

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：国立研究開発法人 国立循環器病研究センター 宮田茂樹
3. 研究開発の成果

初年度は主に、「科学的根拠に基づく輸血ガイドライン」AMED 研究班(松下班)とも連携し、大量出血症例に遭遇しやすい領域である、心臓血管外科、外傷、周産期領域を中心に、海外を含めた文献収集等で大量出血に対する輸血療法のエビデンスを把握するとともに、本邦での現状と特性を検討した。まず、4月の班会議で、「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」作成にあたり、以下の4つのクリニカルクエスト(QC)を設定し、4つの領域(心臓血管外科、外傷、周産期、その他)に分けてガイドラインを作成することを決定した。

1)大量出血症例へのクリオプレシピテート(Cryo)、フィブリノゲン(Fbg)濃縮製剤の有効性は？もし、有効ならば、Cryo、Fbg濃縮製剤輸注開始トリガー値はどれくらいか？2)大量出血症例に対する大量輸血プロトコール(massive transfusion protocol: MTP)において、赤血球(RCC):新鮮凍結血漿(FFP):血小板(PC)の最適投与比はどれくらいか？3)輸血療法においてプロトロンビン複合体製剤(PCC)や recombinant VIIa (rVIIa)は有効か？4)輸血療法における抗線溶療法の有効性は？

次に、これらQCに関連するkey wordsを設定し、国内外で報告された文献(1995年～2014年)の網羅的検索を実施し3,193文献を抽出した。QCへの関連性について、各論文のタイトル、抄録を用いて一次スクリーニングを行い、697文献が最終的に抽出された。さらに、これら文献の論文内容を精査する2次スクリーニングを行い、システマティックレビュー15文献、メタアナリシス9、ランダム化比較試験(RCT)29、観察研究125、診療ガイドライン21、その他135文献が抽出された。現在、2017年8月末をめどにガイドライン骨子の策定を行うために、systematic review 班によって、三次選択ならびにエビデンス総体の把握を行っている。

しかし、これら作業の過程で、上記文献検索を行った期間(2014年まで)に含まれていない、2015年に入ってから最新の報告で、大量出血に関するエビデンスに重大な影響を与えられ考えられるRCTの結果が、本邦で実施されたFbg濃縮製剤の治験結果も含め相次いで報告された。これまで、大量出血症例の緊急性、重症度によりRCTの実施が困難なことから、ほとんどが観察研究であった。しかし、2015年にこれら観察研究よりエビデンスレベルの高いRCTが報告され、驚くべきことに、従来のエビデンスを検証できないという否定的な結果が多かった。よって、現在選択し終えた文献のsystematic reviewによるガイドラインの構築は、最新(2015年に報告されたRCT文献を含んだ場合)のエビデンスとかけ離れる恐れが出てきた。そのため、2016年1月開催の班会議で、文献のsystematic reviewの対象文献を2015年末まで広げることで同意され、平成28年4月に拡大した文献収集(一次スクリーニング)を完了すべく作業を進めている。最終的にこれら追加文献も含めてsystematic reviewを行い、エビデンス総体を把握し、平成28年8月末をめどに、ガイドラインの骨子を作成する予定である。質の高い研究報告が少ない中でも、可能な限りのエビデンスを集約し、考えられるバイアス(selection bias, publication bias, publication time effectなど)を排除する形でのガイドライン策定は重要と思われる。

また、策定するガイドラインに、本邦独自のエビデンスや医療状況を反映できるよう、関連学会との連携を図るとともに、本邦でのエビデンスや診療実態を把握するための後向きならびに前向き観察研究も実施している。