

総括研究報告書

採血基準の見直しに関する研究

研究代表者 河原 和夫 東京医科歯科大学大学院 政策科学分野

研究要旨

赤血球製剤の有効期間は、以前は42日あった。しかし、保管していた赤血球製剤から黒色に変色したものが見つかри検査した結果、毒素産生菌である *Yersinia enterocolitica* が検出された。その後、赤血球製剤の有効期限は、半減して21日となった。

当時と比して現在では、血液製剤の安全性は飛躍的に高まった。白血球除去フィルターの導入、初流血除去などの安全対策が講じられている。

このような状況下で、当時と同じ安全基準を維持することは科学的合理性に欠けると言わざるを得ない。

そこで本研究では、赤血球製剤の有効期間を21日から30日やそれ以上に延ばした場合の安全性と供給体制の変化について考察した。

採血後14日前後の赤血球製剤が日本赤十字社の地域血液センターから医療機関へ搬送されている実態を考えると、現時点では赤血球製剤の有効期間を21日から30日前後に延長することが望ましいと考える。

次に、わが国での赤血球成分採血実施の可能性を検討した。欧米諸国ではすでに実施されている。とりわけ、米国では赤血球採血の約20%が成分採血に置き換わっている。

欧米の赤血球成分採血では、800~900mL程度の血液が採取され、その中から赤血球部分を自動で分離して製剤化している。

体格が大きい欧米人では上記のような多量の採血が行われるが、日本人ではこのような採血量が確保できる献血者は限られてしまう。

そこで、平成27年の偶数月に成分献血を行った67万5,407人の献血者（男性46万3,601人、女性21万1,806人）のデータを解析し、わが国で赤血球成分採血を行った場合の採血可能対象者数およびこれらの対象者の属性としての理学的所見や生化学データなどを分析し、赤血球成分採血を実施した場合の論点を整理した。

また、国内外の赤血球成分採血に関する論文をレビューして、安全性やわが国で実施する場合の課題等も併せて整理した。

さらに、わが国の採血基準を考える上で、海外諸国の採血基準は大変貴重な指標となる。中でもわが国と国民性が似ており、規則、規律に厳しいドイツは、過去の歴史においてもわが国の手本とされてきた。売血を法律上容認し、高い献血率を維持しながら多くの血漿分画製剤を製造しているドイツでは、どのように基準を定め、いかなる血液事業が展開されているのだろうか。今回、ドイツ在住の研究協力者からの情報提供により、その詳細が明らかにした。

A. 目的

血液製剤の有効期限の設定は、いわば“規制”である。この規制を合理的に設定することは、血液事業や輸血医療の効率性の向上にも繋がっている。

血液製剤の中でも輸血用血液製剤は、赤血球製剤の有効期間が 21 日、血小板製剤は 4 日に設定されている。

赤血球製剤の有効期間は、以前は 42 日あった。しかし、保管していた赤血球製剤から黒色に変色したものが見つかって検査した結果、毒素産生菌である *Yersinia enterocolitica* が検出された。その後、赤血球製剤の有効期限は、半減して 21 日となった。

当時と比して現在では、血液製剤の安全性は飛躍的に高まった。NAT（拡散増幅検査）や白血球除去フィルターの導入、初流血除去などの安全対策が講じられている。

このような状況下で、当時と同じ安全基準を維持することは科学的合理性に欠けていると言わざるを得ない。

そこで本研究では、赤血球製剤の有効期

間を 21 日から 30 日やそれ以上に延ばした場合の安全性と製剤の使用可能性の変化、ならびに経済的便益について考察することが目的である。

また、欧米諸国で既に導入されている赤血球成分献血システムの安全性を評価し、わが国の血液事業への適合性に関する検証を行い、赤血球成分採血システムの導入に関して検討する際の基礎資料を提供することも目的としている。

加えてドイツの血液事業のうち、採血基準に関連する項目を調べ、わが国の血液事業の参考資料とした。

B. 方法

先行研究論文などをもとに、赤血球製剤の有効期間延長と安全性の問題をレビューした。また、赤血球製剤の有効期間の延長が、血液事業と輸血医療に及ぼす影響を調べた。なお、いずれも公表資料を用いて研究を遂行した。

加えて、赤血球成分採血に関する内外の

論文をレビューし、わが国での導入の可能性を検討した。加えて、平成 27 年の偶数月の成分献血者データを基に、わが国における赤血球成分採血システムの導入をめぐる論点を整理した。

さらに、ドイツ在住の研究協力者からの情報提供により、ドイツの血液事業の詳細を明らかにし、同国とわが国との基準、規定、運営上の違いなどをまとめた。

(倫理面への配慮)

研究の実施にあたっては、東京医科歯科大学医学部研究利益相反委員会および倫理審査委員会の審査を受けている。

C.結果

赤血球製剤の有効期間と安全性に関する文献レビューを行ったところ、*Y. enterocolitica* による赤血球製剤の汚染が問題になったときには講じられていなかった多くの対策が、現在では講じられている。したがって、赤血球製剤の細菌汚染リスクは極めて低リスクになっているものと考えられる。

医療機関において、赤血球製剤が予定患者に輸血できず、その後、一定期間内に未使用の製剤が輸血できる患者が現れ、輸血が行われる平均回数を λ とした。輸血が行われるという事象の発生間隔が、 t 単位日数(時間)である確率密度 $P(r)$ は、以下に示す指数分布(式(1))に適合すると考えられる。

$$P(t) = \lambda e^{-\lambda t} \quad \dots \dots \text{式(1)}$$

この式を用いて有効期間延長が赤血球製剤の有効利用に及ぼす影響について調べた。

その結果、採血後 14 日前後の製剤が医療機関に多く搬送されている状況では、赤血球製剤の有効期間を 21 日から 30 日前後に延長することが望ましいという結果が得られた。

内外の論文をレビューした結果、わが国では欧米のような量の赤血球成分採血が行いにくいものの、循環血液量や体重に配慮すれば、確保できる献血者数を別にすれば 600mL (わが国では 3 単位) 相当の赤血球成分採血を安全に行うことができるものと思われる。

ドイツの血液事業の特徴として、採血権が赤十字のみに限定されておらず病院や軍、製剤企業、私立採血施設などでも採血が行われていることがわかった。また、採血量については全血を男女ともに一律 500mL とし、血漿成分採血量や年間回数の制限をゆるく設定することによって作業の効率化を図っていた。さらに、原料血漿に対する検査項目は、最低ラインのみ決められており追加分は企業にまかされているなど、わが国の血液事業を進める上で参考になる点も見出すことができた。

D.考察

赤血球製剤の有効期間の延長の可能性を検討するために、先行研究等のレビューを行った結果、輸血による敗血症等の細菌感染を減少させるためには、皮膚消毒法の改良、血液バッグの外観チェック、初流血除

去、細菌スクリーニング検査などが挙げられていた。その他、血液製剤保存の温度管理の徹底、白血球除去などの手法が有益であったと述べていた。

エルシニア菌による赤血球製剤の汚染が問題になったときは、上記の対策は講じられていなかった。しかし現在、これらはわが国の献血事業にすでに導入されており、輸血用血液製剤、特に赤血球製剤の細菌汚染リスクは極めて低リスクになっているものと考えられる。

赤血球製剤の有効期間の延長効果については、輸血頻度が高い場合ほど、他患者への転用が可能となるため、廃棄血の減少効果はあまり期待できなくなる。規模が大きな医療機関がこれに該当するものと考えられる。しかし、平均輸血回数（式(1)の λ に該当）10日に1患者（1日あたり1人）より小さい場合から、顕著に有効期間の延長効果が認められる。特に、採血後14日目の血液が医療機関に搬送された場合、それが直ちに用いられたとしても、21日間という現行基準では残存有効期間は7日しかない。実際は、直ちに用いられない場合もあり、残存有効期間はこれより短いものと思われる。

この有効期間を21日から42日に延ばした場合が最も効果的であることがわかった。

有効期間を21日から30日に9日間延長するだけでも平均輸血回数が10日に1患者あるいは15日に1患者の場合、効果が認められた。

採血後10日目の赤血球製剤を使用する場合も延長効果が認められる。ただ、医療

機関への搬送の実態が、採血後14日前後の製剤を多く搬送していることや先行研究のレビューの結果を考慮すると、現時点では赤血球製剤の有効期間を21日から30日前後に延長することが望ましいと考える。

わが国での赤血球成分採血であるが、採血後の血球成分の回復状況などを考慮すると、わが国において赤血球成分採血は、安全に実施することができると考えられる。

平成27年の偶数月の献血者67万5,407人の内訳は、男性46万3,601人、女性21万1,806人であった。米国の採血基準を適用すると、MCS+では男性33万9,212人、女性3,544人が対象者となる。Alyxでは男性33万9,212人、女性1,070人が対象者となる。

米国両社の基準は、男性では身長および体重が低く設定されており、この基準に合致する日本の献血者は多いものと思われる。一方、女性は身長も体重も比較的高く設定されている。特に体重は68kg以上であり、この基準を満たす日本人女性は少ないものと思われる。採血時の副作用の発現については、一般の献血集団より低いと考えられ、この基準で実施する場合も安全に行うことができる可能性が高い。

一方、わが国の実態に応じた赤血球成分献血の基準として先行研究をもとに600mL（3単位）相当の赤血球採取が可能な循環血液量が4,800mL以上の献血者を選択した場合の次に考察する。

献血者67万5,407人のうち、赤血球成分採血が可能な者は18万1,769人で全体の26.9%を占めていた。そのうち男性は、

46万3,601人の献血者のうち17万2,510人(37.2%)が成分採血可能である。女性は、21万1,806人のうち9,259人(4.4%)が成分採血可能であった。

循環血液量が4,800mL以上というのは、女性にとってかなる高いハードルとなると考えられる。9,259人の平均身長が163cm、平均体重が76.7kgでありこの基準を満たす女性はわが国では極めて少ない。

採血に伴う副作用については、一般の献血者と比べて多いことはなかった。この点からすれば、赤血球成分採血が安全にできる可能性がある。

ただ、循環血液量が4,800mLという上記の基準を満たす献血者のヘマトクリット値に関しては、40%未満の者が男性では1万7,295人(17万2,510人のうちの10.0%)、女性では5,387人(9,259人のうちの58.2%)と女性では過半数を占めていた。

循環血液量(4,800mL以上)とヘマトクリット値(40%以上)の2因子を考慮すると、献血可能者は、男性が献血者の33.5%、女性が献血者の1.8%を占めるに過ぎないことがわかった。

E. 結論

赤血球製剤の有効期限の延長は、何らかの事情で使用できなかった赤血球製剤の転用の機会を増大させるとともに、期限切れ製剤の減少に寄与するものと考えられる。

安全性を確保しながら赤血球成分採血に関しては、男性献血者の約1/3は実施可能と考えられるが、女性では対象者がほとん

ど存しない。

また、わが国における赤血球成分採血システムの導入については、血液事業としての実用を考えると、全血採血の7割を占める移動採血車1台の中で4台のCCSを稼働させることには、スペース的にも電気容量的にも無理があり、現行のBag採血の利便性を凌駕するのは難しいと考えられる¹⁾。さらに、次回献血までの間隔をどのように設定するかも論点となる。

米国では安全性が検証され、すでに赤血球成分採血が行われている。この方法は、赤血球のみならず同時に血小板も採血が可能であるとともに1回の採血量を増加させることによりコストの削減も期待できる。

上記の問題の解決手法の開発と併せて、赤血球成分採血の導入の経済的メリットも考慮して、より良い方向性を提示していくことが残された論点である。

参考文献

- 1) 谷慶彦、下垣一成、湊崎晶弘、河敬世、稲葉頌一、大久保理恵、力竹てい子、小林信昌、松本幸子、田所憲治．Haemonetics CCS を用いた chair side 全血分離法の検討．血液事業 第36巻 第4号 p.773-778、2014

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(1) 論文発表

[原著論文]

1. ○ Hyun Woonkwan, Kawahara Kazuo, Yokota Miyuki, Miyoshi Sotaro, Nakajima Kazunori, Matsuzaki Koji, Sugaw Makiko. A Study on the Maximum Blood Donation Volume in Platelet Apheresis Donation. Journal of Medical and Dental Sciences.(Submitted)
2. ○ Daisuke Ikeda, Makiko Sugawa and Kazuo Kawahara. Study on Evaluation of alanine Aminotransferase(ALT) as Surrogate Marker in Hepatitis Virus Test. Journal of Medical and Dental Sciences. Vol.63, p.45-52, 2016.

[学会発表]

1. 河原和夫、菅河真紀子、津田昌重、友清和彦、金谷泰宏. 危機管理の観点からの血漿分画製剤の安定的確保および供給体制の構築について. 第40回日本血液事業学会総会. 2016年10月、名古屋市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし