

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

「血小板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研究」

研究協力者：松岡 佐保子 埼玉医科大学国際医療センター 輸血・細胞移植科

研究協力者：石田 明 埼玉医科大学国際医療センター 輸血・細胞移植科

研究分担者：田中 朝志 東京医科大学八王子医療センター 臨床検査医学

研究要旨

【背景・目的】日本・輸血細胞治療学会による「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」は、海外で報告された科学的根拠を網羅しつつ、同時に日本の血液供給や医療実情を踏まえた形でまとめられている。このガイドラインの普及によって血液製剤適正使用への意識が一層高まるものと期待されているが、現状では未だ慣習的な輸血療法が行われている医療施設も見受けられる。医療施設におけるガイドラインの遵守状況を明らかにすること、実臨床との乖離点や問題点を検証して適正な輸血療法の実施を促進するための取組を検討することを目的として、多施設共同後方視調査研究を実施した。

【方法】2019年10月1日から12月31日までの期間内に固形腫瘍または造血器腫瘍と診断された15歳以上の患者および再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、その他血液疾患と診断され化学療法や造血幹細胞移植が行われていない15歳以上の患者に対して実施された血小板輸血について、研究に参加した医療施設の輸血部門システムなどから対象患者をリストアップし、手術部部門システムおよび患者カルテなどから血小板輸血に関する情報を抽出し、データを集計解析した。

【結果】輸血管理体制が整備された大学病院または公立地域基幹病院の計17医療機関が本研究に参加した。全登録血小板輸血症例件数は5,215件で、輸血前血小板値の平均±標準偏差は 2.0 ± 0.4 万/ μ Lであった。医療機関別の輸血前血小板値の平均値は、最小1.5万/ μ L～最大2.9万/ μ Lと施設による差を認めた。輸血当日に血小板値が測定された症例は3,914件であった。輸血当日の血小板値が1万/ μ L未満の症例は909件(23.2%)、1万/ μ L以上2万/ μ L未満の症例は1,607件(41.1%)、2万/ μ L以上3万/ μ L未満の症例は810件(20.7%)、3万/ μ L以上4万/ μ L未満の症例は331件(8.5%)、4万/ μ L以上5万/ μ L未満の症例は124件(3.2%)、5万/ μ L以上の症例は133件(3.4%)であった。疾患別の輸血前血小板値は、造血器悪性腫瘍2.2万/ μ L、がん2.6万/ μ L、造血不全1.6万/ μ L、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）1.6万/ μ Lであった。ITPの輸血症例の18.0%が活動性出血や手術等の止血困難な状況が調査記録上認められなかった。

【考察および結論】医療機関別の輸血前血小板値は施設間差が大きく、医療機関によってガイドラインの遵守状況に差がある可能性が示唆された。ガイドラインの推奨する血小板輸血トリガー値より高度の輸血や、化学的根拠の乏しい輸血が多く実施されていることが示唆された。ガイドラインの遵守を促進することが今後の重要課題と考えられた。

本研究により、我が国における血小板輸血の現状と課題が明確化することができた。

A. 研究目的

血小板製剤は、血小板減少または機能異常による出血の予防と治療に用いられ高い有効性を示すが、一方で副反応のリスクや、繰り返しの輸血により同種抗体が誘導され免疫性血小板輸血不応に陥る可能性がある。また血小板製剤は献血からなる貴重な薬剤であり有効期限も短い。従って血小板製剤は適切かつ最小限の使用が求められる。

日本輸血・細胞治療学会による「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」(2017年作

成、2019年改訂)は国内外で報告された論文に基づく科学的根拠を網羅しつつ、同時に日本の血液供給や医療実情を踏まえた形でまとめられている。このガイドラインの普及によって血小板製剤の適正使用への意識が一層高まるものと期待されているが、現状では未だ慣習的な輸血療法が行われている医療施設も見受けられる。医療施設におけるガイドラインの遵守状況を明らかにすること、実臨床との乖離点や問題点を検証して適正な輸血療法の実施を促進するための取組を検討することを

目的として、多施設共同後方視調査研究を実施した。

B. 研究方法

デザイン：多施設共同後方視調査研究。

対象：2019年10月1日から12月31日までの期間内に固形腫瘍または造血器腫瘍と診断された15歳以上の患者および再生不良性貧血、骨髄異形成症候群、その他血液疾患と診断され化学療法や造血幹細胞移植が行われていない15歳以上の患者に対して実施された血小板輸血を対象とした。

方法：各医療施設の輸血部門システムから対象患者をリストアップし、手術部部門システムおよび患者カルテから必要な情報を抽出した。データはすべて施設内で匿名化して埼玉医科大学国際医療センター内の事務局で管理し解析した。

評価項目：血小板輸血前の血小板数

倫理面への配慮：「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、また埼玉医科大学国際医療センターIRBにおいて多施設共同研究の一括審査で承認を受けて実施した。

C. 研究結果

1. 参加施設の基本情報

本研究に17医療機関が参加し、すべて大学病院または公立地域基幹病院であった。すべて大規模医療機関であり、病床数の平均(最小-最大)は836(610-1,132)床であった。医療機関別年間輸血使用量の平均(最小-最大)はRBC、FFP、PCの順に12,147(7,291-18,427)単位、7,352(2,306-16,125)単位、24,382(5,210-41,325)単位であった。参加医療機関はすべて輸血責任医師および輸血専従技師の所属する輸血管理部署を有し、輸血療法委員会が年6回以上開催されていた。全施設において輸血実施手順書が整備され、輸血管理システムが導入されていた。血液センターから医療機関までの血液搬送時間の平均(最短-最長)は平常時で53(30-90)分、緊急時で22(15-60)分であった。

2. 医療機関別輸血前血小板値(表1)

全登録血小板輸血症例件数は5,215件で、輸血前血小板値の平均±標準偏差は 2.0 ± 0.4 万/ μ Lであった。医療機関別の輸血件数と輸血前血小板値の平均値を表1に示す。輸血前血小板値の平均値は、最小1.5万/ μ L~最大2.9万/ μ Lと施設による差を認めた。

3. 輸血当日の血小板値と輸血理由(表2)

輸血当日に血小板値が測定された症例は3,914件であった。輸血当日の血小板値が1万/ μ L未満の症例は909件(23.2%)、1万/ μ L以上2万/ μ L未満の症例は1,607件(41.1%)、2万/ μ L以上3万

/ μ L未満の症例は810件(20.7%)、3万/ μ L以上4万/ μ L未満の症例は331件(8.5%)、4万/ μ L以上5万/ μ L未満の症例は124件(3.2%)、5万/ μ L以上の症例は133件(3.4%)であった。輸血当日の血小板値が5万/ μ L以上の症例の輸血理由を表2に示す。133件中86件(64.7%)は調査記録上輸血理由が不明であった。

4. 疾患別輸血前血小板値(表3)

疾患別輸血件数と輸血前血小板値を表3に示す。輸血前血小板値は、造血器悪性腫瘍2.2万/ μ L、がん2.6万/ μ L、造血不全1.6万/ μ L、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)1.6万/ μ Lであった。ITPの症例は61件あったが11件(18.0%)が活動性出血や手術等の止血困難な状況が調査記録上認められなかった。

5. 輸血実施の曜日別輸血前血小板値(表4)

曜日別の輸血件数と輸血前血小板値の平均を表4に示す。金曜に実施される輸血が最も多く、土曜日に実施される輸血は少なかった。平日(月~木)に比べ週末(金土日)の輸血前血小板値は高値を示した。

6. 診療科別輸血前血小板値(表5)

診療科別輸血件数と輸血前血小板値の平均を表5に示す。輸血前血小板値の平均は、血液内科(1.84万/ μ L)よりも血液以外の内科(1.50万/ μ L)や外科(1.75万/ μ L)の方が低い結果であった。

D. 考察

血小板輸血実施基準が医療機関の規模や輸血管理体制によって異なる可能性があることを考慮し、本調査研究では輸血管理体制が整備されていると想定される大学病院と公立地域基幹病院を対象施設を絞り検討した。しかしながら医療機関別の輸血前血小板値の平均値は、最小1.5万/ μ L~最大2.9万/ μ Lと施設による差を認め、大学病院と公立地域基幹病院に限っても施設によって「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン」(以下ガイドライン)の遵守状況に差がある可能性が示唆された。

輸血当日に血小板値が5万/ μ L以上の症例は、133件認められ、86件(64.7%)は調査記録上輸血理由が不明であった。ガイドラインでは、外傷性頭蓋内出血の場合、血小板数10万/ μ L以上の維持を目標に血小板輸血を行うことを推奨しているが、その他の状況で血小板値が5万/ μ L以上での血小板輸血を推奨しておらず、不要な血小板輸血が多く実施されている可能性が示唆された。

ガイドラインでは、がん・造血器悪性腫瘍(急性前骨髄球性白血病を除く)の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血トリガー値は

1 万/ μ L とされているが、本研究での輸血前血小板値の平均は、造血器悪性腫瘍 2.2 万/ μ L、がん 2.6 万/ μ L と上回った。同様に、造血不全(化学療法・造血幹細胞移植を受けない再生不良性貧血や骨髓異形成症候群など慢性造血不全患者)における血小板輸血トリガー値の目安は 5 千/ μ L であるが、本研究での輸血前血小板値の平均は、1.6 万/ μ L と高値であった。ガイドラインでは、ITP においては血小板輸血による血小板増加効果は限定的で予防的血小板輸血の適応はないとされ、活動性の出血や手術に際して止血困難な場合は血小板輸血の適応となるとされているが、調査の結果は活動性出血や手術等の止血困難な状況が記録上認められない症例が 11 件 (18.0%) も認められた。

曜日別の検討では、金曜に実施される輸血が最も多く、週末(金土日)に血小板値を高く保とうとする傾向があると考えられた。調査結果からも平日(月~木)に比べ週末(金土日)の輸血前血小板値は高値を示していた。

診療科別の輸血前血小板値の平均は、血液内科よりも他の内科や外科の方が低い値を示した。疾患や輸血理由等のさらなる検討が必要だが、必ずしも血液内科医がよりガイドラインを遵守しているというわけではないかもしれない結果となった。

E. 結論

血小板輸血に関する多施設共同後方視調査研究を行った。医療機関別の輸血前血小板値は施設間差が大きく、医療機関によってガイドラインの遵守状況に差がある可能性が示唆された。ガイドラインの推奨する血小板輸血トリガー値より高度の輸血や、科学的根性の乏しい輸血が多く実施されていることが示唆された。

ガイドラインの遵守を促進することが今後の重要課題と考えられる。本研究により我が国における血小板輸血の現状と課題が明確化することが出来た。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 医療機関別輸血件数と輸血前血小板値の平均

施設	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	Ave	SD
輸血件数	270	179	405	417	436	139	87	407	148	67	451	120	205	144	469	159	545	567		
輸血前Ptt値 (K/ μ L)	27	23	21	21	20	23	15	22	20	21	16	19	17	29	19	15	18	21	20	4

表2 輸血当日の血小板値が5万/ μ L以上の症例の輸血理由

理由	件数	%
手術	14	10.5
活動性出血、大量出血	9	6.8
薬剤（抗血小板薬、抗凝固薬等）	9	6.8
DIC	7	5.3
侵襲的処置や検査	5	3.8
肝障害	2	1.5
先天性凝固異常	1	0.8
不明	86	64.7
合計	133	100

表3 疾患別輸血件数と輸血前血小板値の平均

疾患	輸血件数	血小板値 (K/ μ L)
AML	1637	21
ALL	427	22
MPD	107	21
MDS	948	16
ML	864	23
MM	173	21
白血病	161	20
AIHA	4	53
ITP	61	16
AA	536	16
TAFRO	26	14
TTP	7	69
MG血症	6	11
がん	225	25

表 4 曜日別輸血件数と輸血前血小板値の平均

曜日	輸血件数	Plt値 (K/ μ L)
月	850	18.4
火	788	18.4
水	777	18.0
木	732	18.0
金	934	18.7
土	568	20.6
日	377	18.8

表 5 診療科別輸血件数と輸血前血小板値の平均

診療科	輸血件数	Plt値 (K/ μ L)
血液内科	4563	18.4
血液以外の内科	102	15.0
小児科	85	23.6
産婦人科	61	23.9
救急	4	34.0
外科	74	17.5