別紙４

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

「輸血医療全般に関する情報収集」

研究分担者　高見　昭良　愛知医科大学　医学部　教授

研究要旨

2017 年に発表された日本輸血・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、国内初の科学的根拠に基づいた血小板製剤使用ガイドラインであり、臨床で広く活用されている。2019 年に 1 度改定されたが、ガイドラインは常に更新されるべきである。2017 年から 2022 年 PubMed、Cochrane、医中誌での全発表論文を対象に関連文献を検索し、119 論文を一次選択した。論文内容をさらに精査し、安全で信頼できるガイドラインを目指したい。

A．研究の目的

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン（日本輸血・細胞治療学会 2019 年改定 http://yuketsu.jstmct.or.jp/guidelines/ ）を改定する。

B．研究方法

1. 対象：2017 年から 2022 年 9 月 PubMed、Cochrane、医中誌での発表論文とした。
2. 検索式
   (1). PubMed：以下の通りとした。
   (2). Cochrane　：全 5888 文献中 Cochrane Reviews　28 文献とした。
   (3). 医中誌：以下の通りとした。

#1	血小板輸血/TH or 血小板濃厚/AL or 濃厚血小板/AL or 血小板濃縮/AL or 濃縮血小板/AL or 血小板輸/AL or 血小板製剤/AL or 血小板製剤/AL or 血小板注/AL or 血小板投/AL or 血小板点滴/AL	6,139	血小板輸血 血小板数
#2	血小板計数/TH or 血小板計数/al or 血小板数/al or 血小板カウント/al or 血小板の数/al or 血小板のカウント/al or 血小板全カウント/al	11,822	
#3	#1 or #2	17,067	
#4	(RD and CR=ヒト) or (RD not CR=動物) not PT=会議録 and (LA=日本語 or LA=英語) and DT=2010:2022 and (PDAT=2017/3/1:2022/9/30 or EAT=2017/3/1:2022/9/30)	2,519	基本検索条件 （会議録を除く）
#5	#4 and (血小板輸血/TH or 血小板濃厚/TI or 濃厚血小板/TI or 血小板濃縮/TI or 濃縮血小板/TI or 血小板輸/TI or 血小板製剤/TI or 血小板注/TI or 血小板投/TI or 血小板点滴/TI or 血小板計数/TH or 血小板計数/ti or 血小板数/ti or 血小板カウント/ti or 血小板の数/ti or 血小板のカウント/ti or 血小板全カウント/ti or 出血/TH or 出血/ti)	1,693	Titleあるいは 「血小板輸血」 「血小板計数」 「出血」の見出付に限定
#6	#5 not pt=動態,総説,図説,講義 not PT=会議録,事例 or (#4 and (システマティックレビュー/TH or システマティックレビュ/ti or システマティックレビュ/ti or システマティック・レビュ/ti or システマティック・レビュ/ti or システマティック・レビュ/ti or 系統的レビュ/ti or 系統的にレビュ/ti or 系統的なレビュ/ti or 系統レビュ/ti or システマティック・レヴュ/ti or システマティックレヴュ/ti or システマティックレヴュ/ti or システマティック・レヴュ/ti or システマティック・レヴュ/ti or 系統的レヴュ/ti or 系統的にレヴュ/ti or 系統的なレヴュ/ti or 系統レヴュ/ti or 系統的考察/ti or 系統的に考察/ti or 系統的な考察/ti or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/TH or メタ分析/ti or メタアナ/ti or メタ・アナ/ti or メタ解析/ti or メタ分析/ti or メタ研究/ti or META-ANALYS/ti or "META ANALYS"/ti or META解析/ti or META分析/ti or META研究/ti or 展望研究/ti or 展望的研究/ti or RD=診療ガイドライン or ガイドライン/TH or ガイドライン/ti or guideline/ti or 指針/ti) or (#6 and (RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付/TH or ランダム化/ti or 無作為化/ti or random化/ti or ランダム比較/ti or 無作為比較/ti or random比較/ti or ランダム試験/ti or 無作為試験/ti or random試験/ti or ランダム割/ti or 無作為割/ti or random割/ti or ランダムに/ti or 無作為に/ti or randomに/ti or ランダマイズ/ti or random化/ti or 二重盲検法/TH or 二重盲検/ti or 二重盲験/ti or ダブルブラインド/ti or ダブルマスク/ti or ダブル・ブラインド/ti or ダブル・マスク/ti or 一重盲検法/TH or 一重盲検/ti or 一重盲験/ti or シングルブラインド/ti or シングルマスク/ti or シングル・ブラインド/ti or シングル・マスク/ti or 三重盲検/ti or 三重盲験/ti or トリプルブラインド/ti or トリプルマスク/ti or トリプル・ブラインド/ti or トリプル・マスク/ti or "DOUBLE BLIND"/ti or DOUBLE-BLIND/ti or "SINGLE BLIND"/ti or SINGLE-BLIND/ti or "TRIPLE BLIND"/ti or TRIPLE-BLIND/ti or "DOUBLE MASK"/ti or DOUBLE-MASK/ti or "SINGLE MASK"/ti or SINGLE-MASK/ti or "TRIPLE MASK"/ti or TRIPLE-MASK/ti))	994	研究デザインによる限定
#7	#6 and (血小板/MTH or 血小板輸血/MTH or 出血/MTH or 血小板計数/MTH or 血小数/ti or 出血/ti or 輸血/ti)	280	以下のいずれかに限定 ①血小板、出血を中心的主題に含む ②血小板、出血、輸血をTitleに含む

（倫理面への配慮）
該当せず

Search	Query	Items found	
1	PLATELET OR PLATELETs OR THROMBOCYTe OR THROMBOCYTes OR THROMBOCYTs* OR THROMBOCYTs	386,663	血小板輸血 血小板数 （検索式2） 検索式3： （plasma*[ti] not plasma[ti]を除く）
2	count OR counts OR TRANSFUSion OR TRANSFUSions OR TRANSFUSe OR TRANSFUS* OR donation OR DONATIons OR DONAT* OR PREPARATion OR PREPARATions OR PRODUCT OR PRODUCTion OR PRODUCTs OR PRODUCT* OR INFUSION OR INFUSIONs OR INJECT OR INJECTion OR INJECTions OR INJECT* OR PACKED OR CONCENTRATE OR CONCENTRATEs	6,407,382	
3	#1 AND #2	171,927	
4	Platelet Count[MeSH Terms] OR PLATELET TRANSFUSION[MeSH Terms]	20,170	
5	#3 OR #4	171,927	
6	(#5 AND "humans"[MeSH Terms]) OR (#5 NOT "Animals"[MeSH]) and ("2015"[PDAT]:"2022"[PDAT]) AND ("2017/03/01"[MHDA]:"2022/9/30"[MHDA]) AND English[lang] OR Japanese[lang])	34,564	基本検索条件
7	PLATELET[Title] OR PLATELETs[Title] OR THROMBOCYTe[Title] OR THROMBOCYTes[Title] OR THROMBOCYTs[Title] OR THROMBOCYTs*[Title]	129,390	血小板輸血 血小数 をTitleに限定 （検索式2に限定して plasma*[ti] not plasma[ti]を除く）
8	count[Title] OR counts[Title] OR TRANSFUSion[Title] OR TRANSFUSions[Title] OR TRANSFUSe[Title] OR TRANSFUS*[Title] OR donation[Title] OR DONATIons[Title] OR DONAT*[Title] OR PREPARATion[Title] OR PREPARATions[Title] OR PRODUCT[Title] OR PRODUCTion[Title] OR PRODUCTs[Title] OR PRODUCT*[Title] OR INFUSION[Title] OR INFUSIONs[Title] OR INJECT[Title] OR INJECTion[Title] OR INJECTions[Title] OR INJECT*[Title] OR PACKED[Title] OR CONCENTRATE[Title] OR CONCENTRATEs[Title]	121,011	
9	#7 AND #8	11,081	
10	Hemorrhage[MeSH Terms] OR Platelet Count[MeSH Major Topic] OR PLATELET TRANSFUSION[MeSH Major Topic]	394,213	出血(新生) 血小板数(主題) 血小板輸血(主題) に限定 （検索式4に加えて plasma*[ti] not plasma[ti]を除く）
11	#6 AND (#9 OR #10)	6,170	A. 血小板輸血・血小板数をTitleまたは主題に限定
12	#11 AND #6 AND #10	1,084	B. A をTitleかつ主題に限定
13	#11 AND #9 AND (#4 OR Hemorrhage[MeSH Terms])	1,199	C. A をTitleかつ両方に限定
14	#12 OR #13	1,935	D＋C
15	#14 AND #7	5,199	D＋C を血小板をTitleに含むものに限定
16	RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL[Publication Type] OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL[Publication Type] OR RANDOM ALLOCATION[MeSH] OR SINGLE-BLIND METHOD[MeSH] OR DOUBLE-BLIND METHOD[MeSH] OR BLIND[ti] OR random[ti]	151,610	DRCT
17	META-ANALYSIS[Publication Type] OR "META ANALYSIS"[ti] OR "META ANALYSIS"[ti] or META-ANALYSIS[ti] or METAANALYSIS[ti] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "SYSTEMATIC REVIEW"[ti] OR SYSTEMATIC-REVIEW[ti] OR "PRACTICE GUIDELINE"[Publication Type] OR "PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC"[MeSH]	67,126	システマティックレビュー、メタアナリシス
18	#15 AND (#16 OR #17)	116	さらに ①または②に限定
19	#18 AND #16	46	さらに ③RCTのみに限定

C．研究結果

1. CQ を以下に決定した。

CQ1：がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家造血幹細胞移植，同種造血幹細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ2:造血不全における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ3：血小板減少を呈する処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか

CQ4:特発性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか
CQ5:血栓性血小板減少性紫斑病における血小板輸血はどのように行うべきか
2. 文献選択
2017年から2022年9月PubMed、Cochrane、医中誌に発表された全論文を対象に、科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドラインに必要な論文を抽出した。ハンドサーチ論文を加え、全395文献を選択した。
3. 一次選択
395 文献の内容を確認し、119 文献を一次選択した。

D.考察

血小板減少患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療において、血小板製剤の有効性は高い。一方血小板製剤は、献血者の厚意に基づく貴重な薬剤である。副作用や血小板輸血不応症の懸念もあり、血小板製剤の使用は必要最小限にとどめるべきである。血小板製剤の使用ガイドラインはこれらの具現化に役立つと期待される。

一方、「ガイドライン」は臨床試験結果の科学的根拠を示したものに過ぎず、例外なく全患者・全臨床病態に当てはまるとは限らない。個々の患者や臨床病態に応じ、総合的・弾力的に判断されるべきである。今後は臨床や患者側のニーズも取り入れながら、双方向での議論も必要と思われる。

E. 結論

安全で信頼できる血小板製剤使用ガイドラインが求められている。ガイドライン改定作業に着手し、関連論文の一次選択を終えた。論文内容を精査し、改定ガイドラインの完成を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表（査読有り英語論文のみ）

1. Daramjav N, Takagi J, Iwayama H, Uchino K, Inukai D, Otake K, Ogawa T, Takami A. Autoimmune Thyroiditis Shifting from Hashimoto's Thyroiditis to Graves' Disease. Medicina (Kaunas). 2023;59(4).
2. Un S, Quan NV, Anh H, Lam VQ, Takami A, Khanh TD, Xuan TD. Effects of In Vitro Digestion on Anti-alpha-Amylase and Cytotoxic Potentials of Sargassum spp. Molecules. 2022;27(7).
3. Uchino K, Sakai K, Shinohara S, Matsuhisa A, Iida Y, Nakano Y, Matsumura S, Kanasugi J, Takasugi S, Nakamura A, Horio T, Murakami S, Mizuno S, Yamamoto H, Hanamura I, Matsumoto M, Takami A. Successful preventive treatment with cyclosporine in a patient with relapsed/refractory immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. Int J Hematol. 2022;116(2):295-301.
4. Uchino K, Kanasugi J, Enomoto M, Kitamura F, Tsuchida N, Uchiyama Y, Maeda A, Kirino Y, Matsumoto N, Takami A. VEXAS syndrome. Int J Hematol. 2022;116(4):463-4.
5. Takami A. Molecular Immunology in Hematological Disorders. Int J Mol Sci. 2022;23(17).
6. Quan NV, Anh H, Lam VQ, Takami A, Teschke R, Khanh TD, Xuan TD. Anti-Diabetes, Anti-Gout, and Anti-Leukemia Properties of Essential Oils from Natural Spices Clausena indica, Zanthoxylum rhetsa, and Michelia tonkinensis. Molecules. 2022;27(3).
7. Mizuno S, Takami A, Takamatsu H, Hanamura I, Shimazu Y, Hangaishi A, Tsukada N, Kako S, Kikuchi T, Ota S, Shimizu H, Iida S, Yoshioka S, Sawa M, Fukuda T, Kanda Y, Atsuta Y, Kawamura K. Autologous hematopoietic cell transplantation for myeloma patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus in the era of novel agents. Bone Marrow Transplant. 2022;57(5):846-8.
8. Mizuno S, Takami A, Kawamura K, Shimomura Y, Arai Y, Konuma T, Ozawa Y, Sawa M, Ota S, Takahashi S, Anzai N, Hiramoto N, Onizuka M, Nakamae H, Tanaka M, Murata M, Kimura T, Kanda J, Fukuda T, Atsuta Y, Yanada M. Favorable Outcome with Conditioning Regimen of Flu/Bu4/Mel in Acute Myeloid Leukemia Patients in Remission Undergoing Cord Blood Transplantation. Transplant Cell Ther. 2022;28(11):775 e1- e9.
9. Maeda A, Yamamoto R, Mizuno S, Miki S, Sakamoto Y, Kogata S, Toyama C, Sato K, Okamatsu C, Ando T, Iida M, Watsuji T, Sato T, Miyagawa S, Okuyama H, Takami A, Kodera Y. Efficacy of a 365 nm Ultraviolet A1 light Emitting Diode (UVA1-LED) in in vitro Extracorporeal Photopheresis. Photochem Photobiol. 2022;98(5):1229-35.
10. Lam VQ, Anh H, Quan NV, Xuan TD, Hanamura I, Uchino K, Karnan S, Takami A. Cytotoxicity of Callerya speciosa Fractions against Myeloma and Lymphoma Cell Lines. Molecules. 2022;27(7).
11. Harada K, Mizuno S, Yano S, Takami A, Ishii H, Ikegame K, Najima Y, Kako S, Ashida T, Shiratori S, Ota S, Onizuka M, Fukushima K, Fukuda T, Ichinohe T, Atsuta Y, Yanada M. Donor lymphocyte infusion after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 2022;101(3):643-53.
12. Anh H, Lam VQ, Takami A, Khanh TD, Quan

NV, Xuan TD. Cytotoxic Mechanism of Momilactones A and B against Acute Promyelocytic Leukemia and Multiple Myeloma Cell Lines. Cancers (Basel). 2022;14(19).

2. 学会発表（筆頭著者分のみ）

1. 高見昭良. 血液形態・検査のピットフォール. In: 静岡県臨床衛生検査技師会, editor. 第22回静岡血液フォーラム; 2月22日. 静岡市2023.
2. 高見昭良. 求められる血液検査患者中心の輸血医療への提言. In: 日本輸血・細胞治療学会, editor. 第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会; 5月29日; 名古屋市2022.
3. 高見昭良. 内科の輸血療法. In: 日本輸血・細胞治療学会, editor. 令和4年度学会認定・臨床輸血看護師制度講習会; 11月5日; 大阪市2022.

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