

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 9 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22590486

研究課題名（和文） 赤血球製剤の有効期間を 6 週間に戻すことの医学的、社会的意義

研究課題名（英文） The medical and social significance of the extension of RBC storage period from 3 weeks to 6 weeks

研究代表者

田崎 哲典 (TASAKI TETSUNORI)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

研究者番号：80285626

研究成果の概要（和文）：

わが国では 6 週間保存用に開発された MAP 加赤血球製剤の保存期間が 1995 年以後、6 週間から 3 週間に戻った。主因は低温（4℃）でも増殖しうるエルシニア菌混入の問題であった。一方、少子高齢社会になり血液製剤の使用は増え、供給困難になる恐れがある。血液製剤の細菌汚染のリスクやコスト等の問題を正しく評価し、再延長を考慮すべき時である。我々の検討から様々な状況の血液製剤においても細菌培養結果は陰性であり、細菌汚染は極めて稀といえる。従って、赤血球製剤の保存期間の 6 週間への再延長は十分に検討に値する。

研究成果の概要（英文）：

In Japan, red-cell concentrates manufactured in blood centers using the additive solution mannitol-adenine-phosphate (MAP) are required to be used within 3 weeks, although the shelf life had been 6 weeks until 1995. The main reason for the change was concern over contaminating bacteria, such as *Yersinia Enterocolitica*, which could grow even at low temperature (4°C). On the other hand, the demand for blood usage has gradually increased with an ageing society and a low birthrate. These changes have also decreased the number of blood donors. The situation has put further pressure on efforts to maintain an adequate blood supply. To resolve the issue, the risk of bacterial contamination of stored blood derived from donors with symptoms of infectious disease was estimated accurately, taking cost-effectiveness into account. On the basis of our data, the risk was extremely low even for various types of blood products. Therefore, the shelf life of packed red cells should be increased to 6 weeks as before.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
2012 年度	300,000	90,000	390,000
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：輸血学

科研費の分科・細目：7001

キーワード：輸血副作用、血液製剤、細菌汚染

1. 研究開始当初の背景

赤血球製剤の保存期間については、我国では長らく3週間保存であった。しかし献血者数の伸び悩みに対し需要の増大や、分画製剤原料血漿の国内確保の必要性といった社会的事情から、血液製剤の長期保存が切望された。欧米では既にSAGMやADSOLが5-6週間保存液として臨床に応用されており、我国でも日本赤十字社が中心となり、mannitol、adenineを加えたMAP液が開発され、ようやく1992年1月より6週間赤血球保存液として製造承認された。ところが *Yersinia enterocolitica* (YE菌)の問題で輸血用赤血球製剤の有効期間は1995年4月から再び3週間に戻ってしまった。YE菌は低温保存でも4週間より増殖し、輸血をすればエンドトキシンショックで死亡することがある。我国では2000年から2008年までの9年間で、日本赤十字社において、輸血との因果関係が高い細菌汚染と評価された症例は7例であり、その内、死亡例は血小板製剤の肺炎球菌と黄色ブドウ球菌の2例であった。血小板製剤は室温保存であるため4℃前後で保存される赤血球に比し、危険性は高い。米国の報告では発生頻度が1/900万回とされ、危険性は極めて小さい。このような背景で赤血球製剤は有効期間を再び6週間保存に延長すべきとの声はあるものの、その突破口を見いだせず、15年以上も経ってしまった。

しかし血液製剤の供給不足は益々深刻化するとの予測がある。今でも特に夜間緊急時には製剤が不足し、特に地方では他の都府県から取り寄せねばならぬ事態が生じている。そして今、新型インフルエンザなどの感染症パンデミックの危惧が徐々に現実味を帯びてきた。大震災が生ずれば経ちどころに献血

は困難となり、治療が滞り、輸血医療は混乱し、二次的な医療災害となる恐れもある。2003年に施行された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」の基本理念には自給自足、安定供給が記されており、今正にその方針に沿って、緊急事態にも対応できる体制の再構築を検討すべき時期である。他方、輸血用血液は献血者の善意の賜であり、赤血球製剤の約2%が廃棄されており、一因が使用期限である事実にも目を向ける必要がある。

一旦、3週間に短縮した保存期間を6週間に再延長することは容易ではないかもしれない。しかし、上記の社会的背景、コストやムダ、及び現在の血液製剤の管理体制から、再延長を前向きに考えるには十分な環境が整ってきた。即ち、ドナーの厳しい選択、保存前白血球除去や初流血除去の導入、医療機関の輸血部門における安全管理の向上など、1995年頃に比べ安全性は格段に高まっている。更には廃棄血の増加やコストの問題も軽視できない。輸血による副作用、合併症に対する救済制度も整備されており、現状の打破に躊躇すべきではない。このままずるずると現行の3週間保存を続けるなら、血液製剤の供給不足に陥り、大きな問題が生じた際には医療が麻痺するのが目に見えている。リスク管理は如何なる状況に陥っても、対応が可能な仕組みを構築しておくことであり、血液製剤においても例外ではない。

2. 研究の目的

赤血球製剤の6週間保存を実現するにあたり、最大の問題は細菌汚染、特にYE菌である。この細菌は腸内細菌で、ドナーの消化管壁の破綻部から血中に入り込むため、下痢症

状を有する場合に要注意とされる。しかしYE菌も含め、通常の健康人や一般の献血者、特に下痢や微熱のあるヒト、或いは医療機関に通院、または入院している患者の循環血液中の細菌の混入については全く基礎的なデータがない。細菌の種類や頻度だけでなく、移入した場合の臨床と検査所見（献血の際には血算時に白血球数も算出される）の関係も不明である。侵入細菌が僅かであれば生体防御能による排除機構が働くと考えられるが、献血の際の問診、即ち発熱や歯磨きの時間、下痢の有無などが、どの程度スクリーニング法として菌血症の可能性のあるドナーを除いているのかの客観的な裏付けがない。

そこで本研究では、(a) 一般の無症状健康者、及び発熱や下痢などの臨床症状を伴う者（特に入院患者）を対象に、血中にどのような細菌がどの程度の頻度で混入しているのかを確かめること。また、(b) 献血時の問診で発熱や下痢を伴うドナーを献血者から除いているが、その真の有効性は不明であり、当院では使用した血液製剤のバッグを全て輸血部に回収するシステムをとっていることから、回収バッグ内の細菌汚染の現状を詳細に評価する。そして、(c) 6週間に延長された場合の経済的メリット、即ち廃棄血量の減少予測と、価格への影響などを明らかにする。以上を研究の主目標とする。

3. 研究の方法

(1) 輸血用血液中の細菌汚染度

研究者施設輸血部に回収された使用済み輸血バッグ、副作用発生血液、未使用自己血、術中回収血など、様々な残血を無菌的に採取・培養し、陽性の場合には個別に培養し、細菌を同定する。陽性検体に対しては他の検査所見（CRP や WBC など）と併せ、その背景を推定する。院内に於ける使用上の問題か、そうでなければ可能なら赤十字血液センターに情報の提供を求める。

(2) 入院患者における血液中の細菌の保有率、種類、特徴

研究者施設入院患者において、生化学検査用に提出された検体を 50 人まとめて培養し、陽性の場合には個別に培養し、細菌を同定する。陽性検体に対しては他の検査所見（CRP や WBC など）と併せ、その背景を推定する。可能であれば診療録で原因を明らかにする。

(3) 一般外来患者における血液中の細菌の保有率、種類、特徴

研究者施設外来で採血し、生化学検査用に提出された検体を対象として、(2) と同様の検討を行なう。

(4) 期限切れ廃棄血の現状調査

研究者施設において廃棄血の原因を詳細に検討し、その中で期限切れ廃棄の件数を求める。保管期間の延長により、廃棄がどの程度減少するか、またコストの削減効果についても、長期保存のリスクを考慮しながら評価する。

(5) 総合評価

これらの結果より、血液の保存期間を 6 週間に延長した場合の汚染のリスク、それが輸血された場合の人体への影響、パンデミックとなり供給が途絶えた場合のリスク、などから、6 週間保存に延長する意義を、医学的に明確に示す。(図 1)

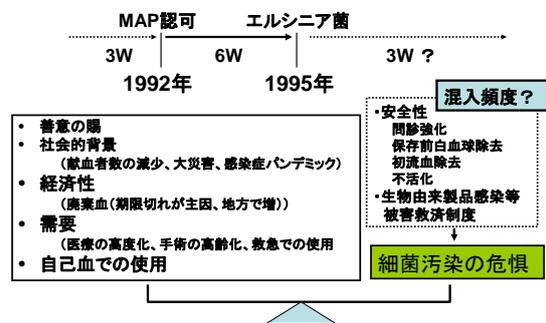


図1.RCCの有効期間を6週に延長する条件とは？

4. 研究成果

(1) 輸血用血液の細菌汚染

検査対象として、①輸血副作用を呈した血液バッグ内残血の細菌の混入、②副作用を呈した自己血、③期限切れ廃棄となった血液の長期保存後の細菌増殖、④術中大量出血の患者でセルセーバーで回収した血液の汚染度、などを検討した。①は血小板製剤に比し赤血球製剤で発熱を呈する頻度は明らかに低く（赤血球:4/6, 953、血小板:3/3, 274）、何れの検体においても細菌の検出はなかった。赤血球の保存温度（4~6℃）、保存前白血球除去（RCC-LR）、初流血除去などが理由と考えられた。②研究期間において自己血輸血後の発熱例があり、中止した血液、及び当該患者が貯血しながら未使用となった別のバッグ内残血を対象に菌の検出を試みた。しかし、何れにおいても細菌の検出はなかった。③は保存が9日から最大78日（平均44日、中央値51日、標準偏差17.5）までのRCC-LR計89バッグに対し、無菌的にバッグ内から残血をサンプリングし、カルチャーボトルで好気性菌、偏性嫌気性菌の検出を試みたが、やはり菌は全く検出されなかった。その他、例数は少ないが期限切れとなった新鮮凍結血漿（5件、保管期間平均373日）、洗浄赤血球（5件、同15日）、血小板（5件、同9日）、自己血（13件、同51日）に対しても同様に試みたが、何れも陰性であった。④は術中に大量輸血を要した手術例など、術野から回収された血液を培養したが、やはり陰性であった。

以上、今回の検討では相当に長期に保存後でも、特殊な状況下で確保した血液でも、また輸血副作用を呈した血液でも菌の検出はなかった。

（2）入院患者、外来患者の血液を対象とした検討

リスクが高いとされる有熱者や下痢など、感染症を伴う人での菌血症、菌種を把握することを目的に検体を確保し培養を試みた。但し、大学病院受診の外来患者で純粹に発熱や

下痢の精査を目的に受診される方は希であり、また何らかの合併症を有していることも多く、検査に提出された検体を培養し、結果よりドナーの評価が可能かを検討することとした。

まず、ランダムに100検体を対象に好気・嫌気ボトルに注入し観察したところ、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌（*Pseudomonas paucimobilis* など）が13件、グラム陽性球菌（*Staphylococcus epidermidis*）が1件、検出された。何れも好気性菌で嫌気性菌は検出されなかった。これら陽性を呈した14件につき患者の病名を検索したところ、感染症に絡んだ病名は敗血症、中耳炎くらいで、他は腫瘍が4件、その他9件であった。この結果は患者が菌血の状態であったというより、採血管の無菌性や検査後の検体ゆえ、機器（プローブなど）を介しての contamination の問題と考えられた。日本赤十字社の無菌試験で輸血用血液の汚染は極めて稀であることが証明されており、ドナーが問診時、自己の状態を正直に申告し、血液センター側も諸種検査と併せて正しく評価すれば、このドナーの血液が患者に用いられることはほぼあり得ないといえる。問題はそれが不十分であった場合で、適切な白血球除去、初流血除去、厳格な保管管理等を施しても、細菌の種類や量、患者の免疫能、バッグ内白血球の細菌食能等によっては、混入細菌による発症は防ぎ得ず、本研究の限界である。

（3）期限切れ廃棄血の現状

赤血球製剤の廃棄率は約2%と報告されており、一因が使用期限であると考えられる。当院における廃棄血は購入金額に対し、0.71%であるが、その原因として、期限切れ廃棄がどの程度占めているか、廃棄の理由を検索した。その結果、平成24年度は赤血球濃厚液212単位が廃棄となり、主因が期限切れによるものであることが明瞭となった（表1, 84/212, 39.6%）。

表1. 廃棄理由(RCC) -平成24年度- 単位数

	期限切れ	予想以下の出血 (稀中)	事務的エラー ・漏れ ・誤投 ・データ誤入 ・誤封/誤置内放置 など	気送管 故障	バッグ 破損	患者 死亡	時間 超過	副作用	患者 拒否
2013.3	14(AB)	4							
2013.2			4						
2013.1	10(AB)	8	8			2	6		
2012.12	18(AB)					2			
2012.11		2	4	4	2				
2012.10	6(AB),14(B)	6	2	2	2				
2012.9	2(AB)	4							
2012.8	8(AB)	4							
2012.7	10(AB)	10							2
2012.6		6	18						
2012.5	2(AB)	8	12		2	5		2	
2012.4		8		4					
計212(%)	84(39.6)	60(28.3)	42(19.8)	10	6	6	6	2	2

(4) 総合評価

①血液製剤の細菌汚染の頻度

血液製剤の細菌汚染は、文献的に32.4/100,000単位で、最も高いとされる成分採血血小板製剤で1/1,881単位とされる。わが国の報告でも7/2,392本との報告がある。但し、菌数やサンプリング時期、方法で大きく異なるので、結果の比較は慎重であるべきであり(高橋雅彦論文、日本輸血細胞治療学会誌54(3))、多角的な評価に耐えうる、よく練られたプロトコルでの再検討は必要であろう。

②前方視的検討の困難性

血液製剤の細菌汚染の頻度は、①の如くで、通常の輸血用血液中の細菌汚染はほぼゼロに等しいといえる。従って、一施設で前方視的に通常の血液製剤における細菌混入の陽性率を求めることは困難といえる。但し、日常的な感染症(例:下痢、歯痛、擦過傷など)の患者での陽性頻度は、健常人以上の可能性があり、単独の特定機能病院で検査するより、寧ろ消化器症状を呈する患者の多い複数の一般病院が共同で研究することで、真実がより明確になると思われる。

③赤血球製剤の廃棄理由

当院での赤血球製剤の廃棄は、平成24年

度は212単位で、84単位(39.6%)が期限切れであった。全国規模での期限切れ廃棄を考慮するに、期限の延長は、この損失をある程度低減させ、献血の更なる有効利用、ムダの削減に寄与するといえよう。

④輸血の安全性

細菌株の血液バッグ内への注入実験で増殖し得る菌量等は推定されているが、必ずしも実際の患者環境を再現したものではない。保存前白血球除去や初流血除去の他にも、汚染確認法として自動培養システムや紫外線照射による不活化法も検討されている。しかし赤血球には対応が困難であり、特定生物由来製品である以上、微生物の除去や不活化など科学の力を借りても、100%安全はあり得ない。大震災など、予期せぬイベントが生じた場合も対応が可能なシステム作りが必要であり、赤血球製剤の有効期限の延長も含め、準備を疎かにすべきではないと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計1件)

①田崎哲典、長谷川智子. 赤血球製剤の有効期間を6週間に戻す条件は? 日本輸血細胞治療学会誌、2013年5月16日、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田崎 哲典 (TASAKI TETSUNORI)
東京慈恵会医科大学・医学部・教授
研究者番号: 80285626