

- 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

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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

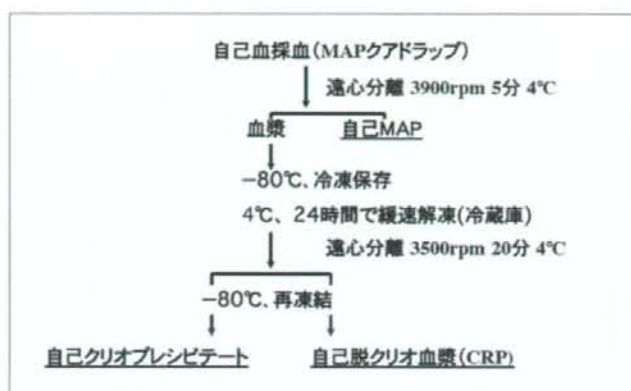


図1 自己クリオプレシピテート作成法- 秋田大学医学部附属病院輸血部-

表1 貯血式自己血輸血実施基準書

適応	●輸血を必要とする予定手術とする。
年齢制限	●制限はない。80歳以上の高齢者は合併症に、また若年者は血管迷走神経反射(VVR)に注意する。
Hb値	●11.0g/dL以上またはHt値は33%以上を原則とする。
血圧・体温	●収縮期圧180mmHg以上、拡張期圧100mmHg以上の高血圧あるいは収縮期圧80mmHg以下の低血圧の場合は慎重に採血する。 ●有熱者(平熱時より1℃以上高熱あるいは37.2℃以上)は採血を行わない。
禁忌	●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。
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。
目標貯血量	●最大血液貯留量(MSBOS)あるいは外科手術血液準備式(SBOE)に従う。
1回採血量	●上限は400mL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×患者体重/50kgを参考とする。
採血間隔	●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。
鉄剤投与	●初回採血の1週間前から毎日、経口鉄剤200mgを投与する。 ●経口鉄剤で不足する場合あるいは経口摂取できない場合は静脈内投与する。
採血者	●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輸血責任医師に連絡する。
皮膚消毒手順	1) 採血者は穿刺前に手洗いを。 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。
採血手技	●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。
採血中の注意	●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。
VVR予防	●若年者、低体重者、初回採血者はVVRに対し十分注意する。
VVRへの対応	●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。
採血後の処置	●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。
採血バッグの保管	●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。
自己血の在庫と返血	●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。
同種血への転用	●できない。

表2 年次別、診療科別自己クリオプレシピレート作成症例数
- 秋田大学医学部附属病院輸血部 -

	1998年	1999年	2000年	2001年	2002年	2003年	2004年	2005年	2006年	2007年	2008年	合計
第1外科	8/9	13/14	11/11	10/17	8/19	1/16	1/4	0/0	0/0	0/0	0/0	52/90 (58%)
第2外科	0/20	0/12	1/31	14/32	1/21	0/31	0/38	0/38	0/32	0/31	0/11	16/297 (5%)
整形外科	0/71	7/92	59/73	45/65	46/56	39/65	38/49	32/46	27/40	19/38	46/59	358/654 (55%)
脳神経外科	13/14	39/41	62/68	46/53	33/33	55/56	55/57	32/32	40/40	22/22	31/31	428/447 (96%)
産婦人科	0/32	0/27	16/28	38/41	44/44	52/57	55/55	58/58	60/60	76/76	75/75	474/553 (86%)
眼科口蓋外科	0/5	0/6	4/6	3/8	1/22	0/27	0/22	0/27	0/15	0/13	0/20	8/171 (5%)
その他	7/65	0/36	3/48	1/47	2/37	0/39	1/75	0/86	0/83	1/101	0/85	15/702 (2%)
全科合計	28/216 (13%)	59/228 (26%)	156/265 (59%)	157/263 (60%)	135/232 (58%)	147/291 (51%)	150/300 (50%)	122/287 (43%)	127/270 (47%)	118/281 (42%)	152/281 (54%)	1351/2914 (46%)

(自己クリオプレシピレート作成症例数/貯血式自己血輸血症例数)

表3 日本輸血学会認定施設調査及び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

対象施設	日本輸血学会認定施設	国公立大学病院
調査年	2003年	2008年
自己フィブリン糊作成 有り	22 (28%)	18 (23%)
無し	57 (72%)	62 (77%)
合計	79	80

表4 2007年輸血総合アンケートでの自己フィブリン糊作成状況

	300床未満	300床以上	全体
自己フィブリン糊作成 有り	1 (0.4%)	39 (7.4%)	40 (5.3%)
無し	229 (99.6%)	490 (92.6%)	719 (94.7%)
合計	228	529	757

表5 2007年輸血総合アンケートでの自己血小板糊作成状況

		300床未満	300床以上	全体
自己血小板糊作成	有り	4 (1.9%)	13 (2.6%)	17 (2.4%)
	無し	202 (98.1%)	491 (97.4%)	693 (97.6%)
合計		206	504	710

表 6 7 大学病院の自己クリオプレシピテート作成方法比較

大学名	A	B	C	D	E-1	E-2	F	秋田大学
採血バッグ	MAP 4連	MAP 4連	MAP 4連	MAP 4連	MAP 4連	MAP 4連	MAP 4連	MAP 4連
空のMAPバッグ利用	不明	脱クリオに使用	脱クリオに使用	脱クリオに使用	不明	不明	脱クリオに使用	利用なし
空のMAPバッグの処理	不明	不明	不明	FFP・空バッグ 側各々をクリップ 止め フロテープで止め	不明	不明	不明	廃棄
凍結1 (次は解凍1)	冷凍:温度不明 2日以上	冷凍:温度不明	冷凍:-80℃	冷凍:-80℃	冷凍:-40℃	冷凍:-40℃	冷凍:-25℃	冷凍:-80℃
凍結2 (次は解凍2)	なし	なし	なし	なし	なし	冷凍:-40℃ 遠心分離なしで 2回凍結	なし	なし
解凍1	約4℃ 冷蔵 24時間解凍	約4℃ 冷蔵 2日間緩速解凍	5℃ 冷蔵 12-18時間	冷蔵:温度不明 12-24時間	冷蔵:温度不明	冷蔵:温度不明	約4-5℃ 冷蔵 1晩、緩速解凍	約4-5℃ 冷蔵 1晩、緩速解凍
解凍2	なし	なし	なし	なし	なし	冷蔵:温度不明	なし	なし
クリオへの 遠心分離条件	3500rpm 20分、冷却遠心	3000rpm 40分、4℃	3000rpm 40分、5℃	2500rpm 40分、4℃	3000rpm 20分	3000rpm 20分	3000rpm 20分 2500rpm 40分	3500rpm 20分、4℃
脱クリオ移動後の沈殿物 融解-再凍結	なし そのまま凍結= 自己クリオ	37℃、2分融解 5-7mlに量調節	37℃融解	なし そのまま凍結= 自己クリオ	なし そのまま凍結= 自己クリオ	なし そのまま凍結= 自己クリオ	なし そのまま凍結= 自己クリオ	なし そのまま凍結= 自己クリオ
移動後の沈殿物 再凍結	なし	冷凍:温度不明	冷凍:-80℃	なし	なし	なし	なし	なし
内容量	10ml	5-7ml	8-15ml	約10g	不明	不明	約10ml	約20g
風袋込	不明	不明	不明	約35g	不明	不明	不明	約50g

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
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-医薬一一般-006)

分担研究報告書

研究課題

洗浄血小板調製基準に関する研究

分担研究者	下平 滋隆	信州大学 輸血部	准教授
	東 寛	北海道赤十字血液センター 研究部	部長
	米村 雄士	熊本大学 輸血・細胞治療部	講師
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:

血小板輸血による非溶血性副作用防止のために、洗浄血小板が院内調製されているが、その適応基準は日本輸血・細胞治療学会の洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) として改定案を示した。血小板製剤による非溶血性副作用の現状、実地医療としての洗浄/置換血小板製剤を用いた臨床成績を示す一方で、院内血液製剤の適正な調製基準に関するガイドラインの一つとして、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(案)を作成した。洗浄血小板が非溶血性副作用防止に有効であることを検証するためには、まず、プロセッシング基準に準拠した標準作業手順書、製品標準書を作成し、品質保証された製剤作製のために、工程の妥当性を評価する必要となる。置換液であるM-solの調製法および洗浄/置換血小板調製法について標準作業手順書を作成した。今後、前臨床研究をもとに多施設共同の臨床研究の実施につなげることができる。本研究は院内調製基準による標準化により、輸血の安全性の向上に大きく貢献でき、非溶血性副作用の防止策として洗浄/置換血小板製剤の普及に役立てることにつながると考える。

A. 研究目的

輸血実施施設では標準化された院内副作用監視体制を構築することが前提である。輸血による副作用は、赤血球製剤、血小板製剤、新鮮凍結ヒト血漿のいずれにおいても起こるが、その中で血小板製剤による副作用頻度はバッグあたり4～5%の頻度と高く、受血者あたりでは本数依存的に比率が増加する。この頻度は保存前白血球除去導入の前後でほとんど変わっていない。以前より重篤な輸血副作用を回避する手段として、血漿の除去が有効であることが示唆されているが、その有効性やどのような副作用に対して予防効果があるかについては、コンセンサスが十分に得られていなかった。洗浄により血漿を除去した血小板（洗浄血小板）の副作用防止効果を検証することおよび、洗浄後の血小板でも十分な血小板の上昇および出血防止効果が得られるかを明らかにする必要がある。輸血部門を有する医療機関では、さまざまな方法で洗浄血小板を院内調製して実地医療が行われてきたため、その調製法の標準化は必要と考えられていた。そこで日本輸血・細胞治療学会 血液製剤小委員会が実施された洗浄・置換血小板に関する一次および二次アンケート調査に基づき、洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Version I)が2008年2月1日に示された：http://www.yuketsu.gr.jp/public_comment/result/04_result_ver1_sub_1_1.pdf

医療機関が異なっても洗浄または置換血小板によって等しく非溶血性副作用が防止できることは目標となる。洗浄/置換血小板の非溶血性副作用防止に関する評価は、そ

の品質を保証すべく標準化された調製法が必要である。そのために調製工程を院内調製基準に準拠させることが課題である。

B. 研究方法

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の一つとして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。M-solの組成は以下の資料1-1に従った：http://www.yuketsu.gr.jp/public_comment/result/04_result_ver1_sub_1_1.pdf

3. 非溶血性副作用防止のための洗浄/置換血小板輸血

信州大学における非溶血性副作用集計、熊本大学および北海道赤十字血液センターにおける非溶血性副作用防止のために洗浄/置換血小板製剤を用いた前臨床研究および臨床効果に関する報告を示す。

3.1 信州大学での非溶血性副作用評価：
ヘモビジランスのための院内副作用監視体制を目指し、平成15年7月より全輸血用血液製剤についてオンラインによる輸血副作用を報告するシステムを導入した。副作用調査・原因製剤確保のために、空バッグを輸血部に返却している。重篤な副作用が発生した場合、輸血部では直ちに原因製剤を回収し、院内で製剤および患者血液培養を実施する一方、原因検索のための検査を日赤血液センターへ依頼している。医療事故防止マニュアル携帯版にその対応を示し、診療科への周知を図っている。平成15年～19年までの5年間における非溶血性副作用の調査を行なった。

3.2 熊本大学での経験事例：急性白血病患者に対する多剤併用化学療法では骨髄抑制に由来する重度の血小板減少が起こるが、血小板輸血はそのような合併症を治療する上で非常に重要な位置を占めている。しかし、血小板輸血はアナフィラキシーをはじめとするアレルギー反応が問題になることがある。血小板輸血の副作用が繰り返し出現したため、洗浄血小板を使用し副作用軽減に成功した症例を報告する。

3.3 北海道赤十字血液センターにおける洗浄/置換血小板の臨床研究：

対象：2005年から2007年に血液疾患治療に血小板輸血が必要となった患者12例を対象とした。いずれも、血小板による副作用を複数回経験し、抗ヒスタミン剤やステロイド剤では予防が困難で、主治医が薬剤以外の副作用の軽減の方策が必要と判断し、血液センターに洗浄血小板調製の技術協力を依頼してきた事例である。洗浄血小板の技術協力の可否は、あらかじめ副作用の種

類、頻度を調査表に記載してもらい、センター内の血液安全委員会で審議し決定した。洗浄血小板投与後は毎回、副作用の発現の有無、投与前後の血小板値、出血症状、予期せぬ有害事象に関して、一定の書式に記載し提出してもらった。

M-solの調製と洗浄方法：M-solの調製方法は既に当血液センターが行っている方法に従い無菌的に行なった(Hirayama et al. Transfusion 2007;47:960-965)。250mlのM-solとACD-A液をday2の濃厚血小板に加え、室温において2,560gで遠心した後、血漿成分をできるだけ除去した後、M-solを加えて総量を200mlとした(洗浄/置換血小板)。また、濃厚血小板を直接遠心し、血漿成分を除去し、M-solを加えて総量200mlとする(置換血小板)方法も実施した。以下、調製済みの血小板製剤をすべて洗浄/置換血小板と表す。

調製した洗浄/置換血小板は振とう器にて一晩振とう保存し、翌日に病院に輸送し患者に輸注した。結果として、血小板は有効期限内(72時間)以内に患者に輸血された。1時間および24時間後補正血小板値(CCI)は以下の式で求めた。(輸血後血小板-輸血前血小板)×(体表面積)/輸血された血小板数($\times 10^{11}$)。CCI 1時間値および24時間値がそれぞれ7,500/ μ l, 4,500/ μ l以上であれば有効とした。

C. 結果

1. 洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) (案) (別紙 1)

洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) の改定案を示す。1) 洗浄・置換液の選択の項：調製した翌日に輸

血する場合にはM-solが望ましいこと、洗浄すると血漿が持っている抗菌・殺菌作用が減弱するので、調製翌日に投与する場合には、速やかに投与を開始するよう安全性を考え注意を喚起した。

2. 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 (別紙 2-1)

洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) (案) に対応して、プロセッシング基準を作成した。本ガイドラインの目的は、洗浄・置換血小板調製法の標準化および安全な普及を目指すことである。院内調製される洗浄血小板についても、人為的ミスの防止、汚染防止、品質保証のための遵守基準が必要である。対象は洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針に準拠する。製造および責任体制では、洗浄血小板を実施する統括責任者を明確にし、製造管理責任者とは別に品質管理責任者を置き、作業員は教育訓練を受け、その記録を残すことが必要である。調製区域の立ち入りの手順を決め、設備のバリデーションを取る。調製作業は安全キャビネットを用いなくても、無菌接合装置を用いた閉鎖系操作で可能であり、対応の分離バッグ、除菌フィルター付バッグを活用する。取り違え防止のために、複数のロットを同時に取り扱わない。最終産物からは血小板数の確認、無菌試験やエンドトキシンの測定が望ましい。また、局方対応の医薬品および試薬を使用することが望ましく、製品規格は定める。手書きでないラベル貼付と分離された血漿は保管する。輸血は院内の対応に従うが、洗浄血小板については副作用の有無に係わらず副作用報告を輸血部門に報告する。

3. 洗浄・置換血小板調製の標準作業手順書 (SOP)

3.1 M-sol調製のSOP雛形 (案) を示す。
(別紙 2-2)

3.2 置換血小板 (R-PC) 調製のSOPの雛形 (案) を示す (別紙 2-3)。それぞれには、1. 目的、2. 定義、3. 必要物品 (機材、消耗品、試薬)、4. 方法 (一般的方法、操作)、5. 記録、6. 参照という共通記載として、各医療機関で運用を決める。

記録はSOP Formとして、対応した記録書を作成する。

3.3 別紙 3に、調製されたM-solおよびR-PCの製品標準 (案) を示す。特にpH、Naイオン、Kイオン、Clイオンについては、測定機器、開封後の測定までの時間に注意する。置換血小板では、スワーリング、糖の確認と調製に伴う血小板回収率、蛋白除去率の基準を示した。P-selectin (CD62P) については実施可能な場合の基準とした。

4. 非溶血性副作用防止のための洗浄血小板輸血

4.1 信州大学での非溶血性副作用集計：平成15年1月～平成19年12月までの5年間に溶血性副作用はなかったが、受血患者実人数3,743人あたりの非溶血性副作用は、237人 (6.3%)、製剤本数に対する非溶血性副作用頻度は524本/52,772本 (0.99%)、赤血球製剤0.48%、血小板製剤4.17%、血漿製剤0.36%の頻度であった。製剤培養を実施した29件のうち、保存前白血球除去が導入される以前に *Propionibacterium acnes* が1件 (3.4%) 検出された。

4.2 症例：51歳 男性、悪寒、盗汗で発症し、急性白血病と診断。入院時直接クロー

ムス試験陽性であった。寛解導入療法中10回の血小板輸血を施行し、5回の副作用（4回蕁麻疹、2回ステロイド投与を必要とする呼吸困難）が出現した。その後、寛解導入療法、地固め療法、維持療法中32回の洗浄血小板輸血を施行し、副作用は32回の投与中1回の蕁麻疹のみであった。そのうち9回翌日の血小板数を測定したところすべて血小板の上昇を確認した($0.2-5.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$)。表 1 に詳細を示す。

4.3 洗浄後の血漿の減少率と血小板の回収率は、それぞれ $96.5 \pm 2\%$ ($n=75$)、 $86.6 \pm 2.4\%$ ($n=75$)であった。すなわち、残存血漿量は20ml以下であった。また、置換血小板と洗浄/置換血小板では、血小板回収率はそれぞれ $86.6 \pm 2.4\%$ ($n=75$)、 $87.4 \pm 3.1\%$ ($n=31$)、タンパク除去率は $96.1 \pm 2.9\%$ ($n=75$)、 $96.0 \pm 1.3\%$ ($n=31$)であり、両者に臨床的な有意差を考える必要はないと判断された。

12人の患者の背景と輸血結果を表 2. の Table 1 にまとめた。白血球、血小板、血漿タンパクに対する抗体はいずれの患者でも検出されなかった。濃厚血小板の投与で、発熱と輸血関連急性肺障害 (TRALI) 以外の様々な副作用が29%-100%の頻度で認められた。濃厚血小板では12人中12人で輸血副作用が発症したが、洗浄/置換血小板に変えた後は、11人の患者では副作用を発症していなかった。1人の患者では、15回の洗浄/置換血小板輸血で軽度のアレルギー反応が1回発症したのみであった ($p < 0.0001$, Fisher's exact test)。

輸血回数をベースに解析すると、副作用発症頻度は $117/276$ (42%, 95%CI 36-48%) から $1/156$ (0.64%, 95%CI, 0.02-3.5%) であり

明らかな有意差 ($p < 0.0001$) を認めた。CCI 1時間値および24時間値は、表 2. の Table 2 に示した。臨床的にあきらかな出血症状はいずれの患者にもみられなかった。

D. 考察

非溶血性副作用防止のための洗浄血小板輸血では、単施設での洗浄血小板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、日本輸血・細胞治療学会 洗浄血小板ガイドラインを再評価する必要がある。

平成15年1月～平成19年12月までの5年間における信州大学での非溶血性副作用頻度は実患者あたり6.3%に発生し、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あり、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特に重要である。

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。今回直接タームス試験陽性で頻回の血小板輸血副作用を認めた急性白血病症例に対して洗浄血小板輸血を施行し、副作用の著明な減少を確認した。血小板輸血で副作用を頻回に起こし、また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と結論できる。

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。

発熱反応やTRALIも洗浄/置換血小板で予防できるか否かは、今後の検討が必要であるが、今回の検討の結果は、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向きで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、実行性を考えるときにこの事実は重要である。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。プロセッシング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

共同の臨床研究の実施につなげることができると期待できる。

E. 結論

濃厚血小板から血漿成分を除去、M-solに浮遊した洗浄/置換血小板は濃厚血小板による輸血副作用をほぼ完全に予防でき、かつ十分な血小板値の上昇と出血予防効果が期待できる。

今後、洗浄/置換血小板の置換液の統一化、品質評価の標準化を図り、多施設共同の臨床研究を進める必要がある。さらに、病原体不活化を視野に入れた調製のために65%の血漿除去による副作用防止効果について検討する必要がある。

F. 健康危険情報 報告なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Azuma H. et. al: Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). *Transfusion* 2008 Sep16. [Epub ahead of print]

2) 藤井康彦、浅井隆善、下平滋隆、他：重篤な急性輸血副作用に関する多施設共同研究。日本輸血・細胞治療学会誌 54：406-410, 2008.

3) 下平滋隆、山崎善隆：増加するHIV感染者への対応—輸血後感染防止のため。Medical Technology 37:7-9, 2009.

2. 書籍

1) 下平滋隆：不活化技術導入への取り組み

み、北海道輸血シンポジウム プロシーディングス (受理) 2008.

3. 学会発表

- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)

- 4) 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)
- 5) 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)
- 6) 下平滋隆、東 寛、米村雄士、大戸 斉：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)

表 1.

日時	洗浄血小板の輸血	副作用	症状	血小板数(万) 〔輸血前〕	血小板数(万) 〔輸血後〕
H18 4/26		(-)		3.7	
4/29		(-)		3.2	
5/ 1		(-)		1.9	
5/ 3		(-)			3.5
5/ 5		(+)	蕁麻疹		2.7
5/ 7		(+)	蕁麻疹		
5/ 8		(-)		2.0	
5/10		(+)	蕁麻疹	0.8	
5/11		(+)	蕁麻疹、呼吸困難	0.9	
5/12	○	(-)		1.2	
5/13		(+)	呼吸困難	1.3	
5/15	○	(-)		1.7	3.0
5/17	○	(+)	蕁麻疹	2.1	4.2
10/ 6	○	(-)		2.1	
10/ 7	○	(-)			
10/10	○	(-)		1.0	6.4
11/17	○	(-)		3.9	
11/20	○	(-)		1.7	
11/22	○	(-)		2.2	7.3
H19 2/20	○	(-)		2.1 (前日)	1.9
2/22	○	(-)		0.8	
2/23	○	(-)		1.9	
7/17	○	(-)		1.4	2.7
7/19	○	(-)			3.5
7/20	○	(-)		3.5	
11/22	○	(-)		3.9	
11/26	○	(-)		1.2	
11/28	○	(-)		2.6	
11/30	○	(-)		4.2	
H20 2/18	○	(-)		1.3	
2/20	○	(-)		1.9	
2/22	○	(-)		2.0	

2/25	○	(-)		1.8	
6/30	○	(-)		1.5	
7/2	○	(-)		2.2	
7/4	○	(-)		3.1	3.3
7/10	○	(-)		1.2	4.9
11/6	○	(-)		2.3	2.9
11/8	○	(-)		2.9	
11/10	○	(-)		2.1	
11/12	○	(-)		2.8	3.2
11/17	○	(-)		1.4	5.0

表 2.

Table 1. Adverse reaction type and rate to plasma- and W/R-PC

Patient	Disease	Adverse reaction	Plasma-PC			W/R-PC
			Pre medication	Prophylactic effect	Reaction	Reaction
1	MDS	Hives, palpitation	Hydrocortisone+ Anti-histaminics	None	12/12	0/10
2	AML(M2)	Hives	Hydrocortisone+ Anti-histaminics	None	2/2	0/38
3	AML(M4)	Hives	Hydrocortisone+ Anti-histaminics	None	4/4	0/4
4	AML	Hives	Hydrocortisone	None	56/193	0/9
5	AML(M2), Chron disease	Hives, palpitation, respiratory distress	Hydrocortisone	None	4/12	0/14
6*	MDS, splenomegaly exacerbation of hepatitis by steroid	Hives	None	-	11/19	0/10
7	Myelofibrosis	Hives, chills, paleness, hypoten- sion, respiratory distress	None	-	5/7	0/18
8	Aplastic anemia	Wheals, hypotension, respiratory distress, SaO ₂ 83%	Hydrocortisone	None	3/7	0/3
9	AML	Generalized rash, edema, hypotension (anaphylactic shock)	Methylpredonison+ glycyrrhizin	None	9/9	1/15**
10	AML(M2)	Wheals, hypotension, laryngoedema, nausea, respiratory distress, SaO ₂ 90%	Methylpredonison	None	7/7	0/3
11**	MDS	Hives	Hydrocortisone	None	2/2	0/25
12*	AML	Hives, respiratory distress, SaO ₂ 90%	Hydrocortisone	None	2/2	0/7***

研究発表 1. 論文発表 1) Azuma H らより

患者12 以外はW/R-PC(洗浄/置換血小板)輸血時に副作用予防薬の前投与は行っていなかった。

軽微な皮疹のみ観察された。

* 副作用は6回のFFP投与で2回観察されている。ステロイドの前投与は肝炎の悪化を嫌ったために行われていない。

** 副作用はFFPやRBCの輸血でも観察されていた。

*** ステロイドの前投与はW/R-PC輸血時も行っていた。

Table 2. 1-hour and 24-hour CCI

Patient	W/R-PC transfusion				Plasma-PC transfusion	
	1-hour CCI		24-hour CCI		24-hour CCI	
	n	mean±SD	n	mean±SD	n	mean±SD
1	10	27400±4700	5	11000±6100		
2	7	25600±7600	22	18600±7800		
3	4	35600±1300	3	24000±2500		
4	6	25,000±5700	6	18300±6900	30	15000±6100
5	11	19000±8900	9	12600±6600	2	21800, 12700
6	6	7500±4500	6	5400±4600	2	3800, 5600
7	3	12800±3900	2	(5800, 5600)		
8	1	25300	3	19700±5100		
9	15	20700±5900	14	13700±6400		
10	3	30900±9800	3	21700±11900		
11	22	23400±2500	1	(27500)		
12	1	16800	1	15000		
	89	22400±8000	75	15400±8000	34	11200±6300

【別紙 1】

洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II)

2008 年 2 月 1 日初版

2009 年 2 月 1 日改定案提示

目的

血小板製剤の輸血による蕁麻疹、発熱、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシーなどの副作用を防止する目的で、臨床現場では血小板を洗浄したのち、患者に投与することがなされてきた。しかしながら、その適応、効果の判定、洗浄に使用する液の組成、洗浄方法等に関しては、明瞭な指針がなく、副作用予防効果についても一定の評価がないのが現状であった。この度、平成 17～18 年度にかけて本学会血液製剤小委員会が実施した、洗浄・置換血小板製剤使用のアンケート調査の結果、血小板の洗浄・置換が副作用予防に有効であることが示された。本指針はアンケート調査の結果に基づいて作成されているが、洗浄・置換血小板がより安全かつ適正に調製・使用されることを目的としている。

適応

種々の薬剤の前投与や他の処置等で予防できない副作用が 2 回以上観察された場合。ただし、アナフィラキシーショックなどの重篤な副作用の場合には 1 回でも観察された場合。

洗浄・置換(調製)

血小板製剤の洗浄・置換液としては酢酸リンゲルあるいは生理食塩水を主体とした液が使用されているが、洗浄・置換 24 時間後の血小板機能には差がある^{1,2,3)}、ので調製後、使用するまでの時間によって使い分けることが望ましい。実際に使用されている洗浄・置換液の組成は資料 1、調製法は資料 2 に記載した。置換の実際の操作については資料 3 を参照。

1) 洗浄・置換液の選択

- ・ 調製した翌日に輸血する場合には M-sol が望ましい。ただし、洗浄すると血漿が持っている抗菌・殺菌作用が減弱するので、調製翌日に投与する場合には、投与開始をいたずらに引き延ばさない。
- ・ 調製当日中に輸血する場合には M-sol 以外のブドウ糖加酢酸リンゲル液(G-sol)でも可とする。
- ・ 調製後速やかに使用する場合で、M-sol、G-sol が使用できない場合には、抗凝固剤を添加した生理食塩水(A-sol)、あるいは抗凝固剤を添加した冷凍血液洗浄液 3 号(B-sol)でも可とする。

2) 洗浄方法:

- ・ 血漿置換のみでよい。
- ・ 血漿置換のみで血漿のおおよそ 90%の除去は可能であり、副作用防止効果も十分期待できる。

輸血効果の判定

洗浄・置換血小板は濃厚血小板と、概ね同等の効果が期待できる。輸血効果の判定には、客観的な判定のできる CCI 値を用いることが望ましい。

「血液製剤の使用にあたって」(厚生労働省/編)によると、濃厚血小板液を輸注した場合、合併症のない場合には、CCI 1時間値は 7,500/ μ l 以上、翌朝又は 24 時間後の CCI は通常 4,500/ μ l 以上である。

インフォームド・コンセント

院内調製による洗浄・置換血小板の投与に先立ち、インフォームド・コンセントを必ず取得することが必要である。

輸血時の臨床症状の観察

副作用防止効果および有害事象の有無には注意を払う必要がある。

- 1) 佐々木 大、小砂子 智、小宮山祥光、鈴木 光、浦野慎一、中野月子、清水哲夫、神谷忠、平沼 隆明、西岡 克郎、伊田八洲雄. 血小板の洗浄・保存液の比較検討. 日本輸血学会誌 47: 777-782, 2001
- 2) Hirayama J, Azuma H, Fujihara M, Homma C, Yamamoto S, Ikeda H. Storage of platelets in a novel additive solution (M-sol), which is prepared by mixing solutions approved for clinical use that are not especially for platelet storage. Transfusion, 47: 960-965, 2007
- 3) 平山順一、東 寛、藤原満博、秋野光明、本間稚広、山本定光、加藤俊明、池田久實. 市販輸液の混合物である新たな洗浄置換液(M-sol)による血小板の保存. 日本輸血細胞治療学会雑誌 54: 17-22, 2008

【別紙 2-1】

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)

1. 目的

- 1.1 洗浄・置換血小板調製法の標準化および安全な普及を目指すことである。院内調製される洗浄血小板についても、人為的ミス防止、汚染防止、品質保証のための遵守基準が必要である。

2. 対象

- 2.1 洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) (案) 2009年2月1日付改定の適応に準じる。
- 2.2 輸血のインフォームド・コンセントのなかで、3の項にある責任体制のもとで、当該診療科の医師の要請により輸血部門において院内調製を行うこと、副作用防止効果と院内調製に伴うリスクについて了解を得る。

3. 責任者と作業員の体制

- 3.1 統括責任者を置く。統括責任者は洗浄血小板を用いた治療を実施する診療科長・部長等である。
- 3.2 製造管理責任者および品質管理責任者を置く。製造管理責任者は、輸血部門の責任医師が担当する。
- 3.3 品質管理責任者は、製造管理責任者とは別に、輸血あるいは臨床検査部門の医師または技術職員が担当する。
- 3.4 洗浄血小板の作業員は、製造管理責任者の監督の下で十分習熟あるいは教育訓練を受けた医師または技術職員が行う。
- 3.5 作業員は予め洗浄血小板調製に係る十分な教育訓練を受け、訓練記録を残す。

4. 洗浄血小板調製に係る施設、設備・機器

- 4.1 輸血部門 (分画室あるいは細胞プロセッシング室等) において、部外者の立ち入りが制限された区域で調製する。
- 4.2 調製区域の立ち入りの手順を決めておく。
- 4.3 設備および機器に関しては定期的なバリデーションおよびサニテーションを行う。

5. 細胞調製作業

- 5.1 洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) (案) に準拠する。
- 5.2 洗浄血小板の標準作業手順書(SOP)および作業記録書(ワークシート)を作成する。
- 5.3 安全キャビネットを用いなくても、輸血チューブ用無菌接合装置を用いた操作で可能である。対応の分離バッグ、除菌フィルター付バッグを活用する。複数のロットを同時に取り扱わない。
- 5.4 品質検査は院内もしくは外部委託により、洗浄血小板最終産物からの血小板数は確認する。洗浄液もしくは置換液の一部を無菌試験およびエンドトキシン用のサンプリング

- グを行うことが望ましい。品質検査記録書を作成する。
- 5.5 調製および品質検査には局方対応の医薬品および試薬を使用することが望ましい。試薬記録書を作成する。
 - 5.6 洗浄血小板の出庫(払い出し)について、製品規格(製品標準)を定める。最終的な出庫判断は、製造管理責任者が下す。
 - 5.7 作業中および作業後、作業記録書に記録し、作業員および製造管理責任者が署名する。検査結果の報告後、品質検査記録書に記録し、作業員および品質管理責任者が署名する。
 - 5.8 調製に用いる原料血小板製剤の製造番号は、他の輸血用血液製剤と同様に、薬事法に定める使用記録を20年間保管する。
6. ラベル
 - 6.1 調製されたバッグには、原則として手書きでない専用ラベルを貼付する。
 - 6.2 原料血小板製剤の製造番号とトレーサビリティを取れるようにする。
 7. サンプル
 - 7.1 原料血小板製剤から分離された血漿成分を保存することが望ましい。
 - 7.2 サンプルには専用のラベルを貼付する。
 - 7.3 保存サンプルは専用記録書(保存サンプル記録書)で保管する。
 8. 輸血
 - 8.1 調製が終了した洗浄血小板はすみやかに患者に投与する。輸血までの期間に関しては、洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Version II)(案)に準拠する。
 - 8.2 輸血の実施は、院内輸血実施手順に従う。
 - 8.3 輸血後の空バッグは、輸血部門に返却し、保管もしくは適正に処理する。
 - 8.4 洗浄血小板については、副作用の有無に係わらず副作用報告を輸血部門に報告する。
 - 8.5 洗浄血小板輸血による副作用が発生した場合には、直ちに輸血部門に連絡し、製造管理責任者に報告し、対応する。
 - 8.6 品質検査の結果、汚染等の問題が判明した場合、製造管理責任者は製造工程の検証を行う。製造管理責任者は、統括責任者もしくは当該診療科の医師と相談し、患者の状態を把握する。対応は院内の医療安全管理室を含め協議する。
 9. 廃棄
 - 9.1 製造規格に満たない場合の基準を定めておく。
 10. その他
 - 10.1 院内調製に必要な資材費に関しては、院内で定めておく。
 11. 付
 - 11.1 標準作業手順書(SOP)
 - 11.2 作業記録書(Form)
 - 11.3 置換液製品標準書