Japanese Journal of Transfusion Medicine, Vol. 45. No. 3　45(3)：339—348, 1999

総　説

輸血用血液のウイルス不活化

金光　公浩*　阿部　英樹**　関口　定美**
*日本赤十字社血液事業部
**北海道赤十字血液センター

VIRUS INACTIVATION OF BLOOD COMPONENTS

Kimihiro Kanemitsu*, Hideki Abe** and Sadayoshi Sekiguchi**
*Blood Program Division, Japanese Red Cross
**Hokkaido Red Cross Blood Center

Key words：virus inactivation, blood safety, methylene blue, solvent/detergent, pasteurization

はじめに

医療技術の進歩が著しい高度医療社会にありながら，今日でも「100% 安全な輸血医療」は存在しない．なぜならば輸血用血液のリスク（残された危険性：Residual Risk）として，輸血感染症を起こすウイルス等のウインドウピリオド（感染直後から抗原又は抗体が検出できるまでの感染の事実を検知できない期間，いわゆる検査の空白期間）[1)2)]，ウイルス変異株に代表される現行検査法の感度・特異性の問題[3)]，人的・機械的エラー[4)]及び実用化を含めて検査法のない場合[5)]などの他，未知の病原因子によるリスク[6)]が挙げられる．また，輸血後GVHD（graft versus host disease）に代表される免疫学的副作用[7)]並びに医療機関における医療過誤の問題[8)9)]があるからである．こうした状況のなかで輸血用血液の安全性確保の推進を検討するには，赤血球製剤，血小板製剤，血漿製剤の全ての特性を視野にいれながら residual risk を総合的に判断し，整合性のある適切な対応を考慮することが不可欠である．

ウインドウピリオドは，現時点で残されたリスクの重要課題の一つであり，そのリスクを減少させるために，まず献血時の問診でウインドウピリオドの献血を排除することが「血液問題検討会」で求められ[10)]，既に実施されている．しかし，問診でウインドウピリオド等の危険性を完全に排除することは著しく困難である[11)12)]．一方，「血液行政の在り方に関する懇談会」報告書では，ウインドウピリオドを限りなく短縮できる検査法の開発が要求されており[13)]，日本赤十字社はプロジェクトにより検査機器・試薬メーカー2社とそれぞれ契約を結び，核酸増幅検査（NAT：nucleic acid amplification test）法の実用化を鋭意進めており，ヨーロッパの一部の国において原料血漿のミニプール/NAT が実施されているし，日本赤十字社血漿分画センターにおいても，分画用原料血漿の工程前検査のセグメントによる 500 本ミニプール/NAT として既に一部活用されている[14)]．しかし，個々の輸血用血液のスクリーニング検査に現時点で採用できる技法はない．1997 年 5 月にウインドウピリオドの輸血用血液で HIV 感染例を経験しており[15)]，輸血用血液の更なる安全性確保対策の早急な実現を目指して努力を重ねている．しかし，NAT 法と言えどもウインドウピリオドをゼロにするものではなく，未知のものを含めあらゆる病原体による汚染の恐れを完全に排除できるものではない．図 1 に示すなかで日本赤十字社は，独自に問診の充実，前回検査履歴の照会，検体保管等を実施しているが，輸血用血液の更なる安全性対策として，献血者情報，検査情報をリアルタイムに活用するためのコンピュータシステムの全国一元管理化，血漿の在庫延長（IH：Inventory Hold）

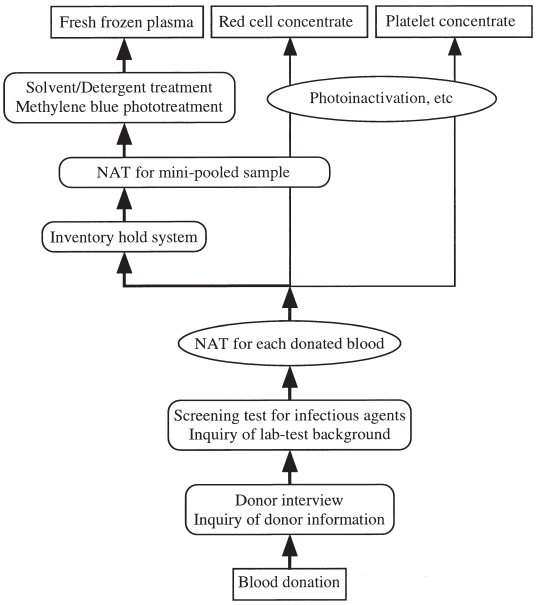
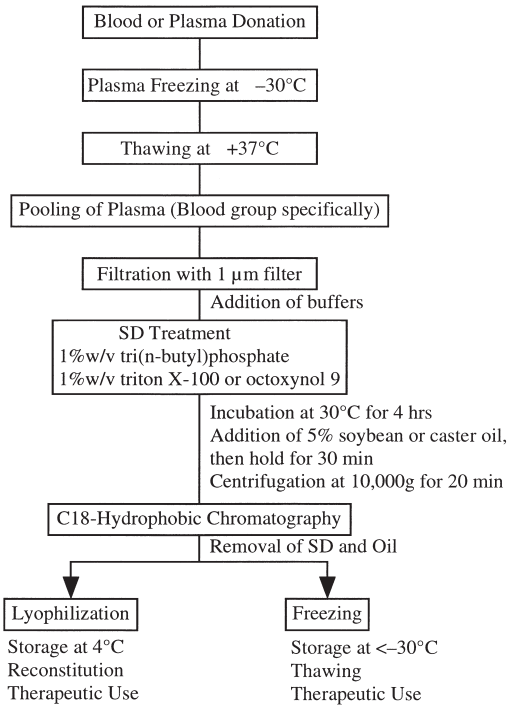


Fig. 1 Strategy to ensure the safety of blood components for transfusion.
Ellipse：Not in use in any country.
NAT：Nucleic acid amplification test.



(Horowitz B, at al. Blood. 79:826-831, 1992)

Fig. 2 Schematic diagram of solvent/detergent treatment for virally inactivated plasma（VIP）.

システム[16]，輸血用血液のミニプール/核酸増幅検査等の実現に向かって順次作業を進めつつあるが，最終的には血漿分画製剤と同様，輸血用血液についても感染性因子の不活化処理の実現に到達することが必須であると考える．

血液のウイルス不活化に関して国内[17)18]及び国外[19]に優れた総説があるが，本稿では輸血用血液の安全確保対策として，製剤別にウイルス不活化の現状を中心に述べる．

新鮮凍結血漿（FFP：fresh frozen plasma）

FFP の安全性確保対策として，欧米では検疫保管（Quarantine）[20]の他，有機溶媒/界面活性剤（S/D：Solvent/Detergent）法[21)22]，メチレンブルー（MB：methylene blue）光不活化法[23)24]が実施されている．また，液状加熱（Pasteurization）法[25]も検討されている．

（1）S/D 法

血漿分画製剤，特に血友病第 VIII 因子製剤のウイルス不活化法として 1985 年に Horowitz ら[26]が開発した方法で，FFP の安全性確保のためにプール血漿に応用したものである．図 2 に示すように 200～2,000 人分の同一血液型の FFP を融解後プールし，フィルターでろ過後，1%（w/v）tri（n-butyl）phosphate と 1%（w/v）triton X-100 などで 30℃，4 時間インキュベーションしてウイルス不活化処理を行う．その後，植物油を加えて tri（n-butyl）phosphate と triton X-100 を抽出除去し，さらに C 18 逆層クロマトグラフィーにて残存する有機溶媒と界面活性剤を除去した後，適当な容器に分注し，凍結したものである．欧米では 200 ml 容量のプラスチック容器が使用されている．一連の処理操作によりエンベロープウイルスを完全に不活化することができるとされており，分画製剤の不活化処理では約 8 年間に約 3,000 万回の投与で 1 例も HIV，HCV，HBV 感染例は無い．

S/D 処理によるウイルス不活化率は，HBV で $10^6 CID_{50}$（median chimpanzee-infectious dose），

Table 1 Percentage recovery of coagulation factors and other plasma proteins in solvent/detergent-treated or methylene blue-phototreated plasma

Coagulation factor	Solvent/detergent treatment * (%) (n = 10, mean ± SD)	Methylene blue phototreatment † (%) (n = 4, mean ± SD)
FⅠ	NA	65.9 ± 3.90
FⅡ	90.78 ± 4.06	NA
FⅤ	84.82 ± 6.90	77.4 ± 10.20
FⅦ	98.20 ± 3.41	86.4 ± 4.70
FⅧ	75.66 ± 6.06	ca. 80
vWF : Ag	97.87 ± 4.42	NA
vWF : RiCof	90.95 ± 6.06	NA
FⅨ	88.23 ± 7.59	ca. 80
FⅩ	91.55 ± 6.11	NA
FⅪ	91.71 ± 7.33	86.7 ± 12.80
FⅫ	95.52 ± 4.61	NA
FⅩⅢ	NA	99.5 ± 8.50
ATⅢ	92.34 ± 5.51	NA
C1	NA	84.1 ± 11.60
C4	NA	82.5 ± 16.80
C1 INH	NA	101.9 ± 3.00
TT	NA	135.8 ± 8.40

* Plasma was treated as described in Figure 2.
† Plasma was treated as described in Figure 3.
NA : not available.

HCV で 10^5 CID_{50}, HIV で $10^{6.2}$ $TCID_{50}$（median tissue culture-infectious dose），VSV で $10^{7.5}$ $TCID_{50}$, Sindvis virus で $10^{6.9}$ $TCID_{50}$ 以上であり，S/D 処理不活化血漿はこれまでヨーロッパを中心に 230 万単位が臨床使用されているが，HBV, HCV, HIV で輸血後セロコンバーションを起こした症例の報告は無いと言われている[27]．表１に示すように凝固因子の活性損失は 2～25% であり[28]，また，この操作により血漿自身も約 10% 希釈される．Tri (n-butyl) phosphate 残存量は 1 μg/m*l* 以下，triton X-100 の混入量は 5 μg/m*l* 以下であり，特に問題とならないとされている．ネオアンチゲンの出現も認められていない．フォンビルブラント因子 (vWF) マルチマーに著しい減少が認められるが，先天性ならびに後天性の凝固異常症の治療や血漿交換療法にも従来の FFP と同等またはそれ以上の臨床効果を示し，さらに安全性の観点からは S/D 処理血漿が十分 FFP に替わり得るものと考えられている．なお，A 型肝炎ウイルスやパルボウイルス B 19 等に代表されるノンエンベロープウイルスの不活化は不可能であるので，未知ウイルス及び検査法の確立していない血液中の感染因子の危険を含め，血漿をプールすることによる感染因子汚染の拡大は深刻な問題であり，S/D 処理によっても不活化できない感染因子の排除が今後の最も重要な課題となっている[29]．また，アメリカでの食品医薬品局（FDA）承認が遅れた理由としてプールすることの危険性に加えて，添加する薬剤の人体への毒性，特に新生児や小児に対する影響などが充分に明らかになっていないことが挙げられている[30]．

S/D 処理 FFP は，表２に示すようにフランス，ドイツ，イギリス，オランダ，ベルギー，オーストリア，ノルウェー等で使用されている．アメリカにおいても 1998 年５月から V. I. Technologies Inc.（VITEX 社）で処理された SD Plasma がアメリカ赤十字血液センターを介して供給されている[31]．

(2) MB 光不活化法

ウイルス光不活化法は光増感色素を添加した血漿製剤に光を照射し，その光増感作用によりウイルスの感染性を低下させる方法である[32]．これま

Table 2 Current status of virus inactivation methods or quarantine for fresh frozen plasma in different countries

Country	Method	Start	Availability
United States	S/D	April 1998	FFP SD-plasma
Germany	MB, Quarantine (6 month) S/D	February 1992 1990	MB-FFP Q-FFP SD-FFP
France	Quarantine S/D	1993	Q-FFP SD-FFP
Switzerland	MB, Quarantine (4 month)	November 1992	MB-FFP Q-FFP
United Kingdom	S/D		FFP
Netherlands	Quarantine S/D		Q-FFP SD-FFP
Belgium	S/D		SD-FFP only
Austria	Quarantine S/D		FFP Q-FFP SD-FFP
Norway	S/D	1993	SD-FFP only
Spain	Quarantine		FFP Q-FFP

S/D, solvent/detergent treatment ; MB, methylene blue phototreatment ; FFP, fresh frozen plasma ; Q, quarantine.
Blank columns indicate unavailability of information.

Table 3 Virucidal spectrum of photochemicals

Photochemical	Light	Virus inactivation	
		Yes	No
Methylene blue	550—700 nm	HSV, Influenza, HIV, VSV, Sindbis, SV40, Adenovirus, M13	Poliovirus, HAV, EMCV
Merocyanine 540	400—600 nm	HSV, CMV, HTLV-Ⅰ, VSV	Adenovirus
Psoralens	UVA	HIV, HBV, HCV, VSV, Sindbis, M13, ϕ6	
Porphyrins	600—700 nm	HIV, HSV-1, VSV	
Phthalocyanines	600—700 nm	HIV, VSV, EBV, Sindbis, M13	EMCV

CMV, cytomegalovirus ; EBV, Epstein-Barr virus ; EMCV, encephalomyocarditis virus ; f6, f6 bacteriophage ; HAV, hepatitis A virus ; HBV, hepatitis B virus ; HCV, hepatitis C virus ; HIV, human immunodeficiency virus ; HSV, herpes simplex virus ; HTLV-Ⅰ, Human T-lymphotropic virus ; Influenza, influenza virus ; M13, M13 bacteriophage ; Sindbis, sindbis virus ; SV40, simian virus 40 ; VSV, vesicular stomatitis virus.

でに検討された主な色素とウイルスを表3に示した．フェノチアジン誘導体である光増感剤MBは中性溶液中では陽性に荷電していること，また両親媒性であることから，陰性荷電の核酸や外殻脂質二重膜と高い親和性を示し，その存在下に可視光を照射すると，生成する活性酸素やフリーラ

ジカルの作用によってウイルス核酸や脂質二重膜に損傷を与え，ウイルスの感染及び複製を阻害する．MB分子がグアノシン－シトシンの塩基配列の箇所で優先的に核酸に結合し，光エネルギーを吸収し，一重項酸素を生成しウイルスの核酸を破壊する．一重項酸素の発生は，照射光源を切ることで直ちに止めることができる．こうしたMBによるウイルス光不活化の機序について解明されつつある[33)～35)]．

光増感剤のなかでもMBは，メトヘモグロビン血症治療用に大量投与（1～5 mg/kg静注，1～3日）するなど長い臨床実績があり[36)]，直接的な毒性はほとんど無いと考えられることから，ウイルスの光不活化用増感剤として用いられている．

シュプリンゲ赤十字血液センター（ドイツ）では，図3に示すように，急速凍結したFFPを振とう水浴で27℃，25分以内で溶解後，個々の塩化ビニル製血液バッグ内の約250 m*l*の血漿に無菌的接続装置（SCD：Sterile Connection Divice）を用いてチューブを接続し，MB溶液（2.4%溶液，250 m*l*）を1バッグあたり5～6 m*l*（1 μmol/*l*）添加し，10～15℃で1時間回転混和でインキュベーションした後，6万ルクスの可視光（波長620～670 nm）を室温で1時間照射後，MBを除去せずにそのまま凍結して製品とする方法を開発した．なお，照射装置の温度が上昇するのを防ぐためにMB添加FFPバッグと光源の間に冷風を通している．分離した血漿を一旦凍結・融解した後にMBを添加して光不活化処理を行うのは，凍結後融解することで白血球内に取り込まれているウイルスをフリーにして不活化効果を高めるため及び作業効率のためと言われている．MB光不活化法の最大の利点は，血漿をプールすることなく個々のバッグ血漿を不活化できることであるが，処理工程のバリデーションが問題であり，シュプリンゲ赤十字血液センターでは1回ずつの処理ごと（一度に21個のバッグが光照射される）に光照射量を測定することで不活化操作の検証を行っている．

MB存在下での光不活化では表3に示すように広範なエンベロープウイルスの不活化に加えて，一部のノンエンベロープウイルス（Simian virus

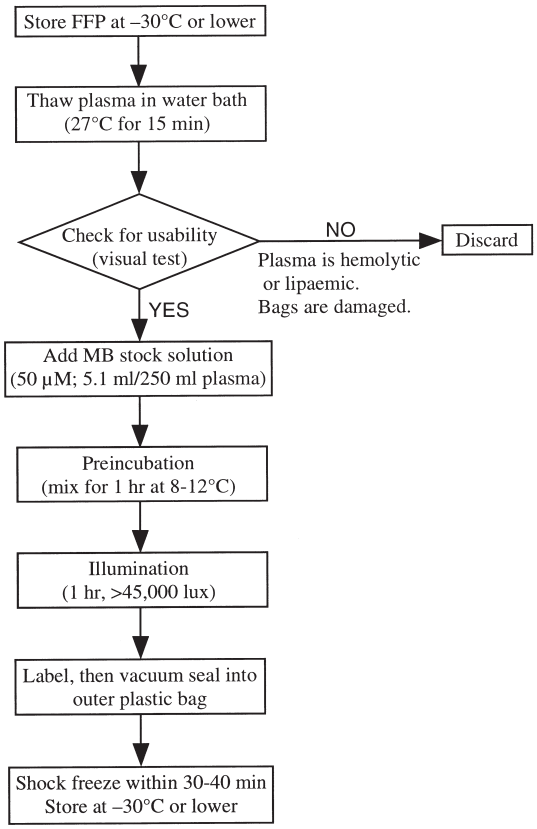


Fig. 3　Schematic diagram of methylene blue phototreatment for fresh frozen plasma.

40）の不活化も可能である．HIVでは6万ルクス，15分の照射で10^3 $TCID_{50}$，1時間の照射で10^5～10^7 $TCID_{50}$の不活化が確認されている．しかし，ヒト由来の肝炎ウイルスについての不活化データが不足している点が問題[29)]とされている．また，A型肝炎ウイルスやパルボウイルスB 19の不活化はできない．さらに細胞内のウイルスに対する不活化効果を懸念する報告[19)]がある．MB光不活化処理の改良法として，全血から血漿を分離後凍結する前にフィルターで白血球除去した後MBを添加し，発光ダイオードによる赤色光を短時間（15分）照射する方法が報告[37)]されている．

光不活化法によるフィブリノーゲンや第VIII因子活性の損失は20%程度であり，他の凝固因子活性も10～30%前後損なわれるが（表1）[38)]，臨床上特に問題となっていない．本邦においても，MB

光処理によりHIVを不活化する条件では血漿凝固活性の低下は5%未満であるとの報告がある[39]．光不活化法はネオアンチゲンの生成もなく[40]安全と考えられるが，in vitroでは遺伝子への影響も報告[41]されており，慎重な対応が望まれている．

シュプリンゲ赤十字血液センターで行われているMB光不活化法では，添加したMBを除去していないが，添加されるMBの毒性は臨床で使用されてきた量に比較して極めて少量であることから問題ないと考えられている．最近の報告では血漿からの白血球除去とMB除去を同時に行うことができる吸着フィルターの開発が報告[42]されている．

ドイツでは1992年から多くの臨床使用経験があるが，当局の製造承認を取得していない．スイス赤十字社中央輸血研究所でもシュプリンゲ赤十字血液センターの方法を導入している．

(3) 加熱処理（Pasteurization：パスツリゼーション）

加熱してウイルスを不活化することは，血漿分画製剤の分野で1980年代に開発され，現在でもアルブミンや一部の凝固第VIII因子製剤の不活化法として広く用いられている．その際，血漿中のタンパク質，凝固因子成分等の熱による活性低下を防ぐことがキーポイントとなる．

FFPのパスツリゼーションは，図4に示すようにスクリーニング検査で各種ウイルスマーカー（HIV-1/2抗体，HCV抗体，HBs抗原，HBc抗体，HTLV-I/II抗体）陰性及びALT値正常の献血者100人分（通常約60 *l*）の凍結血漿を30℃で融解後プールして，このプール血漿でパルボウイルスB 19のPCR検査を実施し，陰性であることを確認する．また，このプール操作ではHAV-IgG抗体及びHBs-IgG抗体の力価を調整する．次いで血漿タンパク質を保護するために，糖類（ソルビトール，サッカロース），アミノ酸及びカルシウム類等から成るタンパク質安定剤を血漿に対して1.6 kg/*l*の割合で添加し，静かに攪拌しながら60℃，10時間の液状加熱でウイルス不活化を行う．不活化が終了したら，冷却後加えた安定剤を除去するために，FILTRON（10,000 dalton cassetes）を用いて限外ろ過した後，200 m*l*のボトルに分注し，凍結保存を行うものである[25]．

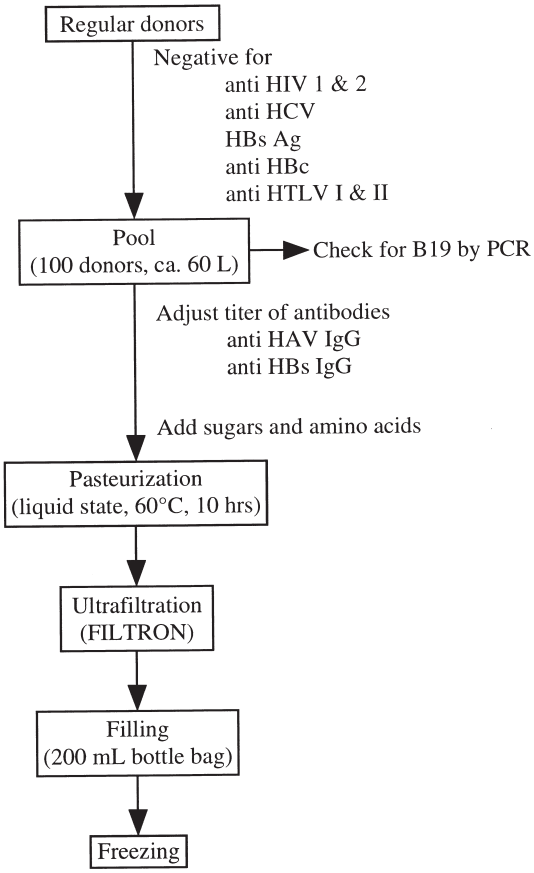


Fig. 4 Schematic diagram of pasteurization for fresh frozen plasma.

ウイルス不活化効果は，Pseudorabies virus（HBVモデル）で4 $\log_{10}$以上，Sindbis virus（HCVモデル）で5 $\log_{10}$以上，HIV-1で6 $\log_{10}$以上であり，ノンエンベロープウイルスにも効果があると言われている．しかし，工程管理としてチンパンジーを用いたHIV-1，HBV，HCVのスパイク実験の必要性が指摘されている[19]．本不活化法を開発したリール（CRTS Lille，フランス）では安全を期して，原料血漿は献血者由来のものとし，パルボウイルスB 19を含む徹底的なウイルス検査（スクリーニング）を実施し，その上血漿のプールサイズを60 *l*に限定して不活化血漿を製造している

とのことである．

凝固因子活性の損失は10%以下であり，タンパク質分解，凝集等によるネオアンチゲンの出現，各種タンパク質の活性化等も認められない．本法による不活化製剤の使用に関する臨床データについては詳しい報告がない．なお，パスツリゼーションの開発プロジェクトは，リールで検討されており，Clinical Trialまで行われたが，リールのCRTSがパリのLFBに統合されたことで，現時点で本プロジェクトは休止の状態であるが，近い将来再開される可能性が残されているとのことである（Dr. Burnouf T．の私信から）．

赤血球製剤

赤血球製剤のウイルス及び原虫等の不活化は，ヘモグロビンが紫外線（UV：ultraviolet）を吸収するためUV照射を用いることができず，ヘモグロビン由来の吸収帯のない600 nm以上の光を吸収するdihematoporphyrin, benzoporphyrin, merocyanine 540, phthalocyanine, MBなどの光増感剤と可視光の相互作用で産生する活性酸素を用いて研究されている．しかし，今日まで赤血球の生体内機能を保持したままで遊離又は細胞内の病原体を効果的に不活化する方法は報告されていない．光増感剤と可視光を用いる多くの研究は，主としてin vitroで感染性アッセイが可能なモデルウイルスで行われており，それらに対する不活化効果は得られるものの，溶血，カリウムの漏出，自己抗体の結合などの赤血球の障害の他，不活化効率を高めるために長時間の光照射や低ヘマトクリット処理が必要となる[43)44)]．その様な副作用を回避するために，活性酸素による赤血球細胞への障害を防止する活性酸素消去剤を用いたり[45)]，新たな化合物を合成する[46)]などの改良が行われているが，実用化には至っていない．

血小板製剤（PC：platelet concentrates）

PCの安全性確保対策では，ウインドウピリオドによるウイルスの混入に加えて，欧米では室温（20～24℃）で5日間保存して使用することもあるため，細菌の混入・増殖も大きな問題となっている．最近，PCに混入するウイルス及び細菌を不活化するために，8-methoxypsoralen（8-MOP），aminomethyltrimetyl psoralen, brominated psoralens等のソラレン誘導体による光不活化法が報告されている[47)]．ソラレンはRNAあるいはDNAの高次構造の研究に用いられる核酸の架橋剤で，一本鎖及び二本鎖の核酸に可逆的に挟み込まれるように結合する．その状態でUVA（320～400 nm）を照射するとソラレンは核酸に共有結合し，ソラレンで修飾されたウイルスあるいは細菌のゲノムは，もはや転写や複製ができなくなり，したがって増殖不能となる．

Linら[48)]は，100種類以上のソラレン化合物を合成し，ウイルス不活化効果を検討した結果，新規化合物であるS-59とUVAの組合せが最も有効で，実用化の可能性が高いことを報告している．

シングルドナー由来のPC（血小板数：3～5×10^{11}個）を通常の成分採血装置CS-3000（Baxter社）で採取し，1 *l*のプラスチックバッグを用い，35%の自己血漿と65%の血小板保存液（PASIII）の300 m*l*に浮遊させ，対象となるウイルスあるいは細菌をバッグに接種した．次いで150 μmol/*l*のS-59を添加した後，3 J/cm^2のUVAを照射し，室温にて5日間浸とう保存した．検討されたウイルスは，HIV-1, duck HBV（DHBV, HBVのモデルウイルス），ウイルス性下痢・粘膜病ウイルス（BVDV：bovine viral diarrhea virus，HCVのモデルウイルス）であり，細菌については表皮ブドウ球菌（Staphylococcus epidermidis）と肺炎桿菌（Klebsiella pneumoniae）である．S-59/UVA処理の効果は，cell-free HIVで＞$10^{6.7}$ PFU（plaque-forming unit）/m*l*, cell-associated HIVで＞$10^{5.6}$ PFU/m*l*, DHBVで＞$10^{6.8}$ ID_{50}/m*l*, BVDVで＞$10^{6.5}$ PFU/m*l*であり，PC中のウイルス量は，すべてにおいて検出感度以下になった．特にHIVにおいては0.1 μmol/*l*のS-59添加と1 J/cm^2のUVA照射で完全に不活化されることが判った．一方，細菌についてはS-59/UVA処理の効果は，表皮ブドウ球菌で＞$10^{6.6}$ CFU（colony-forming unit），肺炎桿菌で＞$10^{5.6}$ CFUであり，その感受性は肺炎桿菌が表皮ブドウ球菌よりもやや低かったが，当初の接種量が前者で$10^{3.1}$ CFU/m*l*，後者で$10^{4.1}$ CFU/m*l*の場合には，5日間保存においてもPC中に当該

細菌は検出されなかった．

S-59/UVA 処理が血小板機能に及ぼす影響を調べるために，処理直後と保存 1 日目，3 日目，5 日目，及び 7 日間後に pH，pCO_2, pO_2, HCO_3^-，血小板数, morphology score, 血漿グルコース量及び乳酸量，血小板凝集能，ATP 放出，血小板形態変化, 浸透圧抵抗性, P－セレクチン発現量などの検討が行われ，P－セレクチン発現量(血小板活性化の指標)が保存期間を通じて, 未処理 PC に比較して有意の増加を示したが，他の項目については同等かむしろ良好なデータを示した．P－セレクチンの発現量の増加に関しては，5 日間保存では未処理の PC と同程度であること，並びに UVA を照射しない S-59 添加だけの別の実験で，P－セレクチン発現量測定において非特異的な増加を示すことから生理的な意味はないことが示唆されている．In vitro における P－セレクチン発現量と in vivo の viability の相関は明らかではないが, 活性化された血小板の輸血後の生存時間が短縮すると報告されている．In vivo の実験として，アカゲザルへの S-59/UVA 処理 PC 投与では，投与血小板の回収率及び半減期は未処理の PC とまったく差が認められなかった．

8-MOP に比較して, S-59 は核酸への結合能が高く，in vitro 又は in vivo の血小板機能を阻害しないとされる少ない UVA 照射量で病原体を不活化することができる点で優れているとされているが，S-59/UVA 処理した PC が 5 日間保存でヒト血小板としての生理的機能を保持することを確認する必要があると報告されている．

PC の S-59/UVA 処理のバッグシステム（Baxter 社)では, シリカゲルによる S-59 の吸着除去システムが組み込まれているが，核酸あるいは細胞膜に結合して残存する S-59 変異原性等の毒性が問題となるか否か明らかではない．

おわりに

輸血用血液の安全性を確保するためウイルス不活化は必須であるが，現時点で実用化されているのは血漿製剤に対する S/D 法及び MB 光照射法であり，PC に対しては S-59/UVA 照射法が実用化に向けて臨床研究段階にある．しかし，赤血球製剤については未だ基礎研究段階で，実用化には今しばらく時間を要すると思われる．欧州では臨床で使用する FFP について，S/D 法，MB 光照射法及び Quarantine（一定期間を隔てた今回の献血で検査陰性ならば, 前回献血時の血漿を使用する）のいずれかが求められている．

日本においては，欧米に比較して赤血球に対する FFP の使用量が約 4 倍（年間使用量：約 40 万リットル，約 270 万バッグ）と多く，原料血漿年間 80 万リットルの確保と併せて，FFP 等の不活化等の導入を困難にしているが，ウインドウピリオドの大幅な短縮が期待される核酸増幅検査の導入を見据えながら早急な FFP のウイルス不活化の実現に向けて検討している．

文　献

1) Sloand, E. M.：Viral risks associated with blood transfusion. Photochem. Photobiol., 65：428—431, 1997.
2) Busch, M. P., Mosley, J. W., Alter, H. J. and Epstein, J. S.：Case of HIV-1 transmission by antigen-positive, antibody-negative blood (letter). N. Engl. J.Med., 325：1175, 1991.
3) Jongerius, J. M., Wester, M., Cuypers, H. T. M., Oostendrop, W. R., Lelie, P. N., Poel, C. L. and Leeuwen, E. F.：New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. Transfusion, 38：56—59, 1998.
4) 徳永和夫：福岡県赤十字血液センターにおける品質保証と GMP への取り組み. 編者関口定美, 血液センターにおける品質保証と GMP，富士書院，札幌，1996, 155—163.
5) Chesebro, B.：BSE and prions：uncertainties about the agent. Science, 279：42—43, 1998.
6) Nishizawa, T., Okamoto, H., Konishi, K., Yoshizawa, H., Miyakawa, Y. and Mayumi, M.：A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem. Biophys. Res. Commun., 241：92—97, 1997.
7) 十字猛夫，伊藤和彦　編著：輸血後 GVHD. 金芳堂，京都，1994.
8) 田村　眞：輸血の安全性に関するメモ. 第 4 回赤十字血液シンポジウム要旨集，1996, 3—8.
9) ABC Newletter：FDA Issues Annual Summary of Error and Accident Reports. 15：15—17, April 17, 1998.
10) 輸血用血液製剤の安全性に関する報告書：厚生

省血液問題検討会，1995.
11）霜山龍志，関口定美：献血者問診の現状と問題点．血液事業，20：155—161, 1997.
12）Williams, A. E., Thomson, R. A., et al.：Estimates of infectious disease risk factors in US blood donors. JAMA, 277：967—972, 1997.
13）「血液行政の在り方に関する懇談会」報告書：厚生省，1997.
14）日本赤十字社血漿分画センター，パンフレット：Red Cross Plasma Derivatives From Voluntary Donation. 1998.
15）毎日新聞（夕刊），5月23日付，1997.
16）FDA proposal on plasma inventory hold. AABB Regulatory Update, 5（4）：3—4, April 1998.
17）関口定美，阿部英樹：輸血用血液のウイルス不活化法．Infection Control, 6：28—31, 1997.
18）Sekiguchi, S.：Proceedings Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region. Virus photoinactivation and removal of the blood component. 179—187, 1995.
19）Friedman, L. I., Stromberg, R. R. and Wagner, S. J.：Reducing the infectivity of blood components－what we have learned. Immunological Investigations, 24：49—71, 1995.
20）Report 7 September 1995 meeting of EPFA／EAPPI with CPMP Bioltechnology Working Party：Consideration on Quarantine for Plasma For Fractionation. EP-95565, September 1995.
21）Horowitz, B., Bonomo, R., Prince, A. M., Chin, S. N., Brotman, B. and Shulman, R. W.：Solvent／detergent-treated plasma：a virus-inactivated substitute for fresh frozen plasma. Blood, 79：826—831, 1992.
22）Klein, H. G., Dodd, R. Y., Dzik, W. H., Luban, N. L., Ness, P. M., Pisciotto, P., Schiff, P. D. and Snyder, E. L.：Current status of solvent／detergent-treated frozen plasma. Transfusion, 38：102—107, 1998.
23）Lambrecht, B., Mohr, H., Knuever-Hopf, J. and Schmitt, H.：Photoinactivation of viruses in human fresh plasma by phenothiazine dyes in combination with visible light. Vox Sang., 60：207—213, 1991.
24）Mohr, H., Lambrecht, B. and Knuever-Hopf, J.：Virus inactivated single-donor fresh plasma preparations. Infusiontherapie, 19：79—83, 1992.
25）Burnouf-Radosevich, M., Burnouf, T., Huart, J. J.：A Pasteurized Therapeutic Plasma. Infusiontherapie, 19：91—94, 1992.
26）Horowitz, B., Wiebe, M. E., Lippin, A. and Stryker, M. H.：Inactivation of viruses in labile blood derivatives. 1.Disruption of lipid-enveloped viruses by tri（n-butyl）phosphate detergent combinations. Transfusion, 25：516—522, 1985.
27）Horowitz, B., Prince, A. M., Horowitz, M. S. and Watklevicz, C.：Viral safety of solvent/detergent treated blood products. Dev. Biol. Stand., 81：147—161, 1993.
28）Vezon, G.：Viral inactivation of frozen fresh plasma by solvent detergent. Transfusion Today, 14：2—4, 1992
29）Wieding, J. U., Hellstern, P. and Kohler, M.：Inactivation of viruses in fresh-frozen plasma. Ann. Hematol. 67：259—266, 1993.
30）FDA approves Vitexs solvent detergent-treated pooled plasma. AABB Weekly Report, 4（19）：May 8, 1998.
31）FDA approves Vitex to manufacture first virally-inactivated plasma for transfusion in U. S.Newspage：May 8, 1998.
32）阿部英樹，権吉　源，秋野光明，大西淑子，赤坂淳一，平山順一，生田和良，高橋恒夫，関口定美：メチレンブルーと赤色光照射による血漿中HIV-1の光不活化．日輸血会誌，42：205—210, 1996.
33）Abe, H. and Wagner, S. J.：Analysis of viral DNA, protein and envelope damege after methylene-blue, phthalocyanine derivatives, or merocyanine 540 photosensitization. Photochem. Photobiol., 61：402—409, 1995.
34）Abe, H., Wagner, S. J., Kuwabara, M., Kamo, N. Ikebuchi, K. and Sekiguchi, S.：Factors affecting M 13 bacteriophage inactivation by methylene blue photosenritization. Photochem. Photobiol., 65：873—876, 1997.
35）Abe, H., Ikebuchi, K., Wagner, S. J., Kuwabara, M., Kamo, N. and Sekiguchi, S.：Potential involvement of both type I and type II mechanisms in M 13 virus inactivation by methylene blue photosensitization. Photochem. Photobiol., 66：204—208, 1997.
36）Harvey, J. W. and Keitt, A. S.：Studies on the efficacy and potential hazard of methylene blue theraphy in aniline-induced methaemoglobinaemia. Br. J.Haematol., 54：29—41, 1983.
37）Chapman, J.：Virus inactivation of plasma by methylene blue photoactivation approaches and toxicology. Transfusion Today, 20：2—4, 1994.
38）Morh, H., Lambrecht, B., Knuver-Hopf, J. and Pohl, U.：Single donor fresh plasma virus inactivated by methylene blue/light treatment，編者関口定美，輸血感染症の防止，富士書院，札幌，1994, 95—103.
39）阿部英樹，秋野光明，権吉　源，大西淑子，平山順一，高橋恒夫，池淵研二，関口定美：メチレン

ブルーを用いたウイルス光不活化処理における血漿凝固活性の変化. 血液事業, 20：17—22, 1997.
40) Mohr, H., Knuever-Hopf, J., Lambrecht, B., Scheidecker, H. and Schmitt, H.：No evidence for neoantigens in human plasma after photochemical virus inactivation. Ann. Hematol., 65：224—228, 1992.
41) Wagner, S. J., Cifone, M. A., Murli, H., Dodd, R. Y. and Myhr, B.：Mammalian genotoxicity assessment of methylene blue in plasma：implications for virus inactivation. Transfusion, 35：407—413, 1995.
42) Aubuchon, J. P., Pickard, C., Herschel, L., O'Connor, J. L. and Lee, E.：Remove of methylene blue from plasma via an adsorbent filter. Vox Sang., 74：1—6, 1998.
43) Horowitz, B., Williams, B., Rywkin, S., Prince, A. M., Pascual, D., Geacintov, N. and Valinsky, J.：Inactivation of viruses in blood with aluminum phthalocyanine derivatives. Transfusion, 31：102—108, 1991.
44) Wagner, S. J., Storry, J. R., Mallory, D. A., Stromberg, R. R., Benade, L. E. and Friedman, L. I.：Red cell alterations associated with virucidal methylene blue phototreatment. Transfusion, 33：30—36, 1993.
45) Ben-Hur, E., Rywkin, S., Rosenthal, I., Geacintov, N. E. and Horowitz, B.：Virus inactivation in red cell concentrates by photosensitization with phthalocyanines：protection of red cells but not of vesicular stomatitis virus with a water-soluble analogue of vitamin E. Transfusion, 35：401—406, 1995.
46) Wagner, S. J., Skripchenko, A., Robinette, D., Foley, J. W. and Cincotta, L.：Factors affecting virus photoinactivation by a series of phenothiazine dyes. Photochem. Photobiol., 67：343—349, 1998.
47) Corash, L.：Advances in decontamination of blood components. Curr. Opin. Pediatr., 7：42—46, 1995.
48) Lin, L., Cook, D. N., Wiesehahn, G. P., Alfonso R, et al.：Photochemical inactivation of viruses and bacteria in platelet concentrates by use of a novel psoralen and long-wavelength ultraviolet light. Transfusion, 37：423—435, 1997.