

ワークショップ5

輸血副作用対策と製剤の効率化

ワークショップ5 司会のことば

輸血副作用対策と製剤の効率化

岡崎 仁(日本赤十字社血液事業本部)
高柳美行(愛知県赤十字血液センター)

平成15年7月に施行された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」では、日本赤十字社に対し、輸血用血液の安全確保と安定供給を求めている。

近年、輸血用血液の安全対策の推進により、感染性や免疫性の輸血副作用は著しい減少をみせているが、これらを根絶することは困難と言われる。たとえば、ウンドウ期にある献血者からのウイルス感染や種々の細菌感染などに加え、輸血関連急性肺障害(TRALI)や急性肺水腫などの非溶血性輸血副作用は、とくに問題視されている。これら之内、TRALIは、諸外国においても話題となり、各種の対策が取られている。今回のワークショップでは、3人の演者に、TRALIの概要と対策の方向性、対策としてのMale Dominant FFP(MDF)の試験的導入状況および洗浄血小板の有効性につき、解り易い講演をして頂いた。

一方、輸血用血液の安定供給は、適正な輸血医

療を推進する上で、必要不可欠の条件である。しかし、これまでのような県単位の血液事業運営体制では、安定供給の維持に過剰な在庫が必要となり、その結果として、輸血用血液の有効利用が損なわれる事態を招きかねない。このため、日本赤十字社は、平成24年度を目指とした血液センターの集約を進め、輸血用血液の安定供給および有効利用を図るとしている。このような中、このワークショップでは、血液センター集約の先進的な立場にある九州センターの2人の演者から、成分採血由来の原料血漿を対象とした採血所凍結の現状と製剤作業の効率化への取り組みについて、詳しい紹介をして頂いた。

今後、TRALI対策としてのMDFの全国導入、更なる業務集約による製剤作業の効率化推進が計画されていることから、その実施に際して、本ワークショップでの講演内容が、若干なりとも参考になれば幸いである。

ワークショップ5

TRALI対策へのアプローチ

岡崎 仁(日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所)

輸血関連急性肺障害はドナー血液中に含まれる白血球抗体がその一つの原因とされている。日本の現在の状況は、2004年に診断基準が定められて以降の結果を見ると、年平均でTRALIは約27例、possible TRALIは約14例、全体での死亡症例は年平均2.3例となっている。欧米諸国に比べると比較的死亡率は低いが、もっとも重篤な輸血副作用であることは間違いない。すでに欧米諸国では対策が始まっているが、日本でも遅れることなく、予防策を講じなければならない。

TRALIの原因とされるHLA抗体は主に経産婦に認められ、約8,000人(女性約6,000人、男性約2,000人)のドナーを対象としたアメリカでの研究の結果によると、ビーズ法で測定したHLA抗体の頻度は女性ドナーの17.2%、妊娠経験のある女性のうちの22.4%に認められ、輸血歴のない男性では1.0%、輸血歴のある男性では1.7%、妊娠歴のない女性では1.7%であったと報告されている。HNA抗体についてもTRALIの原因とされてはいるが、HLA抗体

に比べ頻度は低く、スクリーニングの必要性はないと思われている。しかし、HNA-3a抗体のように比較的危険な抗体もあり、課題は残っている。

TRALIの発症についてはBuxらの提唱しているthreshold modelがわかりやすいと思われる。輸血関連のメディエーター(HLA抗体やその他の生理活性物質など)と患者個人の素因の二つの強さに応じてTRALIの発症が決定されるというモデルである。

われわれの研究でもTRALI、possible TRALI、他の非溶血性副作用を起こした製剤のうちHLA抗体が患者のHLA抗原と合致した症例について検討した結果、TRALIを起こした製剤中のHLA抗原にマッチするHLA抗体のsingle antigen beadsを用いたintensityの総和は他の非溶血性副作用を起こした製剤中のHLA抗体のintensityの総和と比べ有意に高かった。また、ELISA法で測定した、HLA抗体のOD値はTRALIを起こした群で有意に高かった。

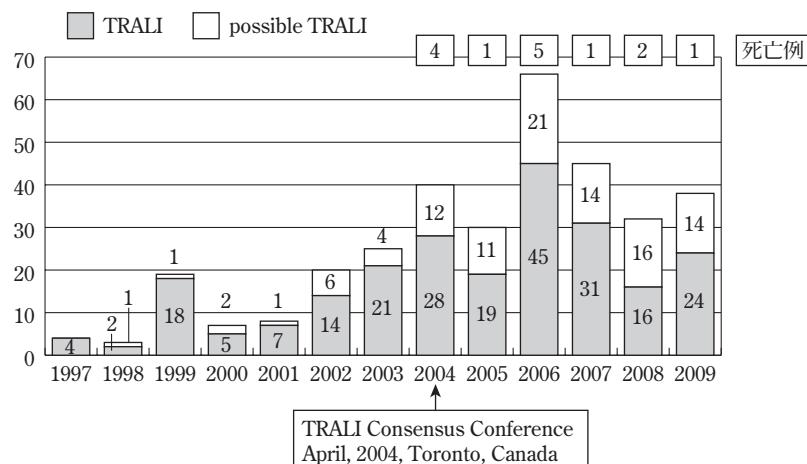


図1 TRALI報告数の推移

この結果をもとに、現在HLA抗体のスクリーニング導入に向け、検討中である。

男性ドナーから血漿製剤を優先的に製造する方策は、最初にイギリスで導入され血漿によるTRALIを減少させた。イギリスでは2004年以降TRALIの発生数の減少が認められ、製剤別にみるとFFPによるTRALIは激減している。現在もまだAB型の血漿などは女性の血液から製造を行っていることもあり、それによるTRALIが2008年2009年に2～3例ずつ起きている。

アメリカ赤十字の報告では、2006年からの男性由来の血漿の優先的製造(2008年には約95%が男性由来)により血漿によるTRALIは減少しつつある。

ドイツでも2009年8月より対策を導入しており、妊娠経験のあるドナーは血漿採血からは除外している。ただし、検査でHLA抗体、HNA抗体が陰性なら献血可能としている。

オーストラリアでも2007年半ばより男性由来血漿の優先製造を導入している。オランダでは2007年7月から血漿は男性由来としており、効果が出ている。また、フィンランドでは、2007年からすべての血漿をSD処理した血漿としており、それ以後TRALIの発生はない。

このように各国で、国の事情により多少の差異はあるが、何らかのTRALI対策を講じている。

HLA抗体がTRALIの主要な原因である可能性は、これまでの臨床的報告例や実験的事実だけでなく、このような統計的事実にも裏付けられてきている。安定供給に影響を及ぼさないようにすることは重要であるが、男性ドナーからの優先的血漿製剤の製造は、新たな検査の導入をせずに導入できるTRALI予防の有効な方法であり、日本でもその導入にむけて動いており、進捗状況は以下の通りである。

H21年3月 男性由来FFP優先製造のシステムの導入を決定。

H22年3月 システムリリース。

H22年5月 愛知センターで試行運用開始。

H22年中(8～9月中予定) 基幹センターでシステム導入開始。

H23年1月以降(H22年度中)に全国展開の予定。

一方、血小板製剤に対する対策については、HLA抗体のスクリーニング検査が有力な方法として検討されており、アメリカの血液センターでは導入しているところも増えつつある。HLA抗体のスクリーニング検査の導入は、まだ効果を確認するまでの段階には至っていないが、日本でのTRALIの発生頻度が血小板製剤で高いことを考えると、検討すべき方策の一つとなりうる。

ワークショップ5

Male Dominant FFPの試み

横家信華, 八代 進, 圓藤ルリ子, 魚住あけみ, 西尾清政
高柳美行, 日高 敏, 濱口元洋, 高松純樹
(愛知県赤十字血液センター)

【はじめに】

重篤な輸血副作用の一つに輸血関連急性肺障害(TRALI)がある。この発症原因は、輸血用血液に含まれる抗HLA抗体や抗HNA抗体とされる。故に、英国が'03年10月にFFPの原料血液を男性由来に限定したことを皮切りに、諸外国は種々の対策を講じた。

我が国においても、各種の輸血用血液投与でTRALI発症が確認される中、日本赤十字社は、TRALI発症が比較的多く報告された血液センターに対し、Male Dominant FFP(MDF)の試験的導入を指示した。愛知県赤十字血液センターもそれに該当し、'08年7月よりMDFの製造を開始した。以下には、その導入および実施の概要、さらに、その成果につき紹介する。

【手 順】

安定供給を考慮し、FFP-LR-1, 2を対象に、試験的導入を図ることとした。まず、部門間の連携を重視し、採血部門、製剤部門、供給部門間に加え、製造部門集約センター間においても、綿密な事前打ち合わせを実施した。現状の献血者数で、MDFの運用が可能であること、製造数を維持できること、かつ、できるだけ早い便での製造が可能であることを確認後、各部署において作業負担の少ない実施方法を模索した。

製剤段階での男性由来原料の特定には、システム改善または採血時マーキングが、不可欠であった。迅速性の観点から、まず後者の対応を決定した。具体的な方法として、採血部門で、採血前検査時(問診票確認時)に男性ドナーに対しFFPラベルに○印を記入し、さらに本採血時に本体バッグのメーカーラベル部分に○印を記入した。なお、本体バッグへの記入は、製剤部門での受入時区分作業の軽減のためである。当初、作業負担を考え、

ドナー数の少ない女性由来の血液にマーキングする案でしたが、採血部門より、マーキング忘れが危惧されるため、忘れてもFFPとして製造されないように男性由来にマーキングすることを提案された。製剤部門では、FFPを製造する受入バッチ、PFを製造する受入バッチをそれぞれ設定し、指図入力を行った。そして、受入時に、マーキングあるものとないものを区分した。なお、採血バッグとFFPバッグへの印が不一致の場合は、女性扱いとした。受入入力時には、男性由来と女性由来で、受入バッチを切り替える作業が追加された。さらに、分離時にも、マーキングのあるものとないものを区分した。

【評 価】

採血部門および製造部門とともに、作業手順の増加があったものの、負担は軽微であった。製造部門では、FFPを製造する時間帯の延長や、日数の増加があったが、そのために作業員を増員する必要はなく、また時間外作業の増加もみられなかつた(図1)。ただし、マーキングミスや区分ミス等の、人的ミスにより、100%男性由来からの製造はできなかつた。また、FFPは6カ月の貯留保管があることから、綿密な供給計画の策定が必要であり、集約センターを含め月一回の需給計画委員会および週一回の小委員会により、詳細なMDFの製造管理を行うこととなつた。

【統一システムを用いた運用】

2010年3月、統一システムにおいて、MDF対応プログラムがリリースされた。これにより、製剤部門にて、原料受入入力時に性別情報を得ることが可能となつた。また、各処理別でチェックレベルを選択することにより、人的ミスで女性由来FFP-LR-1, 2が製造されることはなくなつた。

【成 果】

当初、愛知センター単独での運用を予定していたが、製剤部門の集約を考慮し、岐阜センターも同時導入し、加えて、'09年4月からは、三重センターもこれに加わった。以来これら3センター分のFFP-LR-1, 2の製造は、MDFのみである。愛知センターが供給するFFP-LR-1, 2は、'09年1月以降はMDFのみであるが、現時点においては、この試行による効果を評価できる状況にはまだない。

【課題】

2010年度末には、全血由来採血に対してMDF化を全国展開する予定である。今後、事業運営の更なる広域化によって、製造数、作業量の増加が見込まれる。従って、それに伴う人員配置や増加が必要となってくる。また、この広域化によって、FFP製造対象原料の確保困難(採血後8時間以内の分離が困難な原料の増加)も見込まれる。故に、別の方策(抗体検査等)の検討も必要である。これら課題については、引き続き検討していく予定である。

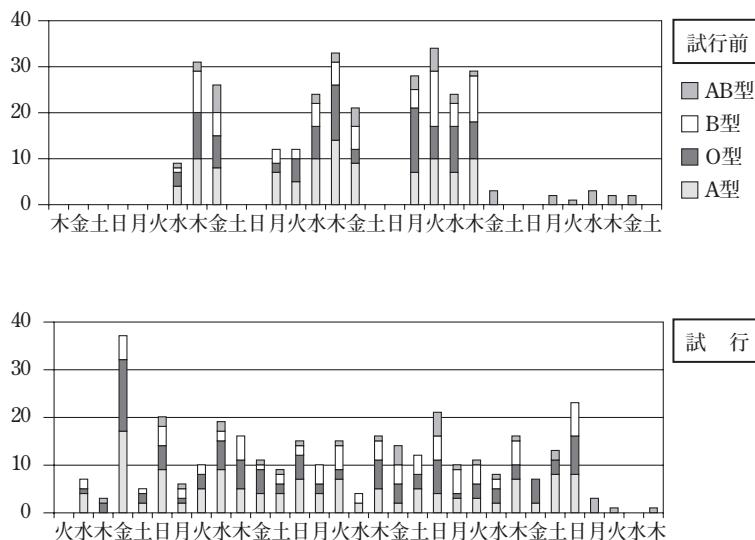


図1 試行前後のFFP-LR1製造状況の推移

ワークショップ5

九州センターにおける採血所凍結の現状について

日永田真弓, 古賀智英, 井上浩二, 光富吉朗, 迫田岩根
友成洋子, 江口祐司, 佐藤博行, 清川博之
(日本赤十字社九州血液センター)

1. はじめに

全国的に製剤業務の集約が進むなか、原料血液の搬送条件(搬送距離、交通状況等)により、凝固因子用原料血漿の確保が課題となってきた。九州ブロックでは、沖縄を除く7県の製剤業務の集約が実施された平成20年度は宮崎・鹿児島センターの原料のほとんどが、アルブミン・グロブリン用原料血漿となった。そこで、平成21年4月よりPPP採血の採血所凍結を開始したので現状について報告する。

2. 採血所凍結実施対象センターおよび実施開始日

採血所凍結の実施は、製造所までの原料血漿搬送時間が3時間以上の採血所である宮崎・鹿児島センター、および土曜・日曜日の最終便の製造所への搬入時間が遅くなる長崎・大分センターの各センターで実施し、宮崎・鹿児島センターが平成21年4月1日、長崎センターが平成21年4月11日、大分センターが平成21年5月9日、採血分から開始した。

3. 方 法

3-1. 採血所凍結作業

採血所凍結作業は①採血所でのPPP採血、②原料の引渡し、③母体での原料血液受入(②、③は採血所がパルームの場合)、④原料血漿エア抜き・セグメント作製、⑤原料血漿の凍結、⑥製造センターへの搬送(原料血漿の梱包等)、⑦製剤課への引き渡し、となっている。④～⑥の作業は原料血液作業室(採血業区分S1)で実施する。⑥および⑦の作業は採血日翌日に行う。

3-2. 製造所における凝固因子原料の受取および保管作業

製造所における凝固因子原料の受取および保管作業は①原料血漿の受取、②受入入力、③セグメント確認、④ラベリング・容量確認(容量測

定、秤量入力)、⑤製造情報確認入力・保管、となっている。採血日翌日に①～③の作業を行い、原料血漿を冷凍庫に保管する。採血日翌々日に④～⑤の作業を行う。

4. 結 果

PPP採血由来凝固因子原料血漿の割合を平成20年度と平成21年度で比較すると、長崎センターで34.8%から52%，大分センターで38.9%から63.2%，宮崎センターで1.3%から95.4%，鹿児島センターで3.3%から98.7%，九州センター全体で39.8%から67.2%とそれぞれ増加した(図1)。

宮崎・鹿児島センターのPPP採血由来凝固因子用原料血漿量については、平成20年度は207LでPPP採血由来凝固因子用原料血漿量全体の1.5%であったのが、平成21年度は8,489Lで、九州センター全体のPPP採血由来凝固因子用原料血漿量の約35%を占めた(図2)。

採血種別では、平成20年度のPPP採血由来凝固因子用原料血漿量は13,559Lで、総凝固因子用原料血漿量(67,043L)の20.2%であったのが、平成21年度ではPPP採血由来凝固因子用原料血漿量は24,564Lとなり、総凝固因子用原料血漿量(81,280L)の30.2%となった。また宮崎・鹿児島センターのPPP採血由来凝固因子用原料血漿量(8,489L)は、総凝固因子用原料血漿量の約10%を占めた(図3)。

凝固因子用原料血漿送付確率は平成20年度の91.0% (送付血漿量: 66,263L) から平成21年度は104.5% (送付血漿量: 80,740L) となった。

5. 考 察

各採血所スタッフの協力のもと始めた採血所凍結が、総凝固因子用原料血漿の確保率増加の要因となった。採血所凍結を開始したことによりPPP採血において、福岡・佐賀および熊本センター等

近隣のセンターでの採血で主にFFP-LR-APの調製を行い、遠方のセンターでの採血所凍結が凝固因子用原料血漿確保の役割を担う形となったことか

ら、PPP採血の採血所凍結は、凝固因子用原料血漿の確保において九州センターのような広域の集約では有用な手段と考えられる。

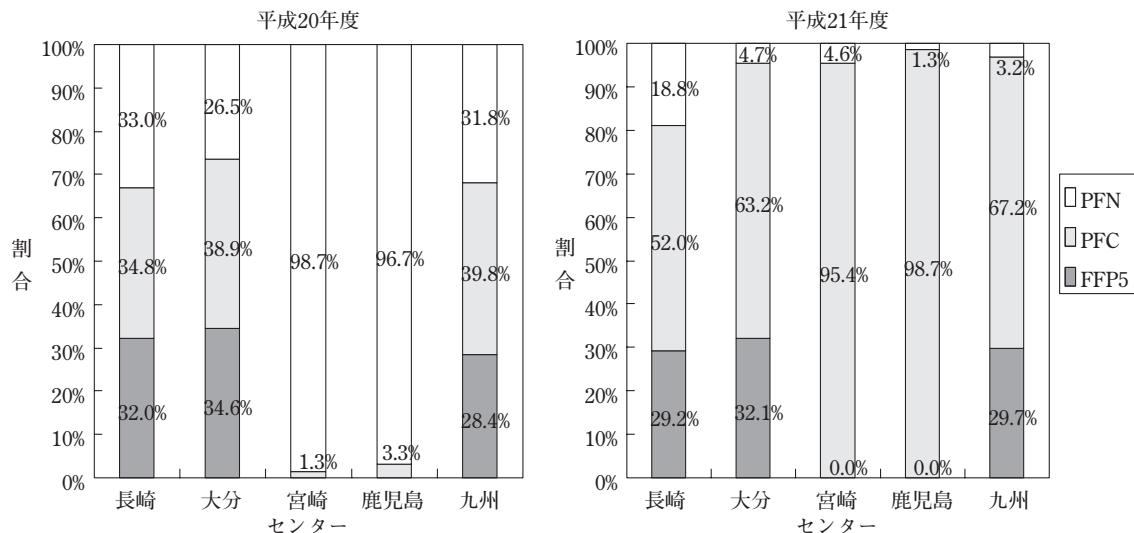


図 1 センター別PPP採血由来製剤の内訳

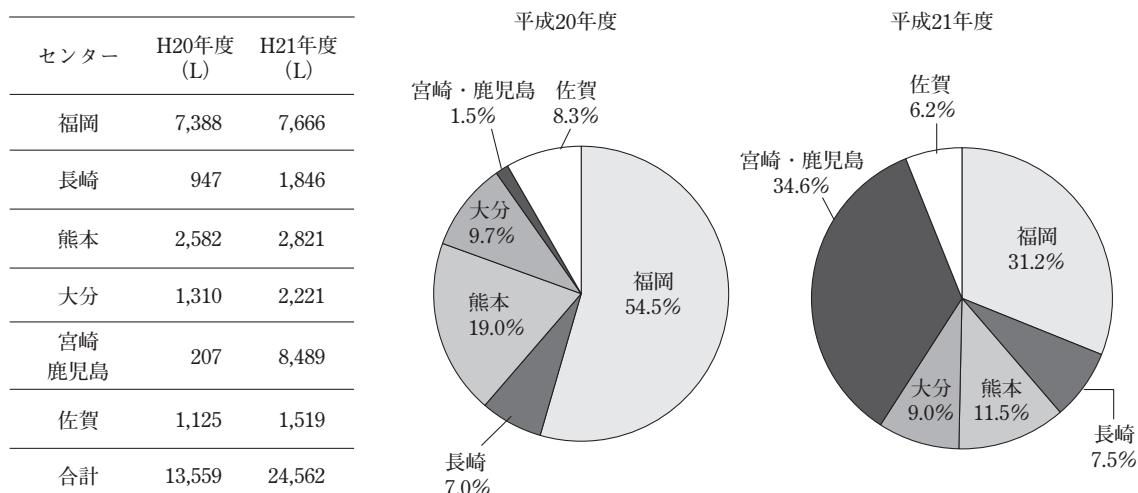


図 2 センター別PPP採血由来PFC量および割合

採血種別	H20年度 (L)	H21年度 (L)
PF116C	367	315
PF236C	41,000	43,941
PC由来 PFC	12,118	12,461
PPP由来 PFC	13,559	24,564
	宮崎・鹿児島 以外	16,074
	宮崎・鹿児島	8,489
合計	67,043	81,280

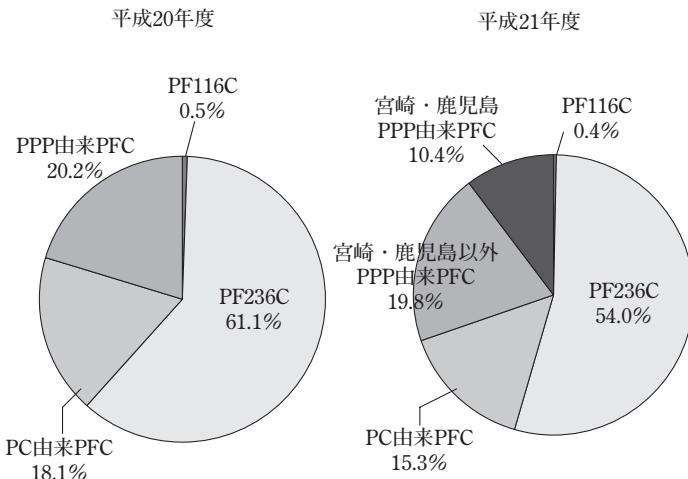


図3 採血種別による総凝固因子用原料血漿量の内訳

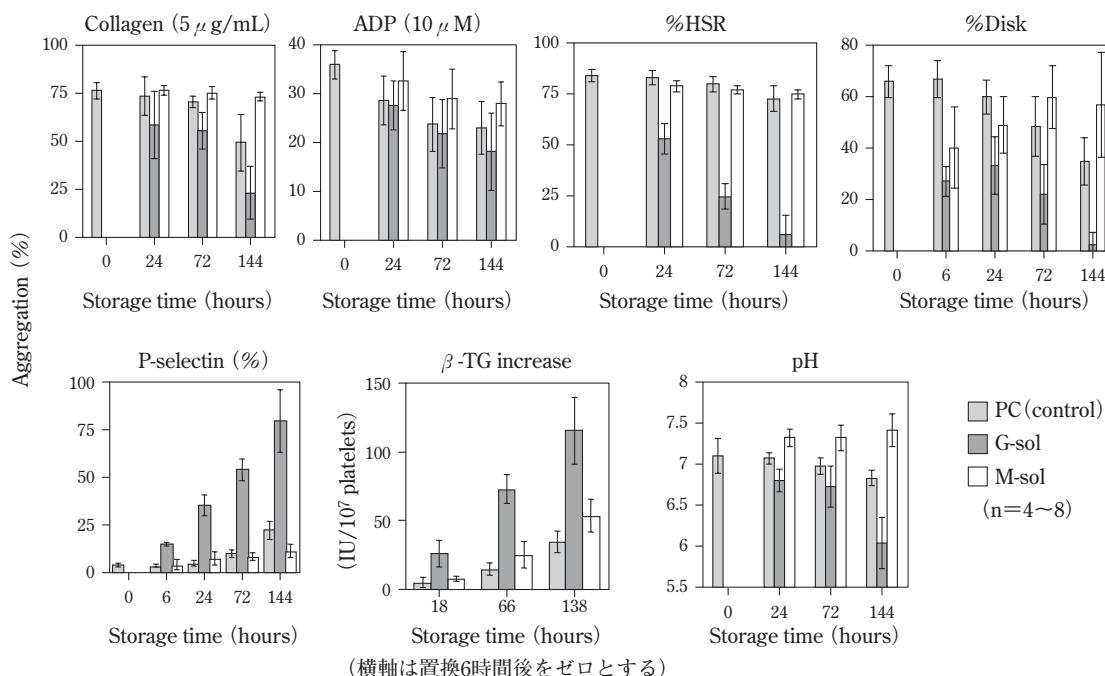
ワークショップ5

洗浄血小板

東 寛(北海道赤十字血液センター)

血小板製剤の輸血に伴う重篤な副作用を回避するために、血漿を除去した洗浄血小板が有効であることは古くから知られていた。血漿を除去することの有用性を報告した論文も過去に輸血学会誌に報告されていた。しかしながら、副作用を防止するために血漿を除去するという考え方は関係者の理解がなかなか得られなかった。その理由は、1) 洗浄操作は限られた施設でしかできない、2) 血小板を長期間保存できる血小板保存液を調製することが困難であった、3) 血漿の除去で副作用が防止できることができがまだ広く認知されていなかっ

た、等である。血液センターは、1)を満足する施設であるが、2)の問題が技術協力を困難にしていた。実際には、既に優れた血小板保存能を有するSeto液が2)の問題を解決していたが、残念ながら、どこでも簡単に調製できるものではなかった。そのためSeto液を改変したG-solが主に使用されていたが、その血小板保存能は必ずしも満足のゆくものではなかった(図1)。近年、北海道センターでは新たな血小板保存液M-solを開発した。これはG-solと同様に市販の静注用電解質液を混和するだけで調製でき(表1)、かつ機能的および形態的に



血小板を血漿(PC), G-sol, M-solにそれぞれ浮遊し各種パラメーターの変化を経時的に追跡した。M-solに浮遊した血小板の機能は血漿に保存したものと遜色ないが、G-solに浮遊した血小板は時間の経過と明らかに機能が劣ってくることがわかる。

図1 各種パラメーターの経時的变化

は2)の条件を満たすものであった(図1,2)ので、血液センター側の技術協力が極めて容易になった。当センターでは、2005年3月以降より、血小板製

表1 血小板保存液の調製に使用される輸液製剤

	G-sol	M-sol
ブドウ糖加酢酸リソゲル液	100	0
酢酸リソゲル液	0	180
7%炭酸水素ナトリウム	8	12
ACD-A液	30	30
0.5M硫酸マグネシウム	0	0.75
注射用蒸留水	102	17.25
合計	240	240

ブドウ糖加酢酸リソゲル液(ヴィーンD, 日研化学)

酢酸リソゲル液(ソルアセトF, テルモ)

炭酸水素ナトリウム液(メイロン, 大塚製薬)

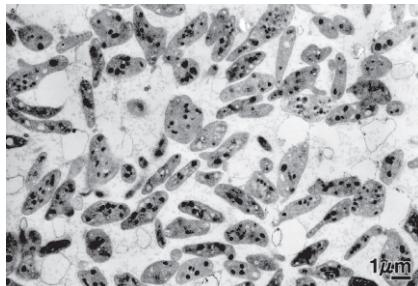
ACD-A液(川澄化学工業)

硫酸マグネシウム液(メディジェクトMg, テルモ)

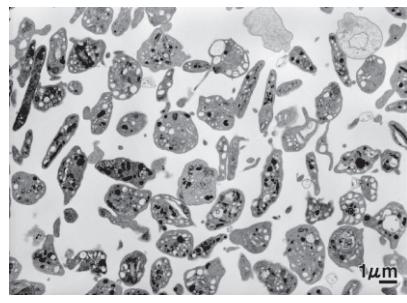
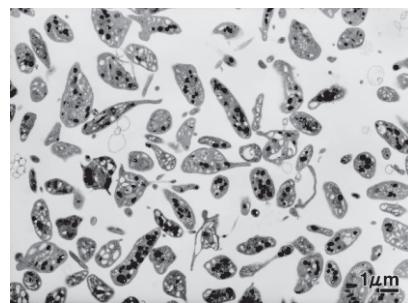
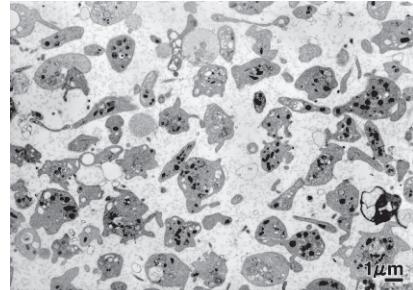
注射用蒸留水(大塚製薬)

剤の輸注により、薬物では予防できない副作用が2回以上発生した患者へ、M-solに浮遊した洗浄血小板(W/R-PC)の提供を技術協力として始めており、現時点ではW/R-PCの投与で、16名中14名で副作用を認めず、2例のみ1回のごく軽度の発赤を認めたのみである。投与回数でみると、通常のPC製剤の投与では117/276(42%)に副作用が認められたが、W/R-PCでは2/279(0.71%)に軽度の発赤を認めたのみである。さらにCCI(24h)は1.54+0.81×104(n=74)であり有効と判断された。血漿の除去率は95%であることから、いわゆるTRALIも予防可能であると期待できる。一方、血漿には本来、静菌あるいは殺菌作用が備わっている。血漿を除去することはこれらの作用を軽減することにつながる。実験レベルではあるが、細菌の中には、血漿中では増殖しないが、血漿を除去すると急激に増殖を始めるものも観察された(図3)。W/R-PCの使用にあたっては、留意すべきことと考える。欧米に目を向けると、血漿濃度が30%の状態

Day 1



Day 8

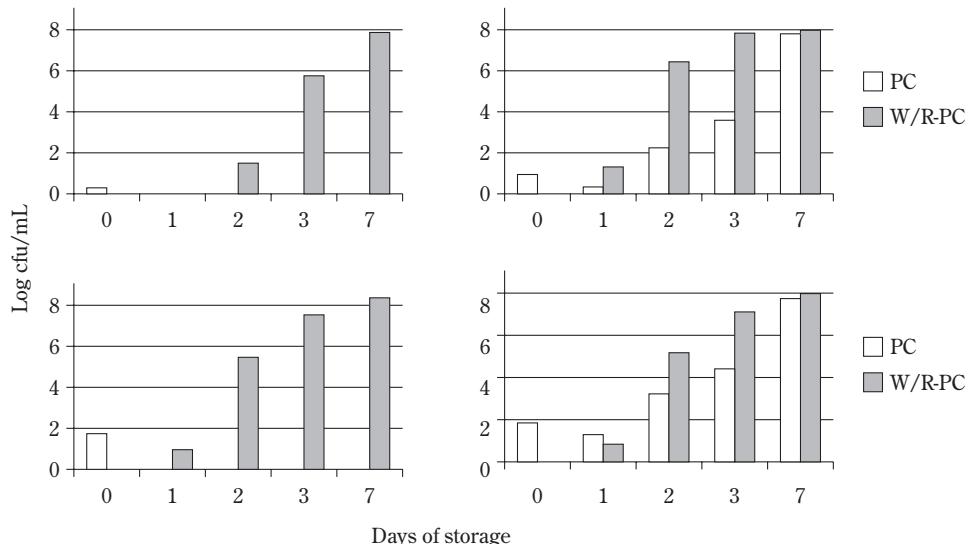


M-solに浮遊した血小板(下段)は、血漿に浮遊した血小板(上段)と比較すると、同じあるいはよりよくその形態が保たれている。写真は北大農学部 樹木生物学研究室藤川教授との共同研究として撮影された。

図2 血小板の透過型電子顕微鏡写真

で血小板保存液に浮遊された血小板が高濃度血小板製剤として採用されている施設があるが、この製剤の副作用の予防効果は、その頻度を半減する程度であり、血漿濃度5%まで低減した洗浄血小板(W/R-PC)と比較すると、極めて不完全である。もし、副作用防止を主たる目的とするならば、初

めから血漿濃度を5%とするべきであろう。現時点では洗浄血小板の調製は手作業であるが、W/R-PCを自動調製できる機器が普及すれば、W/R-PCが日本における血小板製剤のスタンダードになりうる可能性がある。



8人の異なるドナーから8つのPC bagを作成し、*E.coli*をそれぞれのPC bagにパルスし、24時間後に2分し、洗浄操作を施しM-solに浮遊したもの(W/R-PC)と洗浄操作を施さなかったもの(PC)とした。

8例中4例ではPC、W/R-PCいずれの場合も菌の増殖を認めなかった(データーは示していない)。しかししながら、残り4例のうち2例(右側)は、PCとW/R-PCとともに菌の増殖を認め、他の2例(左側)は、W/R-PCのみに菌の増殖を認めた。

図3 *Escherichia coli*