

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）
総合研究報告書

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

研究期間の3年で、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年度から4年度の3年間とも血液製剤使用実態調査の中で大規模なアンケート調査を行った。回収率はいずれも50%程度であった。不適切な使用法が認められるのは、赤血球製剤や血小板製剤は少なく、新鮮凍結血漿とアルブミンが目立つことが報告された。また、待機的手術の術前貧血、血小板輸血についても、当研究班独自で多施設共同後方視調査研究を実施し、日本の輸血医療の現状を明らかにできた。

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
搬送バックや保管する冷凍庫について実際の温度変化を測定した。血液専用保冷庫では大きな問題はなかったが、薬品保冷庫や家庭用保冷庫においては氷点下まで温度が低下することが観察され、特に赤血球製剤の凍結による溶血が危惧された。

3、海外での事例についての情報収集
オンライン上の情報をもとに調査したところ、日本の輸血実施可能施設は、アメリカ、カナダ、イギリス、フランス、スペイン、ドイツ、イタリアに比べてかなり多く、医療へのアクセスの良さがあらためて認識された。

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
血液製剤の保冷庫が氷点下以下に低下することから、学会などで緊急に周知を行った。

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ため昨年度にたたき台を作成した。今後実践ガイドを作成するため、文献検索を行い、一次選択を行った。今後二次選択を行うが、統一した記載方法について必要な事項を検討した上で、ガイドライン本文の作成を行う予定である。

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
園木隆志：和歌山県立医科大学 教授
長谷川雄一：筑波大学 教授
高見昭良：愛知医科大学 教授
野崎昭人：横浜市立大学 准教授

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

A. 研究目的

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。

本研究では、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。

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ことを目的とするが、そのもととなる学会作成のガイドラインを改定することを本研究班で実施する計画である。

B. 研究方法

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、松岡佐保子

令和2年度から4年度の3年間とも血液製剤使用実態調査の中で大規模なアンケート調査を行った。令和2年度は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を調査した。令和3年度は、血液製剤使用指針の遵守に関する輸血部門での評価方法、不適正使用の多い病態、「輸血療法の実施に関する指針」の周知方法、並びに適正使用推進への取り組みなどを調査した。令和4年度は血液製剤の適正使用についての評価とその方法、輸血療法委員会での適正使用推進、適正使用推進に効果のあったもの・必要なこと、適正使用推進への課題などに関する項目を調査した。

このアンケートとは別に、待機手術の貧血について、血小板輸血について、当研究班独自で多施設共同後方視調査研究を実施した。待機的手術に関して、2019年10月1日から12月31日までに行われた以下の3つの入院待機手術（消化管腫瘍切除術、婦人科腫瘍切除術、人工関節置換術）について調査した。主評価項目は手術前貧血の頻度と原因・特徴、副評価項目は手術前貧血と赤血球輸血との関係とした。血算値については、手術21日前またはそれ以前の直近（以下、手術3週間前）、手術21日前から前日までの手術直近（以下、手術前直近）、手術翌日から1週間後までの手術直近（以下、手術後）の白血球数、

血色素量、血小板数、赤血球容量（以下、MCV）を部門システムまたは電子カルテから抽出した。また、血小板輸血に関しても、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管腫瘍と診断された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。

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した。

さらに、各種搬送容器、3種類の血液製剤保冷库（血液専用保冷库、薬品保冷库、家庭用保冷库）の庫内温度の変化と模擬血液製剤（ACD-A液280mLを輸血バッグに充填）の液体温度を、実際に温度ロガーを用いて経時的に温度を測定した。

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。

令和2年度は、海外の輸血ガイドラインの遵守に関する調査研究で、そ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。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。令和3年度は、制限輸血のインセンティブが各国で異なることが予測されることから、海外の輸血事情（輸血実施可能施設数、血液製剤の価格、保険の償還状況など）について調査した。令和4年度は適正輸血からの逸脱に相当する、

①過剰輸血、②過少輸血について、海外での評価方法を文献的に調査した。

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

研究代表者：松本雅則

研究分担者：松下正

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。

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、園木孝志、野崎昭人

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。令和4年度までに赤血球、血小板、新鮮凍結血漿、アルブミンの4製剤の使用ガイドラインと、大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用のガイドラインの5つのガイドラインの改定のため、それぞれの製剤で準備を行う。

(倫理面への配慮)

待機的手術および血小板輸血の調査については総括施設である埼玉医大と参加施設の倫理委員会許可を得た。

C. 研究成果

1-1 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。

令和3年度血液製剤使用実態調査の回答施設数は4,733(回答率50.39%)であった各血液製剤の使用基準遵守についての輸血部門での評価は、赤血球製剤(RBC)36.5%、血小板製剤(PC)27.5%、血漿製剤(FFP)23.0%、アルブミン製剤(ALB)22.5%、免疫グロブリン製剤10.9%の順に多く実施されていた。RBC、PCの使用基準遵守の判断にヘモグロビン値、血小板値を用いていた施設の比率は87.5%、85.8%と高かった。一方、FFPやALBでの検査データの使用比率は上記の製剤程高くなかった。RBC、PCで不適正使用が目立つ病態があると回答した施設の比率はそれぞれ5.1%、1.4%と少なかった。一方、FFPでは26.6%、ALBでは33.2%と比較的多くみられた。血漿交換療法で使用するFFPの適正使用について輸血部門で評価していた施設の比率は46.8%であった。同療法で使用するALBの適正使用についての評価は53.6%の施設で行われていた。PCの輸血が不応状態であるにも関わらず連日PC投与を行っている患者に対して輸血部門から助言を行っている施設の比率は32.4%であった。

令和4年度調査の回答施設数は4,753(回答率51.01%)であった。輸血部門で輸血オーダー時に適正使用の評価をしていたのは全体の22%、事後に評価をしていたのは33%の施設であった。輸血療法実施後の評価方法は輸血療法員会での検討が73%と多かった。輸血の適正使用推進に効果のあったものとして最も多かったのは病院機能評価であった。適正使用の事前評価を輸血部門での業務と考えていた施設は全体の41%、事後評価を業務と考えていたのは44%であった。

1-2 待機手術における輸血調査

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16医療機関が本研究に参加した。全登録手術件数は計2,248件、消化管腫瘍切除術968件、婦人科腫瘍切除術913件、人工関節置換術367件であった。手術前Hb値の平均±標準偏差は 12.7 ± 1.9 g/dL、手術前貧血の割合

は 16.9% (貧血基準 Hb 値 < 11g/dL)、49.8% (貧血基準 Hb 値 < 13g/dL) であった。周術期の RBC 輸血件数 (輸血頻度) は 280 件 (12.5%)、消化管腫瘍切除術は 134 件 (13.5%)、婦人科腫瘍切除術は 95 件 (10.1%)、人工関節置換術は 51 件 (13.7%) であった。術中出血量が増え、手術前貧血が高度であるほど周術期 RBC 輸血量と輸血頻度が増加する傾向にあった。

1-3 血小板輸血の適正使用

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。

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

2-1 血液製剤使用実態調査

令和 2 年度に行った調査の結果、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。

2-2 血液製剤搬送容器の温度変化について

搬送バッグ別の検討では、アルミ製バッグで他のバッグに比べて低温が保たれる傾向が認められた。冷凍した保冷剤を同包する方法が最も温度上昇を抑えることが確認できた。しかし、冷凍保冷剤が製剤に直接接触してしまう場合には製剤品質に影響を及ぼす可能性もあるので注意が必要である。冷蔵した保冷剤を同包する方法は、製剤と保冷剤が同一の温度で管理できるので扱いやすく、製剤品質に悪影響を与えずに製剤を搬送できるというメリットがある。

2-3 各種保冷庫の庫内温度の変化について

保冷庫内部および保冷庫内に保存した模擬血液製剤内の温度変化を検討した。まず血液専用保冷庫では、庫内温度は 6°C 以上の高温となることもあったが、製剤自体は 2-6°C を維持しており良好な結果であった。次に薬品保冷庫では、4°C と 6°C の設定が可能であった。4°C 設定の場合、最低温度が庫内 0.2°C、模擬製剤 1.0°C と低温となった。薬品保冷庫 6°C 設定の場合、6°C 以上の高温となる場合が多くなるが、2°C 未満となることは庫内、模擬製剤とも無かった。家庭用保冷庫は、強、中、弱の冷蔵設定が可能であった。家庭用保冷庫で最も問題となるのは過冷却で、強の設定の場合、最低温度が庫内で -5.2°C、模擬製剤内部で -4.8°C であり、凍結の危険性がある。

3、海外での事例についての情報収集

オンライン上の公開資料をもとに、欧米の主要国の輸血実施可能施設数を調査した。2018 年現在、アメリカ 6,210 施設、カナダ 1,200 施設、イギリス 1,910 施設、フランス 3,042 施設、スペイン 782 施設、ドイツ 1,925 施設、イタリア 1,048 施設であり、いずれも日本の輸血実施可能施設数 (9,526 施設: 2019 年度調べ) よりも少なかった。

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。

過剰輸血について文献的には、赤血球輸血に関するものが主体で、輸血後のHb値に基づくものであった。具体的には、「輸血前Hbトリガー値から2g/dL以上のHb上昇」（入院または外来患者）、「輸血後のHb値」として、外科患者で術後Hb \geq 10、外科手術での大量/緊急輸血例で術後24時間Hb \geq 9、外傷患者で輸血後24時間以内のHb \geq 11、腹部手術後退院時Hb \geq 9、産婦人科での出血あり/なし例で輸血後Hb \geq 9/10といった報告があった。過少輸血について、2022年のTransfusion誌で、過少輸血が、製剤在庫不足、輸血の遅延（供給、検査、臨床のいずれかを原因とする）、患者による拒否、臨床症状や検査結果に基づく適切な輸血中止、という複数の要素から構成されていることが報告された。過少輸血に関する調査報告は少なかったが、赤血球・血小板輸血に関する英国からの報告では、入院患者でHb<6g/dLまたはPlt<1万/uLが判明して24-72時間以内に輸血がなかったことを過少輸血と評価していた。また、血漿輸血に関するカナダからの報告では、2単位以下の血漿輸血を過少輸血と評価していた。

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

上記2における検討で特に大きな問題が判明した輸血保冷庫に関して、家庭用冷蔵庫では氷点下にまで温度が下がることから赤血球が凍結されてしまう危険がある。そのため、様々な輸血の会議で発言して、第70回日本輸血細胞治療学会でも急遽発表し、注意を促した。

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（添付資料）。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。特に使用指針部分は各製剤で統一した記載が必要であり、その記載すべき内容について討議した。令和4年度には使用指針のもとになる輸血ガイドラインを赤血球、血小板、FFP、アルブミン、大量輸血の5製剤で作成するため、CQの作成を5つのガイドラインとも終了した。さらに2022年9月までの文献検索を行い、一次選択を終了した。赤血球710件、FFP929件、血小板119件、アルブミン218件、大量出血419件の論文を一選択し、文献の収集までを終了した。今後二次選択を行う予定である。

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、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ているので、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、具体的な対策を紹介する方法を考えたい。輸血部門で血液製剤の使用基準遵守についての評価を行っていた施設の比率はRBCの36.5%から免疫グロブリンの10.9%までと総じて少なかった。大規模の病院の方がこれらの評価率は高く、輸血部門の人員・管理体制の整備状況が影響していることが推測された。不適正使用の目立つ病態はRBC、PCでは少なく、FFP、ALBでは比較的多かった。その理由には適正使用の評価が難しいことも影響していると思われるが、栄養補給や単なる血清アルブミン濃度の維持等の指針に不適正使用として例示されているものもかなり含まれており、FFP、ALBには適正使用の余地が多いのではないかと考えられた。血漿交換療法で使用するFFPやALBの用法・用量について輸血部門で評価していたのは約半数の施設に留まり、同療法での使用量が多いことからさらなる関与が望

ましいと思われる。令和4年度の調査では輸血部門で適正使用の事前評価・事後評価をしていた施設は20～30%と少なかった。また、血液製剤別に評価を行っている施設の比率をみると赤血球液、血小板濃厚液、新鮮凍結血漿、アルブミン製剤、免疫グロブリン製剤の順に高く、輸血部門での管理状況や明確な基準があるか等が影響していることが推測された。輸血療法委員会の規約に「適正使用の推進」について記載されていたのは同委員会のある施設の69%、さらに同委員会で具体的に適正使用について検討されていたのは49%であり、現状では病院としての取り組みは不十分であると考えられる。輸血の適正使用推進に効果のあったものとして病院機能評価、輸血機能評価、自治体の輸血監査等の外部評価が挙げられた一方、効果のあったものは特になしとの回答も約4割の施設にみられた。日本では自治体の監査を除き外部監査は任意であり、病院の方針次第で外部評価の機会がないことも影響していると考えられた。適正使用の事前・事後評価を輸血部門での業務と考えていた施設は全体の約4割しかなく、輸血部門の適正使用に対する意識向上も必要と考えられた。適正使用に関する地域の医療連携について希望していた施設は少なく、小規模施設では大規模施設よりも少ないという予想外の結果であった。

待機手術の手術前貧血に関して、基準をHb値11g/dL未満とすると16.9%（全体の1/6）にみられ、Hb値13g/dL未満とすると49.8%で約半数に及んだ。この結果から、major surgeryにおける手術前貧血は今後取り組むべき重要な課題であると考えられた。手術前貧血例のうち小球性貧血を呈したのは27.5%であり、手術種別にみると消化管手術は33.0%、婦人科手術は26.7%であった。消化管手術および婦人科手術では腫瘍からの出血が長期間持続して鉄欠乏性による小球性貧血を呈するものと推察された。また、婦人科手術の対象患者は平均年齢が50歳台と他の手術種と比べて若いことから、子宮筋腫などでは過多月経に起因する鉄欠乏性貧血が多いと推察される。周術期RBC輸血は全体で13.0%の患者に行われていた。消化管手術では手術前輸血の頻度が高く、腫瘍からの急性貧血に対して輸血が行われたものと推定される。術当日輸血は8～10%で手術の種類による差はなかった。手術前に鉄剤を内服または静注で投与することによって貧血の改善傾向にあったことから、手術前貧血に対して鉄剤投与が有効である可能性が示された。

血小板輸血に関して、医療機関別の輸血前血小板値の平均値は、1.5万/ μ L～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。血小板輸血当日に血小板値が5万/ μ L以上の症例は、133件認められたが、多くの症例で輸血理由が不明であった。多くの適応で血小板5万/ μ L以上での輸血は推奨されておらず不適切な使用が行われている可能性が高い。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。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。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、予想外の結果となった。

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、外部依頼検査へ提出されており、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無いと考えられるが、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。

昨年度は、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。一方で病床を持たない医療機関では家庭用冷蔵庫を使用しているという結果であった。今回、我々は血液専用保冷库、薬品保冷库、家庭用保冷库の日常使用条件下で、内部温度の測定を実施した。我々は、専用保冷库以外は温度上昇が問題となると予想していたが、予想に反して薬品保冷库および家庭用保冷库では、過冷却になり血液製剤の凍結による溶血の危険性があることがわかった。内藤らの報告

(日輸細学会誌 63(6)、2017) では、溶血所見や ATP 濃度のデータより、10℃ 曝露が 24 時間、28℃ 曝露が 3 時間あるいは 1 時間 2 回までであれば、赤血球の品質に与える影響は少ないと報告されたが、低温下でのデータはない。今回の原因として、インバータ制御であるため、一度の開閉での温度上昇に対し、急激に冷却する影響が大きいと推測された。在宅輸血を行う施設で、やむを得ず家庭用冷蔵庫などで保管する施設もあると思われるが、過冷却防止のために庫内下部に遮蔽容器での保管が許容できる可能性がある。常時温度監視を行い、安全性を確認する必要がある。

また、血液製剤の運搬において、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無いと考えられるものの、温度変化が少なければ成分の変化に影響を与えることはないため、できるだけ温度変化のないバッグが必要である。

様々な素材の搬送容器がある中、搬送バッグの種類ではアルミ製バッグは他のバッグに比較し低温が保たれる傾向が認められた。アルミ製バッグは製剤搬送に利用可能な定温安定搬送バッグとして販売されており、断熱作用に優れている。次年度は、実際に搬送される製剤(搬送バッグ)で温度ログを記録し、投与までの温度変化を確認する予定である。

COVID-19 の影響により海外の事例に関する情報収集の方法が限られた。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。

オンライン上での検討で欧米の主要国の輸血実施可能施設数の調査を実施したが、日本の輸血医療へのアクセスのよさがあらためて示された。日本では、保険制度や輸血管理料取得が制限輸血のインセンティブとなっている可能性が高い一方で、各国ではそのインセンティブが異なることを考えると、「輸血量の減少」を適正輸血や輸血ガイドライン遵守の指標にして単純に国別比較をすることは困難だと判断された。次年度も関連文献調査を継続するが、Overtransfusion (TACO などの副作用も含め)、Undertransfusion などのキーワードをもとに継続していく予定である。

海外の文献調査から、海外主要国での過剰・過少輸血の評価方法が明らかになった。制限輸血の方針に基づき国内外で頻用されている輸血前 Hb トリガー値とは異なり、過剰な赤血球輸血に関する判断基準が、各施設での赤血球製剤使用量の削減目標に依存して設定されている可能性も考えられた。また、過少輸血については、過少治療と同義にとらえられ、本来の「輸血適応例で投与量が少ないこと」だけでなく、「輸血適応例で輸血しないこと」も評価基準に含まれている報告もあった。そのため、今後国内(全国レベル)で過剰輸血・過少輸血を評価する際には、海外からの報告を参考にして、妥当性のある定義づけを先行する必要があると考えられた。

本研究班のもう一つの目標とは、実施指針と使用指針を統合させた輸血療法実践ガイドを作成することである。科学的根拠で作成するためにはそれぞれの製剤の使用ガイドラインをアップデートする必要がある。まずは、文献検索を最新のものまで行い、その後製剤ごとにばらばらである記載方法を統一する必要がある。赤血球、血小板、FFP、アルブミン、大量輸血のガイドラインを改定するため、2022 年 9 月までの文献検索を行い、一次選択を終了した。今後、統一記載項目について検討し、ガイドラインの改定作業を行うとともに、小児や輸血副作用のガイドラインなどの改定作業を行う予定である。

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、FFP、アルブミンで不適切な使用が認められると報告された。血液製剤を保管する冷蔵庫や製剤自体の温度調査により、薬品保冷库や家庭用保冷库では氷点下まで低下する可能性が示唆され、溶血などの不具合が発生していないか危惧された。実施指針、使用指針の統合指針に関しては、使用指針を統一した記載にするため、令和4年度に文献検索を実施し、一次選択を終了した。今後二次選択を行い、ガイドラインの改定を完成させる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Sakai K, Fujimura Y, Nagata Y, Higasa S, Moriyama M, Isonishi A, Konno M, Kajiwarra 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.
8. Hayakawa M, Matsumoto M. Response to “Etiology and Management of Bleeding during ECMO in a COVID-19 Patient. *J Atheroscler Thromb.* 28(4)404-405, 2021
9. Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M. Management of a COVID-19 patient during ECMO: paying attention to acquired von Willebrand syndrome. *J Atheroscler Thromb.* 28(4)396-401,2021. doi.org/10.5551/jat.58362
10. Tarasco E, Lukas Bütikofer L, Friedman KD, George JN, Hrachovinova IV, Knöbl P, Matsumoto M, von Krogh AS, Aebi-Huber I, Cermakova Z, Górska-Kosicka M, Jalowiec KA, Largiadèr CR, Prohaszka Z, Sinkovits G, Windyga J, Lämmle B, Kremer Hovinga JA. Annual Incidence and Severity of Acute Episodes in Hereditary Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Blood.* 137(25)3563-3575, 2021. doi. 10.1182/blood.2020009801
11. Sakai K, Fujimura Y, Miyata T, Isonishi A, Kokame K, Matsumoto M, Current prophylactic plasma infusion protocols do not adequately prevent long-term cumulative organ damage in the Japanese congenital thrombotic thrombocytopenic

- purpura cohort. *Br J Haematol.* 2021. 194(2) 444-452, 2021. doi.10.1111/bjh.17560
12. Kayashima M, Sakai K, Harada K, Kanetake J, Kubo M, Hamada E, Hayakawa M, Hatakeyama K, Matsumoto M. Strong association between insufficient plasma exchange and fatal outcomes in Japanese patients with immune thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematology.* 2021. 114(4) 415-423, 2021. doi.10.1007/s12185-021-03197-5
 13. Yoshida K, Sakaki A, Matsuyama Y, Mushino T, Matsumoto M, Sonoki T, Tamura S. Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Following BNT162b2 mRNA Coronavirus Disease Vaccination in a Japanese Patient. *Internal medicine.* 61(3)407-412, 2022. doi.10.2169/internalmedicine.8568-21
 14. Hamada E, Sakai K, Yamada S, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. No aggravation of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura by mRNA-based vaccines against COVID-19: a Japanese registry survey. *Annals of hematology.* 2022. doi.10.1007/s00277-022-04774-2
 15. Kubo M, Sakai K, Hayakawa M, Kashiwagi H, Yagi H, Seki Y, Hasegawa A, Tanaka H, Amano I, Tomiyama Y, Matsumoto M. Increased cleavage of von Willebrand factor by ADAMTS13 may contribute strongly to acquired von Willebrand syndrome development in patients with essential thrombocythemia. *Journal of thrombosis and haemostasis.* 2022. doi.10.1111/jth.15717
 16. 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 sanguinis.* 2022. doi.10.1111/vox.13243
 17. 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 sanguinis.* 2022. doi.10.1111/vox.13244
 18. 長谷川 真弓, 梅木 弥生, 松本 雅則. いま注目のトピックを掘り下げる 5年ぶりに改定された「輸血療法の実施に関する指針」の変更ポイント *Medical Technology* 49(2) 177-181, 2021
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
2. 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
 6. 長谷川 真弓, 谷山 歩, 大前 和人, 梅木 弥生, 早川 正樹, 松本 雅則. 大量出血時のフィブリノゲン補充目的以外でのクリオプレシピテートの有効性について. 第83回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 京王プラザホテル新宿 (Web開催). 2021年6月4日
 7. 松本 雅則. 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. 令和3年度第1回輸血関連研究班合同班会議. WEB開催. 2021年7月3日.
 8. M. Kubo, H. Kashiwagi, H. Yagi, Y. Seki, A. Hasegawa, H. Tanaka, I. Amano, Y. To

- miyama, M. Matsumoto. Increased Cleavage of VWF by ADAMTS13 Might Reduce High-molecular-weight VWF Multimers, Leading to Acquired von Willebrand Syndrome in Patients with Essential Thrombocythemia. The ISTH 2021 Congress. USA (Web開催). 2021年7月17日～21日
9. 酒井 宏水, 久禮 智子, 小林 直子, 松本 雅則, 杉田 修, 神山 直也, 竹原 有史, 東 寛. 備蓄・緊急投与が可能な人工赤血球製剤の開発状況 人工赤血球(ヘモグロビンベシクル)製剤の治験薬GMP製造. 第28回日本血液代替物学会年次大会. Web開催. 2021年10月14日
 10. 松本 雅則. 医療機関から見た日赤のMR活動に期待すること. 第45回日本血液事業学会総会. ロイトン札幌. 2021年11月9日
 11. Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Handa H, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Ohshima S, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M. The Efficacy and Safety of Caplacizumab in Japanese Patients with Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (iTTP): An Open-Label, Phase 2/3 Study. 63rd ASH Annual Meeting and Exposition. Atlanta (Web). 2021年12月11日
 12. 松本 雅則. 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, 令和3年度第2回輸血関連研究班合同班会議, 2022/2/5, WEB開催
 13. 森 恵, 久保 政之, 霧下 由美子, 高橋 幸博, 中森 正晃, 前田 純宏, 松本 雅則. 奈良県下における在宅輸血の実態調査, 第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 2022/5/28, 名古屋国際会議場
 14. 早川 正樹, 大前 和人, 田中 宏明, 谷山 歩, 田邊 雅世, 馬場 由美, 下村 志帆, 梅木 弥生, 長谷川 真弓, 松井 太衛, 松本 雅則. 酵素免疫学的測定法 (ELISA 法) を利用した抗 A/B 抗体価の定量的測定法の開発, 第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 2022/5/28, 名古屋国際会議場
 15. 藤田 浩, 西村 滋子, 寺谷 美雪, 濱田 恵理子, 酒井 和哉, 松本 雅則. 遠心機を使用しないクリオプレシピテート作製術 Thaw-siphon 変法の改良, 第70回日本輸血・細胞治療学会学術総会, 2022/5/29, 名古屋国際会議場
 16. 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, 2022/5/29, 名古屋国際会議場
 17. 大前 和人, 梅木 弥生, 谷山 歩, 長谷川 真弓, 早川 正樹, 西久保 敏也, 松本 雅則. 母子間のRh血液型不一致を契機に、D-ヘパロタイプの保有が疑われた1症例, 第66回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会, 2022/11/19, 和歌山県JAビル
 18. 松本 雅則. 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, 令和4年度第2回輸血関連研究班合同班会議, 2023/2/4, Web開催
 19. 松本 雅則. MTPと大量輸血ガイドライン, 令和4年度岡山県合同輸血療法委員会, 2023/3/11, Web開催
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他