

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

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

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

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)。

2) 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。

「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。

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。

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以外の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

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

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：医師立会いでの看護師採血
 回答なし：200 床未満：1、200~500 床：1、500~800 床：2、800 床以上：1

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。

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。

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

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

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%

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。

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ンアルコール）を使用する。
- 4) 消毒後はポビドンヨード液では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。
- 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）。

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）。

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使用する必要がある。

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 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%

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%

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 upper 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%

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

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。

3.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 22 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 23 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 24 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 25 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 26 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℃の施設が多いが、-25℃、-40℃の施設もあった。クリオプレピシテート析出のための血漿の解凍温度は 4~5℃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ピ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 2500~3500rpm、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ピシテートをそのまま凍結するのが 5 施設、37℃で融解してからの凍結が 2 施

設であった。また、クリオプレピシテートの最終的容量も各施設で異なっていた。

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、製造される自己血は輸血医療にいまや不可欠である。

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、本研究では自己血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き、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

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(アンダーラインが改定点)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き、その後抜針する。

なお、皮膚消毒手順は変更する必要は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

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。そのために、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する。

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
- 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

- 3) 赤血球製剤に対する自己血の割合が12%以上
- 4) 自己血輸血責任医師の存在
- 5) 学会認定・自己血輸血看護師の存在
- 6) 保管管理を担当する常勤臨床検査技師の存在
- 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)の整備
- 8) 整備された記録の保管

自己フィブリン糊及び自己血小板糊

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、トロンビン、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ビ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ピ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ピ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ピテートの凍結手順やクリオプレシピ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。

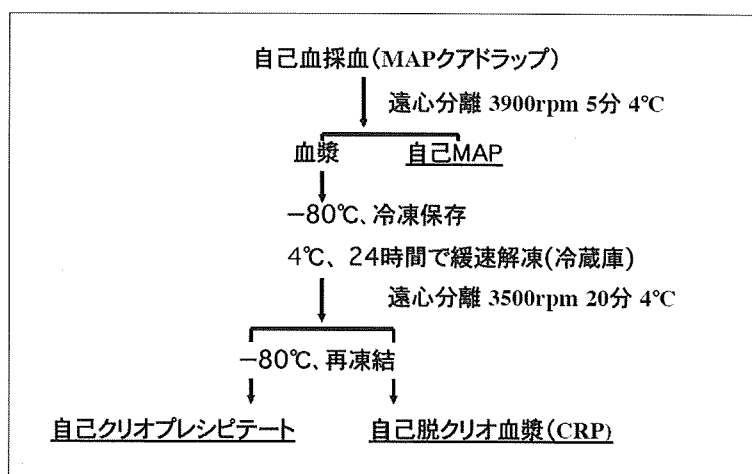


図1 自己クリオプレシピテート作成法
—秋田大学医学部附属病院輸血部—

表 22. 年次別、診療科別自己クリオプレシピテート作成症例数
—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%)
歯科口腔外科	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テート作成症例数/貯血式自己血輸血症例数)

表 23. 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 24. 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 25. 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 26. 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 フロアテープで止め	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

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、その適応基準に関する洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II) を改定し、日本輸血・細胞治療学会のホームページに公開した。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 (version 2.0) を示した。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おり、洗浄置換に依らなくとも、M-sol 置換血小板で十分な血漿除去が可能であり、臨床的に副作用防止効果がある。また、赤十字血液センターによる M-sol 置換血小板の技術協力は、医療機関において不可欠である。プロセッシング基準に準拠した医療機関での標準作業手順書、製品標準書を作成し、品質保証された院内調製工程の妥当性を確認する必要がある。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

るために、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が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・置換血小板が有効であることが経験されているが、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。日本輸血・細胞治療学会血液製剤小委員会で実施された洗浄・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日に示されたが、洗浄・置換血小板の作業工程の容易さとその品質を保証すべく標準化された院内調製基準に準拠させることが課題であった。

医療機関での運用の参考とすべく置換液M-solの調製法およびその置換血小板調製法の標準作業手順書(Standard Operating Procedure: SOP)の項目の整理は必要である。

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、北海道赤十字血液センターの技術協力による信州大学での検証データを示す。

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となる。「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、血液センターの協力で洗浄血

小板製剤がどの程度調製されているかを熊本県下の実情に関して調査報告を示す。

B. 研究方法

1. 洗浄血小板の調製基準

「洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Version I)」を一部改定するとともに、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. 第3版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する。

2. 置換血小板調製の標準作業手順書

M-solを用いた置換液調製法および置換血小板調製法のSOPおよびそれぞれの製品基準書を、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の組成は以下の別紙1(Attachment 1-2)に従った。

3. 北海道赤十字血液センターにおける洗浄置換および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(図1)、M-solを用いた両者の製品に関して血小板機能を比較検討した。

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 (CD62P) 陽性率, 血小板形態) について評価した (表1)。

4. 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。

5. 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。G-solの組成は上記URLの別紙 1 (Attachment 1-2) に従った。

6. 北海道赤十字血液センターの技術協力による洗浄置換および置換血小板の臨床成績
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 ; $\times 10^4 / \mu L$) および輸血後の副作用頻度および有害事象の有無を後方視的に確認した。

7. 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

1. 洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針 (Version II)

日本輸血・細胞治療学会洗浄血小板Task force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)」 (2009年2月1日) の改定案を示す (別紙 1)。

1) 洗浄・置換液の選択の項に関して：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

洗浄・置換血小板の適応およびその調製の指針(Version II)に対応して、「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(version 2.0)」が、日本輸血・細胞治療学会ホームページに公開された(別紙 2 ; Attachment 2-1)。

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。取り違い防止のために、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とした。

3. 洗浄・置換血小板調製の標準作業手順書(案)

3.1 M-sol調製のSOP雛形(案)を示す。

(別紙 2 ; Attachment 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 ; Attachment 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(一般的な方法、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。

3.2 別紙 2 (Attachment 2-4) 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-セレクトインについては実施可能な場合の基準とした。

4. 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(図2)。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(図3)。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(表2)。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(表3)。

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(表4)。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(表5)。

5. 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(投稿中)。

6. 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6)。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6)。

7. 北海道赤十字血液センターの技術協力によるM-sol洗浄置換および置換血小板の臨床成績

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(表7)、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(表8)。

8. 熊本県下の洗浄血小板の調製数

熊本大学病院では洗浄血小板は、表9-1に示すように2008年が10本、2009年11月にはすでに16本が使用されている。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9-2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

非溶血性副作用防止のために、洗浄・置換血小板を院内調製する場合、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。その普及のためには、施設、設備の要求レベルが高くなく、作業工程を日常業務にできるようにすること、調整製剤の臨床的な安全性および有効性を明らかにすることが必要である。

北海道赤十字血液センターにおける前臨床研究の成果により、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、製剤の十分な品質保証がなき

れ、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た。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ているが、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。

こうした成果により、置換血小板が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。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

論文発表

1. 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.
2. 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.
 3. Azuma H, Ikeda H: Washed/replaced (W/R)-platelets. *Vox Sanguinis, ISBT Science Series* 4: 342-346, 2009.
 4. 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) .
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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
 11. 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* 55 : 698-704, 2009.
 12. 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) .
 13. 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
14. 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. 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. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Azuma H, Ikeda H: Washed/replaced platelet concentrates. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Yonemura Y, Ohto H, et al.: Analysis of the transfusion-related hazards in Japan. XXth Regional Congress of the ISBT Nagoya, Japan, November, 2009.