

平成 29 年～令和元年度 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政策研究事業) 分担研究報告書
地域における包括的な輸血管理体制構築に関する研究班 (17936085)

研究代表者 田中 朝志 東京医科大学八王子医療センター 輸血部

在宅輸血での血液製剤の一時保管、搬送での温度管理に関する研究

東京都立墨東病院 輸血科 藤田浩
富士フィルム富山化学 都能克博
献血供給事業団 三根堂
同 堀真樹

研究要旨

診療所などの小規模施設では輸血症例数が少なく、血液製剤の温度管理や患者の安全管理体制に課題がある。そこで、1) 家庭用冷蔵庫での温度管理に関する研究と2) 産科小規模病院での輸血管理に関する研究を行った。1) 家庭用冷蔵庫の吹き出し孔付近に置いた赤血球液 (RBC) の表面温度は 5 ~ マイナス 7 の間を推移し、RBC 中の溶血マーカーは active transport refrigerator(ATR)に保管した RBC と比して有意に上昇しており、血液製剤の保管には適さないことが明確に示唆された。2) 産科病院で ATR を用いた RBC 院内在庫の運用により、約 1 年で 54 単位 (27 バッグ) の在庫中 30 単位 (15 バッグ) が廃棄となったが (廃棄率 56%)、血液センターからの緊急配送率は前年の 100% から 38% (24 回/64 回) へ減少した。産科病院での院内在庫は輸血を必要とする患者での迅速輸血が可能となり、医療スタッフの安心および患者の安全性確保に有用と考えられた。

1) 家庭用冷蔵庫での血液保管

背景

赤血球液は 2~6 で保管される必要があり、血液専用保冷库を使用することが求められる。血液専用保冷库は、内扉があり、扉の開閉時に外気温の影響を軽減させている。また、庫内温度を平均的にするように換気機能があり、局所における温度の偏りがないようになっている。一方、家庭用冷蔵庫は、内扉がなく、吹き出し孔付近で血液表面が冷凍される事案を経験することがあり、赤血球液の保管場所としては不適當である。しかし、在宅輸血を行う小規模医療機関の一部では、血液保管に家庭用冷蔵庫を使用しているとの調査報告はある¹⁾。その論文では、アンケートに協力した小規模医療機関の 15% が家庭用冷蔵庫で血液保管していることを報告している。そこで、安全対策を周知啓蒙するための情報を収集するために家庭用冷蔵庫による赤血球液の保管実験を実際に行い、溶血の影響を検討し、その結果を報告する。

方法

1 . 赤血球液の調製と分割

実験 1、2 で使用した赤血球液は、赤血球増加症から瀉血した廃棄血液から作製した。実験 1 では赤血球液には、採血翌日に放射線照射した。実験 2 では、未照射赤血球液とした。作製した赤血球液 2 単位 (280mL) を 2 分割し、1 単位、2 本作製した。

2 . 血液の保管

院内調製赤血球液を血液専用保冷庫 (S 社) に保管し、家庭用冷蔵庫 (M 社)、ATR (富士フイルム富山化学) に分割赤血球液 1 単位ずつ保管した。家庭用冷蔵庫野中の吹き出し孔に血液を保管した (図 1)。

実験 1 : 採血 13 日でサンプリングし、それぞれの冷蔵庫で 38 時間 (採血 15 日) まで保管、サンプリングした。さらに、血液専用保冷庫に採血 21 日まで保管し、サンプリング。輸血セット通過させ (図 2)、サンプリングした。

実験 2 : 採血 6 日でサンプリングし、それぞれの冷蔵庫で 9 日間 (採血 14 日) 保管し、サンプリングした。その当日に輸血セット通過の影響を確認した。

3 . サンプリング

血液検査、生化学 (Na, K, AST, LD, BS)、アンモニア、乳酸を測定した (N=4)。数値は平均値 ± 標準偏差として示し、2 群間比較を Wilcoxon 検定で行い、 $p < 0.05$ にて有意差有と判定した。

4 . 倫理

院内倫理委員会の承認を得て実施した。

結果

実験 1 照射赤血球液の 38 時間保管

家庭用冷蔵庫での血液は凍ることなく、38 時間保管後の血液製剤の外観所見には特に両群間には変化の差がなかった (図 3)。家庭用冷蔵庫の吹き出し孔付近に置いた赤血球液の表面温度を図 4 に示す。保管期間の温度推移では、5 ~ マイナス 7 になっていた。

サンプリングした結果のなかで、有意差が認められた溶血所見 (AST, LD) のデータを示す (表 1) が、他のデータは特記事項がなかったので示さない。家庭用冷蔵庫での保管血液では、有意な溶血所見 (AST, LD) の悪化が認められた (表 1)。また、血液専用保冷庫に戻し、7 日後の採血 21 日の検体において、家庭用冷蔵庫 (38 時間) での保管された血液の溶血程度が ATR 保管に比較して悪化していた。さらに、輸血セット通過させる溶血の影響は家庭用冷蔵庫 (38 時間) での保管された血液の溶血程度が ATR 保管に比較して大きかった。

表 1 家庭用冷蔵庫による照射赤血球液の 38 時間保管による血液の影響

| | 測定項目 (IU/L) | 採血 11 日 | 採血 15 日 | 採血 21 日 | 輸血セット通過後 |
|------------|----------------|---------|---------|---------|----------|
| ATR | AST | 11±1 | 13±1 | 19±1 | 22±0 |
| | LD | 237±4 | 312±5 | 496±18 | 516±7 |
| 家庭用 冷蔵庫 | AST | 10±1 | 16±1 * | 23±0 * | 26±1 * |
| | LD | 222±10 | 461±4 * | 620±4 * | 655±3 * |

数値：平均値±標準偏差（N=4）、*：p<0.05 vs. ATR

実験 2 未照射赤血球液の 9 日間保管の影響

家庭用冷蔵庫での血液は凍ることなく、外観検査では ATR 保管と比較して有意な差が認められなかった（図 5）。表 2 には、溶血所見の推移を示す。家庭用冷蔵庫の吹き出し孔付近に置いた赤血球液の表面温度を図 6 に示す。保管期間の温度の推移では、4 ~ マイナス 5 になっていた。

サンプリングした結果のなかで、有意差が認められた溶血所見（AST,LD）のデータを示す（表 2）が、他のデータは特記事項がなかったので示さない。家庭用冷蔵庫での保管血液では、有意な溶血所見（LD のみ）の悪化が認められた（表 2）。家庭用冷蔵庫での保管において、輸血セット通過による溶血の悪化所見は認められなかった（表 2）。

表 2 家庭用冷蔵庫による未照射赤血球液の 9 日保管による血液の影響

| | 測定項目 (IU/L) | 採血 6 日 | 採血 14 日 | 輸血セット通過後 |
|------------|----------------|--------|----------|----------|
| ATR | AST | 7±0 | 18±1 | 18±1 |
| | LD | 191±4 | 744±7 | 753±7 |
| 家庭用 冷蔵庫 | AST | 6±1 | 21±1 | 21±1 |
| | LD | 177±4 | 844±11 * | 870±3 * |

数値：平均値±標準偏差（N=4）、*：p<0.05 vs. ATR

考察

家庭用冷蔵庫での血液保管実験は照射血、未照射血の 1 回ずつ行った。家庭用冷蔵庫の吹き出し孔ではマイナス温度になっており、血液の保管では、照射、未照射問わず溶血の悪化を引き起こした。温度管理が不適切な血液は溶血悪化している可能性があり、運用するべきでないことが実験を通じて明らかになったと考えている。訪問看護ステーションにおける在宅輸血実施に関するアンケート調査において、温度管理に対して不安に考えている施設がある、あるいは在宅輸血導入しない理由として考えている施設があることもわかっている²⁻³⁾。

墨東病院では、輸血ラウンド活動の中で、院内研修、訪問監査の他に病棟設置冷蔵庫の調査を実施している。医薬品冷蔵庫では、扉の開閉の多い内科病棟では、2 ~ 6 の中にコントロールされてい

るが、血液専用保冷庫に比較して低めであった（図7）。家庭用冷蔵庫や当院の医薬品要冷蔵庫の温度データを東京都アドバイス事業や第18回東京都輸血療法研究会で温度管理の重要性について説明する際に活用した⁴⁻⁶⁾。また、訪問看護ステーションの関係者が集まる研究会に、血液の温度管理の重要性を解説した⁷⁾。

本研究内容は、令和元年11月に開催された、第18回東京都輸血療法研究会で発表し、冊子として公表される予定である。また、本研究内容とともに、ATRが血液専用保冷庫と比較して、そんな適正な温度管理を期待できることを在宅輸血の視点から確認した⁸⁾。また、ATRによる車両搬送の基礎実験において、血液の質の変化は問題ないことは確認した⁹⁾。さらに、実際に在宅輸血を実施している医療機関に、血液の保管、患家への搬送目的に、ATRの試験運用を行っていた¹⁰⁻¹¹⁾。ATRを導入することで、小規模医療機関では、家庭用冷蔵庫での保管のリスクを軽減させることができるものと考えた。さらに、ATRの導入は、患家への安全な血液搬送に期待できる。

参考文献

- 1) 田中朝志 在宅での輸血の実情 在宅新療 4 : 816 - 818. 2019
- 2) 藤田浩、薬師寺史厚 東日本での訪問看護ステーションにおける輸血実績に関するアンケート調査 日本輸血細胞治療学会誌 65: 112-116. 2019.
- 3) 藤田浩、薬師寺史厚 西日本における訪問看護ステーションでの輸血実績調査 在宅新療 4 : 882-884. 2019.
- 4) 藤田浩 輸血の安全対策 東京都アドバイス事業（豊島病院）、東京、令和元年 11 月 12 日
- 5) 藤田浩 輸血の安全対策 東京都アドバイス事業（済生会中央病院）、東京、令和元年 12 月 7 日
- 6) 藤田浩 在宅輸血における輸血療法の現状と課題 オーバービュー 第18回東京都輸血療法研究会、東京、令和元年 11 月 19 日
- 7) 大橋晃太、太田祥一、飴谷利江子 他： 訪問看護師を対象とした在宅輸血研修会について 日本輸血・細胞治療学会誌 投稿中
- 8) Fujita H, Tsuno K, and Tanaka A: An active transport refrigerator is optimal for blood preservation in small medical institutions. Hematol Transfus Int J. in press
- 9) Fujita H, Tojo Y, Mine T, and Tanaka A: Temperature management of red blood cell solution transported by car for transfusion at home. Open J Blood Dis. 10 : 37 - 40 . 2020 .
- 10) 藤田浩、三根堂、大橋晃太、他 在宅輸血における可搬型血液冷蔵庫の試験運用（第2報） 第68回日本輸血・細胞治療学会総会、札幌、令和2年5月29日(誌上開催)
- 11) 藤田浩、三根堂、大橋晃太、他 在宅輸血における可搬型血液冷蔵庫の試験運用 日本

図1 家庭用冷蔵庫の吹き出し孔



図2 輸血セットと輸液ポンプ



輸液ポンプ（テルモ社）：100mL/h、輸血セット（テルモ社、輸液ポンプ対応）を使用
写真は、別の実験の写真を使用した。

図3 実験1で使用した赤血球液の外観検査



左：ATR 保管、右：家庭用冷蔵庫保管血液

図4 実験1での家庭用冷蔵庫の吹き出し孔付近に置いた赤血球液の表面温度の推移

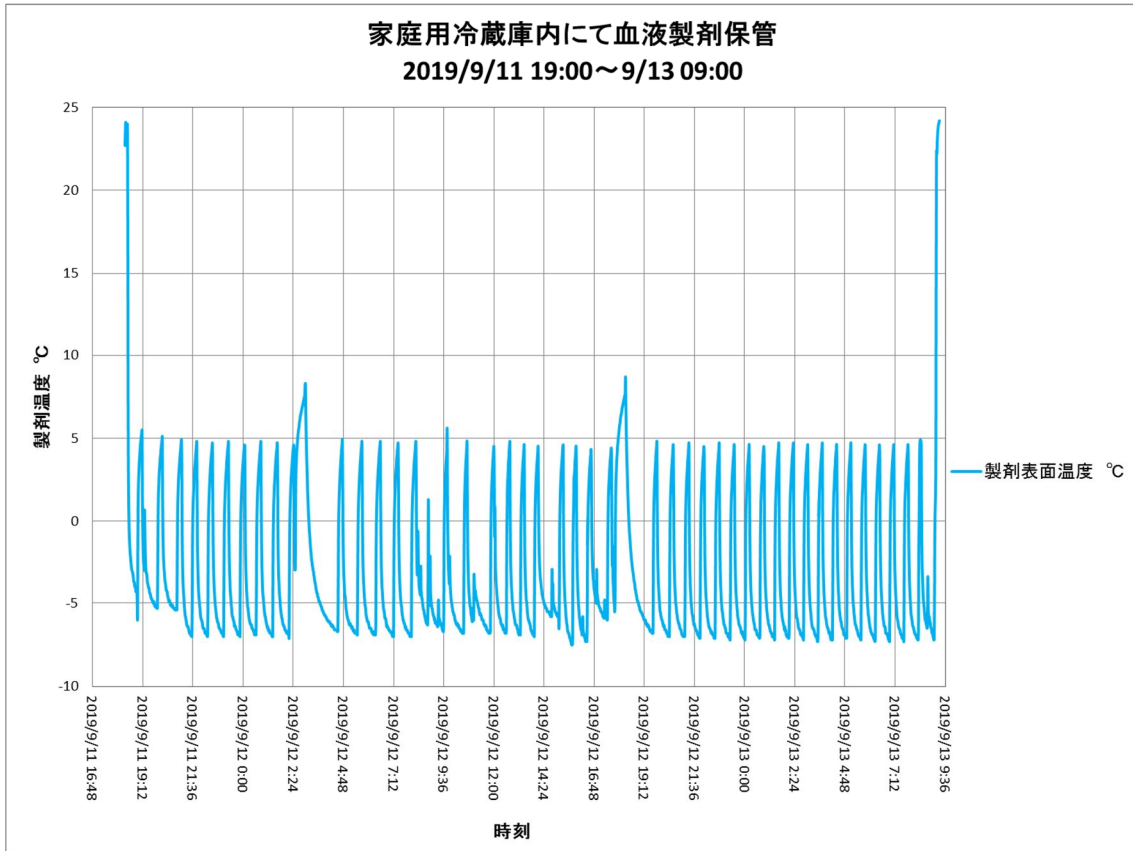


図5 実験2で使用した赤血球液の外観検査



左：家庭用冷蔵庫保管、右：ATR 保管

図6 実験2での家庭用冷蔵庫の吹き出し孔付近に置いた赤血球液の表面温度の推移

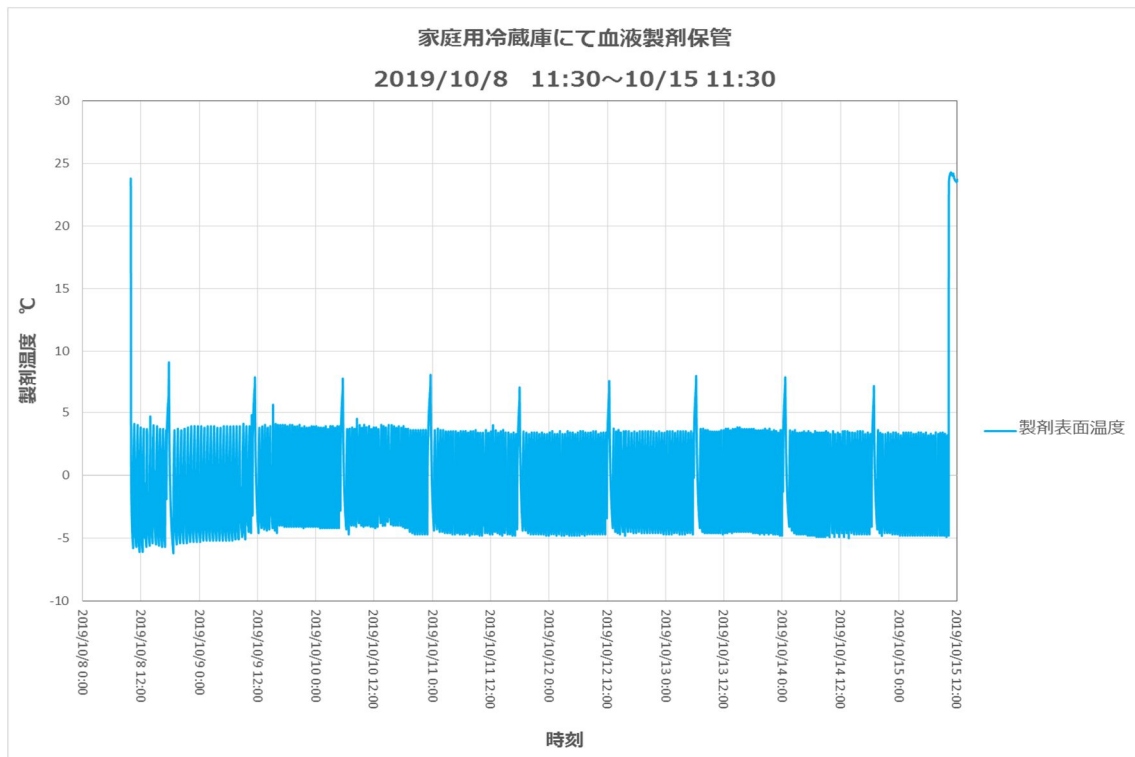
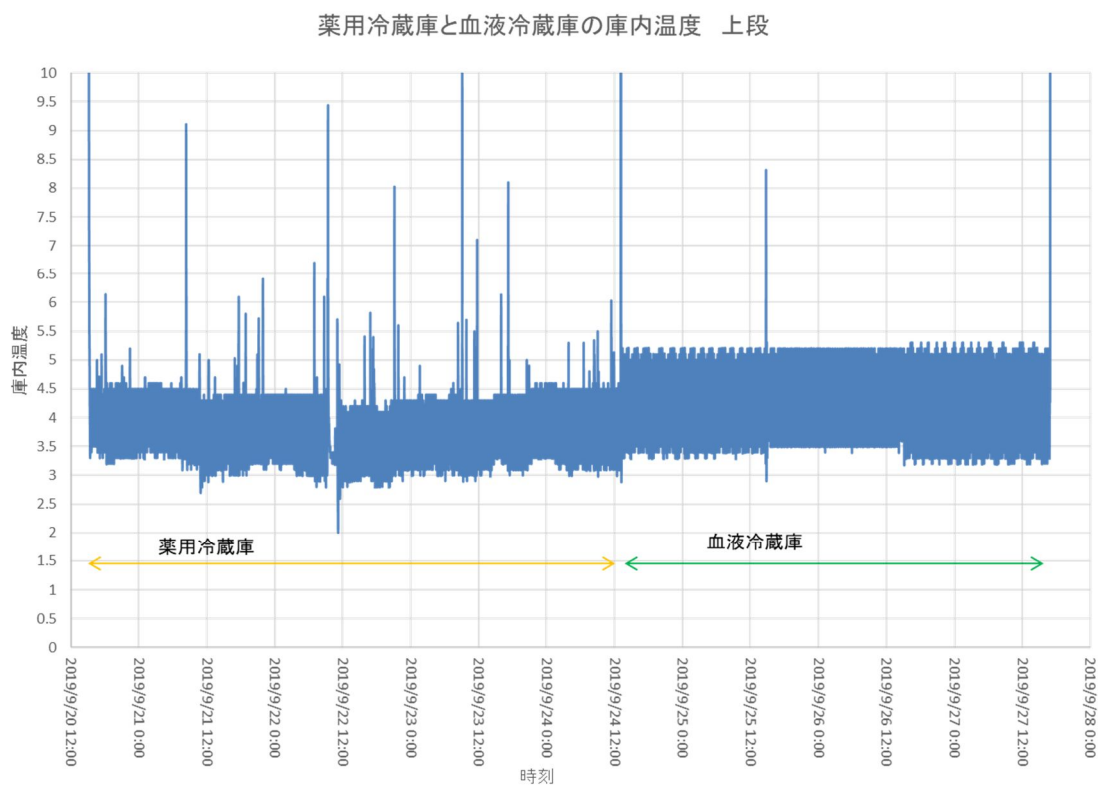


図7 内科病棟での医薬品冷蔵庫における温度推移



2) 産科小規模医療機関における RBC 院内在庫の運用について

背景

小笠原 blood rotation (以下 BR) は小笠原村父島診療所で保管し、使用されないと予想された血液を期限内に東京都赤十字血液センターに返品、墨東病院にて再利用する仕組みである¹⁾。廃棄対策とともに緊急輸血に備えた保管方法として、内陸において応用する臨床研究が立案されている。その中で、産科小規模医療機関では、予測外の弛緩出血など危機的出血を懸念し、院内血液在庫に関して苦慮することが知られている。埼玉県三郷市は、東京都赤十字血液センターから血液供給を受けている唯一の東京都以外の地域である。緊急血液供給が間に合わないことを危惧し、2018年12月、O型赤血球液 RBC2 単位在庫を開始した。その医療機関より相談を受ける機会を得たので、その医療機関での O 型 RBC 在庫による血液供給への影響や BR を視野に入れ active transport refrigerator (以下 ATR) による在庫運用を検討したので報告する。

謝辞

富士フィルム富山化学 都能克博氏には、ATR の使用説明会に協力いただいた (図 1)。

【対象・方法】

在庫開始～2019年12月のO型RBCの使用状況を調査し、血液供給の前年比較を行った。O型RBC在庫に、血液専用保冷库でなく、ATRを使用し、保管した。ATR使用前に、研修会を開き、使用方法など注意事項を周知した。期限切れ後(採血23日目)、RBCの外観検査、血液検査(Hb, Hct, K, LD, AST, 乳酸, アンモニアなど)を施行した。数値は平均値±標準偏差で示し、ATR群(N=4 bags)と血液専用保冷库群(N=3 bags)でWilcoxon検定にて比較した。P<0.05を有意差とした。本研究は院内倫理委員会で審議承認済である。

【結果】

約1年の実績では、27本在庫し、期限切れ廃棄は15本(廃棄率56%)。使用した12症例は、O型10例、A型1例、AB型1例。基礎疾患は、弛緩出血3名、分娩後出血4名、流産による出血1名、子宮外妊娠1名、膣壁損傷1例、その他2例。前年は血液製剤の緊急配送率100%であったが、この期間での配送は、64回で、普通配送:34回、時間指定配送:6回、緊急配送:24回(38%)で、緊急配送率が低下した。調査期間中、ATRによる在庫運用を4回施行。4本とも廃棄、そのRBCの外観検査は異常なし。また、血液検査結果上、血液専用保冷库での保管血液と比較した(表1)。ATRでの保管血液では、血液専用保冷库と比較してアンモニアのみ有意に低値であった。温度管理記録では、外気温30を超える時期にもかかわらず、2～6の適切な温度管理下で保管されていることを確認した。図2には、その1例を示す。

表 1 ATR、血液専用保冷庫での保管による血液検査所見の比較

| | ATR N=4 | 血液専用保冷庫 N=3 |
|-------------------------|------------|----------------|
| Hb (g/dL) | 19.9±1.1 | 19.9±2.3 |
| Hct (%) | 56.9±2.1 | 56.9±5.4 |
| Na (mmol/L) | 78.8±3.4 | 79.0±3.4 |
| K (mmol/L) | 58.0±1.8 | 57.4±5.1 |
| AST (IU/L) | 4.1±2.1 | 4.3±1.6 |
| LD (IU/L) | 58.6±20.0 | 66.8±6.9 |
| BS (mg/dL) | 316±35 | 327±48 |
| 乳酸(mg/dL) | 209±39 | 189±35 |
| NH ₃ (μg/dL) | 218±49 * | 356±69 |

* : 血液専用保冷庫に対し、 $p < 0.05$

(A)



(B)



図 1 研究の説明会 (A)、使用した ATR (B)

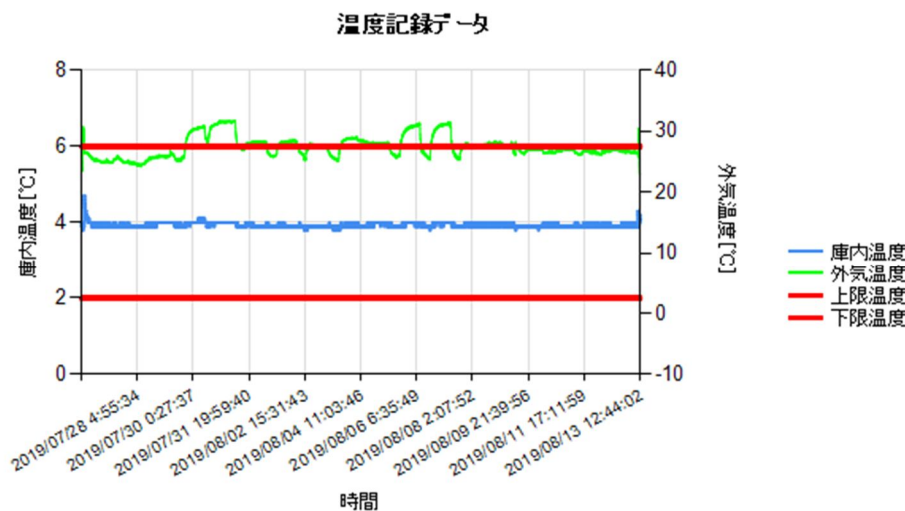


図 2 ATR での温度記録

【考察】

産科小規模医療機関では、危機的出血に対して、様々工夫を行っている。O 型 RBC 在庫を使用している間に、緊急配送の同型 RBC を待ち、使用するこの医療機関では、臨床上トラブルなしで診療が行われている。また、ATR をその在庫冷蔵庫として使用できることを確認することができた。小笠原 BR 運用前に温度管理状態や血液の品質など確認されており³⁾、運用後には当該製剤による副作用などないことが分かっている¹⁾。また、産科小規模医療機関での ATR 運用検討はされており²⁾、本研究は先行研究とは別に産科医療機関の実績を示したものである。温度管理などが容易である ATR を用いることにより小規模医療機関で十分運用することができることを示した。厚労省は医薬品の返品に関するガイドラインを公表しており、輸血用血液も例外でないと考える⁴⁻⁵⁾。適切な温度管理している血液を返品再利用できる産科 BR は検討する価値があると考えられる。その実現にはまだ課題があり、BR には労力、経済的負担の他、BR を行う施設の公平性の確保や他の代替策の検討などの問題点が挙げられる。また、供給体制の見直し等、地域の血液センターや再利用する協力病院の理解、賛同が必要である。

【結語】

産科 BR の可能性が示唆されたが、更なる臨床研究が必要である。本研究は厚労科学研究「地域における包括的な輸血管理体制構築に関する研究 29170301」により行われた。研究協力していただいた献血供給事業団の三根堂氏、堀真樹氏、永井マザーズホスピタルの永井泰院長に深謝する。

【文献】

- 1) Igarashi T, et al. Patient rescue and blood utilization in the Ogasawara blood rotation system. *Transfusion* 58:788-799. 2018.

- 2) 茨城県合同輸血療法委員会 研究報告書 中小産科施設におけるブラッドローテーションの臨床研究及び血液製剤使用適正化の推進 平成 30 年度
- 3) 北田幸治、他 血液搬送装置 ATR700 で船舶搬送された赤血球製剤の品質 血液事業 38:785-787. 2016.
- 4) 産科小規模医療機関での血液の返品再利用は可能か？ 日本産婦人科新生児血液学会雑誌 30(1) 2020 (in press)
- 5) 藤田浩、三根堂、堀真樹、他 一産科小規模医療機関における O 型赤血球液備蓄の実績と ATR による備蓄運用の試み 第 68 回日本輸血・細胞治療学会総会、札幌、令和 2 年 5 月 29 日 (誌上開催)