

平成 30 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

離島地域における効率的な血液製剤運用の研究
研究分担者 長井 一浩 長崎大学病院細胞療法部・講師

研究要旨

離島地域の医療機関においては、その地理的条件の制約故、未使用分製剤の廃棄率は恒常的に高く、貴重な血液製剤の有効利用の観点から、医療機関における適正使用推進と共に血液製剤供給や運用の在り方の改善が強く望まれる。本研究では、適切な温度管理を担保した上で返品再出庫、いわゆるブラッド・ローテーション (BR) を可能にすることによって、離島地域の医療機関における製剤供給の円滑化を図り廃棄率抑制に寄与し且つ再出庫された製剤の適切な使用に繋げるまでのサプライ・チェーン (SC) を形成し得るか否かを検証した。その結果、返品された赤血球製剤のすべてが再出庫基準を満たしており、再出庫された赤血球製剤103バッグのうち101バッグ (98.1%) が使用されたことから、適切な品質管理体制のもとBRの実施が可能であることが示された。この新たな供給・運用体制が、離島地域における輸血医療の安全で安定的な供給の確保と貴重な血液製剤の有効利用促進に貢献することが期待できる。この体制を持続可能なシステムとして運用するためには、品質管理体制の構築と共に、事業として継続可能なコスト管理、関連医療機関における製剤の在庫管理や使用の適正化ならびに合同輸血療法委員会といったしくみを利用した地域における包括的協議が不可欠である。

A. 背景

離島地域の医療機関では、その地理的条件の制約故、未使用分製剤の廃棄率が恒常的に高い。例として、長崎県五島福江島地域の未使用分製剤の廃棄率は、例年10%～20%台と高く、貴重な血液製剤の有効利用の観点から、従来から求められている医療機関での適正使用推進のみならず地域における血液製剤供給の在り方の改善が強く望まれている。

B. 研究目的

適切な温度管理を担保した上で返品再出庫、いわゆるブラッド・ローテーション (以下、BR) を可能にすることによって、離島地域の医療機関における製剤供給の円滑化を図り廃棄率抑制に寄与し且つ再出庫された製剤の適切な使用に繋げるまでのサプライ・チェーン (SC) を形成し得るか否かを検討した。

C. 研究方法

本研究では、患者を被験者として設定しない。血液製剤は、実地臨床の適正な判断に基づき実施され、使用される血液製剤も品質の担保されたものを通常の診療として使用する。対象とする離島地域の医療機関として、血液センターとの地理的要因や運用面から長崎県五島中央病院 (長崎県五島市、以下五島中央病院) を選定した。本研究は、長崎県赤十字血液センター (以下、長崎BC) より出庫される赤血球製剤を恒温血液搬送装置 (以下ATR) を用いて、五島中央病院と (長崎県長崎市)、長崎BC (長崎県長崎市) の間で実施した。

手順は以下の通り。

五島中央病院における O 型の在庫赤血球製剤の一定分を、を ATR 内に、5 本ないしは 2 本を格納して長崎 BC より出庫した。

研究期間において、在庫分の O 型製剤は従来の 7 本から 5 本へ減じた。院内オーダーや使用の状況に応じて、定期的ないしは臨時搬送で補充を行った。

これは、ATR 内に収納したまま、五島中央病院において緊急時の異型適合輸血や他型製剤不足時等に使用した。

1 週間の保管期間の後に、ATR 内に格納した状態で、未使用製剤を長崎 BC へ回収返品した。

回収分を、長崎 BC にて検品の上、長崎大学病院へ再出庫、使用した。

予定期間における血液製剤の使用状況、廃棄率等を評価する。比較解析は、本研究開始前のデータをヒストリカルな対象として実施する。

主要評価項目は、長崎大学病院における再出庫製剤の使用率とした。その他の観察項目は、五島中央病院における在庫製剤の出納、使用状況、返品（廃棄）率、血液センターから五島中央病院への製剤運搬頻度等とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、長崎大学病院臨床研究倫理委員会を受審し承認された。

承認番号：18101530

D. 研究結果

【ATRを用いた血液製剤の搬送と保管に係るバリデーション】

実際の運用開始に先立ち、ATRを用いた血液製剤の搬送と保管に係るバリデーションを実施した。

長崎・五島間の往復期間における庫内温度変化の代表的なデータを示す（図1a）。

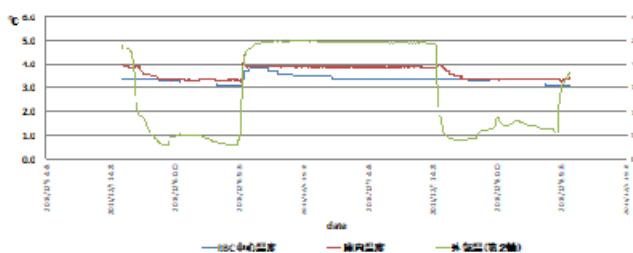
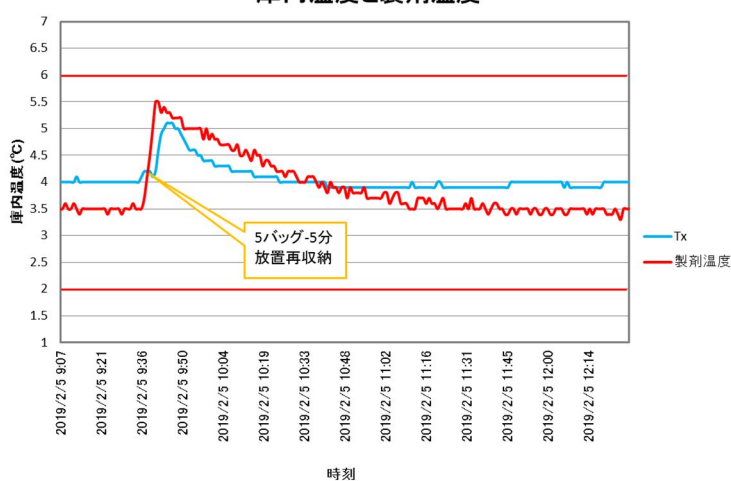


図 1a. 長崎・五島間の往復期間における庫内及び製剤温度データ

外気温は、クールコンテナ内あるいは室温環境下で2.9℃～24.9℃の間で大きく変動した一方、庫内温度及び赤血球製剤の中心温度はそれぞれ3.2℃～4.4℃、3.0℃～3.7℃の適正範囲を維持出来ていた。

次に、製剤番号確認の為の室温環境下5分間の作業を想定して、赤血球製剤5バッグを収納していたATRから取り出し、室温下机上に5分間放置した後ATRに再収納した。庫内温度及び製剤中心温度の変化は、それぞれ3.9℃～5.1℃、3.3℃～5.5℃の範囲であり、製剤保管適正温度範囲の2.0℃～6.0℃を逸脱しなかった（図1b）。

図 1b 5バッグ収納-5バッグ取出し-5分放置-再収納時の庫内温度と製剤温度



実際に、運用期間中の庫内温度モニタリングでも、安定して適正温度範囲に管理されていることが確認できた。すなわち、庫内温度は2.6℃～5.3℃の適正範囲を維持出来ていた（図1c）。

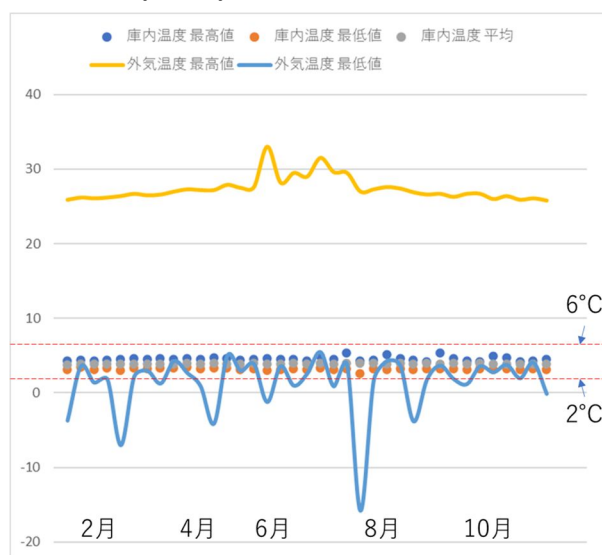


図 1c. 研究期間における運用サイクル毎の庫内温度データ

以上より、ATRを用いた血液製剤の搬送、保管は、適切な温度管理を担保し得るもの

と考えられた。

【返品再出庫された製剤の使用率】

五島中央病院へATRに格納して出庫した赤血球製剤107バッグのうち、2本が使用され、同時にATR庫内に格納されていた通算2本は院内在庫へ移行した。従って、103本が長崎BCに返品され、すべて再出庫可能であった。

研究期間で長崎大学病院に返品再入庫されたこれら103バッグのうち101バッグ（98.1%）が使用された。廃棄となった2バッグは有効期限切れによるものであった。また、研究期間内における長崎大学病院のO型赤血球製剤廃棄率は、24/2033バッグ（1.18%）で、前年度同期間の19/1854バッグ（1.02%）と比較して有意な増加は認められなかった。

長崎大学病院に入庫された時点の有効期限は全て4日間以上であったが、84/101バッグ（83.2%）を2日以内に使用することが出来た（図2）。

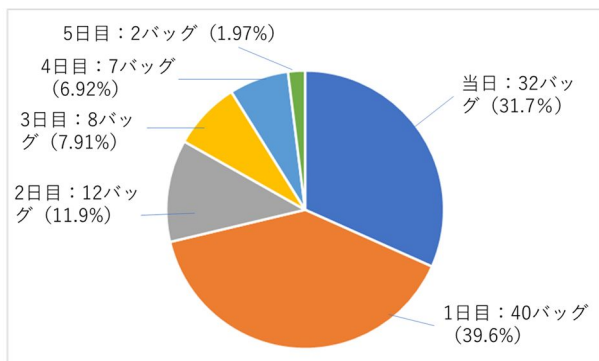


図2. 返品再出庫された製剤の使用までの日数

【五島中央病院における製剤運用】

研究期間全体における使用赤血球製剤並びに減損バッグ数は、それぞれ597本、80本であった（表1）。ATR内のO型赤血球製剤供給本数は107本で、前述の通りこのうち2回（各1バッグずつ）使用する機会があったため、103本が返品再出庫可能であり、これを供給数に加え全供給数を780本とすると減損率は10.3%であった（前年度同時期 24.2%）。

また、血液型毎の検討結果を図3に示す。O型赤血球製剤に関しては、使用並びに減損バッグ数は、それぞれ215本、13本であ

表1. 五島中央病院における赤血球製剤使用状況

	2019年		2018年
	研究期間1 (2019.1 - 2019.4)	研究期間2 (2019.6 - 2019.11)	前年度同時期 対照
使用バッグ数	181	401	529
近隣医療機関への 融通分	8	7	21
ATR格納返送分	57	103	-
返品バッグ数	39	41	176
減損率(%)	11.4	9.1	24.2
	10.3		

った。上記と同様の考え方でATR格納返送分103本を加えた全供給O型製剤331本に対して、減損率3.93%であった（前年度同時期 12.9%）。

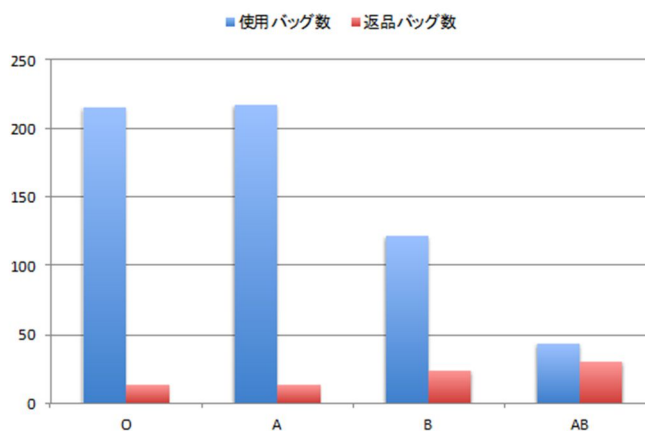


図3. 五島中央病院における血液型毎の赤血球製剤の使用並びに返品状況

研究期間中、五島中央病院への赤血球製剤の定時並びに定時外配送回数それぞれ74回、103回（ATR搬送分を除く）であり、前年度同期間の76回、110回とほぼ同様の頻度であった。

E. 考察

本研究で検討した新たな血液製剤運用方法の意義は、以下の2点にまとめられる。

まず、第一にATR格納分製剤は、医療機関へ出庫後使用されない場合でも、返品後再利用され得ることによって、有効期限内であればこれらを再び有効なSCに繰り入れることが出来ることにある。この際、製剤の品質を担保するためには、安定した温

度管理とその記録を可能にすることが必要条件となる。今回、ATRを使用することによって、搬送中ならびに五島中央病院保管管理中のATR庫内及び製剤の温度は常に適正範囲に保たれていたことが確認できた。また、長崎BCにおける再出庫時の基準を全バッグで満たしていた。更に、返品再出庫された製剤を長崎大学病院において効率よく使用出来ることも確認できた。一方で、少数ながら検討期間中、一過性に院内のO型赤血球製剤の需要が低下したことによる期限切れ廃棄が発生した。返品再出庫分を受け入れる医療機関は、再出庫された製剤を十分に吸収して院内で適正に使用出来る診療機能と規模をもつ必要があるが、可能であれば複数の機関間で運用出来る体制が望ましい。

本研究成果の第二の意義は、離島のような条件下の医療機関において、大量出血症例をはじめとする急な院内需要増加に際し、BR運用のATR内格納O型赤血球製剤を用いて異型適合輸血できる体制を維持することで、緊急時の患者救命に寄与すると共に、医療スタッフがゆとりをもって適合輸血を安全に実施出来ることである。今回の研究期間中、ATR内製剤を2回(各1バッグずつ)使用する機会があった。この他にも、同型製剤の臨時配送を待つ間患者の状態によってはATR内製剤使用を考慮された事例もあった。廃棄率を抑制するためには在庫数を減らす必要があり、結果として離島の医療機関においては製剤入庫までの待機時間が一層延長する可能性がある。今回の検討では、O型赤血球製剤の在庫を従来の7本から5本へ減じて実施出来たことから、ATR内製剤を在庫配置として適切に運用することが、医療機関における円滑な輸血療法のみならず製剤の有効利用にも繋がると考える。

一方で、今回のような運用方法の効果をさらに高めるためには、ATR設置医療機関における製剤の適切な運用が必須である。第一に、ATR格納分本数と共にそれ以外の在庫製剤の適正な数量制御(抑制)が重要な意義を持つ。今回の検討では、O型以外の血液型の製剤の在庫は従来通りで実施

した。検討期間中の製剤廃棄率の前年度同時期の対照データとの比較において概ね減少していたが、そのBRとの因果関係については後方視検討故に、製剤の使用数の増加や入庫製剤の残り有効期限等数々の交絡要因の存在が無視できない。第二に、ATR格納分O型製剤による異型適合輸血の実施が、廃棄血抑制、BCからの緊急配送頻度の抑制等にどのようなインパクトをもたらし得るかを明らかにする必要がある。今回研究開始に先立ち、五島中央病院の医療スタッフとの間で、このBRの取り組みにおけるO型赤血球製剤の危機的出血症例等を対象とした異型適合輸血としての使用について、十分理解を得る機会が設けることが出来た。今後、ATR内O型製剤の異型適合輸血実施を前提とした他の血液型製剤在庫抑制を進めることによって、搬送回数の抑制に寄与する可能性がある。また、今回の検討では、定時並びに定時外配送回数への影響は明らかではなかったが、2019年は2018年の同時期と比較して製剤の使用本数が多かったという事実を勘案すると、定時外配送が例年並みに留まっていることはATR格納分製剤の存在が上述のような院内運用の余裕を生んでいる可能性もある。さらに、本研究では検討対象外であった血小板製剤や新鮮凍結血漿については、保管や取り扱いの方法が異なっており、今後の検討を要する。

返品再利用体制の実用化は徹底した品質管理体制が基盤となる。ATRを開蓋した際の庫内温度の安定性は上述の通りであるが、その後の格納分残余製剤の運用方法については、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」の下で適切に取り扱うべきものであり、返品再利用体制の運用上、重要な検討課題となる。今回の検討では、五島中央病院におけるATRの受け入れ・返却・機器管理等の作業、BCでは再出庫適否判定作業時の温度チェックや返品のシステム処理に係る追加作業が発生したが、血液製剤の有効利用等に寄与し得るのであれば通常業務に組み込む意義は大きい。

BR体制を継続可能な事業として展開するものと位置付けた場合、コスト管理及び実施体制の適切な設定や管理が重要であることは論を待たない。

ATRの往復1回の搬送費用がコスト純増分となるが、その費用は5,100円であ

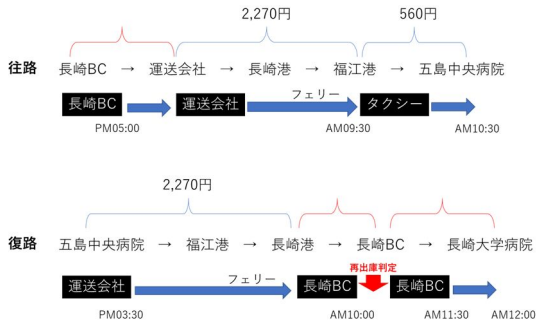


図4. BR運用における搬送経路と費用

白抜き文字は搬送担当者、金額は該当経路の搬送費用、時刻はおおよその出発ないしは到着時刻を示す。往路、復路共に運送会社担当過程では一晩クールコンテナ内に格納した。

り、今回実施した38回分で193,800円であった(図4)。これは、照射赤血球液LR-2(18,054円)の約10.7バッグに相当する。その結果、前年度同時期と比較して五島中央病院における製剤の廃棄率が低減され、その効果によって上記搬送コスト増加分をカバーできた可能性がある。

このことは、当該医療機関における例年の廃棄率が10%~20%であることから十分に推量できる。しかしながら、これはあくまでヒストリカルな廃棄データとの比較の上での考察であり、SC全体から見た製剤1パックあたりのコストが増加することは必定である。すなわち、ATRの運用にかかる医療機関並びにBCにおける経費、人件費等を積算した場合、新たな収益を確保するためには、ATR運用に係るオプション的な料金設定といった受益者負担は必要になってくると考える。更に、万一の搬送時或いはATRの障害発生時の製剤の取り扱いや減損分に対する責任配分を関係者間で明確にする必要があると共に、返品再利用による製剤の有効利用によって、血液事業全体におけるコストベネフィットの改善に寄与するスキームの発案が求められる。

BR運用にあたっては、地域における包

括的な輸血管理体制及び血液製剤の適正な供給システムとの関わりを視野に入れないと行けない。ATR設置医療機関としては、地理的な事情による製剤供給の困難さを抱える地域、すなわち離島や山間地域等が対象となる。さらに、血液製剤の需要が恒常的にあり、危機的出血のリスクの高い診療機能を有することも重要な条件になる。一方で、受け入れ医療機関については、その複数化等、製剤運用を円滑に行う体制を充実させることに加え、地域においてどのような機能や規模を持つ医療機関が受け入れを行うことが有益かを明らかにしてゆく必要がある。いずれにせよ、関与するすべての医療機関が適正輸血と製剤の品質管理に十分な理解と対応を取ることが必須であり、これら医療機関及び地域BCを構成単位とした契約締結によって体制を形成することになると思われる。

このように、BCと複数の医療機関間で形成される体制であること、貴重な資源である血液製剤の広域にわたる運用の問題であること、島嶼地域や僻地の医療・保健衛生行政に関わる課題であること等を踏まえると、この取り組みは各都道府県の薬務行政担当部署及び医療機関、BCが同じ議論のテーブルに着く合同輸血療法委員会が受け皿となってコンセンサスを形成し、承認やモニタリングといった作業を通して、地域においてBRが適切に運営され血液製剤の供給及び品質管理といった血液事業の健全性や医療機関での適正使用

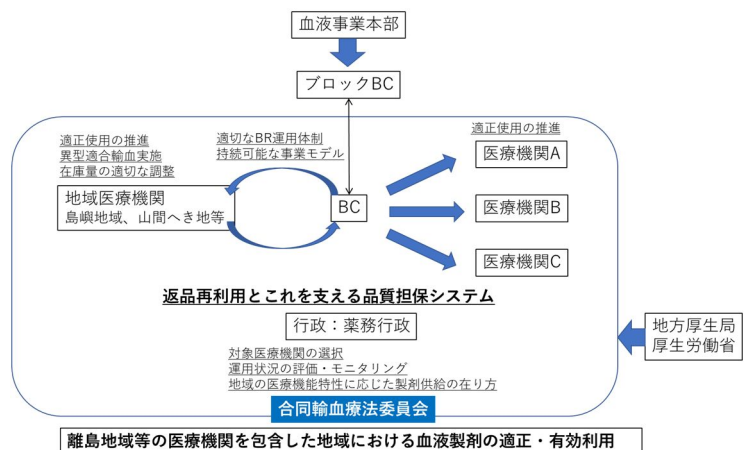


図5. BR運用による地域における血液製剤の適正利用

を担保する役割を果たしてゆくべきと考える(図5)。

さらに本研究は、将来にわたる地域の人口動態や医療機能構造の変化予測といった今後の地域医療の在り方に関する包括的な観点に立って、その規模や機能の特性に応じた医療資源配分の一環として輸血医療及び血液製剤のSCの問題を最適化してゆく上での社会臨床的なデータを提示するものとなる可能性がある。

F. 結語

適切な品質管理体制のもと輸血用血液製剤のSCにおける血液事業者・医療機関間の返品再出庫が可能であることが示された。新たな製剤の品質管理技術や搬送の連携ならびに返品再出庫体制の構築は、離島地域での輸血医療の安全で安定的な供給の確保と貴重な血液製剤の有効利用促進に貢献することが期待できる。

また本研究の成果は、地域医療構造全体から将来の地域における輸血医療の在り方を展望することにも資する。

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujiwara SI, Fujishima N, Kanamori H, Ito M, Sugimoto T, Saito S, Sakaguchi T, Nagai K, Masuoka H, Nagai K, Morita A, Kino S, Tanaka A, Hasegawa Y, Yokohama A, Fujino K, Makino S, Matsumoto M, Takeshita A, Muroi K. Released washed platelet concentrates are effective and safe in patients with a history of transfusion reactions. *Transfus Apher Sci.* 2018 Dec;57(6):746-751.
- 2) Ikeda K, Ohto H, Okuyama Y, Yamada-Fujiwara M, Kanamori H, Fujiwara SI, Muroi K, Mori T, Kasama K, Iseki T, Nagamura-Inoue T, Fujii N, Ashida T, Kameda

K, Kanda J, Hirose A, Takahashi T, Nagai K, Minakawa K, Tanosaki R. Adverse Events Associated With Infusion of Hematopoietic Stem Cell Products: A Prospective and Multicenter Surveillance Study. *Transfus Med Rev.* 2018 Jun 1.

- 3) 米村雄士、松本雅則、稲田英一、上田恭典、大石晃嗣、久保隆彦、熊川みどり、末岡榮三郎、園木孝志、長井一浩、藤島直仁、松下正. 科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドライン(改訂第2版). *日本輸血細胞治療学会誌* 29巻, 688-699頁, 2018年.

2. 学会発表

- 1) Nagai K, Nakamura H, Harada H, Koga Y, Yakushiji C, Tokunaga M, Yamaoka H, Shirono E, Sannomiya S, and Miyazaki Y. The Usefulness of Improved Newly Developed Polyolefin Container, PO-100, with Higher Oxygen Permeability and Higher Content of Platelet. The 60th Annal Meeting of American Society of Hematology. San Diego, CA. 2018年12月発表
- 2) 長井一浩 九州地区の医療機関における災害時輸血医療に関する態勢の現況と問題点:九州各県合同輸血療法委員会関係者会による調査報告. 第46回日本救急医学会総会・学術集会、横浜市、2018年11月発表
- 3) 田中朝志、北澤淳一、高梨一夫、長井一浩、藤田浩、石田明、奥田誠. 供給態勢の変革 - 医療機関との連携 - 厚生労働省研究班での合理的な供給体制の検討. 第42回日本血液事業学会総会、千葉市、2018年10月発表.
- 4) 池田和彦、奥山美樹、藤原実名美、金森平和、藤原慎一郎、室井一男、森毅彦、笠間絹代、井関徹、長村(井

- 上) 登紀子、藤井伸治、芦田隆司、亀田和明、廣瀬朝生、高橋勉、長井一浩、皆川敬治、田野崎隆二、大戸齊。第66回日本輸血・細胞治療学会学術総会、宇都宮市、2018年5月発表。
- 5) Akihiko Yokohama, Yoshiki Okuyama, Yasunori Ueda, Masumi Itoh, Shinichiro Fujiwara, Kazuhiro Nagai, Kazuhiko Ikeda, Yuichi Hasegawa, Akihiro Takeshita, Kazuo Muroi. Differences among hemoglobin trigger levels for red blood cell transfusions in patients with hematological diseases in Japanese teaching hospitals. American Association of Blood Banks Annual Meeting 2019. San Antonio, TX. 2019年10月発表。
- 6) 長井一浩、菅河真紀子、河原和夫。医療機関における災害時等の輸血用血液製剤ならびに血漿分画製剤供給不足への対策準備状況。第47回日本救急医学会総会・学術総会、東京都。2019年10月発表。
- 7) 田中朝志、高梨一夫、長井一浩、藤田浩、長谷川雄一。平時・非常時の血液供給体制 地域における血液製剤の供給体制。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
- 8) 田中朝志、北澤淳一、高梨一夫、長井一浩、藤田浩、石田明、奥田誠。小規模施設および在宅における輸血医療体制の構築に向けて 小規模医療機関における輸血医療の現状。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
- 9) 横濱章彦、奥山美樹、上田恭典、伊藤真澄、藤原慎一郎、長井一浩、荒川仁香、牧田雅典、宮崎浩二、池田和彦、紀野修一、田中朝志、長谷川雄一、藤野恵三、牧野茂義、松本真弓、竹下明裕、室井一男。本邦における造血器疾患患者に対する赤血球輸血のヘモグロビン閾値の現状。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
- 10) 北澤淳一、三根堂、石田明、遠藤輝夫、松崎浩史、長井一浩、福吉葉子、末岡榮三朗、加藤陽子、藤田浩、奥田誠、高梨一夫、中津留敏也、大城戸秀樹、田中朝志。病床数100床未満医療機関における輸血療法の実態調査報告。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
- 11) 長井一浩、中村浩哉、原田浩、古賀嘉人、薬師寺千明、城野栄次、徳永素子、山岡久時、宮崎泰司。新規血小板保存用 Polyolefin バッグ PO-100の有用性に関する研究。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
- 12) 藤原実名美、池田和彦、大戸齊、奥山美樹、金森平和、藤原慎一郎、室井一男、森毅彦、笠間絹代、井関徹、長村登紀子、藤井伸治、芦田隆司、亀田和明、諫田淳也、廣瀬朝生、高橋勉、長井一浩、皆川敬治、田野崎隆二。造血細胞輸注に伴う有害事象に関する前向き研究 小児・低体重患者についての解析。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
- 13) 中村浩哉、古賀嘉人、北園誠也、深堀由紀子、長井一浩、宮崎泰司。長崎大学病院における(照射)濃厚血小板 HLA-LR「日赤」の使用状況と問題点。第67回日本輸血・細胞治療学会学術総会、熊本市。2019年5月発表。
1. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし