

広島県合同輸血療法研修会
平成31年2月2日(土)
広島県庁本館6階講堂

科学的根拠に基づいた 輸血療法

奈良県立医科大学 輸血部

松本 雅則

COI 開示 松本 雅則

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして、

- | | |
|--------------------------|---|
| ① 顧問(アドバイザーなど): | アレクシオンファーマ、バクスアルタ、カイノス、Ablynx、旭化成ファーマ、中外製薬 |
| ② 株保有・利益: | なし |
| ③ 特許使用料: | アルフレッサファーマ |
| ④ 講演料: | 旭化成ファーマ、アレクシオンファーマ、中外製薬
日本医薬品機構、アツヴィー |
| ⑤ 原稿料: | なし |
| ⑥ 受託研究・共同研究費: | なし |
| ⑦ 奨学寄付金: | 中外製薬、バイエル薬品、バクスアルタ、旭化成ファーマ、日本医薬品機構、協和発酵キリン、アステラス、武田薬品、CSLベーリング、日本製薬 |
| ⑧ 寄付講座所属: | なし |
| ⑨ 贈答品などの報酬: | なし |
| ⑩ 企業や営利を目的とした団体の被雇用者である: | 該当せず |
| ⑪ 試料・薬剤などの提供: | なし |
| ⑫ 適応外使用: | なし |

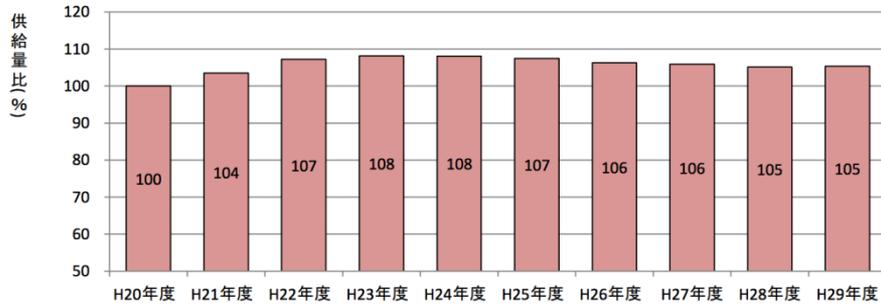
日本国内の血液製剤の供給状況

輸血用血液製剤の供給量について

日本赤十字社 調べ

赤血球製剤

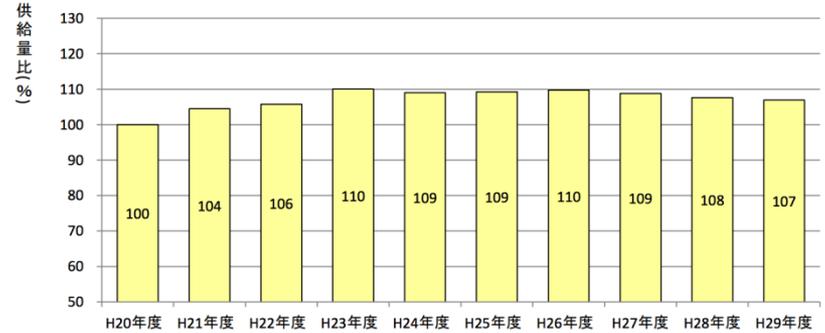
血球製剤の供給量比 (H.20年度～H.29年度)
 0年度の供給量610万単位※を100%とする。
 (H.29年度の供給量は、643万単位であった。)



※) 全血 200mLから製造される赤血球製剤を1単位とする。

血漿製剤の供給量比 (H.20年度～H.29年度)
 H.20年度の供給量207万単位※を100%とする。
 H.29年度の供給量は、221万単位であった。

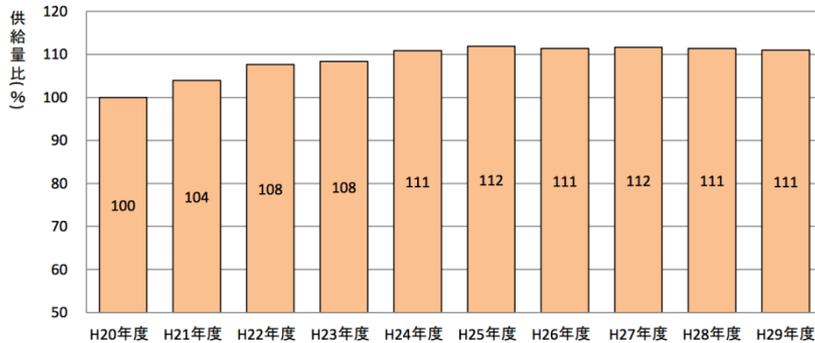
FFP



※ 120 mLを1単位とする。

血小板製剤

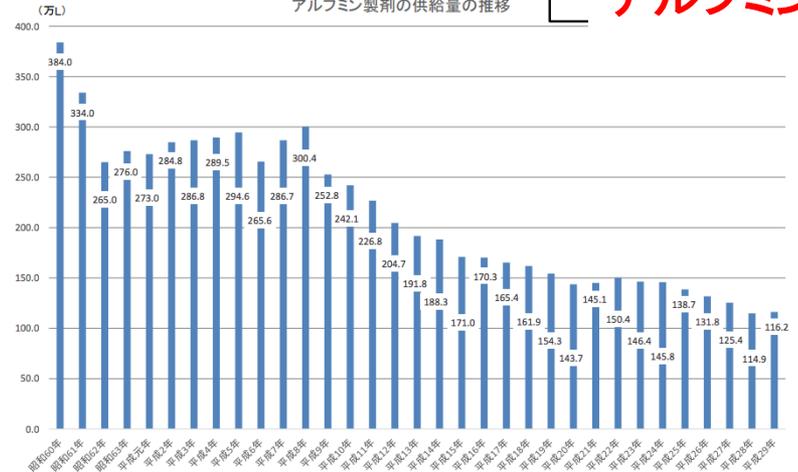
板製剤の供給量比 (H.20年度～H.29年度) H.20
 年度の供給量816万単位※を100%とする。
 H.29年度の供給量は、906万単位であった。



※ 血小板 0.2×10^{11} 個を1単位とする。

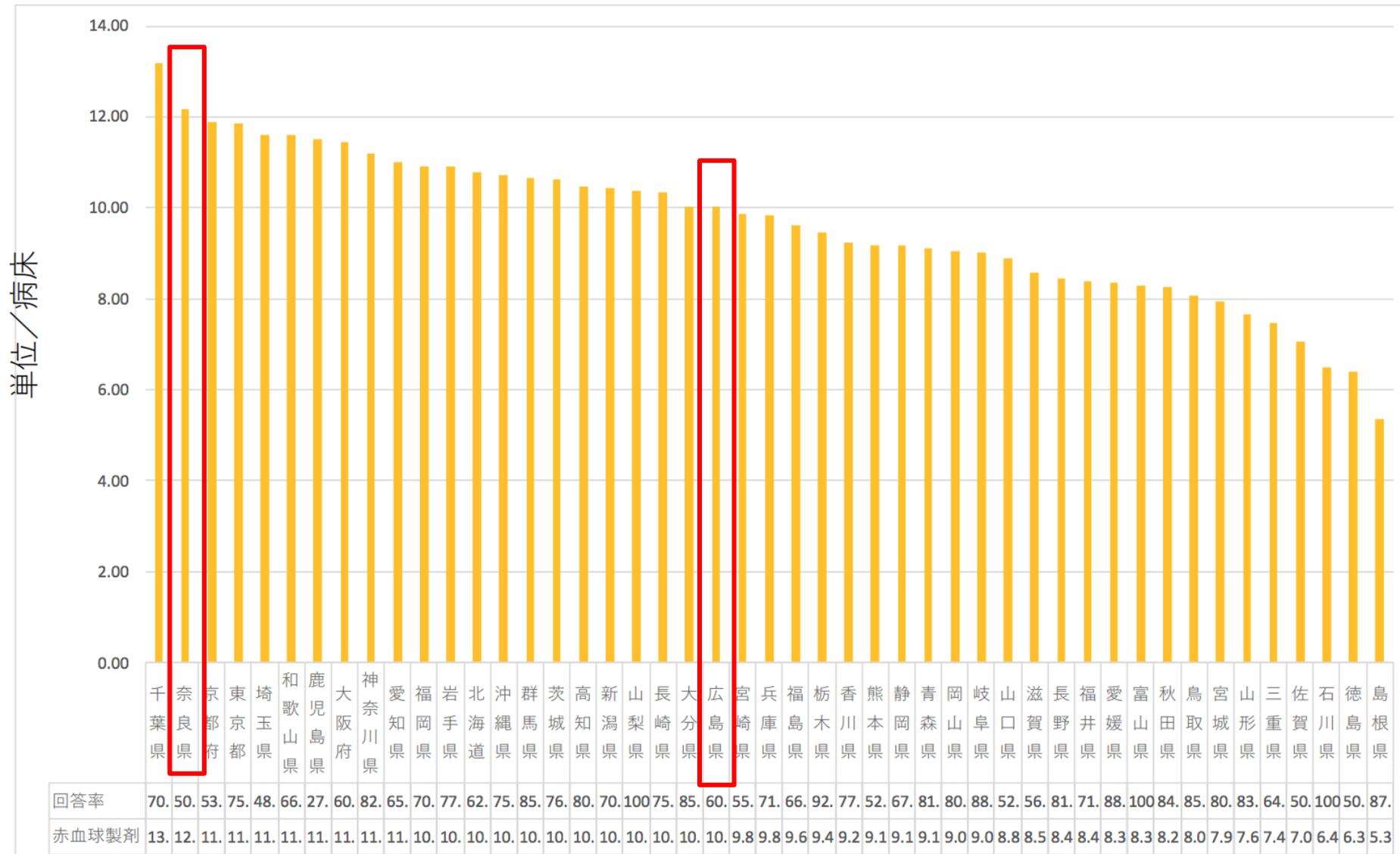
アルブミン製剤の供給量の推移

平成30 アルブミン



注) 平成9年以前は年次、平成10年以降は年度

図30 都道府県別一病床あたりの赤血球製剤使用単位数（300床以上）



平成30年度 第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会
血液事業部会適正使用調査会(H30.9.19) 資料

図 3 1 都道府県別一病床あたりの血小板製剤使用単位数 (300床以上)

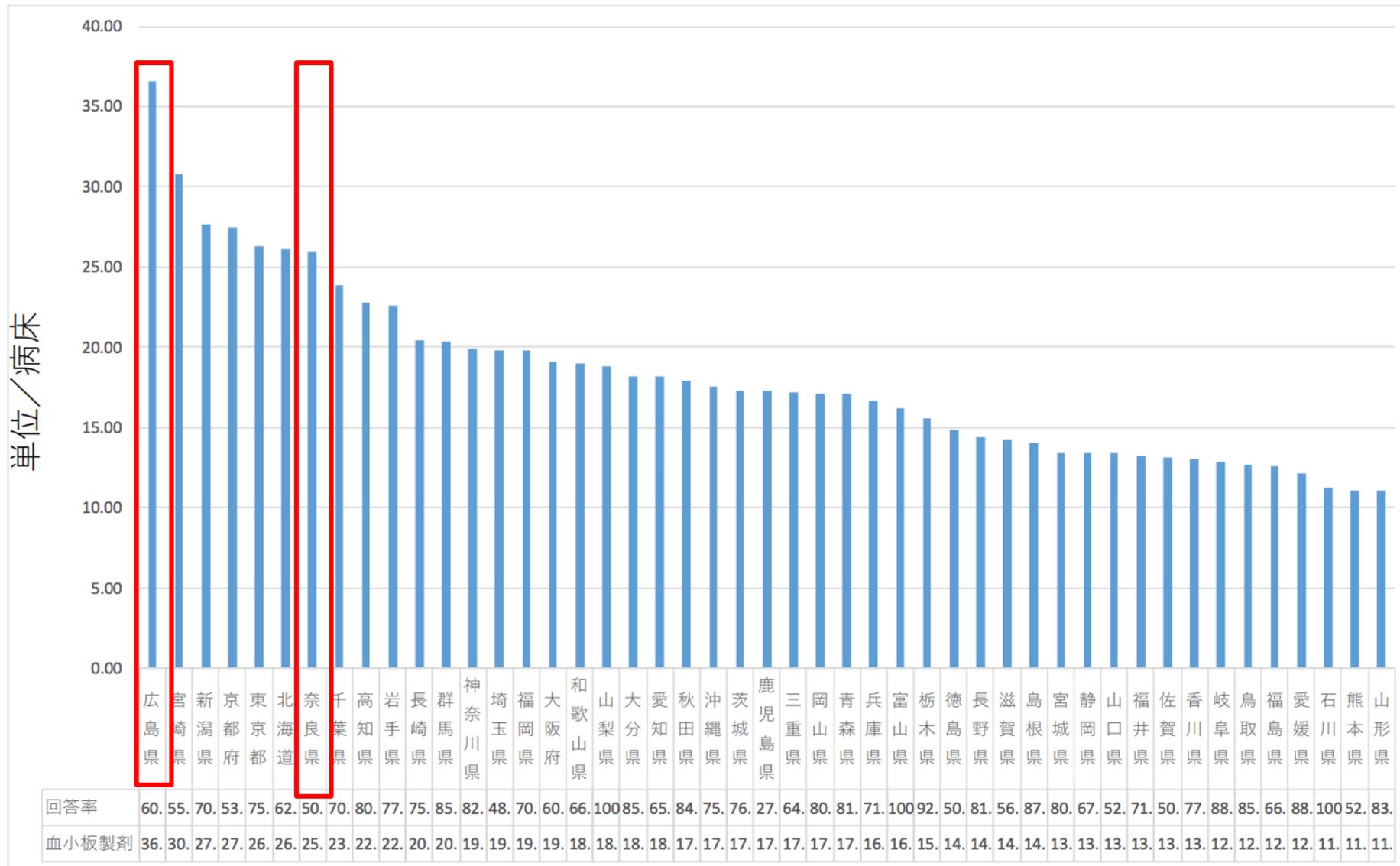
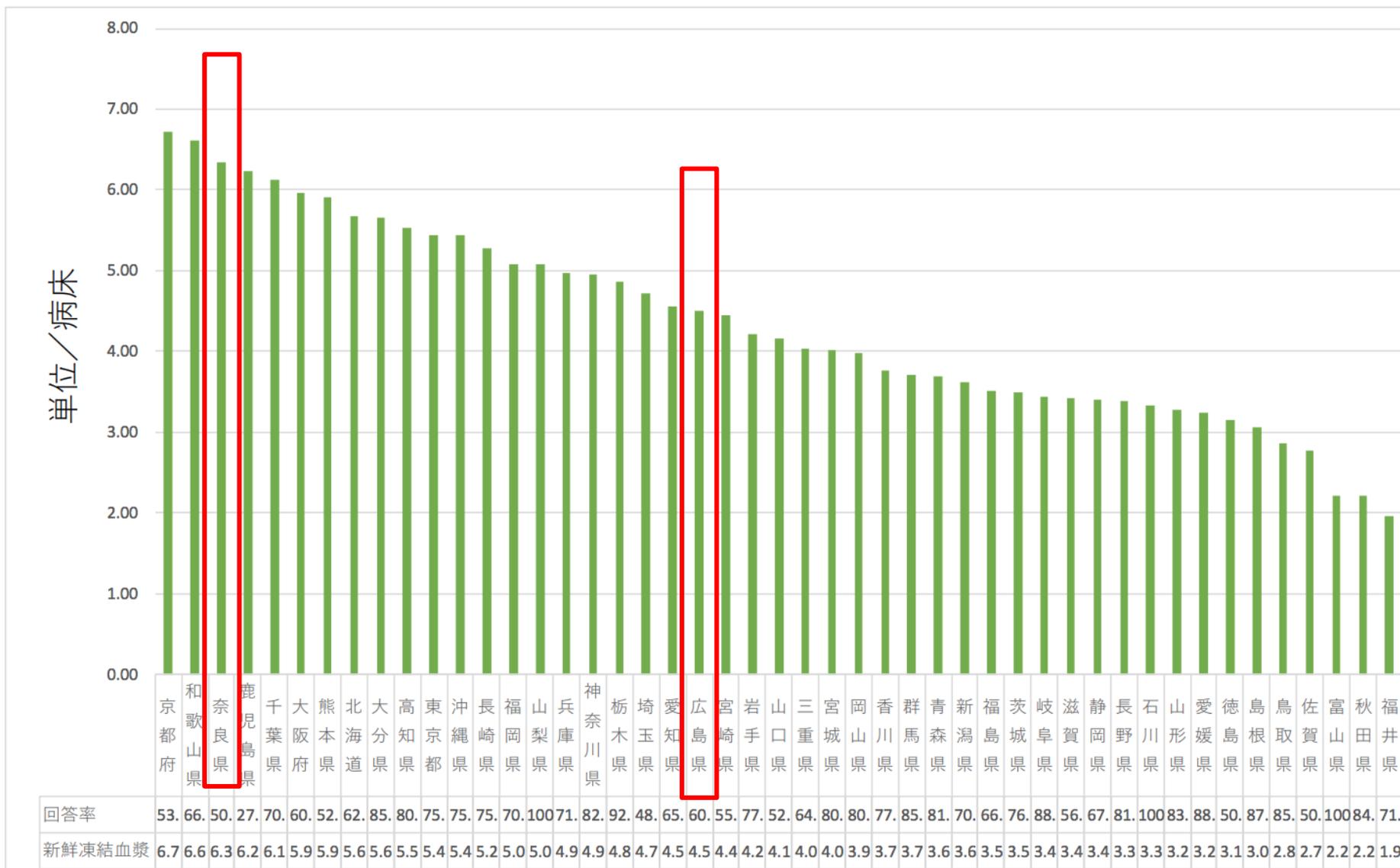
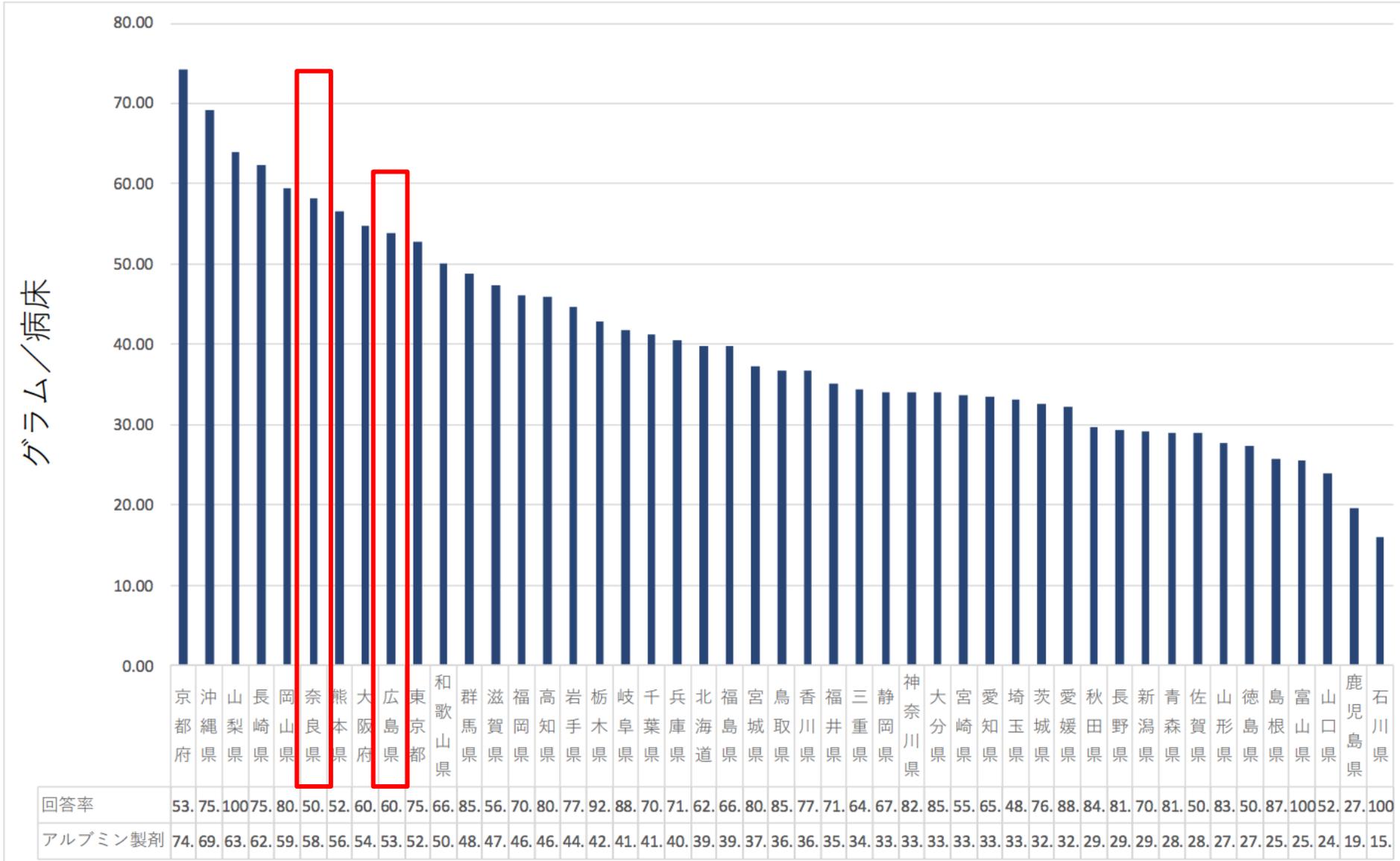


図3 2 都道府県別一病床あたりの血漿製剤使用単位数 (300床以上)



平成30年度 第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会
血液事業部会適正使用調査会 (H30.9.19) 資料

図 3 3 都道府県別一病床あたりのアルブミン製剤使用量（300床以上）



平成30年度 第1回薬事・食品衛生審議会薬事分科会
血液事業部会適正使用調査会(H30.9.19) 資料

本日のアウトライン

1. 血液製剤使用ガイドラインの作成方法

2. 血液製剤使用ガイドラインの紹介

1) 大量出血

2) 赤血球

3) 血小板

4) FFP

5) 小児輸血

6) アルブミン

「血液製剤の使用指針」

目次

■ 「血液製剤の使用指針」	
はじめに	2
I 血液製剤の使用の在り方	4
II 赤血球液の適正使用	6
III 自己血輸血について	14
IV 血小板濃厚液の適正使用	16
V 新鮮凍結血漿の適正使用	26
VI アルブミン製剤の適正使用	34
VII 新生児・小児に対する輸血療法	42
おわりに	45
(参考)	46)

平成 30 年 3 月

厚生労働省医薬・生活衛生局

日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

タスクフォース	リーダー
①赤血球製剤・自己血使用ガイドライン小委員会	米村雄士
②新鮮凍結血漿使用ガイドライン小委員会	松下 正
③血小板製剤使用ガイドライン小委員会	高見昭良
④大量輸血プロトコール検討タスクフォース	宮田茂樹
⑤PBMガイドライン検討タスクフォース	紀野修一
⑥アルブミン製剤の使用ガイドライン小委員会	安村 敏
⑦小児輸血ガイドライン小委員会	北澤淳一
⑧赤血球型検査ガイドライン小委員会	奥田 誠
⑨小規模医療機関(在宅を含む)における輸血ガイド小委員会	北澤淳一
⑩輸血有害事象に関するタスクフォース	岡崎 仁
⑪輸血チーム医療に関する指針策定タスクフォース	牧野茂義

ガイドライン作成の経済的裏付け

平成24年3月 厚労科研
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
研究代表者 牧野茂義（虎の門病院 輸血部）

平成25年度～27年度 厚労省研究班
科学的根拠に基づく血液製剤の使用指針ならびに
輸血療法の実施に関する指針の改訂に関する研究

平成28年度～30年度 AMED研究班
さらなる適正使用に向けた、血液製剤の使用と
輸血療法の実施に関する研究

主任研究者 松下正（名古屋大学 輸血部）

研究体制

製剤使用指針G

研究開発分担者 松本雅則
奈良県立医科大学
学会ガイドライン委員会の総括

研究開発分担者

研究協力者

大量輸血に伴う血液製剤
使用ガイドラインの改訂

宮田茂樹
国立循環器病センター

前田 琢磨
齋藤 伸行
久保 隆彦

血小板製剤使用ガイ
ドラインの改訂

高見 昭良
愛知医科大学

緒方正男
久富木 庸子
羽藤 高明
藤井 伸治
水田 秀一

FFP使用ガイドライ
ンの改訂

松下 正
名古屋大学(兼研究開
発代表者)

玉井 佳子
長谷川 雄一

輸血に伴う有害事
象の対策

岡崎 仁
東京大学

池田敏之
平 力造

小児輸血のガイ
ドラインの改訂

北澤 淳一
福島県立医科大学

小原 明
堀越 泰雄

赤血球製剤使用ガイ
ドラインの改訂

米村 雄士
熊本大学

久保隆彦
上田 恭典
大石 晃嗣
園木 孝志
長井 一浩
熊川みどり
末岡 榮三朗

アルブミン製剤使用ガ
イドラインの改訂

安村 敏
富山大学

河野 武弘
牧野 茂義
野崎 昭人

研究開発代表
者
名古屋大学
松下 正
研究の総括

輸血実施指針G

研究開発分担者 室井一男
自治医科大学
実施指針検討の総括

研究開発分担者

研究協力者

自己血輸血における
実施指針の改訂

安村 敏
富山大学

面川 進
熊川 みどり
松崎浩史

実施指針におけるPatient
Blood Managementの導入
に関する検討

末岡 榮三朗
佐賀大学

(大久保 光夫
紀野 修一)

実施指針における病院情報
システムのあり方

大谷 慎一
北里大学

加藤栄史
吉場史朗

赤血球検査の実施
指針の改訂

奥田 誠
東邦大学

(安田 広康)

実施指針における血液製剤
の管理体制の検討

田中 朝志
東京医科大学

飛田規
立花 直樹

実施指針における供血者
の選択・検査・採血基準の
検討

紀野修一
日本赤十字社北海道ブロック血液
センター

中島一格
松崎浩史

院内で輸血用血液を採取す
る場合(アフエーシスを含
む)の実施指針の改訂

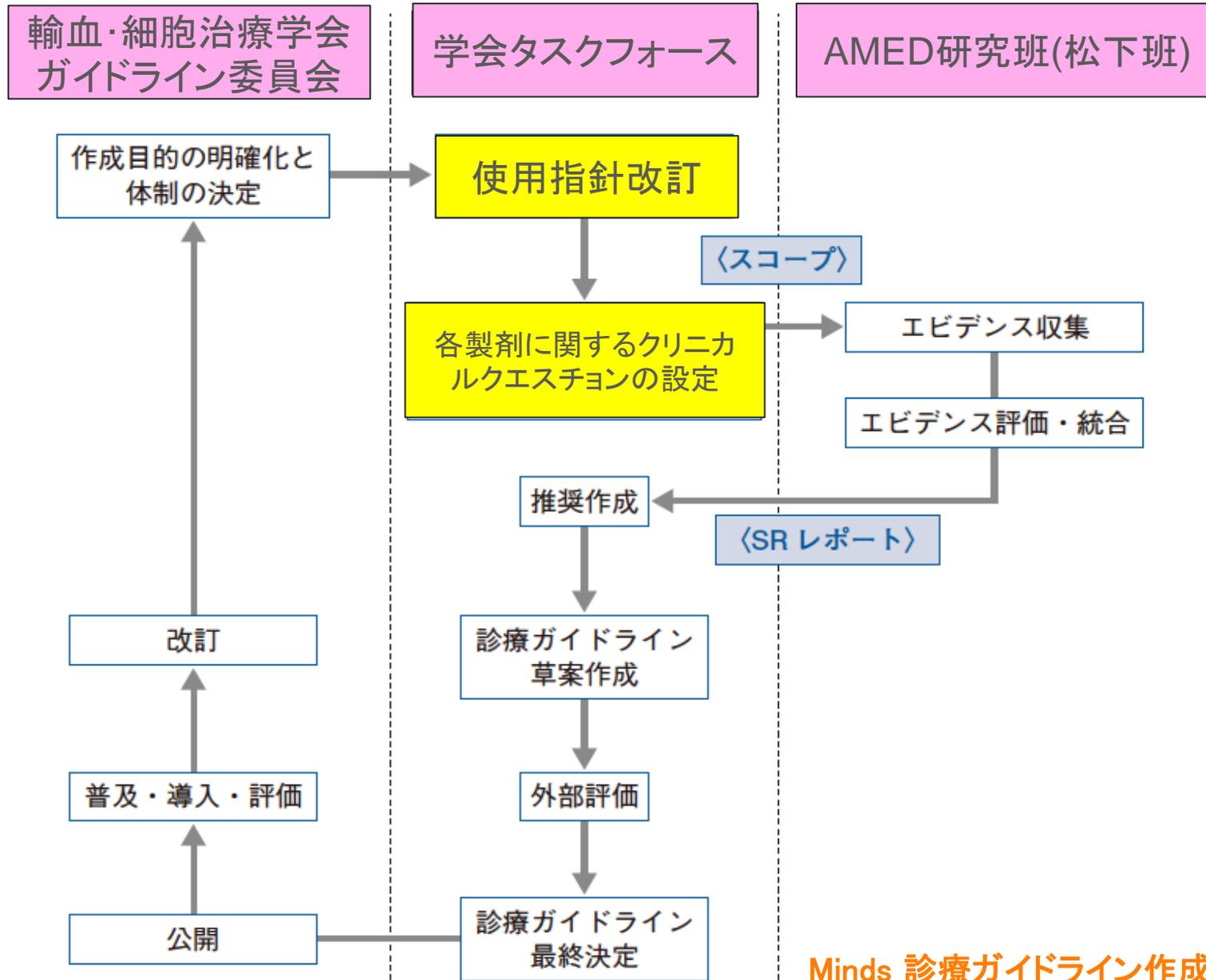
室井一男
自治医科大学

横濱章彦
奥山美樹
池田 和彦
大戸 斉
田野崎 隆二
長村 登紀子

小規模施設における輸血
実施に指針の策定

北澤 淳一
福島県立医科大学

血液製剤の使用指針改訂プロセス



科学的根拠に基づいた使用ガイドラインの 学会誌への掲載

製剤	初版	第二版
赤血球	2016 Vol 6	2018 Vol 6
FFP	2017 Vol 4	作成済
血小板	2017 Vol 4	ほぼ完成
アルブミン	2015 Vol 3 2017 Vol 5 (英語版)	2018 Vol 6
小児輸血	2017 Vol 6	ほぼ完成
大量輸血	作成済	—
在宅赤血球輸血	2017 Vol 5	—

学会：日本輸血・細胞治療学会

推奨の強さの提示

「1」: 強く推奨する

「2」: 弱く推奨する(提案する)

エビデンス総体の強さの決定

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

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

AMED研究班「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作成に関する研究」

研究開発代表者 宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長

研究開発分担者 板倉 敦夫 順天堂大学医学部産婦人科学講座 教授
上田 裕一 地方独立行政法人 奈良県立病院機構 奈良県総合医療センター 総長
碓氷 章彦 名古屋大学大学院医学系研究科 心臓外科学 教授
大北 裕 神戸大学医学部 心臓血管外科学 教授
大西 佳彦 国立循環器病研究センター 手術部 部長
香取 信之 慶應義塾大学 麻酔学教室 専任講師
久志本成樹 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野 教授
佐々木啓明 国立循環器病研究センター 心臓血管外科 医長
志水 秀行 慶應義塾大学 心臓血管外科 教授
西村 邦宏 国立循環器病研究センター 統計解析室 室長
西脇 公俊 名古屋大学麻酔・蘇生医学分野 教授
松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授

研究協力者 小川 覚 京都府立医科大学大学院医学研究科 麻酔科学教室助教
紀野 修一 日本赤十字社北海道ブロック血液センター 副所長
久保 隆彦 医療法人社団シロタクリニック 名誉院長
齋藤 伸行 日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター病院講師
田中 裕史 神戸大学医学部 心臓血管外科低侵襲外科 特命教授
田村 高廣 名古屋大学医学部附属病院 麻酔科 病院助教
中井 陸運 国立循環器病研究センター 統計解析室 上級研究員
藤井 聡 旭川医科大学 臨床検査医学講座 教授
前田 琢磨 国立循環器病研究センター 輸血管理室 医長
前田 平生 埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部客員教授
牧野 真太郎 順天堂大学医学部産婦人科学講座 准教授
松永 茂剛 埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科 講師

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

CQ	心臓血管外科	産科	外傷	その他
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(Fib)の投与は推奨されるか？	2C	2C	2C	Fib製剤(2C)
また、輸注開始トリガー値はどれくらいか？	モニタリングの実施(1B)	Fib150-200mg/dL(2C)	Fib150mg/dL未満(2C)	
大量出血症例に対する massive transfusion protocol (MTP)は推奨されるか？	2C	2C	1C	2C
また、FFP:PC:RCC の最適投与比はどれくらいか？	1:1:1を目標(1C)	FFP/RCC 1以上(2C)	1:1:1を目標(1C)	保留
大量輸血療法においてProthrombin Complex Concentrate (PCC)や	ワルファリン内服者の手術(1B)	推奨しない	不明	ワルファリン内服患者の手術時にVit Kと併用(1B)
recombinant activated factor VII (rFVIIa)の投与は推奨されるか？	予防投与しない(1B)	生命の危機時(2C)	投与しない(2C)	行わない(2D)
大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？(トラネキサム酸)	2C	2B	2B	2B

科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン 改訂第2版

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

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

赤血球製剤の使用指針策定に関するタスクフォース

委員長	米村 雄士	熊本大学
委員	稲田 英一	順天堂大学
委員	上田 恭典	倉敷中央病院
委員	大石 晃嗣	三重大学
委員	久保 隆彦	シロタ産婦人科
委員	熊川みどり	福岡大学
委員	末岡 榮三郎	佐賀大学
委員	園木 孝志	和歌山県立医科大学
委員	長井 一浩	長崎大学
委員	藤島 直仁	秋田大学

赤血球製剤使用に関するエビデンス

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

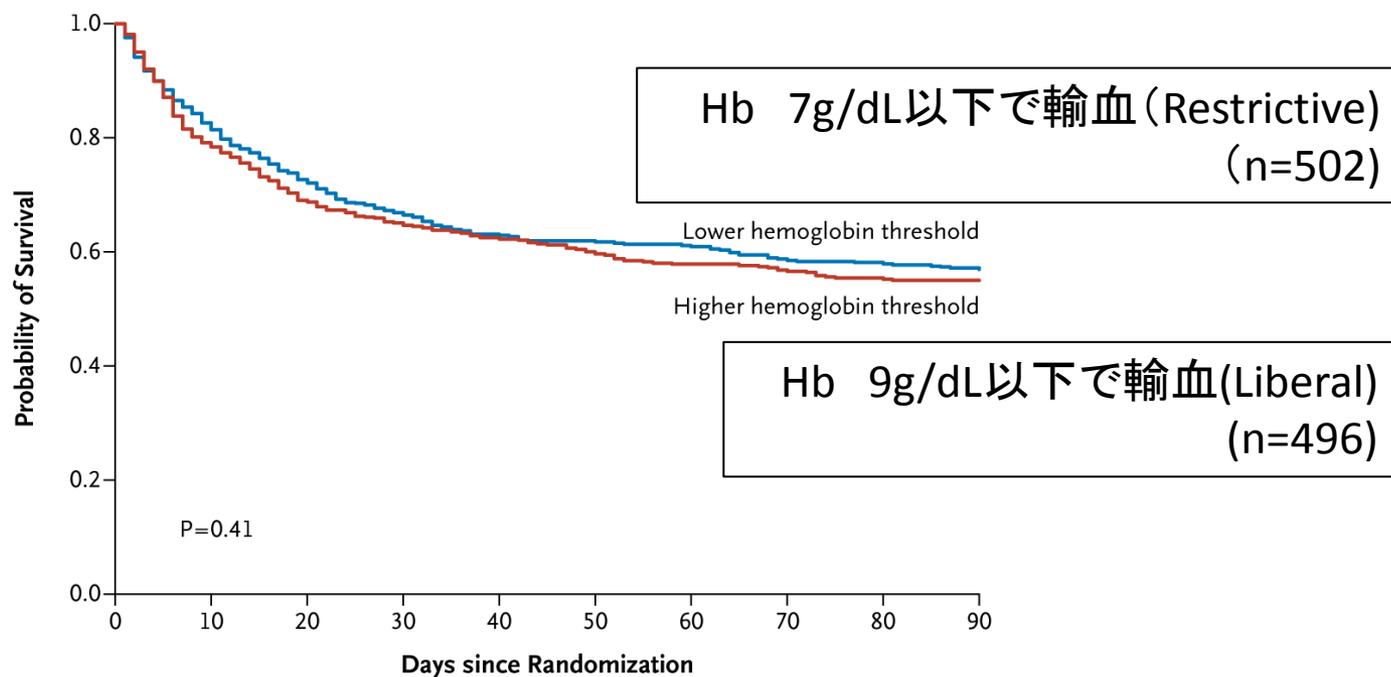
ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 9, 2014

VOL. 371 NO. 15

Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock

Lars B. Holst, M.D., Nicolai Haase, M.D., Ph.D., Jørn Wetterslev, M.D., Ph.D., Jan Wernerman, M.D., Ph.D., Anne B. Guttormsen, M.D., Ph.D., Sari Karlsson, M.D., Ph.D., Pär I. Johansson, M.D., Ph.D., Anders Åneman, M.D., Ph.D., Marianne L. Vang, M.D., Robert Winding, M.D., Lars Nebrich, M.D., Helle L. Nibro, M.D., Ph.D., Bodil S. Rasmussen, M.D., Ph.D., Johnny R.M. Lauridsen, M.D., Jane S. Nielsen, M.D., Anders Oldner, M.D., Ph.D., Ville Pettilä, M.D., Ph.D., Maria B. Cronhjort, M.D., Lasse H. Andersen, M.D., Ulf G. Pedersen M.D., Nanna Reiter, M.D., Jørgen Wiis, M.D., Jonathan O. White, M.D., Lene Russell, M.D., Klaus J. Thornberg, M.D., Peter B. Hjortrup, M.D., Rasmus G. Müller, M.D., Morten H. Møller, M.D., Ph.D., Morten Steensen, M.D., Inga Tjäder, M.D., Ph.D., Kristina Kilsand, R.N., Suzanne Odeberg-Wernerman, M.D., Ph.D., Brit Sjøbo, R.N., Helle Bundgaard, M.D., Ph.D., Maria A. Thyø, M.D., David Lodahl, M.D., Rikke Mærkedahl, M.D., Carsten Albeck, M.D., Dorte Illum, M.D., Mary Kruse, M.D., Per Winkel, M.D., D.M.Sci.,



科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン

1) 病態別の赤血球製剤使用のトリガー値と推奨

- ① 再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などによる貧血 (2D)
- ② 固形癌化学療法などによる貧血 (2D)
- ③ 造血器腫瘍化学療法、造血幹細胞移植治療などによる貧血 (2C→1C)
- ④ 鉄欠乏性、ビタミンB12欠乏性などによる貧血 (2C)
- ⑤ 自己免疫性溶血性貧血 (2C)
- ⑥ 消化管出血における急性期貧血 (1A)
- ⑦ 周術期貧血 (1A)
- ⑧ 心疾患、特に虚血性心疾患を伴う、非心臓手術における貧血 (2C)
- ⑨ 腎不全による貧血 (2C)
- ⑩ 人工心肺使用手術による貧血 (1B→2C)
- ⑪ 重症または敗血症患者の貧血 (1A→1B)

妊婦の貧血のCQは削除：貧血の理由によってトリガーが異なるため

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

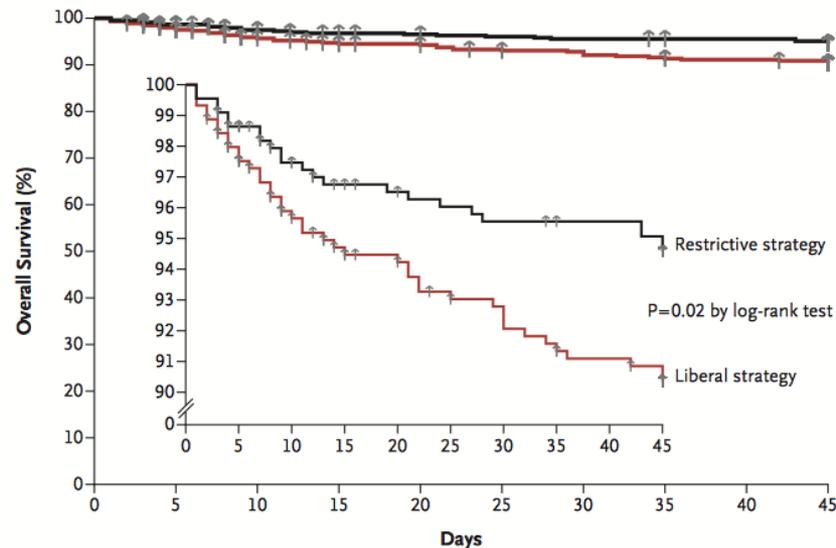
JANUARY 3, 2013

VOL. 368 NO. 1

Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

Càndid Villanueva, M.D., Alan Colomo, M.D., Alba Bosch, M.D., Mar Concepción, M.D., Virginia Hernandez-Gea, M.D., Carles Aracil, M.D., Isabel Graupera, M.D., María Poca, M.D., Cristina Alvarez-Urturi, M.D., Jordi Gordillo, M.D., Carlos Guarner-Argente, M.D., Miquel Santaló, M.D., Eduardo Muñiz, M.D., and Carlos Guarner, M.D.

A Survival, According to Transfusion Strategy



No. at Risk

Restrictive strategy	444	429	412	404	401	399	397	395	394	392
Liberal strategy	445	428	407	397	393	386	383	378	375	372

科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン

2) 赤血球製剤の保存期間の長さによる臨床的影響はあるか？

保存期間の長さによって死亡率や合併症、感染症などの発生率は変わることはない(1A)

3) 疾患別の自己血貯血の適応と推奨

- ① 整形外科(人工膝関節置換術、人工股関節置換術、脊椎側弯症手術など)
貯血式(2D)、術後回収式(1B)
- ② 婦人科(子宮筋腫、子宮癌の手術など)手術(2C)
- ③ 産科手術 1回の採血量200~400mL(1B)、回収式(2C)
- ④ 心臓血管外科(開心術など)手術 回収式(1A→1B)
- ⑤ 大腸切除や肝切除などの出血を伴う外科手術(2C→2D)

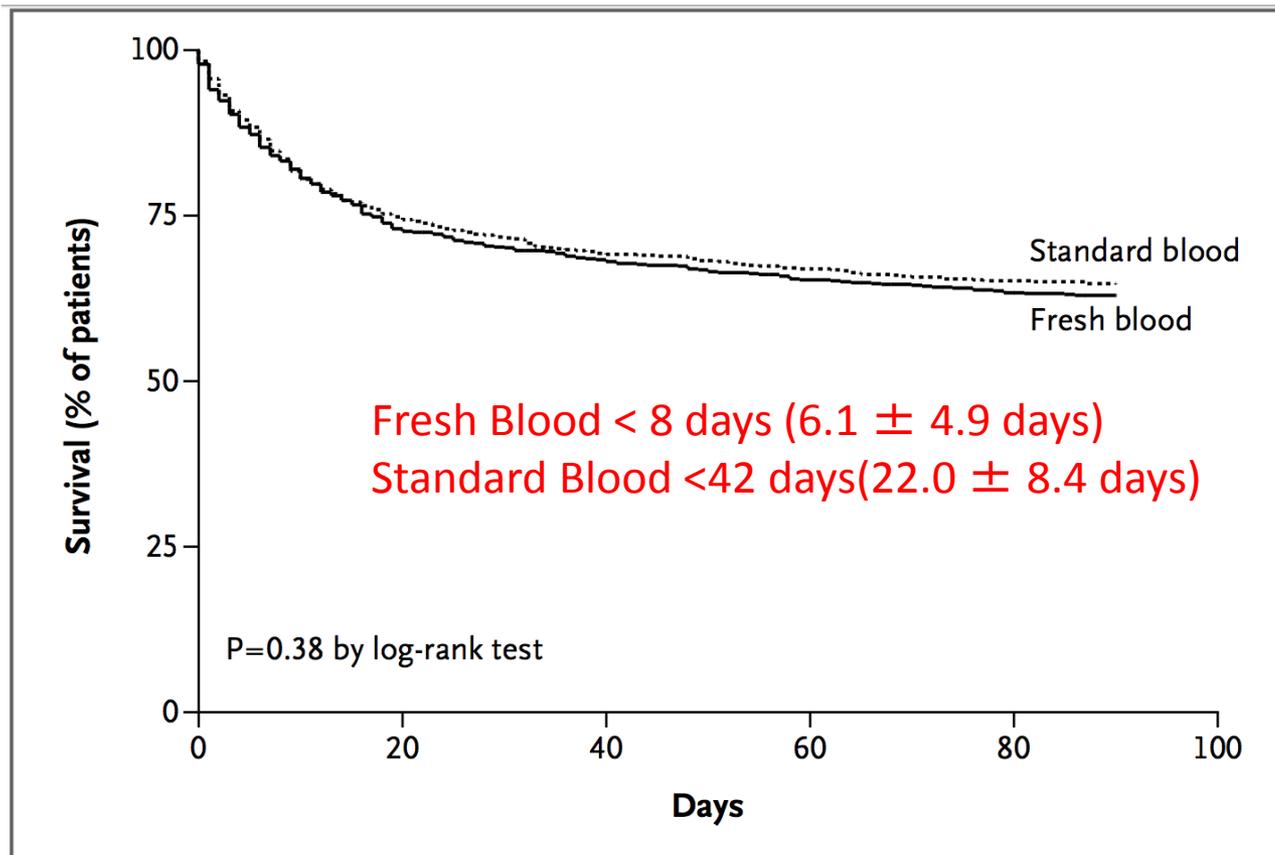


Figure 2. Kaplan–Meier Survival Analysis of Time to Death in the Intention-to-Treat Population.

The intention-to-treat population included 2430 patients. The hazard ratio in the fresh-blood group, as compared with the standard-blood group, was 1.1 (95% CI, 0.9 to 1.2).

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

「指針改訂検討委員会」

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

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 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

担当理事 米村 雄士 熊本大学

委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

血小板製剤の使用指針に関するタスクフォース

委員長 高見 昭良 愛知医科大学

委員 緒方 正男 大分大学

委員 藤井 伸治 岡山大学

委員 羽藤 高明 愛媛大学

委員 久富木 庸子 宮崎大学

委員 水田 秀一 豊橋医療センター

委員 河野 武弘 大阪医科大学

委員 松崎 浩史 日本赤十字社

協力者 富山 佳昭 大阪大学

トリガー値 vs ターゲット値

トリガー値 : 下回れば輸血する

ターゲット値 : 下回らないように輸血する

海外のRCTはトリガー値を前提に実施されている

日本国内の事情として

- 1) 血小板製剤の発注は予約制で当日の製剤入手が保証されない
- 2) 連休が多く、一定の間隔で血小板数を測定することがしばしば困難
- 3) 遠隔地での需要



「予測血小板輸血トリガー値」

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン

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

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**とする（2C）。ただし、患者の状態や医療環境に即し臨機応変に対応する。

がん・造血器悪性腫瘍の化学療法、自家・同種造血幹細胞移植における血小板輸血は**予防的**に行う（2C）。

血小板輸血トリガー2万/uLの根拠?

ORIGINAL ARTICLE

ARCHIVE

The Quantitative Relation between Platelet Count and Hemorrhage in Patients with Acute Leukemia

Lawrence A. Gaydos, M.D.[†], Emil J. Freireich, M.D.[‡], and Nathan Mantel, M.A.[§]

N Engl J Med 1962; 266:905-909 | May 3, 1962 | DOI: 10.1056/NEJM196205032661802

Consensus Conference

Platelet Transfusion Therapy

JAMA. April 3, 1987—Vol 257. No. 13

Prophylaxis

The patient with severe thrombocytopenia may benefit from prophylactic administration of platelets. This is particularly true of patients with a temporary thrombocytopenia consequent to myelosuppressive therapy. It is common practice to use a preselected level of thrombocytopenia to decide when to transfuse platelets prophylactically. The value of 20 000 platelets/mm³ (20 × 10⁹/L) is often used. This figure is based on older studies with potential defects as judged by current knowledge. Recent evidence suggests that, based on clinical judgment and close observation, this number might safely be lower for some patients. A problem with selecting specific concentrations is the lack of reproducibility and the variability of platelet counts at low levels.

血小板輸血トリガー1万/uLの根拠1

THE THRESHOLD FOR PROPHYLACTIC PLATELET TRANSFUSIONS IN ADULTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

PAOLO REBULLA, M.D., GUIDO FINAZZI, M.D., FRANCESCA MARANGONI, M.D., GIUSEPPE AVVISATI, M.D., LUIGI GUGLIOTTA, M.D., GIANNI TOGNONI, M.D., TIZIANO BARBUI, M.D., FRANCO MANDELLI, M.D., AND GIROLAMO SIRCHIA, M.D., FOR THE GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE MALIGNHE DELL'ADULTO*

N Engl J Med 1997;337:1870-1875

TABLE 5. NUMBER OF MAJOR BLEEDING EPISODES ACCORDING TO TYPE.

TYPE OF EPISODE	THRESHOLD, 10,000 PLATELETS/mm ³	THRESHOLD, 20,000 PLATELETS/mm ³
	no. of episodes (no. of patients)	
Gastrointestinal bleeding	12 (10)	5 (3)
Hematuria	5 (5)	6 (4)
Metrorrhagia	3 (3)	2 (2)
Epistaxis requiring transfusion	2 (2)	2 (2)
Retinal hemorrhage with visual impairment	3 (3)	2 (2)
Gingival hemorrhage requiring transfusion	0	2 (2)
Hemoptysis	1 (1)	1 (1)
Nonfatal cerebral hemorrhage	0	1 (1)
Fatal cerebral hemorrhage	1 (1)	0
System or organ affected not reported	12 (10)	12 (10)
Total*	39 (29)	33 (24)

*Some patients had more than one type of episode.

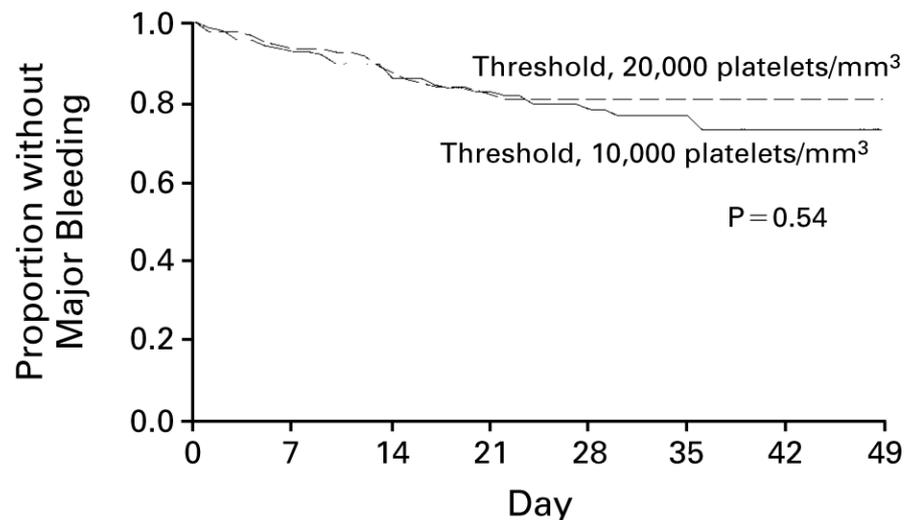


Figure 1. Proportion of Patients without Major Bleeding.

血小板輸血トリガー1万/uLの根拠2

Randomized Study of Prophylactic Platelet Transfusion Threshold During Induction Therapy for Adult Acute Leukemia: 10,000/ μ L Versus 20,000/ μ L

By Kevin D. Heckman, George J. Weiner, Charles S. Davis, Ronald G. Strauss, Michael P. Jones, and C. Patrick Burns

Purpose: We designed and conducted a randomized single-institution trial comparing two common prophylactic platelet transfusion thresholds in patients undergoing induction therapy for acute leukemia.

Patients and Methods: Seventy-eight patients undergoing induction therapy for acute leukemia were randomized to receive prophylactic apheresis platelet concentrates when the platelet count was either $\leq 10,000/\mu\text{L}$ or $\leq 20,000/\mu\text{L}$.

Results: There was no significant difference in the total number of bleeding episodes per patient with a median of four in the $\leq 10,000/\mu\text{L}$ arm and two in the $\leq 20,000/\mu\text{L}$ arm (25th to 75th percentiles of 2, 7 and 1, 5, respectively; $P = .12$). Patients randomized to the $\leq 10,000/\mu\text{L}$ arm received more platelet transfusions for bleeding [one (0, 2) v zero (0, 0); $P = .0003$]. In contrast, patients on the $\leq 20,000/\mu\text{L}$ arm received more platelet transfusions for prophylactic indications [10 (5, 14) v six

(3, 8); $P = 0.001$], as would be expected, but less for bleeding. Nevertheless, the total number of platelet transfusions given to patients on the $\leq 20,000/\mu\text{L}$ arm was higher and nearly significant [11 (6, 15) v seven (5, 11); $P = .07$]. There were no statistically significant differences between the groups with regard to RBC transfusion requirements, febrile days, days hospitalized, days thrombocytopenic, need for HLA-matched platelets, remission rate, or death during induction chemotherapy. No patient in either group died from hemorrhage or underwent major surgery for bleeding complications.

Conclusion: Giving prophylactic platelets at a threshold of $\leq 10,000/\mu\text{L}$ compared with $\leq 20,000/\mu\text{L}$ can decrease the total utilization of platelets with only a small adverse effect on bleeding, and no statistically significant effect on morbidity.

J Clin Oncol 15:1143-1149. © 1997 by American Society of Clinical Oncology.

Table 1. Patient Characteristics at Study Entry

	$\leq 10,000/\mu\text{L}$ (n = 37)	$\leq 20,000/\mu\text{L}$ (n = 41)
Mean age, years	52	51
Range	20-79	19-82
Male/female	23/14	27/14
New/relapsed	26/11	32/9
Prior hematologic disorder	6	12
AML/ALL/Other*	29/3/4	34/3/3
Platelet count ($/\mu\text{L}$)	83,500 \pm 10,900	65,800 \pm 10,500
Prior platelet transfusions†	6 \pm 2	4 \pm 1
Splenomegaly	5	3
Hepatomegaly	7	5
Bleeding on entry	14	18
PIT (s) (22-37)‡	31 \pm 1	32 \pm 1
PT (s) (9-13)‡	12 \pm 0.2	12 \pm 0.2
Fibrinogen (mg/dL)	472 \pm 34	459 \pm 29
Hemoglobin (g/dL)	9.5 \pm 0.2	9.2 \pm 0.3
Median time on study (days)	24	24

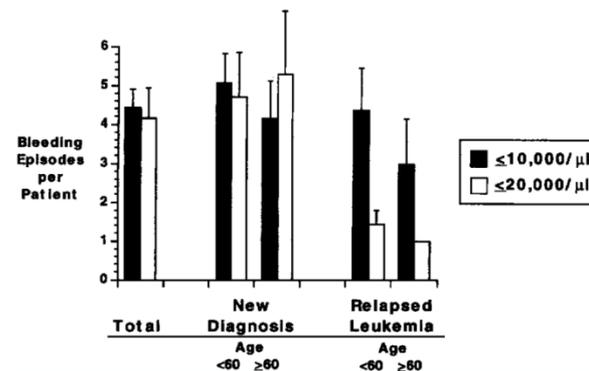


Fig 1. Comparison of total bleeding episodes for all patients (total) and for the patients with newly diagnosed acute leukemia and relapsed acute leukemia younger than 60 years and ≥ 60 years. The number was higher for the $\geq 10,000$ arm in all but one group, but none was statistically different.

血小板数1万／ μL 以上は血小板輸血適応外ではない

血小板輸血トリガー2万／ μL を提案

WHO出血グレード2の現有または最近のエピソード

凝固異常を伴う肝障害、播種性血管内凝固症候群

臨床的に不安定な急性白血病、発熱(目安は舌下温 38°C 以上)

活動性感染症(敗血症、発熱性好中球減少、肺炎、侵襲性アスペルギルス症など)

抗凝固療法中、治療予定の膀胱がんまたは壊死性腫瘍、抗胸腺グロブリン治療中

アムホテリシン治療中、血小板数が急激に減少(目安は3日で2万/ μL 以上の低下)

白血球増加(目安は7.5万/ μL)、尿毒症、低アルブミン血症

その他血小板消費が高度に亢進する病態

血小板製剤入手に制限がある(連休前、遠隔地、震災後など)

中心静脈カテーテル挿入前、頭痛、意識障害、視野障害、神経症状

血小板輸血トリガー5万／ μL を提案

WHO出血グレード3の現有または最近のエピソード

急性前骨髄球性白血病(AML M3)

- (1) 化学療法開始時・追加時・分化症候群合併時は5万/ μL
- (2) 上記以外で播種性血管内凝固症候群合併時は3万/ μL
- (3) 病態が安定し出血傾向が改善していれば1万/ μL (他の急性白血病と同じ)

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン

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

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髄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は**5千/ μ L**とする（2D）。

エキスパートオピニオン

血小板輸血トリガー値1万/ μ Lを提案:

血小板消費亢進病態（活動性出血、凝固異常、舌下温38°C以上の発熱など）が疑われる場合

血小板輸血トリガー値2万/ μ Lを提案:

抗胸腺グロブリン治療中（経験的に、抗胸腺グロブリン治療により血小板数が急激に減少することがあるので）

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン

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

中心静脈カテーテル挿入

中心静脈カテーテル挿入前の血小板数2万/ μL 未満の場合、挿入前に血小板数**2万/ μL 以上**を目指し血小板輸血を行う(2D)。

腰椎穿刺

腰椎穿刺前の血小板数5万/ μL 以下の場合、穿刺前に血小板数**5万/ μL 超**を目指し血小板輸血を行う(2D)。

外科手術

外科手術前血小板輸血トリガー値を**5万/ μL** とし、止血が確認されるまで血小板数5万/ μL を維持する(2D)。

参考意見

- 経験的に圧迫止血が可能な骨髄検査(生検を含む)時は通常予防的血小板輸血は不要
- 経験的に抜歯時も予防的血小板輸血は不要だが、1万/ μL 以上を目安に血小板輸血を行ってもよい。

科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン

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
血小板輸血による血小板増加効果は限定的で、予防的血小板輸血の適応はない (2C)。活動性の出血や手術に際して、止血困難な場合は血小板輸血の適応となる (2C)。このような場合でも、ステロイドや免疫グロブリンなど特発性血小板減少性紫斑病の治療を開始した上での使用を考慮する。

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
予防的血小板輸血は避けるべきである (2C)。活動性出血の現有や外科的処置時は禁忌ではないが、安全性が確認されていないため、血栓症の発症、増悪に注意しつつ慎重かつ最小限におこなうべきである。

CQ6 ヘパリン起因性血小板減少症における血小板輸血はどのように行うべきか
ヘパリン起因性血小板減少症は疾患の特性上、出血をきたすことはほとんどないため、予防的血小板輸血は避けるべきである (2C)。活動性の出血および出血リスクの高い手術に際しては考慮して良い。

ITP, TTP, HITに対する血小板輸血は禁忌か？

Regular Article

PLATELETS AND THROMBOPOIESIS

Platelet transfusions in platelet consumptive disorders are associated with arterial thrombosis and in-hospital mortality

Ruchika Goel,^{1,2} Paul M. Ness,¹ Clifford M. Takemoto,² Lakshmanan Krishnamurti,³ Karen E. King,¹ and Aaron A. R. Tobian¹

¹Division of Transfusion Medicine, Department of Pathology, and ²Division of Pediatric Hematology, Johns Hopkins University, Baltimore, MD; and ³Division of Pediatric Blood and Bone Marrow Transplantation, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

Key Points

- Platelet transfusions are frequently administered to hospitalized patients with platelet consumptive/destructive disorders such as TTP, HIT, and ITP.
- Platelet transfusions are associated with higher odds of arterial thrombosis and mortality among TTP and HIT patients.

While platelets are primary mediators of hemostasis, there is emerging evidence to show that they may also mediate pathologic thrombogenesis. Little data are available on risks and benefits associated with platelet transfusions in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP), heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and immune thrombocytopenic purpura (ITP). This study utilized the Nationwide Inpatient Sample to evaluate the current in-hospital platelet transfusion practices and their association with arterial/venous thrombosis, acute myocardial infarction (AMI), stroke, and in-hospital mortality over 5 years (2007-2011). Age and gender-adjusted odds ratios (adjOR) associated with platelet transfusions were calculated. There were 10 624 hospitalizations with TTP; 6332 with HIT and 79 980 with ITP. Platelet transfusions were reported in 10.1% TTP, 7.1% HIT, and 25.8% ITP admissions. Platelet transfusions in TTP were associated with higher odds of arterial thrombosis (adjOR = 5.8, 95%CI = 1.3-26.6), AMI (adjOR = 2.0, 95%CI = 1.2-3.3) and mortality (adjOR = 2.0, 95%CI = 1.3-3.0), but not venous thrombosis. Platelet transfusions in HIT were associated with higher odds of arterial thrombosis (adjOR = 3.4, 95%CI = 1.2-9.5) and mortality (adjOR = 5.2, 95%CI = 2.6-10.5) but not venous thrombosis. Except

for AMI, all relationships remained significant after adjusting for clinical severity and acuity. No associations were significant for ITP. Platelet transfusions are associated with higher odds of arterial thrombosis and mortality among TTP and HIT patients. (*Blood*. 2015; 125(9):1470-1476)

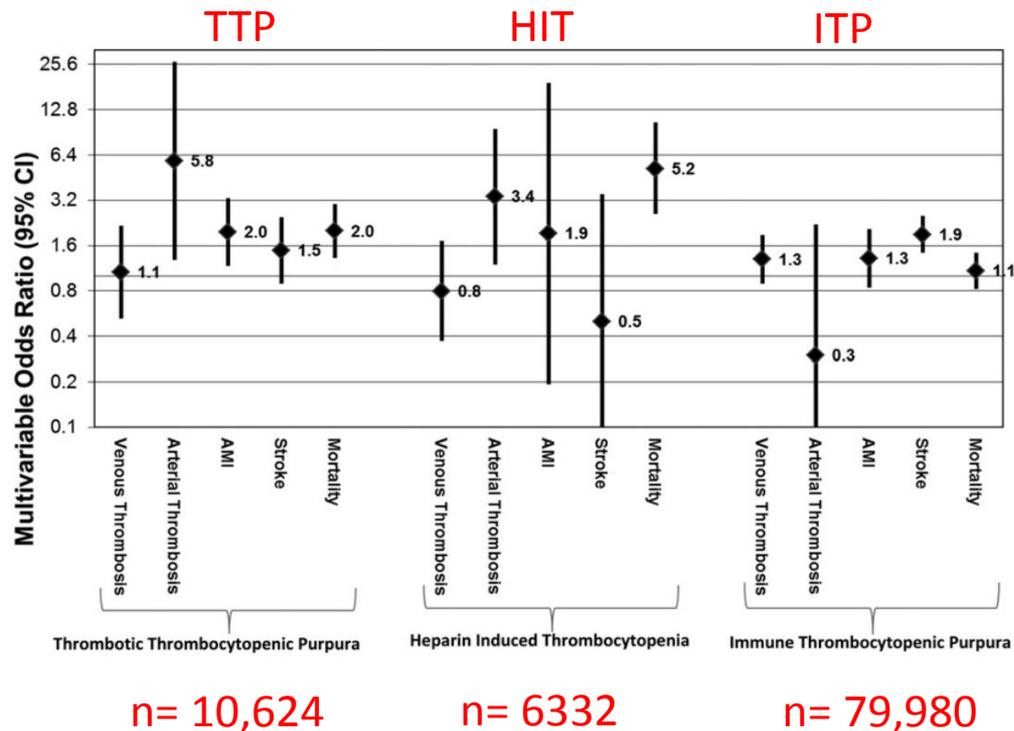
血小板輸血によってTTP, HIT患者で動脈血栓症が増加する

Table 3. Unadjusted and adjusted odds of thrombosis (venous and arterial), AMI, and stroke in hospitalizations with TTP, HIT, and ITP with platelet transfusions

	TTP		HIT		ITP	
	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR* (95% CI)
Bleeding						
Any bleeding event	4.6 (3.1-6.8)	2.3 (1.6-3.2)	2.3 (1.1-4.6)	5.5 (2.3-12.9)	2.4 (2.2-2.7)	5.1 (4.2-6.1)
Thrombosis						
Venous thrombosis†	0.6 (0.3-1.2)	1.1 (0.5-2.2)	0.8 (0.4-1.7)	0.8 (0.4-1.7)	1.5 (1.1-2.2)	1.3 (0.9-1.9)
Arterial thrombosis†	6.5 (1.5-29.4)	5.8 (1.3-26.6)	3.5 (1.3-9.7)	3.4 (1.2-9.5)	0.4 (0.1-3.4)	0.3 (0.03-2.2)
AMI	2.1 (1.3-3.4)	2.0 (1.2-3.3)	1.6 (0.5-5.2)	1.9 (0.2-19.3)	2.1 (1.3-3.3)	1.3 (0.8-2.1)
Stroke	1.6 (0.9-2.7)	1.6 (0.9-2.7)	0.5 (0.06-3.5)	0.5 (0.06-3.5)	1.7 (0.9-3.1)	1.3 (0.7-2.3)

*OR adjusted for age and gender.

†Admissions with any prior history of thrombosis were deleted.



科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン

CQ7 免疫機序による血小板輸血不応状態が疑われる患者への血小板輸血はどのように行うべきか

血小板輸血終了後10分から1時間後の補正血小板増加数corrected count increment (CCI)が低値の場合、免疫性血小板輸血不応を疑う(2C)。免疫性血小板輸血不応が疑われた場合、HLA抗体の有無を調べる(2C)。HLA抗体が陽性の場合、HLA適合血小板製剤を用いる(1C)。HLA適合血小板製剤を用いた場合、血小板輸血終了後10分から1時間後、あるいは16時間から24時間後のCCIを測定し、臨床的有効性を評価する(1C)。

CQ8 活動性出血を認める場合の目標血小板数はどれくらいか

活動性出血を認める場合、血小板数5万/ μ L以上の維持を目標に血小板輸血を行う(2D)。外傷性頭蓋内出血の場合、血小板数10万/ μ L以上の維持を目標に血小板輸血を行う(2D)。

科学的根拠に基づいた 新鮮凍結血漿 (FFP) の使用ガイドライン

日本輸血・細胞治療学会 「ガイドライン委員会」
委員長 松本 雅則 奈良県立医科大学

厚生労働科学研究費補助金事業

AMED研究開発事業

「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」

研究代表者 松下 正 名古屋大学

新鮮凍結血漿の使用指針に関するタスクフォース

委員長	松下 正	名古屋大学
委員	玉井 佳子	弘前大学
委員	長谷川 雄一	筑波大学
委員	松本 雅則	奈良県立医科大学
委員	宮田 茂樹	国立循環器病センター
委員	安村 敏	富山大学
委員	山本 晃士	埼玉医科大学

科学的根拠に基づいた 新鮮凍結血漿 (FFP) の使用ガイドライン

CQ1 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

(1) 大量輸血の必要な手術・外傷において 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

PT、APTT、フィブリノゲン濃度いずれも、患者アウトカムを改善させるものとして、FFP 輸注のトリガーとしては十分ではない。(2D)

(2) 大量輸血の必要な手術・外傷への有用性・至適用量はどれくらいか

大量輸血の必要な手術・外傷への FFP 投与は、死亡率を考慮した場合、10-15ml/kg または FFP/RBC を 1/1~2.5 比率での投与を提案する(2C)。

CQ2 大量輸血を必要としない外傷・手術における FFP 輸注の有用性・至適用量はどれくらいか

(1) 大量輸血を必要としない外傷・手術における 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)

施行しないことを推奨する。(2B)

(2) 大量輸血を必要としない外傷・手術において 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?

推奨できない(2C)

科学的根拠に基づいた 新鮮凍結血漿 (FFP) の使用ガイドライン

CQ 3 非手術 (例: 急性膵炎、肝障害、集中治療室における重症患者。TTP、DICは含まない) における FFP 輸注は有用か。

(1) 非手術 (例: 急性膵炎、肝障害、ICU における重症) 者に対する FFP の必要性を予め決定する前に PT, APTT、フィブリノゲン濃度の確認は有用か? (2C)。

(2) (1) 以外の病態における有用性はどれくらいか?

(2)-1 ギランバレー症候群 (GBS)、chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) (1A)。

(2)-2 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) (1B)

(2)-3 ワルファリン効果の是正 (CQ4 を一部含む)

(2)-4 肝障害

(2)-5 急性膵炎

(2)-6 新生児

(2)-7 単独凝固因子欠乏症 (第 V、第 XI 因子欠乏症)

(2)-8 熱傷

CQ4 (CQ3-2-3 以外) 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 (保留する)

CQ5. FFP 融解後の安定性はどれくらいか (24 時間、1C)

科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン

厚生労働科学研究費補助金事業ならびに国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 研究開発事業「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

委員長 松本雅則 奈良県立医科大学

小児輸血ガイドライン検討タスクフォース

委員長 北澤 淳一 青森県立中央病院

委員 東 寛 旭川医科大学

小川 千登世 国立がん研究センター

小原 明 東邦大学

梶原 道子 東京医科歯科大学

小山 典久 豊橋市民病院

細野 茂春 日本大学

堀越 泰雄 静岡県立こども病院

科学的根拠に基づいた小児輸血のガイドライン

CQ1 新生児における赤血球輸血のトリガー値はどのくらいか

非制限輸血よりも制限輸血を推奨する(1B)。急性期を過ぎ、状態が安定している児ではヘモグロビン値7g/dLをトリガー値とする。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としてはエキスパートオピニオンを基にしたガイドラインを参照する。

CQ2 新生児における血小板輸血のトリガー値はどれくらいか

新生児で出血症状がない場合の血小板輸血トリガー値は血小板数2~3万/ μl とする。基礎疾患や病態を考慮したトリガー値としてはエキスパートオピニオンを基にした既存のガイドラインを参照する(2C)。体重の少ない、未熟な児、特に生後数日以内、あるいは凝固障害を併発している児はより高い血小板数を維持することを推奨する(2C)。

CQ3 サイトメガロウイルス抗体陰性血の適応疾患は

母体がサイトメガロウイルス(CMV)抗体陰性または陽性が確認されていない場合に行う胎児輸血、また同様の母体から出生した児に、**生後28日未満の間に行う輸血**は、可能であればCMV抗体陰性血の使用を推奨する(2C)。

小児の赤血球輸血トリガー

表3 4カ月未満の児に推奨される輸血トリガー値³⁾(英国)

1. 生後24時間以内	Hb 12g/dL
2. 集中治療を要する新生児で生後1週間の失血総量	全血液量の10%
3. 集中治療を受けている新生児	Hb 12g/dL
4. 急性の失血	全血液量の10%
5. 慢性的な酸素依存	Hb 11g/dL
6. 急性期を過ぎ、状態が安定している児	Hb 7g/dL

小児の血小板輸血輸血トリガー

表6 4カ月未満の児の血小板輸血基準³⁾(英国)

20~30	$\times 10^9/L$	予防, 臨床的に安定している早産, 満期産乳児, 出血無
30	$\times 10^9/L$	病的早産児, または出血していない満期産乳児
30	$\times 10^9/L$	NAIT患者の最少血小板数
50	$\times 10^9/L$	生後1週間以内の極低出生体重児
50	$\times 10^9/L$	出血症状を有する早産児または満期産児
50	$\times 10^9/L$	侵襲的処置を行う時
50~100	$\times 10^9/L$	臨床的に安定していない, DIC, 大手術, 大量失血, 大量輸血
<100	$\times 10^9/L$	ECMOを実施している乳児, 出血しているならより高い輸血基準を用いる

NAIT : neonatal alloimmune thrombocytopenia

DIC : disseminated intravascular coagulation

ECMO : extracorporeal membrane oxygenation

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 (第2版)

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
研究協力者 安村 敏 富山大学
研究協力者 河野 武弘 大阪医科大学
研究協力者 松本 雅則 奈良県立医科大学

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 松本雅則 奈良県立医科大学
委員長 安村 敏 富山大学
委員 紀野 修一 日本赤十字社北海道ブロックセンター
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 野崎 昭人 横浜市立大学
委員 松崎 浩史 福岡県赤十字血液センター
委員 米村 雄士 熊本大学

厚生労働科学研究費補助金

「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」

代表研究者 松下 正 名古屋大学



病態別のアルブミン使用の有用性と推奨

	項目	ステートメント	G/E
1	循環血液量減少性ショック	死亡率を改善しない	1A
		合併症発症率を改善する	2B
2	重症敗血症	死亡率は改善しない	1B
		循環動態を安定させる	2C
3	肝硬変に伴う腹水	腹水消失、腹水再発抑制、生存率改善	1B
		大量腹水穿刺廃液後の循環不全予防・死亡率の低下	1A
		特発性細菌性肺炎患者の肝腎症候群の発症予防	1A
		肝腎症候群患者での強心薬との併用による予後の改善	1A
4	難治性浮腫・肺水腫を伴うネフローゼ症候群への有効性		2D
5	循環動態が不安定な体外循環時の有効性		2C
6	血漿交換療法	神経疾患(CIDP, GBS, 重症筋無力症)	1A
		抗A、抗B抗体除去	1B
		その他の疾患	

7	重症熱傷	体表面積20%以上	2C
		18時間以内の1.5g/dL未満での使用	2B
		有効性、入院期間、死亡率に対する効果はない	2C
8	低蛋白血症に起因する肺水腫、著明な浮腫		2C
9	頭部外傷・脳虚血	頭部外傷で予後悪化	1B
		脳梗塞に有効ではない	1A
		くも膜下出血への有効	2C
10	人工心肺使用心臓手術への有用性		2D
11	周術期の循環動態の安定した低Alb血症への有効性		2C
12	蛋白質源としての栄養補給、予後を改善させない		2C
13	末期患者の低蛋白血症の予後改善		2C

G: グレード

E: エビデンスレベル(海外)

CIDP: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy

GBS:ギラン・バレー症候群

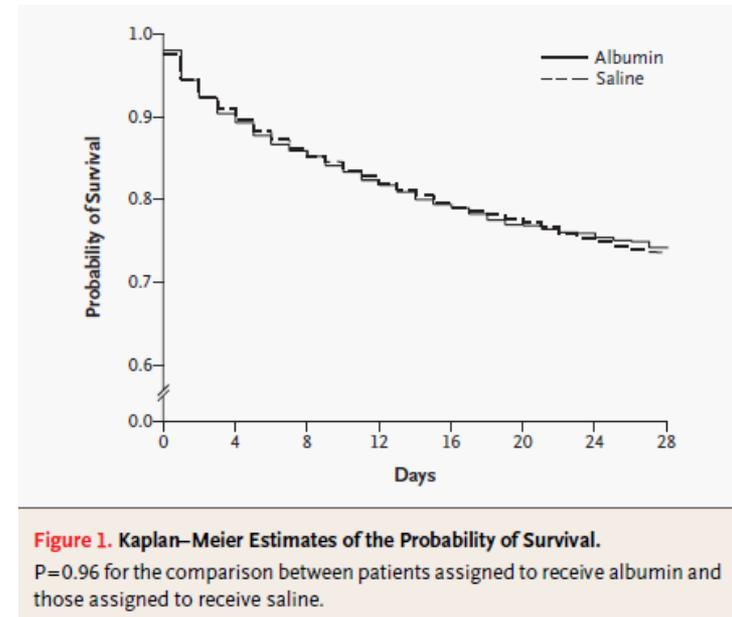
SAFE study (N Engl J Med 2004; 350:2247)

A comparison of albumin and Saline for fluid resuscitation in the intensive care unit

対象: 救命救急、術後 ICU 6997患者
(18歳未満、心臓手術、肝移植、熱傷は除外)

方法: 多施設二重盲検比較試験
4%アルブミン投与群(3497例)
vs 生理食塩水(3500例)

結果: アルブミン群 vs 生食群
28日後の死亡 726(20.8%) vs 729例(20.8%) $p=0.87$



ICU患者における短期予後は
アルブミンと生食の効果に差異はなかった

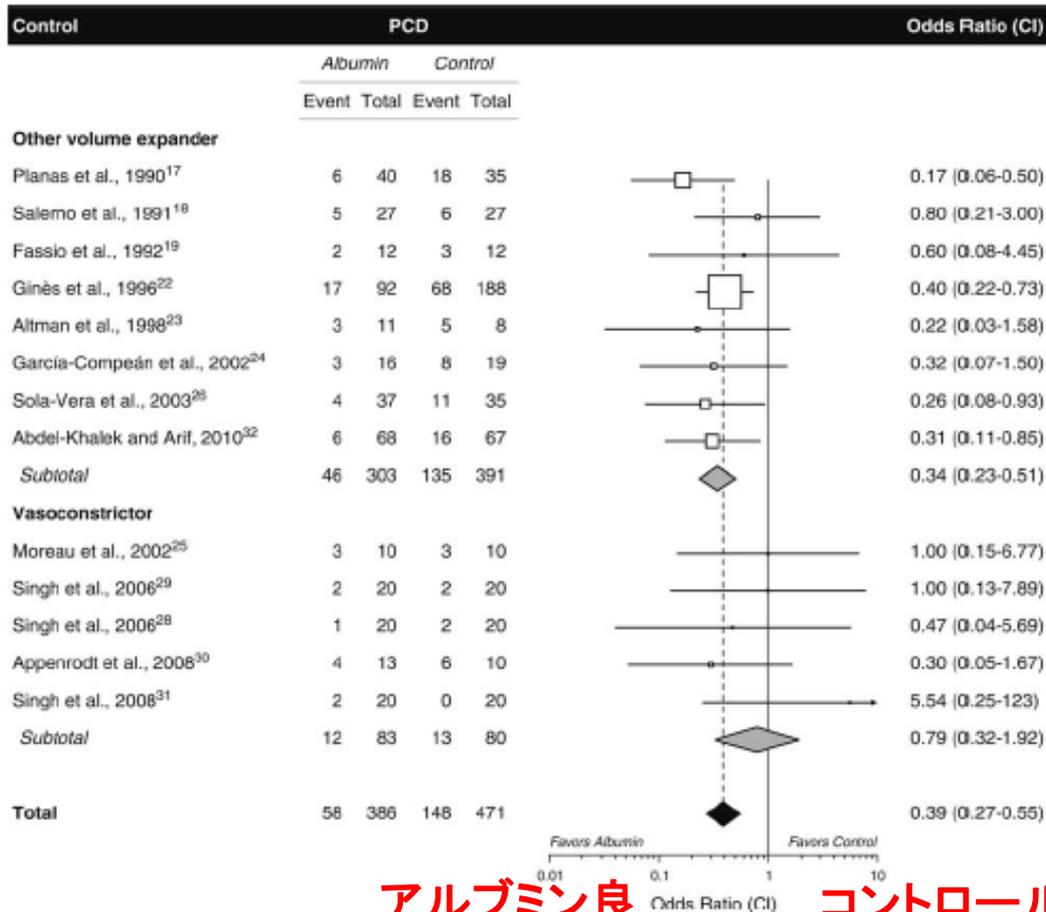
3 肝硬変に伴う腹水

大量腹水穿刺後のアルブミン使用

Albumin Infusion in Patients Undergoing Large-Volume Paracentesis: A Meta-Analysis of Randomized Trials

Mauro Bernardi,¹ Paolo Caraceni,¹ Roberta J. Navickis,² and Mahlon M. Wilkes²

HEPATOLOGY 2012;55:1172-1181



4-6Lの腹水廃液につき
40gのアルブミンを投与

推奨1
エビデンスA

アルブミン良 コントロール良

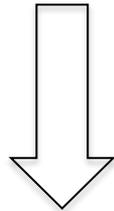
3 肝硬変に伴う腹水

特発性細菌性肺炎におけるアルブミン使用

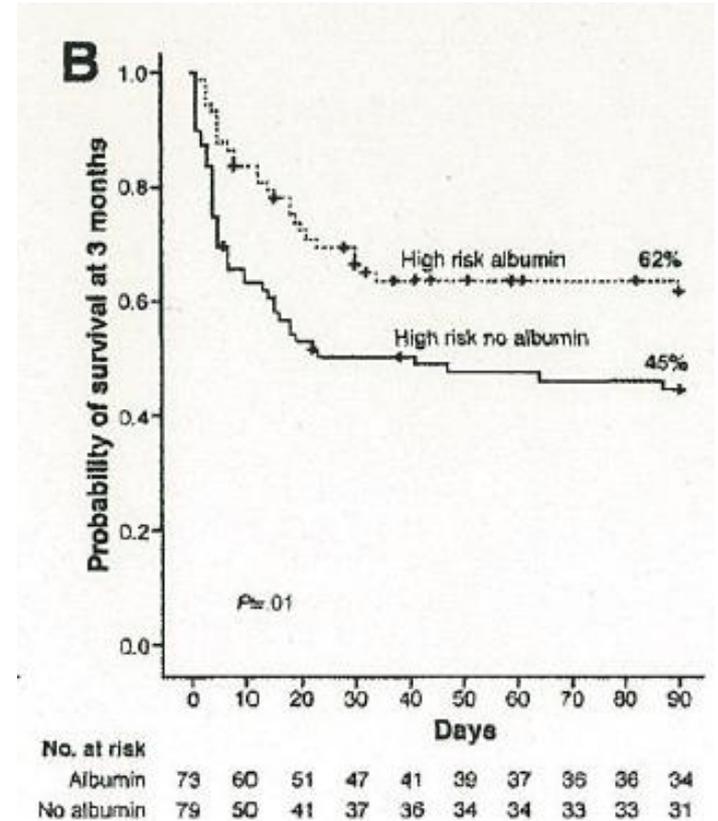
診断後6時間以内に1.5g/kgのAlb投与
第3病日 1g/kg投与

N Engl J Med 1999;341:403-409.

推奨1
エビデンスA



体重50kgであれば、計125g
(25%アルブミンで10本使用)



CLINICAL GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 2012;10:309-315

日本の保険適用範囲を超えている

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

一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会

推奨度	高張アルブミン製剤	等張アルブミン製剤
推奨する	<ul style="list-style-type: none">■ 肝硬変<ul style="list-style-type: none">① I型肝腎症候群② 特発性細菌性腹膜炎③ 大量の腹水廃液④ 難治性腹水の管理	<ul style="list-style-type: none">■ 凝固因子の補充を必要としない治療的血漿交換療法
通常は使用しない	<ul style="list-style-type: none">■ 難治性の浮腫、肺水腫を伴うネフローゼ症候群■ 低蛋白血症に起因する肺水腫あるいは著明な浮腫	<ul style="list-style-type: none">■ 循環血液量減少性ショック■ 重症熱傷■ 敗血症■ 循環動態が不安定な体外循環■ 血漿循環量の著明な減少(急性膵炎など)■ 人工心肺を使用した心臓手術■ くも膜下出血後の血管攣縮
不適切な使用	<ul style="list-style-type: none">■ 循環動態の安定した低アルブミン血症■ 蛋白質源としての栄養補給■ 末期患者■ 頭部外傷(脳虚血)	

まとめ

- 科学的根拠に基づいた血液製剤使用ガイドラインが、日本輸血細胞治療学会から発表された。
- それに従って厚生労働省の血液製剤使用指針も、推奨度、エビデンスの強さを追加して改定された。
- 輸血療法の実施に関する指針の改定を目指して、エビデンスの収集、解析は終了している。
- これらの指針、ガイドラインは作ったのみでは意味が無く、臨床で使用し意見をフィードバックしてもらい、より良いものにしていく努力が必要である。