

平成16～18年度 厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究総合研究報告書

「自己血輸血の最終的問題」に関する研究

分担研究者 小堀 正雄

菊名記念病院麻酔科・部長

研究要旨

希釈式の問題である血液希釈状態に対する理解、代償作用の貢献度、安全域の設定、危険予知モニタリングの普遍性などが理解され、麻酔管理上安全性が高いことがわかれば、希釈式の簡便さ、緊急症例での対処しやすさ、採取血液の質的優位さにより希釈式単独あるいは他の自己血輸血法との併用により同種血輸血回避の可能性が十分高められる。問題点として、わが国では低分子型代用血漿剤のため循環維持能力の不安定さが希釈式の普及を妨げる結果となっている。希釈状態での安全管理の確立と循環血液量を安定に保つための代用血漿剤の開発、承認が必要となる。さらに、希釈式を行うには麻酔科医の協力が必要であるため麻酔科医に対する啓蒙が重要である。希釈式の安全責任上あいまいな点があるため法的問題も関わる。これが行われれば、術中出血量 1,000ml 以下という術中出血量の大多数の症例での同種血輸血が不要となるばかりか、自己血採取のために準備輸血量が不要となり、効率的な輸血行政に貢献できる。

A.研究目的：

同種血輸血の危険性、医療過誤、未知への感染症、供給実態などを考慮すれば外科手術で自己血輸血を普及させることが必然的である。現在、自己血輸血では貯血式が最も普及しておりその血色素総量増加という点ではほかの自己血では及ばない。反面、緊急手術には対応できない。また、採血、保存管理、返血と関与する部門が多岐にわたるため医療過誤が生じやすい点が指摘される。自己血採血の管理体制が希釈式ほど厳密でないためVVRな

ど合併症の可能性があり対処が遅れることも問題である。希釈式は麻酔科医が麻酔導入直後とはいえ十分なモニタリング下で自己血採血を行っているため、採血量が多くても採血方法、希釈液が工夫されているため貯血式に比べ安全性が高いことが考えられる。希釈式の問題である血液希釈状態に対する理解、代償作用の貢献度、安全域の設定、危険予知モニタリングの普遍性などが理解され、麻酔管理上安全性が高いことがわかれば、希釈式の簡便さ、緊急症例での対処しやすさ、採取血液の質的優位さにより希釈式

単独あるいは他の自己血輸血法との併用により同種血輸血回避の可能性が十分高められることが予想される。

B.研究方法：

自己血輸血を回収式、希釈式、貯血式に分けて問題点を整理し、希釈式自己血輸血が普及するための障害事項を検討した。

C.研究結果：

希釈式自己血輸血の採取血液は自己当日新鮮血であるため血小板機能を保持できている唯一の自己血である。今日、術中輸血はほとんど赤血球製剤で十分であるにも関わらず FFP、PC が多用されていることから術中輸血は止血機能を有する血液の要望が多く、適正輸血の実現を困難にしている。希釈式自己血を行えば、採血直後から術中管理にいたるまで必然的に血液希釈状態となる。循環血液量が一定な貧血状態と異なり、急性血液希釈では循環血液量維持が代用血漿剤の種類と量によって決定される。わが国では低分子型代用血漿剤しかないため循環維持能力の不安定さが希釈式の普及を妨げる結果ともなっている。また、希釈式の採血量が貯血式に比べ多いため、出血と同等でないかとの危惧を臨床医にもたれる危険性がある。実際は代用血漿剤を採血とほぼ同時に輸液するため循環血液量不足は短期間的には決して生じない。麻酔科医がモニタリング下で採血を行っているため安全性は貯血式に比べはるかに高

い。今後、自己血輸血を発展させるためには簡便で緊急症例に対処できる希釈式を単独、他の自己血法との併用など考え普及させるべきである。実際に希釈式を行うには麻酔科医の協力が必要のため、自己血輸血を普及させる最大の手段は麻酔科医に対する啓蒙が重要と考えられる。希釈式の安全責任上あいまいな点があるため法的问题にも関わるものと思われる。

D.考察：

希釈式で作成する血液希釈状態とは安定した循環血液量が必要であるため代用血漿剤の改善が必要となる。ところが、わが国の代用血漿剤はすべて低分子であるため術中から術後にかけて循環血液量維持が困難になる可能性がある。この結果は血中ヘモグロビン濃度値では得られない。代用血漿剤を高分子にすれば血液凝固抑制、腎機能障害、アレルギー発生の危険性が高まりバランスある解決が望まれる。諸外国の所見から分子量 200kDa 程度なら安全に使用できると考えられる。代用血漿剤で血液希釈を行うことは、術中出血を輸液で対処した結果の血液希釈状態となることと本質的には変わらず、状況はきわめて近接する。反面、希釈式により低ヘモグロビンの環境に慣れた麻酔管理を行えば、希釈状態の代償作用の発揮を十分理解することにより結果的には同種血輸血開始基準に沿った麻酔管理が行われるようになる。一方、医師不足は小児科医、産婦人科医に続き麻酔科医の不

足は否めない。術者に比べはるかに多い麻酔件数を抱える麻酔科医に対する依存度が高い希釈式は今後の麻酔科医への働きかけにより普及への手がかりになると考えられる。問題は、自己血輸血による無輸血手術がすべてにわたり優先するという視野に立ってはいけない。さらに、長期的視野に立った手術の完成度、つまり無輸血手術であったか否かということと、短期的視野に立った術中の安全度は必ずしも一致しないからである。術中出血に安易な同種血は慎まなければならないが、循環動態や術後出血を加味すれば輸血が麻酔管理上有効であることがある。また、希釈式は貯血式や回収式と異なり明らかな同種血削減の認識に乏しく、達成できる喪失血球量は僅かであり実感できないことが普及を遅らせていることも事実である。

E.結論：

希釈式自己血輸血の有効性は今後貯血式以上の効果を発揮させる可能性がある。その理由は採血の安全性、簡便さ、自己血の質の高さ、緊急対応能力である。ところが、血液希釈状態での術中管理を余儀なくされるため麻酔科医の協力が必須である。今後、希釈状態での安全管理の確立と循環血液量を安定に保つための代用血漿剤の開発、承認が必要となる。これが行われれば、術中出血量 1,000ml 以下という術中出血量の大多数の症例での同種血輸血が不要となるばかりか、自

己血採取のために準備輸血量が不要となり、効率的な輸血行政に貢献できると考えられる。

F.研究発表：

1.論文発表

希釈式自己血輸血に何が課せられているのか

自己血輸血 19 卷(2) 167～172
2006

自己血輸血の適応と問題点

臨床麻酔 29 卷(12) 1908～1914
2005

2.学会発表

G.知的所有権の取得状況

特になし

平成 16、17、18 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)
分担研究報告書

高齢者における自己血輸血の適応と限界に関する研究

分担研究者 坂本久浩 医療法人茜会 総院長

研究要旨

高齢者の自己血輸血の適応と限界を検討するために平成 16 年度は血液検査値、平成 17、18 年度は既往歴、輸血歴について調査した。

その結果、女性で 90 歳代、男性で 80 歳代までは HGB の平均値は 11g/dl 以上を維持していた。

輸血歴保有率は女性で 70 歳代、男性で 60 歳代を超えると大幅に増加した。とくに後期高齢者では女性で 14.2%、男性で 19.4% に輸血歴がみられた。後期高齢入院患者 247 例の中で外科的手術での輸血例 105 例(女性 64 例、男性 41 例)では、女性の整形外科手術 29 例と 45%を占め、男性でも整形外科、心臓血管外科、泌尿器科や各種癌手術など自己血輸血の適応疾患が多かった。しかし自己血輸血使用例は整形外科手術での 2 例のみであり、今後高齢少子化の進行による血液不足が予想されているので、特に患者数の多い整形外科手術などでさらなる自己血輸血の適応拡大、普及の必要があると考えられる。

A. 研究目的

以下の 3 項目を目的として高齢者の自己血輸血の適応と限界を検討する。

1. 高齢少子化の進行による血液不足に対処すること。
2. 同種血輸血に伴う免疫性副作用を防止すること。
3. 未知や未検査の病原体を含むあらゆる輸血後感染症を予防すること。

B. 研究方法

平成 16 年度から 18 年末までに茜会昭和病院(病床数 402 床)に入院した患者 2,136 名(女性 1,317 名、男性 819 名)を対象とし、入院時の血液検査値および輸血歴の有無及びその原因疾患、手術術式について検討し、年代別の平均 HGB 値よりみた自己血貯血の可能性を検討した。

C. 研究結果

- 1) 対象患者の年齢別症例数

調査対象症例の年代別、性別症例数を表 1 に示した。

表 1 年代別、性別症例数

年 代	女性	男性	合計
≥95 歳	68 例	18 例	86 例
94～85 歳	522 例	175 例	697 例
84～75 歳	477 例	306 例	783 例
74～65 歳	181 例	195 例	376 例
64～45 歳	69 例	125 例	194 例
合計	1317 例	819 例	2136 例

2)

対象患者の血液検査値

ヘモグロビン値 HGB の平均値は男性、女性ともに高齢化に伴って低下して行った。男女共に 94 歳代までは自己血貯血の適応基準値とされている HGB は 11g/dl 代を維持していた。

血小板数 PLT には高齢化に伴う増減はみられず、平均 20 万/ μ l 以上を維持していた。血清アルブミン値 ALB についても高齢化するにしたがって低下して行くが、女性で 94 歳代まで平均 3.5 g/dl を、男性では 3.4g/dl を維持していた。

表 2. 女性対象患者の血液検査値

年 代	症例数	HGB 値(g/dl)	PLT 数(万/cmm)	ALB 値(g/dl)
≥95 歳	68	10.7±1.6	23.1± 8.9	3.2±0.6
94～85 歳	522	11.2±1.8	24.0±10.1	3.5±3.3
84～75 歳	477	11.5±1.8	24.1± 8.8	3.5±0.6
74～65 歳	181	11.9±2.0	23.4±8.9	3.7±0.6
64～45 歳	69	12.2±1.7	27.7±10.3	3.8±0.6

表 3. 男性対象患者の血液検査値

年 代	症例数	HGB 値(g/dl)	PLT 数(万/cmm)	ALB 値(g/dl)
≥95 歳	18	10.9±1.8	19.2± 7.5	3.1±0.6
94～85 歳	175	11.1±2.3	22.3± 8.6	3.4±2.0
84～75 歳	306	12.1±1.9	24.3± 9.0	3.4±0.5
74～65 歳	195	12.0±2.2	24.4±10.4	3.6±0.6
64～45 歳	125	12.8±2.2	25.2±9.6	3.8±0.6

3) 後期高齢者の輸血歴と外科的手術における輸血の検討

輸血歴の判明した女性後期高齢者 955 例

中、輸血歴保有者は 136 例 14.2%であった。

一方、男性高齢者での輸血歴保有者 448 例中 87 例、19.4%であった(表 4)。

表 4. 後期高齢者での輸血歴保有率(%)

年 代	女性輸血歴(%)	男性輸血歴(%)	男女後期高齢者合計
≥ 9 5 歳	10/60=16.7%	1/7=5.9%	11/67=16.4%
9 4～8 5 歳	64/476=13.4%	36/160=22.5%	100/636=15.7%
8 4～7 5 歳	62/419=13.4%	50/271=18.5%	112/690=16.2%
75 歳以上合計	136/955=14.2%	87/448=19.4%	223/1393=16.0%

4) 輸血の原因疾患について

輸血の原因となった後期高齢者の外科的手術は、女性では大腿骨骨折、股関節、膝関節などに対する整形外科手術が 29 例 64.1%を占め、次いで過去の出産、分娩時期を含む産婦人科手術 9 例 14.1%、各種癌

手術と交通事故などの不慮の事故が各 6 例 9.4%であった。

男性では各種癌手術と不慮の事故が各 9 例 22.0%、整形外科手術と心臓血管外科手術が各 4 例 9.8%の順であった。

表 5. 輸血の原因となった疾患、外科的手術(重複有り)

外科的手術での輸血	女性後期高齢者	男性後期高齢者	後期高齢者合計
整形外科手術	29/64=64.1%	4/41=9.8%	33/105=31.4%
心臓血管外科手術	3/64=4.7%	4/41=9.8%	7/105=6.7%
産婦人科手術	9/64=14.1%	0	9/105=8.6%
泌尿器科手術	0	1/41=2.4%	1/105=1.0%
各種固形癌手術	6/64=9.4%	9/41=22.0%	15/105=14.3%
不慮の事故	6/64=9.4%	9/41=22.0%	15/105=14.3%
その他の手術	11/64=17.2%	14/41=34.1%	25/23.8%

D. 考察

現在日赤血液センターから供給される献血由来の血液製剤は問診の強化や NAT 検査の導入によって、B 型、C 型肝炎ウイルスや HIV など既知の輸血後感染症の危険性は著明に低下した。しかしながら国際交流の広域化、巨大化によって新興ウイルスの出現、クロイツフェルト・ヤコブ病病原体

プリオン等による輸血感染の可能性など懸念されている。また既知のウイルスにおいても時間の経過とともに変異、進化を続けて行くことが考えられる。

また同種血輸血には同種抗原感作による溶血、非溶血輸血副作用のほかに GVHD、TRALI などの免疫性副作用の危険性も存在する。

一方、急速に進行する我が国の高齢少子化によって日赤血液センターの献血者数は減少し続けており、早晚医療現場での血液不足が顕在化するものと予想される。

これらの諸問題に対処するためには高齢者であっても安全性が確保できれば積極的に自己血輸血を実施するべきである。自己血輸血を実施する高齢者の対象としては股関節、膝関節等の骨・関節疾患に対する整形外科手術、前立腺肥大症・癌に対する泌尿器科手術、動脈硬化の進展による心臓血管手術などが適応疾患として挙げられる。従来から輸血部門が整備され自己血輸血への取り組みに熱心な外科系医師の勤務する病院では自己血の使用比率が高い。しかし当院のように複数の急性期病院からの術後の回復期患者を受け入れている病院で輸血歴を調査してみると自己血輸血が行われていたのは223例中に整形外科手術2例のみであり、広く全国的に急性期一般病院での自己血輸血普及と適応拡大が必要であると考えられた。

しかしながら高齢者においては脳血管障害による片麻痺や認知症を発症している場合や高血圧、糖尿病等生活習慣病を有する患者が多く、これらの合併症により自己血貯血はもとより手術自体を適応とされない場合も有りうる。したがって、他の合併症を考慮して今後の患者のQOL向上に寄与しうるかどうかも含めて総合的な判断が重

要となる。

E. 結論

近い将来には75歳以上の後期高齢者が著明に増加してくることが予想されているが、今回の調査でも後期高齢者での輸血を受ける機会は15~20%と高く、その約40%は外科的手術での輸血である。とくに後期高齢者では各種の癌手術や女性では骨・関節に対する整形外科手術の割合が高かった。現在では日赤血の安全性は極めて高くなっているが、今後急速な高齢化の進行による血液需要の増大と少子化進行による献血者の減少が一段と進んできており、血液不足への備えとしての自己血輸血の有用性が高まってきていると思われる。

F. 研究発表

1.学会発表：「高齢者における輸血療法の検討」坂本久浩他.

第53回日本輸血学会総会、平成17年5月

2.学会発表：「輸血歴の有無による感染症マーカー(TPHA、HCV抗体、HBs抗原)陽性率

について」坂本久浩他. 第54回日本輸血学会総会、平成18年6月

G. 知的財産権の出願・登録状況。 とくになし。

平成16～18年度 厚生労働科学研究費補助金

(医薬品・医療機器等イグニトリサイエンス総合研究事業)

分担研究総合研究報告書

東京都内の自己血採取の動向と血液センターの役割に関する研究

分担研究者 佐竹正博 東京都血液センター 副所長

研究要旨

東京都内の血液センターにおいては、年々自己血の保存の件数が減少してきている。これはエリスロポエチンと抗凝固剤 CPD 液の使用によるところが大きい。各医療機関において自己血輸血医療の態勢が整えられるにつれて、術前に十分な量の液状血液を医療機関で保存することが可能となってきており、血液センターの協力できる分野は、小児からの採血血液を凍結保存することと、全国の医療機関の間での血液の搬送授受に収斂していく可能性がある。一方、血液センターでの検査・製剤の業務集約に伴い、自己血液の輸送にかかる時間が延びてくる可能性がある。これに対応するために、血漿の凍結までの制限時間を延ばす必要が出てくるかもしれない。解凍した濃厚赤血球の輸送にもより多くの時間がかかってくると思われる。また、長時間の輸送による血液、血液製剤の品質の変化について、バリデーションデータを取り、適切な輸送条件を決めて全国的に実施する必要がある。

自己血の採血の際の細菌汚染等を低減させるための方策を探る参考とするために、献血の場合の手順等を詳述した。皮膚消毒の方法は献血と自己血採血とでほぼ同じであるが、器具・器材の保管管理、環境整備にもさらに留意する必要がある。皮膚消毒に関する定期的な職員の教育訓練や自己点検が、安全な採血を維持するために最も重要な業務である。

A.研究目的

血液センターは、健常人から血液を採血し、それを加工・製品化して医療機関に供給している。それらは50年以上にわたって遂行され、総体的に非常に安全な業務を行っているとみることができる。その実績から、自己血の採血・その血液の保存または加工

の工程への協力が求められてきた。しかしながら、エリスロポエチン製剤の適用などの技術的な発展・改良が自己血の採血態勢を大きく変化させ、ひいては血液センターの協力のあり方も変化しつつあるように思われる。一方、日本赤十字社の血液センターは現在、全国的な組織の集約化、再編の過程にある。まず検査施設の集約化が進ん

であり、全国的には、最終的に4～5つの大規模検査センターに集約される可能性もある。血液センターが調整・保存を請け負う自己血は、検査施設の集約によってあまり大きな影響を受けないと思われるが、その後の製造施設の集約においては、自己血の運搬に関して大きな影響を受ける可能性がある。この研究では、最近の東京都血液センターの自己血輸血に関する協力の状況をデータで示しつつ、血液センターの自己血輸血医療に対する協力についての問題点を探った。

自己血輸血医療においての、血液の安全性に関する最も大きいリスクは、採血された血液の細菌汚染である。これを防ぐための方策としては、採血部位の入念な消毒、血液の至適温度での適切な保管管理などが実行可能なものであろう。医療機関においては、自己血採血の手順書により適切な採血が行われていると思われるがなお、血液センターでの献血者からの採血において、細菌による汚染を防ぐためにどのような方策が採られているかを紹介し、自己血採血とその保管に関する参考にした。

B.研究方法

自己血輸血に関しては、血液センターは医療機関で採血された血液を液状のままセンターで保存するか、または赤血球部分と血漿に分けて冷凍保存し、必要に応じて医療機関に引き渡すことが業務となっている。東京都内には平成13年10月までは5つの血液製剤製造センターがあったが、平成16年には3つに集約されている。全体としての採血・製造・供給の状況には大きな変化は

ない。ここで、平成6年から平成15年までと、平成17年の、都内センターの自己血の保存に対する協力の状況を、協力医療機関数、協力患者数、医療機関へ最終的に引き渡した製剤数の推移で表した。また、患者の疾患別の構成を全国の状況と比較した。

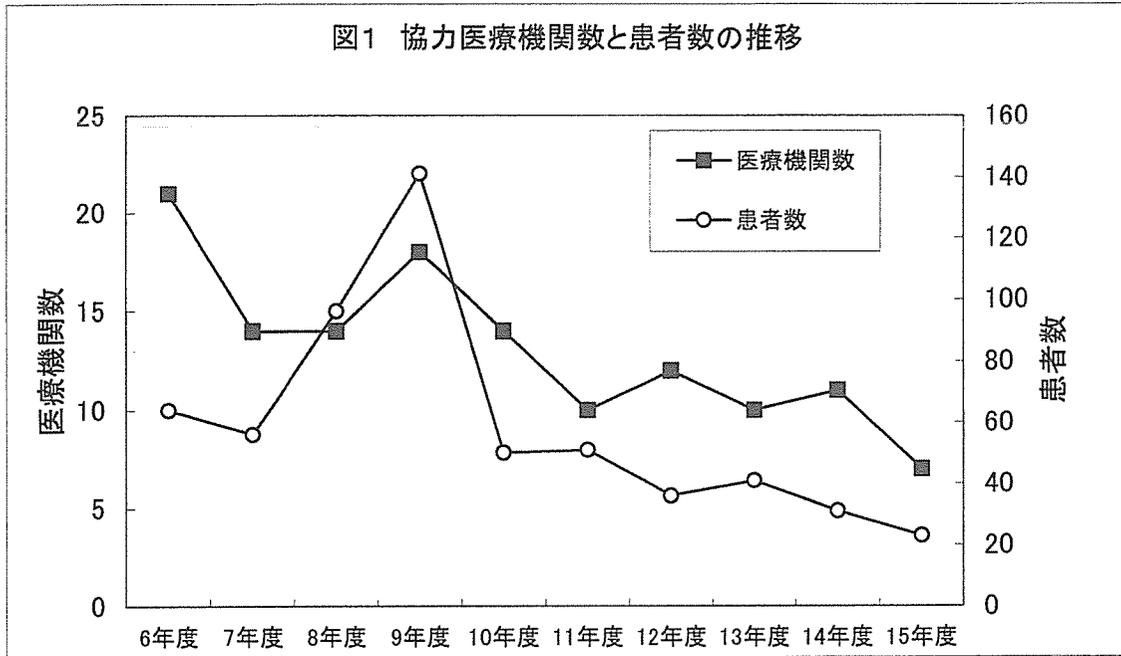
採血の際の細菌混入の問題に関しては、日本赤十字社血液センターの採血基準書、衛生管理基準書、品質管理基準書を参考に、東京都血液センターで行われている実際の手順を調べてそれを記載した。また、消毒薬の品質管理の実験結果を記載した。

C.研究結果

1. 大都市血液センターの自己血輸血医療への協力の変化

東京都内は大規模医療機関が多く、輸血部が設立されている病院も多い。したがって病院内で血液の調整保存をする場合がほとんどで、血液センターへの自己血輸血に関する依頼は、特殊な製法を必要とする凍結赤血球の保存の場合が多い。図1は、平成6年から15年までの東京都内の血液センターの実績を、協力した医療機関の数、対象となった患者の数の推移で示したものである。平成8、9年度は特定の医療機関との間で重点的に自己血保存が行われたため特に頻度が高いが、それ以外では年ごとに医療機関数、患者数ともに減少してきているのがわかる。血液センターで保存後実際に医療機関に引き渡した製剤の数も減少の一途をたどっている。

図1 協力医療機関数と患者数の推移



自己血輸血の普及・増加にもかかわらず血液センターの協力が減少している背景として次の2点が考えられる。1) エリスロポエチンの使用により、最短1週間の間隔で採血ができるようになったこと。2) 抗凝固剤としてCPD液が使用された場合、赤血球は35日保存することができるようになったこと。これらにより、液状の保存でも術前に800mL、ときには1200mLの保存も可能となった。このためわざわざ凍結赤血球を製造しなくとも十分に自己血を得ることができるようになったことが、都内の血液センターの自己血輸血医療への協力を少なくした原因であると考えられる。

次に、東京都ブロック(新潟県と山梨県を含む関東地方)での、平成15年の自己血輸血医療で血液センターが協力した患者の数を全国と比較して表に示した。人口の比率からいえば東京ブロックは全国の4分の1

ほどの数があってもいいはずであるが、実際にはそれより遥かに少ない。原因の一つはやはり、各医療機関ですでに自己血輸血の態勢を整えていることが挙げられるであろう。

	東京	全国
心臓外科	100	1271
整形外科	45	1654
その他外科	19	534
口腔外科	30	67
血液内科	0	58
その他内科	1	109
産婦人科	5	367
泌尿器科	4	777
小児科	0	39
その他	3	102
合計	207	4978

経費の裏づけ等について普遍的な取り決めがあつてほしい。

このように自己血輸血医療の態勢が進むほど関東地方、特に東京地域に見られる傾向が強くなるとすれば、血液センターの果たす役割は、小児の術前採血血液の凍結保存、地域の医療機関の間での血液の授受等に収斂し、量的にさらに小さくなっていく可能性がある。

2. 血液センターの業務集約と自己血搬送の問題

東京都内の検査施設は、平成18年秋に辰巳の東京都血液センター一箇所に集約された。この後2年以内に、茨城県、千葉県、神奈川県、の血液センターの検査業務がこの東京に集約される見通しである。血液センターの製造施設の集約は、検査施設の集約のあとにこれから4～5年をかけて段階的に全国的に行われる予定である。各地方の製造施設が廃止されて中央に集約されると、採血された血液本体が大きな距離を移動し、また製品も同様の距離を移動することになるので、検査の集約ほど大規模に行うことは困難である。このような動きに応じて、自己血医療への協力、特に搬送に関して次のような問題が増えてくることが予想される。

1) 自己血を血液センターが受け入れるにあたっては、液状の場合は血液センターによる再検査の必要はないであろうが、分離・調製を加える場合には血液センターで改めて感染症の検査をしなければならない。これは、血液センターにおいて

は、洗浄・凍結解凍などの二次製造は、感染症検査に合格した血液のみを無菌エリアで扱うことになっており、この通常の製造ラインに患者の血液を乗せることは、そのままではGMPの方針に合致しないからである。

この際、検査施設が大きく集約されて中央にのみ偏っていると、検体を搬送するのにいくばくかの時間がかかることになる。その場合の問題は、次の製造施設の集約における問題と同じである。

2) 全血の場合は、6℃以下に冷却して搬送すればいいが、新鮮凍結血漿とMAP赤血球に分離する場合には、速やかに製造施設へ搬送して分離・調製を行い、採血後6時間以内に(CPD採血であれば8時間以内に)凍結を開始しなければならない。関東地方では、採血後この時間内に保存・搬送・受け入れ・分離・調製・保存をすべて行うことはほぼ可能であると思われる。しかし地方によっては、医療機関の所在地とそのアクセスのしやすさにより、当該血液センターに届くまでに長い時間を要し、患者FFPの調製が不可能になる可能性も出てくるとと思われる。検査検体も同時に運ぶ場合には、その検査結果が出るまでの時間、調製に入ることができない。また、受け入れ血液センターにおいては、夜間の受け入れ・調製が生ずることもあり得、勤務体制にも影響が出てくることが考えられる。

3) この問題を解決するためには、FFP製造のための時間の制約を緩和することが最も簡単な対処法であろう。FFP製造のための血漿の分離・凍結までの時間は、日本が最も短いもののひとつである。特

患者の疾患別では、特に産婦人科や泌尿器科などの特殊外科分野での利用が少ない。その理由は不明である。

東京都血液センターだけのデータでは、平成14年からの3年間に26件の自己血調整保存を行ったが、そのうち15例は小児患者、7例が成人であった。小児例はすべて凍結赤血球の製造であったが、成人例では1例のみが凍結赤血球で、残り6例は液状保存であった。小児では1回の採血量が少なく、術中の輸血必要量に比して術前の短期間に十分な採血量を得ることができないので、これは当然の結果ではある。

東京都にみられるもう一つの特徴として、上記26例のうち4例は、生体肝移植に関連してドナーの術前採血を行ったものであったことが挙げられる。これは次のような状況で起こり得る。1) ドナーが東京近辺に居住しているが、患者の居住地と施術する医療機関が遠隔の地である場合、東京でドナーから採血して保存、またはそれを当該医療機関のある地域の血液センターに送って保管する。2) 患者と医療機関が東京であり、遠隔の地に居住するドナーから採血した血液を東京の血液センターで保存する。あるいは生体肝移植ばかりではなく、患者から直接採血しなければならない場合もある。これらの場合に問題なのは、血液センターは健常者からの採血には豊富な経験と技術を持っているが、現実には疾患を有する患者からの採血にはほとんど経験がないことである。それらのドナーや患者は通常の献血者の採血基準を満たさない場合が多い。基準を満たさない採血を血液センター側が行ってよいかどうかの問題がある。また、血液センターの採血スタッフは一般に緊急

の事態の処置には慣れていないことが多く、設備も必要最低の蘇生機器があるのみで、起こり得る事態に対処できない状況であるのは明らかである。事故が起こった時の対応の手順と、責任の分担について、現状では明確な指針がないため、各センターと当該医療機関の間で取り決めを結んでいるのが実態である。この周辺の運用について明確な指針が示されることが望まれる。

平成17年度に東京都血液センターが行った自己血輸血への自己血状況は次のとおり極めて少ない。沖縄センターで採血した自己血の都内病院への輸送、某大学病院より冷凍血の調整・保管・回答・供給の依頼3～4回、某都立病院より、他県医療機関で採血した自己血（冷凍血を含む）の輸送・解凍・供給を数回、さらに某小規模整形外科医院より、全血の保管・供給のみ（分離・調製なし）の協力を月に2～3回実施。これは、自己血採血を行うような東京の大規模医療機関では、院内に採血、保存を行う設備と人員が配置されているため、他地域との関連でのみ血液センターが活用されることを意味している。

上記のような遠隔地の医療機関と都内の医療機関との間で医療協力が行われる場合、自己血液の搬送が必要になる場合があるが、医療機関で血液保存の体制が整備されるにつれ、血液センターはもはや採血された血液の保存をする必要もなく、単に搬送機関として使われる場合も出てきている。千差万別の設立基盤を持つ各医療機関のネットワークというものがほとんどない現状においては、日赤の血液センターの全国ネットが利用されることは、ある意味でしかたのないことであるが、ここでも責任の所在や

にヨーロッパでは、メチレンブルーや Solvent/Detergent (S/D、有機溶媒／界面活性剤)処理による病原因子不活化が進んできており、その場合、採血してから不活化処理して凍結するまで長い時間がかかるために、製造の基準が変更されている。たとえばフランスでは、採血後12時間以内に血漿を凍結すればよいことになっているし、ベルギーでは、全血由来の血漿は18時間以内の凍結であればよいとされている。したがって日本でも、血漿の製造基準を現行の血液センターの基準に合わせるとすると、自己血からの血漿分離が引き続き血液センターで行われるとすると、製造施設の集約化に伴って、血漿の凍結までの時間の制限を緩やかなものにしていかなければならないと思われる。このレベルの時間の延長は、血液が低温に保存されていれば、凝固因子活性にほとんど影響を与えないことがわかっている。したがって自己血の場合に限り、血漿の凍結までの時間を延長することも現実的であろう。

4) 現在、血液センターで製造している解凍赤血球製剤の有効期限は、解凍後12時間である。解凍後の自己血の有効期限もこれに倣うとすると、解凍する製造施設が遠隔の地域にある場合には、ごく一部の地域で、解凍後12時間以内に患者に輸血することが困難になる地域が出てくる可能性もある。解凍した赤血球については、同種の血漿を加えれば品質をよりよく保てる可能性もあるが、これは自己血輸血の当初の目的に合わない。

5) 自己血液の搬送時の品質のバリデーションがとれていない。日赤血液センター

間での輸送時の品質の維持についても、現在検討を進めているところであるが、自己血においては、梱包・発送などが各医療機関に任されることが多いため、手順はまちまちであり、全国的に統一された基本的な手順を定める必要があるであろう。また、その温度管理のバリデーションデータも自己血輸血学会としてとる必要があると思われる。特に、解凍された濃厚赤血球製剤は元来溶血が多いが、輸送時の温度管理が不適切であると、いっそう溶血が進む可能性がある。また、一血液センターで凍結された半製品を、必要とする医療機関のある血液センターに移送する場合の温度管理はさらに注意が必要である。このときの温度が不適切であると、凍結されていた血液が溶解し、輸血用に使用できなくなる場合も出てくる。これは現在の血液センターの問題でもある。

3. 血液センターでの採血における細菌汚染防止への取り組み

血液センターでの採血と医療機関での自己血の採血の手順は、ほとんどの点で変わらないと思われるが、薬事法のコントロールにある血液センターにはなお以下のような決まりと業務がある。

1) 皮膚消毒について

i) 消毒液の選択

血液センターにおいては以前は塩酸クロルヘキシジン（ヒビテン®）を消毒薬に用いていたが、現在はポビドンヨードエタノ

ール（イソジンフィールド®）に変更されている。まれにヒビテンのほうが効果が優れている菌も存在するが、一般に、ヨード系消毒薬のほうがクロルヘキシジンより殺菌スペクトラムが広いことが認識されており、世界的にもヨード系消毒薬を用いる国が圧倒的に多い。ヨードアレルギーがあるドナーであることが明らかな場合、ヒビテンを用いるが、この場合殺菌力がやや劣ることが考えられるので、細菌の汚染が特に懸念される血小板採取は行わず、全血の採血のみとなる。

ii) 消毒液の管理

消毒薬といえどもその効力は時間とともに減衰し、またロットによる製品品質のム

ラがありうる。特に市販のヨード系消毒薬はヨード含量についてばらつきがあり、殺菌力の劣るものが存在するといわれている。さらに消毒薬に耐性の菌が増殖している可能性も指摘されている。したがって血液センターではその無菌性を保障するために、採血場所（献血ルームや採血バス）ごとに、6ヶ月に一度イソジンフィールドのボトルを、開封後有効期限が切れる当日に抜き取り、培養試験に供している。

また、消毒薬は採血の際に種々の環境条件で使用されることから、その有効範囲が広いことが求められる。そのひとつとして我々は、有効濃度についてのバリデーションを行なったのでその結果を記す。

Staphylococcus aureus に対するイソジンフィールドの作用効果試験

<方法>

1. イソジンフィールド原液を滅菌水で×5、×10、×20、×40、×80、×100倍に希釈。
2. 10^4 CFU/mL, 10^5 CFU/mL, 10^6 CFU/mL の菌液を調製。
3. 各希釈濃度のイソジンフィールド液 9.9mL（対照は生食 9.9mL）に各濃度の菌液を 100 μ L 添加。
4. 120秒間作用させる。
5. 120秒後直ちに生菌数の定量試験を実施。
6. 9.9mL の滅菌水に各濃度の菌液を添加したものを対照検体とした。
7. 今回の試験では、< 5 CFU/mL を測定限界以下とした。

添加菌濃度 (菌液)	対照	イソジンフィールド						
		原液	×5	×10	×20	×40	×80	×100
× 10^4	3.3×10^2	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
× 10^5	3.8×10^3	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5
× 10^6	3.8×10^4	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5	< 5

この結果より、現在用いているイソジンフィールドの濃度に関しては、最大 100 倍希釈となるような劣悪条件下でも十分に殺菌効果を発揮することが確認された。

消毒液の保管管理は重要な項目である。期限切れ・不適切な温度・光のものと保管等は殺菌力を低下させる。特に有効成分としてアルコールを使用しているものでは、開放状態においては速やかにアルコールが蒸発するために殺菌力が著明に低下する。

(このために個包装のアルコール消毒器材の使用が推奨されている。) 血液センターでは、イソジンフィールドのボトルを開封した時には必ずその開封日と使用期間をボトルに記入して、それ以後に使用することのないようにしている。実際には多くの採血現場では数日で使いきることがほとんどである。アルコール綿花は当然ながら自己製作したものは使用せず、すべて既製の医療器具を用い、開封当日のものしか使用しない。残りの綿花は廃棄するかヘモグロビン測定のための検査採血の際に使用する。その場合でも開封 1 週間を限度としている。開封後、綿花を取り出す場合以外は可能な限り密封するように努める。イソジンを含ませる滅菌綿棒 (10 本単位包装) は、午前中に開封したものは残りがあっても午後には使用せず廃棄する。

iii) 皮膚消毒の実際

70%エタノールまたはイソプロピルアルコールの消毒用綿花を用いて十分名前消毒を行なうが、血液センターでは綿花を変えてこれを 2 回繰り返す。次に、この前消毒のアルコールが十分に乾燥していることを確認してから、滅菌綿棒にイソジンフィールドを十分に含ませ、穿刺部位から外側に

螺旋を描くように直径 6cm の範囲に塗布する。塗布後最低 30 秒以上経過して完全に乾燥してから穿刺する。30 秒以上置くことが重要である。

iv) 教育訓練

常に安全な採血を遂行するためには、採血従事者を定期的に教育訓練することが最も重要である。血液センターでは全採血看護師を対象にして、3 ヶ月に 1 回、採血責任者により以下の項目について各人の技術が評価される。

- ・ 駆血帯の位置と緊縛度は適切か。
- ・ 血管選定、穿刺部位は適切か。
- ・ 皮膚消毒用消毒綿は 2 回以上替え、四方八方に伸ばしているか。
- ・ 清拭範囲は 10cm 以上であるか。
- ・ 滅菌綿棒はポビドンを十分に含ませているか。
- ・ ポビドン消毒の範囲は直径 6cm 以上であるか。
- ・ ポビドンの乾燥時間は 30 秒以上おいているか。
- ・ ポビドン用綿棒は午前・午後使用済み毎に薬液も交換しているか。
- ・ 消毒部位に触れるときは採血部位と同様に指第 2 関節まで消毒しているか。
- ・ 穿刺後、抜針後の処置は適切か。

評価結果は採血管理責任者によって確認され、採血統括者 (所長) に報告される。

2. 初流血除去について

血液センターでは初流血除去の効果を、これまでイヌを用いた実験結果や、実際の献血での適用と検体の培養で確認してきた。

その結果を基に、平成19年の3月末までにすべての採血が初流血除去の手順を踏むことになった。その効果については、従来の採血法での細菌汚染率のデータと比較して、約3年がかりでデータを採取中である。

自己血の場合、入院患者においては一般献血者よりも院内の細菌によって皮膚が汚染されているリスクは高いことが予想される。したがって、この場合も初流血除去の効果は献血の場合よりも高いのではないかと推定される。

2) 環境整備

i) 職員の衛生管理

採血従事者の健康状態が採血血液の汚染につながる可能性も否定することはできない。当然医療機関においても施行されていることであるが、毎日の職員の健康管理記録が作成され、特に手指の創傷などは、採血血液・製品または作業環境に影響を与える恐れがあるとして注意が払われている。職員を感染から守る意味もある。

採血区域への入退室時の手洗いが規定されている。入室時は、固定施設の場合、一般石鹼で手洗い後、塩化ベンザルコニウム溶液で消毒し、移動採血車の場合は、ウェットティッシュ等で清拭後、塩化ベンザルコニウムで消毒する。採血区域退室時は、固定施設の場合一般石鹼での手洗い、移動採血車では、ウェットティッシュでの清拭となる。

また一人の献血者ごとに手指をスプレー式塩化ベンザルコニウムで消毒する。

ii) 機材・設備の衛生管理

採血区域にある次のものは毎日終業後に、

消毒用エタノール、塩化ベンザルコニウム、または一般清掃用洗剤による清拭が行われ、消毒済みのものはその旨表示され、未消毒のものと区別される。作業台、ドナーチェア、成分採血装置、減圧式採血装置、チューブシーラー、血液輸送バスケット、心電図、自動血球計数装置、原料血液輸送容器、検体輸送容器。血液に汚染された器具等は、次亜塩素酸ナトリウム、またはジクロロイソシアヌール酸ナトリウム液（有効塩素濃度1万ppm）で清拭する。

3) 自己点検

年に1回、職員による自己点検が行なわれる。当センター作成のチェックリスト、また本部作成のチェックリスト等に基づき、まず採血課職員自身が各チェック項目について、A（適合）～D（重度の不備）の4段階に評価し、後にセンター内の品質管理部門の職員による確認が行なわれる。チェック項目は採血部門においては約230項目、17ページに及ぶ。細菌汚染にかかわる部分の例を次ページに掲載する。

不備が認められれば、改善項目一覧表が作成され、その改善指示書がセンターの血液安全委員会委員長によって出される。担当部門においては、改善実施計画書が作成され、改善を実施すれば改善実施報告書ができる。さらに品質管理部門員によって改善状況が確認される。

	採血業務に必要な物品準備は適切に行われているか
24	受入試験対象品は、受入試験結果「適」を確認し、不足のないよう準備しているか
25	標準作業手順書に規定された原料・資材・試薬について必要数確認に用いるチェック表を作成しているか
26	「採血資材持ち出し入力処理」が必要な物品は、標準作業手順書どおり使用時に入力しているか
27	搬送容器は、使用前にエタノール消毒し準備しているか
28	標準作業手順書に規定された手洗い用品及び清掃用品は、整備されているか
	採血前の皮膚消毒は標準作業手順書どおり実施しているか
96	皮膚消毒の前に献血者のヨードアレルギーについて、献血申込書の記録を確認し、記録がない場合は献血者本人に再確認しているか
97	穿刺部位は、標準作業手順書の規定に従い決定しているか
98	皮膚消毒は、標準作業手順書に規定された手順、注意を遵守し適切に行っているか
99	前消毒に用いる消毒用綿花は、開封当日のもののみを使用し、アルコール分の揮発を防止できる容器で適切に保管管理しているか
100	ポピドンエタノール液による消毒時は、塗布後 30 秒以上経過し乾燥したことを確認してから穿刺しているか
101	ポピドンエタノール液及び 0.5%グルコン酸クロルヘキシジンアルコール液並びに当該薬剤を含ませた滅菌綿棒は、直射日光を避けエタノール成分の揮発及び落下菌の混入を防止可能な容器で適切に管理されているか
102	皮膚消毒にグルコン酸クロルヘキシジンアルコールを使用した場合は、献血申込書(診療録)に特記事項を記載しているか
	原料血液の一時保管管理は、適切か
150	予め一次保管場所を定め、常温(15~25℃)から大きくはずれ上昇または下降しない様に管理しているか
151	一時保管場所は、午前及び午後に各 1 回以上温度を測定し、温度点検記録に記録し、判定結果を記録しているか

152	温度が常温から大きく外れた場合は採血責任者へ報告し、温度を常温に向けて調節するため手順をのDランクの作業手順書に規定し、実施しているか
	消毒薬等(消毒用綿花含む)の管理は適正か
165	採血用に使用する場合は、当日限りとしているか
166	採血前検査に使用する場合は、開封日を入れて5日以内としているか
167	手指消毒薬は、開封日及び有効期間の表示をし、開封日を入れて1ヶ月以内に使用しているか
168	ポピドンヨードエタノール消毒液のバリデーションは、標準作業手順書に定められた頻度、方法でバリデーション手順書に従い実施されているか

4. 採血血液の保管と品質管理

採血された血液は2℃～6℃の温度範囲で冷蔵庫に保管される。冷蔵庫には自記温度記録計が備えてあり、過去の温度異常を知ることができるが、さらに重要なのは、1日5回作動確認を含む温度点検を行っていることである。自己血はその患者に輸血する可能性が非常に高く、またその血液に依存した医療が行なわれるものである。過去の温度異常がわかった場合はその血液は廃棄しなければならないため、これは自己血の場合はいっそう大事なことである。したがって、自己血の保存の場合こそ今よりも頻繁に温度を点検し、温度の上昇を早めにキャッチして不適温度範囲に入らないうちに適切な処置を施せるようにすることが望ましい。

自己血の場合は不可能であるが、製品の抜き取り培養試験は血液センターの大きな業務になっている。これは日本の「生物学的製剤基準」に決められていることである

が、実は海外ではこのような抜き取り無菌試験はあまり行われていない。

赤血球製剤はすべて100本につき1本以上、血小板製剤は500本につき1本以上を培養に供している。3～5日目、6～13日目及び14日目以降の計3回、菌の発育の有無を観察する。陽性となった場合は、陽性となった検体(培地)について、菌種の同定試験を外部の試験検査機関に依頼する。つぎに採血部門及び製造部門に連絡し、該当する検体の採血及び製造に関する記録類の調査を依頼する。種々の調査結果を基に総合的に評価し、原因を究明して汚染工程を特定する。品質部門責任者は、該当部門の責任者等と原因となった作業工程等の改善措置の必要性を協議する。改善措置が必要な場合には、製造管理者の指示により、改善措置を実施し、改善報告書を品質部門責任者へ提出する。再発防止を目的とした周知が必要な場合には、担当部署の責任者は、職員に対して教育訓練を実施する。

5. 出庫時の外観検査

血液センターから医療機関に出庫される血液製剤は、供給課にて最終的な外観検査が行なわれる。その要点は以下のようなものであり、これは、自己血の輸血時にも全く同様に当てはめることのできる重要な安全確認法である。

- 製剤の色調（赤黒色、暗紫色、PCの場合の異常な緑色・混濁など）
- 異常ガスの発生
- PCの場合はスワーリングの消失など
- 腐敗臭や腐卵臭

これらの外観検査の感度は 10^7 ~ 10^8 CFU/mLと低いものであり、外観に全く変化を起こさない菌種もあるが、一部の最悪の事故はこれで防ぐ事ができる。

D. 考察・結論

各医療機関において自己血輸血医療の態勢が整えられるにつれて、術前に十分な量の血液を液状保存することが可能となっており、血液センターの協力できる分野は、小児からの採血血液を凍結保存することと、全国の医療機関の間での血液の搬送授受に収斂していく可能性がある。一方、血液センターは分散した少数の大都市に集

約されつつあり、自己血原料のセンターへの搬送、解凍した赤血球の医療機関への搬送等において、これまでよりも長時間を要するようになる可能性がある。したがって、搬送の手順と方法、凍結までの時間や解凍後の時間について信頼のおけるバリデーションデータを取り、標準的な値と方法を示す必要があると思われる。

自己血採血については、採血および保管管理のマニュアルが整備され、献血の場合と同様の手順で採血が施行されているものと思われる。大きく異なるのは、血液センターは医薬品製造業者に分類されるため、薬事法の統制下に、種々のバリデーション、自己点検、教育訓練、それらの記録の整備と報告等が義務付けられている点である。これらにより、血液センターでは定期的な教育訓練や自己点検などが行われている。医療機関での自己血採血においても同様の考え方に基づく何らかの方策を取り入れることも可能ではないかと思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

平成16～18年度 厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュトリーサイエンス総合研究事業)

分担研究報告書

血液センターに於ける自己血輸血の技術協力に関する研究

分担研究者 佐藤博行 福岡県赤十字血液センター副所長

研究要旨

平成16年度は、福岡県における平成10年から15年までの、医療機関からの自己血調製保存に関する協力状況について実態調査を行い、自己血調製保存数はこの6年間で増加したが、医療機関数は減少していた。平成17年度は、福岡県の医療機関を対象に行われる輸血療法委員会合同会議における自己血輸血のアンケート調査を行うと共に、血液センターに於ける、医療機関からの自己血調製保存に関する協力状況についての実態調査を行い、輸血療法委員会の機能の更なる充実の必要性が明らかになった。平成18年度は、全国的に進んでいる血液センターの集約化に伴い、現在の期限では対応が困難となることが予想される自己解凍赤血球の有効期限延長に向けての検討を行い、延長の可能性を示唆する結果を得た。

A. 研究目的

適正な自己血輸血が普及するために、病院と血液センターの技術協力のあるべき姿を検討することを目的とした。

B. 研究方法

平成10年から15年までに福岡県の血液センターで受け入れた自己血の液状及び冷凍保存の件数と依頼医療機関数を年度ごとに集計し、県内での自己血輸血の現状の把握を行った。更に福岡県合同輸血療法委員会のための自己血輸血のアンケート調査を行い、各医療機関実情の把握を行った。平成18年度は視点を変えて、血液センターの集約化に伴い、現在の期限では対応が困難となることが予想される自己解凍赤血球の有効期限延長に向けての検討を行った。

C. 研究結果

平成10年から15年までの6年間で液状保存自己血は10,39本から1,405本と増加し、冷凍保存自己血は512本から304本と減少した。輸血実施医療機関は40医療機関から増加傾向を示したが、平成14年度から急減し平成15年度では24医療機関となった。自己血輸血のアンケート調査では

76.3%の医療機関が貯血式自己血輸血を行っていたが、6.8%の病院で同意書がとられていなかった。自己血の保管場所は専用保冷库33.3%、同種血と同じ保冷库65.3%であった。感染症陽性患者の自己血の区分保管がされていない病院が26.7%あった。自己解凍赤血球の有効期限延長に向けての検討では、解凍した赤血球に生理食塩水の代わりにMAP液を加えることにより、ATP, 2,3-DPGは保持したまま、溶血や上清カリウム濃度の上昇を抑えることができた。

D. 考察

平成10年度に比べ平成15年度の自己血輸血実施医療機関は減少しているが、液状保存の自己血は増加し、冷凍保存は暫減している。自己血の安全管理体制（自己血の汚染、輸血患者の取り違え等の防止対策）の確立の問題及び院内での自己血外来の整備、保管管理の費用、コストの観点から、輸血医療の整備された医療機関に自己血輸血が集中しつつあることは安全性の点で望ましいと考えられる。アンケート調査の結果では、中小病院に於ける輸血療法委員会の設置及び機能強化が求められる一方、大病院は自前の自己血の安全管理体制を