

200940028A

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21年度 総括研究報告書

主任研究者 大戸 齊

平成22(2010)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21年度 総括研究報告書

主任研究者 大戸 斉

平成22 (2010) 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

自己血の院内手順書の作成・評価に関する研究

脇本信博・面川 進 ----- 11

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 ----- 22

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 ----- 30

院内における血液細胞処理のための指針 ----- 34

近赤外分光法を用いた血小板細菌汚染の非侵襲的検出

大戸 斉 ----- 80

血小板製剤のフィルター使用によるマイクロパーティクル形成への影響

大戸 斉 ----- 84

I. 総括研究報告書

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 21 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 齊 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血（全血、成分血）や自己フィブリン糊、自己血小板製剤が製造・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、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。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）を通じて広く意見を求め、検証している。

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
	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	准教授
	面川 進	秋田県赤十字血液センター	所長
	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プロセッシング・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。

自己血輸血は、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）と広く普及している中で、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無規制の状態であり、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、基準書に反映されるように努めた。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、それぞれの原案策定まで進捗し、関連する学会員へのアンケートやホームページなどを通じて、パブリックコメントを募っている。

C. 研究結果

1. 自己血の院内手順書の作成・評価

学会認定・自己血輸血看護師（日本自己血輸血学会と日本輸血・細胞治療学会連携して設立）を通じて、貯血式自己血輸血実施基準書（案）のアンケート調査を実施した。アンケート調査から教育訓練を受けた自己血看護師が居る施設であっても最低基準が遵守されていないことから、実施基準を改定する必要があると考えられた。

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、保存管理に関して、日本輸血・細胞治療学会と日本臨床衛生検査技師会の会員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、国際基準などを参考として、ガイドライン「院内における血液細胞処理のための指針」（案）を作成した。

3. 洗浄血小板製剤基準

研究班が中心となって作成した洗浄血

小板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)、および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(verision2.0) に公開されている。

北海道赤十字血液センターでの検討により、閉鎖系での調製が可能な置換液 M-sol は長期保管においても品質が安定しており、洗浄置換調製に依らなくとも、良いことが示された。M-sol はクリーンルームによる調製をせずとも、除菌フィルター付バッグの使用により、閉鎖系の製造が可能である。また、アルミ蒸着袋に真空保存することで、pH を一定に保つことができ、1 年間以上の保存が可能であった。バッグ毎の M-sol 製造でも大量に製造する方法でも、その品質に差がなかった。また、長期保存された M-sol と製造直後の M-sol を用いた洗浄・置換血小板機能に差がみられなかった。

洗浄置換血小板と置換血小板の血小板回収率は、それぞれ 90.5%と 89.5%と差がなく、良好である。輸血後 24 時間の CCI($\times 10^4/\mu\text{L}$)は、洗浄置換血小板、置換血小板でそれぞれ 1.53 (n=51)、1.59 (n=18)と良好で、輸血後の副作用や有害事象はなかった。

信州大学では、プロセッシング基準に関するガイドラインに準拠した置換血小板は医療機関においても製品標準に適合する品質であること確認した。熊本県下の医療機関と九州血液センターによる M-sol 置換血小板の技術協力は、地域医療機関と血液センターとの連携のモデルとなる。本研究は、医療機関と血液センターとの技術連携による置換血小板の院内調製の標準化、その普及は非溶血性副作用の防止策として輸血の

安全性の向上に大きく貢献でき、保険収載による運用においても十分に寄与すると考える。

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、今回のアンケート調査結果を元に以下のように実施基準を改定する予定である。

ウイルス感染者への対応：原則として制限はないが、詳細は施設内の倫理委員会あるいは輸血療法委員会の判断に従う。

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監督医師に連絡する。看護師採血の場合には数人の固定した看護師が行うことが望ましい。

採血場所：清潔で静かな環境が必要である。採血専用の場所を設置することが望ましい。

採血手技：回路の閉鎖性を保ち、金属針の付いた採血バッグを用いる。プラスチック留置針による採血は原則避ける。

採血後の処置：チューブをシール（可能ならハンドシーラーを使用）後に採血バッグを切離し、採血相当量の輸液を採血バッグの側管から行い、その後抜針する。」なお、皮膚消毒手順は変更する必要がないがさらに周知徹底を図る必要がある。

さらに、**自己血輸血管料の新設**を提案する。安全な自己血を実施できる体制をとれるようにするために、自己血輸血管料を新設することにより、適正で確実な自己血輸血実施施設の拡充を図るのが望ましい。自己血輸血管料を申請できる施設要件（案）も以下のとおり示したい。

- 1) 貯血式自己血輸血実施基準を遵守すること
- 2) 日本自己血輸血学会あるいは日本輸血・細胞治療学会が認めた施設であること
- 3) 赤血球製剤に対する自己血の割合が12%以上であること
- 4) 自己血輸血責任医師がいること
- 5) 学会認定・自己血輸血看護師がいること
- 6) 保管管理を担当する常勤臨床検査技師がいること
- 7) 自己血採血・保管・輸血の実施法および合併症への対処法（マニュアル）が整備されていること
- 8) 整備された記録が保管されていること

自己血輸血実施管理体制をバックアップする体制を確立し、適正な自己血輸血実施施設の拡充を図る必要がある。

洗浄血小板製剤に関して、M-sol 洗浄しなくとも、置換血小板で十分か品質保証がなされた。また、臨床的な血小板輸血効果、副作用防止効果が洗浄血小板と同等であることが示され、医療機関での日常業務としても十分に導入可能であると期待される。

洗浄置換血小板や置換血小板では、血漿が90%以上除去され、非溶血性副作用防止効果に威力を発揮する。しかし、血漿に含まれる細菌増殖を抑制する補体などの成分も同時に除去されることになる。原料血小板に細菌汚染を認める場合、菌の増殖を助長しかねない。今後、置換血小板における細菌汚染の検出系の確立、30%血漿残留の置換血小板の有効性および安全性、不活化処理を念頭に置いた新たな技術開発研究が必要となる。

洗浄/置換血小板を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。医療機関として信州大学における M-sol および R-PC 調製は、ガイドラインの基準と比較し同等品質であることが示された。本研究により SOP の妥当性が示され、施設毎にガイドラインおよび SOP に従うことで標準としての院内調製が可能であることが示された。今後、院内調製 M-sol を用いた R-PC の臨床研究成果の集積が必要である。

将来、血液センターの製剤部門が集約される地域において、院内調製が困難な医療機関では、どのように血液センターの技術協力を得るかは重要な課題である。九州センターと熊本県下の医療機関連携は、製造部門が無くなってしまいう地域における一つ

の在り方を示している。今後、医療機関や地域での輸血医療の格差が生じないように、継続して経過を見て行く必要性がある。

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「院内における血液細胞処理のための指針」原案を作成した。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。多くの関係者から策定の趣旨に関して賛同が得られ、また内容に関するもほぼ現実的なものであることが判明した。だが、施設によっては十分に対応できないと懸念する声もあり、学会ホームページおよび各施設へのアンケート調査などによりパブリックコメントを求め、今年度中に最終版とする。

内容について、細胞処理・管理に携わる医師や技師などに対して教育的要素を加えることを検討し、関連する学会とも連携して検査手技の統一化を図り、また細胞処理法について代表的な方法を提示するように努めた。最終版は欧米のFACT-JACIE 委員会委員に紹介される予定である。

今後に関する課題には以下のことが考えられる。すなわち、欧米では当該細胞に関する採取・処理・保存に関してはすでにガイドラインがあるだけでなく、各施設の監査・認定が行われ、基準が遵守される体制が確立している。我が国ではガイドライン策定が行われた段階に過ぎないので、今後はこれが実効性を持つように監査・認定の体制などを段階的に構築していく必要がある。また、細胞数や幹細胞数測定法など検査法の統一化、細胞処理・管理法の統一化を図ることも必要になるであろう。

F. 健康危険情報 報告なし

G. 研究発表

論文発表

1. Ohto H, Yonemura Y, Takeda J, Inada E, Hanada R, Hayakawa S, Miyano T, Kai K, Iwashita W, Muto K, Asai F. Guidelines for managing Conscientious Objection to Blood Transfusion. *Transfusion Medicine Reviews* 23: 221-228, 2009.
2. Ohto H, Ezuki S, Kanno T, Nollet KE. Extending platelet storage: safety and quality considerations. *Vox Sanguinis, ISBT Science Series* 2009; 4:266-270.
3. 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.
4. 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 21：124-133, 2008.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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* 55：2009 (in press).
9. Hirayama J, Kojima S, Azuma H, et al: The effect of radiation on platelet

- in M-sol additive solution with 30% residual plasma. *Transfusion* 49: 813-815, 2009.
10. Azuma H, Ikeda H : Washed/ replaced (W/R)-platelets. *Vox Sanguinis*, ISBT Science Series 4: 342-346, 2009.
 11. Narimatsu H, Yuji K, Shimodaira S, Kami M : The usefulness of pathogen inactivation during an outbreak of a new strain of influenza (H1N1). *Transfusion Medicine Reviews* (in press).
 12. 平山順一, 東 寛, 他 : 洗浄置換液 M-sol を用いた血漿濃度 30%の洗浄置換血小板の保存. *日本輸血細胞治療学会雑誌* 55 : 415-417, 2009.
 13. 平山順一, 東 寛, 他 : M-sol による洗浄置換血小板に関する研究. *血液事業* 31: 443-448,2009.
 14. 平山順一, 東 寛 他 : 輸血用血小板保存液の進歩. *検査と技術* 37 : 339-344, 2009.
 15. 秋野光明, 田村 暁, 東 寛 他 : 二種類の洗浄・置換血小板の調製法に関する検討. *日本輸血細胞治療学会誌* (受理).
 16. 秋野光明, 平山順一, 東 寛 他 : 洗浄・置換血小板に用いる洗浄・置換液 (M-sol) の製造と保存. *日本輸血細胞治療学会誌* (受理).
 17. 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.
 18. Kim SW, Tanosaki R, et al. Busulfex (i.v. BU) and CY regimen before SCT: Japanese-targeted phase II pharmacokinetics combined study. *Bone Marrow Transplant* 43: 611-617; 2009.
 19. Kuwatsuka Y, Tanosaki R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for core binding factor acute myeloid leukemia: t(8;21) and inv(16) represent different clinical outcomes. *Blood* 113; 2096-2103; 2009.
 20. Fuji S, Tanosaki R, et al. Intensive glucose control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective matched-cohort study. *Bone Marrow Transplant* 44; 105-111, 2009.
 21. Fuji S, Tanosaki R, et al. Decreased insulin secretion in patients receiving tacrolimus as GVHD prophylaxis after allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant* 2009 Aug 3. [Epub ahead of print]
 22. Kurosawa S, Tanosaki R, et al. Outcome of 93 patients with relapse or progression following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol.* 84: 815-820: 2009.
 23. Kobayashi H, Muroi K, et al. Predictive factors of response and survival following chemotherapy

- treatment in acute myeloid leukemia progression from myelodysplastic syndrome. Intern Med 48; 1629-1633: 2009.
24. Oka S, Muroi K, et al. Preferential expression of phosphatidylglucoside along neutrophil differentiation pathway. Leuk Lymphoma 50; 1190-1197: 2009.
25. Oka S, Muroi K, et al. Correlation between flow cytometric identification of CD33-positive cells and morphological evaluation of myeloblasts in bone marrow of patients with acute myeloblastic leukemia. Hematology 14; 133-138: 2009.
26. Oka S, Muroi K, et al. Prediction of response to imatinib in patients with chronic myelogenous leukemia by flow cytometric analysis of bone marrow blastic cell phenotypes. Leuk Lymphoma 50; 290-293: 2009.
27. Nagai S, Muroi K, et al. Maintenance and preemptive therapy with ganciclovir for cytomegalovirus colitis with extremely high antigenemia in adult T-cell leukemia. Int J Hematol 89; 249-250: 2009.
28. Noborio-Hatano K, Muroi K, et al. Bortezomib overcomes cell-adhesion-mediated drug resistance through downregulation of VLA-4 expression in multiple myeloma. Oncogene 28; 231-242: 2009.
29. Ishige I, Nagamura-Inoue T, Honda JM, Harnprasopwat R, Kido M, Sugimoto M, Nakauchi H, Tojo A. Comparison of mesenchymal stem cells derived from arterial, venous, and Wharton's jelly explants of human umbilical cord. Int J Hematol, 90;261-9, Epub 2009.
30. 岡 智子、室井一男、他. 急性白血病の寛解導入における血小板輸血トリガー値の検討. 日本輸血・細胞治療学会誌 55 (5): 589-595, 2009.
31. 東 英一、室井一男、他. 同種造血幹細胞移植後の免疫再構築—造血細胞移植後の予防接種ガイドライン. 臨床血液 50(8): 642-651, 2009.
32. 池田和真, 長村(井上)登紀子, 甲斐俊朗, 藤井康彦 田中朝志, 小崎繁昭, 佐川公矯, 高松純樹, 高橋孝喜, 大戸斉. 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・細胞治療学会誌 55, 397-404, 2009.

学会発表

1. Ohto H. Extending platelet storage: safety and quality considerations. Vox Sanguinis 2009; 97:11.
2. Kawabata K, Ezuki S, Saranwong S, Kawano S, Ohto H. A non-invasive near infrared system for detecting

- bacterial contamination of platelet components. Vox Sanguinis 2009; 97:37.
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 斉、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 斉：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 斉、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. 東 寛：置換血小板による副作用防止. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会 2009年5月 埼玉.
 10. 平山順一、高橋 勲、東 寛 他：M-solによる洗浄置換血小板中での細菌増殖の増殖動態. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会 2009年5月 埼玉.
 11. 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 2009年5月 埼玉.
 12. 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 2009年5月 埼玉.
 13. 米村雄士、田中朝志、藤井康彦、山口一成、大戸 斉、高橋孝喜、佐川公矯 2008年輸血・細胞治療学会総合アンケート調査報告から. 第57回日本輸血・細胞治療学会総会 2009年5月 埼玉.
 14. Azuma H, Ikeda H: Washed/replaced platelet concentrates. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.
 15. Hirayama J, Azuma H et al.: Storage of platelets washed with M-sol and commercially available additive solutions. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.
 16. Shimodaira S et al.: A reporting system for blood components in transfusion reactions in a University Hospital: the National

- Hemovigilance System. XXth Regional Congress of ISBT Asia, Nagoya, 2009.
17. Yonemura Y, Ohto H, et al.: Analysis of the transfusion-related hazards in Japan. XXth Regional Congress of the ISBT Asia, Nagoya, 2009.
 18. Tanosaki R, et al. Establishment of standards for processing cellular therapy product routinely used for hematopoietic stem cell transplantation in Japan. XXth Regional Congress of the ISBT Asia, Nagoya, 2009.
 19. 室井一男. 院内製剤の調製基準 院内製剤・細胞処理のための指針(案). 日本輸血細胞治療学会誌 55(2): 207, 2009.
 20. 室井一男. 骨髄間葉系幹細胞を用いたGVHDの治療. 日本輸血細胞治療学会誌 55(2): 182, 2009.
 21. Hirata Y, Muroi K, et al.: Engraftment and adverse effects of dimethyl sulfoxide-depleted peripheral blood progenitor cells. XXth Regional Congress of the ISBT Asia, Nagoya, 2009.
 22. 長村(井上)登紀子. 国内外の臍帯血や造血幹細胞処理基準から振り返ってみた院内細胞処理基準における課題. 日本輸血細胞治療学会誌 55(2): 208, 2009.

書籍

1. 下平滋隆: 不活化技術導入への取り組み. 輸血副作用防止のストラテジー—第20回北海道輸血シンポジウム 池田久 実編 pp159~166. 2009年5月発行.

Ⅱ. 分担研究報告書

A. 研究目的

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 万単位の自己血が製造・使用されている（年間の総赤血球製剤使用量の約 10%、輸血を要する待機的手術の最大 80%に相当する）。

ところが、わが国では輸血部が少ないことから看護師や研修医が貯血式を実施することが多い。そのため、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にもかかわらず、採血時の VVR、採血時や保管時の血液の細菌汚染、返血時の取り違え事故、などの問題点がある。また、自己血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ことも問題点の一つである。

昨年度の研究で、関連学会（日本自己血輸血学会および日本輸血・細胞治療学会）と連携して、医療機関において貯血式自己血輸血を実施する上で、その安全性と品質を保証するために必要不可欠な実施基準（施設基準、製造・品質管理手順）を作成、提示した（表 1）。

そこで、本年度の研究では実施基準の検証と改定を目的として、貯血式自己血輸血（以下、貯血式）を実施している施設の実態を明らかにし、実施準が遵守されているか検討した。

B. 研究方法

1) 調査対象と調査内容

2007 年に日本自己血輸血学会および日本輸血・細胞治療学会が学会認定・自己血輸血看護師制度協議会を共同設立した。2009 年に協議会が認定した自己血輸血看護師の所属 64 施設を対象に文書によるアンケート調査を行った。

調査内容は、以下の通りであったが、看護師の活動と自己血採血の実態の関連性を検討するため、検査採血、点滴・輸血の実施者も

調査した。

- 1) 病院の概要
- 2) 病棟における検査採血の実施者
- 3) 病棟における点滴および輸血の実施者
- 4) 貯血式の適応、採血担当者、貯血式の採血状況、貯血式の採血後の処置
- 2) 背景因子（病院の概要、検査採血・点滴・輸血の実施者）の検討

病床数は 19～1,423（平均 561）で、大学病院が 20 施設含まれていた（表 2）。

輸血部の設置されている施設は 64 施設の中で 37 施設であった（表 3）。

輸血療法委員会が設置されている施設は 200 床未満は 9 施設であったが、200 床以上の病院ではすべてにおいて設置されていた（表 4）。

表 2. 病床別の施設数と大学病院数

病床数	施設数	大学病院
<200	11	0
200～500	19	0
500～800	17	6
800≤	17	14

表 3. 輸血部設置施設

病床数	施設数	輸血部設置施設
<200	11	0
200～500	19	6
500～800	17	14
800≤	17	17

表 4. 輸血療法委員会設置施設

病床数	施設数	輸血療法委員会設置施設
<200	11	9
200～500	19	19
500～800	17	17
800≤	17	17

検査採血・血液型用の検査採血・クロスマッチ用検査採血担当者は 800 床未満の 47 施設すべてが看護師であった。800 床以上の 17 施設では、検査採血：医師 2、検査技師 1、血液型用の検査採血：医師 5、クロスマッチ用検査採血：医師 5、検査技師 1 であった（表 5）。

表 5. 検査採血担当者

病床数	施設数	一般検査			血液型			クロスマツチ		
		D	N	P	D	N	P	D	N	P
<200	11	0	11	0	0	11	0	0	11	0
200-500	19	0	19	0	0	19	0	0	19	0
500-800	17	0	17	0	0	17	0	0	17	0
800 ≤	17	2	14	1	5	12	0	5	11	1

D: 医師、N:看護師、P: 検査技師

翼状針や留置針穿刺者は 500 床未満の 30 施設ではすべて看護師であった。500～800 床は医師の担当施設数はそれぞれ 4 施設と 10 施設で、800 床以上は医師の担当施設数はそれぞれ 9 施設と 12 施設であった (表 6)。

表 6. 点滴担当者

病床数	施設数	翼状針		留置針	
		D	N	D	N
<200	11	0	11	0	11
200-500	19	0	19	0	19
500-800	17	4	13	10	7
800 ≤	17	9	8	12	5

D: 医師、N:看護師

輸血の実施者は「1 本目」あるいは「2 本目以降」の輸血バッグ取り付け者は 500 床未満の 30 施設では 1 施設を除きすべて看護師であった。500～800 床は医師の担当施設数は 1 本目 5 施設、2 本目以降 3 施設で、800 床以上は医師の担当施設数が 1 本目 8 施設、2 本目以降 4 施設であった (表 7)。

表 7. 輸血バッグ取り付け担当者

病床数	施設数	1 本目		2 本目	
		D	N	D	N
<200	11	0	11	0	11
200-500	19	1	18	0	19
500-800	17	5	12	3	14
800 ≤	17	8	9	4	13

D: 医師、N:看護師

C. 研究結果

1. 貯血式自己血輸血実施基準と実態の比較 貯血式自己血輸血実施基準とアンケート調

査回答から得られた実態の比較を各項目別に行った。

年齢制限:

実施基準は「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。」である。

表 8. 年齢制限実施施設数

病床数	施設数	年齢制限実施
<200	11	1
200～500	19	3
500～800	17	0
800 ≤	17	1

「年齢制限あり」は全 64 施設中 5 施設あった。病床別での「年齢制限あり」の施設数は 200 床未満: 1、200～500 床: 3、500～800 床: 0、800 床以上: 1 であった (表 8)。制限の内容は 70 歳以上、80 歳以上、15 歳以下と 85 歳以上であった。

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。また、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。実施基準では、AABB と同様に「制限はない」としたが、高齢者では合併症が増加することから、高齢者で合併症がある場合には自己血貯血は慎重に対応すべきである。また、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。

今回のアンケート調査の回答で 64 施設中 5 施設において「年齢制限あり」としているが、貯血式における年齢制限は各施設の実態に即して実施すべきであり、アンケート調査結果は望ましいものと考えられる。

ウイルス感染者への対応:

実施基準は「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。」である。今回のアンケート調査は HIV 以外のウイルス感染者と HIV 感染者への対応を分けて調査した。

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である。

今回の調査結果から、ウイルス感染者への対応として、病床数が少ない施設ほど「自己血採血を行わない」という傾向があった(表9、10)。HIV 以外ウイルス感染者からの採血を行わないのは200床未満18.2%、200-500床26.3%であり、HIV感染者からの採血を行わない施設も200床未満45.5%、200-500床31.6%であった。輸血療法委員会が機能しているかどうかの問題があると考えられる。また、「倫理委員会の判断に委ねる」という回答が、全体で3施設あったことから、実施基準は「輸血療法委員会あるいは倫理委員会の判断に従う」と改定すべきである。

表9. ウイルス感染者 (HIV 以外) の採血

病床数	施設数	制限なし	委員会の判断	行わない
<200	11	6	3	2
200~500	19	13	1	5
500~800	17	14	1	2
800≤	17	16	1	0

表10. HIV感染者の採血

病床数	施設数	制限なし	委員会の判断	行わない
<200	11	2	4	5
200~500	19	5	5	6
500~800	17	10	3	2
800≤	17	11	4	1

回答なし：200~500床：3、500~800床：2、800床以上：1

採血者：

実施基準では、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。」である。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。

本研究の結果から看護師採血は37施設であ

り全体の57.8%であった(表11)。37施設の中で13施設は医師立会いの採血を行っており、安全性は担保されていると考えられる。残りの24施設は看護師単独採血であり、「看護師が採血を行う場合には前もって監督医師に連絡する」ことを徹底すべきである。

表11. 採血針穿刺者

病床数	施設数	臨床医師	専任医師	看護師+医師	看護師
<200	11	2	1	0	7
200~500	19	4	0	3	11
500~800	17	3	2	7	5
800≤	17	4	9	3	1

臨床医師：800床以上の1施設の研修医含む
 看護師+医師：医師立会いで看護師採血
 回答なし：200床未満：1、200~500床：1、500~800床：2、800床以上：1

また、37施設の中で採血担当看護師が固定されていたのは27施設(1~12名)であったが8施設は固定されていなかった(2施設は回答なし)。一定の採血技術水準を保つためには、3-5名の固定した看護師がローテーションを組んで採血することが重要である。

自己血採血時の検査技師の介助：

実施基準には定めていないが、検査技師の介助も、とくに、自己血の保管・出庫には必要である。

介助なしと回答した施設数を表12に示した。後述の自己血輸血管理料でも検査技師の介助は必須条件としており、体制の整備が望まれる。

表12. 貯血式における検査技師の介助

病床数	施設数	検査技師の介助なし
<200	11	6
200~500	19	1
500~800	17	4
800≤	17	2

採血場所：

実施基準には定めていないが、採血場所として清潔で静かな環境が必要である。

病床数の少ない施設では外来処置室が多かった(表13)。規模の小さな施設では独立した採血室を設置することは困難であるが、可能な限り、採血専用の場所を設置することが

望まれる。

表 13. 採血場所

病床数	施設数	外来	外来 処置 室	病室	病室 処置 室	採血 室
<200	11	1	4	3	1	2
200～ 500	19	4	12	1	0	2
500～ 800	17	2	3	1	0	11
800≦	17	0	2	0	0	15

皮膚消毒手順：

実施基準では、皮膚消毒手順は以下の通りである。

- 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ンアルコール）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。
- 5) 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。

1) 穿刺前の採血者の手洗い

調査結果では穿刺者の手洗いは64施設中61施設が行っていた。

2) 消毒薬剤と手順

実施基準通りふき取り操作をした後ポビドンヨードまたはグルコン酸クロルヘキシジンアルコールを使用していた施設は全体で82.8%であった。

実施基準通りの消毒をしていない施設が大規模施設に多い傾向にあった（表14）。

とくに、ふき取り操作をしていなかった施設は全体で10施設（15.6%）あり、今後十分に啓発しなければならないと考えられた。

3) 消毒後の乾燥

消毒後に穿刺する際、経過時間によるのではなく乾燥を確認した後行った施設は全体で

68.8%であった。消毒手順同様に、実施基準通りの消毒をしていない施設が大規模施設に多い傾向にあった（表15）。

4) 穿刺者の手指の消毒

実施基準では手術時と同じ清潔性を保つために、穿刺部位に触れる場合には滅菌手袋を使用すると定めている。

基準通りに実施していたのは全体で71.9%であったが、大学病院が多く含まれている800床以上の施設は41.2%と低く、実施基準が遵守されていなかった（表16）。

表 14. 消毒薬剤と手順に関して実施基準を遵守している施設

病床数	施設数	実施施設	割合
<200	11	10	90.9%
200～500	19	15	78.9%
500～800	17	16	94.1%
800≦	17	12	70.6%

表 15. 消毒後の乾燥に関して実施基準を遵守している施設

病床数	施設数	実施施設	割合
<200	11	8	72.7%
200～500	19	14	73.7%
500～800	17	10	58.8%
800≦	17	12	70.6%

表 16. 穿刺者の手指の消毒に関して実施基準を遵守している施設

病床数	施設数	実施施設	割合
<200	11	11	100%
200～500	19	14	73.7%
500～800	17	14	82.4%
800≦	17	7	41.2%

採血手技：

採血手技に関する実施基準では、「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。」である。

閉鎖性を考慮し、金属針の付いた採血バッグを使用した施設は81.3%であったが、大規模施設に実施基準通りの採血バッグを用いていない施設がやや多い傾向にあった（表17）。

表 17. 金属針の付いた採血バッグ使用施設

病床数	施設数	実施施設	割合
<200	11	9	81.8%
200～500	19	18	94.7%
500～800	17	12	70.6%
800≤	17	13	76.5%

採血後の処置：

採血後の処置として、実施基準では「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。」である。

調査結果では抜針前31施設（48.4%）、抜針後11施設（17.2%）、採血前から反対側の上肢から輸液6施設（9.4%）、輸液なし16施設（25.0%）であった（表18）。

患者および自己血の安全性を考えると、採血終了後にハンドシーラーで血液バッグを切離した後、血液バッグの側管から採血量と等量の輸液を行い、その後抜針することが望まれる。そのためにはシーラー（ハンドシーラーが望ましい）を用意し、側管のある採血バッグを死闘する必要がある。

病床数の多い施設はハンドシーラーを高率に保有し（表19）、側管のある採血バッグの使用も多かった（表20）が、「輸液なし」の施設が多かった。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。

今後、実施基準を「チューブをシール（可能ならハンドシーラーを使用）後採血バッグを切離し、採血相当量の輸液を採血バッグの側管から行い、その後抜針する。」と変更しなければならない。

表 18. 採血後の輸液

病床数	施設数	抜針前	抜針後	採血前	輸液なし
<200	11	5	3	2	1
200～500	19	8	3	2	6
500～800	17	9	3	1	4
800≤	17	9	2	1	5

採血前：採血開始前から反対側の上肢に輸液ラインを確保し輸液

表 19. 採血後のバッグの切離

病床数	施設数	ハンド	固定	アルミ
<200	11	1	6	2
200～500	19	5	14	0
500～800	17	9	8	0
800≤	17	15	2	0

ハンド：ハンドシーラー、固定：固定シーラー
アルミ：アルミリング

表 20. 側管の付いた採血バッグ使用施設

病床数	施設数	実施施設	割合
<200	11	6	54.5%
200～500	19	9	47.4%
500～800	17	8	47.1%
800≤	17	10	58.8%

採血バッグの保管：

採血バッグの保管として、実施基準では「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。」である。

アンケート調査結果は概ね良好であったが、病室保管が1施設に見られた（表21）。至急、是正されねばならない。また、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ことも、今後、周知しなければならない。

表 21. 採血バッグの保管場所

病床数	施設数	病室	手術部	薬局	検査室	輸血部
<200	11	1	2	3	5	0
200～500	19	0	0	0	15	4
500～800	17	0	0	0	3	14
800≤	17	0	0	0	0	17

D. 考察

自己血の安全性や品質の保証の欠如

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。