

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(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)
総括研究報告書

科学的エビデンス等に基づき医療環境に応じた適切な輸血療法実施についての研究

研究代表者 松本 雅則 奈良県立医科大学 医学部 教授

研究要旨

厚生労働省が作成する「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)を統合した輸血療法実践ガイド(仮称)の作成を本研究班の目的としている。使用指針パートの改定のため、「赤血球、血小板、新鮮凍結血漿 (FFP)、アルブミンの各製剤の使用ガイドライン」、「大量出血症例に対する血液製剤の適正な使用ガイドライン」(大量出血)、小児輸血の6つのガイドラインを上記の目的のために改定する必要がある。実施指針パートの作成のため、輸血検査、輸血製剤保管、在宅輸血、「輸血有害事象対応ガイドライン」(輸血有害事象)などの改定が必要と考えている。赤血球、血小板、新鮮凍結血漿 (FFP)、アルブミンの各製剤の使用ガイドライン、大量出血の5つのガイドラインは、文献検索作業は終了した。アルブミンのガイドラインは既に完成し、日本輸血・細胞治療学会雑誌に受理された。それ以外の4つも様々な段階であるが本文作成中であり、完成に向けて作業中である。小児輸血ガイドラインは、CQを確認し文献検索を実施予定である。輸血有害事象は文献検索を終了し、推奨文を作成中である。赤血球型検査ガイドラインは第4版まで作成済みであり、「輸血情報管理システムガイドライン」は、他のガイドなどとの整合性を確かめながら作成中である。旧厚生省作成の「血液製剤の保管マニュアル」に代わるものとして「輸血用血液製剤保管管理ガイド」を作成し、現在パブリックコメントを求めている。離島、へき地での輸血に関しては実態調査を行う計画であり、令和6年度に調査を実施する予定である。在宅輸血に関して実態調査、およびクリニックでの研修会などを行った。すべてのガイドラインは、令和6年度中に完成させる予定であり、令和7年度に実践ガイドを完成させる計画である。

研究分担者

松下 正：名古屋大学医学部附属病院 教授
園木 隆志：和歌山県立医科大学 教授
高見 昭良：愛知医科大学 教授
長谷川 雄一：筑波大学 教授
野崎 昭人：横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授
北澤 淳一：福島県立医科大学 博士研究員
田中 朝志：東京医科大学八王子医療センター 教授
岡崎 仁：東京大学医学部附属病院 教授
生田 克哉：北海道赤十字血液センター 事業推進統括部長
奥田 誠：東邦大学医学部 非常勤研究生
藤田 浩：東京都立墨東病院 部長

れた。これに続いて「輸血療法の実施に関する指針」(実施指針)も改定された。

歴史的な経緯から使用指針と実施指針は別々に改定されてきたため、改定時期が一致しないこともあり、記載の様式も統一されていない。そのため両指針を統合した指針が望まれている。さらに、これらの指針は学会が作成したガイドラインを参考にして作成されるため、最新の科学的根拠を指針に盛り込むためには指針とガイドラインをリンクさせることが必要となっている。しかし、現状の学会のガイドラインは記載方法がそれぞれの製剤で異なっており、そのままでは統一した記載内容にならず、指針にそのまま記載するには記載量が多すぎるガイドラインもある。そのため、指針に引用されることを目的として、統一した記載方法のガイドラインを作成し、実施指針と使用指針を統合した輸血療法実践ガイド(仮称)の作成を本研究班の目的とする。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

- 1) 輸血療法実践ガイドの使用指針パートに必要なガイドラインの改定
赤血球、血小板、FFP、アルブミンの各製剤の使

用ガイドライン、大量出血ガイドラインの5つのガイドラインは、2022年9月までの文献について論文検索は終了した。令和5年度には、選択された論文を検討し、Minds方式に従い clinical question (CQ) に対する推奨を決定し、ガイドライン本文の作成を開始した。「小児輸血のガイドライン」は、CQを決定し、早急に文献検索を行う。

これらのガイドライン作成は使用指針パートに必要なもので、それぞれのガイドライン作成責任者は、赤血球：園木、血小板：高見、FFP：長谷川、アルブミン：野崎、大量出血：松本、小児：北澤である。使用指針パートの責任者は、松本と松下である。

2) 輸血療法実践ガイドの使用指針パートに必要なガイドラインの作成・改定

実施指針に必要なガイドラインとして「輸血有害事象対応ガイドライン」（輸血有害事象）を改定する必要がある。このガイドラインも科学的根拠に基づき作成予定であり、令和5年度中に文献検索の2次選択まで終了した。なお、輸血有害事象に関しては、科学的根拠のない部分が多く、Minds方式のCQに対する推奨のみでは対応しきれない部分がある。そのため、2014年に学会から発表されている「輸血副反応ガイド」の内容を最新のものにして、科学的根拠による部分と専門家による経験的な説明部分の2つのパートからなるガイドラインを目指す。

それ以外に、赤血球型検査ガイドライン、輸血情報管理システムガイドライン、輸血用血液製剤保管管理ガイドが実践ガイドには必要と考えられる。輸血用血液製剤保管管理ガイドは、旧厚労省が1994年に作成した「血液製剤保管管理マニュアル」の代替えとして作成している。さらに、離島・へき地での輸血、在宅輸血に関する項目も必要となる。在宅輸血に関しては、在宅赤血球輸血ガイドが存在するが、それを発展させた形で作成する。

ガイドライン作成責任者は、輸血有害事象：岡崎、赤血球型検査ガイドライン、輸血情報管理システムガイドライン、輸血用血液製剤保管管理ガイドの3つは奥田、離島での輸血：北澤、へき地での輸血と在宅輸血の2つは藤田である。実施指針パートの責任者は田中である。

本研究班で作成するガイドラインの血液製剤の使用法についてのチェックを生田が行う。

（倫理面への配慮）

該当せず

C. 研究結果

1)-1 赤血球輸血ガイドライン

CQを作成し、赤血球輸血を中心に文献検索し、Pubmed 585件、コクランレビュー12件、医学中央雑

誌12件の該当論文を抽出し、Minds2020に準拠して各CQのアウトカム毎にエビデンスの評価を行い、エビデンス相対評価を行った。その結果、ヘモグロビンが8g/dLで輸血をする制限輸血が、制限をしないリベラル輸血と同等以上の臨床的効果を認めることが明らかとなった。なお、自己血輸血は整形外科を除き、その適応が少なくなっていることが判明した。

1)-2 血小板輸血ガイドライン

前回と同様に5つのガイドラインを設定し、スクリーニングを行ったところ395文献がヒットした。そのうち119文献を選択し、分析・評価を実施した。

1)-3 FFPガイドライン

前回と同様の3つのCQを設定し、文献をスクリーニングしたところ929個がヒットし、二次選択にて232個の文献を選択した。現在PICOのリストアップを実施している最中である。

1)-4 アルブミンガイドライン

ガイドラインは完成し、パブリックコメントに対応した後、日本輸血細胞治療学会雑誌に投稿し、査読を受けて受理された。CQは前回と同じであるが、推奨度の変更として、肝硬変の難治性腹水管管理が1Bから1Aとなった。また、人工心臓を使用する心臓手術への使用が2Cから2Bとなった。

1)-5 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

前回に引き続き、外傷学会、救急医学会、胸部外科学会、血栓止血学会、産婦人科学会、心臓血管外科学会、心臓血管麻酔学会、麻酔科学会、輸血細胞治療学会の9学会から改定委員とシステムティックレビュー委員を選出していただき作業した。CQは血液粘弾性試験の1つが増えて5つとなった。論文検索を終了し、推奨の決定を行っている。改定委員11名での投票は、1回目はすべて終了したが、同意に至っていないCQがあり、全体会議を行い討議して決定する予定である。

1)-6 小児輸血

前回と同じ6つのCQで行うことになった。文献検索は2024年5月までの分で実施する予定である。

2)-1 輸血有害事象対応ガイドライン

CQの文章を再考し、最終的に12個のCQを設定した。論文スクリーニングで2707個が抽出され、一次選択で75個となり、ハンドサーチ20個を加えて、二次選択の結果27論文を選択した。この結果、文献不足によるエビデンス不足のため2個のCQを取り下げとした。

2)-2 赤血球型検査ガイドライン

2022年12月に第4版を公表している。現在改定作業中であり、第5版を準備している。

2)-3 輸血用血液製剤保管管理ガイド

「血液製剤保管管理マニュアル」後継として作成しており、最新の知見を取り入れて完成し、現在パブリックコメントを募集している。主な改訂ポイントとして、血液搬送装置（ATR）の記載、冷蔵庫の温度記録を電子的な記録でも可とすることを追記、血液センターへの発注方法としてWeb発注の追記など、最近の進歩に合わせた項目を追記した。

2)-4 輸血情報管理システムガイドライン

電子カルテや輸血管理システムについての条件などのガイドラインである。他の団体が作成しているガイドラインとの整合性を確認しながら、作成している。

2)-5 離島・へき地での輸血療法

離島、へき地での実態調査を計画し、研究計画書などの作成を行った。

2)-6 在宅輸血

在宅輸血の実地調査を行い、情報収集を行った。赤血球、血小板製剤などを在宅へ搬送する手段、クリニックでの一時保管の環境などを検討する。

D. 考察

使用指針パートは、アルブミンのガイドラインは完成し、論文受理された。その他のガイドラインも比較的順調に進捗している。赤血球輸血は推奨文案の作成に入っており、早期にパブリックコメントに進むことができる見込みである。血小板、FFPは、文献の選択は終了し、本文作成に取り掛かる段階である。大量出血は、推奨度の決定を行っているが、様々な分野から改定委員が参加しており、意見が一致していない部分がある。早急に推奨度を決定して本文作成に取り掛かる予定である。小児輸血は、CQを決定し論文検索中であるが、早急に論文の精査を行う予定である。これらの使用指針用のガイドラインは令和6年度末までに完成予定である。

実施指針パートで文献検索を行ったのは、有害事象のみであるが、本文の作成に着手する段階であり、令和6年度中に完成予定である。それ以外で保管ガイドは作成済みで、パブリックコメント後に厚生労働省と内容を確認して、学会誌に投稿、発表予定である。血液型検査や輸血管理システムに関しては、グループ内で検討しており、実践ガイドに取り入れる。また、へき地、離島および在宅に関しても、実態調査を行っており、その結果で問題点を含めて実践ガイドに記載する予定である。

我々の作成した使用指針用のガイドラインから一部を抽出し、実践ガイドとして使用する予定である。実施指針パートは、本研究班の研究成果から得た成果も含めて改定する予定で、令和7年度に輸血療法実践ガイドを完成させる。

E. 結論

輸血療法実践ガイド作成のための、使用指針に必要なガイドラインの作成は、ほぼ予定通り進捗しており、令和6年度末までに完成予定である。実施指針に必要な項目に関して、調査項目をほぼ決定したので、令和6年度中に調査を実施し、その結果をまとめる予定である。

F. 健康危険情報

該当する報告なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Saito K, Sakai K, Kubo M, Azumi H, Hamamura A, Ochi S, Amagase H, Kunieda H, Ogawa Y, Yagi H, Matsumoto M. Persistent ADAMTS13 Inhibitor Delays Recovery of ADAMTS13 activity in Caplacizumab-Treated Japanese iTTP Patients. *Blood Adv.* 2023;012451. doi: 10.1182/bloodadvances.2023012451.
2. Sakai K, Matsumoto M, De Waele L, Dekimpe C, Hamada E, Kubo M, Tersteeg C, De Meyer SF, Vanhoorelbeke K. ADAMTS13 conformation and immunoprofiles in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Adv.* 7(1):131-140, 2023. doi: 10.1182/bloodadvances.2022008885
3. Sakai K, Miyadera H, Kubo M, Nakajima F, Matsumoto M. Overlapping ADAMTS13 peptide binding profiles of DRB1*08:03 and DRB1*11:01 suggest a common etiology of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 21(3):616-628, 2023. doi: 10.1016/j.jtha.2022.09.002
4. Takaya H, Namisaki T, Enomoto M, Kubo T, Tsuji Y, Fujinaga Y, Nishimura N, Kaji K, Kawaratani H, Moriya K, Akahane T, Matsumoto M, Yoshiji H. The Ratio of von Willebrand Factor Antigen to ADAMTS13 Activity: Usefulness as a Prognostic Biomarker in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Biology.* 12(2):2023. doi: 10.3390/biology12020164
5. Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M. Distinguishing

- immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity. *Res Pract Thromb Haem*. 7(2) 100076-100076, 2023. doi. 10.1016/j.rpth.2023.100076
6. 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*. 117(3) 366-377, 2023. doi.10.1007/s12185-022-03495-6
 7. Tadokoro T, Ohta-Ogo K, Ikeda Y, Sugiyama M, Katano H, Hatakeyama K, Matsumoto M, Tashiro H. COVID-19-associated myocardial injury: A case report. *ESC heart fail*. 10(2) 1461-1466, 2023. doi. 10.1002/ehf2.14295
 8. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. *Thromb J*. 21(1) 43-43 2023. doi.10.1186/s12959-023-00489-0
 9. Harada Y, Sato A, Nishioka A, Ogusu S, Matsumoto M, Sueoka E, Kawaguchi A, Kimura S, Sueoka-Aragane N. Usefulness of blood biomarkers for predicting venous thromboembolism in Japanese patients with cancer. *Oncol Lett*. 25(5) 180-180 2023. doi.10.3892/ol.2023.13766
 10. Suzuki M, Shimozawa K, Yagasaki H, Ueno M, Hirai M, Matsumoto M, Morioka I. A robust response to high-dose plasma, prednisolone, and rituximab in an infant with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Blood Cancer*. e30416, 2023. doi.10.1002/pbc.30416.
 11. Takeyama M, Ozu N, Kasama S, Kasahara M, Matsumoto M, Shima M, Nogami K. Study protocol for assessment of the coagulation potential of concomitantly used factor VIII concentrates in patients with haemophilia A with emicizumab prophylaxis (CAGUYAMA Study): a multicentre open-label non-randomised clinical trial. *BMJ Open*. 2023 Jul 10;13(7):e072565. doi: 10.1136/bmjopen-2023-072565. PMID: 37429679 Free PMC article. *Clinical Trial*.
 12. Uchida A, Tanimura K, Sasagawa Y, Yamada H, Katayama Y, Matsumoto M. Two pregnant women with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: A case report. *J Obstet Gynaecol Re*. 49(12) 2969-2974, 2023. doi.10.1111/jog.15793
 13. Nishimura N, Yoshimoto K, Yada N, Kakiwaki A, Sawa A, Senzaki S, Kawashima H, Yoneima R, Ono S, Sakai K, Matsumoto M, Fukushima H, Nishio K. The combination of the Lactate dehydrogenase/hemoglobin ratio with the PLASMIC score facilitates differentiation of TTP from septic DIC. *Clin Appl Thromb Hemost*. 29:1-8, 2023.
 14. Kubo M, Matsumoto M. Frontiers in pathophysiology and management of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol*. 117(3) 331-340, 2023
 15. Sakai K, Matsumoto M. Clinical Manifestations, Current and Future Therapy, and Long-Term Outcomes in Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Clin Med*. 12(10) 3365, 2023. doi.10.3390/jcm12103365
 16. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol*. 118(5):529-546, 2023. doi: 10.1007/s12185-023-03657-0.
 17. 今村 亮太, 久保 政之, 小西 康司, 萱島 道徳, 松本 雅則, 田中 晴之. 自家末梢血幹細胞採取および移植後生着の後方視的検討 プレリキサホル導入前後の比較. *日本検査血液学会雑誌* 25(1) 19-27, 2024
 18. 齋藤 健貴, 酒井 和哉, 松本 雅則. 後天性血栓性血小板減少性紫斑病. *臨床検査*. 68(2) 134-143, 2024
 19. 奥田 誠, 名倉 豊, 岸野 光司, 伊丹 直人, 櫛引 健一, 栗林 浩子, 小本 美奈, 齋藤 光平, 杉本 達哉, 寺内 純一, 野崎 昭人, 吉井 真司, 遠藤 彩子, 佐藤 忠嗣, 末岡 榮三郎,

- 鈴木 昌行, 高橋 孝喜, 日高 陽子, 藤井 基裕, 屋代 薫, 山本 喜則, 杉山 朋邦, 大谷 慎一, 紀野 修一, 松本 雅則, 日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会, コンピュータクロスマッチに適合する患者と輸血管理システムに必要な条件(改訂2版) 日本輸血細胞治療学会誌 70(1) 7-11, 2024
20. 久保 政之, 松本 雅則. 【血小板減少症の診かた】血栓性血小板減少性紫斑病・溶血性尿毒症症候群. 日本医師会雑誌 152(12) 1377-1381, 2024
 21. 金田 有史, 青木 剛, 近川 由衣, 堀田 成人, 東方 利徳, 朝倉 英策, 山田 真也, 松本 雅則. 鑑別に難渋した直接Coombs試験 陽性血栓性血小板減少性紫斑病の1例. 日本内科学会雑誌 112(12) 2263-2268, 2023
 22. 山田 真也, 松本 雅則. 「ADAMTS13 活性/ADAMTS13インヒビター」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1005-1008, 2023
 23. 山田 真也, 松本 雅則. 「溶血性尿毒症症候群(HUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1121-1124, 2023
 24. 山田 真也, 松本 雅則. 「非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS)」匠から学ぶ血栓止血検査ガイド. 検査と技術 51(9)1125-1129, 2023
 25. 山田 真也, 松本 雅則. 「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)」病因・病態生理から読み解く腎・泌尿器疾患のすべて. 腎と透析. 2023年95巻増刊号, 294-299.
 26. 齋藤 健貴, 松本 雅則. 【出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント】血栓性疾患(先天性・後天性) 後天性血栓性疾患 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), 溶血性尿毒症症候群(HUS), 非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS). Medical Practice. 40: 928-932, 2023
 27. 酒井 和哉, 松本 雅則. 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP). 日本臨床(0047-1852)別冊血液症候群III 44-48, 2023
 28. 安積 秀一, 酒井 和哉, 松本 雅則. TMAの診断と治療. 日本血栓止血学会誌(0915-7441)34(6) 641-653, 2023
 29. 濱村 貴史, 酒井 和哉, 松本 雅則. TTP/HUSの発症メカニズム. Thrombosis Medicine(2186-0327)13(4) 259-263, 2023
 30. 中川 智裕, 嶋 裕子, 高橋 幸博, 赤井 靖宏, 松本 雅則, 櫻井 嘉彦. 臨床研修医の献血健診業務への参画による血液事業に対する意識の変容. 日本輸血細胞治療学会誌 69(4) 547-552, 2023
 31. 松本 雅則. 後天性TTPの新たな治療戦略. 臨床血液 64(9) 1124-1130, 2023
- ## 2. 学会発表
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
1. 長谷川 真弓, 谷山 歩, 田中 宏明, 大前 和人, 田邊 雅世, 酒井 和哉, 松本 雅則. 抗D免疫グロブリンを投与されたRhD陰性妊婦の抗体価測定. 第67回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会. 日本輸血細胞治療学会誌 70(1) 70-70 2024
 2. 今村 亮太, 久保 政之, 小西 康司, 萱島 道徳, 天野 逸人, 松本 雅則. 自家末梢血幹細胞採取および移植後生着の後方視的検討 プレリキサホル導入前後の比較. 第33回日本臨床工学会. 日本臨床工学技士会誌 (78) 191-191 2023
 3. 松本 雅則. 後天性 TTP は血漿交換無しで治療が可能か? 第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 日本輸血細胞治療学会誌 69(2) 204-204 2023
 4. 石田 明, 田中 朝志, 松岡 佐保子, 岡崎 仁, 奥田 誠, 松本 雅則. 多施設共同研究による待機手術患者の術前貧血の実態調査. 第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 日本輸血細胞治療学会誌 69(2) 288-288 2023
 5. 館野 友紀, 日高 陽子, 奥田 誠, 高橋 浩之, 塩野 則次, 遠藤 輝夫, 松浦 秀哲, 岡崎 仁, 紀野 修一, 田中 朝志, 松下 正, 松本 雅則. 各種保冷庫の保管場所による庫内温度および血液製剤内温度の比較検討. 第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 日本輸血細胞治療学会誌 69(2) 315-315 2023
 6. 石田 明, 田中 朝志, 松岡 佐保子, 岡崎 仁, 奥田 誠, 松本 雅則. 手術前貧血と周術期赤血球輸血に関する多施設調査研究～周術期赤血球輸血の検討. 第71回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 日本輸血細胞治療学会誌 69(2) 281-281 2023
- ## H. 知的財産権の出願・登録状況
- (予定を含む。)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他