

200940028B

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20-21年度 総合研究報告書

主任研究者 大戸 斉

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20-21年度 総合研究報告書

主任研究者 大戸 齊

平成22(2010)年3月

目次

I. 総合研究報告書	
院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準に関する研究—2年間のまとめ	
大戸 齊	1
II. 分担研究報告者別の2年間のまとめ	
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	29
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	63
院内における血液細胞処理のための指針	71

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 20-21 年度総合研究報告書

院内血液製剤の適正な製造体制・順守基準に関する研究—2 年間のまとめ
(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：

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少なくない。加えて、多くの市中病院では多くの自己血（全血、成分血）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3つの血液製剤（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。研究1年目に関係者に素案を示し、意見を広く募った。2年目はその内容を詳細に吟味し、国際的標準を意図し、可能な指針は英文化を行ってきた。具体的には造血幹細胞品質管理手順書、洗浄血小板調整基準、自己血の院内手順書である。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、日本造血細胞移植学会、日本自己血輸血学会）を通じて広く意見を求め、また造血幹細胞品質管理手順書については海外からの評価も予定している。

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
	高橋 恒夫	ニューヨーク血液センター	

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、自己フィブリ糊、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、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、洗浄血小板調整基準、自己血の院内手順書

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・置換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・手順書に反映されるように努めた。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た。最終的に3) 洗浄血小板調整基準、造血幹細胞品質管理手順書、院内採血自己血手順書を策定した。さらに洗浄血小板調整基準と造血幹細胞品質管理手順書は英訳を行い、ひろく海外へも情報を伝え、世界標準との整合性を調整している。

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・細胞治療学会が連携して設立）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。また、採血バッグ、採血後の処置についても実情に即して実施基準を引き続き改定する作業の継続が求められる。同時に、適正な自己血輸血を実施普及する側面から自己血輸血管理料などによる誘導政策も導入すべきであろう。

2. 造血幹細胞品質管理手順書

院内採血造血細胞製剤の安全性向上と品質確保を目指し、医療機関の自主規制に資する最低基準（施設基準、製造・品質管理手順書）を策定した。実際には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「造血幹細胞品質管理手順

書」を作成した。

3. 洗浄血小板製剤基準

血小板輸血によって発生する非溶血性副作用を防止するため、洗浄血小板が院内調整されている。研究班が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。

検討により、血小板製剤は洗浄置換調製せずに、M-sol 置換だけでも血漿除去が可能で、副作用防止に効果があることが示された。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。

M-sol はクリーンルームによる調製をせざるも、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。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いる。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。

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。医療機関と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

同種血輸血による副作用の回避のため、自己血輸血、特に貯血式自己血輸血が外科系各科で広く普及している。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、その安全性や品質保証は担保されていない。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。アンケート調査結果などを元に以下のように実施基準を策定した。

適応:「輸血を必要とする予定手術とする。」とした。

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。

Hb 値:「11.0g/dL 以上または Ht 値は 33% 以上を原則とする。」とした。

血圧・体温:血圧は、「収縮期圧 180mmHg 以上、拡張期圧 100 mmHg 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°C 以上) には採血を行わない。」とした。

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。」とした。

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。

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。」とした。

1 回採血量:「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、400mLx 患者体重/50kg を参考とする。」とした。

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。」とした。

鉄剤投与:「初回採血の 1 週前から毎日、経口鉄剤 200 mg を投与する。経口鉄剤で不足する場合あるいは経口摂取できない場合は静脈内投与する。」とした。

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。」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) 消毒後はポビドンヨードでは2 分以上、ポビドンヨードアルコールでは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。

採血手技:「回路の閉鎖性を保つ。プラスチック留置針あるいは翼状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。

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。

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。

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。」と記載した。

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。

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。

同種血への転用については、「できない」と記載した。

さらに、**自己血輸血管管理料の新設**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、自己血輸血管管理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。自己血輸血管管理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ふ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。

造血幹細胞品質管理手順書について、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2008年度に作成した。

本基準は、細胞の性状を変えることなく医療施設内で加工・製造される院内血液細胞（以下、「血液細胞製剤」と称し、主に造血幹細胞等を意味する）の製造工程において、安全で高い品質を確保し、また製造された血液細胞製剤に問題があった場合に原因等の遡及調査を可能にすることを目的とする。

ガイドラインの基準をどのレベルに設定するかに関して議論された。すなわち海外の FACT-JACIE 基準同等とし、EBMT の形式項目も含めてそのままを日本語に翻訳して受け入れるか、市中病院のレベルまで実現可能なような必要最小限とするかという議論である。最終的には内容的には海外の基準に準じるが、新規の形式、項目にてガイドライン原案を作成した。これらは院内血

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)との認識で案が作成された。この基準をもとに血液細胞製剤(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こととなった。

内容的には、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。

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。

今後に関して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。

結語：2年間の研究期間であったが、自己血の院内手順書、洗浄血小板調整基準書、造血幹細胞品質管理手順書が策定され、大きな進歩がもたらされた。とくに、造血幹細胞品質管理手順書は長年待たれていた手順書で、この成果をもって世界基準によりやく追いついた。三つの手順書は関係する学会と定期的な更新作業を継続することで、将来にわたって安全で

効果的な輸血細胞治療がもたらされるであろう。

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, Iwashi 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 phosphatidyl-

- glucoside 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 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. 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。
14. 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。
15. 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。
16. 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 2009年5月 埼玉。
17. 米村雄士、田中朝志、藤井康彦、山口一成、大戸 齊、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。
18. Azuma H, Hirayama J, Akino M, Miura R, Kiyama Y, Imai K, Kasai M, Koizumi K, Kakinoki Y, Makiguchi Y, Kubo K, Atsuta Y, Fujihara M, Homma C, Yamamoto S, Kato T, Ikeda H.: Reduction in adverse reactions to platelets by the removal of plasma supernatant and resuspension in a new additive solution (M-sol). Transfusion 49: 199-201, 2009.
19. Azuma H, Ikeda H.: Washed/replaced platelet concentrates. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.
20. 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.
21. 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.
22. Yonemura Y, Ohto H, et al.: Analysis of the transfusion-related hazards in Japan. XXth Regional Congress of the ISBT asia, Nagoya, 2009.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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 池田久實編 pp159~166. 2009年5月発行.

Ⅱ. 分担研究報告者別の2年間のまとめ

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

研究課題

自己血の院内手順書の作成・評価に関する研究

分担研究者名	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

研究要旨：

医療施設では、数多くの自己全血や成分分離された自己フィブリン糊、自己血小板糊血液が製造・使用されているが、それら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。これら自己血に関して、関連学会と連携し、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。

自己全血：我国および欧米の自己血輸血に関するガイドラインあるいは指針を参考に貯血式自己血輸血実施基準を作成した。その後、実施基準の検証と改定を目的として、貯血式自己血輸血を実施している施設（日本自己血輸血学会および日本輸血・細胞治療学会の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する 64 施設）に対してアンケート調査を行った。アンケート調査の結果から、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。また、使用する採血バッグの種類、採血後の処置などについて、実情に即していないという問題もあり実施基準を改定する必要があると考えられた。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が望まれると考えられた。

自己フィブリン糊：秋田大学医学部附属病院での作成法及び使用状況について検討し、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。また、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。秋田大学では貯血式自己血輸血症例の 42～60%で自己フィブリン糊が作成され、整形外科、脳神経外科、婦人科での作成例が多かった。輸血部門が確立している施設での検討では、自己フィブリン糊は約 1/4 の施設で作成していた。輸血総合アンケート調査では、自己フィブリン糊は 5.3%の施設で、自己血小板糊は 2.4%の施設で作成されているだけであった。7 大学病院での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ピ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ピシテートの凍結手順やクリオプレピ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。

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。

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）を作成することを目的とし、検討を行った。また、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証し、改定を行うべき事項を検討した。

B. 研究方法

1. 貯血式自己血輸血実施基準（貯血式実施基準）の作成

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、我国および欧米の自己血輸血に関するガイドラインあるいは指針を参考に研究を進めた。貯血式実施基準には、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. 貯血式実施基準の遵守状況の検証と改定

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が、2009 年に協議会が認定した自己血輸血看護師の所属 64 施設を対象に貯血式実施基準の実施状況についてアンケート調査を行った。

調査内容を下記に示すが、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

3. 自己フィブリン糊及び自己血小板糊の作成状況の検討

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. 貯血式実施基準作成

表 1 に日本自己血輸血学会と連携して作成した貯血式実施基準を示す。本実施基準は貯

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した。

Hb 値：

「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：

「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：

「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：

「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、400mLx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：

「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連日投与と明記した。

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：

「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%ポビドンヨードを使用する。(ヨード過敏症は0.5%グルコン酸クロロヘキシジナルコールを使用する。)

4) 消毒後はポビドンヨードでは2分以上、ポビドンヨードアルコールでは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：

「回路の閉鎖性を保つ。プラスチック留置針あるいは翼状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。

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. 貯血式実施基準の遵守状況の検証と基準改定

1) 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）。

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）。

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 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