

平成 15 年度 厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価研究事業

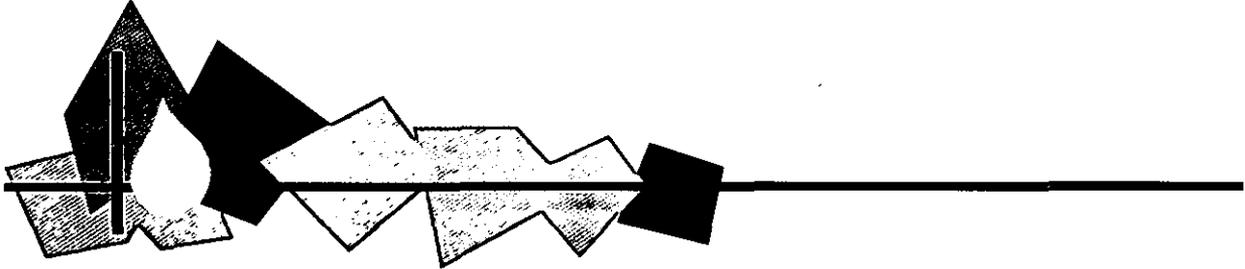
# 報告書

特定生物由来製品の感染発見時における  
医療機関関係に関する研究

( H15-リスク-047 )

主任研究者 比留間 潔

(東京都立駒込病院 輸血科)



平成 15 年度 年度厚生労働科学研究費補助金

医薬品等医療技術リスク評価 研究事業

特定生物由来製品の感染発見時における  
医療機関連係に関する研究

総括・分担研究報告書

研究組織

主任研究者

比留間 潔（東京都立駒込病院 輸血科 医長）

分担研究者

和泉 啓司郎（国立国際医療センター薬剤部 副薬剤部長）

田中 武（東京都立駒込病院 肝臓内科 医長）

研究協力者

奥山 美樹（東京都立駒込病院 輸血科 医員）

猪俣 則幸（新宿区薬剤師会 会長）

藤澤 重樹（新宿調剤薬局）

## 目次

### 総括研究報告書

#### 1. 特定生物由来製品の感染発見時における医療機関関係に関する研究

(総括研究報告書)

比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血科 医長)

— 3

### 分担研究報告書

#### 2. 保険薬局の実態に関する研究

和泉 啓司郎 (国立国際医療センター薬剤部 副薬剤部長) — 33

#### 3. 血清学的に HBV、HCV 非感染健常成人における HBV、HCV 感染の検討と肝疾患患者における輸血に関するアンケート調査

田中 武 (東京都立駒込病院 肝臓内科 医長)

— 49

平成 15 年度 年度厚生労働科学研究費補助金,

医薬品等医療技術リスク評価 研究事業

特定生物由来製品の感染発見時における

医療機関関係に関する研究

## 総括報告書

主任研究者

比留間 潔

(東京都立駒込病院 輸血科)

平成 15 年度 年度厚生労働科学研究費補助金,  
医薬品等医療技術リスク評価 研究事業  
特定生物由来製品の感染発見時における医療機関関係に関する研究  
総括研究報告書

主任研究者 比留間 潔 (東京都立駒込病院 輸血科)  
研究協力者 奥山 美樹 (東京都立駒込病院 輸血科)

研究要旨

【目的】血液製剤の安全性を向上するために、平成 15 年 7 月に、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法)の大部分が実施され、同時に薬事法も改正された。血液製剤は「特定生物由来製品」と新たに分類され、特段の規定がかけられることになった。特定生物由来製品を使用する場合、医療機関は患者から同意書を得ること、使用記録を保管すること、副作用を把握し、発生した場合は国に報告することなどである。

これらの法律が真に患者にとって有益なものとなるために医療機関の取り組む事項は多い。また、特に血液製剤による感染性副作用は被害拡大の観点から、その対策が重要であるが、感染性副作用の防止を効果的に行うための現状認識が重要である。本研究の主たる目的は、医療機関がこれらの法律実施のために課題となる点を明らかにし、本法律が効果的に実施されるための対策を提言することである。

【方法】

1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査。

血液製剤による感染被害が発生した場合、被害拡大防止のために、患者、献血者、および血液製剤の遡求調査が必要になり、実際に行われているところである。遡求調査は患者および医療機関の理解と協力がなければ、実施できない。そこで、日本赤十字社血液センターより遡求調査の依頼がなされた東京都内 37 病院の対応状況についてアンケート調査した(主任研究者)。

2. 医療機関における血液製剤安全体制、副作用管理体制の実態調査。

医療機関における血液法と薬事法の認知状況および実施状況の調査を行う。対象施設は、東京都内の輸血用血液を使用している 150 病院(主任研究者)、および全国の 87 保険薬局(和泉分担研究者)とした。保険薬局を対象にしたのは、特定生物由来製品が院外処方される場合の医療機関の連携が大きな課題になることが推測されたからである。

3. 血液製剤による感染性副作用における残された課題。

血液製剤による B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)、およびヒト免疫不全ウイルス(HIV)など、既知の病原体の感染は極めて発生頻度が低くなったのが現状である。このような状況下で、残された感染性副作用の課題を明らかにすることは、現実性のある施策を行う上で極めて重要である。

- a. そこで、HBV と HCV の血清学的な検査で感染が検出されない健常人 180 人の血清を real-time detection polymerase chain reaction (RTD-PCR)でウイルスの検出を試みた。HBV、HCV による感染性輸血副作用は皆無にならないが、その原因は現在の献血時の検査で検出できないウイルス量を持つ献血者が存在することである。その頻度を明らかにすることは、既知の肝炎ウイルスに対する安全対策を構

築する上で極めて重要と考える（田中分担研究者）。

- b. このような微量なウイルスを有する献血者を、早期に発見することは残された大きな課題である。このための一つの方法として、肝炎として医療機関を受信した患者の献血歴を調査することが有効と考えられる。肝炎患者の献血歴を調査し、過去の献血血液を精査することで、もし、通常の検査で検出限界以下のウイルスの存在が発見されれば、低ウイルス量保有献血者の早期発見に貢献できる可能性がある。そこで、55名の肝炎患者を対象に献血歴や献血に関する意識調査を行った（田中分担研究者）。
- c. 残された感染性輸血副作用として、細菌感染の問題があり、実際に我が国でも死亡例が報告されるようになった。特に室温で保存される血小板濃厚液（platelet concentrate: PC）の細菌汚染が問題視されている。そこで、日本赤十字社血液センターより供給されたPCを患者への輸血直前にその一部を、血小板製剤用細菌検出システム（BDS）を用いて測定した（主任研究者）。

#### 4. 全輸血副作用調査体制の確立と急性輸血副作用の現状（主任研究者）。

血液製剤による副作用は、輸血に関する専門部署が責任を持って、積極的に把握する必要がある。なぜならば、輸血との関連性の検証、速やかな対応を行うために専門的な知識や技術が必要だからである。しかし、多くの医療機関では輸血副作用の把握や報告は主治医の判断に任されているのが現状ではないかと思われる。このような状況では感染性副作用も含め副作用の発生状況が正確に把握されていない可能性がある。そこで、東京都立駒込病院では平成14年より輸血された血液全例の副作用の有無（ない場合も含む）の報告を義務化し、輸血科で管理するようにした。その結果を解析する。

#### 【結果および考察】

##### 1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査。

37病院、54人から回答を得た。大半は500床以上の大規模病院であった。当該患者への対応は43%で行われたが、57%で行われておらず、そのうち22%は患者が既に死亡していることが理由であった。35%は患者への説明や感染の確認検査がなされず、医療現場の認識不足と混乱があることが推測された。ただし、遡及調査該当血液の危険性が不明確な点や患者の検査が保険診療で認可されていないために、対応できないという意見があり、多くの問題が明らかになった。

##### 2. 医療機関における血液製剤安全体制、副作用管理体制の実態調査。

病院を対象とした調査では、129病院（86%）から回答を得た。輸血部門の設置率40.3%、輸血責任医師の任命率50.4%、輸血療法委員会の設置率75.2%と、医療機関の輸血管理体制は十分とは言えなかった。血液法と薬事法が実施されたことは100%の病院が認知し、医療関係者の責務や特定生物由来製品についても概ね理解されていた。特定生物由来製品使用の際の同意書は、89.1%の病院で文書により実施され、使用情報記録の20年間保管も98.4%の病院で取り組まれていた。特定生物由来製品の副作用の報告体制は、輸血用血液が30.2%、血漿分画製剤が42.6%の病院で主治医によると回答した。特定生物由来製品の使用前後の感染症検査を原則的に全て行うと回答した病院は、輸血用血液で18.6%、血漿分画製剤が6.5%にすぎなかった。

院外処方を取り扱う保険薬局56薬局（64.4%）から回答を得た。血液法と薬事法の改正に関しては、全ての薬局で理解していた。ただし、特定生物由来製品に関しては7.1%（4薬局）で理解せず、さらなる周知が必要と思われた。副作用の把握は41.1%の薬局で

主治医にゆだねられており、実際に感染事例が発生した場合、十分な連携を構築する必要がある。感染性副作用の報告体制は考慮中を含め 66.1%の薬局で構築されていなかった。実際には処方した主治医が主体となって報告すべきと思われるが、感染拡大防止のためには製剤番号の把握や、他の患者への速やかな連絡が必要になるので、保険薬局の役割も重要である。今後、医療機関と保険薬局の具体的な連携方法を構築し周知、徹底して行く必要があるものと思われた（詳細は和泉分担研究報告書を参照）。

### 3. 血液製剤による感染性副作用における残された課題。

- a. 検診センターを受診し、血清学的な HBV および HCV 検査も含み、健常と判断された 180 例（成人男女各年齢層を含む）のうち、7 例（4%）（男 2 例、女 5 例）に HBV DNA が検出され、HCV RNA は検出されなかった。HBV DNA 量は、すべて数 100 コピー/ml 以下で非常にウイルス量は少なかった。低レベルのウイルスを持つ HBV キャリアーがかなりの高率で存在することが判明した。しかし、これらの HBV キャリアーが献血した場合、現在の 50 プール検体による核酸増幅検査で検出されない可能性もあることから、今後、一般の健常人の低ウイルス量保有者の調査は重要と思われた（詳細は田中分担研究報告書を参照）。
- b. 肝炎患者 55 例のうち 6 例（10.9%）は肝機能障害が起こる前に献血しており、5 例が肝機能障害があることを知っているにも関わらず献血をしていたことが判明した。このような献血者からの血液の多くは、検査で不適合になると思われるが、ウィンドウ期や低ウイルス量保有者として、検査で検出されず、輸血に使用される可能性がある。したがって、肝炎患者の追跡調査も輸血の安全性を向上させるために重要と思われた。また、献血の問診で少なくとも肝炎を認知している献血者を断れるように、問診機能の強化が血液センターに求められるだろう。
- c. 平成 16 年 1 月から 3 月まで、駒込病院に供給された 61 製剤の PC のうち、1 例が BDS で陽性と判定されたが、細菌培養では検出されず、最終的には 1 例も細菌は検出されなかった。61 例の検討では例数が足りないため、今後も本研究は継続する予定である。BDS は偽陽性が 1 例（1.6%）あったが、測定は短時間で済み、測定作業が比較的、容易であるため、細菌検出の初期スクリーニング検査として優れているものと思われた。

### 4. 全輸血副作用調査体制の確立と急性輸血副作用の現状（主任研究者）。

平成 12 年 10 月から平成 13 年 10 月の期間に、都立駒込病院で輸血された輸血用血液は、MAP 加赤血球濃厚液（RC-MAP）7374 本（61%）、PC 3370 本（28%）、新鮮凍結血漿（FFP）1365 本（11%）であった。1 本の輸血あたりの副作用発生率は、RC-MAP 0.65%、PC 3.77%、FFP 0.37%であり、これまでの報告に比較し高率であった。これは、輸血全例の副作用を必ず報告するという体制をとったためと思われる。特定生物由来製品の副作用の把握は全例報告体制を構築しないと、見逃される可能性があるものと思われた。

主任研究者：比留間 潔  
東京都立駒込病院 輸血科 医長

#### A. 目的

平成15年7月30日に「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（以下、血液法と略す）が施行され、同時に薬事法も改正実施された。血液法は血液製剤の安全性の向上、安定供給の確保、適正使用の推進、および献血者の保護を目的としている。特に医療機関においては、医師などの医療関係者が血液製剤の適正使用に努め、安全性に関する情報の収集および提供に努めることが義務化されている。本法律の背景には1980年代に発生した血液製剤による大規模なヒト免疫不全ウイルス（human immune deficiency virus: HIV）の伝播の問題があり、このような血液製剤の感染性副作用の再発防止が社会的に求められていることである。

薬事法も改正され、血液製剤などの特定生物由来製品を使用する際に、医療関係者は患者に有効性及び安全性について適切な説明を行うことが明記されている。また、血液製剤を受けた患者の住所、氏名を記録することが規定されており、感染拡大の防止策が打ち出されている。

このように、今後、血液製剤の安全性向上のための医療機関の様々な取組みが必要になる。しかし、本法律を真に有効なものとするためには医療機関の現状を考慮した実効性のある具体的な取り組み方法を検討して行く必要があるだろう。

そこで、本研究では、感染性副作用が発生した場合の医療機関間の対応法、連絡体制を検討することを主たる目的とする。そのためには、まず医療機関が血液製剤の安全性に関する情報の収集、およびそれを速やかに提供できる体制がなければならない。

そして、これらの作業を多忙な医療現場で行うには、日常業務として常に院内、医師に周知徹底し、情報を収集、管理し、提供する体制が必要である。本研究ではまず、このような院内体制の現状について調査する。さらに、血液製剤を受けた患者情報（住所、氏名など）の記録、血液製剤使用にあたっての説明、同意書の実施状況の現状把握を行い、感染性副作用情報の管理実施体制の在り方を検討する。

また、研究者の施設において、輸血部門あるいは薬剤部門が安全性情報の収集、管理を実際に試み、その成果を検証する。

ところで、H15年6月、輸血によるHBV感染症例が日本赤十字社より厚生労働省に報告されたが、この、事例により大きな問題が明らかになった。本事例の同一献血者がH13年6月の献血でHBs Ag陽性であったため、H13年4月の血小板濃厚液輸血により感染したものと推定されたが、本来ならばH13年6月の結果から、献血歴の調査を行い、過去の血液製剤が輸血された患者の調査を行うべきであった。ところが、それが行われていないことが判明したのである。そこで、厚生労働省は、後の献血で感染症検査が陽性となった血液の遡求調査、および、当該患者への説明と感染症検査を行うことを、日本赤十字社および医療機関に指導した。

このような遡求調査（患者追跡調査）は、血液製剤による感染拡大防止のために、極めて重要である。そして、遡求調査が真に実効性あるものとなるには医療機関の理解と患者への迅速な対応が必要不可欠である。この件に関しても、アンケート調査を行い、医療機関の遡求調査に対する認識と対応などを調べた。

一方、近年、輸血用血液の安全性は向上し、HBV、HCV、HIVに関しては輸血による

感染例は激減したとあってよい。欧米の報告および、日本赤十字社の報告によると、これらの既知の病原ウイルスが輸血によって患者に感染する確立は、数 10 万分の 1 から数 1000 万分の 1 である。種々の病原体不活技術が施される血漿分画製剤はこれよりさらに安全性が向上しているものと思われる。

このような状況下で血液製剤による感染を速やかに発見するために、患者の追跡だけを行うのは効率的とは言えないだろう。そこで、献血者からの追跡が重要な意義を持つものと思われる。例えば、肝炎で医療機関を受診した患者の献血歴を調査し、もし、献血していたなら、その献血血液がウインドウ期でないかを調査することである。血液センターと連携し、その調査を行うことで検出限界未満の血液製剤による感染拡大を防止できる可能性がある。このような観点から、肝炎患者の献血歴の調査を行った（担当、田中武 分担研究者）。

また、血漿分画製剤の院外処方の問題点を明らかにするとともにその実態調査を行った。すなわち、血液凝固因子製剤など特定生物由来製品が院外処方された場合、患者から同意を得る必要があり、使用製剤を把握し、情報を記録するために、主治医と院外処方薬局が相互に協力体制をとる必要が生じる。そこで、血漿分画製剤を取り扱う処方薬局の取組について実態調査を行った（担当、和泉啓司郎 分担研究者）。

この他、HBV、HCV、HIV による輸血感染例が減少した今日、相対的に大きな問題となる細菌汚染の問題を取り上げた。特に血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) の細菌汚染は国際的にも注目され、アメリカではアメリカ血液銀行協会 (American association of blood banks: AABB) が 2004 年 3 月より、供給前の PC の細菌検査を開始した。我が国でも、肺炎球菌に汚染され

た PC による患者死亡例が報告されているが、全般的な細菌汚染の発生頻度は明らかになっていないのが現状であり、ウイルス汚染に比較し、予防対策や実態調査が乏しい。そこで、日本赤十字社から供給された PC を対象に、血小板製剤用細菌検出システム (Bacterial detection system: BDS、ポール社) を用いて調査した。

ところで、血液製剤の安全性確保は感染対策だけを行えば達成される問題ではない。輸血後 GVHD、不適合輸血、輸血関連急性肺障害 (transfusion related acute lung injury: TRAL) は致命的な輸血副作用であり、後 2 者による死亡率は既知のウイルス感染より高いことが推定されている。血液法は広く血液製剤の安全生を確保するための法律であり、輸血の安全性を脅かす非感染性副作用の対策も重要である。しかし、非感染性副作用の発生頻度などの実態は必ずしも明らかにはなっていない。その、原因として医療機関で輸血副作用を漏れなく把握する体制が整備されていないためと思われる。そこで主任研究者の医療機関において、輸血後 24 時間の急性副作用を全ての輸血において調査する体制 (全輸血副作用調査体制) を築き、急性輸血副作用発生の実態を調査した。これは、細菌汚染などの感染性急性輸血副作用の把握のためにも有効である。

## B. 方法

### 1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査

感染症検査が陽性となった献血者の過去の献血血液が供給され、当該患者の遡求 (追跡) 調査が求められた東京都内の医療機関を対象に、施設概要、遡求調査への認識、当該患者への対応、日赤や厚労省への意見などをアンケート調査した (資料 1)。調査期間は平成 15 年 9 月 3 日から 9 月 21 日

までである。

## 2. 医療機関における血液製剤安全体制、副作用管理体制の実態調査

今年度は比較的大量の輸血用血液を使用している東京都内の医療機関を対象に調査した。東京都内で輸血用血液を供給する日本赤十字社血液センターは5施設あり、東京都血液センター、東京都東血液センター、東京都西血液センター、東京都北血液センター、東京都武蔵野血液センターである。各センターにおいて輸血用血液の使用量が多い順に上位30医療機関、合計150病院を対象にした。アンケート調査内容(資料2、資料3)は施設概要、血液製剤の使用量と管理体制、血液法と改正薬事法の周知度、血液製剤使用時の同意書の実施状況(特に院外処方の場合も含まれる)、血液製剤の副作用の調査、管理、報告体制についてである。

調査機関は平成16年1月26日から2月27日までである。

## 3. 都立駒込病院における急性輸血副作用報告体制の確立と副作用報告の解析

当院では、平成14年10月から、輸血用血液を受けた全患者の輸血後24時間以内の副作用を把握するために、輸血用血液に副作用報告書(表1)を添付し、全例回収する体制を確立した。その方法は以下のとおりである(図1)。

- ① 輸血科からの出庫時、全血液製剤について、交差試験適合票と副作用記入票を添付する。
- ② 輸血終了後は、医師または看護師が副作用記入票に必要事項を記入の上、速やかに(ほぼ24時間以内)輸血科に返却する。
- ③ 輸血科では血液製剤の使用確認を行い、保管管理システムに副作用発生の有無を入

力し解析する。

- ④ 返却のない製剤に関しては、翌日に電話で催促し、紛失などで返却できない場合は、その場で副作用の有無と内容を確認する。このため、把握率はほぼ100%である。

## 4. 血小板濃厚液(PC)の細菌汚染の調査

日本赤十字社から供給されたPCを、無菌チューブ接続器(TSCD、テルモ社)で、無菌の小輸血バッグに接続し、無菌的に約6mLを採取した。それを、血小板製剤用細菌検出システム(BDS)の培養バッグに無菌チューブ接続器で接続し注入した。37°Cで24時間培養し、その後、室温で12~24時間培養した。培養後BDSのオキシジェンアナライザーで酸素濃度を測定した。細菌汚染が存在する場合は、酸素消費量が増加し、酸素濃度が低下する。酸素濃度が19.5%未満の場合、細菌汚染があったと判定される。細菌汚染陽性と判定された検体は、細菌培養検査で確認した。

## C. 結果

### 1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査

37病院、54人(医師16、臨床検査技師38)から回答を得た。22病院が500床以上で、26病院が年間血液製剤使用量1万単位以上であった。大半の病院で輸血部門(89%)、輸血療法委員会(92%)が設置されていた。

遡求調査対象血液の危険性に関しては、全体では「少し危険性が高い」という認識が最も多く、医師の方が臨床検査技師より「大変危険である」という認識が多かった(図2)。

当該患者への対応は43%の病院で行われ、35%では行われていなかった(図3)。その他(22%)は、患者死亡のため対応できない場合が多かった。患者へ対応した場

合、81%が患者に説明し感染症の検査を行っていた。患者への対応をしていない理由は「考慮中」(46%)あるいは「当該血液のリスク評価情報が不足している」(46%)が多かった。また、「同意書で危険性を説明しているので必要なし」という回答もあった。

今回の遡及調査に関する意見として代表的ものを以下に示す。日本赤十字社に対する意見として「核酸増幅法(NAT)への過信の問題」、「遡求調査不実施への驚き」、「医療機関への情報提供不足、対応の遅さ」が多く、反面、労をねぎらう意見もあった。厚生労働省に対しては「輸血検査の保険適応を確実にすること」、「救済制度制定」などがあつた。また、医療機関自らに対しては「輸血の危険性の普段の認識不足」、「患者の輸血後の感染症検査が通常では行われていない問題」が挙げられた。

## 2. 医療機関における血液製剤安全体制、副作用管理体制の実態調査

129病院から回答があり、回収率は86%と良好であった。これは、アンケート調査の配付と回収における日本赤十字社東京都血液センターのご協力によるところが大きく、心より謝辞を申し上げる。

結果はまとめて表2に示した。国公立、大学病院が46病院あり、病床数も半数以上が200床以上、4分の1以上が500床以上であった。

輸血部門は40.3%の病院で設置され、輸血検査技師は69.8%、輸血責任医師は50.4%で任命されていた。また、輸血療法委員会は75.2%で設置されていた。

輸血用血液の平均使用量は11974.3単位であったが、最少300単位、最多106966単位と使用量に差異が大きかった。輸血用血液は検査部門で管理されている場合が最も多く(59.7%)、血漿分画製剤はほとん

ど(96.6%)の病院で薬剤部門が管理していた。輸血検査を専任で行う輸血部門は27.1%にすぎなかった。

血液法と改正薬事法の周知度の設問に対する結果に関しては、まず、これらの法律が実施されたことは、ほぼ全ての病院で周知されていた(「はい」が96.1%、「だいたい」が3.9%)。法律の中の医療関係者の責務に関しては、「はい」が52.3%、「だいたい」が43.8%、「いいえ」が3.9%と周知度は低下していた。「特定生物由来製品」については、89.9%で認識されていた。

特定生物由来製品を使用する際には89.1%で文書による同意書が取られており、その場合82.5%で説明文も作成されていた。わずか(2病院)ではあるが同意書をいっさい取っていない病院もあった。院外処方の場合は「同意書なし」が4病院と増えるが、実際に血漿分画製剤の院外処方の有無を、回答者自信が明確に把握していない可能性がある。

特定生物由来製品が使用された際に、その記録を20年間保管することが義務付けられたが、これに関しては98.4%の病院で実施されていた。記録の方法は管理簿だけで行っている病院は19.2%の病院にすぎず、患者氏名、住所、使用日、製剤名、製剤番号を、別の管理簿を作成して記録することが実際には困難であり、伝票、コンピュータを併用し実施されている現状が明らかになった。院外処方の場合は、上記全ての項目を記載するという回答は6病院にすぎなかった。

特定生物由来製品の副作用管理体制に関する調査は、輸血用血液と血漿分画製剤に分けて質問した。輸血用血液に関しては「主治医が管理する」が30.2%で、それ以外は、各部門や委員会など組織的に把握するとしていた(表2、図4A)。輸血による感染症と判断するためには輸血前後の感染症検査

を行わなければならないが、原則的に全患者の検査を行うと回答した病院は 18.6%にすぎなかった (表 2、図 4B)。血漿分画製剤に関しては、病院組織として把握する体制整備がさらに低下し、主治医によると回答した病院が 42.6%であった (表 2、図 4C)。この場合の感染症検査を原則的に全患者の検査を行うと回答した病院は 6.5%にすぎなかった (表 2、図 4D)。特定生物由来製品による副作用が発生した場合の厚生労働省への報告体制は、「なし」(8.1%)、「考慮中」(38.2%)が半数近くを占め、病院としての整備が十分整っていない状況が明らかになった (表 2、図 4D)。

本アンケートの回答者に関する質問では、もっとも多かったのが「検査部門」(42.6%)の「検査技師」(60.5%)であり、医師は 14.7%と少なかった。

### 3. 都立駒込病院における急性輸血副作用報告体制の確立と副作用報告の解析

平成 13 年 10 月から平成 14 年 10 月の期間に、都立駒込病院で輸血された輸血用血液は、MAP 加赤血球濃厚液 (RC-MAP) 7374 本 (61%)、PC 3370 本 (28%)、新鮮凍結血漿 (FFP) 1365 本 (11%)であった。また、輸血実患者数は RC-MAP 1107 人 (67%)、PC 326 本 (20%)、FFP 218 本 (13%)であった (図 5)。

血液製剤の種類別に副作用の内容をまとめ、図 6 に示した。1 本の輸血あたりの副作用報告数は、RC-MAP 48 件、PC 127 件、FFP 5 件であり、副作用発生率は、それぞれ、0.65%、3.77%、0.37%であった。特に、PC では 100 回の輸血で 3.77 回という高率で何らかの副作用が発生していることが判明した。

全体では皮膚症状が最も多く、その次に発熱反応が多かった。PC の副作用も大半が皮膚症状であり、RC-MAP では発熱反応

が最も多かった。

### 4. 血小板濃厚液 (PC) の細菌汚染の調査

平成 16 年 1 月 13 日から 3 月 16 日まで当院に供給された PC 61 製剤を検査した。対象 PC の採血からの保存期間は  $47.1 \pm 10.5$  時間であった (図 7A)。これらの測定結果は図 7B に示したように、酸素濃度は  $20.27 \pm 0.36\%$  であり、19.5%未満で陽性と判定されたのは 1 製剤 (0.016%)のみであった。この検体は通常の細菌培養を行った結果、培養 3 日後、および 14 日後でも細菌は増殖せず、偽陽性と判断された。

### D. 考察

#### 1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査

遡求調査は血液製剤による感染拡大阻止のために本来、迅速に行われるべきであるが、半数近くで実施されていなかった。その理由として情報不足や考慮中が多く、実際の対応手順が示されていないためと思われるが、臨床現場の混乱があるものと思われる。特に、当該血液の危険性に関する情報が日本赤十字社から提示されないことに関する不満が多かった。今回は 6000 本以上の血液が同時に遡及調査の対象になるという、我が国の血液事業史上かつてない異常事態のためと思われるが、今後、対象血液製剤の危険性情報が速やかに医療機関に示されることが重要であろう。

また、今回の対象となった輸血用血液は全て通常の献血基準に合格したものであり、危険性が極めて高いものではなく、少なくとも、病原体汚染が確実になくなった血液ではない。このような観点から、通常の輸血の危険性を極めて上回るものではないと思われる。もし献血者が次の献血を行わなければ、問題になることなく医療機関で使用されていたものである。しかし、「大変危険

性が高い」という認識の回答が 30%に認められることより、事態が十分周知されていない可能性がある。また、「大変危険性が高い」という認識があるものの対応が遅れていることは、事態が正しく医療機関に到達されていない可能性が高い。

さらに、輸血部門の設置や輸血責任医師の任命が十分行われていない現状では、これらの情報を適切に処理できない状況が推測される。

現在、我が国の血液センターでは、核酸増幅法検査の導入などにより HBV、HCV あるいは HIV など既知の病原体に関する安全性が飛躍的に向上しているが、検査の限界も常に存在する。このような状況下で、未知の病原体への対策も含め、さらに安全性を向上させるためには、問題発生時の患者追跡調査、遡及調査には重要な意義があるだろう。今後、行政、日本赤十字社、血液製剤製造販売業社、医療機関が協力して、現実性のある遡求調査、患者追跡体制を確立する必要がある。その際には患者のために行うのであるという当然の観点から、真に必要な場合に患者への説明と検査が速やかに行える、現実性のある方法が必要と思われる。

## 2. 医療機関における血液製剤安全体制、副作用管理体制の実態調査

今回の調査対象医療機関は輸血用血液の使用量の多い施設であり、これらの病院全てで、東京都内の日本赤十字社血液センターが供給する輸血用血液の 80%以上が使用されている。また、アンケート調査の回収率は 86%と良好であった。したがって、東京都内で輸血が行われた大半の症例を扱う病院の実態調査ができたものと思われる。

輸血部門の設置が半数未満であり、輸血責任医師の配置が 50.4%とほぼ半数であることより、輸血医療の責任体制が不十分で

あることが推定された。血液法の基本方針には輸血部門の設置と、輸血責任医師の配置が推奨されているが、現状は血液法で推奨される事態にほど遠いことが判明した。

血液法と薬事法はよく周知され、一部の例外もあるが、多くの医療機関では特定生物由来製品使用時の情報記録の 20 年間保管、および文書による同意書実施に関してはよく取組まれていた。しかし、特定生物由来製品による感染性副作用の把握や管理体制の整備は病院として取組まれているとは言えず、医師に任されており、その実態はアンケートの回答者が把握できないのが現状と思われた。そもそも、輸血責任医師が少ないとはいえ、50.4%の病院で配置されているにもかかわらず、回答者の 60.5%は検査技師であり、医師は 14.7%にすぎなかったことから、真に院内の輸血療法に責任を持つ医師が配置されているか疑問に思われた。

感染性輸血副作用の把握のためには、少なくとも輸血前に感染がなかったかどうかを検査する必要があるが、「原則的に全例で検査する」という病院は、輸血用血液で 18.6%、血漿分画製剤で 6.5%であった。これは、保険診療で認められていないことの指摘が「1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査」においても明らかになったが、それとともに、莫大な費用をかけ検査して得られるものがどのくらいあるのかという議論も必要と思われる。なぜなら、これらの既知のウイルスによる感染は頻度が極めて低くなり、検査費用も高額なので費用対効果が高すぎるからである。さらに、病原体不活化の技術が施されている血漿分画製剤にも行う必要があるか否かも当然、議論する必要がある。特に血液凝固因子製剤など、定期的に特定生物由来製品を使用する場合、あるいは血液疾患などで、頻回に輸血用血液を使用する場合など、どのく

らの頻度で行うのかを提示する必要がある。少なくとも具体的な方法論と費用の補償がない限り、実効性が乏しいといわざるを得ない。このような、現状をかんがみ、また、安全性が向上している既知のウイルスよりも、未知の病原体対策も重要であるとの観点から、以下のことを提案したい。

- ①特定生物由来製品を使用する場合、使用前に必ず患者血清の一部を-20℃以下で凍結保存する。
- ②既知のウイルスの検査は必ずしも行わなくて良い。
- ③頻回使用の場合の血清保存の頻度を、例えば、少なくとも6ヶ月1回などときめる。
- ④通常の血液検査で肝機能異常など、ウイルス感染を疑わせる所見が出れば、種々のウイルス検査を行う。
- ⑤血清保存の費用的補償を行う。例えば、血清保存体制がある医療機関に「輸血管理料」などの保険診療上の特典を付けるなどの施策が必要と思われる。

このように血清を保管しておけば、必要な時に最小限度の経費で検査ができる。また、未知の病原体が疑われた場合には、患者検体がなければ検討できないであろう。過去、欧米で後天性免疫不全症の原因ウイルスが速やかに HIV と同定されたのも保管検体が管理されていたからである。

### 3. 急性輸血副作用報告の解析

これまで、輸血副作用は医療機関から自発的に日本赤十字社血液センターや厚生労働省に報告されてきた。日本赤十字社血液センターの2001年の報告によると血液製剤別の輸血副作用の発症頻度はRC 0.11%、PC 0.07%、FFP 0.01%である(表3)。今回の当院の輸血副作用発生率は日赤の報告に比べ37~65倍、高い頻度である。フランスでは

国家として全輸血患者の副作用を監視する体制が確立しており、その報告では1997~1998の調査結果で、RC 0.171%、PC 0.402%、FFP 0.034%であった。この値も日本赤十字社血液センターの報告に比し3.7~17.1倍高い。この、3者を比較すると、当院で行っている方法は最も直接的に輸血後の調査を行い回収率が高いものと考えられる。したがって、輸血の副作用は積極的に把握しないと見逃されている可能性があるものと考えられた。

ただし、これらの副作用報告が真に輸血によるか否かを検証する必要があるが、少なくとも輸血後に生じた有害事象を全て把握する体制を築かない限り、特定生物由来製品による副作用を発見することはできないだろう。

フランスでは輸血を行う医療機関に輸血監視員(hemovigilance correspondent)を任命し、輸血全症例の副作用を調査し報告する体制を築いているが、これは、医療機関の自助努力によるのではなく法的な規定によるものである。我が国でも真に血液法および薬事法を実効性のあるものにするためには、医療機関の輸血責任体制を整備、充実化させる施策が必要と思われる。

### 4. 血小板濃厚液(PC)の細菌汚染の調査

PCは室温で保存されるため、4℃で保存されるRC-MAP、-20℃以下で保存されるFFPよりも細菌汚染の問題が高いと考えられる。このため、我が国のPCの有効期限は採血後72時間(3日間)であり、欧米諸国の5~7日間より短く設定されている。また、PCは全血由来とアフエレーシス由来があるが、一般に白血球を除去した場合やアフエレーシスでは細菌汚染が低くなる可能性も指摘されている。しかし、我が国でもPCによる細菌汚染による死亡例は数少ないが報告されている。PCの多くは血液疾患の

化学療法の場合などに、出血予防のために用いられるが、このような状況では患者が治療や原疾患の影響で発熱したり、すでに細菌感染症を発症したりしていることが少なくない。したがって、輸血による細菌感染の伝播は見逃され易い状況もある。

日本赤十字社血液センターでは輸血用血液の細菌検査を定期的に行っている。日本赤十字社輸血情報 0203-69 によると、1998 年から 2000 年まで、10,750 本の PC の細菌検査を行ったところ、1 本 (0.03%) に細菌汚染が検出されたとしている。しかし、医療機関に届いた使用直前の PC の細菌検査を行った報告は皆無であり、その実態を調査することは意義あることと思われる。

米国 AABB の報告によると、輸血による病原体感染の頻度は HIV が 1/1,900,000、HBV が 1/63,000、HCV が 1/1,600,000 と低い。これに対し、細菌汚染は、赤血球製剤で 1/1,000、プール血小板で 1:2,000、アフレーシス血小板で 1/2,000 と高率である。したがって、現在、感染性輸血副作用の中で最も重要なものの一つは、細菌感染といってよいだろう。今回、当院で患者に使用する直前の PC 61 製剤を BDS で検査したところ、1 本が陽性となったが、培養による確認検査では陰性であり、偽陽性と判定された。今までの感染頻度の結果から 61 製剤の調査では全く不十分であり、今後とも継続して調査を続ける予定である。

なお、本研究で用いた BDS は、1 日以上 の培養を要するが、測定自体は 1 分以内で行えるため、スクリーニング検査としては有用性が高いものと思われた。米国 AABB では 2004 年 3 月より、BDS も含め数種の細菌検査機器が認定され、PC に細菌検査を行うようになった。我が国でも直ちに導入する必要があるかはともかく、少なくとも対策の必要性を検討する意義があると思われた。

## E. まとめ

1. 特定生物由来製品による感染被害拡大防止のための、患者、血液製剤の追跡調査（遡求調査）を実効性あるものとするためには、当該血液製剤の危険性情報を速やかに医療機関に提供する必要がある。
2. 特定生物由来製品による感染を診断するため、治療前の患者の感染症検査が必要不可欠である。保険診療の適応は医療費が高額になること、および、未知の病原体への対応も考慮し、治療前患者血清の保管を義務化し、これに対する経済的な担保を医療機関に与えることが望まれる。
3. 医療機関に輸血部門の設置と輸血責任医師を配置するなど、血液製剤の管理体制を整備しない限り、特定生物由来製品による副作用の管理や有効な報告体制は構築できないものとする。
4. 特定生物由来製品が院外処方される場合、医療機関と保険薬局の連携の手順書を作成し、周知させる必要がある。
5. HBV 感染者には、血清学的検査で検出されない低ウイルス量保有者が、予想以上の高率 (3.8%) で存在することが判明し、さらなる、調査が必要と思われた。
6. 献血歴を有する肝炎患者は 6/55 (10.9%) おり、その、遡求調査は、血液製剤安全性の向上に有効である可能性が示された。また、肝炎と知りながら献血しているものがあり (5 例 9.1%)、問診の強化が求められる。

7. 日本赤十字社血液センターから供給された PC 61 製剤の細菌検出検査を行ったところ、細菌汚染はなかった。

8. 駒込病院において、全輸血副作用報告体制を構築した。1 本の輸血あたりの副作用発生率は、RC-MAP 0.65%、PC 3.77%、FFP 0.37%であり、これまでの報告に比較し高率であった。積極的な報告体制を構築しないと、輸血副作用は見逃される可能性がある。

## F. 業績

### 1. 論文発表

比留間 潔：医療機関における遡及調査への対応 -緊急アンケート調査の結果報告-、血液事業 26, 2004 (印刷中)

### 2. 学会発表

比留間 潔：医療機関における遡及調査への対応 -緊急アンケート調査の結果報告-、第 27 回 日本血液事業学会、2003 年 9 月、京都。

比留間 潔、矢沢 昌子、石井 加世、佐久間 香枝、高木 朋子、武田 敏雄、國友 由紀子、藤本 昌子、小沢 直宏、中川 美子、奥山 美樹：医療機関における遡及調査への対応 -緊急アンケート調査の結果報告-、第 117 回 日本輸血学会関東甲信越支部例会、2003 年 9 月、東京。

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし。

## 資料1. 医療機関の遡及調査への対応に関する調査（アンケート調査内容）

アンケート（□にはチェックをお願いします。）

### 1. 貴施設の概要についてお教え下さい。

- ① 設立母体は次のうちどれでしょうか？ 民間病院 国公立病院 大学附属病院 その他
- ② 病床数はどのくらいでしょうか？  
100床未満 100～299床 300～499床 500～999床 1000床以上
- ③ 輸血用血液の使用量はどのくらいでしょうか？ 年間約（ ）単位
- ④ 輸血部門はありますか？はい いいえ その他（ ）
- ⑤ 輸血担当臨床検査技師はおられますか？はい いいえ その他（ ）
- ⑥ 輸血責任医師はおられますか？はい いいえ その他（ ）
- ⑦ 輸血療法委員会はございますか？はい いいえ その他（ ）
- ⑧ 輸血の際には患者さんから同意書をいただいていますか？  
口頭で同意をいただいている。 文書で同意をいただいている。  
同意をいただいていない。 その他（ ）

### 2. 今回の遡及調査の対象となった輸血用血液および患者さんについて。

- ① 後の献血で感染症の疑いのあった献血者からの輸血用血液が血液センターから供給され、それに関する調査を依頼されましたか？はい いいえ その他（ ）
- ② それは、何本でしたか？ （ ）本
- ③ このような血液の危険性に関してどのようにお考えですか？  
大変危険性の高い血液であると認識している。 通常の血液より少し危険性が高いと考える。  
通常の血液とほぼ同じ危険性と思う。 その他（ ）
- ④ 今回の件では、多くの報道がなされました。患者さんからのお問い合わせなどはいかがでしたか？  
問い合わせがあり、対応に大いに困惑した。 問い合わせがあり、対応に多少なりとも苦慮した。  
問い合わせはあったが、問題なかった。 問い合わせはなかった。 わからない。
- ⑤ このような血液の輸血を実際に受けた患者さんへの対応はどのようでしたか？  
まだ、対応はしていない。 対応した。 その他（ ）
- ⑥ 「まだ、対応はしていない。」場合、それはなぜですか？  
行政からの指示がない。 病院管理者からの指示がない。 どのように対応するか、考慮中である。  
日本赤十字社からの通知があったが、病院の責任ではないので困惑している。  
患者さんに不必要な不安をあたえたくないから。  
同意書で輸血のリスクを説明しているの、特に今回の件で対応する必要はないと考えているから。  
その他（ ）
- ⑦ 「対応した。」場合、どのようにされましたか？

患者さんに説明し、感染症の検査を行った。患者さんには説明せず、感染症の検査を行った。

患者さんに説明したが、検査はしなかった。その他 ( )

⑧ 患者さんに対応されたのはどなたでしょうか？

主治医 輸血責任医師 その他 ( )

⑨ 輸血用血液や血漿分画製剤により感染性の副作用が発生した場合、厚生労働省あるいは日本赤十字社に報告する義務があるとお考えでしょうか？（複数チェック可）

「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（血液法）、および改正「薬事法」に規定されているので、報告する義務があると思う。 病院の中で解決する問題であり、報告義務はないと考える。

主治医の裁量権で決めることである。 その後の補償などが決められていないので、報告する意義が乏しい。報告の方法が院内に確立していないので、実際には報告されないと思う。

その他 ( )

⑩ 貴施設では輸血副作用をどのように管理されていますか？

主治医にゆだねられている。 輸血部門に報告される体制がある。 院内の委員会などに報告され、検討される。それは、どのような委員会ですか？ ( )

病院管理者が個別に把握している。 その他 ( )

3. 今回の遡及調査問題に関し御意見がございましたなら、お願い致します。

① 日本赤十字社血液センターに対して。 \_\_\_\_\_

② 厚生労働省に対して。 \_\_\_\_\_

4. その他、ご自由にご意見を仰ってください。 \_\_\_\_\_

5. 最後に回答して頂いたあなた様に関しましてお聞き致します。

① ご職種

医師 臨床検査技師 薬剤師 看護師 その他 ( )

② ご所属

病院管理者 臨床部門 輸血部門 検査部門 薬剤部門 看護部門

その他 ( )

ご回答いただきました皆様には、結果を解析し、後日、ご報告させて頂きたいと存じます。ご協力を賜り、誠にありがとうございました。

## 資料 2. アンケート調査依頼文書

医療関係者のみなさま

前略

皆様におかれましては、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、誠に恐縮ですが、平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価研究事業で計画させていただきましたアンケート調査に御協力をお願い申し上げます。

ご存知のように、平成 15 年 7 月 30 日、「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」および改正「薬事法」の大部分が施行されました。これらの法律では、輸血用血液および血漿分画製剤などの血液製剤が「特定生物由来製品」として規定されました。そして、医療機関においては「特定生物由来製品」を使用する際に、①患者さんに説明し同意を得ること、②使用記録を 20 年間保管すること、③副作用が発生した場合、厚生労働省に報告すること、④血液製剤の適正使用に努めることなどが定められました。

これらの法律は、患者さんに安全な血液製剤を供給し、感染性副作用などの被害拡大を防止する大きな目的がございます。

これらの法律を基に、患者さんの役にたつ制度を策定するためには、医療機関の現状を把握する必要があるという理由で、今回の調査が計画されました。本アンケート調査は厚生労働省医薬局安全対策課の御指導、御協力のもとで作成させていただいたものです。

御多忙のところ、大変恐縮ですが、別添のアンケート調査のご回答を賜りたく、どうぞ、よろしくお願い致します。

なお、今回のアンケート調査用紙の配付、回収に関しましては、東京都血液センターの御協力を賜りました。貴院担当の血液センター医療情報担当者がアンケート調査のご依頼、および回収のお願いに伺いますので、よろしくお願い申し上げます。期限が短くて恐縮ですが平成 16 年 2 月 27 日までにご回答下されば幸いに存じます。

草々

平成 16 年 1 月 26 日

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金 医薬品等医療技術リスク評価 研究事業  
特定生物由来製品の感染発見時における医療機関関係に関する研究班 主任研究員

東京都文京区本駒込 3-18-22 東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科

電話 03-3823-2101 e-mail address: [k.hiruma@cick.jp](mailto:k.hiruma@cick.jp)

比留間 潔

