

図 14-1. LDH の推移 (ミッドプレス vs シリンジ)

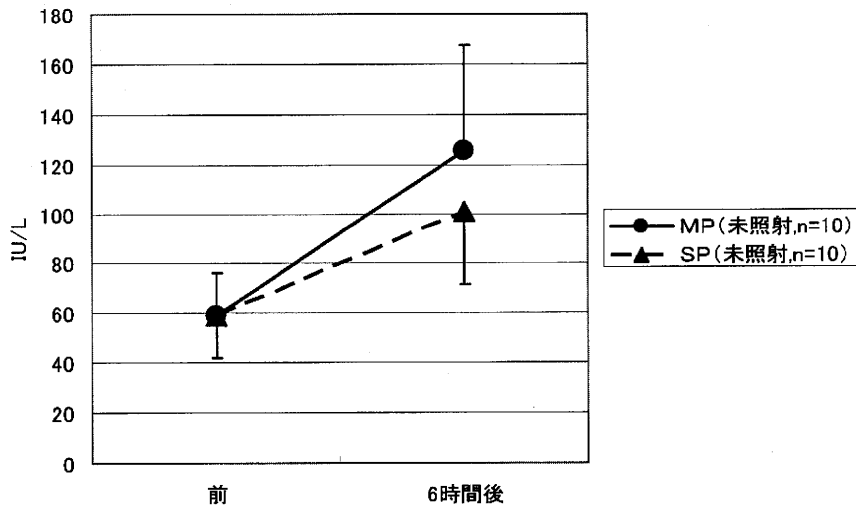


図 15. Fe の推移

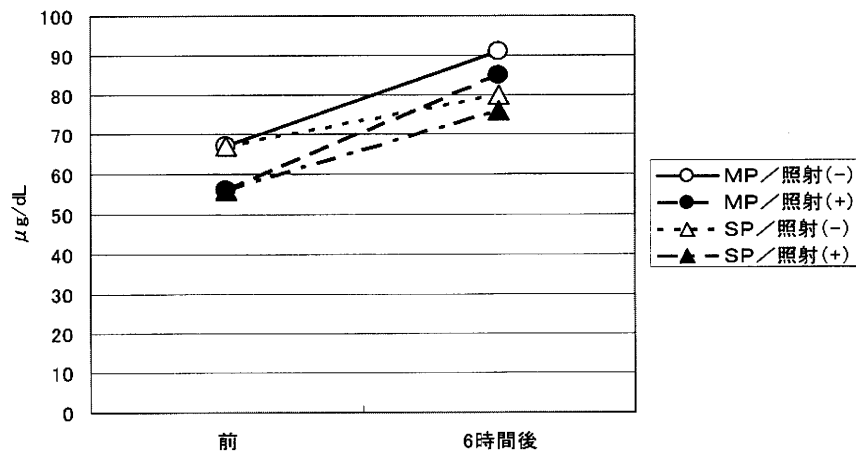
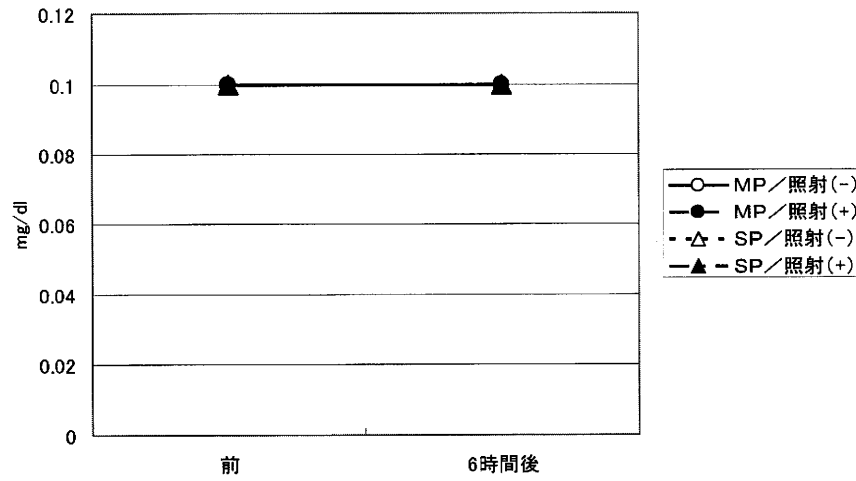


図 16. T-Bil の推移



## 5. カリウム吸着フィルターの有効性

高 K が問題となる病態として、低出生体重児、腎機能の低下した小児、腎不全患者、大量輸血患者などが挙げられ、輸血の際、特に K を除く必要がある受血者には洗浄血やカリウム吸着除去用血液フィルターが有用と考えられる (図 17)。製品の添付文書には K の除去率 80% 以上とあるが、使用方法の再確認も含め、K の除去について検討した。方法は大容量フィルターの説明書に従い、予め 200mL の生理食塩液を通した後に

RCC-LR1 単位を 40mL/min で通した場合と、最初から血液を通した場合とで、その前後の検体上清の電解質などを測定した。結果は K は 98% 以上除去され、Na は約 40% 程度上昇した (図 18, 19)。現在、本フィルターは保険適応外であるが、将来的には高 K の輸血が問題となる症例で、緊急で K を除去した血液が必要な場合に限り、保険適応となることが望まれる。

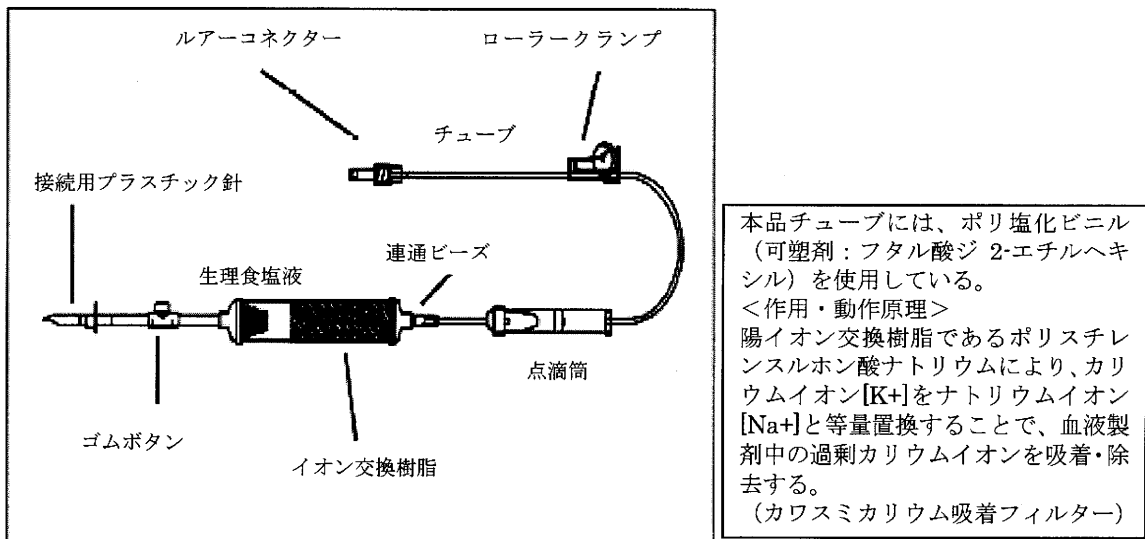


図 17. カリウム吸着除去用血液フィルター

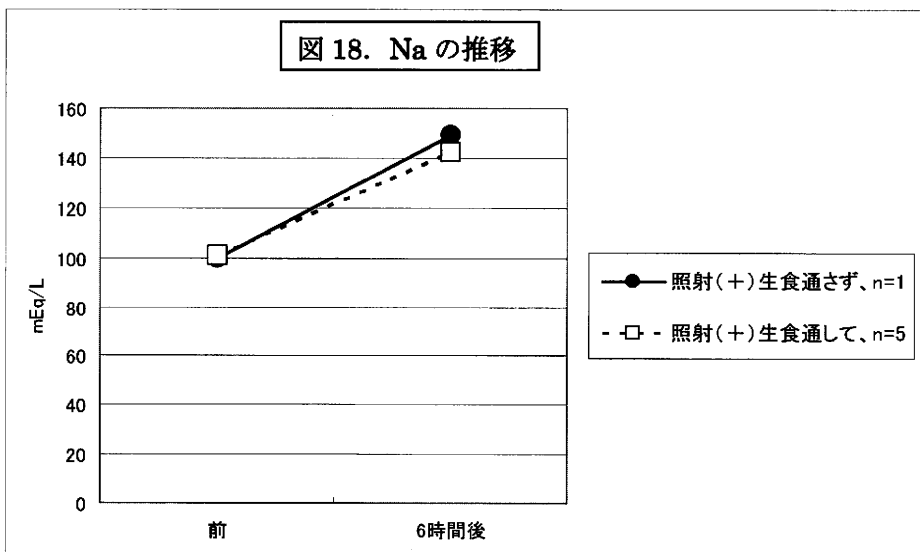


図 19. K の推移

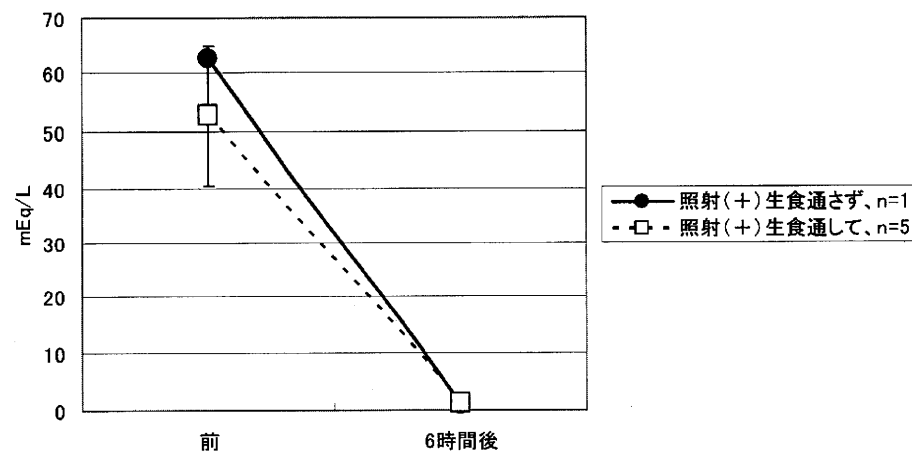


図 20. LDH の推移

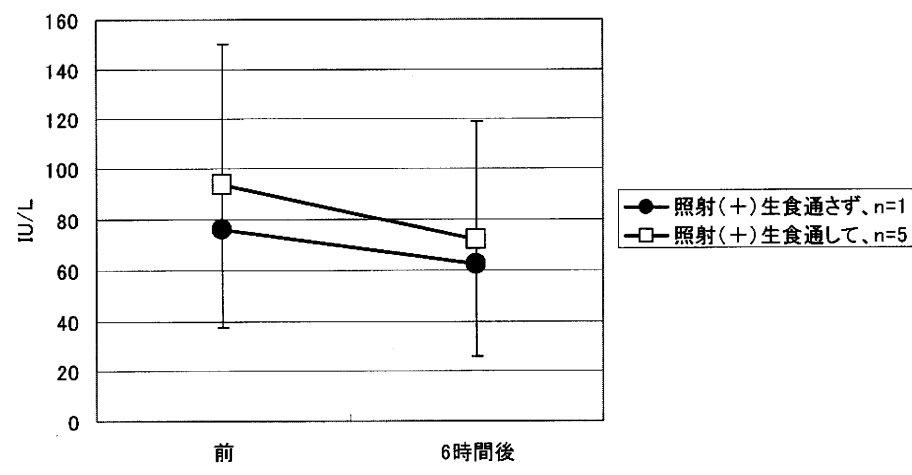
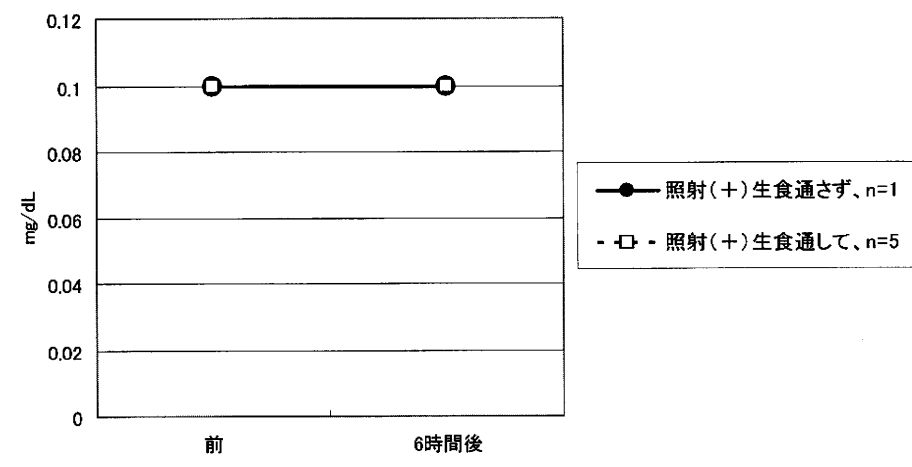
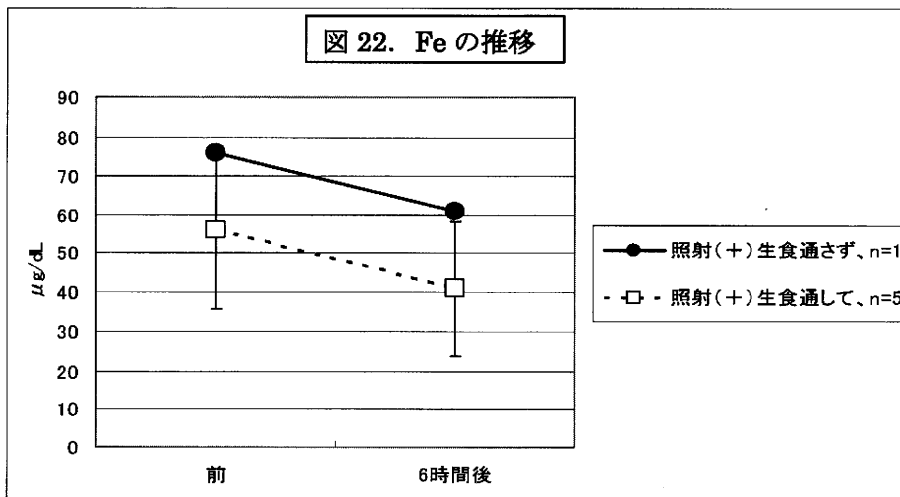


図 21. T-Bil の推移





### 6. バッグ内K値を考慮した輸血後の血清K値の上昇度の予測

腎機能が未熟な患児への輸血において、できるだけKを除去した製剤が良いとはいえ、逆に「ここまでの濃度なら、輸血用として使用可能」という許容レベルがあるか。輸血速度、量、腎機能など様々な因子

を考慮する必要があるだろう。以下は[K]が30mEq/Lの輸血を行ったとして、Kの上昇値を輸血量、循環血液量などから試算したものである。

**表3. 輸血後の患児血中K濃度の推定**

(例) Ir-RCC-LR (Ht=60%) のA(mL)をTBV(L)の児に輸血する場合、バッグ内K値をB(mEq/L)とし、細胞内へのKの移行がないとして、[K]の上昇度は、

$$A (\text{輸血量 mL}) \times 0.4 \times B (\text{バッグK mEq/L}) / 1,000 / \text{TBV (L)}$$

仮に、バッグ内[K]を30(mEq/L)とした場合、輸血量と循環血液量から、Kの予測上昇度は下表の如く計算される。

輸血量 (mL)	循環血液量 (L)				
	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4
5	1.2	0.6	0.3	0.2	0.15
10	2.4	1.2	0.6	0.4	0.3
15	3.6	1.8	0.9	0.6	0.45
20	4.8	2.4	1.2	0.8	0.6

### 7. 新生児輸血例

輸血前後の患児のデータが理論値 (バッグ内の[K]と輸血量などから求めた K の上昇度) とどの程度、乖離があるのかを知るために、NICU で加療を受けた2児につき

検討した(表4)。患児Mは体重750g(TBV 0.06L)で1回の輸血量が4mLであったので、バッグ内[K]20mEq/Lより、輸血での上昇は、「4mL×0.4×20mEq/L/1000/0.06L=0.53 mEq」と計算される。しかし実

際の変化は、1回目の輸血後は5.8→4.7と1.2の低下であり、逆に2回目の輸血後は4.7→5.6と0.9の上昇であった。輸血の影響かは不明であるが、BUN/Crはその間、27/0.93, 45/1.13, 57/1.37と漸増した。患児Tは体重440g (TBV 0.035L)で1回の輸血量が4mLであったので、バッグ内[K]39mEq/Lより1.78mEqの増加が予測された。しかし実際には6.9→4.5→4.1と低

下し、BUN/Crも51/2.64→40/1.8→30/1.36と改善した。

以上より、理論値とは必ずしも一致しないことが示されたが、これは、投与されたKが細胞内に移行しないとの仮定など、後述する参考資料に記載の様々な理由が背景にあるものと思われた。何れにしろ、このような患児への輸血は極めて慎重でなければならない。

表4. 輸血後のKの変化

患者 M, (ID****) 0歳0月11日 BW 750 g 1単位を3分割 出庫時照射	献血日 1月2日	1月9日	1回目輸血 1月10日 (献血後8日) 輸血量 4 mL	2回目輸血 1月11日 (献血後9日) 輸血量 4 mL	3回目輸血 1月12日 (献血後10日) 輸血量 4 mL	1月13日
バッグ内データ						
T-Bil			0.1	0.1		
Na			114	113		
K			21	20		
Fe			127	94		
LDH			110	90		
患者データ						
T-Bil		3.7	8	6.8	4.2	3.1
Na		133	132	132	129	130
K		5.9	5.8	4.7	5.6	5.5
LDH		379	511	582		
BUN		27	45	57		
Cr		0.93	1.13	1.37		

患者 T, (ID****) 0歳0月23日 BW 440 g 2単位を4分割 出庫時照射	献血日 1月6日	1月11日	1回目輸血 1月14日 (献血後8日) 輸血量 4 mL	2回目輸血 1月15日 (献血後9日) 輸血量 4 mL	3回目輸血 1月16日 (献血後10日) 輸血量 4 mL	1月17日
バッグ内データ						
T-Bil			0.1	0.2	0.1	
Na			100	101	100	
K			39	37.2	36.2	
Fe			118	174	133	
LDH			260	349	284	
患者データ			nt			
T-Bil		1.5		nt	nt	1.7
Na		136		127	133	136
K		6.4		6.9	4.5	4.1
LDH		nt		nt		nt
BUN		62		51	40	30
Cr		2.91		2.64	1.8	1.36

## 8. 参考資料

### 1) 小児輸血の問題点

#### (当院、輸血監査報告書から)

当院では適正な輸血療法を推進する目的で、院内に輸血監査小委員会を設け、「輸血指針」からかけ離れた輸血依頼や実施に対し、必要に応じて臨床側にその根拠を問いただし、或いは是正を求めている。先般、超低出生体重児の輸血において、長時間の輸血が行われたことから、主治医にその背景などを問い、以下の返答が帰ってきた。小児医輸血の難しさを示す例として提示する。

<輸血部より>

0歳の男児（超低出生体重児、新生児敗血症）に対し、各製剤の輸血が輸血部出庫後、長い場合は10時間にも及んだ背景について返答いただきたい。

<担当医から>

在胎22週、500gの超早産児で、脳室内出血、肺出血を来し、救命のために輸血をせざるを得ない状況である。余分な水分を投与できず、最大で1日総量80mL程度の範囲で調整が必要な中、大人と同じマニュアル、輸血ガイドラインでは新生児医療は行えないのが現状であることを理解していただきたい。

出生2日より両側脳室内出血、及び肺出血が認められ、Hb値は14g→9gまで低下した。明らかな出血傾向、DICに伴う血小板減少有り。大量のFFPの輸血を必要とした。500gの児の循環血液量は約40mLであり、大量出血中に凝固検査1.8mLの採血は厳しく、症状よりの投与とした。また脳室内出血、及び動脈管開存症に対する高浸透圧製剤の急速投与は症状を増悪させるため、大量の輸血（児の体重に対して）を緩徐に

行わねばならないため、使用期限を越えてしまった（但し1単位製剤を使用しても実際に一度の輸血で使用するのは凡そ多くて5～10mLのため、無駄が多くなってしまいます）。肺出血が止まるまで約3日間を要したので、その間FFPは持続投与に近い状態となった。

現状では輸血部には1単位製剤、及び分割製剤の速やかな出庫をお願いするしかありません。今回のような超低出生体重児の大量出血の場合、少量の輸血を緩徐にかつ持続に近い形で使用せざるを得ない状態となるのがしばしばあります。特に夜間帯などは互いにオーダーが頻回となり、ご迷惑をかけてしまうのが現状です。

### 2) 放射線照射と高カリウム血症

#### (A) 定義

輸血後1時間以内に血清カリウム値が $>5\text{mmol/L}$ 、或いは前値より $>1.5\text{mmol/L}$ の増加を認めた場合。

#### (B) 原因

カリウムの過剰摂取・投与、腎からの排泄障害、細胞内からの血漿への移動、などが原因であるが、採血の際の溶血や検体の不適切な取り扱いも異常値の場合は考慮する。

#### (C) 輸血と高カリウム血症

赤血球製剤の保存に伴い、膜のATPは低下し赤血球中のカリウムは血漿中に移動する。特に放射線照射後は膜の構造の変化（弛緩）で、カリウムは急速に上昇する。[K]は $60\text{mEq/L}$ にもなるがRCC-LR-2（Ht=60%, 280mL）の上清は約110mLであるからカリウム総量としてはせいぜい $7\text{mEq}$ である。カリウムの急速な輸注は心停止をおこし、成人では $20\text{mEq/hr}$ が限界

とされるので、1時間の輸血量が6単位を越えると要注意である。しかし実際には、輸血で高カリウム血症は起こりがたい。理由として、①保存期間は平均2週間程度であり、投与されるカリウム量も2単位で1~3mEqに過ぎないこと、②投与されたカリウムは受血者の細胞内に取り込まれること、③希釈されること、④腎臓から排泄されること、などが挙げられる。寧ろ大量輸血ではクエン酸由来の重炭酸(HCO<sub>3</sub>)で代謝性アルカローシスとなり、カリウムは細胞内に取り込まれ、低カリウム血症でカリウムの投与が必要になることもある。しかし、新生児や腎不全患者、及び大量輸血が熱傷や外傷などの急速に組織の挫滅を伴う病態に使用される場合には注意が必要である。

#### (D) 臨床・検査

高カリウム血症に特徴的な症状はなく、気分不快、筋力低下、知覚異常、動悸などで、寧ろ心電図の変化が重要である。6.5mmol/Lではモニターを装着し、7mmol/Lを越えるとテント状T波、p波の低下~消失、ST低下、QRSの延長、心室細動、そして心停止に至る。検体検査として、血糖、血ガス、腎機能、尿中カリウム、カルシウムなどの測定を行う。

#### (E) 治療

速やかに血清カリウム値を正常化し、心筋や骨格筋の機能を回復させる必要がある。主な治療法として、①グルコン酸カルシウム(但しジギタリス中毒では禁忌)、②炭酸水素ナトリウム(7%メイロン)、③レギュラーインスリン+ブドウ糖、④利尿剤、⑤カリウムイオン交換樹脂、⑥透析、などである。

#### (F) 予防

高カリウム血症が問題となる受血者の輸血では、①採血5日以内の赤血球の使用、②放射線照射は使用直前にかける、③全血は遠心し血漿を除去する、④輸血前に洗浄する、⑤カリウム吸着除去用血液フィルターを使用する、などを考慮する。

### 3) 輸血後GVHD防のための放射線照射 (日本輸血・細胞治療学会 小委員会報告、平成22年1月1日)

#### (A) 放射線照射済み血液の扱い

照射済み血液を他の患者に転用してもよい。また、放射線照射後も以下の諸変化に注意をすれば、本来の使用期限まで輸血に使用可能である。

#### (B) 血液上清カリウム濃度の変化

赤血球膜のナトリウムポンプは低温では機能しないので、冷所保存中に赤血球内の高濃度(約140mEq/L)カリウムが漏出して、上清のカリウム値が上昇するが、この漏出量は、放射線未照射より照射後の方が多。従って、放射線照射後の赤血球製剤では、保存期間に伴う上清カリウム値の上昇に注意する。カリウムの急速負荷は心停止の可能性があるとされており、特に、新生児、未熟児、腎不全患者、急速大量輸血患者では注意を要である。

採血当日に15Gy以上放射線照射して採血後21日目まで保存した400mL由来(2単位)赤血球濃厚液(RCC)のカリウム濃度は約56.6±4.6mEq/Lで、約110mL(2単位)の上清には、総量で約7.1±0.8mEqのカリウムが含まれていることになる(表5、6)。これを5バッグ(10単位)/hrで急速に輸血をすると、体重60kgの患者では約0.59±0.07mEq/Kg患者体重/時間の負荷と計算される。このような計算で、照射後製

剤中のカリウム値が許容できる患者に対しては、放射線照射後も、本来の使用期限内まで輸血に使用可能である。

**表 5. 赤血球製剤中の上清内カリウム濃度**

製剤種類	カリウム濃度 (平均±SD mEq/L)			
	採血後 1 日目	採血後 7 日目	採血後 14 日目	採血後 21 日目
WB-LR	3.6±0.3	12.6±1.7	18.0±2.6	21.9±3.0
Ir-WB-LR	3.7±0.4	22.5±1.9	30.7±2.0	35.8±2.4
RCC-LR	1.2±0.1	18.3±2.1	30.5±2.9	38.7±2.6
Ir-RCC-LR	1.7±0.3	36.3±4.8	49.5±4.8	56.6±4.6

**表 6. 赤血球製剤中の上清内カリウム総量**

製剤種類	カリウム量 (平均±SD mEq)			
	採血後 1 日目	採血後 7 日目	採血後 14 日目	採血後 21 日目
WB-LR	0.9±0.1	3.3±0.3	4.7±0.4	5.7±0.5
Ir-WB-LR	0.9±0.1	5.7±0.4	7.8±0.4	9.1±0.4
RCC-LR	0.2±0.1	2.5±0.3	3.8±0.4	4.9±0.4
Ir-RCC-LR	0.2±0.1	4.6±0.7	6.2±0.8	7.1±0.8

採血した日を保存期間の 1 日目としている。放射線は、採血した日に照射している。

WB-LR：人全血液-LR「日赤」、 Ir-WB-LR：照射人全血液-LR「日赤」、 RCC-LR：赤血球液濃厚液-LR「日赤」、 Ir-RCC-LR：照射赤血球濃厚液-LR「日赤」。

製剤は全て 400ml 採血由来。n=8 (Ir-WB-LR のみ、n=7) (日本赤十字社資料より)

## 9. まとめ

- 従来のごとく、放射線照射後、K の上昇は著明であった。照射後に分割した製剤でも非分割製剤でも、照射後の [K] の推移は同様で、分割で K の上昇が更に増幅されることはなかった。なお、その K 値であるが、照射により約 3 日も経過すると未照射血のほぼ倍の値となった。即ち、出庫直前に照射をする場合に比し、照射後に保存した血液では、約 3 日以降、K 値は凡そ 2 倍になり推移した。
- K 値以外、照射による影響は、Na の低下くらいで、LDH、Fe、T-Bil、Hb、ATP、G6PD の推移に照射群と未照射群で明らかな差異はなかった。
- 2mL/hr の速度で 6 時間かけて輸血したと想定して、ミッドプレス方式の輸血機器とシリンジポンプでの輸血による血液成分への影響をみた。前者において、照射、非照射に係わらず LDH、Fe 値が上昇の傾向にあり、肉眼的にも明らかに血清は紅色を帯びていた。即ちミッドプレス方式の輸血機器でより溶血が危惧される結果となった。なお、LDH の推移からは照射血が非照射血に比しより溶血を



助長する可能性が示唆されたが、対象製剤が異なっており、それらも併せた検討が必要である。

4. カリウム吸着除去用血液フィルターのK除去率は80%以上とされているが、今回の検討では50mL/hrの速度で98%以上であった。また、使用説明書には最初に生食で流すことが推奨されているが、最初から直接に血液を流し込んでも、除去能は十分に保たれていた。カラムを通過するスピード、温度などの除去能への影響は今回の検討では不明である。
5. 実際に当院で行われた新生児(N=4)への輸血後前後の血清生化学検査値からは、輸血によると思われる大きな変化はみられなかった。

以上が要点であるが、製剤への照射でK値の上昇が再確認され、例えば10日では未照射の場合、K濃度は20mEq/L程度であるが、照射血では40mEq/Lに達しており、この値からは、やはり照射後、保管期間が長いものを超低出生体重児などの腎機能が未熟な患者に使用することは問題であろう。しかし投与時のK濃度がいくらまでならば許容できるのか、についての明確な基準はない。そこには患者のK値、輸血速度、総投与量、心肺・腎機能を含む患者の全身状態など、様々な因子が関与しているためであり、それらを総合的に評価するのは容易ではない。血液製剤の納入後、照射血、或いは未照射血の保存に伴う経時的な[K]はほぼ正しく推定できるし、輸血量が分かれば患児の循環血液量を考慮し、どの程度の上昇が起こりうるかの予測も可能である。

しかし、そもそも受け入れ可能な[K]の許容値が症例で異なっている以上、各患者毎に対応を変えることは現実的ではない。結局「できるだけKの少ない血液」が必要な場合は、赤十字血液センターから直近に照射した期限の長い血液を取り寄せるか、緊急であればカリウム吸着除去用血液フィルターを使用することが現実的であろう。冒頭に述べた未照射血の保管の問題を考えると、全て照射血とし、K値が高い血液の使用が問題となる症例に対しては、カリウム吸着除去用血液フィルターの使用を認めていただくのが望ましい対策ではないかと考える。しかし、それでも未熟児新生児を専門とする医療機関などで、輸血に際し直前照射を必要とする例が多い場合は、輸血部門を充実させ、院内で十分に検討したマニュアルを遵守し、RAD-SUREなどを用いて照射漏れ、過誤の無い輸血療法を行うことが必要である。また、同時に小児用のK吸着フィルターの開発も望まれる。

今回の検討ではN数が少なく統計学的な評価が困難な項目もあるが、傾向は明確であり、今後の小児輸血医療の一助になればと考える。

## 10. 健康危険情報

該当なし。

## 11. 研究発表

本研究に関連した学会発表、論文はない。

## 12. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

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)

「新生児輸血療法の安全性、有効性、効率性の向上に関する研究」

分担研究報告書

**注射用シリンジ保存の血小板製剤の機能に関する検討**

研究分担者 高橋 幸博

(奈良県立医科大学附属病院 総合周産期母子医療センター 新生児集中治療部 教授)

**研究要旨：**注射用シリンジ内での血小板製剤中の血小板機能、凝固・線溶因子、血液ガスおよび血液生化学の変化を経時的に測定した。注射用シリンジ内の留置により、血小板機能ならびに血液ガス・生化学組成は4-6時間で変化が生じることが明らかとなった。したがって、注射用シリンジを用いた血小板輸血時には注意喚起が必要である。また、アフレーシスによる濃縮血小板製剤を、分離バックを用い小分けした場合も、その機能は維持されたことから、小容量しか必要としない新生児への血小板輸血は、今日の血小板製剤の供給不足や、大容量のアフレーシス製剤の供給では医療経済的にも、分離バックをもちいた小分け製剤の供給体制整備が必要と考える。

**A. 研究目的**

新生児への血小板輸血に対して、注射用シリンジを用いた輸血法の有効性と安全性を検証する。

**B. 研究方法**

I. 血小板製剤を用いた検討を行う前に、本研究の主旨に同意の得られた健常成人3名から、抗凝固薬として3.2%クエン酸ナトリウムを用いたクエン酸全血の提供を受け、血小板多血漿を分離し、注射用シリンジ内での血小板機能の変化を経時的に検討した。

II. 奈良県血液センターから提供された照射濃厚血小板製剤を用いて、室温で振盪

攪拌中したアフレーシスバック内の濃厚血小板血漿と同製剤バックから注射用シリンジに採取し、室温に静置した濃厚血小板血漿の血小板機能と同血漿の血液ガス・生化学検査を行った。また、製剤中の細胞核中に存在する High mobility group box-1 (HMGB-1) 濃度を測定した。

3. アフレーシス濃厚血小板製剤(大バック)からテルモ社製塩化ビニルの分離バック(小バック)を用いて小分け製剤を作成し、両者のバックを振盪器上で攪拌保存した濃厚血小板血漿と同じく同製剤から採取し、室温に静置し

た注射用シリンジ内の濃厚血小板血漿、の血小板機能と血液ガス・血液生化学の変化を比較検討した。

### C. 研究結果

1. 健常成人から 3.2%クエン酸ナトリウム採血により得た血小板多血漿のシリンジ内の安定性をトロンボエラストグラム(TEG)および ADP およびコラゲン惹起血小板凝集で観察したところ6時間から TEG の異常および血小板凝集能の低下がみられた。

2. 奈良県赤十字血液センターから供給を

受けたアフエーシス採取照射濃厚血小板製剤を、室温振盪攪拌したバック内血小板と、同製剤を注射用シリンジ内に採取し、同じく室温で静置したシリンジ内血小板の機能を ADP およびコラゲン惹起血小板凝集能で比較したところ、シリンジ内血小板は 4-6 時間で機能低下し、両者の血液ガスでは pH の低下、 $PO_2$  の低下、 $PCO_2$  の上昇がみられ、また血糖値の低下および乳酸値の上昇がみられた。

3. 血小板膜蛋白の解析では、シリンジ内とアフエーシスバック内で血小板膜蛋白 CD41, CD42b の割合は 6 時間後も変化がなかった。しかし、両者で CD54 の割合がともに増加し、シリンジ内では CD62p の増加がみられた。

4. HMGB-1 濃度測定では、バックおよびシリンジとも最初から高値を示し、時間経過では明らかな変化が見られなかった。

5. アフエーシスバック内と同バックからテル

モ分離バック(600mL)に 100mL を小分けしたバックと注射用シリンジの 3 者で、血小板機能と血液ガスおよび血液生化学の変化を経時的に観察したが、アフエーシスバックと分離バックによる小分け製剤では差異がみられなかったが、注射用シリンジでは2と同様 4-6 時間で、ADP およびコラゲン惹起血小板機能の低下、製剤の pH の低下、 $PO_2$  の低下、 $PCO_2$  の上昇がみられ、また血糖値の低下および乳酸値の上昇がみられたが、アフエーシスバックと分離バックに分駐した小分け製剤は同様の安定性をしめした。

### D. 考案

新生児への血小板輸血は輸血直前まで供給を受けた血小板製剤バックを室温で振盪攪拌する必要がある。その理由は血小板は、細胞核を有さないが、ミトコンドリアを多く含み、エネルギー代謝の盛んな血球成分である。そのエネルギー代謝の維持にはブドウ糖と酸素は不可欠であり、血小板へのブドウ糖と酸素を万遍なく供給するには振盪攪拌が必要である。

そのため、血小板製剤は、血液センターから供給されたあと、その保管には振盪器の上で、一定の速度(通常 1 分間に 60 回)で攪拌する必要がある。血小板製剤の供給されたビニル袋にも空気穴が設けてある。

したがって、シリンジ内に濃厚血小板に移した場合、ポロプロピレンでできた注射用シリンジは、外部からの酸素透過性がほとんどないことから、血小板製剤に含まれる酸素のみとなり、また、シリンジポンプでの輸血中は攪拌されていないことから、血小板内のミトコンドリアではブドウ糖代謝の過程で、ピルビン酸までは代謝されるが、酸素を利用する TCA サイク

ルへのエネルギー代謝は進まないことから、ピルビン酸から乳酸が生成され、製剤の pH の低下が進む。今回のシリンジ内での血液ガスの変化や血糖低下、乳酸値の上昇は、シリンジ内での酸素不足から生じたと推定される。その要因は注射用シリンジの酸素透過性の低下と輸血中の製剤の攪拌が出来ないことに起因する。今回のシリンジ内での血小板輸血の有効性や安全性を考えると、製剤間の差異も考慮し、少なくとも 3-4 時間以内にシリンジ内の血小板輸血を完了することが望まれる。また、引き続き血小板輸血を行う必要がある場合は、同製剤を用いるのであれば、血小板輸血専用の振盪器上でバックを室温で攪拌した状態で保管管理する必要がある。また、バックからの血小板採取は、血小板採取口にはテルモ採取プラグを無菌的に装着し、そのプラグを通じて注射用シリンジに血小板を採取し、有効期限は、少なくとも輸血製剤は開封後 24 時間以内に使用する必要がある。従来から、血小板輸血で問題とされる細菌汚染は、血液採取時の初流血(約 30mL)の除去などの操作から、極めて安全とはなっているものの、血小板輸血製剤が室温保管であることから、細菌汚染には注意が必要である。

一方、新生児への血小板輸血は、1 回の輸血量や輸血速度の制限から、その使用量は多くは 80mL 未満(1 単位)である。しかし、現在濃厚血小板製剤は、より安定な製剤としてアフエーシスによる血小板製剤の供給から、10 単位製剤が主な製剤で、アフエーシス製剤を用いた新生児への血小板では、大半が破棄せざるを得ず、献血との観点、また医療経済的にも重要な課題で、日本未熟児新生児学会の輸血問題小委員会の

行った全国新生児医療機関からの要望でも小分け製剤での供給が望まれている。そこで、塩化ビニルでのテルモ分離バックを用いて小分け製剤安定試験を行ったが、アフエーシス製剤と大差を認めなかったことから、今後の輸血行政に分離バックを用いた小分け製剤での供給体制を整備することで、緊急時への対応や献血者の配慮、医療経済的観点から、有効な輸血製剤と考えられる。

## E. 結論

注射用シリンジを用いた血小板輸血は、血小板製剤への酸素供給が断たれるとの視点にたち、シリンジに採取した後、1 回の輸血時間は少なくとも 3-4 時間に完了する。また、頻回に輸血する場合は、輸血製剤を供給されたバック内か分離バックを用いた小分けバックで保管し、同バックは空気が供給される状態で、室温で振盪器上で攪拌し保管する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

本研究に関連した論文は、別添として日本輸血学会誌に報告する。

### 2. 学会発表

現在、新生児への血小板輸血が、一般的に注射用シリンジを用いて施行されていることから、その使用方法に関して注意喚起が必要である。そのため、新生児医療関連の学会に報告する。なお、輸血関連では、本研究の一部成果を、本研究班班長の星 順隆教授が第 17 回日本輸血・細胞治療学会平成 22 年 9 月 22 日(水)会場:福岡国際会議場)の秋季シンポジウムの特別講演で報告した。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

平成22年度第1回班会議開催（班長：星 順隆教授）

日時：平成22年8月27日（金曜日）18:00～20:00

場所：東京慈恵会医科大学 高木会館5F A会議室

（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）  
**新生児輸血療法の安全性、有効性、効率性の向上に関する研究**（H22- 医薬- 一般 - 011）

**分担研究：シリンジ輸血と血小板の機能に関する検討**

奈良県立医科大学附属病院総合周産期母子医療センター  
新生児集中治療部門

高橋幸博

## 目 的

- 新生児は、TORCH症候群をはじめとする母子感染症やB群溶血性連鎖球菌（GBS）などの細菌感染症に伴い血小板減少症を引き起こす。さらに、これら感染症や呼吸循環不全、出血などから容易に播種性血管内凝固に陥る。
- そのため、血小板濃縮剤や新鮮凍結血漿などの輸血を必要が、本研究はこれら製剤の有効かつ安全な投与方法を検討する。

## 新生児への輸血の特徴

- 時に母体からの経胎盤免疫抗体が存在する。
- 1回輸血量や輸血速度に制限がある。
- 輸血専用バックと異なる注射シリンジで輸血する。個体識別とLot確認が必要である。
- 分割輸血から病棟内で開封製剤を保管する必要がある。
- 新生児の血管径から24G針あるいは中心静脈カテーテルからの輸血する。

## 血小板濃縮製剤の注射シリンジ輸血の問題

- 酸素透過性の高い血小板製剤バックと異なり、シリンジでは酸素供給がない。
- 同じく、二酸化炭素排泄ができない。
- pH均等化のために製剤内を攪拌できない。
- 細胞移植との観点が薄れ、他の医薬品と同じ意識での安易に使用する危険がある。

## 血小板製剤(照射)の安定性試験成績

日本赤十字社

- 血小板数
- 平均血小板容積(MPV)試験
- pH試験
- 乳酸脱水素酵素(LDH)漏出試験
- 低浸透圧回復(HSR)試験
- 血小板凝集能試験
- P-セレクチン試験
- 血小板形態試験
- 上清ナトリウム濃度試験/上清カリウム濃度試験
- 外観試験
- 残存白血球数試験

## 血小板製剤(照射)その1

項目	採血当日	3日(72時間)	4日(96時間)	5日(120時間)
血小板数試験 ( $\times 10^4$ 個/ $\mu$ L)	142 $\pm$ 26	142 $\pm$ 26	141 $\pm$ 26	141 $\pm$ 27
平均血小板容積 (MPV)試験(fL)	7.7 $\pm$ 0.6	7.6 $\pm$ 0.7	7.6 $\pm$ 0.7	7.6 $\pm$ 0.6
PH試験	7.17 $\pm$ 0.06	7.27 $\pm$ 0.23	7.21 $\pm$ 0.30	7.13 $\pm$ 0.39
乳酸脱水素酵素 (LDH)漏出試験(%)	4.2 $\pm$ 1.0	4.5 $\pm$ 1.2	4.5 $\pm$ 1.1	4.6 $\pm$ 1.1
低浸透圧ショック回復 (HPR)試験(%)	74 $\pm$ 6	80 $\pm$ 5	78 $\pm$ 9	75 $\pm$ 18



## 血小板製剤(照射)その2

項目	採血当日	3日(72時間)	4日(96時間)	5日(120時間)
血小板凝集能試験 (ADP+コラーゲン) (%)	89±5	84±6	83±7	77±15
P-セレクチン試験 (%)	6.2±2.8	12.8±6.7	19.2±14.4	25.8±20.2
血小板形態試験	0.91±0.02	0.89±0.03	0.89±0.03	0.90±0.03
上清ナトリウム濃度 (mEq/L)	158.8±2.0	—	—	160.4±3.4
上清カリウム濃度 (mEq/L)	3.4±0.2	—	—	3.7±0.3
外観試験	適合	適合	適合	適合
白血球数試験	適合	—	—	—

## 血小板

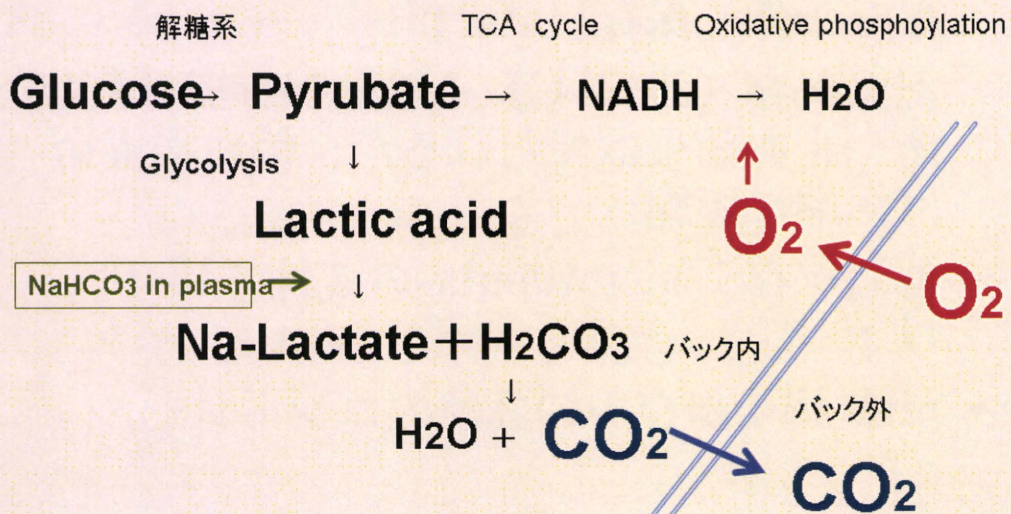
- 寿命 (in vivo) 7-10日
- 保存条件：保存温度とpH
- 室温保存 (20-24°C)；冷蔵保存では凝集能や止血効果は保たれるが、輸血後寿命は極端に短縮
- 低温保存：microtubulusの変性；15-18°C以下
- pH維持：保存中の乳酸のコントロール

## 血小板保存でのpHの維持

- 室温(20-24°C) 保存→代謝亢進に伴う乳酸の生成速度が亢進→pHの低下→pH6.5-6.8以下に低下→血小板形態が円盤状(disk)から球状(sphere)へと変化→pH6.0以下で不可逆的变化
- pH6.5以上を維持

## 血小板保存の保存バック内ガス交換

### cytosol      mitochondria



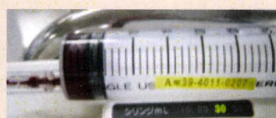
## 当院での輸血管理

✦ ベッドサイドに輸血表示



型違いの輸血表示

✦ シリンジに製剤表示  
ダブルチェック



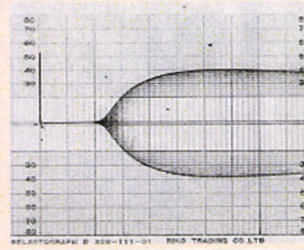
✦ 輸血専用保管冷蔵庫、血小板振とう器

## 2010年7月までの当院でも輸血状況

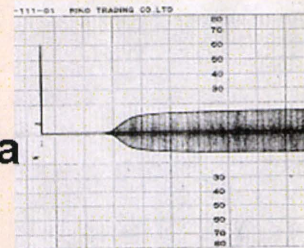
	2008	2009	2010
入院患者数	163	208	138
超低出生体重児	19	21	10
極低出生体重児	14	18	17
輸血患者数	23	18	18
うち超低出生体重児	9	7	4

## Thromboelastogram

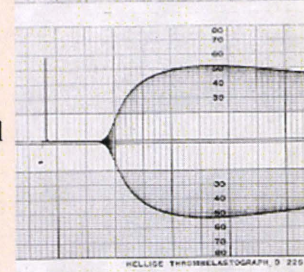
Whole blood



Platelet poor plasma



Platelet rich plasma



## 凝固・線溶因子

前 6Hr後

PT	sec	11.6	12
	%	107.3	100.1
	INR	0.97	16:00pm
APTT	sec	30.1	32.2
Fib	mg/dl	193	186
TT	%	169.3	121.4
HPT	%	120	121.4
AT	%	85.8	85.1
FV	%	98.5	95.19
FVIII	%	80.84	61.96
FDP	$\mu$ g/dl	0.9	1.2
DD	$\mu$ g/dl	0.46	0.48
SF	$\mu$ g/dl	1.7	1.6