

2022年度全国大学病院輸血部会議報告

東京大学医科学研究所附属病院・セルプロセッシング・輸血部

尾上和夫 長村登紀子

2022年10月27日（木）（技師研究会）及び10月28日（金）（本会議）が、新宿住友ホール ホールAにてハイブリッド形式で開催されました。本年度の当番校は、東京大学医科学研究所附属病院（東大医科研病院）セルプロセッシング・輸血部が担当致しました。全国国公立私立大学病院輸血部 103校から現地及びZOOMにてご参加いただきました。非常に限られた時間配分ではありましたが、非常に有意義な会議となりました。

前日の技師研究会（議長：尾上和夫技師）では、輸血業務量アンケート結果報告（藤田医科大学輸血部 松浦技師）、輸血管理料の取得状況報告（東海大学医学部附属病院 輸血室 杉本技師）、患者認証に関する実態調査報告（浜松医科大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 山田技師）の後、特別講演として、近畿大学病院 輸血・細胞治療センター 井手技師より抗CD38抗体に代表される分子標的治療における患者情報を薬剤部と連携して収集されていることが紹介され、兵庫医科大学病院 輸血・細胞治療センター池本技師からは、輸血部門での移植・細胞治療関連業務の現状が紹介されました。

本会議（議長：長村登紀子部長）では、当院（東大医科研病院）横山医師より、教職員アンケート調査において、新型コロナ禍において卒前卒後教育の重要性が再認識されました。文部科学省高等教育局 医学教育課大学病院支援室 竹本室長補佐から大学病院を取り巻く諸課題として、教育から医師の働き方改革や概算要求まで広い範囲の紹介があり、厚生労働省 医薬・生活衛生局 血液対策課 有田課長補佐からは最近の血液行政と題して、血液製剤の安全対策や献血推進についてのお話がありました。日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター 室井所長からは、献血の状況と血液製剤のWEB発注への理解と

協力要請がありました。国立感染症研究所 次世代生物学的製剤研究センター 松岡先生からは、指定発言としてヘモビジラントレーサビリティ確保のための情報収集システム J-HeST の紹介と協力要請がありました。当院の感染免疫内科 四柳教授からは、輸血医療とも関連の深い Occult HBV 感染症についての講演を頂きました。さらに、東京医科歯科大学病院 輸血・細胞治療センター 大友技師からアフェレーシタスクシフトシェアの状況について、血管確保以外は厚生労働大臣指定講習会受講状況を含め徐々に進められているとの報告があり、当院 セルプロセッシング・輸血部/臍帯血・臍帯バンクの高橋技師からは、輸血部における細胞治療へのかかわり方に関する問題提起がありました。技師研究会からは、藤田医科大学病院輸血部 松浦技師より業務量アンケート調査結果を端的にまとめて報告頂きました。例年行われている日本赤十字社への要望では、WEB 発注の要望が多かったものの、大学病院輸血部会議として協力する方針で了承されました。

2022 年度の会議では次の 3 つが成果として掲げられました。①全国大学病院輸血部会議は、日本輸血・細胞治療学会と連携して輸血・細胞治療の教育、その材料（e-learning や実習方法のビデオ作成等）を作成し、共有化することが提案され、会議にて承認されました。②輸血部体制に細胞治療部門が加わって久しいにも関わらず、未だに細胞採取・処理等に関しては人員・教育体制等が整備されていないことから、官学で連携して整備を進めるとともに厚労省・文科省にも理解を得て、運営費交付金も含めて教育、人員に関する支援について提起しました。③日本赤十字血液センターと協力し、ウェブ発注の改良を進めるとともに、ヘモビジラントの登録に協力してより安全な輸血医療を目指すこととなりました。 2023 年度は、佐賀大学医学部附属病院 輸血部へバトンタッチです！

<http://plaza.umin.ac.jp/yuketsuk/styled-8/index.html>



長村先生・尾上様 大変お疲れ様でした！！

今回はさらに、最近学会員が発表した論文の紹介 2 記事と学会員が取り組んでいる研究紹介 1 記事をお送りします。

論文紹介記事①

本紹介論文は、近年、我が国で使用量が急増している静注用免疫グロブリン製剤（IVIG）についての安全性を検討した論文である。一般的に IVIG は安全性が高いと認識されているが、海外では、IVIG に伴う副反応発生率が 20%以上と高率との報告がある。本論文は、我が国における IVIG 副反応発生率とリスク因子を検討した報告である。特に、治療対象疾患（神経筋肉疾患）がリスク因子として認められた事が興味深い。

A retrospective observational study of adverse reactions associated with intravenous immunoglobulin infusion.

Kato H, Hayashi M, Ohashi W, et al. *Frontiers in Immunology* 2021 doi: 10.3389/fImmu.2021.740517

Introduction

静注用免疫グロブリン製剤（IVIG）は安全性が高く、自己免疫疾患や低ガンマグロブリン血症など広く使用されている。しかしながら、一定頻度で副反応が発生する。

Results

IVIG 使用患者数が 748 例、IVIG 投与回数が 4070 回について解析を実施した。その内訳の患者数、投与回数は、自己免疫疾患が 377 例、2856 回、無・低ガンマグロブリン症が 64 例、288 回、重症感染症が 296 例、904 回、その他が 11 例、22 回であった。

IVIG による副反応発生率は、患者当たりで 4.9%、投与当たりで 2.5%であった。1 回投与量が少量（0.7g/kg 体重未満）である患者における副反応発生率は、患者当たり 0.8%であった。一方、大量（0.7g/kg 体重以上）での患者の副反応発生率は、患者当たり 8.5%であった。副反応発生率は、大量投与群において、女性（12.3%）が男性（4.0%）に比して有意に高頻度であり、15 歳以上（16.3%）が 15 歳未満に比して有意に高頻度であった。さらに、副反応発生患者は未発生患者に比べ IVIG の平均投与量が有意に大量であった。

さらに、大量投与群における IVIG 副反応のリスク因子を明らかにする目的で、有意差が認められている性別、年齢（15 歳以上）、体重当たりの IVIG 投与量、疾患の 4 因子について多変量解析を行った。その結果、患者ベースでは、女性、神経筋肉疾患、大量投与がリスク因子と認められた。一方、投与ベースでは、女性、年齢、神経筋肉疾患がリスク因子であった（Table）。

Table. Logistic regression analyses of risk factors for adverse reaction to IVIG therapy

	Multivariate		
	Odds	95%CI	P value
Patient basis (n = 184)			
Male / Female	0.156	0.049-0.501	0.0018
Age ≥ 60 years	0.542	0.21-1.396	0.2043
Neuromuscular disease	6.914	2.485-19.237	0.0002
Dose ≥ 7.0 g/kg BW	12.259	4.28-35.108	< 0.001
Infusion basis (n = 2548)			
Male / Female	0.178	0.097-0.328	< 0.001
Age ≥ 60 years	0.235	0.134-0.414	< 0.001
Neuromuscular disease	4.635	2.92-7.356	< 0.001
Dose ≥ 0.45 g/kg BW	1.045	0.598-1.821	0.878

BW, body weight of patient.

Discussion

IVIG 大量投与を行う自己免疫疾患で副反応リスクが高い。但し、自己免疫疾患における IVIG 投与に伴う副反応発生率を詳細に検討すると、ITP では 112 例中 5 例に副反応を認め、皮膚疾患では約 10%の患者に副反応を認めたとの報告がある。一方、神経筋肉疾患では 20%以上の患者に副反応が発生したとの報告もある。実際、本研究でも神経筋肉疾患で高い副反応発生率を認め、多変量解析でも女性、患者当たりの IVIG 総投与量、神経筋肉疾患がリスク因子として有意であった。これらの疾患は、IVIG を維持療法として、また、病状が重症化した場合での再投与など、他の自己免疫疾患に比して頻回かつ大量に使用されている事が誘因と推察される。しかしながら、本研究では、IVIG 副反応発生に関して、神経筋肉疾患と患者総投与量との相関が認められなかった。さらに、性別においても本疾患で有意な差は認められなかった。以上の事から、理由は不明であるが、神経筋肉疾患は、IVIG 副反応発生における独立したリスク要因である事が明らかとなった。

IVIG 大量療法を安全かつ有用に実施するには、本研究で明らかとなったリスク因子、特に神経筋肉疾患に対しては、鎮痛剤などの前投薬や投与速度を遅くするなど予防策を考える必要がある。場合によっては、皮下注射など免疫グロブリンの投与方法の変更も考える必要がある。

(文責：加藤栄史)

論文紹介記事②

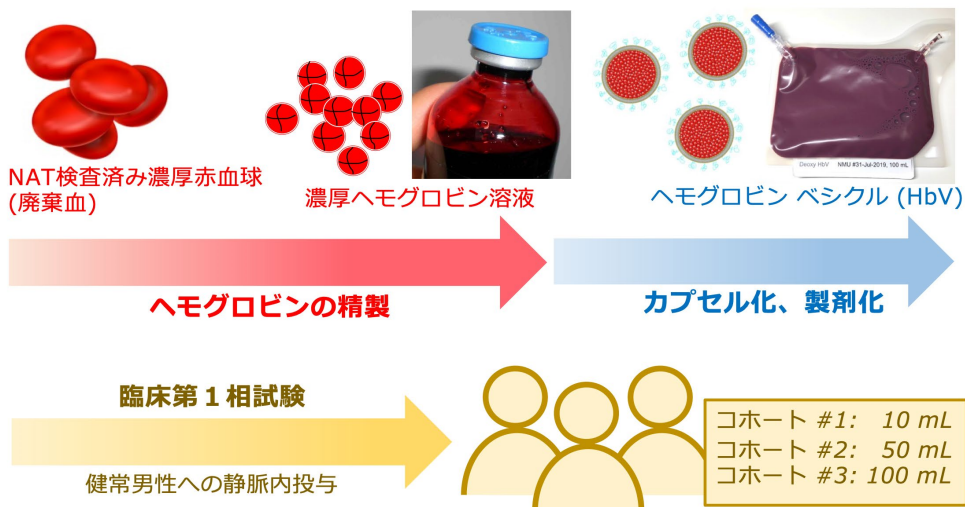
人工赤血球製剤ヘモグロビンベシクルの臨床第一相試験

東 寛¹、酒井 宏水²

¹旭川医科大学小児科学講座、²奈良県立医科大学化学教室

輸血治療は現行の医療に不可欠であり、国民の医療と健康福祉に多大な貢献をしている。しかし、離島・僻地における医療、プレホスピタル、夜間救急、緊急手術、大規模災害の発生時など、危機的出血にある傷病者に対し輸血が出来ない(間に合わない)状況が今なお想定される。本研究班では、そのような課題をもつ輸血治療を「補完」することのできる製剤として、長期間備蓄でき、血液型の不一致や感染の心配をすることなく、いつでも必要時に投与できる人工赤血球製剤(人工酸素運搬体)を開発し、動物投与試験によりその有効性と安全性を明らかにしてきた。この度、人工赤血球ヘモグロビンベシクルのヒトへの初回投与である臨床第一相試験(Phase I)を国内で実施し、その試験成果が米国血液学会誌*Blood Advances*に掲載されたので、報告する。

1. 背景



人工赤血球製剤(ヘモグロビン ベシクル)の有効性や安全性については、これまでに動物投与試験により詳細が明らかになっている。特に、大量出血に伴うショック状態に対する蘇生液として産科危機的出血、制御不能出血、術中出血に対する投与効果のほか、体外循環回路の充填液、摘出臓器の灌流保存液としての使用、虚血性組織やがん組織の酸素化、血管腫レーザー治療の標的としての利用など、実験的に様々な投与効果が確認され、その実用化が待たれている。

本製剤の原料となるヘモグロビンは、使われずに廃棄される献血血液から精製単離したものである。廃棄される血液の成分を有効利用し、すべての献血者の善意を無駄にしないことは、1980年代から続く本製剤の研究開発の契機である。また、現場医師からの本製剤に対する切実な思いが研究開発の推進力となっている。

しかし、大量投与を前提とした従来に無い範疇の製剤であり、血液製剤として開発のハードルが高いことに加え、海外諸国と比べて危機管理意識の低い日本においては市場性が明確ではないとの見方もあり、製薬企業との共同が困難な状況にあった。それでもなお研究目的が明瞭で、実用化後の医療全般への波及効果が期待されることから、アカデミア(大学・研究機関)が主体となって研究開発を継続してきた。2015年度からは日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受け、輸血の代替物としての本製剤の安全性・有効性について先見的研究を継続するとともに、医薬品医療機器総合機構(PMDA)のRS薬事戦略面談を重ねて製造工程を確立し、GLP非臨床安全性試験を順次進めた。また、治験薬GMP製造と治験実施に備えてきた。

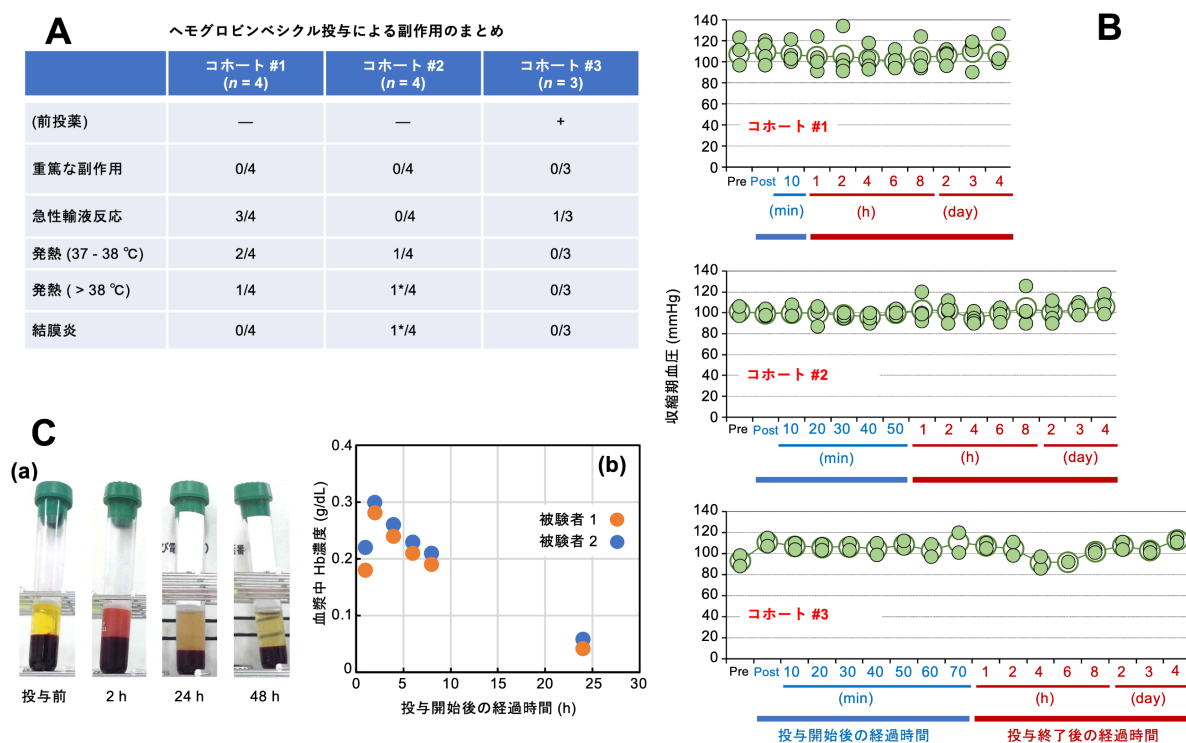


図1 A: ヘモグロビンベシクル投与による副作用のまとめ。B: 投与後の収縮期血圧の変化。C: 投与後採血液の色調の変化と、血中半減期 (8-9 時間)の推定。

2. 研究成果

治験薬(NMU-HbV)の製造は、2020年より奈良県立医科大学附属病院移植細胞培養センターにて実施され、品質確認を経てPhase I 試験に供した。Phase I試験は、旭川医科大学 臨床研究支援センターおよび北海道大学病院 臨床研究開発センターを橋渡し支援拠点とし、両施設のARO機能を活用して実施された。Phase I試験計画についてPMDAのRS戦略相談での合意と、北海道大学治験審査委員会の承認を得て、2020年10月から北海道大学病院にて開始された。被験者は健康成人男性とした。NMU-HbV(Hb濃度10 g/dL)の投与量はコホート#1, #2, #3でそれぞれ10 mL (0.2mL/kg, 投与時間 30 min), 50 mL (1.0 mL/kg, 投与時間 70 min), 100 mL(2 mL/kg, 投与時間90 min)、最大投与速度は、コホート#1では 1 mL/min、コホート#2, #3では2.5 mL/minの静脈投与とした。安全性(有害事象の発生; 投与後の自覚・他覚症状、血液生化学検査値の変動等)、血行動態、治験薬の薬物動態について評価した。コホート#3では、治験薬投与前に前投薬 (dexamethasone, famotidine,

acetaminophen) を行なった。結果として、全てのコホートについて重篤な有害事象を認めた例はなかった(図1)。急性輸液反応や発熱などが認められたが、自然軽快した。血液・生化学検査、バイタルサインの変動は関連する自覚症状もなく、全て正常値に回復した。修飾ヘモグロビン溶液系の投与でみられる血圧上昇は、本製剤の投与では無く、血管収縮作用は軽微と考えられた。100 mLを投与したコホート#3において、2時間後の血漿中Hb濃度は0.28~0.3 g/dLで、半減期は約8時間と推定された。半減期は投与量の増大に応じて延長することが知られており、輸血代替として十分に機能することが考えられた。これらの成果を踏まえて、2021年度からはAMED橋渡し研究プログラム(シーズB)として、投与量を増やして安全性をみるための臨床第二相試験(Phase II)の実施に向けた準備を進めている。

3. 発表論文

雑誌名 : Blood Advances (米国血液学会誌)

論文名 : First-in-human phase 1 trial of hemoglobin vesicles as artificial red blood cells developed for use as a transfusion alternative (輸血代替として開発された人工赤血球ヘモグロビン ベシクルのヒト初回投与 臨床第1相試験).

掲載日 : First Edition (2022年8月8日)、本掲載(2022年11月8日)

Volume 6, Issue 21, 5711-5715, DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007977

著者と所属先 : ◎は研究代表者、○は治験責任医師、*は連絡先の著者・治験薬開発者

- ◎東 寛 (旭川医科大学 小児科学講座)
- 天野 虎次 (北海道大学病院 臨床研究開発センター)
- 神山 直也 (旭川医科大学病院 臨床研究支援センター)
- 竹原 有史 (旭川医科大学病院 臨床研究支援センター)
- 神宮 真希 (北海道大学病院 臨床研究開発センター)
- 高木はるみ (北海道大学病院 臨床研究開発センター)
- 杉田 修 (北海道大学病院 臨床研究開発センター)
- 小林 直子 (奈良県立医科大学 医学部化学教室)
- 久禮 智子 (奈良県立医科大学 医学部化学教室)
- 清水 太郎 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野)
- 石田 竜弘 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬物動態制御学分野)
- 松本 雅則 (奈良県立医科大学付属病院 輸血部)
- * 酒井 宏水 (奈良県立医科大学 医学部化学教室)

研究紹介記事①

臨床輸血看護師の活動報告

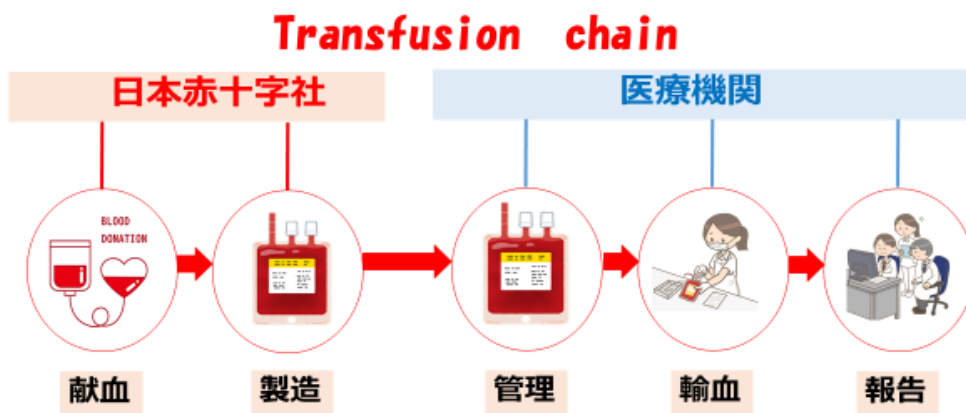
「輸血医療の安全性向上のためのデータ構築研究」

—病院内での輸血副反応の安全監視体制（ヘモビジランス）向上に向けての実態調査—

神鋼記念病院 松本 真弓

輸血の安全性向上には、輸血に関わる全ての有害事象を抽出し、その原因を分析評価することにより再発を防ぐという安全監視体制（ヘモビジランス）が極めて重要です。ヘモビジランスには、献血から医療機関における輸血実施までの一連の監視手順が求められます。本研究では、全国の輸血を実施している医療機関での輸血副反応の情報収集体制及び管理体制を調査し、病院内でのヘモビジランス向上のための改善策を提案します。研究結果は、日本輸血・細胞治療学会、日本赤十字社、厚生労働省のみならず全国の医療機関で輸血を安全に行うための資料として、ご活用いただければと考えています。

ご多忙のところ誠に恐縮ではございますが、本調査の趣旨をご理解いただき、関係する医療機関の担当者様には、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。



研究目的

病院内での輸血副反応の観察・報告・教育体制に関するアンケート調査を行い、病院内のヘモビジランス向上のための改善案を提案します。

研究方法

対象： 病床数 200 床以上の医療機関 1,791 施設の輸血管理部門の担当者

方法： 無記名式アンケート調査票を郵送

(2022 年 11 月 24 日発送済み)

回答の締め切り：2023 年 3 月 31 日

～ アンケート内容の一部 ～

1. 輸血前に、測定しているバイタルサインの項目を教えてください

- ① 測定していない ②体温 ③血圧 ④脈拍 ⑤酸素飽和度 (SpO₂) ⑥呼吸数 ⑦その他

2. 日本輸血・細胞治療学会が作成した「輸血副反応の症状項目」を、輸血に関する実施手順書やマニュアル、電子カルテ、輸血伝票等で活用していますか

- ① 活用している ②活用していない

3. 輸血副反応発生症例を血液センターに報告していますか

- ① 軽微な症例を含め全例報告している ②重篤な症例のみ報告する ③全く報告しない
④ その他

【厚生労働科学研究班 研究班代表】

国立感染症研究所 松岡 佐保子

【研究分担者】

東京医科大学八王子医療センター 田中 朝志

国立感染症研究所 浜口 功

愛知医科大学 加藤 栄史

東京大学 岡崎 仁

熊本県赤十字血液センター 米村 雄士

熊本大学病院 上野 志貴子

北海道ブロック血液センター 紀野 修一

北里大学 大谷 慎一

青森県立中央病院 北澤 淳一

日本赤十字社血液事業本部 後藤 直子 宮作 麻子 池辺 詠美

【研究協力者】

神鋼記念病院 松本 真弓 (研究責任者) 有馬 靖佳

富山大学附属病院 山本 由加里

埼玉県赤十字血液センター 西岡 純子

ヘモビジランスから得られる情報を
輸血副反应对策や
新たな安全技術の導入に
つなげていきましょう！



【本研究に関するお問い合わせ先】

神鋼記念病院 血液病センター担当：松本 真弓

TEL：078-261-6711 FAX：078-261-8050

トレーサビリティの確保された
輸血製剤情報収集システム
(J-HeST)

編集後記

新たな体制で e-News を発行させて頂いて 1 年が経過し、70 回名古屋総会中の社員総会において e-News を年 3 回発行することが公表されました。そこで今回は、全国大学病院輸血部会議報告と、学会員から最近報告された英文論文 2 編と学会員主導の臨床研究の紹介記事をまとめさせて頂きました。御報告頂きました皆さまの研究がさらに発展することを祈念致します。新年度でもこのような記事が続けたいと思いますので、紹介したい論文や研究がございましたら、広報委員会までご連絡頂けますと幸いです。 (野崎昭人)

一般社団法人日本輸血・細胞治療学会 広報委員会

委員長

加藤 栄史 (愛知医科大学病院)

副委員長

松本 雅則 (奈良県立医科大学附属病院)

委員 (50 音順)

生田 克哉 (北海道赤十字血液センター)

池田 和真 (岡山県赤十字血液センター)

上村 知恵 (慶應義塾大学病院)

岸野 光司 (自治医科大学附属病院)

小見山 貴代美 (豊田厚生病院)

長村 登紀子 (東京大学医科学研究所附属病院)

野崎 昭人 (横浜市立大学附属市民総合医療センター)

日高 陽子 (東邦大学医療センター大森病院)

藤田 浩 (東京都立墨東病院)

松本 真弓 (神鋼記念病院)

山崎 喜子 (青森県立中央病院)

米村 雄士 (熊本県赤十字血液センター)

担当理事

羽藤 高明 (愛媛県赤十字血液センター)