



平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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

(H16-医薬-052)

主任研究者 比留間 潔

(東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)



平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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・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・細胞治療科 部長）

分担研究者 松崎道男（虎の門病院 輸血部 部長）

研究協力者 奥山 美樹（東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科 医員）
國友 由紀子（東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科）
小澤 直宏（東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科）
柴山 隆男（東京都立豊島病院 内科 部長）

目次

1. 総括研究報告書
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
比留間 潔（東京都立駒込病院 輸血科・細胞治療科 部長）----- 3

2. 分担研究報告書
輸血副作用把握の体制に関する検討
松崎 道男（虎の門病院 輸血部 部長）----- 46

平成 16 年度 厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

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・細胞治療科)

平成16年度 厚生労働科学研究費補助金,
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
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・細胞治療科)
研究協力者 奥山 美樹 (東京都立駒込病院・細胞治療科)
研究協力者 柴山 隆男 (豊島病院 内科)

研究要旨

【目的】平成15年に大部分が施行された「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)および薬事法により血液製剤は「特定生物由来製品」と定義され、特段の規制がかけられた。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。また、平成16年度には「輸血療法の実施に関する指針」(平成11年6月10日、医薬発第715号医薬安全局長通知)が改訂され、輸血前後の感染症検査の在り方が変更された。

これらの法律や指針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り、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の規定事項を実施するための問題点を明らかにし、これらの法律や指針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。

また、感染性輸血副作用に関する他の問題として、血小板製剤の細菌汚染、および肝炎患者の献血の問題について検討した。

【方法】

1. 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

全国500床以上の367病院を対象に、血液製剤の管理体制、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、血液製剤の副作用の管理体制などについてアンケート調査を行なった。

2. 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を輸血直前に血小板製剤用細菌検出システム(eBDS)で測定した。

3. 肝疾患患者の輸血に関する意識調査

豊島病院における肝疾患患者114例を対象に、輸血歴、献血歴などを調査した。

4. 虎の門病院における輸血副作用把握体制の確立とその解析

詳細は(分担研究者報告書、虎の門病院輸血部部長、松崎道男)参照。

【結果および考察】

1. 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

大規模病院が対象であったにもかかわらず、輸血部門の設置率は64.5%と低かった。血液法と薬事法の内容についてはよく周知されており、特定生物由来製品の使用情報の記録保管、同意書の取得に関しては大半の病院で実施されていた。ただし、血液製剤が院外処方される場合は使用情報の記録が徹底されておらず、対策が必要と思われた。病院と保険薬局の関係を強化するために、血液製剤の使用記録票などを介して情報を交換することが望まれる。輸血前後の感染症検査は徹底されておらず、輸血前の検体保管は79.4%の病院で実施さ

れ、しかも大半が凍結保管されていた。生物由来製品感染等被害救済制度において輸血前の感染状況を確認するためには輸血前の検体を核酸レベルで病原体を検査する必要がある。このためにも、輸血前の血清学的検査を行うことより輸血前の検体を凍結保存の方が意義があり、しかも実効性が高い現実的な対策と思われた。

2. 血小板濃厚液（PC）の細菌汚染の調査

平成17年2月27日から3月28日までに供給されたPCのうち無作為に抽出した38製剤を検査したが、細菌汚染が検出された製剤は全くなかった。

3. 肝疾患患者の輸血に関する意識調査

年齢は60歳台が多く、肝疾患の原因はC型肝炎ウイルス（HCV）感染が最も多かった。輸血歴は34.2%に認められ、献血を行なった者が46.5%、肝疾患を認識した後も献血を行なった者が2例（1.8%）存在した。医療機関を受診した肝疾患患者発の遡及調査は、輸血用血液の安全性向上のために一定の意義があるものと思われた。

4. 虎の門病院における輸血副作用把握体制の確立とその解析

医療機関においては、積極的な輸血副作用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。虎の門病院のように全例の急性輸血副作用調査を行い、さらに感染性副作用も含めた遅発性輸血副作用の把握体制を築くことは極めて意義あることと思われた。

主任研究者：比留間 潔
東京都立駒込病院
輸血・細胞治療科 部長

A. 背景および目的

平成 15 年に大部分が施行された「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）および薬事法により血液製剤は「特定生物由来製品」と定義され、特段の規制がかけられた。すなわち、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。

また、平成 16 年度には「輸血療法の実施に関する指針」（平成 11 年 6 月 10 日、医薬発第 715 号医薬安全局長通知）が改訂され、輸血を受けた患者の輸血前後の 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）の検査の方法が変更された。

また、遡及調査のガイドラインが策定され、この中にも輸血を受けた患者の輸血前後の感染症検査を指針に則って行うことが要求され、また、輸血前の患者の血液検体の保存も求められるようになった。

さらに、平成 16 年 4 月には「生物由来製品感染等被害救済制度」が導入された。生物由来製品によって感染症などの副作用の被害を受けた患者は独立行政法人医薬品医

療機器総合機構に申請し、医療費などの給付を受けられる制度である。ただし、患者の感染症が生物由来製品によって生じたことを証明しなければならず、輸血前後の感染症の把握が重要になってくる。

このように平成 16 年度は昨年度に引き続き、血液製剤の安全性確保、とりわけ感染性副作用の対策のための種々の施策が実施され、医療機関で多くの取組が求められることになった。しかし、各医療機関がこれらの法律、指針、あるいは制度を理解し十分な対策を立てているか否かに関しては不明な点が多い。

そこで、昨年度は医療機関や保険薬局における血液製剤安全体制、副作用管理体制の実態調査を行った。東京都内の日本赤十字社血液センター 5 施設それぞれの輸血用血液供給量上位 30 病院、合計 150 病院を対象にアンケート調査を行い、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。

また、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) で理解されず、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。

以上、昨年度は東京都の血液製剤を扱う大半の医療機関の調査を行い、問題点を明らかにした。今年度は、全国規模における実態調査をおこなうために全国 500 床以上の病院を対象にほぼ同様の調査を行った。

また、HBV、HCV、HIV などの既知のウ

イルスに関しては、血液製剤による感染例が稀になってきたが、細菌感染に関しては相対的に頻度が高い可能性があるものの臨床現場での実態が明らかではない。これは、認識されていないことが大きな理由と思われるが、さらに、細菌汚染の危険性が高い血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) が感染症をすでに起している血液疾患などの免疫不全患者に多く用いられているので見逃されている可能性がある。そこで、昨年度は、医療機関に供給された PC を輸血直前に一部を無菌的に採取し、血小板製剤用細菌検出システム BDS (Pall 社) で測定した。61 製剤を測定したが、細菌汚染は検出されなかった。その後、BDS は改良され、eBDS (enhanced bacteria detection system) が開発され、感度が向上した。そこで、今年度は eBDS を用いて、昨年度と同様に輸血直前の PC を測定した。

ところで、HBV、HCV、HIV の中で輸血用血液による感染症が相対的に多いのは HBV である。特に献血者検査で検出できない微量なウイルスの保因者が問題になっており、感染初期や微量ウイルス保因者が原因となっている。この対策としては、ウイルスが陽性となった献血者の過去の献血歴の調査とその血液製剤のウイルス汚染の精査が行われている。一方、医療機関を受診した肝疾患患者に関する昨年度の調査から、肝疾患を知りながら献血を行っている患者

があり、肝疾患患者の献血歴の調査も重要と思われた。そこで、本年度もさらに症例数を増やし医療機関を受診した肝疾患患者の献血に関する意識調査を行った。なお、本研究は研究協力者（豊島病院内科、柴山部長）により行われた。

昨年度、血液製剤による副作用は医療機関で積極的に prospective（前方視的）に把握する体制を築くことが重要であることを報告した。主任研究者の医療機関では全ての輸血用血液の急性副作用の把握を行い、これまでに日本赤十字社血液センターに報告された頻度より数十倍高いことが判明した。したがって、多くの輸血副作用が見逃されている可能性が示された。本年度は徹底した輸血副作用の把握体制を築いている虎の門病院の副作用発生状況を解析した（分担研究者、虎の門病院、松崎部長）。

B. 方法

1. 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

全国の500床以上の367病院を対象にし、郵送によるアンケート調査を行った。アンケート調査内容（資料2）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、報告体制などについてである。また、本年度は

生物由来製品感染等被害救済制度の周知度についても調査した。

調査期間は平成17年11月1日から12月25日までである。

2. 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（eBDS）の培養バッグに無菌チューブ接続器で接続し注入した。35°Cで24時間、振盪培養し、その後、室温に15分間放置し、eBDS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。酸素濃度値はカットオフ値（%）で示され、カットオフ値が9.4%以下の場合、細菌汚染があると判定した。

3. 肝疾患患者の輸血に関する意識調査

豊島病院における肝疾患患者114例を対象に、年齢、基礎疾患、輸血歴、献血歴などを調査した。

4. 虎の門病院における輸血副作用把握体制の確立とその解析

虎の門病院における2004年度の急性輸血副作用の頻度と内容を調査した。

C. 結果

1. 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

調査用紙を郵送した 367 病院のうち 272 病院から回答があり、回答率は 74.1%であった。

結果はまとめて表 1-1～表 6-1 に示した。500 床以上の病院を対象としたため、国公立病院が合計 38.3%、公立および私立大学病院が合計 25.3%、赤十字病院が 9.2%を占め、大半が地域の基幹病院や教育病院であると考えられる。ただし、実際の病床数は 500 床未満の病院が 24 (8.8%) あり、変更があったものと思われたが、全てを対象に解析した。

輸血部門は 64.5%の病院で設置され、輸血検査技師は 90.0%、輸血責任医師は 73.5%で任命されていた。また、輸血療法委員会は 91.2%で設置されていた(表 1-1、表 1-2)。

輸血用血液の平均使用量は 20451.8 単位であったが、最少 6 単位、最多 148257 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 (50.5%)、輸血検査を行う部署は輸血部門 (48.9%) と検査部門 (48.9%) に分かれた(表 2-1)。血漿分画製剤はほとんど (96.3%) の病院で薬剤部門が管理していた(表 2-2)。

90.4%の病院が院外処方箋を発行していたが、血液凝固因子を院外処方している病

院は 19.3%に留まった。その場合の同意書は文書あるいは文書と口頭で行っている病院が 68.3%であった(表 2-3)。血液法と改正薬事法の周知度に関しては、まず、これらの法律が実施されたことは、ほぼ全ての病院 (99.3%) で周知されていた。その内容は「知っている」が 76.5%、「だいたい」が 22.4%であった。また、「特定生物由来製品」については、全ての病院で認識されていた(表 3-1)。薬事法により特定生物由来製品を使用する際には患者から同意書を得ることが定められたが、同意書を得ていない病院が 0.7%存在した。94.9%は文書による同意書が取られていたが、1.8%は口頭による同意であった。その理由としては薬事法には文書で同意を得るように書かれていないという理由が多かった(表 3-2)。また、同意を得る時には 91.4%で説明文も用意されていた(表 3-3)。

特定生物由来製品が使用された際に、その使用情報(患者氏名、住所、使用日、製剤名、製剤番号)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 98.9%の病院で実施されていた(表 3-3)。記録の方法は管理簿だけで行っている病院は 13.4%にすぎず、コンピュータを利用している病院が最も多かった。コンピュータ単独が 43.5%、他の方法との併用も含めると 79.6%の病院でコンピュータが利用されておりコンピュータによる情報管理が浸透

していることが判明した(表3-4、表3-5)。

血液製剤の院外処方の場合、使用情報(患者氏名、住所、使用日、製剤名、製剤番号)の全てを記録保管するという病院は9.2%に過ぎなかった。また、情報の記録を行っていない病院が43.9%も存在した(表3-6)。

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輸血部門に報告する病院が最も多く43.4%であった。次に多いのが検査部門への報告(15.1%)であり、主治医次第が12.1%であった(表3-7)。重複回答も含めて解析すると、輸血部門への報告は54.0%とやはり最も多く、検査部門への報告が22.1%、主治医次第が14.3%であった。輸血療法委員会など委員会への報告は13.2%にすぎなかった(表3-8)。

輸血副作用の把握のために輸血前の患者血液検体の保管に関しては79.4%の病院で実施されていた。保存方法も75.4%で凍結しており、患者血液検体の凍結保管は多くの病院で実施されている実態が明らかになった(表3-9)。

輸血前後の感染症検査の実施状況を調査したが、輸血前のHBV、HCV、HIVの検査を行なっている病院は40.7%であり、輸血後は15.1%と低率であった。

血漿分画製剤の副作用に関しては薬剤部

門が管理している病院が最も多く36.1%で、重複回答を含めると50.0%であった(表3-12、表3-13)。血漿分画製剤の使用前に患者血液検体を保存する病院は1.9%と少なかったが、保存する場合は75%で凍結されていた(表3-14)。血漿分画製剤使用前の感染症検査に関しては、「ほとんどしていない」、「主治医次第」、「不明」を合計すると80.2%であり、ほとんど取り組まれていないことが確認された(表3-15)。

特定生物由来製品による副作用が発生した場合、厚生労働省へ報告することが薬事法および血液法で定められたが、70%の病院でこのことへの取組がなされていた(表3-16)。

生物由来製品等感染被害救済制度が平成16年4月から施行されたが、このことに関しては、「だいたい」以上知っているが83.4%であり、よく周知されていると思われた(表4)。

自由意見は32病院(11.8%)から寄せられた(表5-1)。意見の内容は一つの意見に複数の内容が含まれていたが、大半が輸血前後の感染症検査に関するものであった。感染症検査の指針が曖昧で現実性が乏しいとする意見と、保険の適応を求める意見がともに37.5%と多かった。また、血液法および薬事法に関連し病院の取組事項が増えることに関する経済的な支持として、管理料を保険で認めることを求める意見があっ

た (表 5-2)。

本アンケートの回答者の職種は複数回答者も含め、医師が 37.1%と最も多く、次に臨床検査技師の 36.4%であった (表 6-1)。回答者の所属は、輸血部門 (30.3%)、検査部門 (17.0%)、薬剤部門 (12.9%) の順に多かった (表 6-2)。

2. 血小板濃厚液 (PC) の細菌汚染の調査

平成 17 年 2 月 27 日から 3 月 28 日まで当院に供給された PC のうち無作為に抽出した 38 製剤を検査した。対象 PC の採血から検査までの保存期間は 2 日が 26 製剤、3 日が 12 製剤であった。すべて輸血直前に検体を採取し測定した。これらの測定結果は図 1 に示したように、酸素消費量のカットオフ値は、全て 9.4%以上であり、細菌汚染は検出されなかった。

3. 肝疾患患者の輸血に関する意識調査

患者の背景を表 7 にまとめた。年齢は 60 歳台が最も多く、男性 41.2%、女性 58.8%であった。肝疾患の原因は HCV が最も多く、単独で 44.7%、アルコール性肝障害の合併も含めると 56.1%であった。HBV は他の合併例も含めると 17.5%で、アルコール性肝障害は単独で 7.9%であった。

輸血歴は 34.2%に認められた。輸血を受けた時期は 74.3%が 20 年以上前であった (表 8)。肝臓が悪くなる前、あるいは肝疾

患が認識される前に、献血を行なった者は 53 人 (46.5%) 存在した。このうち献血後に血液センターから肝機能の異常や肝炎ウイルスに関する通知を受けた者は 7 例のみであった (表 9)。肝臓が悪くなった後、あるいは肝疾患を認識した後に、献血を行なった者は 2 人 (1.8%) と少なかった。ただし、肝疾患があると献血できないことを知らない者が 30 例 (26.3%) 存在し、HBV、HCV が血液を介して感染することを知らない者が、それぞれ、26.3%、22.0%存在した (表 10)。

なお、輸血歴を有する 39 例に限ると、その 79.2%に HCV 感染があり、12.8%に HBV 感染があった。30.8%は肝疾患が分かる前に献血していたが、肝疾患が分かった後は 1 例も献血していなかった。

4. 虎の門病院における輸血副作用把握体制の確立とその解析

2004 年に報告された副作用は 150 件で、血液製剤別の急性輸血副作用の頻度は、血小板、赤血球、新鮮凍結血漿 (FFP) で、それぞれ 1 患者当たり 0.28、0.06、0.13 回であり、1 バッグあたり 0.026、0.009、0.014 回であった。

また、2000 年 1 月から 2005 年 1 月までの 5 年間で虎の門病院から血液センターに副作用報告を提出した件数は 17 件であった。内容は非溶血性副作用が 7 件、溶血性

副作用が1件、感染性が9件である。その中で血液センターの供血者検査で輸血後感染が確定したものはパルボウイルス感染1例（赤血球）、HBV感染1例（血小板）の2例であった。詳細は分担研究報告（松崎）を参照されたい。

D. 考察

1. 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

今年度は全国の500床以上の医療機関を対象に調査を行ない、74.1%の回答率を得たことから、全国の大規模病院の実態が把握されたものと思われる。輸血管理体制としては、独立した輸血部門が64.5%でしか設置されておらず、大規模病院においても輸血責任部署が整備されていないことは依然として大きな問題であろう。輸血責任医師は73.5%の病院で任命されているが、血液製剤を日常的に使用している大規模病院では本来ならば、ほぼ全ての病院で任命されてしかるべき事項と思われる。

輸血用血液の管理と、輸血検査はほぼ半数の病院で輸血部門が執り行っているため、実質的に独立した輸血部門はほぼ半数でしか設置されていないことになるものと思われる。また、血漿分画製剤は96.3%の病院で薬剤部門が管理しており、輸血部門で管理している病院は2.2%に過ぎなかった。薬事法では輸血用血液と血漿分画製剤がとも

に等しく特定生物由来製品と定められ、多くの規制がかけられているので、同一部門で管理することが望ましい。輸血検査は輸血部門で行わざるを得ないので、輸血部門で一括管理し、同意書、副作用管理、使用情報の記録管理などを一括して行う方が合理的でかつ、確実と思われる。

凝固因子製剤を院外処方する病院は19.3%と少ないものの、その場合の同意書は文書でなされている病院が68.3%に過ぎなかった。院外処方の場合は同意書の問題のみならず、使用情報の記録も43.9%の病院でなされていなかった。また、実際には複数本が処方され、患者が自己注射するので、使用日の把握に関しても困難さが伴うことが推測される。

したがって、凝固因子製剤などを院外処方する場合は、処方箋を発行する病院と処方する保険薬局が緊密な関係をとる必要がある。基本的には処方箋を発行する病院の責任で管理されるべきではあるが、実際に製剤を患者に手渡す保険薬局がロット番号を知ることで、処方の際に患者指導を行う必要があるだろう。例えば、保険薬局が製剤を処方する時にロット番号、製剤名、規格などの情報を記した票（使用記録票）を患者に渡し、使用日を記入して、全製剤が使用されたなら、病院に持って行きカルテに保管することなどが考えられる（表11）。

輸血副作用の管理体制に関してはほぼ半

数の病院で輸血部門が主体となっているが、実際に輸血用血液を保管管理する責任部門が積極的に関与する必要がある。輸血前の患者検体保管は79.4%の病院で行われ、しかも、その大半は凍結保管されていたので、検体の凍結保管は実行しやすい対策と思われた。これは、輸血する際には交差適合試験や血液型検査で必ず血液検体が採取され、輸血部門あるいは検査部門に届くので、その一部を保管することで、徹底しやすいためと思われた。それに比較し、輸血前後のHBV、HCV、HIVなどの検査は実施率が半数にみえず、輸血後で実行している病院はわずか15.1%であった。したがって、輸血を受けた患者の感染症検査把握のためには一律に輸血前後の検査を行うのではなく、輸血前検体を保管し、問題が生じたら保管検体で確認するということが現実的であり、徹底しやすいものと思われた。また、今回、改定された指針に則って検査をしても、輸血前には核酸レベルの検査が行われないので、結局、輸血前に感染しているか否かの判断ができないのではないかと思われた。さらに、生物由来製品感染等被害救済制度の適応を考えた場合、輸血による感染であることを明らかにするためには、輸血前の感染状況を核酸レベルで明らかにする必要があり、輸血前の検体保管が必須になるものと思われる。

自由意見には、このことを裏付けるよう

に、輸血前後の検査に関する批判が最も多かった。指針が曖昧で徹底したくてもできない医療機関の混乱と苛立ちが感じられる。まず、第一の混乱の原因は輸血前後の検査を徹底する必要があるのかないのか不明な点である。これは、条件に医師が感染症の危険性を判断し疑われる場合とあるが、どのような場合を疑うのか不明であり、輸血前の検査に関しては輸血する前からどのような症例を疑うのかさらに曖昧になるからである。第二に検査の費用は誰が負担するのか触れられていない点であり、実際に一律に検査をしても保険で認められないことから、より一層、実効性を欠いたものになっている。今後、このような施策を計画するには臨床現場での実効性を十分検討する必要があり、どこまで徹底する必要があるのか明示すべきである。さもないと、結局通達だけで終わることになりかねないであろう。

また、薬事法と血液法により医療機関に多くの責務が課せられたが、これを実行するためには、実行している病院へ保険で管理料を支払う制度を求める意見があった。これは、単に経済的な支援の意味だけではなく、病院が血液法と薬事法を遵守する意識を高めるためにも極めて意義があると思われる。

2. 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、細菌汚染の危険性が高いと考えられる。しかし、PCの多くは血液疾患などを対象に用いられており、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がある。

日本赤十字社によると、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。この頻度は我が国における輸血によるHBV、HCV、HIV感染の頻度より高い可能性がある。我が国ではHBV、HCV、HIVに関しては核酸レベルの検査の導入以来、感染例は激減している。HBVは数万から数十万に1回の頻度、HCVはここ4年間で感染例は報告されていないので数千万に1回未満の頻度である。HIVは4年間に1回の感染例が認められたので、数千万に1回の頻度ということになる。このような状況からPCの細菌汚染は相対的に重要な問題になったと思われる。特に、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。今回はより感度が向上したeBDSを用いて使用する直前のPC 38製剤を検査したが1例も陽性例はなかった。今後とも継続して調査を続ける予定である。

3. 肝疾患患者の輸血に関する意識調査

肝疾患患者の基礎疾患としてHCV感染が最も多く、輸血歴を有する例が34.2%もあった。輸血を受けた時期は74.3%が20年以上前であったので、HCVが献血者スクリーニングに導入される以前の輸血用血液によって感染した例が多いと考えられた。

肝疾患が明らかになる前の献血率は46.5%と一般献血率に比べかなり高率であったが、これは、輸血を受けたことに対する返礼のため、あるいは、肝疾患が疑われるので検査を受けるためなどが考えられるが詳細は不明である。また、肝疾患を知った後でも献血をした者が1.8%存在していることは問題と思われた。少なくとも、後に医療機関を受診するHCVあるいはHBV感染者の半数近くが献血を行っていることが明らかになった。多くは献血者検査で検出され除外されていると思われるが、ウイルス量の変化に伴い微量ウイルス保因者として検出されない可能性もある。

したがって、医療機関を受診しウイルス性肝炎と診断された患者の献血歴を調査し、献血血液の調査をする、肝炎患者を発端とする遡及調査は、血液製剤のさらなる安全性確保のために意義あるものと思われた。

4. 虎の門病院における輸血副作用把握体制の確立とその解析

虎の門病院で把握された急性輸血副作用の頻度は日本赤十字社へ報告される頻度より高く、把握体制の有効性が示された。今後、真に輸血が原因となっているのか吟味する必要があるが、少なくとも医療機関に輸血副作用を管理する体制を築くことの重要性が示されたものとする。また、このためにはその責任部署である輸血部門の整備強化、充実化は不可欠である。

E. まとめ

1. 輸血前後の感染症検査（HBV、HCV、HIV）は徹底できない実態が明らかになった。輸血前検査は半数以下の病院で実施され、輸血後検査はわずか15.1%の病院で行われているにすぎなかった。
2. 輸血前の患者血液検体の保存は、大半（79.4%）の病院で取組まれており、そのうちの75.4%は凍結保存であった。
3. 特定生物由来製品が院外処方される場合、同意書や使用情報の記録保管が徹底されない傾向があった。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。例えば、保険薬局が「使用記録票」などを用い、使用情報を記録し、患者が使用日を記入し医療機関に提出する体制が有効と思われる。

4. 今回の調査では、献血歴を有する肝疾患患者が予想以上に多い可能性があり、その遡求調査は、血液製剤の安全性向上のため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例があり（2例1.8%）、問診の強化が求められる。

5. 日本赤十字社血液センターから供給されたPC 38製剤を、輸血直前にeBDS (enhanced bacterial detection system)を用いて細菌検出検査を行ったところ、細菌汚染例はなかった。

6. 医療機関においては、積極的な輸血副作用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。虎の門病院のように全例の急性輸血副作用調査を行い、さらに感染性副作用も含めた遅発性輸血副作用の把握体制を築くことは極めて意義あることである。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

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 27(1):176-179, 2004.

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。

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 結果

表 1-1. 施設概要

11 設立			12 病床			13 輸血部門		
	n	%		n	%		n	%
国立	29	10.7	200-499	24	8.8	あり	176	64.5
公立	75	27.6	500-999	230	84.2	なし	85	31.1
国公立大学	42	15.4	1000 以上	19	7.0	その他	12	4.4
私立大学	27	9.9	計	273	100.0	計	273	100.0
赤十字	25	9.2						
農協	14	5.1						
済生会	7	2.6						
その他団体	15	5.5						
民間	33	12.1						
その他	5	1.8						
計	272	100.0						

表 1-2. 施設概要

14 輸血専門技師			15 輸血責任医師			16 輸血療法委員会		
	n	%		n	%		n	%
あり	244	90.0	あり	200	73.5	あり	249	91.2
なし	26	9.6	なし	67	24.6	なし	21	7.7
その他	1	0.4	その他	5	1.8	その他	3	1.1
計	271	100.0	計	272	100.0	計	273	100.0

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 結果

表 2-1. 血液製剤使用量、管理体制

21 血液製剤使用量		22 輸血用血液管理部門			23 輸血検査		
			n	%		n	%
mean	20451.8	輸血部門	138	50.5	輸血部門	133	48.9
SD	19976.0	検査部門	92	33.7	検査部門	133	48.9
min	6	薬剤部門	39	14.3	薬剤部門	1	0.4
max	148257	その他	1	0.4	その他	0	0.0
		輸血+検査	2	0.7	輸血+検査	5	1.8
		検査+薬剤	1	0.4	計	272	100.0
		計	273	100.0			

表 2-2. 血液製剤使用量、管理体制

24 分画製剤		
	n	%
輸血部門	6	2.2
検査部門	1	0.4
薬剤部門	263	96.3
その他	2	0.7
輸血+薬剤	1	0.4
計	273	100.0

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 結果

表 2-3. 凝固因子製剤を院外処方する場合の同意書

251 院外処方			252 凝固因子院外処方			253 院外処方の同意書		
	n	%		n	%		n	%
あり	246	90.4	あり	52	19.3	口頭	15	11.8
なし	24	8.8	なし	212	78.8	文書	86	67.7
その他	2	0.7	その他	5	1.9	なし	5	3.9
計	272	100.0	計	269	100.0	その他	19	15.0
						口頭+文書	2	1.6
						計	127	100.0

表 3-1. 血液法および薬事法について

31 血液法と薬事法			32 内容			33 特定生物由来製品		
	n	%		n	%		n	%
知っている	271	99.3	知っている	208	76.5	知っている	259	95.2
知らない	2	0.7	だいたい	61	22.4	だいたい	13	4.8
計	273	100.0	知らない	3	1.1	知らない	0	0.0
			計	272	100.0	計	272	100.0

表 3-2. 血液法および薬事法について

341 同意書の方法			342 口頭で同意書を得る場合		
	n	%		n	%
口頭	5	1.8	法律に書いてない	5	55.6
文書	259	94.9	口頭で十分	0	0.0
なし	2	0.7	その他	2	22.2
その他	2	0.7	法律に書いてないし口頭で十分	2	22.2
口頭+文書	5	1.8	計	9	100.0
計	273	100.0			