赤血球 MAP の有効期限短縮にともなう問題点について

面川 進 能登谷 武 吉岡 尚文 三浦 亮

秋田大学医学部附属病院輸血部

(平成 6 年10月28日受付)

THE INFLUENCE OF SHORTENED PRESERVATION PERIOD OF CONCENTRATED RED CELLS STORED IN MAP ADDITIVE SOLUTION ON THE EFFECTIVE UTILIZATION OF RED CELLS

Susumu Omokawa, Takeshi Notoya, Naofumi Yoshioka and Akira B. Miura
Division of Blood Transfusion, Akita University School of Medicine

The objective of this study is to evaluate the influence of shortened preservation period of concentrated red cells stored in MAP additive solution (RC-MAP), whose preservation period is currently 42 days, on the effective utilization of RC-MAP.

Mean duration until the use of blood after blood collection from donors was 10.1 and 8.0 days in 1 unit and 2 unit product of RC-MAP, respectively. Most of all units were used within 21 days after blood collection (93.7% for 1 unit product and 97.8% for 2 unit product of RC-MAP). Most of blood units, which were used at our hospital over 21 days of collection, had already passed 15 days at the time of delivery by the blood center. Forty-six percents of such blood were Rh negative blood and/or were delivered from other prefectures. However, particular reason why they were delivered after 15 days of blood collection was not found in 54% of them. If the preservation period of RC-MAP will be decided to be 21 days or 28 days, the units of discarded blood, which is currently 0 unit at our hospital, is estimated to be 195 units (3.7%) or 67 units (1.3%), respectively. In addition, if the blood over 15 days of blood collection is not supplied from the blood center, the units of discarded blood can be decreased to 128 units (2.5%) for a 21 days preservation period and 27 units (0.5%) for a 28 days preservation period.

Our data indicate that the blood centers should supply RC-MAP to all hospitals within 14 days after blood collection in order to achieve the effective utilization of RC-MAP if the preservation period is shortened.

はじめに

従来の濃厚赤血球に比しリンパ球、血小板及び血漿の除去に優れ、高品質の赤血球製剤とされる赤血球 MAP (RC-MAP) が日本赤十字社で製造され、1992年 4 月より供給されるようになった¹⁾。この RC-MAP は、有効期間が採血後42日間と延長され有効利用が期待される赤血球製剤である²⁾。しかし、RC-MAP 供給開始後、長期保存による凝集塊の発生³⁾や *Yersinia* 汚染の危惧⁴⁾⁵⁾などの新たな問題が出現した。それらの問題を解決すべく、RC-MAP を安全期間内に使用するためそ

の有効期限を短縮すべきとの意見が出てきている⁶⁾。秋田大学では1992年 4 月から従来の濃厚赤血球に加え RC-MAP を採用し、1993年 1 月からは100% RC-MAP を赤血球濃厚液とし使用している。そこで、秋田大学における1993年 1 月からの RC-MAP 使用状況、特に採血から使用までの日数などを検索し、予想される RC-MAP の期限短縮に伴う有効利用への影響について検討を加えた。

対象と方法

1993年 1 月 1 日から1994年 7 月31日までの19カ

月間に血液センターより供給され、使用された RC-MAP, 200ml 採血由来1,926本, 400ml 採血由来3,377本, 計5,303本を対象とした。

血液管理方法：秋田大学輸血部には血液センターの備蓄設備はなく、院内独自の保冷库に血液型に応じ10単位前後の RC-MAP の備蓄血を持ち、使用に応じて随時血液センターより輸血部を通じて購入入庫される。原則としてこれらの血液は各病棟設置の輸血部管理保冷库に搬入、保管され一定期間の後、未使用血液は回収され通常在庫に戻り、他に転用される⁷⁾。血液センターへの返品は、血液センターからの入庫が5日以内の製剤に

限り1993年4月より認められており、院内の RC-MAP の在庫が過剰と判断し、上記条件を満たした場合にのみ返品を依頼した。期限切れ廃棄を回避するための返品は実質不可能であった。

検索項目：RC-MAP について期限切れ廃棄血液数、各ロット毎にそれらが使用されるまでの交差試験回数、採血から入庫、入庫から使用、採血から使用までのそれぞれの日数について検討した。また、期限短縮を仮定し、それによる期限切れ廃棄数を予測した。これらの検索は各成分(200 ml 採血由来、400ml 採血由来)別、一部各血液型別にも行った。

表1 赤血球 MAP の交差試験回数

交差試験回数	1	2	3	4	5	6	合計(本)	平均(回数)
200ml 採血由来 (本)	1,263	434	152	51	24	2	1,926	1.52±0.86*
(%)	(65.6)	(22.5)	(7.9)	(2.6)	(1.2)	(0.1)		
400ml 採血由来 (本)	2,413	703	191	60	8	2	3,377	1.39±0.71
(%)	(71.5)	(20.8)	(5.7)	(1.8)	(0.2)	(0.1)		
合計 (本)	3,676	1,137	343	111	32	4	5,303	1.43±0.77
(%)	(69.3)	(21.4)	(6.5)	(2.1)	(0.6)	(0.1)		

*p<0.001 vs 400ml 採血由来

図1 血液型別の採血から入庫、入庫から使用、採血から使用までの日数

統計学的検討：各群間の有意差検定は unpaired t test で行った。

成 績

検索期間内に RC-MAP の期限切れ廃棄は全くなかった。

表 1 には RC-MAP の使用までの単一ロット毎の交差試験回数を示す。200ml 由来で平均1.52回と400ml 由来での1.39回に比し有意に大きかった。両成分とも最高 6 回まで交差試験を行い使用されていたが、1～2 回の交差試験のものが90%近くを占めていた。

図 1 は、血液型別に採血から入庫、入庫から使用、採血から使用までの日数を示す。A 型は他の

型に比し有意にそれぞれの日数が短かった。次に、O 型、B 型の順で AB 型で採血から入庫まで6.5 日、採血から使用まで11.1日と最も長かった。

表 2 は成分別の採血から使用までの日数を示す。200ml 由来で平均10.1日と400ml 由来の7.95 日に比し有意に長かった。また、200ml 由来で 93.7%，400ml 由来で97.8%が採血後21日以内に使用されていたが、採血後 4 週目以降に使用される製剤も200ml 由来を中心に散見された。

表 3 は成分別に見た採血から入庫までの日数を示す。200ml 由来で97.4%，400ml 由来で98.5%が採血後14日以内に入庫されていたが、採血後 5 週目以降の製剤の入庫も少なからず見られた。

表 2 採血から使用までの日数

日数	0～7	8～14	15～21	22～28	29～35	36～42	合計(本)	平均(日数)
200ml 採血由来 (本)	838	727	241	68	23	29	1,926	10.12±6.82*
(%)	(43.5)	(37.7)	(12.5)	(3.5)	(1.2)	(1.5)		
400ml 採血由来 (本)	1,910	1,141	251	60	11	4	3,377	7.95±5.10
(%)	(56.6)	(33.8)	(7.4)	(1.8)	(0.3)	(0.1)		
合計 (本)	2,748	1,868	492	128	34	33	5,303	8.74±5.87
(%)	(51.8)	(35.2)	(9.3)	(2.4)	(0.6)	(0.6)		

*p<0.001 vs 400ml 採血由来

表 3 採血から入庫までの日数

日数	0～7	8～14	15～21	22～28	29～35	36～42	合計(本)	平均(日数)
200ml 採血由来 (本)	1,634	242	21	5	4	20	1,926	5.53±4.59*
(%)	(84.8)	(12.6)	(1.1)	(0.3)	(0.2)	(1.0)		
400ml 採血由来 (本)	3,007	321	43	1	2	3	3,377	4.12±3.28
(%)	(89.0)	(9.5)	(1.3)	(0.03)	(0.1)	(0.1)		
合計 (本)	4,641	563	64	6	6	23	5,303	4.63±3.87
(%)	(87.5)	(10.6)	(1.2)	(0.1)	(0.1)	(0.4)		

*p<0.001 vs 400ml 採血由来

表 4 入庫から使用までの日数

日数	0～7	8～14	15～21	22～28	29～35	36～42	合計(本)	平均(日数)
200ml 採血由来 (本)	1,525	290	86	19	6	0	1,926	4.59±5.25*
(%)	(79.2)	(15.1)	(4.5)	(0.9)	(0.3)	(0)		
400ml 採血由来 (本)	2,918	371	72	13	3	0	3,377	3.83±4.07
(%)	(86.4)	(11.0)	(2.1)	(0.4)	(0.1)	(0)		
合計 (本)	4,443	661	158	32	9	0	5,303	4.11±4.54
(%)	(83.8)	(12.5)	(3.0)	(0.6)	(0.1)	(0)		

*p<0.001 vs 400ml 採血由来

表4には成分別の血液センターからの入庫から使用までの日数を示す。全体で入庫から平均4.11日で使用されていた。200ml/由来で94.2%, 400ml/由来で97.4%が入庫後2週間以内に使用されていた。

表5には採血から入庫まで15日以上を要した理由についてその判明した理由を示す。これら製剤に

は他県血, Rh(−)血またそれらが重複した血液も含まれているが, 53本, 54%では特別な理由がなく, 採血後15日以上で供給されていた。

図2にはRC-MAPの有効期限を21, 28, 35日と想定した際の期限切れ廃棄数を示す。有効期限21日では195本, 3.7%, 28日で67本, 1.3%, 35日で33本, 0.6%の期限切れ廃棄が予想された。しかし, 採血から入庫まで15日以上を要した製剤を除くとそれぞれ128本2.5%, 27本0.5%, 6本0.1%の期限切れ廃棄数, 廃棄率と大きな減少が予測された。

考 察

1992年4月より導入されたRC-MAPは赤血球保存液としてMAP液¹⁾を使用することで, 赤血球の品質が高く保持され, 有効期限が42日間と従来の2倍に延長され, 血液事業面ではもちろん医療機関における有効利用に関しても意義は大きいと考えられていた²⁾。しかし, RC-MAP供給開始後, 肉眼で確認できるほどの大凝集塊の発生³⁾や長期保存による *Yersinia* 汚染の問題⁴⁾⁵⁾などが出現した。

RC-MAPの大凝集塊は保存日数の増加に伴っ

表5 採血から入庫まで15日以上を要した理由

規格, 血液型	他県血	Rh(−)	他県血 + Rh(−)	理由不明	合計
200ml 採血由来	A	2			2
	B			8	8
	O	7	4	20	31
	AB	2		7	9
	小計	2	4	35	50
400ml 採血由来	A	1	5		6
	B	6	1	13	20
	O	7	2	1	12
	AB	7		4	11
	小計	20	7	18	49
合 計	22	13	11	53	99

図2 RC-MAPの有効期限短縮による廃棄本数予測

てその発生頻度が増加し、保存5～6週目で約70%に大凝集塊を認めるという。しかし、この大凝集塊は輸血実施上問題となることはないとされている³⁾。我々の施設においてもこれまで凝集塊に関連する輸血上の問題はない。

一方、*Yersinia* 汚染血液の輸血は敗血症を引き起こし致死的事となることもあり問題は大きい^{8)~10)}。我が国では、*Yersinia* に汚染された RC-MAP の輸血例、およびそれによる感染、敗血症発症例はないが、検索した範囲で2件の *Yersinia* 汚染 RC-MAP が血液センターで見つかっている⁴⁾⁵⁾。米国 FDA の報告では感染推定発生率は6,500万単位輸血に8回、死亡推定危険率は900万回の輸血に対し1例とその発生頻度は極めて少ないものの、報告された8例のうち7例は死亡している¹¹⁾。輸血用血液の *Yersinia* 汚染は我が国の RC-MAP での報告⁴⁾⁵⁾でもそうであるが、保存日数との関係が大きい。日本赤十字社の集計によると¹²⁾、血液保存7日目¹³⁾、保存16日目¹⁴⁾での *Yersinia* 汚染がそれぞれ1例報告されている。それ以外は21日目での発症3例を含め3週間以上での発症である。

以上のような長期血液保存に伴う問題点から RC-MAP を安全に使用するためにはその有効期限を短縮すべきであるという意見が出てきている⁶⁾。しかし、*Yersinia* 汚染血液輸血による死亡率は高いがその発生率は極めて低い。我が国でも米国と同率の発生とすると1993年の赤血球製剤供給数¹⁵⁾424万本（実本数で輸血本数ではない）に対し0.47例の *Yersinia* 汚染による死亡、つまり、約2年に1例の死亡例ということになる。これは、死亡率90%以上である輸血後GVHDが血液センターの集計で1993年に15例発生していること¹⁶⁾や、米国で10年間に急性溶血など355例の致死性輸血関連事故が報告されている¹⁷⁾ことより、*Yersinia* 汚染による死亡は輸血副作用や輸血事故による死亡率より低いと考えられる。これを理由に RC-MAP の期限を短縮すべきとの考えには疑問を持たざるを得ない。一方で、血液センター側より考えると「安全な血液の供給」という点より *Yersinia* 汚染の発生頻度が低くてもその致死率

より RC-MAP の期限短縮が必要と主張するのであろう。しかし、期限短縮により *Yersinia* 汚染を完全に防止するには21日への短縮では不十分で、14日なりさらに短くしなければならないであろう。

この RC-MAP の期限短縮が血液事業、そして血液の有効利用に与える影響は大きいと思われる。血液センターでのより多量の在庫確保の問題、血液センターや各医療機関での廃棄本数の増大など期限短縮による不利益も考慮すべきである。これら血液の安全性と血液の有効利用という両面を充分に考慮し、RC-MAP の期限は日本赤十字社が最終的に決定することであろう。しかし *Yersinia* は白血球除去フィルターを使用することで有効に除去できるという報告もある¹⁸⁾。著者としては、他の副作用防止の上でも利点の大きい白血球除去フィルターの使用を RC-MAP 輸血時に積極的に勧めることなどで *Yersinia* 汚染を予防し、RC-MAP の期限は血液の有効利用効果を重要視すべきで今回の期限短縮には賛成しかねる。

Yersinia 汚染は RC-MAP 導入以前より欧米ではすでに報告されていた⁹⁾¹⁰⁾ことである。また、RC-MAP 導入からわずか3年で突然の期限改訂であり血液センターの対応、姿勢が問題と考える。

期限短縮による血液の有効利用における不利益を最小限にする方策の検討のため、今回、RC-MAP 使用状況、特に採血から使用までの日数などを検索した。

RC-MAP の使用状況に関しては、RC-MAP と従来の濃厚赤血球が混在し使用された状況での検討をすでに行い報告している¹⁹⁾。有効期限が延長されていても A 型で98%、AB 型85%、B 型91%、O 型89%の製剤は採血後21日以内に使用されていた。一方、今回の検討は赤血球濃厚液として100% RC-MAP が供給使用された状況で行ったが、全製剤でも96%、400ml 採血由来製剤では98%が採血後21日以内に使用されており、前回の報告¹⁹⁾に比しその割合は大きくなっていった。この結果は、RC-MAP のみを通常に在庫して使用すれば、RC-MAP は1ロットあたり1～6回の交差試験を行い、大多数は *Yersinia* 汚染の危険が比較的少ない

時期、つまり採血から21日以内に使用されていることを示している。

一方、採血から使用日までの日数について期限切れ廃棄の観点から検討すると、現在42日の期限でRC-MAPの廃棄率は0%であるのが、仮に期限を21日とすると廃棄率は3.7%、また28日では1.3%となる。確かに前述したように大多数は21日以内に使用されるが、廃棄率としては、期限切れを回避する返品が不可能なことを考慮しても、また他の報告²⁰⁾²¹⁾と比較しても決して低くはない。このように、RC-MAPの期限短縮が行われるとすると、病院輸血部の輸血業務に及ぼす影響も大きいものと考えられる。

今回、採血から使用日までの日数に加え採血から輸血部へ入庫されるまでの日数についても検討した。採血後2週間以内の血液の入庫が多いのは事実ではあったが、採血後4、5週目の血液も少ないが入庫されていた。さらに、これら血液はRh陰性血や他県の血液でもあったが、それ以外に明らかな理由がない血液も多かった。このような採血後2週間を過ぎた血液が入庫されないと仮定すると、RC-MAPの期限が短縮されても期限切れ廃棄率は期限21日で2.5%、28日で0.5%と推定された。今後、RC-MAPの期限が短縮されるなら、我々のように血液センターへの返品が制限され、返品により期限切れ廃棄が回避できない施設でRC-MAPを有効期間内に使用するには、血液センターが採血後10~14日以内のRC-MAPのみを確実に供給することが重要と考えられた。

一方、血液センター側でもRC-MAPの期限短縮により廃棄本数を増大させないためには、これまで以上の需要に見合う計画的な採血、近隣の血液センターとの需給調整、そして供給業務体制の見直しなど²²⁾が必要となってくるであろう。

まとめ

1. 赤血球MAPの採血から使用までの日数は200m^l採血由来製剤で平均10.1日、400m^l採血由来製剤で8.0日で、それぞれの93.7%、97.8%が採血後21日以内に使用されていた。

2. 採血後21日以降に使用された製剤の多くは血液センターより当院への入庫時、採血後15日を

過ぎていた製剤であった。これら製剤には他県血、Rh陰性血も含まれているが、54%では特別な理由はなかった。

3. 赤血球MAPは採血後14日以内に血液センターより供給・入庫されれば、その有効期限が短縮されても期限切れ廃棄を減少させ、有効に利用することが可能と考えられた。

文 献

- 1) 笹川 滋, 他: 濃厚赤血球用添加液 MAP について. 日輸血会誌, 37: 398—403, 1991.
- 2) 神谷 忠, 他: 血液事業における MAP 液導入の意義. 日輸血会誌, 37: 550—552, 1991.
- 3) 高橋雅彦, 他: RC-MAP の凝集塊について. 日輸血会誌, 40: 24—31, 1994.
- 4) 池田 浩, 他: 外観検査により返品されてきた RC-MAP 製剤のエルシニア菌汚染について. 血液事業, 17: 105, 1994.
- 5) 幸 豊重, 他: RC-MAP より検出されたエルシニア菌について. 血液事業, 17: 106, 1994.
- 6) 横山繁樹, 他: 赤血球 MAP「日赤」輸血の安全性確保と需要に見合う計画的採血の必要性. Technical Information, 115: 8—10, 1994.
- 7) 面川 進, 他: 当院における血液製剤の使用状況, 特に廃棄血液の現状について. 日輸血会誌, 39: 937—943, 1993.
- 8) CCBC: Recommendations to FDA Blood Products Advisory Committee on the prevention of *Yersinia enterocolitica* transfusion-associated toxemia. CCBC: May 9, 1991.
- 9) Stubbs, J.R., et al.: Fatal *Yersinia enterocolitica* (serotype 0:5, 27) sepsis after blood transfusion. Vox Sang., 61: 18—23, 1991.
- 10) Tipple, M.A., et al.: Sepsis associated with transfusion of red cells contaminated with *Yersinia enterocolitica*. Transfusion, 30: 207—213, 1990.
- 11) Hoppe, P.A.: Interim measures for detection of bacterially contaminated red cell components. Transfusion, 32: 199—201, 1992.
- 12) 田山達也: エルシニア菌の混入した赤血球製剤による輸血汚染事故について. Technical Information, 102: 6—17, 1993.
- 13) Jacobs, J., et al.: *Yersinia enterocolitica* in donor blood: A case report and review. J. Clin. Microbiol., 27: 1119—1121, 1989.
- 14) Bruining, A., et al.: A case of contamination of donor blood by *Yersinia enterocolitica* type 9. Medikon, 4: 30—31, 1975.
- 15) 日本赤十字社血液事業部: 血液事業の現状—平成5年統計表, 39—40, 1994.

- 16) 高梨美乃子, 他: 中央血液センター医薬情報部に報告された重篤な輸血副作用. 日輸血会誌, 40: 327, 1994.
 - 17) Sazama, K.: Report of 355 transfusion-associated deaths: 1976 through 1985. Transfusion, 30: 583—590, 1990.
 - 18) 名雲英人, 他: 赤血球 MAP 中の *Yersinia enterocolitica* の白血球除去フィルターによる除去効果—汚染菌量と除去時期の関係—. 日輸血会誌, 40: 32—38, 1994.
 - 19) 面川 進, 他: 赤血球 MAP 液導入による濃厚赤血球使用状況の変化—従来の濃厚赤血球との比較検討—. 日輸血会誌, 39: 634—639, 1993.
 - 20) 総務庁: 血液事業に関する調査結果に基づく勧告—血液製剤の使用適正化等の推進—. 1992.
 - 21) 塚原紀子, 他: 一大学病院における血液製剤の廃棄. 日輸血会誌, 38: 666—671, 1992.
 - 22) 横山繁樹, 他: 赤血球—MAP (日赤) の有効利用と輸血安全性向上に望まれる供給方法の検討—とくに血液センターの立場から—日輸血会誌, 40: 469—473, 1994.
-