

8.〔第3部〕

【司会】

それでは引き続きまして、第3部に入ってまいります。第3部では、今後の輸血医療について講演いただきます。座長は聖マリア病院輸血科、鷹野壽代先生にお願いいたします。ご講演いただきますのは、福岡県赤十字血液センターの松崎所長です。それでは鷹野先生、進行をお願いいたします。

【座長：鷹野先生】

いよいよ最後になりました。今年の講演は福岡県赤十字血液センター所長、松崎浩史先生に、今後の輸血医療ということでお話をいただきます。

2年ほど前に、これまでの輸血医療の歩みというようなお話を、先ほどI&Aのお話をされた稲葉先生にさせていただきました。今回はそれを引き継ぎまして、未来のことを少し考えてみよう、血液事業を含めてこれからの輸血医療がどうなるのか、あるいはどうなってほしいのか、そういうふうなお話が伺えると思います。

松崎先生のご紹介をさせていただきます。ご存じの方もたくさんいらっしゃると思いますが、松崎先生はもともと心臓血管外科の医師でございます。心臓外科医として研鑽を積まれている間に、今の九大病院の遺伝子細胞療法部、いわゆる輸血部門にも所属されて、そこでも活躍されました。その後、外科医として活躍する間にも、輸血医療に大きい関心を寄せて頂いていました。2007年から東京都血液センターに異動いたしまして、そこから本格的に輸血の分野で活躍されております。2016年から福岡県の赤十字血液センターに異動されまして、所長として皆さんと一緒に活躍しているというわけでございます。

もともと外科の先生でいらっしゃいますので、大量出血だとか血が止まらないという修羅場はたくさん経験しております。非常に現場感覚に富んだ先生でいらっしゃいますので、言いにくいことも色々あるかとは思いますが、夢と希望のあるお話が伺えるのではないかと思います。よろしくお願いたします。

講演：「今後の輸血医療」

福岡県赤十字血液センター 所長

松崎 浩史



ご紹介ありがとうございました。スライドが多いのでささと始めたいと思います。

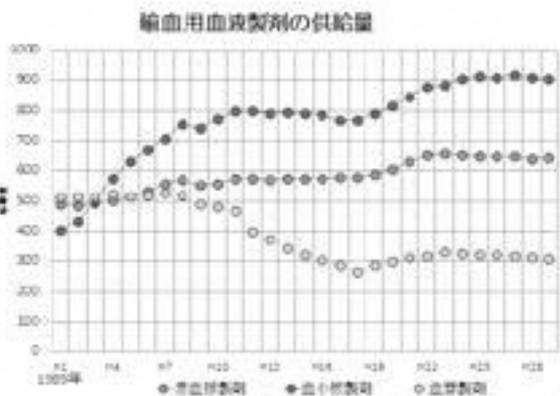


「輸血の未来予想図」、これは西鉄の駅に「福岡の未来予想図」というパンフレットがあったので、少々加工させていただきました。稲葉先生が2年前に輸血の歴史の話がされましたが、本日は今後の輸血医療ということでお話ししますが、歴史を話すよりも未来を話すほうが簡単そうで大変だなと思います。まだどうなるか分からない、あの時言ったことが実現しないといったことが起こるので、非常に気を使って作りました。スライド右上のほうがドッグイヤーみたいなのは皆さんの資料にはないスライドの印です。

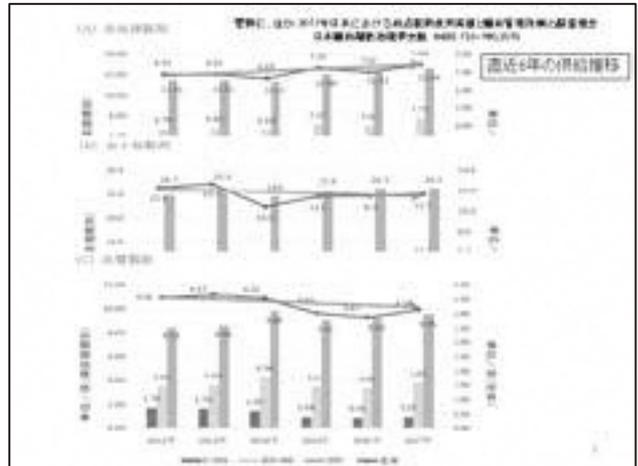
1. 輸血用血液の需要と献血者の推移
現状と将来の予測
2. 血液事業の将来
少ない献血者から必要な血液製剤を製造する
赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤
3. 輸血医療の将来
輸血管理体制の充実と安全な輸血

今日のお話は、まず輸血用血液の需要と献血者の推移を現状と将来予測をベースとして押さえておいて、その後、今後は献血者が少なくなりますので、少ない献血者から必要な血液製剤を製造して供給するというのどういう方法があるのかという血液事業の将来、次いで輸血医療の将来ですが、過去、合同輸血療法委員会の大きな目標は適正使用の推進でしたけれども、今後は輸血管理体制の適正化の推進が必要ではないかと思えます。

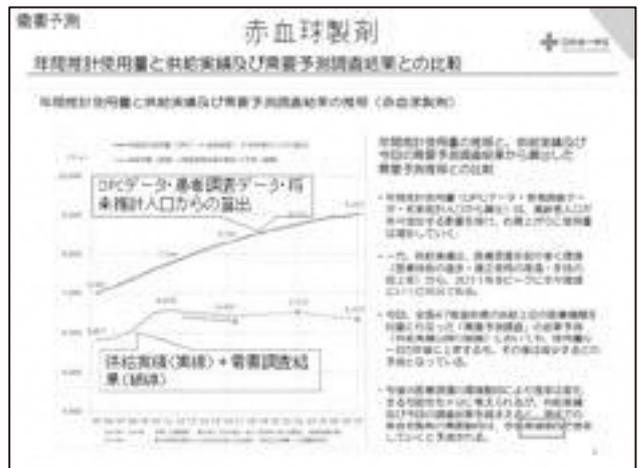
1. 輸血用血液の需要と献血者の推移 現状と将来の予測

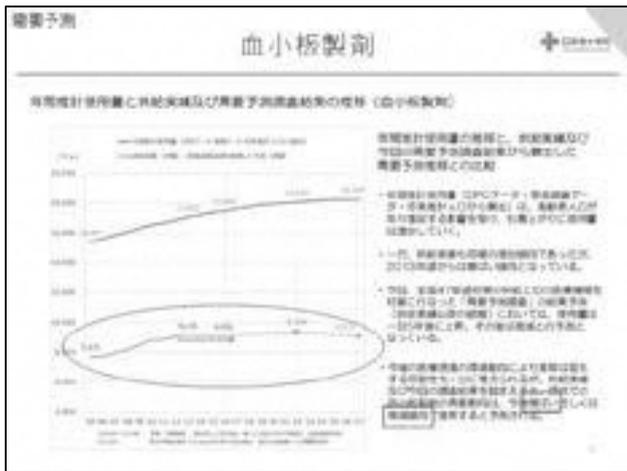


これは全国の輸血用血液製剤の供給量推移です。平成7年辺りから適正使用が推進され、血漿の使用量は半減しました。平成15年に血液法ができ、直近10年間の、血小板、赤血球、血漿の使用量はほぼ横ばいです。



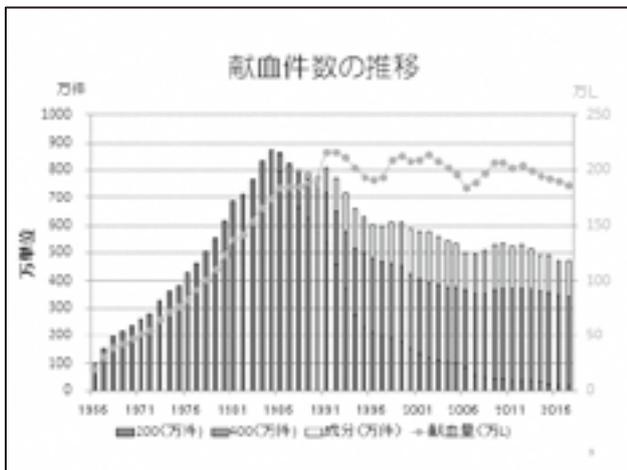
輸血学会の雑誌に掲載された資料で、直近6年の全国の供給量の推移をみると、赤血球は横ばいか微増、血小板、血漿は減少傾向です。輸血学会から適正使用のガイドラインが出て以来、2018年は血液の使用量はさらに減少しています。





これは血液事業本部が需要予測として、全国の主要病院の外科や内科の先生方にアンケート調査をした結果です。青線はDPCや患者調査データなど、公に示されたデータで需要予測をしたグラフですが、実際の使用実績（橙色実線）に沿わないので、病院の先生方に5年後、10年後の需要予想をお願いしました。

橙色破線のグラフが将来予測ですが、赤血球は微減、血小板は微増か横ばい、血漿は漸減という結果です。

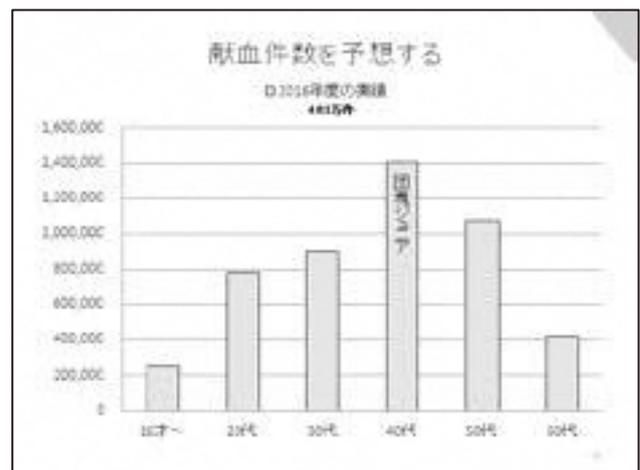


では献血件数はどうなるかと言えば、スライドは 1966 年からの献血件数の推移で、200 mL 献血はもう殆ど無くなって、全血献血の 96%が 400 mL 献血です。

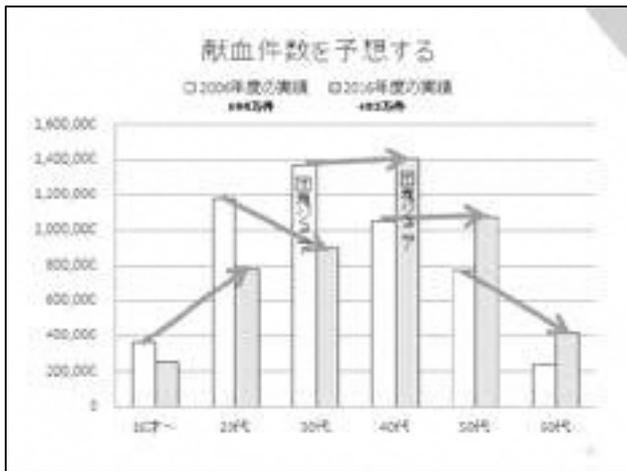
黄色は成分献血で、血小板、血漿、FFP480 の採血件数です。緑の折れ線は延べ採血量です。少しの変動はありますが、この 10 年ほぼ変わりません。



これは出生数の推移です。昭和 24 年ごろベビーブームがあり、この時の出生数が 269.7 万人です。この年代を「団塊の世代」と堺屋太一さんが名付けましたが、今年（2017年）は昭和 24 年生まれの方が 70 歳です。団塊の世代の方々のお子さんは、団塊ジュニアと呼ばれ、今 46 才前後の方です。その後、出生数は減り続けて 2017 年（2017年）はついに 94.6 万人になりました。

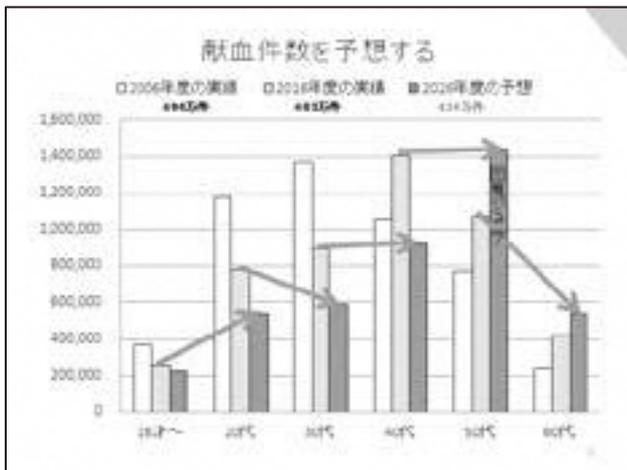


将来の献血件数はどうなるのかを予測するために、まずは過去の実績を調べました。スライドは 2016 年度の献血実績です。団塊ジュニアがおられる 40 才代がピークです。

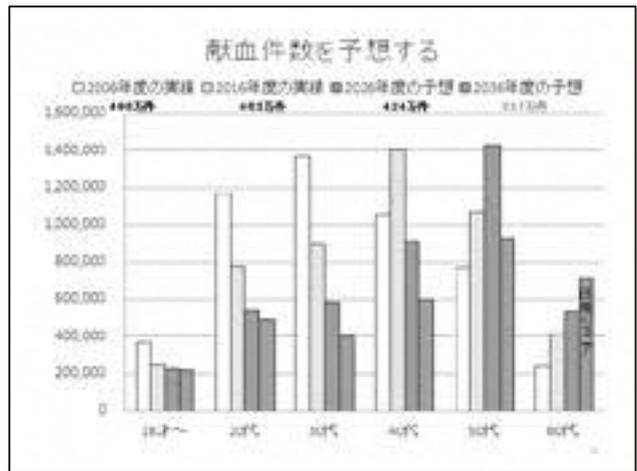


10年後を予測するために、10年前はどうだったかを見てもみると、2006年の献血実績は白抜き棒グラフです。10才代から20才代は献血者が増えているように見えますが、10才代は16～19才なので、20才代は2.5倍ぐらいになる筈です。

20才代から30才代は大きく減少しています。この理由は、女性は家庭に入って家事、出産などをする、男性は役職が付いて献血になかなか行けないなど社会的責任が重くなるからだろうと想像しています。ただし、30才代から40才代、40才代から50才代はあまり変わりません。ただ、年を取ってくると献血できない人が増えてくるのか、60才代では半減します。



10年後もこの比率で推移するとして、2026年を予想すると濃いグレーの棒グラフになります。やはり、団塊ジュニアの世代を含む50才代が献血者のピークで、この時の延べ献血件数は424万件です。



2036年には団塊ジュニアが60才代になり、赤い色の棒グラフになります。この時の献血件数が337万件です。20年後にはこの献血件数で必要な血液を賅っていかなければならなくなるだろうと予想します。

日本人の献血率は低いのか？

2000年の15才から64才の人口 7,361万人
2017年度(平成29年度)の字献血者数270万人

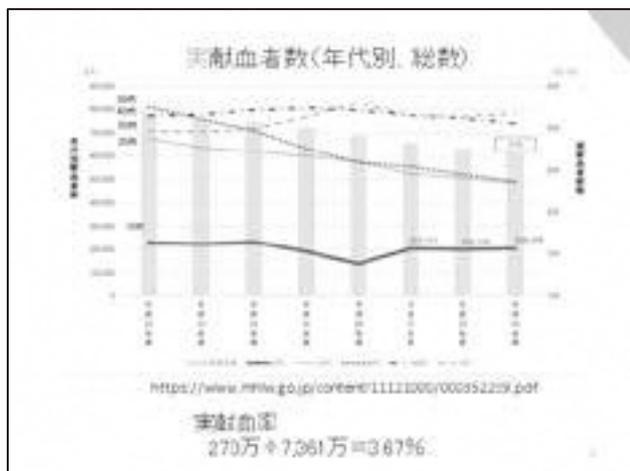
実献血率
 $270万 \div 7,361万 = 3.67\%$

↓
欧米と同等

国民の献血離れが危惧されていますが、日本人の献血率は低いのかといいますと、欧米先進国とほぼ同等で、決して低くはありません。



厚労省の人口の推移のデータでは、ブルーで示される15歳～64歳の人口がほぼ献血人口としますと、2020年の赤い矢印は7,361万人です。



一方、血液事業本部のデータでは平成29年度の実献血者数が270万人でした。これらの数値から、献血人口は3.6%くらいと推察されます。



WHOのデータによる海外の献血率、Average number of total blood donationは3.47～3.65%ですので、日本の献血率とほぼ変わらないと思われます。

2. 血液事業の将来

少ない献血者から必要な血液製剤を製造する
赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤

そうなると限られた献血者からいただいた血液を、どうやって病院に届けられる製剤にするのが重要な話になります。赤血球製剤、血漿製剤、血小板製剤について考えてみました。

赤血球製剤

課題 *Yersinia enterocolitica*の増殖
高、上清カリウム値

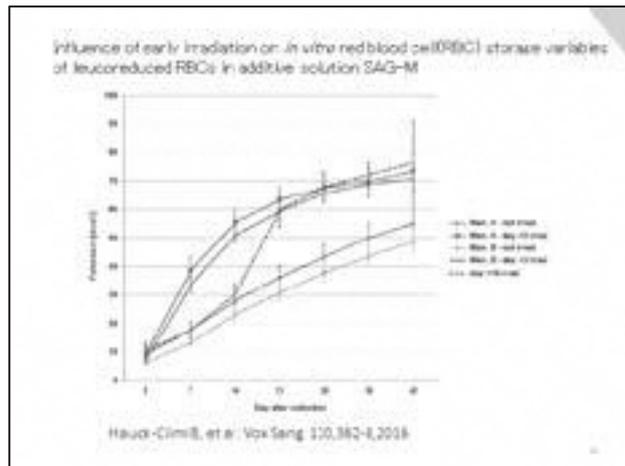
現在、日本の赤血球製剤は有効期限は世界一短く、21日です。そこで期限切れを削減するために皆さん大変苦勞されており、有効期限の延長が望まれます。

Yersinia enterocolitica

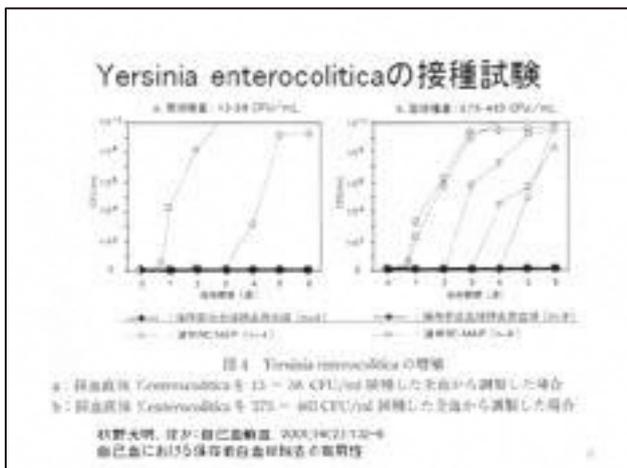
- 感染経路は食肉（豚、牛、ニワトリ）
Fukushima H et al : *Int J Food Microbiol*, 1992;15:203-209-12.
Introduction into Japan of pathogenic *Yersinia* through imported pork, beef and food.
- エルシニア菌汚染血液の検出 フランスで1/850万本
Lecroq A et al : *Transfusion*, 2005;45(5):814-8.
Fatal *Yersinia enterocolitica* biotype 4 sepsis O:3 septic after red blood cell transfusion.
- エルシニア菌汚染血液輸注での死亡率 フランスで14.5%
Ginet E et al : *Clin Infect Dis*, 2011;53(6):913-91.
Transfusion-transmitted *Yersinia enterocolitica* sepsis.
- 最近の症例報告 イタリア
Frati F et al : *Blood Transfus*, 2015;13(3):528-31.
A fatal case of post-transfusion sepsis caused by *Yersinia enterocolitica* after delivery.

赤血球製剤の有効期限を制限する理由として、エルシニア菌の問題があります。エルシニア菌の感染経路は、豚、牛、ニワトリなどの食肉です。昔は、お店の豚肉にもエルシニア菌があると報告されています。当時に比べると食肉の衛生管理はとてよくなってきていますので、ずいぶん改善されているだろうと思います。

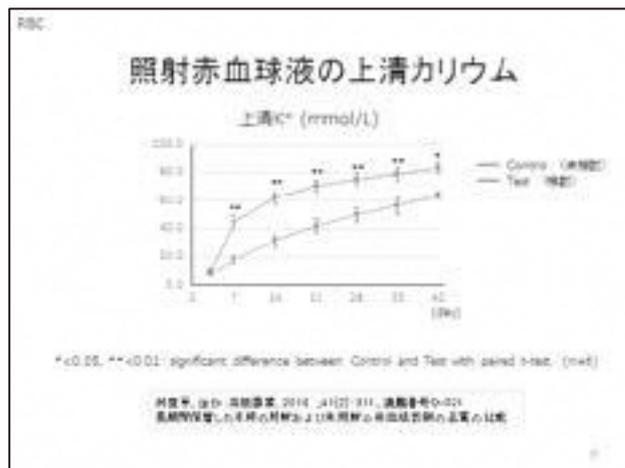
フランスでは血液がエルシニア菌に汚染されている頻度が、650 万本に 1 本で、エルシニア菌に汚染された血液での死亡率は 54.5%であったと報告されています。しかし、直近の報告例は 2015 年に 1 例のみです。



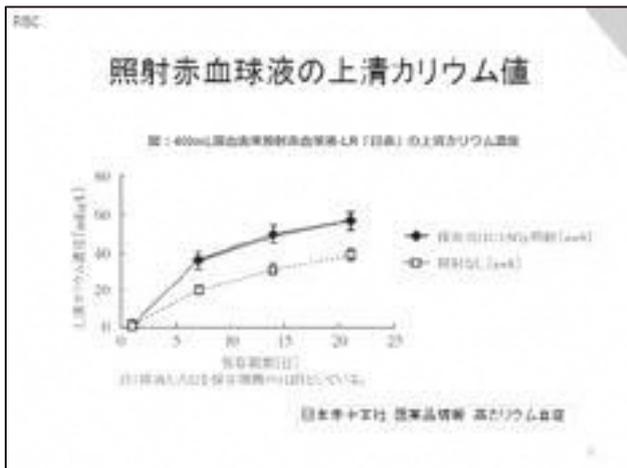
輸血情報にあるデータは 21 日目までのデータしかありませんが、海外のデータでは 3 日目に照射すると、上清のカリウム濃度が直後に上がります。14 日目に照射しても破線のように直後にスッと上がり 42 日目の上清のカリウム値は 70meq になり、未照射の 50meq との間に差ができます。



エルシニア菌の接種実験では、全血にエルシニア菌を 2 種類の濃度で接種し、白除して保存すると菌は増えていません。現在の白除製剤で本当にエルシニア菌の汚染、感染症が起こるのかは検討が必要だと思ひます。



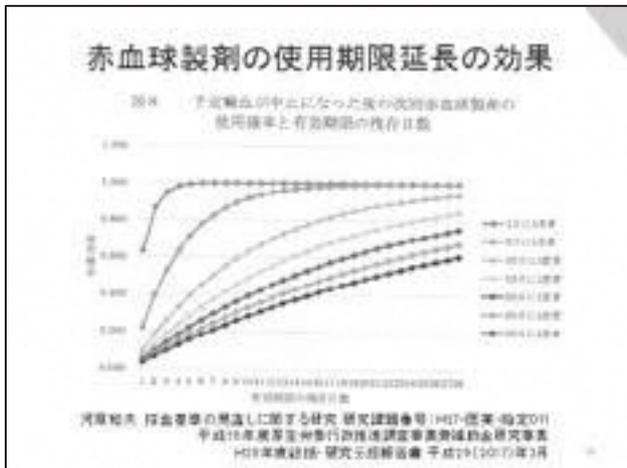
去年の血液事業学会では、北海道センターの方が MAP での 42 日目まで上清カリウム値のデータを報告されました。やはり、照射直後にカリウム値が上昇し、42 日目には照射、未照射の差が縮んでいるようにも見えます。血液バッグ内にあるカリウムの量は照射によって変化しないので、もっと長く置いていたら、いつか照射、未照射の差が無くなるのではないかと思ひたりします。



赤血球製剤は放射線照射のために、上清カリウム値が高いと言われています。スライドを見ていただきますと、カリウム値は、照射直後に上がって、あとは未照射血と同じ上昇率です。

赤血球製剤のカリウム値が高いのは放射線照射が行われる以前から問題でした。私は心臓外科医でしたが、採血後日数の経過した血液を使用して人工心肺を回すと、子どもでは途端に心臓が止まってしまうことがありました。赤血球製剤の使用時に含まれるカリウムに気を付けるの

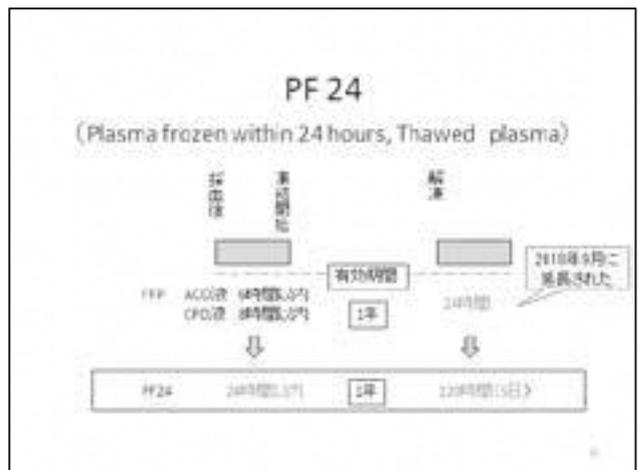
は、放射線照射の有無にかかわらず赤血球輸血をする場合の注意点であろうと思います。最近、稲葉先生が開発に携わられたカリウム除去フィルターもできたことだし、カリウムの問題はもうそろそろよいのではないかと思います。



これは厚労省の研究班で東京医科歯科大学の川原先生が、患者さんが次にいつ現れるかによって未使用の血液の廃棄率がどうなるかを示したグラフです。次の患者さんがなかなか現れないと、有効期限を延ばしても期限切れはなかなかゼロにはならないが、有効期限が7日、14日延びればかなりの期限切れが防げますので、献血者の減少対策として、赤血球製剤の有効期限の延長が行われるのがよいと思います。

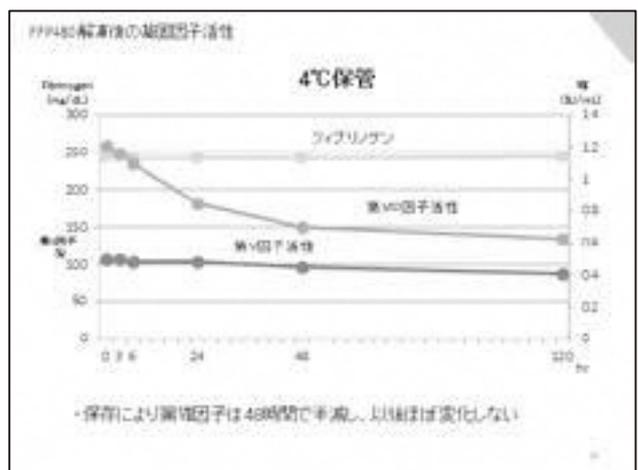


血漿製剤の問題は、まず、採血後の有効期間が1年しかない。それから融解後の使用期限が短い。これは3時間だったのが24時間に多少は延びて良かったと思います。また、融解に時間がかかる、保管に冷凍庫が要る、濃縮製剤がないとかの問題があります。



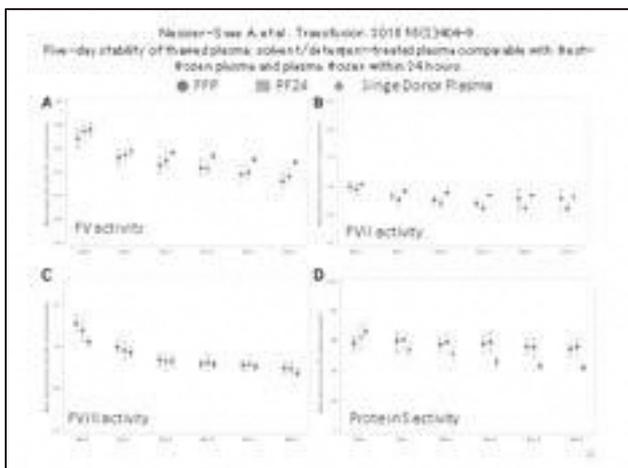
海外には PF24、Plasma frozen within 24 hours という製剤があります。これは採血後24時間以内に凍結した血漿製剤です。現在のFFPは6時間から8時間以内に凍結してVIII因子を含めたすべての凝固因子を含むことを謳っています。PF24はフィブリノゲンは十分、その他はそこそこですよという製剤です。

PF24は融解した後も4℃で120時間の使用期限があり、thawed plasmaとも言われます。こういうものができると血液センターとしても製剤を作りやすいし、先生方も使いやすくなります。今、第VIII因子補充の目的でFFPを使う先生はいないので、血漿製剤の殆どはPF24が良いと思います。希望としては、採血後の有効期限も2年に延ばしていただくと病院も在庫を持ちやすくなって、とてもいいと思います。



これはFFPを4℃に置いた時のデータです。FFP480を融解してフィブリノゲンと第VIII因子と第V因子を測定しました。第VIII因子は48時間目まで徐々に下がって、その後は殆ど変わらない。フィブリノゲンは終始殆ど変わらない

ので、先ほど言いましたようにフィブリノゲンの補充であれば融解後 4℃で置いておく、あるいは凍結まで時間がかかっても問題はありません。



資料が小さくて申し訳ありませんが、これは FFP と PF24と FFP480（シングルドナープラズマ）の融解後の第V因子、第VII因子、第VIII因子、プロテインSの変動を5日間調べたものですが、三者に殆ど差はありません。



現在の FFP は、複合性凝固障害や特定の凝固因子製剤、濃縮製剤がない疾患が適応となっています。これとは別に新規製剤として PF24 が加わればよいと思います。

クリオプレシビテート と 濃縮フィブリノゲン製剤 日本赤十字社の現在の見解

・クリオプレシビテート

(1) フィブリノゲンの補充

クリオのフィブリノゲン含量は、濃縮フィブリノゲン製剤と異なり献血者に起因する変動があります。国内での治療実施を求められた場合、有効性の証明は濃縮フィブリノゲン製剤よりも困難であることが予想されます。

(2) 複合製剤としての使用

クリオプレシビテートを複合製剤として製造販売承認を申請するためには、その有効性や必要性を示す必要があります。これらを治療等のエビデンスに基づき証明することは、大量失血時の止血効果を証明することよりもさらにハードルが高いのではないかと考えられます。

濃縮製剤については、日赤で作ってほしいというご意見があります。スライドはそのことについての事業本部の見解です。フィブリノゲンの血中濃度には個人差が大きく、クリオは均一の製剤にならない。医薬品は製品の均一性を求められるので、薬事承認が得にくい。

また、クリオを複合製剤として使用するならば、FFP と同種同効薬になり、濃縮製剤としての有効性や必要性のエビデンスが必要になるので、今、クリオを使っている施設は是非データを発表していただいて、それを蓄積し、新規製剤とする申請ができるのではないかと考えている。しかし、そのなかなかハードルは高いだろうとのこと。

クリオプレシビテート と 濃縮フィブリノゲン製剤 日本赤十字社の現在の見解

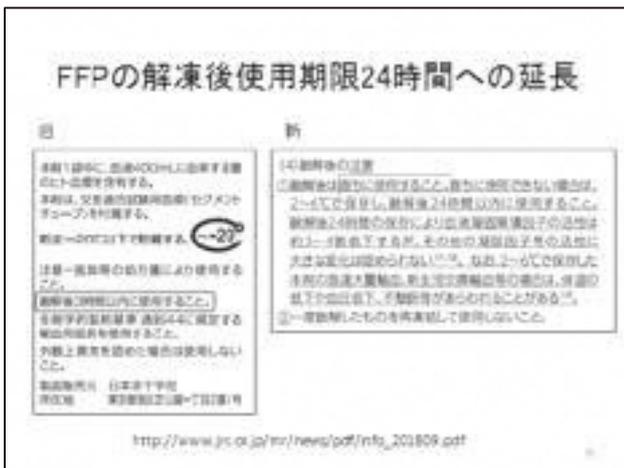
・濃縮フィブリノゲン製剤

日本麻酔科学会、日本外傷学会及び日本血栓・止血学会から、厚生労働省が設置する「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に大量出血に伴う後天性フィブリノゲン血症の出血傾向の改善への適応拡大の要望が提出され、評価・検討が進められております。

濃縮フィブリノゲン製剤は、複数の学会から厚労省に適用拡大の要望書が出ていて、検討されているところです。私は濃縮フィブリノゲン製剤は室温で保存でき、融解しやすく、既に製品としても承認されていますので、新たにクリオを申請するよりも濃縮フィブリノゲン製剤の適応拡大の方が好ましいと思っています。



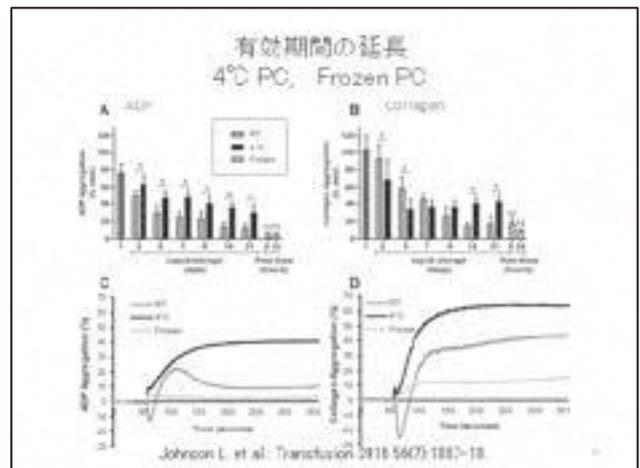
埼玉医大の山本先生が濃縮フィブリノゲン製剤の使用基準を作られています。スライドのような適応疾患に、迅速検査でフィブリノゲン値が 150mg/dL 以下の時には成人で 3g を投与すると止血に必要なフィブリノゲン値が得られるとのことでした。



最近、FFP 融解後の使用期限が 24 時間に延長されましたが、3 時間だったのを 24 時間に変えるのに 7~8 年かかりました。「融解後 3 時間以内に使用する」の表現が、「融解後直ちに使用する」になり、直ちに使用できないときは 2~6℃で保存して、24 時間以内に使うのですが、先ほど言いましたように第Ⅷ因子は 3~4 割低下しますけれども、その他は殆ど変わりません。使用期限が 24 時間になったことで、先生方にはずいぶん使いやすくなったと言っただけですが、私はやはり 120 時間まで伸ばしたほうがいいと思っています。



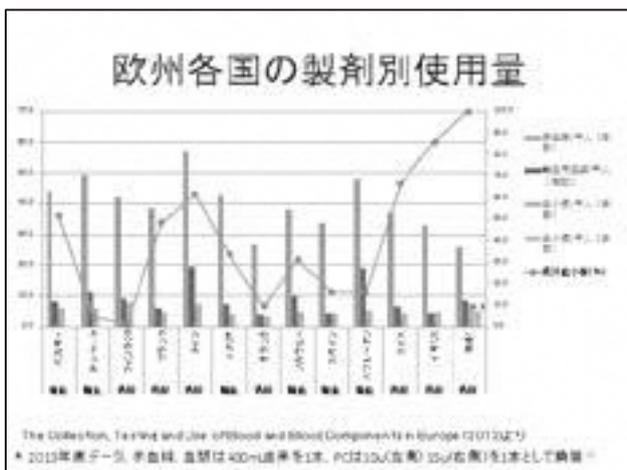
血小板製剤については、有効期間が短い、指定した時間に届かない、細菌繁殖の危険性があるなどの問題があります。安全な血液の安定供給は血液法の目的ですが、これに一番達してないのが血小板であろうと思います。



血小板の有効期限の延長は重要です。海外では、室温保存で 5~7 日の有効期間ですので、日本でもそういう方向にいくのがいいと思います。最近、cooled PC とか frozen PC という製剤も出てきています。スライドはそれらの凝集能を見たものですが、4℃保存の製剤は ADP で凝集しやすい。これはプライミングされているという言い方をし、外科用の血小板といわれて使われています。Frozen PC でもある程度の止血能があります。ただし、CCI は悪いので血小板の数を増やす目的には使用できません。海外では戦傷外傷での使用が報告されています。離島とかへき地で、すぐには血小板が届かないようなところの出血患者にはこういうものがあるとよいと思います。



また、海外には全血から4、5人分の Buffy Coat をプールして、15単位、10単位の血小板製剤を作る、プール血小板というものがあります。現在は、輸血感染症が少なくなりましたので、このような製剤も可能かと思えます。

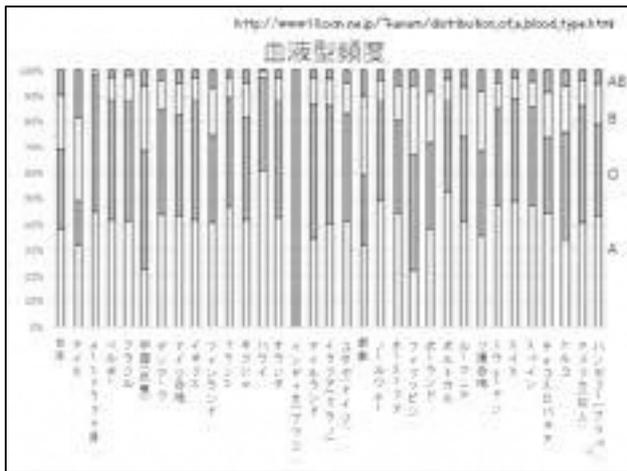


このスライドで緑の折れ線はプール血小板とアフェレーシス血小板の比率です。日本の血小板製剤はアフェレーシス PC が 100% ですが、海外ではプール血小板が主流です。以前は、アメリカでもアフェレーシス血小板が 90% 前後ありましたが、徐々にプール血小板が増えてきています。わが国でもプール血小板を作ることで、血小板をもっと安定的に供給できると思えます。

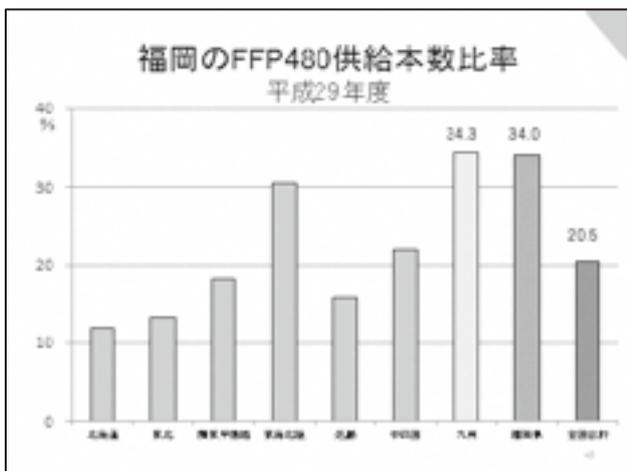
プール PC では多数の抗原刺激が起こることを危惧する先生方もおられます。しかし、アフェレーシス PC、プール PC で HLA 抗体の産生の違いを見た TRAP スタディでは、両者の HLA 抗体産生程度に差はないと報告されています。イギリスの血液供給団体 (NHS) ではそれを説明するパンフレットを作成しており、日本も早くこういう常識になればよいと思います。

血液型	PC	供給比率(%)	FFP480	供給比率(%)
A	14,344	40	5,116	39
O	9,227	25	3,649	28
B	7,256	20	2,702	20
AB	5,542	15	1,707	13
計	36,369	100	13,174	100

ここからは福岡県のお話ですが、成分献血では PC と FFP480 を採血するのですが、いずれも AB 型の供給比率が高く、献血者確保に苦労しています。AB 型製剤の使用については厳格にお願いしたいと思います。



これは各国の国民の血液型比率です。ブラジルのインディオは全員O型で、いいなあと感じます。日本はAB型が10%しかなくて、AB型の人は少ないと思っていますが、欧米では5%しかいません。ですから欧米ではAB型の血小板、AB型の血漿が常にあるという考えはなく、血小板には血液型はない、AB型の血漿が必要な時にはA型で代用できるという考えです。日本はAB型の人10%もいるために、AB型の製剤がそこそこ供給できています。



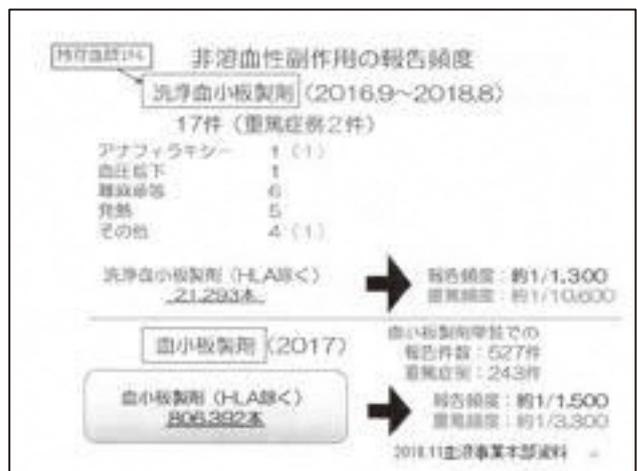
FFPには1単位、2単位、480製剤がありますが、スライドは480製剤の供給比率です。全国各ブロックの中で、九州は480製剤を使用する頻度が34.3%と最も高いです。全国平均は20.5%です。これは本数なので、単位数にすると約50%が480製剤で供給されています。



ここから安全性の向上に話題を移しますが、輸血感染はだんだん減ってきています。



最も件数の多い非溶血性副作用の主たる原因製剤は血小板と赤血球です。赤血球は供給単位数が圧倒的に多いので件数も多くなります。血小板は供給本数が少ないのに副作用件数も多く、副作用発生率が高いことが分かります。



血小板には2016年から洗浄血小板が製品化されました。洗浄血小板の残存血漿量は1%です。2018年8月末で洗浄血小板が2万本供給され、副作用の頻度は1300本に1本でした。2017年の洗浄ではない血小板の供給量は880万本で、副作用の頻度は1500本に1本です。あまりかわらないじゃないかと思いますが、洗浄血小板はもともとリスクのある人に投与していますので、洗浄の効果は十分あると思います。



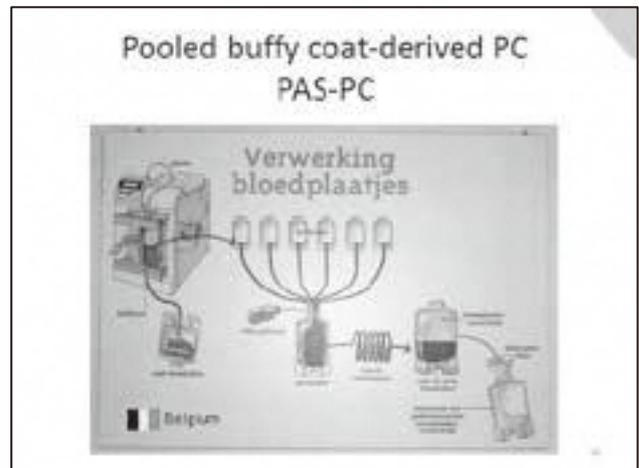
血小板の副作用と血漿の副作用は似ています。血小板の副作用は、血漿と血小板からできるサイトカインなどが原因なので、先ほどのように洗浄すれば少なくなります。海外には、PAS-PCという血小板があります。これはPCの血漿をPAS (platelet Additive Solution) 置換液に換え、残存血漿を35%ほどに減少させた製剤です。

赤血球製剤では、赤血球が血漿に浮かんでいたら全血で、赤血球をMAP液に浮かせた場合はMAP血で、洗浄液で洗ったら洗浄赤血球です。赤血球製剤ではMAPが主力製剤です。

ところが血小板製剤では、血小板が血漿に浮いているのが主力製剤で、血小板を添加液に浮遊させた製剤がありません。PAS-PCが製品化され、主力製剤となれば輸血副作用はもっと減るでしょう。

IMI Product Codes	PAS-B	PAS-C	PAS-D	PAS-E	PAS-F
Alternate Names	Salt	InterSol	Composol	SBP+EPAS	Insolite
Manufacturer	Baxter	Fresenius Kabi	Fresenius Kabi	Baxter/Baxter	Baxter/Baxter
Constituents (mmol/l)					
Sodium	170	192	172	194	181
Chloride	110	77	90	77	80
Acetate	20	33	27	33	27
Succinate			25		24
Phosphate		20		20	1
Citrate	10	11	11	11	
Potassium			5	5	5
Magnesium			1.5	1.5	1.5

PASにはいろいろな組成のものがあります。マグネシウムが入っているほうがいいのかなどという感じがいたします。



先ほど、海外ではプール血小板を作っていると言いました。スライドのようにバフィーコートを集めて、PASを加えて血小板を取出して一つの製剤にします。成分採血でも、血漿を除いてPASを添加することでPAS血小板を作ることができます。

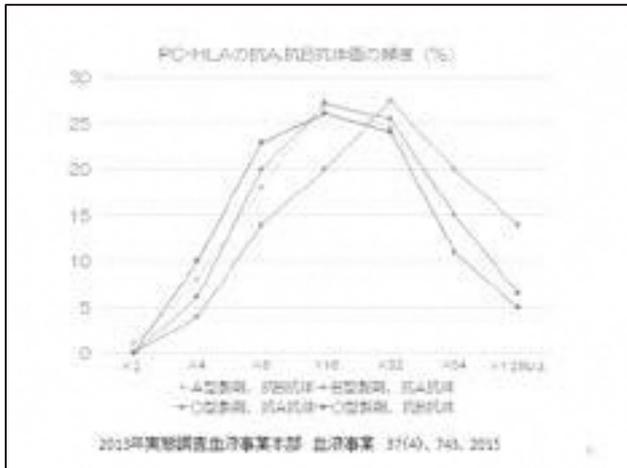
Table 15. *et al.* Transfusion 2014;148(11):214-8
The impact of platelet additive solutions on allergic transfusion reactions in a corrected coagulopathy (CME).

APs transfused	ATRs	Transfusions	Incidence	RR (95% CI)	p value
Non-PAS	72	3864	1.87%	Reference	Reference
PAS	12	1194	1.01%	0.54 (0.30-0.99)	0.04

APs transfused	FNHTRs	Transfusions	Incidence	RR (95% CI)	p value
Non-PAS	27	3864	0.70%	Reference	Reference
PAS	7	1194	0.58%	0.84 (0.37-1.93)	0.69

CCI	Mean (95% CI)		p value
	Non-PAS APs	PAS APs	
1-4 hr	4932 (4482-5412)	3766 (3275-4156)	<0.001
12-24 hr	2135 (1686-2578)	1745 (1272-2217)	0.14

PAS 血小板にすると、Allergic reaction が半減します。洗浄すればもっと減少しますが、半分になっても有難いです。発熱性副作用も多少減少します。4 時間後の CCI はやや低いけれども 24 時間後は有意差がなくなります。PAS 血小板が主力製品になれば、より安全な血小板輸血ができると思います。



海外では血小板製剤に型はない、ということを言いましたが、血漿に含まれる抗 A 抗 B 抗体は問題ないかになります。スライドは HLA 適合血小板に含まれる抗 A 抗 B 抗体価ですが、O 型の人が持つ抗 A 抗体価はやや高く、頻度も多いことが分かります。O 型の HLA 適合血小板の異型使用は控えるか、洗浄する理由です。

異型PC

異型PCの溶血性副作用

TABLE 3. Hemolytic reactions after platelet transfusion

Reference	Year	Sex	Age (years)	Patient's ABO	Donor's ABO	Volume infused (mL)	Saline	ABO system antibody titer	AND
Ziesl ¹	1971	F	44	AB	O	500	A-56 B-54	NT	NT
McLeod ²	1982	M	41	A	O	200	1280	10,240	NT
Londay ³	1984	F	72	A	O	200	9782	NT	NT
Perce ⁴	1985	F	2.9	A	O	200	112	32,384	NT
Feigelson ⁵	1988	M	88	B	O	32	32	198	14,500
Rask ⁶	1988	M	54	B	O	65	87	4096	NT
Murphy ⁷	1990	F	38	A	O	448	256	1824	NT
Chou ⁸	1991	F	19	AB	O	60	1824	NT	NT
Masi ⁹	1998	M	29	A	O	228	1281	NT	NT
McMurry ¹⁰	1998	F	72	AB	O	300	87	NT	NT
Larson (this report)	1999	F	44	A	O	371	18,384	NT	NT

Larson LO. Transfusion, 40, 902-6, 2000

海外では異型の血小板輸血が日常的に行われます。すると時々溶血がおこるのですが、それは O 型ドナーの PC で発生するのであって、ほかの型では起こりません。ですから、緊急時には O 型血小板以外の異型で対応してよいと考えます。



輸血感染症については、現在は HBV、HCV、HIV の輸血感染症は殆どなくなりました。特に B 型肝炎に関しては、2012 年に HBc 抗体の基準値を変更し、既感染者の人からの献血を受けないことになり、2014 年からは個別 NAT を導入したことで輸血後 B 型肝炎感染症は非常に少なくなりました。今残っているのは E 型肝炎と血小板の細菌感染症であろうかと思ひます。

厚生労働省 血液検査 資料7-2 別紙1

別紙1 日本国内の血液製剤による輸血感染症発生例 (2007年-2017年4月)

No.	患者	性別	年齢	輸血製剤	感染菌	発生時期
1	患者A	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
2	患者B	女	75	血小板	肺炎球菌	2007年
3	患者C	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
4	患者D	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
5	患者E	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
6	患者F	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
7	患者G	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
8	患者H	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
9	患者I	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
10	患者J	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
11	患者K	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
12	患者L	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
13	患者M	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
14	患者N	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
15	患者O	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
16	患者P	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
17	患者Q	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
18	患者R	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
19	患者S	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
20	患者T	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
21	患者U	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
22	患者V	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
23	患者W	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
24	患者X	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
25	患者Y	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
26	患者Z	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
27	患者AA	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
28	患者AB	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
29	患者AC	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
30	患者AD	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
31	患者AE	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
32	患者AF	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
33	患者AG	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
34	患者AH	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
35	患者AI	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
36	患者AJ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
37	患者AK	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
38	患者AL	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
39	患者AM	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
40	患者AN	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
41	患者AO	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
42	患者AP	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
43	患者AQ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
44	患者AR	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
45	患者AS	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
46	患者AT	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
47	患者AU	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
48	患者AV	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
49	患者AW	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
50	患者AX	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
51	患者AY	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
52	患者AZ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
53	患者BA	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
54	患者BB	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
55	患者BC	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
56	患者BD	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
57	患者BE	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
58	患者BF	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
59	患者BG	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
60	患者BH	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
61	患者BI	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
62	患者BJ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
63	患者BK	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
64	患者BL	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
65	患者BM	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
66	患者BN	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
67	患者BO	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
68	患者BP	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
69	患者BQ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
70	患者BR	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
71	患者BS	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
72	患者BT	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
73	患者BU	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
74	患者BV	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
75	患者BW	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
76	患者BX	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
77	患者BY	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
78	患者BZ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
79	患者CA	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
80	患者CB	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
81	患者CC	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
82	患者CD	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
83	患者CE	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
84	患者CF	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
85	患者CG	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
86	患者CH	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
87	患者CI	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
88	患者CJ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
89	患者CK	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
90	患者CL	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
91	患者CM	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
92	患者CN	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
93	患者CO	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
94	患者CP	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
95	患者CQ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
96	患者CR	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
97	患者CS	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
98	患者CT	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
99	患者CU	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
100	患者CV	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
101	患者CW	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
102	患者CX	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
103	患者CY	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
104	患者CZ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
105	患者DA	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
106	患者DB	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
107	患者DC	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
108	患者DD	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
109	患者DE	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
110	患者DF	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
111	患者DG	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
112	患者DH	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
113	患者DI	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
114	患者DJ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
115	患者DK	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
116	患者DL	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
117	患者DM	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
118	患者DN	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
119	患者DO	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
120	患者DP	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
121	患者DQ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
122	患者DR	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
123	患者DS	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
124	患者DT	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
125	患者DU	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
126	患者DV	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
127	患者DW	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
128	患者DX	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
129	患者DY	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
130	患者DZ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
131	患者EA	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
132	患者EB	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
133	患者EC	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
134	患者ED	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
135	患者EE	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
136	患者EF	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
137	患者EG	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
138	患者EH	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
139	患者EI	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
140	患者EJ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
141	患者EK	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
142	患者EL	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
143	患者EM	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
144	患者EN	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
145	患者EO	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
146	患者EP	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
147	患者EQ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
148	患者ER	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
149	患者ES	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
150	患者ET	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
151	患者EU	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
152	患者EV	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
153	患者EW	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
154	患者EX	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
155	患者EY	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
156	患者EZ	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
157	患者FA	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
158	患者FB	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
159	患者FC	男	70	血小板	肺炎球菌	2007年
160	患者FD	男	70</			

ANNUAL SHOT REPORT 2017

Year of transfusion	Number of incidents recognized by infection										Implicated component		
	Bacterial	CMV	HTLV	HTLV	HTLV								
2011	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2012	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2013	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2014	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2015	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2016	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2017	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

イギリスでは、2011 年からバクテアラートを用いて血小板製剤の細菌培養検査をしています。すると2011 年以後の細菌感染症は 1 例で、それ以前よりも改善が見られています。現在、日本でも PC の細菌培養検査をする方向で検討が進められています。

血小板製剤の病原体対策

Testing

- BacT/ALERT culture-based CO2 BioMerieux
- BacTx peptidoglycan Immunitics
- PDG Test lipopolysaccharide (Platelet Pathogen Detection Test) Verax Biomedical



www.jtsh.org.uk/eng/2018/Oct/27/2211-2711
Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention...

細菌検査の方法では、先ほど言いましたバクテアラートを用いて培養する方法のほかに、迅速検査法があって、これらもフォールスポジティブがあったり、すり抜けがあったりということで、完全ではなく、採用しがたいというところがあります。

血小板製剤の病原体対策

Pathogen reduction/inactivation

- INTERCEPT UVA + amotosalen Cerus Co.
- Mirasol UVS + Riboflavin Terumo BCT
- (THERAFELX) UVC MicoPharma

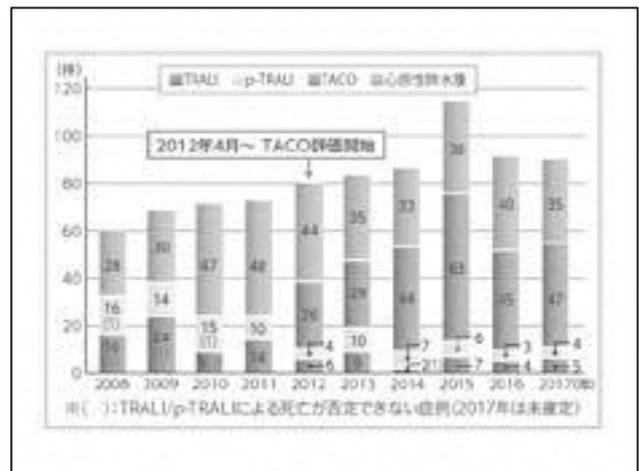


www.jtsh.org.uk/eng/2018/Oct/27/2211-2711
Bacterial contamination of platelets for transfusion: strategies for prevention...

不活化については今、3 つの方法があります。どれも紫外線を使う方法です。認可されているのは、紫外線照射に加えてアモトサレンを使うか、リボフラビンを使うかで、INTERCEPT と MIRASOL があります。THERAFELX というのは紫外線照射だけでいいのですが、まだ認可されていません。不活化の対象は、バクテリア、ウイルスがありますが、いずれの方法も完全ではなくコストがかかるというのも問題です。また、リボフラビンはビタミン B なので人体に障害はないのですが、アモトサレンは取り除かないといけないというのが作業上の問題です。

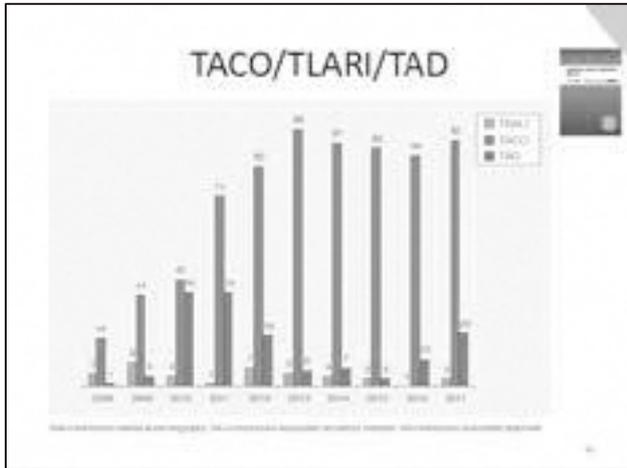
3. 輸血医療の将来

輸血管理の体制と安全な輸血



最後に輸血医療についてです。輸血医療としての安全性は TACO、TRALI の問題があると思います。TRALI は、FFP を男性由来優先としているということもあ

って、減少傾向です。問題は TACO です。日赤では TACO の調査を 2012 年から始めました。だいたい年間 40~50 例の報告がありますが、最近増加傾向でイギリスや欧米でも TRALI は減って TACO が増えてきています。

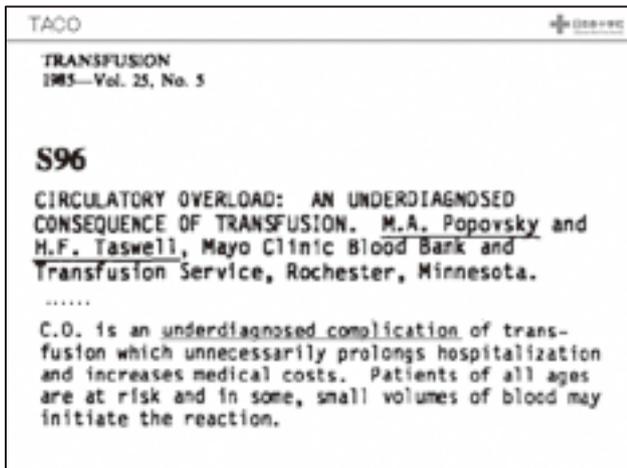


副使用製剤・症状別副作用報告数(総数本数に対する割合)(2017年)

製剤	副反応本数*	副作用本数*	副作用割合
全製剤	834,201	3,279,141	998,410
輸血製剤	226件(0.027%) / 3,600	113件(0.003%) / 25,000	99件(0.001%) / 5,000
免疫グロブリン	37件(0.004%) / 22,000	127件(0.004%) / 26,000	34件(0.001%) / 310,000
血小板	17件(0.002%) / 49,000	41件(0.001%) / 86,000	14件(0.0002%) / 67,000
フィブリノーゲン	74件(0.009%) / 11,000	43件(0.001%) / 76,000	23件(0.0003%) / 41,000
フィブリノーゲン/α2(I)	111件(0.014%) / 7,400	49件(0.001%) / 63,000	60件(0.0008%) / 16,000
免疫グロブリン	38件(0.005%) / 22,000	73件(0.002%) / 45,000	54件(0.0008%) / 94,000
TRALI	3件(0.0004%) / 203,000	1件(0.00003%) / 3,300,000	0件
TACO	7件(0.0009%) / 120,000	31件(0.001%) / 110,000	44件(0.0006%) / 230,000
その他	41件(0.005%) / 20,000	95件(0.003%) / 35,000	11件(0.0001%) / 85,000
計	554件(0.066%) / 1,500	575件(0.018%) / 3,700	224件(0.006%) / 4,200

輸血情報107-162

輸血副作用の中でも、TACO はアレルギー性反応とかとは異なる原因だと思います。

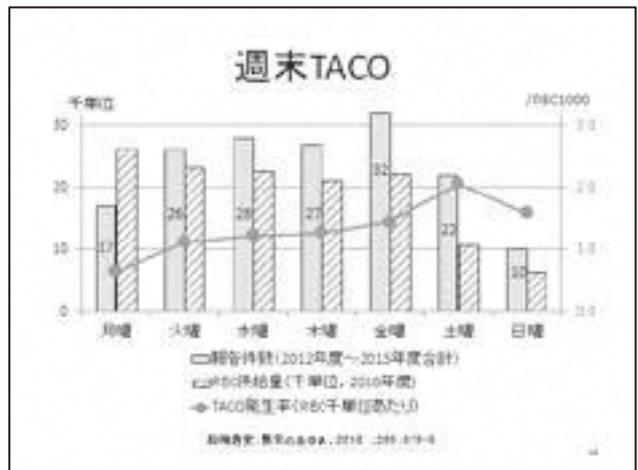


TACOという言葉は 1985 年に Popovsky が、輸血

による circulatory overload として注意喚起したのがはじまりです。この時、昔から輸血をすると呼吸状態が悪くなるのが論文にも書かれているのに、そういう教育がされていないし、診断されてもいないことが問題だと指摘しています。



論文を調べてみますと、確かに、昭和 18 年に circulatory overloading ということで、現在でいう TACO と同じ症状が記載されています。これを見ると、輸血による循環過負荷についてきちんと教育する必要があるんだなと思います。



これは週末に TACO が多いことを示したグラフです。私が福岡センターに来た時に MRの方に「TACOって週末に多いですね」と言われて、そういう話は聞いたことがないと思って調べてみたら、本当に週末に TACO の頻度が高いことが分かりました。そこで、皆さんにインパクトのあるメッセージを送れば教育的効果もあるかと思って、「週末 TACO」という名前で輸血学会でお話をさせていただきました。なぜ週末に TACO の頻度が上がるかは、はっきりは

分かりません。しかし、この話に納得される先生方が少なからずおられます。

輸血療法の実施に関する指針

II 輸血の管理体制の在り方

輸血療法を行う場合は、…次のような一貫した業務体制をとることが推奨される。

1. 輸血療法委員会の設置
 病院管理者及び輸血療法に関わる各職種から構成される、…委員会を設け、定期的に開催…する。
2. 責任医師の任命
 …輸血業務の全般について、…監督及び責任を持つ医師を任命する。
3. 輸血部門の設置
 輸血療法を日常的に行っている医療機関では、輸血部門を設置し、…輸血に関するすべての業務を行う。
4. 担当技師の配置
 …輸血業務全般…に十分な知識と経験が豊富な…専任技師が…指導を行い、…24時間体制…が望ましい。

今日は I&A の講演で、輸血療法の実施に関する指針のお話が出ました。安全な輸血療法を行うためには、輸血療法委員会の設置、責任医師の任命、輸血部門の設置、担当技師の配置が必要であるというのが、指針のところです。

輸血療法の実施に関する指針

VII 実施体制の在り方

安全かつ効果的な輸血療法を適切に実施するために、次の各項目に注意する必要がある。また、輸血実施の手順について、確認すべき事項をよとの輸血実施手順書を参照し、遵守することが有用である。

1. 輸血前
 - 1) 輸血用血液の保存
 各種の輸血用血液は、…適した条件下で保存…。赤血球、全血は2~6℃、…自記温度記録計と警報装置が付いた輸血用血液専用の保冷庫中でそれぞれ保存する。…。
 - 2) 輸血用血液の保管法
 温度管理が不十分な状態では、…他の患者への転用もできなくなる。…病棟や手術室など…できるだけ早く使用する…血液を手元に戻す場合…1)と同様の条件下で保存する。

それから輸血実施体制に関しては、赤血球製剤は 2 ~6℃で保存して、手術室や病棟などでも同様の条件で保存する、と書かれています。

手術室等では血液の保管について冷蔵庫の設置はなかなか難しいと聞いていますが、血液製剤の品質を担保することは今後、重要な問題になるだろうと思います。



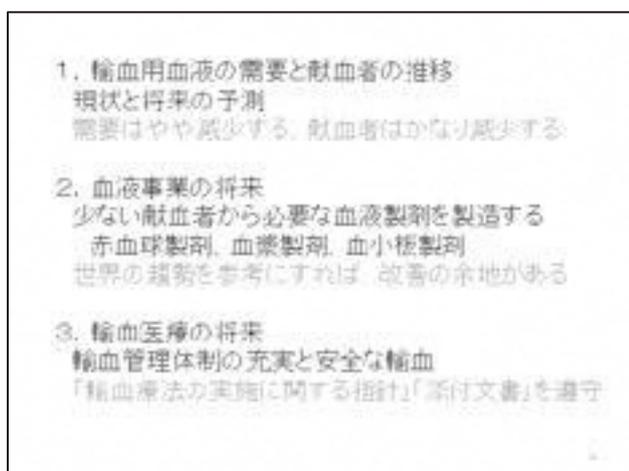
1 例ですが、冷蔵庫ごと血液を離島に搬送して、使わなければ冷蔵庫ごと戻してもらって、それを内地の大病院で使用する、ブラッドローテーションという方法の報告があります。私が東京都センターにいた時に、小笠原父島の人から小笠原は血液が届かない島だと言われて、冷蔵庫ごと送ったらどうかという話になり、小型の冷蔵庫を開発してもらいました。これは血液保管用の冷蔵庫の要件を満たしており、1分ごとに温度記録が残ること、異常時にはアラームが出て、蓋の開閉も記録できるというものです。RBC-LR2 が 5 本収納できます。



例えば手術室、救急外来、ヘリコプター、救急車に載せて現場から輸血を開始するなどにも利用できるでしょう。小笠原は東京から 1,000km 離れているので、ヘリコプターではなく水上飛行艇が飛んできます。離島だけでなく、血液を手術室に持っていても、品質を維持したまま帰るので院内でも 30 分ルールに関係ない運用ができます。このような機材で、院内、院外でも品質を維持することができれば、廃棄も減っていくし、先生方が救急の



今言ったようなことを、イギリスでも言っているということ、ここに挙げておきます。



ということで、今後、輸血の需要は減少し献血者も減少すると思います。需給バランスは世界の情報を参考に、新規製剤の開発等を行えば解決できるだろうと思います。輸血医療の将来については、実施指針や添付文書を順守することで輸血実施病院が減少し、より安全な体制になると思います。

【座長：鷹野先生】

ありがとうございました。

ちょっと時間は過ぎているんですけども、ぜひこれは聞いておきたいという方がございましたらいかがでしょうか？

夢もあったかなとは思いますが、今いろいろお話くださったことの中で一番実現しそうなことはどの辺でしょうか？

【演者：松崎先生】

一番実現しそうなことは、僕が一番気にしているところは血小板の安全性なので、不活化は新規製剤の申請が必要でとてもハードルが高いし、時間がかかります。そうすると最近のバクテリアの検査、使用期限の延長というところではないかなと思います。

【座長：鷹野先生】

その時は使用期限として何日ぐらいになりそうですか？

【演者：松崎先生】

海外の例にとれば、5日ぐらいと言われています。

【座長：鷹野先生】

市場に出てくるというか、病院に供給されるまでは丸1日とかですか？

【演者：松崎先生】

バクテリアの培養は、ウイルスと違ってバクテリアは増えるんですね、バッグの中で。すぐに採血しても菌が少ないから、陽性に出ない。ですから今一番言われているのは24時間～36時間置いておいてサンプリングする。サンプリングも好気性、嫌気性の両方を、容量の8%だったか、かなりの量、10～16ccずつぐらい取って培養しなさいということになって、その培養に24時間ぐらいかかりますので、結果が出るのに2日ぐらいかかる。それから供給となります。

海外と違って、日本は採血した日を1日目と考えているので、海外でいう5日目は日本でいう6日目になります。

【座長：鷹野先生】

ということは供給されてからの日にちというのは？

【演者：松崎先生】

やや伸びますね。

【座長：鷹野先生】

他にございませんでしょうか。

では、ちょっと時間が過ぎましたが、皆さま遅くまでありがとうございました。

【司会】

鷹野先生、松崎所長、ありがとうございました。以上で本日の講演は全て終了となります。

9. 閉会

【司会】

最後になりますが、福岡県の方から1点お知らせです。本日举行しております合同輸血療法委員会、これにつきましては毎年行っておりますが、昨年度の内容につきましては福岡県庁のホームページの方からご覧いただくことができます。県庁ホームページを開いていただきまして、右上の方に検索のボックスがございますので、そちらの方で「合同輸血療法委員会」ということで検索をかけていただければ昨年度の内容をご覧いただくことができるかと思っております。本日の内容につきましても作業が済み次第、掲載していくこととしておりますのでどうぞよろしくお願いいたします。

それではこれもちまして終了させていただきます。本日は長時間にわたりまして座長を務めていただきました先生方並びにご講演いただきました先生方、まことにありがとうございました。また、関係医療機関の皆様にご多数ご出席いただきまして非常に有意義な委員会が開催できましたこと、まことにありがとうございます。

これもちまして第22回福岡県合同輸血療法委員会を閉会させていただきます。本日はありがとうございました。