

報告①

新鮮凍結血漿の使用状況と その患者予後の検証の ための多施設共同研究

広島県合同輸血療法委員会

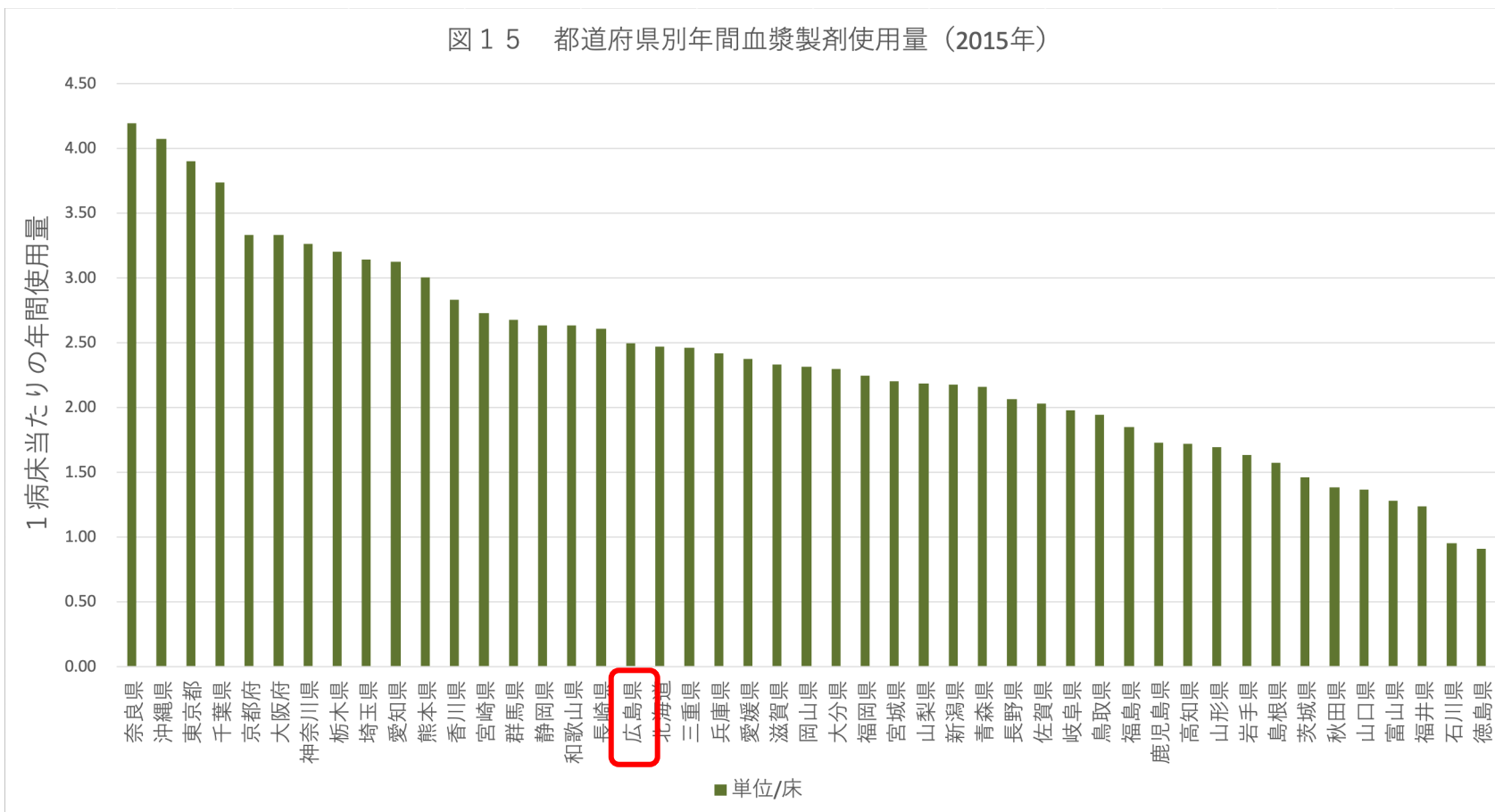
広島大学病院輸血部

藤井 輝久

広島県のFFP使用量は平均より上

最小県の2.5倍以上

図15 都道府県別年間血漿製剤使用量（2015年）



平成27年度血液製剤使用実態調査より

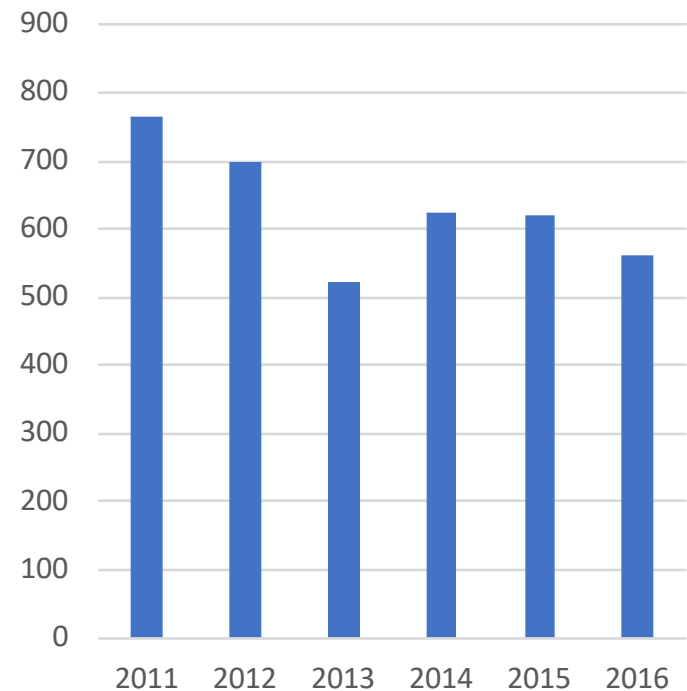
たたき台

案①：新鮮凍結血漿の適正使用の推進

【背景】

- FFP/RBC比は、日本0.56、欧米0.2~0.3*
- 本県において、FFP使用量は必ずしも減少していない→適正使用がなされていない？
- 「血液製剤の使用指針」では、FFP投与の基準を凝固系検査値で記載されているが、検査はされているのであろうか？
- 適正使用加算の目安（0.54）をクリアしている医療機関はあるのか？

県内1施設あたりの平均
FFP使用量+



*血液製剤調査機構2003年度資料より +広島県合同輸血療法委員会の輸血療法に関する調査より

他の案は？

案②：血小板製剤の適正使用の推進について

【背景】

- 県別血小板製剤使用量は全国第1位→過剰使用ではないか？
- 血小板製剤は副作用が多く、その対策も課題が残るものが多い
- 洗浄・置換血小板製剤の洗浄操作の保険収載やセンターからの供給も開始
- 洗浄・置換血小板を含めた適正使用の推進？

その他の案

案③：在宅輸血療法の適正化について

→重要案件だが、他県では既に類似の取り組みあり
(血液製剤使用適正化方策研究事業採択課題)

案④：輸血療法の指針と現場の乖離状況の分析に基づく効果的な血液製剤使用適正化の取り組み

→指針も改定される予定であること、乖離状況に対してどのような取り組みをすべきか不明

案⑤：廃棄血削減の推進について

→出庫後不要血液の転用のみならず、病院同士での製剤のやり取りになりそう？

新鮮凍結血漿の使用状況と その患者予後のための多施設共同研究

FFP輸血状況登録票

登録番号	患者		FFP 輸血				FFP輸血前凝固検査			
	年齢	性別 M/F	基礎疾患名	開始日 (年/月/日)	周術期の使用	周術期の場合 その術式	目的	PT		Fib (mg/dL)
								%	INR	

調査項目		記入要領
①	登録番号	リストから登録番号(施設ごとの連番)を選択する。同一患者を再登録する場合、同じ患者であることが分かるように、上記の登録番号を再度選択する。
患者	② 年齢	半角数字で記入する。
	③ 性別 M/F	リストから、男性はM、女性はFを選択する。
	④ 基礎疾患名	FFP輸血が必要となった主病名を記入する。
FFP 輸血	⑤ 開始日(年/月/日)	半角英数字で、月/日を入力。⇒自動的に西暦表示になる。
	⑥ 周術期の使用	リストから○/×を選択する。
	⑦ 周術期の場合 その術式	⑥で「○」を選択(輸血が周術期)の場合、リスト(Kコード-手術名)から術式を選択する。⑥で「×」を選択(非手術)の場合、記入不要。
	⑧ 目的	リストから選択する。該当する選択肢がない場合、FFP輸血の目的を自由に記入する(空欄不可)。
FFP 輸血前 凝固検査	⑨ PT	FFP輸血前にPTを測定している場合、%、INRを選択の上、検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑩ APTT	FFP輸血前にAPTTを測定している場合、検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑪ Fib	FFP輸血前にフィブリノーゲンを測定している場合、検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
輸血量	⑫ FFP(U)	FFP輸血量(単位:ユニット)を記載する。連日輸血の場合、総量を記入する。
	⑬ RBC(U)	赤血球輸血量(自己血輸血を含む)(単位:ユニット)を記入する。当該輸血がない場合、「0(ゼロ)」を記入する。
	⑭ FFP/RBC	自動計算のため、記入不要。
FFP 輸血後	⑮ PT	FFP輸血後にPTを測定している場合、%、INRを選択の上、輸血後直近の検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑯ APTT	FFP輸血後にAPTTを測定している場合、輸血後直近の検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑰ Fib	FFP輸血後にフィブリノーゲンを測定している場合、輸血後直近の検査結果を記入する。測定していない場合、×を選択する(空欄不可)。
	⑱ FFP輸血日数(日)	FFP輸血が単日の場合は1、連日の場合はその日数を記入する。
	⑲ 合併症	合併症が認められる場合、記入する(複数可)。ない場合は「なし」を選択する。
	⑳ 輸血開始28日後生存	輸血開始28日後の患者の生存について、リストから○又は×を選択する。
	生(退院)の場合 退院日(年/月/日)	㉔で「○」を選択の場合、退院していれば、退院年月日を半角英数字で、月/日を入力。⇒自動的に西暦表示になる。空欄可
	死の場合 死亡日(年/月/日)	㉔で「×」を選択の場合、死亡年月日を半角英数字で、月/日を入力。⇒自動的に西暦表示になる。空欄可

方法（研究計画書から…）

……、県内のF F P供給実績上位の16医療機関が行う1,000例を対象にしてF F Pの使用理由（疾患，術式）、一人当たりの使用量，赤血球成分製剤の併用の有無と使用量，凝固検査（プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラスチン時間，フィブリノゲン値）の有無と測定値（投与前後），凝固検査をしない理由及び予後（28日後生存率等）について前向き研究を実施することとした。……

評価され、採択に至った……。

別添

1. 研究課題名

県内の新鮮凍結血漿使用適正化を見据えた使用状況と患者予後の検証

2. 評価委員会における評価結果

① 実施体制	20 点中	14 点	(平均 14.5 点)
② 計画性	20 点中	14 点	(平均 14.6 点)
③ 発展性	20 点中	16 点	(平均 14.4 点)

3. 順位

評価基準 ①+②	18 団体中	11 位
評価基準 ③	18 団体中	3 位

※ () 内は全申請課題の平均点

4. コメント

- ・ FFP に特化した取組を評価する。
- ・ 明確な問題提起がなされている。他都道府県に比べて血液製剤使用量が多事業により FFP および他製剤の適正使用の推進を是非ともはかられたい。
- ・ 新鮮凍結血漿の適正使用に向けた取組みを評価する。

別添

1. 研究課題名

県内の新鮮凍結血漿使用時の予後に関する多施設共同研究と適正使用を見据えた体制整備

2. 評価委員会における評価結果

① 実施体制	20 点中	15 点	(平均 14.2 点)
② 計画性	20 点中	17 点	(平均 14.5 点)
③ 発展性	20 点中	18 点	(平均 14.6 点)

3. 順位

評価基準 ①+②	17 団体中	1 位
評価基準 ③	17 団体中	1 位

※ () 内は全申請課題の平均点

4. コメント

- ・ 研究の要旨 (FFP 使用量の削減) と、解析方法が明解かつ、質の高い研究となっている。本事業の趣旨に適合しており目標の1000症例解析と情報発信を強く期待する。
- ・ 我が開発のエビデンスの構築に向けた取組みを加速する必要がある。
- ・ FFP の使用実態に関する研究を評価する。

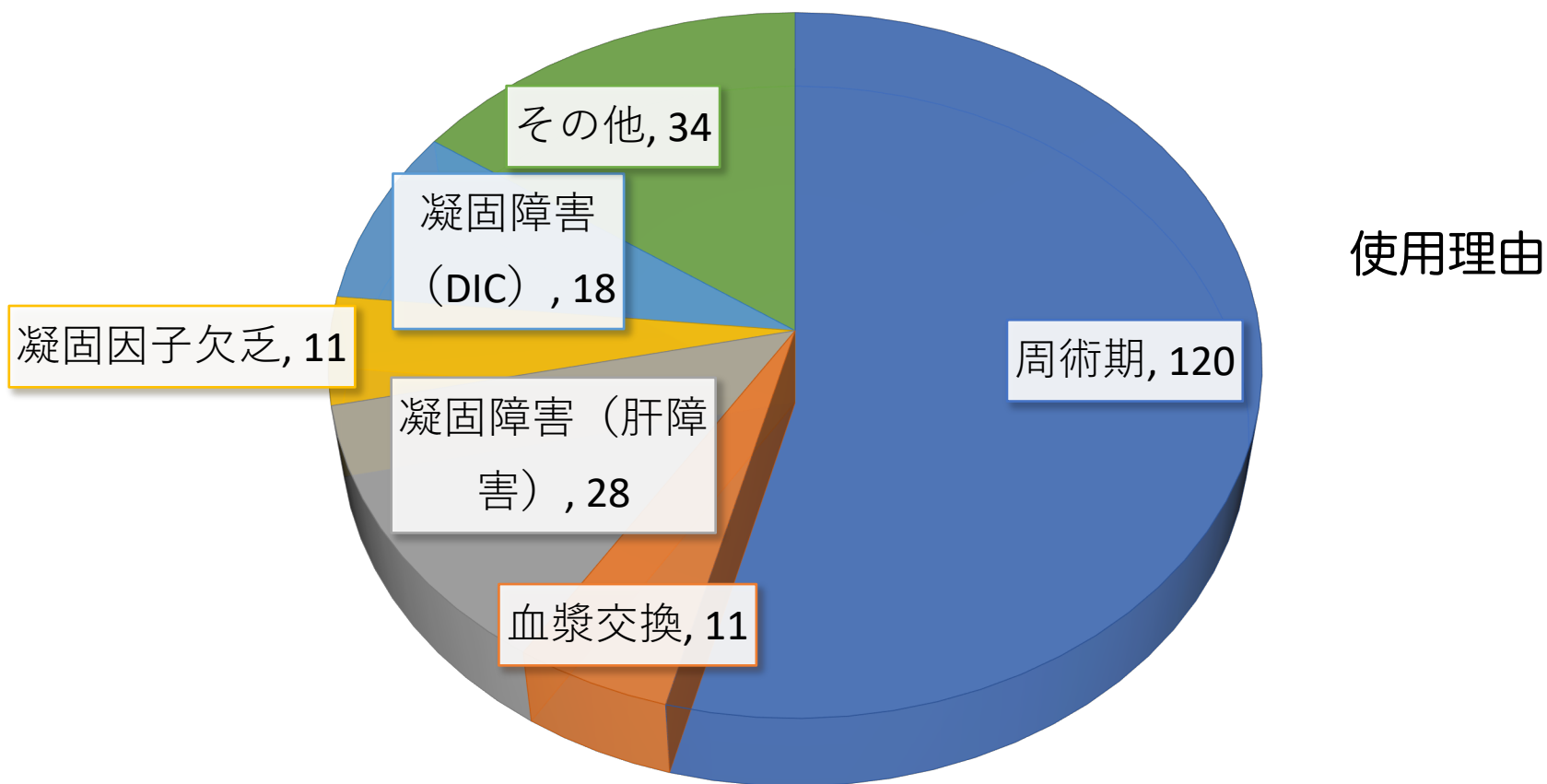
今年度も採択

16医療機関＋監事の施設に声かけ→17医療機関中14機関が協力

施設名	協力の可否	送付症例数（2018.9末時点）	備考
広島大学病院	○	271	
広島赤十字・原爆病院	○	20	
広島市立広島市民病院	○	100	
福山市民病院	○	134	
市立三次中央病院	○	21	
庄原赤十字病院	○	9	
広島市立安佐市民病院	×	-	
呉医療センター	×	-	
厚生連広島総合病院	○	41	
県立広島病院	○	22	
厚生連尾道総合病院	○	48	
東広島医療センター	○	70	
呉共済病院	○	20	これ以降の登録は取りやめ
中国中央病院	×	-	
福山医療センター	○	16	
尾道市立市民病院	○	15	
広島西医療センター	○	1	1回しか送付なし

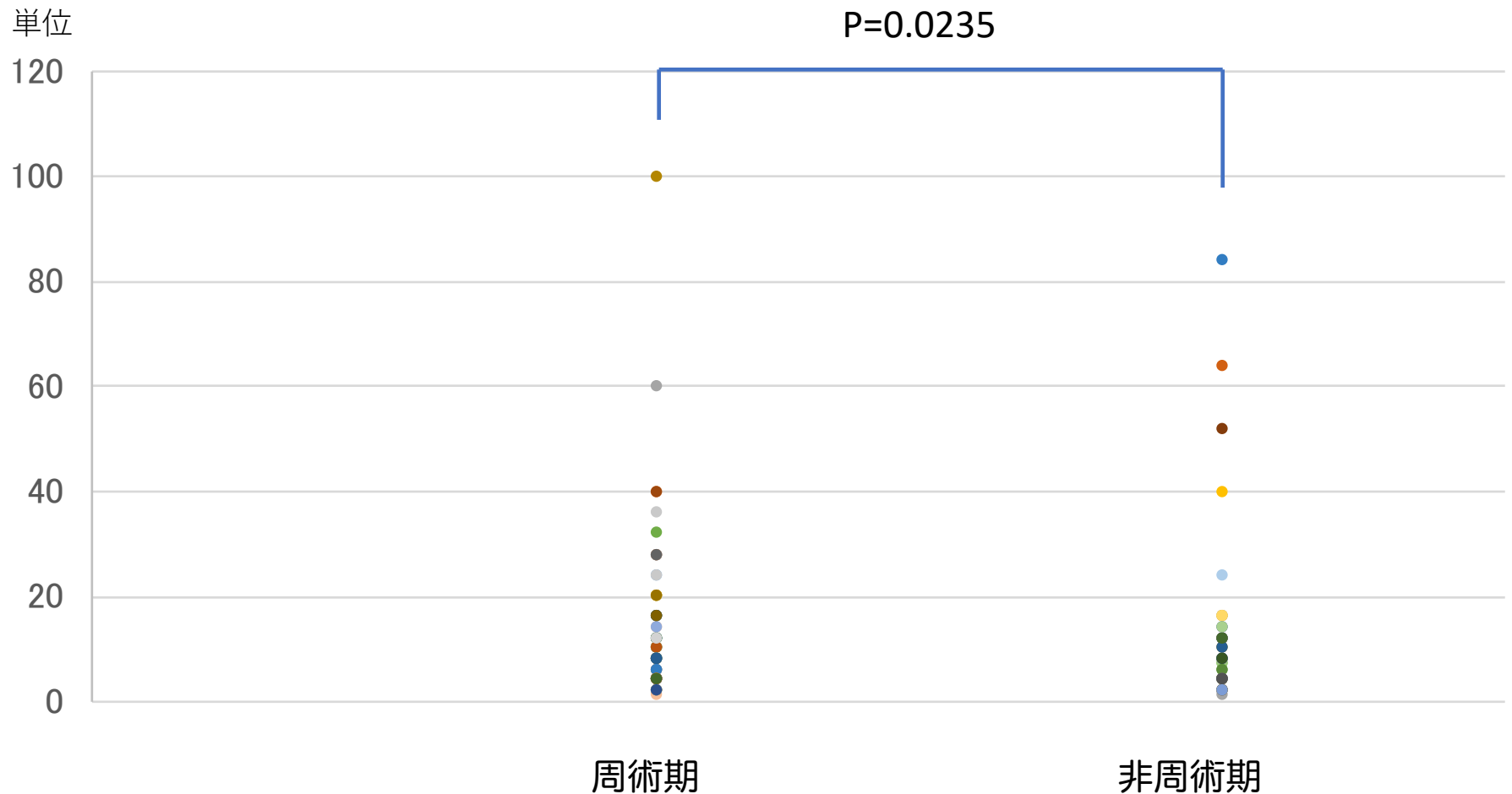
中間報告（2017年度末時点）

- 2017年3月までに、221例が登録された。
- それらのデータを元に、報告書を作成。

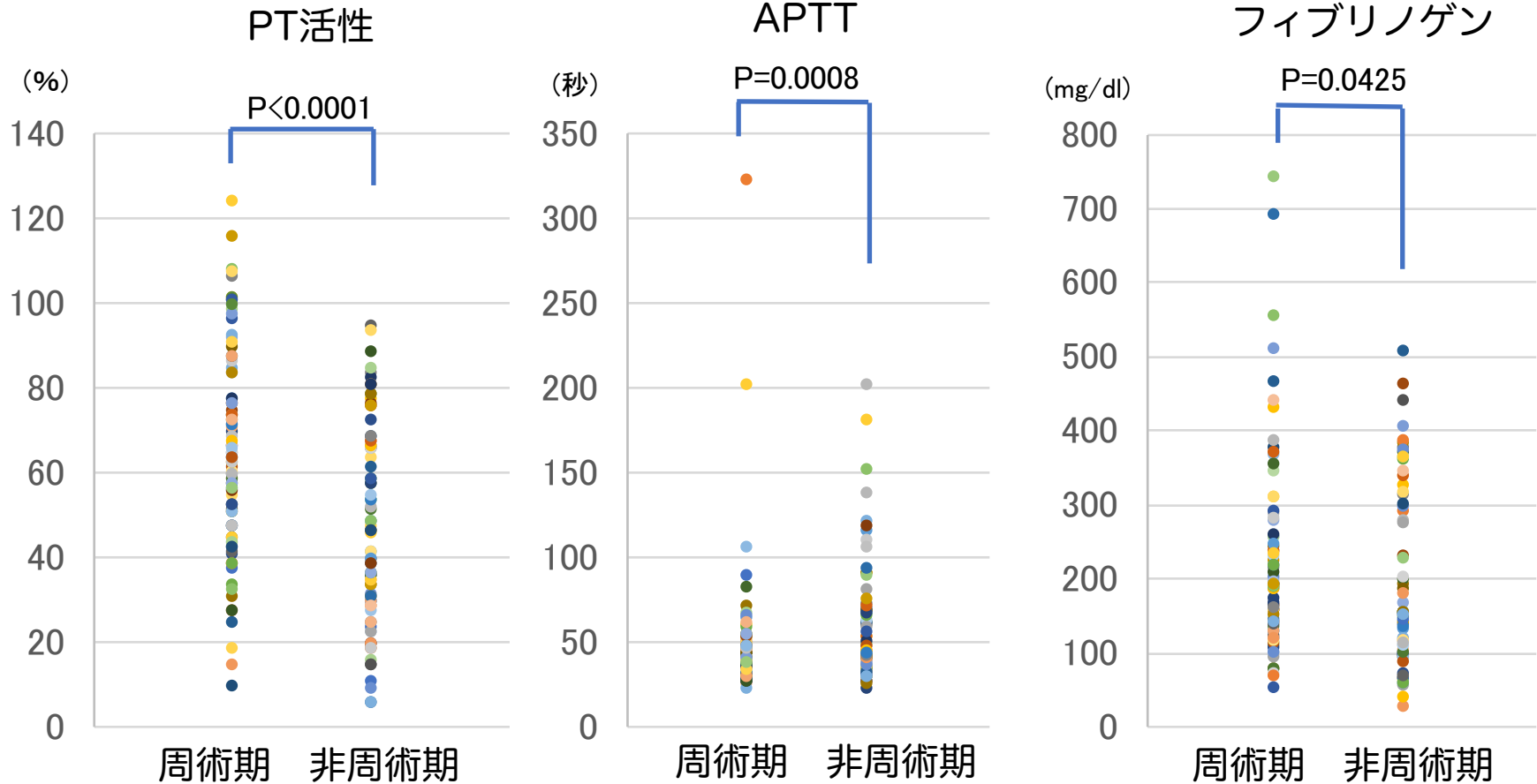


周術期と非周術期のFFP使用量 (1人当たり)

周術期は使用量のみならず、FFP/RBCも高かった (P<0.001)

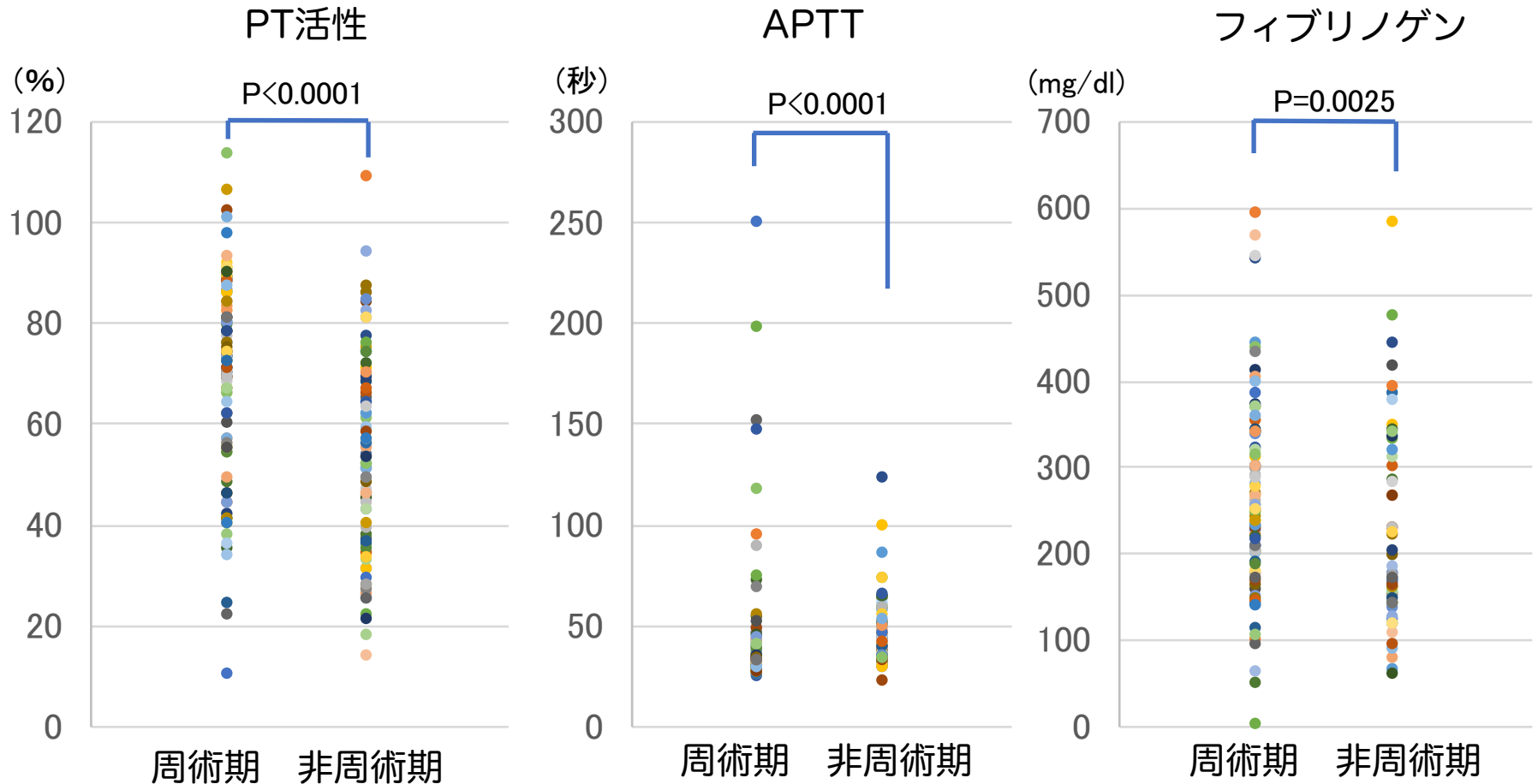


FFP使用直前の値



➡ 周術期の方が、検査値がよい状態での使用が多かった

FFP使用後の値



使用後も周術期の方が検査値がよかった

報告書より

【前提】

- 輸血前にPT, APTT, フィブリノゲンいずれも測定していないもの、あるいはそのいずれのトリガー値にも当てはまらないもの、赤血球輸血が10単位未満は大量輸血時の定義に当てはまらなないと考え、それらは全て「**予防的輸血**」とした。
- 予防的輸血は、周術期で37件（30.8%）、非周術期で28件（30.8%）であり、周術期と非周術期で有意差は認めなかった。

しかし最も重要なアウトカムは？

- 予後

→FFP投与終了日から28日目の生存で代用

- 報告書には……

→…死亡が25例（221例中）であり生存率は86.42%であった。周術期と非周術期で比較すると、**周術期の方が有意に生存率が高かった**が（ $p < 0.00001$ ）、投与単位数10単位以上と未満の2群で比較しても有意差はなかった（ $p = 0.3171$ ）。



FFPは手術時には早めに投与する方がよいかも？

問題点と今後の方針①

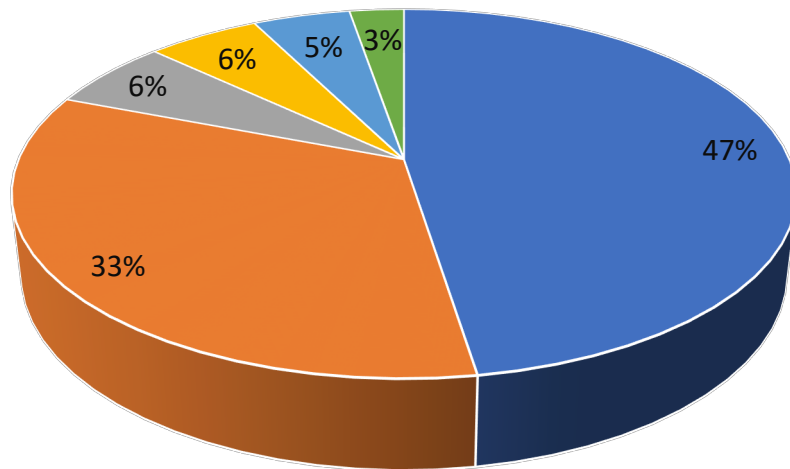
- 目標1000例をどう達成するか？
 - 広島大学病院は当初100例/月なので、6ヶ月で600例になるが、その後失速……（9ヶ月間で300例弱）
 - 理由：同一患者の再手術や再入院、別の理由での使用が意外に多い、主治医がオプトアウト用の用紙を配布しなくなった等
 - しかし、今のところ、同意取り消しはない（本院だけ？）



各施設条件を揃える意味で、調査期間は
施設倫理委員会承認後1年間とする

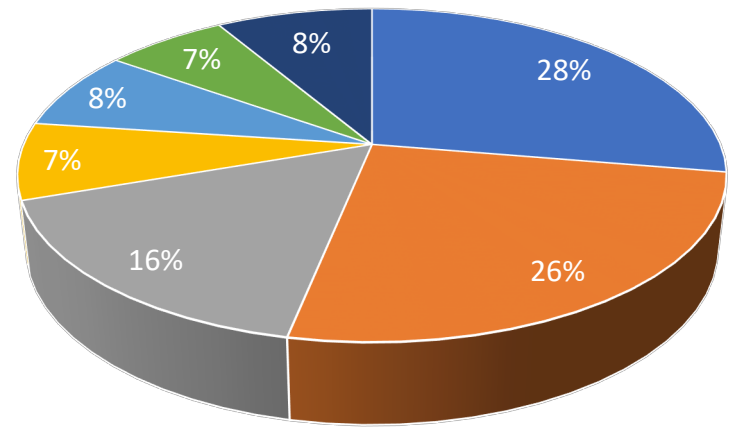
使用理由

周術期 (N=522)



- 予防的輸血
- 大量輸血時
- 肝障害
- DIC
- 濃縮因子製剤のない凝固因子の補充
- その他

非周術期 (N=376)



- 予防的輸血
- 肝障害
- DIC
- 濃縮製剤のない凝固因子の補充
- 血漿交換
- 大量輸血時
- その他

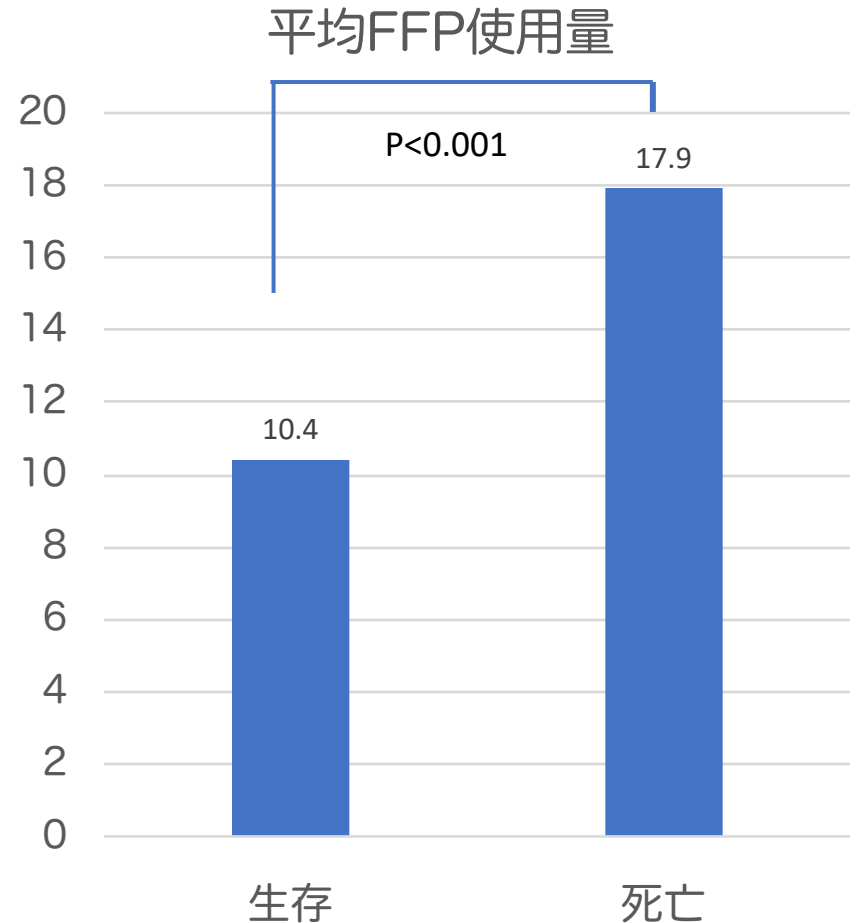
28日後の生存・死亡

- 周術期と非周術期での比較

	周術期	非周術期
生存	498	241
死亡	36	118

周術期の使用の方が予後がよい

χ^2 検定, $p < 0.0001$



解析途中ではありますが……

- 「予防的輸血」と判断するケースの中に、凝固系検査を測定していないことが含まれるが、そのようなケースは意外に多い。また行っているにもかかわらず（知らずに）輸血している可能性が高い。
- 「予防的輸血」の頻度が高い周術期輸血の方が予後がよいので、大量出血時には早期に FFP:RBC比を1以上で輸血を行うといった Massive transfusion protocolの有効性を支持する結果になっている。
- 一方で、予後が悪いと判断され、もともと手術にならない患者も非周術期例には含まれる。

今後の予定

- 2019年5月に日本輸血・細胞治療学会で発表
- 2019年末までに、全施設の登録期間を終了→最終的なデータ解析
- 2020年には、論文化（2017年に行ったFFPに関するアンケート調査も含めて）

今年検査技師WGと看護師WGも作る予定としていた…

平成29年度血液製剤使用適正化方策調査研究事業

県内の新鮮凍結血漿使用適正化を見据えた使用状況と患者予後の検証

17施設共同の前向き観察研究を開始し、研究途中であるが新鮮凍結血漿(以下、FFP)の適正使用を推進するためのエビデンスと成り得ることを示すとともに、そのエビデンスの活用方策を整理し、次年度以降の活動につなげた。

研究の背景	研究成果					
<p>○ FFPは、単なる使用者の経験に基づき適応等が決定されることが多いとされている。</p> <p>○ FFPの既報では、エビデンスが不十分で、「血液製剤の使用指針」においても、PT, APTT, fibrinogenが参考値となった。</p> <p>○ 広島県では最小県に比べて、病床ベースで2.5倍FFPの使用量が多い。</p> <p>○ 単に使用量の増減や対象疾患を絞った調査が多く、「必要な患者に必要な量」のFFPが使われているか、県内のFFPの使用が適正化の方向に向かっているか、不明な状態。</p> <p>○ 患者背景及び予後等を考慮したうえで、使用量の適切性を判断することが重要。</p> <p>○ FFPの使用状況の把握と使用法の改善を目的とした前向き観察研究を実施し、エビデンスを構築する。</p> <p>○ 研修会等を通じて、指針と現場の乖離状況の把握及び使用適正化に向けた課題抽出を行う。</p>	<p>前向き観察研究(17施設共同研究)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 各施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施(222件, 184例(平成30年3月末現在))。 ○ 診療録からデータを抽出するため、アンケート調査より実臨床を反映。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 輸血前に凝固検査が行われていないもの、赤血球輸血が10単位未満のものなど、使用根拠が不明な「予防的輸血」は、アンケート調査より多く全体の30%に及んだ。 ・ 使用理由として、アンケート調査ではDICとの回答が多かったが前向き研究では少なく、DIC診断基準が周知されていない可能性を示唆。 ○ FFP輸血28日後の予後について、周術期に凝固異常が起こる前に「予防的に」FFP輸血を実施することが功を奏している可能性を示唆。 	<p>活用方策</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 症例数1,000例を確保し、術式又は診療科によるFFP使用量及びFFP/RBC比の差異などを明らかにする。 ○ FFPの適正使用を推進するための貴重なエビデンスとすることは勿論、研究を実施すること自体が、凝固検査及び輸血の有効性の評価の実施促進につながる。 <p>日本輸血・細胞治療学会で発表</p>				
	<p>指針との乖離状況の把握及び課題抽出</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 県内では、 <ul style="list-style-type: none"> ・ 365日24時間体制の凝固検査 ・ 輸血の有効性の評価 ・ 製剤の取扱い <p>を含めた輸血がまだまだ適正に実施されていない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 臨床検査技師及び看護師の役割が重要となるため、同職種による輸血に関するワーキンググループ(以下、WG)の立上げが必要。 	<p>検査室と輸血現場のコミュニケーションの向上</p> <table border="1"> <tr> <td data-bbox="1134 1062 1186 1243">検査技師WG</td> <td data-bbox="1192 1062 1431 1243"> <ul style="list-style-type: none"> ・ 凝固検査の体制整備 ・ 検査データの標準化 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="1134 1248 1186 1390">看護師WG</td> <td data-bbox="1192 1248 1431 1390"> <ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤の取扱い ・ 副反応発生時の対応等のブラッシュアップ </td> </tr> </table> <p>エビデンスに基づく安全で有効な輸血医療の実践</p>	検査技師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 凝固検査の体制整備 ・ 検査データの標準化 	看護師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤の取扱い ・ 副反応発生時の対応等のブラッシュアップ
検査技師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 凝固検査の体制整備 ・ 検査データの標準化 					
看護師WG	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製剤の取扱い ・ 副反応発生時の対応等のブラッシュアップ 					

臨床検査技師WGと看護師WG

臨床検査技師WG班員

氏名	医療機関	職名
藤井 明美	県立広島病院	副技師長
関藤 真由美	広島市立安佐市民病院	主任技師
庄野 三郎	東広島医療センター	医化学主任
宗本 聖	呉共済病院	臨床検査技師
佐藤 知義*	庄原赤十字病院	検査技術課長