

## 輸血用血液に関する病原体低減/不活化技術調査視察団報告

2008/07/23

日本輸血細胞治療学会は2008年5月19日付で輸血用血液製剤における病原体不活化技術導入に関する見解を表明した。その中で「国は、我が国に適した病原体不活化技術導入の議論のために、病原体不活化技術導入に関する諸外国における最新の情報を収集する。そのために日本輸血細胞治療学会は十分な協力を惜しまない。」とした。今般、視察団を欧州4か国に送り、この技術について調査を行ってきた。調査報告書がまとまったのでその概要版を公表する。

日本輸血細胞治療学会 理事長 大戸 育

視察団：

日本輸血・細胞治療学会

大戸 育

福島県立医科大学

Kenneth Nollet

東京都西赤十字血液センター

佐竹.正博

国立感染症研究所

岡田 義昭

国立感染症研究所

大坪 寛子

視察日程：

2008年6月24日 7月3日

### 要約

1. 先進的な欧州4カ国（ベルギー、ドイツ、オランダ、フランス）を視察調査した。4か国の間でも輸血血液製剤安全確保に採用している感染症対策には大きな幅がある。
2. 病原体低減/不活化 (Pathogen Reduction, PR/ Pathogen Inactivation, PI) 技術の実際の採用状況については、日本で流布していた情報とは乖離が見られた。
3. 将来の新興・再興感染症の予測と対策にはどの国も苦渋し、広範な情報を希求し、コストと得られる利益を勘案しつつ、病原体低減/不活化技術を含めて試行と研究を続行している。

2008-06-25

## ベルギー連邦医薬品機構血液組織細胞監視部門 ムレ上級専門官

インターセプト病原体低減/不活化技術は血小板製剤の 15%に実施されている。未だ正式認可には至っていない。

1. 連邦医薬品機構は研究的試行を 2005 年 3 センター（2 赤十字、1 病院血液銀行）に許可した。許可にあたって、独自の評価研究は実施せず、効果と毒性試験はメーカーと発表論文をそのまま受け入れた。小児や妊婦にも制限することなく投与されている。長期的な有害反応については注意しなくてはならないことでは意見が一致している。
2. 当初 2 年間の研究計画は過ぎたが、そのまま病原体低減/不活化技術を使用している。最終的に政府が最終決定をするが、2 年以内に 100%技術の施行を予定している。承認を与えると 2 年間ごとに監査を行う。現在承認は取れていないが、一旦承認されればセンターごとに何を使ってもよい。
3. 血小板へのコスト上乘せは難しい。新興・再興感染症非流行期のコスト 346 万ユーロ (5.8 億円)/Quality Adjusted Life Year 対 流行期 19.5 万ユーロ (3.2 千万円)/QALY.
4. 血小板は低減/不活化技術もしくは細菌培養検査を行うことで保存期間が 7 日に延長可能。インターセプトを施すと血小板製剤の約 10%が損失するので、その分余計にドナーから採取している。
5. 血漿に関しては S/D(Solvent/detergent)、MB(Methylen blue)が使用可能だが、S/D 血漿は医薬品として登録されており、市場で販売されている。インターセプト S-59 血漿については諮問官より前向きなアドバイスがあった。認可されれば MB でも S-59 でも自由に選ぶことが出来る。

## ベルギー、モン・ゴディン大学オセラー博士

山間地域にある大学病院付属の血液センターである。周辺の医療機関に血液製剤を供給しているが、採血から病原体核酸増幅検査 (NAT) まで完全に独立して行っている。

1. 消毒方法を改善して初流血除去を導入しても血小板輸血で細菌感染症 (2003 年までに 2 件) が発生し、病原体低減/不活化技術インターセプト導入に踏み切った。導入してから 15,000 本の血小板製剤を供給しているが、細菌感染の報告はない。
2. 低減/不活化技術により血小板製剤のロス は 8 - 12%みられるが、患者の重度出血エピソードでは差はない。必要となった赤血球輸血量に差はない。血小板供給量も増えていない。
3. 1 血小板製剤当たり 80 ユーロかかるが、培養検査を行わなくて済むこと、CMV 検査を中止したことで節約できた。放射線照射も一部を残して、止めている。処理を行った血小板は保存期間が 5 日から 7 日に延長が認められている。そのため、血小板製剤の期限切れは 10%あったが、2%に減少した。

4. 輸血後の免疫学的副作用も減少している。輸血関連急性肺傷害 (TRALI) が増えると危惧されているが、TRALI が増加した印象はない。副作用を調査する特別なプログラムは組んでいなかったが、昨年からは検体保存を開始した。

2008-06-26

### ドイツ、ケルン大学 ガトフ教授とピカー医師

Navigant ミラソルと Cerus インターセプトの実験を精力的に実施して、病原体低減/不活化処理に伴う血小板活性化や処理血小板の保存に伴う生化学的劣化など多くのデータを蓄積している。しかし、実際は患者には未だ病原体低減/不活化技術を処理した血小板製剤を使用していない。

2008-06-26

### オランダ、輸血血液財団、ファン・デア・ポール博士、デ・コルテ博士

“ 欧州でも国ごとに採用する安全検査対策は一律ではない ”

“ 我々は最高の安全ではなく、 納得できる安全を追う ”

1. オランダは海拔マイナス 4 m ゆえ、国土を水没させないことが何よりも重要である。政府には、専門家が多くいて、有用な統計を出している。しかし、血液事業にどのくらいの金額を掛けるべきか、医療全体の中のどのくらいであるべきか、大きなジレンマである。

年に数回の感染と説明すると、メディアや市民は「そんなに沢山」というが、数百万に一件と説明すると「そんなに少ないの」という。

2. 可能な病原体低減/不活化方法としてリポフラビン ( Navigant ミラソル )、S-59 (Cerus インターセプト)、メチレンブルー、SD がある。

しかし、最大製剤である赤血球に対する病原体低減/不活化技術はない。これができない戦略にどんな意味があるのだろうか。新しいデータにより、改めて赤血球製剤の処理の困難さがわかった。膜の反応は残ったままで、新たに赤血球が脱水される話が出てきた。

3. オランダは初流血除去と血小板製剤にバクテリア培養検査を入れたことで効果を上げている。培養を開始してからは輸血による敗血症は一例も経験していない。血小板の有効期限を 7 日に延長できたことによって期限切れは 20% から 8% に減少した。
4. ヨーロッパ (特にイタリア、フランス) では蚊による新たな病気が広がった (デング、チクングニヤ)。ヨーロッパではアジアの竹が好まれ、蚊が媒介する病原体まで輸入された可能性がある。
5. オランダではもっぱら製剤の品質の変化について検討している。病原体低減/不活化を施すと、血小板輸血効果が 10% 落ちることが確認されている。処理血小板の臨床研究を血液疾患患者において行う計画がある。

6. 化学物質を添加しない紫外線 UVC 照射技術に関しては現実味があるとは考えられない。まず、HIV に無効であること、膜タンパクに直接ダメージを与え、血小板を活性化すること、ミトコンドリアへのダメージが大きいことが理由にある。

<今後のオランダの方針について>

7. 病原体低減/不活化技術については現時点では非常に慎重である。FFP に対して低減/不活化が必要だと考えていないが、2-3 年後には決定したい。クアランチン（検疫保管）は十分機能しているし、最も安全な方法と考えているので今後も続ける。
8. 病原体について個別核酸検査はやらないと明言。
9. 新興・再興感染症について。現行の低減/不活化技術が無効な病原体（E 型肝炎など）をいくつか挙げ、「本当に効く病原因子が侵入してくるのか、感受性がある様態（高濃度でないなど）で侵入して来るのか雲をつかむような話である。」と。

2008-07-01

### フランス、アルサス血液センター、カズナヴ博士

1. フランスでは 50%二本立て（例えば、S/D 血漿: MB 血漿 = 1:1）原則であり、必ず 2 種類の方法の製剤を用意することになっている。
2. アルサス血液センターは人口 200 万人をカバーする。パイロットセンターという立場で 2006 年 5 月から先進的にインターセプトを 100%導入している唯一の国内センター。
3. レ・ユニオン島では一時期、人口の 1/3 がチクングニアに感染したため採血が不可能になった。イタリアでもアフリカ旅行に行った 250 人が感染した。

血小板について

4. アルサス血液センターが供給する全ての血小板製剤がインターセプトで処理・供給されている。処理血小板の供給により CMV 検査と 線照射は同時に中止した。保存期間は 5 日間のままとしているが、実際には殆ど 3 日以内に供給され、期限切れ率は 0.5% である。  
16,731 本の全血由来血小板と 8,515 本の成分由来血小板の使用経験がある（2008 年 5 月 15 日現在）。使用血小板量と赤血球量に増加はみられない。
5. ヘモビジランスの結果からは、血漿除去のみで免疫学的副作用の低下を認めている。非処理(phase 1)と血漿除去のみ(phase 2)とインターセプト処理時期(phase 3)で副作用を比較したところ、3 群ともにバクテリアの感染症例はなかった。phase 3 時期に 37 例の急性輸血反応が報告されたが、19 例が赤血球による反応で、8 例が発熱、3 例がアレルギーで、1 例に輸血関連急性肺傷害を認めた。肺傷害例ではドナーに白血球抗体が検出された。

<新鮮凍結血漿 FFP について>

6. アルサス血液センターは 2007 年 9 月より 100%、インターセプト-FFP を供給している。11,007 本の使用経験がある（2008 年 5 月 15 日現在）。同時にクアランチン FFP

を中止した。クアランチンはドナーの再来が困難であり、供給を困難にする。

<残留 amotosalen と患者監視について>

- 7 . 品質管理のために処理製剤の 1% に対して、残留 amotosalen を測定している。平均残留値は、血小板で  $0.24 \pm 0.09 \mu\text{M}$ 、FFP で  $0.50 \pm 0.05 \mu\text{M}$  であり、いずれも基準値 ( $2 \mu\text{M}$ ) を下回っている。血液内科の患者で 1000 単位使用した症例でも蓄積は確認されなかった。
- 8 . 処理血小板を輸血された患者は、通常のヘモビジュランスに加えて、特別にレジストリーを作成して監視している。また義務ではないが、製剤サンプル (処理前のみ) を 5 年間保管している。

<今後のフランスの方針>

- 9 . 最終的な決定は 1 - 2 年後と考えている。赤血球製剤は不活化されていないので、個別核酸増幅検査を導入すべく準備を進めている。
- 10 . チクングニヤの経験があるので、新興・再興感染症への予防対策としての考えは強い。処理血小板は、従来の製剤と同じ価格で供給している。全国に展開されるようになったらコストが大きな問題となることは承知している。本土ではいまだストラスブールに限られているのは、これが最大の問題であるから。