
<症例登録アドレス・FAX・住所> s-g.m@shizuoka.bc.jrc.or.jp Fax 054-247-3163

住所：〒420-0881 静岡市北安東四丁目 27 番 2 静岡県赤十字血液センター

<副作用調査に関する連絡・質問用メーリングリスト> 作成予定（後日連絡します。）

<班会議の事務局>

事務局 連絡問い合わせ担当 藤井 康彦（山口大学輸血部）

yfujii-ygc@umin.ac.jp, Tel.0836-22-2646, Fax 0836-22-2646

連絡問い合わせ担当 浅井 隆善（静岡赤十字血液センター）

s-g.m@shizuoka.bc.jrc.or.jp, Tel.054-247-7141, Fax 054-247-3163

技術顧問 佐竹 正博（東京都赤十字血液センター）

技術顧問 岡崎 仁（日本赤十字社中央血液研究所）

安全管理 日野 学（日本赤十字社血液事業本部）

班長 星 順隆（東京慈恵医大輸血部）

＜資料1＞

協力施設要件

1. 輸血学会認定施設

日本輸血学会認定医制度指定施設であること。
または、その予定で体制を整えていること。

2. 院内での非溶血性輸血副作用等に関する調査の実施

- 1) 未開封の輸血製剤のセグメントを保管していること。
(ただし、セグメントは細菌感染症の原因検索上の有用性には限界がある。)
- 2) 遡及調査などに対応するために輸血前患者検体保管を6ヶ月以上の期間行なっていること。
- 3) 副作用の原因製剤を回収していること。
- 4) 日赤血液センターへ原因製剤、患者検体検査を確保し副作用調査の依頼を行なっていること。
- 5) 日赤血液センターへの副作用調査依頼のための患者検体採取
(参考として示す。
検査項目：抗血漿蛋白抗体・抗白血球抗体・トリプターゼなど
採血管：EDTA採血管2-5ml、プレーン採血管2-5ml
発生直後に採血し、輸血部(輸血当直)より血液センターへ送付
すぐに提出できない場合は冷蔵または凍結保存していること。)
- 6) 各施設の輸血同意書に副作用調査発生時の検査の説明と同意等を含むことが望ましい。

3. 輸血副作用発生時の輸血専門医(輸血学会認定医)によるコンサルテーション

1) 副作用発生時の臨床検査

血圧・脈拍・呼吸数・体温測定し、呼吸困難、血圧低下があれば聴診・胸写・血液ガスの測定が、必要であるが、臨床医の輸血副作用の知識が不十分であるために実施されていない症例がある。このため、輸血発生時には、必要な検査項目が実施されるように助言を行なっていること。特に、細菌感染症・TRALI等に関して以下の項目に、留意していること。

・発熱・呼吸困難・血圧低下などの細菌感染症を疑う症状が認められた場合は、血液培養・エンドトキシンなどの実施の有無。

・呼吸困難を認めた症例では聴診、血液ガス、胸部レントゲン実施などの有無。

2) 輸血副作用発生時の治療

副作用の原因を臨床症状や臨床所見のみで診断することは、困難であるために対症的に行わざるを得ないが、細菌感染症・TRALIの疑いのある症例では、治療上の助言を行なっていること。

3) 輸血副作用の原因推定と副作用発生後の輸血製剤の選択

原因検索の検体検査の期間は現状では1～2週間を要することから、副作用発生後に輸血が再び必要になった場合は患者臨床所見等より、原因を推定し、血液製剤の選択の助言を行なっていること。

4. 輸血副作用対策のための輸血療法委員会活動

1) 副作用対応マニュアルの作成と広報活動

輸血療法委員会等で、輸血副作用発生時の対応を含むマニュアルを作成し、広報活動を行っていること。

2) 副作用発生時の原因製剤回収体制の整備

輸血療法委員会において、原因製剤の回収に関して、診療科の協力体制を構築すると共に、これらの業務が可能な検査技師の配置を含む輸血部業務（当直業務）体制の整備を行なっていること。

表 1. 非溶血性輸血副作用の原因製剤回収基準

<輸血細菌感染症・TRALI含む中等症から重症急性非溶血性副作用>

輸血開始後 2 4 時間以内に以下の 1 項目以上の変化が認められた症例の原因製剤。

- 1) 血圧：30 mmHg 以上の低下または上昇
- 2) 発熱：2℃以上の上昇、または39℃以上の上昇
- 3) 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂)：90%以下に低下 (roomair)
- 4) 胸部レントゲン：肺水腫
- 5) 協力施設で上記の項目と同等の重症度と判断した項目

*ただし、登録時点では溶血合併例、容量負荷疑い例を除外しない。

表2 原因製剤の回収と検体採取

1. 病棟、外来から輸血部へ原因製剤の回収

病棟・外来では、輸血セットのクランプを硬く閉めて、注射針を除去し、輸血セットの先端部分を清潔なキャップでカバーする。(針刺し事故に注意が必要) この状態で輸血バッグと輸血セットを、速やかに清潔なビニール袋に入れて輸血部(輸血当直)へ返却する。

2 輸血部での原因製剤のシールと保管

輸血部(輸血当直)技師は輸血セットの上下2箇所をチューブシーラーでシールする。保管は清潔なビニール袋に入れ保冷庫で行い、日赤血液センターに速やかに送付する。(図1:チューブシーラーによる原因製剤のシール)

3 原因製剤の細菌培養などの検査を院内で実施する場合の検体採取

検体採取は輸血セットの上部に無菌接合装置(SCD)を用いてトランスファースターを接合し無菌的に採取する。採取後には再びチューブシーラーでシールする。これ以外の方法で検体を採取した場合は具体的な採取方法を登録票に記入する。(図2:SCDによる原因製剤からの検体採取)

図1. チューブシララーによる原因製剤のシール

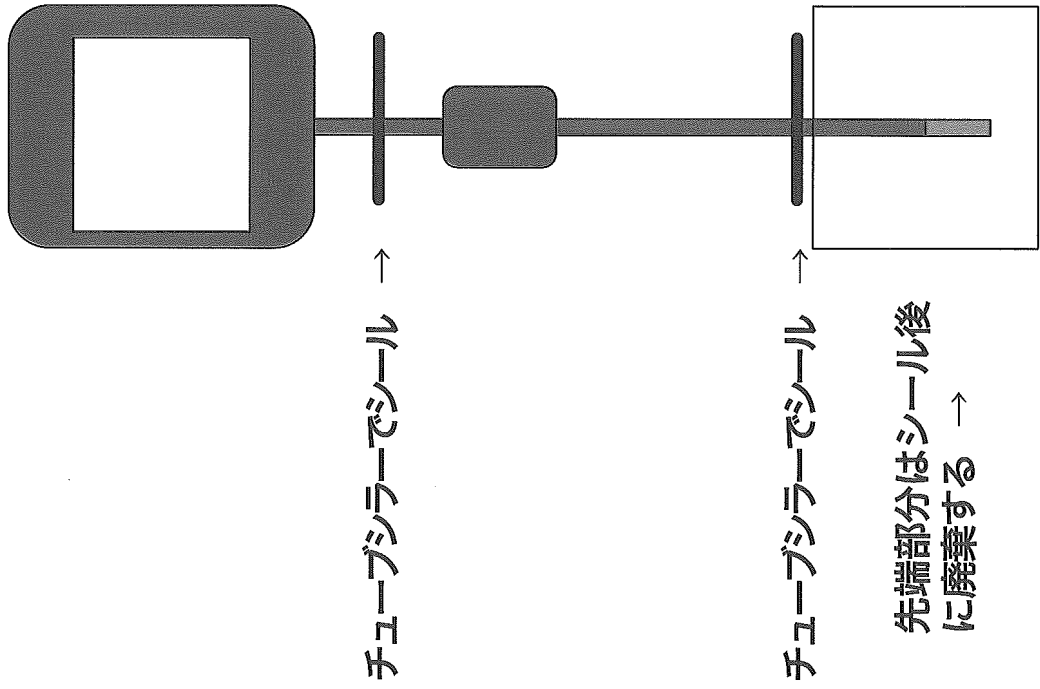
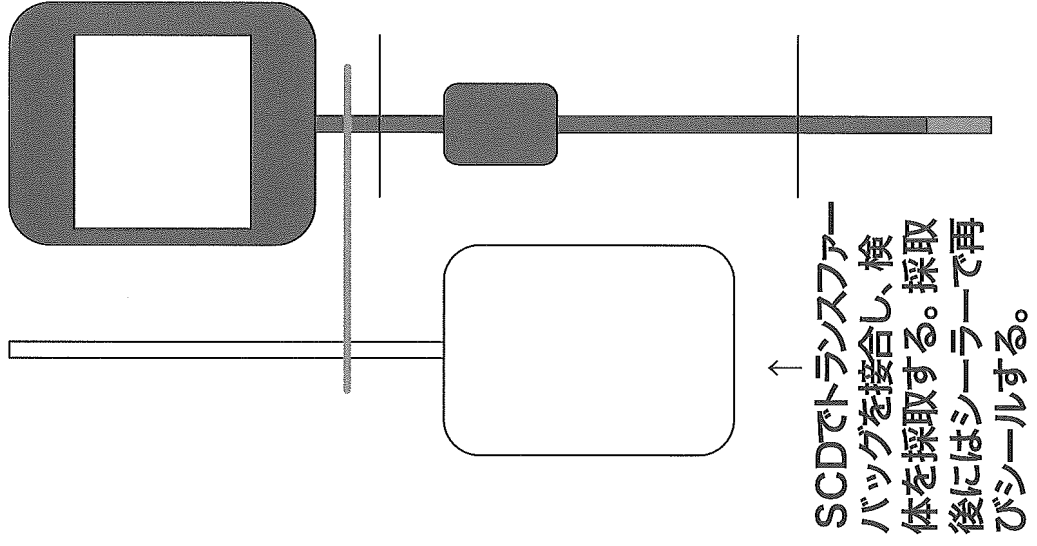


図2. SCDによる原因製剤からの検体採取



輸血に関する説明と同意書一例文

＜細菌感染症（TRALIを含む）等の前方視的調査＞

(協力施設の輸血に関する説明と同意書に下線部の項目などを含むことが望ましい。)

I. 同種血輸血(献血による他人血輸血)

- 1. 私の治療に際して輸血が必要になること、またはその可能性があること。
出血、手術、貧血、血小板減少、凝固因子低下、その他()
- 2. 輸血をうけなかった場合、重い合併症が起きる危険があること。
- 3. 予定される輸血の種類と量(具体的に記載)
濃厚赤血球 約 本、凍結血漿 約 本、濃厚血小板 約 本、
- 4. 輸血の安全性は以前より高まっているが、輸血による感染症(肝炎、エイズ、細菌)には回避できないものもあること。また免疫性副作用(輸血後GVHD、輸血関連急性肺障害、溶血反応、発熱、蕁麻疹など)が起きる可能性があること。
- 5. 輸血前にあらかじめ副作用の発生に備えて、必要な検査を実施したり、血液を保存しておくこと。
- 6. 輸血中に副作用が発生した場合には、輸血を中止し、原因究明に必要な検査のための採血などを行う可能性があること。この場合に、検査は院内で行うだけでなく日赤血液センターに依頼する必要があること。
- 7. 輸血後には健康管理と感染性副作用の有無を調べるために、輸血2～3カ月後に肝炎ウイルスやエイズウイルス検査などを受けること。
検査予定 年 月 日(輸血日: 年 月 日)
- 8. その他()

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)
『輸血用血液及び細胞療法の実施状況に関する研究』
分担研究報告書

研究課題： 輸血用血液製剤の病原因子不活化の欧州における現状

分担研究者 佐竹正博 東京都赤十字血液センター
研究協力者 栗原勝彦 東京都赤十字血液センター

(研究要旨)

輸血用血液による感染防止対策の一法として、欧米では、すでいくつかの不活化法が血液事業に取り入れられてきており、日本でもその導入の是非が検討されている。フランス、ベルギー、オランダでのそれらの実施状況を調べ、わが国において導入する場合の参考とする。

研究の目的

輸血用血液製剤は、健康な献血者から得られた血液を原料として作られるが、一見健康な献血者も一人一人が異なる環境・健康状態・疾患背景にあるため、そこから得られた血液製剤は本質的にウイルスや細菌などの感染性病原因子を含みうるものである。これに対応するための種々のスクリーニング検査にもおのずと限界があり、またスクリーニングする対象も限られる。このため、血液に何らかの物質を加えて病原因子をなべて死滅させる方法が長らく研究されてきた。新鮮凍結血漿については、欧米ですでいくつかの不活化法が血液事業に取り入れられてきており、日本でもその導入の是非が検討されている。このたび、フランス、ベルギー、オランダでのそれらの実施状況を調べたので、血小板製剤の病原因子不活化法の研究の状況と合わせて報告する。

各国の状況

1. フランス
 - ・ フランスの血液事業は、EFS (Etablissement Français du Sang : フランス血液機構) という国立の組織で運営されている。EFS は法人で政府の補助はなく、独立採算制をとっており、血液代金のみで運営されている。2001年1月に国内は14センターに集約された。採血数は約220万人/2004年、全血採血は193万人(88%)、成分採血は27万人(12%)である。フランスの人口は約6,000万人。国土面積は55万km² (日本の1.5倍)。
 - ・ メチレンブルーによる血漿の不活化処理：メチレンブルー処理血漿 (MB血漿) は、AFSSAPS (フランス医療製品保険衛生安全公社：保険省) によって2005年1月に許可され、2005年8月24日に官報に告示された。保険省が求めたMB血漿の基準は、第Ⅷ凝固

因子活性, Metabolism, pH についてのみである。第Ⅷ因子活性は 70%以上であることとされている。また、採血後 12 時間以内に不活化処理を行い凍結することも条件となった。全血採血由来と成分採血由来の両方の血漿について MB 処理が認められているが、現在のフランスの FFP は、クアランチン（検疫期間）を経た血漿か、あるいは S/D 処理血漿 (Solvent/Detergent 界面活性剤/有機溶媒処理) である。ウイルスバリデーションでは、主に HBV をテストし、HCV, HTLV, HIV についてもデータを提出した。テストに使用した HCV, HIV は、ドナーの血液を使用した。

- MB 血漿の品質管理は、1%の頻度で MB の残存, 第Ⅷ因子活性, pH を測定する。品質管理としてウイルス不活化効果は実施していない。既に HBV を中心としたバリデーションがされているため必要ないとの考えである。MB 血漿を導入しても、ルーチン検査として NAT (HIV, HCV) は実施している。これは、感染者をドナーから排除するために必要と考えての措置である。
- フランスでは 2 年間に TRALI が 30 例報告され、そのうち 4 例が死亡例であった。また、その血液はすべて女性ドナー由来であった。このことから MB 血漿は全て男性由来とし、女性由来の血漿は血漿分画用原料とすることにした。
- MB 血漿の製造には凍結前の血漿のみを使用し、いちど凍結解凍した血漿は使用しない。
- 血漿は解凍後 6 時間以内に輸血される。

【MB 血漿導入までのプロセス】

- 1) 2002 年に MB 血漿の検討を開始した。
- 2) 2003 年に承認され、同時に血漿採取後 12 時間以内に処理して凍結することが決められた。
- 3) HBV に有効であることを確認した。
- 4) 2005 年 1 月に製造が許可され、2ヶ所のセンターで製造の準備を開始した。
- 5) 2005 年 2 月 3 日から試験用として製造を開始した。
- 6) 安全性について検証した(詳細不明)。
- 7) 製造するセンターを 6ヶ所とした。現在は 2センターのみで稼働している。

【今後の予定】

- 現在の FFP の割合は、クアランチン後血漿 52%, S/D 処理血漿 48%である。クアランチンは在庫・供給業務が極めて煩雑なため、今後クアランチンをやめて MB 血漿に替えていく。S/D 血漿は 60%程度残ると考えている。MB 血漿と SD 血漿の選択は医療機関に任されているが、どちらの安全性についても情報提供はしていく。不活化方法を 2 法にしておくことは、一方に問題が起きたときのための安全対策として重要であると考えている。
- MB 血漿の原料は、全血由来の血漿を使用するが、成分採血由来の血漿についても検討している。成分採血の場合は、1 本 (600~650mL) を 3 つに分割する予定である。
- MB 血漿の製造は将来 6センターで行い、2006 年末までにフランス全体で 12 万本を供給する予定である。
- MB 血漿の価格について保険省と交渉中であるが、1 本 100 ユーロ (約 14,000 円) くらいになる見込みである。

【その他】

- EFS では現在、PC の全数細菌検査は

考慮していない。

- MB 血漿以外の不活化処理として、リボフラビン、ソラレン S-59 を試験中である。後者は工程がやや複雑であるとのこと。
- EFS で採用している採血バッグは、Macopharma 50% , Baxter 40% , Fresenius 10%の割合である。

【EFS BRETADNE BC ランス血液センター訪問】

病原性因子不活化の対応

- 不活化の導入については、EFS 本部の指示に従って行っている。「未知のウイルスによる感染リスクを軽減すべき」との方針により、保健省でメチレンブルー導入の政策が決定された。現在はスタディーとして肝臓移植の患者に、MB 血漿、SD 血漿、クアランチン血漿を各々100 例輸血し、2 年間かけて臨床効果を評価する。
- MB 血漿は現在1日30 本製造しているが、将来は1日120 本製造し、年間30,000 本を目標にしている。現在の設備はMB 用の照射装置1 台であるが、シミュレーションでは2 台の照射装置を使用して、1.5 人で8 時間の作業を考えている。現在は製造数が少ないためか、MB 血漿を製造する部屋は他の製剤室と分けられているわけではなく、赤血球製剤の製造場所で行われていた。
- 現在、血小板製剤の病原因子不活化について試験を行っているが、導入した場合は有効期限を現在の5 日から、6 日又は7 日にする検討をEFS 本部で行なっている。

輸血用血液の製造状況

- 製造体制は、3 つの時差勤務（6:00～13:00, 8:00～16:15, 12:45～20:15）をとっている。製剤室は、血液分離室、ラベリング室などに分けられているが、扉は全て開放した状態であり、職員は自分の作業が終わると隣の部屋の作業を手伝うなど室間を行き来していた。服装はイルドフランス BC と同様に、上着のみ白衣の着用である。
- 採血された血液の輸送形態は、折りたたみ式のプラスチック製容器にビニールを敷き、その中に15～20 本程度を入れる。血液成分の分離は、トップ&ボトム式（バクスター社）の分離装置を使用し、バッグ毎に情報入力を行う。各情報はホストコンピュータにデータが集められるシステムである。

【まとめと考察】

- 6ヶ所の場所は未定であるが、フランスの国土は日本の1.5 倍あり、原料血液の輸送に時間がかかることが予想されるが、血漿は採取後12 時間以内に凍結すればいいことになっているので、凍結後の不活化処理が可能である。
- PC の不活化についてはまだ試験検討段階である。
- 輸血用血液の製造数がそれほど多くないため自動化されている部分が少ない。しかし、製剤ラベルについては、適合した血液1 本毎に印刷するオンデマンド方式が導入されている。これにより、確実に製品となる血液のみにラベルが貼られ、不適血液とはっきり区別がつく形となる。また、ラベル在庫を持たないためラベル管理は不要であり、ラベルの内容が変わった場合

でも日本のように廃棄することがない。

- 製造部門の服装は上着だけの更衣であり、また製剤エリアへの立ち入りも比較的自由である。これは、閉鎖された血液バッグにおいては、中身への汚染は無いという考え方に基づいているものであり、現実的である。一方、血液バッグ本体については、セグメントで血液型検査（ABO 式）を行うなど、中身重視の考えである。
- コンピュータシステムが整っており、医療機関と血液センターがつながっていて、患者毎に輸血状況を血液センターが把握することができる。また、血液センターにおいて患者検体とのクロスマッチを実施している。血液センターは、採血した血液が輸血されるまでを一貫して管理し、供給した血液に対して輸血後までトレースすることができる。これらの驚くべき体制は、フランスの血液センターが元来病院の輸血部を母体に発展してきたことと大いに関係がある。フランスの血液センターは、今でも病院の一部分のような性格があり、医師も病院の職員がその業務の一部として血液センターに出向いてくる形である。

2. ベルギー

ベルギーの血液事業は赤十字が独占で行っている。ベルギーの人口は約 1,000 万人。国土面積は 3 万 km²（九州の 80%）。採血数は約 50 万人/年である。ベルギーはフランドル語圏とフランス語圏とに別れ、それぞれ 4 つの血液センターがある。フランドル語圏にある血液センターのひとつ、Brugge Red Cross BC を訪れた。赤十字以外にも病院内に血液銀行が数ヶ所

あるが、これらでの採血者数は非常に少ない。ブルージュ血液センターは、1997 年の統廃合により 2 つあった血液センターがここに集約された。採血数は約 85,000 本/年（全血採血 70,000 本、成分採血 15,000 本）。

《病原性因子不活化の対応》

- 血漿製剤の不活化について、1994 年から SD 血漿を製造してきた。しかし、ベルギーでは SD 血漿のように、プールした血漿で FFP を製造してはならないことが法律で決められたため、2003 年よりメチレンブルー処理に変更した。MB 血漿の導入に関して問題となることはなかった。2003 年より製造を開始し、2004 年 3 月～10 月の間は SD 血漿と並行して供給された。SD 血漿の在庫を使いきるまでに 3～6 ヶ月間を要したが、2004 年 10 月には血液センターで製造する FFP は、全て MB 血漿に切り替わった。しかし、SD 血漿は薬事法では認められているために海外から輸入が可能であり、一部の医療機関で使用されている（メーカー MR の影響もある）。
- MB 血漿導入当初は、血漿の色が青色や緑色をしていたためクレームがあった。また、当時はバッグ内にエアが入っていたため、医療機関において電子レンジによる解凍で、破損の報告もあった。しかし、キットメーカーを変更し、製造方法を変えたことでクレームはなくなった。
- 血小板製剤の不活化については、他の施設で検討中である。

《メチレンブルー不活化血漿の製造》

- 原料とする血漿は TRALI 対策のため、全て男性由来のものである。全血採

血由来の血漿は、採血後 18 時間以内に MB 処理を行い凍結すればよい。成分採血の血漿は、採血後 6 時間以内に凍結する。当血液センターで得られた血漿は、凍結前に MB 処理を行う。一方、他の血液センターから送られてくる血漿は凍結されており、採血後 1~2 週間経ってから解凍して MB 処理を行う。この場合は解凍・不活化後、3 時間以内に再凍結する必要がある。凍結前処理数と凍結後処理数の割合は、9 : 1 である。MB 処理後は急速凍結を行ってから冷凍保管する。MB 血漿の規格は、容量 ; 約 200~300mL, 保管温度 ; -35℃以下, 有効期限は採血後 1 年間である。品質管理として、外観検査, 血漿タンパク量, 第Ⅷ因子活性が 0.5IU/mL 以上であることを確認する。

- MB 処理を行う製剤室は、80m² 程度の部屋の半分に機材等が設置され、他の作業も同じ部屋で行われる。設備として照射装置が 3 台と、大型のろ過ハンガーを使用している。製造本数は 1 日約 150 本、年間 30,000 本である。照射装置の必要台数は、現在の製造数においては 3 台で十分とのことである。
- MB 血漿の製品形態は、使用上の注意などが記載された添付文書と投与情報を記載するカードをビニール袋に入れて真空パックし、紙製の包装箱に入れる。
- 現在のところメチレンブルーによると思われる副作用は起きていない。

ベルギーでは、血漿製剤については MB 処理によって感染リスクを下げ、血小板製剤については全数細菌検査でバクテリアに対するリスクを下げている。この状況はしばらく変わらないと思われる。

3. オランダ

オランダの人口は約 1,600 万人。国土面積は 4.5 万 km² (北海道の 1/2)。オランダの血液事業は、サンキン (Sanquin) という組織で運営されている。サンキンは独立した組織で、赤十字の原則にのっとり仕事を行っている。採血数は約 50 万人/2004 年、全血採血 : 446,400 人(89%)、成分採血 : 56,600 人(11%)である。2001 年に血液センターは 4 ヶ所に集約されて、血漿分画センターと研究部門が設置された。

【技術的な取り組み】

《病原性因子不活化の対応》

- 現在、オランダでは不活化技術を導入していないが、サンキンの委員会でも不活化について検討を続けており、2006 年 3 月~4 月にレポートを発表する。血小板の不活化については医療機関でリボフラビンのテストをしており、サンキンと情報交換をしている。MB 血漿については、2006 年に導入することになっているドイツの結果を待って、導入するかどうかの結論を出す。
- FFP については、現在 6 ヶ月のクアランチンを行っている。

輸血用血液製剤の病原性因子不活化の海外の動き……まとめ

- MB 血漿について、既に製造を開始しているベルギー、本格的な実施に向けて一部製造を開始したフランス、さらに、今後実施する可能性があるオランダの 3 ヶ国の現状をまとめた。ベルギーでは MB 血漿については、特に問題なく導入できている。フランスでは、血液センターで *in vitro* 試験を行い、凝固因子活性 (第Ⅷ因子) を中心とした FFP の品質確認が行われていた。フランス、ベルギーともに、MB 血漿の

原料は、TRALI 対策のために全て男性由来の血漿を使用している。また、第 VIII 因子活性の基準を設け、フランスはオリジナルの 70%以上、ベルギーは 0.5IU/mL 以上である。製造工程における基準では、血漿採取から MB 処理後の凍結までの時間が決められ、ベルギーでは成分採血が 6 時間以内、全血は 18 時間以内、フランスでは 12 時間以内である。

- ベルギーの 1 ヶ所での製造規模は、1 日 150 本、年間 30,000 本である。フランスで実施しているセンターは、1 日 120 本、年間 30,000 本の供給予定であり、今後フランス全体では 6 ヶ所で製造し、年間 120,000 本の供給を予定している。この本数の製造設備としては、MB 処理用の照射装置は 2,3 台あれば可能であり、小規模な製造体制となる。実際にベルギーでは、照射装置は 3 台で十分とのことであり、その他の設備も少ない。

日本で MB 血漿を製造する場合、必要な血漿の本数を 2004 年度の全国供給本数から算出した。1 本を 200mL とし換算した場合、年間約 127 万本になる。仮に 3 ヶ所で製造すると、1 ヶ所あたり約 42 万本となり 1 日あたり 1,160 本になる。1 日 9 時間程度の作業時間として必要機材を考えると、照射装置は 20 台程度必要で、専用の作業室等を整備することで製造が可能である（凍結してある血漿を解凍して製造する場合）。しかし、実施するためには以下の問題を解決する必要がある。

- ① FFP の使用量が国全体としてもっと減らないと導入は困難である。日本での現在の RBC : FFP 供給比は 5 : 3 である。欧米での

比は 10 : 1 から 5 : 1 であり、依然日本において FFP の適応外使用が多いことを示唆している。欧州で不活化血漿の導入が比較的スムーズなのは、とりもなおさず FFP の使用量が少ないからである。不活化血漿を製造するのは、特殊な製品を特別枠で造る趣があり、日本でのような、赤血球製剤と同様の毎日の大きなルーチン作業ではないからこそ製造が可能である。

- ② FFP の規格を統一する。血漿に加えられる不活化物質は、ある一定の範囲の血漿量に対して一定の量を加える形で EU から認可を受けている。日本の現行の FFP の容量に対しては、添加する量が、認可されている量を逸脱している場合がある。したがって、欧米で認可されたキットや方法を日本の FFP に適用することができない。（添加量を変える場合には最初から申請データを取り直さなければならない。）よって、日本の FFP の容量規格を、欧米で認可された範囲に入るように変更・統一しなければならない。特に成分採血血漿は、小分けすることができるようにしなければならない。
- ③ FFP 用血漿を凍結するまでの時間を再設定する必要がある。現行の「採血後 6 時間以内（CPD に変更後は 8 時間以内）」は、不活化工程を加えるにはいかにも短い。凝固因子の活性の変化のデータを見つつ、より長い余裕が与えられるべきである。また、液状血

漿をそのまま不活化する場合、一度凍結された血漿を解凍して不活化する場合の両方について、別々に設定すべきである。

- ④ 適正な品質基準を決める。蛋白量、プロトロンビン時間、第Ⅷ因子活性などのどれを基準として決めるか、またその測定法は何を用いるか。また、これらの品質を確保するために、上記の凍結までの時間以外に、凍結温度、解凍条件などを決める必要もあるだろう。
- ⑤ 以上の問題に入る前に、輸血感染症のどのリスクをなくそうとして導入しようとするのかを明確に認識することが肝腎である。不活化法の導入の是非を論じる場合、不活化の効果、他の方法で補完し得るか、本来の血液成分の受けるダメージ、副作用と安全性、製造工程の現実性、コストなどを総合的に勘案しなければならないが、最終的には何のために不活化を導入するかという原点に必ず立ち戻ることになる。世界の学会や討論でも論点が整理されておらず、結局現在のリスクを減らさなければならないのかどうかという議論が不十分であることが露呈されている。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品医療機器等レギュラトリーサイエンス総合事業)
『輸血用血液及び細胞療法の安全性に関する研究』
分担研究報告書

研究課題： 細胞提供者を安全に管理するために

分担研究者 甲斐 俊朗 兵庫医科大学輸血部教授

(研究要旨) アフェレシスドナーの安全管理、また、安心して細胞提供を頂くための課題を明らかにし克服することを目的として全国の医療機関にアンケート調査を実施した。今回の調査から、アフェレシスの現状の一部をみることができたが、『細胞治療におけるドナーの安全性の確保と安心』ためには、種々の問題があることも明らかになった。アフェレシスの現状把握のための登録制度、副作用把握のための定点モニタリング、血縁ドナーへの説明とその同意(説明文書の整備)、患者主治医以外の医師の関与、倫理面における配慮等今後検討していく必要があると考えられる。リンパ球採取に関しては骨髄バンクのマニュアルが存在するが、血縁者ドナーに対するガイドラインの作成が必要である。

A. 研究目的

同種造血幹細胞移植療法が確立され難治性血液疾患や免疫不全症、先天性代謝性疾患等の治療に応用されている。これらの治療は善意の造血幹細胞ドナーがいはじめて可能な治療法であることはいうまでもない。また、移植後の骨髄無形成期には輸血療法が不可欠であり、再発や混合キメラの状況においては幹細胞ドナーからのリンパ球輸血も行われる。血縁ドナーからの末梢血幹細胞採取は日本造血細胞移植学会/輸血学会で作成された『同種末梢血幹細胞採取に関するガイドライン』に準拠して実施されており、ドナー登録制度も稼働し短期・中長期の安全性に関する調査が行われている。一方、血小板、リンパ球、顆粒球採取に関しては血液センターにおける『血小板・血漿採取のためのアフェレシスドナーの

基準』、骨髄バンクの『非血縁ドナーからのリンパ球採取マニュアル』、顆粒球輸血研究会が作成した『顆粒球採取のガイドライン』等があるものの、各医療機関におけるアフェレシス実施体制やその基準、実施状況、副作用の頻度等とは明らかにはなっていない。

今回、日本輸血学会の細胞治療委員会ではアフェレシスドナーの安全管理、また、安心して細胞提供を頂くための課題を明らかにし克服することを目的として全国の医療機関にアンケート調査を実施した。

B. 研究方法

日本骨髄移植推進財団認定移植病院、日本さい帯血バンクネットワーク登録医療機関、および以前に顆粒球輸血研究会において顆粒球採取に関する調査を施行

した全国 406 の医療機関を対象にアンケートによる調査を行った。1次調査により、ドナーリンパ球採取／輸血および顆粒球採取／輸血の有無を調査し、1次調査で実績ありと回答のあった施設に対し詳細な2次調査を施行した。1次および2次調査票を資料1、2、3に示した。

C. 研究結果

1次調査の回収率は62%であり250施設から回答を得た。ドナーリンパ球採取、顆粒球採取に関して、それぞれ135および88施設に対して2次調査を施行、99施設(73%)、58施設(66%)から回答を得た。

1) アフェレシスの実施体制

院内におけるアフェレシス実施にあたり輸血療法委員会あるいは倫理委員会で承認を得ている施設はリンパ球採取が37%、顆粒球採取が36%で、採取に関する標準作業手順書(SOP)を整備している施設はそれぞれ61%、52%であった。82%の施設で採取責任者が任命されており採取時の記録の保管は92%の施設行われていた。

2) アフェレシスに関する説明と同意

同意書の取得は79%、82%(リンパ球、顆粒球採取)の施設で行われていたが同意を得るにあたっての説明文書が整備されているのは48%、43%にとどまっていた。また、多くの施設(78%)では患者主治医が同意書の取得を行っており、患者主治医以外の医師が同意書の取得を行っている施設は5%、主治医とそれ以外のものの複数で実施している施設は18%であった。また、幹細胞ドナー決定時にドナーリンパ球輸注の可能性について説明が実施されている施設は65%であった。

3) ドナー適格性

顆粒球採取において非血縁ドナーからの採取も可としている施設が30%あった。ドナーに年齢制限を設けている施設はリンパ球採取で36%、顆粒球採取で51%、年齢の制限の多くが18-54歳までで、同種末梢血幹細胞採取ガイドラインや顆粒球採取ガイドラインに準じていた。適格性の判断を2名以上の医師で実施している施設は62%および58%であり、適格性の判断を主治医単独で実施している施設は40%、43%であった。

4) 採取

患者主治医、患者主治医あるいは主治医以外の医師が採取を担当している施設が各16%、患者主治医と主治医以外の医師あるいは看護師や臨床工学士・輸血部技師が実施している施設が37%、主治医以外の医師が単独あるいは看護師や臨床工学士等の協力の下で実施している施設が30%、その他臨床工学士、輸血部技師が単独で実施している施設が6%であった。

採取にあたり末梢静脈以外の血管確保を行う場合がある施設は52%(リンパ球採取)および16%(顆粒球採取)、処理血液量はリンパ球および顆粒球採取とも75%の施設が100mL/kgを超えない量としていた。

顆粒球ドナーからの顆粒球採取回数に制限を設けている施設は42%(23施設)(1回だけ;5施設、2回まで;14施設、3-5回;4施設)で、顆粒球採取の前投薬としてG-CSFが85%、ステロイドは37%の施設で使用されていた。採取にあたってHESを使用している施設は46%あった。

5) 採取後のドナー検査

リンパ球(顆粒球)採取直後にドナーの検査を実施している施設は64%(61%)であった。検査内容として血算はドナーの検査を行っている全ての施設で実施され、血算と生化学検査を実施している施設

は 41%(52%)であった。また、採取日以後のドナーフォローは 41%(40%) の施設で行われており、その内容は問診だけが 38%(38%)、採血検査を実施している施設が 62%(62%)あった。

6) 採取に伴う副作用

リンパ球採取に伴う副作用は、330 件の採取中 19 件 (5.8%)に認められた。その内訳は、迷走神経反射 (VVR)が 1 1 件 (疑い; 8 件、I 度: 3 件)、クエン酸中毒 4 件 (軽度; 1 件、II 度; 3 件)、穿刺部血腫 2 件、不均衡症候群 1 件、その他 1 件 (採取中の血圧、SpO₂ 低下で中止後すぐに回復し以後問題なし) であった。

また、顆粒球採取は 54 施設 595 件実施されていたが、副作用に関して記載のあったのは、採取 458 件中 22 件 (4.8%)であり、迷走神経反射 (VVR)が 8 件 (疑い; 5 件、I 度: 2 件、不明; 1 件)、クエン酸中毒 3 件 (II 度; 3 件)、穿刺部血腫 1 件、不均衡症候群 3 件、血小板減少 (10 万以下) 3 件、ヘモグロビン値低下 (10g/dl 以下) 2 件、その他検査値異常 2 件 (Ca 値異常、その他 1 件) であった。

D. 考察

アフェレシスドナーの安全管理を目的として、全国の医療機関に対しアンケート調査を実施し、アフェレシス、特にリンパ球採取および顆粒球採取における施設の体制、実施体制、その現状について調査した。その結果、輸血療法委員会や倫理委員会の承認を得ずアフェレシスが施行されている施設が 60 数%に上ること、実施に関して標準手順書が整備されていない施設が 40 数%にみられることが明らかになった。また、『説明と同意』にあたっての説明文書が 50%の施設で整備されておらず、同意書の取得も約 20%の施設

で行われていない現状が明らかになった。リンパ球製剤、顆粒球製剤は血液センターからは供給されない特殊血、いわゆる院内採血による輸血療法であり、従って『輸血療法の実施に関する指針』の勧告に従い院内輸血療法委員会の承認のもと、責任者をおいて実施すべきものである。さらに、顆粒球採取における G-CSF 負荷は保険適応にもなっておらず、倫理委員会の承認を得た上で実施することが必要であろう。ドナーリンパ球採取に関しては医療保険の適応になってはいるものの、幹細胞ドナーが再度アフェレシスドナーとしてリンパ球の提供者となり、非血縁ドナーからの採取の場合には骨髓バンクと採取医療機関の間で契約を結び、施設としての承認のもとに骨髓バンクの『リンパ球採取マニュアル』に沿って採取がなされている。従って、血縁ドナーからのリンパ球採取に関してもこれに準拠したかたちで実施することが望まれるし、また、ドナーの適格基準において年齢、検査データ等骨髓バンクの基準から外れた場合には、『末梢血幹細胞採取ガイドライン』に記されているように倫理委員会等に計るなど、より慎重な対応が必要であろう。このような意味では、現状のアフェレシスに関する施設の体制は十分とはいえない。

同意書の取得は 80%の施設で行われているにもかかわらずその説明文書が整備されているのは 50%にしか過ぎず、また、その取得には患者の主治医があたっている。血縁ドナーの場合、「患者のために」という強い気持ちを尊重すると同時に、提供の自発的意志の確認により配慮する必要がある。リンパ球や顆粒球採取の必要性、方法、その輸血の有効性および不確実性、採取に伴う副作用、顆粒球採取における G-CSF 投与の有効性と副作用等

について、患者とは別の席で、できれば、患者主治医以外の血液内科医あるいは輸血部医師等が説明することが望ましいと思われる。適格性や採取量等に関してもドナーの安全を最優先に、基準に従って判断する必要がある。適格性や採取量の判断も主治医単独で行っている施設が40数%みられたが、主治医以外の医師が、また、複数の医師で実施する必要がある。

リンパ球、顆粒球採取に伴う副作用は今回の調査では5-6%にみられたがいずれも軽度のものであった。しかし、副作用に関しては、骨髄バンクのリンパ球採取のような1例毎の報告に基づくものではなく十分なものとは言い難い。

健常ドナーからの末梢血幹細胞採取においては、薬剤として認可されたG-CSFを健常人に投与するという現行の健康保険制度の中では異例の状況を考慮して登録モニター制度が実施された。このようなドナー安全性のモニターは理想であるが、現実的には実行に困難を伴う。しかし、健康保険で認められていない顆粒球採取時のG-CSF投与を施設の責任で実施する上においては、実施施設あるいは担当医師はドナーの短期、中長期のフォローアップを実施すべきであり、また、そのような体制を取ることが可能な施設においてのみ顆粒球採取は行われるべきであろう。短期的副作用に関しては、取りあえずアフェレシスを積極的に実施している施設において共通の基準・調査票で定点モニタリングを実施し、リンパ球や顆粒球採取に伴う副作用の頻度等を把握することが必要と思われる。これらの基礎的なデータをもとにはじめて『同意に関する説明文書』の作成も可能になるであろう。

E. まとめ

全国116医療機関からリンパ球、顆粒球採取に関する調査票の回収を得た(回収率29%)。現在、アフェレシスに関する各種ガイドラインがあり、それらをもとに各施設における標準手順書を作成しアフェレシスを実施することが求められている。今回の調査から、アフェレシスの現状の一部をみることはできたが、『細胞治療におけるドナーの安全性を確保と安心』ためには、種々の問題があることも明らかになった。

アフェレシスの現状把握のための登録制度、副作用把握のための定点モニタリング、血縁ドナーへの説明とその同意(説明文書の整備)、患者主治医以外の医師の関与、倫理面における配慮等今後検討していく必要があると考えられる。リンパ球採取に関しては骨髄バンクのマニュアルが存在するが、血縁者ドナーに対するガイドラインの作成も必要であろう。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

著書

- 1) 甲斐俊朗、三澤真人：IV章、3. 成人臍帯血移植の成績、『臍帯血移植』p100-109, (編著者 原 宏、新興医学出版社、東京、2006. 3)

論文発表

- 1) M. Misawa, S. Kai, M. Okada, T. Nakajima, K. Nomura, T. Wakae, A. Toda, H. Itoi, H. Takatsuka, T. Itsukuma, K. Nishioka, Y. Fujimori, H. Ogawa and H. Hara: Reduced-intensity conditioning followed by unrelated

umbilical cord
blood transplantation for hematologic malignancies: Rapid engraftment in bone marrow. Int J Hematol. (in press)

学会発表

S. Kai: Cord blood transplantation for adults with hematological malignancies in Japan. The 6th Nagoya International Blood and Marrow Transplantation Symposium. 2005. 5. 21-22 (Nagoya)

甲斐俊朗：シンポジウム 『細胞療法、再生医療に挑む』—細胞提供者を安全に管理するために克服すべき課題、第53回日本輸血学会総会、2005. 5. 26-28 (舞浜)

坊池義浩、小島正太郎、合志博司、山下万利子、井本しおん、三戸壽、岡田昌也、甲斐俊朗、原宏：長期頻回輸血症例における輸血前後の感染症検査と患者検体保管の重要性、第53回日本輸血学会総会、2005. 5. 26-28 (舞浜)

甲斐俊朗、三澤真人、大塚欣敏、高橋隆幸、小阪嘉之、村山 徹、原 宏：ワークショップ、HLA 適合度と臍帯血移植成績—兵庫さい帯血バンクからの報告第67回日本血液学会、第47回日本臨床血液学会合同総会、(2005. 9. 18、横浜)

甲斐俊朗：シンポジウム、『幹細胞移植の現状と将来』、臍帯血バンクと臍帯血移植、第41回日本移植学会総会、2005. 10. 28 (新潟)

甲斐俊朗：ワークショップ、『低温医学と血液診療』臍帯血移植の今後の展望、第32回日本低温医学会総会 2005. 11. 25 (筑波)

甲斐俊朗、三澤真人、高橋隆幸、小阪嘉之、大塚欣敏、村山 徹、原 宏：悪

性疾患に対する臍帯血ミニ移植の成績—兵庫さい帯血バンクからの報告—、第28回日本造血細胞移植学会 (ワークショップ) (2006. 2. 24, 東京)

荒木延夫、河村久美子、稲葉洋行、能勢義介、井本しおん、三戸壽、甲斐俊朗：Luminex 法を用いたKIRリガンドであるHLA-Cの日本人遺伝子頻度、第28回日本造血細胞移植学会 (ワークショップ) (2006. 2. 24, 東京)

<調査協力施設一覧>

北海道大学医学部小児科、第2内科、第3内科、輸血部、札幌北楡病院内科、札幌医科大学附属病院小児科、第1内科、旭川医科大学附属病院小児科、第3内科、旭川赤十字病院血液腫瘍内科、市立旭川病院血液内科、新日鐵室蘭総合病院血液内科、弘前大学医学部附属病院小児科、青森県立中央病院リウマチ・血液内科、岩手医科大学附属病院小児科、第3内科、東北大学医学部附属病院小児骨髄移植チーム、血液・リウマチ・膠原病内科、第3内科、中通総合病院小児科、秋田大学医学部附属病院第3内科、山形大学医学部附属病院小児科、第3内科、福島県立医科大学附属病院小児科、第1内科、北福島医療センター血液内科、茨城県立こども病院小児科、筑波大学附属病院血液内科、小児科、筑波記念病院血液内科、土浦協同病院血液内科、自治医科大学附属病院血液科/輸血・細胞移植部、獨協医科大学病院血液内科、栃木県立がんセンター内科、群馬大学医学部附属病院血液内科、済生会前橋病院血液内科、防衛医科大学校病院輸血部、埼玉医科大学附属病院小児科、血液内科、埼玉県立がんセンター血液科、深谷赤十字病院内科、千葉大学医学部附属病院血液内科、小児科、輸血部、千葉県こども病院血液腫瘍科、成田赤十字病院血液・腫瘍科、小児科、松戸市立病院血液内科、小児科、亀田総合病院血液・腫瘍内科、東京慈恵会医科大学附属柏病院血液・腫瘍内科、東京大学医学部附属病院小児科、血液・腫瘍内科、慶應義塾大学病院血液内科、輸血・細胞療法部、国立がんセンター中央病院造血幹細胞移植グループ、日本大学医学部附属板橋病院第1内科（輸血室）、細胞再生・移植医学部門、東京慈恵会医科大学附属病院輸血部、東京大学医科学研究所附属病院内科（造血細胞移植チーム）、小児細胞移植科、東京都立駒込病院輸血・細胞治療科、国立成育医療センター特殊診療部 小児腫瘍科、東京女子医科大学病院血液内科、日本医科大学付属病院第3内科、虎の門病院血液科、国立国際医療センター血液内科、東京都済生会中央病院血液内科、東京都立清瀬小児病院血液腫瘍科、東京医科大学病院小児科、NTT 関東病院血液内科、東海大学医学部附属病院細胞移植再生医療科/輸血室、横浜市立大学医学部附属病院リウマチ・血液・感染症内科、神奈川県立こども医療センター輸血科、神奈川県立がんセンター化学療法科、血液科、昭和大学藤が丘病院小児科、聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院血液・腫瘍内科、聖マリアンナ医科大学病院小児科、信州大学医学部附属病院小児科、血液内科、佐久総合病院内科、長野県立こども病院血液・腫瘍科、長野赤十字病院内科、新潟県立がんセンター新潟病院内科、泌尿器科、長岡赤十字病院血液内科、新潟大学医歯学総合病院泌尿器科、富山県立中央病院内科、金沢大学医学部附属病院血液内科、輸血部、石川県立中央病院血液免疫内科、福井大学医学部附属病院小児科、第1内科、静岡県立総合病院第1内科、浜松医科大学医学部附属病院第3内科、県西部浜松医療センター血液科、静岡赤十字