

# 「血液製剤の使用指針」改訂作業の現状

名古屋大学医学部附属病院 輸血部 松下 正

# 科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究 (H25-27)

名古屋大学医学部附属病院 輸血部 松下 正

別添 2	
「血液製剤の使用指針」(改訂版)	
平成 17 年 9 月 (平成 24 年 3 月一部改正) 厚生労働省医薬食品局血液対策課	
	目次
	■ 「血液製剤の使用指針」
	【要約】赤血球濃厚液の適正使用 ..... 1
	【要約】血小板濃厚液の適正使用 ..... 4
	【要約】新鮮凍結血漿の適正使用 ..... 8
	【要約】アルブミン製剤の適正使用 ..... 11
	はじめに ..... 14
	I 血液製剤の使用の在り方 ..... 14
	II 赤血球濃厚液の適正使用 ..... 18
	III 血小板濃厚液の適正使用 ..... 25
	IV 新鮮凍結血漿の適正使用 ..... 34
	V アルブミン製剤の適正使用 ..... 43
	VI 新生児・小児に対する輸血療法 ..... 48
	おわりに ..... 51
	(参考) ..... 76)

## 血液製剤の使用指針～はじめに

- 近年,血液製剤の安全性は格段に向上してきたものの、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。
- 血液製剤は人体の一部であり,有限で貴重な資源である血液から作られていることから,その取扱いには倫理的観点からの配慮が必要であり、**自国内での自給を目指すことが国際的な原則となっている。**
- 従って,血液の国内完全自給の達成のためには血液製剤の使用適正化の推進が不可欠である。
  - 1992 年:濃縮凝固因子製剤の国内自給を達成
  - アルブミン製剤(人血清アルブミン,加熱人血漿たん白)の自給率は 5%(1985 年)から 62.8%(2007 年)へ
  - 免疫グロブリン製剤の自給率は 40%(1995 年)から 95.9%(2007 年)へと上昇した。
- 「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律(昭和 31 年法律第 160 号,平成 15 年 7 月改正施行)」にもとづく

## 使用指針の在り方

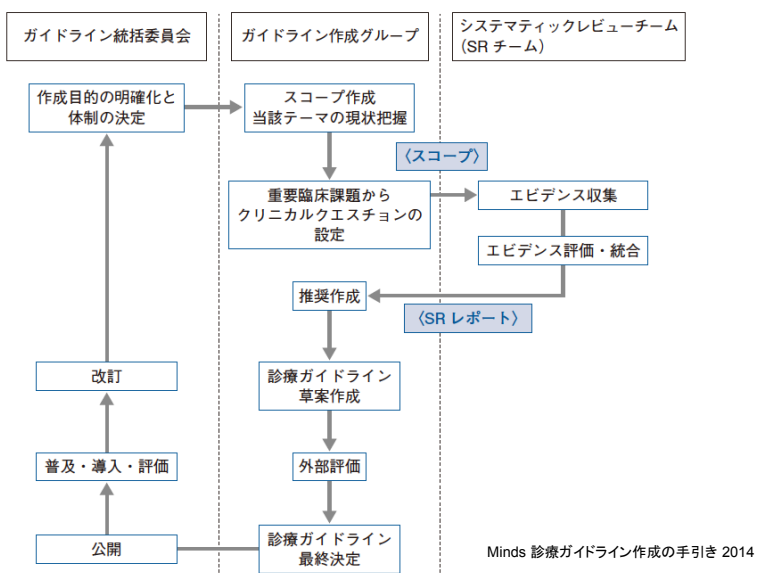
- これまで血液製剤の使用については、単なる使用者の経験に基づいてしばしば不適切な使用が行われてきたことが問題としてあげられる。
- 内外の研究成果に基づき、合理的な検討を行ったものであり、今後とも新たな医学的知見が得られた場合には、必要に応じて見直すこととする。
- 本指針は必ずしも医師の裁量を制約するものではないが、本指針と異なった適応、使用方法などにより、重篤な副作用や合併症が認められることがあれば、その療法の妥当性が問題とされる可能性もある。
- 患者への血液製剤の使用についての説明と同意の取得に際しては、原則として本指針を踏まえた説明をすることが望まれる(薬事法:昭和 35 年法律第 145 号 第 68 条の 7 で規定)。
- さらに、本指針は保険診療上の審査基準となることを意図するものではないが、血液製剤を用いた適正な療法の推進を目的とする観点から、保険審査の在り方を再検討する手がかりとなることを期待するものである。

血液製剤の使用指針

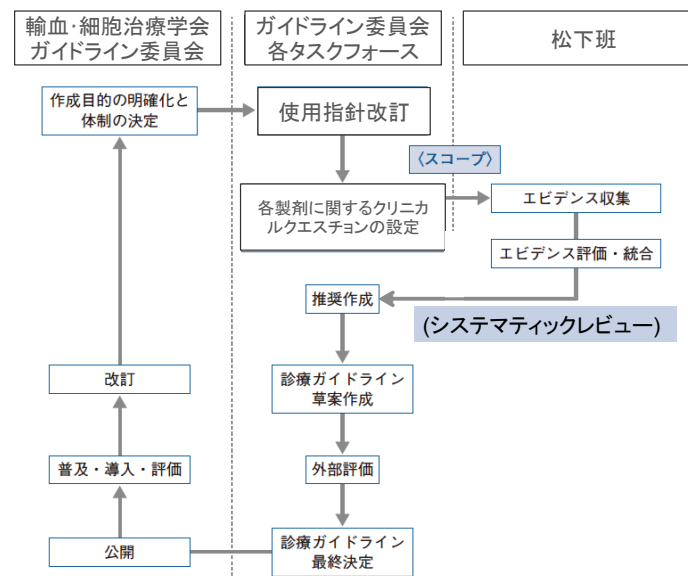
## 目次:血液製剤の使用指針改定にあたって

- 診療ガイドライン作成プロセスと担当組織
  - 学会ガイドライン委員会
    - 各タスクフォース
  - クリニカルクエスチョン(CQ)の設定
    - 日本輸血・細胞治療学会 タスクフォースによるCQ案
    - クリニカルクエスチョンの構成要素の抽出
      - PICO
  - システマティックレビュー
    - エビデンスの検索と選定基準
    - エビデンス総体の評価と統合
      - バイアスリスク (risk of bias)
      - 非直接性 (indirectness)
      - 非一貫性 (inconsistency)
      - 不精確 (imprecision)
      - 出版(報告)バイアス (publication bias)
- エビデンス総体の強さの決定
- 推奨の強さの提示

## 診療ガイドライン作成プロセスと担当組織



## 血液製剤の使用指針改訂プロセス

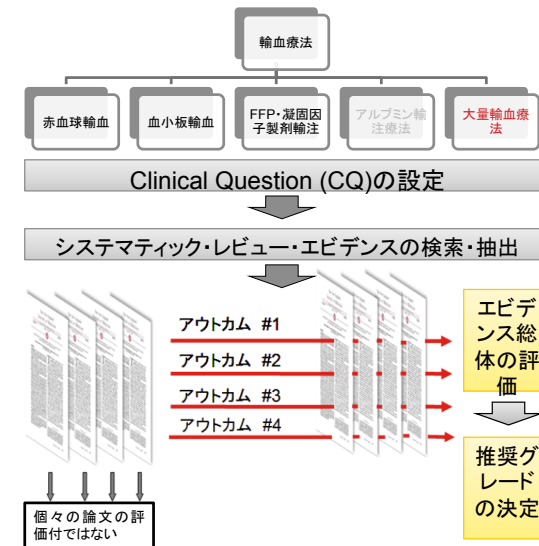


# Minds 診療ガイドライン 作成の手引き 2014

監修 福井次矢 山口直人  
編集 森實敏夫 吉田雅博 小島原典子

医学書院

## 血液製剤の使用指針改訂プロセス



## ガイドライン委員会タスクフォース

タスクフォース	リーダー
①赤血球製剤の使用指針に関するタスクフォース(自己血を含む)	米村雄士
②新鮮凍結血漿の使用指針に関するタスクフォース	松下 正
③血小板の使用指針に関するタスクフォース	高見昭良
④危機的出血への対応ガイドライン改訂タスクフォース	稲田英一
⑤大量輸血プロトコール検討タスクフォース	宮田茂樹
⑥PBMガイドライン検討タスクフォース	紀野修一
⑦アルブミン製剤の使用指針策定に関するタスクフォース	安村 敏
⑧小児輸血ガイドライン検討タスクフォース	小原 明
⑨赤血球型検査ガイドライン改訂タスクフォース	奥田 誠
⑩輸血標準を作成し病院情報システムに搭載するためのタスクフォース	大谷慎一

日本輸血・細胞治療学会

科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン

日本輸血・細胞治療学会  
(2015年6月1日 第1版)

### 作成委員

- 厚生労働科学研究費補助金事業  
「アルブミン製剤の適正使用に関するガイドライン作成のための文献検索事業」  
代表研究者 牧野 茂義 虎の門病院
- 厚生労働科学研究費補助金事業  
「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」  
代表研究者 松下 正 名古屋大学
- 日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会  
アルブミン製剤の使用指針策定に関するタスクフォース  
担当理事 米村 雄士 熊本大学  
委員長 安村 敏 富山大学  
委員 紀野 修一 (旧) 旭川医科大学 (2013.5~2014.3)  
(現) 日本赤十字社北海道ブロック血液センター (2014.4~)
- 委員 河野 武弘 大阪医科大学  
委員 田中 朝志 東京医科大学八王子医療センター  
委員 牧野 茂義 虎の門病院  
委員 松本 雅則 奈良県立医科大学  
委員 脇坂 明美 (旧) 日本血液製剤機構 千歳工場 (2013.5~2014.7)  
(現) 日本血液製剤機構 中央研究所 (2014.8~)

## 資金と利害相反

- 本ガイドラインの作成のための資金は厚生労働科学研究費→AMEDよりの補助金「科学的根拠に基づく輸血ガイドラインの策定等に関する研究」より得られた。
- 本ガイドラインの内容は特定の営利・非営利団体、医薬品、医療機器企業などとの利害関係はなく、作成委員は利益相反の状況を日本輸血・細胞治療学会に申告し、COI委員会で利益相反に抵触しないことが確認されている。

## 作業の流れ

1. CQ (Clinical Questionの設定)
2. 検索方法の確定
3. 一次スクリーニング
4. 二次スクリーニング
  1. 選択基準
    - 既存の診療ガイドライン
    - システマティックレビュー論文
    - RCT
    - 観察研究についてはある程度の症例数を扱ったもの
  2. 除外
    - 除外のコメント
  3. 各CQに分類
  4. PICOを記入
5. 各論文評価シートを作成
6. エビデンスの統合
  - 研究デザイン、介入/要因ばく露の組み合わせごとにまとめられたアウトカムをまとめエビデンス総体を形成(二次スクリーニング後の一覧表)を作成、評価の準備をする。
7. エビデンス総体の評価
8. 推奨の強さの提示

## 作業の流れ

1. CQ (Clinical Questionの設定)
2. 検索方法の確定
3. 一次スクリーニング
4. 二次スクリーニング
  1. 選択基準
    - 既存の診療ガイドライン
    - システマティックレビュー論文
    - RCT
    - 観察研究についてはある程度の症例数を扱ったもの
  2. 除外
    - 除外のコメント
  3. 各CQに分類
  4. PICOを記入
5. 各論文評価シートを作成
6. エビデンスの統合
  - 研究デザイン、介入/要因ばく露の組み合わせごとにまとめられたアウトカムをまとめエビデンス総体を形成(二次スクリーニング後の一覧表)を作成、評価の準備をする。
7. エビデンス総体の評価
8. 推奨の強さの提示

## 1.クリニカルクエスチョン(CQ)の設定

- **CQ**
  - 診療ガイドラインで答えるべき疑問の構成要素を抽出し、ひとつの疑問文で表現したもの
  - 疾患専門家主体で診療ガイドラインが作成される場合それぞれのCQが臨床のプロセスのどこで生じるかについては十分認識されていることが多い。
  - 反面、専門家の視点に偏りがちになり積極的に患者アウトカムを拾い上げる努力が必要である。

## クリニカルクエスチョンの絞り込みとその矛盾

- 日常診療において医療行為を選択する意思決定の場面が数多くあるが、一般に診療ガイドラインでそのすべてを取り上げることは不可能である。
- 患者アウトカムを左右する重要ポイントで、患者と医療者による意思決定の対象となる問題を厳選してCQとして取り上げてシステマティックレビューの対象とすることが望ましい

## 作業の流れ

1. CQ (Clinical Questionの設定)
2. 検索方法の確定
3. 一次スクリーニング
4. 二次スクリーニング
  1. 選択基準
    - 既存の診療ガイドライン
    - システマティックレビュー論文
    - RCT
    - 観察研究についてはある程度の症例数を扱ったもの
  2. 除外
    - 除外のコメント
  3. 各CQに分類
  4. PICOを記入
5. 各論文評価シートを作成
6. エビデンスの統合
  - 研究デザイン、介入/要因ばく露の組み合わせごとにまとめられたアウトカムをまとめエビデンス総体を形成(二次スクリーニング後の一覧表)を作成、評価の準備をする。
7. エビデンス総体の評価
8. 推奨の強さの提示

## クリニカルクエスチョンの構成要素の抽出

### • PICO

- **P**: patients, problem, population
- **I**: interventions
- **C**: comparisons, controls, comparators
- **O**: outcomes

## クリニカルクエスチョンの構成要素の抽出

### • PICO

- **P**: patients, problem, population
  - 介入対象患者特性→**不明確**
  - 疾患・病態・症状→**様々**
  - 特定の地理的要件→**日本(欧米)**

## クリニカルクエスションの構成要素の抽出

### • PICO

- **I**: interventions
- **C**: comparisons, controls, comparators
  - 検討したい介入のリストアップ → 多彩

### OUTCOME:

輸血医療において患者にとって何が重要か

- 例: 造血器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)が代理アウトカムに優先して検討されることが望ましい
- → 代理アウトカム
  - 血小板上昇値、輸血回数など

## クリニカルクエスションの構成要素の抽出

### • PICO

- **O**: outcomes
  - 患者にとって望ましい効果(死亡率の低下, QOLの向上, 入院の減少など)
  - 望ましくない効果(副作用, 有害事象の発現など)
  - 代替アウトカムは不可

### 赤血球製剤の使用指針におけるCQ (米村タスクフォース)

- **CQ1. 赤血球輸血トリガー値と目標値はどのくらいか。**
  - 含まれるべきキーワード
  - 1. 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などにおける貧血
  - 2. 固形ガン化学療法などにおける貧血
  - 3. 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などにおける貧血
  - 4. 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性貧血などにおける貧血
  - 5. 自己免疫性溶血性貧血などにおける貧血
  - 6. 外傷性貧血
  - 7. 消化管出血における貧血
  - 8. 術前の貧血
  - 9. 術中の貧血
  - 10. 術後の貧血
  - 11. 術中大量出血における貧血
  - 12. 特殊な状況の患者の貧血
    - 妊婦
    - 心疾患患者: 特に虚血性心疾患患者の非心臓手術
    - 小児: チアノーゼ性心疾患
    - 腎不全
    - 人工心臓使用症例
- **CQ2. 自己血貯血の適応と準備量はどのくらいか。**
  - 含まれるべきキーワード
  - 1. 整形外科(人工関節置換術、人工股関節置換術、脊柱側彎症手術など)
  - 2. 婦人科(子宮筋腫、子宮癌の手術など)
  - 3. 産科(前置胎盤など)
  - 4. 心臓血管外科(開心術など)
  - 5. 脳外科(脳腫瘍など)
  - 6. その他

## 血小板の使用指針におけるCQ案(高見タスクフォース)

- CQ1. 血小板輸血実施時の出血状況評価にWHCグレードを用いてよいか。
- CQ2. 血小板輸血における目標血小板数は、ターゲット値(=下回らないよう決定する)かトリガー値(下回ったら対応する)か。
- CQ3. がん・造血器悪性腫瘍の化学療法における血小板輸血はどのように行うべきか
- CQ4. 自家造血細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか
- CQ5. 異体造血細胞移植における血小板輸血はどのように行うべきか
  - CQ3-5に含まれるべきキーワード
    1. 目標(ターゲット)血小板数はどのくらいか
    2. トリガー血小板数はどのくらいか
    3. ターゲット血小板数を目安に予防的血小板輸血を行うべきか、あるいは出血症状に応じた治療的血小板輸血を行うべきか。
- CQ6. 造血不全において出血グレード1以下の場合、血小板輸血はどのように行うべきか
  - 含まれるべきキーワード
    1. 目標血小板数は0.5万か1万か、予防的血小板輸血は不要か
- CQ7. 活動性出血を認める場合の血小板輸血はどのように行うべきか
  - 含まれるべきキーワード
    1. 目標血小板数は5万か7万か10万か。
- CQ8. 血小板減少を認める患者の処置・手術における血小板輸血はどのように行うべきか
  - 含まれるべきキーワード
    1. 目標血小板数に応じた予防的血小板輸血を行うべきか。
    2. 局所止血が容易な場合(骨髄穿刺や抜歯など)
    3. 大血管穿刺(CVカテーテル設置など)
      1. 目標血小板数は3万か5万か
    4. 侵襲的処置(腫瘍穿刺・硬膜外麻酔・経気管支生検・肝生検など)
      1. 目標血小板数は5万か7万か10万か。
    5. 重要臓器や手足に止血困難ではない外科手術
      1. 目標血小板数は5万か7万か10万か。
    6. 重要臓器または手足に止血困難な外科手術(脳、腎など)
      1. 目標血小板数は5万か7万か10万か。
      2. 術中出血に応じた術中血小板輸血を行うべきか。
    7. 人工心臓使用手術など術後に血小板減少が予想される場合
      1. 術後の目標血小板数は3万か5万か。
    8. 術中・術後に止血困難な出血を認める場合術中・術後に止血困難な出血を認める場合
      1. 目標血小板数は5万か7万か10万か。
    9. 外科手術・侵襲的処置直前の血小板輸血終了15分後血小板数が目標血小板数に達していることを確認すべきか。
    10. 大量輸血を行う場合、赤血球輸血量単位と同数の血小板輸血を行うべきか。
- CQ9. 特異性血小板減少性紫癜における血小板輸血はどのように行うべきか。
- CQ10. 血栓性血小板減少性紫癜における血小板輸血はどのように行うべきか
- CQ11. ヘリン・原因性血小板減少における血小板輸血はどのように行うべきか
- CQ12. DICにおける血小板輸血はどのように行うべきか
  - 含まれるべきキーワード
    1. 病態(凝固亢進、線溶亢進)により目標血小板数は異なるか。
- CQ13. 血小板機能異常症(主に血小板減少などによる顕微鏡)における血小板輸血はどのように行うべきか

## 大量出血におけるCQ(宮田タスクフォース)

- CQ1. 大量出血症例へのクリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤の有効性はどれくらいか？
  - クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤輸注開始トリガー値はどれくらいか？
- CQ2. 大量出血症例に対するmassive transfusion protocol (MTP)においてRCC:FFP:PCの最適投与比はどれくらいか？
- CQ3. 輸血療法においてPCC(Prothrombin Complex Concentrate)、やrecombinant VIIaは有効か？
- CQ4. 輸血療法における抗線溶療法の有効性はどれくらいか？

→ 宮田班へ作業を移行

## 新鮮凍結血漿の使用指針におけるCQ(松下タスクフォース)

- CQ1. 大量輸血の必要な手術・外傷患者への有用性・至適用量はどれくらいか？
  - 含まれるべきキーワード
    1. 赤血球と一定量のFFPの同時投与は患者の予後を改善するか？
    2. FFP輸注のトリガーとしてのPT、APTT、フィブリノゲン濃度はどれくらいか？
- CQ2. 大量輸血を必要としない外傷・手術患者におけるFFP輸注の有用性・至適用量はどれくらいか？
  - 含まれるべきキーワード
    1. (手術時の)FFPの予防的輸注は有用か(慢性肝疾患:肝硬変・慢性肝炎等を含む)？
    2. FFP輸注の必要性をあらかじめ決定する前にPT、APTT、フィブリノゲン濃度は有用か？
- CQ3. 非手術患者(例:急性肺炎、肝障害、ICUにおける重症患者。TTP、DICは含まない)におけるFFP輸注は有用か？
  - 含まれるべきキーワード
    1. FFP輸注の必要性をあらかじめ決定する前にPT、APTT、フィブリノゲン濃度は有用か？
- CQ4. 抗血栓療法に関連した生命に危険を及ぼす出血に対してFFP輸注は有用か
- CQ5. FFP融解後の安定性はどれくらいか

## 小児の輸血療法におけるCQ(小原タスクフォース)

1. 赤血球輸血トリガー
2. 血小板輸血トリガー
3. サイトメガロ陰性血の適応

## 作業の流れ

1. CQ (Clinical Questionの設定)
2. 検索方法の確定
3. 一次スクリーニング
4. 二次スクリーニング
  1. 選択基準
    - 既存の診療ガイドライン
    - システマティックレビュー論文
    - RCT
    - 観察研究についてはある程度の症例数を扱ったもの
  2. 除外
    - 除外のコメント
  3. 各CQに分類
  4. PICOを記入
5. 各論文評価シートを作成
6. エビデンスの統合
  - 研究デザイン、介入/要因ばく露の組み合わせごとにまとめられたアウトカムをまとめエビデンス総体を形成(二次スクリーニング後の一覧表)を作成、評価の準備をする。
7. エビデンス総体の評価
8. 推奨の強さの提示

## エビデンス総体の強さの決定

- **エビデンス総体の総括**
  - アウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さの決定

A(強) :	効果の推定値に強く確信がある
B(中) :	効果の推定値に中程度の確信がある
C(弱) :	効果の推定値に対する確信は限定的である
D(とても弱い) :	効果の推定値がほとんど確信できない

## エビデンス総体とエビデンス総体の総括

- **エビデンス総体(body of evidence)**
  - ある CQ に対して収集しえたすべての研究報告の総体
  - 介入 / 要因ばく露の組み合わせごと
  - アウトカムごと
  - 研究デザインごと
  - 強さを決定する
- **エビデンス総体をアウトカム横断的に統合した全体＝エビデンス総体の総括**
  - 通常強さをひとつだけ決定する。

## 推奨の強さの提示(血液製剤の使用指針)

- 「1」: 強く推奨する
- 「2」: 弱く推奨する(提案する)
- 例
  - 1) 治療Iを行うことを推奨する(1A)=(強い推奨, 強い根拠に基づく)
  - 2) 治療Cにくらべ治療Iを行うことを提案する(2C)=(弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
  - 3) 治療Cも治療Iも行わないことを提案する(2D)=(弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
  - 4) 治療Iを行わないことを強く推奨する(1B)=(強い推奨, 中程度の根拠に基づく)
- 推奨の内容によっては、この形式で示すことがむずかしい場合があり文脈に応じた使い方が必要である



## 指針の改定に向けて

1. 研究班報告書
2. 日本輸血・細胞治療学会誌投稿
3. (パブリックコメント)
4. 出版
5. 指針改定に向けた作業

## 今後の研究の方向性

