での適切な診療の意思決定を行っていくためには診療ガイドラインの存在が不可欠である。ガイドライン作成においては臨床的課題（クリニカルクエスション：CQ）の設定がまず行われる。設定されたCQの回答となるエビデンス（文献）をサーチした後、「アウトカム：当該CQに対する有用性」を評価し、推奨グレードの決定を行うことにより、エビデンスの正しい評価に基づいたガイドラインが策定される。

血液製剤の使用ガイドライン作成・改訂プロセス



特に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、「造血管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ドランス」といった形で整備される。エビデンスを二次、三次と選択の結果除外・収集された論文は、それぞれアウトカムごとに分類して集計、メンバーで分担してエビデンスの評価を行う。その結果を元にCQごと、アウトカムごとにエビデンスをバンドルし、統合化した後、エビデンス総体に対して、推奨グレードをそれぞれ決定する。

推奨の決定: 益と害のバランス

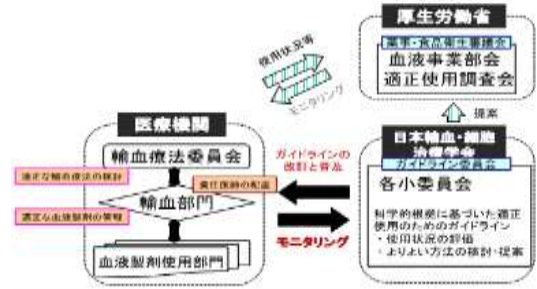


C. 研究結果と考察

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獲得し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売し、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

血液製剤の適正使用と正しい輸血療法



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

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

- Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol.* 2023 Mar;117(3):366-377.
- Male C, Königs C, Dey S, Matsushita T, Millner AH, Zak M, Young G, Kenet G. The safety and efficacy of N8-GP (turoctocog alfa pegol) in previously untreated pediatric patients with hemophilia A. *Blood Adv.* 2023 Feb 28;7(4):620-629.
- Suzuki N, Suzuki N, Kawaguchi Y, Okamoto S, Kanematsu T, Katsumi A, Suzuki A, Tamura S, Kojima T, Kiyoi H, Matsushita T. The usefulness of tranexamic acid for bleeding symptoms of chronic consumptive coagulopathy complicated by aortic disease: a single-institute, retrospective study of 14 patients. *Thromb J.* 2023 Jan 25;21(1):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.* 2022 Aug;26(4):827-835.
5. 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 Jun 14;6(11):3422-3432.
 6. 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, Vrieling 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 Jun;117(6):822-830.
 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 May;117(5):E58-E74.
 8. 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: Summary. *Vox Sang.* 2022 May;117(5):746-753.
 9. 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.
 10. 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岸本 磨由子, 鈴木 奈瑠子, 岡本 修一, 田村 彰吾, 清井 仁, 松下 正 液凝固第 IX 因子濃縮製剤へのアレルギーに対する減感作療法の有効性 *日本輸血細胞治療学会誌(1881-3011)68 巻 3 号 Page422-427(2022.06)*
2. 学会発表
 1. 松下 正 出血性疾患に対する新しい治療 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 口演 2022.5.27
 2. 村田 誠, 岩田 哲, 竹内 裕貴, 吉山 聡一, 鈴木 奈瑠子, 佐合 健, 古川 勝也, 中島 麻梨絵, 葉名尻 良, 牛島 洋子, 島田 和之, 石川 裕一, 寺倉 精太郎, 長井 りさ, 古村 恵理, 松下 正, 清井 仁 CD19 CAR-T 細胞療法のための白血球アフェレーシス 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 口演 2022.5.27
 3. 亀山 なつみ, 古村 恵理, 山本 ゆか子, 前田 奈弥, 熊崎 章太, 長井 りさ, 渡邊 友美, 加藤 千秋, 鈴木 伸明, 松下 正 小児における自家末梢血幹細胞採取を目的とした静脈血中 CD34 陽性細胞数測定の有効性評価 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 ポスター 2022.5.27-29
 4. 古村 恵理, 長井 りさ, 亀山 なつみ, 渡邊 友美, 山本 ゆか子, 加藤 千秋, 鈴木 伸明, 松下 正 当院の末梢血幹細胞採取における CD34 陽性細胞回収率に影響を与える因子の検証 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 ポスター 2022.5.27-29
 5. 鈴木 良佳, 松浦 秀哲, 杉浦 縁, 小嶋 隼人, 藤井 紀恵, 三浦 康生, 遠藤 輝夫, 奥田 誠, 岡崎 仁, 紀野 修一, 田中 朝志, 松下 正, 松本 雅則 搬送バック内の製剤温度変化の検討 第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会 口演 2022.5.27

術総会 口演 2022. 5. 29

6. 鈴木 奈瑠子, 鈴木 伸明, 岡本 修一, 兼松 毅, 松下 正 出血症状を合併した慢性消費性凝固障害に対してトラネキサム酸を投与した 14 例の検討 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 口演 2022. 6. 25
7. 鈴木 敦夫, 鈴木 伸明, 篠原 翔, 黒野 浩司, 新井 信夫, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 田村 彰吾, 小嶋 哲人, 松下 正 凝固波形成解析を用いたフィブリノゲン質的分析法の自動解析ソフトウェア構築とバリデーション 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 口演 2022. 6. 25
8. 松下 正 出血性疾患への適切なアプローチ 第67回内科学会北海道支部生涯教育講演会 口演 2022. 7. 3 web
9. 松下 正 出血性疾患の新しい治療 第 23 回検査血液学会 口演 7/30
10. 戸上 恭葉, 鈴木 敦夫, 奥村 由依, 細山田 理葉, 加藤 千秋, 松下 正 CN-6000 を用いたファクターオートフィブリノーゲンのアッセイパラメータ構築とバリデーション(会議録) 第 23 回日本検査血液学会学術集会 口演 2022. 07. 30-31
11. 鈴木 敦夫 鈴木 伸明, 兼松 毅, 岡本 修一, 鈴木 奈瑠子, 田村 彰吾, 松下 正 CN-6000 に搭載したフィブリノゲン異常症検出ソフトウェアのバリデーションと日常検査における活用(会議録) 第 23 回日本検査血液学会学術集会 口演 2022. 07. 30-31

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