

原 著

[原著]

血小板製剤の外観検査の重要性について

秋田県赤十字血液センター

寺田 亨, 畑澤貴子, 国井華子, 吉田 斎, 二部琴美, 鎌田博子, 阿部 真, 面川 進

The importance of visual inspection of platelet concentrate

Akita Red Cross Blood Center

Toru Terata, Takako Hatasawa, Hanako Kunii, Hitoshi Yoshida, Kotomi Nibe,
Hiroko Kamata, Makoto Abe and Susumu Omokawa

抄 錄

血小板製剤については、製品化および医療機関への出庫の際、スワーリング等の外観確認を実施している。今回、外観確認により発見できた細菌汚染事例を2例経験した。2例とも*Bacillus cereus*が検出されたが、細菌の混入経路は特定できなかった。

本例の細菌汚染事例および「輸血療法の実施に関する指針」等の改正を踏まえて、医療機関での外観検査の実施状況についてアンケート調査を行った。その結果、輸血実施前に血液製剤の外観検査を実施している医療機関は半数以下の44.6%であった。血液センター主催の会議、あるいは医療機関の輸血療法委員会に参加して、輸血実施前の外観検査の重要性を積極的に情報提供していくことが必要と考えられた。

Key words: bacterial contamination, *Bacillus cereus*, swirling test, platelet concentrate

【はじめに】

血小板製剤は、20~24°Cで振とう保存するため、細菌が混入した場合、その増殖速度が速く^{1), 2)}、重篤な副作用につながることがある。2006年5月には、細菌汚染の血小板製剤を輸血したことによる死亡例が発生している³⁾。日本赤十字社では、輸血用血液製剤への細菌汚染に対する安全対策として、問診の強化、採血時の皮膚消毒の徹底、初流血除去⁴⁾、出荷時の外観確認などを実施している。

今回、外観確認により当血液センター内で発見できた細菌汚染事例を2例経験したので報告する。また、医療機関での外観検査の実施状況につ

いても調査したので併せて報告する。

【対象および方法】

1. 外観確認で異常が認められた血小板製剤の調査

2008年11月に当血液センター製剤部門で製品化する際、外観確認で凝集塊がある血小板製剤を発見した(以下、事例1と略す)。また、2009年4月に供給部門で医療機関に出庫する際、外観確認でスワーリング陰性の血小板製剤を発見した(以下、事例2と略す)。

異常が見られた2例の血小板製剤は、20~24°Cで振とう保存を継続し、採血後5日目まで外観の

確認を行った。なお、事例2については、15日目にも凝集塊の有無を確認した。また、外観異常を確認した時点で、無菌接合装置(TSCD202、テルモ株式会社)を用いて約10mLの内容物を無菌的に分離バッグに採取し、pHメーターによるpHの測定、無菌試験および細菌同定検査を実施した。

無菌試験は2カ所で実施した。一方は当血液センターで、日本薬局方の無菌試験法に従い行った。培地は変法チオグリコール酸培地およびソイビーン・カゼイン・ダイジェスト培地を用いた。他方はSRL(株式会社エスアールエル)に無菌試験を依頼し、菌の発育が認められた場合は細菌同定検査も依頼した。

また、2つの事例の採血時、調製時について、異常の有無を記録で確認した。当該製剤の献血者への聞き取り調査も行った。

2. 医療機関での外観検査実施状況の調査

今回の2つの事例を踏まえて、「血液製剤の使用指針」⁵⁾に追記された外観検査について、医療機関での実施状況をアンケートにて調査した。

アンケート調査は、2009年2月の「血液製剤の使用指針」等の改正から4カ月ほど経過した2009年6月に秋田県内の99医療機関を対象として実施した。調査項目は、血液製剤の受領時、病棟への払い出し時、輸血実施前のタイミングでの血液製剤の外観検査の実施の有無と外観検査の実施項目とした。

【結果】

1. 外観確認で異常が認められた血小板製剤の調査

表1に採血後5日目までの外観確認の結果を示す。事例1では、採血当日(1日目)の調製時には凝集塊がなく、外観確認で異常は認められなかった。採血後2日目は外観確認を行っておらず、採血後3日の製品化時の外観確認で異常が認められた。スワーリングはわずかに陽性であったが、凝集塊が血液全体に発生していた。

事例2では、採血当日(1日目)の調製時、および採血後2日目の製品化時の外観確認では異常を認めなかった。採血後3日目は外観確認を行って

表1 細菌に汚染された血小板製剤の外観変化
(20~24°C, 振とう保存)

	採血後(日数)	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目
事例1 凝集塊 濁り	—	NT	+	+	+	+
スワーリング*	++	NT	+	—	—	—
事例2 凝集塊 濁り	—	—	NT	+	+	+
スワーリング*	++	++	++	NT	—	—

*スワーリングが長く持続する場合を(++)、スワーリングが確認できた後に少しすると消える場合を(+)、スワーリングが確認できない場合を(−)とした。

おらず、採血後4日目に医療機関へ出庫時の外観確認で異常が認められた。スワーリングが陰性であり、細かな凝集塊も発生していた。事例1の2日目、事例2の3日目はそれぞれ製剤部門、供給部門での保管中であり、外観確認を行っていない。外観の変化としては、最初に凝集塊の生成とスワーリングの消失が現れ、次に血漿の混濁が現れた。その後も20~24°Cでの振とう保存を継続したところ、事例2では、採血から15日目には図1に示すように約2cmの大きさの凝集塊が観察された。

外観確認で異常が認められた時点でのpHは、事例1で6.8と低めであった。しかし、血小板製剤の製品基準はpH6.2以上であり、正常範囲内であった。事例2のpHは5.7と低く、正常範囲から外れていた。

血液センターでの無菌試験の結果は、事例1、事例2とも陽性を示した。SRLにおいても2例とも陽性を示し、細菌同定検査では、2例とも*Bacillus cereus*が検出された。

また、採血時の記録を確認したが、問診、消毒液、皮膚消毒および初流血除去等に問題は認められなかった。2つの事例の献血場所は異なる場所であった。

採血後の血小板製剤については、手順に従い調製、保管を行っており、記録に異常の記載は認められなかった。

献血者は、異なる献血者であり、2名の献血者に後日問い合わせを行った。事例1では献血の数日後、下痢気味であり、事例2では特別の症状は

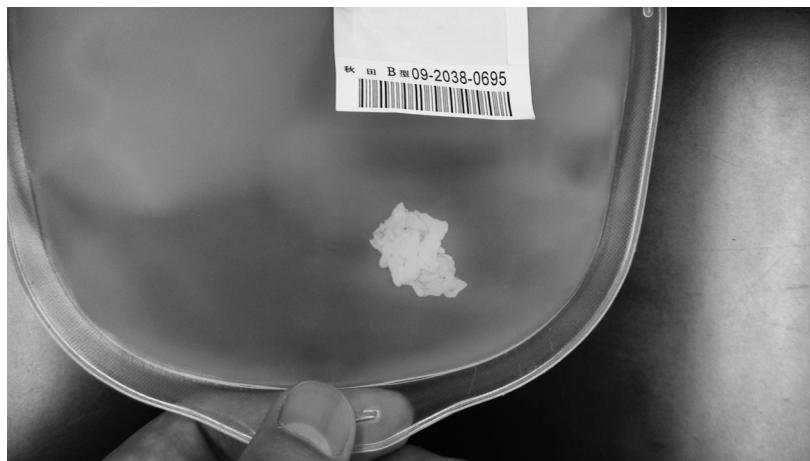


図 1 細菌に汚染された血小板製剤での凝集状態(事例 2, 採血後15日目)

ないと報告を受けた。

2. 医療機関での外観検査実施状況の調査

医療機関へのアンケート調査は、県内医療機関47施設から回答を得た。これらは、県内供給単位数の95.1%を使用している医療機関であった。

医療機関での外観検査実施状況を図2に示す。血液製剤の受領時に血液製剤の外観検査を実施している医療機関は59.6%であった。病棟への払い出し時に外観検査を実施している医療機関は53.1%，輸血実施前に外観検査を実施している医療機関は44.6%であった。輸血に近づくにつれ外観検査の実施割合は減少し、輸血実施前に行っている医療機関は、半分以下であった。

図3に外観検査を実施している項目について示す。色調、凝集塊などは、約80%の医療機関で実施されていたが、スワーリングの検査は、血小板製剤を使用している施設の2/3の実施にとどまっていた。

【考 察】

今回、秋田県赤十字血液センターで外観の確認により、2例の細菌汚染事例を発見することができた。細菌汚染の原因については、事例1，事例2共に特定することができなかった。なお、事例1は献血者由来であった可能性も否定できない。

検出された細菌は、どちらも*Bacillus cereus*であった。

*Bacillus cereus*は*Bacillus*属に属するグラム陽性大桿菌で、芽胞を有する通性嫌気性菌である⁶⁾。自然界に広く分布し、土壤、塵埃などに多数存在する。芽胞を形成した際には、消毒剤に高い抵抗性を示す。2000年に赤血球製剤で輸血後の細菌感染症例1件が報告されている⁷⁾。血小板製剤で細菌が検出された事例も報告されており⁸⁾、この事例での細菌の混入は穿刺部位であると推定されている。当時、穿刺部位の消毒は0.5%グルコン酸クロルヘキシジンアルコール液が使用されており、*Bacillus cereus*に対する十分な殺菌効果は認められていない。現在は、芽胞菌に対しても有効な10%ポビドンヨードエタノール液⁹⁾が使用されている。また、当時は行われていなかったが、現在は初流血除去を実施している。

初流血除去は、皮膚消毒では効果が届きにくい毛囊等を含む皮膚片の混入を防ぎ、細菌混入を低減する目的で行われている^{4), 10)}。初流血除去導入後の血小板製剤の細菌陽性率は0.02%との報告がある¹¹⁾。この陽性率で考えると、血小板採血本数が年間約8,700本の秋田県赤十字血液センターでは、約1.7本／年の細菌汚染が発生すると予測される。

細菌感染症の発生状況について、全国の医療機

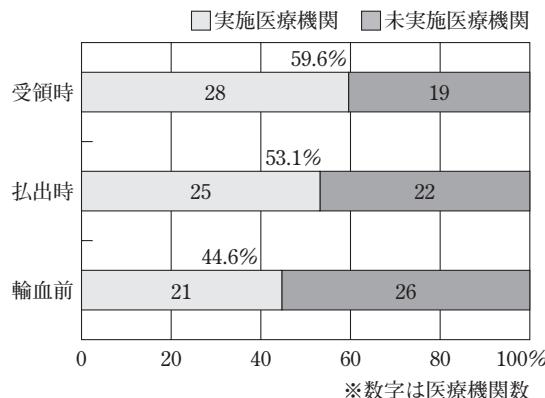


図2 医療機関での外観検査実施状況

関から血液センターに報告された細菌感染の疑い症例のうち、輸血と感染の因果関係が高いと評価された症例は、2005年から2009年の5年間に7件報告されている^{7), 12)}。同じ2005年から2009年の5年間の欧米での報告を見ると、英国のSHOT (Serious hazards of transfusion)の報告では13件が細菌感染で報告されている¹³⁾。米国FDAの報告では、細菌感染による死亡例が33件報告されている¹⁴⁾。これらの症例のうち、血小板製剤での症例は、我が国で5件、SHOTで10件、FDAで20件であった。いずれも細菌感染症例の過半数を血小板製剤が占めており、血小板製剤の細菌汚染対策が重要である。細菌を含む感染性因子の不活性化技術の導入が検討されているが、現在は、細菌汚染対策として血液製剤の外観検査が非常に重要となっている¹⁵⁾。

血液製剤の外観検査については、2009年2月20日付で改正された「血液製剤の使用指針」⁵⁾および「輸血療法の実施に関する指針」¹⁶⁾に記載されている。改正点の1つとして、血小板製剤の輸血実施前に色調、凝血塊等の外観確認が明記されている。今回の改正では、「スワーリング」という言葉は直接盛り込まれていないが、秋田県赤十字血液センターでは、血小板製剤についてスワーリングを確認することを医療機関に推奨している¹⁷⁾。

スワーリングは、簡便に血小板製剤の品質を確認できる検査法である¹⁸⁾。血小板製剤のバッグを

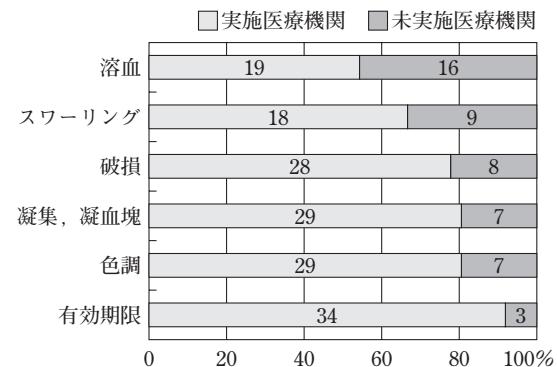


図3 医療機関での外観検査実施項目

光にかざしたとき、円盤状の血小板が光を屈折し渦巻状のパターンが見られ、これがスワーリングとして確認される。低温での保管などの場合、球形の血小板が増加し光の屈折が起こらず、スワーリングが低下、消失する。細菌汚染の場合には、細菌の増殖によりpHの低下を引き起こし、それにより血小板の形態が変化し、スワーリングが消失すると考えられる。ただし、細菌の種類によっては、増殖しても外観の変化が認められず、スワーリングが消失しない場合¹⁷⁾があり、スワーリングを確認できたからといって、細菌等の存在が否定されるわけではない。

医療機関での外観検査実施状況のアンケート調査結果では、血液製剤の受領時や病棟への払い出し時よりも輸血実施前の外観検査の実施率が低かった。血小板製剤は保管温度が20~24°Cであるため、細菌が混入した場合の増殖速度が速く、血液製剤の受領時あるいは払い出し時に外観検査を行っていても、輸血実施前に外観検査を行うことが強く望まれる。また、外観検査の実施項目としては、色調、凝集塊などが約80%の医療機関で実施されていたが、スワーリングの検査は血小板製剤を使用している施設の2/3で実施されているにとどまっていた。スワーリングの検査が、さらに普及することが望まれる状況であった。

秋田県赤十字血液センターでは、県内医療機関を対象に年1回「輸血管理実務担当者会議」を開催

し、各種情報提供等を行っている。県内34施設が参加した2009年開催の会議では、今回の細菌汚染事例、使用指針の改正、外観検査の実施に関するアンケート結果について報告した。また、通常の血小板製剤と細菌が増殖し凝集塊が発生している血小板製剤をサンプルとして持ち込み、医療機関担当者に実際に見てもらうことも行った。外観検査については、スワーリングを知らない医療機関担当者もいて、情報提供の場として有用であった。

さらに、秋田県赤十字血液センターでは、学術係を中心に、県内医療機関での輸血療法委員会に積極的に参加し、情報提供を行うことにも取り組んでいる。必要に応じて輸血実施前の外観検査等

の情報提供も実施している。今後とも、輸血実施前の外観検査の重要性について医療機関との連携を密にとって情報提供をすすめていく必要があると痛感した。

【結 語】

今回、外観確認により血液センター内で発見できた細菌汚染事例を2例経験した。2例とも血液センター内の外観確認により発見でき、医療機関に供給することはなかった。血液センターでの外観確認のみならず、医療機関で行う輸血実施前の外観検査が非常に重要となっている。今後も安全な血液製剤の使用に向けて、更なる医療機関への情報提供等が必要である。

文 献

- 1) Chaney R. *et al.*: Direct detection of bacteria in cellular blood products using bacterial ribosomal RNA-directed probes coupled to electrochemiluminescence. *Transfusion medicine*, 9, 177-188, 1999
- 2) Brecher ME. *et al.*: Platelet bacterial contamination and the use of a chemiluminescence-linked universal bacterial ribosomal RNA gene probe, *Transfusion*, 34, 750-755, 1994
- 3) 宇留間元昭ほか：濃厚血小板に混入したMSSAにより発症した敗血症の1例、日本輸血細胞治療学会誌, 54, 38-42, 2008
- 4) 松田好美ほか：初流血除去回路つき採血バッグによる皮膚常在菌及び皮膚片の混入の防止、日本輸血学会雑誌, 49, 761-766, 2003
- 5) 厚生労働省(編)：血液製剤の使用指針(改定版)、血液製剤の使用にあたって 第4版, 65-70, じほう、東京, 2009
- 6) 竹田美文ほか:細菌学, 初版, 441-449, 朝倉書店, 東京, 2002
- 7) 日本赤十字社 血液事業本部：輸血による細菌感染疑い症例の解析結果について、輸血情報 0903-119, 2009
- 8) 三谷孝子ほか：濃厚血小板製剤の細菌汚染—血小板献血由来血小板製剤で経験した一事例—、日本輸血学会雑誌, 42, 294-298, 1996
- 9) 橋本浩司ほか：採血部位におけるポピドンヨードの有効性について、日本輸血学会雑誌, 45, 20-25, 1999
- 10) 名雲英人ほか：初流血除去による細菌汚染低減効果の検証、日本輸血細胞治療学会誌, 53, 598-601, 2007
- 11) Masahiro S. *et al.*: Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan. *Transfusion*, 49, 2152-2157, 2009
- 12) 日本赤十字社 血液事業本部：輸血用血液製剤との関連性が高いと考えられた感染症例—2009年—、輸血情報 1010-125, 2010
- 13) Hannah C. *et al.*: SHOT Annual Report 2009, <http://www.shotuk.org/wp-content/uploads/2010/07/SHOT2009.pdf>
- 14) FAD/CBER.Fatalities Reported to FDA Following Blood Collection and Transfusion Annual Summary for Fiscal Year 2009, <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/ReportaProblem/TransfusionDonationFatalities/UCM205620.pdf>

- 15) 高橋雅彦ほか：輸血用血液の細菌汚染と敗血症，日本輸血細胞治療学会誌，54，359-371，2008
- 16) 厚生労働省(編)：輸血療法の実施に関する指針(改定版)，血液製剤の使用にあたって 第4版，30-32，じほう，東京，2009
- 17) 日本赤十字社 血液事業本部：血小板製剤の外観検査について，輸血情報 0802-111，2008
- 18) 清水哲夫ほか：簡単におこなえる血小板製剤の外観試験法—swirling pattern test—，日本輸血学会雑誌，41，207-212，1995