

200838054A

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

院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準
に関する研究

(H20-医薬-一般-006)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 大戸 斉

平成21 (2009) 年 3 月

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

院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準 に関する研究

(H20-医薬-一般-006)

平成20年度 総括研究報告書

主任研究者 大戸 斉

平成21 (2009) 年 3 月

目次

I. 総括研究報告書

院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準に関する研究

大戸 斉----- 1

II. 分担研究報告書

自己血液の院内手順書の作成・評価及び自己フィブリン糊、自己血小板糊の手順書作成に関する研究

脇本信博・面川 進----- 7

洗浄血小板調製基準に関する研究

下平滋隆・東 寛・米村雄士----- 21

洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II)----- 32

洗浄血小板調製のためのプロセッシング基準に関する

ガイドライン (Version 2.0) (案)----- 34

造血幹細胞品質管理手順書の作成

田野崎隆二・室井一男・長村登紀子

前川 平・半田 誠・高橋恒夫----- 42

院内における血液細胞処理のための指針(案)----- 45

無菌接合装置(SCD)の無菌性評価

大戸 斉----- 56

I. 総合研究報告書

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事業
平成20年度総括研究報告書

院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準に関する研究
(H20-医薬—一般—006)

主任研究者 大戸 斉 福島県立医科大学輸血・移植免疫部 教授

研究要旨：

特に高度な医療を行う施設では、造血幹細胞の採取・処理・保存がなされ、また洗浄血小板数を必要とする患者も珍しくない。加えて、多くの市中病院では多くの自己全血や自己フィブリン糊、自己血小板糊製剤が製造・使用されている。それらの安全性や品質の保証は医療機関の自主管理において実行され、安全性に関して危惧が存在する。

本研究では、医療機関の自主規制に資する必要不可欠な基準（施設基準、製造・品質管理手順）を提示し、それをもって血液法の基本方針である血液製剤の安全性の向上、適正使用の推進、そして安定供給の確保への行政ならびに医療機関の取り組みを促す。

広く利用されている各種製剤（自己血液、造血幹細胞製剤、洗浄血小板）について、医療機関で実用に供する基本指針案（施設基準、品質管理の最低要件等）を作成した。具体的には造血幹細胞品質管理手順書（案）、洗浄・置換血小板の適応およびその調整の指針（案）（Version II）、貯血式自己血輸血実施基準書（案）である。今後、提案された作業手順書について関連学会（日本輸血・細胞治療学会、日本自己血輸血学会、日本造血細胞移植学会）を通じて検証し、最終案に到達することになる。

分担研究者	半田 誠	慶応義塾大学輸血細胞移植センター	教授
	高橋恒夫	東京大学医科学研究所	教授
	前川 平	京都大学 輸血・細胞治療部	教授
	脇本信博	帝京大学 整形外科	講師
	面川 進	秋田大学 輸血部	准教授
	田野崎隆二	国立がんセンター中央病院輸血管理室	医長
	室井一男	自治医科大学 輸血・細胞移植部	教授
	長村登紀子	東京大学医科学研究所セルブrocessing・輸血部	講師
	下平滋隆	信州大学 輸血部・先端細胞治療センター	准教授
	米村雄士	熊本大学 輸血・細胞治療部	講師
	東 寛	北海道赤十字血液センター・研究部	部長

A. 研究目的

医療施設では、数多くの血液製剤(院内血液製剤：院内採血輸血用血液、自己血、洗浄血小板、造血幹細胞分画、免疫療法用リンパ球、顆粒球、樹状細胞、等)が製造・使用されているが、それらは薬事法の規制外のため、その安全性や品質の保証は医療機関の自主管理に任されている。

平成16～18年度の厚生労働科学研究(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：同種血輸血安全性向上に伴う自己血輸血適応の再検討、主任研究者：佐川公嬌)ならびに日本輸血・細胞治療学会(2004年)の調査では、年間約50万単位(赤血球製剤年間総使用量の約10%、輸血を要する待機的手術の最大80%に使用)の自己血液が一般に普及している中で、製造現場での手順に関連した細菌汚染や品質劣化(保存傷害)の危惧が指摘されている。さらに、院内採血輸血用血液製剤はほぼ野放図の状態であり、急性副作用防止に有用とされる洗浄血小板や標準的治療に供する造血幹細胞などの品質保証にも統一した基準が設定されていない。

本研究では広く利用されている輸血製剤(自己血液、造血幹細胞製剤、洗浄血小板)について、関連学会(日本輸血・細胞治療学会、日本自己血輸血学会、日本造血細胞移植学会)と連携を保ちながら、医療機関で実用に供する基本指針案(施設基準、品質管理の最低要件等)を作成することを目的としている。

B. 研究方法

1. 造血幹細胞品質管理手順書(案)、洗浄・置換血小板の適応およびその調整の指針(案)(Version II)、貯血式自己血輸血実施基準書(案)の作成

本研究では、欧米の状況と対比しながら、輸血・細胞治療学会総合アンケート調査によって明らかになった実態をふまえて、1) リスクレベルに対応した院内血液製剤の細胞製剤としての位置づけ(細胞製剤としての)を明確化した。また、2) 一般に普及している自己血液、洗浄血小板と造血幹細胞製剤に関して、統一基準の必要性について、広く意見を聴取した。3) 洗浄血小板手順書、院内製造造血細胞処理手順書、院内採血自己血手順書策定を進めて、それぞれの原案・試案策定にまでに進捗している。概ね、研究は計画通りに経過している。

C. 研究結果

1. 貯血式自己血輸血実施基準書(案)

日本自己血輸血学会と連携して貯血式自己血輸血実施基準書(案)を作成した。本実施基準は我国および欧米のガイドラインあるいは指針を参考に、貯血式自己血輸血を実施する際の最低遵守すべき基準として作成した。また、簡潔な規準としたため、成人を対象とした原則についてのみ記載した。

2. 造血幹細胞品質管理手順書(案)

骨髓液の採取と処理、末梢血造血細胞の採取、処理、凍結、保存管理、臍帯血では保存管理のみを行っていると回答した施設が多く作業の基準となるガイドラインの作成が必要と判断した。そこで日本輸血・細

胞治療学会と日本臨床衛生検査技師会からなる細胞処理に関するガイドライン作成ワーキンググループを結成し、ガイドライン案を作成した。

3. 置換血小板調製標準作業手順書

1) 洗浄血小板の調製基準

院内血液製剤の適正な調製基準に関するガイドライン FACT-JACIE International Standards for Cellular Therapy Product Collection, Processing and Administration, 3rd edition に準拠した洗浄血小板の基準書を作成した。

基準書項目として 1. 目的、2. 対象、3. 責任者と作業員の体制、4. 調製に係る施設、設備・機器、5. 調製作業、6. ラベル、7. サンプル、8. 輸血、9. 廃棄、10. その他 について記載した。

2) 置換血小板調製標準作業手順書

M-sol を用いた置換液調製法および置換血小板調製法の標準作業手順書 (Standard Operating Procedure: SOP) およびそれぞれの製品標準書を、北海道赤十字血液センターでの運用工程に準拠して作成した。

D. 考察

同種血輸血の危険性、副作用回避のため、自己血輸血、特に貯血式自己血輸血が外科系各科で広く行われてきている。医療施設内で採血、製造される自己血液は輸血医療にいまや不可欠である。しかしながら、GMP 規制下で日本赤十字社等から供給される血液製剤と異なり、院内血液製剤は血液法で規定されているにもかかわらず、その安全性や品質の保証はいまだに担保されていない。そこで、本研究では、自己

血液についてその安全性と品質を保証するために必要不可欠な最低基準 (施設基準、製造・品質管理手順) を作成、提示することを目的とした。

自己血輸血は輸血感染症の伝播や輸血後 GVHD の危険性がない、安全性の高い輸血法であり、適正輸血推進に向けての教育効果や術後の血栓症減少効果などのメリットも多い。しかし、自己血輸血にも採血時の血液の汚染や返血時の取り違え事故などの危険性がある。我国では輸血部のない施設が多いため、看護師あるいは研修医が自己血採血・輸血を行うことが多い。そのため、前述した自己血の細菌汚染や血液取り違えの危険性が高くなることや、採血時の VVR などの副作用の頻度が高くなることが危惧される。厚生労働科学研究の佐川班の報告では 1,355 施設中の 872 施設のアンケート調査結果から、看護師が採血を担当している施設は 44% であった。中小の病院では看護師担当率はさらに高い。採血時の医師の立会いはわずか 7% であった。皮膚消毒を適切に行うことは、自己血細菌汚染防止のため重要であるが、静脈穿刺時にアルコール綿球だけで皮膚消毒をしていた報告もあった。

全国的な日本輸血・細胞治療学会認定施設や、大学病院輸血部会議での調査でも、輸血部門による自己血輸血管理体制は必ずしも十分な状況ではなく、自己血採血が外来、病棟でのことも多く、採血に看護師が関与している割合も少なくなかった。さらに、採血時の血管迷走神経反応の対応マニュアルが施設や、採血記録の保管が不十分な施設もあるなど、自己血輸血実施上の安

全性にも問題は少なくない。

従って、本研究で作成した貯血式自己血輸血実施基準書は、絶対に遵守すべき必須事項を記載し、実施のための最低基準を提示することとした。また、従来のマニュアルなどは分量も多く記載も複雑になりがちであったので、簡潔な記載で分量的にもA4サイズ一枚で収まるようにし、自己血採血や輸血の現場で参照しやすい形式とした。

平成15年～19年までの5年間（信州大学）における非溶血性副作用頻度は実患者あたり6.3%、製剤本数に対しては0.99%、血小板製剤では4.17%と軽視できない頻度で発生している。継続的に血小板輸血を受ける場合、非溶血性副作用対策は重要である。非溶血性副作用防止のための洗浄血小板輸血では、単施設での副作用防止効果は確認されたが、院内調製を行う場合、製造体制の整備、製造工程および品質評価法の基準は不可欠である。今後、統一された洗浄血小板の安全性および有効性に関する国内の蓄積データを詳細に検討し、洗浄血小板ガイドラインを評価する必要がある。

洗浄血小板はABO異型のHLA適合血小板輸血に使われることがある。しかし、化学療法中の血小板輸血の副作用軽減のために使用されることはまだ議論のあるところである。血小板輸血で副作用を頻回に起こし、薬剤により予防できない症例に対しては洗浄血小板製剤の使用は有効かつ安全な手段である。患者ベースの解析結果から洗浄/置換血小板には副作用防止効果があると言える。また、輸血回数ベースでみた副作用発生率の比較でも濃厚血小板と洗浄/置換血小板間には

統計学的に明確な差があった。これらの結果より、洗浄/置換血小板は濃厚血小板の輸血による副作用の防止に極めて有用である。

全ての患者は血小板減少を補正するために血小板の輸血を必要としたが、洗浄/置換血小板による血小板の補正効果は、良好であった。また臨床的に明らかな出血を認めなかったことから、洗浄/置換血小板は十分な出血防止効果を有していると考えられ、有害事象も全く観察されなかった。

今回の結果は、洗浄/置換血小板が濃厚血小板による副作用を防止するための戦略として臨床上きわめて有用であることを示している。さらに、洗浄操作は輸血する前日に行えばよく、遂行性に優れている。またM-solは医薬品として市販されている輸液用製剤を混和して作成しており、かつ副作用防止効果がきわめて明瞭であることから、血小板の洗浄・置換のための電解質液として、その使用が正式に認可されなければならない。

以上のように、非溶血性副作用の現状と対策として、洗浄/置換血小板の実地医療としての有効性は示されたが、各医療機関で安全かつ効果的に実施するためには、調製法に関する基準書、標準作業手順書およびその記録は重要となる。プロセス基準に準拠した標準作業手順書、製品標準書に従って、工程の妥当性評価を継続している。その成果に基づき本基準書および標準作業手順書に改定を加え、各医療機関での参考として活用できると考える。今後、多施設共同臨床研究の実施につなげることができる。

日本輸血・細胞治療学会と日本臨床衛

生検査技師会による「輸血業務に関する総合的アンケート調査」と全国大学病院輸血部会議輸血副作用ワーキンググループによる「成分採血に関する副作用アンケート」の細胞治療に関する設問の回答結果では回収された844施設中99施設が細胞処理、凍結保存、保管管理を行っていると回答した。骨髄では採取と処理、末梢血では採取、処理、凍結、保存管理、臍帯血では保存管理のみを行っているという施設が多く作業の基準となるガイドラインの作成が必要と思われた。そこで、2学会からなる細胞処理に関するガイドライン作成ワーキンググループを結成し、ガイドライン案を作成し、日本造血細胞移植学会や日本輸血・細胞治療学会会員のコメントを募っている。

F. 健康危険情報 報告なし

G. 研究発表

論文発表

1. 脇本信博：日本自己血輸血学会 貯血式自己血輸血実施基準（2008）. 自己血輸血 21：会告，2008.
2. 脇本信博：自己血輸血看護師制度設立に向けて. 自己血輸血 21：，2008.
3. 脇本信博：貯血式自己血輸血およびエリスロポエチンの保険算定に関する留意点. 自己血輸血 21：64-71，2008.
4. 面川 進：貯血式自己血輸血におけるエリスロポエチンの必要性について. 自己血輸血 21：1-8，2008.
5. 湯澤郁恵、能登谷武、面川 進、澤田賢一：貯血式自己血輸血における電算化システムの有用性について. 自己血輸血 21：23-28，2008.

6. 面川 進、藤井康彦、高松純樹：貯血式自己血採血時の副作用について—全国大学病院輸血部会議副作用ワーキング調査から—. 日本輸血細胞治療学会誌 55：58-62，2009.
7. 池田和真、長村（井上）登紀子、甲斐俊朗、藤井康彦、小崎繁昭、佐川公嬌、高松純樹、高橋孝喜、大戸 齊. 細胞治療に用いる細胞の採取、処理、保管に関する調査—2007年度日本輸血・細胞治療学会と日本臨床衛生検査技師会による「輸血業務に関する総合的アンケート調査」および全国大学病院輸血部会議輸血副作用ワーキンググループによるアンケート調査：日本輸血・細胞治療学会，（印刷中）
8. 笠井泰成、前川 平：細胞プロセッシングセンター. 遺伝子 MOOK 別冊「歩みつづける細胞移植療法の実際—再生医療の実現に向けた科学・技術と周辺要素の理解」、メディカル ドゥ、大阪。（印刷中）
9. 前川 平：造血幹細胞の凍結保存と輸注. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床（神田善伸 編集）、医薬ジャーナル社、大阪、pp.206-213，2008.
10. Konuma T, Nagamura-Inoue T, et al. Cardiovascular toxicity of cryopreserved cord blood cell infusion. Bone Marrow Transplant. 41:861-5. 2008.

学会発表

1. 児玉徳志、田野崎隆二、他. 末梢血幹細胞採取における多項目自動血球分析装置 HPC プログラムの有用性の検討（第2報）. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会 2008年4月、福岡

2. Tanosaki R, et al. Enumeration of "HPC" as a possible alternative for CD34-positive cell count in harvested peripheral blood stem cells for transplantation. 14th International Society for Cellular Therapy (ISCT), May 2008, Miami, USA
3. 脇本信博：自己血輸血におけるエリスロポエチンの有用性と保険算定上の留意点. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会 2008年4月、福岡
4. 面川進、坂本哲也、村岡利生、金田深樹、阿部真、廣田紘一、高橋訓之：地域における輸血療法の実態—10年間の合同輸血療法委員会による調査から—. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会 2008年4月、福岡
5. 渡邊典芳、久保隆彦、大戸 齊、面川進、山田隆司、脇本信博：帝王切開手術における出血および輸血の現状—日本自己血輸血学会、日本輸血・細胞治療学会、日本産婦人科学会周産期委員会3学会前向き実態調査から—. 第22回日本自己血輸血学会学術総会 2009年3月、福島
6. 脇本信博：貯血式自己血輸血のあり方とその実際. 第22回日本自己血輸血学会学術総会 第19回日本自己血輸血学会教育セミナー 2009年3月、福島
7. 脇本信博、面川進、松崎浩史、田崎哲典、安村 敏、大戸 齊：学会認定・自己血輸血看護師制度—構築までの行程と今後の課題—. 第22回日本自己血輸血学会学術総会 第19回日本自己血輸血学会教育セミナー 2009年3月、福島
8. 田中朝志、面川進、佐川公矯、高橋孝喜、大戸 齊、脇本信博：総合アンケート調査からみた自己血輸血への看護師の関わり. 第22回日本自己血輸血学会学術総会 第19回日本自己血輸血学会教育セミナー 2009年3月、福島
9. 下平滋隆、他：洗浄血小板の有効性および安全性に関する検討. 第56回日本輸血細胞治療学会総会（平成20年4月 福岡）
10. 下平滋隆、他：重篤な輸血副作用の原因調査能力の向上—全国大学病院輸血部会議副作用ワーキング H19報告—. 第56回日本輸血細胞治療学会総会（平成20年4月 福岡）
11. 下平滋隆、他：ベッドサイドでの感染症対策. 第56回日本輸血細胞治療学会総会（平成20年4月 福岡）
12. 東 寛：洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針. 第56回日本輸血・細胞治療学会総会（平成20年4月 福岡）
13. 野坂生郷、米村雄士、他：洗浄血小板使用で副作用が軽減できた急性白血病の1例. 第57回日本輸血細胞治療学会総会（平成21年5月 さいたま予定）
14. 下平滋隆、東 寛、米村雄士、大戸 齊：洗浄血小板調製の基準. 第57回日本輸血細胞治療学会総会ワークショップ（平成21年5月 さいたま予定）

書籍

- 1) 下平滋隆：不活化技術導入への取り組み. 北海道輸血シンポジウム プロシーディングス（受理）2008.

Ⅱ. 分担研究報告書

A. 研究目的

医療施設では、数多くの自己血液が製造・使用されているが、それらは薬事法の規制外のため、その安全性や品質の保証は医療機関の自主管理に任されている。平成16～18年度の厚生労働科学研究（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：同種血輸血安全性向上に伴う自己血輸血適応の再検討、主任研究者：佐川公矯）ならびに日本輸血・細胞治療学会（2004年）の調査では、年間約50万単位（赤血球製剤年間総使用量の約10%、輸血を要する待機的手術の最大80%に使用）の自己血液が一般に普及している中で、製造現場での手順に関連した細菌汚染や品質劣化の危惧が指摘されている。一方、血液法の基本方針（厚生労働省告示207号、第6の5）では自己血輸血や院内血輸血の安全性向上に必要な措置を講ずることとされている。

本研究では、一般に普及している自己血液に関して、関連学会（日本輸血・細胞治療学会及び日本自己血輸血学会）と連携して、医療機関においてその安全性と品質を保証するために必要不可欠な最低基準（施設基準、製造・品質管理手順）を作成、提示することを目的とし、検討を行った。

B. 研究方法

1. 貯血式自己血輸血実施基準書作成

院内製剤である自己の全血製剤の安全性と品質を保証するために、各医療機関において必要不可欠な最低基準（施設基準、製造・品質管理手順）を関連学会である日本自己血輸血学会と連携して作成した。その際、平成16年

～18年の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「同種血輸血安全性向上に伴う自己血輸血適応の再検討」（主任研究者 佐川公矯）で得られた研究成果を基盤として、研究を進めた。基準書には、その項目として、自己血貯血の適応、年齢制限、ヘモグロビン値(Hb)、血圧・体重、禁忌、ウイルス感染者への対応、目標貯血量、1回貯血量、採血間隔、鉄剤投与、採血者、皮膚消毒手順、採血手技、採血中の注意、VVR予防、VVRへの対応、採血後の処置、採血バッグの保管、自己血の出庫と返血及び同種血への転用について記載した。

2. 自己フィブリン糊及び自己血小板糊の作成状況検討

自己フィブリン糊に関しては、秋田大学医学部附属病院での作成方法及び年次別、診療科別作成状況について検討した。また、全国的な自己血輸血・輸血療法調査から、自己フィブリン糊及び自己血小板糊（PRP）の作成状況について検討した。自己フィブリン糊の標準的作成方法検討のため、秋田大学を含む7大学病院の自己フィブリン糊作成方法を比較検討した。

C. 研究結果

1. 貯血式自己血輸血実施基準書(案)作成

表1に日本自己血輸血学会と連携して作成した貯血式自己血輸血実施基準書(案)を示す。本実施基準は我国および欧米のガイドラインや指針を参考に、貯血式自己血輸血を実施する際の最低遵守すべき基準として作成した。また、

簡潔な規準としたため、成人を対象とした原則についてのみ記載した。以下、各項目につき詳述する。

適応：

適応は、「輸血を必要とする予定手術とする。」とした。これは、すべてのガイドラインで一致していた。骨髄移植ドナーや妊婦は貯血の対象であるが今回の基準、原則からは除外した。また、T&Sの手術を適応から除外するか否かは各施設の輸血療法委員会で検討すべきである。

年齢制限：

「年齢制限はない。80歳以上の高齢者は合併症に、また若年者はVVRに注意する。」とした。厚生労働省マニュアルとCouncil of Europeには「70歳以上は慎重に」と記載されているが、AABBと同様に「制限はない」とした。高齢者では合併症が増加する。高齢者で合併症がある場合には予備能の低下があることから、合併症を有する高齢者における自己血貯血は慎重に対応すべきである。尚、カナダでは80歳以上は原則として自己血貯血の適応から除外されている。VVRのリスク因子は1回目の献血や貯血、年齢(20歳未満)、低体重(120ポンド以下)であることから、若年者ではVVRに留意すべきであるとされた。

Hb値：

Hb値は、「11.0g/dL以上またはHt値は33%以上を原則とする。」とした。Council of Europeは症例により10-11g/dLを可としているが、他の指針、ガイドラインはすべて11.0g/dL以上である。慢性貧血患者の貯血基準に関してはいくつか研究されているが、

いずれの研究も、1)症例数が少ない、2)貧血の程度が軽い、3)11g/dL未満の採血時の合併症について記載がない、などの問題があった。今後、慢性貧血患者の貯血の可能性と安全性についてはprospectiveに調査する必要がある。したがって、現時点では慢性貧血患者のHb値の基準は各施設の輸血療法委員会の判断に従うべきである。

血圧・体温：

血圧は、「収縮期圧180mmHg以上、拡張期圧100mmHg以上の高血圧または収縮期圧80mmHg以下の低血圧での採血は慎重に行う。」とし、体温は、「有熱時(平熱より1度以上高熱または37.2℃以上)には採血を行わない。」とした。血圧はAABBおよびCouncil of Europeの基準に準拠した。体温については、「菌血症の恐れのある細菌感染患者」が貯血の禁忌であることから、「有熱時には採血を行わない」ことは貯血時の必須事項である。尚、有熱者の定義はAABBの「口腔内測定で37.5℃(腋下測定では37.2℃相当)以上では採血を行わない」と日本赤十字社の「熱感がある、あるいは平熱より1度以上高い場合」を使用した。

禁忌：

禁忌は、「菌血症の恐れのある細菌感染患者、不安定狭心症患者、高度の大動脈弁狭窄症(AS)患者、NYHAIV度の患者からは採血しない。」とした。厚生労働省マニュアルも改訂自己血輸血ガイドライン(案)も細菌汚染患者にのみ重点を置いていたが、AABBとCouncil of Europeの禁忌事項にあるように心血管系の状態を無視することはできないので記載した。

ウイルス感染者への対応：

「原則として制限はないが、詳細は施設内の輸血療法委員会の判断に従う。」とした。感染症患者から貯血を行う場合、感染血液専用保冷庫で保管しても、またラベルに「バイオハザード表示」を行っても輸血時の事務的なミスで他の患者へ感染血を輸血することを防ぐことはできない。医療従事者をウイルスの危険から防御することもできない。また、「バイオハザード表示」すれば患者の privacy を守ることはできない。従って、ウイルス感染患者に対する貯血の適応決定、感染血液専用保冷庫の設置、ラベルへのバイオハザード表示は各施設の輸血療法委員会判断に委ねるべきとした。

目標貯血量：

目標貯血量は、「最大血液準備量 (MSBOS) あるいは外科手術血液準備式 (SBOE) に従う。」とした。これは、どのガイドラインも違いはない。

1 回採血量：

1 回採血量は、「上限は 400 ml あるいは循環血液量の 10% 以内とする。体重 50kg 以下の患者は、400ml x 患者体重 / 50kg を参考とする。」とした。厚生労働省マニュアルや改訂自己血輸血ガイドライン (案) に従った。尚、AABB は体重にかかわらず 10.5ml/kg 未満の採血とし、Council of Europe は循環血液量の 13% 以内としている。

採血間隔：

採血間隔は、「採血間隔は原則 1 週間に 1 回とする。手術予定日の 3 日以内の採血は行わない。」とした。厚生労働省マニュアル、改訂自己血輸血ガイドライン (案) 及び AABB に従い原則と

して 1 週間に 1 回とした。

鉄剤投与：

鉄剤投与は、「初回採血の 1 週間前から毎日、経口鉄剤 200 mg を投与する。経口鉄剤で不足する場合は経口摂取できない場合は静脈内投与する。」とした。貯血には鉄剤が必須である。原則として 200mg 連日投与とした。経口での鉄の吸収率は 5-15% 程度であるため、経口鉄剤だけでは不足する。その場合は、鉄剤の静脈内投与も考慮すべきである。

採血者：

採血者は「医師 (歯科医師) あるいは医師の監督のもとで看護師が行う。看護師が行う場合には前もって監督医師に連絡する。」とした。厚生労働省マニュアルと改訂自己血輸血ガイドライン (案) に従った。ただし、看護師採血の場合には必ず事前に医師に連絡するとした。

皮膚消毒手順：

皮膚消毒手順は、「1) 採血者は穿刺前に手洗いする。2) 70% イソプロパノールまたは消毒用エタノールを使用し十分にふき取り操作を行う。3) 消毒は 10% ポビドンヨード (例、イソジン®液またはイソジン®フィールド) を使用する。(ヨード過敏症は 0.5% グルコン酸クロルヘキシジナルコールを使用する。)

4) 消毒後はイソジン®液では 2 分以上、イソジン®フィールドでは 30 秒以上待った後、穿刺部位が乾燥したのを確認後に穿刺する。」とした。厚生労働省マニュアルと改訂自己血輸血ガイドライン (案) に従い採血者は手洗い (手術室と同様な手洗いまでは必要ない)

をする。また、皮膚消毒で最も重要なことはふき取り操作を十分に行うことと、ポビドンヨードを乾燥させることである。

採血手技：

採血手技は、「回路の閉鎖性を保つ。プラスチック留置針による採血は原則として避ける。

皮膚消毒後は穿刺部位に触れない。必要時には滅菌手袋を使用する。皮膚病変部の穿刺や同一バッグでの再穿刺はしない。」とした。厚生労働省マニュアルと改訂自己血輸血ガイドライン(案)に従ったが、皮膚病変部の穿刺はしないことや、同一バッグでの再穿刺はしないことは当然である。また、採血時の汚染を防ぐためにも閉鎖回路を使用することや、穿刺部位に触れる場合には滅菌手袋を使用することが重要である。

採血中の注意：

採血中の注意としては、「採血中は常に血液バッグを攪拌し抗凝固剤と血液を混和する。

採血中は VVR の発生に絶えず注意する。」と記載した。これは、すべてのガイドラインにおいて差はない。

VVR の予防と対応：

VVR の予防は、「若年者、低体重者、初回採血者は VVR に対し十分注意する。」とし、VVR への対応は「VVR 出現時は採血を中止し、頭部を下げ下肢を挙上する。補液を行う。」と記載した。年齢制限の項でも記載したが、VVR 発症のリスク因子は、1) 低年齢 (20 歳未満)、2) 低体重 (120 ポンド以下)、3) 1 回目の献血 (貯血) である。VVR の予防策としては、貯血開始 30 分前の

500ml の水分摂取が VVR などの採血関連合併症を 47%減少したとの報告もある。

採血後の処置：

採血後の処置として、「チューブをシール後に、採血相当量の輸液を行い抜針する。抜針後 5-10 分間 (ワルファリン服用患者は 20-30 分間) 圧迫止血する。ペースメーカー装着患者は抜針後、患者から十分離れてシールする。」と記載した。補液以外は厚生労働省マニュアルと改訂自己血輸血ガイドライン(案)に従った。心血管系合併症のある患者だけでなくすべての患者に対して、採血後に採血相当量の乳酸リンゲル液、生理食塩液等の輸液を行うことが望ましい。

採血バッグの保管：

採血バッグの保管は、「専用の自己血ラベルに患者氏名、生年月日、ID 番号などを記入した後、採血バッグに貼布する。採血バッグは輸血部門の自己血専用保冷庫で患者ごとに保管する。」とした。これは、厚生労働省マニュアルと改訂自己血輸血ガイドライン(案)に従った。血液バッグ保管時に最も重要なことは患者ごとに保管することである。

自己血の出庫と返血：

自己血の出庫と返血については、「患者氏名、生年月日、ID 番号などを複数の医療従事者が確認する。」とした。日赤血と同様に、輸血部門からの出庫および患者への返血時には必ず複数の医療従事者が相互に確認する。

同種血への転用：

同種血への転用については、「できない」と記載した。すべてのガイドラ

インで、未使用の自己血の同種血への転用は認められていない。

2. 自己フィブリン糊及び自己血小板糊の作成状況検討

秋田大学医学部附属病院における自己フィブリン糊作成状況：

秋田大学医学部附属病院では 1990 年 1 月から輸血部で貯血式自己血の保管管理を開始し、1992 年 7 月からは、自己血採血に MAP を使用し、自己 MAP と自己 FFP に分離保存を行った。1998 年 1 月から、診療科の依頼により自己クリオプレシピテート（フィブリン糊）の作成を開始し、また、2001 年 12 月からは自己 PRP の作成を行っている。図 1 に秋田大学での自己フィブリン糊の作成方法を示す。まず、自己 MAP と自己 FFP を遠心分離で作成する。後日、自己 FFP は 4℃、24 時間で緩速解凍後に遠心分離し、自己クリオプレシピテートと自己脱クリオ血漿に分離する。それらは、それぞれ再凍結し、手術まで再度保存する。自己クリオプレシピテートは手術時に解凍しトロンビンを加えフィブリン糊として使用する。

表 2 に年次別、診療科別の作成状況を示す。1998 年以降、自己クリオプレシピテートは整形外科、第一外科、脳神経外科、産婦人科など 1351 例、46% に作成した。開始当初は第一外科の肝切除時の肝切離面や、脳神経外科では開頭術で使用された。2000 年からは、整形外科、婦人科での作成が増加しており、2002 年以降では脳神経外科、婦人科ではほぼ貯血例全例で作成していた。自己クリオプレシピテートの貯血例全体に占める割合は、1998 年には全

体の 13% の作成であったが、1999 年 26%、2000 年 59%、2001 年は 60% と最大になり、それ以降も 42%～58% で作成していた。

全国的調査における自己フィブリン糊及び自己血小板糊 (PRP) 作成状況：

表 3 には 2003 年の日本輸血学会が行った認定施設を対象とした自己血輸血実態調査での自己フィブリン糊作成状況と、2008 年の全国大学病院輸血部会議調査での自己フィブリン糊作成状況を示す。日本輸血学会認定施設では 79 施設のうち 22 施設、28% で自己フィブリン糊を作成していた。また、全国国公立大学病院 80 施設では 18 施設、23% での自己フィブリン糊の作成状況であった。

表 4 には 2007 年の日本輸血・細胞治療学会と厚生労働省班研究とで実施した輸血総合アンケート調査結果を示す。自己フィブリン糊は 300 床未満の 228 施設では 1 施設 (0.4%) でのみ作成していたが、300 床以上の 529 施設では 39 施設、7.4% での作成状況であった。調査対象全体では自己フィブリン糊は 40 施設、5.3% の施設で作成されているだけであった。

表 5 には輸血総合アンケート調査での自己血小板糊 (PRP) 作成状況を示す。300 床未満の 206 施設では 4 施設、1.9% で、300 床以上の 504 施設では 13 施設、2.6% で自己血小板糊を作成していた。調査対象全体でも 17 施設、2.4% の施設で作成されているだけであった。

表 6 には秋田大学を含めた 7 大学病院の自己フィブリン糊の詳細な作成法、8 方法 (E 施設では 2 法あり) の比較を示す。全施設で MAP4 連バッグを用い採

血しているが、血漿の凍結温度は、 -80°C の施設が多いが、 -25°C 、 -40°C の施設もあった。クリオプレシテート析出のための血漿の解凍温度は $4\sim 5^{\circ}\text{C}$ とほぼ同様であったが、解凍時間は12時間から2日間と各施設で異なっていた。1施設では血漿の解凍後、遠心分離せず再度冷凍し、再度解凍する2回法も行っていた。血漿の緩速解凍後のクリオプレシテートの遠心沈殿の際の遠心条件なども各施設で異なっていた。遠心速度は $2500\sim 3500\text{rpm}$ 、遠心時間も20分が3施設、40分が4施設であった。遠心後のクリオプレシテートをそのまま凍結するのが5施設、 37°C で融解してからの凍結が2施設であった。また、クリオプレシテートの最終的容量も各施設で異なっていた。

D. 考察

同種血輸血の危険性、副作用回避のため、自己血輸血、特に貯血式自己血輸血が外科系各科で広く行われてきている。医療施設内で採血、製造される自己血液は輸血医療にいまや不可欠である。しかしながら、GMP規制下で日本赤十字社等から供給される血液製剤と異なり、院内血液製剤は血液法で規定されているにもかかわらず、その安全性や品質の保証はいまだに担保されていない。そこで、本研究では、自己血液についてその安全性と品質を保証するために必要不可欠な最低基準（施設基準、製造・品質管理手順）を作成、提示することを目的とした。

自己血輸血は輸血感染症の伝播や輸血後GVHDの危険性がない、安全性の高い輸血法であり、適正輸血推進に向け

ての教育効果や術後の血栓症減少効果などのメリットも多い。しかし、自己血輸血にも採血時の血液の汚染や返血時の取り違え事故などの危険性がある。我国では輸血部のない施設が多いため、看護師あるいは研修医が自己血採血・輸血を行うことが多い。そのため、前述した自己血の細菌汚染や血液取り違えの危険性が高くなることや、採血時のVVRなどの副作用の頻度が高くなるのが危惧される。厚生労働科学研究の佐川班の報告では1,355施設中の872施設（回答率64.4%）のアンケート調査の結果から、看護師が採血を担当している施設は43.7%であった。ところが、地方の中小の病院では看護師担当率はさらに高い。岡山県の調査では26施設中18施設（69%）で自己血採血に看護師が関与しており、その内39%は看護師の単独採血であった。また、秋田県の調査でも看護師が自己血採血に関与している割合は55%で、その中で採血時の医師の立会いはわずか7%であった。皮膚消毒を適切に行うことは、自己血細菌汚染防止のため重要であるが、静脈穿刺時にアルコール綿球だけで皮膚消毒をしていた報告もあった。

全国的な日本輸血学会認定施設や、大学病院輸血部会議での調査でも、輸血部門による自己血輸血管理体制は必ずしも十分な状況ではなく、自己血採血が外来、病棟でのことも多く、採血に看護師が関与している割合も少なかつた。さらに、採血時の血管迷走神経反応の対応マニュアルが施設や、採血記録の保管が不十分な施設もあるなど、自己血輸血実施上の安全性にも問題は少なくないと考えられた。

これらのような問題点を回避し、貯血式自己血輸血を安全で適切に実施する目的で、自己血輸血に関するガイドライン、指針がこれまでいくつか作成されてきている。

1992年には、日本輸血学会誌に「術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン」が会告として掲載された。1994年には、厚生省（当時）薬務局より出された「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」がある。このマニュアルは安全性を重視したもので、ウイルス感染患者の自己血の保管については輸血療法委員会などの承諾や、感染血液専用保冷庫の設置などを求めている。これらは、臨床現場からは実情に合わないなどの意見もあり、臨床現場の事情を考慮し、その後、2001年に、日本自己血輸血学会・日本輸血学会合同小委員会で作成した「自己血輸血ガイドライン改訂案」が提示された。また、厚生労働科学研究（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：同種血輸血安全性向上に伴う自己血輸血適応の再検討、主任研究者：佐川公矯）でも2007年に自己血輸血の指針改訂版（案）が提示された。いずれにしてもこれらのガイドライン、指針などは記述が詳細で、絶対に遵守すべき必須事項と遵守することが推奨されるが各施設の輸血療法委員会などの判断で対応すべき推奨事項とが明確に区別されていない。

従って、本研究で作成した貯血式自己血輸血実施基準書は、絶対に遵守すべき必須事項を記載し、実施のための最低基準を提示することとした。また、従来のマニュアルなどは分量も多く記

載も複雑になりがちであったので、簡潔な記載で分量的にもA4サイズ一枚で収まるようにし、自己血採血や輸血の現場で参照しやすい形式とした。

従来から、市販のフィブリン糊が外科手術において使用されている。術中、術後の止血や組織の接着効果を期待し、組織、血管の表面にフィブリノゲン、トロンピン、アプロチニン、塩化カルシウムの溶液を塗布することで、フィブリンポリマーを形成するものである。しかし、市販品は各種ウイルス感染の危険性を完全には否定できず、また、価格が高価なことが難点である。その点、自己フィブリン糊は市販品のヒトフィブリノゲンに相当する成分を自己クリオプレシピテートで供給するもので、市販製剤と同等の効果が期待でき、また、自己由来を使用することでウイルス感染症の危険性がないという利点がある。

自己血小板糊（PRP）は血小板を大量に含んだ多血小板血漿にトロンピンと塩化カルシウムを加えてゲル状にしたものであり、歯科口腔外科領域においては、移植骨の骨改造と創傷治癒の促進を目的とした再生医療の一つとして用いられている。これは、血小板 α 顆粒内に含まれる成長因子である PDGF、TGF- β 、IGF は骨形成に促進的に働き、また VEGF、EGF は PDGF や TGF- β とともに創部治癒に促進的に作用するのを臨床応用している。

自己フィブリン糊や自己血小板糊は貯血された自己血を成分分離することで製造され、臨床使用されているが、各医療機関で独自の方法などで作成され、その安全性や品質の実態は明らか

ではない。本研究では、これら成分自己血製剤の製造・管理の手順書作成を最終的目的として、まず、自己フィブリン糊及び自己血小板糊 (PRP) の作成状況を検討することとした。

秋田大学では1998年1月から自己クリオプレシテートの作成を開始しているが、ここ数年では、年間の貯血式自己血輸血症例の42~60%で作成され、整形外科、脳神経外科、婦人科での作成例が多かった。大学病院や学会認定施設など輸血部門が確立している施設での検討では、自己フィブリン糊を作成しているのは約1/4の施設であった。輸血総合アンケート調査では、300床未満の施設では0.4%、300床以上の施設でも7.4%での作成状況であった。自己フィブリン糊は保険請求できないこともあり、作成している施設が多いわけではなかった。自己血小板糊の作成施設は、300床未満の施設では1.9%と、自己フィブリン糊より多いが、300床以上の施設では2.6%での作成と、自己フィブリン糊の施設より少なかった。300床未満の施設で自己血小板糊作成施設が自己フィブリン糊作成施設より多いのは、自己血小板糊が10~20mLの血液から試験管での分離で比較的簡便に作成できる方法もあるからでないかと思われた。

自己フィブリン糊の具体的な作成方法を、秋田大学を含む7大学病院で比較した。血漿の凍結温度、血漿の解凍時間、血漿の緩速解凍後のクリオプレシテートの遠心沈殿の際の遠心条件などが各施設で異なっていた。また、遠心後のクリオプレシテートの凍結手順やクリオプレシテートの最終的

調整容量も各施設で異なっていた。

自己フィブリン糊及び自己血小板糊の安全性と品質を保証するためにも、それらの標準的な製造方法と品質管理手順の提示とその検証が重要と考えられた。

E. 結論

院内製剤である自己の全血製剤の安全性と品質を保証するために、各医療機関において必要不可欠な最低基準として、貯血式自己血輸血実施基準書を作成した。基準書には、その項目として、年齢やHb値などの自己血貯血の適応や禁忌、皮膚消毒手順や採血手技などの採血の実際、VVR予防、対応など副作用への対応法などを記載した。自己フィブリン糊及び自己血小板糊に関しては、それらの作成状況を検討した。自己フィブリン糊の具体的な作成方法の比較では、血漿の凍結温度、血漿の解凍時間、血漿の緩速解凍後のクリオプレシテートの遠心沈殿の際の遠心条件などが各施設で異なっていた。今後は自己フィブリン糊及び自己血小板糊の標準的な製造方法と品質管理手順の提示とその検証が重要と考えられた。

F. 健康危険情報 報告なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 脇本信博：日本自己血輸血学会 貯血式自己血輸血実施基準 (2008) . 自己血輸血 21 : 会告, 2008
- 2) 脇本信博：自己血輸血看護師制度設立に向けて. 自己血輸血 21 : -, 2008