

平成28年度石川県合同輸血療法委員会研究報告書

—地域輸血医療の均てん化：小規模医療施設や過疎地域を含めた
連携強化を目指して講演会や研修会を通じた知識および技術の底上げ—

2017年3月

2017年3月

石川県合同輸血療法委員会

目 次

1. 研究目的	P 1
2. 研究方法	P 1
3. 研究結果と考察	P 3

資 料

(1) 石川県合同輸血療法委員会設置要綱	P 6
(2) 石川県合同輸血療法委員会組織構成（顧問・委員）	P 8
(3) 平成28年度石川県合同輸血療法委員会活動概要	P 9
(4) 平成28年度血液製剤使用適正化方策調査研究事業研究計画	P 14
(5) 輸血医療機関実態調査	
・アンケート調査協力医療機関一覧	P 26
・病床数別アンケート集計結果	P 27
・輸血用血液製剤使用量調査結果	P 30
・アンケート数値グラフ	P 34
(6) 講演会資料	
能登講演会（平成28年8月27日）	
・特別講演：『大量出血症例に対する最適輸血療法の検討』	P 36
国立循環器病研究センター 輸血管理室医長 宮田 茂樹 先生	
金沢講演会（平成29年2月11日）	
・石川県合同輸血療法委員会医療機関アンケート結果	P 49
－ 『輸血前後の感染症検査の実態』	
・多職種ディスカッション『ヒューマンエラーから学ぶ（現状と対策）』	P 54
・特別講演：『血小板減少症の病態と治療の最前線』	P 58
大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授 富山 佳昭 先生	

1. 研究目的

石川県は南北に長く、中心部の金沢市に人口が集中し大中規模医療機関も集中している。金沢の南北に位置する加賀・能登地区では主に小規模医療機関で地域医療が形成されている。血液製剤を使用する医療機関は約100施設あるが、年間1,000単位以上使用している約20施設（20%）で石川県内の約95%の血液製剤を使用しており、残り80%の小規模医療機関で5%の血液製剤を使用している。石川県における輸血医療の質向上と均てん化には、この80%の小規模医療施設への介入が必要である。平成23年石川県合同輸血療法委員会が発足してから5年間、小規模医療施設や過疎地域を含めた輸血医療の質向上（均てん化）と血液製剤の有効活用推進を目標に掲げ、(1) 遠隔地・小規模医療施設の輸血医療の質・利便性向上、(2) 血液製剤高使用施設の血液製剤の有効活用、(3) 輸血医療施設・行政・血液センターの連携と輸血医療アドバイザーボード・相談窓口設置などの事業を実施し成果をあげてきた。今年度はこれらの連携基盤を基に、血液センターや認定看護師を含む輸血研修委員会を設置し輸血研修等を介して均てん化を推進する。

一昨年度より自己血輸血を推進してきたが、本年度はその実態調査と自己血輸血推進施策の検討を行う。また、今年度も昨年度に引き続き県内認定所持看護師へのアンケート調査・メールリンク活用による連携強化を図り、認定看護師拡大の施策を検討する。

輸血患者支援事業としてまれな血液型を有する方への血液型カードを石川県全体として共通の様式で作成し、普及させる事業も立ち上げ検討中である。

例年、一回遠隔地（能登あるいは加賀）で講演会を行い、輸血に関連した最新の知識を勉強する場面を作ってきた。本年度からは輸血研修も含め多職種の役割を研修する予定である。

2. 研究方法

1. アンケート調査

平成23年度からアンケート調査を継続的に実施し、石川県内の輸血医療実態を把握してきた。そこから抽出された問題点より、小規模医療機関向け輸血マニュアル・適正使用に向けた相互訪問など各事業が立ち上がった。今年度も、継続的に輸血使用量、廃棄量等の数値アンケートを実施し、本委員会で取り上げたさまざまな取り組みの効果が数値に表れているか検証する。また、輸血前後の感染症検査の実態についてより掘り下げて検証し、遡及調査のレベル向上を狙い、安全性の確立を目指す。昨年度に続き、県内の輸血関連認定所持看護師へのアンケート調査とネットワーク構築を継続し、認定所持看護師拡大の検討を行う。

2. 血液製剤の有効活用

血液製剤の使用頻度は施設の規模によって大きく異なるため、有効活用するためには施設の実情に応じた個別の対策が必要となる。これまで、独立した輸血部門を擁する大規模病院を訪問し、院内における在庫管理や緊急時の対応について意見交換を行った。本年度は、院内では在庫管理しないものの比較的輸血頻度が多い中規模病院を訪問し、意見交換を行う予定である。訪問時は、検査部門への見学と関連スタッフとのディスカッションを予定している。訪問時に検討した内容にもとづいて、委員会報告書を作成し、訪問先施設長へ送付する予定である。さらに、同規模の他施設でも活用できるよう、報告書は合同輸血療法委員会全メンバーでも検討する。また、特殊な血液型や不規則抗体の保有が判明した患

者に対し、それらの情報を記載した「血液型カード」を作成し、患者自身に携帯していただくプロジェクトを検討している。

3. 研修会・講演会

県内の輸血医療に関する研修会や講習会は主に金沢地区に集中しているため、金沢から遠い能登・加賀地区での研修会・講習会の機会は乏しかった。そのため能登地区(七尾市)での研修会・講習会を3年連続で実施し、昨年度は加賀地区で実施した。今後は能登地区・加賀地区で交互に開催し、県内の情報共有体制の充実を図る。本事業の成果は、県下全医療施設を対象に実施する石川県合同輸血療法委員会講演会や輸血一口情報を用いて公表周知していく。

4. 小規模医療機関向け共通輸血マニュアルの運用

輸血医療専門の技師や医師が常駐しない小規模医療施設における安全で効果的な輸血の支援を目的とした輸血マニュアルver1.1の効果の検証とブラッシュアップを継続し、アンケートを中心としたマニュアルの活用状況や問題点などの検証とwebアクセス状況の検討を行っていく。また、日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会に、「小規模施設における輸血実施に関するGL策定」タスクフォースが立ち上げられたことから、タスクフォースとも連携をとり、日本輸血・細胞治療学会で作成されるガイドラインとの協調をはかる。

5. 輸血医療アドバイザーボード

平成25年度、26年度には血液使用量上位50施設に対し情報共有窓口の設定を依頼し、平成26年1月に23施設の施設に対し情報共有窓口として承認を得、メールリンクを貼り、“輸血一口情報”として輸血に関する様々な情報発信を開始した。発信内容は医療機関、行政、血液センターからの輸血一口情報を提供予定で、今年度は毎月一回の頻度で4人の委員が順番に配信していく予定。

6. 学会認定輸血関連資格所持看護師ネットワーク

輸血医療の安全性の向上には看護師が不可欠であるが、施設での輸血件数は多くても、実際に輸血する看護師は輸血経験が豊富とは限らない。現在輸血に関連する学会認定制度は、臨床輸血看護師制度・自己血輸血看護師制度・アフエレーシスナース制度の3つがある。県内にも認定を所持している看護師がいるがその数はまだ少なく、所属施設に偏りがある。そこで輸血認定看護師委員会の計画的活動を推進するため以下の内容を行う。(1) 看護師委員を複数名選出し、認定看護師委員会の活動を計画する。(輸血関連認定看護師委員選出依頼)(2) 県内の認定看護師を調査し、認定看護師交流につなげる。(輸血認定看護師活動参加依頼)(3) 認定看護師に対し情報発信、意見交換などをメールや文書で行う。(4) 2/11に第2回看護師交流会を実施する。

7. 富山県、福井県との連携

平成27年度に北陸三県の合同輸血療法委員会の委員長、各県血液センター所長を中心に北陸合同輸血療法委員会連絡会が発足した。三県共通アンケート実施やアンケート解析、解決へ向けた方策、血液供給の危機管理など可能な限り富山県、福井県との情報共有をはかる。アンケート形式や項目などは県ごとに異なり、すぐに連携することは困難であるが今後は日本輸血・細胞治療学会の支部会ごとに各県の

活動について話し合う予定である。

8. 輸血研修会

輸血は多職種チーム医療であり、一緒に輸血するという行為を通してお互いの役割を理解したり、ダブルチェックの練習をしたり、適切な使用法を実習し、お互いに検証・再確認する機会をつくる。そのために、石川県赤十字センターと輸血認定看護師を含む輸血研修委員会を設置し輸血研修会を立ち上げる。石川県赤十字血液センターの研修室、模擬病室なども活用して研修会を開催していく予定である。

3. 研究結果と考察

1. アンケート調査

今年度は例年実施している血液製剤の使用量に加え、輸血前後の感染症検査の実施状況についても調べた。

- ・輸血前の感染症検査は、輸血後と比べ実施施設が多く、各施設内の実施率も高かった。
- ・輸血前検査は、指針に基づき、B型肝炎はHBs抗原、C型肝炎はHCV抗体が高頻度で実施されており、HIV抗体検査も約半数で実施されていた。
- ・輸血前検体は約半数の施設で保存されており、7割以上の施設が指針に沿った採血管、保存条件及び期間で保存していた。
- ・輸血後感染症検査は、実施施設が少なく、各施設内での実施率も低かった。

2. 血液製剤の有効活用

輸血部門への相互訪問

平成26年2月22日金沢大学附属病院に初回の施設訪問が行われ、平成27年度は平成27年1月24日金沢医科大学病院に施設訪問が行われた。平成28年度は6月11日（土）に芳珠記念病院へ施設訪問が行われた。訪問される施設のみならず、訪問者側にも参考になり、大変好評であった。

今後は輸血製剤使用量の少ない施設にも順次訪問し、各施設の現状を把握し、一定レベル以上のより良い輸血医療が施設や輸血量の大きさが異なっても行えるように、本活動を継続していく予定である。

不規則抗体保有者カードの作成

当部会において、特殊な血液型の方が携帯する血液カードの作成が進められ、ほぼその雛形が完成した。

3. 研修会・講演会

輸血医療に関する研修会や講習会が金沢地区に偏重している問題を解決するため、平成28年8月27日能登地区で輸血に関する遠隔地講演会を開催し、平成29年2月11日金沢市で金沢講演会を開催した。

能登地区講演会：平成28年8月27日 七尾美術館アートホール（七尾市）にて実施

- ・特別講演『大量出血症例に対する最適輸血療法の検討』

国立循環器病研究センター 輸血管理室医長 宮田 茂樹 先生

- ・多職種ディスカッション『こんな時どうする！？ ～赤血球編～』

金沢講演会：平成29年2月11日 石川県赤十字血液センター（金沢市）

- ・特別講演：『血小板減少症の病態と治療の最前線』

大阪大学医学部附属病院輸血部 病院教授 富山 佳昭 先生

- ・平成28年度アンケート結果『輸血前後の感染症検査について』
- ・多職種ディスカッション『ヒューマンエラーから学ぶ（現状と対策）』

4. 小規模医療機関向け輸血マニュアル

石川県は過去3年間実に122施設で輸血が行われている。しかし、輸血検査可能な検査科を有する施設は半数以下に過ぎず、医療資源の偏在や医療ニーズの多様化を背景に多くの診療所や家庭医も輸血医療を担っている。地域住民の健康を支え、患者や患者の家族と密接に連携する多忙な診療所医師や家庭医が、高い安全性と専門性が必要な輸血医療まで行うのは大変である。本委員会は、「医師1人、看護師1人」の小規模医療施設を念頭に、安全で効果的な輸血医療を支援するための輸血マニュアル作成に取り組み、平成25年度Web（フリーアクセス）上に発表している。

* <http://www.ishikawa.bc.jrc.or.jp/medical/entry-22.html>

本マニュアルは、Web上で公開したため、石川県内のみならず全国的にも注目を集めている。

また、日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会に、「小規模施設における輸血実施に関するGL策定」タスクフォースが立ち上げられた。今後はそのタスクフォースとも連携をとり、日本輸血・細胞治療学会で作成されるガイドラインとの協調をはかる予定である。

5. 輸血医療アドバイザリーボード

石川県合同輸血療法委員会発足当初から、輸血医療施設・行政・血液センターが密接に連携し、メールリンクを通じ、必要な時に必要な情報を共有・交換することができた。これを基盤に情報共有と相互支援を行う輸血医療アドバイザリーボード設置を進めている。

平成28年2月より、双方向ネット活用“輸血一口情報”を発信されている。

6. 学会認定輸血関連資格所持看護師ネットワーク

認定資格看護師委員会

安全な輸血医療を適正に行うためには、現場の看護師の協力が必要不可欠である。日本輸血・細胞治療学会では、学会認定資格看護師制度があるが、まだ北陸ではこの認定資格を有している看護師数が少ない。現在の認定看護師同士がネットワークを作って相談する委員会が平成26年度より発足され、メンバーリストが作成された。平成29年2月11日に輸血認定看護師交流会が実施され、意見交換、輸血に関する情報共有及び今後の方策などについて話し合われた。

今後は各施設に一人でも多くの認定看護師を養成できるような環境づくりのための方策も模索していく。

7. 富山県、福井県との連携

北陸3県を基盤とする輸血医療情報ネットワークやアドバイザリーボードへの参加を視野に、アンケート結果や解析、解決へ向けた方策など、可能な限り富山県、福井県との情報共有をはかる。平成24年度から始まり、平成27年度もアンケート項目や結果を共有した。今後は共同研究も模索していく。

日本輸血・細胞治療学会北陸支部会の際に北陸3県の委員が集まり、各県の一年間の活動報告、各県のアンケート報告などを行う。

8. 輸血研修会

石川県赤十字血液センターが新築移転し、そこには充実した研修室、模擬病室ができた。そこを活用して研修会を開催していく予定である。石川県赤十字センターと輸血認定看護師を含む輸血研修委員会が中心となり、輸血研修会を今後予定している。

深 謝

アンケートにご協力いただいた関係各位に心より感謝申し上げます。

(文責 正木康史)

資 料

(1) 石川県合同輸血療法委員会設置要綱

第1章 総則

(名称)

第1条 本会は、「石川県合同輸血療法委員会」(以下「委員会」という。)と称する。

(目的)

第2条 委員会は、石川県内における安全かつ適正な血液製剤の使用を推進し、もって輸血療法の向上を図ることを目的とする。

(委員)

第3条 委員会の委員は、次に掲げる者によって構成し、石川県知事が委嘱する。

- (1) 石川県内の医療機関の輸血療法委員会委員長、輸血責任医師及び輸血業務担当者
- (2) 県又は市町の血液行政担当職員
- (3) 東海北陸ブロック血液センター石川製造所及び石川県赤十字血液センター職員
- (4) その他委員会の運営のために必要と認められる者

2 委員の任期は2年とする。ただし、補欠委員の任期は前任者の残任期間とする。

3 委員は再任を妨げない。

(委員会の組織)

第4条 委員会には、委員長及び副委員長を置く。

- 2 委員長は、第6条に定める代表世話人を充てる。
- 3 委員長は、委員会を代表する。
- 4 副委員長は、第6条に定める副代表世話人を充てる。
- 5 副委員長は、委員長を補佐し、委員長に事故あるときはその職務を代理する。

(委員会)

第5条 委員会は、年1回以上開催し、委員長がこれを招集し議長となる。

2 委員長は、必要と認めるときは委員会に委員以外の者の出席を求めることができる。

(役員)

第6条 委員会の役員として、代表世話人、副代表世話人及び世話人を置く。

- 2 世話人は、委員の中から選出する。
- 3 代表世話人は、世話人の互選により選出し、世話人会を招集する。
- 4 副代表世話人は、代表世話人が世話人会に諮り選出する。
- 5 副代表世話人は、代表世話人を補佐し、代表世話人に事故あるときはその職務を代理する。

第2章 事 業

(事業)

第7条 委員会は第2条の目的を達成するため、次に掲げる事業を実施する。

- (1) 適正かつ安全な輸血療法の実施に関する事項
- (2) 血液製剤の使用適正化に関する事項
- (3) 血液製剤の安定供給に関する事項
- (4) その他輸血療法全般に関する事項

(世話人会)

第8条 委員会の事業の運営方針等は、世話人会により協議決定する。

- 2 世話人会は、年2回以上開催する。
- 3 世話人会に、本会の運営に必要な指導・助言を得るため、顧問を置くことができる。
- 4 顧問は、世話人会の推薦により委員長が委嘱する。
- 5 代表世話人は、第3条に定める者のほか、委員会の運営について意見を聞くために必要があると認められる者を世話人会に出席させることができる。

(実行委員会)

第9条 委員会に、世話人会の指導・助言を受けて、目的の達成のために必要な事業の企画・立案等を行う実行委員会を置く。

- 2 実行委員会の構成員は、代表世話人が委員の中から世話人会に諮り選出する。
- 3 実行委員会には、委員以外の者で、代表世話人が指名する者を出席させることができる。

(情報管理)

第10条 委員会の事業で得た情報を基に委員会が主催しない場で発表等する際は事前に世話人会へ報告する。

(事務局)

第11条 委員会の運営に関する事務を処理するため、石川県健康福祉部薬事衛生課及び石川県赤十字血液センター学術・品質情報課に事務局を置く。

(その他)

第12条 本要綱に定めるもののほか、委員会の運営に必要な事項は世話人会において協議し定めるものとする。

附 則

この要綱は、平成23年5月11日から施行する。

附 則

この要綱は、平成24年12月26日から施行する。

附 則

この要綱は、平成25年12月26日から施行する。

(2) 石川県合同輸血療法委員会組織構成(顧問・委員)

(平成28年10月1日現在)

石川県合同輸血療法委員会顧問(2名)			
所 属	役 職 名	氏 名	備 考
金沢大学附属病院	血液内科教授	中 尾 眞 二	
恵寿金沢病院 日本輸血・細胞治療学会北陸支部	病院長 支部長	上 田 幹 夫	

石川県合同輸血療法委員会委員(28名)			
所 属	役 職 名	氏 名	備 考
金沢大学附属病院	輸血部准教授	山 崎 宏 人	副代表世話人 責任委員
	輸血部長		
	輸血部主任	佐 藤 英 洋	
金沢医科大学病院	血液免疫内科学教授	正 木 康 史	代表世話人
	血液センター副部長		
	血液免疫内科学特任教授	川 端 浩	
	血液センター検査技師	川 上 麻里絵	
	看護師	北 森 久美子	
石川県立中央病院	血液内科診療部長	山 口 正 木	
	医療技術部検査室次長	宮 本 真紀子	
	看護部外来主査	山 下 郁 江	
公立能登総合病院	臨床検査部医長	吉 村 大 樹	
恵寿金沢病院	内科部長	村 田 了 一	
金沢医療センター	血液内科部長	吉 尾 伸 之	
	臨床検査科検査技師	中 西 香	
小松市民病院	外科部長	藤 岡 重 一	
	医療技術部中央検査科副科長	米 田 真一郎	
心臓血管センター金沢循環器病院	心臓血管外科部長	上 山 克 史	
金沢西病院	薬局長	田 中 浩	
芳珠記念病院	内科部長	青 島 敬 二	
公立松任石川中央病院	外科部長	竹 田 利 弥	
恵寿総合病院	検査課長	谷 内 正 人	
市立輪島病院	院長	品 川 誠	
金沢赤十字病院	麻酔科第二部長	中 村 勝 彦	
	検査部検査課長	二 木 敏 彦	
志雄病院	検査部主任検査技師	矢 敷 雅 英	
石川県医師会	理事	三 輪 梅 夫	
石川県健康福祉部	次長	片 岡 穰	
石川県赤十字血液センター	所長	塩 原 信太郎	
東海北陸ブロック血液センター石川製造所	品質保証課長	新 田 誠	

(3) 平成28年度石川県合同輸血療法委員会活動概要

平成28年6月8日(水) 第1回世話人会

場 所：石川県庁 行政庁舎 14階1407会議室

- 内 容：(1) 新委員紹介
- (2) アンケート作成実行委員会の責任委員について
- ・副責任委員選出
- (3) 平成28年度委員会活動
- ・平成28年度石川県合同輸血療法委員会事業計画について
 - i 各事業計画の確認
 - ii スケジュール
- (4) 講演会について
- テーマ・特別講演講師
- ・能登講演会：2016年8月27日(土) 七尾美術館
 - ・金沢講演会：2017年2月11日(土・祝)
- (5) その他 意見交換

平成28年7月27日(水) 第1回委員会

開催場所：石川県庁 行政庁舎 14階1407会議室

- 内 容：(1) 新委員紹介
- (2) アンケート作成実行委員会の責任委員について
- ・副責任委員選出
- (3) 平成28年度委員会活動
- ・平成28年度石川県合同輸血療法委員会事業計画について
 - i 各事業計画の確認
 - ii スケジュール
- (4) 講演会について
- テーマ・特別講演講師
- ・能登講演会：2016年8月27日(土) 七尾美術館
 - ・金沢講演会：2017年2月11日(土・祝)
- (5) その他 意見交換

平成28年 8月27日(土) 石川県合同輸血療法委員会 能登講演会

開催場所：七尾美術館アートホール 14：00～16：30

参加者：47名

主催：石川県合同輸血療法委員会

共催：日本輸血・細胞治療学会北陸支部、石川県臨床衛生検査技師会

後援：石川県医師会、石川県病院薬剤師会

内容：多職種ディスカッション 『こんな時どうする？ 緊急時の輸血～赤血球輸血を中心に～』
ディスカッタント

医師：吉尾 伸之先生（金沢医療センター）

臨床検査技師：谷内 正人先生（恵寿総合病院）

看護師：山下 郁江先生（石川県立中央病院）

その他：原 雅一（石川県赤十字血液センター）

司会：正木 康史先生（金沢医科大学病院）

：特別講演『大量出血症例に対する最適輸血療法の検討』

講師：国立循環器病研究センター 輸血管理室医長 宮田 茂樹 先生

座長：金沢大学附属病院 輸血部長 山崎 宏人 先生

石川県合同輸血療法委員会 能登講演会

後援
秋葉の傍、皆様におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
さて、この度『石川県合同輸血療法委員会 能登講演会』を下記の要項にて開催致します。
ご多忙とは存じますが、万障お繰り合わせの上、ご出席賜ります様
宜しくお願ひ申し上げます。

種別
代表世話人 金沢医科大学病院 血液免疫内科教授 正木 康史
副代表世話人 金沢大学附属病院 輸血部長 山崎 宏人

日時：平成28年8月27日(土) 14:00～16:30
会場：七尾美術館 アートホール
七尾市小丸山台1-1 TEL0767-53-1500

総合司会 金沢医科大学病院 血液免疫内科教授 正木 康史 先生

○多職種ディスカッション 14:10～15:10
テーマ
『こんな時どうする？ 緊急時の輸血～赤血球輸血を中心に～』
司会：金沢医科大学病院 血液免疫内科教授 正木 康史 先生

特別講演 15:25～16:25
座長：金沢大学附属病院 輸血部長 山崎 宏人 先生
『大量出血症例に対する最適輸血療法の検討』
講師：国立循環器病研究センター
輸血管理室医長 宮田 茂樹 先生

主催：石川県合同輸血療法委員会
共催：日本輸血・細胞治療学会北陸支部、石川県臨床衛生検査技師会
後援：石川県医師会、石川県病院薬剤師会
石川県医師会、石川県病院薬剤師会及び石川県臨床衛生検査技師会の生涯教育制度の対象、日本輸血・細胞治療学会認定医師制度及び認定輸血検査技師制度の対象



平成28年11月12日(土) 北陸三県合同輸血療法委員会 準備検討会

開催場所：石川県立中央病院 2階 第二会議室

- 内 容：(1) 平成27年度は北陸三県合同輸血療法委員会準備検討会の名称を連絡会に変更し、世話人のメーリングリストを敷設した。役職指定とし、各県2名(合同輸血療法委員会代表者、血液センター所長)と支部会長、事務局(ML管理)の8名とした。
- (2) 平成28年度輸血細胞治療学会北陸支部会(平成28年11月12日(土))第一回北陸三県合同輸血療法委員会連絡会を開催した。
連絡会の参加者と趣旨が不明確で時間不足となった。
- (3) 平成29年度も北陸支部会の日に連絡会を予定した。連絡会の目的は三県の連絡調整と各県の進捗、共通アンケート、共通の取り組みなどの意見交換とする。
- (4) 平成29年度の世話人は新旧世話人と事務局として3県血液センター学術課が参加する。
(合計14名)

平成29年2月11日(土) 第2回世話人会

開催場所：石川県赤十字血液センター 2階 小会議室3

- 議 題：(1) 委員会組織構成
- (2) 委員会活動について
- ・H28年度各事業状況確認
 - ・H29年度委員会活動について
 - ・講演会演者の選出方法について

平成29年2月11日(土) 第2回委員会

開催場所：石川県赤十字血液センター 2階 小会議室1

- 議 題：(1) 委員会組織構成 (2) 委員会活動について
- (3) その他 意見交換

平成29年2月11日(土) 石川県合同輸血療法委員会講演会

開催場所：石川県赤十字血液センター 2階 大会議室 14:00~17:00

参加者：88名

主 催：石川県合同輸血療法委員会

共 催：日本輸血・細胞治療学会北陸支部、石川県臨床衛生検査技師会

後 援：石川県医師会、石川県病院薬剤師会

内 容：血液センターより報告

『血液センター新社屋のご紹介』

講師：近吉 史奈子先生(石川県赤十字血液センター)

『新しい献血のお願い（特殊免疫グロブリン製剤の国内自給率向上に向けて）』

講師：氣谷 吉弘先生（石川県赤十字血液センター）

: H28年度石川県合同輸血療法委員会アンケート結果

『輸血前後の感染症検査について』

講師：中西 香先生（金沢医療センター）

: 多職種ディスカッション：『ヒューマンエラーから学ぶ（現状と対策）』

司会：金沢大学附属病院 輸血部長 山崎 宏人 先生

ディスカッタント

医師：三村 優仁先生（金沢医療センター）

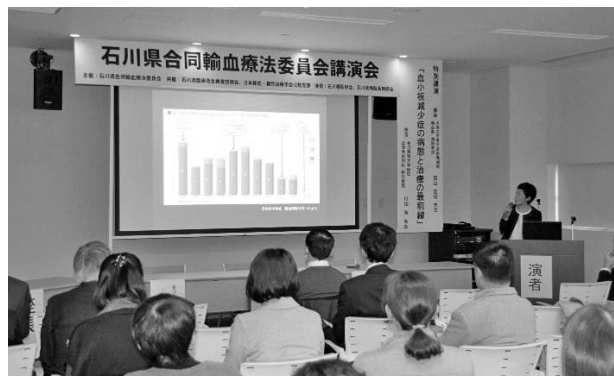
臨床検査技師：谷内 正人先生（恵寿総合病院）

看護師：山下 郁江先生（石川県立中央病院）

: 特別講演『血小板減少症の病態と治療の最前線』

講師：大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授 富山 佳昭先生

座長：金沢医科大学病院 血液免疫内科学特任教授 川端 浩先生



石川県合同輸血療法委員会
講演会

趣意
読者の便、皆様におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
さて、この度は石川県合同輸血療法委員会 講演会を下記の要綱にて開催致します。
ご多忙とは存じますが、万障お繰り合わせの上、ご出席賜ります様宜しくお願い申し上げます。 謹白

代表世話人 金沢医科大学病院 血液免疫内科学教授 正木 康史
副代表世話人 金沢大学附属病院 輸血部長 山崎 宏人

日時：平成28年2月11日（土・建国記念の日） 14:00～17:00
（受付開始 13:15 閉会14:00）

会場：石川県赤十字血液センター 2階大会議室
石川県金沢市露江4丁目445番地 TEL.076-254-6948

【血液センターより報告】 14:05～14:15

・血液センター新社屋のご紹介
・新しい献血のお願い（特殊免疫グロブリン製剤の国内自給率向上に向けて）

【第1部】 14:15～15:45

H28年度石川県合同輸血療法委員会アンケート結果の報告

司会：金沢医科大学病院 血液免疫内科学教授 正木 康史 先生

○アンケート発表

『輸血前後の感染症検査について』 金沢医療センター 中西 香 先生

○多職種ディスカッション

司会：金沢大学附属病院 輸血部長 山崎 宏人 先生

テーマ：『ヒューマンエラーから学ぶ（現状と対策）』

参加医療機関：石川県立中央病院、金沢医療センター、恵寿総合病院

【第2部】特別講演 16:00～17:00

座長：金沢医科大学病院 血液免疫内科学特任教授 川端 浩 先生

『血小板減少症の病態と治療の最前線』

講師：大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授 富山 佳昭 先生

主催：石川県合同輸血療法委員会
共催：日本輸血・細胞治療学会北陸支部、石川県臨床衛生検査技師会
後援：石川県医師会、石川県病院薬剤師会
石川県医師会、石川県病院薬剤師会及び石川県臨床衛生検査技師会の生涯教育制度の対象、日本輸血・細胞治療学会認定医師制度及び認定血液検査技師制度の対象



平成28年度石川県合同輸血療法委員会 成果報告

平成28年 4 月27日(木)～ 4 月30日(土)

学会名：第64回日本輸血・細胞治療学会総会

場 所：(京都市)

内 容：自己血輸血推進のための実態調査（石川県合同輸血療法委員会活動から）

演 者：佐藤英洋、二木敏彦、岡本 彩、谷口 容、新田 誠、米田真一郎、青島敬二、塩原信太郎、
山崎宏人、正木康史、山下郁恵

平成28年10月 5 日

学会名：他施設看護師受入れ研修

場 所：金沢大学附属病院外来診療棟 4階 宝ホール（金沢市）

内 容：輸血の取り扱いについて

演 者：佐藤 英洋

平成28年10月 8 日

学会名：第23回日本輸血・細胞治療学会秋季シンポジウム

場 所：金沢市文化ホール（石川県金沢市）

内 容：ワークショップ 地域の特性を生かした輸血医療の均てん化
合同輸血療法委員会（石川県）の取り組み

演 者：二木 敏彦

平成28年11月12日(土)

学 会 名：第34回日本輸血細胞治療学会 北陸支部例会

場 所：石川県立中央病院 大研修室

内 容：新人看護師研修での臨床輸血看護師による輸血教育

演 者：山下 郁江

別紙1

平成28年度 血液製剤使用適正化方策調査研究事業 研究計画書

平成28年_6月10日

医薬食品局長 殿

住 所 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1
 所属機関 金沢医科大学病院血液免疫内科
 フリカゝナ マキ ヤスミ
 研究代表者 氏 名 正木 康史
 TEL・FAX 076-286-3511・076-286-9290
 E-mail yasum@kanazawa-med.ac.jp

平成28年度血液製剤使用適正化方策調査研究を実施したいので次のとおり研究計画書を提出する。

1. 研究課題名：地域輸血医療の均てん化：小規模医療施設や過疎地域を含めた連携強化を目指して講演会や研修会を通じた知識および技術の底上げ
2. 経理事務担当者の氏名及び連絡先（所属機関、TEL・FAX・E-mail）：
 氏 名 北村 弥生 所属機関 石川県赤十字血液センター
 TEL 076-237-5587 FAX 076-237-9125
 E-mail gakujutu@ishikawa.bc.jrc.or.jp

3. 合同輸血療法委員会組織（現時点では参加予定でも可）

①研究者名	②分担する研究項目	③所属機関及び現在の専門（研究実施場所）	④所属機関における職名
青島 敬二	血液製剤有効活用の検討、輸血医療アドバイザーボード、遠隔地講演会の企画・開催、研修委員会	芳珠記念病院	内科部長
上山 克史	血液製剤有効活用の検討	心臓血管センター金沢循環器病院	心臓血管外科部長
川上 麻里絵	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	金沢医科大学病院	血液センター検査技師
菊地 修一	合同輸血療法委員会の企画・開催	石川県	健康福祉部次長

佐藤 英洋	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	金沢大学附属病院	輸血部主任 薬剤師
塩原 信太郎	合同輸血療法委員会の企画・開催、輸血医療実態調査、輸血医療アドバイザーボードの敷設、研修委員会、	石川県赤十字血液センター	所長
品川 誠	遠隔地講演会の企画・開催	市立輪島病院	院長
竹田 利弥	血液製剤有効活用の検討	公立松任石川中央病院	外科部長
田中 浩	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	金沢西病院	薬局長
中西 香	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	金沢医療センター	臨床検査科 検査技師
中村 勝彦	輸血医療アドバイザーボードの敷設	金沢赤十字病院	第二麻酔科部長
新田 誠	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	東海北陸ブロック血液センター石川製造所	品質保証課長
藤岡 重一	血液製剤有効活用の検討	小松市民病院	外科担当部長
二木 敏彦	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備、血液製剤有効活用の検討	金沢赤十字病院	検査部検査課長
正木 康史	研究の総括、遠隔地講演会の企画・開催	金沢医科大学病院	血液免疫内科 教授・ 血液センター部長
宮本 真紀子	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	石川県立中央病院	医療技術部 検査室主幹
三輪 梅夫	輸血マニュアル整備	石川県医師会	理事
村田 了一	血液製剤有効活用の検討	恵寿金沢病院	内科部長
矢敷 雅英	遠隔地講演会の企画・開催	志雄病院	検査部 主任検査技師
谷内 正人	遠隔地講演会の企画・開催、血液製剤有効活用の検討	恵寿総合病院	検査課長

山口 正木	血液製剤有効活用の検討	石川県立中央病院	血液内科 診療部長
山崎 宏人	研究の総括・血液製剤有効活用の検討、研修委員会	金沢大学附属病院	輸血部准教授・ 輸血部長
山下 郁江	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備、研修委員会	石川県立中央病院	看護部 外来看護部主査
吉尾 伸之	輸血医療アドバイザーボード	金沢医療センター	血液内科部長
吉村 大樹	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	公立能登総合病院	臨床検査部医長
米田 真一郎	輸血医療実態調査、輸血マニュアル整備	小松市民病院	医療技術部 中央検査科 臨床検査技師
小新 松典	合同輸血療法委員会の企画・開催・施設間情報伝達の確立	石川県	健康福祉部 薬事衛生課参事
北村 弥生	合同輸血療法委員会の企画・開催・施設間情報伝達の確立	石川県赤十字血液センター	事業部 学術品質情報課 学術係長

4. 研究の概要

要約

これまで石川県合同輸血療法委員会を中心とした研究事業で、小規模医療施設や過疎地域を含めた輸血医療の質向上（均てん化）と大規模医療機関の血液製剤の有効活用を目標に、5年間独自アンケートによる実態把握、小規模医療機関向け共通輸血マニュアルの整備、血液製剤高使用施設への血液製剤有効活用推進、遠隔地における研修会開催による啓発活動、輸血関連機関の連携強化とアドバイザリーボードの活用などに取り組み、血液製剤の適正使用やアルブミン使用量最適化日本一など高い成果を得てきた。本年度は、これまでの基盤をもとに、地域医療計画に合った多様な医療施設に対応した方策をたてるとともに、血液センターや認定看護師を含む輸血研修委員会を設置し、研修会を通して輸血医療の均てん化を図る。自己血輸血推進や認定看護師の確保なども発展させる。

研究の背景と目的

石川県は南北に長く、中心部の金沢市に人口が集中し大中規模医療機関も集中している。金沢の南北に位置する加賀・能登地区では主に小規模医療機関で地域医療が形成されている。血液製剤を使用する医療機関は約100施設あるが、年間1,000単位以上使用している約20施設（20%）で石川県内の約95%の血液製剤を使用しており、残り80%の小規模医療機関で5%の血液製剤を使用している。石川県における輸血医療の質向上と均てん化には、この80%の小規模医療施設への介入が必要である。平成23年石川県合同輸血療法委員会が発足してから5年間、小規模医療施設や過疎地域を含めた輸血医療の質向上（均てん化）と血液製剤の有効活用推進を目標に掲げ、(1) 遠隔地・小規模医療施設の輸血医療の質・利便性向上、(2) 血液製剤高使用施設の血液製剤の有効活用、(3) 輸血医療施設・行政・血液センターの連携と輸血医療アドバイザリーボード・相談窓口設置などの事業を実施し成果をあげてきた。今年度はこれらの連携基盤を基に、血液センターや認定看護師を含む輸血研修委員会を設置し輸血研修等を介して均てん化を推進する。

一昨年度より自己血輸血を推進してきたが、本年度はその実態調査と自己血輸血推進施策の検討を行う。また、今年度も昨年度に引き続き県内認定所持看護師へのアンケート調査・メールリンク活用による連携強化を図り、認定看護師拡大の施策を検討する。

輸血患者支援事業としてまれな血液型を有する方への血液型カードを石川県全体として共通の様式で作成し、普及させる事業も立ち上げ検討中である。

例年、一回遠隔地（能登あるいは加賀）で講演会を行い、輸血に関連した最新の知識を勉強する場面を作ってきた。本年度からは輸血研修も含め多職種役割を研修する予定である。

具体的成果

1. 小規模医療施設および遠隔地の輸血医療の質・利便性向上

これまで5年間のアンケート調査により、小規模医療施設における輸血管理、輸血療法マニュアル・使用基準整備の遅れが明らかとなった。そこで平成24年度にタスクグループを組織し、輸血医療専門の技師や医師が常駐しない小規模医療施設が安全で効果的な輸血医療を実施するための共通輸血マニュアルを作成し、県内の輸血実施医療機関に配布しWebで公開した。さらに、遠隔地における情報共有を可能にするため、平成24年度から平成26年度まで能登地区(七尾市)で輸血に関する研修・講演会を実施し、平成27年度は加賀地区(小松市)で研修・講演会を開催した。好評により継続し今後は能登地区・加賀地区で交互に開催予定である。

2. 血液製剤高使用施設の血液製剤の有効活用

アンケート調査から、県内上位10施設が血液製剤全使用量の86%、全廃棄量の72%を占めていたため、石川県全体の血液製剤使用量・廃棄量に影響の大きい10施設を選び、相互訪問による調査研究案を策定した。平成25年度～平成27年度と3年にわたり使用量廃棄量が多い施設への相互訪問を実施し、参加施設の工夫や問題点の共有を図った。調査結果は訪問した各施設長へ送付した。また合同輸血療法委員会内でも情報を共有し、各施設に参考となるようにした。

3. 輸血医療施設・行政・血液センターの連携と輸血医療アドバイザリーボード・相談窓口設置

発足から5年間で輸血医療の安全性・有効性を高める目的で医師会も含めた医療施設・行政・血液センターの連携がとれ、輸血医療の情報を共有・相談する情報基盤が整備できた。これをもとに情報共有と相互支援を行う輸血医療アドバイザリーボードを設置し、使用量上位23施設に対して輸血情報提供を行っている。今年は登録窓口の増加と輸血情報発信を定期的に行い、輸血相談窓口の双方向ネットを目指した基盤整備をすすめる。北陸3県を基盤とする輸血医療情報ネットワークを視野に、アンケート結果の収集や解析、問題点の解決へ向けた方策、血液供給の危機管理など、可能な限り富山県、福井県との情報共有も図る。

4. 小規模医療機関向け輸血マニュアル

小規模医療施設における輸血医療の質と利便性向上を目指して、平成25年度に当委員会で作成した小規模医療施設向け輸血マニュアル ver1.1 は、全国から多くのWebアクセスがあることが明らかとなった。本年度は問題点の検証、webアクセス状況の検討等を継続して行う。また、日本輸血・細胞治療学会ガイドライン委員会に、小規模施設における輸血実施に関するGL策定タスクフォースが立ち上げられたことから、タスクフォースで作成されるガイドラインに注目していく。

研究の方法

1. アンケート調査

平成 23 年度からアンケート調査を継続的に実施し、石川県内の輸血医療実態を把握してきた。そこから抽出された問題点より、小規模医療機関向け輸血マニュアル・適正使用に向けた相互訪問など各事業が立ち上がった。今年度も、継続的に輸血使用量、廃棄量等の数値アンケートを実施し、本委員会で取り上げたさまざまな取り組みの効果が数値に表れているか検証する。また、輸血前後の感染症検査の実態についてより掘り下げて検証し、遡及調査のレベル向上を狙い、安全性の確立を目指す。昨年度に続き、県内の輸血関連認定所持看護師へのアンケート調査とネットワーク構築を継続し、認定所持看護師拡大の検討を行う。

2. 血液製剤の有効活用

血液製剤の使用頻度は施設の規模によって大きく異なるため、有効活用するためには施設の実情に応じた個別の対策が必要となる。これまで、独立した輸血部門を擁する大規模病院を訪問し、院内における在庫管理や緊急時の対応について意見交換を行った。本年度は、院内では在庫管理しないものの比較的輸血頻度が多い中規模病院を訪問し、意見交換を行う予定である。訪問時は、検査部門への見学と関連スタッフとのディスカッションを予定している。訪問時に検討した内容にもとづいて、委員会報告書を作成し、訪問先施設長へ送付する予定である。さらに、同規模の他施設でも活用できるよう、報告書は合同輸血療法委員会全メンバーでも検討する。また、特殊な血液型や不規則抗体の保有が判明した患者に対し、それらの情報を記載した「血液型カード」を作成し、患者自身に携帯していただくプロジェクトを検討している。

3. 研修会・講演会

県内の輸血医療に関する研修会や講習会は主に金沢地区に集中しているため、金沢から遠い能登・加賀地区での研修会・講習会の機会は乏しかった。そのため能登地区(七尾市)での研修会・講習会を 3 年連続で実施し、昨年度は加賀地区で実施した。今後は能登地区・加賀地区で交互に開催し、県内の情報共有体制の充実を図る。本事業の成果は、県下全医療施設を対象に実施する石川県合同輸血療法委員会講演会や輸血一口情報を用いて公表周知していく。

4. 小規模医療機関向け共通輸血マニュアルの運用

輸血医療専門の技師や医師が常駐しない小規模医療施設における安全で効果的な輸血の支援を目的とした輸血マニュアル ver1.1 の効果の検証とブラッシュアップを継続し、アンケートを中心としたマニュアルの活用状況や問題点などの検証と web アクセス状況の検討を行っていく。また、日本輸血・細胞治療学会 ガイドライン委員会に、「小規模施設における輸血実施に関する GL 策定」タスクフォースが立ち上げられたことから、タスクフォースとも連携をとり、日本輸血・細胞治療学会で作成されるガイドラインとの協調をはかる。

5. 輸血医療アドバイザリーボード

平成 25 年度、26 年度には血液使用量上位 50 施設に対し情報共有窓口の設定を依頼し、平成 26 年 1 月に 23 施設の施設に対し情報共有窓口として承認を得、メールリンクを貼り、“輸血一口情報”として輸血に関する様々な情報発信を開始した。発信内容は医療機関、行政、血液センターからの輸血一口情報を提供予定で、今年度は毎月一回の頻度で 4 人の委員が順番に配信していく予定。

6. 学会認定輸血関連資格所持看護師

輸血医療の安全性の向上には看護師が不可欠であるが、施設での輸血件数は多くても、実際に輸血する看護師は輸血経験が豊富とは限らない。現在輸血に関連する学会認定制度は、臨床輸血看護師制度・自己血輸血看護師制度・アフエレーシスナース制度の 3 つがある。県内にも認定を所持している看護師がいるがその数はまだ少なく、所属施設に偏りがある。そこで輸血認定看護師委員会の計画的活動を推進するため以下の内容を行う。(1) 看護師委員を複数名選出し、認定看護師委員会の活動を計画する。(輸血関連認定看護師委員選出依頼) (2) 県内の認定看護師を調査し、認定看護師交流につなげる。(輸血認定看護師活動参加依頼) (3) 認定看護師に対し情報発信、意見交換などをメールや文書で行う。(4) 2/11 に第 2 回看護師交流会を実施する。

7. 富山県、福井県との連携

平成 27 年度に北陸三県の合同輸血療法委員会の委員長、各県血液センター所長を中心に北陸合同輸血療法委員会連絡会が発足した。三県共通アンケート実施やアンケート解析、解決へ向けた方策、血液供給の危機管理など可能な限り富山県、福井県との情報共有をはかる。アンケート形式や項目などは県ごとに異なり、すぐに連携することは困難であるが今後は輸血細胞治療学会の支部会ごとに各県の活動について話し合う予定である。

8. 輸血研修会

輸血は多職種のチーム医療であり、一緒に輸血するという行為を通してお互いの役割を理解したり、ダブルチェックの練習をしたり、適切な使用法を実習し、お互いに検証・再確認する機会をつくる。そのために、石川県赤十字センターと輸血認定看護師を含む輸血研修委員会を設置し輸血研修会を立ち上げる。石川県赤十字血液センターの研修室、模擬病室なども活用して研修会を開催していく予定である。

研究の特色

1. 高い実行力を持つネットワークと情報共有体制

平成23年度より研究事業「過疎地域・小規模医療施設を含む輸血医療の均てん化と適正化向上」として5年間にわたり、供給量全体の99%以上の実態把握が可能なアンケート調査、小規模医療機関に特化した輸血マニュアルの整備、過疎地域を対象とした輸血研修会・講習会を着実に実行してきた。これらの事業は全輸血医療施設・血液センター・石川県健康福祉部・医師会など輸血関連機関が機能的に連携し、委員会の構成も職種・施設規模・地域にとらわれず実務に長けた多様な人材を委員に登用したことで実行できた。連携はメールリンクによるネットワークが構築され、事業毎に設置したタスクグループによる情報共有の基盤整備が進んでいる。以上から本事業の具現化が可能な体制である。

2. 国内輸血医療の縮図、全国への情報発信と成果共有

過疎地域・小規模医療施設での血液製剤使用量は多くないが、限られた医療資源の中、地域医療の要を担っており、きめ細やかな支援が必要である。地域医療計画で医療の提供体制が変化し同様の問題を抱える自治体は多いと思われる。相互支援や連携を基盤とするアドバイザリーボードも含め、今回提案する方策が全国のモデルケースとなりえる。石川県は、人口規模(約120万人)から日本の1/100の縮図とも言え、これまで得られた成果は報告書として全国血液センターへ配布し、情報提供すると共に全国の同様の問題を抱える地域での講演会等で成果報告も実施している。

3. 学術部門(学会)との連携

研究成果をもとに日本輸血・細胞治療学会北陸支部会の協力を得て、自己血輸血推進、学会認定看護師育成、技師研修も含めた輸血医療の諸問題を共有している。北陸3県の合同輸血療法委員会の連絡会を支部会時に定例化し、成果は学会の中で発表している。さらに東海北陸ブロック血液センター管内の東海4県の合同輸血療法委員会とも情報交換をしている。血液供給や危機管理の観点から学会内での連携とブロック内での情報共有を強化しその成果を共有している。

5. 代表者又は応募する地域で血液製剤適正使用に関連して取り組んできた状況

石川県は行政主導で平成5年度(1993年)から「血液製剤使用適正化協議会」が設置され、毎年1回、医療機関、血液センター、行政が参加し協議会を開催してきた。平成9年度(1997年)から平成17年度(2005年)、県(行政)が県内医療機関を対象に実施した「血液製剤の使用状況調査」結果を報告し、問題点と対策、各医療機関の血液製剤使用適正化への取り組みについて意見交換を行った。また、使用適正化に併せ新しい血液法の説明及び血液製剤の安全性確保対策について協議してきた。

- (1) 平成5年度から平成8年度にかけ、金沢大学附属病院他5医療機関と医師会薬剤師会の2団体が参加し、血液製剤使用適正化を進める上での問題点、対策、各医療機関の取り組みを検討した。
- (2) 平成9年度から平成11年度にかけ、厚生省委託事業を受け、「血液製剤使用適正化普及事業」を実施した。協議会は、金沢大学附属病院他5医療機関と2団体が参加し、懇談会を2回、各医療機関への説明会を7回開催し、「血液行政の在り方に関する懇談会」報告書について説明するなど、血液製剤の適正使用を普及した。
- (3) 平成12年度から平成17年度にかけ、引き続き厚生省委託事業を受け、「血液製剤使用適正化普及事業」を実施した。金沢大学附属病院他5医療機関と2団体が参加し、年1回の協議会を継続開催した。また、県下125医療機関を対象に、県は「血液製剤使用状況調査」を実施し、輸血療法委員会の設置、血液製剤の管理、輸血医療の安全対策等を情報共有した。さらに、輸血用血液の一元管理の実施や適正使用の課題を把握し、その結果から、血液製剤使用適正化を推進した。併せて、国の「血液製剤の使用指針」や「輸血療法の実施に関する指針」の周知を図り、血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針や血液製剤使用の現状と課題について情報交換した。
- (4) 平成18年度から平成21年度にかけ、5医療機関と2団体が協議会に参加し、血液製剤使用状況、輸血療法委員会の設置、輸血療法の安全対策(輸血患者の追跡調査を含む)、血液製剤の使用基準、自己血輸血の取り組みなど血液製剤使用の現状と問題点を検討した。
- (5) 平成22年度は、県下15医療機関及び2団体が参加し、石川県献血推進計画、血液製剤の安全対策、各医療機関の輸血療法委員会の状況等を報告検討した。なお本協議会において、石川県として医療機関の輸血療法委員会の再活性化を促し、医療技術の進歩に対応できる輸血医療体制の構築を目指し、県下医療機関を網羅した「合同輸血療法委員会」を設置し、活動することが了承された。
一方、血液センターは、平成元年度から平成9年度まで、金沢地区、加賀地区(県南部)、能登地区(県北部)の医療機関と個別に「輸血に関する懇談会」を開催し、血液製剤の適正使用をお願いしてきた。平成10年(1998年)、より一層の輸血情報の普及を目的に、県下医師及び医療従事者を対象に「石川県輸血懇話会」を立ち上げ、最新の輸血情報を提供し、行政(県薬事衛生課)側からの血液製剤使用適正に係る情報提供・要請等を行ってきた。
- (6) 平成23年(2012年)は「合同輸血療法委員会」の再構築に合わせ、活動範囲に石川県輸血懇話会を取り込み、県下医療機関、行政、血液センターが一体となり、

輸血医療の適正化を推進し、将来の高度医療に即応できる輸血医療全体の底上げを目指し実践してきた。輸血医療機関・行政・血液センターとのネットワークを構築し、県内輸血医療機関(98施設)に対する血液製剤使用状況のアンケート調査(回答72施設)を実施、石川県内輸血医療の実情と問題点を把握した。結果は講演会で発表し、情報を共有化した。講演会参加者は医師13名、看護師8名、薬剤師19名、検査技師44名の41施設、84名であった。講演会では、アンケート調査結果発表に加え、福島県立医科大学教授大戸齊先生を招き「三者合同輸血療法委員会の役割」について講演頂いた。

- (7) 平成24年度は平成23年度アンケート調査から得られた課題を克服するために、委員会内に課題ごとに実行委員会を設置し実行性を高める組織にした。事業としては(1)アンケート調査：平成23年度に引き続き実施(輸血実施施設107施設中86施設から回答)。(2)血液製剤の有効活用：血液製剤高使用量・廃棄量に影響の大きい10施設を選び、相互訪問による調査研究案を策定。(3)研修会・講演会：輸血医療に関する研修会を能登地区にて実施。(4)小規模医療機関向け輸血マニュアル作成：輸血医療専門の技師や医師が常駐しない小規模医療機関でも、安全かつ有効な輸血医療を実施するための輸血マニュアル作成に着手。(5)輸血医療アドバイザーボード：情報共有と相互支援を行う輸血医療アドバイザーボード設置に着手。(6)富山県、福井県との連携：平成24年度はアンケート項目・結果の共有を実施。

総会は2月11日(休日)に固定し、アンケート調査結果発表、小規模医療機関向け輸血マニュアル作成の内容説明で情報を共有化した。講演会参加者は医師15名、看護師11名、薬剤師17名、検査技師47名の41施設、93名であった。特別講演として奈良県立医科大学教授藤村吉博先生を招き、「TMA病態における新鮮凍結血漿由来ADAMTS13の治療効果」について講演頂いた。

- (8) 平成25年度は以下を行なった。(1)アンケート調査：石川県総供給量の99.4%をカバーする86施設中73施設から回答。(2)血液製剤の有効活用のため血液製剤使用量廃棄量に影響が大きい施設への相互訪問を実施。(3)研修会・講演会：輸血医療に関する遠隔地研修会を能登地区にて実施。また平成26年2月11日(休日)に金沢講演会を実施し、アンケート調査結果発表、小規模医療機関向け輸血マニュアル完成の案内・内容説明、特別講演として自治医科大学教授亀崎豊実先生を招き、「クームス試験陰性自己免疫溶血性貧血の診断と治療」について講演頂いた。(4)小規模医療機関向け輸血マニュアル作成：平成25年9月に「小規模医療施設向け輸血マニュアル(第1.0版)」が完成し、石川県赤十字血液センターホームページに試行版として公開(<http://www.ishikawa.bc.jrc.or.jp/medical/entry-22.html>) (5)輸血医療アドバイザーボード：血液製剤使用量上位50施設へ情報共有窓口登録を依頼し半数が参加。情報共有体制の整備。(6)富山県、福井県との連携：アンケート項目・結果を共有した。

- (9) 平成26年度は以下を行なった。(1)アンケート調査：石川県の総供給量の99.6%をカバーする施設151施設中107施設から回答。(2)血液製剤の有効活用：血液製剤使用量廃棄量に影響が大きい施設への相互訪問を平成26年1月に実施。(3)研

- 修会・講演会：平成24年度～26年度に引き続き輸血医療に関する遠隔地研修会を能登地区にて実施。また平成27年2月に金沢講演会を実施し、石川県血液センターからの報告の後、アンケート調査結果発表（血液製剤の使用状況、自己血輸血、小規模医療機関向けマニュアル、認定看護師向けアンケート）についての報告、多職種ディスカッション、特別講演として京都大学講師 川端 浩先生を招き、「鉄過剰症の病態と治療」について講演頂いた。(4)小規模医療機関向け輸血マニュアル「小規模医療施設向け輸血マニュアル(第1.0版)」の石川県赤十字血液センターホームページへの公開を継続し、全国から問合せを受けている。(5)輸血医療アドバイザーボード：血液製剤使用量上位50施設中半数が参加。情報共有体制の整備。(6)富山県、福井県との連携：アンケート項目・結果を共有した。(7)石川県合同輸血療法委員会事業から得られた成果を各地で報告し石川県内だけでなく広域的な情報共有を実施した。(8)認定看護師ネットワークの構築：石川県内の認定看護師のメールリストができ、認定看護師同士のネットワークがつけられた。(9)石川県合同輸血療法委員会事業から得られた成果を各地で報告し石川県内だけでなく広域的な情報共有を実施した。
- (10)平成27年度はそれまでの5年間の集大成として以下を行った。(1)アンケート調査の継続 (2)研修会・講演会：輸血医療に関する遠隔地研修会を加賀地区にて実施。また平成28年2月に金沢講演会を実施し、石川県血液センターからの報告の後、アンケート調査結果発表（血液製剤の使用状況、自己血輸血、外来・在宅輸血のアンケートについて、認定看護師資格について）の報告、多職種ディスカッション（看護師と新人研修について）、特別講演として徳島大学医学部小児科教授 香美祥二先生を招き、「非典型溶血性尿毒症症候群とEculizumab治療」について講演頂いた。(3)小規模医療機関向け輸血マニュアル「小規模医療施設向け輸血マニュアル(Ver1.0)」の石川県赤十字血液センターホームページへの公開を継続し、全国から問合せを受けている。(4)輸血医療アドバイザーボード：血液製剤使用量上位50施設へ情報共有窓口登録を依頼し半数が参加。(5)富山県、福井県との連携：アンケート項目・結果を共有し議論を継続。(6)石川県合同輸血療法委員会事業から得られた成果を各地で報告し石川県内だけでなく広域的な情報共有を実施。(7)今年度は昨年度に構築された認定看護師ネットワークを基に認定看護師の交流会を実施した。そこで自己血輸血の現状調査結果と意見交換、輸血に関する情報共有、今後の開催について話し合った。

※平成27年度石川県合同輸血療法委員会成果報告一覧

【講演】

平成 27 年 9 月 30 日（水）

研修会名：他施設新人看護師受入れ研修

場 所：金沢大学附属病院 外来診療棟 4 階 宝ホール（金沢市）

内 容：輸血の取り扱いについて

演 者：佐藤英洋

平成 27 年 10 月 4 日（日）～10 月 6 日（火）

学会名：第 39 回日本血液事業学会総会

場 所：大阪府国際会議場（大阪府大阪市）

内 容：石川県合同輸血療法委員会における事務局機能

－アンケートによる医療機関からの意見、要望、問題点の抽出－

演 者：渡部真喜、北村弥生、喜多忠志、山崎正喜、塩原信太郎、正木康史

平成 28 年 2 月 27 日（土）

研修会名：平成 27 年度 富山・石川合同輸血検査研究班研修会

場 所：金沢医科大学 氷見市民病院 6 階多目的ホール（富山県氷見市）

内 容：不規則抗体カードについて考えよう！

石川県合同輸血療法委員会での活動

演 者：二木敏彦

(5) 輸血医療機関実態調査

アンケート調査協力医療機関一覧（順不同）

1	金沢大学附属病院	35	志雄病院	69	東病院
2	石川県立中央病院	36	もりやま越野医院	70	林病院
3	金沢医科大学病院	37	宗広病院	71	三秋整形外科医院
4	金沢医療センター	38	藤井脳神経外科病院	72	ののいち白山醫院
5	恵寿金沢病院	39	木島病院	73	加藤胃腸科外科医院
6	恵寿総合病院	40	医王病院	74	井村内科医院
7	小松市民病院	41	みずほ病院	75	新谷外科医院
8	公立能登総合病院	42	河北中央病院	76	二ツ屋病院
9	芳珠記念病院	43	映寿会みらい病院	77	中川外科医院
10	公立松任石川中央病院	44	富来病院	78	吉澤レディースクリニック
11	金沢循環器病院	45	森田病院	79	河内うらた医院
12	浅ノ川総合病院	46	板谷医院	80	浜野クリニック
13	加賀市医療センター	47	恵愛病院	81	青和病院
14	石川県済生会金沢病院	48	新村病院	82	北村病院
15	金沢市立病院	49	金沢春日クリニック	83	さがら整形外科医院
16	JCHO金沢病院	50	七尾病院	84	横浜外科医院
17	輪島病院	51	向クリニック	85	松原病院
18	金沢赤十字病院	52	鈴木レディスホスピタル	86	石野病院
19	KKR北陸病院	53	すずみが丘病院	87	内田マタニティクリニック
20	城北病院	54	広崎外科医院	88	みなとクリニック
21	珠洲市総合病院	55	東野病院	89	千木病院
22	金沢有松病院	56	安田内科病院	90	村本内科胃腸科医院
23	金沢西病院	57	桜ヶ丘病院	91	粟津神経サナトリウム
24	宇出津総合病院	58	金沢脳神経外科病院	92	片山津温泉丘の上病院
25	公立羽咋病院	59	金沢南クリニック	93	川北温泉クリニック
26	やわたメディカルセンター	60	内灘温泉病院	94	川北レイクサイドクリニック
27	公立つるぎ病院	61	石川療育センター	95	金城クリニック
28	久藤総合病院	62	浜野西病院	96	にしかわクリニック
29	小松ソフィア病院	63	森クリニック	97	ののいち産婦人科クリニック
30	公立穴水総合病院	64	円山病院	98	かないわ病院
31	南ヶ丘病院	65	石田病院	99	有松医科歯科クリニック
32	石川病院	66	恵愛会松南病院	100	アンジュレディースクリニック
33	能美市立病院	67	ふたば乳腺クリニック		
34	田谷泌尿器科医院	68	辻整形外科クリニック		

病床数別アンケート集計結果

設	設	問	割合	総数	500床～5施設	200～499床、20施設 (一部未回答1)	100～199床、20施設	20～99床、23施設 (一部未回答1)	1～19床、17施設 (一部未回答1)	0床、14施設
2-1	輸血前の感染症検査を行っていますか	(1) はい	75.3%	73	5	15	15	17	14	7
		(2) いいえ	24.7%	24	0	5	5	5	2	7 (今年度輸血未実施施設含む)
2-2	輸血前の肝炎検査として行っている項目を選んで下さい(複数選択)	【(1) はい】と回答された施設のみ、【2-2】以下の質問に進んで下さい 【(2) いいえ】と回答された施設は【3. 輸血前検体の保存について】に進んで下さい								
		① HBs 抗原 ② HBs 抗体 ③ HBe 抗体 ④ HCV 抗体 ⑤ HCV コア抗原 ⑥ その他 → フリーコメント入力								
2-3	輸血前の HIV 検査 (HIV 抗原・抗体) を行っていますか	(1) はい (入院時検査として行っている)	11.0%	8	0	3	0	2	3	0
		(2) はい (輸血前検査として行っている)	35.6%	26	4	8	6	6	2	0
2-4	輸血前の感染症検査の実施率を教えてください	(3) いいえ	52.1%	38	1 (術前として行っている)	4	8	9	9	7
		平均表示		66.4	8	66	76.2	87.1	90.8	70
3-1	輸血前検体の保存を行っていますか	(1) はい	50.5%	49	4	16	17	7	3	2
		(2) いいえ	48.5%	47	1	3	3	15	13	12 (今年度輸血未実施施設含む)
3-2	輸血前検体の採血管を選んでいますか (一部複数回答有)	【(1) はい】と回答された施設のみ、【3-2】以下の質問に進んで下さい 【(2) いいえ】と回答された施設は【4. 輸血後の感染症検査について】に進んで下さい								
		(1) 未開封の血清 (2) 未開封の血漿 (ヘパリン除く) (3) 検査に用いた血清 (4) 検査に用いた血漿 (ヘパリン除く) (5) 未開封 or 検査に用いたヘパリン血漿 (6) 室温 (7) 冷蔵 (約4℃) (8) 冷凍 (-20℃以下) (9) 深冷凍 (-80℃)								
3-3	輸血前検体の保存条件を選んで下さい	(1) 未開封の血清	38.8%	19	3	4	7	3	1	1
		(2) 未開封の血漿 (ヘパリン除く)	2.0%	1	0	1	0	0	0	0
3-3	輸血前検体の保存条件を選んで下さい	(3) 検査に用いた血清	42.9%	21	0	7	7	4	2	1
		(4) 検査に用いた血漿 (ヘパリン除く)	20.4%	10	1	4	3	2	0	0
3-3	輸血前検体の保存条件を選んで下さい	(5) 未開封 or 検査に用いたヘパリン血漿	0.0%	0	0	0	0	0	0	0
		(6) 室温	0.0%	0	0	0	0	0	0	0
3-3	輸血前検体の保存条件を選んで下さい	(7) 冷蔵 (約4℃)	42.9%	21	0	14	2	1	2	2
		(8) 冷凍 (-20℃以下)	51.0%	25	3	2	13	6	1	0
3-3	輸血前検体の保存条件を選んで下さい	(9) 深冷凍 (-80℃)	6.1%	3	1	2	2	0	0	0

設	問	割合	総数	500床～5施設	200～499床 20施設 (一部未回答1)	100～199床 20施設	20～99床 23施設 (一部未回答1)	1～19床 17施設 (一部未回答1)	0床 14施設
3-4	輸血前検体の保存期間を選んで下さい	(1) 1年未満	6	0	0	1	1	2	2
		(2) 1年～2年未満	7	0	2	2	2	1	0
4-1	輸血後の感染症検査を行いますか	(3) 2年～5年未満	27	3	14	8	2	0	0
		(4) 5年～10年未満	2	0	0	1	0	0	0
		(5) 10年以上	4	0	2	1	1	0	0
		(6) 冷蔵(凍)庫に入るだけ	9	1	4	4	0	0	0
		(1) はい	46	5	14	13	10	2	2
(2) いいえ	50	0	5	7	12	14	12	12	
4-2	輸血後、検査を行うまでの期間を選んで下さい	(1) 2ヶ月未満	2	0	0	0	2	0	0
		(2) 2～3ヶ月以降	42	5	14	12	8	1	2
4-3	輸血後の肝炎検査として行っている項目を選んで下さい(複数選択)	(3) 6ヶ月以降	2	0	0	1 (3～6か月)	0	1	0
		(1) HBV核酸増幅 (NAT・PCR)	33	4	11	11	6	1	0
		(2) HCVコア抗原	35	4	12	12	6	1	0
		(3) HBs抗原、HCV抗体、肝機能検査をセットで検査し、感染が疑われる際にHBV (NAT) とHCVコア抗原を施行	10	1	1	1	5	0	2
		(4) その他	7	1	2	1	2	1	0
4-4	輸血後のHIV検査 (HIV抗原・抗体) を行っていますか	自由記入	—	—	—	—	—	—	—
		(1) はい	39	5	13	12	7	2	0
4-5	輸血後の感染症検査実施の知らせはどのようなに行っていますか	(2) いいえ	7	0	1	1	3	0	2
		(1) 患者に書面で知らせる	23	2	7	7	4	2	1
		(2) 主治医に書面で知らせる	12	3	1	3	4	1	0
		(3) 主治医に電子カルテを通じて知らせる	17	2	8	6	1	0	0
		(4) システム的に自動で採血指示が発生する	4	0	0	1	3	0	0
		(5) 輸血担当者に採血指示の代行入力の際の権限がある	5	0	3	0	2	0	0
(6) その他	6	1	3	1	0	0	1		
4-6	輸血後の感染症検査の実施率を教えてください(平均記入)	自由記入	—	—	—	—	—	—	—
		%記入 (平均記入)	60.2	43.4	36.4	44.6	97	90	50
5-1	輸血後検体の保存を行っていますか	(1) はい	10	2	2	2	3	1	0
		(2) いいえ	86	3	17	18	19	15	14
5-2	輸血後検体の採血管を選んで下さい (一部複数回答有)	自由記入	—	—	—	—	—	—	—
		(1) はい	6	2	1	0	2	1	0
5	輸血後検体の保存期間を選んで下さい	(2) 未開封の血清	—	0	0	0	0	0	0
		(1) 未開封の血清	—	0	0	0	0	0	0
		(2) 未開封の血漿 (ヘパリン除く)	—	4	0	2	2	0	0
		(3) 検査に用いた血清	—	1	0	0	0	0	0
		(4) 検査に用いた血漿 (ヘパリン除く)	—	0	0	0	0	0	0
(5) 未開封or検査に用いたヘパリン血漿	—	0	0	0	0	0	0		

【(1) はい】と回答された施設のみ、【4+2】以下の期間に進んで下さい
 【(2) いいえ】と回答された施設は【5. 輸血後検体の保存について】に進んで下さい

【(1) はい】と回答された施設のみ、【5+2】以下の期間に進んで下さい
 【(2) いいえ】と回答された施設はこれですべて終了です

設	設	問	割合	総数	500床～5施設	200～499床、20施設 (一部未回答1)	100～199床、20施設	20～99床、23施設 (一部未回答1)	1～19床、17施設 (一部未回答1)	0床、14施設
5.	輸血後検体の保存条件を 選んで下さい	(1) 室温	0.0%	0	0	0	0	0	0	0
		(2) 冷蔵(約4℃)	10.0%	1	0	0	0	0	1	0
5-3	輸血後検体の保存条件を 選んで下さい	(3) 冷凍(-20℃以下)	90.0%	9	2	2	2	3	0	0
		(4) 深冷凍(-80℃)	0.0%	0	0	0	0	0	0	0
5-4	輸血後検体の保存期間を 選んで下さい	(1) 1年未満	10.0%	1	0	0	0	0	1	0
		(2) 1年～2年未満	20.0%	2	0	1	0	1	0	0
		(3) 2年～5年未満	50.0%	5	1	1	2	1	0	0
		(4) 5年～10年未満	0.0%	0	0	0	0	0	0	0
		(5) 10年以上	10.0%	1	0	0	0	1	0	0
		(6) 冷蔵(凍)庫に入るだけ	10.0%	1	1	0	0	0	0	0

輸血用血液製剤使用量調査結果

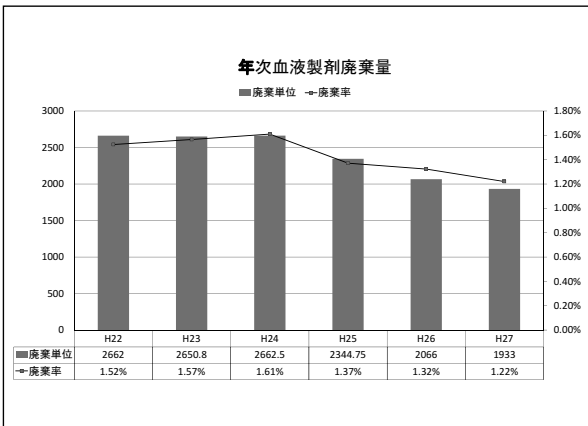
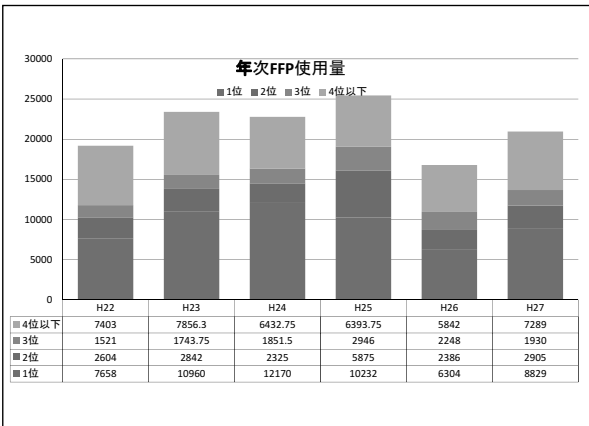
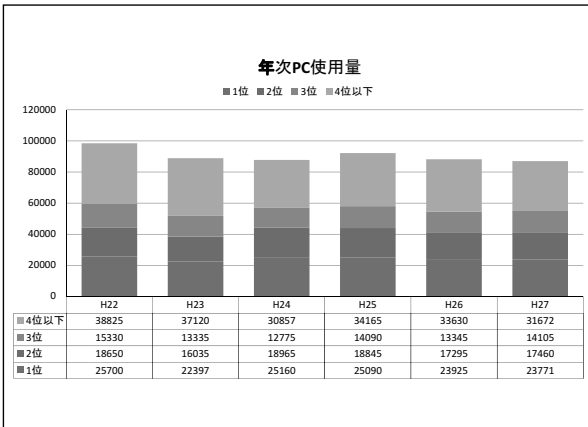
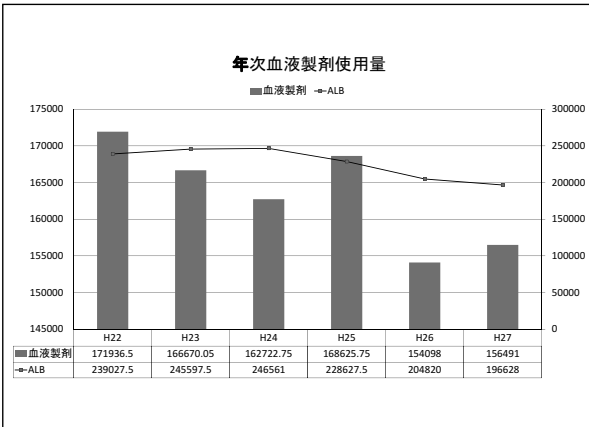
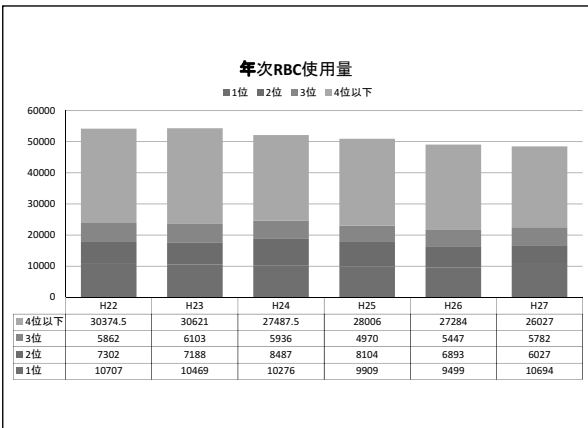
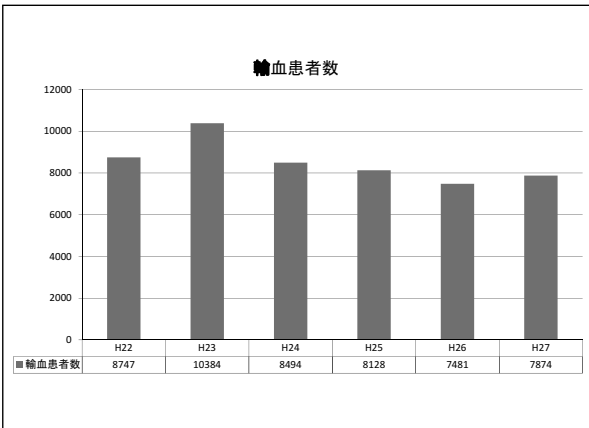
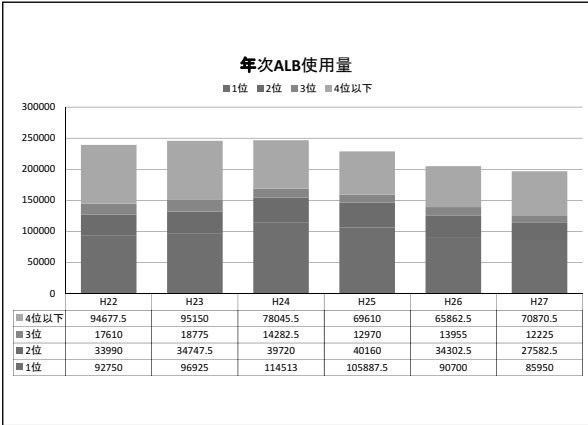
施設番号	施設情報		血液製剤使用量										廃棄血液量				認定資格取得者					
	病床数	輸血患者数	赤血球製剤	新鮮凍結血漿(血漿交換除く)	新鮮凍結血漿(血漿交換)	血小板製剤	自己血	アルブミン(総量)	5%100ml	5%250ml	20%20ml	20%50ml	25%20ml	25%50ml	赤血球製剤	新鮮凍結血漿	血小板製剤	自己血	自己血採血件数	輸血認定医	輸血検査技師	認定臨床輸血看護師
1	838	1008	10694	8829	1700	23771	23975	89960	0	1663	0	0	0	5223	167	102	150	111	110	2	3	0
2	682	1179	5782	2905	1220	17460	45	11790	0	279	0	294	0	429	34	16	10	0	18	2	1	0
3	835	877	6027	1930	875	9955	183	27882.5	0	538	0	0	39	1663	19	2	10	3	46	2	2	1
4	564	508	3713	847	0	8485	58	12225	0	210	0	0	0	768	4	12	20	3	23	0	1	0
5	89	133	2128	96	0	14105	16	1037.5	0	0	0	0	0	83	0	0	0	0	8	1	1	0
6	424	221	1602	296	0	3220	18	4137.5	0	95	0	0	0	236	34	58	0	0	6	1	0	2
7	344	249	1527	251	238	1905	50	1370	0	0	0	137	0	0	59	16	10	4	20	0	2	0
8	434	297	1944	200	130	540	95	4625	0	76	0	0	0	294	16	34	10	49	0	0	1	0
9	320	115	1039	39	0	1820	0	4940	0	52	0	429	0	0	14	14	10	0	0	0	0	0
10	305	227	1278	72	0	240	68	4217.5	0	43	0	368	0	0	49	10	0	26	29	0	1	0
11	184	23	905	522	0	745	0	2337.5	0	87	0	0	0	100	210	6	0	0	0	0	0	0
12	489	189	1426	50	0	910	0	2787.5	0	50	0	0	0	173	12	2	0	0	0	0	0	0
13	300	118	488	17	160	80	18	2675	0	0	0	0	0	214	152	28	0	0	5	0	0	0
14	260	121	686	42	56	160	0	2301	0	0	0	0	0	66	10	0	0	0	0	0	0	0
15	311	417	672	74	0	990	2	2062.5	0	0	0	0	0	165	56	0	0	8	6	0	0	0
16	250	584	838	188	0	130	23	8187.5	0	28	0	0	0	627	14	6	20	0	8	2	1	0
17	189	71	484	4	0	30	6	1070	0	0	0	107	0	0	10	28	10	0	3	0	0	0
18	262	100	521	28	0	80	0	3720	0	0	0	372	0	0	128	2	0	0	0	0	1	1
19	122	129	488	34	0	85	0	165	0	0	0	0	0	42	12	0	0	0	0	0	0	0
20	314	70	422	0	0	470	4	325	0	0	0	0	0	26	0	0	0	2	2	0	0	0
21	195	66	339	16	0	10	0	1182	0	44%250ml*22	0	94	0	0	4	42	0	0	0	0	0	0
22																						
23	140	60	302	0	0	30	8	660	0	0	0	66	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
24	166	213	465	30	0	160	0	1112.5	0	35	0	0	0	54	8	0	0	0	0	0	0	0
25	120	111	408	0	0	120	0	960	0	0	0	0	0	76	0	0	0	0	0	0	0	0
26	174	0	353	2	0	140	0	240	0	0	0	24	0	0	96	2	0	0	0	0	0	0
27	199	82	333	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	70	0	0	10	0	0	0	0	0
28	152	52	321	0	0	0	0	1080	0	0	0	108	0	0	19	0	0	0	0	0	2	0
29	199	50	190	0	0	0	0	400	0	0	0	0	0	32	0	0	0	0	0	0	0	0
30	48	33	170	0	0	60	0	1312.5	0	0	0	0	0	105	4	0	0	0	0	0	0	0
31	100	67	403	0	26	20	0	2320	0	0	0	232	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
32	120	47	404	0	0	270	0	420	0	0	0	42	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	240	29	126	0	0	0	0	575	0	46	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0
34	139	43	182	0	0	0	75	237.5	0	1	0	0	0	18	8	0	0	15	0	0	1	2
35	18	44	253	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	100	83	254	0	0	0	0	100	0	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	1	0	0
37	0	2	22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	54	25	71	0	0	0	8	100	0	0	0	0	0	8	18	0	0	4	0	0	0	0
39	105	12	92	0	0	0	0	170	0	0	0	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	88	19	67	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	310	13	35	6	0	140	0	962.5	0	0	0	0	0	77	1	0	0	0	0	0	0	0
42	79	21	214	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	8	0	0	0	0	0	0	0	0
43	60	0	92	0	0	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44																						

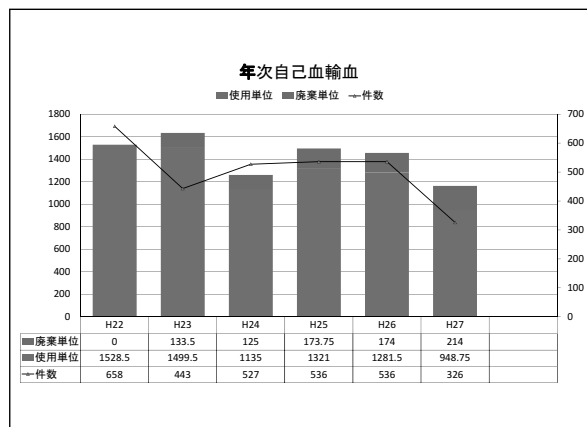
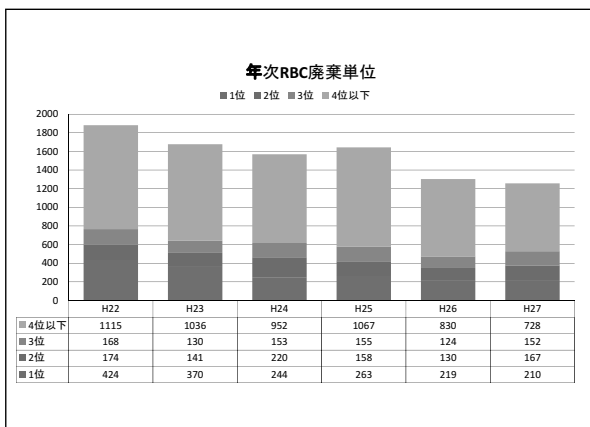
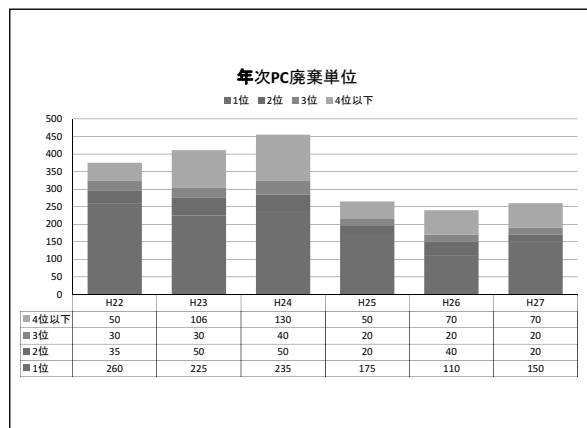
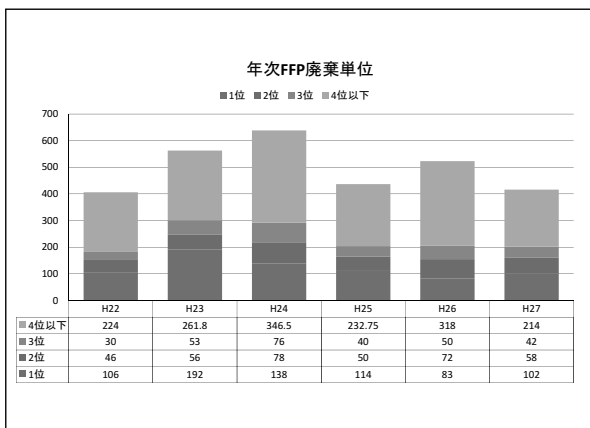
施設番号	施設情報		血液製剤使用量										廃棄血液量				認定資格取得者				
	病床数	輸血患者数	赤血球製剤	新鮮凍結血漿(血漿交換除く)	血小板製剤	自己血	アルブミン(総量)	5%100ml	5%250ml	20%20ml	20%50ml	25%20ml	25%50ml	赤血球製剤	新鮮凍結血漿	血小板製剤	自己血	自己血採血件数	輸血認定医	輸血検査技師	認定臨床輸血看護師
45	150	9	63	0	410	0	100	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	88	8	24	0	0	2	20	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0
47	99	35	119	0	0	0	87.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48																					
49																					
50																					
51																					
52	19	7	37	0	0	0	15	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
53																					
54	36	1	18	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	0	0	168	0	30	0	150	0	0	0	0	0	0	12	0	0	0	0	0	0	0
57																					
58	240	7	20	0	80	0	440	0	0	0	0	44	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	8	3	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60																					
61	29	20	13	12	0	0	30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	8	19	0	0
62	97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
63	19	6	56	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	42	1	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
65																					
66	70	8	83	0	0	0	175	0	0	0	0	0	14	0	0	0	0	0	0	0	0
67	444	9	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
68	220	3	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0
69																					
70	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	80	12	37	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
72																					
73	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74																					
75	144	3	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
76																					
77																					
78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
79																					
80	48	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	40	2	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	35	8	30	34	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
83	12	5	15	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
84	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	33	3	16	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
86																					
87	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88																					
89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
90	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

施設番号	施設情報		血液製剤使用量										医薬血液量				認定資格取得者							
	病床数	輸血患者数	赤血球製剤	新鮮凍結血漿(血漿交換除く)	新鮮凍結血漿(血漿交換)	血小板製剤	自己血	アルブミン(総量)	5%100ml	5%250ml	20%20ml	20%50ml	25%20ml	25%50ml	赤血球製剤	新鮮凍結血漿	血小板製剤	自己血	自己血採血件数	輸血認定医	輸血検査技師	認定臨床輸血看護師		
91	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
93																								
94																								
95																								
96	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
97	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
98	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
100	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
101																								
102																								
103	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
104																								
105	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
106																								
107																								
108																								
109	30	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
110	41	1	0	0	0	0	0	12.5	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
111	19	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
113																								
114																								
115	455	0	0	0	0	0	0	50	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
116																								
117	60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
118	11	2	8	0	0	0	0	25	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
119	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
120																								
121																								
122																								
123	500	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
124	0	2	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
125																								
126	263	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
127																								
128																								
129																								
130																								
131																								
132																								
133	92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
134																								
135																								
136																								

施設情報		血液製剤使用量										医薬血液量					認定資格取得者						
施設番号	病床数	輸血患者数	赤血球製剤	新鮮凍結血漿(血漿交換除く)	新鮮凍結血漿(血漿交換)	血小板製剤	自己血	アルブミン(総量)	5%100ml	5%250ml	20%20ml	20%50ml	25%20ml	25%50ml	赤血球製剤	新鮮凍結血漿	血小板製剤	自己血	自己血採血件数	輸血認定医	輸血検査技師	認定臨床輸血看護師	
137			0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
138	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
139	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
141																							
142																							
143																							
144	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
145	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
146																							
147																							
148																							
149																							
150																							
151																							
152	189	2	0	0	0	0	0	125	0	0	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
153	0	1	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1001	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

輸血用血液製剤使用量 調査結果





(6) 講演会資料

能登講演会特別講演

大量出血症例に対する最適輸血療法の検討

国立循環器病研究センター 輸血管理室 宮田 茂樹 先生

石川県合同輸血療法委員会 能登講演会
August 27, 2016, 七尾市, 石川県

大量出血症例に対する 最適輸血療法の検討

国立循環器病研究センター 輸血管理室
宮田茂樹

術中大量輸血症例に対するカルテ調査

- 当施設において2005年からの2年間に心臓大血管手術を受け、輸血が行われた20歳以上の患者1925症例を対象とした。
- 倫理委員会の承認を得て、これらの症例から、術中20単位以上の赤血球輸血を行った症例を抽出し、カルテ調査を行った。
- 患者背景、術前の状態、手術術式、術周術期の末梢血、凝固因子などの検査値、術中出血量、アルブミンを含む輸血量、生命予後を検討した。

石川県合同輸血療法委員会 能登講演会 COI開示 発表者名: 宮田茂樹

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:	なし
②株保有・利益:	なし
③特許使用料:	なし
④講演料:	CSLベレーリング株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社
⑤原稿料:	なし
⑥受託研究・共同研究費:	CSLベレーリング株式会社、第一三共株式会社、田辺三菱製薬株式会社
⑦奨学寄付金:	なし
⑧寄付講座所属:	なし
⑨贈答品などの報酬:	なし

結果

- 1925症例中、278症例 (14.4%) で術中に20単位以上の赤血球輸血が行われていた。
- 術中死亡例は存在しなかった。

術中大量出血は、患者予後に大きく影響する

日本麻酔科学会麻酔関連偶発症例調査
入田和男, ほか. 日臨麻会誌 2007;27(2):126-133

- 1999~2003年の集計 (5,223,174麻酔管理症例が母集団)で、手術室において発生した危機的偶発症の結果、術後7日以内に死亡した3,542症例では、約半数(術前合併症としての出血性ショック32.9%、手術が原因の大出血17.2%)が、出血が原因で死亡していた。
- 出血が原因の心停止の死亡移行率は82%と、出血以外が原因の心停止の死亡移行率38%と比較して有意に高い。(p<0.05)
- 出血は植物状態移行の原因の31%を占めている。
- 出血の発生部位は多い順に、大動脈(胸・腹部あわせて24%)、肝臓(16%)、骨盤内(10%)、肝臓・骨盤内以外の腹部内臓(8%)など。

術中出血とその予後

出血量 (L)	症例数 (男/女)	年齢 ±SD	緊急手術 症例	術前の意識障害	術後30日以内の死亡	院内死亡
0-1	15 (9/6)	60.3 ±17.6	3 (20.0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
1-2	63 (38/25)	63.0 ±17.3	18 (28.6%)	4 (6.3%)	1 (1.6%)	3 (4.8%)
2-4	135 (81/54)	66.5 ±16.5	25 (18.5%)	2 (1.5%)	6 (4.4%)	18 (13.3%)
4-8	51 (34/17)	63.4 ±15.2	12 (23.5%)	3 (5.9%)	2 (3.9%)	5 (9.8%)
>8	14 (12/2)	61.5 ±19.2	4 (28.6%)	3 (21.4%)	4 (28.6%)	5 (35.7%)

術後死亡に関するリスク因子

	症例 (男/女)	年齢 ±SD	緊急手術 の割合	術前の 意識障害	人工心肺 時間 ±SD(min)
生存例	247 (155/ 92)	64.0 ±16.9	52 (21.1%)	6 (2.4%)	243±95
術後30日 以内の死亡	13 (8/ 5)	72.2 ± 9.5	5 (38.5%)	3 (23.1%)	344±182
術後30日 以降の死亡	18 (11/7)	67.2 ±16.6	5 (27.8%)	3 (16.7%)	246±110

超緊急時の輸血療法における指針2

- 血液型のダブルチェックにかかる時間が待てる場合(約20分)
- シングルチェックしか待てない場合(約5分)で以下の方法でダブルチェックを実施できた場合
 - ベッドサイドで主治医が行う
 - 過去の当センターでの検査結果をカルテ等で参照

ABO同型に製剤をノンクロスで出庫、
後追いでクロス報告

輸血量と死亡との関係

	単位	輸血量			出血量 (mL) ±SD
		赤血球	FFP	血小板	
生存例 (247 症例)	20-39	217	140	87	3340±2847
	40-59	23	33	82	
	60-79	4	9	37	
	80-99	2	3	11	
	≥100	1	3	5	
術後30日以内の死亡 (13 症例)	20-39	6	5	0	7097±6497
	40-59	2	2	7	
	60-79	2	0	3	
	80-99	2	2	0	
	≥100	1	3	3	
術後30日以降の死亡 (18 症例)	20-39	13	10	2	3450±1651
	40-59	5	5	5	
	60-79	0	2	4	
	80-99	0	0	4	
	≥100	0	0	2	

全自動輸血検査システム

双方向
OnLine方式
自動化すること
で、人の介在
(ヒューマンエ
ラー)を防ぐ



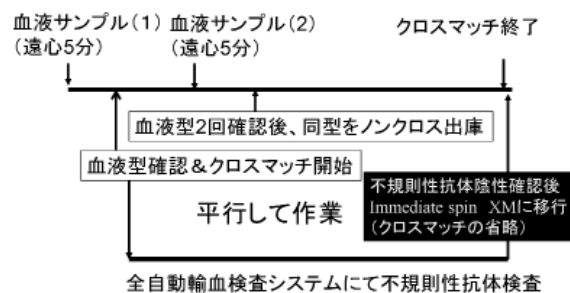
検査の標準化、迅速化、大量処理

術後30日以内死亡に関与する因子解析

術後30日以内死亡に対して以下の変数の影響を、logistic回帰より解析

因子		オッズ比(95%信頼区間)
年齢	連続値	1.040 (0.987 - 1.096)
緊急手術	緊急/待機	1.736 (0.377 - 7.987)
術前の意識障害	有/無	3.573 (0.480 - 26.57)
術中最低ヘモグロビン値	連続値	1.124 (0.707 - 1.786)
術中最低血小板数	/ 10 x 10 ⁹ /L	1.111 (0.888 - 1.390)
術中総輸血量	/ 10単位	1.110 (1.035 - 1.191)

緊急時の血液製剤の準備



超緊急時の輸血療法における指針1

- シングルチェックしかできない場合または血液型が検査できない場合

O型RCCとAB型FFPをノンクロスで出庫
血液型が判明しクロスマッチが終了し
問題が無ければ直ちに同型に切り替える。

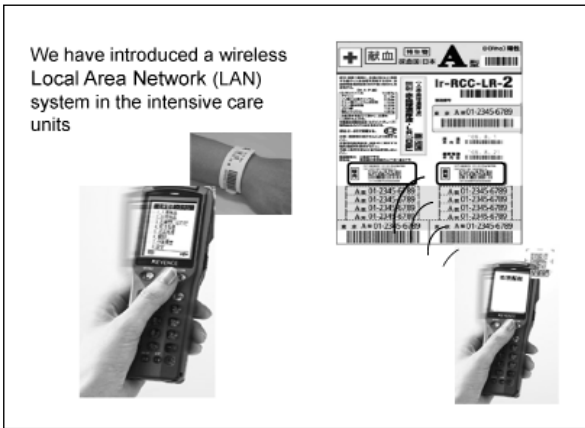
Immediate-spin crossmatchの原理

日本血液センターが供給した血液製剤は、ABO・Rh(D)式血液型が確定し、不規則性抗体スクリーニング検査が陰性である。

受血者(患者)が、
ABO式血液型が亜型でない。
Rh(D)式血液型が陽性である。
不規則性抗体スクリーニング検査が陰性である。

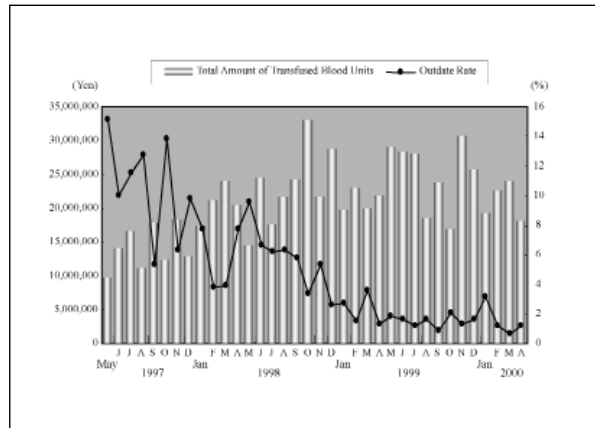
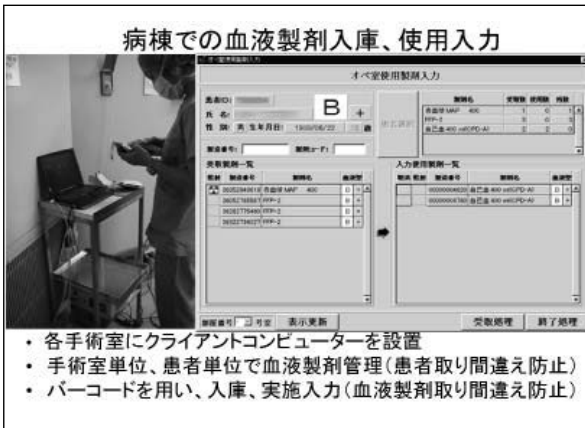
以上のような条件が満たされた場合では、輸血製剤および受血者双方に赤血球抗原に対する溶血性を起こす可能性の高い抗体が存在しない。

従って、赤血球製剤に関していえば、患者ABO式血液型と一致した確認済みの赤血球であれば任意の製剤を使用することができる。



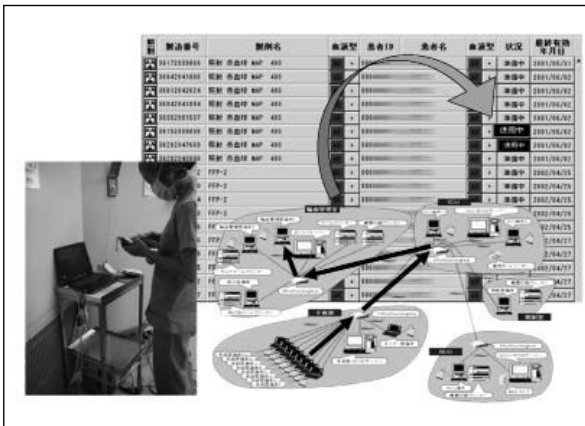
製法番号	製剤名	血液型	患者ID	患者名	血液型	状況	最終有効年月日
0817283308	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/31
0804294186	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/30
0801294294	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/30
0804294186	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/30
0805294186	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/30
0818293806	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/30
0820294294	照射 赤血球 MAP 400	A	400		A	使用中	2001/06/30
0829294470	FFP-2	A	400		A	使用中	2002/04/25
0805293806	FFP-2	A	400		A	使用中	2002/04/25

各病棟における血液製剤の使用状況、輸血スピードをリアルタイムに輸血管理室で把握することができる。先追いでクロスマッチ並びに血液製剤の発注が可能となり、臨床側の要求を常に先取りすることにより、血液製剤の適正使用に貢献できる。



Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations
Kanwar DS, et al. J Trauma 2006 60 (6 Suppl): S3-11
 Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium.
Tisherman SA, et al. Ann Surg. 2015;261(3):586-590

- 外傷による死亡の20-40%は、出血が原因による死亡である。
- 出血の早期のコントロールや蘇生法の改善ならびに、外傷、出血による凝固障害の予防、積極的な治療は、重症外傷患者の予後改善に大きく貢献する可能性が高い(出血死を予防できる可能性がある)。



日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究開発事業
「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」

関連学会との連携
 日本輸血細胞治療学会
 - 大量出血プロトコール検討タスクフォース委員会
 - 製剤委員会

最終目標
 大量出血症例に対する科学的根拠に基づいた輸血ガイドラインの策定

日本医療研究開発機構 (AMED) 委託研究開発事業
「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」
分担研究者

- 菅田 浩樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室長
- 上田 博一 地方独立行政法人東海国立研究機構 血液病総合センター 部長
- 大北 雄 神戸大学医学部 心臓血管外科教授
- 榎本 草彦 名古屋大学大学院医学系研究科 心臓外科学教授
- 正木 典行 慶應義塾大学医学部 外科 講師
- 坂本 宏明 国立循環器病研究センター 心臓血管外科部長
- 高橋 公俊 名古屋大学医学部 産生学分子学教授
- 香取 信之 慶應義塾大学医学部 外科 准教授
- 天西 直孝 国立循環器病研究センター 手術部 部長
- 久志本 康史 東北大学大学院医学系研究科 外科 血管学講座 准教授
- 松下 正 名古屋大学大学院医学部 輸血学教授

研究協力者

- 久保 隆彦 元 国立成育医療研究センター 血液病・出血症センター
- 藤井 隆 旭川医科大学 臨床検査学講座 教授
- 北野 博一 日本赤十字社北陸支店 血液センター 副所長
- 前田 田二 埼玉医科大学総合医療センター 輸血・細胞治療科 教授
- 藤原 保行 日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター 血液内科 准教授
- 野田 英壽 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 輸血管理室 准教授
- 小川 悠 立命館大学医学部 血液学講座 血液学 准教授
- 田村 聖典 名古屋第一赤十字病院 血液科 准教授
- 松本 浩樹 埼玉医科大学総合医療センター 血液内科 講師

日本輸血・細胞治療学会、日本外傷学会、日本心臓血管外科学会、日本胸科外科学会、日本麻酔科学会、日本血栓止血学会、日本産科婦人科学会など、関連学会のエキスパートにより構成

大量出血に関する早期からの血小板製剤、血漿製剤の積極的投与の有効性

Update on massive transfusion

Phum HP, Shaz BH. Br J Anaesth. 2013 Dec;111 Suppl 1:71-82.

- 大量出血症例は、初期(30分以内)から組織因子の流入による消費性凝固障害やthrombin-thrombomodulin反応などによる線溶亢進が起こる。
- 循環動態改善を優先し、濃厚赤血球輸血や晶質液、人工膠質液の大量投与が行われるために、ますます希釈性、消費性凝固障害を増悪させる。
- 出血性ショックやそれに伴う低体温、アシドーシスなどが、さらに凝固障害、血小板機能異常を増悪させる。

An FFP:PRBC transfusion ratio $\geq 1:1.5$ is associated with a lower risk of mortality after massive transfusion.

Sperry JL, et al. J Trauma. 2008;65:986-993.

- 多施設共同前向き観察研究では、外傷後8時間以内に8単位以上(本邦の約16単位)の赤血球製剤投与を受けた外傷患者415名を検討した。
- FFP/RCCが $\geq 1:1.5$ (102症例)と、 $< 1:1.5$ (303症例)では、FFPをより多く投与した群で、24時間までの赤血球輸血量は少なく、死亡割合も低かった(ハザード比 0.48, 95%信頼区間 0.3-0.8)。
- 同時に急性呼吸窮迫症候群(ARDS)の発症も増加していた(ハザード比 1.93, 95%信頼区間 1.23-3.02)。

大量出血に対する対応

- 本邦の「血液製剤の使用指針」
- 「出血に対して、循環血液量に対する出血量の割合と臨床所見に応じて、対処することし、循環血液量以上の大量出血(24時間以内に100%以上)時又は100mL/分以上の急速輸血をするような事態には、凝固因子や血小板数の低下による出血傾向(希釈性の凝固障害と血小板減少)が起こる可能性があるため、凝固系や血小板数の検査値及び臨床的な出血傾向を参考にし、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液の投与も考慮する。」
- かなりの大量出血に遭遇した場合にのみ、新鮮凍結血漿や血小板濃厚液が考慮されることとなる。

Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients

Holcomb JB, et al. Ann Surg 2008; 248: 447-458

FIGURE 3. Kaplan-Meier survival plot for the first 24 hours after admission for the 4 groups (high plasma [HP], low plasma [LP], high platelet [HP], low platelet [LP]).

FIGURE 4. Kaplan-Meier survival plot for the first 30 days after admission for the 4 groups (high plasma [HP], low plasma [LP], high platelet [HP], low platelet [LP]).

TABLE 4. Survival, Cause of Death, and Clinical Outcomes by Plasma and Platelet Ratio

	High Plasma (%)		Low Plasma (%)		P
	(n = 452)	(n = 188)	(n = 85)	(n = 85)	
Survival (%)	75	52	68	42	<0.001
Survival at 24 h	86	66	63	36	<0.001
Survival at 30 d	67	35	37	16	<0.001
60-day mortality	25	48	32	42	<0.001
Median time to death (hours)	35	28	4	4	

- 16施設による多施設共同後ろ向き研究
- 入院後24時間以内に赤血球製剤を10単位以上輸血した466症例を対象
- FFP/RCC、Platelet/RCCが30日後の死亡率の独立したリスク因子となっていた。
- 高いFFP/RCC($\geq 1:2$)と高いPlatelet/RCC($\geq 1:2$)の組み合わせが最も予後が良い。
- 統計学モデルの解析では、FFP/RCCを1:1となるように輸血することが最適であると考えられた。

輸血血液成分

出血量 (%)

Ht (43-35) %

TP (7.5-4.5) g/dL

V/V因子 %

Plt = $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$

L-R: 経腸内液系輸液薬(乳酸リンゴ酸-グルコース-酢酸リンゴ酸液など)、RCC: 赤血球濃厚液またはMAP製赤血球濃厚液
A-C: 人工膠質液、HSA: 凍結アルブミン(5%人血アルブミン人血抽出液製剤)、FFP: 新鮮凍結血漿、PC: 血小板濃厚液 (Lundsgaard-Hansen P, (1980) ②の一部を改訂)

Table 1 Massive Transfusion Protocol: Package Contents*

Package	PRBCs	Plasma	Platelets	Cryoprecipitate
Initiation	4 units (LD/TS)	5 units (LTC)		
1 (0.5 h)	6 units (LD/TS)	5 units (LTC)	1 apheresis**	
2 (1 h)	6 units (LD/TS)	6 units (TTS)		20 units
3 (1.5 h) †	6 units (LD/TS)	6 units (TTS)	1 apheresis**	
4 (2 h)	6 units (LD/TS)	6 units (TTS)		10 units
5 (2.5 h)	6 units (LD/TS)	6 units (TTS)	1 apheresis**	
6 (3 h) ‡	6 units (LD/TS)	6 units (TTS)		10 units

PRBCs = Packed Red Blood Cells; LD = Universal Donor; TS = Type-Specific.
* PRBCs and Plasma can be doubled to 12 units each per cycle by request.
** 1 apheresis unit of platelets considered to equal 8-10 standard units.
† Recombinant Factor VIIa may be used at attending physician discretion (Dose: 5.6 mg, one repeat dose as needed in 30 min).
‡ If protocol still active, alternate packages identical to packages 5 and 6 until protocol terminated.

内に、65%は5年以内と、最近作成されたものであった。その半数は、赤血球: FFPを1:1とするものであったが、そのプロトコルの内容は、施設によって大きく異なっており、標準化がなされていないことがうかがわれた。

The relationship of blood product ratio to mortality: Survival benefit or survival bias?

Snyder CW, et al. J trauma 2009; 66: 358-364

入院後24時間以内に10単位以上の赤血球輸血を受けた134症例の外傷患者で、FFP/RCCの比が高い(>1.2)群で、低い群(1.2)より、院内死亡率は低かった。しかし、時系列で、FFP/RCCを見てみると、入院後早期はFFP/RCCが高い患者が多く、それらの早期死亡が多かったため、survival biasの存在が示唆された。実際、この時間経過を考慮すると、FFP/RCCは死亡率と関係しなかった。

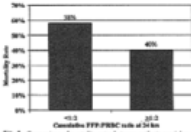


Fig. 1. Comparison of mortality rates between patients receiving a 24-hour cumulative FFP/RCC ratio of <1.2 versus >1.2.

Table 2. Group Sizes* and Numbers of Deaths in Low (<1.2) and High (>1.2) FFP:RBC Ratio Groups by Time Interval of Hospitalization

	<30 min.	>30-60 min.	>60-90 min.	>90-120 min.	>2-3 hrs.	>3-4 hrs.	>4-5 hrs.	>5-6 hrs.	>6-12 hrs.	>12-24 hrs.	>24 hrs.	Total
<1.2 (low ratio)												
No. pts in group	86	102	109	102	95	91	85	87	74	73	24	74
No. deaths during interval	0	0	8	10	3	2	1	2	2	0	0	6
>1.2 (high ratio)												
No. pts in group	1	5	13	20	54	39	46	46	60	61	60	60
No. deaths during interval	0	0	0	0	2	1	0	7	1	0	0	13

* Group sizes exclude patients who have not yet received any blood products (ratio = 0/0).

Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive transfusion for trauma

Bhangu, et al. Injury 2013; 44: 1693-1699

- Plasma: RCCの高低を比較した比較に対するmeta-analysis
- Survivor biasを除くため、Plasma: RCCが低い群、高い群で、重症度(Injury Severity Score: ISS)に両群間で差がない試験が選択された。(before-and-after studyは除く)
- Primary outcomesは、入院後30日死亡率
- 最終的に、6つの後ろ向き観察研究(1885症例を含む)5つがcivilian、1つがmilitaryが、meta-analysisの対象となった。
- 1:2が最も多いcut-off値であった。
- ≥1:2群では、有意に30日死亡率が低かった。(OR 0.56, 95%CI 0.40-0.78, p < 0.001)
- Cutoffを1:1に設定しても、さらなる30日死亡率の改善は、認められなかった。(OR 0.5, 95%CI 0.37-0.68, p < 0.001)

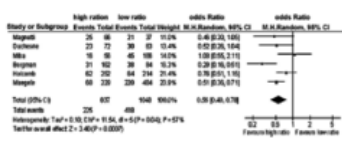


Fig. 2. Meta-analysis of 30 day inpatient mortality between high and low plasma:RBC ratios with a cut off at ≥1:2. Odds ratios are shown with 95% confidence intervals.

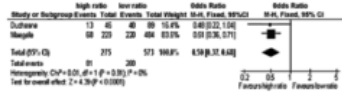


Fig. 3. Meta-analysis of 30 day inpatient mortality between high and low plasma:RBC ratios with a cut off at ≥1:1 (high ratio groups). Odds ratios are shown with 95% confidence intervals.

The effect of plasma transfusion on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis

Murad MH, et al. Transfusion 2010;50:1370-1383

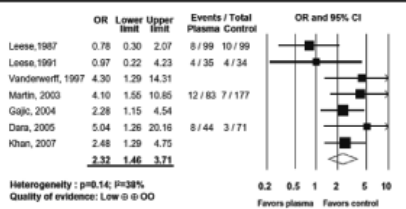


Fig. 4. ALL

FFPの急性肺障害への関与

The Prospective, Observational, Multicenter, Major Trauma Transfusion (PROMTTT) Study: Comparative Effectiveness of a Time-Varying Treatment With Competing Risks

Holcomb JB, et al. JAMA Surg. 2013;148(2):127-136.

- 米国Level 1外傷センター10施設による多施設共同前向き観察研究。
- 血液製剤の使用や臨床イベントについて、分刻みでその時系列を明らかにし、解析された。
- 12,560 成人外傷患者の中で、入院31分以降6時間以内に少なくとも1単位の赤血球輸血を受け(n=1,245)、24時間以内に3単位以上の血液製剤の投与を受けた患者905名について解析(院内死亡率は25%)
- 出血による死亡の94%は、入院後24時間以内に起こっていた。特に60%は入院後3時間以内に発生しており、出血による死亡は入院後2.6時間が中央値(interquartile range, 1.7-5.4 時間)であった。
- 一方、24時間以降の死亡の主な原因は、頭部損傷と多臓器不全であった。

Table 3. Multivariable Cox Regression Models Examining the Association of Plasma and Platelet Transfusion Ratios With In-hospital Mortality

Characteristic	Continuous Transfusion Ratio Variables		Categorical Transfusion Ratio Variables			
	HR (95% CI)	P Value	Low, <1.2	Moderate, 1.2-1.1	High, >1.1	P Value
Models 31 to 36 on 6 After ED Admission (n = 876)*						
Early initial and time-varying plasma:RBC ratios	0.31 (0.16-0.58)	<.001	HR	HR	HR	P Value
Early initial and time-varying platelet:RBC ratios	0.55 (0.31-0.98)	.04	1 [Reference]	0.42	<.001	0.23
				0.66	0.37	<.001

- 時系列を考慮した多変量解析では、plasma RBCが高い (adjusted hazard ratio= 0.31; 95% CI, 0.16-0.58)、platelets:RBCが高い (adjusted hazard ratio=0.55; 95% CI, 0.31-0.98) ことが、入院後6時間以内の死亡率を独立して減少させていた。(この時期は、出血による死亡が多数を占める時期)
- 入院後6時間以内に、これらの比が1.2より低い場合には1.1以上の群と比べて、死亡率は3.4倍増加していた。
- 一方、入院後6時間以降、24時間までは、FFP/RBCのみが死亡率に関係し、入院後24時間以降(この時期は、出血以外の原因の死亡が多数を占める)は、FFP/RBC、血小板:RBCの比は、死亡率に影響していなかった。
- したがって、早期からの積極的なFFPや血小板輸血は、入院早期の出血による死亡率を減少させる可能性が示唆された。(survivor biasを考慮した後も)

Effect of a fixed-ratio (1:1:1) transfusion protocol versus laboratory-results-guided transfusion in patients with severe trauma: a randomized feasibility trial

Nascimento B, et al. CMAJ. 2013;185(12):E583-E589

16-90歳の外傷患者、2時間以内に4単位、24時間以内に10単位赤血球輸血を必要とする予測される患者をunblindedにランダム化(重症の頭部外傷や、瀕死の患者などは除外)

Variable	Fixed-ratio group n=37	Control group n=32	Difference (95% CI)*	p value†
Transfusion data				
Ratio of RBC:FFP:platelets, median (IQR)	1:1:1 (1 to 1.1; 0.8 to 1.3)	1.7:1:0.8 (1.2 to 2.3; 1.0 to 1.8)	RBC -4.7 (1 to -6.3)	RBC <.001
Median RBC per patient	21 (50)	2 (90)	19 (10 to 28)	<.001
Median platelet per patient	27 (70)	7 (22)	20 (10 to 30)	<.001
Total no. of RBC:FFP:platelet units per patient, median (IQR)	7:4:8 (6 to 10; 4 to 9)	7:4:4 (6 to 14; 3 to 9)	RBC 0.4 (0 to 0.8)	RBC <.001
Median FFP transfusion, no. (%)	36 (95)	28 (88)	8 (10 to 16)	FFP .007
Median RBC transfusion, no. (%)	34 (92)	27 (84)	7 (10 to 14)	RBC .001
Median platelet transfusion, no. (%)	15 (40)	15 (47)	-4.1 (-2.8 to 1.7)	PLT .6
Time to first RBC 5 min, median (IQR)	23.3 (0 to 48.3)	32.0 (0 to 79.3)	-7.9 (-2.5 to 13.5)	0.8
Time to first RBC 15 min, median (IQR)	69.0 (0 to 150)	113.0 (0 to 183)	-44.0 (-6 to 5)	0.05
Time from first RBC to first 10 min, median (IQR)	68.0 (0 to 75)	78.0 (0 to 112)	-10.0 (-4 to 16)	0.05
Plasma wastage				
Total FFP units transfused, no.	280	280	NA	NA
FFP units wasted, no. (%)	86 (22)	81 (25)	NA	NA

Fixed ratio transfusion群で、Pre-thawed plasmaは使用せず、赤血球が先行して輸血される。Laboratory-results-guided群は、少なくとも2時間ごとに測定し、赤血球は、ヘモグロビン7g/L、FFPはINRを1.8、血小板は5万を基準に投与、(5時間プロトコルを継続、中央値)

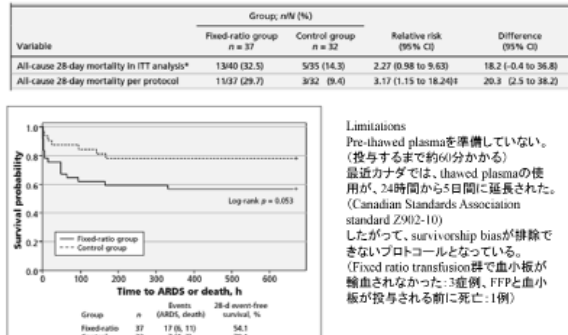


Figure 2. Kaplan-Meier curves for event-free survival (free of acute respiratory distress syndrome [ARDS] or death) within 28 days after enrollment.

FFPの弱点

- FFPには正常レベルの凝固因子(フィブリノゲン)しか含まれていない(しかも抗凝固剤で少し希釈されている)。
- FFPを用いて重篤な凝固障害、出血による急性低フィブリノゲン血症を改善させるためには、大量のFFPを輸血する必要がある。
 - フィブリノゲンレベルを100mg/dL上昇させるためには、30ml/kg(約2L)のFFPが必要。
- 大量のFFPの投与は、ショック、過敏症、輸血関連急性肺障害(TRALI)等の免疫学的副作用および肺水腫、心不全などの合併症を引き起こす可能性がある。
- 血液型の適合性を考える必要
- 大量のFFPの溶解には時間を要する。
- 本邦では、使用にあたり解凍した後は、3時間以内に使用することが求められている。

Transfusion 2001; 41:570 Thawed plasma (解凍血漿)

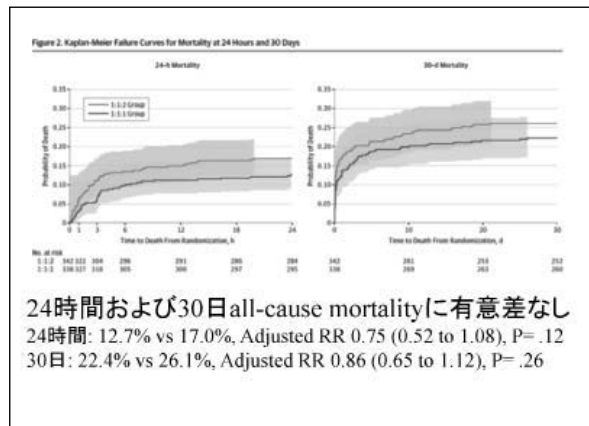
TABLE 1. Mean coagulation factor levels at 24-hour intervals by blood group

Coagulation factor	Level†					Mean change from Day 1	p values
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5		
FVIII (%)							
Blood group A	107 ± 26	76 ± 19	66 ± 18	65 ± 17	63 ± 16	41	<0.004‡
Blood group B	103 ± 44	74 ± 37	71 ± 35	67 ± 36	67 ± 33	35	<0.02†
Blood group O	70 ± 36	51 ± 10	43 ± 10	43 ± 7	41 ± 9	41	<0.001†
Factor II (%)	81 ± 9	81 ± 9	81 ± 9	80 ± 10	80 ± 10	1	NS
Factor V (%)	79 ± 7	75 ± 8	71 ± 9	69 ± 9	66 ± 9	16	NS
Factor VII (%)	90 ± 16	81 ± 15	76 ± 15	72 ± 14	72 ± 15	20	NS
Factor X	85 ± 13	84 ± 13	84 ± 15	82 ± 11	80 ± 11	6	NS
Fibrinogen (mg/dL)	225 ± 12	224 ± 13	224 ± 13	224 ± 17	225 ± 13	0	NS

† Mean ± SD.
‡ Comparison of FVIII activity at Day 1 and that of Day 3 was statistically significant.

AABB technical manual
閉鎖回路を用いて採取された新鮮凍結血漿は、1-6°C保存で溶解24時間以降も5日間、“thawed plasma”として、凝固第VIII因子欠乏症以外の凝固因子欠乏症の治療に用いることができる。

- AB型(もしくは同型:男性ドナー)のthawed plasmaは、大量出血の凝固コントロールに有用
- 溶解する時間が必要ないために、早期から投与でき、膠質液や晶質液の投与を最小限にできるため、volume overload(循環過負荷)を防ぎやすくなる。



REGULATORY NEWS August 31, 2012

The Food and Drug Administration recently published a revision to 21 CFR 606.122, eliminating the six-hour, post-thaw storage time limit for fresh frozen plasma (FFP). An Exceptions and Alternative Procedures (commonly known as a variance) Approved Under 21 CFR 640.120 posted on Aug. 28 noted that a variance was no longer required to extend the storage time of thawed FFP stored at 1-6°C to 24 hours, instead of six hours. The FDA website noted that the regulation has been changed. America's

新鮮凍結血漿の溶解後、1-6°Cでの保存有効期限を6時間から24時間に延長するための特例許可申請はもはや必要ない

イギリス、カナダ、オランダにおいてもFFP溶解後、低温保存(2-6°C)で24時間以内であれば使用できる。

新鮮凍結血漿融解後の使用期限延長にかかわる要望
日本赤十字血液事業本部 本部長 殿
厚生労働省 血液対策課 課長 殿

一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会
理事長 半田 誠

Table 3. Adjudicated Cause of Death by Treatment Group and Period From Randomization

Cause of death†	First 24 Hours			30 Days		
	No. (%)	1:1.2 Group (n = 342)	Difference (95% CI), %	No. (%)	1:1.2 Group (n = 342)	Difference (95% CI), %
Total No. of deaths	43	58		75	89	
Exsanguination	31 (9.2)	30 (14.0)	-5.4 (-10.4 to -0.5)	36 (10.7)	50 (14.7)	-3.9 (-8.1 to 0.2)
Nonfatal brain injury	11 (3.3)	17 (7.5)	-4.2 (-9.2 to 0.7)	27 (8.1)	35 (10.3)	-2.2 (-4.7 to 0.2)
Respiratory, pulmonary embolism, or tension pneumothorax	1 (0.3)	1 (0.3)	0.6 (-0.9 to 2.4)	5 (1.5)	2 (0.6)	0.9 (-0.8 to 3.0)

Table 2. Trial Outcomes by Treatment Group

	1:1 Group (n = 338)	1:1.2 Group (n = 342)	Difference (95% CI), %	Adjusted RR (95% CI)	P Value*
24-h Mortality, No. (%)†	43 (12.7)	58 (17.0)	-4.2 (-9.4 to 1.1)	0.75 (0.52 to 1.08)	.12
30-d Mortality, No. (%)†	75 (22.4)	89 (26.1)	-3.7 (-10.2 to 2.7)	0.86 (0.65 to 1.12)	.26
Activated hemostats					.006
No. (%)	291 (86.1)	267 (78.1)			
Activated, median (IQR), min*	155 (54 to 179)	100 (34 to 183)			.44

血漿:血小板:赤血球比 1:1:1群では、24時間以内の失血死 (9.2% vs 14.6%, P=.03)は有意に減少
止血成功率 (86% vs 78%, P=.006)は有意に高い

An Emergency Department Thawed Plasma Protocol for Severely Injured Patients JAMA Surg. 2013;148(2):170-175

Table 4. Multiple Logistic Regression Model Predicting 30-Day Mortality

Variable	Odds Ratio (95% CI)	P Value
Thawed plasma in ED	0.43 (0.194-0.956)	.04
Injury severity (ISS)	1.12 (1.070-1.174)	<.001
Physiologic status (w-RTS)	0.84 (0.694-1.012)	.07
Admission base deficit	0.99 (0.921-1.070)	.84
Blunt mechanism of injury	2.32 (0.608-8.825)	.22

Abbreviations: ED, emergency department; ISS, Injury Severity Score; w-RTS, weighted Revised Trauma Score.

Massive transfusion protocolを運用するために、男性由来のAB型 thawed plasmaを救急部に常置し、直ちにRCC:FFPを1:1で投与できる運用に変更した。運用前の130症例と運用後の164症例で比較検討。

運用後は、明らかに最初のFFPの投与に至る時間は短縮し(59分 vs 14分)、入院後24時間の赤血球(P=.04)、FFP(P=.04)、血小板(P<.001)輸血量は減少。多変量解析の結果、thawed plasmaを救急部に常置する運用は、30日後の死亡率を有意に減少(odds ratio, 0.43; 95% CI, 0.194-0.956; P=.04)させていた。

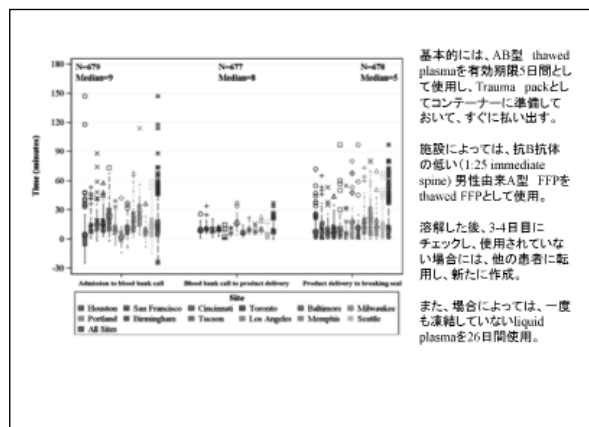
Making thawed universal donor plasma available rapidly for massively bleeding trauma patients: experience from the Pragmatic, Randomized Optimal Platelets and Plasma Ratios (PROPPR) trial Transfusion 2015; 55: 1331-9

- PROPPR trialにおいて
 - Arm 1: 1:1:1 of plasma:platelets:RBC
FFP:血小板:赤血球を1:1:1で投与する。輸血部は、thawed FFP6単位、血小板6単位(プール血小板)、赤血球6単位が入った容器を用意しておき、輸血が必要なくなるまで、この供給を繰り返し継続する。
 - Arm 2: 1:1:2 of plasma:platelets:RBC
FFP:血小板:赤血球を1:1:2で投与する。輸血部は、thawed FFP3単位、血小板なし、赤血球6単位が入った1番目の容器を用意しておき、FFP3単位、6単位(プール血小板)、赤血球6単位が入った2番目の容器を用意し、これを順番に繰り返し投与する。
- 選ばれ、参加した12の大規模レベル1外傷センターのうち、11センターで、すでに溶解しておいたuniversal donor (UD)FFPを患者到着から10分以内に6単位を、20分以内に12単位を輸血部から届けた。(残りの施設は15分)
- 3つの施設では、AB型の代わりにA型をUDFFPとしたが、問題はなかった。
- 4700単位のFFPが、680症例に投与されたが、UDFFPが不足したことはなかった。2つの施設では、25%のUDFFPが廃棄となった。
- A型を使用することは是非は、さらなる検討が必要。

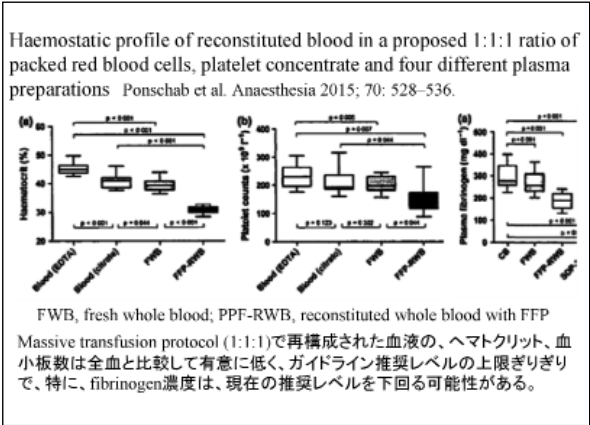
Study of Pragmatic, Randomized Optimal Platelets and Plasma Ratios (PROPPR) JAMA 2015; 313(5): 471-482

- 前向きランダム化比較試験(第3相試験)
- 北米のレベル1成人外傷センターにおける検討
- 入院後24時間以内に大量輸血(10単位(本邦での20単位)以上の赤血球輸血)を受けると予測される患者群において、下記の治療介入が入院後24時間以内、30日以内の死亡率に与える影響を検討
 - Arm 1: 1:1:1 of plasma:platelets:RBC
FFP:血小板:赤血球を1:1:1で投与する。輸血部は、thawed FFP6単位、血小板6単位(プール血小板)、赤血球6単位が入った容器を用意しておき、輸血が必要なくなるまで、この供給を繰り返し継続する。
 - Arm 2: 1:1:2 of plasma:platelets:RBC
FFP:血小板:赤血球を1:1:2で投与する。輸血部は、thawed FFP3単位、血小板なし、赤血球6単位が入った1番目の容器を用意しておき、FFP3単位、6単位(プール血小板)、赤血球6単位が入った2番目の容器を用意し、これを順番に繰り返し投与する。

輸血部は、連絡があってから(患者到着から)、10分以内に上記血液製剤を届ける(実際は、中央値8分) Transfusion 2015; 55: 1331-9



- 外傷による出血死は、入院後早期(～2-3時間)に起こる。
- それまでに(可能な限り早期から)、大量出血が起こっている症例や、その可能性のある症例を選択し、FFPや血小板製剤を積極的に投与できるMassive Transfusion Protocolを用いて治療することは、患者予後改善に寄与できる可能性がある。
- 未だ、十分なエビデンスが蓄積されているとはいえ、その解釈には注意が必要



- ### MTPの(本邦における)問題点
- 最も重要な問題として、FFPは凍結保存されているため、大量のFFPを溶解するには時間がかかる
 - 日本ではFFPは溶解後3時間以内に使用しなければならない。(よって、溶解して保存しておくことは困難)
 - 血小板製剤を事前に入手しておくことは、困難(本邦でPCを在庫している施設は皆無)。
 - AB型FFPや、AB型血小板製剤の使用、廃棄が急激に増加する可能性があり、血液製剤の供給関係に影響を及ぼす可能性がある。
 - 米国では、A型FFPをUniversalに使用する試み。
[男性由来(TRALI, high anti-B抗体を防ぐ)、もしくはは生食法で1:25以下のものを使用]

Update on massive transfusion

Pham HP, Shaz BH. Br J Anaesth. 2013 Dec;111 Suppl 1:i71-82.

Massive transfusion protocol (MTP)

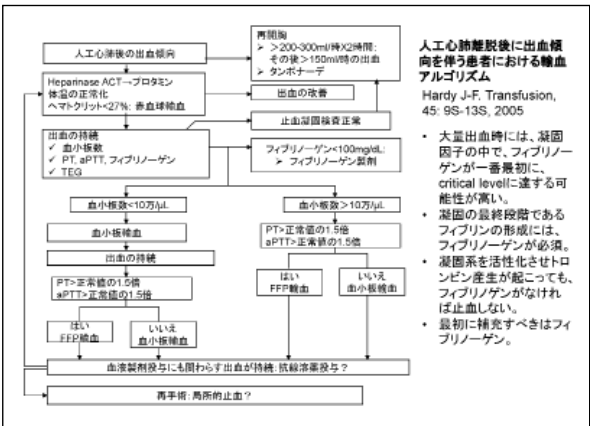
Table 3. Sample adult MTP. Modified from Table 2 in Cushing and Shez,¹¹ with permission from Minerva Anesthesiologica, Editores Minerva Medica S.p.A. RBC, red blood cells; SDP, single-donor platelets; Cryo, cryoprecipitate; rFVIIa, recombinant activated factor VII; AB, blood type AB

Study	Package 1	Package 2	Package 3	Comments
Cotton and colleagues ¹⁴	10 RBC units 4 AB plasma units 2 SDP units	6 RBC units 4 plasma units 2 SDP units	Repeat package 2	Cryo will be given upon physician's request
Dente and colleagues ¹⁵	6 RBC units 6 AB plasma units 1 SDP unit	6 RBC units 6 RBC units 6 plasma units 1 SDP unit	6 RBC units 6 plasma units 10 cryo units	rFVIIa will be considered upon physician's request
O'Keefe and colleagues ¹⁶	5 RBC units 2 AB plasma units	5 RBC units 2 plasma units 1 SDP unit	5 RBC units 7 plasma units 10 cryo units rFVIIa	
Nunez and colleagues ¹⁷	10 RBC units 6 AB plasma units 2 SDP units	Repeat package 1	Repeat package 1	
Rislin and colleagues ¹⁸	6 RBC units 4 plasma units 1 SDP unit	Repeat package 1	Repeat package 1	rFVIIa will be considered after 2 rounds of blood products given

- ### 検討すべき解決策
- Thawed plasma (FFP融解後1-6°Cで5日間保存)
外科手術や外傷患者のような強い生体ストレスが生じている場合は、血管内皮から第VIII因子や von Willebrand 因子の遊離が亢進し比較的高値を保持するため、有効である可能性
 - Fresh whole blood (新鮮全血)
本邦で血小板を在庫できない欠点を補うことが可能?(室温で72時間保存可能という報告がある。)
(事前に感染症検査済みのドナーを確保)
 - 凍結乾燥血漿 (Freeze-dried plasma)
迅速に溶解して使用可能なことや携帯性の高さ
 - 日本の外傷センターでMTPが使えるか?
海外の外傷センターと比較して規模が小さい施設が多く、MTPを運用した場合、廃棄が増える可能性。

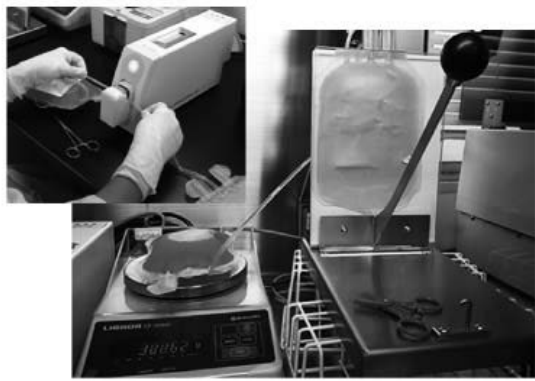
大量出血症例におけるフィブリノゲン製剤 (クリオプレシピテート、フィブリノゲン濃縮製剤)の有効性の検討

- ### FFPの弱点
- FFPには正常レベルの凝固因子(フィブリノゲン)しか含まれていない(しかも抗凝固剤で少し希釈されている)。
 - FFPを用いて重篤な凝固障害、出血による急性低フィブリノゲン血症を改善させるためには、大量のFFPを輸血する必要がある。
- フィブリノゲンレベルを100mg/dL上昇させるためには、30ml/kg(約2L)のFFPが必要。
 - 大量のFFPの投与は、ショック、過敏症、輸血関連急性肺障害(TRALI)等の免疫学的副作用および肺水腫、心不全などの合併症を引き起こす可能性がある。
 - 血液型の適合性を考える必要
 - 大量のFFPの溶解には時間を要する。
 - 本邦では、使用にあたり解凍した後は、3時間以内に使用することが求められている。



Cryoprecipitate (クリオ製剤)

- クリオプレシピテート (CRYO) は、新鮮凍結血漿 (FFP) の低温溶解 (1~6°C で1日以上かけて溶解) により高分子血漿タンパクが濃縮されており、フィブリノーゲン、von Willebrand 因子 (vWF)、Factor VIII、Factor XIII、フィブロンネクチンを高濃度に含む。
- これらの因子、とくにフィブリノーゲンの急速な補充を、volume overload (容量負荷) を避けながら少量投与で可能にする。
- 「血液製剤の使用指針」では、「わが国では安全な濃縮フィブリノーゲン製剤の供給が十分でなく、またクリオ製剤が供給されていないことから、フィブリノーゲンの補充には、新鮮凍結血漿 (FFP) を用いる」とされる。



クリオプレシピテート作製プロトコール

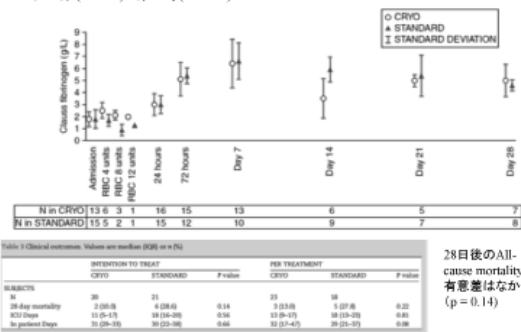
日本輸血・細胞治療学会
クリオプレシピテートの院内調整基準作成タスクフォース
委員長 三重大学 輸血部 大石晃嗣 先生

- 我が国では、大量出血による後天性低フィブリノーゲン血症に対するフィブリノーゲン濃縮製剤の承認は得られていないため、現在、クリオプレシピテート製剤を院内調製し使用している施設が増加している。
- しかし、これまで作製方法が統一されていなかったため、とりわけ新鮮凍結血漿の融解方法、融解回数、遠心条件などの作製条件が各施設で異なっていた。そこでこの度、日本輸血・細胞治療学会では、クリオプレシピテート製剤の安全性や品質を向上させることを目的として、「クリオプレシピテートの院内調製基準作成タスクフォース委員会」を設置し、標準作成手順書を作成した。
- しかしながら、大量・緊急出血症例に対する高濃度フィブリノーゲン製剤によるフィブリノーゲン補充の有効性及び必要投与量に関しては、未だ質の高いエビデンスとして確立されておらず、今後検討が待たれると思われる。
- よって、本標準作成手順書は、あくまでもクリオプレシピテートの作成上の安全性、品質向上を目的として作成したものであり、実際のクリオプレシピテートの調製あるいは使用にあたっては、最新のエビデンスを考慮しながら、その適応対象症例と必要投与量などについて、各施設の輸血療法委員会、倫理委員会などで十分に検討したうえで決定していただくことを望むものである。

Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial *Curry et al. Br J Anaesth 2015; 115 (1): 76-83*

- イギリスの2つの外傷センターでのunblinded RCT
- Standard MTPが、持続する出血、もしくはショックの患者で使用された。(外傷後3時間以上たっている患者は除外)
- 最初 (6単位 RBC, 4単位 FFP, TXA 1 g i.v. bolus, 1 g 8-h infusion) 出血が持続した場合 [6単位 RBC, 4単位 FFP, 2 pools cryoprecipitate (約4gのfibrinogenに相当), 1 adult pool of platelets]
- PT-INR ≤ 1.5 ; Clauss fibrinogen $\geq 150\text{mg/dL}$; platelet count $>100 \times 10^9/L$; haemoglobin 8-10 g/dlを目標にMTPが継続された。
- ランダムに割り付けられ、CRYO armでは、入院後早期に(90分以内に)2 pools cryoprecipitate (約4gのfibrinogenに相当) が追加投与された。Standard arm (n = 22) vs. CRYO arm (n = 21)
- FFPとcryoprecipitateは溶解に平均17分かかった。一つの施設では、pre-thawed FFPは、限られた量しか供給されなかった

結果、CRYO群では、85% (95% CI: 69-100%) の患者で、cryoprecipitate が90分以内に投与された。median time 60分 (IQR: 57-76)。一方、STANDARD armでは、最初にcryoprecipitateの投与を受けたのは、108分 (67-147)であった。(P=0.002)



28日後のAll-cause mortalityは有意差はなかった (p = 0.14)

Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Br J Haematol., 126: 139-152, 2004

- シングルドナーのFFPから作成したクリオは、特に規定はないが、ほとんどの血液センターは、20-40mlの容量としている。
- 75%以上のクリオが、最低140mgのフィブリノーゲンと70単位の第VIII因子が含まれている必要がある。
- クリオの代表的な適応は、先天性フィブリノーゲン欠乏症ならびに大量輸血やDICによる後天性フィブリノーゲン低下症である。
- フィブリノーゲン値が100mg/dL未満が適応とされるが、この基準値には、明確なエビデンスはない。

	CRYO (n=20)	STANDARD (n=21)	P value
TIME FROM ADMISSION TO FIRST TRANSFUSION			
RBC (min)	6 (4-15)	11 (6-17)	0.14
FFP (min)	22 (11-42)	32 (15-53)	0.33
Platelets (min)	83 (64-150)	111 (67-160)	0.41
Cryoprecipitate (min)	60 (57-76)	108 (67-147)	0.002
UNITS AT 6 h			
RBC	7 (4-10)	7 (4-8)	0.49
FFP	7 (4-8)	5 (3-8)	0.31
Platelets	1 (0-1)	1 (0-1)	0.89
Cryoprecipitate	2 (2-4)	2 (0-2)	0.03
UNITS AT 24 h			
RBC	8 (5-11)	7 (6-9)	0.83
FFP	7 (4-8)	6 (3-8)	0.36
Platelets	1 (0-2)	1 (1-2)	0.56
Cryoprecipitate	2 (2-4)	2 (0-2)	0.23
UNITS AT 28 DAYS			
RBC	9 (7-15)	8 (7-11)	0.10
FFP	8 (4-12)	5 (3-8)	0.06
Platelets	1 (0-2)	1 (1-2)	0.82
Cryoprecipitate	2 (2-4)	2 (0-2)	0.06

6時間後、24時間後、28日後のそれぞれの血液製剤の輸血量も、6時間後のクリオを除いて有意差は認められなかった。

クリオの欠点

- 5単位FFPからは630mg±210mg(平均±標準偏差)のフィブリノーゲンを含むクリオが作成可能であった。
- しかしながら、製剤間でのばらつきが大きかった(最低290mg、最高1280mg)。
- これは、もともとのFFPに含有されているフィブリノーゲン量が、若い年齢や女性に少ない傾向にあることも一因であると考えられる。

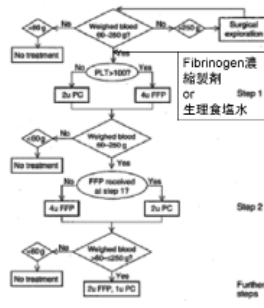
Table 4. Major Safety Endpoints (Fibrinogen Concentrate, N = 29; Placebo, N = 32)

Safety Endpoint	Fibrinogen Concentrate	Placebo	Relative Risk
TEAEs (10-day follow-up)	24 (83%)	27 (84%)	1.0 (0.8-1.2)
SAEs (45-day follow-up)	5 (17%)	5 (16%)	1.1 (0.4-3.4)
SAEs leading to death	1 (3%)	4 (13%)	0.3 (0.0-2.3)
Myocardial infarction	1 (3%) ^a	0	NC
Cardiorespiratory arrest	0	1 (3%)	NC
Cerebral hemorrhage	0	1 (3%)	NC
Cerebral infarction	0	1 (3%)	NC
Operative hemorrhage	0	1 (3%)	NC
Reoperation because of surgical bleeding	4 (14%)	1 (3%)	4.4 1.1 (0.3-4.0)
Viral transmissions	0	0	NC

Data are presented as n (%) of patients, except for relative risk, which is presented with the 95% CI in parentheses.
^aReported as follow-up TEAE, 28 days after infusion of fibrinogen concentrate; cause of death was brain herniation and myocardial infarction.
 NC = not calculated; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

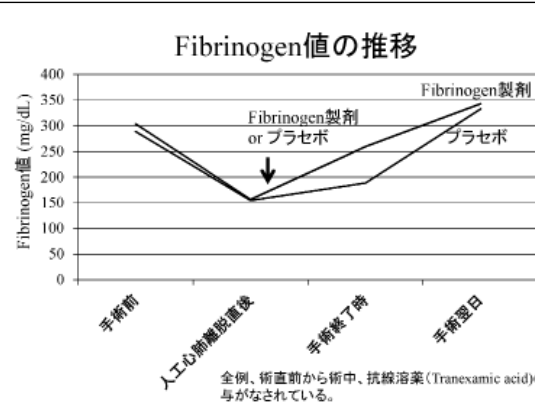
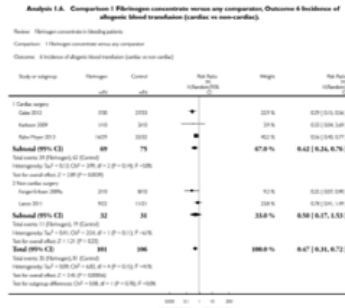
Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial
 Rahe-Meyer N, et al. *Anesthesiology* 2013; 118: 40-50

- 一施設による18歳以上の人工心肺使用胸部、胸腹部大動脈置換術を受けた患者に対する2重盲検ランダム化比較試験
- 人工心肺離脱直後の術野の出血を5分間ガーゼに染み込ませて、出血量を測定。
- 5分間出血量が60g-250gであった場合にフィブリノゲン濃縮製剤もしくは生理食塩水を、blindで投与。
- フィブリノゲン濃縮製剤は、ベッドサイドでFIBTEMを用いてモニタリングされ、フィブリノゲン濃度に応じて投与量が決定された。



Fibrinogen concentrate in bleeding patients (Review)
 Wikkelso et al. a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library 2013, Issue 8

- フィブリノゲン濃縮製剤のRCTに対するmeta-analysis
- 心臓血管外科症例に対するRCTが4つ、心臓外科、腰部手術、脊椎手術を含むRCT1つ、泌尿器症のRCT1つ(すべてElective surgery)
- overall mortality 28days 2.6%(1/39) vs 9.5%(4/42), RR 0.28 (95%CI 0.03-2.33) (2つの試験、1つは0 event)
- 術後血腫発生 (25/101 vs 81/106), RR 0.47 (95%CI 0.31-0.72, I²=41%)
- 5つの試験で検討
- 血腫重症化 (3/61 vs 3/63), RR 1.03 (95%CI 0.27-3.97, I²=0)
- 3つの試験で検討
- 持続出血による再手術 (4/59 vs 7/65), RR 0.68 (95%CI 0.01-36.71, I²=80%)
- 2つの試験で検討



Authors' conclusions

- In the six available RCTs of elective surgery, fibrinogen concentrate appears to reduce transfusion requirements, but the included trials are of low quality with high risk of bias and are underpowered to detect mortality, benefit or harm.
- Furthermore, data on mortality are lacking, heterogeneity is high and acute or severe bleeding in a non-elective surgical setting remains unexplored.
- Currently, weak evidence supports the use of fibrinogen concentrate in bleeding patients, as tested here in primarily elective cardiac surgery. More research is urgently needed.

結果

- フィブリノゲン群では平均8gのフィブリノゲンが投与された。
- 術後24時間の総輸血量は、プラセボ群(生理食塩水)と比較して、フィブリノゲン濃縮製剤群で85%の削減が認められた。(2単位 vs 13単位)
- 同種血輸血の回避は、プラセボ群で0%(0/32)であったが、フィブリノゲン濃縮製剤群では45%(13/29)回避できた。
- 安全性、有害事象に関して、重大な差はなかった。

フィブリノゲン濃縮製剤の薬事承認に向けて
 REPLACE Study (ClinicalTrials.gov: NCT01475669)
 Study of fibrinogen concentrate (human) (FCH) to control bleeding during complex cardiovascular surgery (CSL Behring)

- 国際共同多施設共同二重盲検プラセボ対照ランダム化比較試験(第III相試験: フィブリノゲン濃縮製剤 vs 生理食塩水)
- 日本、オーストリア、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、フィンランド、ドイツ、イタリア、ポーランド、イギリス(目標: 152症例)
- 対象: 人工心肺使用大動脈置換術(心臓手術合併例も含む)(20歳以上)
- 主要エンドポイント:
 - 治験薬投与後24時間以内の同種血輸血量
 - 各製剤(赤血球、血小板、FFP)の総輸血量
- 2014年7月に患者登録、2014年9月に試験終了

Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): a double-blind phase III study of haemostatic therapy. *Rabe-Meyer et al. Br J Anaesth. 2016;117(1):41-51*

Parameter	FCH (n=76)	Placebo (n=74)
Sex (n (%))		
Female	58 (76.3)	55 (74.3)
Male	18 (23.7)	19 (25.7)
Age (yr; mean (range))	62.9 (52-86)	68.2 (29-86)
BMI (kg m ⁻² ; mean (range))	27.1 (14.6)	27.6 (14.4)
Race (n (%))		
White	27 (35.6)	24 (32.4)
Black	1 (1.3)	1 (1.4)
Other	0	0
Surgery type (n (%))		
TAA repair	3 (3.9)	4 (5.4)
TAA repair with prosthetic aortic	32 (42.1)	36 (48.6)
TAA repair without prosthetic aortic	43 (56.1)	34 (45.9)
Unknown	0	3 (4.1)
TEAE score	2.2 (1.4-3)	2.4 (1.5-3)
Plasma fibrinogen* (g l ⁻¹)	75	68
Mean (SD)	3.02 (0.82)	3.06 (0.83)
FIBTEM MCF (mm)	76	68
Mean (SD)	36.3 (4.7)	36.5 (5.2)
Duration of CPB (n (%))		
<120 min	13 (16.7)	10 (13.5)
120-180 min	30 (39.5)	25 (33.8)
>180 min	33 (43.8)	39 (52.7)
Duration of circulatory arrest (n (%))		
0	13 (17.1)	10 (13.5)
<10 min	38 (50.0)	32 (43.2)
10-30 min	4 (5.3)	7 (9.5)
>30 min	1 (1.3)	1 (1.4)
Lowest core temperature (°C)	36.8 (0.4)	36.1 (0.5)

Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *Ramucci et al. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002066*

Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *Ramucci et al. J Am Heart Assoc. 2015;4:e002066*

- 18歳以上の出血のリスク(待機手術でない、再手術、腎機能低下、高齢)を持つ、人工心肺時間が90分を超えると予想される複雑心臓手術症例を対象になされたプラセボ対照二重盲検RCT (Single center study)
- 術前から貧血がある、もしくは体格が小さく、希釈性凝固障害が起こりやすい症例は除外。また、術中に希釈性凝固障害が起こっている患者(ヘマトクリット低値)も除外。
- 大動脈のcross-clamp解除20分前に、ROTEMの測定を行い、その結果に基づき、フィブリノゲン製剤投与量を決定。薬剤投与後も出血が続く場合には、薬剤投与15分後に再度に、再度ROTEMで測定を行い、凝固障害がある場合には、今度はフィブリノゲン投与群では、プロトロンビン複合体製剤(PCC)を投与。プラセボ群では、生食を投与。
- その後は、施設の輸血投与基準に従って、治療。(血小板輸血は5万未満、RCCは、ヘモグロビン未満、9以上では決して輸血しない)
- 出血が持続し、循環動態が不安定になる場合は、いずれの群でも、フィブリノゲン、PCC、rVIIaをレスキューとして使用可。

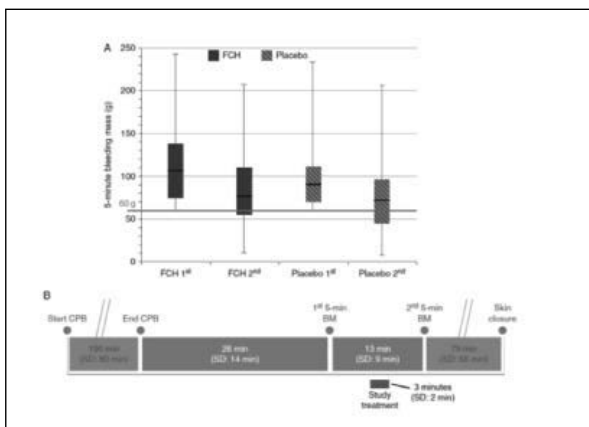


Table 2. Coagulation Data During the Procedure and at the Arrival in the ICU

Parameter	Treatment Arm	Control Arm	Mean Difference (95% CI)	P Value	
Clotting time (FTEM)—seconds, median (IQR)	20 minutes before removal of aortic cross clamp	84 (75 to 118)	89 (79 to 118)	-4.6 (-24 to 15)	0.262
	After dosing	76 (51 to 117)	95 (76 to 118)	-19 (-38 to 3.7)	0.011
Maximum clot firmness FTEM—mm, median (IQR)	20 minutes before removal of aortic cross clamp	59 (52 to 64)	59 (54 to 62)	1.7 (-0.6 to 6)	0.234
	After dosing	64 (51 to 67)	60 (51 to 62)	7 (4.8 to 9.2)	0.001
Maximum clot firmness FIBTEM—mm, median (IQR)	20 minutes before removal of aortic cross clamp	13 (9 to 16)	13 (10 to 15)	0.2 (0.2 to 1.7)	0.705
	After dosing	23 (21 to 25)	13 (9 to 15)	10 (8.1 to 11.6)	0.001
Fibrinogen (mg dL ⁻¹)—median (IQR)					
At the arrival in the ICU	367 (229 to 410)	242 (199 to 300)	126 (94 to 144)	0.001	
Platlet count (x10 ⁹ L ⁻¹)—median (IQR)					
At the arrival in the ICU	126 (100 to 150)	124 (96 to 150)	9.3 (-14 to 26)	0.221	

Table 3. Efficacy Endpoints

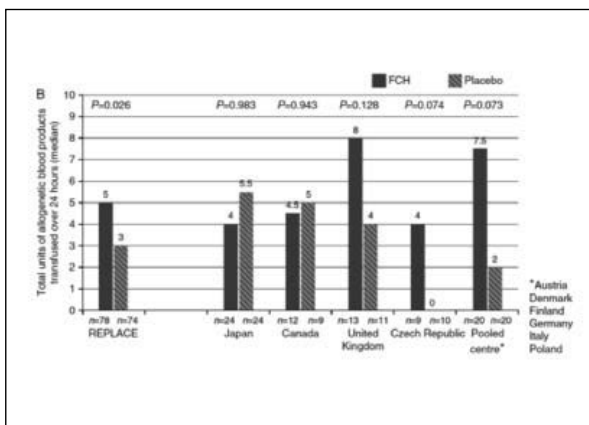
Endpoint	Treatment Arm	Control Arm	OR (95% CI)	P Value
Primary endpoint				
Avoidance of allogeneic blood products				
Any product—no. of patients (%)	39 (57.2)	26 (44.8)	0.40 (0.19 to 0.86)	0.015
Packed red cells—no. of patients (%)	39 (57.2)	26 (44.8)	0.40 (0.19 to 0.86)	0.015
Fresh frozen plasma—no. of patients (%)	58 (100)	50 (86.2)	N/A	0.006
Platlet concentrates—no. of patients (%)	58 (100)	54 (93.1)	N/A	0.119

Table 3. Efficacy and safety results. AE, adverse event; FCH, human fibrinogen concentrate; FFP, fresh frozen plasma; IQR, interquartile range; TEAE, treatment-emergent adverse event

Parameter	FCH (n=76)	Placebo (n=74)	P-value
Primary end point			
Total number of units of allogeneic blood product during first 24 h after study medication			
Median (IQR)	5.0 (2.0-11.0)	3.0 (0.0-7.0)	0.026
Secondary end points			
Number of patients with total avoidance of allogeneic blood product transfusion	12 (15.8)	21 (28.4)	0.047
Units of packed red blood cells administered (first 24 h)	1.0 (0.0-3.0)	0.0 (0.0-2.0)	0.105
Median (IQR)	1.0 (0.0-4.0)	0.0 (0.0-4.0)	0.017
Units of platelet concentrate administered (first 24 h)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.889
Median (IQR)	1.0 (0.0-2.0)	1.0 (0.0-1.0)	0.889
Blood loss after administration of study medication: 5 min bleeding mass (g)	76.0 (51.0-110.0)	72.0 (45.0-86.0)	0.395
Second 5 min bleeding mass [median (IQR)]	76.0 (51.0-110.0)	72.0 (45.0-86.0)	0.319
Decrease from first 5 min bleeding mass [median (IQR)]	20.0 (15.0-30.0)	15.5 (1.0-42.0)	0.137
Blood loss after administration of study medication: chest tube drainage volume [ml, median (IQR)]			
4 h	260.0 (155.0-400.0)	297.5 (200.0-455.0)	0.241
12 h	405.0 (245.0-600.0)	447.5 (300.0-700.0)	0.137
24 h	590.0 (400.0-895.0)	682.5 (530.0-950.0)	0.120
Adverse events			
Postoperative AE	27 (34.4)	26 (35.1)	—
Any TEAE	75 (96.2)	67 (90.5)	—
Severe TEAE	42 (53.8)	38 (51.4)	—
Treatment-related TEAE	10 (12.8)	10 (13.5)	—
Serious TEAE	27 (34.4)	25 (33.8)	—
Treatment-related serious TEAE	4 (5.1)	4 (5.4)	—
TEAE leading to death	1 (1.3)	1 (1.4)	—
TEAE of special interest	32 (41.8)	32 (43.2)	—
TEAE leading to discontinuation	1 (1.3)	0	—

結果

- フィブリノゲン製剤群(平均4g投与)でPCC投与に至った症例はない。プラセボ群で、4例、二回目の生食投与を受けた。(それぞれ58症例が割り付けられた)
- 術後30日までに、フィブリノゲン群で同種血輸血が回避できたのは、39症例(67.2%)で、プラセボ群は26症例(44.8%)であった。(p = 0.012)
- 術後12時間以内の出血量(chest drain)ならびに術後30日までの総輸血量は、フィブリノゲン製剤群で有意に低かった。
- 血栓症の発症には有意差はなかった。

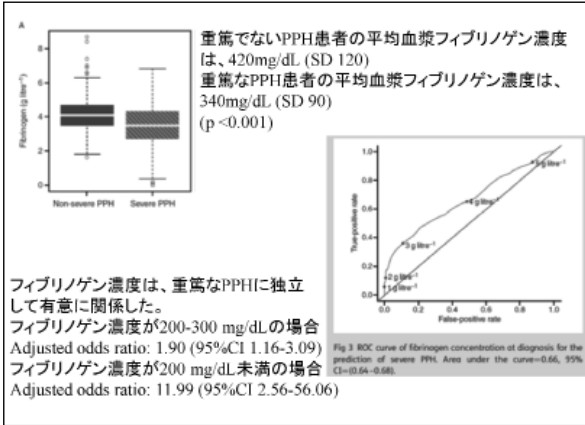


Association between fibrinogen level and severity of postpartum haemorrhage: secondary analysis of a prospective trial. *Cortet et al. Br J Anaesth. 2012;108(6):984-9*

- フランスの106の産科病棟が実施したランダム化比較試験のサブ解析
- 分娩後出血(PPH)を分娩後24時間以内に500mlを超えて出血、もしくは2g/dL以上のヘモグロビン値の低下と定義。
- PPHを起こした経産婦の患者738症例で検討。
- 重篤なPPHを、4g/dL以上のヘモグロビン値の低下、赤血球輸血を必要とした、動脈塞栓術などの緊急手術を必要とした、ICUに入院した、もしくは死亡した患者と定義し、重篤でない患者群と比較された。

Table 2. Causes of PPH. *Non-severe PPH. †Severe PPH. ‡χ² test. §Defined as default in coagulation proteins. ¶Fisher's exact test. ††χ² test with Yates's correction

Cause	All (n=738)	NSPPH* (n=415)		SPPH† (n=323)		P-value
		n	%	n	%	
Uterine atony	438	231	55.66	207	64.09	0.02*
Incomplete delivery of placenta	158	86	20.72	72	22.29	0.61†
Placental retention	101	49	11.81	52	16.1	0.11†
Coagulopathy‡	11	1	0.24	10	3.09	0.001§
Preeclampsia	2	2	0.48	0	0	—
No identified	144	95	22.89	49	15.17	0.01*
Other	11	4	0.96	7	2.16	0.30†



フィブリノゲン製剤の問題点

- フィブリノゲン製剤を必要とする適応症例の詳細や投与基準が未確定
 - クリオプレシピテートとフィブリノゲン濃縮製剤のいずれが良いか?
 - クリオプレシピテートの調整方法の施設間較差、標準化の必要性 (日本赤十字血液センターでの製造は可能か?)
- フィブリノゲン製剤の投与トリガー値(血漿フィブリノゲン値)や、必要投与量も未確立
 - 2009年以前に発表された米国、欧州、本邦の各種ガイドラインでは、大量出血時には血漿フィブリノゲン値を 80から100 mg/dL 以上に保つように推奨するものが多い
 - それ以降に発表された欧州のガイドラインなどでは、周術期や外傷時におけるフィブリノゲンのトリガー値を150から200 mg/dLと高く設定している傾向

Pre-emptive treatment with fibrinogen concentrate for postpartum haemorrhage: randomized controlled trial *Wikkelsø et al. Br J Anaesth. 2015 Apr;114(4):623-33*

- 医師主導多施設二重盲検ランダム化比較試験
- 重症の分娩後出血患者 (mean blood loss of 1459 (SD 476) ml)を以下の2群に割り付けられた。
 - fibrinogen concentrateの一回投与 (約2gのfibrinogen) (n = 123)
 - placebo (saline) (n = 121)
- 治療は、血漿フィブリノゲン濃度や体重に関係なく、すべての患者に投与された。

Box 1 Summary of transfusion protocol^{11 13 14} RBC, red blood cell

Fluids
Initial infusion of 1-2 litres of crystalloids
If a plasma expander is needed, give human albumin 5%; avoid synthetic colloids

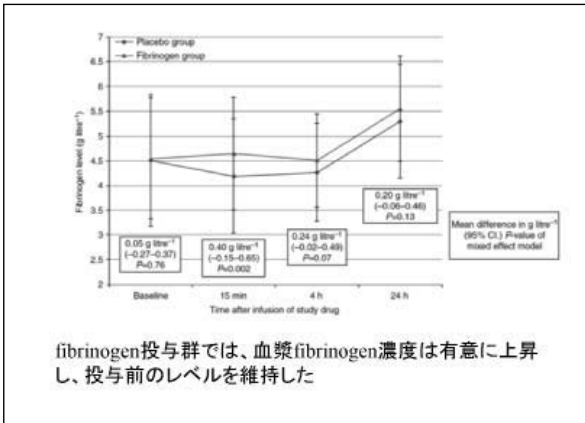
Blood transfusion
• Life-threatening haemorrhage (haemodynamic instability):
Start balanced transfusion of RBC, fresh frozen plasma and platelets, aiming at a ratio of 1:1:1*
Change strategy when haemodynamic stability is obtained
• Controllable bleeding (haemodynamic stability):
Give RBC transfusion if haemoglobin is < 72 g litre⁻¹ (4.5 mM litre⁻¹)
Give fresh frozen plasma and platelets guided by thromboelastography (Kaslin TEG[®]; R time > 11 min or angle < 52 degrees and Maximum Amplitude < 50 mm)

Tranexamic acid
Tranexamic acid 1 g i.v. should be considered early
*With Danish transfusion units, this corresponds to 5.5:2 of RBC: fresh frozen plasma:platelets

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition
Rossaint et al. Critical Care (2016) 20:100

Initial coagulation resuscitation

- In the initial management of patients with expected massive haemorrhage, we recommend one of the two following strategies:
 - Plasma (FFP or pathogen-inactivated plasma) in a plasma-RBC ratio of at least 1:2 as needed. (Grade 1B)
 - Fibrinogen concentrate and RBC according to Hb level. (Grade 1C)



現在の「血液製剤の使用指針」に「大量出血症例に対するガイドライン」として、独立した項目がない。

新たなClinical Questions

- 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投与は推奨されるか？また、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)は推奨されるか？また、RCC:FFP:PCの最適投与比はどれくらいか？
- CQ3. 大量輸血療法においてPCC (Prothrombin Complex Concentrate)、や recombinant VIIaは推奨されるか？
- CQ4. 大量出血症例において抗線溶療法は推奨されるか？
それぞれのCQについて、心臓血管外科、外傷、産科、その他の4領域に分けて推奨文を作成

Outcome	Fibrinogen (n=123)	Placebo (n=121)	Relative risk (95% CI)	P-value
Primary outcome				
Need for RBC transfusion (during the 6 week period postpartum)	25 (20.3%)	26 (21.5%)	0.95 (0.58-1.54)	0.88
Secondary outcomes				
Estimated blood loss after study drug (ml)	1700 (1500-2000)	1700 (1400-2000)	661-78, 210 [†]	0.37
Need for RBC transfusion (up to 4 h after study drug)	4 (3.3%)	10 (8.3%)	0.39 (0.13-1.22)	0.11
Need for RBC transfusion (up to 24 h after study drug)	14 (11.4%)	19 (15.7%)	0.72 (0.38-1.38)	0.35
Need for RBC transfusion (up to 7 days after study drug)	25 (20.3%)	26 (21.5%)	0.95 (0.58-1.54)	0.88
Total amount of blood transfused	0 (0.0)	0 (0.0)	-	0.83
Range [min, max]	0 [0]	0 [0]	-	-
Severe PPH*	20 (16.0%)	24 (19.8%)	0.77 (0.49-1.19)	0.31
Death	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Haemostatic intervention	0 (0.0%)	0 (0.0%)	-	-
Transfusion of ≥ 4 units of RBCs	8 (6.5%)	1 (0.8%)	2.83 (0.71-6.63)	0.22
Decrease in haemoglobin > 40 g litre ⁻¹	20 (16.0%)	24 (19.8%)	0.77 (0.49-1.19)	0.31
Rebleeding	2 (1.6%)	2 (1.6%)	0.98 (0.34-6.87)	1.00
Lowest haemoglobin < 58 g litre ⁻¹	1 (0.8%)	1 (0.8%)	0.20 (0.02-1.66)	0.12

Severe PPH: a decrease in Hb of 40 g/L, transfusion of ≥4 units of RBCs, haemostatic intervention (angiographic embolization, surgical arterial ligation, or hysterectomy), or maternal death
分娩後の輸血は、fibrinogen群で20%、placebo群で22%の患者に行われた。(relative risk, 0.95; 95% CI, 0.58-1.54; P=0.88)
あらかじめ設定したsecondary outcomes, per-protocol analyses, or adjusted analysesのいずれにおいても有意差は認められなかった。
血栓塞栓症の発症はなかった。

検査法 (POC devices)の問題点

大量出血が継続する状況では進行性に凝固因子が消費されるため、凝固検査の結果が中央検査室から得られた時点には、生体の止血機能が検体提出時よりもさらに悪化しているという「時間のずれ」が生じやすい。

Thromboelastometry

ROTEM

- 1項目あたり検体量は全血300μl
- Point of care (POC) deviceとして使用できる
- さまざまな凝固止血障害を同時にベッドサイドで測定できる可能性がある

Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostery versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 3.*

- 大量輸血症例におけるThromboelastography (TEG) もしくは Thromboelastometry (ROTEM) による解析によって血液製剤輸血をガイドする方法と、従来の方法との有効性の比較
- 九つのランダム化比較試験(776 症例)で、TEG もしくは ROTEM で輸血をガイドする方法と、従来の方法での比較検討が成人心臓外科ならびに肝移植術でなされた。
- これらを検討した結果、TEG もしくはROTEMの使用は死亡率に影響しなかった。(mortality: 3.78% versus 5.11%, RR 0.77, 95% CI 0.35 to 1.72; I2 = 0%) ただし、5試験でのみ死亡率の検討が行われていた。
- しかしながら、総出血量(MD -85.05 ml, 95% CI -140.68 to -29.42; I2 = 26%) やFFPならびに血小板輸血を必要とする患者の割合は低下させた。
- TEG もしくはROTEMの使用に起因する有害事象は、認められなかった。

Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding: Essener Runde algorithm

Lier H, et al. *Hämostasieologie* 2013, 33: 51-61

Fig. 2 ROTEM diagnostic algorithm of the "Essener Runde" look like

Development of a rapid emergency hemorrhage panel. *Transfusion* 2010; 50, 2547-2552

Fig. 3. Diagram of the revised protocol for processing EHP samples (PT, fibrinogen, PII event, fibrin).

- 検査項目の限定 (PT/APTT/フィブリノゲン)
- 検体の凝集・溶血検査を除く。
- 遠く時間の短縮 (8分から2分)。
- 再検にかける基準範囲を広くする。

結果、検査所要を20分以内に短縮。

本邦では、POC deviceが、普及していない
迅速な診断法の開発も重要

- 大量出血に至るリスクの高い症例の選別方法 (臨床的スコアリング法など)
- 大量出血症例における急性凝固止血障害の病態把握の方法 (POC deviceや、中央臨床検査室の努力など)

The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition
Rossaint et al. *Critical Care* (2016) 20:100

Coagulation monitoring

- We recommend that routine practice include the early and repeated monitoring of coagulation, using either a traditional laboratory determination [prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT) platelet counts and fibrinogen] (Grade 1A) and/or a viscoelastic method. (Grade 1C)

Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients
Weber CF, et al. *Anesthesiology* 2012; 117:531-47

Table 4. Allogeneic Blood Product Exposure and Administered Coagulation Factor Concentrations

Patient	Intraoperative			Postoperative			Total		
	Conventional group	POC group	P-value	Conventional group	POC group	P-value	Conventional group	POC group	P-value
Transfusion	40/80	33/66	<0.001	41/82	33/66	0.07	81/162	66/132	0.001
FFP	10/20	2/4	<0.001	2/4	2/4	0.991	12/24	2/8	<0.001
Platelet	30/60	18/36	<0.001	18/36	17/34	0.911	48/96	35/70	<0.001
Tranexamsin	4/8	0/0	<0.001	0/0	0/0	0.916	4/8	0/0	<0.001
Transfusion	24/48	16/32	0.008	26/52	16/32	0.989	50/100	32/64	0.001
FFP	6/12	0/0	0.001	0/0	0/0	0.992	6/12	0/0	0.001
Platelet	21/42	10/20	0.001	10/20	10/20	0.999	31/62	20/40	0.001
Tranexamsin	27/54	0/0	0.001	0/0	0/0	0.999	27/54	0/0	0.001
Transfusion	27/54	20/40	0.001	12/24	12/24	0.999	39/78	32/64	0.001
FFP	6/12	0/0	0.001	0/0	0/0	0.999	6/12	0/0	0.001
Platelet	21/42	10/20	0.001	10/20	10/20	0.999	31/62	20/40	0.001
Tranexamsin	27/54	0/0	0.001	0/0	0/0	0.999	27/54	0/0	0.001

POC群で、赤血球輸血量 [5 (4.9) versus 3 (2.6) units [median (25 and 75 percentile)], P<0.001]は有意に低かった。
The secondary outcomesである、FFP,血小板の輸血量、術後人工呼吸管理時間、ICU滞在日数、止血にかかる費用、6か月後の死亡率が有意に低かった。

大量出血/危機的出血に対する
最適輸血戦略の確立に向けて(1)

- 本邦においても、早期からの積極的な新鮮凍結血漿、濃厚血小板の投与の有効性を検討する必要がある。
 - 特に本邦では、フィブリノゲン製剤、クリオプレシビテートが使用できないために、大量出血による急性凝固障害が起こると、その急速なリカバーは困難となる。
 - 最適FFP:RBC、最適血小板:RBCの確立が必要
- 濃厚血小板の迅速な供給体制の確立が重要。
 - 日本赤十字血液センターとの連携も欠かすことができない。
- Thawed plasma(新鮮凍結血漿の溶解後24時間(～5日間)使用可能性を検討する必要がある。

大量出血/危機的出血に対する 最適輸血戦略の確立に向けて(2)

- FFPには、正常レベルの凝固因子しか含まれておらず凝固障害を改善させるためには、かなりの量のFFPを輸血する必要があり、循環動態に与える影響は無視できなくなる。TRALI、TACOの懸念も。
- フィブリノゲン製剤の薬事承認の検討(たぶん最も血栓症の有害事象が少ない製剤?)
 - ✓フィブリノゲン濃縮製剤
 - ✓クリオプレシピート
フィブリノゲンのみならず、von Willebrand因子、凝固第VIII因子等も濃縮されており、より良い可能性?

大量出血/危機的出血に対する 最適輸血ストラテジの確立に向けて(3)

- 大量出血時の凝固、止血障害の評価法の確立
 - 本邦では、FFPや濃縮血小板製剤しか止血障害に用いることができる血液製剤はないことから、大量出血による急性凝固障害の評価法を検討する文化が育ってこなかった
- 大量出血時の凝固、止血障害を的確に評価する必要
 - ✓血液検査やPT、APTT、フィブリノーゲンなどの凝固検査が、24時間体制で迅速に報告される体制の確立
 - ✓ベッドサイドでの迅速な測定機器の導入?(メンテナンスに難)
 - ✓フィブリノゲン値、血小板数のトリガー値を確立する必要がある。(人種差がある可能性あり)

金沢講演会

石川県合同輸血療法委員会医療機関アンケート結果

アンケート発表

輸血前後の感染症検査の実態

独立行政法人 国立病院機構 金沢医療センター
臨床検査科 中西 香

[はじめに]

厚生労働省が制定している「輸血療法の実施に関する指針」では、輸血後肝炎・ヒト免疫不全ウイルス感染に対して、輸血前後に関連マーカーの検査および検体保存を行うことが推奨されている。しかし、輸血前後の感染症検査は、施設により実施状況が異なる。今回、石川県合同輸血療法委員会で行っているアンケート調査により、石川県内の施設における実態を調査した。

[アンケート回答施設] スライド3

アンケートは154施設に送付し、96施設より有効回答が得られ、回収率は62.3%であった。

[輸血前の感染症検査] スライド4～9

輸血前に感染症検査を実施している施設は74施設(77.1%)であった。「輸血療法の実施に関する指針」では輸血前肝炎検査の推奨項目は、B型肝炎はHBs抗原・HBs抗体・HBc抗体、C型肝炎はHCV抗体・HCVコア抗原とされている。各項目の実施状況は、B型肝炎ではHBs抗原が最も割合が高く96.0%(71施設)で実施されており、HBs抗体は55.4%(41施設)、HBc抗体は39.2%(29施設)にとどまった。C型肝炎ではHCV抗体の割合が高く90.5%(67施設)で実施されており、HCVコア抗原は41.9%(31施設)であった。

輸血前にHIV検査を実施している施設は34施設(46.0%)であり、輸血前検査に加え、入院時検査や術前検査としても行っていた。

各施設での輸血前感染症検査の実施率について

は、74施設中71施設より回答が得られ、平均実施率は74.0%であった。36施設では実施率が100%であり、過半数の施設で全例に輸血前感染症検査が行われていた。一方、10施設が実施率0%であった。

[輸血前検体の保存] スライド10～14

輸血前検体の保存を行っている施設は50施設(52.1%)で約半数であった。輸血前の患者検体の保存については、未開封の分離剤入りの採血管に入れ、血漿または血清約2mL(ヘパリンを用いない)を、-20℃以下で2年間を目安に保存することが「輸血療法の実施に関する指針」で推奨されている。採血管種についてはヘパリンを用いている施設はなく、血清40施設、血漿10施設で、未開封はこのうち20施設(40.0%)であった。保存条件は指針に基づいた-20℃以下で42施設(84.0%)が保存を行っていたが、8施設が冷蔵であった。保存期間については、37施設(74.0%)が2年以上保存を行っていた。

[輸血後の感染症検査] スライド15～23

輸血後に感染症検査を実施している施設は50施設(52.1%)であった。「輸血療法の実施に関する指針」では輸血後肝炎検査について、B型肝炎は輸血3か月後に核酸増幅検査(NAT)、C型肝炎は輸血1～3か月後にHCVコア抗原を検査することが推奨されている。輸血後、検査を行うまでの期間は、2～3か月以降と回答した施設が46施設(92.0%)で、4施設は2か月未満であった。

肝炎検査の実施状況は、HBV核酸増幅検査は68.0%(34施設)、HCVコア抗原は72.0%(36施設)であった。26.0%にあたる13施設はHBs抗原・HCV抗体・肝機能検査を行い、陽性となった場合にHBV核酸増幅検査もしくはHCVコア抗原を行っていた。輸血後にHIV検査を実施している施

設は40施設（80.0%）であった。

検査実施のお知らせ方法は、“患者に書面で知らせる”が最も多い24施設（60.0%）で、採血指示に輸血室が直接関与でき、“輸血担当者に採血指示の代行入力の特権がある”と回答があった施設は5施設のみであった。

各施設での輸血後感染症検査の実施率については、50施設中49施設より回答が得られ、平均実施率は52.6%であった。実施率が100%の施設は12施設で約1/4の割合にとどまり、一方0%の施設は7施設であった。

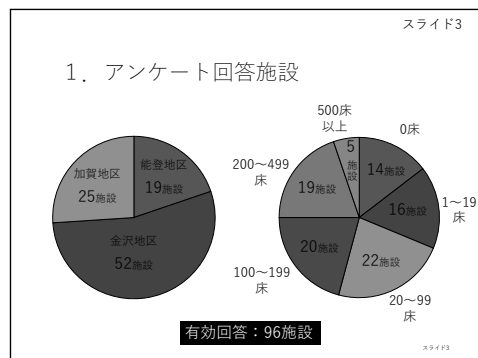
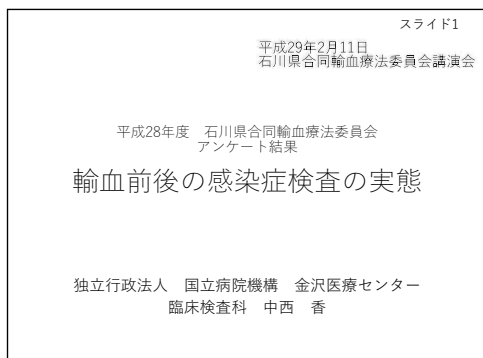
[輸血後検体の保存] スライド24~28

輸血後検体の保存を行っている施設は10施設（10.4%）のみであった。指針では、輸血後の患者検体の保存についても輸血前と同様であり、採血管種はヘパリンを用いている施設はなく、血清9施設、血漿1施設で、未開封はこのうち6施設（60.0%）であった。保存条件は指針に基づいた-20℃以下で9施設（90.0%）が保存を行っていたが、1施設が冷蔵であった。保存期間については、7施設（70.0%）が2年以上保存を行っていた。

[まとめ・今後の課題]

輸血前の感染症検査は、74施設（77.1%）で行われており、輸血後50施設（52.1%）に比べ多く、また各施設での実施率についても平均実施率74.0%で、輸血後検査の平均実施率52.6%に比べ高かった。検査項目については、輸血前はHBs抗原・HCV抗体が9割以上の施設で行われているが、HBs抗体・HBc抗体・HCVコア抗原やHIV検査は約半数でしか実施されておらず、それぞれのマーカーの特性も考慮し、全てのマーカーの実施率を向上させていく必要がある。輸血後は約7割の施設でHBV核酸増幅検査およびHCVコア抗原が実施されており、HIV検査も8割で実施されていた。輸血後検査実施のお知らせは、患者もしくは医師に書面、もしくは電子カルテを通じて知らせ、採血指示に輸血室が関与しない施設が多かったが、検査の実施率向上のためには、輸血室が積極的に関わっていく必要があると思われる。

検体の保存については、保存を行っている施設では指針に沿った適切な条件で保存が行われていたが、輸血前検体は約半数、輸血後検体は1割の施設でしか保存がなされていなかった。輸血後感染症が疑われた際に、輸血との因果関係の証明には、輸血前後の保存検体による検査は必須であり、各施設での保存の徹底が望まれる。



スライド2

- アンケート回答施設
- 輸血前の感染症検査
- 輸血前検体の保存
- 輸血後の感染症検査
- 輸血後検体の保存

スライド2

スライド4

2-1. 輸血前の感染症検査

No 22施設(23%)
実施していない
Yes 74施設(77%)
実施している

スライド4

スライド5

輸血前の肝炎検査

検査	輸血前検査	輸血後検査
B型肝炎	HBs抗原	核酸増幅検査 (NAT)
	HBs抗体	輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合、輸血の3か月後に実施
	HBc抗体	
C型肝炎	HCV抗体	HCVコア抗原検査
	HCVコア抗原	輸血前検査の結果がいずれも陰性の場合又は感染経路と判断された場合、輸血の1~3か月後に実施

厚生労働省 「輸血療法の実施に関する指針」より

スライド5

スライド10

3-1. 輸血前検体の保存

No 46施設(48%)
保存していない
Yes 50施設(52%)
保存している

スライド10

スライド6

2-2. 輸血前の肝炎検査項目 (複数選択可) **実施：74施設**

HBsAg 71
Anti-HBs 41
Anti-HBc 29
Anti-HCV 67
HCVcrAg 31
Others 1

※肝炎項目でないものは除外

スライド6

スライド11

患者検体の保存 (輸血前)

当該指針に従って輸血前後の検査を実施していない場合は、輸血前後の患者血液(血漿又は血清)として3日(検体凍結可能)を、7日以内で可能な限り(検体凍結可能)に保存することとし、日本赤十字社から検査依頼があった場合には当該指針に従って検査を行うこと。(ただし、再発)

また、検体の保管は、当該指針に準拠する採血管に入れ込んだ後に保管することが望ましいが、困難な場合は、輸血前に交差適合試験等を使用した血清あるいは血漿(血漿と分離)の2Lを保存しても良い。ただし、検査が適切に行えない可能性があるため、採管検体には抗凝剤としてEDTAを用いることとする。

特に、輸血前検体保管については、輸血による感染のリスクを軽減する上で非常に重要となるため、輸血前検体保管を実施される施設が増えても必ず設置すること、努むる旨、輸血前の検体保管ができない場合は、当該指針(指針の2)の「2)の(5)及び(6)」に従って検査を行う。

厚生労働省 「輸血療法の実施に関する指針」より

スライド11

スライド7

その他の項目 ※肝炎項目でないものは除外

- 〈HBs抗原陽性時〉 HBV核酸増幅
- 〈HCV抗体陽性時〉 HCV核酸増幅、HCVセロタイプ

スライド7

スライド12

3-2. 輸血前検体の採血管 **保存：50施設**

血清 21 (検査後), 19 (未開封)
血漿 9 (検査後), 0 (未開封)
ヘパリン血漿 0 (検査後), 0 (未開封)

スライド12

スライド8

2-3. 輸血前のHIV検査 **実施：74施設**

No 40施設(54%)
実施していない
Yes 25施設(34%)
輸血前
術前 1施設(1%)
入院時 8施設(11%)
実施している

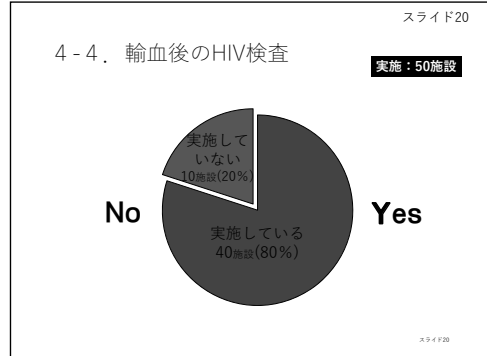
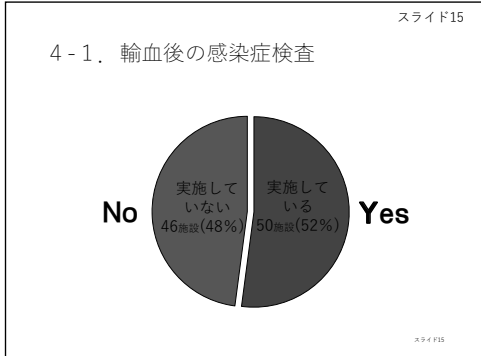
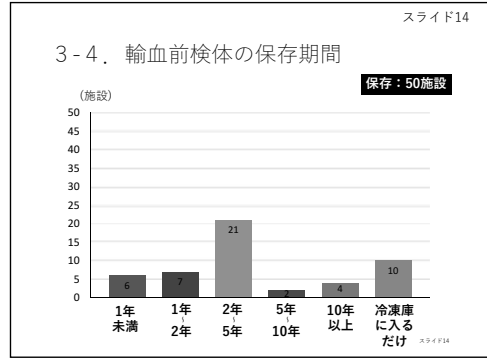
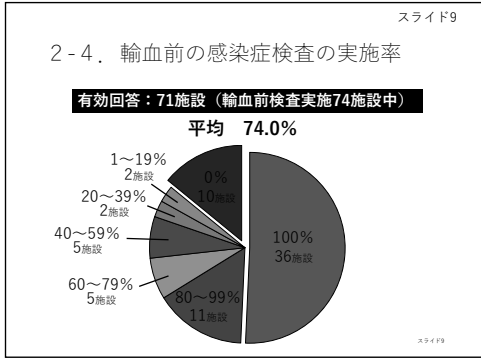
スライド8

スライド13

3-3. 輸血前検体の保存条件 **保存：50施設**

室温 0
冷蔵(約4°C) 8
冷凍(-20°C) 38
深冷凍(-80°C) 5

スライド13



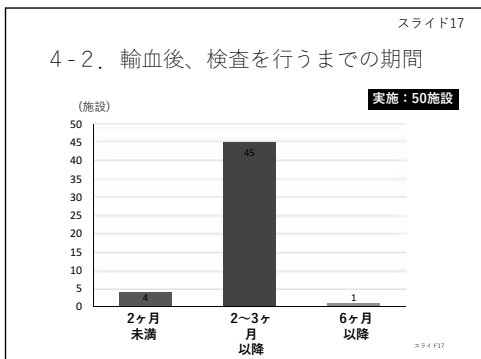
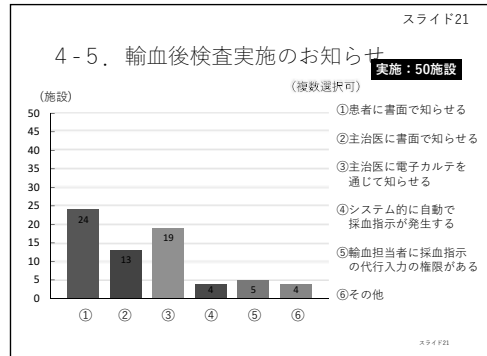
スライド16

輸血後の肝炎検査

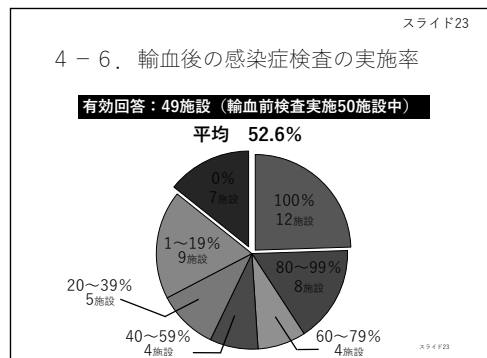
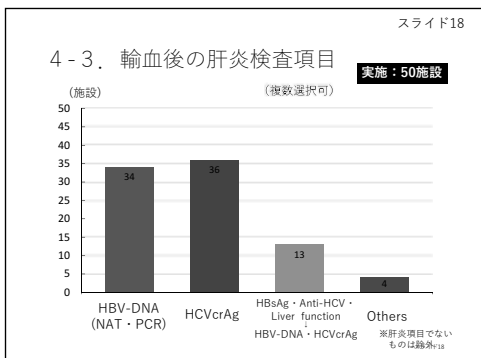
検査	輸血前検査	輸血後検査
B型肝炎	HBs 抗原	抗原増幅検査 (NAT)
	HBs 抗体	(輸血前検査の結果が「いずれも陰性」の場合、 <u>輸血の3か月後</u> に実施)
	抗HBc 抗体	
C型肝炎	HCV 抗体	HCV コア抗原検査
	HCV コア抗体	(輸血前検査の結果が「いずれも陰性」の場合又は感染既往と判断された場合、 <u>輸血の1~3か月後</u> に実施)

厚生労働省 「輸血療法の実施に関する指針」より

スライド16



- スライド22
- ### その他のお知らせ方法
- ・電話で入力依頼
 - ・電子カルテで採血指示(日付未定)の入力支援
 - ・紙カルテに輸血日の記載
 - ・他院で輸血後に転院してきた場合、地域連携室より主治医に連絡
- スライド22



スライド19

その他の項目 ※肝炎項目でないものは除外

- ・HBs抗原
- ・HCV抗体
- ・肝機能

スライド19

スライド24

5-1. 輸血後検体の保存

Yes 保存している 10施設(10%)

No 保存していない 86施設(90%)

スライド24

スライド25

患者検体の保存（輸血後）

当該施設に於いて輸血前後の検査を実施している場合は、輸血前後の検査項目（血液では血清としてのみ加え、尿中では血清）を、同一容器で可能な限り（100%の容量に）保存することとし、日本赤十字社に検査依頼があった場合には当該施設に於いて検査を行うこと。ただし、検査項目

また、検体の検査は、主剤の分装入り前の採血管に入れ込んだ後に保管することが望ましいが、困難な場合は、輸血前に空容器に採血等して使用した血清あるいは血清（血清と分離）を採取し、検査が適切に行えない可能性があるため、採血検体には採血後固形として保存しないこと。

厚生労働省 「輸血療法の実施に関する指針」より

スライド25

スライド29

まとめ 〈輸血前〉

- 輸血前の感染症検査は、輸血後と比べ実施施設が多く、各施設での実施率も高い
- 輸血前検査では、指針に基づきB型肝炎はHBs抗原、C型肝炎はHCV抗体が高い頻度で実施されているが、HBs抗体・HBe抗体・HCVコア抗原やHIV検査は約半数でしか実施されていない
- 輸血前検体は、約半数の施設でしか保存されていないが、そのうちの7割以上の施設で指針に沿った採血管・保存条件・期間で保存を行っている

スライド29

スライド26

5-2. 輸血後検体の採血管

保存：10施設

採血管種別	検査後	未開封
血清	6	3
血漿	1	0
ヘパリン血漿	0	0

スライド26

スライド30

まとめ 〈輸血後〉

- 輸血後の感染症検査は、輸血前と比べ実施施設が少なく、各施設での実施率も低い
- 輸血後検査を行うまでの期間、項目は7割以上の施設が指針に基づいて行われており、HIV検査も8割の施設で実施されている
- 検査実施のお知らせは、患者もしくは主治医に知らせ、採血指示については輸血室は関与しない施設が多い
- 輸血後検体を保存している施設は1割と少ないが、適切な条件でほぼ保存されている

スライド30

スライド27

5-3. 輸血後検体の保存条件

保存：10施設

保存条件	施設数
室温	0
冷蔵(約4℃)	1
冷凍(-20℃)	9
深冷凍(-80℃)	0

スライド27

スライド31

課題

- 輸血前後の感染症検査、特に輸血後検査の実施率向上
- 輸血前検体、保存の徹底

スライド31

スライド28

5-4. 輸血後検体の保存期間

保存：10施設

保存期間	施設数
1年未満	1
1年2年	2
2年5年	5
5年10年	0
10年以上	1
冷凍庫に入るだけ	1

スライド28

多職種ディスカッション

ヒューマンエラーから学ぶ (現状と対策)

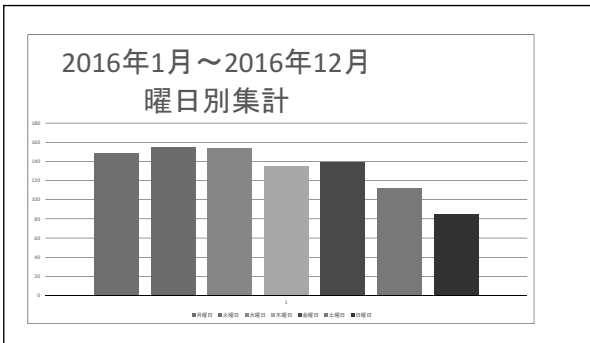
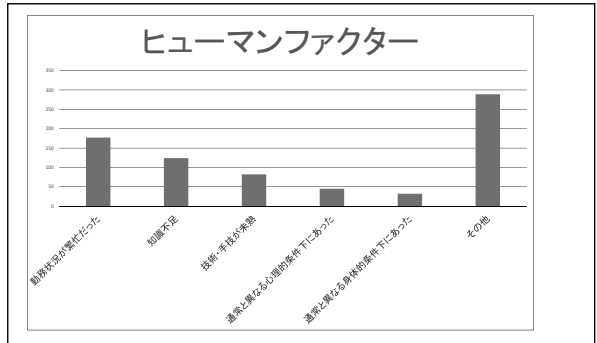
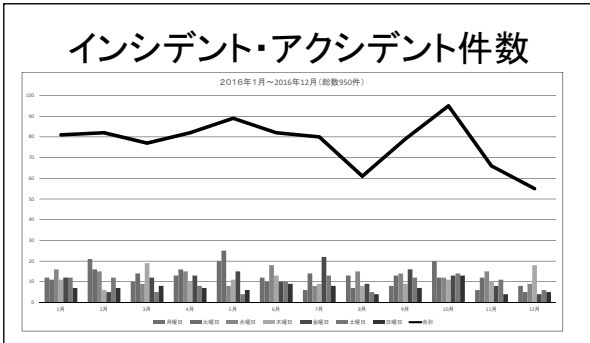
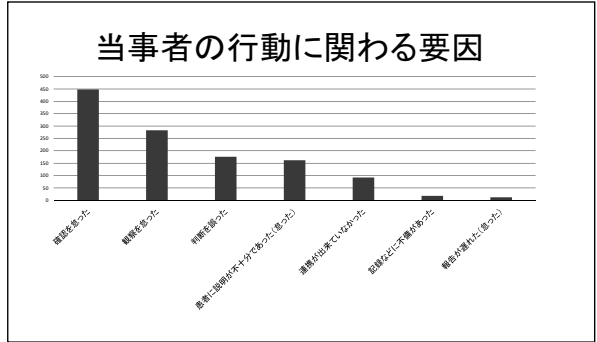
集計条件: 部署配属期間×当事者職種(全事例)
対象期間: 2016/01/01 ~ 2016/12/31

	医師	看護師	薬剤師	理学療法士	作業療法士	言語聴覚士	臨床検査技師	臨床工学技士	その他				
1年	11	10	0	2	2	0	7	2	0	1	0	0	2
2年	9	14	3	5	2	0	1	9	4	0	1	0	1
3年	0	23	9	0	1	1	1	2	0	0	0	0	1
4年	0	14	1	0	2	0	1	2	1	1	0	0	1
5年	1	25	3	2	0	0	0	2	1	0	0	2	0
6年	0	21	1	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0
7年	0	7	7	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
8年	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9年	0	4	5	2	0	0	0	0	0	0	0	1	2
10年	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
11年	0	11	7	2	0	0	0	2	0	0	0	0	0
11~20年	1	30	6	12	2	1	2	1	1	0	1	0	0
21~30年	2	5	1	0	1	0	0	2	1	0	0	1	0
31年以上	0	0	1	2	2	0	0	0	0	0	0	1	0
計	37	207	37	22	11	4	22	34	17	1	2	1	10

多職種ディスカッション

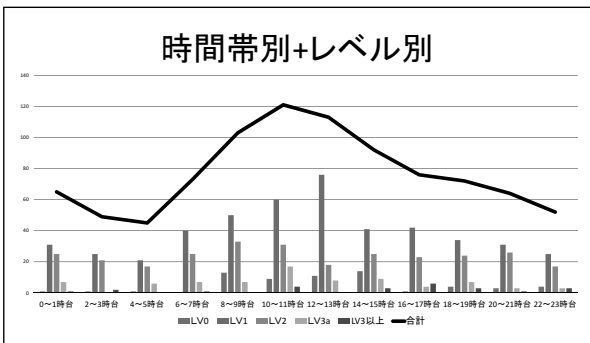
- ヒューマンエラーから学ぶ(現状と対策)

恵寿総合病院 臨床検査部 臨床検査課 谷内正人



事象1.血小版を血液センターに発注

- 患者: 血液内科入院、70歳女性
- 原因: 輸血依頼の出た日付と輸血実施日を間違えて血液センターに血小板依頼のファックスをした。当日依頼の輸血という事で当日期限切れの製剤が届き割当て時に気づいた。
- 背景: 朝から輸血依頼が立て込んでいて、手術室持込の準備に追われていた。
- 発生要因: ① 判断を誤った。 ② 勤務状況が繁忙だった。 ③ ルールの不備
- その後の対応: 主治医から本人、家族に説明して1日早い血小板輸血をした。
- 対策1: 今回の事例は日勤帯でもあったため、ダブルチェックが可能であった。
- 対策2: 予め期限の長いものを依頼する。
- 問題点: 夜間・休日では、ダブルチェックが出来ない。



事象2.凍結血漿入庫時に発生

- 原因: FFP製剤14単位(7パック全て在庫)の入庫時、納品書の数と製剤数の確認を怠り2単位(1パック)搬送用ボックスに放置してしまっ。後日血液センターからFFPが残っている事を指摘され気づいた。
- 背景: 当直者は、輸血担当者からRBC12単位FFP14単位PC10単位血液センターから届く予定、そのうちのRBC2単位とPC10単位は急いで手術室に出す様に申し送りを受けていた。製剤が届きRBC12単位を入庫後、RBC2単位の交差をしながらPCの出庫の手続きをしていた。同時に救急からの検体も出たため、FFPの入庫は後回しとなっていた。RBCを先に入庫した時に12単位だったでFFPも12単位(6パック)と思い込んでしまった。たくさんのドライアイスが入っていたので直接触りたくなかったので箱の中を十分に観察しなかった。
- 発生要因: ① 確認を怠った。 ② 勤務状況が繁忙であった。
- 対策1: 電子登録に併せて伝票確認をする。 一定時間空けて搬送用ボックスの中をチェックする。
- 対策2: ドライアイス用の軍手を準備する。

事象3.血小板出庫時に発生

- ◆患者:血液内科入院 81歳 男性
- ◆原因・背景:当直者が輸血準備をして冷蔵庫に輸血製剤を保管していた。その中には、すでに輸血セットが組み込まれていた。製剤を取りに来た看護師と製剤確認の読み合わせをしたが、その時点でも輸血セットがRBC/FFP用である事に気づかなかった。また、輸血終了時に病棟看護師から連絡が来て輸血セットが間違っている事に気づき発覚した。
- ◆発生要因:①マニュアルの逸脱
②確認不足
- ◆その後の対応:医師より患者様に説明して採血をさせて頂きデータ確認をした。特に輸血による異常はなかった。
- ◆対策1:マニュアルの再確認をした。定期的なトレーニングをする。
- ◆対策2:看護師では輸血セット(フィルター)について再履修する。
- ◆対策3:DVDを作成して定期的なトレーニングをする。



出庫時確認！！

1患者1製剤とする！(オベ室持込は除く)

1. 患者氏名
2. 血液型
3. 型プレート
4. 血液製剤の種類
(照射製剤であることを確認)
5. 血液製剤の単位
6. 使用予定日
7. ロット番号
8. 有効期限
9. 交差結果
10. 製剤の状態
(色調、凝集塊、バグ破損)
11. 交差適合ラベルの確認
12. 輸血セットの種類
13. SSIの画面で同意書取得の●

患者氏名	血液型	型プレート	血液製剤の種類	血液製剤の単位	使用予定日	ロット番号	有効期限	交差結果	製剤の状態	交差適合ラベルの確認	輸血セットの種類	同意書取得
患者A	A型	型プレート	赤血球製剤	1単位	2023/10/15	12345678	2023/10/15	適合	正常	確認済	標準型	取得済
患者B	B型	型プレート	赤血球製剤	1単位	2023/10/15	87654321	2023/10/15	適合	正常	確認済	標準型	取得済
患者C	O型	型プレート	赤血球製剤	1単位	2023/10/15	11223344	2023/10/15	適合	正常	確認済	標準型	取得済
患者D	AB型	型プレート	赤血球製剤	1単位	2023/10/15	55667788	2023/10/15	適合	正常	確認済	標準型	取得済



まとめ

- ◇インシデント・アクシデントは月間約80件で発生する土日を除き曜日
にあまり差が無い、時間帯は10時～12時の間が発生件数が多い
- ◇レベル3以上のアクシデントについても発生する時間帯に偏りはない
- ◇入職1年～3年目の発生件数が多いのは、知識や技術が未熟だと思
われるが、熟練者においても発生件数が少なくない
- ◇マニュアルを逸脱するケース(自己流)については、手順・基準の遵
守の徹底、定期的な手技のトレーニングや情報共有などの周知が
必要である。

ヒューマンエラーから学ぶ (現状と対策)

平成28年度 石川県合同輸血療法委員会
金沢講演会
石川県立中央病院 山下 郁江

輸血事故防止のために行う事(1)

- 輸血実施手順書(日本輸血学会作成)
 1. 輸血同意書の取得
 2. 血液型の検査と記録
本人や前医の血液型の申告、転送前の輸血製剤の血液型を過信しない
 3. 輸血指示の確認
 4. 血液バッグの確認
一患者毎に血液型について血液バッグ、交差適合試験結果、カルテの3者で照合し、患者名、製造番号が一致し、有効期限内である事を確認する

ヒューマンエラーの分類

- 認知：無知・理解していない、誤認知
- 判断：事実に対する誤った判断 知識不足
- 行動：①スリップ
自分の意志とは全く違った行動をする
- ②故意
意図的に誤った行動をする
- ③できない
適切な行動をする能力がない

輸血事故防止のために行う事(2)

- 輸血実施手順書(日本輸血学会作成)
 5. 患者の確認
自分で名乗ってもらうかリストネームバンドで確認する
照合確認は3回実施(血液の受け渡し時、輸血準備時、輸血実施時)
一人では行わない
 6. 適合書にサイン
 7. 輸血患者の確認
輸血開始後の観察を怠らない
 8. 使用血液の記録

ヒューマンエラーの発生原因

- 知識不足や状況認識の欠如、思い込み
正しい知識は徹底的に頭に入れる。記憶が中途半端になっていると正しい判断ができなくなってしまう。「いつもやること」と状況になれすぎると異常にいち早く気付けない。注意力も衰える。
- コミュニケーションやチームワークの不足
グループで進める作業でのコミュニケーション不足は効率的な作業の妨げとなる。

エラー場面1：照合

- 内容
血小板輸血をする際、PDAで患者と輸血を照合した時に「まだこの製剤は出庫されていません」と表示された。輸血検査室や他のスタッフと相談することなく輸血を実施した。
- 背景
以前にも同様の事があり、輸血検査室に確認したところ機械の不具合で認証されなかったことがあった。今回も輸血検査室で確認後、出庫されているのでPDAの不具合であろうと判断した。
- 対策
PDAで照合の表示が出なければ、必ず輸血検査室に確認する。

ヒューマンエラーの防止策

- 注意を喚起し教育を徹底する
殆んどが知識不足から起っている。「もし事故がおこったら」と考え正しい対処法について考える。危険を意識すると危険を予知出来るようになる。そして安全にできるよう行動を起こすことが出来る。
- 作業を分かり易くする
分かり易くやりやすく改善すると効率上がる。また積極的なコミュニケーションは分からない事が気軽に聞き合えチームワークを築きあげる。

エラー場面2：指示確認

- 内容
側管から血小板輸血時、メインルートの点滴中止の指示であったが、中止せず輸血を実施した。
- 背景
指示確認を十分に行わなかった。
輸血実施する事に集中していた。
輸血に対する知識が不十分だった。
- 対策
指示のダブルチェック(指さし呼称)を行う。
輸血時のチェックポイントを整理する。(輸血、輸血ルート、メイン点滴の指示、流量、三方活栓の位置)

エラー場面3：伝達

- 内容
末梢血幹細胞採取後、血小板製剤と赤血球製剤輸血の指示あり。日勤終了近くに血小板製剤輸血を行い、準夜勤で赤血球製剤輸血の予定であった。この事を申し送りしたが、準夜勤者は赤血球製剤が既に終了したと思い込んだ。数時間経過しワークシートチェックした時点で赤血球製剤未実施が判明。その後準夜勤の後半に施行した。
- 背景
準夜勤者は一人で実施が初めてであり緊張していた。通常、赤血球製剤が早く到着しているため、血小板製剤が2つ目の輸血だと思った。口頭での申し送りだった。
- 対策
輸血の申し送りルール作り

エラー場面の原因

- 経験による思い込み
- マニュアルが合理的でない
- 習慣化した動作
- 知識不足
- 正しく伝わっていない

エラー場面4：保管

- 内容
夜間の動脈塞栓術（外傷）のため、治療室呼び出し看護師1名が救急外来からの受け入れを行った。患者到着後、間もなく治療が開始された。連続した輸血指示のため、すぐ使用できるよう数バッグの血液製剤は室温に置いていた。その後、患者の状態急変し治療は中止となった。保冷管理が出来ていなかったため、その血液は破棄となった。
- 背景
物品準備、受け入れ、患者観察などを行わなければならない、夜勤師長に応援要請する間がなかった。連続した輸血実施のため、すべて使用されると判断した。
- 対策
治療決定の時点で該当部署が夜勤師長へ状態報告とともに応援を要請する。応援者が輸血管理（実施、保管など）

ヒューマンエラーを防ぐためには

- 手順書の遵守
整備・見直し⇒「分かり易く使える」
チェックリストの活用
- 教育
情報提供、注意喚起⇒定期講義、院内メール
- ダブルチェック、指さし呼称の習慣化
指さし呼称は、エラー発生率を6分の1以下に減少させる
- 日頃のコミュニケーション
聞きやすい雰囲気は些細な事も相談できる

金沢講演会特別講演

血小板減少症の病態と治療の最前線

大阪大学医学部附属病院 輸血部 病院教授 富山 佳昭 先生

小新一 ただ今から第2部の特別講演に移らせていただきます。本日は大阪大学医学部附属病院の輸血部病院教授、富山佳昭先生をお迎えして血小板減少症の病態と治療の最前線についてご講演いただきます。座長は金沢医科大学病院血液免疫内科特任教授の川端浩先生にお願いしております。川端先生、どうぞよろしく申し上げます。

川端 金沢医科大学の血液免疫内科の川端でございます。本日は私も大変尊敬しております、大阪大学の輸血部の教授でいらっしゃいます富山佳昭先生をお招きして特別講演をいただきます。富山先生は輸血の分野で非常にご高名な先生ですので特にご紹介も必要ないかとは思いますが、恒例ですのでごく簡単にご略歴をご紹介したいと思います。

富山先生は昭和56年に大阪大学の医学部をご卒業になられて、それから研修、大阪大学の医学部第2内科の医員を経られて平成元年から米国南西ウィスコンシン血液センターにご留学されていらっしゃいます。平成4年にご帰国後、大阪大学の第2内科に戻られまして平成5年からは助手、18年からは講師、19年から輸血部の部長、20年に病院教授にご就任されています。学会活動ですけれども米国血液学会ではかなり長い期間にわたってBLOODのエディトリアルボードを務めていらっしゃいます。それから日本血栓止血学会、日本内科学会、日本血液学会などで要職を務めていらっしゃいます。私たちも大変お世話になっている『IJH』という雑誌がありますけれども、これのアシエイトエディターを現在も務めていらっしゃいますし、『臨床血液』というこれも学会誌ですけど、これの編集委員、それから日本血栓止血学会の理事、編集委員、輸血細胞治療学会の編集委員も現

在までお務めでいらっしゃいます。他にもいろいろございますけれども、厚生労働省のITPの研究班というのがございまして、これのグループリーダーをされていらっしゃいます。

受賞歴といたしましては、日本血液学会の奨励賞、日本内科学会の奨励賞などございます。血小板のバイオロジーで非常に世界的に有名な先生でいらっしゃいますけど、最近はITPですね、血小板減少を来す主な病気の一つですけど、これの治験の主導をされていらっしゃいます。そういったお話もいただけるのではないかと思います。富山先生どうぞよろしくお願いいいたします。

富山 大阪大学の富山でございます。川端座長の過分なご紹介ありがとうございます。私どもは輸血の分野に携わっている人間でありまして、先ほどのヒューマンエラーのお話というのは大体阪大では、似たような感じでほとんどやっております。今、特に頭が痛いのはFFPを当然心臓血管外科で止血するのに溶かしてあったけど止血がうまくいって解凍したけど、もう3時間以上経っているから廃棄というのが一番頭痛くて。あれ4℃でやっぱり24時間ぐらい使えるようにならないと資源の無駄やと思うんですが、そこら辺が一番の頭の痛い問題だと思います。

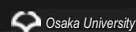
今日は本当お招きいただきまして非常に光栄に思っております、また新しくなった石川県の日本赤十字センターでこういうふうに講演させていただくことに非常に光栄に存じております。きょうは血小板減少症のお話を作ってきて、特にちょっとあとで血小板輸血のお話も出てきますけど、ちょっと難しいんですけど難しい話を簡単に、これ技術いるんですね。それを頑張っていきたいというふうに考えています。

平成28年度石川県合同輸血療法委員会 講演会

血小板減少症の病態と治療の 最前線

大阪大学医学部附属病院
輸血部

富山佳昭



それでは輸血学会いつもCOIって最後に出しているんですけど、それ私ちょっと文句言いまして、やっぱり最初に開示しないと。いきなりちょっと英語ですいません。私ちょっとはSysmexの機械とかEisai、それからあとで血小板を増やす薬NovartisとKyowa Hakkoとそういう利益共有、今トランプ大統領と問題になっているCOIがございしますので、そこら辺をちょっと注意しながら聞いていただきたいというふうに思います。

COI Yoshiaki Tomiyama, MD

(1) Advisory role :	Systemx Corp., Eisai Corp.
(2) Stock / allotment :	No
(3) Patent royalties / Licensing fees :	No
(4) Honoraria :	Novartis, Kyowa Hakko Kirin
(5) Representative of Clinical Trial :	No
(6) Research funding:	No
(7) Others (travel fees, gifts etc):	No

最初にやっぱり輸血ということを考えると血小板が少なかったら輸血するわけですが、その血小板減少症の病態とか診断ということを主に話した後、治療少し話したいというふうに考えています。

1. 血小板減少症の病態・診断

2. 血小板減少症の治療

これが血小板の電顕像です。血小板というのは、赤血球だったら8ミクロンぐらいありますけど血小板はこれの4分の1ぐらいで2ミクロンぐらいのちっちゃな細胞なんですね。これが長径で短径が1ミクロンぐらいで基石みたいな普段はおとなしい細胞ということとなります。ここで実は血小板をよく見るとここに穴が開いておりまして、これですね。

血小板の構造

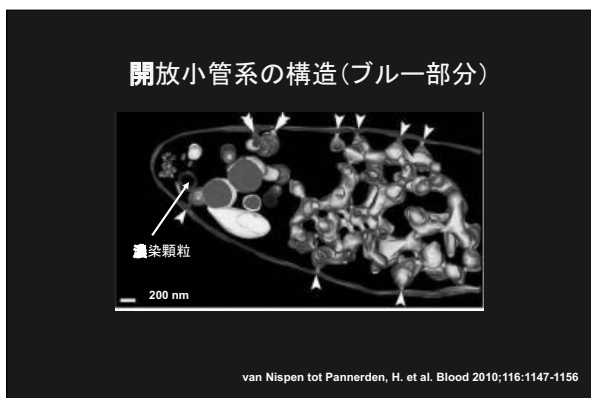


Suzuki H et al. Progress in Histochemistry and Cytochemistry Vol 30

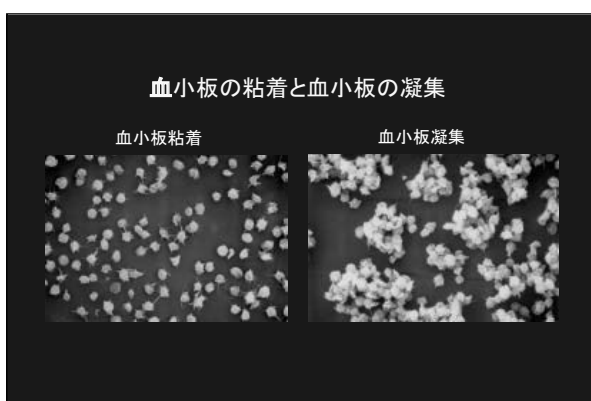
これ開放小管系という構造物ですね。あんまりこれはどうなっているか分からなかったんですが、これドイツのグループがまたマニアックなグループがおりまして血小板をトモグラフィで撮って再構築をするとですね、これ実は穴が開いているのがずっと血小板の中を貫いてアリの巣のように管が通っていると。要は血小板の中には管だらけという、そういう細胞なんですね。そこにはこういう顆粒の血小板というもの濃染顆粒、これはADPとかATPとかセロトニンという生理活性物質を持ってますし、これを α 顆粒という。これをいろんな増殖因子を持ってたりするんですね、あのPDGF。血小板を活性化しますとこの顆粒とこの管が融合しましてこの内容物をうまくこう血小板の周りに放出することによっていろんな生理活性物質を効率よく局所に作用させます。

特に、ちょっと輸血とは関係ありませんが、まあ細胞療法といってPRP療法ってなんか保険通ってませんけど再生医療なんかでね、大リーガーの田中マーくんなんか膝のほうに自分の血小板を打って再生したのも、こういう血小板というのは非常にそういう止血のほうに大事なんですが組織修復、血栓ができてあと細胞が治っていくのにやっ

ぱり血小板っていうのは大事になる。そういうふうに極めて多機能な細胞ということになるわけです。

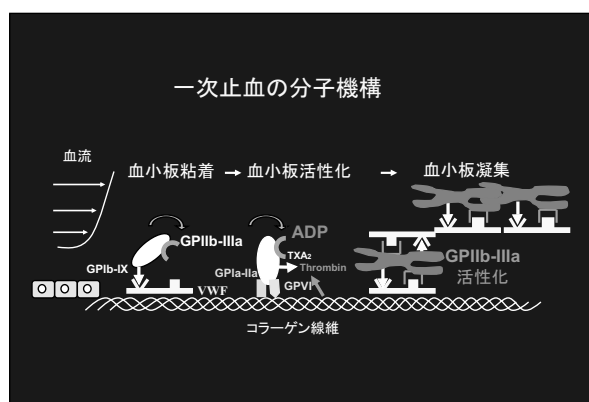


簡単にどうやって血を止めるかっていうと、血小板は血管が傷付くとまず、最初にこう当然傷口をふさぐわけですね。その後、傷口をふさいだ血小板というのは実は活性がちょっとこういうふうに起こっている血小板もありますけど、血小板同士がこういうふうに凝集という固まりを作ってそれでボリュームアップして血管が破れていてもこういうふうに血小板と血小板が凝集っていうんですけど、こういうふうに固まって血を数秒で止めることができる。そういうふうに非常にうまくできているんですね。だから、こういう血小板の止血には粘着というのと凝集という二つの生理活性、細胞現象があるということです。



ちょっとこれについてかなり分かってまして、いろんな物質が関係してるんですけど、例えばフォン・ヴィレブランド因子ってこれがないとまた出血するフォン・ヴィレブランド病というのがあるんですけど、そういうものと血小板の膜蛋白が GP I b-IX という蛋白が結合して後、血小板がこ

う活性化してきてこういうふうに凝集をするということです。これはなかなかちょっとマニアックな話に出会ったので特に頭に入れてもらいたいのは、この GP II b-III a というのが後でちょっと出てきますのでこういう、これがないと血小板は全然凝集できないんですね。血小板が全く働かない病気、これが血小板無力症という病気です。輸血が絶対必要な病気になってきます。後でちょっと自己免疫性の ITP という病気でも GP II b-III a 大事なのでこれを覚えておいてもらいたいというふうには思います。あと GP I b-IX も非常に重要な蛋白ということになります。



それで血小板が減ったらどういう症状になるかっていうと、こういう皮膚粘膜を中心に出血が起こるんです。この方、こういうふうに何もしなくてもちょっと見えますね、点状の出血が起こってくるんですね。特に脚と、血小板、下がってくると下腿にすごく点状出血が赤いポチポチの出血斑が出てくるということですね。で、もっと血小板が下がって1万ぐらいを切ってきますとこういう口腔内の粘膜にこういう血種、出血してくるんですね。だから、これはこういうのを見てもらうと例えば消化管のこういうのが出てきて消化管出血とか、あと頭のほうで出血したりするという非常に危険な状態になってきます。これを見るとこういう湿った紫斑で wet purpura というんですが、これ非常に危険な状態でこの方も1万を切ってる方でこういう方はすぐ入院して治療しないといけないということになるわけです。そういうふうに血小板の数が減ってきますと今のような止血栓とか傷口をふさぐことができないし、血管から

どんどん赤血球とか漏れ出すということになってくるわけですね。

血小板が減少する病気ってたくさんあるんです。一つはちょっと偽の血小板減少これは身内の方はよくご存じだと思うんですけど普通にEDTAで採血したときに血小板と血小板が凝集しますというか、Aggregationというんですけど、これで見掛け上血小板が下がる、これは全然治療しないでいい偽の血小板減少です。それを除きますと大きく原因としては血小板を作るのに障害、産生低下と壊れる破壊亢進と分布異常となるわけですね。特にこれはお金がないときにもうけが悪いか支出の浪費家かというような話になってくるというふうに思います。

血小板減少症の病因

EDTA依存性偽性血小板減少症
 産生低下
 再生不良性貧血
 白血病・MDS
 抗がん剤による骨髄抑制 (CIT)

破壊・消費の亢進
 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)
 Systemic lupus erythematosus (SLE)
 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
 Disseminated intravascular coagulation (DIC)
 薬剤起因性血小板減少症 (免疫性) (HIT etc)
 抗リン脂質抗体症候群 (APS)

分布異常
 脾機能亢進、巨大脾腫

まず、血小板産生のことを考えてみたいと思います。血小板の産生というのは造血なんで血液というのは骨髄で作られていますね。ここら辺は血液内科の専門なんですけど、赤血球というのは大体これは男性の正常値で400万から500万ぐらい。寿命というのは120日です。一方、血小板というのは大体13万から32万で寿命は1週間ぐらい。PCなんかは採血して4日で使わないといけないということになるわけですが、これを1日当たりで換算しますと大体120日ですから1日3、4万の赤血球が入れ替わっている。血小板も7日としますとやっぱり2、3万ぐらいの血小板が入れ替わっているということで、赤血球と血小板というのは大体同じぐらいの数が作られては壊れているという非常にダイナミックに造血というのは起きているということになります。

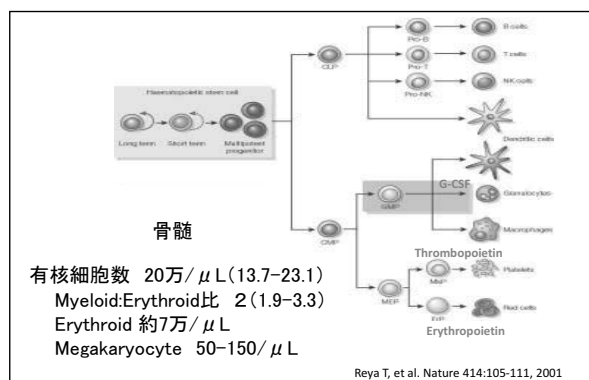
血小板の産生

ヒトにおける血球の1日あたりの産生量

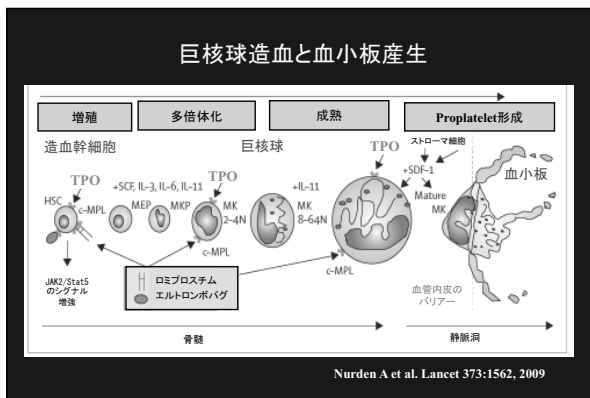
赤血球	400万～500万/μL 寿命 120日
血小板	13万～32万/μL 寿命 7～10日

どちらも1000億～2000億/body/日
産生されている。

造血の話になりますと、造血不全というのはこういうふうに幹細胞からずっといろんな血球を作ることができるわけですが、再生不良性貧血とかMDSではこの障害が起こるとのことなんですけど。骨髄穿刺って血液内科ではするんですけど、そのときの骨髄の中の細胞の正常値っていうのは大体20万ぐらいなんです。もうざっくり話をしていますけど。こういうふうに白血球系と赤血球系の比率というのは2ぐらいなんで、それで計算しますと赤血球系っていうのは大体7万ぐらいなんです。一方、巨核球というのはたった100個ぐらいしかないんです、骨髄の中に。基本的には1個の前駆細胞から1個の成熟した細胞が出てくる。ただ、巨核球だけは違うんですね。これで行くと1個の巨核球から少なくとも700個とか1000個ぐらいの血小板を作らないといけないということになるわけです。



それがどうして作られるかというのはなかなか分からなかったんですが、ちょっとこれはシエーマで描いていますけど、造血幹細胞から赤血球とそれから血小板というのはちょっと親戚なんです。これは巨核球と赤血球の前駆細胞になります。そこから巨核球というぐらいいですから核がどんどん大きくなりますね。普通は細胞分裂して核が大きくなると二つに分かれるんですけど、それが核が2倍体、4倍体、8倍体というふうになって64倍体、128倍体ぐらいになってこういう大きな細胞になる。これが巨核球という。この巨核球というのは実はずっと骨髄の中で血管のほうに遊走しましてこういう枝を出してるんですね。これProplateletsというんですけど、それで血小板を放出しているというのが最近分かってきたわけです。



これは私のデータではなくて論文から取ってきたビデオなんですけど、マウスのデータです。これが巨核球ですね、これがマウスの全然そのまま頭も開けずにそういうふうに生体顕微鏡で見れる方法があるんですけどこういうふうにもものすごく大きな細胞、これが巨核球。ここに血管がありまして血管の類洞からこういうふうにProplateletsを形成して血小板をどんどん作っていく。こういうふうに。この固まりというのはまだ血小板、何百個の固まりだと思うんです。それがまたばらけて血小板を作っているというものすごくダイナミックなことをしているということが最近になって分かってきているわけでありまして。

一方、血小板が減る場合には破壊と消費、それから分布異常があるというふうに言いました。

それでちょっと分かりやすいお話をしたいと思



血小板の破壊/消費・分布

いますが、これ皆さんよくご存じのマニュアルですよね。破壊ということは血小板を輸血しても効かない状態を1回考えてみたいと思います。血小板を輸血しますと大体血小板10単位を輸血しますね。60キロの人に輸血しますと大体3万2000ぐらい上がる計算になるんですね。これがPL法で10単位というのは2掛ける10の11乗個以上、でもこれよりもちょっと多い数の血小板が入っていると思いますが、それを輸血しますと当然入れた血小板を循環血液量で割れば出てくるんですが、ここに3分の2を掛けるんですね。これなぜ3分の2を掛けるか、それは輸血された血小板の3分の1は脾臓にプーリングされる。脾臓の中に取り込まれるんです。だから、100血小板を入れても70しか回収されないんですね。血小板がプーリングされるということです。

血小板濃厚液輸血の効果

- 投与量

$$\text{血小板濃厚液輸血直後の予測血小板増加数}(\mu\text{l}) = \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量}(\text{ml}) \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

例えば、血小板濃厚液10単位を60kg(循環血液量4,200ml)の患者に輸血すると、直後には輸血前の血小板数より3.2万/μl以上増加することが見込まれる。(輸血された血小板の1/3が脾臓プールに移行するため)

$$\text{予測血小板増加数} = \frac{2 \times 10^{11}}{4200(\text{ml}) \times 10^3} \times \frac{2}{3} = 32,000/\mu\text{l}$$

血小板濃厚液輸血の効果

・投与量

血小板輸血直後の予測血小板増加数 (/ μl)

$$= \frac{\text{輸血血小板総数}}{\text{循環血液量 (ml)} \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

例えば、血小板濃厚液10単位を60kg(循環血液量4,200ml)の患者に輸血すると、直後には輸血前の血小板数より3.2万/ μl 以上増加することが見込まれる。(輸血された血小板の1/3が脾臓プールに移行するため)

$$\text{予測血小板増加数} = \frac{2 \times 10^{11}}{4200 \text{ (ml)} \times 10^3} \times \frac{2}{3}$$

$$= 32,000/\mu\text{l}$$

ということで、これは割と有名な論文なんですけど、SchlichterのTRAP試験というので血小板を入れても増えない原因、要するにどんどん血小板が破壊される原因は何かというのを多変量解析で調べた成績があるんです。それでいきますと当然例えば脾臓が大きい、ものすごいそれが大きい脾臓があったら実は血小板を入れても増えないんです。逆に脾臓を取っていると非常によく効く。それから当然、この男性とか体重多い、これは多分循環血液量が多いだけだと思います。循環血液量が多いか体重が多いから増えないということですね。あとは大事なのは出血、発熱、感染、いわゆる炎症とかがあると実は血小板というのは使われて増えないんですね。これがなかなか血液内科でも分かってないんですね。みんな分かってんのは2回以上の妊娠女性、これは何かというとHLA抗体があるから。どっちかというと血小板輸血で血小板が増えないのはHLA抗体とってるんですが、実は熱があったり出血したりすると血小板というのはどんどん使われてしまっているということがこのデータから明らかになったというわけです。これが実は臨床が意外に分かってないです。輸血部に「血小板入れても増えない、増えない」って言うてもどんどん出血したり熱が出る場合は当然増えないということになるわけで、すぐ「HLA調べてほしい」って言うわけですね。

ただ、抗体で血小板が増えない原因はHLA抗体ですね。HLAマイナスの血小板を入れると増えるもので、あとはちょっと血小板特異的な抗体もありますけど、HPA抗体というがあります。あとは先ほど血小板、これは極めてまれな状況なんですけど血小板無力症というのは先ほど言った

血小板輸血不応状態の要因 (主として非免疫的機序)

2回以上妊娠女性、あるいは男性
脾腫(触診にてわかる)
アンフォテリシンBの静注
活動性出血
発熱
感染
ヘパリンの投与
体重(重いほど不応)

Slichter SJ, et al: Blood 105:4106, 2005 (TRAP study)

II b-III aがない血小板ですのでそれで輸血するとII b-III aの抗体が出て血小板輸血が効かないような状態になります。けどHLA抗体とかそういう抗体によっても血小板というのは破壊されることになるわけです。

血小板輸血不応(免疫的機序)

- ・抗HLA抗体や抗HPA抗体による血小板輸血不応
- ・抗HLA抗体以外で最も頻度が高いのは抗HPA-2b抗体による血小板輸血不応
- ・血小板膜糖蛋白欠損症における同種抗体
(ex. 血小板無力症における抗GPIIb-IIIa同種抗体)

ここでちょっと私が経験した非常にめずらしい症例を提示したいと思います。これ実は私のデータなんですけど、血小板膜蛋白をヨードでラベルするといろいろな蛋白が出てきて、このGP II b-III aというのが先ほど血小板が凝集するのに大事な、ないと血小板無力症になるということですね。GP I bというのはまたちょっとややこしい名前ですが、Bernard-Soulierこれも出血する。どちらも非常に大事な蛋白ということが分かっています。

血小板膜上の糖蛋白質 (Platelet Membrane Glycoproteins)



Integrins

β_1 -Integrins

GPIa-IIa ($\alpha_2\beta_1$)

GPIc-IIa ($\alpha_5\beta_1$)

GPIc'-IIa ($\alpha_6\beta_1$)

β_3 -Integrins

GPIIb-IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) → 血小板無力症

$\alpha_v\beta_3$

Leucine-rich motif Family

GPIb-IX → Bernard-Soulier 症候群

GPVI

GPIV (CD36)

GPVI

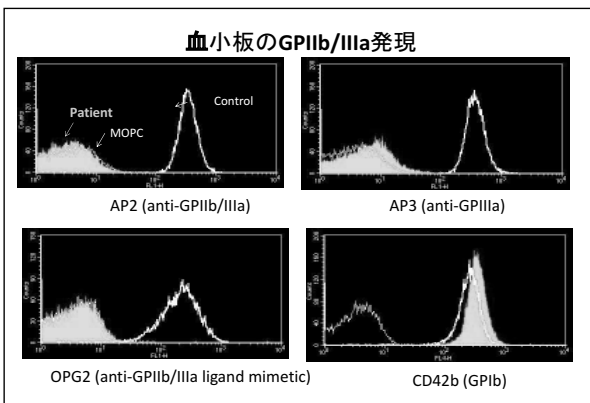
症例を提示しますが、これは血小板の無力症の方です。もう当然これは先天性の異常、59歳の男性でタール便で来られました。ちっちゃいころから当然先天性の異常ですから出血傾向がありまして血小板無力症でタイプ I というのはもう全然 GP II b-III aがないタイプです。この方は結局タール便がありまして、無力症なんで血小板輸血してから内視鏡して胃腺癌って分かったわけですね。で、手術しないといけないんですけど、血小板輸血しても全然増えなかったんですね。やっぱり抗体があるんでHLA抗体を持ってますから。他にも実はGP II b-III aの抗体も持っていたんですね。結局、血小板輸血不応の血小板無力症というふうに紹介を受けまして「阪大でなんとかせえ」ということで紹介になったわけです。

【症例】59歳男性
【主訴】タール便
【現病歴】幼少児期より出血傾向を認め、血小板無力症タイプ I と診断されていた。2008年タール便を認め、PC輸血後に上部内視鏡検査を施行。胃腺癌(Stage Ia)と診断され胃切除予定となっていたが、術前にγグロブリン大量+血小板輸血を行うも血小板数の増加なく、また出血時間改善を認めなかったため、手術は中止された。血小板輸血不応の血小板無力症と診断され、加療目的にて当院に紹介となった。

【家族歴】両親いと婚 父:心疾患

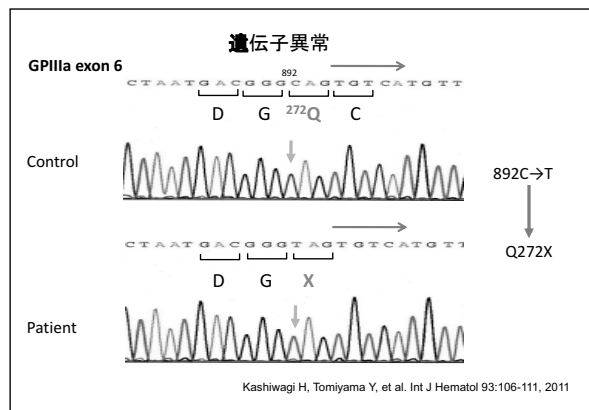
【既往歴】51歳 出血性胃潰瘍。止血困難であり、血小板輸血を受けた。その後、6ヶ月に一度程度の頻度で出血性胃潰瘍を繰り返していた。抗血小板抗体(抗HLA抗体):陽性

で、ちょっとこれは気楽に聞いてもらいたいんですけど、このGP II b-III aを普通の方はこういうふうにGP II b-III aが陽性になるんですけどこの方は全く出ないということですね。で、GP I bは確かにあるということ。

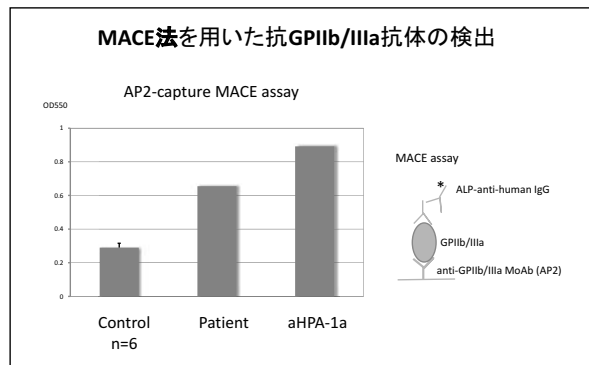


こちら辺、遺伝子解析で確かにここでこのストップごとというか蛋白を作らないようなTAGとい

うミューテーションになるわけですね。CAGがTAGに変異しており確かに血小板無力症ですねということなんです。



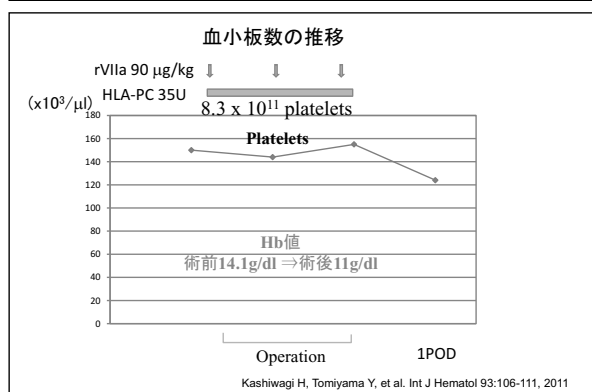
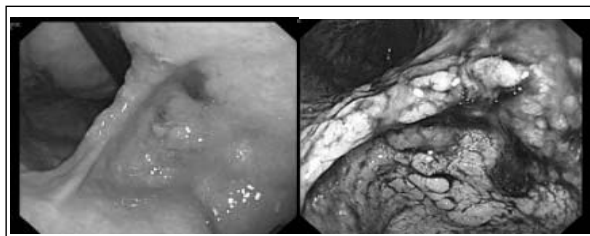
で、GP II b-III aの抗体も持っているということがわかりました。正常はこのぐらいなんですけど、患者ではこの血小板に対する抗体を持っていたんです。HLA抗体も当然持っているということで。



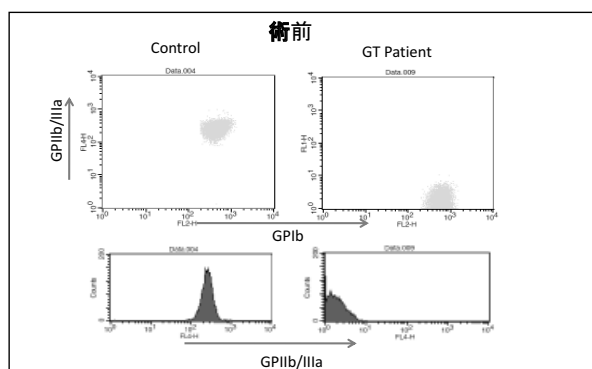
で、どうしようかということになりました。本人も癌があるということでどうしようというですね。ということで結局、こういうノボセブンというちょっとまだ保険通ってなかったんですけど1本50万ぐらいするような、これは医局から出してもらって150万円出して輸血したんですけど。これをちょっと見てもらいたいですね。HLA抗体もあるため、HLAを合わせた血小板を35単位輸血してます。これで見ると、結局血小板とこの製剤を使ってうまくいったんですね、手術。

このスライド見てもらってどうです？ 血小板の値、全然増えてないですよ。このときは手術して、まあヘモグロビンは3ぐらい下がって無輸血でいけたんですけど、無輸血というか赤血球輸血はする必要がなかったんですけど、これを見る

と全然血小板が増えてない。だから、われわれはこのデータからはこの患者さんには血小板を輸血したけど全く増えてないという、すぐどんどん壊れてしまったというふうに解釈をしますよね。実際、そうだと思うんですよ。

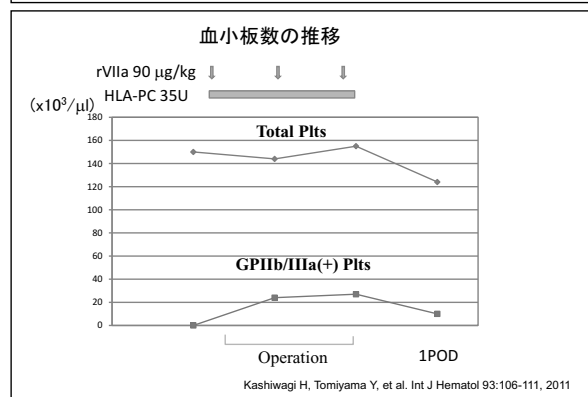
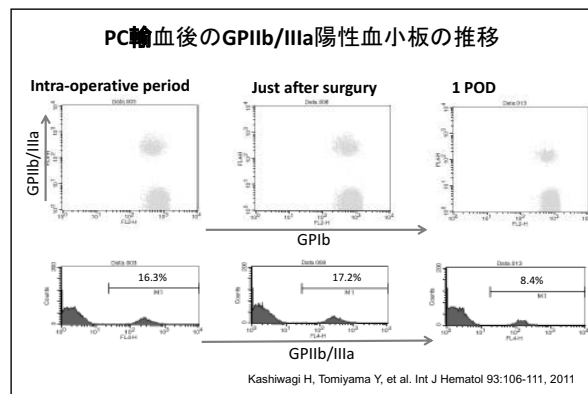


ただ、ここでちょっとテクニックを使いますと実はこの患者さんはGP II b-III aというのがないのでGP I bはあるんでこういう血小板なんですね。GP II b-III aがない血小板。正常の方はGP II b-III aがあるので輸血した血小板と患者血小板を区別することができるんです、この方は。



ということで、区別しました。そうすると実は全く増えてないじゃなしに、ちゃんと輸血した血小板はそれなりに検出されるんですね。それを計算しますと全く増えてないように見えるんですが、実は輸血した血小板は2万から3万ぐらいは患者さんの中で増えることができるということが分かったわけです。恐らく、これは出血してます

から、それとオペの侵襲というのがあるのでここで血小板というのは使われて、ここでやっぱり輸血してからここで下がってますよね。だから、基本的には患者さんの血小板ってどんどん下がる傾向になっていたということがこの結果から分かるわけです。



ということで、ただ実際にこれはよく輸血の世界で輸血の応答かどうかを見るCCIというインデックスがあるんですけど、この症例ではやっぱり血小板輸血の応答例であるということになるわけですが、まあ血小板は実はこの症例では全く効かないじゃなしにある程度増えているということが分かるということで、なかなか普通に血小板だけの数を見て血小板が輸血が効果あるかどうかという判断、ちょっと難しいなあということです。特に炎症なんかある場合は全く増えてないんですが、それはどんどん使われている消費されているということが考えられると思います。

ちょっと余談ですけど、これは血小板無力症の血小板を作ったこれRGDSペプチドというのはGP II b-III aをブロックした血小板で、こういう血流下ではこういうふうに凝集しないんですけど、このノボセプンを入れるとGP II b-III aがなくて

有効性の評価

補正血小板増加数(Corrected Count Increment:CCI)
血小板輸血後1時間後、18~24時間後

CCI= (/μl)	$\frac{\text{血小板増加数}(\mu\text{l}) \times \text{体表面積}(\text{m}^2)}{\text{輸血血小板総数}(\times 10^{11})}$
---------------	--

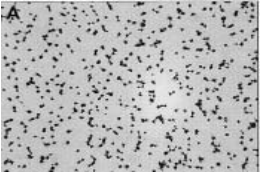
血小板輸血後のCCIによる評価

1時間後	7,500~10,000 /μl以上	本例 輸血直後 5,070/μl
18~24時間後	4,500/μl以上	本例 24時間後 1,880/μl

もうこうフィブリンと凝集ができるんですね。それで止血してるということはノボセブンが効いているということなんです。これ、なんでこういうふうになるかということ長いこと分からなかったんです。大体、このフィブリノゲンの受容体というのはGP II b-III aなんですけど、だからフィブリンの受容体もGP II b-III aかなと思ってたらそうじゃなくて

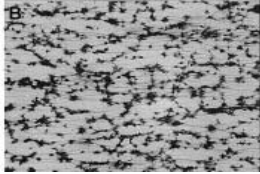
Aggregation of αIIbβ3-inhibited platelets under flow conditions induced by rFVIIa

RGDW



A

RGDW + rVIIa



B

Collagen Type III 300 s⁻¹

Lisman, T. et al. Blood 2004;103:1720-1727

最近の論文ではですね、これ一昨年論文ではGPVIというのがフィブリンの受容体である。というのが実は立て続けて『Blood』に出ました。ということでノボセブンでフィブリンを作ってGPVIを介して血小板は止血のほうに動いてたという、これは医科向けの話ですけどそういうことも学問的には分かっているということでもあります。

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation

Elmina Mammadova-Bach,^{1,4} Véronique Ollivier,^{5,7} Stéphane Loyau,^{5,7} Mathieu Schaff,^{1,4} Bénédicte Dumont,^{5,7} Rémi Favier,⁸ Geneviève Freyburger,⁹ Véronique Latger-Cannard,¹⁰ Bernhard Nieswandt,¹¹ Christian Gachet,^{1,4} Pierre H. Margin,^{1,4} and Martine Jandrot-Perrus^{5,7}

Key Points

- GPVI interaction with polymerized fibrin triggers a new loop amplifying thrombin generation and platelet recruitment at the clot surface.

Blood. 2015;126(5):683-691

THROMBOSIS AND HEMOSTASIS

Fibrin activates GPVI in human and mouse platelets

Osama M. Alshehri,^{1,*} Craig E. Hughes,^{1,*} Samantha Montague,¹ Stephanie K. Watson,¹ Jon Frampton,¹ Markus Bender,² and Steve P. Watson¹

Key Points

- Fibrin is a novel ligand for the platelet collagen receptor, GPVI, increasing platelet procoagulant activity.
- Activation of GPVI by fibrin contributes to thrombus growth and stabilization.

Blood. 2015;126(13):1601-1608

じゃあ、血小板減少症の診断をどうするかということ。この三つのカテゴリーに分けてます。この分布異常は脾臓が大きいかどうかで分かるんで、この二つですよね。まず、破壊亢進の病態というのはさまざまな病気があるわけですね。有名なのはTTPとかDICとかということなんです。後で特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) のお話をしますけど、ITPと区別するのにどうするかというと、これは参考に聞いていただければいいです。

1. 血小板減少症の病態 診断

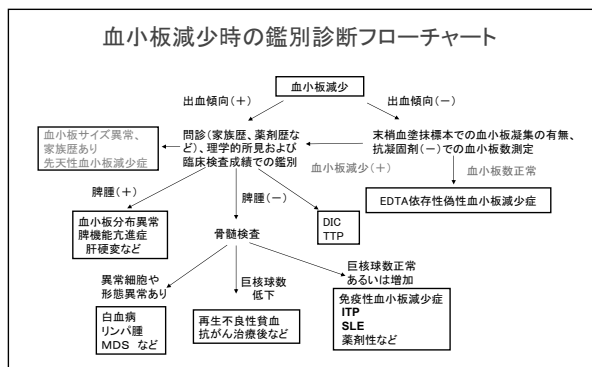
2. 血小板減少症の治療

血小板減少症の病因

- EDTA依存性偽性血小板減少症
- 産生低下
 - 再生不良性貧血
 - 白血病・MDS
 - 抗がん剤による骨髄抑制 (CIT)
- 破壊・消費の亢進
 - 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)
 - Systemic lupus erythematosus (SLE)
 - 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)
 - Disseminated intravascular coagulation (DIC)
 - 薬剤起因性血小板減少症 (免疫性) (HIT etc)
 - 抗リン脂質抗体症候群 (APS)
- 分布異常
 - 脾機能亢進、巨大脾腫

血小板が少ない場合にはまず本当に出血傾向があるかないかということも大事です。ない場合は塗抹標本を見て偽の血小板減少じゃないかということを見る必要があります。血小板が3万ぐらいでも全くあざとかできないという方はちょっとおかしいということですね。これかもしれない。結構な頻度でありますけど、で、出血する場合は脾臓

が大きいかどうかを見てあとは最終的には骨髄系、これも骨髄検査でこれ、分かるかどうか実は難しいんですね。白血病なんかは分かるんですけど、再生不良性貧血とこういうITPなんかの鑑別はなかなか難しいことが多い。



これは後でちょっとだけお話ししますが、大事なものはITPというのは出血性の疾患でありまして、こういうTTPとかDICとかHITというのは血栓性の疾患であるということで、こういう止血のマーカである程度区別することができるということでもありますし、それぞれの疾患は特異的なマーカーがあるので比較的ITPとここら辺の血栓性の病気というのは区別することができるというふうに思います。

破壊・消費の亢進による血小板減少症

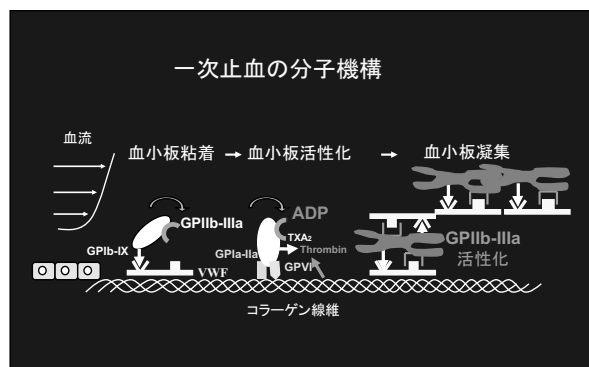
ITP	出血性疾患
TTP	血栓性疾患
DIC	
HIT	
APS	
	PT, aPTT, Fibrinogen, FDP(D dimer), LDH

破壊・消費の亢進による血小板減少症

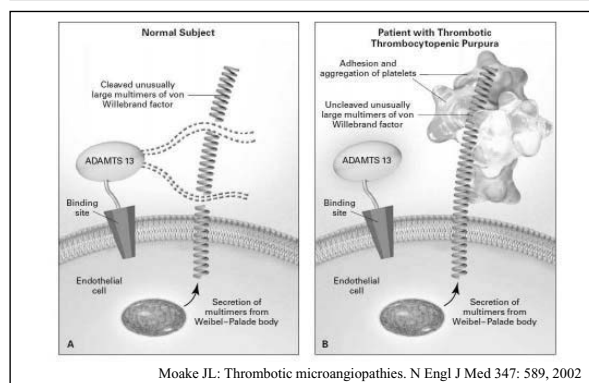
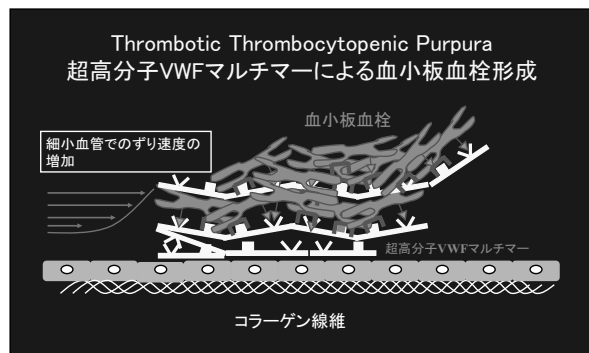
ITP	出血性疾患
TTP	ADAMTS13活性著減
DIC	FDP (D dimer)増加
HIT	抗HIT抗体(PF4+ヘパリン)
APS	抗リン脂質抗体

TTPがどういう病気かお話ししますと、先ほどの話でフォン・ヴィレブランド因子とGP I bが

最初の止血に大事であるということをお話ししました。

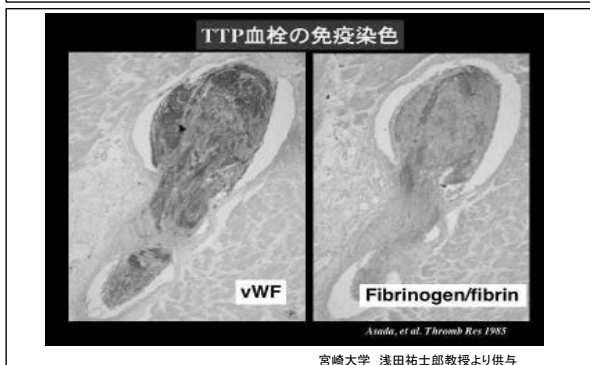


GP II b-III aがもう血小板の凝集に大事なんですけど、このTTPというのはこれよう似てるんですが血栓性の血小板減少性紫斑病ということですが、これは異常なフォン・ヴィレブランド因子が作られるんですね。それで、血小板が凝集しなくていいようにこういうふうに血小板血栓を作ってくるような恐ろしい病気なんです。これはこういうフォン・ヴィレブランド因子を切断する酵素ADAMTS13というのがあるんですけど、それに対する自己抗体ができて血栓ができる病気です。



これ剖検例なんですけど、これ腎臓の糸球体でこの小葉動脈に血小板血栓がこう出て血小板が下がってしまう恐ろしい病気ですね。これは血漿交

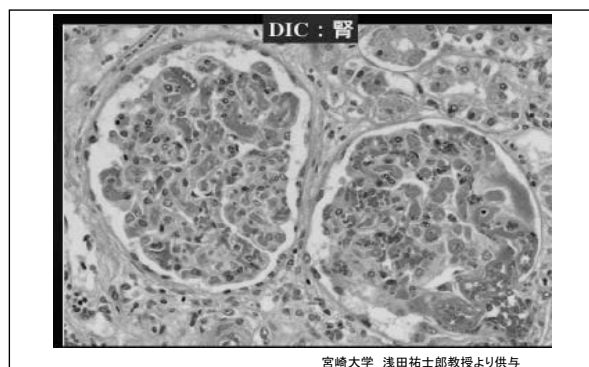
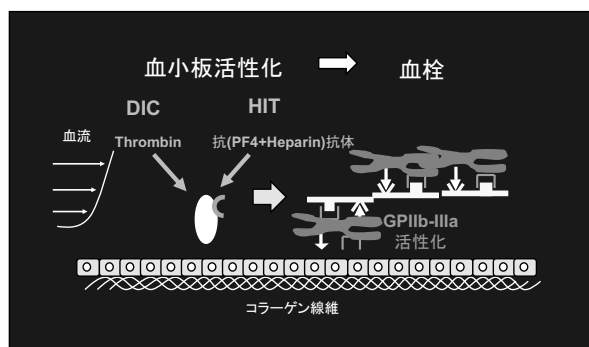
換をしたら治るんですけど。で、この染色これ実は1985年に宮崎大学の浅田先生がこれを発見されているんですがこういうふうに、その当時は死因が不明な病名が付いていなくて血栓で亡くなっている方を剖検してみると、これ実はTTPなんです。この血栓を免疫染色、染めると実は普通は血栓だとフィブリンがいっぱい染色されるんですけどこの病気はフォン・ヴィレブランド因子がものすごく増えるということをもう20年以上前に見付かっていると。見付けられたということで、僕大好きなんでこれ「スライドください」言うていつもこの話をするんですけど、ということです。



あと、DIC とかHeparin の惹起性の血小板減少というのは血小板が活性化して特にDICなんかはフィブリン血栓ができるので実は全然違う糸球体の血流がゆっくりな所でフィブリンが固まって血栓ができる。こういう糸球体の所にできるのがDICということで、ちょっとTTPと違うんですね。どちらも恐ろしい病気だと思います。

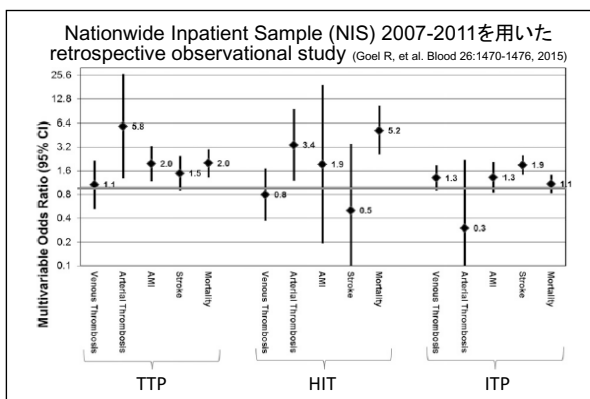
ちょっとまた話ずれますけど、そうしたら血小板が少ないときに血小板輸血をしたらどうなるかというのがデータ出ますのでちょっとだけ横道それちやいますけどお話ししたいと思います。

これは今、流行のビッグデータというものを使っ



**血小板減少の病態と血小板輸血による
血栓症発生の差違**

ていて。ビッグデータというのは保険のデータですね。これアメリカの全国で入院患者の7、8割をカバーするようなインシュアランスのデータを取ってきて、それで解析しているんですね、病名で。だから、この疾患だけでも1万例とかITPでも1万例それで2、3000例の解析なんですけどこれで血小板の輸血とそれぞれのイベントを比較しているんですね。そうしたら、TTPの頻度と血栓性の疾患率でもここで輸血、血小板が下がって出血傾向がある場合があってそのときに輸血すると動脈血栓が起こるかもしれない。これは因果関係は分からないんです、データだけなんで。動脈血栓があるのに輸血することはないと思うんで、多分輸血して動脈血栓になっていると。死亡率も、これは輸血との関連を見えていますね。輸血すると死亡率がどうも上がりそうであると。これは重症に輸血してるかも分かんないんですけど。これはなかなか難しいとこなんですけど。



一方ITPではそういうことはないということで、もうちょっと分かりやすいスライドを示します。これらの疾患で入院してきたときに血小板輸血したときの患者さんを解析しますと、まずそういう人たちは出血のイベントが増えています。だから、多分これは出血してるから血小板輸血しているんですね。そうすると動脈血栓がこういう血栓性のTTPとかHeparinの血小板減少症、Heparin惹起性の血小板減少症、これも血栓性の病気ですけどそういうので動脈血栓が起きている。ITPではそういうことはないということ。でも、ITPの輸血は比較的大事なんですけど輸血のマニュアルに書いていますようにTTPとかHITはまれに血小板輸血をしたら駄目というのはこういうデータも裏付けているというふうに思います。こういうちゃんとしたデータは今までなかったんですね。経験則、ケースレコードだけのデータなんで。これもビッグデータで細かいところが本当にクオリティーがどこまで正しいかというのは分かりませんが、この厚労省とかこういうわれわれの保険の病名と医療動態なんかをすごく大きなデータをコンピューターで解析して動向なんかを調べるようなそういう報告が出てくると思います。

Adjusted odds* of thrombosis, AMI, and stroke in hospitalizations with TTP, HIT, and ITP with platelet transfusion			
	TTP	HIT	ITP
Any bleeding event	2.3 (1.6-3.2)	5.5 (2.3-12.9)	5.1 (4.2-6.1)
Thrombosis			
Venous thrombosis	1.1 (0.5-2.2)	0.8 (0.4-1.7)	1.3 (0.9-1.9)
Arterial thrombosis	5.8 (1.3-26.6)	3.4 (1.2-9.5)	0.3 (0.03-2.2)
AMI	2.0 (1.2-3.4)	1.9 (0.2-19.3)	1.3 (0.8-2.1)
Stroke	1.6 (0.9-2.7)	0.5 (0.06-3.5)	1.3 (0.7-2.3)

*年齢、性別にて補正 (95% 信頼区域) Goel R, et al. Blood 26:1470-1476, 2015

ということで破壊・消費亢進の病態でこういう病態は鑑別することができるということなんですけど問題はこのITPですね、特発性血小板減少性紫斑病。特発性ということなんで原因がよく分からない。でも、今は自己免疫性の血小板減少性紫斑病というふうにいわれています。一般的にはITPというふうに名前を持ってこられまして国際的なPrimary immune thrombocytopenia、PrimaryITPという名前も一般化されているわけですね。

血小板減少症の病因

EDTA依存性偽性血小板減少症

産生低下

再生不良性貧血

白血病・MDS

抗がん剤による骨髄抑制 (CIT)

破壊・消費の亢進

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)

Systemic lupus erythematosus (SLE)

血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

Disseminated intravascular coagulation (DIC)

薬剤起因性血小板減少症 (免疫性) (HIT etc)

抗リン脂質抗体症候群 (APS)

分布異常

脾機能亢進、巨大脾腫

ITP

Idiopathic thrombocytopenic purpura
特発性血小板減少性紫斑病

Autoimmune thrombocytopenic purpura
自己免疫性血小板減少性紫斑病

International working group (Blood 2009)

Primary immune thrombocytopenia

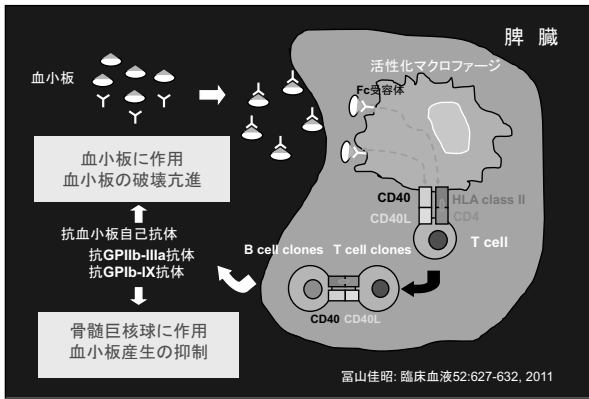
All forms of immune-mediated thrombocytopenia
except primary ITP:

Secondary immune thrombocytopenia

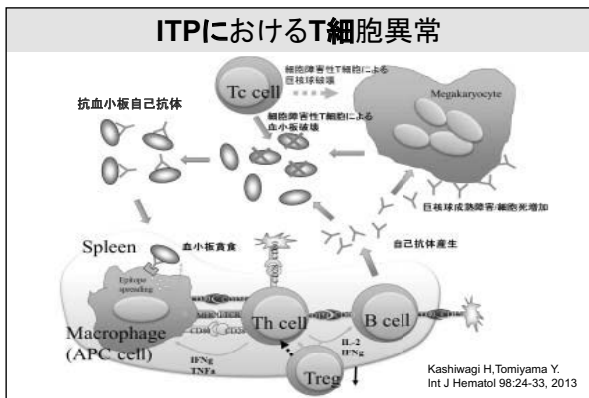
Osaka University

これはどんな病気かという、血小板に対する抗体、これGP II b-III aとかGP I bもこうやって出てきますけど、こういう抗体が血小板に付いて血小板が当然脾臓のほうに行きまして脾臓で破壊されるんですね。脾臓で破壊されながらこういうふうに免疫でスイッチが入りましてまた抗体を作るといようなこういう自己免疫疾患というふうに考えられておりますというわけです。一方ではこういう抗体は巨核球もちょっと血小板の産生も抑えているんじゃないかということが最近言われています。

あとT細胞の異常なんかも言われていまして、制御性T細胞がおかしいとかそういう話があるわ



けです。ただ、かなりこれは病態、分かっているんですけど、診断は除外診断、他の今のいろんな病気を除外してTTPとかHITとかそういうことじゃないなというMDSとか違うなということでITPと診断しているんですね。それではちょっと面白くないのでここら辺から私の趣味の話になるんですけど、ちょっとお付き合い願いたいと思いますが。



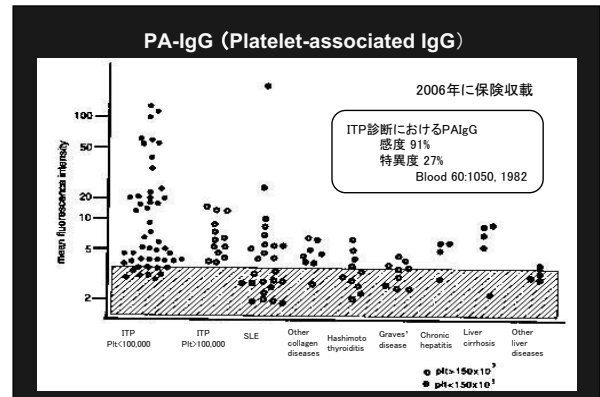
ITPの診断は除外診断が主である。

末梢血検査では血小板減少以外は通常は正常。

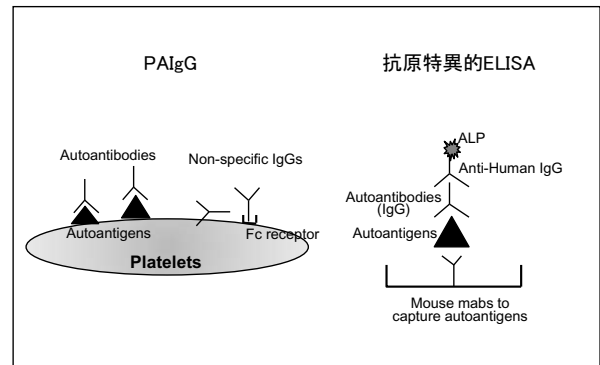
白血球数、白血球分類には特に異常なし。
出血持続による鉄欠乏性貧血を認めることあり。

それでこの血小板に抗体が付いてるから血小板を取ってきてITPを測ったらこの疾患は診断できるんじゃないかというふうに1970年代に考えられたのが血小板関連IgGっていうPA-IgGという検査をするんですね。確かにITPではこういうふうにPA-IgGは高くなるんですけど、ここで慢性肝

炎とか肝硬変とか後で出てくる再生不良性貧血なんかでも上がるんです。ということでこの疾患の感度は非常にいいんですが特異度が低いということで保険に通っているんですけどこれはほとんどナンセンスな検査なんですね。「これ駄目や」ってずっと言うてるんですけど、ただこれしかないんで臨床の先生はこれを検査するんですけど、これ仕方ないんですね。

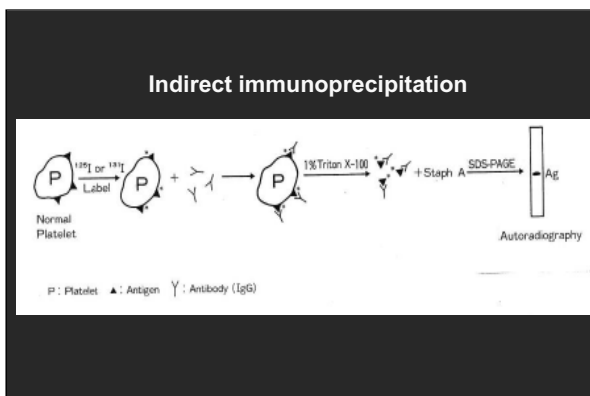


ということなんですけど、そしたらその原因は何かと言いますとPA-IgGは血小板を取ってきてこのIgGを測定しているんで当然本当の抗体も測るんですけどFcに付いたIgGとか非特異的に付いたIgGも測ってしまうということでバックグラウンドが高くなっちゃうんです。ノイズが高くなってしまって本当の抗体が分からなくなっているということなんです。それを解消するにはどうするかというと、このITPで大事な抗原を同定しましてそれだけを持ってきてその特異的なあと具体的なGP II b-III a特異的な抗体を測定したらいいということになるわけです。

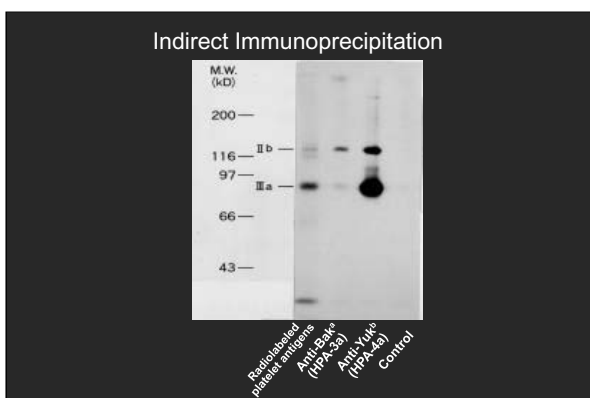


そういうことで実はGP II b-III aというのは言われてたんですけど、そんなん実際目に、目で見たいというふうに私は思っていて当然こういう抗

体の target antigens というのはこう免疫沈降法というものを使うんですね。血小板をラベルしましてヨードで。で、こういうモノクローナル抗体とかそういう抗体を付けまして反応させますね。それを溶かすと抗原抗体反応が起こりましてそれを Protein A で沈降しまして電気泳動するとういう抗体が結合する抗原が見えるということなんです。

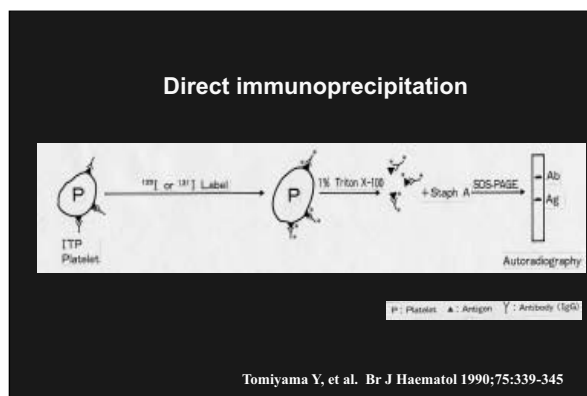


で、実際これHPAの抗体、human platelet antigens に対する抗体 HPA-3a とか 4a の抗体をということ。こういう免疫沈降をしますとこの II b と III a が落ちてくると、こういう抗原のこれは多形性で抗体ができるようなものがあるということが分かるわけです。



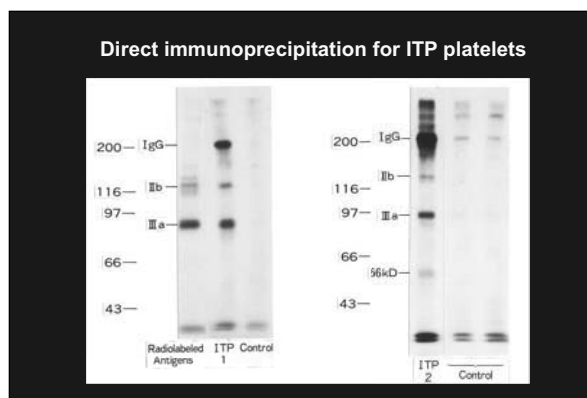
こういうことをやりましたので、それでは ITP は本当に自己免疫疾患だったら ITP の血小板を持ってきてヨード標識するんです。ITP の血小板だけヨード標識するんですね。それで流すんです。そうしたら抗原と抗体に絶対ヨードが入ってこの抗体もラベルされて ITP だったらここに PA-IgG が、分子量からいくとここが抗体なんです。PA-IgG が出てきて、こういうこの抗体が

なんか落ちてくるそれが抗体がターゲットになっている抗原やというふうに考えたわけです。



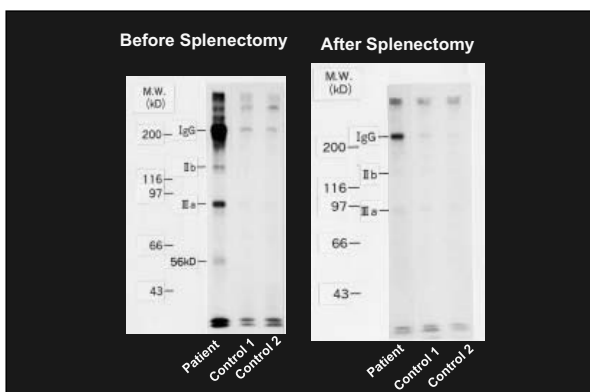
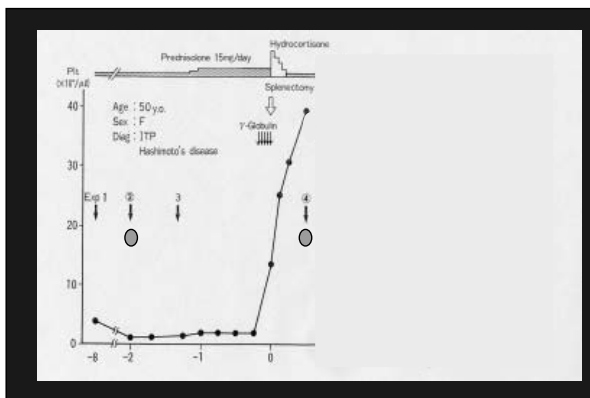
よろしいですか。これ、若かりし私の1990年ぐらいの仕事なんですけど、これ実は非常にうまくいましてこれがその結果なんです。

これを見て私も非常に喜んだんですけど、これは ITP の血小板です。これは正常の血小板ということになります。血小板の数を合わせていますよ。ITP では PA-IgG がボーンと出て正常では出ませんね。GP II b-III a が落ちてくるわけですよ。これチャンピオンデータ、一番きれいなデータですけど。で、この人は PA-IgG ものすごい高いわけですね。GP II b-III a はこれほど出ないんですけど。正常の人は、まあちょっと IgG はありますからね、ここのこういうふうに出るけど GP II b-III a は全く出ない。ということで、PA-IgG はやっぱり ITP だと非常に高く GP II b-III a 落ちてくるという、これは全例じゃないんですけどね。これでやっぱりこの病気というのは自己免疫疾患であるということを納得してもらえたら非常に私は嬉しいんですけど。



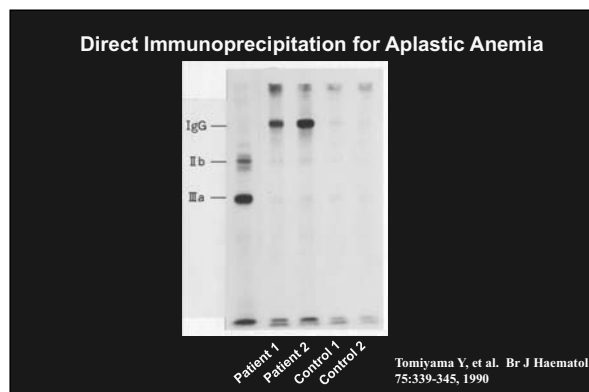
本当にこれが大事かということで、この脾臓を

取るというのがこのITPの治療法なんでガンマグロブリン大量をやって脾臓を取るんですけど、取る前と取った後で比べてみますとこの方は脾臓を取った後はすぐにこのPA-IgGが減少してGP II b-III aの抗体がなくなっているんですね。ということは脾臓でやっぱり抗体を作っていると、少なくともこの方は。全例じゃないんでね、典型例を出してますけど全てのITPの人がこんなうまくいくわけではないんですけど。脾臓で壊れているということで脾臓を取ることによってこの方は非常にうまくいったということです。

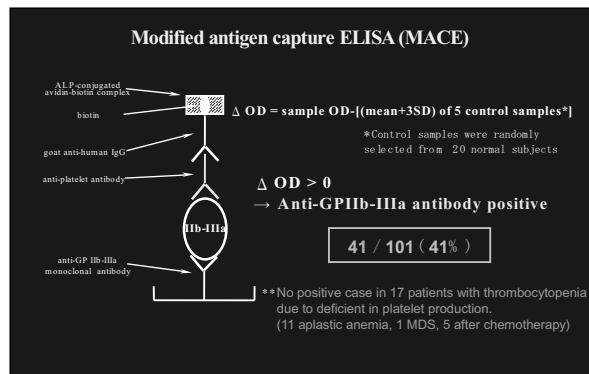


そうしたら再生不良性貧血ってどうなるかって興味ありますよね？検査しました。これがその結果で、これが再生不良性貧血2例。2例同時にやるのもなかなか難しい、外来で2人頼まなあきませんから。これPA-IgG高いんですよ。だから、PA-IgGが高くてITPか再生不良性貧血かは区別できない。でもこれは、II b-III aは下りてきませんね。PA-IgGだけが低いということになっているわけです。

ここからちょっとかなりマニアック、これ塩原先生のリクエストなのかと思いますが、ただ、ITPの問題はこういう100例ぐらいやっても4割



ぐらいしかII b-III aの抗体を持ってないんですね。全例じゃないんですよ。ただ、ちょっと英語で書いて申し訳ないですけど、再生不良性貧血とかMDSとか化学療法後の人にはこういう抗体は出てくるとされない、検出されないということになっています。



世界的にもITPのtarget antigensというのはGP II b-III aやGP I b-IXというのが大体4割、両方持っている人も当然いてるんですけどあくまで全体の5、6割ぐらいが抗体を持っていると。あとはちょっとよく分からないんですね。他にもマイナー抗原はありますけど。で、こういうのが出るとITPと診断していいですよということになります。ただこの検査法なかなか難しくて一般化できないのは問題です。

ITPにおける血小板自己抗体の主要標的抗原 (prospective study)

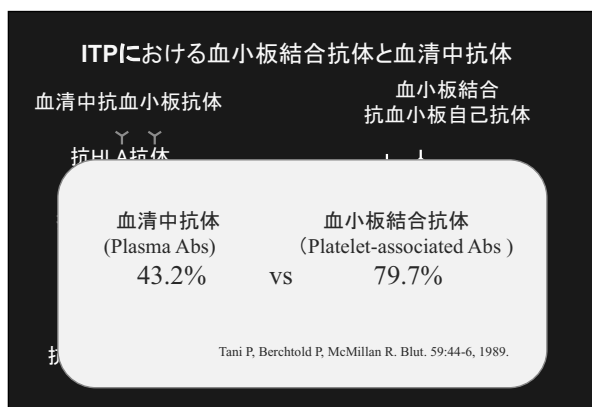
GPIIb-IIIa
40-60%に陽性

GPIb-IX
10-20%に陽性

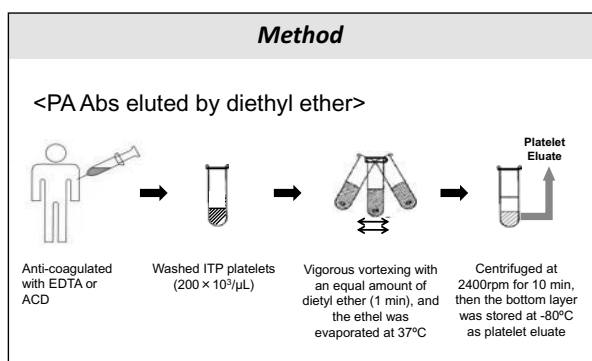
疾患特異性 > 90%

McMillan R, Wang L, Tani P. J Thromb Haemost 1:485-491, 2003

それと血清中と血小板の結合にこれはクームス試験と同じでこれは間接クームス、こっちは直接クームスなんですけど血清中には例えばHLA抗体なんか含まれていますよね、ITPでも。妊娠したらHLA抗体、出ますしね。あとちょっと私たちのデータで血小板がどうも破壊されて疑似的に誘導されるような抗体も存在するというので、やっぱり血小板に付いている抗体が病態みたい。先ほど血小板の数とこのPA-IgGは関連したのでこっちが大事であるというふうに考えています。実際、他のデータでも血清中の抗体は非常に少なくほとんど悪化する抗体は血小板に結合してる抗体であるとPlatelet-associated antibodiesということが言われているので

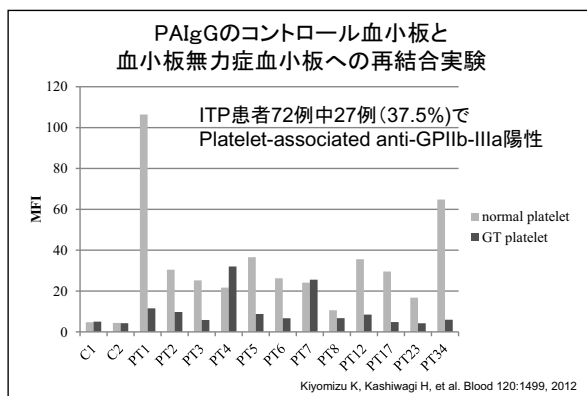


そこで私たちは手間ですけど血小板が少ない患者さんから20ccいただいて血小板を分離しまして、血小板から抗体をエーテルで解離して実験をするわけです。血清中の抗体は非常にいろんな抗体があるため、解析には向いていません。

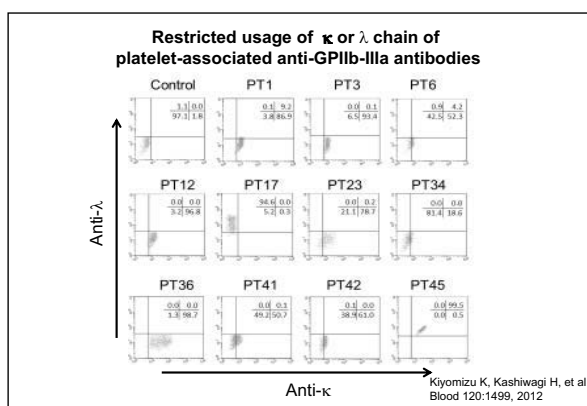


血小板からはがしてきた抗体を再度、血小板に付けますと正常の血小板とこれが血小板無力症、GP II b-III aがないので見るとこういうふうに明らかに差が出ます。GP II b-III aに対する抗体は

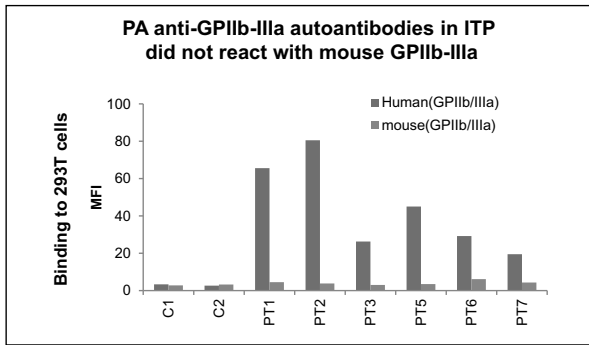
この解析でも4割弱ぐらいの方が陽性になるということになるわけです。



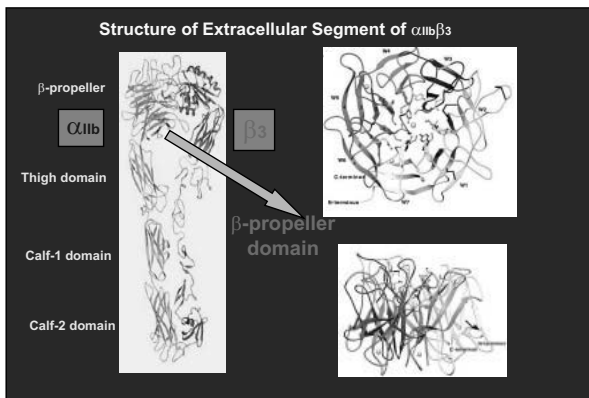
ここで、これいつも塩原先生が感心していただいたわけですけど、これのGP II b-III aの抗体をκとλで展開しますと普通はこういう疾患というのはポリクローナルなんでκもλもあるんですね。IgGの中で普通κとλというのがあるんですけど、偏らないと考えられていたんですけどITPをそれで血小板と結合した抗体を取って来るとこういうふうに入を優位に作っているような症例。で、こっちはκを優位に作っている症例。結構偏っているんです。こういうふうにポリクローナルになるよりもかなり偏在性があるということが分かってきました。これあんまり臨床的にそんなに重要じゃないんで気楽に聞いてもらったらいいと思うんです。もうちょっとそれを突き詰めたいて考えまして、ヒトのGP II bとマウスのGP II b実はこのITPの抗体、マウスに付かなかったんですね。



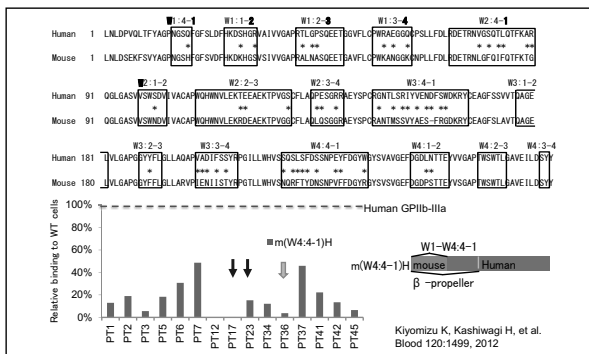
これを利用してもうちょっとどこを認識しているかを見てやろうと思ったんですね。GP II b-III aというのはこういうふうにGP II bとGP III



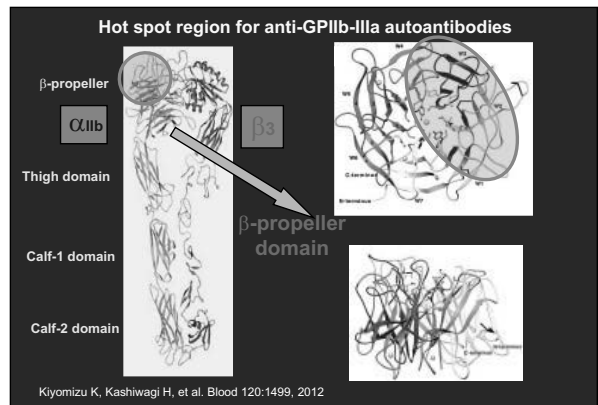
aの複合体を作っていて、いろいろこう入れ替え、マウスとヒトと入れ替えたGP II b側がITPの抗体の結合に大事ということがわかりました。GP II b-III aのヘッドドメインが機能部位で大事なんですね。GP II bのN末端には、結晶構造解析でこういうプロペラみたいな7枚の羽の扇機みたいなプロペラの構造があるんですね。β-propeller domainというんですけど。その部分がITP抗体の結合に大事ということが分かってきました。



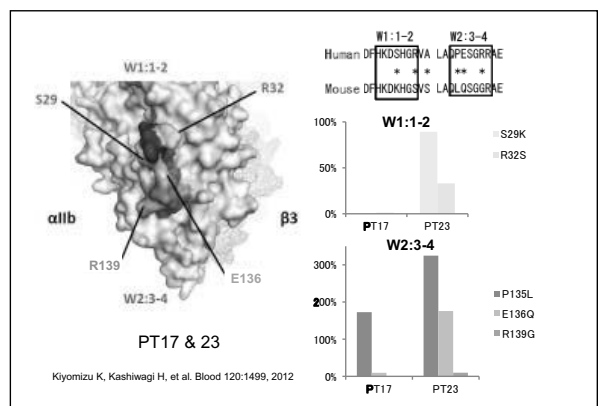
細かな実験データは省略しますが、ヒトGP II bの構造をプロペラ部分の半分にしてやってあとマウスにしてやるともうほとんどの症例でその結合が落ちるんですね。完全に結合が消失する症例も存在するわけです。ヒトとマウスのアミノ酸配列を比較すると、プロペラ部分のループ構造にアミノ酸の差違が存在していました。



このループの所がヒトとマウスとは実は違うため、3例を中心にループ構造を入れ替えたり、アミノ酸を1つ変えたりして解析しました。

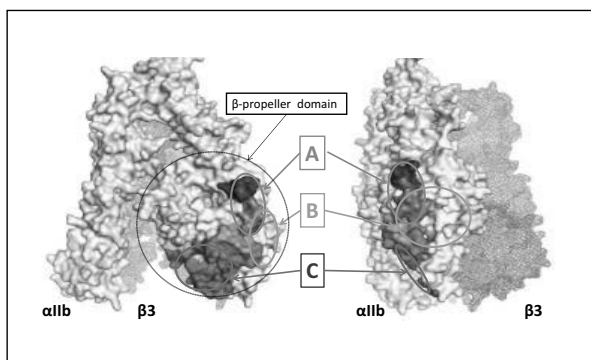


そうしますと、まあこの部位が大事ということなんですが、その3例に関しまして、その中の例えば2例はこの部分のアミノ酸を1個替えてあげるだけで結合がなくなってしまうんですね。これもこれも一つずつ替えたんですけど、なくなっちゃう。これも1個ずつ替えたんですけど17はなくなってこっちもこれをアルギニンをグリシンに替えたらなくなっちゃうということで、なんかこういうのはモノクローナル抗体みたいな感じの結果なんですね。ということでITP全てではない、ごく限定された患者さんはその血小板を破壊する抗体というのは本当に限定した部位を認識してて、非常にそれもB細胞でもわずかな限定されたB細胞が活性化して血小板を破壊するということが分かってきたわけです。

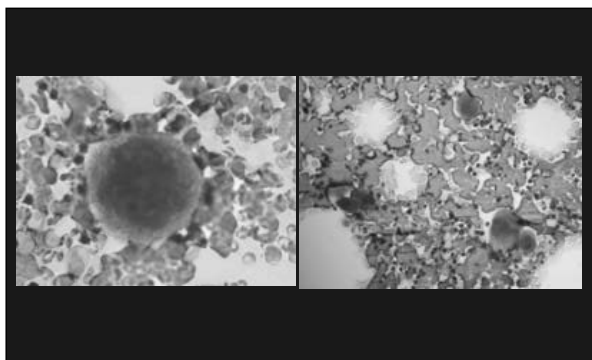


これも全体の4割ぐらい、4割の中でもまだ限定された症例です。そういうような病態であると。恐らくウイルス感染なんかでかかって、まあそれは証明できてませんがなんかの契機で免疫が

変わったときにウイルスに対する抗体ができるそれがクロスミクリーとかこのGP II b-III aに似た構造を持ってて、それでこういう血小板をやっつけるような病態になるんじゃないかというふうに今考えているところであります。これはちょっと私の趣味のお話をさせていただきました。



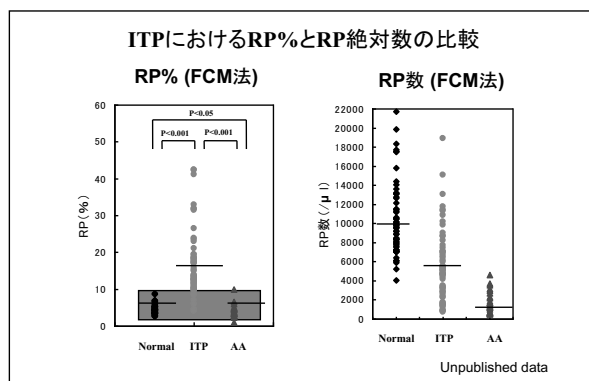
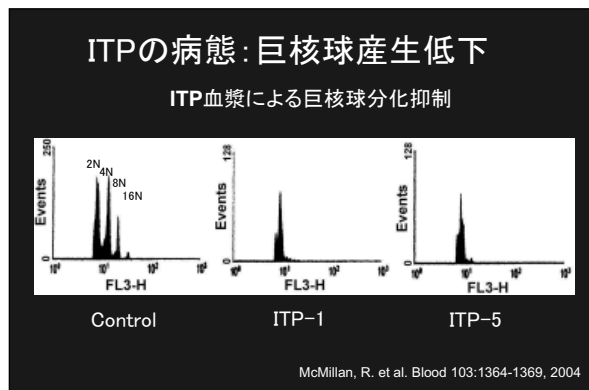
あとはITPの骨髄を調べますとこういうふうに巨核球が、これが巨核球これ、分かりますよね？これ、誰でも、研修医でも巨核球がどれか分かると思うんですけど。ただ、ITPでは巨核球がちょっと未成熟なんです。もっとう抗体が大きくて血小板をたくさん持っているような巨核球というのが普通は多いんですけど、そういうものが見られないというのが一つの特徴になります。



実際、ITPの抗体では巨核球の分化が障害されているということが分かっておりまして、後でちょっと出しますがその診断には若い血小板の比率がITPでは増えてまして再生不良性貧血ではそういうことではないということなんですけど。

血小板と思ってもらった方がいいです。若い赤血球っていうのは網赤血球っていうんですけど、RNAが非常に多い血小板ですね。正常ではこういうような分布なんですけど再生不良性貧血では当然全く作ってないと。ITPでは逆にちょっとい

ろんなスペクトラムがあって正常よりもやっぱりそういう若い血小板の絶対数は減ってるということですが血小板数に対する比率は血小板が少ないんでその占める割合というのは増えているということによって鑑定をすることができるということになります。



ITPをもっと積極的に診断したいということで鑑別診断じゃなしにこういう例えばGP II b-III aの抗体を検出する、で網状血小板比率が増加しているという、TPOは軽度にとどまるということを診断基準案として私たちは提唱しているんですけど、まだ保険で一般の臨床の先生には使ってもらえないということでそこが今、一番頭が痛いところで保険収載にむけて日々努力をしているところであります。

「血液凝固異常症に関する調査研究」班
慢性ITPの診断基準(2006年案)

下記の4項目を満たす

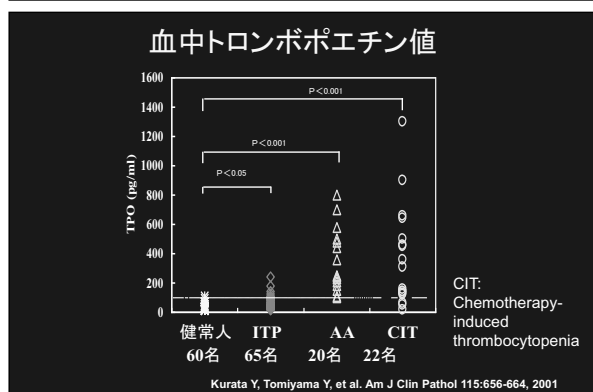
1. 血小板減少(10万/ μ L未満)
2. 末梢血塗抹標本は正常
3. 以下の検査の内3項目以上を満たす
 - 1) 貧血がない
 - 2) 白血球減少がない
 - 3) 末梢血中の抗GPIIb-IIIa抗体産生B細胞の増加
 - 4) 血小板関連抗GPIIb-IIIa抗体の増加
 - 5) 網状血小板比率の増加
 - 6) 血漿TPOは軽度上昇にとどまる(<300pg/mL)
4. 他の免疫性血小板減少性紫斑病(SLE、リンパ増殖性疾患、HIV感染症、肝硬変、薬剤性など)を除外できる。

Kuwana M, et al. J Thromb Haemost 4:1936-43, 2006

トロンボポエチンというのは非常に血小板を作る因子として大事なんですけど、血小板が下がりますと再生不良性貧血や化学療法したときの血小板ではこういうふうにTPOは上がるんですけど、ITPではそのようなことはないというのが一つの特徴です。

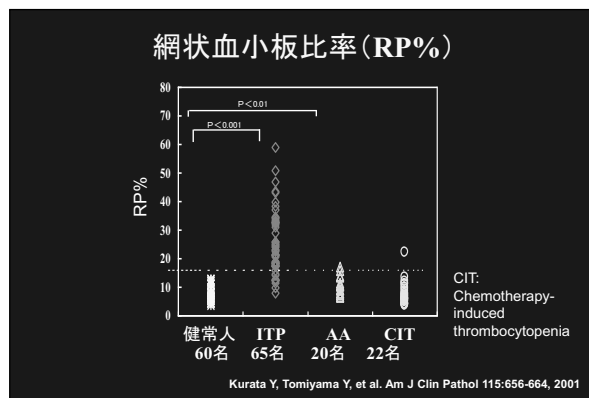
ITP診断のための補助検査

トロンボポエチン(TPO)と網状血小板比率



これはなかなかなぜかということをもっとよく聞かれますので、ちょっとまとめてみました。今考えられているのは、血小板に結合したトロンボポエチンというのが血小板とともに脾臓を中心とした網内系に取り込まれて血液から排除される、どんどん血小板に付いたTPOが排除されるからある程度増えても血中からなくなるため、あんまり増えないというのが一番有力な説です。あとは巨核球というのは結構保たれていますので、このTPOの受容体という量は再生不良性貧血なんかと比べて著減してないからそれであんまり増えないという、この二つの理由が考えられるということというふうに思います。

- ### ITP (血小板破壊亢進) において血中TPO濃度が著増しない理由
1. 血小板に結合したTPOが、血小板とともに脾臓を中心とした網内系に取り込まれ、血中から排除されるため。
 2. 巨核球数は比較的保たれているため、総c-Mpl量は再生不良性貧血と比べ著減していないため。



今までは、私の趣味のお話も含めお話ししましたが、今度はちょっと実務的なお話です。

1. 血小板減少症の病態・診断

2. 血小板減少症の治療

血小板減少症の治療ですね。血小板輸血の話をしてしたいと思います。今、日本輸血細胞治療学会では今、厚労省もタイアップしましてAMEDで『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』というこれは松下先生がお金を取って、まあ厚労省からの委託なんですけど。血小板は高見先生がリーダーでちょっと私もご意見番で入らせていただいているんですけど、もうだいぶできています。今は血液製剤の使用指針というのが厚労省から案でもうパブリックコメントで輸血学会のホームページで見ることができます。

AMED 松下 正班
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

血小板輸血
高見昭良(リーダー)

緒方正男
久富木庸子
羽藤高明
藤井伸治

富山佳昭(スーパーバイザー)

今までの使用指針とほとんど変わらないんですけど、どういう経緯かといいますと今までこれよ

く血小板濃厚液の適正使用というこれ旧版ですね。急性白血病とか悪性リンパ腫だったら1から2万未満に低下したら入れなさいよというわけです。で、血小板が5000、再生不良性貧血とかでこういう慢性的に血小板が下がっているのは5000ぐらいでいいですよということなんです。なんで血小板輸血のトリガーに差が出るか、学生に聞かれました。とっさの思いつきで「血小板やっぱり少なかったら赤血球みたいに慣れるのかなあ」というふうに答えたんですけど、自分でも全く納得してなかったんですね。要するに「血小板が少ない状態だったら血管がそれなりに対処して出血せえへんようになるのかな」というて言うてたんですけど。正解のヒントは私の最初ほうのスライドにあります。急性白血病とか悪性リンパ腫というのは化学療法をすると血小板や白血球が下がって熱が出ますよね。ということは血小板はどんどん使われるわけです。ということは血小板はある程度高い状態に保ってあげないと駄目ということです。再生不良性貧血のこういう慢性的なところはなんにもなかったら5000でいい。でもね、実はこれはエビデンス全くないですよ、正直なお話で。私たちの経験でこのような値になっています。

でも、実際再生不良性貧血で安定していたら、血小板数5000で輸血するかせんぐらいでいいと思います、私の経験上。熱がなければ。

血小板濃厚液の適正使用

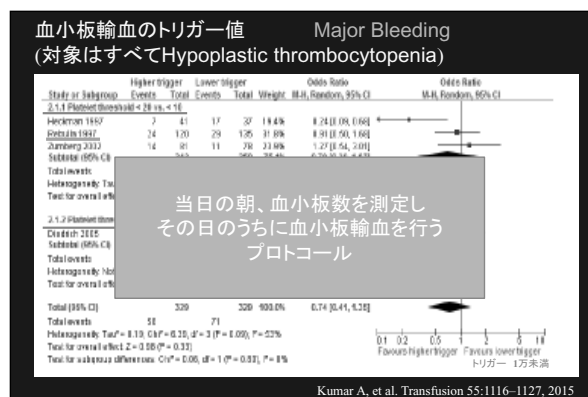
使用指針

- **血液疾患**
 - 造血器腫瘍
 - 急性白血病・悪性リンパ腫などの寛解導入療法においては、血小板数が1~2万/ μ l未満に低下してきた場合には血小板数を1~2万/ μ l以上に維持するように、計画的に血小板輸血を行う。
 - 再生不良性貧血・骨髓異形性症候群
 - 血小板数が5千/ μ l前後ないしそれ以下に低下する場合には、血小板輸血の適応となる。
 - 計画的に血小板数を1万/ μ l以上に保つように努める。

で、ガイドラインを作りました。これが一つのデータになるんでこれもアメリカの学会誌に出ているんですね。血小板をまず、血小板輸血というのは予防的にするか、それから出血してから輸血するかというのもすごく議論があったんですけど、

それはもう予防的にしなさいということで決着ついています。だから、血小板輸血は予防的に、出血してからでは遅くて、予防的にしなさいと。で、トリガー値ね。これはでもデータはほとんどこういう化学療法とか骨髄移植とかそういう血小板のHypoplastic、その要するに化学療法なんかで下がったときのデータなんです。ちょっとこれは見にくいですけど、こっちが1万対2万なんです。で、ここの真中でこっち側の1万がトリガー値、こっちが2万がトリガー値というかそういうふうに見ていただいたらいいですね。こういうふうに全部棒が、バーが1を超えたら有意なんです。こういうふうに線をまたがったら有意差ないという、これ有意差ないんですね。これは1万対3万。でもちょっとこっちに寄っているんですね。だから、これはMajor Bleedingというのは輸血しないといけないような出血なんですね。で、これ有意差ないから1万でいいというのが欧米のガイドラインです。いろんな意見があって、もっとNを増やしたら差が出るんちゃうかという意見がありますけど、まあ1万未満で輸血したらいいんじゃないかという意見で実は新しい治療指針はそういうふうになっているんですけど、ただここで日本と全然違うのはこのスタディーは全部朝血小板数を測ってその日のうちに血小板輸血を行うと。

これアメリカなんかのAABB血液センターのブランチが病院にあるので朝測ってから少ないわと言うたらすぐ手に入るというふうなそういうシステムになっているわけです。



それともう一つはこのRebulla、この非常にこれはNew York Bloodより有名なスタディーなんで

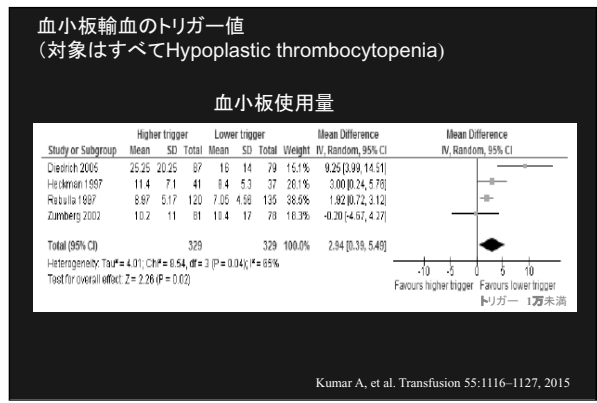
すけど、これは実はこれがその骨子なんですけど。97年のNEW ENGLAND JOURNALこれは非常に有名なジャーナルですけど、こういうふうに2万未満と1万未満は同等やったという結果ですけど、ただしここプロトコルですって、やっぱり彼は分かってるんですよ。熱が、38℃以上の熱がある。活動性出血を認める場合、侵襲的処置を行う場合は血小板数は1万から2万で血小板輸血を行うというふうにプロトコルに書いているんですね。だから、やっぱり本当に大事なときには血小板は2万ぐらいで維持しないとイケないということを知っていて。ただこういうのを見逃してわれわれは本当に1万やとってしまったら大間違いで、これは高見先生はうまく書いていただいてほとんど前のガイドラインとか使用指針と変わってませんが、まあもう1万未満で輸血するけどいろんな状況を考えて1万から2万で輸血してくださいねというふうなことを書いています。

THE THRESHOLD FOR PROPHYLACTIC PLATELET TRANSFUSIONS IN ADULTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA
 Rebulla, et al. N Eng J Med 337:1870-5, 1997

AMLの寛解導入時の大出血のリスクは、血小板輸血のトリガー値が2万未満と1万未満では同等であった。(ただし、体温が38℃以上、活動性出血を認める場合、侵襲的処置を行う場合は血小板数1万~2万で血小板輸血を行う)

ただ、1万未満にすると有意差が出るのは血小板の使用量は減りますよということ、これは血液センターにとっていいのかどうか分かりませんが、そういうような結果になっているということで、これはちょっとフレキシブルに考えていただきたい。いつもこれを私、言うんです。熱とかそういうのをいろんなことがあったら本当にイベント怖いんで出血しますので、そういうことを勧告していただきたいということです。

あとITPの治療、これちょっと新しいトロンボポエチン受容体作動薬のお話があるんですけどITPの治療をどうするかというようなやつ。これ、私が口を酸っぱく言っているのは、「血小板数を正常化するのは治療の目標ではないですよ」って



1. 血小板減少症の病態・診断
 2. ITPの治療

ずっと言ってるんですね、臨床家にも。できるだけ少量の薬剤にて危険な出血を防ぐレベルに維持すると。大体、3万ぐらい。まあ心配やったら5万ぐらいでいいですよ。10万とかにする必要はありませんステロイドをたくさん使って医原性の合併症を作ったら駄目ですよということを言っているわけです。

慢性ITPの治療目標

血小板数を正常化するのが治療の目標ではなく、(できるだけ少量の薬剤にて)危険な出血を防ぐレベルに血小板数を維持することである。

具体的には血小板数3万/μL以上で出血症状なし(あるいは軽微)。

Rodeghiero F, et al. Blood 113:2386-2393, 2009

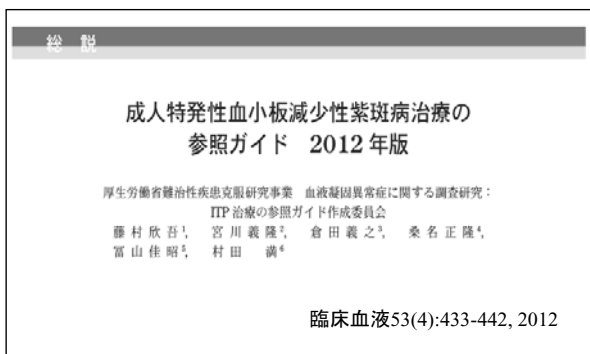
ITPの初回治療指針 (米国血液学会ガイドライン1996)

	< 2万/μL	2-3万/μL	3-5万/μL
出血傾向なし	ステロイド	無治療 or ステロイド ¹⁾	無治療 or ステロイド ²⁾
紫斑のみ	ステロイド	ステロイド ¹⁾	無治療 or ステロイド ²⁾
粘膜出血 (口腔、鼻腔、性器)	入院管理 ステロイド	ステロイド	ステロイド
重篤な出血 (頭蓋内、消化管)	入院管理 IVIg ステロイド	入院管理 IVIg ステロイド	入院管理 ステロイド IVIg

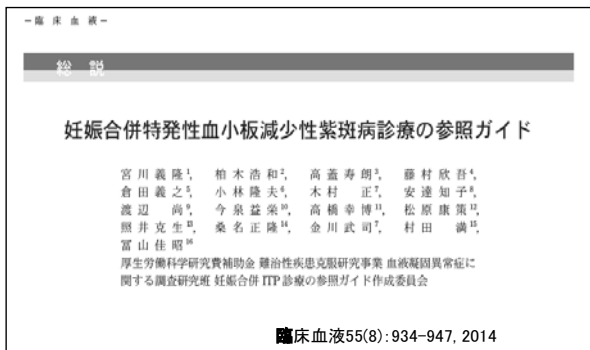
1) 60歳以上の高齢者あるいは高血圧、潰瘍性疾患、活動的な生活者など出血のリスクファクターを有する場合は治療する。
 2) 高血圧、潰瘍性疾患、活動的な生活者など出血のリスクファクターを有する場合は治療する。
 George JN, et al. Blood 88:3-40, 1996

実際、こういうガイドラインでも、もともと96

年にASHのガイドラインが出まして全くそのとおりだと思います。日本でもこういうガイドラインを作っておく。これは『臨床血液』に出ています。これオープンアクセスで、どなたでも取れるんです。これ一番ダウンロードが『臨床血液』でナンバーワン。群を抜いて多いです。非常に嬉しいんですけど。

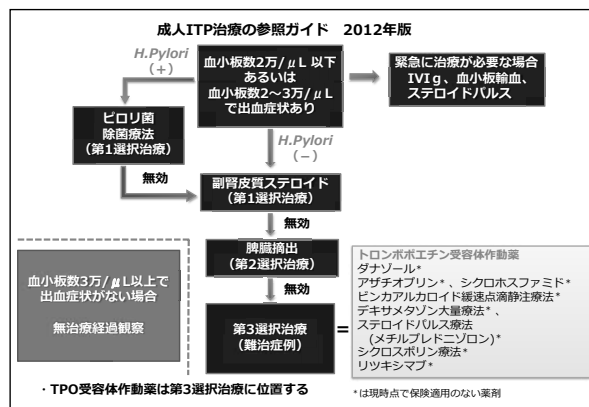


2番はこれです。妊娠ITPはこういうエビデンスがないんです。こういうのを非常に皆さん見てくださっているんで、これもただで誰でも学会に入らなくても取れますので、また興味があったら見ていただきたいというふうに思います。



ここら辺はあんまり関係ないんですけど、皮質ステロイドこれを結構しつこくやるんですね、一般の先生も。ほんで結局、大腿骨頭壊死とかいろんな合併症が出てしまうという。でも、その次は脾臓を取るんですけどなかなか脾臓を、今の方は脾臓を取ってくれないんでどうするかというと新しい薬が出ているんですね。これがあるために脾臓をますます取らなくなってくるという、まあ私共はお墨付きというか3万あったら治療せんでいいですよということを一生懸命言ってます。

外科的なきは5万ぐらいいりますけどね。結局はプレドニンなんかでは治らないという完全寛



解は3割ぐらいでやっぱりプレドニンをたくさん使うと血小板は増えるんですけどだんだん下がってくると血小板が下がってしまってまた結局プレドニンを増やしちゃうというみたいなことを今まではしていました。

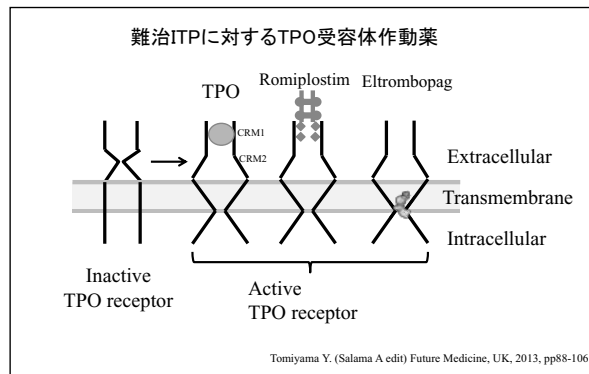
治療成績

薬剤	症例数	完全寛解 (%)	部分寛解 (%)	無効 (%)
プレドニン	1420	29.5	15.2	55.5
摘脾	669	59.9	12.3	27.8
ダナゾール*	125	24.0	16.8	59.2
シクロホスファミド*	145	37.2	26.9	35.9
アザチオプリン*	127	31.5	23.6	45.7
ピンカルカロイド*	155	18.1	42.6	39.3

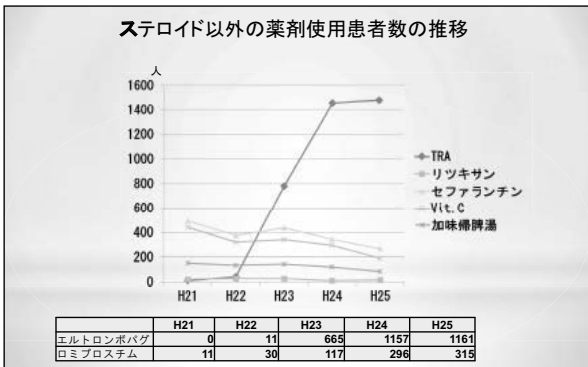
完全寛解: 観察期間中血小板数12万/μ以上、部分寛解: 血小板数5万/μ以上、無効: 血小板数5万/μ以下

*本邦では適応外使用 McMillan R, et al: Ann Int. Med. 126:307, 1997

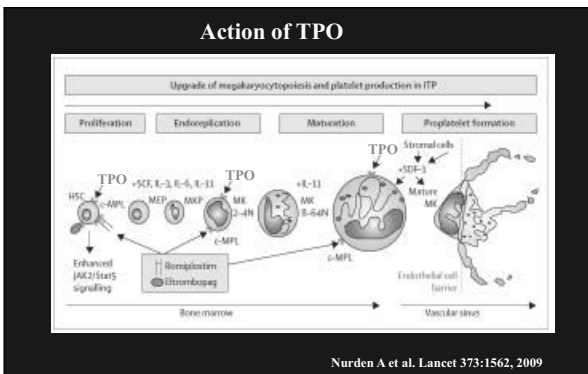
ということなんですけど、トロンボポエチンが1994年にクローニングされまして、その誘導体がいいろいろ紆余曲折はあったんですけどこういう注射のロミプレートという注射薬と飲み薬のレボレードという薬があります。それぞれよく効くんですけど、こういう班会議のデータでは大体ITPの方は2万5000人ぐらいですが、そのうちの1割弱、7、8パーセントの方がこういうTPO受容体作動薬を使っているということです。



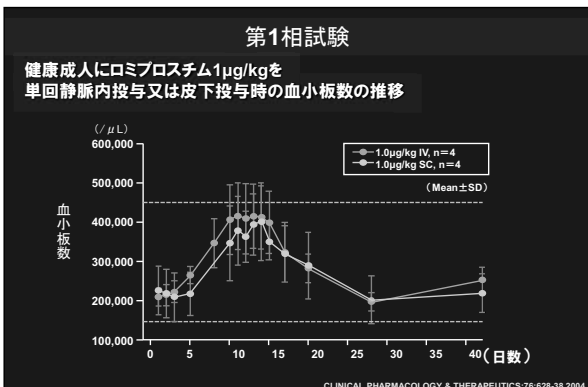
どうやって効かかっていうと実はトロンボポエチンの受容体というのはc-Mplというのですが、造血幹細胞に出てるんですね。で、どちらかという血小板を増やす方向のシグナルが強いのでITPにまず使われてるんですけど、非常によく効きます。7割から8割ぐらいの方に有効なんですけど、



やっぱりこの元の所に結合してからずっと分化してから血小板が増えるのでちょっと時間が掛かるんですね。



これが1回ロミプレートというのを打って血小板が増えるのはやっぱり10日から2週間ぐらい掛かる。すぐには増えないんです。これがなかなか。この間にやっぱり血小板増やすとこまでしのないといけないということになるわけ、危機的な状況に置かれるね。ということになるわけです。



TPO受容体作動薬はITPには有効なんですけど、実は治験でHCVに関してちょっとこれムルプレタという薬が2週間だけ飲まして肝疾患の外科的処置にも使えるようになってるんですけど。まあこれそんなにインパクトないと思うんですけど、再生不良性貧血に対してこのTPO受容体作動薬が効くという可能性、効くというデータが出てます。でも、レボレードというのは治験終了で実はオーファンドラッグで今申請中で、恐らく今年中には使えるようになると思うんです。ロミプレートは今治験中であまり言ったら駄目だと思います。まあまあどちらも結構効きますね。あとはこういうMDSとか骨髄移植の血小板減少にも効くと思うんですけど、これは治験もされてないということです。

TPO受容体作動薬の将来展望

2012.11.16 HCV関連血小板減少症 (FDA)
 2015.12 Lusutrombopag (経口薬) (ムルプレタ)
 ITPへの適用なし。待機的な観血の手法が必要
 必要な血小板減少を伴う慢性肝疾患

効果が期待される対象疾患 (未承認)
 再生不良性貧血
 Eltrombopag 国内治験終了
 Romiplostim 国内治験中
 骨髄異形成症候群 (IPSS: Low)
 造血幹細胞移植後の血小板減少

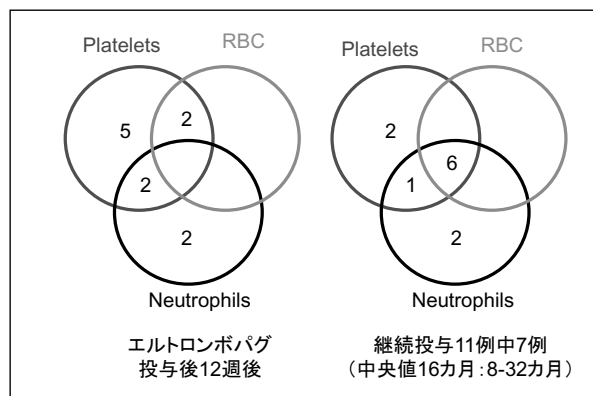
この再生不良性貧血に関しましてはアメリカのグループが免疫抑制抵抗性の再生不良性貧血をこういうふうにレボレードを普通のITPに使う倍量まで使ったんですね。そうすると4割ぐらい効いたというんです。普通はITPの考え方から血小板が増えるかなというふうに思ってたんですが、実際血小板が増えるんですけどちょっとこれ時間が掛かるんですね。

免疫抑制療法抵抗性の再生不良性貧血24例に12週にわたりエルトロンボパグ50mg/日(最大150mg/日)を投与

↓

25例中11例(44%)で少なくとも1系統で血液学的改善。さらなる継続投与(中央値16カ月)にて6例で3系統が改善。

12週後ぐらいにしか効かないんですね。ITPでは2週間ぐらいで上がるんですけど再生不良性貧血ではやっぱり多能性幹細胞ところをすごく刺激して死んでる細胞をある程度アポトーシス起こさないようにするんですけど、12週後ぐらいでは血小板がこういうふうに結構増えてくるんですね。それをもっと続けると継続投与しますと実はこう血小板が増えてたのだけじゃなしに3系統とも赤血球も血小板も好中球も増えてくるのは増えてくるということで、これは非常に画期的な治療薬というふうに考えています。ただ、やっぱり問題はこの論文で書いてるんですけど、こういう2例でこれはナチュラルな経過かも分かりませんがこういうふうにclonal evolutionってもうちょっと白血化する場合がありますので、それは非常に注意しないといけないし、MDSなんかでこういう異常があるような方にはちょっと使っては駄目かなというふうに考えていることで、こういうのが出ますと血小板輸血に対してもすごくインパクトがあるかなというふうに考えています。



2例においてmonosomy 7へのclonal evolutionあり

あと、ただいいことばかりじゃなくてやっぱり副作用も血栓症がちょっと増えるんじゃないかということですね。骨髄を刺激するのでちょっと

線維化が起こるんじゃないかとか、当然こんなMDSなんかだと白血病が起こるかもしれないというような副作用がありますので注意してTPO受容体作動薬は使わないといけないということでもあります。

TPO受容体作動薬の懸念される副作用

1. 血栓症の誘発
2. 治療中止時の反撥性血小板減少および出血傾向の増悪
3. 骨髄線維症の誘発 (reticulin, collagenの増加)
4. MDSにおける白血病の誘導
5. サイトカインとの相互作用
6. 長期使用時における幹細胞の枯渇

いろいろ長々とお話ししましたが、謝辞としてITPのTPO測定やIPF%測定は技師の櫻木と林が中心にやってますし、ITPのGP II b-III a抗体のエピトープ解析なんかは清水先生が、あとは大阪大学の血液・腫瘍内科との共同研究です。いろいろ雑多なお話になりましたが、何か参考になれば幸いです。どうもありがとうございました。

謝 辞

大阪大学医学部附属病院輸血部 大阪大学大学院 血液・腫瘍内科

櫻木美基子	柏木浩和
林 悟	加藤 恒
清水一亘	金倉 讓
森川陽一郎	金蘭千里大学
芥田敬吾	倉田義之
西浦伸子	

川端 富山先生、大変広範囲にわたって血小板減少のバイオロジーから診断、最後は治療に至るまで、しかも難しい話を分かりやすくお話しいただきました。ありがとうございました。せっかくの機会ですので、なにかご質問等があったらお願いしたいんですけどいかがでしょうか。正木先生どうぞ。

正木 金沢医大の正木です。大変分かりやすいお

話、ありがとうございました。ちょっと臨床的なところをいくつかちょっと伺いたと思います。抗血小板抗体という検査があるんですけど、あれは・・・。

富山 あれはMPHAという方法でHLAを見てるんです。だから、ITPの自己抗体は見れないんですよ。

正木 あれはITPの診断には使えないのでしょうか。

富山 ああ、MPHAでは全然駄目です。

正木 網状血小板というのはどこの施設でも測れる訳では無いんですけど、入ってる機械によって測れない施設があつて。うちは測れないんですけど、で、MPVがそれに代わって幼弱な血小板を見てるとい説があるのですが、そこに価値はありますか。

富山 多少、MPV血小板が大きいと若い血小板っていうことがある程度言えると思います。ただ、時々免疫グロブリンとかBernard-Soulierのキャリアなんか血小板が多いがあるのでそういうのがITPと誤診される可能性はあつて、そこら辺がちょっと難しいんです。あとMPVもインピーダンス法だったらMPV出てこないんですよ。ITPがヘテロなんできれいにこうディストリビューション出ないんですよ。Sysmexで測ったりしても、きれいにはMPV出てこないんです。測定不能って出てくるので、ちょっと難しいかもしれないですよ。

正木 治療についてですけど、例えばどうしても最近ステロイドは使いたがらない患者さんがいたりして、最初からTPO受容体作動薬を入れてしまうことが実は僕はあるんですけど、そういうのは本当は邪道なんでしょうか。

富山 そうですね、邪道やと思います。

川端 ありがとうございます。山崎先生どうぞ。

山崎 富山先生、明快なご講演ありがとうございました。ちょっと実務的な本当の裏話を聞きたいんですけど、ITPの診断のガイドラインだともちろん除外診断なんですけど実際にはどうすればいいのか。先生はGP II b-III a抗体を見てから診断されているんですか。

富山 GP II b-III aはやっぱり研究的なもので、日常検査としては無理ですね。ただ、私とこはRP%とTPOは実はうちでほぼルーチンで測ってるんですよ。ただ、それもちょっといろんな事情で4月からしばらく測る人が6カ月のクーリングオフでいなくなっちゃうんで。基本的にはどこでもそれはできないんで除外診断だと思いますね。今、厚労省のああいう認定もITPで骨髄を調べないと認定されないけど、あれはもう必要ないと。典型的なITPだったらもう。これが妊婦さんなんかだと悪いのはできないんで、そこら辺もう特にしなくていいと思いますね。だから、ただなかなかそれができないときにどうするかという難しい。だから、誤診だらけですね、ITPは。TPOとRP%を測っていても、ああどうかなというのは結構あります。

山崎 そうするとGP II b-III a抗体は必ずしも実臨床では必須ではないということですね。

富山 ない。ちょっと無理だと思います。今、言ってるのは全例で出ないので病態解析とかそういう研究的にはいいと思うんですけど。なかなかあの抗体をルーチンで測っているの世界的にもないんですよ。RP%とかTPOもないんですけど。それはちょっと私がクレームを言っているのは、やっぱりそれは大事だということ言ってるんですけど。それをなんとかちょっと臨床のほうに還元したいというふうに思っています。

山崎 もう1点、ITPのいわゆる治療開始時の急性期の血小板輸血について、何か工夫はありますか

でしょうか。入れてすぐ減っても、やっぱり入れるしかないということでしょうか。

富山 ITPで慢性型のITP、検診で見付かるようなITPには輸血は必要ないと思うんです。急性型っていうかある程度正常の血小板が、あるときもう何千って減ってすごい血まみれに口腔内出血して来る方はもう緊急入院で輸血しないと仕方ないわけなんです。その後、グロブリン対応をやってなんとかしのいで血小板はステロイドも当然その場合は入れます、かなり。パルスをやったとか危険な状況を回避すること。その場合は血小板輸血をやるのも仕方ない。今のあのデータからも血小板輸血をしても血栓症のリスクは少ないので、ITPの場合は。それでしのぐという。あとは症状次第ですね。

山崎 そうすると、出血症状があったら、カウント上は増える増えないにかかわらず、入れていくしかないということですね。

富山 そうです。ただ、やっぱり数だけで見るんで、若い先生は。だから、1万とかだったらもうそれでびっくりしてしまってもう輸血するんですね、症状なくても。そこら辺、ちょっと議論があるところですけど。患者さんを診て症状があるようであればやっぱり輸血をしたほうがいいと思う。大体、私が痛い目にあってるのはそういう急性、急に悪くなった患者さんで結構つらい思いをしている方が何例か経験しているので、やっぱりもっと積極的に治療介入したほうがいいとそういうふうに思いますね。

山崎 ありがとうございます。

川端 塩原先生。

塩原 先生、きょうもまた刺激的な発表をありがとうございました。数年前も1回してもらって、ああこれはすごいなと思っていて。きょうも二つ

の点で質問させてください。一つの質問はですね、ITPがなぜ起きてくるかの基礎研究で、まあII b-III aに結合する蛋白取ってきて、分析するとκ鎖とλ鎖が出てきますでしょ？ で、κ鎖とλ鎖が1対1ではなくて偏りが出てくる例がある。あれっていうのは、その出てきた蛋白はクローナルな性質をもった蛋白ではないか。つまり、腫瘍性の蛋白質の増殖を示しているかというと思うんですね。それで質問は先生はたくさんのITPを診てると思うんですけどその中にM蛋白を持っている人はいるか。もう一つは長いこと診てたらMMになっちゃったと、そういう人はおらんのでしょうか？

富山 ないですね。それは非常に少ない、もう血小板に結合、濃縮されたプラズマの中では絶対出ないんです、あのデータは。だから、われわれみたいにマニアックに血小板を取ってきて血小板で結合して抗体だけを見たら、あないなるという。

塩原 なるほどね。

富山 プラズマだけ見たら、ヘテロになると思います。

塩原 そうですね。分かりました。

富山 ただ最近私、輸血学会誌で勉強したのは寒冷凝集素は結構M蛋白を示す例がありリンパ腫が出てくるみたいですね。

塩原 そうですね、はい。

富山 だから、それとはちょっとITPは違うと思いますね。

塩原 まあ理論的にはもっと少ないから、確かにそういう長期的にもしなるとしても時間が掛かりそうだなというのは予測をするんですけど、ひょっとしたら臨床の場でMMとITPが一緒になって出

てくるような例がいたら、やっぱりそのM蛋白がなんじゃろうかというふうな感じで。そうするとITPのメカニズム分かるし、こりゃあ簡単に治るんじゃないかと長期的にきちっとあれしたほうがいいというふうなのになるのかなという。

富山 抗体、通常アフィニティーも弱いんですよ。だから、多分検出されるのは洗いますのでそのときに剥がれるんじゃないかという話もあって。そういうHLA抗体やHPA抗体ならバーンと出るんですけど、ITPの抗体は先ほどもご質問ありましたけど、さほど出ないんです。

塩原 分かりました。

富山 非常に少ない量だと思います。

塩原 長くなっちゃうんで、最後。

富山 はい。

塩原 抗原も変化する？ウイルスで抗原が変化して抗体が結合しやすくなって。

富山 そうですね。

塩原 あの辺ももう少し進めていってもらいたいなと希望です。本当に刺激的な報告を有難うございました。

川端 いえ。他、いかがでしょうか。

富山 血小板輸血の質問ないでしょうか。

川端 そうですね。技師さんの方からとか看護師さんとか。

谷内 技師です。実務的な話で申し訳ないですけど。当院は、Sysmexを使っているのでIPFは幼若血小板は測れて出していますので、30年にはダブ

ル改正があって保険請求がいろんなものが下がっていくかと思います。そのような中で要望になりますが、先生のご尽力で検査の仕事が一つでも点数が付くようによろしく願いいたします。

富山 あとTPOは山崎先生のところの中尾先生にですね、なんとか保険のほうに通したいなど。ただTPO測定キットがないんです。薬事法を通ってるキットが。そこからスタートなので、それはなかなか大変なんですよ。ただ、そういうのを「やってもいい」と言う企業も出てきていますので乞うご期待でちょっと頑張りたいと思います。

塩原 最後の最後に。

川端 じゃあ塩原先生。

塩原 今度はセンター長の顔になって。ガイドラインが1本出てきて現場はきつくなりました。トリガー値が1万~2万が、今度1万で、あれで使う血小板の量が少し少なめになることが、予測されます。現場で安心しながら治療をしていくときには少し多めでいいんじゃないか思います。例えば熱があるとか出血傾向があるとかいうふうにはレセプトに書けばそれで通してもらえるのかなど。もう一つは外来で血小板輸血をするようになってきますので、1万をそのまま当てはめられると、今は2万で血小板をして次に外来へ来るのが2週間後とかいうふうな人もいて。それでも1週間後に出血で入院していることも経験したので、外来輸血とかあるいは通院化学療法で輸血という臨床の場合は1万ではなくて2万のトリガー値でいいんじゃないかっていうふうに私は思うのですが。

富山 それは高見先生、書いてます。

塩原 そうですか。

富山 はい、高見先生優しいので。私が「エビデンスベースやから、ちょっとそれあかんのちゃう

か」って言うんですけど、やっぱり優しいので
2万、1万で前と同じように書いています。大丈夫
です。

塩原 分かりました。じゃあレセプトにやはりそ
の辺をちょこちょこっと書けば・・・。

富山 だから、その審査員がどう考えるかで分かっ
てない人間に審査されたら困るなというふうに。

塩原 有難うございました。以上でございます。

川端 他は、よろしいでしょうか。ちょっと僕の
不手際からだいぶ時間が押してしまいました。ま
だまだ多分聞きたいことがいっぱいあると思いま
すけれど、ちょっと時間が押していますので。富
山先生、どうもありがとうございました。
(了)

平成28年度石川県合同輸血療法委員会研究報告書

- 地域輸血医療の均てん化：小規模医療施設や過疎地域を含めた
連携強化を目指して講演会や研修会を通じた知識および技術の底上げ -

編集・発行 石川県合同輸血療法委員会
事務局 石川県健康福祉部・石川県赤十字血液センター
〒920-8201 石川県金沢市鞍月東1丁目1番地
TEL 076-237-5587
発行日 2017年3月31日
印刷 株式会社 小林太一印刷所
