

## 第5章

# 血液製剤の 適正使用について

# 血液製剤の用途と使用量

## 1. 血液製剤の用途

血液製剤の用途を調査するため、平成10年11月1日～14日において200床以上の病院（1,607施設が回答。対象患者数延べ28,324人）に供給された血液製剤別の使用量を上位5位までを集計しました。（表5-1）

赤血球製剤においては「胃の悪性新生物（胃ガン）、胃潰瘍」や「大動脈瘤及び解離」などの出血性疾患とともに、「白血病」などの血液疾患が上位を占める一方で、血漿製剤においては、「播種性血管内凝固症候群（Disseminated Intravascular Coagulation：DIC）」や「肝ガン、肝硬変」などの血液凝固系に異常を来す疾患が上位を占めています。血小板製剤についてはその上位を「白血病」などの血小板の産生が病気や治療の過程で抑制される血液疾患が占めています。

血液製剤の中でも、血漿分画製剤のアルブミン製剤については、病気が進行し、肝機能が低下すると肝臓でのアルブミン産生が減少する「肝ガン、肝硬変」などの肝疾患が上位を占め、次いで「その他の代謝障害」に対する投与が多くなっています。免疫グロブリン製剤につい

ては、「紫斑病及び出血性病態」に次いで、さまざまな感染症が上位にきています。

それ以外では、患者数こそ少ないものの、特定の血漿分画製剤は血液凝固異常症患者の治療や生命維持に必要な製剤として用いられています。たとえば、血液凝固第Ⅷ因子製剤が血友病A（3,938人）\*とフォンビレブランド病（764人）\*に、乾燥濃縮人血液凝固第Ⅸ因子製剤が血友病B（872人）\*に、乾燥人フィブリノゲン製剤が先天性フィブリノゲン欠乏・低下/異常症（49人）\*に、乾燥濃縮人活性化プロテインC製剤が先天性プロテインC欠乏・低下/異常症（22人）\*に用いられています。

このように、血液製剤は多くの患者の病気の治療や救命のために用いられるとともに、一部の患者にとっては生きるため欠くことのできない重要な製剤として使用されています。

※「血液凝固異常症全国調査平成16年度報告書（財エイズ予防財団）」より

表5-1 血液製剤別に見た第1選択傷病名（基本分類）血液製剤の総使用量上位5位

	全血製剤	赤血球製剤	血漿製剤	血小板製剤	アルブミン製剤	グロブリン製剤
1位	胃の悪性新生物 376単位 (76人)	胃の悪性新生物 3,863単位 (815人)	播種性血管内凝固症候群 4,002単位 (209人)	骨髄性白血病 28,482単位 (905人)	肝線維症及び肝硬変 48,285g (955人)	紫斑病及びその他の出血性病態 2,973g (74人)
2位	大動脈瘤及び解離 228単位 (31人)	骨髄性白血病 2,895単位 (759人)	肝及び肝内胆管の悪性新生物 3,946単位 (271人)	骨髄異形成症候群 9,658単位 (353人)	胃の悪性新生物 34,256g (652人)	その他の敗血症 2,696g (281人)
3位	肝及び肝内胆管の悪性新生物 205単位 (22人)	胃潰瘍 2,891単位 (575人)	肝線維症及び肝硬変 3,176単位 (234人)	リンパ性白血病 7,949単位 (259人)	肝及び肝内胆管の悪性新生物 35,563g (631人)	肺炎、病原体不詳 2,651g (296人)
4位	胃潰瘍 166単位 (35人)	消化器系のその他の疾患 2,011単位 (427人)	胃の悪性新生物 3,005単位 (273人)	その他の無形成性貧血 7,776単位 (307人)	その他の代謝障害 23,905g (428人)	結節性多発動脈炎及び関連病態 1,529g (88人)
5位	非リウマチ性大動脈弁障害 107単位 (12人)	骨髄異形成症候群 1,999単位 (586人)	大動脈瘤及び解離 1,965単位 (107人)	非ホジキンリンパ腫のその他、及び詳細不明の型 7,725単位 (304人)	結腸の悪性新生物 15,378g (305人)	骨髄性白血病 923g (89人)

## 2. 国内外における血液製剤の使用量

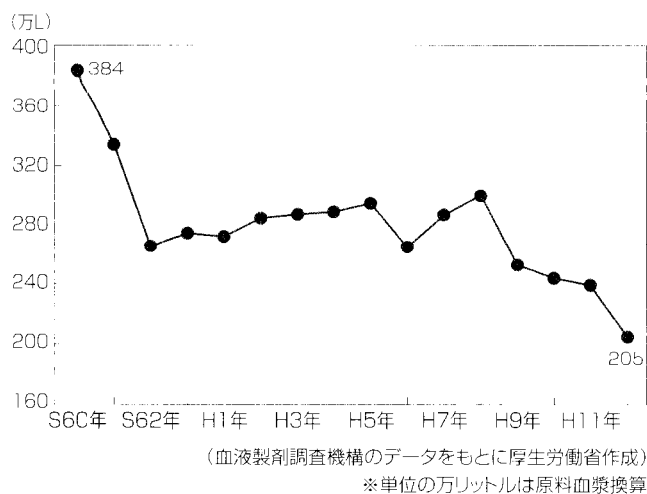


図5-1 アルブミン製剤の国内使用推移

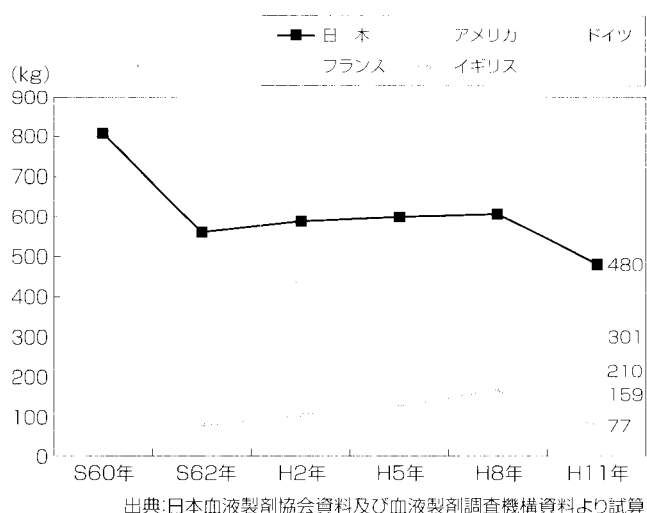


図5-2 アルブミン製剤の使用量人口100万人当たりの使用量

1980年代前半の日本のアルブミン製剤の使用量は世界生産量の1/3に達し、自国で使用する血液は自国で賄うというWHOの原則との関係においても問題となりました。旧厚生省は1986年（昭和61年）、1999年（平成11年）に血液製剤適正使用ガイドライン（指針）を作成し、医療機関における適正使用を推進し、その普及により使用量は減少傾向となりました（図5-1）。

しかし、図5-2、表5-2に示すように、国際的に比較すると、日本のアルブミン製剤の使用量はいまだに多く、国内におけるアルブミン製剤の使用量も4倍近くの地域格差があることから、今日でも適正化の推進は必要と考えられます。

また、表5-2より、日本では新鮮凍結血漿（FFP）の使用量も多いことがわかります。

表5-2 我が国と諸外国の血液供給量の比較

	人口千人当、U(400mL換算)			2003年	
	赤血球成分製剤	血漿成分製剤	血漿成分製剤/赤血球成分製剤 比	アルブミン製剤	アルブミン製剤/赤血球成分製剤 比
日本	22.8	12.79	0.56	59	2.58
米国	47.8	8.21	0.17	52	1.10
フランス	32.4	4.41	0.14	32	0.98
英国	43.7	6.42	0.15	14	0.32
ドイツ	50.2	15.81	0.31	37	0.73
イタリア	38.6	8.83	0.23	94	2.54

血液製剤調査機構資料を基に作成

# 血液製剤における新たな安全対策の背景

1980年代に、輸血後に急速な呼吸障害を発症する「輸血関連急性肺障害（TRALI：Transfusion-Related Acute Lung Injury）」という病態が定義づけられました。TRALIは発症時に適切な処置が行われないと死亡につながる危険性のある重篤な非溶血性輸血副作用ですが、心原性肺水腫、過重輸液・輸血、肺炎、誤嚥、敗血症、ARDS（急性呼吸窮迫症候群）等と診断される可能性があり、米国食品医薬品局（FDA）も十分な注意が必要と警告しています。

TRALIの原因・病態として抗白血球抗体（抗HLA抗体抗顆粒球抗体）と白血球との抗原抗体反応により補体が活性化され、好中球が肺の毛細血管に損傷を与えることで発症すると推測されていますが、詳細な機序についてはいまだに解明されていません。従って、唯一の予防法は真に医学的に必要とされるときにのみ、輸血を実施するよう努めることです。

また一方で、血液凝固因子製剤によるHIV感染問題という深甚な苦難から得た教訓から、我が国は、今後健康被害が生じないよう血液製剤の安全性を向上するための施策を進めています。特に、輸血によるウイルス感染防止を中心とした輸血医療の安全性確保のため、日本赤十字社及び厚生労働省の担当部局が連携しながら、その時々最新のスクリーニング検査技術を取り入れるなど種々の方策を進めてきました。

しかし、2003年（平成15年）6月、供血者の血液中のHBVが極めて少量のために、NATで検出できずに輸血され、その受血者がB型肝炎に感染した可能性があることが判明しました。そこで、万が一、前回の献血時にウイルス（HBV、HCV、HIV）のNATが陰性でも今回の献血でこれらのウイルス検査の結果が陽転した供血者

が判明した際には、関連する血液製剤を回収するなど必要な措置をとるための遡及調査を徹底して行うこととしました。

ところが、2003年（平成15年）12月に遡及調査の徹底的な実施や、最新のスクリーニング検査技術であるNATを導入しても、HIVがスクリーニングで検出されず、患者に感染した血液が輸血されて、HIVに感染したことが判明しました。

そこで、NATなどの最新の検査技術を導入しても、感染初期のウィンドウ・ピリオドの存在などから見て、感染性ウイルスをすべて検出して排除することは不可能であるとの事実を踏まえ、従来からの検査・製造過程の安全性の向上に努めることに加え、供血者の選択基準などをさらに見直し、献血血液のさらなる安全性の向上と臨床の現場における適正使用の一層の推進を行うこととしました。

## ○ 生物由来製剤の特性を踏まえた血液製剤の安全対策

(1) 未知の感染性因子を含有している可能性が完全には否定できないという特性

→ 血液製剤の使用状況を正確に把握するとともに、その記録を長期間保存する

→ 真に必要な場合に限り血液製剤を使用するなど、適切かつ適正な使用を一層推進する

(2) 不特定多数の人から採取されている場合、感染因子混入のリスクが相対的に高まるという特性

→ 可能な限り複数回の献血経験者に、高単位の献血（400ml献血、成分献血）を依頼する

# 血液製剤適正使用への具体的な取組

## 1. 血液法による適正使用の推進と薬事法改正による記録の義務化

第154回国会において、「薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律案」が一部修正のうち可決成立し、平成14年7月31日法律第96号として公布されました。血液製剤に関しては、薬事法第8章の2「生物由来製品の特例」に規定されるほか、「採血及び供血あっせん業取締法」は全面改正され、名称も「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」（「血液法」）に変更されました。

血液法第8条においては、医療関係者の責務として、「基本理念にのっとり、血液製剤の適正な使用に努めるとともに、血液製剤の安全性に関する情報の収集及び提供に努めなければならない。」旨が規定されました。

さらに、同法第9条に基づき定められる基本方針（「血液製剤の安全性の向上及び安定供給の確保を図るための基本的な方針」（平成15年厚生労働省告示））の中、血液製剤の安全性の向上に関する事項（第6項）として、  
(1) 医療関係者は、特定生物由来製品を使用する際には、原材料に由来する感染のリスク等について、特段の注意を払う必要があることを十分認識する必要がある。

(2) 医療関係者は、薬事法第68条の7に基づき、その有効性及び安全性その他当該製品の適正な使用のために必要な事項について、患者又はその家族に対し、適切かつ十分な説明を行い、その理解と同意を得るよう努めるものとする。

と、また、同基本方針中、血液製剤の適正な使用に関する事項（第7項）として、

(1) 医療関係者は血液製剤の特徴を十分に理解し、その適正な使用を一層推進する必要がある。また、医療関係者に対する教育や研修等、様々な機会を通じて働き掛けていくことが重要である。

(2) 医療機関においては、血液製剤を用いた医療が適正になされるよう、院内の血液製剤を管理し、使用するための体制を整備することが重要である。

このため、国及び都道府県等は、そのような医療機

関に対し、様々な機会を通じて院内における輸血療法委員会、責任医師の任命及び輸血部門の設置を働き掛けるものとする

とされ、医療関係者をはじめとする関係者に対し、血液製剤の適正使用における安全性の向上や適正使用の取組の基本的な方向が明らかにされました。

一方、薬事法においては、万が一、感染症が発生した場合の遡及調査を容易に行うため、血液製剤の管理簿の作成・保存が法制化されました。

これにより、医療機関において血液製剤を使用した場合は、その情報（製品名、製品番号（製造記号）、患者の方の氏名、住所、投与日等）を記録し、当該医療機関において使用日から少なくとも20年間保存することとされました。

さらに、薬事法第77条の4の2においては、

- (1) 製造販売業者は製品による感染が疑われる症例について知った場合は、すみやかに厚生労働省に報告しなければならない。
- (2) 医薬関係者は、製品との関連が疑われる重篤な感染症、疾病について必要と認めた場合は、厚生労働大臣に報告しなければならない。

とされています。

- ・ 今回の法改正では、薬事法と併せて採血及び供血あっせん業取締法が改正され、安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律（血液法）となりました。
- ・ 生物由来製品のうち血液製剤については、それぞれ安全対策については薬事法、安定供給と適正使用については血液法に基づいて、施策が講じられることとなります。

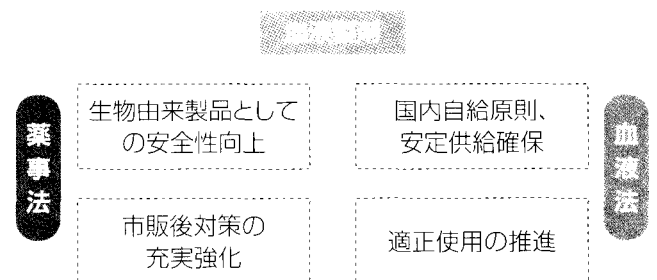


図5-3 薬事法と血液法の関係

## 2. 各種指針の見直し

輸血療法の適正化及び血液製剤の使用適正化については、これまで「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について」（平成11年6月10日付け医薬発第715号厚生省医薬安全局長通知）及び「血小板製剤の使用適正化の推進について」（平成6年7月11日付け薬発第638号厚生省薬務局長通知）により、「血液製剤の使用指針」、「輸血療法の実施に関する指針」及び「血小板製剤の適正使用について」。以下「各指針」という。）を示し、血液製剤の適正使用の推進に積極的に取り組んできましたが、平成16年7月に取りまとめた「輸血医療の安全性確保に関する総合対策」においては、これらを最新の知見に基づき変更するとの方針が示され、薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会適正使用調査会において、各指針の改定に向けた検討が行われ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会血液事業部会において、その改定が了承されました。

各指針は、平成11年6月制定後の輸血療法の進歩進展を踏まえて再検討を行い、改定したものであり、平成15年7月施行の「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」を踏まえた変更と、平成17年4月施行の「血液製剤等に関する遡及調査ガイドライン」を踏まえた変更を主としています。また、血液製剤の使用指針については、血小板製剤の使用基準を含めるとともに、各領域における最新の知見に基づき、血液製剤の使用適正化の一層の推進を図るため、見直しを行ったものです。具体的には新生児への適応に関する記載の追加や病態又は術式ごとの適応の提示などが変更されました。

## 3. 医療施設における輸血療法委員会の設置および合同輸血療法委員会

「輸血療法の実施に関する指針」において、各医療機関には院内に輸血の適応、血液の選択、副作用把握、対策、輸血関連情報伝達などを目的として輸血療法委員会の設置が求められています。さらに、より多くの医療機関で輸血療法委員会が設置され活発に活動ができるように支援するため、地方自治体、赤十字血液センター、主要医療機関が中心となって、各施設の輸血療法委員会設置の推進、活動の活性化、情報交換などを行う「合同輸血療法委員会」の設置を推進しています。

## 4. 診療報酬による適正使用への取組の評価

平成18年4月より、一定の施設基準に適合し、社会保険事務所に申請して認められた医療機関においては、輸血をすることに月に一回を限度として輸血管理料を算定できるようになりました。これは、医療機関における輸血部、輸血療法委員会の血液製剤の管理や適正使用に対する取組を評価するものです。

## 5. その他の取組

医学教育や臨床研修を通じた適正使用を周知・徹底することや血液製剤使用状況調査の実施・公表、適正使用の進捗状況や、各医療機関、診療科、術式による適正な血液製剤の利用について検討を行っています。