

原 著

[原著]

血小板製剤の凝集塊発生率低減に向けた検討

日本赤十字社中四国ブロック血液センター¹⁾, 日本赤十字社近畿ブロック血液センター²⁾,日本赤十字社九州ブロック血液センター³⁾末広千紗都¹⁾, 三橋久子²⁾, 鈴木佳寿美³⁾, 大橋祥朗¹⁾, 中橋祥隆¹⁾,大熊重則¹⁾, 本田豊彦¹⁾, 土肥博雄¹⁾, 椿 和央¹⁾Studies for the reduction of the aggregates generated
in the Platelet ConcentrateJapanese Red Cross Chugoku-Shikoku Block Blood Center¹⁾,Japanese Red Cross Kinki Block Blood Center²⁾,Japanese Red Cross Kyushu Block Blood Center³⁾Chisato Suehiro¹⁾, Hisako Mitsuhashi²⁾, Kasumi Suzuki³⁾, Yoshiro Ohashi¹⁾,Yoshitaka Nakahashi¹⁾, Shigenori Ohkuma¹⁾, Toyohiko Honda¹⁾,Hiroo Dohy¹⁾ and Kazuo Tsubaki¹⁾

抄 錄

血小板原料中に認められる凝集塊は、凝集塊除去作業による出荷時刻遅延および単位割れによる減損の要因となる。そこで、凝集塊発生要因を検討し、その結果を基に、凝集塊発生率低減に向けた検討を行った。まず、採血施設の血小板原料一時保管場所の温度を下げる、CCS採血の血小板原料の凝集塊発生率は低下した。また、採血終了から輸送開始までのResting timeは、91分以上の静置で有意に凝集塊発生率が低減した。さらに、製剤部門での保管方法を変更することで1日の凝集塊残存本数が4本減少した。凝集塊発生の抑制および翌日の凝集塊残存率を下げるることは、血小板の有効活用、凝集塊除去に関わる製剤作業の低減および経費削減に繋がると考えられる。

Key words: aggregate, platelet concentrate, resting time

はじめに

血小板原料受入後の外観試験時に凝集塊が認められた場合、凝集塊消失を目的として翌日まで振とう保管している。翌日の外観試験においても凝集塊が認められた場合は、凝集塊除去作業が必要であり、血小板製剤の出荷時刻遅延および単位割れによる減損の要因となる。そのため中四国ブロック血液センターでは、凝集塊発生の抑制を目的として、凝集塊発生状況の調査を2013年11月か

ら開始した。本報では、凝集塊発生要因およびその低減方法について検討したので、その結果を報告する。

方 法

1 凝集塊発生要因の検討

血小板原料中の凝集塊発生要因と推測される5つの項目と凝集塊発生率の関係を検討した。5つの項目とは、(1)採血機種、(2)血小板原料採血

施設の外気温、(3)血小板原料一時保管場所の温度、(4)搬送方法および(5)採血終了から搬送開始までの時間(以下Resting timeという)である。搬送時間が長いほど凝集塊発生率が上昇するとの報告^{1), 2)}があるため、今回の検討は、中四国管内固定採血施設16カ所のうち、搬送時間および搬送回数がほぼ同等の5採血施設に絞って行った。凝集塊の判定を行うために、白色蛍光灯下、肉眼で凝集塊の有無を確認した。

(1)～(3)の検討は、2013年11月から2014年6月までの8カ月間の18,941本(採血本数)の血小板原料を対象とした。

(1) 採血機種

3種類の成分採血装置、コンポーネントコレクションシステム(以下CCSと略す:ヘモネティクス合同会社)、テルシスS(テルモ株式会社)、トリマーアクセル(以下トリマと略す:テルモBCT株式会社)を使用した。

(2) 血小板原料採血施設の外気温

国土交通省気象庁ホームページの「過去の気象データ検索³⁾」を参照し、検討都市の月平均気温を外気温とした。月ごとに、外気温および凝集塊発生率を採血機種別にプロットし、相関係数を算出した。

(3) 血小板原料一時保管場所の温度

採血施設の衛生環境点検記録を参照した。各採血施設では1日に2回温度点検を実施しており、それらの平均値を血小板原料一時保管場所の温度とした。月ごとに、血小板原料一時保管場所の温度および凝集塊発生率を採血機種別にプロットし、相関係数を算出した。

(4) 搬送方法

香川製造所の廃止に伴い、2014年4月からA採血施設の血小板原料は中四国ブロック血液センターに一部船舶輸送を用いて搬送されるようになった。そこで、搬送方法の違いによる凝集塊発生率への影響を検討した。変更前:香川製造所までの陸送(2013年11月)と変更後:中四国ブロック血液センターまでの船舶輸送(2014年4月～6月)の違い、また、同時期における他の採血施設の凝集塊発生率を比較検討した。なお、変更前後

の搬送時間および同時期の他の採血施設からの搬送時間はほぼ2時間30分前後で同一であった。

(5) Resting time

検体原料受渡伝票に記録されている採血施設が輸送業者に引渡した時刻から、血液事業システムに登録されている採血終了時刻を引いた時間とした。30分ごとに6つの群(～30分、～60分、～90分、～120分、～150分、151分以上)に区分し、各群の凝集塊発生率を調査した。30分以内のResting time群をコントロール群とし、他の群と比較した。なおこの検討は、2015年4月から2015年9月までの6カ月間の11,463本(採血本数)の血小板原料を対象とした。

2 凝集塊発生率低減方法の検討

凝集塊発生要因の検討結果に基づき、(1)血小板原料一時保管場所の温度調節および(2)Resting timeの延長が凝集塊発生率低減に有効であるか否かを検討した。

(1) 血小板原料の一時保管場所の温度調節

B採血施設に血小板原料の一時保管場所の空調温度設定を下げるよう依頼した。採血施設からは、献血者や職員の負担を考慮し、24℃設定から2℃下げるよう変更するとの協力が得られた。衛生環境点検記録での温度設定変更前後における実温度の平均は、22.8℃から21.8℃に推移した。変更前(2015年7月1日から7月25日)と変更後(7月26日から8月19日)を比較検討した。

(2) Resting timeの延長

C採血施設に血小板原料のResting timeを31分以上保持させるよう依頼した。依頼前(2015年8月15日から9月6日)と依頼後(2015年9月7日から9月30日)を比較検討した。

3 凝集塊残存率低減方法の検討

血小板原料受入後の外観試験時に凝集塊を認めた場合、凝集塊消失を目的として翌日まで振とう保管している。そこで、バッグの保管方法(以下の方法①～④)が、翌日の凝集塊残存率低減に影響するか否かを検討した。なお、この検討は、2015年4月21日から2015年9月14日の間に振とう保管を行った5,975本(全採血機種バッグ)を

対象としており、振とう時間は13時間から20時間である。

方法①付属バッグを本体バッグの上に置き、採血ラベルを上向きで保管(コントロール)

方法②付属バッグを本体バッグの上に置き、採血ラベルを下向きで保管

方法③付属バッグを本体バッグの下に置き、採血ラベルを上向きで保管

方法④付属バッグを本体バッグの下に置き、採血ラベルを下向きで保管

また、方法①(コントロール)より凝集塊残存率が低減した場合の、作業時間および経費の低減についても併せて検討した。作業時間は、各作業者に凝集塊除去作業に要する時間に関して聞き取り調査を行い、経費については凝集塊除去作業の必要資材費用を算出した。凝集塊除去の方法を以下に示す。

無菌接合装置(TSCD ウェハー SC-W017: テルモ株式会社)で本体バッグと分離バッグ(BB-T030DJ: テルモ株式会社)を接続(対象血小板原料の採取機器がCCSの場合、テルシスおよびトリマの場合は各付属バッグを用いる)後、分離バッグに血小板原料を移す。分離スタンドに挟んだ状態で5分静置させ、分離バッグの底部に凝集塊を沈降させる。分離バッグ上清の血小板浮遊液を本体バッグに戻し、凝集塊は分離バッグ内に残したままチューブをシールして凝集塊除去作業を完了する。

4 統計処理

有意差検定はカイ二乗検定により行った。判定項目ごとに 2×2 のクロス表(自由度=1)を作成し、有意水準5%で検定した。カイ二乗検定の繰り返しを実施する場合は、Bonferroniの方法に従い有意水準の補正を実施した。それぞれ独立して実行したカイ二乗検定の回数をnとすると、有意水準は $5\% / n$ で検定した。また、相関係数はエクセルの「データ分析」アドインの「相関」機能を用いて算出し、 $r = 0.7 \sim 1.0$ をかなり強い相関あり、 $r = 0.4 \sim 0.7$ をやや相関あり、 $r = 0.2 \sim 0.4$ を弱い相関ありと判定した⁴⁾。

結果

1 凝集塊発生要因の検討

(1) 採血機種

採血機種によって凝集塊発生率(凝集塊本数/採血本数)が異なり、CCS 27.1% (3,284/12,118)、テルシスS 14.0% (602/4,292)、トリマ 9.4% (238/2,531)であった。カイ二乗検定(有意水準補正後: $P < 0.017$)の結果、CCSは他二機種よりも有意に凝集塊発生率が高く、テルシスSはトリマよりも有意に凝集塊発生率が高かった。

(2) 血小板原料採血施設の外気温

CCSでは、外気温の上昇とともに凝集塊発生率も増加し、相関係数0.8を示した(図1)。

(3) 血小板原料一時保管場所の温度

CCSでは、一時保管場所が高温になると凝集塊発生率も高値を示し、相関係数0.6を示した(図1)。

(4) 搬送方法

変更の前後で凝集塊発生率が36.1% (198/549)から4.1% (73/1,797)と顕著に減少した。また、A採血施設からの船舶輸送による凝集塊発生率は、同時期の他の採血施設からの陸送による凝集塊発生率に比べ有意に低かった(表1)。

(5) Resting time

Resting timeが30分以内の群が最も凝集塊発生率が高く、Resting timeの延長に伴い、凝集塊発生率が低下し、91分以上の静置群では有意に低値を示した(表2)。

2 凝集塊発生率低減方法の検討

(1) 血小板原料の一時保管場所の温度調節

1(2)(3)の検討結果より、CCSでは、温度と凝集塊発生率に相関性がみられたため、協力が可能であったB採血施設に、血小板原料の一時保管場所の空調温度設定を下げるよう依頼した。その結果、CCSでは一時保管温度の低下に伴い、有意に凝集塊発生率が低下した(8%低下、 $P < 0.05$)。テルシスSでは有意な低下は認められず、トリマの今回の検討では凝集塊の発生自体が認められなかった(表3)。

(2) Resting timeの延長

1(5)の結果より、凝集塊発生率が最も高かつ

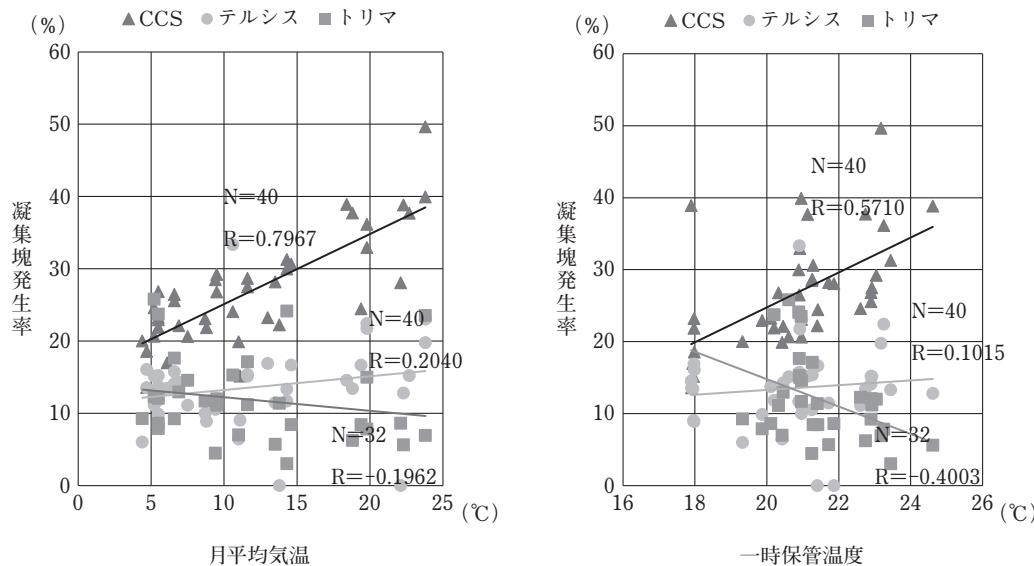


図1 月平均気温および一時保管温度(1カ月)と凝集塊発生率の相関

表1 搬送方法による凝集塊発生率の違い

採血施設	A		B		C		D		E	
	搬送方法	陸送	搬送方法	船舶	搬送方法	陸送	搬送方法	陸送	搬送方法	陸送
期 間	2013年11月 (1カ月)		2014年4月～6月 (3カ月)							
採血本数	549	1,797	2,159	1,814	919	623				
凝集塊本数	198	73	629	545	214	131				
凝集塊発生率(%)	36.1	4.1 *	29.1	30.0	23.3	21.0				

*他のすべての条件に対し $P < 0.05$

表2 Resting time別の凝集塊発生率の違い

Resting time	30分以内	31分～60分	61分～90分	91分～120分	121分～150分	151分以上	合計
採血本数	1,873	2,727	2,481	2,116	995	1,271	11,463
凝集塊本数	695	1,008	850	619	251	302	3,725
凝集塊発生率(%)	37.1	37.0	34.3	29.3 *	25.2 *	23.8 *	32.5

* 30分以内の静置時間(コントロール)に対し $P < 0.05$

たC採血施設にResting timeを一定期間、可能な限り31分以上となるように依頼し、凝集塊発生率に及ぼす影響を検討したところ、凝集塊発生率が低減する傾向がみられた(5%低下、有意差なし)。

3 凝集塊残存率低減方法の検討

この検討は、検討本数5,975本のうち87%をCCSが占めたため、CCSのデータのみを示している。テルシスSおよびトリマにおいては、保管方法による凝集塊残存率への一定の影響は認めら

れなかった。

従来の保管方法(コントロール)である方法①の凝集塊残存率(残存本数/凝集塊本数)は、23.3% (222/951) であった。採血ラベルを下向きにした方法②では、19.1% (186/975) となり、方法①に比べて凝集塊残存率が4.2%低下した。次に、付属バッグを本体バッグの下に置いた方法③を実施した結果、16.9% (240/1,420) で、方法①に比べて6.4%低下した。さらに、採血ラベルを下向

きにし、付属バッグを本体バッグの下に置いた方法④の結果は15.9% (180/1,131) で、方法①より7.4%低下し、凝集塊残存本数が1日あたり3本減少した。また、血小板原料に凝集塊が認められた場合、すぐに方法④の方法で保管し、振とう時間を延長した結果、方法①と比較して凝集塊残存本数が1日あたり4本減少した(図2)。凝集塊除去作業には、1本あたり15分ほど要し、必要資材費用はTSCD ウェハー SC-W017が139円、

表3 血小板原料一時保管場所における空調温度設定変更前後の凝集塊発生率

	CCS		テルシスS		トリマ	
	前	後	前	後	前	後
採血本数	338	393	68	47	62	66
凝集塊本数	168	164	26	16	0	0
凝集塊発生率(%)	49.7	41.7	38.2	34.0	0.0	0.0

$\overbrace{\quad\quad\quad\quad\quad}$ P < 0.05 $\overbrace{\quad\quad\quad\quad\quad}$ P = 0.64

前：空調温度設定変更前(2015年7月1日～7月25日)

後：空調温度設定変更後(2015年7月26日～8月19日)

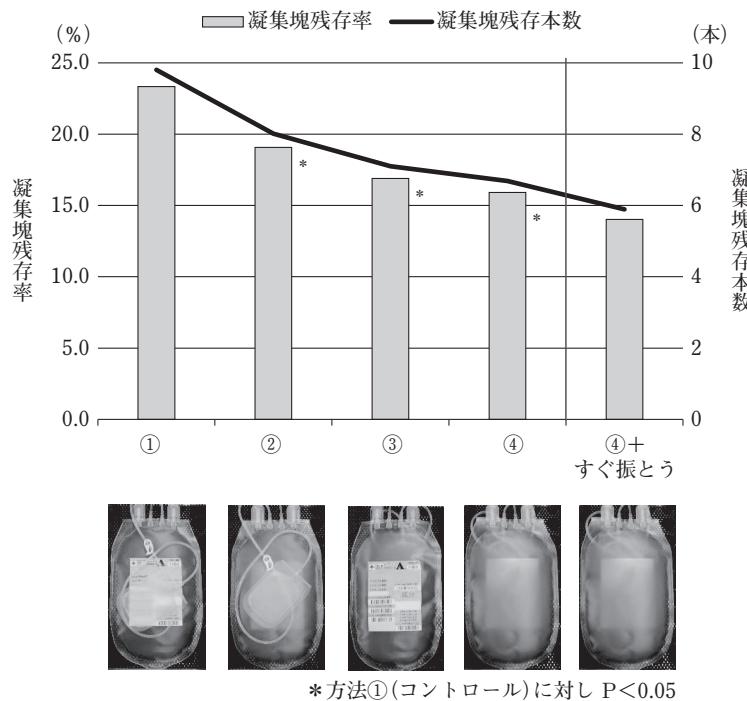


図2 血小板の保管方法による凝集塊残存率の違い

分離バッグ(BB-T030DJ)が1,123円であった。

考 察

凝集塊発生要因の検討では、採血機種、温度、および輸送方法が凝集塊発生率に影響を及ぼすものと推測された。採血機種と凝集塊発生率の関係性は、CCSが受入時の凝集塊を発生しやすく、トリマが発生しにくいという過去の報告^{1), 2), 5)}と一致した。

また、調製前の血小板原料保管温度と凝集塊発生率には相関性があることが報告^{6)~8)}されている。保管前の静置温度を20~24°C以内で上昇させた方が凝集塊発生率が低いという報告⁶⁾もある。今回の検討では、テルシスSにおいては有意差が認められなかったが、CCSにおいては一時保管場所の温度を下げることで、凝集塊発生率を減少させることができた。

この結果は、一時保管温度と凝集塊発生率の相関(図1)の結果を反映しているものと思われる。

中四国ブロック血液センター製剤部門においては凝集塊のない製剤は通常9時に出荷するが、凝集塊が存在する場合は、振とうおよび凝集塊除去作業の時間を要するため、14時出荷となり、5時間出荷が遅れる。

一時保管場所の温度の検討では、設定温度を2°C下げたことによって、8%(約47本/1カ月分)の出荷時刻が5時間短縮し、血小板製剤の有効活用に繋げることができた。

A採血施設の血小板原料は、香川製造所の廃止に伴い、2013年4月から中四国ブロック血液センターに搬送されるようになり、搬送方法が陸送から一部船舶輸送となった。変更の前後で凝集塊発生率が32%減少した。また、搬送時間がほぼ同一な他の採血施設の同時期の凝集塊発生率と比べても、顕著に低い値であった(表1)。このことは、輸送方法も凝集塊発生率に影響を及ぼすことを示唆しており、今後、搬送方法および搬送ルートを工夫することにより、凝集塊発生率をさらに低減できる可能性がある。最近、陸送中の振動が凝集塊発生率を増加させるという報告¹⁰⁾があり、その結果とも符合すると考えられる。

Resting timeの検討においては、Resting timeが短い群において凝集塊発生率が高い傾向がみられ(表2)、これまでの報告^{7)~9)}と同様に短いResting timeが凝集塊発生率を上昇させる一因となっていることがわかった。今回の結果より、血小板の凝集塊発生を抑制するためには、91分以上静置が必要であると思われた。しかし、搬送回数、搬出時間および翌日の出荷時刻は決められているため、Resting time延長による凝集塊発生率低減は、実用的には課題が残る。

凝集塊消失を目的として翌朝まで振とう保管する場合は、本体バッグ表面に貼付されている採血ラベルを下向きにし、付属バッグを本体バッグの下に置いて、本体バッグ上側を外気に触れて表面積を大きくすることが、凝集塊残存率低減に効果があった。これは、採血ラベルおよび付属バッグによってガス交換が阻害されないためではないかと考えられる^{8), 11)}。採血ラベルを下向きにした保管方法で保管することによって、1日の凝集塊残存本数が最大4本減少し、凝集塊除去作業の必要資材分の経費(CCSの場合で年間約180万円)削減に貢献できた。また、凝集塊除去作業の軽減にも繋がった。

まとめ

凝集塊の発生には種々の要因がこれまで報告されているが、搬送時間および採血機種等ほぼ確定的な要因は限られている。今回の検討により、前述の要因に加え、Resting time、一時保管温度、陸路と海路の搬送方法の違い、などが凝集塊発生要因として重要であること、また凝集塊が認められた場合には、製剤部門において採血ラベルを下向きにした保管方法で保管することで凝集塊残存率を低減できることを明らかにした。血小板の有効活用、凝集塊除去に関する製剤作業の低減および経費削減のため、今後さらに要因の特定とその対策について検討が必要と思われた。

謝 辞

本検討にご協力頂いた中四国ブロック血液センター管内の採血施設の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) 及川伸治他：多重ロジスティック回帰分析による血小板製剤原料の凝集塊発生要因の検討. 血液事業, 36 : 450, 2013
- 2) 小田島千尋他：血小板原料の凝集塊発生要因と血小板活性化の関連性について. 血液事業, 39 (4), 703-707, 2017
- 3) 国土交通省気象庁ホームページ「過去の気象データ検索」
<http://www.data.jma.go.jp/obd/stats/etrn/index.php>
- 4) 相関係数の基準
http://mcn-www.jwu.ac.jp/~kuto/kogo_lab/psi-home/stat2000/DATA/09/05.HTM
- 5) 若本志乃舞：血小板製剤における血小板凝集形成の発生要因の解析と凝集塊形成を抑制する対策についての検討. 平成25年度 血液事業研究報告 p36
- 6) S.O.Sowemimo-Coker, *et al.*: Formation of Macroaggregates And Clumps in Platelet Concentrates: Effects of Processing Conditions. Transfusion, 43: Sup. 29A, 2003
- 7) P. F. van der Meer, *et al.*: Aggregates in platelet concentrates. Vox Sang, 108 (1), 96-125, 2015
- 8) J. Ringwald, *et al.*: Residual aggregates in platelet products: what do we know? Vox Sang, 106, 209-218, 2014
- 9) A. Skripchenko, *et al.*: A rest period before agitation may improve some in vitro apheresis parameters during storage. Transfusion, 52, 1433-1438, 2012
- 10) 若本志乃舞：凝集塊を形成した血小板製剤の低減と性状評価に関する検討. 平成27年度 血液事業研究報告 p56
- 11) TERUMO BCT
[Guidelines for Managing Platelet Aggregate Formation on Trima Accel Automated Blood Collection System]