

しかしながら、GMP (Good Manufacturing Practice) 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。

実際に、「患者の転院とともに貯血した血液を移送しようとしたところ、転院先の施設から使用を断られ、転院した2例のうちの1例は術後に同種血輸血を受けた」という事例も報告されている。

現在、わが国では自己血の移送は制度的には認められていない。院内製造の血液製剤には赤十字血液センターのような GMP がなく、施設基準、品質管理に関する基本指針がないからである。残念ながら、前述の事例はやむをえないのが現状である。

貯血式自己血輸血実施基準の策定

そこで、本研究では、昨年度、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、提示した。

以前から、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、1994年には、厚生省（当時）薬務局から「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」が出された。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、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、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。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。

自己血輸血看護師の所属施設を対象に行ったアンケート調査

本研究の目的は標準化された方法で自己血採血を行い、必要があれば施設間で自己血が搬送できるように、すでに作成した実施基準をさらに整備し、最終的には自己血輸血の GMP (施設基準、品質管理に関する基本指針) を作成することにある。そこで、実施基準の検証と改善を目的として、貯血式を実施している施設の実態を明らかにし、実施基準が遵守されているか検討した。

日本自己血輸血学会および日本輸血・細胞治療学会が共同設立した学会認定・自己血輸血看護師制度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。自己血輸血看護師には、筆記試験前日の合同研修および施設研修において、事前に実施基準について周知を図った。

調査内容は、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であった。

年齢制限：

実施基準「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。」に従った採血が全体の 92.2%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：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。輸血療法委員会は 200 床未満の施設で 11 施設中 9 施設、200-500 床の施設では 100%設置されていたが、委員会が機能していない危険性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。

採血者：看護師採血が 37 施設で全体の 57.8%

であった。37施設の中で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。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。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。

500～800床の施設での看護師採血は70.6%（看護師単独採血は29.4%）であった。500～800床の施設では留置針穿刺者は医師が58.9%、輸血バッグの取り付けは医師が29.4%担当していることと比較し、自己血採血における看護師担当割合が大きく、医師の関与が望まれる。

800床以上では輸血部が設置されていること、医師数が多いことなどから、看護師採血は17施設中4施設（23.5%）であった。

検査技師の介助：

検査技師の介助は自己血の保管・出庫には必要であるが、介助なしと回答した施設数は全体で20.3%あった。体制の整備が望まれる。

採血場所：

採血場所として清潔で静かな環境が必要である。採血場所として、外来あるいは外来処置室が全体の43.8%あったことから、採血専用の場所を設置することが望まれる。

皮膚消毒手順：

穿刺前の採血者の手洗いは64施設中61施設が行っていた。

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。大規模施設に実施基準に従った消毒をしていない施設が多い傾向にあった。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。

消毒後の穿刺部位の乾燥について、実施基準に従った方法を行っている施設は68.8%であった。大規模施設に実施基準通りの消毒をしていない施設が多い傾向にあった。

穿刺者の手指の消毒も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（41.2%）で遵守されていなかった。

採血手技：

閉鎖性を考慮した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、実施基準通りの採血バッグを用いていない施設が大規模施設にやや多い傾向にあった。

採血後の処置：

実施基準「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。」に従った採血は64施設中23例（35.9%）であった。内訳は200床未満：11例中5例（45.5%）
200～500床：19例中6例（31.6%）
500～800床：17例中6例（35.3%）
800床以上：17例中6例（35.3%）であった。

輸液については抜針後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。

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

採血バッグの保管：

実施基準「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。」に対して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。至急、是正されねばならない。

実施基準の改定(アンダーラインが改定点)

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。

自己血輸血管理料の新設

保険制度を改定し、自己血輸血管理料を新設することを要望している。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。

自己血輸血管理料の要件（案）

- 1) 貯血式自己血輸血実施基準の遵守すること
- 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

E. 結論

院内製剤である自己血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が、今回行ったアンケート調査の結果ら、教育を受けた自己血輸血看護師所属施設でさえ、最低基準が遵守されていないことが判明した。使用する採血バッグの種類、採血後の処置、採血部位の皮膚消毒についてさらに周知徹底を図る必要がある。

それと同時に、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ことから、自己血輸血管理料の新設を要望する必要がある。

F. 健康危険情報 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 21：124-133,2008
- 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.

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 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

- 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 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

- 6) 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

表 1 貯血式自己血輸血実施基準

| | |
|-------------|--|
| 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 100 mmHg 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 | ●最大血液準備量(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 400 mL あるいは循環血液量(70ml×体重 kg)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 200 mg を投与する。 ●経口鉄剤で不足する場合また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監督医師に連絡する。 |
| 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。 |
| 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。 |
| 自己血の出庫と返血 | ●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。 |

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-一般-006)
分担研究報告書

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 | 副部長 |
| 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

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 (version 2.0) 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、M-sol置換血小板で十分な血漿除去、副作用防止効果があることが示された。北海道赤十字血液センターの技術協力により信州大学では、プロセッシング基準に関するガイドラインに準拠したM-solおよび置換血小板の標準作業手順書を作成し、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。

A. 研究目的

急性白血病などに対する多剤併用化学療法による骨髄抑制、高度救命救急や心臓血管外科手術では、高度な血小板減少を呈するため、血小板輸血は出血防止や成分補充療法として非常に重要な位置を占めている。しかし、血小板輸血では軽症アレルギー

ー反応からTRALI、重症アレルギー反応やアナフィラキシーなど重篤な副作用問題になることがある。こうした非溶血性副作用を回避する対策として、洗浄・置換血小板の有効性が示されているが、置換液の調製法や洗浄置換あるいは置換血小板の調製法は医療機関において様々な運用がなされて

いる。洗浄血小板調製の標準化のために、日本輸血・細胞治療学会 血液製剤小委員会および洗浄血小板Taskforce小委員会において検討され、「洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Version II)」が2009年2月1日に改定案が示された：http://www.yuketsu.gr.jp/public_comment/result/04_result_ver1_sub_1_1.pdf

洗浄・置換血小板の非溶血性副作用防止に関する評価には、その品質を保証すべく標準化された工程を院内調製基準に準拠させることが課題であった。「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(version2.0)」として、洗浄・置換血小板調製法の標準化および安全な普及を目的として、学会ホームページに開示された：http://www.yuketsu.gr.jp/public_comment/bosyuu/090812attachment-2.pdf

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)の項目を各医療機関での運用の参考として列記した。

総論として指針および基準が示されたことにより、各論として、医療機関の実情に合わせた具体的な運用モデルを提示する必要がある。まず、北海道赤十字血液センターにおけるM-solおよびM-solを用いた洗浄置換もしくは置換血小板の品質保証に関する前臨床研究の成果を提示するとともに、医療機関における安全で適正な洗浄・置換血小板の調製として根拠となる検証データを示す。

また、製剤の集約化が進行する地域においては、輸血部の機能整備が不十分な医療機関と基幹血液センターとの連携は重要である。

「洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Version II)」に準拠して、血小板輸血の副作用が繰り返し出現したと思われる症例に、洗浄血小板製剤がどの程度供給されているかを熊本県下の実情に関して血液センターの協力で調査した。

B. 研究方法

北海道赤十字血液センターにおける洗浄/置換血小板の前臨床研究

1) 洗浄・置換血小板に用いる洗浄置換液(M-sol)の製造と保存に関して検討を加えた。さらに、洗浄・置換血小板調製法には、洗浄置換法と置換法の2つの方法が使われており、M-solを用いた両者の製品に関して、血小板機能と輸血効果を比較検討した。

2) 2つの調製法における、血小板回収率、残存血漿タンパク、品質検査(pH, 凝集能, % HSR, P-セレクチン陽性率, 血小板形態)について評価した。洗浄置換血小板75バッグ(患者6名)、置換血小板31バッグ(患者4名)に投与して、補正血小板増加数(CCI)および副作用防止効果を比較した。

M-sol置換血小板のプロセスバリデーション

信州大学においてM-solを用いたR-PCが、日本輸血・細胞治療学会の「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」に示された調製基準と同等品質であるか検証した。

M-solおよびR-PCのSOPを作成し、院内調製(n=8)した。M-solおよびR-PCの品質検査(pH, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Mg²⁺イオン濃度)とR-PCの機能検査(スワーリング、血小板数、グルコース濃度、P-セレクチン陽性率)を実施

し、ガイドライン基準と比較し検証した。調製による血小板回収率と蛋白除去率、14日間の血液培養、エンドトキシン測定し、工程の妥当性を評価した。

院内調製洗浄置換血小板

信州大学における平成15年1月～平成20年12月までの6年間の非溶血性副作用集計、血液センターの技術協力により、G-solを置換液とした洗浄置換血小板の非溶血性副作用防止効果に関する報告を示す。G-sol洗浄置換血小板は1回洗浄後、置換液に浮遊させ、速やかに輸血を行うことを原則とした。

熊本県下の洗浄血小板製剤の技術協力

平成20年4月から、九州圏内の製剤業務が九州血液センターに集約されたことより洗浄血小板も久留米で調製を行っている。今回熊本大学病院から洗浄血小板をオーダーする場合の時間的経過を紹介する。まず熊本大学病院輸血・細胞治療部から熊本血液センターへは、洗浄血小板投与使用予定の前日の12時までに連絡しなければならない。熊本血液センターからの依頼を受けて九州血液センターでは午後から準備、調製開始し、15時まで洗浄血小板の調製を行う。熊本血液センターには前日の18時には洗浄血小板製剤が到着する。当日の午前中には洗浄血小板は熊本大学病院に到着し患者に投与される。

C. 結果

北海道赤十字血液センターにおける洗浄/置換血小板の前臨床研究

1) 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ことが示された。M-solは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、最短でも1年間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。

2) 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 $90.5 \pm 1.4\%$ と $89.5 \pm 1.8\%$ と差がなく、血漿タンパク除去率（残存タンパク量）は、 $96.9 \pm 0.7\%$ ($428 \pm 95\text{mg}$)、 $95.4 \pm 0.9\%$ ($627 \pm 130\text{mg}$)と洗浄置換で高くなっていた。品質検査として、pHが酸性となる非洗浄血小板と比較して、両製剤ともアルカリ性に傾く以外、他の項目に差を認めなかった。

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 ± 0.82 ($n=51$)、 1.59 ± 0.78 ($n=18$)と良好であり、輸血後の副作用や有害事象はなく、副作用防止効果が示された。

M-sol置換血小板のプロセスバリデーション

R-PCの調製1, 3, 5, 7日後のグルコース濃度 ($\text{mmol} / 10^{12}\text{PLTs}$)が 17.62 ± 1.56 , 16.58 ± 1.50 , 15.60 ± 3.01 , 12.82 ± 2.76 で、P-セレクチン陽性率(%)が 3.75 ± 6.77 , 8.35 ± 5.70 , 10.99 ± 5.60 , 15.71 ± 8.35 であり、ガイドラインと比較し調製1日後まで良好であった。スワーリングは、調製7日後においても容易に確認できた。血小板回収率(%)は 90.8 ± 3.2 、蛋白除去率(%)は 93.3 ± 1.6 であり、どちらもガイドライン基準を満たしていた。血液培養は全て陰性であり、エ

ンドトキシンは全て検出感度以下であった。

非溶血性副作用防止のための洗浄置換血小板輸血

信州大学において、平成15年1月から平成20年12月（6年間）の非溶血性副作用に関して、ISBT Working Partyに従って再集計を行った（表1）。受血患者実人数4,499人あたりの非溶血性副作用は、264人（5.9%）、製剤本数に対する非溶血性副作用頻度は607本/66,495本（0.9%）、赤血球製剤0.4%、血小板製剤4.1%、血漿製剤0.3%の頻度であった。

濃厚血小板 402本（全副作用の66%を占める）/9,179本の頻度（0.4%）に対して、G-solを置換液として調製した192本の洗浄置換血小板での副作用は、軽症アレルギー反応の1件（0.5%）と有意な非溶血性副作用防止効果を認めた（表1）。

熊本県下の洗浄血小板の供給数

熊本大学病院では洗浄血小板は、表2-1に示すように昨年は10本、今年はずでに16本の使用を行っている。県下の他2病院においても年間数本の使用がある。また洗浄血小板は、表2-2に示すように洗浄赤血球に比べると、使用数も病院数も特定の病院に限られている。

D. 考察

置換液M-solは、クリーンベンチのような設備を設置せずとも、除菌フィルター付バッグの使用により閉鎖系で製造ができるため、医療機関における院内調製が容易になる。簡便にして安全性が高まることは、普及に大きく貢献できる。

M-sol洗浄置換血小板ではなく、置換血小

板において、十分な品質保証がなされた。また、臨床的な血小板輸血効果、副作用防止効果が同等であることが示され、M-sol置換血小板で十分であることは、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。

G-solを置換液とした洗浄置換血小板による副作用防止効果は確認されたが、調製直後に速やかに輸血する必要があり、置換液および洗浄置換もしくは置換血小板の安定性に関しては課題であり、学会推奨のM-sol置換血小板を医療機関における前臨床研究を必要とした。

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、製剤の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課題である。九州センターと熊本県下の医療機関連携は、一つの在り方を示していると考えられる。

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り、血液センターとの連携も今後益々重要である。

E. 結論

置換液M-solの安定性が示され、洗浄工程を要さないM-sol置換血小板はガイドラインに準拠した院内調製として十分な輸血副作用防止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。

また、院内調製による置換血小板の品質評価の標準化を進め、医療機関の実情に即して血液センターとの技術連携を図り、その安全な普及を図る必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. Azuma H, Ikeda H: Washed/replaced (W/R)-platelets. *Vox Sanguinis*, ISBT Science Series 4: 342-346, 2009.
3. 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* (受理) .
4. Ohto H, Yonemura Y, Takeda J, Inada E, Hanada R, Hayakawa S, Miyano T, Kai K, Iwashi W, Muto K, Asai F.. Guidelines for managing Conscientious Objection to Blood Transfusion. *Transfusion Medicine Reviews* 23: 221-228, 2009.
5. 米村雄士、大戸 斉 他. 2004年から4年間の輸血関連総合アンケート調査：副作用に関する調査報告. *日本輸血・細胞治療学会誌* 55: 639-644, 2009.
6. 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.
7. 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.
8. 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
9. 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) .
10. 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) .
11. 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.

書籍

12. 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 池田久實編 pp159~166. 2009 年 5 月発行.

学会発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.

6. Azuma H, Ikeda H: Washed/replaced platelet concentrates. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.
7. 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.
8. 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 the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.
9. Yonemura Y, Ohto H et al.: Analysis of the transfusion-related hazards in Japan. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.

表1. 非溶血性輸血副作用

Non-hemolytic transfusion reactions per bag from 2003 to 2008.

| Blood products | Reaction products | Transfusion products | % of reactions |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|----------------|
| Red cell concentrates (RCC) | 90 (14.8%) | 23,658 (35.6%) | 0.38 |
| Fresh frozen plasma (FFP) | 111 (18.3%) | 32,655 (49.1%) | 0.34 |
| Platelet concentrates (PC) | 402 (66.2%) | 9,719 (14.6%) | 4.14 |
| Washed red cell concentrates (W-RCC)* | 3 (0.5%) | 271 (0.4%) | 1.12 |
| Washed platelet concentrates (W-PC)** | 1 (0.2%) | 192 (0.3%) | 0.52 |
| Total | 607 | 66,495 | 0.91 |

* With or without leukocyte-depleted products;

** Over 90% of plasma is removed from PC as W-PC in secondary processing in the institute. In this process, PC is washed and replaced with G-sol containing acetate Ringer solution with glucose, sodium hydrogen carbonate, ACD-A, and distilled water. The product is transfused within 24h.

表 2-1. 熊本県下 H21 年度(4 月～11 月)と H20 年度洗浄 PC 供給数

| | H21年度(11月まで) | | H20年度(1年間) | |
|--------------|--------------|-------|------------|--------|
| | 洗浄PC | 一般PC | 洗浄PC | 一般PC |
| 熊本大学病院 | 16 | 1,159 | 10 | 1,615 |
| A 病院 | 5 | 1,939 | 0 | 2,950 |
| B 病院 | 3 | 792 | 5 | 1,221 |
| 洗浄PC合計 | 24 | | 15 | |
| 県内PC10 使用総本数 | | 7,838 | | 11,851 |

表 2-2. 熊本県下 H20 年度洗浄赤血球の使用比率

本数

| | 洗浄血 | 赤血球 | 洗浄/赤血球 |
|----------|-----|----------|--------|
| C 病院 | 36 | 38 | 94.7 |
| D 病院 | 48 | 53 | 90.6 |
| E 病院 | 18 | 26 | 69.2 |
| F 病院 | 4 | 6 | 66.7 |
| G 病院 | 28 | 72 | 38.9 |
| H 病院 | 2 | 11 | 18.2 |
| I 病院 | 1 | 7 | 14.3 |
| J 病院 | 1 | 13 | 7.7 |
| K 病院 | 4 | 56 | 7.1 |
| L 病院 | 1 | 18 | 5.6 |
| M 病院 | 1 | 22 | 4.5 |
| N 病院 | 9 | 206 | 4.4 |
| O 病院 | 2 | 53 | 3.8 |
| P 病院 | 2 | 93 | 2.2 |
| Q 病院 | 1 | 305 | 0.3 |
| B 病院 | 8 | 4338 | 0.2 |
| R 病院 | 5 | 3250 | 0.2 |
| 熊本大学病院 | 5 | 3802 | 0.1 |
| A 病院 | 7 | 5671 | 0.1 |
| S 病院 | 1 | 1116 | 0.1 |
| 洗浄血合計 | 184 | | |
| 赤血球使用総本数 | | 54,666 本 | |

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）

分担研究報告書

造血幹細胞品質管理手順書の作成

分担研究者

| | | |
|-------|-------------------------|----|
| 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 |
| 前川 平 | 京都大学輸血細胞治療部 | 教授 |
| 半田 誠 | 慶応義塾大学輸血細胞移植センター | 教授 |

研究協力者

| | | |
|-------|--------------------|--------|
| 石田 明 | 共済立川病院血液内科 | 医長 |
| 水田 秀一 | 藤田保健衛生大学血液内科 | 准教授 |
| 伊藤 経夫 | 東北大学未来医工学治療開発センター | 臨床検査技師 |
| 上村 知恵 | 應義塾大学医学部輸血・細胞療法部 | 課長 |
| 岸野 光司 | 自治医科大学附属病院輸血・細胞移植部 | 副技師長 |

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：

本研究では造血院内血液製剤の安全性の向上と品質確保を目指し医療機関の自主規制に資する必要不可欠な最低基準（施設基準、製造・品質管理手順）を作成することを目的とする。実際にはワーキンググループを結成し海外の国際基準(International standard for cellular therapy product collection, processing, and administration2006 ver.3)の細胞治療製剤の採取、細胞処理基準等を参考としたが、院内の細胞処理に関して学会や大学病院輸血部会議等での調査結果を考察し、わが国既存の院内の細胞処理の現状と諸基準に整合する文書内容と文書体系としたガイドライン「院内における血液細胞処理のための指針」(案)を作成した。

A. 研究目的

造血細胞移植が日常的に行われる昨今、医療施設内で加工・製造される造血幹細胞等の血液細胞製剤は輸血医療や細胞治療にいまや不可欠である。しかしながら、これらの血液細胞製剤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、院内血液細胞製剤を扱う国内のあらゆる施設が遵守すべき最小限の基準(施設ならびに製造・品質管理手順)をここに作成し、院内血液細胞製剤の安全性と品質確保を目指すことを目的とする。

B. 方法：

- ①これまでに施行した我が国の各移植施設における細胞処理の現状に関するアンケート結果をもとに、ワーキンググループにおいてガイドライン「院内における血液細胞処理のための指針」(案)を作成し、今年度は計5回の小委員会とメーリングリスト上での検討を行った。
- ②日本輸血・細胞治療学会年次総会において血液細胞処理に関するシンポジウムを開催し、ガイドライン案を紹介して検討した。また、参加者からアンケート調査を行い、意見を収集した。
- ③日本造血細胞移植学会ガイドライン小委員会(豊嶋崇徳委員長)でも本ガイドライン案を紹介して検討した。
- ④国際輸血学会アジア大会でも本ガイドラインの内容の一部をポスター発表した。また、欧米で用いられているFACT-JACIE基準と将来的に整合性を得ることを念頭に、本ガイドラインの一部を高橋恒夫氏が英訳し、国際細胞治療学会(ISCT)役員にもコメントを依頼した。
- ⑤次年度開始を目標に骨髓移植推進財団を中心に準備中の非血縁者間同種末梢血幹細胞移植(UR-PBSCT)に関する委員会に田野崎委員が参加し、本ガイドラインを移植認定施設の基準に組み込むことに関し検討し、また本ワーキンググループ委員の意見をまとめてUR-PBSCT委員会に提示した。

C. 結果および考察：

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)については多くの施設の医療関係者から策定の趣旨に関して賛同が得られ、また内容に関してもほぼ現実的なものであることが判明した。けれども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。

内容については細胞処理・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、他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ことが予定されている。

今後の課題に関して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と考えられる。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安全な細胞管理のために必要なことと考えられる。

D. 健康被害

報告なし。

E. 研究発表：

論文発表：

1. 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. 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]
 5. 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.
 6. 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.
 7. Oka S, Muroi K, et al. Preferential expression of phosphatidylglucoside along neutrophil differentiation pathway. *Leuk Lymphoma* 50; 1190-1197; 2009.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.

12. 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.

2. 和文論文

1. 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.
2. 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.
3. 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.

3. 学会発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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* 55(2): 208, 2009.

院内における血液細胞処理のための指針

平成 20 年 02 月 15 日 第 0.1 版作成
平成 20 年 02 月 16 日 第 0.2 版作成
平成 20 年 06 月 28 日 第 0.3 版作成
平成 20 年 10 月 03 日 第 0.4 版作成
平成 20 年 10 月 10 日 第 0.5 版作成
平成 21 年 02 月 21 日 第 0.51 版作成
平成 21 年 05 月 11 日 第 0.52 版作成
平成 21 年 06 月 19 日 第 0.53 版作成
平成 21 年 07 月 18 日 第 0.8 版作成
平成 21 年 09 月 23 日 第 0.9 版作成
平成 21 年 11 月 15 日 第 0.91 版作成

日本輸血・細胞治療学会
日本造血細胞移植学会

はじめに

医療施設内で加工・製造される洗浄血小板や造血幹細胞等の院内血液細胞製剤は輸血医療や細胞治療にいまや不可欠である。しかしながら、これらの院内血液細胞製剤は、Good Manufacturing Practice (GMP)の下で日本赤十字社等から供給される血液製剤と異なり、その安全性や品質の保証はいまだに担保されていない。従って、院内血液細胞製剤の扱いは、血液法のもと行政に残された喫緊の課題である。そこで、院内血液細胞製剤を扱う国内のあらゆる施設が遵守すべき最小限の基準(施設ならびに製造・品質管理手順)をここに作成し、血液細胞製剤(生物製剤、生物由来製品、臨床研究用細胞・組織製剤等)における院内血液細胞製剤の規制上の位置づけを明確にするとともに、血液法の基本方針に則り、院内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ことを目標とする。

本基準の作成は、関連学会(日本輸血・細胞治療学会、日本造血細胞移植学会、日本血液学会)の相互連携のもと行われた。さらに引用規格のひとつとして、FACT-JACIE2006年第3版(Part C および D)の細胞治療製剤の採取、細胞処理基準を参考としたが、わが国既存の諸基準に整合する文書体系とした。また輸血・細胞処理部門のわが国の現状を考慮し、必ずしも現在の大半の施設が満たす基準ではなく「目指すべき基準(理想的な基準)」の内容も含めた。

今後、海外、特に欧米の最新の指針と同等の基準となるべく、適宜内容を見直し、改定を加えることができるようにする。このようなガイドラインを作成することによって、将来的に輸血・細胞処理部門認定や有害事象の監視体制を構築することも可能と考えられる。

目次

| | |
|-----------------------|----|
| はじめに..... | 35 |
| 1. 目的..... | 37 |
| 2. 対象..... | 37 |
| 3. 細胞の採取..... | 37 |
| 4. 責任者と作業員..... | 38 |
| 5. 設備・機器..... | 39 |
| 6. 細胞処理(プロセッシング)..... | 40 |
| 7. 払い出し..... | 43 |
| 8. 保存と解凍..... | 44 |
| 9. 検体保存..... | 46 |
| 10. 投与..... | 46 |
| 11. 廃棄..... | 47 |
| 12. 雑則..... | 47 |
| 参考資料..... | 47 |

付

1. 細胞処理の一般的事項
 - 1.1. クリーンベンチ/安全キャビネットの使用・管理手順
 - 1.2. 細胞総数と生細胞数の算定
 - 1.3. CD34 陽性細胞数測定法
 - 1.4. コロニー形成細胞測定法(コロニーアッセイ検査)
2. 末梢血幹細胞の処理・凍結保存手順
3. 骨髄液からの赤血球除去手順
4. 骨髄液からの上清除去手順
5. 凍結細胞の解凍・輸注の手順
6. 細胞処理に用いる試薬など