

6

輸血療法シンポジウム

血漿分画製剤の使用実態

〔座長〕 東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科

奥山 美樹

〔座長〕 東京都立墨東病院 輸血科

藤田 浩

(座長: 奥山先生)

それでは、輸血療法シンポジウムを始めたいと思います。司会は私、東京都立駒込病院輸血・細胞治療科の奥山と、後半は藤田先生の2人で担当いたします。

今日のお話は、先ほどの基調講演でも、血漿分画製剤のニーズが増えているというお話がありましたけれども、今回、このシンポジウムでも実際に血漿分画製剤の使用実態ということで、3人の先生に、病院での実際の使用のお話をさせていただきます。

それに先立ちまして、墨東病院の藤田先生はこの研究会の世話人代表でもあられますので、オーバービューをしていただきたいと思います。では藤田先生、お願いします。

オーバービュー

東京都立墨東病院 輸血科

藤田 浩

【スライド1】

墨東病院の藤田です。オーバービューをさせていただきます。

第22回東京都輸血療法研究会
輸血療法シンポジウム
新宿

血漿分画製剤の使用実態 Overview

地方独立行政法人 東京都立病院機構
東京都立墨東病院
輸血科
藤田浩

地方独立行政法人
東京都立病院機構
Tokyo Metropolitan Hospital Organization

【スライド2】

そもそも血漿、血漿分画製剤のインシデント・アクシデントレポートを最近、墨東病院で調べたところ、2019年から2023年の間、輸血関連は230件で、FFP関連は28件、血漿分画製剤は29件ございました。FFP関連は破損・廃棄が多いのですが、副反応もありまして、うち3件中1件がアナフィラキシーショックを起こしており、また血管外漏出も2件起こっております。

血漿、血漿分画製剤のインシデント・アクシデント報告（墨東病院調べ）

- 2019年4月～2023年7月までに輸血関連I/A報告：**230件**
- FFP関連：28件
 - 破損・廃棄12件（2022～23年のみ）、指示4件、ルートミス24件、副反応3件（アレルギー2件、アナフィラキシー1件）、血管外漏出2件、記録2件、輸血拒否1件
- 血漿分画製剤：29件
 - アルブミン製剤15件
 - 指示5件、同意書なし3件、血管外漏出2件、記録2件、廃棄2件、副反応1件（ショック）
 - ガンマグロブリン製剤12件
 - 指示7件、血管外漏出4件、記録1件
 - AT-III・ハプトグロブリン：1件ずつ
 - 指示、記録

医療安全の視点

- 副反応はゼロでない、重篤な場合がある
- ショック、血管外漏出→皮膚潰瘍
- 説明不足
- FFP破損が2022年に集中

適正使用・有効利用が重要

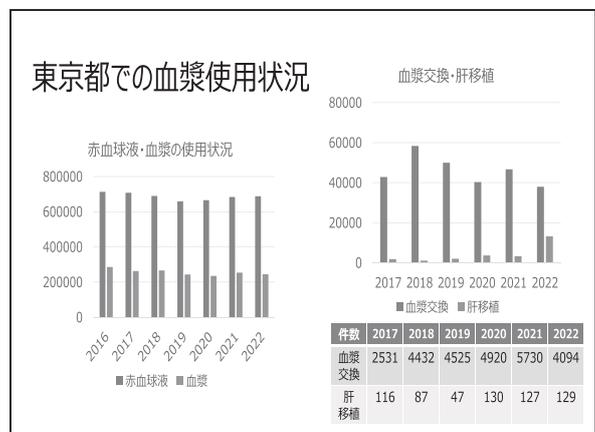
- 副作用救済制度
- 医療法 予期せぬ副反応、死亡
- 免疫グロブリン製剤の供給不足

血漿分画製剤は、アルブミン製剤29件のうち、アルブミン製剤15件、同意書なし輸注が3件、血管外漏出2件、副反応、これもショックですけど、1件あります。ガンマグロブリン製剤は12件で、主に川崎病の小児例ですけども、血管外漏出が4件と皮膚症状が発生した症例がございました。以上、FFP、血漿分画製剤はどうしても医療安全の視点で比較的副反応が少ないということで、特に血漿分画製剤が説明不足であることが多く、その反面、ショックと血管外漏出で患者さんへの被害が出てくるということもあって、医療安全的リスク管理が求められる製剤で、輸血用血液の赤血球や血小板製剤が注目されておりますけれども、FFP、血漿分画製剤も医療安全の視点を持って考えなくてはならないかと思っています。

副作用救済制度とか死亡した場合は、医療法、予期せぬ副反応による死亡などで問題となりますし、免疫グロブリン製剤は牧野先生のお話等々からも供給不足があって、適正使用、有効利用が重要である製剤であるということも認識を改めたいと思ひまして、このスライド1枚にその気持ちを込めたものでございます。

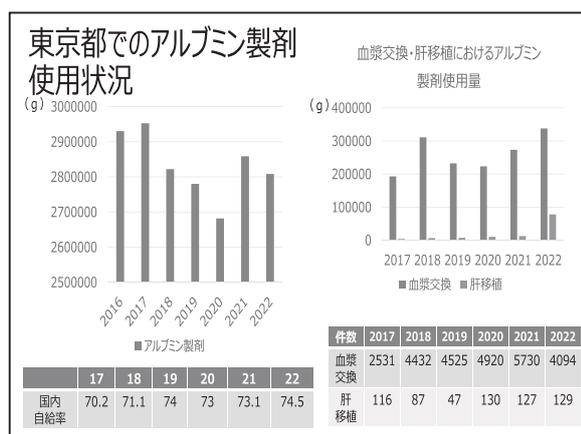
【スライド3】

さて、東京都では輸血状況調査で赤血球液、血漿の使用状況を毎年調べていただいております、左側はその推移を見たものです。見ると、FFPの使用量は徐々に減っているということがありますが、突出したものは無いという認識がありますが、右のグラフを見ていただくと、血漿交換・肝移植に限定いたしますと、血漿交換は乱高下ありますが、肝移植によるFFPの使用量は2020年で若干増えていることが確認できました。



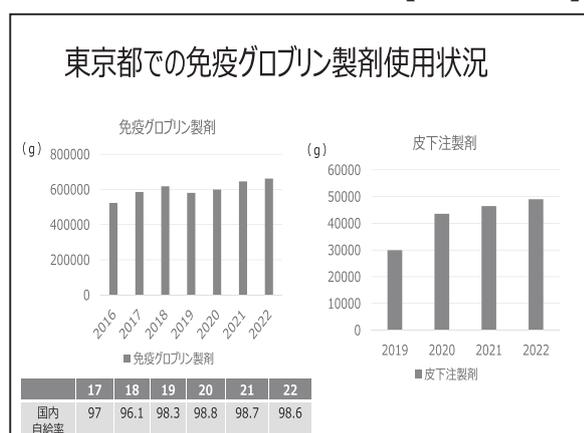
【スライド4】

また、アルブミン製剤の使用状況ですけれども、総数は上下ありますけれども、FFPと同様にアルブミン製剤使用量も血漿交換や肝移植によって、コロナ禍で一時的に下がりましたが、アルブミン製剤の使用量は血漿交換も若干増えてきておりますし、肝移植に至っては2022年では増えているということで、2022年はアルブミン製剤も血漿製剤に関しましても、肝移植で使用が増えていることが東京都での調査で分かっております。



東京都での免疫グロブリン使用状況、これは後ほど清水先生のスライドでも出てくるところでありますけれども、年々、東京都内での使用も増えておりますし、皮下注射の免疫グロブリンの使用量も増えていることから、課題の1つかなと考えております。

【スライド5】



【スライド6】

今回、このシンポジウムのメインテーマとしては、基調講演で牧野先生からいただいた内容を踏まえて、血漿分画製剤の使用実態を、輸血管理の立場から慈恵医科大の佐藤智彦先生に、FFP、アルブミンの適正使用をお話した上で、臨床サイドの先生方から、膠原病内科での血漿分画製剤の使用状況やCIDPでの免疫グロブリン療法について各先生からお話を伺いたと思います。私のほうからは以上でございます。

第22回 東京都輸血療法研究会のメインテーマ

基調講演：血漿分画製剤の使用状況と課題～原料血漿確保と国内自給について～

• 東京都赤十字血液センター 牧野茂義

輸血療法シンポジウム：血漿分画製剤の使用実態

- FFP、アルブミン製剤の適正使用 東京慈恵会医科大学附属病院 佐藤智彦
- 膠原病内科での血漿分画製剤の使用状況 順天堂大学 医学部 草生 真規雄
- CIDPでの免疫グロブリン療法 東京女子医科大学 清水優子

① FFP、アルブミン製剤等血漿分画製剤の適正使用

東京慈恵会医科大学附属病院 輸血・細胞治療部 佐藤 智彦

(座長: 奥山先生)

それでは次に、東京慈恵会医科大学附属病院輸血・細胞治療部の佐藤智彦先生に「FFP、アルブミン等血漿分画製剤の適正使用」ということでお話しいただきます。よろしくお願いいたします。

慈恵医大の佐藤と申します。よろしくお願いいたします。

このタイトル、実は非常にカバーする範囲が広くて、いただいた時間でとてもお話し切れるものではないと思っているのと、ずっと皆さんに、ガイドラインを守れ、ガイドラインを守れというのも非常に面白くないお話だと思います。皆さんが内容的にあまり予想されないであろうものを用意しようかと思って作ってみましたので、ぜひお聞きいただければと思います。では、進めてまいります。

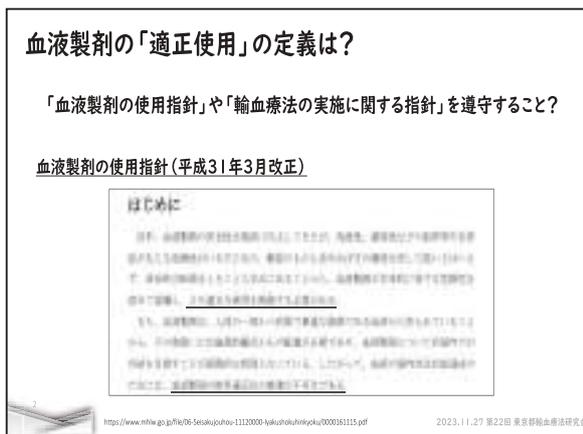
【スライド1】



【スライド2】

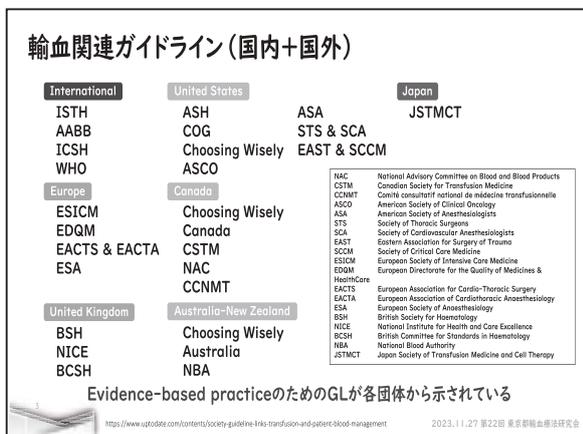
まず、血液製剤の適正使用の定義と言われて、皆さん、すぐ思い付くかどうかは分からないですけれども、私自身が思い浮かばなかったもので、ここを出してみました。おそらく血液製剤の使用指針、それから輸血療法の実施に関する指針を遵守することなのだろうと思うのですが、きちんと調べていくと、これがその定義であるとばしっと書いているのはあまり見つからないことに気がきました。

例えば、この使用指針の序文のところに、線を引きましたけれども、より適正な使用を推進する必要があるとか、血液製剤の使用適正化の推進が不可欠であるとか、そういったことはよく書かれていますが、これとこれを守れば適正使用だと書かれている資料は、実際にはありません。なので、今回それも含めてちょっと考えてみようかと思いました。



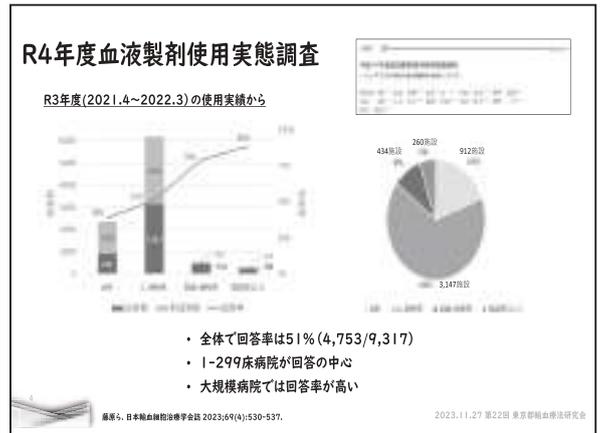
輸血に関するガイドラインは、国内外に相当いろんな団体から出ていて、その団体を少し列挙してみました。一番右上のところに日本の輸血・細胞治療学会が書いてありますが、それ以外にたくさんあるということ、改めてここでご確認いただきたいと思います。もちろん日本からは赤血球、血漿、それから血小板、アルブミン、そういったものについての使用ガイドラインについては出されているのは皆さんご存じだと思います。

【スライド3】



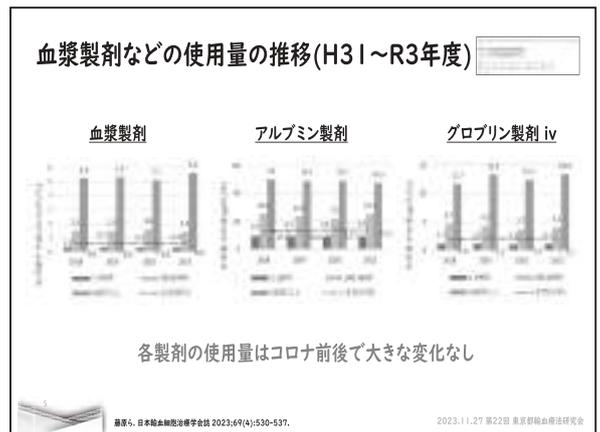
【スライド4】

国内で血液製剤がどのくらい使われているのかという意味で、一番見るのに規模として大きいのが、毎年ここにご参加いただいている皆さんも回答していただいているような使用実態調査だと思います。今年の輸血に対しても結果が出ておりますので、論文から少しだけご紹介すると、9,300施設ぐらいの回答率51%に相当する結果で、ただ300床以上の規模の大きいところの施設は回答率が高いのですが、それ以下のところは少し低いといった性質のアンケート調査になります。



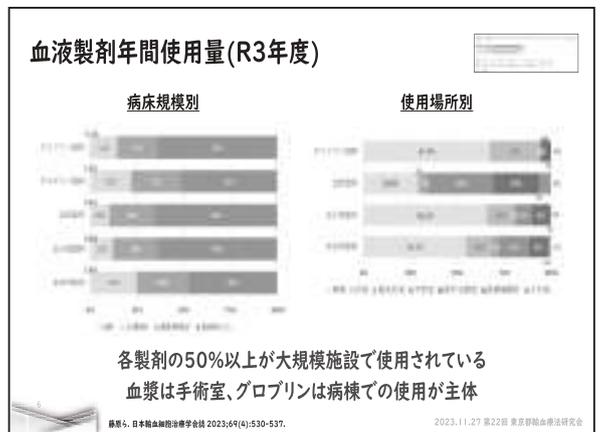
【スライド5】

実際に今回、このシンポジウムのターゲットになる血漿、アルブミン、グロブリンについては、使用量の推移をコロナの前後で比較すると大きな変化はないというのが、今回、自治医大の藤原先生がまとめられたメインの内容になります。



【スライド6】

病床規模別、それから使用場所別に血液製剤がどのくらい使われているかというのを見ると、それぞれ製剤の50%以上が大規模施設、300床、500床以上のところで使われています。特に右側は、血漿が手術室で、それからグロブリンは病棟での使用が主体といった結果になります。



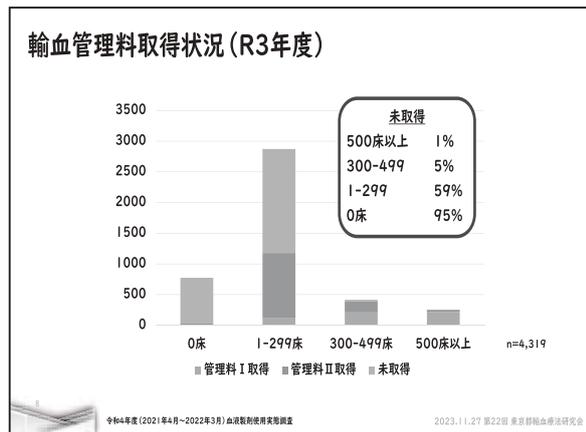
【スライド7】

今回、適正使用ということなので、皆さんもよくご存じの輸血管理料、それから適正使用加算の算定要件というのを出しましたが、これを逐一説明する必要は全然ないと思います。今回はこの右下にあるFFP/RBC比と、それからA1b/RBC比について少し掘り下げてみたいと思います。

算定要件	輸血管理料 I (200点) (2006年 保険収載)	輸血管理料 I (220点) (2012年~)	輸血適正使用加算 (120点) (2012年 保険収載)
1	輸血部門に専任医師の配置	輸血部門に専任医師の配置	輸血部門に専任医師の配置
2	輸血部門に専任検査技師の配置	輸血部門に専任検査技師の配置	輸血部門に専任検査技師の配置
3	輸血用血液製剤とアルブミン製剤の一元管理	輸血用血液製剤とアルブミン製剤の二元管理	輸血用血液製剤とアルブミン製剤の二元管理
4	臨床検査技師が当直し、24時間の輸血検査を実施	臨床検査技師が当直し、24時間の輸血検査を実施	臨床検査技師が当直し、24時間の輸血検査を実施
5	輸血療法委員会 年6回以上の開催、適正化の取り組み	輸血療法委員会 年6回以上の開催、適正化の取り組み	輸血療法委員会 年6回以上の開催、適正化の取り組み
6	血液製剤の使用が適正に実施 (使用指針の遵守)	血液製剤の使用が適正に実施 (使用指針の遵守)	血液製剤の使用が適正に実施 (使用指針の遵守)
7	副作用監視体制の構築 (輸血後感染症検査の実施・検体保存)	副作用監視体制の構築 (輸血後感染症検査の実施・検体保存)	副作用監視体制の構築 (輸血後感染症検査の実施・検体保存)
8	適正使用: FFP/RBC比 0.8未満 A1b/RBC比 2.0未満		FFP/RBC比 0.54未満 A1b/RBC比 2.0未満

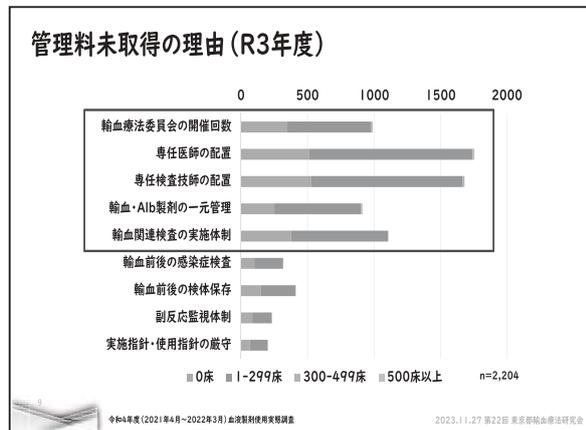
【スライド8】

血液製剤の使用実態調査のところにある輸血管理料の取得状況について、真ん中に出しているグラフは300床以上の施設、それからそれ以下の施設では、管理料の取得状況は随分違うというのがこれでお分かりいただけると思います。300床未満の施設に関しては、未取得のところが多いというのがお分かりいただけると思います。



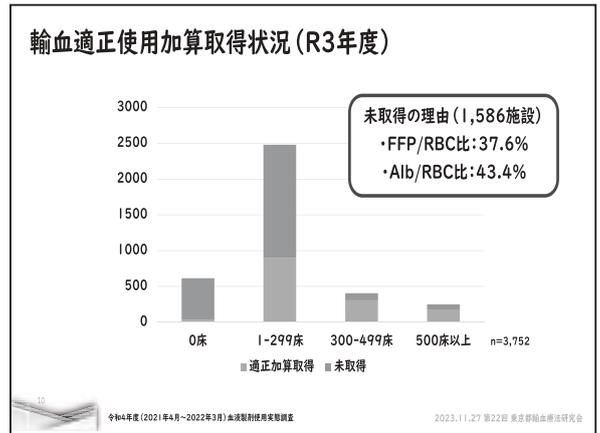
【スライド9】

未取得の理由としては、大抵が専任の配置が難しいという結果が出ております。



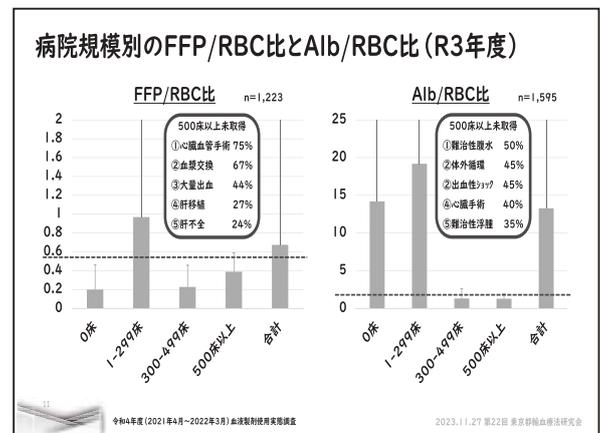
【スライド10】

では、適正使用加算について話をいたします。傾向としては同様ですけれども、300床以上の病院では8割以上が加算を取れているのに対して、それよりも規模の小さいところでは、半数以上が取れていないというところ。なぜ取れないかを見てみると、FFP/RBC比が守れないのが37%、A1b/RBC比が守れないのが43%と、やはりそれなりのハードルになっているということがここからも分かります。



【スライド11】

病院規模別のその2つの比をそれぞれ出してみたのがこちらになります。本当は散布図で出したかったのですが、棒グラフにしています。300床以上のところでは、大体がFFP/RBC比の基準になる0.54のところを下回っているのが分かると思いますが、それ以下のところではエラーバーが振り切れるぐらい、かなり規模によってばらつきがあるということが分かると思いますし、同じことがA1b/RBC比のグラフにおいても言えます。

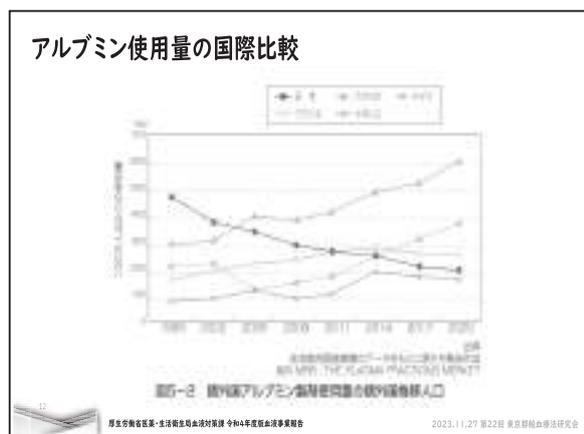


FFPの比に関していうと、特に大規模、500床以上の施設で取れていない理由としては、トップファイブが心臓血管手術、それから血漿交換、大量出血、肝移植、肝不全です。それからアルブミンの比に関して500床以上の施設で未取得の理由になるものが、難治性の腹水、体外循環、出血性ショック、心臓手術、難治性浮腫といったラインナップになっておりました。

【スライド12】

先ほど牧野先生の講演を伺って、この図だけかぶってしまいました。この図は厚生労働省の血液事業報告に必ず出てくるので、すごく有名といえば有名なのです。

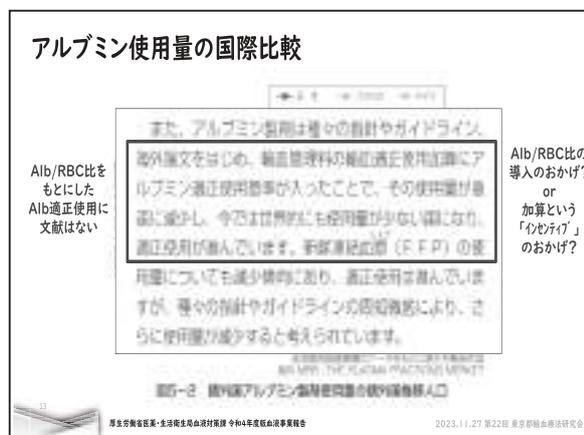
日本でアルブミンの使用が下がってきているのに対して、他のところでは違うという推移を表しています。



【スライド13】

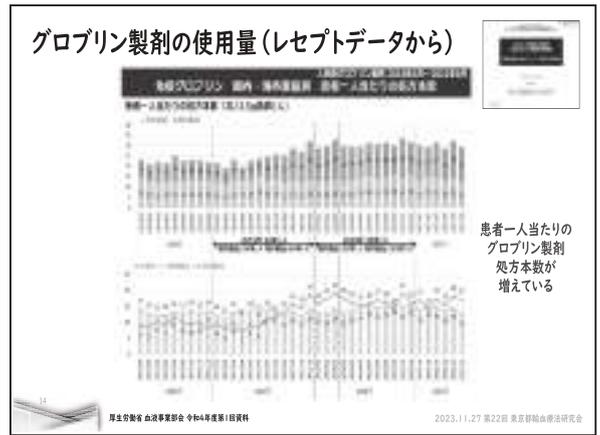
ここで解説文のところに少し注目しました。輸血管料の適正使用加算にアルブミン使用基準が入ったことで、その使用量が急速に減少し、今では世界的にも使用量が少ない国になり、適正使用が進んでいると書いていますが、実は結構調べても、A1b/RBC比を基にしてアルブミンの適正使用を進めていると書かれた文献がありません。

まずそれが1つ、今回お伝えしたかったということ、この困っている考察については、2つの解釈ができるのではないかと思います。A1b/RBC比の導入のおかげで適正使用が進んだのか、あるいは加算というインセンティブができたので、そのおかげで適正使用が進んだのか、どちらの意味も含んでいるのではないかというふうに考えたところであります。



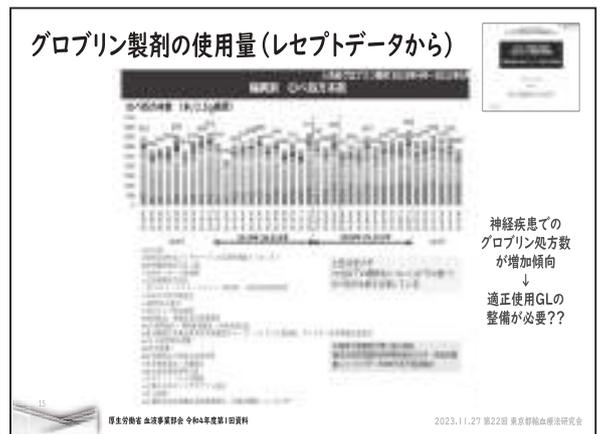
【スライド14】

少しだけグロブリン製剤のお話をしますと、疫学がご専門の、広島大学の田中純子先生がまとめられているデータを引用してきましたのですが、国内のレセプトデータから、どのくらい使用量があるのかというのをまとめているスライドを2つほど持ってきました。患者1人当たりの処方本数を示したのがこちらになります。2018、2019、2020、それから2021と4カ年見ていますが、少しずつグロブリン製剤の処方本数、患者1人当たりのものが増えているというのがこのデータから言えます。



【スライド15】

それから、今度は延べの処方本数で、疾患別になります。特に棒グラフの一番下のところをご覧いただきたいのですが、4カ年、特にこの辺り(2019年から2020年頃)でCIDPとそれから多巣性運動ニューロパチーを対象にしたグロブリン製剤の使用が若干増えているというようなデータが出ております。



【スライド16】

そしてFFPのほうにお話を少し戻していききたいと思います。ここにカナダのORBCoNというのを出しています。カナダでは国単位ではなくて州単位で輸血管理をされているという特徴があります。実はこれは知り合いの先生から伺ったのですが、オンタリオ州はPBMにとっても活動的な州で、さまざまなデータが出ています。FFP/RBC比を使っているというところを参考にしてみたいと思って、こちらを持ってきました。

FFP/RBC比の国際比較:カナダORBCoN

Table 21. Comparison of FFP/RBC Ratio of Canadian and United States per Whole Blood Transfusion (Canada)

(参照: p31-35)

Country	FFP/RBC Ratio	FFP (mL)	RBC (mL)	FFP/RBC Ratio	FFP (mL)	RBC (mL)	FFP/RBC Ratio
Canada	1.00	1000	1000	1.00	1000	1000	1.00
USA	0.50	500	1000	0.50	500	1000	0.50
UK	0.40	400	1000	0.40	400	1000	0.40
France	0.30	300	1000	0.30	300	1000	0.30
Germany	0.20	200	1000	0.20	200	1000	0.20
Japan	0.10	100	1000	0.10	100	1000	0.10
Australia	0.05	50	1000	0.05	50	1000	0.05
South Africa	0.02	20	1000	0.02	20	1000	0.02
India	0.01	10	1000	0.01	10	1000	0.01
China	0.00	0	1000	0.00	0	1000	0.00
Japan (2013)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2014)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2015)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2016)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2017)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2018)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2019)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2020)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2021)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2022)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07
Japan (2023)	0.07	70	1000	0.07	70	1000	0.07

R3年度の日本 67.4に相当

2023.11.27 第22回 東京都輸血療法研究会

この枠で囲ったところがちょうどその比に相当しており、パーセンテージ表示した形になるのですが、欧州、それからオセアニア含めていろんな各国の比が出ています。日本はちなみにこれという67.4に相当するので、結構他の国に比べると高いということが分かります。

【スライド17】

ちなみにFFPの使い過ぎの指標として、FFP/RBC比を使いましょうと主張するペーパーが、2004年のTransfusionに出ています。右下の四角で囲ったところにあるのが、アメリカでFFPの適応遵守を徹底させたところ、その比が下がったというような内容のレターになります。

FFPの使い過ぎの指標としてのFFP/RBC比

LETTERS TO THE EDITOR

Walls JP et al. Transfusion 2004;44(11):1674-5.

2023.11.27 第22回 東京都輸血療法研究会

米国 FFPの適応遵守の徹底 ↓ FFP/RBC比低下

【スライド18】

そのレターの続きですけれども、フランス、それからイギリス、ニュージーランド、ノルウェー、アメリカの5カ国のそれぞれの比を右のところに出しています。これ自体、各国でばらついているという表現はしているのですが、特定の値を上回っているから多いとか、そういった表現はしていないというのも、1つ言えることかと思えます。なので、この比については閾値をどこも設定しているわけではないということでありませう。

FFP使いすぎの指標としてのFFP/RBC比

FFP/RBC比の国際比較

Country	Number of RBC units	Number of FFP units	FFP/RBC ratio
France (2007)	1,170	244	0.21
UK (2007)	1,170	403	0.34
NZ (2007)	180	363	2.02
Norway (2007)	180	423	2.35
USA (2007)	11,900	612	0.05

ただし、FFP/RBC比の閾値を設けているわけではない

Wells P et al. Transfusion 2004;44(11):1674-5. 2023.11.27 第22回 東京都輸血療法研究会

【スライド19】

もう一つ、これは2011年の『Transfusion and Apheresis Science』から取ってきたのですが、施設規模や主とする診療科によってその比が違ってきますという報告になります。枠で囲っているところが、先ほどから出しているFFP/RBC比のパーセンテージ表示になります。

これは少し独特ですけれども、右側のほうにactive treatment bedという、おそらく日本でいう急性期病床に相当するものを指標にFFPの使用量を見ているのですが、大学病院、大規模市中病院、それから中規模市中病院、それぞれでこの比の構成が違うということが言われています。ですので、適正使用のために画一的にこの比の閾値を決めてしまうというのは、やはりどこも難しいのかもしれないということを、ここから少し考えました。

施設規模や主とする診療科によるFFP/RBC比の違い

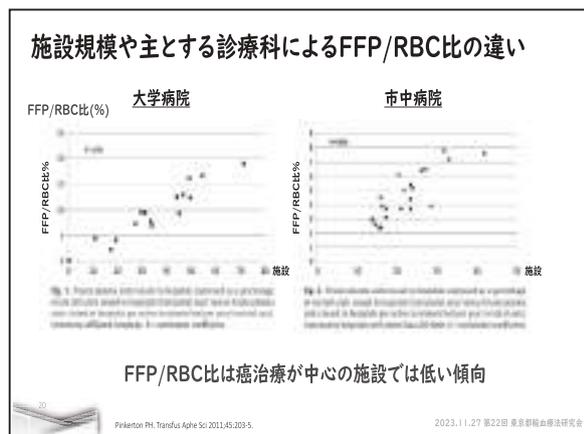
Hospital type	FFP/RBC ratio	FFP/RBC ratio (percentage)
大学病院	0.15 ± 0.02	15.0 ± 2.0
大規模市中病院	0.20 ± 0.02	20.0 ± 2.0
中規模市中病院	0.25 ± 0.02	25.0 ± 2.0

適正使用のための画一的なFFP/RBC比の閾値の設定は
そもそも困難か？

Pinkerton PH. Transfus Apher Sci 2011;45:203-5. 2023.11.27 第22回 東京都輸血療法研究会

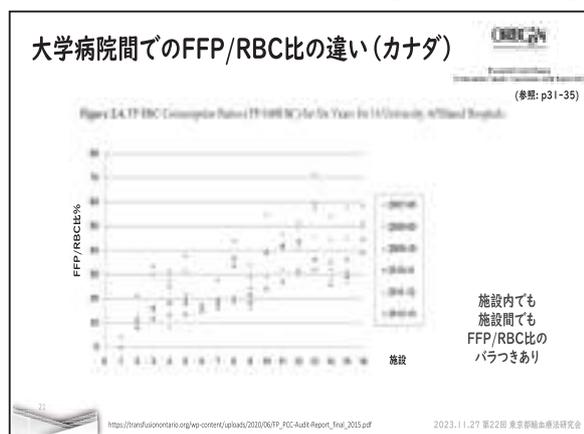
【スライド20】

このレターの続きで、大学病院、それから市中病院それぞれでFFP/RBC比の分布を施設ごとに見ているというプロットがこういう左右に出したグラフになるのですが、もちろん施設ごとによって違います。あともう少し本文の中で書かれていることとしては、FFP/RBC比が特になんかがん治療が中心の施設だと、当然RBCがおそらく輸血の中心になると思うので、FFPを多く使うようなことがないという傾向があるのと、それに対して手術がメインの病院に関してはやはりFFPの使用が多くなっていくということも書いてありましたので、病院のこういったことが診療の中心になっているかでも変わってくるという特徴があることをここで改めて言っておきたいと思います。



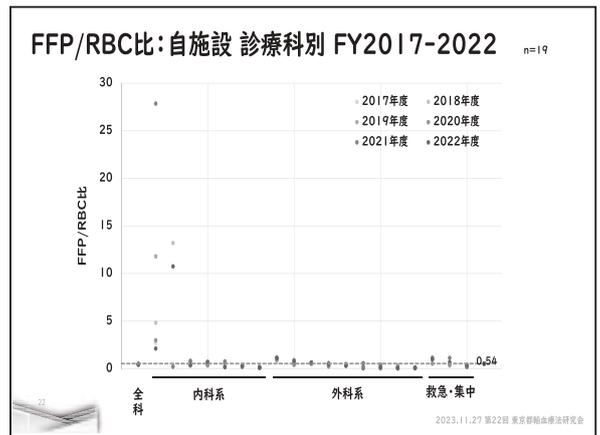
【スライド21】

これは先ほどのカナダのオンタリオ州のデータになりますけれども、大学病院16施設の中で、年を追っても施設の中で、それから施設ごとに比べても、この比の違いがかなりあるというのは、このグラフからお分かりいただけるのではないかと思います。



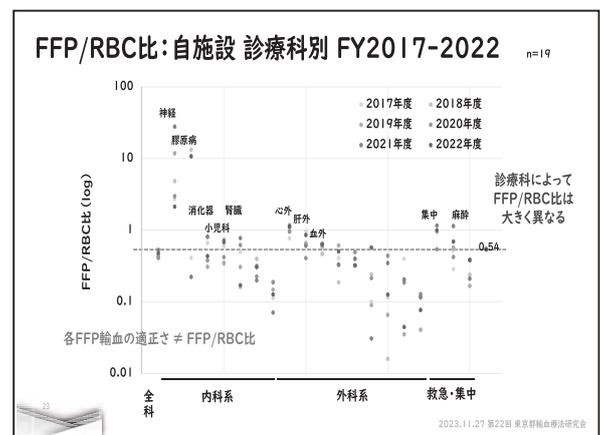
【スライド 22】

この色々なデータに触発されて、自施設もどのぐらい診療科ごとに違うのかというのを改めて見ました。全科、それから内科系、外科系、救急・集中と分けてみました。



【スライド 23】

対数軸にしてみるともう少し見やすくなりました。この後、ご発表いただくおふたりの先生方に何かをお伝えしたいというわけでは決してないのですが、内科でいうと神経内科、膠原病内科、それから消化器、小児科、腎臓内科が少し0.54のFFPの基準を超えています。それから心臓外科、肝臓外科、血管外科、そういったところは少し超



えていたというのが、うちの施設に関しては言えました。ただ、ここで強調しておきたいのは、それぞれのFFP輸血の適正さということが、この比を守っているかどうかとは必ずしも一致しませんということを、ここで改めて言っておきたいと思います。

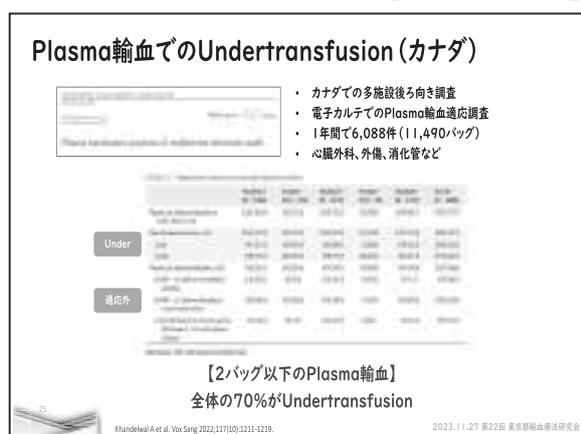
【スライド24】

カナダで、血漿の輸血でどのぐらいガイドラインの適応を守っていますかというのをオーディットで調べたことがあったそうで、そのデータを引っ張ってきました。全体のうち42%が適正なので、ガイドライン上の適応を守っています。それに対して52%が守っていないという結果だったので、結局、半数以上が守っていないことになるというようなデータも出ております。



【スライド25】

もう一つ、少し面白い見方をしているのですが、血漿輸血をする際に、十分量のフィブリノゲンを足せないぐらいの量、つまり、Undertransfusionとタイトルに書いていますけれども、過少輸血になっていませんでしょうかということを経験に複数施設の後ろ向きのオーディットをしたり報告が、つい最近のVox Sanguinis誌に出ています。

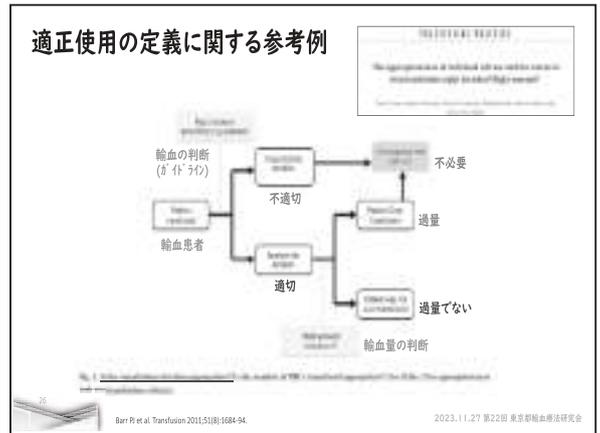


2バッグ以下のPlasma輸血と書いていますけれども、これが日本でいうと4単位のFFPなので、それ以上でないとフィブリノゲンの補充としては充分ではないという判断の下で見ますと、この多施設の後ろ向き調査では全体の70%が過少輸血で、FFPの量としては十分足りていないという結果だということで、こういう見方のオーディットもできるという例でお出しいたしました。

【スライド 26】

適正使用の定義ということが一番初めてお話し申し上げましたが、実際に論文として、適正使用の定義をどのように考えていくかという意味で参考例があったので、Transfusion誌から1つ引っ張ってきました。

真ん中のところに挙げてある、輸血患者さんのその輸血が果たしてガイドラインを守っているか守っていないかで、適切・不適切というのがおそらく判断できて、適切だったとしても、その輸血量が果たして多いか、多くないかという、輸血量の判断がその次に来て、多い場合は過量、そうでなければ過量でない、そういったところも両方、2段階に設定して適正使用を考えなくてはならないだろうというのが、このシェーマから推測できます。



【スライド 27】

では、そうすると輸血の適正使用ではなく不適正使用を考えてみようとなると、OvertreatmentというのとUndertreatmentと、たぶん両方出てくるわけです。ではそれぞれ、過剰治療、過少治療というふうに日本語を書きましたけれども、それぞれはどういうふうに決められるのかという、まず1つの項目が、ガイドラインを遵守している

かどうかです。なので、適応・非適応を守っていますかということです。それからその下が輸血量、投与量が多いですか、少ないですかというような話になってくると思います。

ですので、この表を作ると、適正使用というのはおそらくこれのどれにも当てはまらないものなのではないかと考えてみました。ですので、適正使用となると、ガイドラインを遵守している、それから輸血量が多過ぎず少な過ぎず、適当であるということを示しているのだろうということを考えました。

輸血の不適正使用: Over/Undertreatment (参照: p41-44)

	過剰治療 (Overtreatment)	過少治療 (Undertreatment)
GL遵守	適応/非適応 (utilization)	非適応例に輸血 (Overutilization)
輸血量	適応例だが投与量が多い (Overdose)	適応例だが投与量が少ない (Underdose)
	Overtransfusion	Undertransfusion

「適正使用」 = GL遵守 + 輸血量が適当 (多すぎず少なすぎず)

【スライド 28】

まとめとしては、今回のFFPや血漿分画製剤の適正使用というテーマでお話ししてきましたけれども、適正使用の定義の再確認がきっと必要です。具体的には適応、それから用いている用量の両方を考えなくてはいけないということでもあります。

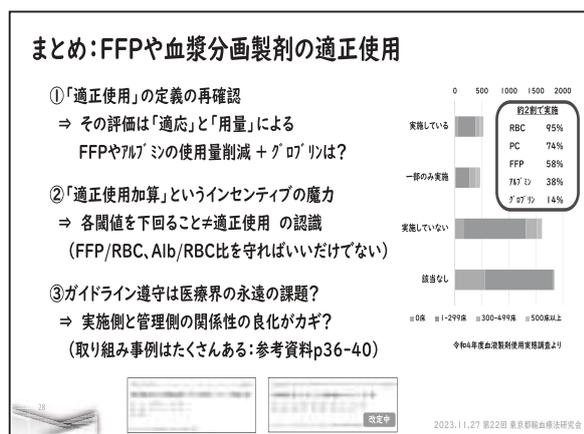
ちなみに国内の血液製剤の使用実態調査のデータを右のところに出しました。院内

で適正使用の評価をしていますかという質問があるのですが、実際のところは、「実施している」、「一部のみ実施している」というのを合わせて、2割にしかならなかったそうです。その適正使用の評価をしている対象が、赤血球、血小板がほとんどで、FFPが半分ぐらい、アルブミン、グロブリンに至ってはそれ以下というような結果で、おそらく今回のターゲットになっているこの3製剤はほとんど、そこまで評価をされていないのであろうということが、国内の状況として推測されました。

適正使用加算ということ自体が、やはりインセンティブが絡んできて、そういったものに関する魔力がどうしてもあるので、いつの間にかこれを守ることだけが適正使用ではないかと、皆さんの認識がもしかしたら持っていかれているようであれば決してそうではなくて、そこがイコールではないということを改めてご認識いただくといいのだろうと、自戒の意味も込めて考えております。

ガイドライン遵守が今回の適正使用のポイントにはなりますが、実は別に輸血業界に限ったお話ではなく、医療界の永遠の課題といわれているところもあります。それを良くするためには、実施側と管理側の関係性の良化が鍵なのではないかといわれているものもあります。

以上になります。ご清聴ありがとうございました。



(座長:奥山先生)

佐藤先生、ありがとうございました。斬新な切り口で、適正使用加算の落とし穴みたいなのところもお話しいただいたと思います。会場からご質問があれば受けたいと思いますが、いかがでしょうか。よろしいですか。

先ほどからちょっと、グロブリンが多くなっているというような話がありますが、これについてもガイドラインをまず策定して、量もどれぐらいが適正かというのを今後は作っていくようなことも考えたほうがいいということですよ。

(佐藤先生)

その場合に、どこが主導するのかというのは、私が疑問として思っているところです。製薬企業からの適正使用についてのお知らせは出ていると思うのですが、結構調べてもいわゆるガイドラインというのは私の中で見つけきれませんでした。今後どうすれば適切なのかは、たぶん大きな議題になってくるのだとは思っています。ありがとうございます。

(座長:奥山先生)

他、よろしいでしょうか。それでは後半に、座長を交代します。

② 膠原病内科での血漿分画製剤の使用状況

順天堂大学医学部 膠原病内科学 草生 真規雄

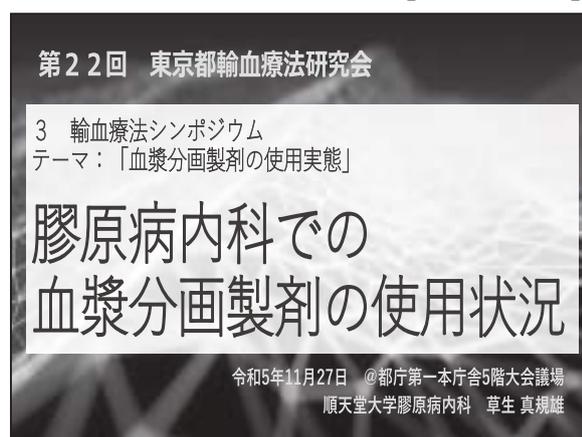
(座長: 藤田先生)

後半の座長を担当します、東京都立墨東病院の藤田です。2番目の演題として「膠原病内科での血漿分画製剤の使用状況」について、順天堂大学医学部膠原病内科学の草生真規雄先生、よろしくお願いいたします。

ご紹介ありがとうございます。順天堂大学膠原病内科の草生と申します。

私からは膠原病内科領域での血漿分画製剤の話をさせていただきます。ただ、膠原病内科で使用するといっても、実はそこまでメインストーリーではございません。私たちの特徴としては、血漿交換療法に血液製剤を多分に使わせていただく訳ですから、血漿交換についてのお話もさせていただきます。

【スライド1】



【スライド2】

COIはご覧のとおりです。



【スライド3】

膠原病内科における血漿分画製剤の使用に関しては、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対して献血ベニロンや、あるいは多発性筋炎の筋症状に対してヴェノグロブリンIHといった製剤が保険適応されているところになります。

膠原病内科領域における
血漿分画製剤の使用

γグロブリン製剤

免疫γグロブリン製剤の保険適応一覧

製剤名	適応疾患		保険適応
	特異性	非特異性	
ベニロン	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症	多発性筋炎	○
ヴェノグロブリンIH	多発性筋炎	多発性筋炎	○

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingou/syokugo/0000000167/cv0208620000154hc.pdf> より掲載 2023.11.13現在

【スライド4】

エビデンスに関して歴史は割と古く1980年代にガンマグロブリン大量療法の有効性が報告されております。ただし、正確な機序はいまだ不明です。色々と良いことがある、免疫抑制的な効果もあるという事がいわれていますが、正確なところは不明となっております。

膠原病内科領域における
血漿分画製剤のエビデンス

γグロブリン大量静注療法の皮膚筋炎に対する有効性は1987年に初めて報告。1993年には多発性筋炎に対する有効性が報告された。正確な有効性機序は不明だが、治療後に平均筋繊維径の増加、筋内膜の炎症性浸潤の減少、および筋線維あたりの毛細血管数の増加が確認されている。

Intravenous immunoglobulin in idiopathic inflammatory myopathies: a Randomized Controlled Trial

Novak E, Singh G, Gonsky R, et al. *Ann Intern Med*. 2003;139:100-107.

Clin Rheumatol. 2023 Aug 29;43(8):1109-1114.

【スライド5】

こちらはANCA関連血管炎に対する、ガンマグロブリンの有効性を示したものです。確かにBVASという血管炎の活動性を示す数値が下がることもいわれており、保険適応されています。

膠原病内科領域における
血漿分画製剤のエビデンス

Original papers

QJM

Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity

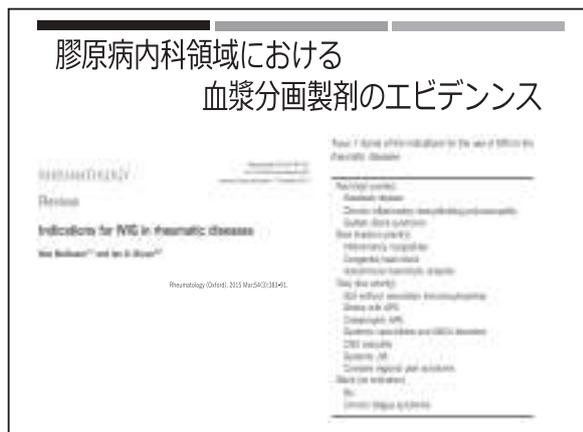
DEW R, HAN S, CHEN Y, et al. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2023;116(10):1000-1007.

Immunoglobulin G (IVIg) is a treatment for ANCA-associated systemic vasculitis (ANCA-ASV) with persistent disease activity (PDA). This study evaluated the efficacy and safety of IVIg in ANCA-ASV with PDA. The study included 20 patients with ANCA-ASV and PDA who were treated with IVIg. The primary endpoint was the change in BVAS score at 12 weeks. The secondary endpoints were the change in disease activity score (DAS) and the adverse event rate. The results showed that IVIg treatment significantly reduced BVAS score and DAS at 12 weeks compared to baseline. The adverse event rate was low.

QJM. 2023 Jul 27;116(10):1000-1007.

【スライド6】

リウマチ性疾患に対するガンマグロブリン製剤の使用については、川崎病やCIDPといったものに対して、ガンマグロブリン製剤が有効だといわれております。他にも、筋炎や先天性心ブロックなどにも有効だといわれております。私たち膠原病領域においては、リウマチやSLEなどに関しては少し優先度が低くなると思います。



【スライド7】

こちらは当院の輸血療法委員会が東京都に報告している資料です。私どもの特徴として、血漿交換療法に対してアルブミン製剤を多分に使わせていただいております。当院で使用している血漿分画製剤の殆どがアフエレスिसによるものとなっております。

(当院の) 膠原病内科 (血漿交換療法室) における血漿分画製剤使用状況

調査機関
 当院 膠原病内科、血漿交換療法室
 調査期間
 2019年1月～2019年12月
 調査対象
 当院 膠原病内科、血漿交換療法室
 調査項目
 ① 血漿分画製剤の種類
 ② 血漿分画製剤の使用量
 ③ 血漿分画製剤の使用回数
 ④ 血漿分画製剤の使用回数
 ⑤ 血漿分画製剤の使用回数

項目	種類	使用量	使用回数	使用回数	使用回数
血漿交換療法	アルブミン製剤	100%	100%	100%	100%
	免疫グロブリン製剤	0%	0%	0%	0%
免疫グロブリン製剤	免疫グロブリン製剤	0%	0%	0%	0%
	免疫グロブリン製剤	0%	0%	0%	0%

➡ 当科で使用する血漿分画製剤は大部分がアフエレスिसによる

【スライド8】

アフエレスिसについて説明させていただきます。



【スライド9】

アフェレシスを大まかに説明すると、血液の中の余計なものを取り除く治療になります。日本が世界に誇る医療技術の一つです。対象疾患は肝炎、重症筋無力症、膠原病の他、皮膚疾患などに使います。およそ30の難治性病態や急性期病態、従来の治療がうまくいかないようなものに対して血漿交換療法をおこなうと、違った角度から病態を改善する可能性があるため、我々も多用している治療になります。

血漿交換療法（アフェレシス）とは：

難治性病態において病因因子を直接血中から除去することで病態の改善を図るという点で特異な治療であり、歴史的に本邦が世界をリードしてきた医療技術の一つ。

以下に示す疾患に対し、保険収載がなされている処置である。

【対象疾患】

劇症肝炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、血栓性血小板減少性紫斑病、抗糸球体基底膜抗体（抗GBM抗体）型急速進行性糸球体腎炎、天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群など

およそ30の難治性病態や急性期病態

【スライド10】

血液の中の余計なものを取り除くと効果があるのではないかという発想自体は、ヒポクラテスの時代からありました。瀉血というのを皆さんも聞いたことがあると思います。中世では瀉血をやり過ぎて亡くなってしまった方もいるという話ですが、そういった時代を経て、戦争の時代に、腹水の濃縮濾過や血漿交換療法、透析療法といった医療技術が進歩した歴史的経緯がございます。

アフェレシスの歴史的経緯

古くは瀉血。中世では医師、理容師が瀉血していた。

20世紀の戦争を経て血液透析技術が開発。

派生的に血漿交換療法、腹水濃縮濾過が発展。



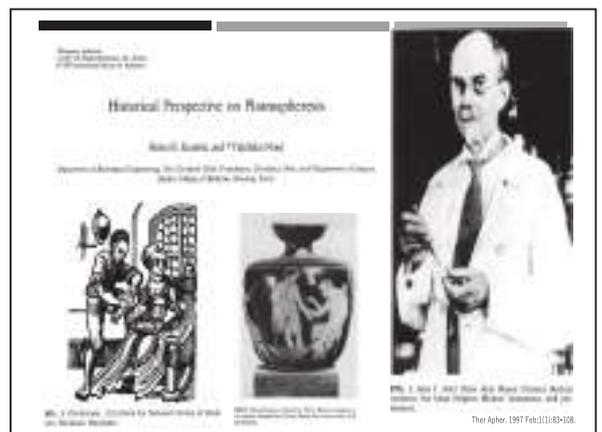
Hippocrates BC460?-370?

Photo by Shafiq - Change of view2018 / CC BY 3.0 DEED

Public Domain - British Library, London. Scanned from Muggie Back's "The medicalia volucom". Swedish translation of "The Medical Cookbook" ISBN 91-7112-184-4.

【スライド11】

これは血漿交換の祖と言われているAbel先生です。血漿交換療法がされるようになってから110年が経ちました。この110年で何が進歩したのかというと、結構、ざっくりした進歩しかしておりません。



Abel, J. (1911). Historical Prospects in Hemapheresis. New York: The Medical Book Company.

Abel, J. (1911). Historical Prospects in Hemapheresis. New York: The Medical Book Company.

Abel, J. (1911). Historical Prospects in Hemapheresis. New York: The Medical Book Company.

【スライド12】

アフェレシスにどのような種類があるか
 ということを説明いたします。

アフェレシスの種類

- (単純) 血漿交換療法
- 二重濾過血漿交換
- 血漿吸着療法
- 血球成分除去療法

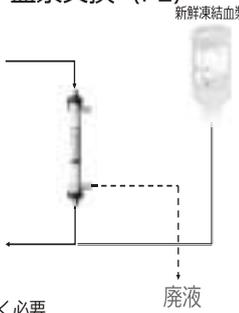


【スライド13】

まずはFFPを使わせていただく単純血漿交換療法です。これは全て取り除いて全て入れ替えるという治療になります。一次膜と私たちは呼んでいます。血液を血漿と血球により分けます。これは300ナノメートルの穴が開いており、血漿成分を病的なものを含めて全て捨ててしまっってFFPを補充するという治療になります。良い点は、何でもかんでも取れることです。薬物も含めて全部取れます。悪いところは、補充物質が多く必要となることです。

アフェレシス：(単純) 血漿交換 (PE)

すべてのアフェレシスの基本ともいえる治療。分離した血漿中には病因物質、自己抗体の他、アルブミン、凝固因子など体内に必須の蛋白を含む。



新鮮凍結血漿

利点 血漿内物質を広範に除去可能

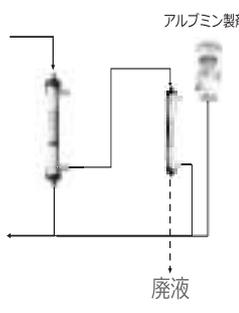
欠点 血液製剤などの補充物質を多く必要

これを解消した方法が二重濾過血漿交換、二重膜濾過法とも呼ばれます。DFPPと呼ばれる治療です。これは、より分けた血漿をさらに次の膜に入れます。そこには30ナノメートルの穴が開いており、30ナノメートルを通り抜ける、ものすごい小さな凝固因子を含めて体内に戻して、真ん中ぐらいのコンポーネント、免疫グロブリンですとか免疫複合体とか、そういったものが入っているところを捨ててしまうという治療になります。アルブミンも、大体数は戻しますが、少しは捨ててしまうため、補充するためにアルブミン製剤を使用します。こちらが先程報告した、アルブミン製剤を沢山使用している理由になります。

【スライド14】

アフェレシス：二重濾過血漿交換 (DFPP)

(単純) 血漿交換療法の発展型。分離した血漿中をさらに血漿分画器に通すことにより、病因物質が含まれる中分子のみを廃棄し、凝固因子などは体内に戻す。



アルブミン製剤

利点 必要補充物質が比較的小さい

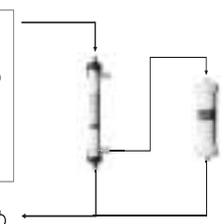
欠点 それでも血液製剤が必要

【スライド 15】

血液中の悪いところや余計なところが分かっているならば、それだけ狙って取ってしまえばいいのではないかと、という発想で作られたのが免疫吸着療法、血漿吸着療法になります。これは狙った自己抗体だけを取り除きます。例えばここに表示している膜は、フェニルアラニンをリガンドとして作っているわけですが、これはリウマトイド因子を免疫吸着療法で100%吸着します。他にも、この吸着膜を替えると、例えばSLEではDNA抗体を100%吸着する膜やカルジオリピン抗体だけを100%吸着する膜などがあります。アルブミンなどは吸着しないため血液製剤の補充の必要はありません。問題点は、コストが高くなることです。あとは狙い所が狭すぎて、未知の病因物質を除去できていない可能性があるというところはデメリットとして挙げられるかと思えます。

アフエレス：血漿吸着療法 (IAPP)

(単純) 血漿交換療法の発展型。
分離した血漿中をさらに各種物質の吸着膜に通すことにより、標的の病因物質のみを選択的に吸着する。



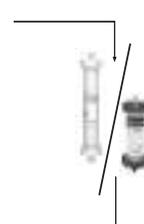
利点 病因物質のみを吸着するため補充物質が必要ない
欠点 標的物質の吸着選択性が高く設計されているため、未知の病因物質を除去できていない可能性

【スライド 16】

他にアフエレスの種類として、血球成分除去療法があります。これはGCAPと呼ばれているもので、クローン病や潰瘍性大腸炎などの時に使うものです。活性化した血球だけを取り除くという治療になります。血液製剤というか、これも取り除くだけで補充は要らないです。こうすると潰瘍性大腸炎とかは良くなるという、ステロイドとは違った機序で、面白い治療だと思っております。

アフエレス：吸着式血球成分除去療法

白血球除去療法、顆粒球除去療法が含まれる。
活性化した白血球、顆粒球、血小板が除去される。



細胞除去率	好中球	リンパ球	単球	血小板
白血球除去療法 Leukocytapheresis: LCAP	100%	60%	100%	100%
顆粒球除去療法 Granulocytapheresis: GCAP	60%	ほぼ0%	60%	20%

【スライド 17】

このようにさまざまな疾患に対して血漿交換療法をおこなっているわけですが、当科においては膠原病内科だけでなく、色々な科から依頼を受けて、治療を行っております。

【対象疾患】
劇症肝炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、血栓性血小板減少性紫斑病、抗糸球体基底膜抗体 (抗GBM抗体) 型急速進行性糸球体腎炎、天疱瘡、スティーヴンス・ジョンソン症候群など

おおよそ30の難治性病態や急性期病態

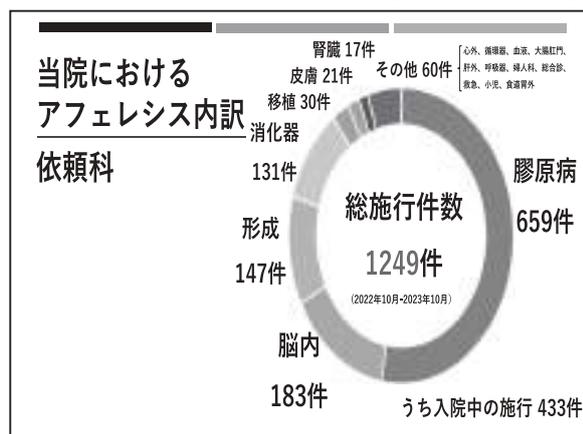
→当科では
消化器内科、脳神経内科、皮膚科、腎臓内科、血液内科、泌尿器科 (移植)、形成外科、救急科など
様々な診療科から依頼を受け加療を行っています。

【スライド 18】

こちらの資料は、昨年のアフェレシスの件数です。

件数は2017年と比べて減っています。全体的には、他にも良い治療が沢山出てきているものですから、アフェレシスの出番はシュリンクしているところがあります。それでも必要な患者さんがおられます。膠原病内科でおこなっているのは大体半分ぐら

いになります。あと脳内、形成外科、形成外科はASO(閉塞性動脈硬化症)に対する吸着療法というものです。血液製剤を使わない、そういう治療が増えています。消化器内科、皮膚科、移植も当院で沢山やっておりますので、そういったところでも治療が増えているという次第になります。



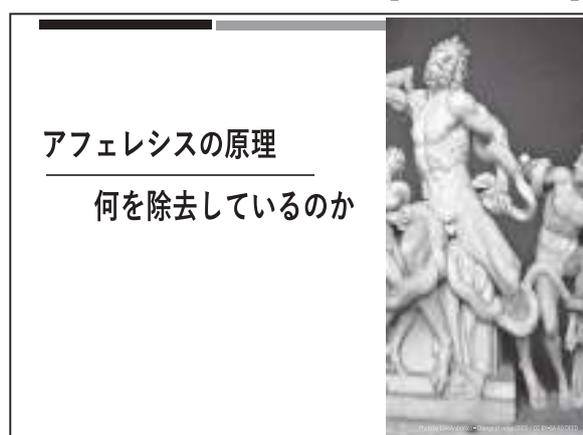
どんな治療をやっているのか、アフェレシスの中を見てみますと、アルブミン製剤を用います二重濾過血漿交換療法が多くを占めています。血液製剤を使用しない吸着療法がだんだん増えてきていて、単純血漿交換療法ではFFPを使っています。これもある程度重要な治療として実施しているところになります。

【スライド 19】



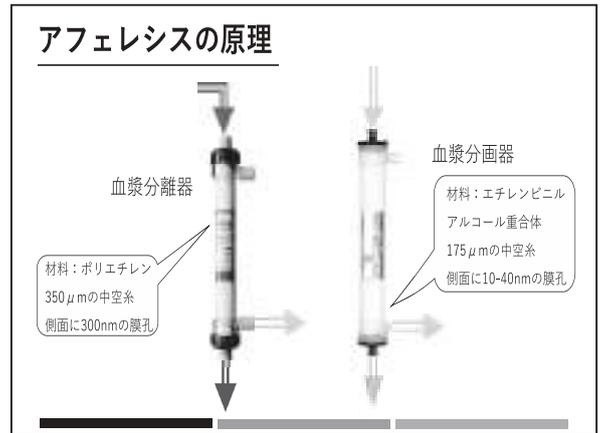
アフェレシスのことについて話していきます。アフェレシスとは一体、何を除去しているのかというところを皆様はあまりご存じないかと思いますが、説明を加えさせていただきます。

【スライド 20】



【スライド 21】

原理としては、筒の中に中空糸という糸が沢山入っており、この糸が1本1本ストローになっています。このストローの側面に300ナノメートルの穴が開いている次第です。これでもって血球をより分けて、血漿だけを分離します。分離した血漿はさらに次の膜に入れる血漿分画器というのがあり、これも全部にストローみたいな糸が沢山入っていて、30ナノメートルの穴が沢山開いております。その穴を通るような小さな層を体に返します。



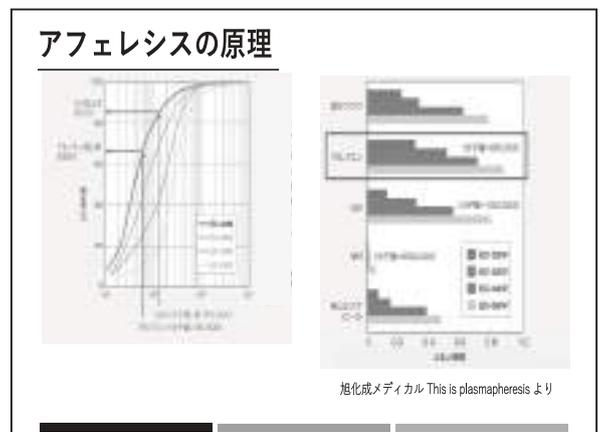
【スライド 22】

これは電子顕微鏡で見たところです。教科書からの資料になります。マカロニや軽石みたいな構図になっています。300ナノメートルの穴とはいっても、ハニカム上に正確に開いているわけでは無く、結構アバウトになります。このアバウトさが、私はいいなと思っています。ざっくりいうとそのようになります。



【スライド 23】

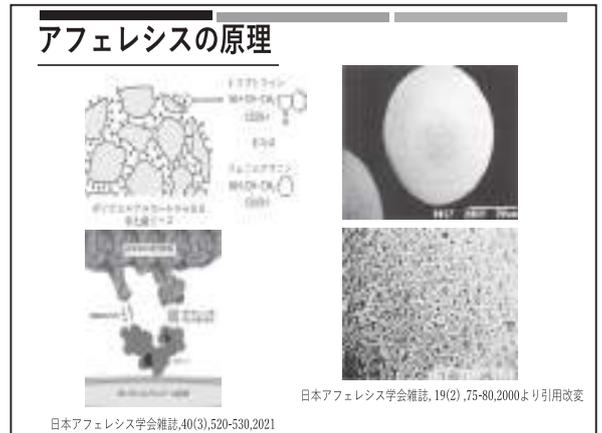
ただ、ざっくりとはいっても、製品として作っている以上、厳密にどれぐらいの穴の大きさが平均で開いているとか、また、製品によってアルブミンがどれぐらい通れるか通れないかというのが決まっております。例えばこれは、旭化成メディカルの仕様書ですが、何をどれぐらい取りたいかによって膜を使い分けて、治療をしているわけです。その際に、取れてしまうアルブミンを補充する目的でアルブミン製剤を使わせていただいております。



【スライド 26】

これは吸着療法の原理で、ビーズになります。多孔質ビーズとって、かなり細かなビーズで、表面に軽石みたいな穴が開いており、アミノ酸がリガンドしてトリプトファンとフェニルアラニンが付いて、疎水結合で病因抗体などの狙った抗体だけを取ってしまう、という機序になります。

メーカーさんが頑張っってこういうものを作ってくれたおかげで、僕らは色々なものをターゲットにして治療できているわけになります。

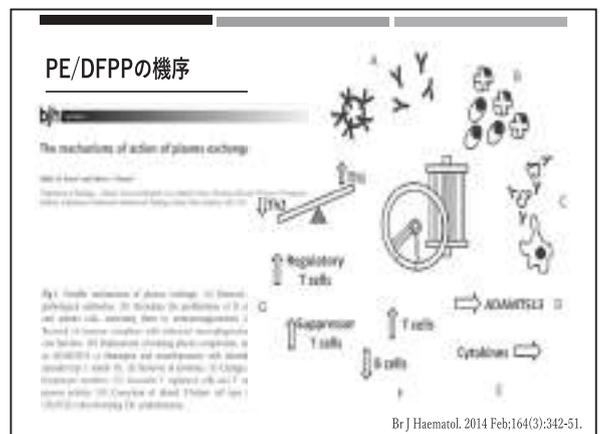


【スライド 27】



【スライド 28】

こういった血漿交換がどうして効くのかと考えた時に、こちらも歴史の中で、文献で言われております。例えば抗体を直接除去するのはもちろんのこと、Bcell系に影響して抗体産生を抑えるという話や、免疫抗体を取ってしまう、あるいはサイトカインを直接取っているのではないかという話です。あとは、機序ははっきり分かっておりませんが、例えばTregです。制御性T細胞の発現が増えたりですとか、Thバランスを改善したりとか、そういったものがいわれております。

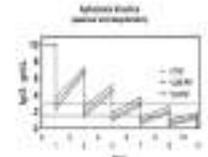


【スライド 29】

ただ、1回に取ってしまう体の中の抗体の量というのは完璧ではございません。大体1回の治療で循環血漿量の1 plasma volume ぐらいを治療するわけですが、穴の設計的にその辺りで取れる病因抗体は大体50%ぐらいだとされておりまして。繰り返すことにより、だんだん取れていくこととなります。

特に全身性エリテマトーデス(SLE)、膠原病などもそうですが、取ってもまた自己抗体ができてしまう。そうすると、取った部分を抑えるために、免疫を抑えるような何かをする方がよろしいと思います。ただ、体の中に既に存在している抗体を取り除くという治療は、他ではなかなかできないことで、面白いと思ってやらせていただいているわけです。

PE/DFPPの機序



J Clin Apher. 2002;17(4):207-11.

処理血漿量に依存するが一回のPEで除去されるIgG量は循環血液内の約50%と推測される。

「体内の血漿と血管外の細胞外液には、それぞれ総IgGの約45%と55%が含まれている。」
J Scleroderma Relat Disord. 2018 Jun;3(2):132-152.

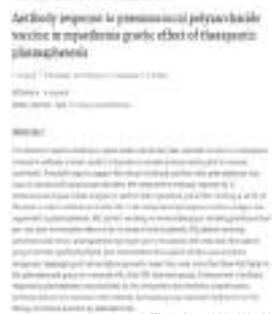
2日以内に血漿IgG値はTPE前の約70%に戻る
Br J Haematol. 2014 Feb;164(3):342-51.

TPEによる好ましい長期効果の作用機序は、循環抗体の減少のみならず他の機序からもたらされる可能性が示唆される。

【スライド 30】

抗体のリバウンドについては、今、お話しした内容になります。そういったことが報告されています。ただ、これがあるから膠原病に対して血漿交換は効かないということではなくて、いろんな治療をしながら、体の中に既に存在している悪いものを取ってしまうというのはalternative wayとして効くところがあるのではないかと考えているわけです。

PE/DFPPの機序 (抗体のリバウンドについて)



J Clin Apher. 1990;5(3):133-9.

実験動物の特定の抗体を除去すると、その後、除去前に存在していたレベルと同等またはそれを超えるレベルまで抗体が増加(オーバーシュート)することが報告されている。

自己免疫疾患のヒトでは、TPE後のリバウンド抗体合成が起こる可能性があることが、事例報告で示唆されている。

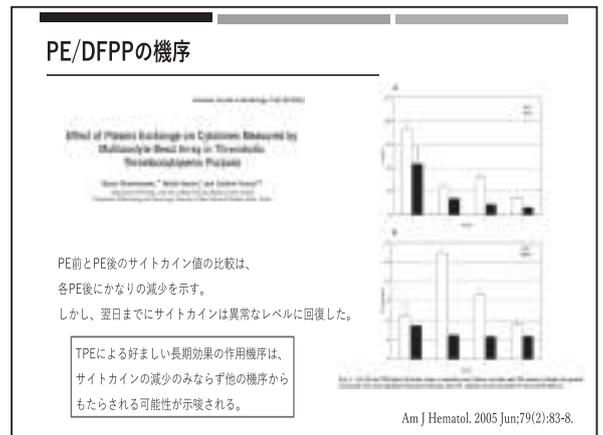
重症筋無力症(MG)患者において12種類の肺炎球菌多糖抗原に対するT細胞非依存性IgG反応がTPEによって増強されるかどうかを測定。

血漿交換による抗体反応の増強はアザチオプリン併用投与により消失した。

【スライド 31】

サイトカインの分子量が小さくて取れたり、DFPPの場合は体に返したりと申し上げましたが、例えば単純血漿交換で取ったとして、サイトカインなどは半減期が短いため、またできてしまうのでは？との話もあるわけです。当然そうだと思います。実際にできます。サイトカインを取ると、せっかく取ってもまた増えたりするわけです。

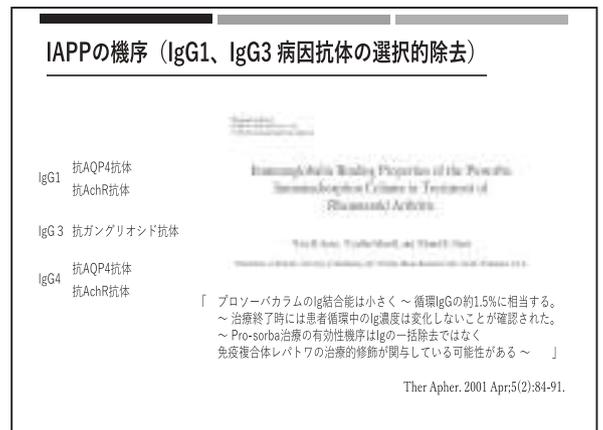
ところが繰り返していくことによって、おそらくサイトカイン直接除去以外の免疫調整作用というのが入ってきて、段々とサイトカインが減っていくということがいわれております。ですからサイトカインを取るのは大事で、他の機序からもたらされる可能性もあるから、面白いと思って進めております。



【スライド 32】

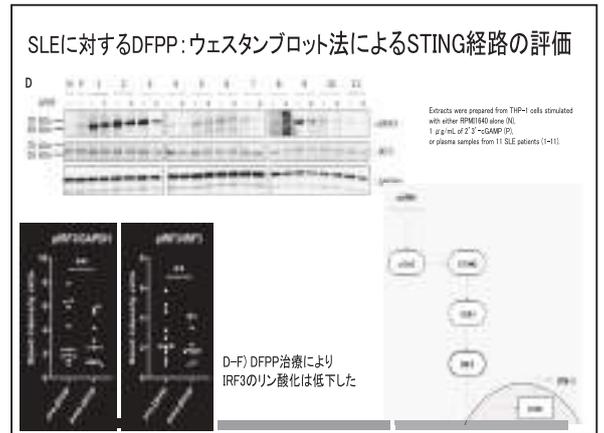
これは血液製剤とは別な話になりますが、吸着療法はアフェレシスのところでお話ししましたので、せっくなので少しだけ説明させていただきます。免疫グロブリンの特殊なクラス、IgG1とかIgG3、IgG4を狙って、IgG1や3がよく狙われて取れます。IgG4に関するアクアポリン4抗体やアセチルコリンレセプター抗体とか、そういった

ものの一部が取りにくかったりすることがございます。IgGも半減期が3週間程なので、取ってもまたできてくるということがあります。また、IgGもプロソーバカラムというのですが、これは海外のカラムで、全てのIgGを取るわけではなくても効果があるということで、直接IgGを取るだけではなく、色々な作用があるのではないかといわれております。



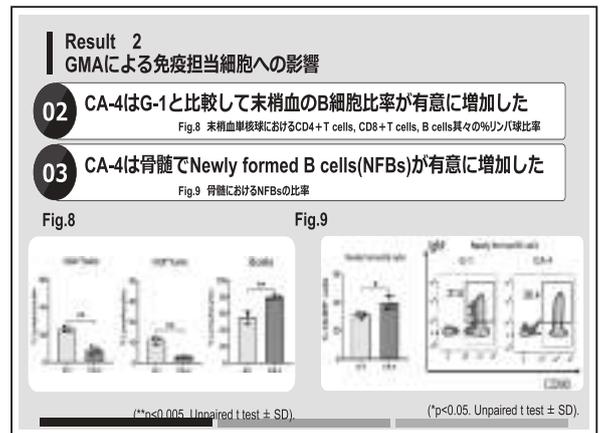
【スライド 36】

例えばSLEに関しては、STING経路を介してIRF3でインターフェロンに関係するような遺伝子が発現しているというのは、はっきりと分かっています。ですので確かに、ただ取ってしまうだけではなくて、体の中に対してインターフェロンの発現とかを変えようような何かをやっているというのは、僕らが見ているところになります。



【スライド 37】

こちらは細胞除去療法ですから、血液製剤とはまた別の話になります。こうやった時に、Newly formed B cellという、ナイーブなB細胞が骨髄から出てくるということが分かっていたりもしますので、この辺も面白いと思って、やっているところになります。



【スライド 38】

血漿交換の件数が減少しているということは先程申し上げましたが、血液製剤を使うような血漿交換療法が減っているというのはなぜかという、おそらくは、色々な薬、特に生物学的製剤や低分子化合物が沢山出てきている為、アフェレシスに頼らなくても治療ができる場合が多々出てきているところにあると思います。

生物学的製剤、低分子化合物が隆盛となる時代

Hybridized beyond myeloma grafts: the role of FcRn targeting therapies in cMPO-syndrome

Journal of Neurology, 2023, Sep 8. doi: 10.1007/s00415-023-11970-1. Online ahead of print.

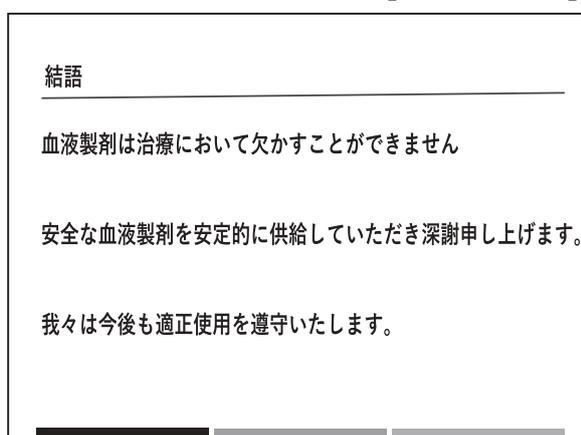
我々は今後も様々な疾患に対するアフェレシス併用の可能性について注視しております。

ただ、それでもどんな状況でもなかなかうまくいかない患者さんを助けるために、僕らはアフェレシスを突き詰めていきたいと思っていますし、また、現時点で苦しんでいらっしゃる患者さんに対して血液製剤を安全に使用しつつ、アフェレシスを使用することによって、そういった方を救いたいと考えています。

【スライド 39】



【スライド 40】



この場をお借りいたしまして、いつも安全に血液製剤を使わせていただきまして、関係の各先生方、関係各行政の方々に厚く御礼を申し上げます。今後も適正使用を遵守いたします。どうぞよろしく願いいたします。

<質疑>

(座長: 藤田先生)

アフェシス全般というようなお話も含めて、分かりやすく説明していただきました。ご質問ある方、いらっしゃいますか。

先生、私の方から質問させていただきます。アルブミン製剤を置換液とした血漿交換において、出血傾向の原因はXIII因子結合の低下があるということなのですが、臨床検査ではなかなかXIII因子を測定することが緊急検査ではできないことを考えると、当院ではフィブリノゲンの低下を1つの指標にしているんですけど、先生としてはどの辺を出血傾向のリスクと認知する手段として何を伺いたらいいかと、ご意見がございましたら教えてください。

(草生先生)

ありがとうございます。ご指摘のとおりでございます。われわれもフィブリノゲンを参考にしております。フィブリノゲンが減っているということは、おそらく他の凝固因子も同じように減っているはずだと推測し、フィブリノゲンがあまりにも減っている時には、これは二重濾過ではなくて普通の血漿交換のほうがいいですとか、フィブリノゲンを補充したほうがいいのか、そういうことを指示申し上げるようにしております。

(座長:藤田先生)

ありがとうございました。その他なければ、どうもありがとうございました。

③ CIDPでの免疫グロブリン療法

東京女子医科大学 脳神経内科 清水優子

(座長:藤田先生)

それでは最後の演者の「CIDPでの免疫グロブリン療法」、東京女子医科大学脳神経内科の清水優子先生、お願いします。

皆さま、こんばんは。東京女子医科大学の清水です。それでは早速、始めさせていただきますと思います。

【スライド1】

第22回 東京都輸血療法研究会
2023年11月27日
都庁第一本庁舎5F大会場

3. 輸血療法シンポジウム
「血漿分画製剤の使用実態」
CIDPでの免疫グロブリン療法

東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務
清水優子

【スライド2】

COIです。

COI 開示

筆頭発表者名： 清水優子

発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業
なし

【スライド3】

本日の内容はこちらにお示しさせていただきました。まず1が、ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷、その次にCIDPの概要についてお話ししたいと思います。

本日の内容

1. ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷
2. CIDPの概要
3. CIDPの治療：免疫グロブリンの位置付け
EAN/PNS guideline
4. 人免疫グロブリンの現状
5. まとめ

【スライド4】

こちらが10月の末にわれわれ脳神経内科のほうに送られてきた文書です。慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、CIDP、そして重症筋無力症、多発性筋炎などの使用量が増加傾向であり、免疫グロブリン製剤が非常に足りなくなっているということになってます。この2番目に、免疫グロブリン製剤は神経内科で最も多く使用されているということで、われわれの領域で免疫グロブリン製剤をととてもよく使っています。



- 免疫グロブリン製剤の使用量は年々増加。大規模医療機関を中心に1病床当たりの使用量増加
- 免疫グロブリン製剤は神経内科で最も多く使用され（41.8%；全免疫グロブリン製剤の中の割合）、次に小児科、血液内科が続き、この3診療科で全体の70%以上を占めている。
- 疾患：免疫性血小板減少症（ITP）、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、重症筋無力症、多発性筋炎などで使用量が増加傾向。
- 免疫グロブリン製剤の適応が拡大されたことに伴い、更に使用量が増加する可能性があり、10%製剤及び皮下注射製剤の外來又は在宅投与を含めて、使用状況について把握する必要がある
- 「血液製剤の適正使用について」より引用

【スライド5】

なぜそんなに使っているのかその理由ですが、まずCIDPという疾患について説明させていただきますと思います。こちらのイラストにお描きしましたように、神経には中枢神経、細胞があって、末梢神経が筋につながってます。その間に髄鞘という部分があり、ここに脱髄が起き、神経を覆っているちょうどフィルムのようなものが剥がれてくると、結局ランビエをすごい勢いでジャンプしていく神経の伝達が遅くなる、そのために症状が出てきます。

CIDPの概要

- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーは、近位筋および遠位筋の左右対称性筋力低下と2カ月以上持続する病勢の進行を特徴とする免疫介在性の多発神経障害
- 平均発症年齢は53.9±19.4歳
- 令和2年度医療受給者証保持者数は約5,100人
- 国内0.81~2.24人/10万人男女比2:1
- 症状はギラン・バレー症候群に似ている。
- 2カ月を超える病勢の進行はCIDPとギラン・バレー症候群との鑑別点。
- GBSは単相性で自然治癒する。
- ギラン・バレー症候群と診断された患者の2~5%でCIDPが発生する

自己の末梢神経、とくに髄鞘を標的に攻撃してしまう免疫異常

好発年齢が大体50歳ぐらいで、患者さん自体は非常に増えてきております。そしてギラン・バレー症候群っていうのをお聞きになったことがあると思います。再発はほとんどありません。ギラン・バレー症候群は急性の末梢神経の脱髄です。一方CIDPは慢性ということで、再発、寛解を繰り返すということになっております。

【スライド6】

ここに代表的なことをお示しました。CIDPはちょうど多発性硬化症に似ていて、再発と寛解を繰り返す、そしてその後慢性に進行するということになります。脱髄により髄液中のミエリンがこわれることによってミエリン塩基性タン白とタンパクがすごく高くなってしまいうのが特徴で、患者さんの症状としては筋力低下とか感覚障害で筋肉の力が落ちてしまう、そして末梢神経障害なので深部腱反射が出なくなるというのが大きな特徴になります。

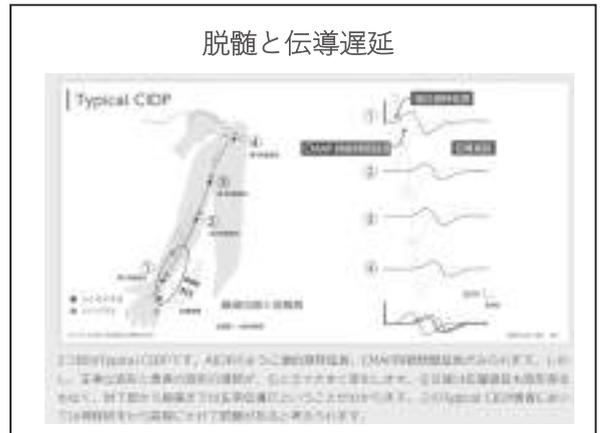
症状・髄液検査および電気診断検査

- CIDPの典型的な症例は、潜行性に始まり、徐々に悪化 または 再発と回復を繰り返す
- 再発と再発の間の回復の程度は部分的なこともあるが完全なものもある。ほとんどの患者では弛緩性の筋力低下（通常は四肢にみられる）が優勢
- 典型：弛緩性筋力低下>>感覚異常（例、手足の錯感覚）深部腱反射は消失
- 症状は潜行性に始まり、徐々に悪化するが再発と回復を繰り返す。
- 髄液検査や電気診断検査:髄液：タンパク細胞解離（タンパク質が増加するにもかかわらず白血球数は正常値）および電気診断検査で認められる脱髄

図1. 慢性炎症性脱髄性多発神経病は中枢神経脱髄（イオン）

【スライド7】

電気生理検査では、電気を当てて、この部分で波形を調べるんですが、この神経は心電図みたいにきれいな波形で出るんですが、山が出なくなり、しかも神経の刺激で立ち上がる場所も遅くなるということなので、神経がだらだらと流れてしまうために、瞬間的に反応することができなくなるというのは想像しやすいと思います。



【スライド8】

それで、なぜ免疫グロブリン製剤が最近非常に使われることになった理由についてです。ヨーロッパのガイドラインで免疫グロブリンの位置付けがはっきりと打ち出されました。それを一つ一つ説明させていただきたいと思います。

- ### 本日の内容
1. ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷
 2. CIDPの概要
 3. CDPの治療：免疫グロブリンの位置付け
EAN/PNS guideline
 4. 人免疫グロブリンの現状
 5. まとめ

【スライド9】

欧州神経学会、末梢神経学会2021年のCIDPの治療マニュアルです。ここでCIDPの初期治療で勧められる治療としてIVIg、免疫グロブリンとステロイドとはっきり書くようになりました。そして次に血漿浄化療法になります。ステロイドはパルス療法、その後IVIgの皮下注の免疫グロブリンができたというのが、免疫グロブリンの需要が大きくなってきた理由であり、それを3週間ごとに行います。これは静脈注射の場合です。そして皮下注の場合には週1回を推奨するということになっています。有害事象としてはIVIgは頭痛、血栓形成が多くなるので注意せよということが書かれています。

『*EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療
*欧州神経学会・末梢神経学会

- CIDPの初期治療の推奨
IVIgおよびステロイドで、次に血漿浄化法。
- 維持治療の推奨
ステロイド（ステロイド投与方法としては、Daily regimen、Pulsed regimen）、IVIgまたは皮下注Ig（SCIg）400mg/kg体重/日で5日間の導入療法後、1,000mg/kg体重/日を3週間隔、または週1回のSCIgによる維持治療。
維持治療としてのIVIgとSCIgに効果の差は示されていない
- 有害事象：IVIg投与直後血中濃度上昇時には、頭痛、血栓症などの有害事象が発現するリスクが高くなる。血中濃度の低下に関連して筋力低下が見られることがある。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド 10】

次にステロイドです。ステロイドは急性期によく使います。そして急性期のステロイドの後にIVIgを使いましょうと記載されています。そしてIVIgが運動麻痺のCIDPの第一選択治療として検討されるべきである、そしてここでまた、CIDPにIVIgが第一選択であるということが打ち出されたわけです。

『EAN/PNS guideline』2021年版 CIDP治療

- CIDPの治療
- コルチコステロイド(PICO 8)
- コルチコステロイドによる治療を強く推奨
- 最良のコルチコステロイド・レジメンは不明。..
- 経口デキサメタゾンまたはIVメチルプレドニゾンによるパルス高用量コルチコステロイド治療は、導入治療と維持療法の方可能である。
- 長期のコルチコステロイド治療は、重大な副作用を誘発する可能性あり。
- 運動性CIDPはコルチコステロイド後に悪化する可能性があるため、IVIgは運動性CIDP(Good Practice Point)の第一選択治療として検討されるべきである。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド 11】

では急性期、患者さんの具合が悪くなった時にIVIgとステロイドとどっちを使いましょうかということが問題になります。このガイドラインはどちらでもいいということになります。そうしますと結局、ステロイドはいろんな副作用があるのでIVIgのほうをチョイスされる患者さんが非常に増えてきたわけです。

『EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療

(b)IVIgと副腎皮質ステロイドの比較

IVIgと経口またはIVコルチコステロイドの両方がCIDPの第一選択治療エビデンスレベルに基づき、TFはいずれの治療法も全般的に選好することを推奨しない

- 短期的および長期的な有効性、リスク、実装の容易さ、およびコストの両方を考慮する必要がある。
- IVIg：短期的な治療効果、またはコルチコステロイドの(相対的な)禁忌が存在する場合に好ましい場合がある。
- パルスコルチコステロイド：寛解率が高く、寛解期間が長い可能性があるため、またはIVIgが手頃でない、または入手できない場合に、長期的な治療効果に望ましい可能性がある。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド12】

この血漿交換は非常によく効きますが、血漿交換とIVIgを比べたらどちらがいいかということ、このガイドラインに示しました。IVIgのほうが血漿交換よりも選んでいいという話になります。血漿交換も非常によく効きますが、やはり太い針を患者さんに刺す、それから長時間臥床でなければいけないということで、かなり身体的につらいという時間が長くなります。一方、免疫グロブリン、特に皮下注射の免疫グロブリンができたということ、しかも自己注射ができるので、患者さんにとって利便性が高くなるということになります。

CIDPの維持療法、つまり再発を抑える、患者さんの利便性という意味では、静脈注射もしくは皮下注射、免疫グロブリンはどちらでもいいですということになっています。導入治療に、皮下注射のほうを投与することも推奨されるようになりました。

『EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療

(c) IVIgと血漿交換

エビデンスは限られているが、主にIVIgの投与の容易さに基づいて、**血漿交換はIVIgと比較して弱く推奨した。**

- 血管アクセスが良好な一部の患者では、血漿交換が慢性治療の許容可能な選択肢となる可能性がある。

(d) SCIg：CIDPでの維持治療にSCIgを使用することを強く推奨。

- CIDPにおける維持療法において、IVIgまたはSCIgのいずれをも選ばないことを推奨。

- フォローアップ中、用量は個々の治療反応に応じて調整する必要がある。

- CIDPにおける導入治療にSCIgを使用することを強く推奨した。

- 静脈注射用免疫グロブリン製剤（5%、10%）が使用されてきた。しかしこれらの製剤は、有効性は高いものの、静注製剤であることから投与が医療施設内に限られ患者の負担が大きい

在宅自己注射が可能な免疫グロブリン製剤が登場：日経メディカル(nikkeiip.co.jp)

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド13】

プラズマ交換、血漿交換について、急性期の場合はやはり血漿交換、非常に患者さんの治療の反応が悪い場合には血漿交換はとてよく効きます。しかし、ここに書きましたように、ステロイドもしくはIVIgに次ぐ3番目の選択肢になります。

『EAN/PNS guideline』2021年版CIDP治療

プラズマ交換(PICO 10)

- 勧告：血漿交換による治療を強く推奨する。

- 最初の治療は、2週間で5回の交換から開始。その後、血漿交換間隔は個別に調整する可能であれば、末梢静脈を使用する必要がある。

- 血漿交換には、良好な血管アクセスと特殊な機器が必要である。

- 血漿交換は、その有効性と相対的な安全性にもかかわらず、コルチコステロイドとIVIgに次ぐ慢性治療の3番目の選択肢である。

Van den Bergh PYK et al.: Eur. J. Neurol. 2021

【スライド 14】

このようにヨーロッパのガイドラインでIVIgを推奨していることから、IVIgの使用がとも増えているという案件の一つになってると思います。

本日の内容

1. ヒト免疫グロブリン製剤の限定出荷
2. CIDPの概要
3. CDPの治療：免疫グロブリンの位置付け
EAN/PNS guideline
4. 人免疫グロブリンの現状
5. まとめ

【スライド 15】

免疫グロブリンは、費用が高いけれどCIDP患者さんに最初に勧められています。先ほどお話いたしましたように、ステロイドというのは長期に使いますと、例えば患者さんが骨粗鬆症、高血圧、糖尿病、女性の患者さんの場合にはコスメティックな問題が非常に大きく占めております。最近では、神経内科ではなるべくステロイドを使わないでいこう、という流れになってきております。そして皮下注射のIVIg、ハイゼントラというのができて、週1回もしくは自宅での自己注射ができるということになり、ますますIVIgの利便性が高くなりました。

免疫グロブリンは費用が高いがCIDP患者に最初に勧められる

- ・ コルチコステロイドの長期使用でみられる多くの有害作用がない。血漿交換より投与が容易である。
- ・ 最近のエビデンスからは、IVIgよりもステロイドパルス療法の方が寛解期間が長く、重篤な有害作用の発生率が低いことが示唆されている。一部の患者では、IVIgとコルチコステロイドの併用が有益となる。
- ・ 血漿交換でもコルチコステロイドの長期有害作用はないが、しばしばボートの留置が必要になり、体液量の変化が激しいため、低血圧を引き起こすことがある。IVIgに反応しない患者や重症患者には血漿交換を勧めてもよいが、血漿交換は侵襲的でリスクがあるため、長期の維持療法としては、重度の増悪を緩和する手段として用いるのが最善である。
- ・ 皮下注用免疫グロブリン製剤（SCIG）ハイゼントラ®はIVIgと同等の効果がある。
- ・ ハイゼントラ®は、日本で初となる皮下注用の人免疫グロブリン製剤であり、在宅自己注射が可能となっている。さらに、既存の製剤に比べて高濃度（20%）であることから製剤の投与量が少なく、投与時間を短縮できる利点
- ・ 長期間の治療が必要になることがある。

株式会社住友血球製薬多量ニューロパシー（CIDP）-07 特許名義 -
MSDマニュアルプロフェッショナル版 (msdmanuals.com)

免疫グロブリン製剤について | CIDPステアア 免疫グロブリン療法を受ける
CIDP (MMNM) の患者さんへ (ibppp.jp)

【スライド 16】

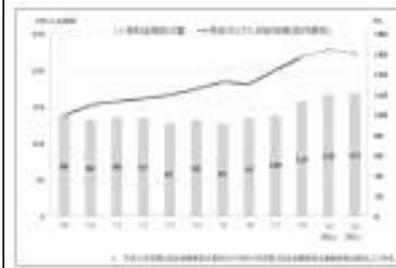
これは静注用の免疫グロブリンの効能・効果です。(赤い)四角で囲ってあるところがCIDPによる保険で通っているIVIgになります。4種類使えますから、選択の幅が広いと思います。

商品名	効能・効果	保険適用
イブイグ	CIDP	○
ハイゼントラ	CIDP	○
...

【スライド 17】

こちらは木村先生がおまとめになった、国内におけるIVIgの需要増加要因およびアメリカでの需要動向と分画事業者の対応状況についてです。免疫グロブリンの需要が国内でどんどん増えているということになります。この10年でなんと1.5倍、需要が増えてきております。

木村 洋一「国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因及び、米国における需要動向と分画事業者の対応状況について」
平成31年度厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医薬機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業) 研究分担報告(5)



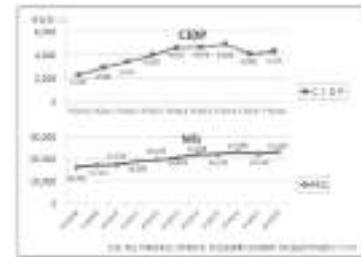
免疫グロブリン製剤は国内における需要が増加傾向にあり、供給量はこの10年で1.5倍程度まで増大した

図1 免疫グロブリンの供給量と需要動向

【スライド 18】

今、CIDPのお話をさせていただきましたが、重症筋無力症もとてもIVIgが用いられている疾患です。しかもCIDPも重症筋無力症も昨今、いろいろな環境問題、生活が欧米式になったなどの影響があつて、患者さんはどんどん増えてきております。そうするとIVIgを使う患者さんも増えてくるので、血液製剤が足りなくなってくるという結果になると思います。

図2.CIDP、重症筋無力症(MG)においては患者数が増加傾向



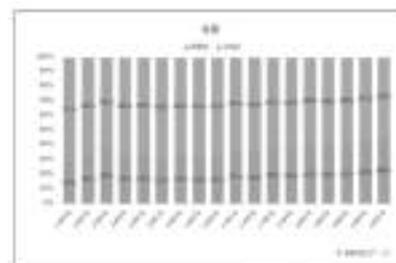
- 2018年度、2019年度にかけて増加
- CIDPについて継続的に免疫グロブリン製剤を投与する治療法が浸透しつつある。
- CIDPに対する免疫グロブリン製剤の効能は活動期における筋力低下の改善に加えて2016年には運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法が追加。維持療法の方法・用量は「1,000 mg/kg 体重を3週間隔で点滴静注」

木村 洋一「国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因及び、米国における需要動向と分画事業者の対応状況について」

【スライド 19】

これはCIDPにおける入院と外来患者さんの割合です。オレンジ(上部)のほうが入院患者さん、青い(下部)ほうが外来患者さんです。外来で治療する患者さんがどんどん増えてきております。これが、免疫グロブリンが非常に普及している要因の1つでもあると思います。

CIDPにおける入院/外来患者数の割合



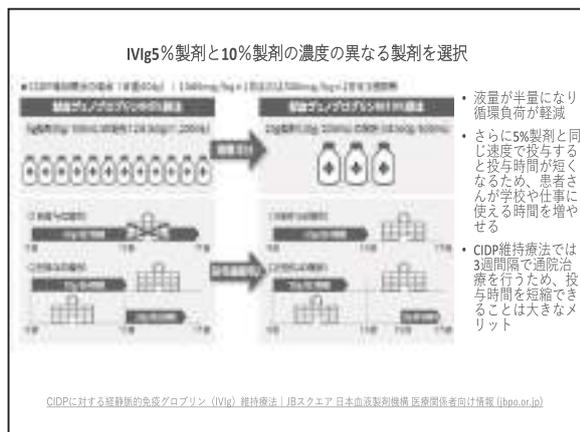
- 頻回の来院・点滴治療が必要なCIDP維持療法を行う患者においては、10%製剤の使用による投与時間の短縮により入院を要せず外来治療も可能
- 活動期治療から維持療法への移行がより進んだ可能性が考えられる。
- 実際にレセプトデータの解析ではCIDP患者における外来治療の割合は増加傾向にある

図3 CIDPにおける入院/外来患者数の割合

木村 洋一「国内における免疫グロブリン製剤の需要増加要因及び、米国における需要動向と分画事業者の対応状況について」

【スライド20】

IVIgが非常に人気があるもう一つの原因があります。IVIgの5%製剤と10%製剤があります。従来、この5%のお薬では半日がつぶれてしまいます。7時間、治療のための点滴に時間がかかる。そうすると仕事もできなくなるし、学校にも通えなくなる。お仕事もお休みしなければならないということになります。10%の静注薬が出たということ



IVIg5%製剤と10%製剤の濃度の異なる製剤を選択

5%製剤 (100mg/100mL)	10%製剤 (200mg/200mL)
点滴時間: 7時間	点滴時間: 3.5時間
点滴回数: 14回	点滴回数: 7回
点滴速度: 100mL/7時間	点滴速度: 200mL/3.5時間

- 液量が半量になり循環負荷が軽減
- さらに5%製剤と同じ速度で投与すると投与時間が短くなるため、患者さんが学校や仕事に使える時間を増やせる
- CIDP維持療法では3週間隔で通院治療を行うため、投与時間を短縮できることは大きなメリット

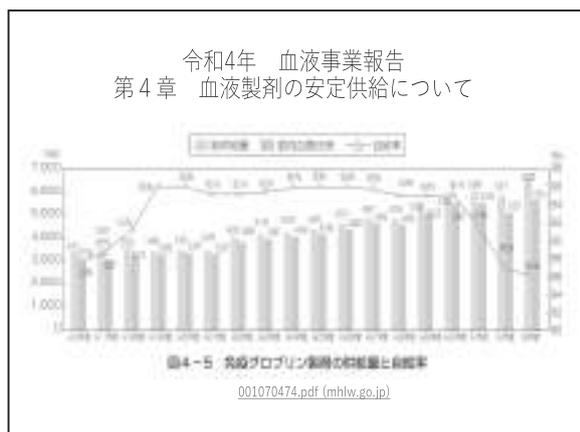
CIDPに対する経静脈的免疫グロブリン (IVIg) 維持療法 | JBステア 日本血液製剤機構 医療関係者向け情報 (jbaa.or.jp)

ことで、点滴の時間が3時間ないし4時間になったので、午前中だけお休みすれば学校に行ける、大学に行ける、会社に行ける。もしくは午後だけにすれば、午前中にお仕事、学校に行けるということで、非常に患者さんのQOLが良くなったということになります。

実際に患者さんが点滴の時間が短くなったのですごくうれしいという御意見をいただきます。ヴェノグロブリンIHがとても人気があり、足りなくなってきました。

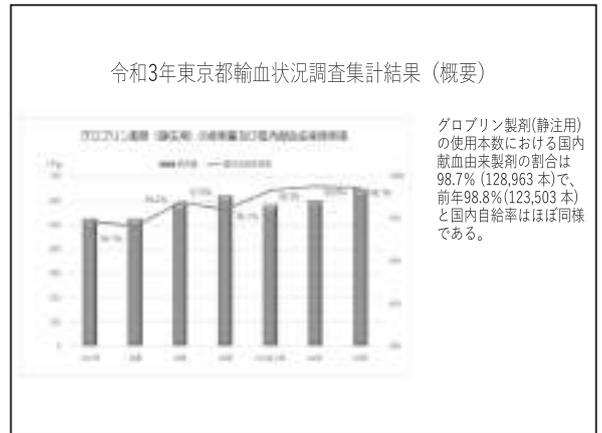
【スライド21】

この血液製剤が足りなくなっている原因の1つとして、自給率の低下があげられます。これを見ていただくと、全体的な総供給量とか国内血漿由来とがあり、この自給量が減ってるというのは、見ていただければ分かるように、ちょうどコロナが蔓延した時に重なります。皆さんが外に出なくなったために、献血をしなくなったため自給量が足りなくなったということになります。



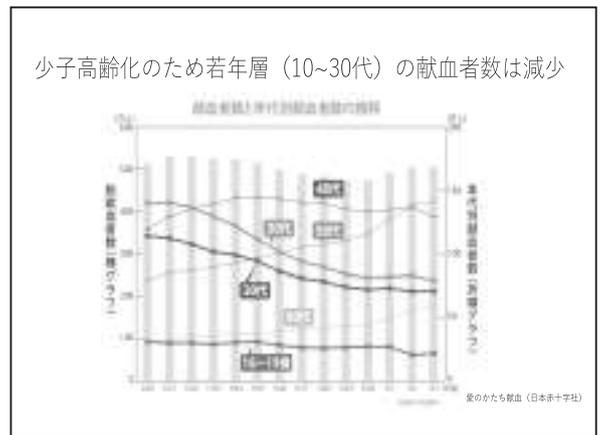
【スライド 22】

これは東京都の輸血状況の調査の集計です。国内の由来の使用量というのは大体横ばいにはなっていますが、この青い(棒グラフ)使用量自体はじりじりと上がってきています。国内の自給率はほぼ同等ではあるものの、若年者、少子高齢化のために10代から30代の方の献血がとても減ってきています。



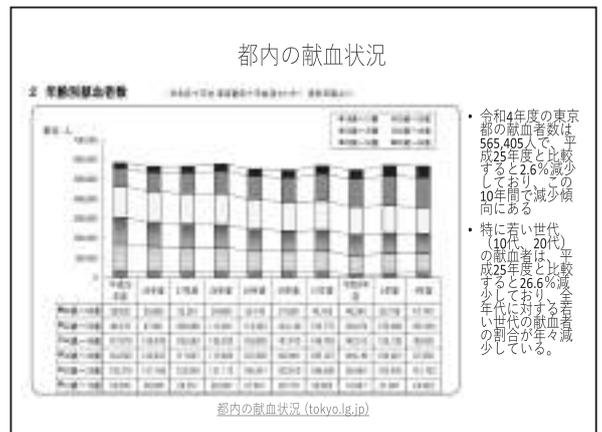
【スライド 23】

見てお分かりになるように、20代、30代は右肩下がり、何とか40代、50代の方が頑張っているという状況になります。



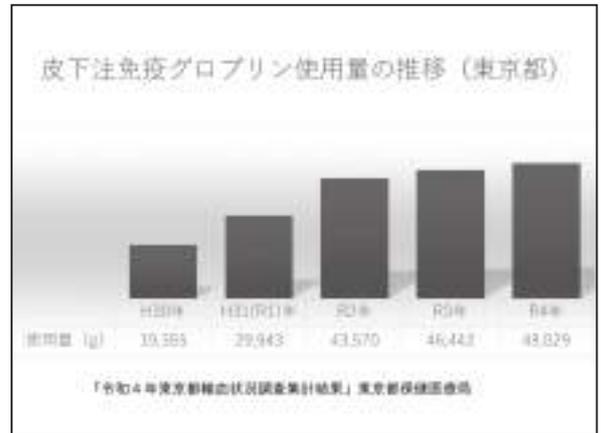
【スライド 24】

都内の献血状況です。20代、30代の世代がどんどん減ってきているということになります。特に若い世代の10代、20代の献血の方が、平成25年と比べて26.6%も減少しているという現実があります。



【スライド27】

こちらが東京都の皮下注免疫グロブリン使用量の推移です。皮下注というのは先ほどお話しいたしましたように、おなかに打つ注射です。自宅で週1回、定期的に行えるということで、大変患者さんに評判のいい治療です。そうしますと、静脈注射だけでなく、皮下注の免疫グロブリンもどんどん右肩上がりになってきていることがお分かりになるかと思います。



【スライド28】

免疫グロブリンの需要増大について考えさせていただきました。近年の免疫グロブリン製剤の大幅な需要増加は、CIDPの維持療法の浸透という治療が広まってきたこと、そして活動期、いわゆる再発した時の免疫グロブリン、そして運動機能の筋力が落ちた時にも効くということで、急性期にも慢性期にもこのお薬がとてもよく効くということが実証されました。なおかつ高濃度の免疫グロブリンができたことで、今までの点滴時間が半分になった、これが患者さんのQOLに非常に貢献している。ますます免疫グロブリンの人氣も高まるということになってます。

5. まとめ：免疫グロブリンの需要増大について

➤近年の免疫グロブリン製剤の大幅な需要増加要因

- CIDPの維持療法の浸透
- CIDP：活動期における免疫グロブリン製剤の使用+運動機能低下の進行抑制を目的とした維持療法の浸透
- 高濃度静注用製剤・皮下注用製剤の登場により外来投与、在宅投与が可能
➡活動期治療から維持療法への移行
- 維持療法では継続的に免疫グロブリン製剤を投与することから、患者数の増加と相乗して需要の増加傾向は続くとの推測

➤今後の課題

- 維持療法中止の目安、対象患者の明確化➡使用の適正化
- 免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬による需要減少

このガイドラインで3週間に1回、免疫グロブリン療法を維持療法として行いましょうということが書かれておりますので、これまでよりも免疫グロブリンを投与する回数が増えているのは確かだと思います。しかしながら、今後の課題として、一体この維持療法はいつまで続けられるのか、そして対象患者さんはどこに絞ればいいのかというところは、まだどこにも書いておりません。先ほどシンポジウムでお話しされていた先生が、使用の適正化ということを経験に挙げてらっしゃいましたが、CIDP、免疫グロブリンについての使用の適正化というのは今後の課題になると思います。そして、免疫グロブリン製剤の適応疾患における新規治療法、代替薬によって、免疫グロブリンの使用が少しでも少なくなればいいと思います。

今、免疫性神経疾患ではモノクローナル抗体の治療が次々と出ています。ですからそれが免疫グロブリン製剤に取って代わって台頭していけば血液製剤の使用に歯止めが掛かるのではないかと思います。

【スライド29】

以上です。ご清聴ありがとうございました。

ご清聴ありがとうございました



(座長: 藤田先生)

免疫グロブリン製剤がCIDPに効果がある、使用量が増えているという理由が分かりました。どうもありがとうございました。ご質問がある方、いらっしゃるでしょうか。

CIDPというのは、年間新規患者さんというのは何人ぐらい出て、この病気で亡くなる方って、少ないか多いか分からないんですけども、どんどん有病者は増えているという。

(清水先生)

少しずつ増えてきています。本邦の有病率は10万人中3人くらいなので、患者さん自体が少ないんですけども、自己免疫疾患と同じような、とにかく生活環境が欧米化、それから環境がきれいになったことで自己免疫疾患が多くなってます。ですから毎年、CIDP患者が増え、免疫グロブリン治療が定期的に入るので、ますます免疫グロブリンの需要は増えると思います。

(藤田先生)

他に特別にご質問がなければ、本来なら総合討論の時間となりますが、時間となりましたので、非常に心残りですけれども、今回のシンポジウムはこれにて終了させていただきます。どうもありがとうございました。

7

閉会の挨拶

東京都輸血療法研究会世話人代表
藤 田 浩

墨東病院の藤田です。本日はお忙しい中、どうもありがとうございました。

コロナが5類になって初めての東京都輸血療法研究会で、演者の方も力が入り、私も含めて持ち時間を使い果たしてしまいましたが、このような活発な研究会でありたいと思っておりますので、来年度もぜひ参加していただければと思います。そのためには、皆さまのアンケートの内容が重要でございますので、今後聞きたい内容だとか、このようにしてほしいという意見がございましたら、アンケートに記載していただきたいと思っております。

本日はこれにて終了させていただきます。ありがとうございました。

第 2 2 回 東京都輸血療法研究会報告書

発行日 2024年3月

発 行 東京都赤十字血液センター 学術情報・供給課

印 刷 日本データ・サプライ株式会社