

平成 27～29 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

総合研究分担報告書 (2)

赤血球製剤の有効期間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
研究分担者	中島 一格	日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター
	松崎 浩史	福岡県赤十字血液センター
	谷 慶彦	大阪府赤十字血液センター
研究協力者	菅河 真紀子	東京医科歯科大学大学院 政策科学分野
	高本 滋	日本赤十字社北海道ブロック血液センター
	清水 博	日本赤十字社東北ブロック血液センター
	高松 純樹	日本赤十字社東海北陸ブロック血液センター

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。NAT (核酸増幅検査) 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供給体制の変化、ならびに経済的便益について考察した。

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。

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（核酸増幅検査）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。

本研究では、赤血球製剤の有効期間を延ばした場合の安全性などについて内外の文献をレビューした。

B.方法

Yersinia enterocolitica に関する論文などをもとに有効期間延長と安全性の問題をレビューした。なお、本研究は公表資料を用いたものである。

（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

1) 赤血球製剤の有効期間の延長の可能性について

以下の文献レビューを行った。

柴雅之、村徹、増山哲也、長橋久方、田山達也、笹川滋、佐渡峯生、大谷卓、安村功、川本昇司、清水勝. MAP 加濃厚赤血球の製造と長期保存試験 *Japanese Journal of Transfusion Medicine*, Vol. 37. No. 3 37(3): 404-410, 1991. では、6~8 週間保存後も、細菌・真菌の発育は認められなかった。また、エンドトキシンも検出限界以下であった。このように MAP-CRC はリンパ球の混入も少なく液状で 6 週間の保存が可能であることが示された¹⁾。

名雲英人、篠崎久美子、木村泰、野田三恵、小野由里子、佐竹正博、中島一格. 初流血除去による細菌汚染低減効果の検証. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy*, Vol. 53. No. 6 53

(6) : 598—601, 2007 では、献血血液の細菌汚染の防止対策として、採血時に初流血を 30mL 除去する方法の効果を検証したものである。初流血を除去した評価群と初流血を除去していない対照群から、本採血の一部をそれぞれ約 3,000 検体採取し、細菌培養を実施した。その結果、陽性検体数及び陽性率はそれぞれ、評価群が 2 検体、0.07%、対照群が 7 検体、0.24%であった。評価数が少なく両群間に有意差は認められなかったが、培養陽性検出数や検出菌種からみて、初流血を除去することによって献血血液への細菌汚染を低減し得る

ことが示唆された²⁾。

佐藤充彦、名雲英人、日野学、松田裕一、坪倉党雄、高橋有二、清水勝. 赤血球 M・A・P 中における *Yersinia enterocolitica* の増殖とエンドキシン及び上清ヘモグロビンの産生について. *Japanese Journal of Transfusion Medicine*, Vol. 41. No. 4 41(4): 340-346, 1995 では、*Y. enterocolitica* 汚染の防止として最も有効な手段は、採血後 24 時間以内に白血球除去フィルターを用いて濾過する事であると述べられている³⁾。

高橋雅彦、名雲英人. 輸血用血液の細菌汚染と敗血症. *Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy*, Vol. 54. No. 3 54 (3) : 359—371, 2008 では、輸血による敗血症を低減化するためには、皮膚消毒法の改良は細菌汚染を低減化させることが必要である。皮膚毛嚢などを貫いた採血を考慮すると、皮膚消毒法の改良のみでは細菌汚染を十分に阻止することは困難で、他

D. 考察

(1) 赤血球製剤の細菌汚染に関する先行研究の評価

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。

その結果、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

図 1 に示すように“赤血球製剤の需要曲線”をもとに製剤の有効期限の変更が、赤血球製剤の消費と廃棄血の発生に、いかな

の予防対策との組み合わせが必要となると述べている。主な予防対策として、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が挙げられている。これ以外では、血液製剤の保存温度、保存期間の制限、普遍的保存前白血球除去なども有益と考えられている⁴⁾。

血液製剤の有効期間を延長するための要件である細菌汚染対策については、上記の手法が有効であると先行研究では述べられている。

Y. enterocolitica 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。

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。

Yersinia enterocolitica 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。

る影響を及ぼしているかを考察する。

赤血球製剤の有効期限が“ $t_1 (= 21 \text{ 日})$ ”のとき、この期間内においては 1 日あたり

“S1”の供給量が必要である。t1=21日以内に供給された製剤量は、t1×S1で表すことができる。ABCOの面積に該当する。t1を越えた部分は廃棄血となる。該当面積はEBAである。

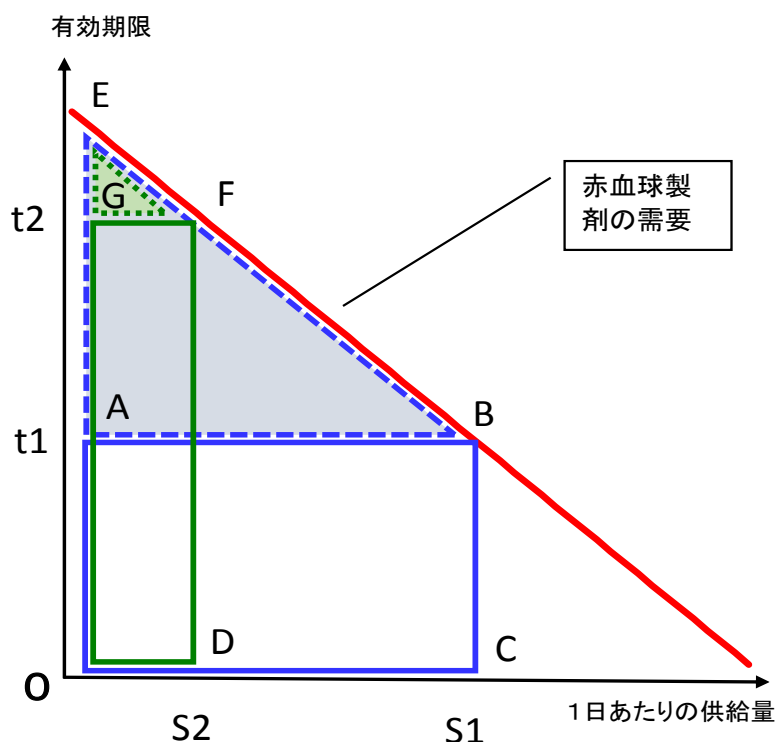
一方、有効期限が“t2 (=42日)”に延長された場合、1日あたり“S2”の供給量が必要で、t2=42日以内に供給された製剤量は、t2×S2となる。GFDOの面積部分が相当する。この場合、t2を越えた部分が廃棄

血となる。EFGに囲まれた部分の面積である。

このように、有効期限の延長は、1日あたりの供給量を削減するとともに、 $\triangle EFG < \triangle EBA$ であることから、廃棄血量も削減する効果がある。

赤血球製剤の有効期限の延長は、献血と言う貴重な善意の社会的資源の有効利用につながり、血液事業の生産性の向上にも寄与するものと考えられる。

図1 赤血球製剤の有効期限内の消費と廃棄血の概念図



E. 結論

日本輸血・細胞治療学会から2016年3月に公表された調査によると、医療機関が赤血球製剤を廃棄した理由はとして最も多かったものは、「有効期限切れ」が87.4%、次いで「転用ができない」が40.0%であった（重複回答⁵⁾。この2つの理由は密接

に絡み合っている。

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。

参考文献

- 1) 柴雅之、村徹、増山哲也、長橋久方、田山達也、笹川滋、佐渡峯生、大谷卓、安村功、川本昇司、清水勝. MAP 加濃厚赤血球の製造と長期保存試験 Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol. 37. No. 3 37(3): 404-410, 1991.
- 2) 名雲英人、篠崎久美子、木村泰、野田三恵、小野由里子、佐竹正博、中島一格. 初流血除去による細菌汚染低減効果の検証. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 53. No. 6 53 (6) : 598—601, 2007
- 3) 佐藤充彦、名雲英人、日野学、松田裕一、坪倉党雄、高橋有二、清水勝. 赤血球 M・A・P 中における Yersinia enterocolitica の増殖とエンドキシン及び上清ヘモグロビンの産生について. Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol. 41. No. 4 41(4): 340-346, 1995
- 4) 高橋雅彦、名雲英人. 輸血用血液の細菌汚染と敗血症. Japanese Journal of Transfusion and Cell Therapy, Vol. 54. No. 3 54 (3) : 359—371, 2008
- 5) 一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会. 平成 27 年度血液製剤使用実態調査データ集 2016 年 3 月

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. 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