



平成 17 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

研究報告書

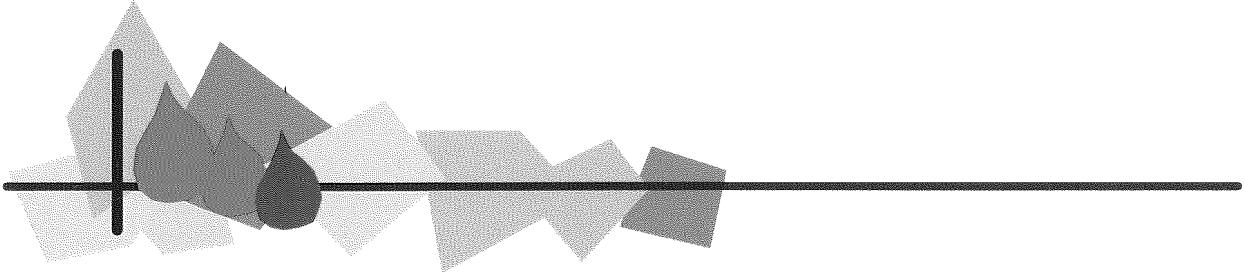
特定生物由来製品の感染発見時における
医療機関関係に関する研究

(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 18 年 3 月



平成17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

(H16-医薬-052)

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)
柴山 隆男 (東京都立豊島病院 内科 部長)

研究協力者 奥山 美樹、國友 由紀子、石井 加世、武田 敏雄、高木 朋子、
高橋 直美、安部 久美子、佐久間 香枝、中川 美子、小澤 直宏
(東京都立駒込病院 輸血・細胞治療科)
津田 文男 (東芝病院 研究部)

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連係に関する研究
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
医療機関における輸血副作用把握体制の確立に関する検討
松崎 道男（虎の門病院 輸血部 部長） ----- 31

3. 分担研究報告書
HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出
柴山 隆男（東京都立豊島病院 内科 部長） ----- 41

平成 17 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 部長)

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 輸血・細胞治療科)

研究要旨

【目的】

「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」が平成 14 年に公布され、「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」が平成 17 年に改定された。これらの法律や指針には、特定生物由来製品を使用する医療関係者の責務、および取り組むべき事項が定められている。

本研究班の目的は血液法および薬事法が患者に恩恵をもたらすように運用できるように対策を提言することである。特に血液凝固因子製剤などの特定生物由来製品は、病院で院外処方箋が発行され、保険薬局で患者に処方されることがある。この場合、病院と保険薬局の係がないと、使用情報が確実に記録され、保管されない可能性がある。そこで、平成 15 年には病院と保険薬局の係の方法を提言したところである。

同時に平成 15、16 年度は、これらの法律や指針の医療機関における周知度と、その内容の実施状況を調査した。その結果、周知はされているものの、規定事項を徹底して実施することの困難さが明らかになった。特に特定生物由来製品による副作用の把握体制が十分とは言えなかった。また、同意書に関しては大規模病院においても説明文書が必ずしも徹底していない現状が認められた。したがって、病院で特定生物由来製品の管理が不十分であると、保険薬局との係は形成できないと考えられた。

そこで、今年度は病院において、特定生物由来製品の適切な管理体制を築くために、情報管理に極めて有効であるコンピュータシステムの活用法を検討した。また、特定生物由来製品による感染性副作用の克服のために、医療機関の副作用把握体制の在り方を検討するとともに、相対的に重要になった血小板製剤の細菌汚染の問題、輸血後肝炎として依然として発生する B 型肝炎の問題について検討した。

【方法】

1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

「血液法」、「薬事法」、「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」で求められた医療機関の取組事項を電子カルテおよび輸血システムで効率的に実行するための方法を検討して、示した(主任研究者、比留間潔)。

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、PC の細菌汚染の現状を調査した(主任研究者、比留間潔)。

3. 医療機関における輸血副作用把握体制の確立に関する研究

虎の門病院における輸血副作用把握体制の結果を解析した。特に、PC の保存前白血球除

去技術の有効性について検証した。また、虎の門病院における血液製剤の遡及調査の結果を解析した。さらに、自己血輸血の患者を対象に、国内献血製剤と海外輸入製剤に関する患者の意識調査を行なった（分担研究者、松崎道男）。

4. HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出

HIV 感染者に HBV 低ウイルス量保因者が多いことを見出し、特徴を解析した。依然として残る輸血後 B 型肝炎は、HBV 低ウイルス量保因者の献血に起因することが多いため、その機序を考察する上で、貴重な情報になる（分担研究者、柴山隆男）。

【結果および考察】

1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

電子カルテ、輸血システムを用い、輸血部門ですべての特定生物由来製品（輸血用血液と血漿分画製剤）を一括管理し、使用情報、副作用を管理し、適正使用推進のためのソフトおよび運用法を開発した。特に、使用情報（患者氏名、住所、特定生物由来製品名、使用量、製剤番号、使用日）の管理のためにコンピュータシステムは効率的、かつ確実に応用でき、また必要時に迅速に情報を抽出できる点に大きな意義があると考えられた。副作用情報は、輸血部門が主体的になり把握する体制を築き、コンピュータシステムに情報を管理することで有効に情報が活用できる可能性が示された。指針に規定されたその他の事項の実行に関してもコンピュータシステム活用の有用性が示された。

2. 血小板濃厚液（PC）の細菌汚染の調査

合計 200 製剤の PC を患者に輸血する直前に検査したが、明らかな細菌汚染は検出されなかった。eBDS は大量の検体を迅速に処理できるため、PC の細菌汚染の評価のために有用性は高いものと思われた。今後、我が国においても、PC の細菌汚染の検出を製造者（日本赤十字社）で行うことの意義を検討すべきと思われた。

3. 医療機関における輸血副作用把握体制の確立に関する研究

分担研究報告書（松崎道男）参照。

4. HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出

分担研究者報告書（柴山隆男）参照。

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

「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」が平成15年に、その大部分が施行された。輸血用血液と血漿分画製剤は新たに「特定生物由来製品」と定義され、多くの規制がかけられた。医療機関においては「特定生物由来製品」を使用する場合、適正使用を推進すること、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。

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、当該生物由来製品が適正に使用されていた場合に限り給付を受けられることが条件として付けられた。また、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する必要があるため、輸血前後の感染症の把握が極めて重要になる。

また、平成17年3月に厚生労働省より、「血液製剤に係る遡及調査ガイドライン」

が作成され通知された。そして、4月1日以降このガイドラインに基づき血液製剤の遡及調査が行われることになった。輸血を受けた患者に、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）の検査を行うこと、あるいは、輸血前の患者血液検体の保存が求められるようになった。

平成17年9月には「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」が改定された（薬食発第0906002号、各都道府県知事あて厚生労働省医薬食品局長通知）。これらの指針は新たに制定された「血液法」、「薬事法」、「遡及調査のガイドライン」、「生物由来製品感染等被害救済制度」に対応したものであり、医療機関が整備すべき輸血療法の体制が強化された。

さらに、平成18年度の診療報酬改定に伴い、「輸血管理料」が新たに設置された。輸血療法を行う医療機関が整備すべき監理体制のありかたとして次の条件が提示された。

- (1) 輸血部門の責任者、専任の常勤医師を配置すること。
- (2) 輸血部門専従の常勤臨床検査技師1名以上配置すること。
- (3) 輸血部門で輸血用血液とアルブミン製剤を一元管理すること。
- (4) 輸血検査（ABO血液型、Rh（D）血液型、交差適合試験、関節クームス試験、不規則抗体検査）が常時できること。

- (5) 輸血療法委員会の活動実績があること
(年6回以上開催、使用実態報告、輸血実施にあたっての適正化の取組み)。
- (6) 副作用監視体制 (輸血前後の感染症検査、または輸血前検体の保存) の構築。
- (7) (5)、(6)および血液製剤の使用にあたっては、「輸血療法の実施に関する指針」「血液製剤の使用指針」の遵守。
- (8) 新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma: FFP) とアルブミン製剤 (A1b) の適正使用を推進し、赤血球製剤 (RC-MAP) に対する使用量の比が、 $FFP/RC-MAP < 0.8$ 、 $A1b/RC-MAP < 2.0$ を満たすこと。

これらの条件を満たせば、「輸血管理料Ⅰ」として、輸血患者1名につき200点(2000円)の診療報酬が認められる。また、小規模病院を想定し、この条件を若干変更した「輸血管理料Ⅱ」があり、輸血患者1名につき70点(700円)の診療報酬が認められる。

このように、血液法制定以来、医療機関の輸血療法の整備が求められ、種々の施策がなされてきた。医療機関にとり重要な点は、血液法第八条、「医療関係者の責務」に示されているように、血液製剤の適正使用と安全性情報の把握と管理である。

しかし、この一連の輸血療法管理体制を医療機関に整備し徹底することは、容易なことではない。そこで、主任研究者の医療機関(東京都立駒込病院)においては、電

子カルテと輸血部門システムを利用し、輸血療法の管理体制の整備を試みた。駒込病院では平成16年8月1日より、電子カルテが導入され、同時に輸血システムなどの部門(二次)システムの通信接続を整備した。特に、それまで、アルブミン製剤以外の血漿分画製剤が薬剤部門で管理されていたが、平成16年8月1日より、すべての血漿分画製剤を輸血部門である輸血・細胞治療科で管理し、輸血システムで管理した。

本研究では電子カルテと輸血システムにより「特定生物由来製品」すべてを、輸血部門で管理することを試みたので、その利点と問題点について考察する。

また、HBV、HCV、HIVなどの既知のウイルスに関しては、国と日本赤十社の長年の対策が効を奏し、発生率は極めて低くなってきた。しかし、細菌感染に関しては相対的に頻度が高くなった可能性があるものの実態が明らかではない。これは、細菌汚染の危険性が高い血小板濃厚液 (platelet concentrate: PC) が、感染症をすでに発症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、そもそも見逃されている可能性がある。そこで、平成15年度より、医療機関に供給されたPCを輸血直前に、血小板製剤用細菌検出システム BDS (Pa11社)で測定してきた。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。これまでに BDS で 100 製剤、eBDS で同様に 100 製剤の PC を測定したので、その結果をまとめた。

これまで、本研究班では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てきた。虎の門病院においては輸血用血液の急性副作用の把握を行い、今回は日本赤十字社が平成 16 年に導入した血小板製剤の保存前白血球除去の効果を評価した。このような安全対策の効果を評価するために、医療機関の副作用把握体制は極めて重要である (分担研究者、松崎道男部長)。

また、虎の門病院においては、患者輸血前の血液検体を確実に保存してきたが、このような体制のもとで、はじめて、輸血に起因する感染症の実態が明らかになる。本年度は 8 年間の遡及調査において明らかになった一医療機関の輸血による感染症の実態を報告した (分担研究者、松崎道男部長)。

一方、いわゆる「薬害エイズ」問題で原因となった血液凝固因子製剤は、すべて、非献血による海外輸入血液製剤であった。血液法は、「薬害エイズ」の再発を防止するための法律であると言えるが、このため血液製剤の献血による国内自給を強く訴えている。しかし、最近、医療機関の経営基盤が弱体化する中で、経済本意に医療行為を行う傾向がある。アルブミン製剤は、非献

血輸入製剤の方が安価であるため、特に包括医療費制度を導入している医療機関では、輸入製剤を採用する傾向がある。本来ならば、この選択は患者が行うべきであろうが、献血国内製剤に対する患者の意識を調査した研究はこれまでなかった。分担研究者、松崎道男部長は、虎の門病院で自己血を採血した患者を対象に、これらの問題に関してアンケート調査した。

ところで、現在、HBV の低濃度保有者が献血した場合に、スクリーニング検査で陽性と判定されず、依然として一定の確率で輸血後 B 型肝炎が発症していることが問題になっている。分担研究者、柴山隆男部長 (東京都立豊島病院内科) は、HIV 感染時には免疫不全状態に起因すると思われるが、抗 HBs 抗体陽性、抗 HBc 抗体低力価であるにも関わらず、高率に HBV DNA を検出することを見い出した。HBV 低濃度保有者の献血血液に起因する輸血感染症が重大な問題となる今日、その実態を明らかにすることは極めて意義がある。また、このような献血者を見い出した場合には、免疫抑制状態の有無を調べるなど、献血者の健康管理を行ない、献血者自身と血液の安全性を確保することが重要である。

B. 方法

1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

駒込病院では平成16年8月1日より、電子カルテが導入された。同時に輸血システムも整備し、電子カルテと接続した。これを契機に、すべての血漿分画製剤の管理を薬剤部門から、輸血部門に移行し、全特定生物由来製品を効率的に輸血部門で一括管理する体制の構築を試みた。

コンピュータシステムに関しては、以下に示すようにソフトの開発を行い、その運用に関しては、院内周知を徹底した。

- ① システム：電子カルテ（HOPE/EGMAIN EX：富士通）、輸血システム（CLINILAN BT：A&T）
- ② 血液型結果報告システム：血液型検査結果を輸血システムから電子カルテに送信し、患者プロファイル、血液製剤のオーダー時の血液型に反映させる。もちろん、電子カルテでの血液型結果の書き換えは行えないように設定してある。
- ③ 特定生物由来製品（輸血用血液、血漿分画製剤）を含む製剤の一括管理：管理番号と管理番号バーコードラベルを利用し、特定生物由来製品、自己血、治療用細胞を輸血部門ですべて管理した。
- ④ 輸血用血液の在庫管理：輸血用血液に添付されている製剤バーコードを利用しバーコードリーダを用いて、製剤名、血液型、規格、製造番号、有効期限を輸血システムに登録する。
- ⑤ 血漿分画製剤の在庫管理：これまでアル

ブミン以外の血漿分画製剤は薬剤部門で管理していたが、すべて輸血部門に管理を移行した。現時点で当院で扱う血漿分画製剤は20品目22種類である（表1-1）。また、組織接着剤は一部、手術室で管理されていたが、これらもすべて輸血部門に管理を移行した。入庫時に輸血システムから管理番号を発番し、管理バーコードラベルを発行した。管理バーコードラベルには製剤名、製造番号、有効期限、管理番号と管理番号バーコードが記載されている（図1-1）。

- ⑥ 同意書の発行：血液製剤オーダー時に自動的にワード文書の同意書および説明文書が電子カルテから発行され、発行情報が記録されるようにした。これによって、薬事法で規定されている同意書の取得が徹底される。
- ⑦ 輸血用血液オーダー時の依頼血液型のチェックシステム：血液製剤別の適応血液型を設定し電子カルテのオーダー画面に表示する（図1-2）。通常は、赤血球製剤も血小板製剤も患者と同型の血液型が表示されるが、ABO不適合造血幹細胞移植例においても、適切な血液型が自動的に表示されるように構築した。これは、輸血システムで患者とドナーの血液型検査結果が入力された後、移植関連情報とともに、自動的に輸血用血液種類ごとの適切な血液型が決められ、電子カルテに

送信され表示されるようになっている。
例えば、患者がO型で骨髄移植ドナーがA型の場合、赤血球製剤はO型、血小板製剤はA型をオーダーするように電子カルテに情報を送信する。

なお、オーダー画面には赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結血漿、アルブミン製剤の適応基準が示されており、血液製剤の適正使用のための情報を提供している。

⑧ 血漿分画製剤のオーダー:血漿分画製剤のオーダーは輸血用血液のオーダー画面と同じである。ただし、アルブミン製剤はオーダーする前に輸血部門の医師に連絡することを義務付けており、その上で製剤名を選択し使用量を入力する。

⑨ 患者認証システムによるベッドサイド照合:電子カルテの患者認証システムを用い、患者リストバンドと製剤バーコードで照合を行う。この患者照合は、輸血用血液のみならず、血漿分画製剤でも管理バーコードラベルと患者リストバンドで照合する。造血幹細胞移植時は骨髄、末梢血幹細胞、あるいは臍帯血に添付したバーコードラベルと患者リストバンドを照合する(図1-3)。

⑩ 使用情報の管理:電子カルテからの製剤オーダー時に、氏名と住所を含む患者情報が輸血システムに送信されるように開発した。⑨で述べた血液製剤の照合、使用時に、使用日時、副作用情報が電子カ

ルテから輸血システムに送信されるので、薬事法で規定された特定生物由来製品使用時の使用情報はすべて輸血システムで記録管理される。また、情報が必要などときには患者氏名、製剤番号等から速やかに抽出できる。

⑪ その他

「輸血療法の実施に関する指針」には、患者の血液型あるいは、特に不規則抗体がある場合は、その情報を記載したカードを患者に提供することが推奨されている。そこで、我々は輸血システムにより、「血液型情報カード」を発行できるように開発した(図1-4)。血液型検査や不規則抗体検査野結果が自動的に反映されるので、誤記の防止になる。

2. 血小板濃厚液(PC)の細菌汚染の調査

a. 測定対象のPC

日本赤十字社血液センターから当院に供給されたPCの一部を測定した。BDSで測定したPCは平成16年1月11日から平成16年4月11日まで、eBDSで測定したPCは平成17年2月7日から平成17年6月24日までに供給されたものであり、それぞれ100製剤を対象にした。

b. 測定検体の採取

血液センターから搬入されたPCを患者に使用する前に、無菌接続装置(TSCD、テルモ株式会社)で輸血バッグ(川澄株式会

社) に接続し、約 6mL を採取した。

BDS で測定する場合は、PC の一部が入ったバッグを BDS sample set (検体セット) に TSCD で接続し、白血球除去フィルターを通過させ、規定の witness line (目盛り線) まで PC を 2 から 3mL 注入した (図 2-1)。フィルターとチューブはチューブシーラーで切り離し、35°C で 24 時間培養した。さらに、室温で 24 時間培養した後、酸素分析装置 (BDS oxygen analyzer) で BDS sample pouch (検体パウチ) 内の気体中の酸素濃度 (%O₂) を測定した。細菌汚染がある場合は酸素が消費されるため酸素濃度の低下によって細菌汚染を検出できる。細菌汚染が陽性であると判断される酸素濃度のカットオフ値は 19.5% である。すなわち、酸素濃度が 19.5% 以下の場合、細菌汚染があると判定される。

eBDS で測定する場合は採血バッグに入った PC の一部を eBDS 検体パウチに接続し、規定量 (2 から 3mL) を注入し、一方向性の弁とチューブをチューブシーラーで切り離した。35°C で 24 時間、振盪しながら培養した。培養後、酸素分析装置 (eBDS oxygen analyzer) で eBDS 検体パウチ内の気体中の酸素濃度 (%O₂) を測定した。eBDS の場合は、細菌汚染が陽性であると判断される酸素濃度のカットオフ値は 9.4% である。

c. 細菌汚染の確認検査

BDS および eBDS で陽性となった場合、そ

の PC の一部を細菌培養検出装置である BacT/ALERT (バイオメリュウ社) を用い測定した。好気性と嫌気性の培養ボトルで培養し、7 日間観察した。

3. 医療機関における輸血副作用把握体制の確立に関する研究

詳細は、分担研究報告書 (松崎道男部長) にまとめた。

4. HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出

詳細は、分担研究報告書 (柴山隆男部長) にまとめた。

C. 結果

1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

平成 17 年 8 月 1 日から、輸血・細胞治療科ですべての特定生物由来製品を管理し始めた。それまで 1 年間 (平成 16 年 8 月 1 日から平成 17 年 7 月 31 日まで) の薬剤科で管理していた期間の血漿分画製剤の使用量と、平成 17 年 8 月 1 日から平成 18 年 7 月 31 日までの輸血・細胞治療科で管理した期間の使用量を比較した (表 1-2)。総本数は前者で 3274 本、後者で 5810 本 (アルブミン製剤含む) および 3252 本 (アルブミン製剤含まない) であった。

総量では特に大きな変化はないが、組織

接着剤（ボルヒール 1mL、3mL、タココンブ）が、合計で、304 本から 232 本（-23.7%）に減少したが、これは、自己フィブリン糊に代わった結果である。

これらの製剤の在庫管理から使用時における患者認証まで、大きな問題はなく順調に管理されている。これまでに発生した問題点は表 1-3 にまとめた。まず、前述したが、血漿分画製剤には製造番号がバーコード化されていないので、バーコードリーダーで照合する場合は独自に管理バーコードを発行し製剤に添付しなければならない。このときに、手作業が入るので、誤入力や添付の過誤が発生する可能性がある。これを、防止するために当科では、複数職員で確認作業を行い、バーコードを発行し製剤に添付している。したがって、日本赤十字社の輸血用血液のように、あらかじめ製造業者がバーコードを添付してあるとことが、望ましい。

また、血液凝固因子製剤は患者が自己注射する場合がある。この時は、実施入力をそのつど行うことはできないので、あらかじめ実施処理をして、患者に製剤を渡している。同時に使用確認表を渡して、実際に使用した日付を記入していただくようになっている。ただし、これはコンピュー システムの問題ではなく、一般の自己注射の場合の使用情報記録に関する問題である。

2. 血小板濃厚液（PC）の細菌汚染の調査

a. BDS と eBDS の操作性の比較

血液製剤の一部を検体パウチに採取する際、BDS では白血球除去フィルターのプライミング操作が必要であるが、eBDS には白血球除去フィルターがないので簡便になっている。培養時間は BDS では 35°C で 24~48 時間の培養が必要である。一方、eBDS では 35°C で振盪しながら 24 時間の培養の後に測定することができる。ただし、このため eBDS では振盪培養装置が必要である。

検体パウチの気体を酸素分析装置で測定する際に、BDS 検体パウチでは Y sampling site の部分（図 2-1）に針を刺して気体を採取するが、PC の一部がこの部分に残っていると液体を吸入し測定できなくなることがあった。eBDS では protective sampling site（図 2-1）から気体を採取するが、液体が留まらない空間があるため、測定不能になることがなかった。

b. BDS による測定結果

BDS の対象となった 100 製剤の PC の測定結果を表 2-1 に示した。PC の採血日を 0 日目（day 0）とした場合、検体採取時において 1 日目（day 1）、2 日目（day 2）、3 日目（day 3）の PC がそれぞれ 8、82、10 製剤であり、採血後 2 日目の PC がもっとも多かった。また、PC の採血後経過時間は検体採取時において、 47.4 ± 9.2 時間であった。全体の %O₂ は $20.3 \pm 0.3\%$ で、このうち 1 例

が 18.5%となり、陽性と判定された。PC の採血後の日数を分けて解析すると、day 1、day 2、day 3 の%O₂はそれぞれ、20.3±0.3%、20.3±0.3%、20.4±0.2%と差はなかった。また、PC の検体採取時の採血後経過時間と%O₂との相関を図 2-2 に示したが、相関係数は $r^2 = 0.0077$ で、相関があるとは言えなかった。

細菌汚染と判定された PC の一部を、BacT/ALERT により 1 週間培養し観察したが細菌は検出されなかった。本 PC 製剤は輸血に使用されているが、輸血された患者には発熱や炎症反応上昇などの細菌感染を疑わせる所見はなかったため、偽陽性と判断された。

c. eBDS

eBDS の対象となった 100 製剤の PC の測定結果は表 2-2 に示した。全体の%O₂は 16.6±1.4%であり、細菌汚染が陽性と判定された例はなかった。採血後 day2、day3 の PC はそれぞれ 76、24 製剤あり、day1 の PC はなかった。%O₂は day2、day3 でそれぞれ、16.5±1.5%、16.9±1.1%と差はなかった。また、PC の採血後経過時間は検体採取時において、51.5±9.2 時間であった。PC の採血後経過時間と%O₂測定値との相関を図 2-3 に示したが、相関係数 $r^2 = 0.0093$ と相関があるとは言えなかった。

3. 医療機関における輸血副作用把握体制の

確立に関する研究

分担研究報告書（松崎道男部長）にまとめた。

4. HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出

分担研究報告書（柴山隆男部長）にまとめた。

D. 考察

1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

「血液法」、「薬事法」、および「輸血療法の実施に関する指針」と「血液製剤の使用指針」に記載されている医療機関が取り組むべき重要な事項と、それを実行するためのコンピュータシステムの有効性を表 1-4 にまとめた。

コンピュータシステムの利点として、まず挙げられる点は、膨大な情報の整理と必要時に速やかに抽出でき、なおかつその情報を計算などの処理を行う能力がある点である。したがって、特定生物由来製品の使用情報の記録と保管、および必要時の抽出に関しては、もっとも効果的に応用できるものと思われる。特に、大量の特定生物由来製品を使用する医療機関ではコンピュータシステムなしには、効果的に管理できないといつてよいだろう。

輸血関連検査結果の記録と情報抽出に関

してもコンピュータシステムは極めて有効である。適合血の選択のために、患者不規則抗体の有無は迅速に知る必要があるが、この場合にも、コンピュータシステムに情報が管理してあれば直ちに情報を得ることができる。また、これらの情報を反映することで「血液型情報カード」を誤記なく、作成することができる。血液型情報は手書きで写す場合、ある一定の確率で必ず、過誤が発生する。間違った血液型情報は不適合輸血を引き起しうるので、コンピュータシステムがなければ、「血液型情報カード」は、発行できないと我々は考えている。

さらに、コンピュータに蓄積された手術時の使用量の情報をもとに、術式ごとの輸血用血液の標準的な準備量を定めることができる。Type and screen (T&S)、maximal surgical blood order schedule (MSBOS)、および surgical blood order equation (SBOE)の計算のために、輸血システムの情報は極めて有効である。

輸血副作用の把握に関しては、当院の電子カルテは副作用報告を入力できるので、血液製剤ごと、あるいは患者ごとの副作用発生率を解析できる。重篤な副作用が発生した場合にも、情報を把握しやすく正確に報告しやすくなるのでコンピュータシステムは有効である。ただし、主治医によって副作用報告が必ずしも行われない場合があるので、これを徹底するためには、絶えず、

輸血部門で入力を徹底するように監視する必要がある。

コンピュータシステムの利点として次に挙げられる極めて重要な点は、電子照合機能である。輸血過誤の最大の原因は、血液製剤あるいは患者の取り違えである。我々が示したシステムにおいては、輸血時に患者リストバンドと血液製剤固有のバーコードを照合することで、取り違えを防止することができる。したがって、輸血過誤防止のためにコンピュータによる電子照合は極めて有効であると思われる。

我々はコンピュータシステムの導入に伴い、すべての特定生物由来製品を輸血部門で一括管理した。この意義については、以下のことが考えられる。

① 血漿分画製剤も含めて輸血用血液と関連して、適正使用を推進できる。

例えば、組織接着剤を輸血部門で管理する前は、その使用動向を輸血部門で把握していなかったが、輸血部門で管理してから、自己フィブリン糊の浸透とともに組織接着剤の使用量が減少した。あるいは、新鮮凍結血漿とアルブミン製剤の選択に関しての、問い合わせもあるが、患者の状況を検討し、より適切な選択肢を提供することができる。これは、輸血部門が輸血用血液、自己血、血漿分画製剤を総合的にみて、もっとも適切な輸血療法に関する情報を提供できるからであ

る。

② 血漿分画製剤の適正使用を推進できる。

アルブミン製剤に関しては昭和 57 年から、輸血部門で管理し、主治医がオーダーする前に必ず、輸血科医師に許可を得る体制をとっており、このことによって、過剰なアルブミン製剤の使用に歯止めがかかっている。実際にアルブミン製剤の使用量は、この体制をとってから 1 年間の使用量が 50000g 以上から、20000～30000g に減少している。

③ 使用状況を把握できる。

定期的に製剤別、各科別の使用量を解析し、輸血用血液の使用量の動向とともに評価している。

④ 血液製剤の副作用を一括管理できる。

2. 血小板濃厚液 (PC) の細菌汚染の調査 考察

B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) などの既知の病原体による輸血感染症が著明に減少している現在、細菌感染は重要な輸血副作用として認識されつつある。アメリカ疾病対策 (CDC) の報告によると、米国では 1998 年から 2000 年までに、34 例の輸血による細菌感染が報告され、そのうち 9 例が死亡している。血液製剤別の細菌感染の発生率は、100 万本の製剤あたり、単独ドナー PC で 9.98、プール PC で 10.64、赤血

球製剤で 0.13 であり、死亡例はそれぞれ、1.94、2.22、0.13 であった。英国での重篤な輸血副作用報告 (serious hazards of transfusion: SHOT) によると、1995 年から 2002 年まで全体で 26 例の細菌感染が報告され、そのうち 6 例が死亡している。血小板製剤では 22 例の細菌感染のうち 5 例で死亡例が発生していた。そして細菌感染の発生率が相対的に重要な問題になっていると指摘している。

日本における輸血による細菌感染の発症率は明らかではないが、厚生労働省によれば、近年、日本赤十字社より 3 例が報告されたとしている。血小板製剤による肺炎球菌感染 (2000 年)、赤血球製剤による緑膿菌感染 (2003 年)、赤血球製剤によるエルシニア菌感染 (2003 年) である。いずれの症例も敗血症性ショックあるいはエンドトキシンショックで死亡している。また、血小板製剤による *Morganella morganii* 感染の一例が報告されているが、この症例はショック症状を呈したものの救命されている。このように、わが国でも輸血による細菌感染が注目され報告例が認められるようになった。しかし、多くの症例が輸血直後の死亡例あるいはショック状態を呈した例であるので主治医が輸血による原因を疑うことができるが、重篤なショック状態に至らない例は見逃されており、実際にはより多くの輸血による細菌感染例が発生している可

能性は否定できない。したがって、今後、輸血による細菌感染の実態を明らかにし、その対策を講じることが重要である。

輸血による細菌感染の対策の一つとして血液製剤の細菌検査が第一に考えられる。特に細菌汚染率が高い PC を対象に細菌のスクリーニング検査を行なうことが、すでに欧米では導入されつつある。

今回、我々は、このような経緯の中で開発された細菌検出装置 BDS およびその改良型である eBDS を評価した。すでに、BDS と eBDS の基礎的な機能の評価するために、10 種類の細菌を一定量接種した PC を用いて、感度と特異性を評価した研究が報告されている。これらの報告によると BDS では全ての菌種を 100%検出できる濃度が 100-500 CFU/mL であるが、eBDS では 1-15CFU/mL と改善されている。また、eBDS では細菌を接種していない 713 製剤の PC が陽性にはならなかったため特異性も優れていると報告されている。BDS は白血球や血小板による酸素の消費を抑制するために白血球除去フィルターを用いていたが、このために細菌も除去され感度が低下する可能性があった。eBDS では白血球除去フィルターを付けず、菌の増殖が促進されるように sodium polyanethol sulfonate (SPS) に加え栄養源として tryptone soy broth を併用し、さらに振盪しながら培養をしている。このために菌が増殖した際の酸素消費量が増加し、

他の原因による酸素消費の影響を受け難くなり感度とともに特異性が向上したと思われる。今回の我々の研究においても BDS では 1 例 (1%) で偽陽性と思われる結果が出たが、eBDS では偽陽性はなかった。

血液製剤中の細菌をスクリーニングするためには、感度と特異性が求められるほかに、大量の検体を迅速に処理し、結果が速やかに得られことが必要である。eBDS は検体採取に関しては、血液バッグを直接検体採取パウチに無菌接続装置で接続するので無菌性を保持する利点がある。実際に採取にかかる時間は約 3 分であったので簡便に大量に処理しやすい利点があるものと思われた。

今回の検討で PC が病院に供給された時点での細菌汚染の実態を明らかにすることも目的としたが、200 例の検討ではすべて陰性であり、さらに検査する PC の数を増加しなければならないと思われた。また、実際には採血後 2 日目の PC が最も多く、3 日目の PC は少なかったが、採血後の経過時間に関連し酸素濃度が低下する傾向もまったく見られなかった。欧米では PC の有効期限を採血後 5 日とする国が多いが、日本では細菌汚染の予防として 3 日間としているために、その効果が現れている可能性もある。一方、2004 年では PC は合計 8,416,789 単位が製造され、7,945,260 単位が供給され、471,529 単位 (5.6%) がおもに有効期限切

れが原因で廃棄されている。これは、供給者における廃棄率であるが、医療機関での廃棄量を考慮するとさらに多くの PC が廃棄されていることになる。有効期限が短いと廃棄率が増加するので、安全性が確保されれば、有効期限を延長することは意義がある。したがって、細菌のスクリーニング検査を導入し陰性ならば有効期限を延長することは今後検討していく必要があるだろう。

3. 医療機関における輸血副作用把握体制の確立に関する研究

分担研究報告書（松崎道男部長）参照。

4. HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出

分担研究者報告書（柴山隆男部長）参照。

E. まとめ

1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

電子カルテ、輸血システムを用い、輸血部門ですべての特定生物由来製品（輸血用血液と血漿分画製剤）を一括管理し、使用情報、副作用を管理し、適正使用推進のためのソフトおよび運用法を開発した。特に、使用情報（患者氏名、住所、特定生物由来製品名、使用量、製剤番号、使用日）の管理のためにコンピュータシステムは効率的

かつ確実に応用でき、また必要時に迅速に情報を抽出できる点に大きな意義があると考えられた。副作用情報は、輸血部門が主体的になり把握する体制を築き、コンピュータシステムで情報を管理することで有効に情報が活用できる可能性が示された。指針に規定されたその他の事項の実行に関してもコンピュータシステム活用の有用性が示された。

2. 血小板濃厚液（PC）の細菌汚染の調査

合計200製剤のPCを患者に輸血する直前に、検査したが明らかな細菌汚染は検出されなかった。今後、PCの細菌汚染の検出は製造者（日本赤十字社）で行うことの意義を検討すべきと思われた。

3. 医療機関における輸血副作用把握体制の確立に関する研究

分担研究報告書（松崎道男部長）参照。

4. HBs Ag 陰性 HIV 感染者における HBV DNA の検出

分担研究者報告書（柴山隆男部長）参照。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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) 比留間潔：血液製剤の遡及調査。東京都臨床検査技師会誌 33(6):357-361 2005.

2.学会発表

1) 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。

2) 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。

3) 石井加世、國友由紀子、矢沢昌子、佐久間香枝、高橋直美、安部久美子、高木朋子、武田敏雄、中川美子、小澤直宏、奥山美樹、比留間潔：電子カルテおよび輸血システムを利用したリスクマネジメント。第5回医療マネジメント学会、2005、東京。

4) 比留間潔：血漿分画製剤の安全対策、血液法はなぜ国内自給をめざすのか？。日本

輸血学会近畿支部学術講演会、2005、大阪。

5) 比留間潔：血漿分画製剤の適正使用-輸血前評価の重要性-。日本輸血学会総会シンポジウム、2005、東京。

6) 石井加世、國友由起子、谷沢昌子、佐久間香枝、高橋、安部久美子、高木朋子、武田敏雄、小澤直宏、奥山美樹、比留間潔：輸血システムによる全特定生物由来製品の一元管理、日本輸血学会総会、2005、東京。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし。

図表 1. 特定生物由来製品のコンピュータによる管理体制の構築に関する研究

表 1-1. 輸血部門で管理する特定生物由来製品と治療用細胞成分

血液製剤	製剤名	管理方法
同種輸血用血液 (日本赤十字社)	全血 MAP 加赤血球濃厚液 新鮮凍結血漿 血小板濃厚液 その他の特種製剤	製剤に添付されているバーコードを利用、患者リストバンドと照合.
自己血	自己血 MAP 自己血 FFP 自己血 CPDA-1 自己フィブリン糊 自己脱クリオ血漿	1. 輸血システムから管理番号を発番する. 2. バーコードつき自己血専用ラベルを発行し、製剤に添付する. 3. 患者リストバンドと照合.
血漿分画製剤	20%アルブミン 50mL 25%アルブミン 50mL 20%アルブミン 20mL 5%アルブミン 250mL 献血ヴェノグロブリン-IH-Wf2. 5g/50mL ガンマガード 2. 5g 献血ベニロン-I 2. 5g 献血グロベニン-I-ニチヤク 2. 5g 抗 HBs 人免疫グロブリン「日赤」1000U テタノブリン注 250IU クロスエイト M ノバクト M 注 500U PPSB-HT「ニチヤク」500U フィプロガミン P 注 60 倍 アンスロビン P 注 (献血由来) 500U リコネイト 1000 1000U ハプトグロビン注-ヨシトミ 2000U ボルヒール 1mL ボルヒール 3mL タココンブ 9. 5x4. 8cm トロンビン-ヨシトミ 5000U ベタフェロン 960 万 U	1. 輸血システムから管理番号を発番する. 2. 管理バーコードラベルを発行. 3. 入庫時に製剤に管理バーコードラベルを添付する. 4. 患者リストバンドと照合.
治療用細胞成分	骨髄細胞 (骨髄移植) 末梢血幹細胞 (末梢血幹細胞移植) 臍帯血 (臍帯血移植) リンパ球 (ドナーリンパ球輸注)	自己血と同様、管理バーコードラベルで患者リストバンドと照合.