

輸血用血液に関する病原体 低減/不活化技術調査団報告

日本輸血・細胞治療学会 理事長
同 (福島県立医科大学)
東京都西赤十字血液センター
国立感染症研究所
同

大戸 斉
Kenneth Nollet
佐竹 正博
岡田 義昭
大坪 寛子

視察日程 2008年6月24日—7月3日

2008/07/23

厚生労働科学研究班合同会議
国立感染症研究所

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に採用している感染症対策には 大きな開きがある。
2. 病原体低減/不活化 (Pathogen Reduction/ Inactivation) 技術の実際の採用状況は、日本で流布していた情報とは乖離があった。
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。

輸血血液製剤の病原体低減/不活化技術

	血漿FFP	血小板	赤血球
Solvent / Detergent	+	-	-
Methylene Blue	+	-	-
Amotosalen (S-59)	+	+	-
Riboflavin	+	+	-
UVC only	-	+	-
FRALE(S-303)	-	-	(+)

背景：欧州3カ国と日本

	フランス	ベルギー	オランダ	日本
人口(百万)	64	10	16	120
献血者(百万)	2.2	0.5	0.5	5.0
輸血病院数	1650	112	123	11,031
血液センター数	14	8	4	40
供給数				
赤血球	2,100,000	315,963	595,000	3,205,863
血小板	245,000			713,174
血漿	312,000	62,410		1,043,117

	フランス	ベルギー	ドイツ	オランダ
供給	EFS 100%	赤十字 92% 病院 8%	赤十字 80% 病院 18% 他 2%	Sanquin 100%
血小板	全血由来 12% 成分献血 88%	全血由来 56% 成分献血 44%	全血由来 90% 成分献血 10%	全血由来 93% 成分献血 7%
初流血除去 血小板培養検査	100% 0%	100% 100%(WB),80%(AP)	100%	100% 100%
血小板への 病原体低減/ 不活化	S-59 implement 3 海外県 1 Pilot center	S-59 trial 15% of AP - PC	S-59 trial 1 center (RC) Riboflavin 1 institute研究	未決定 S59/UVC/Riboflavin → 研究
低減/不活化理由	新興・再興感染症	細菌		
新鮮凍結血漿	全血由来 0% 成分献血 100%	全血由来 80% 成分献血 20%	全血由来 99% 成分献血 1%	全血由来 0% 成分献血 100%
予防方法 preventive measures	S/D 40% Quarantine 58% S59 2% ↓ S/D 49% MB 49% S59 2%(1 pilot)	S/D 100% ↓ MB 100% S59 (2 pilot)	MB S/D ↓ no change	Quarantine 100% (検疫保管) ↓ no change

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）に許可した。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。長期的な有害反応については注意しなくてはならないと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/不活化技術を続行。最終決定は政府がするが、2年以内に100%施行を予定。現在未承認だが、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乗せは難しい。コスト：新興・再興感染症非流行期の346万ユーロ(5.8億円)/Quality Adjusted Life Year、流行期19.5万ユーロ(3.2千万円)/QALY

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、周辺の医療機関に血液製剤を供給。採血から病原体核酸増幅検査（NAT）まで完全に独立。

1. 消毒方法を改善して初流血除去を導入しても血小板で細菌感染症（2003年までに2件）が発生し、インターセプト導入に踏み切った。

15,000本の処理血小板を輸血、細菌感染の報告はない。

2. 処理技術により血小板の損失は8-12%あるが、重度出血エピソードは増えてない。血小板と赤血球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、培養検査をせずに済むこと、CMV検査を中止したことで節約できた。放射線照射殆ど止めている。

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、血小板製剤の期限切れは10%から、2%に減少した。

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した血小板の保存に伴う生化学的劣化現象など多くのデータを蓄積している。

しかし、患者には未だ病原体低減/不活化技術処理血小板製剤を使用していない。

オランダ、サンキン輸血血液財団、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求”

1. オランダはマイナス海拔ゆえ、水没させないことが何よりも重要。
政府専門家は有用な統計を出しているが、血液事業にどのくらいの金額を、医療全体のどのくらいであるべきか、大きなジレンマだ。
年に数回の感染と言うと、「そんなに沢山」、数百万に一件と説明すると「そんなに少ないの」。
2. 可能な病原体低減/不活化方法としてリボフラビン (Navigantミラソル)、S-59 (Cerusインターセプト)、メチレンブルーMB、SDがある。赤血球に不可能な低減/不活化戦略にどんな意味があるのだろうか。赤血球製剤の処理の困難さ、膜の反応は残ったままで、赤血球が脱水される損傷。
3. 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敗血症は経験していない。血小板の有効期限を7日に延長でき、期限切れは20%から8%に減少した。

オランダ、サンキン輸血血液財団、ファン・デア・ポール博士、デ・
コルテ博士

4. 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ない。

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、ミトコンドリアへのダメージが大きい。

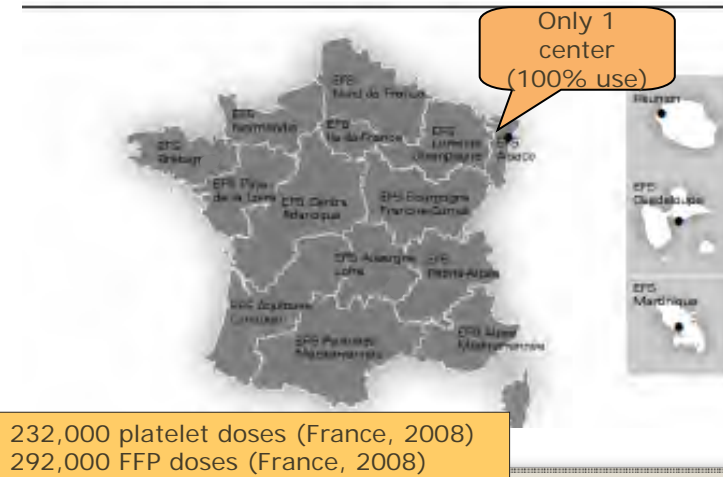
<今後のオランダの方針について>

5. 病原体低減/不活化技術については非常に慎重。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、最も安全な方法なので今後も続ける。

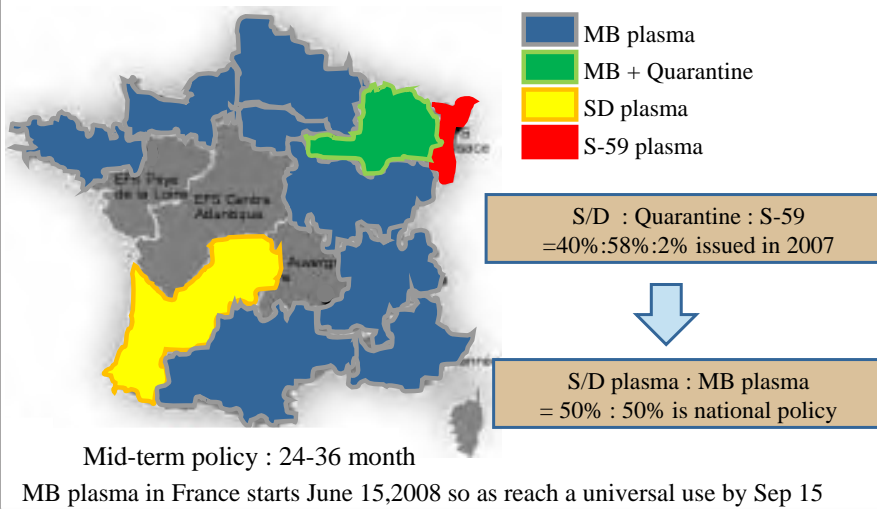
6. 病原体について個別核酸検査 (NAT) はやらないと明言。

7. 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、感受性ある様態 (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。

フランスの経験 インターセプト血小板臨床応用 Clinical experience with INTERCEPT platelets



フランスの血漿への病原体低減/不活化政策



フランス、アルサス血液センター、カゼナバ博士

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、必ず2種類の方法の製剤を用意する。
2. 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て、め採血が不可能になった。
3. アルサスセンターは人口200万人をカバー。パイロットセンターとして2006年5月からインターセプトを導入している唯一の国内センター。
4. アルサスセンターが供給する血小板は全て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 γ 線照射は同時に中止。保存期間は5日間だが、実際には殆ど3日以内に供給。16,731本の全血由来血小板と8,515本の成分由来血小板。使用血小板量と赤血球量に増加はみられない。
5. ヘモビジュランスの結果は、血漿除去のみで免疫学的副作用の低下。非処理(phase 1)と血漿除去のみ(phase 2)とインターセプト処理(phase 3)で副作用を比較し、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、19例赤血球による反応、8例発熱、3例アレルギー、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。

フランス、アルサス血液センター、カゼナバ博士

<新鮮凍結血漿FFP>

6. 2007年9月より100%、インターセプト-FFPを供給。11,007本の使用経験がある。クアランチン（検疫保管）FFPを中止した。クアランチンはドナーの再来が困難で、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、残留amotosalenを測定。平均残留値は、血小板 $0.24 \pm 0.09 \mu\text{M}$ 、FFP $0.50 \pm 0.05 \mu\text{M}$ で、いずれも基準値($2 \mu\text{M}$)を下回っている。1000単位使用した症例でも蓄積はなかった。
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、特別レジストリーを作成して監視している。製剤サンプル（処理前）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。チクングニアの経験があるので、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。全国展開ではコストが最大問題となる。

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に採用している感染症対策には大きな開きがある。
2. 病原体低減/不活化 (Pathogen Reduction/ Inactivation) 技術の実際の採用状況は、日本で流布していた情報とは乖離があった。
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。