

総 説

[総説]

輸血用血液製剤の外観確認

日本赤十字社北海道ブロック血液センター

秋野光明, 本間稚広, 加藤俊明, 池田久實, 高本 滋

Visual inspection of blood component for transfusion

Japanese Red Cross Hokkaido Block Blood Center

Mitsuaki Akino, Chihiro Homma, Toshiaki Kato, Hisami Ikeda and Shigeru Takamoto

抄 録

生物学的製剤基準では、輸血用血液製剤を外観から肉眼的に観察するとき、著しい溶血、凝固、変色等の異常を認めてはならないとしている。そのため、血液センターでは製剤の調製工程や医療機関へ供給する直前に、血液バッグの外観確認を実施している。外観確認については、社内統一SOPなどに客観的な基準が示されていない項目が多く、判定も検査員の主観による。もし、通常とは異なる外観を示す製剤が供給された場合には、輸血時に医療関係者や患者らが製品の安全性に疑問を抱くこととなる。

北海道ブロックでは、血液製剤の外観確認のための参考資料を作成し、輸血用血液の製造に係る職員の外観判定の一助、あるいは医療機関からの外観に関する問い合わせへの対応資料、さらには販売部門に従事する職員の業務用教材として活用している。本稿では参考資料に記載している実際に製造工程で外観不適とした事例や外観不適とされる血液の発生要因などについて概説する。

Key words: visual inspection, hemolysis, lipemia, aggregates, discoloration

はじめに

輸血用血液製剤の外観のうち採血直後の色調については、原材料であるドナーの血液に由来するが、それ以外にも製剤保管時の温度異常(高温や低温)や不適切な取り扱い、細菌汚染、製造中の不備などによっても外観は変化し、最終製品の品質や有効性に影響を与える場合がある¹⁾。

生物学的製剤基準²⁾では、輸血用血液製剤を外観から肉眼的に観察するとき、著しい溶血、凝固、変色等の異常を認めてはならないとしている。外観試験に全国的な統一の基準が設けられているのは血漿の溶血のみであり、客観的な判定基準が示

されていない項目が多く、試験の判定は検査員の主観による。本稿では、輸血用血液製剤の製造工程で外観不適とされた事例を中心に外観確認について述べる。

輸血用血液製剤の外観

「人赤血球濃厚液」は、抗凝固液(CPD: Citrate Phosphate Dextrose)を含む全血液から血漿および白血球の大部分を除去した赤血球層に、赤血球保存用添加液であるMAP(Mannitol Adenine Phosphate)液を混和し製造される。その色調は濃赤色であるが、原材料(人全血液)によって左右さ

れ、さまざまな赤色を持つ。原材料の違いだけではなく、製剤のヘマトクリット値や赤血球数の違いによっても異なる。たとえば、ヘマトクリット値の低い製剤では明るめの鮮やかな赤色を呈し、暗い赤茶褐色もしくは黒茶褐色は、ヘマトクリット値が高い製剤に観察される場合が多い。生物学的製剤基準²⁾には、人赤血球濃厚液を静置すると、主として赤血球からなる沈層と無色の液層とに分かれ、液層はヘモグロビンによる弱い着色を認めることがあると記されている。

「洗浄人赤血球浮遊液 (Washed Red Cells-Leukocytes Reduced: WRC-LR)」は、人赤血球濃厚液を生理食塩液で洗浄した後、同液を加えて製造される。その色調は、生理食塩液が加えられているため、人赤血球濃厚液に比べて明るい濃赤色である。「解凍人赤血球濃厚液 (Frozen Thawed Red Cells-Leukocytes Reduced: FTRC-LR)」では、MAP液や生理食塩液を含まない場合は、保存液等を含んだ製剤に比べて色調が濃厚となる傾向が強い。

血漿製剤は白血球の大部分を除去した全血液から分離、あるいは成分採血により採取された新鮮な血漿を凍結したものである。血漿製剤中には細胞成分はほとんど含まれない。血漿製剤は、「新鮮凍結血漿 (Fresh Frozen Plasma: FFP)」、「凝固因子用原料血漿 (Plasma Factor Coagulation: PFC)」、「アルブミン用原料血漿 (Plasma Factor Normal: PFN)」に分けられる。全血採血由来のFFPあるいはPFCは、抗凝固液としてCPD液を含む全血液から調製され、採血後8時間以内に遠心分離され、速やかに -20°C 以下で凍結保存される。成分採血由来のFFPあるいはPFCは、凝固因子保存能がCPD液よりも低いACD-A (Acid Citrate Dextrose) 液を抗凝固剤としているため、採血後6時間以内に -20°C 以下で凍結保存する。PFNにおいてはとくに採血後の凍結時間についての規定はない。このような方法で調製される血漿製剤の色調は、ドナーの体調によっても変化するが、一般的に液状の血漿は透明感があり、凍結融解後にはやや不透明さを増す場合が多い。色は黄色ないしわずかに緑がかった黄褐色であるが、脂肪分を含むことで製剤が白濁する場合や少量の

赤血球の混入あるいは若干の溶血を認める場合もある。

血小板製剤には「濃厚血小板 (Platelet Concentrate: PC)」と「濃厚血小板HLA (PC-Human Leukocyte Antigen: PC-HLA)」がある。現在、血小板製剤のすべては成分採血から得られ、白血球の大部分を除去後、血漿に浮遊される。本製剤の色調は血漿に血小板を浮遊しているため、黄色ないしわずかに緑がかった黄褐色の混濁した色調である。まれに白濁の製剤が観察されることもある。

溶 血

溶血は赤血球細胞の破壊により、酸素運搬タンパクであるヘモグロビンが細胞外に漏出した現象である。血液製剤の溶血は、通常、血漿や添加溶液 (MAP液や生理食塩液など) に遊離ヘモグロビンが存在することによって明らかになり、上清が赤く変色した状態になる。明白に視認することが可能な桃 (ピンク) 色への変色は、遊離ヘモグロビン濃度が 25mg/dL 以上とされており、ヘモグロビン濃度が 100mg/dL の場合には、鮮やかな赤色となる (図1-a)。遊離ヘモグロビンが細網内皮系によって除去されるためには、ハプトグロビンに結合する必要があるが、その結合能を越えてしまうとヘモグロビン血症を発症する。そのため、溶血は临床上、重要な意義を持つ。

輸血用血液製剤の溶血の発生要因としては、保存液との不十分な混和、極端な温度変化、過度の遠心、白血球除去フィルターの過圧、有効期限を超過した長期の保存、細菌性汚染、チューブの閉塞あるいはねじれたチューブを通過した場合があげられる³⁾。

日本赤十字社では、FFPの製造時の外観確認における溶血による色調異常の目視判断の目安として溶血の色調見本⁴⁾を全国の製造所に配布している (図1-b)。色調見本により溶血と判断した場合は輸血用血液製剤として使用しないこととしているが、溶血と判断した場合であっても、著しい溶血 (ヘモグロビン濃度 100mg/dL 程度) が認められない場合は、原料血漿として差し支えないとされている。

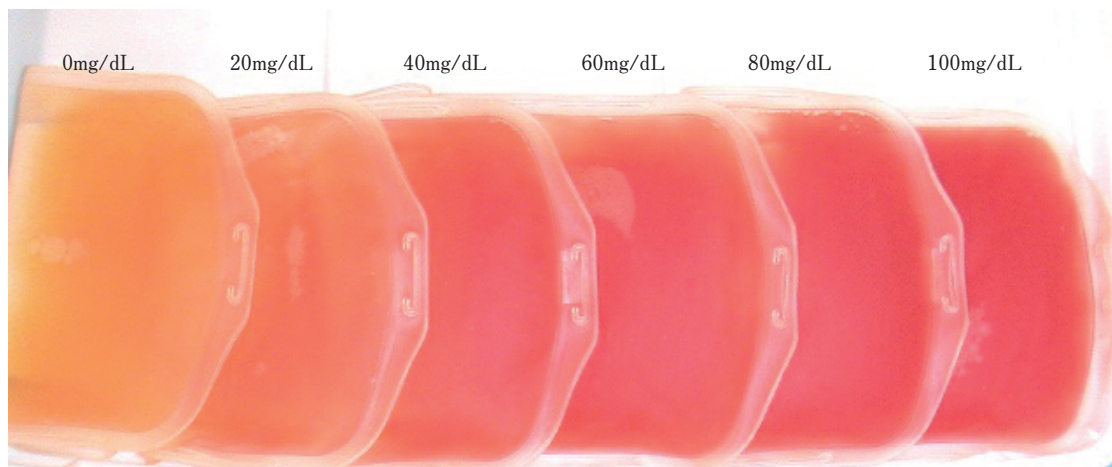
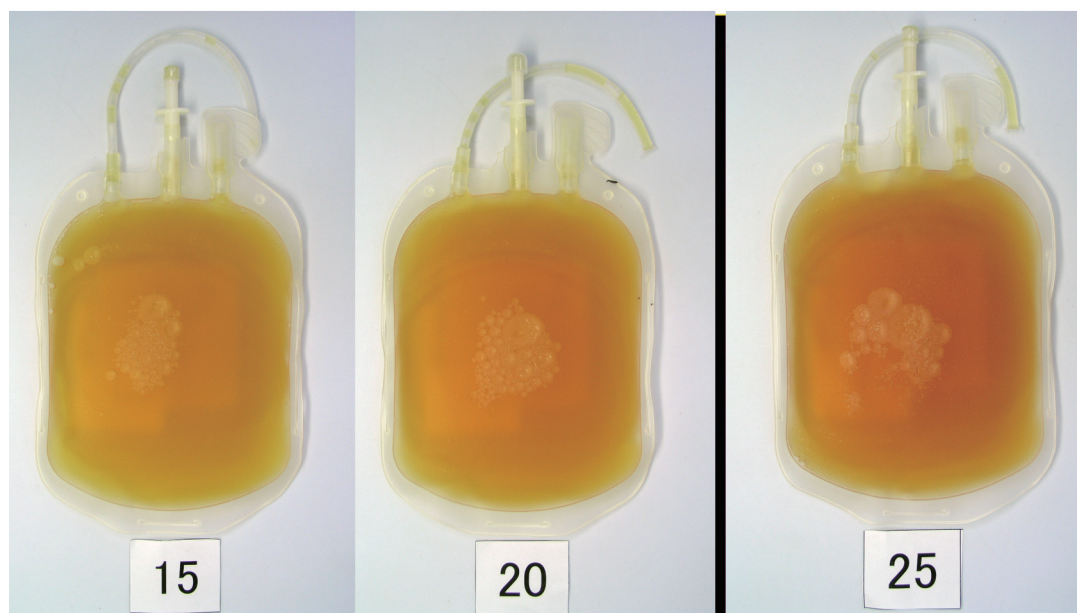


図 1 - a 血漿の遊離ヘモグロビン濃度と色調変化

血漿の溶血見本



数値はヘモグロビン濃度（単位：mg/dL）

日本赤十字社 血液事業本部

図 1 - b 全国で統一されている血漿の溶血見本

我が国では、分離後の血漿の上清を目視確認し溶血の度合いを判断しているが、諸外国では各製剤中の溶血率の上限値を定めている国がある。米国では⁹⁾輸血時に溶血率が1.0%以下であることを推奨し、欧州では⁶⁾有効期限内の溶血率が0.8%未満であることとしている(表1)。1.0%および0.8%の溶血率は、それぞれ291および233mg/dLの遊離ヘモグロビン濃度に相当(全血のヘマトクリット値45%, 総ヘモグロビン濃度16g/dLとして計算)しているが、この場合、上清の血漿はきわめて赤く、裸眼で容易に判別し得る。

白濁(乳び)

ヒトの血漿にはさまざまなリポタンパクがあるが、白濁に関与するリポタンパクは、カイロミクロンと超低比重リポタンパク(VLDL)のみとされている⁷⁾。

カイロミクロンは食事由来等の脂肪分が血液中に存在する状態と考えられ、ドナーの食事等で摂取される脂質の影響が大きい⁸⁾。血漿中カイロミクロン濃度と白濁の濁度には高い相関性があると

いわれている^{9), 10)}。VLDLについては、通常はトリグリセリドが500mg/dLを超えないと白濁を形成することはないとされている⁷⁾。カイロミクロンは血液中に存在する分子の中できわめて巨大であるため、その存在自体で光散乱を生じて白濁を形成するが、VLDLのサイズのみでは肉眼による光散乱を認識できず、粒子数が増加しなければ白濁を形成しないとされている。また、血漿の凍結前に比べ、凍結融解することにより、多少濁度が増すことが報告¹¹⁾されている。

白濁血を輸血しても、脂肪分過剰による急性膵炎を発症する可能性はきわめて低いとされている⁷⁾。輸血効果に影響があったとする報告は著者らが調べた限りではない。

白濁した血液は、輸血用血液検査の成績に影響を及ぼす可能性がある。そのため、日本赤十字社では、調製中の血液を目視確認し、白濁の有無を判別することとされているが、白濁に関する統一された客観的な判定基準はない。

北海道ブロック血液センターでは、白濁見本(図2-a)を用い、血漿の白色の度合いを判定して

表1 外観不適な血液の取り扱い
—北海道ブロック血液センターとアメリカ赤十字社の比較—

外観項目	製剤の種類	北海道ブロック血液センター	アメリカ赤十字社
		† 社内統一	§ CE (欧州)
溶血	赤血球	分離後の血漿の上清ヘモグロビン値が25mg/dL未満: 適合 [†] 上清Hbが25mg/dL未満: 適合	輸血時の溶血率が1.0%以下を適合 有効期限の溶血率が0.8%以下を適合 [§]
	血漿, 血小板	100mg/dL未満の場合: プール原料へ転用, 100mg/dL以上の場合: 廃棄	とくになし
白濁	赤血球	出荷適合(重度は不適)	出荷適合(重度は不適)
	血漿, 血小板	分画原料血漿へ転用	出荷適合(重度は不適)
黄色	赤血球	出荷適合(重度は不適)	出荷適合
	血漿, 血小板	分画原料血漿へ転用	出荷適合
血小板凝集塊	血小板	出荷適合(多量分画原料血漿へ転用) 過度(2,500個/ μ L以上)を不適 抜取試験: 適合基準20,000個/ μ L以下 [†]	出荷適合(多量分画原料血漿へ転用)
赤血球混入	血漿, 血小板	出荷不適 (細菌汚染が疑わしい場合は精査)	血漿において 6.0×10^9 /L未満: 適合 [§]
色調異常	赤血球, 血漿, 血小板	出荷不適 (細菌汚染が疑わしい場合は精査)	出荷不適 (細菌汚染が疑わしい場合は精査)
スワーリング	血小板	出荷不適	出荷不適 [§]
細菌汚染	赤血球, 血漿, 血小板	出荷不適	出荷不適
異物混入	赤血球, 血漿, 血小板	出荷不適	出荷不適
資材不良	赤血球, 血漿, 血小板	出荷不適	出荷不適

いる。赤血球製剤は分離された血漿やセグメントチューブ内の血液の状態に応じて白濁の度合いを判断する。血液バッグ本体やセグメントチューブの状態を判断し、血漿を凝固用原料血漿 (PFC) として使用可能な場合には、赤血球製剤も製品化し、もしも血漿の白濁が著しく、アルブミン用分

画原料 (PFN) とする場合には、分割された赤血球画分は外観検査不適として医療機関へは出庫していない。成分採血された血小板についても同様に、白濁が著しい場合には、PCとして使用せずにPFNに転用している (図2-b)。

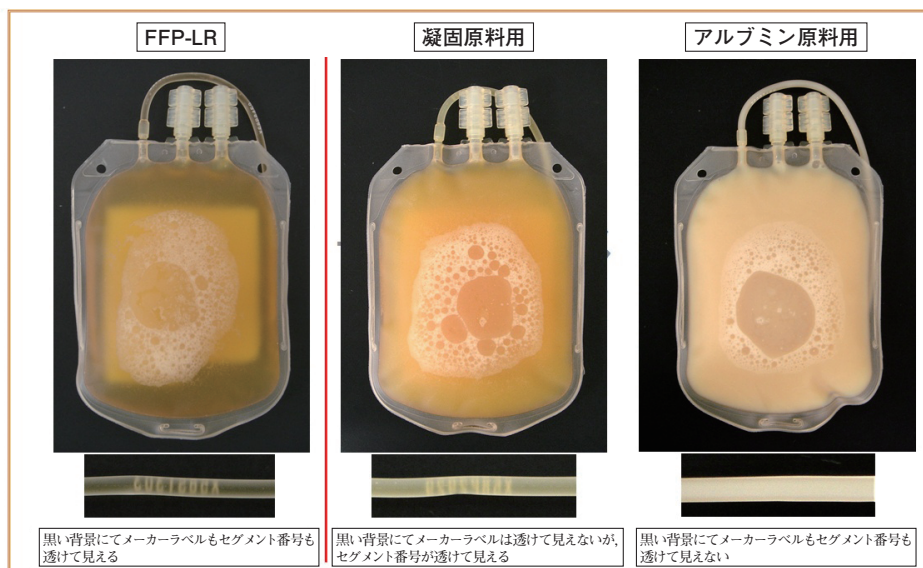
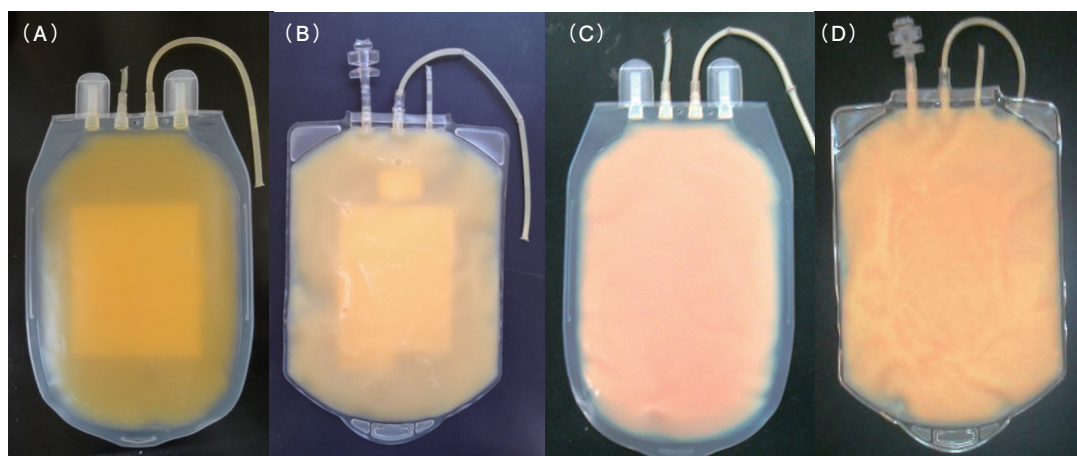


図2-a 北海道ブロックで使用している血漿の白濁見本



(A) (B) 軽微な白濁として製品化した血小板製剤
(C) (D) 強度な白濁と判定しアルブミン原料血漿(プール用)に転用した製剤

図2-b 白濁が認められた血小板製剤

黄 色

血漿が黄色を呈するのは、ビリルビンのような胆汁色素が肝臓で過剰に生成され、血漿に存在していることによる。血液製剤の外観上、蛍光がなかった黄色を呈するのは、何らかの理由で血液中にビリルビンが増加したことによると考えられる¹²⁾。生体内での溶血や胆管の閉塞、肝臓の疾患などがビリルビンの増加要因とされる。そのため、献血の問診時に黄疸の症状を示すドナーからの採血は行っていない。

血液製剤に含まれるビリルビン値について、現在日本赤十字社には判定基準はなく、調製中の製剤を目視確認し、黄色が著しい場合には外観検査不適製剤として医療機関へは出庫していない。

北海道ブロック血液センターでは、血漿の黄色の度合いを判定するための色見本を作成している。血漿および血小板製剤が蛍光がかった黄色もしくは緑色を呈している場合(ビリルビン濃度は約2.0mg/dL)は、製品化せずに凝固因子用またはアルブミン用の原料血漿としている。過度な黄色の場合には、大量輸血による安全性が明確ではないため、外観検査不適とし、医療機関へは出庫していない。

凝固物

本項では、血液製剤中に生成した目に見える血液の塊を凝固物とし、血小板製剤にみられる白い凝集塊を血小板凝集塊、抗凝固剤のない試験管で採血し放置したときにみられるような血餅を大凝集塊として表記する。凝固物は、血液と抗凝固液の不十分な混和、静置・温度・振盪を含めた不適切な保管によって生じ、細菌汚染製剤や薬剤(カルシウム含有製剤やブドウ糖含有製剤など)との混注^{13), 14)}によっても起こりうる。

血小板凝集塊

血小板原料の採血時あるいは、保管または搬送の工程で小さな血小板凝集塊が生じることがある(図3)。小さな凝集塊は集合して、より大きな凝集塊を形成することもまれにある。しかし、このような血小板凝集は多くの場合可逆性であり、一晚振盪保管後にはそのほとんどが消失してい

る^{15), 16)}。

血小板製剤中の血小板凝集塊発生の一因として、血液バッグ中の気泡(エア)による血小板活性化が関与することが報告されている¹⁷⁾。しかし、現在では血小板原料の採血後、速やかにバッグ内のエア除去が行われているため、エア以外の要因が存在すると考えられる。血小板凝集塊の発生機序は明らかではないが、発生頻度が血小板原料の輸送距離、採血機種の違いおよびドナーの個体差に依存する傾向がみられている¹⁵⁾。

血小板製剤原料の受入後の外観試験にて、血小板凝集塊が認められた場合、一晚振盪保管する。翌日も同様な凝集塊がみられた場合には、医療機関へ出庫しない。

大凝集塊

人赤血球濃厚液を長期間保存した場合、バッグ中に大凝集塊(マクロアグリゲート)がみられる場合がある(図4-A)。このようなマクロアグリゲートは顆粒球、血小板、フィブリン、赤血球等からなる混合物であり、保存中に血球成分が崩壊した結果、少量残存する血漿中の凝固系が活性化され、フィブリン形成が進んで発生すると考えられている^{18)~20)}。凝固物は赤血球や白血球を含むため、血小板製剤でみられる血小板凝集塊とは明らかに異なる外観を呈し、大きな血液の塊として観察される。マクロアグリゲートが原因となり、

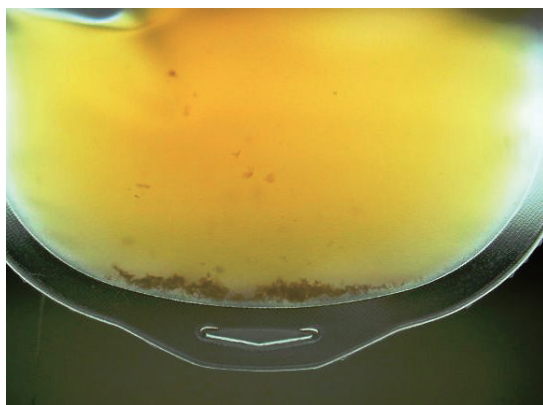
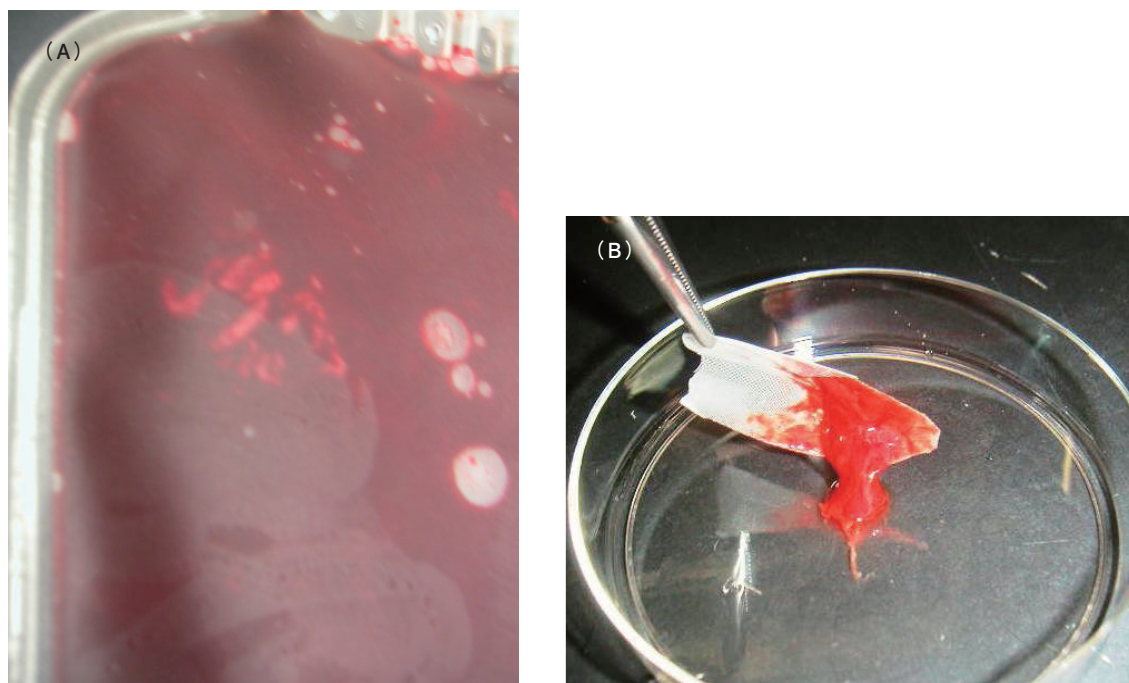


図3 血小板凝集塊



(A) 6週間保存後のRC-MAPにみられた大凝集塊
(B) 輸血セットのろ過網に捕捉された凝集物

図4 赤血球製剤中の大凝集塊

従来の人赤血球濃厚液 (RC-MAP) では、まれに輸血時に輸血器具 (輸血セット) の目詰まりが生じ、輸血を中断したケースも報告されていた (図4-B)。しかし、現行のRCC-LRは従来のRC-MAPに比べて、白血球や血小板の大部分が除去されているため、そのような事例が発生するのは非常にまれである^{21), 22)}。外観確認時に凝固塊が発見された場合には、当該ドナー由来の血液を減損処理とし、医療機関へ出庫していない。

寒凝固集

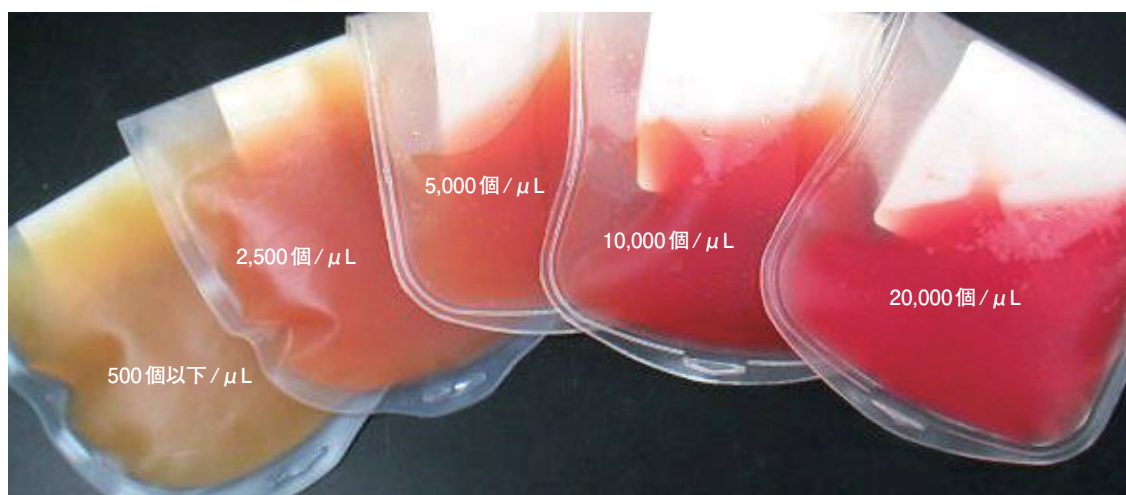
寒凝固集素は赤血球膜抗原に対する自己抗体²³⁾であり、正常人でも微量に存在 (4℃で64倍希釈以下の抗体価) している可能性がある。寒凝固集素症やマイコプラズマ肺炎などにより寒凝固集素が高力価なドナーでは、採血後の原料血液等を低温で保管することによって、赤血球の凝血塊や凝集を引き起こす。このような寒凝固集は、5℃

前後でもっとも強く起こるとされている。

寒凝固集が認められる血液は、製剤バッグ内で1つの大きな塊を形成しており、製剤を徐々に加温すると、赤血球の塊は溶けていき、多数の顆粒状となる。さらに血液の温度が高くなると、顆粒も完全に溶解し、均一な液状となる。前述の大凝集塊は、加温しても溶解することがないため区別することができる。寒凝固集が疑われた場合には、寒冷自己抗体を精査する。製造工程では白血球除去フィルターでの濾過不良の一因となるため当該血液を減損処理する。

赤血球混入

血小板製剤や血漿製剤に過度の赤血球が混入した状態である (図5)。成分採血時に赤血球が混入するが多い。1994年頃までは全血採血由来血液から血小板製剤を製造していたが、調製手技により、しばしば過度の赤血球の混入を認める



注意：写真は製品抜取試験の基準(20,000個/μL以下)にすべて適合している。

図5 血小板製剤中の赤血球混入

ケースもあった。しかし、血小板製剤が成分採血由来へと移行したことにより、従来に比べて混入赤血球数は減少している。

全血採血由来の血漿製剤では、調製中に分離装置の誤作動や誤操作により、血漿に過度の赤血球が混入するケースがまれに発生する。外観上、赤血球混入と溶血を見分けることは容易ではない。そのため、外観確認時に赤血球混入が疑われる場合には、血漿を遠心して赤血球の除去を試みる。北海道ブロックでは、遠心後に赤血球の沈降がみられた場合には、赤血球を除いた上清を分取し、約2,500個/μL以下として製品化している。もし遠心後も色調に変化がない場合には溶血を疑う。なお、生物学的製剤基準²⁾では、人血小板濃厚液には過度の赤血球を認めないことと記されている。日本赤十字社では製品の抜取試験として赤血球数測定試験を実施している。判定基準は1バッグあたり20,000個/μL以下である。

色調異常

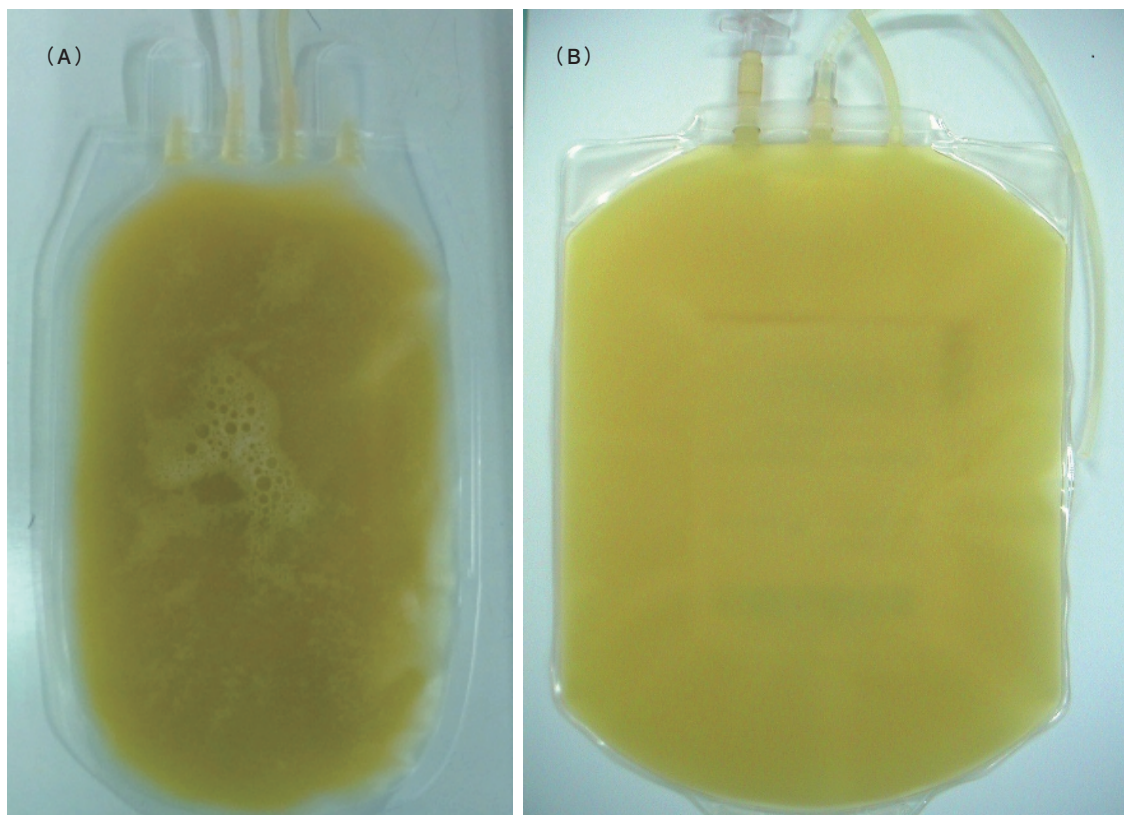
血液製剤が通常とは異なる異常な色あいをもつ場合を色調異常としている。血液の色調と色の濃淡は幅広く、一般的にドナーの代謝状態等に起因する。まれに細菌汚染に関連して異常な色調を示

す場合もあるため、細菌汚染を否定できない場合には無菌試験を実施する必要がある。また、経口避妊薬のような薬物を服用した場合には淡い緑色²⁴⁾に変色し(図6-A, B)、ビタミン剤や日焼け用薬剤の服用では鮮やかな黄色からオレンジ色を呈するとされている^{25), 26)}。

スワーリング

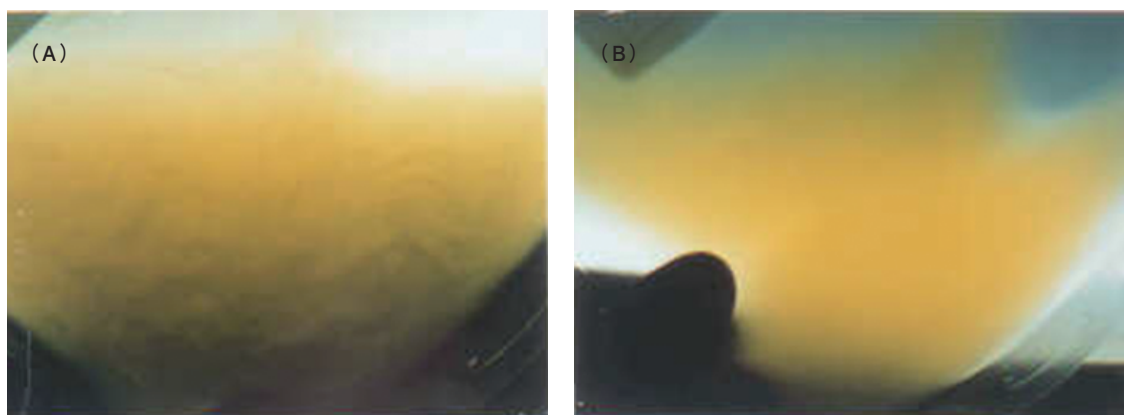
血漿に再浮遊させた血小板を光源下で揺らすと、円盤状の血小板は、光の乱反射により光りながら流動する渦を生じる。この光の渦をスワーリングと呼ぶ^{27), 28)}。血小板の形態が円盤状のときは、光が偏った方向に屈折するためスワーリングが認められるが、血小板の形態が保存日数の経過や保存状態等により円盤状から偽足を伴った血小板、さらに球状へと変化すると光は一様に散乱するためスワーリングは認められなくなる。

スワーリングの検査は、判定者が血小板製剤を白色光源下(50~100W)にかざしながら軽く揺らし、30~70cmの離れた距離からバッグ内にみられるスワーリングパターンを観察する。判定はバッグ中にスワーリングパターンが確認される場合を適合(図7-A)とし、スワーリングパターンが現れない製剤を不適合(図7-B)とする。



(A) (B)それぞれ色調異常(緑色)として減損したPC 何れも服薬なし，細菌検査は陰性

図6 血小板製剤中の色調異常(緑色)



(A)スワーリング検査適合PC (B)スワーリング検査不適合PC

図7 スワーリング検査

スワーリングは、血小板の形態、とくに血小板が新鮮な状態であることを示す円盤状血小板の占める割合と深い関係があるため、血小板製剤の品質を確認する簡便な外観試験法として利用されている^{29), 30)}。血小板製剤の低温または低pHの保存下における血小板形態の劣化や一部の細菌汚染によっては、スワーリングが観察されないか、渦巻きがみられたとしても持続せずに直ちに消失する。また、スワーリングが弱い血小板の内因性セロトニン含量が低いという報告³¹⁾もあり、スワーリング消失とドナー由来要因との関連も推察される。スワーリングが消失する血小板製剤の発生頻度は0.06%とされている³²⁾。

細菌汚染

細菌汚染された血液製剤は、しばしば異常な外観を示し、凝血塊や溶血を生じたり、菌種や汚染濃度によっては、フィブリンの析出や凝固物の生成、混濁あるいはスワーリングの消失がみられる。高橋や名雲ら³³⁾が、細菌の接種実験による輸血用血液の外観変化を詳細に検討している。細菌汚染された赤血球製剤の主な特徴は溶血であり、細菌が極度に増殖すると血液バッグ全体が黒色化する³⁴⁾。黒色化した製剤でもセグメントチューブの血液は正常な色調に保たれていたとする報告が多い。血小板製剤では、混濁や凝集塊・凝固物の有無、スワーリングの消失が重要な確認項目である^{35), 36)}。0.1もしくは0.5CFU/mLの*Staphylococcus aureus*をPCに接種した我々の実験でも、保存3日目に凝固物の生成やスワーリングが消失するといった外観変化を確認している(図8-A, B)。但し、細菌に汚染されてもスワーリングが確認されるケース³⁷⁾もあるため留意を要する。

血液は、細菌にとって豊富な栄養供給源である。血液製剤を介する細菌感染は、敗血症などの致死的な問題を引き起こす可能性が高い³⁸⁾。血液へ細菌が混入する要因としては、採血部位からの混入や菌血症状態にあるドナーからの採血、消毒液または血液バッグなどの汚染が考えられる。わが国では細菌の増殖を防ぐために、赤血球製剤や血小板製剤の有効期限が欧米諸国に比べて短い。採血日を1日目とした場合、米国³⁹⁾では血小板製剤の

有効期間を6日間以上とするには細菌検出の実施を義務化し、英国⁴⁰⁾も認可された細菌検査法を用いれば8日間の保存を可能としている。本邦では製品出荷前の細菌検査を行っていないが、細菌汚染の低減化を目的とした初流血除去^{41), 42)}がすべての採血法に導入されている。しかし、細菌汚染を完全に防止できるわけではない。そのため、血液バッグの外観をチェックし、細菌汚染が疑われる血液を使用しないことがきわめて重要となる。

異物混入

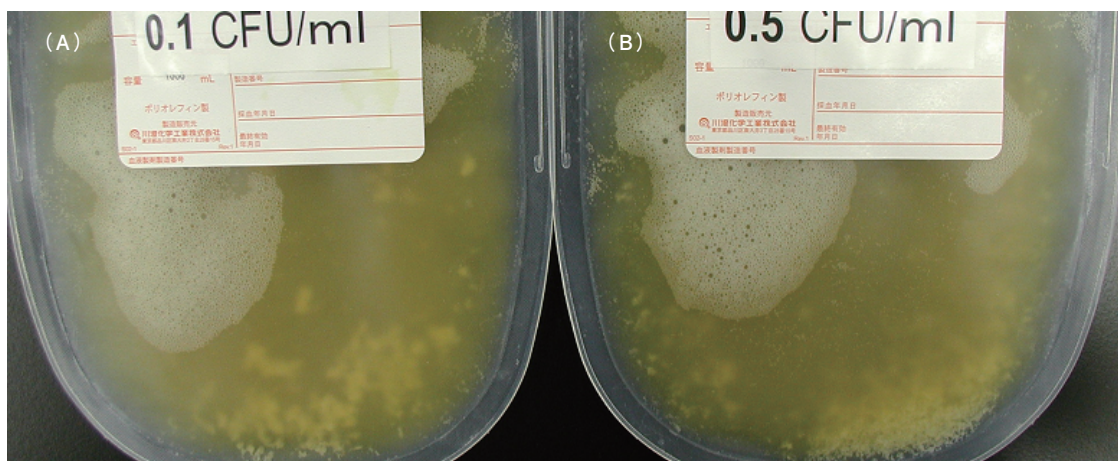
異物は何らかの理由により、血液細胞以外の本来存在してはいけない物質が血液バッグへ混入したものである。血液バッグや採血キット等の製造に従事する作業者の衣服の繊維(セルロース等)や髪の毛が血液バッグ等に混入し、異物として見つかるケースが非常にまれではあるが存在する(図9)。外観確認時に異物の混入または混入が疑わしい場合、同一番号の製剤のすべてを廃棄処理する。

その他(セグメントチューブの不備、血液バッグの変形や破損)

輸血用血液製剤の製造工程で生じる外観不適事例を記す(図10-A~D)。

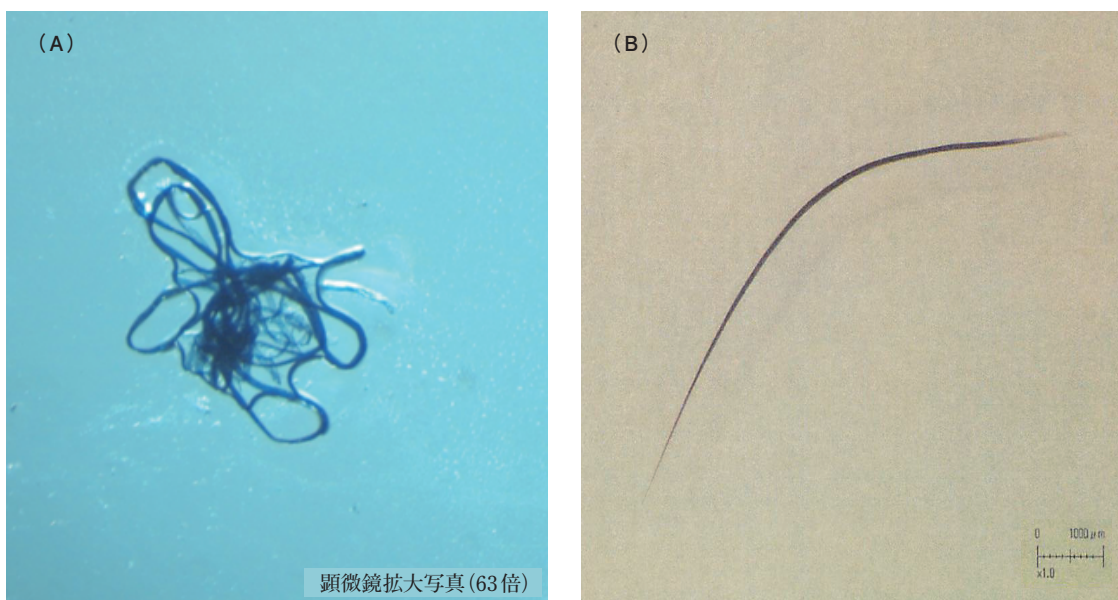
チューブシーラーの不備や人為的過誤により、交差適合試験用血液(セグメントチューブ)のシール部分に不良が生じる場合がある。セグメントチューブに破損の恐れがある場合(図10-A)、あるいは変形や長さが極端に短い場合(図10-B)、または赤血球製剤では内容液のヘマトクリット値が20%未満と赤血球が極端に少ない状態を総称してセグメント不備としている。

血液バッグの変形としては、血液バッグ表面の変形(イボ状突起)あるいは血液バッグそのものの破損がまれに生じる。血液バッグ表面の一部によれや伸びが生じた事例(図10-C)やイボ状の突起により血液バッグ表面が変形する事例(図10-D)は、主に製造中の遠心工程で発生するケースが多い。血液バッグの破損はすべての作業工程で発生する可能性があり、血液バッグの一部が破れ、血液が漏れ出ることがある。とくに凍結血漿など



接種菌数 (A) 0.1CFU/mL (B) 0.5CFU/mL

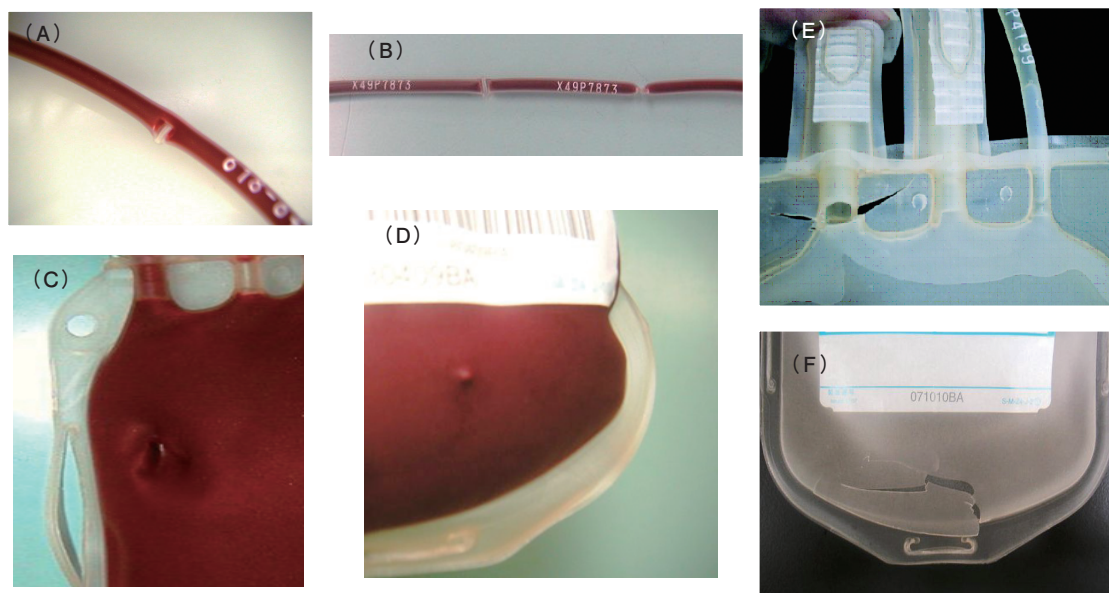
図8 *Staphylococcus aureus*を接種したPC(保存3日目)の外観変化



(A) 血液バッグ製造作業員の衣服繊維(セルロース)

(B) セルウオッシュセットの調製ボウル内で見つかった人毛

図9 血液製剤の調製途中に発見された異物



(A) チューブの一部分のみがシールされた不完全なセグメント
 (B) チューブの長さが不揃いなセグメント
 (C) (D) 表面が変形した血液バッグ
 (E) (F) 新鮮凍結血漿の破損事例(医療機関からの苦情)

図10 セグメントチューブの不備および容器の破損事例

を取り扱う作業やセグメントチューブのシール工程で破損する可能性が高い。何れの事例も外観検査で不適とされる。

昨年度に医療機関から寄せられた輸血用血液の苦情(1,758件)の中で最も多いのが、FFPのバッグ破損(809件)であり、苦情数の約半数を占めている(図10—E, F)。最近報告されたFFPバッグの耐衝撃に関する落下試験⁴³⁾の結果によると、10cmの高さからの落下でもバッグが破損する恐れがあるとし、FFPの取り扱いに警告を発している。耐衝撃に強いバッグの開発・採用や包装形態の検討が今後必要と考える。

おわりに

本報で論じた輸血用血液製剤の外観変化は、日常的にみられるものであるが、もちろんすべてで

はない。外観試験の検査項目によっては判定結果を計数化する試み⁴⁴⁾や機械化の検討⁴⁵⁾も行われているが、実現場への導入には至っていない。われわれは、輸血用血液製剤の製造に係わる職員の目視判定の差異を最小限にするため、「血液製剤の外観確認のための参考資料⁴⁶⁾」を作成し使用している。当ブロックの製造所およびすべての販売施設で当該資料を利用しており、製剤の外観に関する医療機関からの問い合わせなどにも活用している。より均一で高品質な製剤の製造を可能にするために、さらにはより一層の品質管理を推進するためにも、今後は全国で統一された基準の設定や参考資料の作成が望まれる。外観不適とした事例を全国的に収集し、かつ外観不適品の臨床的な意義についても検討する必要があると考える。

文 献

- 1) American red cross biomedical services. Blood component visual inspection Guide, 2009年.
- 2) 生物関連製剤ハンドブック：生物学的製剤基準：医薬品各，株式会社じほう，2004.
- 3) Samuel O., *et al.*: Red blood cell hemolysis during processing. Transfusion Medicine Reviews, 16: 46-60, 2002.
- 4) 日本赤十字社血液事業本部長通知：全血採血由来輸血用血液製剤の外観確認用色調見本について。血製第180号の2（平成19年7月6日）.
- 5) American association of blood banks Technical manual 17th edition, Chapter 9: Whole blood collection and Component processing, 271-291, 2011.
- 6) Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Council of Europe 16th edition, Chapter 5 component monographs, 225-268, 2010.
- 7) 寺本民生ほか：乳び血漿，Technical Information No.109. 1993.
- 8) 西留敦則ほか：血漿部分が著しく白濁した症例を経験して。自己血輸血，22：141-144，2009.
- 9) 小河英人ほか：献血者の混濁血漿 血液事業，6：27-38，1983.
- 10) 本間稚広ほか：新鮮凍結血漿の品質管理—白濁についての検討。血液事業，11：549-551，1988.
- 11) 岩城あずさほか：解凍時のFFPに及ぼす影響について。日赤薬剤師会誌，54：66-73，1986.
- 12) 高柳美行ほか：色彩色差計の応用Ⅱ—黄色血漿の非破壊的外観検査—。血液事業，11：547-548，1988.
- 13) 本田盈ほか：日赤薬剤師会血液センター部門委員会61年度共同研究：血液製剤との配合薬剤の実態調査。日赤薬剤師会会誌，56：7-11，1988.
- 14) 本田盈ほか：日赤薬剤師会血液センター部門委員会62年度共同研究：血液製剤と薬剤との混注について。日赤薬剤師会会誌，56：15-21，1988.
- 15) Nakajo S, *et al.*: Clump formation in apheresis platelet concentrates. Transfusion, 39: 913-915, 1999.
- 16) Skripchenko A, *et al.*: A rest period before agitation may improve some in vitro apheresis platelet parameters during storage. Transfusion, 52: 1433-1438, 2012.
- 17) 下垣一成ほか：濃厚血小板製剤中のエアが品質に及ぼす影響。血液事業，26：523-527，2003.
- 18) 千葉清司ほか：赤血球M・A・Pにおける大凝集塊形成の機構と形成防止法。日本輸血学会誌，40：625-634，1994.
- 19) 高橋雅彦ほか：RC-M・A・Pの凝集塊について。日本輸血学会誌，40：24-31，1994.
- 20) 池田忠明ほか：赤血球MAP「日赤」に生成する巨大凝集塊(MA)について。日本輸血学会誌，40：14-23，1994.
- 21) 田村暁ほか：赤血球濃厚液-LR「日赤」の保存中に形成される凝集塊について。日本輸血細胞治療学会誌，56：612-617，2010.
- 22) 秋野光明ほか：全血処理型白血球除去フィルタークローズドバッグシステム(セパセルインテグラMAP)を用いた血液製剤の調製と長期保存試験。日本輸血学会誌，46：521-531，2000.
- 23) 藤田清貴：寒冷凝集反応および寒冷で反応する蛋白質について。体外循環技術，33：1-7，2006.
- 24) Paul W., *et al.*: Green plasma in blood donors. N Engl J Med., 281: 205, 1969.
- 25) Rock GA., *et al.*: Orange plasma from tanning capsules. Lancet., 1: 1419-1420, 1981.
- 26) Bareford D., *et al.*: Plasma discolouration due to sun-tanning aids. Vox Sangs., 46: 180-182, 1984.
- 27) R.Fijnheer, *et al.*: Monitoring of platelet morphology during storage of platelet concentrates. Transfusion, 29: 36-40, 1989.
- 28) F.Bertolini, *et al.*: A multicenter evaluation of reproducibility of swirling in platelet concentrates. Transfusion, 34: 796-801, 1994.
- 29) 清水哲夫ほか：簡便におこなえる血小板製剤の外観試験法—swirling pattern test—。日本輸血学会誌，41：207-212，1995.
- 30) 秋野光明：血小板製剤の外観試験—スワーリング検査—。血液製剤品質管理情報誌QC16：12-13，1997.

- 31) Hervig.T., Bakken. *et al.*: The swirling phenomenon in stored platelets is influenced by their endogenous serotonin. *Transfusion Medicine*, 9: 139-145, 1999.
- 32) 秋野光明ほか：スワーリング検査不適合な濃厚血小板の発生頻度とその性状. 日本輸血学会誌, 49 : 432-438, 2003.
- 33) 高橋雅彦ほか：輸血用血液の細菌汚染と敗血症. 日本輸血学会誌, 54 : 359-371, 2008.
- 34) 杉浦さよ子ほか： *Serratia liquefaciens* 接種赤血球製剤の色調変化. 日本輸血学会誌, 50 : 613-619, 2004.
- 35) 寺田亨ほか：血小板製剤の外観検査の重要性について. 血液事業, 34 : 505-509, 2011.
- 36) 名雲英人ほか：血液製剤の細菌汚染と外観変化, 池田久實 (編)：血液センターの集約とその課題, 岩橋印刷株式会社, 145-151, 2010.
- 37) 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時例—, 日本輸血学会雑誌, 42 : 294-298, 1996.
- 38) 大戸斉ほか：血小板製剤による敗血症の予防と対応策に関する手引き. 日本輸血細胞治療学会誌, 54 : 419-421, 2008.
- 39) American association of blood banks. AABB Weekly Report Vol.11, No.26, July 29, 2005.
- 40) Guidance for the Blood. Transfusion Services in the United Kingdom 7th edition, Chapter 8 Specifications for blood components, 76-77, 2005.
- 41) Satake M. *et al.*: Frequency of bacterial contamination of platelet concentrates before and after introduction of diversion method in Japan. *Transfusion*, 49: 2152 -2157, 2009.
- 42) 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.
- 43) 新井裕介ほか：新鮮凍結血漿バッグの耐衝撃に関する検討. 日本輸血細胞治療学会誌, 58 : 370, 2012.
- 44) 出口里美ほか：血漿製剤の外観試験の計数化. 血液事業, 9 : 309-314, 1986.
- 45) 秋野光明ほか：自動スワーリング判定装置の評価—フローイメージサイトメーターの応用—, 医科器械学, 68 : 607-612, 1998.
- 46) 田村暁ほか：血液製剤の外観確認補助を目的とした教育訓練資料の作成. 血液事業, 33 : 244, 2010.