

[原著]

輸血用血液製剤の製造に用いる原料血液の温度管理に関する検討

北海道赤十字血液センター

勝又雅子，秋野光明，樋口敏生，石原徹也，窪田義規
北河利枝，本間稚広，加藤俊明，池田久實

Validated temperature control of collected
whole blood before preparation

Hokkaido Red Cross Blood Center

Masako Katsumata, Mitsuaki Akino, Toshio Higuchi,
Tetsuya Ishihara, Yoshinori Kubota, Rie Kitagawa,
Chihiro Homma, Toshiaki Kato and Hisami Ikeda

抄 錄

採血後に製造施設へと輸送される全血採血由来の血液(以下、原料血液)については、1~30°Cの環境下に置き、採血された血液が異常な温度を示さないように管理することが日赤の内部基準で規定されている。われわれは、原料血液輸送容器(以下、輸送容器)に外気の影響を受けにくく設計を施したC-PACKを使用し、保冷剤または保温剤を併用することで、採血施設における一時保管から製造施設への輸送中における原料血液の温度管理について検討した。

猛暑期を想定した苛酷試験では、凍結した保冷剤を2個用いることで、原料血液の一時保管開始から7時間は輸送容器内の温度を22~25°Cに維持するものの、輸送時間が長時間になる場合には保冷剤の交換を要した。実運用試験では、猛暑期に輸送容器の周辺温度が30°C以上を示したが、容器の内部温度は管理温度を外れなかった。製造施設から最も遠い採血施設(所要時間：5~6時間)を対象とした厳寒期の試験では、輸送容器の周辺温度が氷点下を示したものの、容器の内部温度は基準内であった。

輸送容器の導入後に実施した定期バリデーションのデータを分析したところ、容器の内部温度に影響を与える要因としては、原料血液の個数や輸送時間が考えられた。バリデーション結果から、試験対象とした全施設の全例で輸送容器の内部温度が1~30°Cの範囲内にあることが確認され、今回検討に供した輸送容器は外気の影響を受けにくく、原料血液の一時保管や輸送に適していることが示された。

Key words: whole blood, transportation container, temperature control, validation

はじめに

日本赤十字社採血基準書(改訂10版)では、「採血された血液の一時保管は、全血・血漿成分は1～30°C、血小板成分は15～25°Cの範囲に向けた環境下に置く。採血された血液の輸送時における保管は、全血・血漿成分は1～30°C、血小板成分は15～25°Cの範囲に向けた環境下に置き、採血された血液が異常な温度を示さないよう管理する。」ことと規定されている。また、今般の広域的な製造業務の集約化により、従来に比べて採血施設から製造施設までの原料血液の輸送距離(時間)が延長されている。そこで原料血液の温度を管理することは重要と考え、採血施設における一時保管から製造施設への搬入までの原料血液の温度管理について検討した。

採血された血液は一時的に採血施設内で保管され、製造施設へと輸送される。採血施設の一時保管場所ならびに製造施設へ輸送する車の荷台温度を調べたところ、一時保管場所の温度は、猛暑期の日中では35°Cを超える、厳寒期の終業時には15°Cを下回るケースが見受けられた。また、輸送車の荷台温度は、猛暑期では最高35°C、厳寒期では-5°C付近を示すケースもあり、季節によって大きく変動していた。

われわれは原料血液輸送容器C-PACK(太陽工業株式会社)と保冷剤または保温剤を用い、年間を通じて原料血液の一時保管および輸送中の温度、すなわち輸送容器の内部の温度を管理範囲(1～30°C)内に保つことが可能か否か検討した。

材料と方法

1. 材料、試験方法

原料血液の輸送容器にはC-PACKを使用した(図1)。この容器は周辺温度の影響を受けにくくするため、壁面全面に厚さ3cmのポリスチレン製断熱材が用いられている。また、容器上部には保冷剤を、側面には温度測定器を収納するためのポケットをそれぞれ取り付けることができ、400mL採血由來の原料血液を最大で12バッグ収納できる(図1-a)。

輸送容器内の温度コントロールには、クールワン(CAF-500、イノアックコーポレーション)を保

冷剤または保温剤として用い、容器上部ポケットに2個収納した。クールワンは保冷剤として使用する場合はあらかじめ-20°C以下の冷凍庫で12時間以上凍結し、保温剤とする場合には20°Cのインキュベータに24時間以上保管して使用した。

温度測定には温度データロガー(おんどとりTR-71、T&D)を使用し、温度センサーを容器内の背面中央に取り付け(図1-b①)、また、別の温度センサーを容器外に設置して輸送容器の周辺温度を測定した(図1-b②)。測定は5分間隔で行った。

原料血液の模擬バッグには、イムフレックスCPD-MAP(BB-ZQM407J、テルモ社)の採血バッグに蒸留水を約460mL入れ、31°Cのインキュベータ内で24時間以上加温したものを使用した。

基礎検討では模擬バッグまたは保冷剤にそれぞれ温度センサーを挿入し、各々の内部温度を測定した。

2. 全血由来原料血液の輸送に関する基礎検討

(苛酷試験)

苛酷試験として、猛暑期を想定し、輸送容器に模擬バッグ12個と保冷剤2個を入れた状態で35°Cのインキュベータ内に24時間保管した。なお、猛暑期の想定では、保管開始から6時間後に、冷凍庫から取り出し直後の新しい保冷剤へと入れ替えた場合についても検討した。また厳寒期を想定した苛酷試験として、輸送容器に模擬バッグ1個のみを入れ-5°Cの冷凍庫内に12時間保管した。厳寒期については、模擬バッグ1個と保温剤2個を入れた状態についても試験した。

3. 導入前の実運用試験

3-1. 近距離輸送

実際に採血された原料血液を用いて実運用試験を行った。試験は採血施設と製造施設の間が近距離(距離:約30km、所要時間:1～1.5時間)にあり、採血数の多い移動採血車を対象として実施し、猛暑期(7～8月)の午前と午後採血分のそれぞれについて、保管開始から製造施設到着までの輸送容器の内部温度を測定した。

保冷剤は1個目の原料血液を輸送容器に収納し

た時点から使用を開始し、そこに採血された原料血液を隨時収納した(採血時一時保管)。また原料血液を収納する時以外は輸送容器のふたを閉めた状態とした。

3-2. 遠距離輸送

製造施設から最も遠い採血施設(距離:約250km, 所要時間: 5~6時間)を対象に輸送容器の内部温度を測定した。測定は厳寒期(12~1月)に実施し、万が一、内部温度が1°Cを下回った場合に備え、実際に採血された血液ではなく、模擬バッグを用いて行った。なお、試験は保温剤を用いず輸送容器に模擬バッグ1個のみを保管して実施した。

4. 導入後の評価(導入後の定期バリデーション)

当センターでは平成18年度から原料血液の輸送容器としてC-PACKを用いており、導入年度から定期バリデーションを実施している。本報では平成19年度と20年度に行った「原料血液輸送容器の適格性評価」の結果を示す。

測定は、日本赤十字社バリデーション手順書(改訂3版)に示された方法に従い、輸送容器の背面上部と下部および周辺温度を測定した。測定対象の採血施設として、当センターで製造を担当しているすべての固定採血施設(5カ所)と製造施設から遠方の移動採血車(3台)の午前と午後の採血分とし、それぞれ猛暑期と厳寒期に測定した。

a) 原料血液輸送容器(C-PACK)



<仕様>

外寸: 330mm×590mm×330mm

重量: 3100g

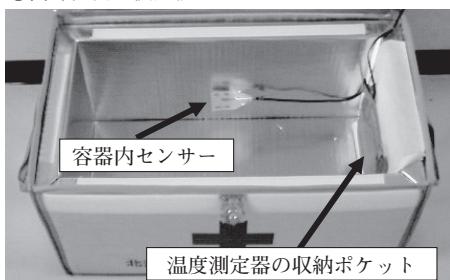
壁面に厚さ30mmのポリスチレン製断熱材を施し
400mL原料血液12バッグ収納可能



保冷剤の収納ポケット

b) 温度測定法(温度センサーの取り付け位置)

①内部温度の測定法



②周辺温度の測定法



図1 原料血液輸送容器と温度測定方法

判定基準は、バリデーション手順書(改訂3版)に準じ、原料血液の一時保管から輸送の間、輸送容器の内部温度が1~30°Cであれば適とした。

結 果

1. 猛暑期および厳寒期を想定した苛酷試験の結果

採血直後の血液が約35°Cであることを考慮し、猛暑期を想定した苛酷試験では血液(模擬)バッグの数を輸送容器の最大収納数である12個とし、逆に厳寒期では最小の1個とした。猛暑期を想定した苛酷試験の結果を図2に示す。保冷剤を入れ替えない場合では、輸送容器の内部温度は、一旦2°Cほど上昇後穏やかに下降し、収納から約7時間を超えると再び緩やかに上昇した(図2-a)。

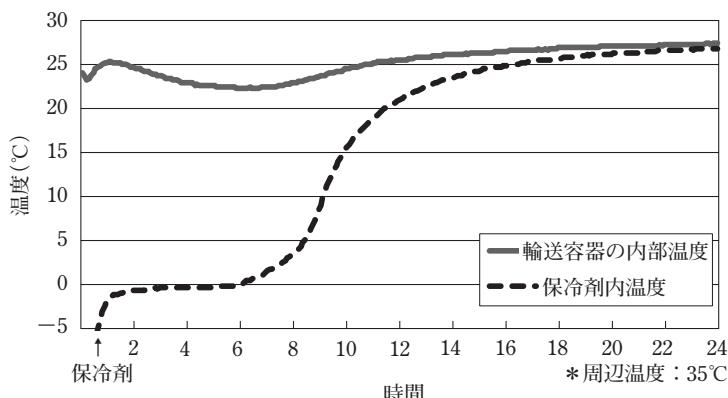
保冷剤を収納開始から6時間で入れ替えた場合は、7時間を経過しても輸送容器内部の温度は上がりず、再び上昇したのは約14時間後であった(図2-b)。

厳寒期を想定した苛酷試験の結果を図3に示した。保温剤を用いない場合は、測定開始と同時に、輸送容器の内部温度が下降し収納開始から3時間で1°C未満になった(図3-a)が、保温剤を用いることで収納開始から6時間までは管理温度内に保たれていた(図3-b)。

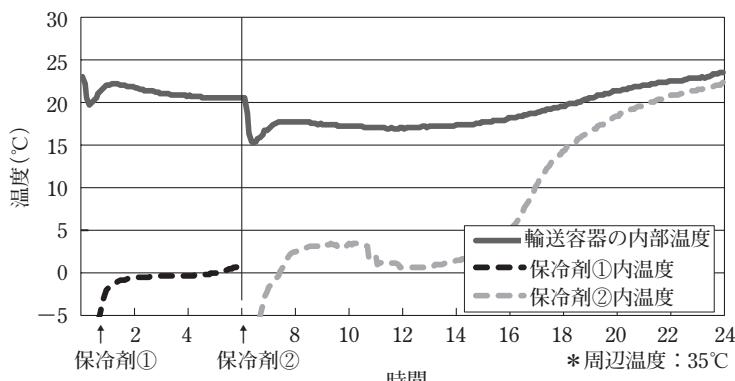
2. 導入前の実運用試験

近距離輸送における結果を図4に示した。午前採血便では、測定開始時に約25°Cであった輸送容

a) 保冷剤入れ替えなし



b) 保冷剤入れ替えあり



保冷剤①：保管開始と同時に使用した保冷剤

保冷剤②：保冷剤①使用開始6時間後、新たに入れ替えた保冷剤

図2 猛暑期を想定した苛酷試験

器の内部温度が、保冷剤を入れることによって20℃まで低下し、その後の一時保管中に徐々に上昇したが、製造施設への搬入までの間に25℃を超えることはなかった(図4-a)。

午後採血便では測定開始時の輸送容器の内部温度が約30℃と午前採血便に比べ高かったが、保冷剤を入れることによって25℃まで低下した。採血後の一時保管中に輸送容器の内部温度が上昇する傾向がみられたものの、製造施設の搬入までの間は30℃を超えることはなかった(図4-b)。午前、午後採血のいずれも原料血液の個数は輸送容器の上限(12バッグ)であり、周辺温度は25~35℃であった。

厳寒期に行った遠距離輸送の試験では、輸送中

に輸送容器の周辺温度が2時間程度氷点下を示したもの、輸送容器の内部温度が基準を下回ることはなかった(図5)。

以上の結果から、輸送容器として用いたC-PACKは、猛暑期ならびに厳寒期における実運用において輸送容器の内部温度は1~30℃の範囲にあることが確認された。

3. 導入後の評価

北海道ブロックでは、平成18年4月より、管内すべての採血施設で輸送容器としてC-PACKの使用を開始した。苛酷試験や導入前の実運用試験の結果をもとに、春季、夏季、秋季では原料血液の保管開始から保冷剤を用い、冬季は氷点下で輸送

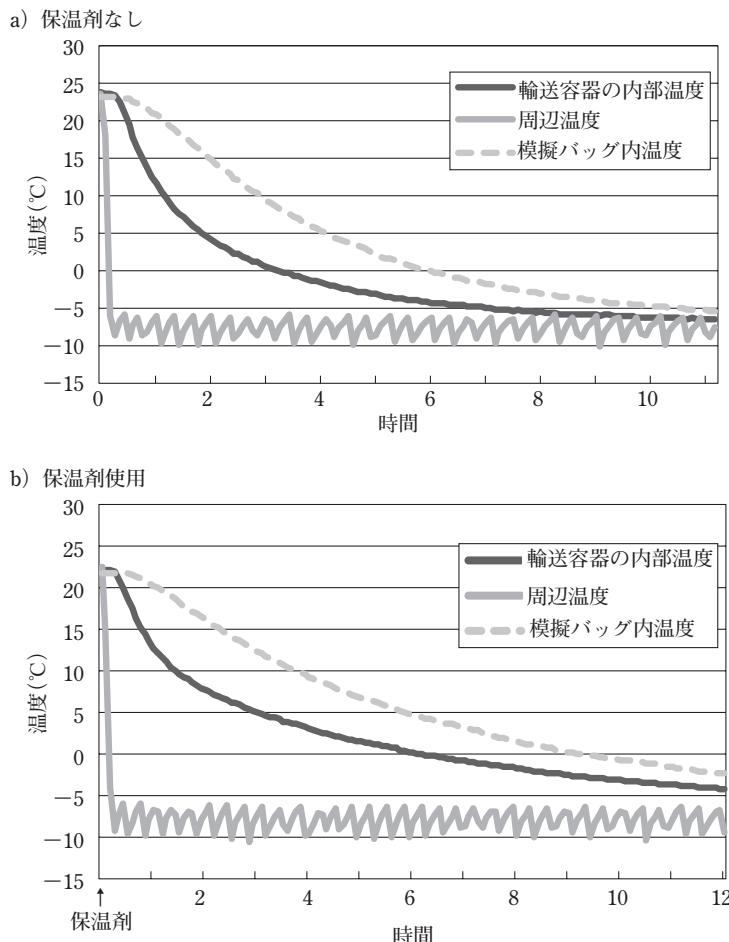
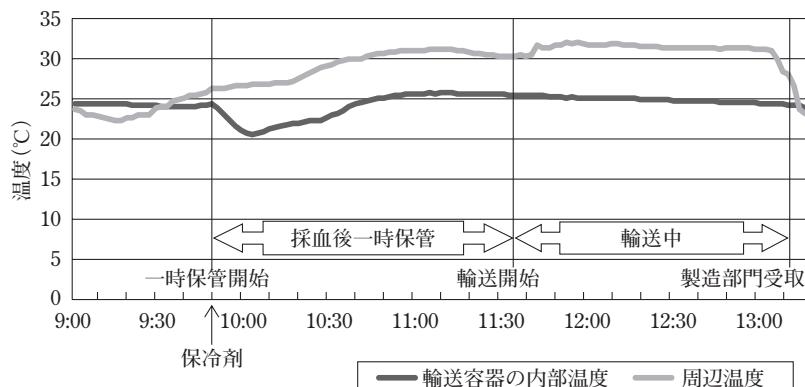


図3 厳寒期を想定した苛酷試験

a) 午前採血便



b) 午後採血便

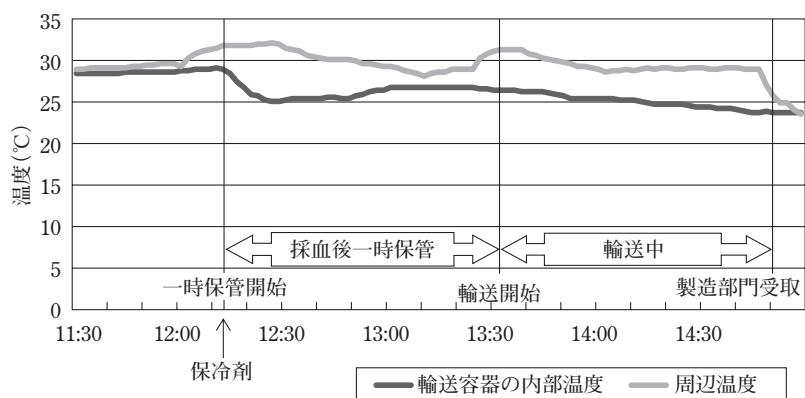


図 4 導入前の実運用試験(猛暑期一近距離輸送)

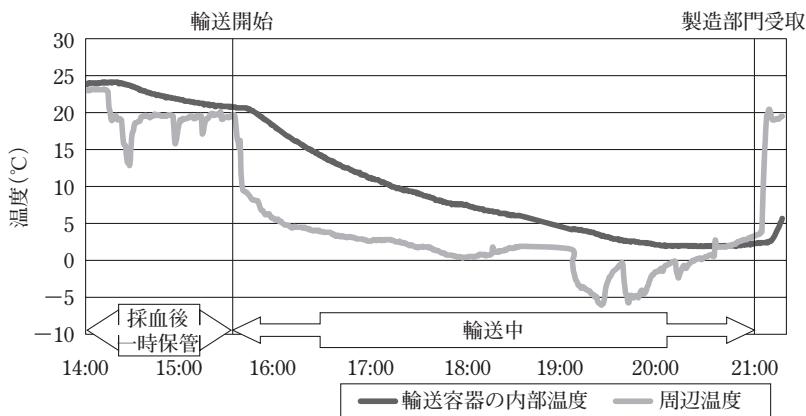


図 5 導入前の実運用試験(厳寒期一遠距離輸送)

される時間が、当初の予測よりも短かったことから、実運用では保温剤を用いずに原料血液のみで運用することとした。

導入後に実施した定期バリデーションの結果の一例を示す(図6)。

猛暑期では輸送容器の周辺温度が、採血後一時保管ならびに輸送中とともに30°C前後であり、その時の内部温度は15~25°Cで推移していた(図6-a)。厳寒期については採血後の一時保管中に輸送容器の周辺温度が15°C前後を示したが、内部の温度は20~25°Cを維持した。輸送中は容器の周辺温度が-2~5°Cを示し、内部の温度が徐々に下降したもののが製造施設到着時には18°Cであった(図6-b)。

試験対象とした全施設における輸送容器の内部

温度の最低温度と最高温度を図7に示す。猛暑期は厳寒期に比べて、輸送容器の内部温度の温度幅が大きかったが、全例で1~30°Cの範囲内にあった。

輸送容器の内部温度の変動要因を調べるために、製造部門到着時の輸送容器の内部温度と原料血液の個数あるいは輸送時間との関係を調べたところ、到着時の温度は猛暑期では原料血液の保管個数の増加とともに上昇する傾向がみられ、厳寒期では輸送時間が長くなるに従い低下することが示された(図8)。

考 察

原料血液の輸送容器は、実運用の前に苛酷環境下で適格性試験を実施し、周辺温度の影響を受け

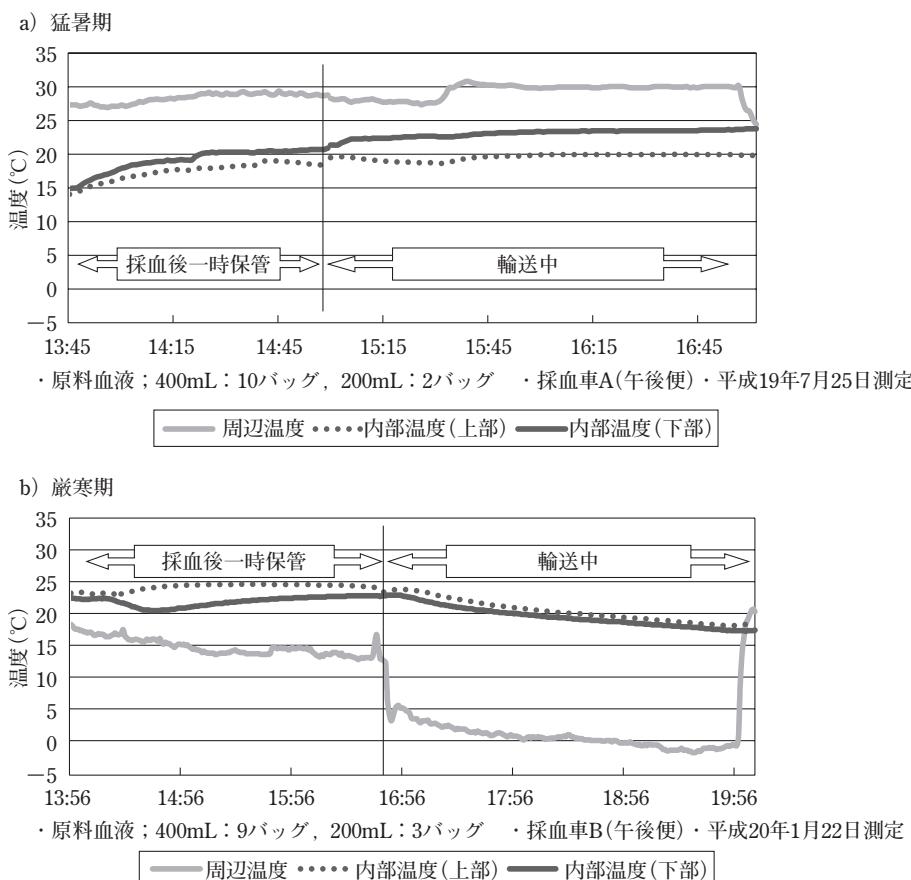


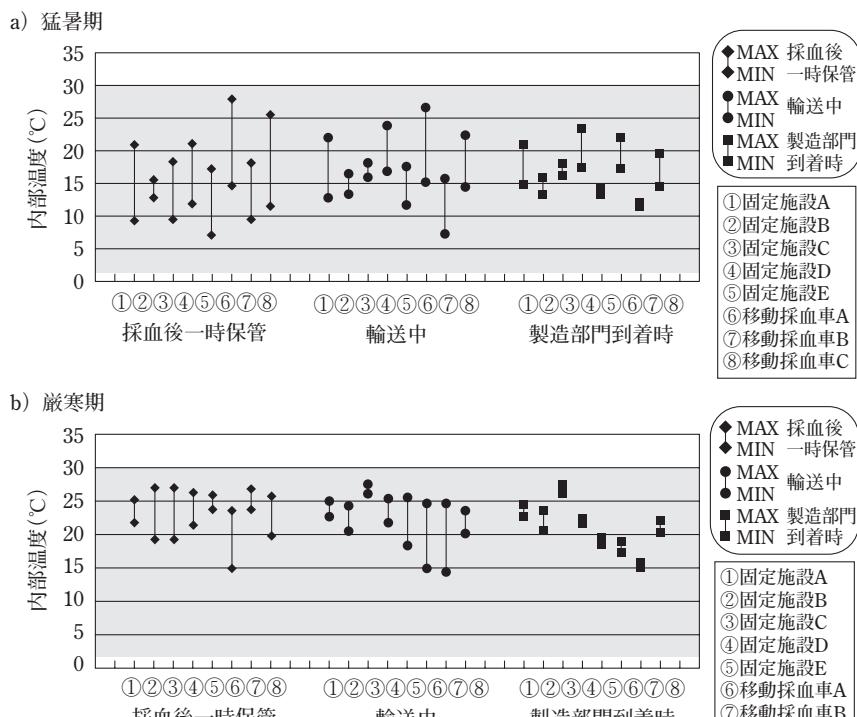
図6 定期バリデーション結果

にくく、一時保管から輸送まで使用が可能な容器(C-PACK)を選択した。猛暑期では収納開始から7時間までは保冷剤により輸送容器内の内部温度は下降し原料血液を冷やすことが可能であったが、それ以降は保冷効果が弱まり温度の上昇がみられた。そのため、収納が7時間を超える遠隔地の採血施設では収納開始から7時間を経過する前に保冷剤を入れ替えることが必要とされた(図2)。また、輸送容器の周辺温度すなわち輸送中の車の荷台温度が氷点下になる厳寒期においては、保温剤なしでは収納が3時間を超えると内部温度が1°Cを下回る結果が得られた(図3)。

基礎検討として実施した苛酷試験の結果を踏まえ、実際の運用前に試験(導入前試験)を実施した。採血施設と製造施設が近距離の場合では、周辺温度が30°Cを超えるケースにおいても輸送容器の内部温度は30°Cを上回らなかった(図4)。また、

厳寒期における5時間を超えるような長距離輸送でも輸送容器の内部温度は管理温度内であった(図5)。厳寒期の結果について、苛酷試験と導入前試験で違いがみられたが、これは輸送車の荷台温度が氷点下を示した時間が異なったためである。苛酷試験では氷点下での輸送を5時間程度と想定したが、実際には2時間程度と短かったことが試験結果に影響したと推察される。

導入前に実施した種々の試験結果を検証する上でも、定期的にバリデーションを実施することが重要である。そこで当センターでは輸送容器としてC-PACKを導入した初年度から毎年、猛暑期と厳寒期に定期バリデーションを実施してきた。これまで過去3年間の結果を検証すると、輸送容器の内部温度が不適と判断された事例はなく、原料血液が適正な温度に維持する輸送容器で輸送されていることが確認されている。これまで実施した



*測定施設別に午前採血分と午後採血分を合わせた最低温度と最高温度を表示

(平成19年度、20年度の定期バリデーション結果)

図7 輸送容器の内部温度(測定中の最低温度と最高温度)

バリデーションデータを分析すると、輸送容器の内部温度に影響する要因としては、原料血液の個数や輸送時間が考えられた(図8)。原料血液を収納する時以外は、輸送容器のふたを閉めた状態で運用したが、猛暑期では保冷剤を一律2個使用しているため、一時保管・輸送する原料血液の個数の多少によって製造施設到着時の輸送容器内温度が変動したものと思われた。厳寒期では、原料血液の温度と輸送車の荷台温度との差が大きいことから、輸送時間が長くなるにつれ輸送容器の周辺温度の影響を受けやすくなるものと考えられた。厳寒期では周辺温度よりも氷点下での輸送時間が長くなると輸送容器の内部温度へ影響を与えることが示唆されたため、実運用ではその点に留意する必要がある。今後、現行の管理温度が変更となり、仮に現行の温度幅(1~30°C)が狭まった場合には、猛暑期では原料血液の個数に応じて保冷剤

の個数を変える、もしくは輸送容器に入る原料血液の個数を少なくする等の対策を講じる必要があり、厳寒期では断熱効果を強化した輸送容器を用いるか、または容器を保管する荷台の温度をコントロール可能な輸送車を用いる必要があると思われた。また、南北に長い日本列島では、各地の外気温の差異も著しい。したがって、収納する原料血液や保冷剤の個数は環境に応じて設定する必要がある。

製造部門では、全血献血された血液は白血球除去フィルターの濾過前に、すべて表面温度を測定し、31°C以上の場合には、原料血液を冷却しなければならないとされている。当センターにおける冷却措置の割合は年間0.1%以下と少ない。

国内では、原料血液保管に関する規定として生物由来原料基準に、「輸血用血液製剤の原材料を保存する場合は1~10°Cの温度で保存しなければ

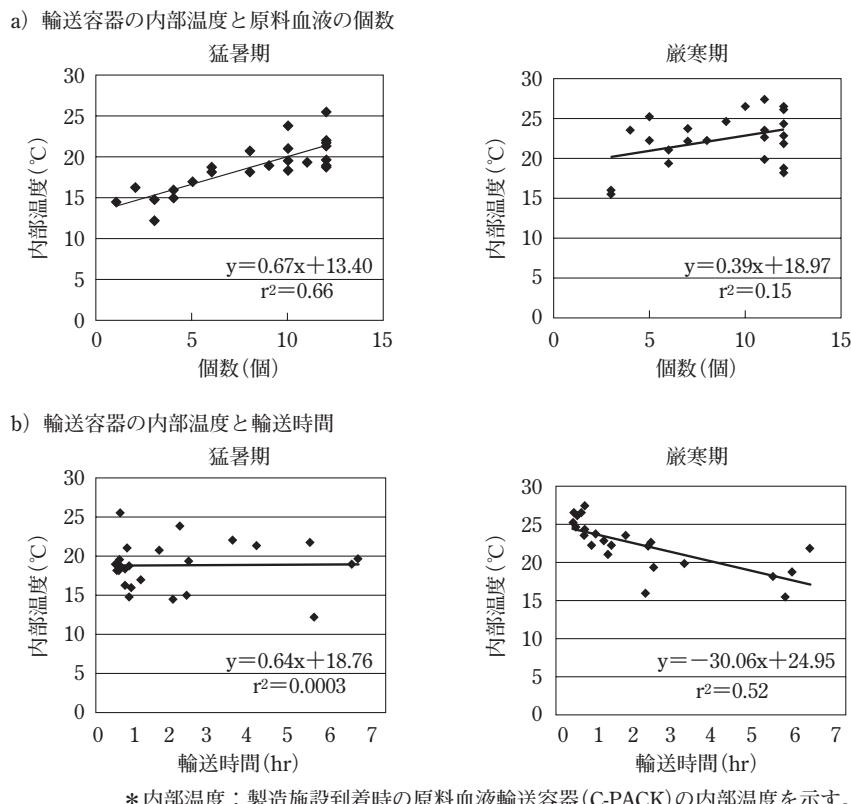


図8 輸送容器の内部温度と原料血液の個数および輸送時間の関係

ならない」¹⁾とされているものの、保存をせず速やかに製造を開始する場合の規定はない。日本赤十字社では、採血後から製造施設到着までの間は1～30℃の範囲内に置くこととしているが、AABBでは血小板製剤を調製する場合を除き、「採血施設から製造施設に輸送する場合、製造施設に到着するまで1～10℃に向かって冷却することが望ましい。」^{2), 3)}としている。またEUでは「原料血液は20～24℃の環境下で24時間置くことができる。」⁴⁾とし、各国によって基準が異なる。原料血液の保管温度や時間が血液製剤の品質に及ぼす影響を検討した報告がある。Pieter F.らは、冷却システムを備えた輸送容器(CompoCoolまたはCompoCool-WB)を用い、採血後の原料血液を2時間以内に室温(20～25℃)まで冷却し、その状態で一晩室温保管した全血から調製された製剤の品質には問題がないとしている⁵⁾。また、別の報告⁶⁾では、CompoCoolの使用の有無によらず原料血液を24時間22℃保存した場合の血漿製剤中の凝固第Ⅷ因子活性は、UK基準に適合するとしている。われわれも輸送容器の導入前に赤血球機能等の品

質試験を実施し、製剤の品質には問題がないことを確認している⁷⁾。原料血液の保管温度を自除性能の観点から検討した報告⁸⁾によると、22℃で保存した原料血液は保存時間が短い(8, 12, 16時間)場合に比べ、長い(20, 24時間)場合では濾過後血液の残存白血球数が増す傾向がみられたとし、われわれも原料血液の状態によっては自除性能に影響を与える可能性があることを報告している⁹⁾。諸外国に比べ管理温度幅の広い国内の状況を考慮すると、現行の血液製剤の品質データを明確にし、原料血液の一時保管・輸送体制をどのようにすべきか、その必要性を含め検証することが肝要に思われる。

今回示した方法により、年間を通じて原料血液の一時保管および輸送中の温度を1～30℃に管理することが可能であった。広域的な製造業務の集約化にともない原料血液の温度管理がさらに重要性を増すと考えられるため、原料血液の一時保管から製造施設への輸送中に用いる容器や保冷剤の大きさ・種類・個数などに関する全国的な検討が望まれる。

文 献

- 1) 輸血用血液製剤総則、血漿分画製剤総則：生物関連製剤ハンドブック(株式会社じほう)297-299, 2004.
- 2) American Association of Blood Banks: Standards for Blood Banks and Transfusion Services. 25th Edition 27, 2008.
- 3) American Association of Blood Banks: TECHNICAL MANUAL 16th Edition 197-199, 2008.
- 4) Council of Europe: Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14th Edition 137-140, 2008.
- 5) Pieter F. et al.: Overnight storage of whole blood: a comparison of two designs of butane-1, 4-diol cooling plates. *Transfusion*, 47: 2038-2043, 2007.
- 6) Claire Wilsher et al.: The effect of storing whole blood at 22 °C for up to 24 hours with and without rapid cooling on the quality of red cell concentrates and fresh-frozen plasma. *Transfusion*, 48: 2338-2347, 2008.
- 7) 本間稚広：北海道ブロックの製剤部門の集約、血液事業学会誌, 30: 65-68, 2007.
- 8) L. Thibault, A et al.: Improved leucoreduction of red blood cell units prepared after a 24-h hold with the platelet-rich plasma method using newly developed filters. *Vox Sanguinis*, 94: 286-291, 2008.
- 9) 秋野光明：保存前白血球除去と問題点、血液事業学会誌, 30: 640-642, 2008.