

8. 健康危険情報

該当なし。

9. 研究発表

1. 論文発表

1) Tasaki T, Gotoh K, Fujii K, Sasaki S, Satoh S, Takadate J, Otsubo H, Hoshi Y: Accumulated cytokines in stored autologous blood do not cause febrile nonhemolytic transfusion reactions. *Transfusion and Apheresis Science* 39, 15-19, 2008.

2) 田崎哲典: 安全で適正な輸血療法確立—臨床医の立場から—. 第6回東京都輸血療法研究会報告書、32-40、2008.

3) 田崎哲典: 「輸血用血液製剤の保管管理、使用上の問題点」で思うこと. 都臨技会誌、36 (5)、330-334、2008.

2. 書籍

1) 田崎哲典: 自己血輸血におけるエリスロポエチンの考え方、使い方. 編著 大久保光夫、血液製剤の考え方、使い方. 中外医学社、東京、2008、199-202.

3. 学会発表

1) Tasaki T, Hoshi Y: Is X-ray examination using dye advisable prior to autologous blood donation? *Transfusion*, 48(suppl), 65A, 2008. (Montreal Quebec, Canada, 10月4~7日, 2008)

2) 田崎哲典、星順隆、猪狩次雄、菅原亜紀子、菅野隆浩、大戸斉: 関節リウマチ患者の自己血貯血における保存前白血球除去の意義. *日本輸血細胞治療学会誌*、54 (2)、266、2008. [第56回日本輸血細胞治療学会総会、福岡、2008年5月25-27]

平成20年度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研究事業
ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究
分担研究報告書

研究課題

輸血後GVHD予防のための放射線照射実施拡大に関する検討

分担研究者：浅井隆善 静岡県赤十字血液センター

研究要旨

輸血後GVHDはメカニズムがやや複雑で、リスクの分類が多岐である。現ガイドラインはこのメカニズムを理解しやすくするために説明を詳細に行ったが、その反面に、実施に際して輸血のリスクを分類理解することが、必ずしも容易でなかったことが否めない。その結果、可能性として、高いリスクであっても、そのことを見落として予防を怠る可能性が想定され、今後の輸血後GVHD発症に繋がる懸念される。本研究では、これらの問題点を改善する方法について検討を行った。

1. はじめに

輸血後GVHDは致死率が著しく高く、これまでの発症者は例外的なケースを除いて、ほぼ前例が発症後数周間の経過で死亡している。この発症は輸血から10日～2週間後と時期隔てて発症するために診断が容易ではなく、かつては少なからず見逃されていたと思われる。

然るに、その病態が徐々に理解され、理論的にも輸血が原因であることが明らかとなり、確定診断の方法が確立されるにいたって、発症の頻度も解明されつつあった。しかし、その予後は頗る不良で、残念ながら輸血後GVHD発症後の進行を止めたり救命する方法は全く見いだされていない。

我が国は、骨髄バンクでのHLA一致提供

者が適合する確率が諸外国に比べて良いことから分かるように、保有HLAのHaplotypeが似ている人が多いが、このことは逆に、輸血後GVHDの発症も多いという不利な状況でもありと考えられる。実際、輸血後GVHD確定診断が得られた例は諸外国に比べて非常に多い傾向にあった。

2. 輸血後GVHD予防のためのガイドライン作成

そこで、日本輸血学会を中心として輸血専門家がその発症予防の必要性を認識し、適切な予防が取られるべくガイドラインを作成し、放射線照射を推奨した。

しかし当時は、自施設で放射線照射を出来る施設は限られており、血液センターは技術協力でのみの放射線照射を行っ

ている状態で、予防できる環境も十分ではなく、放射線照射適応の優先順位を示して、リスクの高い輸血に対して主に予防をするように呼びかけた。医療保険も優先順位を作ってリスクの高い輸血から医療保険算定を認めていった。しかし、リスクの必ずしも高くない輸血においても輸血後GVHDの発症が続き、厚生労働省から緊急警告が発せられた。また、理論的にも輸血後GVHD発症リスクのない輸血の方がむしろ希であることが判明するにつれて、同年末に、再度厚生労働省からの緊急警告が発せられに至り、医療保険でも全ての輸血に対して輸血用血液の放射線照射による予防の算定が認められる様になるとともに、平成10年（1998年）6月19日から「放射線照射輸血用血液」の製造認可が得られ、赤十字血液センターより照射済み血液も供給されるようになるに至って、全国各地でも輸血後GVHD予防のために、輸血に際して放射線照射を行うことが出来るようになった。

3. その後の発症例の有無

しかし、漸く輸血後GVHD発症は減少し、2000年以降は我が国において血液センターから供給された血液の輸血による輸血後GVHD発症を認めていない。このことは、関係諸氏努力により、発症予防対策が功を奏した事例として認識されている。

このようにして輸血後GVHDは最も重篤な輸血合併症でありながら、我が国では解決されている過去の輸血合併症であると思われ始めている。しかしながら、非公式ではあるが、また血液センターから

供給された血液の輸血ではないが、輸血後に輸血後GVHDが疑われ、その重要な所見である血液中リンパ球のキメラ状態が認められた事例が平成19年に見られたとの情報が聴かれている。

これが、院内採血輸血による発症であるとすれば、先ず、院内採血輸血の必要性の妥当性に関する問題が指摘されるべきである。そして、この妥当性を除外したとしても、院内採血輸血においては、当日採血の新鮮な血液使用によるリスク、さらに、院内採血の供血者は親類縁者が多く含まれ、HLA一方向適合の輸血が行われる確率が高くなることのリスクを無視していることも大きな問題である。このような高リスクの輸血に際して放射線照射による輸血後GVHD予防を行わないことは危険であることを改めて啓蒙しなければならない。

4. 最近の放射線照射予防の現状

昨年に行われた、日本輸血・細胞治療学会、日本臨床検査技師会の協力で行われた、輸血に関するアンケート調査において、約7%の輸血用血液が輸血後GVHD予防のための放射線照射が施されずに輸血に使用されているとの回答が寄せられていることが判明した。おそらく、緊急時の輸血に際して放射線照射が間に合わない、または、高カリウム血症を懸念する余りに誤った判断がなされた等の原因が考えられる。

5. 輸血後GVHD予防継続の重要性

我が国では輸血後GVHDの発症が報告されなくなって久しいが、そのために、輸血後GVHDの重篤性が忘れられてきたことと、その予防の重要性を教育継承

することが不十分になってきているとすれば、このこと自体を問題視しなければならない。

嘗ての経験から輸血後GVHDが必ずしも的確に診断されていない可能性も考えられ、最近9年間の発症例が報告されていないことに甘んじることは出来ない。

5. 放射線照射の副作用と安全性

また、照射後血液の輸血によるカリウム負荷の程度や意味・リスクを正しく理解し、高カリウム血症を過剰に恐れないようにすることも必要である。現在のガイドラインは、照射を実施する設備や能力が限定された状況で輸血後GVHD予防することが迫られていたので、如何にリスクの高い輸血に優先的に予防するかを考慮して作成された。また、発癌性等の放射線照射による副作用も十分には実証されていない状況で、ある程度の慎重な放射線照射の適応判断も必要な時期に作成されたガイドラインである。

しかしながら、その後の継続的な観察では、放射線照射による明らかな重篤副作用は認められておらず、これは管理して予防が可能と考えて良いと考えられる。このように、安全に放射線照射が行える状況下では、如何に効率的に多くの輸血において、さらには、如何に全ての輸血において放射線照射による輸血後GVHD予防を行うかが重要となってきた。特に我が国は、世界中で最も多くの輸血後GVHDを経験し、世界に先駆けて殆

どの輸血に際して放射線照射が必要と判断してそれを実践してきたことから、一つの指針を提示できる立場にある。

6. ガイドライン改訂の提案

現ガイドライン提示後約10年を経過しており、全国の血液センターにおいても放射線照射を必要に応じて実施する体制が整えられていること、放射線照射による副作用の懸念が当初の予想を超えていないことが実証されつつあると考える。また、カリウム値の上昇等の管理可能な副作用をコントロールし、不可逆的で重篤な副作用を如何に効率的に要望するかに重点をおいて、新たにガイドラインの提示を推奨したい。

また、過誤により未照射の輸血用血液を使用してしまうことを防ぐために、カリウム上昇の心配のない血小板製剤は全て照射済み製剤として、未照射製剤製造の廃止も考慮する必要があると思われる。さらには、赤血球製剤のカリウム値上昇の副作用を恐れる余り、必要な赤血球製剤の照射を怠る危険性を防ぐためには、赤血球製剤においても、全てに照射を行うことを推奨すべく、ガイドラインに盛り込むことを提案したい。

可能であれば、日本輸血・細胞治療学会に働きかけて、輸血後GVHD対策小委員会学会を組織し、ガイドラインIVを改訂して、ガイドラインVを作製すべく、表1、2に改訂版輸血後GVHD予防の、要旨、基本方針を提示する。

表1. ガイドライン要旨の改訂案

(下線が改訂部分)

「輸血後GVHD予防の基本方針」

1. 輸血用血液の放射線照射による予防
2. 院内採血輸血の回避 (血縁者からの輸血回避、新鮮血輸血の回避)
3. 自己血輸血
- 4.

「輸血後GVHD予防のための院内体制の整備」

1. 輸血療法委員会で予防周知
2. 院内採血輸血回避
3. 全製剤照射

リスクのある基礎疾患・輸血を除外すると、放射線照射を必要としない輸血は希である。不十分なリスク除外による輸血後GVHD発症の危険性を重視すると、また、放射線照射の副作用発現が少ないことを考慮すると、むしろ、全製剤(新鮮凍結血漿を除く)照射を基本として予防する体制構築が推奨される。

「輸血後GVHD発症リスクの高い基礎疾患等」

1. 最もリスクの高い基礎疾患等
 - ①心臓血管外科手術
 - ②癌の外科手術
 - ③先天性免疫不全症
 - ④造血幹細胞移植
 - ⑤胎児、未熟児
 - ⑥新生児交換輸血
 - ⑦臓器移植を受け免疫抑制状態にある患者
 - ⑧高齢者
 - ⑨大量出血・重篤な外傷
2. 上記に次いでリスクの高い基礎疾患等
 - ⑩悪性リンパ腫
 - ⑪白血病およびその他の造血器腫瘍
 - ⑫強力な化学療法、放射線療法を受けている固形腫瘍
3. その他、医師が適応と認めた場合

輸血後GVHDの予後は頗る不良なことを考慮して、上記に類似した基礎疾患等は勿論、その他の輸血においても、全ての輸血に照射を考慮する。

「輸血後GVHD発症リスクの高い輸血用血液」

1. 血縁者からの輸血

血縁者(親子、兄弟)からの輸血用血液は、HLA一方向適合になることが多く、リスクが高い。院内採血輸血は、血縁者からの供血が多く、輸血後GVHDのリスクが非常に高いので、未照射で輸血してはならない。
2. 採血後期間

新鮮な血液ほど危険である。(採血後、保存日数を経るに従って分裂増殖能のあるリンパ球は減少する。

 - (1) 採血後3日間：

最もリスクが高く、適応疾患に限らず必ず全て照射をする。院内採血輸血は、当日使用する可能性が多く、輸血後GVHDのリスクが最も高いので、未照射で輸血

してはならない。

(2) 採血後14日間：

採血後14日間保存した血液でも輸血後GVHDが発症しており、リスクが高く、採血後2週間以内の血液に照射をする。

(3) 採血後2週間以上：

我が国では、採血後15日以上を経過した血液での発症は見られていない。しかし、リスクの高い基礎疾患の輸血では、採血後2週間以上の輸血用血液でも照射をする。

3. リスクのある血液製剤の種類

新鮮凍結血漿を除く全ての輸血用血液にリスクがあり、照射の対象となる。
(全血製剤、赤血球製剤、血小板製剤、顆粒球濃厚液、新鮮液状血漿)

「放射線照射線量」

血液製剤の全ての部分に対して15Gy以上-50Gy未満の範囲内で照射する。

「放射線照射済み血液の扱い」

1. カリウム値の注意

未照射の赤血球製剤に於いても、上清カリウム値は上昇しているが、照射後の赤血球製剤はより速く上昇するので、新生児・腎不全患者の輸血、急速大量輸血ではカリウム負荷に注意する。

2. カリウム値の許容

照射によるカリウム値上昇が許容されれば、放射線照射後も使用期限まで輸血に使用してよい。

「輸血後GVHD発症後の対策と予後」

有効な治療法は確立されていない。発症後は、ほぼ全例が致死的な経過を辿る。

表2. 輸血後GVHD予防の基本方針の改定案

(下線が改訂部分)

輸血後GVHDに対して有効とされる治療法はまだ確立されていないので、発症予防が唯一の対策方法である。

1. 輸血用血液の放射線照射による予防

同種血輸血回避の努力が重要であるが、同種血輸血、特に採血後まもない血液を輸血する場合には、輸血用血液に放射線照射を行うことが最も有効な予防方法である。

2. 院内採血輸血の回避

同種血院内採血は適応が限られており、極力回避すべきである。少なくとも未照射での院内採血輸血をしてはならない。

(1) 血縁者からの輸血の回避

血縁者（親子、兄弟など）間では同一のHLAを共有することが多く、患者と供血者の間にHLAの一方向適合（HLA one-way match）となる可能性が高い。従って、血縁者からの輸血は輸血後GVHD発症の危険が高く、回避すべきである。

(2) 新鮮血輸血の回避

新鮮な血液、特に当日採血同種血液の輸血は輸血後GVHDのリスクが高く、危険である。新鮮血輸血は極力回避するべきであり、新鮮同種血の未照射血輸血は禁忌と考えるべきである。

3. 自己血輸血

術前貯血式、希釈式、あるいは術中回収式などの自己血輸血を行い、同種血輸血の回避に努める。

4. 緊急輸血時の対応

緊急輸血が必要と判断され照射血液が即座に入手できない場合には、患者の救命を優先し、未照射血の使用を躊躇すべきではない。しかし、この場合には、輸血後GVHDのリスクと、輸血の緊急度についてインフォームドコンセントを行う必要がある。同時に、緊急輸血に備えて、常に照射済み血液が使用できるように、院内体制を整備しておく必要がある。

5. 白血球除去による予防効果は不確実

白血球除去フィルターを使用した血液によっても輸血後GVHD発症の報告があり、白血球除去による輸血後GVHD予防効果は確認されていない。

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
ヘモビジランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究
分担研究報告書

研究課題

輸血用血液製剤の病原体不活化導入に関する調査研究

分担研究者 下平 滋隆 信州大学輸血部 副部長
主任研究者 藤井 康彦 山口大学輸血部 副部長

研究要旨

日本でのヘモビジランスには、独立した総合解析機構、日本赤十字社と輸血を行う全ての医療機関、安全対策の制度を講じる行政機関とのネットワークの構築が重要である。本研究では、医師、看護師をはじめ医療現場からの情報収集を基づいて、専門的な分析するための院内輸血副作用調査に関するガイドラインを示した。日本における輸血用血液製剤も、感染症検査による品質保証する発想からのパラダイム転換を図り、病原体不活化技術の導入を前提とした準備をする時期と考える。国々の血液事業の背景は異なるが、欧州で先行している輸血用血液の不活化システムは、ヘモビジランスの構築と連動して導入されてきた。日本では不活化技術の認知度が極めて低く、正しく情報開示されていないのが実情である。そこで、不活化技術、諸外国の動向、日本における必要性和課題、承認から導入へのプロセスについて提示することで、日本版ヘモビジランスの基盤整備につながることを期待する。

A. 研究目的

新規の血液製剤の承認および導入にも対応できる輸血副作用調査体制には、医療機関からの情報収集から、ヘモビジランスに至るネットワークシステムまで包括する課題である。本研究課題である院内輸血副作用監視体制は、その第一歩であり、日本赤十字社による輸血副作用の収集、分析技術を活かせる連携は不可欠である。将来の血液事業、行政による制度設立、国際競争力

のある学術事業の発展に貢献できる基盤作りの目的は、医療現場における安全で質の高い輸血の実践、国民医療・福祉につなげることである。そのために最新かつ正確な情報を収集・開示することが求められている。

輸血用血液の安全性を考える場合、過去のトレンドを基礎とするとHBV、HCV、HIVの3種類のウイルスの輸血感染の阻止に大きな力を発揮してきたが、現在から将来を

考えた場合には、この過去のトレンドをベースに考えることは大きなリスクを抱えることが予見される。今後の輸血感染症防止のためには、検査のみによる品質保証する発想からのパラダイム転換を図り、日本においても病原体不活化技術の導入を準備する時期と考える。将来の輸血の安全水準を目に見える形で国民に示す必要があり、平成20年7月、日本赤十字社から「血小板製剤について不活化製剤の部分導入の準備」が示されたが、新規の製剤の承認・導入においては、ヘモビジランスの構築を前提とする。

一方で、輸血を専門としている医療従事者においても、輸血用血液製剤の不活化技術に関して、その認知度が極めて低いことが分かった。そこで、現状の輸血用血液の不活化技術、諸外国の動向、日本における必要性と課題、承認から導入へのプロセスの共通理解を得るために、情報収集・開示をする必要がある。

B. はじめに

血液製剤の不活化に関する意識調査

平成20年度全国大学病院輸血部会議（平成20年10月2日・3日）における、参加の事前アンケート調査回答の68大学について、血液製剤の不活化に関する意識の定点観測を実施した。アンケート質問項目は、1. 血液製剤の不活化についてご存知でしたか？ 2. 我が国での不活化技術の導入について、該当機関比率を算出した（表1）。大学病院輸血部の専門職員のなかでも、40%の機関でほとんど知らないという回答であり、そのため我が国での不活化技術の導入に関する判断ができない割合（44%）が高くなってい

た。以上のことより、不活化に関する知識・情報共有することが、重要と考えた。

C. 不活化に関する情報

1. 輸血感染症リスクと対策

日本赤十字社では、1999年以降、HBV、HCV、HIVの2次検査としてNAT（核酸増幅検査）が導入され、20人プールのNAT検査精度を高める努力により、輸血後肝炎は0.001%以下になった（図1）。医療機関に供給した血液検体を長期に保存し、遡及調査が出来る体制を敷き、全製剤の保存前白血球除去、初流血除去を導入している。医療機関では適正使用の推進、輸血前の患者検体保管、輸血後感染症検査が周知されている。

輸血用血液は年間1500～1800万単位（換算本数）が供給され、自発報告および遡及調査によりHBV感染者が年間10例前後、HCV例も判明している。2003年にはHIV感染例が確認され、E型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスB19感染例も報告されている。NATの精度を向上させ、啓発活動や問診を強化しても、献血者におけるHIVの感染者が増加（2008年上半期の献血抗体検査で58人にHIV陽性、2,316人/10万人）している社会背景がある（図2）。

1995年～2006年において、本邦での細菌感染症は5例の報告があり、2005～2006年の成分採血血小板における細菌汚染率は0.19%、*P. acnes*以外の細菌混入は0.06%であり、初流血除去はそのリスクを半減できる効果とされる（本研究の平成19年度 総括・分担研究報告書）。

一方で地球温暖化の影響による未知の病原体の出現と、グローバル化による感染リスクは確実に増大している（図3）。3年間で

表1. 血液製剤の不活化に関する意識調査

| H20年度 全国大学病院輸血部会 (回答68施設) | | 我が国での不活化技術の導入について | | | |
|---------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|--------------------------|----------|
| | | ①早期に導入すべきである | ②知識・情報不足のため判断できない | ③慎重な検討が必要であり、早期に導入すべきでない | 計 |
| 血液製剤の不活化についてご存知でしたか？ | ①よく知っている | 14 | 6 | 21 | 41(60%) |
| | ②ほとんど知らない | 0 | 24 | 3 | 27(40%) |
| | ③聞いたことがない | 0 | 0 | 0 | 0(0%) |
| | 計 | 14(21%) | 30(44%) | 24(35%) | 68(100%) |

安全レベル

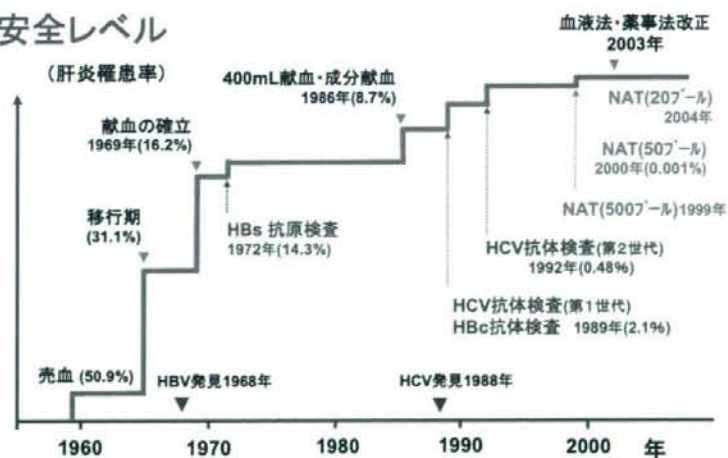


図1. 輸血後肝炎リスクの推移.

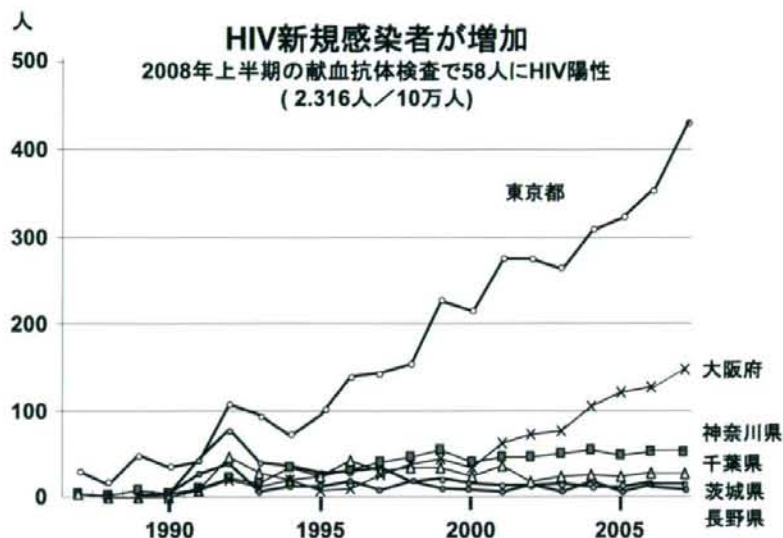
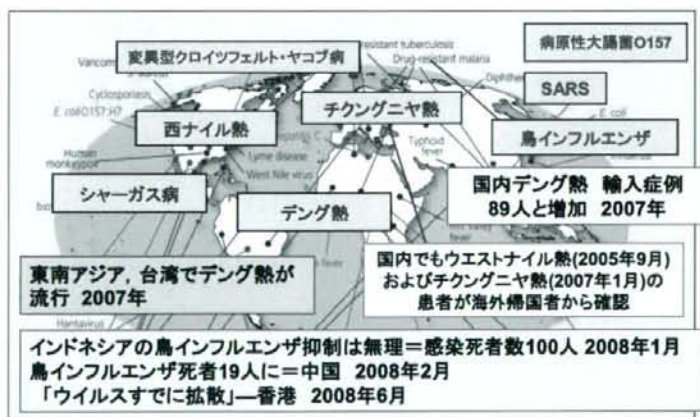


図2. 新規HIV陽性者都府県別年次推移.



【Morens DM. *Nature*. 2004;430:242-9より改変】

図3. 地球温暖化と海外渡航者の増加とともに予期しない病原体の国内進入リスクが非常に高くなっている。

西ナイル熱が全米に広がったように、2000年以降増加している米国の新興感染症により、輸血感染リスクはHBV、HCV、HIVの頻度を上回る勢いである。東南アジアではデング熱が流行し、鳥インフルエンザ事例が発生しており、2007年、国内デング熱の輸入症例が89人と増加している。

2. 病原体不活化とは

輸血感染症の病原に対して、病原体そのものを死滅あるいは不活化させる処理技術のことである。広義には人由来の血液を原料とする特定生物由来製品の処理技術を含み、血漿分画製剤に主に使われているS/D(有機溶媒/界面活性剤)処理は、病原体の脂質膜を破壊する技術である。輸血用血液では、ウイルス、細菌、真菌、原虫の核酸を標的として、化合物に何らかの光線を照射するシステムが開発されている。2007年3月トロントで開催された病原体不活化技術に関するコンセンサス会議において、安全性の高い技術が開発された場合には、病原体不活化技術を導入すべきであると結論付けられた。米国において血液の安全性と確保に関する諮問委員会(ACBSA)から保健福祉省(HHS)に対して、病原体不活化の導入は高いプライオリティーがあると勧告した。

人体への安全性試験など評価検討がすすめられ、欧州、東南アジア諸国を中心に不活化製剤が臨床使用されている。不活化の利点としては、ウインドウ期の献血血液によるウイルス感染および細菌感染の防止策、検査未実施の新興・再興感染症対策になる。不活化導入掛かる費用は、検査の一部削減(HBc抗体、CMV、HTLV-1、細菌

培養等)分で相殺でき、GVHD予防の血液照射は不要となる。血漿保管後の供給(Quarantine)は要さず、血小板中の血漿成分を減らす方法では血漿の有効利用、血小板使用期限の延長(5~7日間)、また、非溶血性輸血副作用を減らすことにつながる。

不活化の課題としては、単一の方法により全ての輸血用血液に対して、あらゆる病原体を不活化できる技術はなく、赤血球に対する不活化は治験段階である。病原体の不活化能は技術によりさまざまで、A型肝炎ウイルス、ヒトパルボウイルスB19などノンエンベロープウイルスや高ウイルス量には不活化能に限界があり、芽胞形成菌やエンドトキシン、プリオンまでは不活化できない。不活化処理による凝固因子、血小板への影響は技術によりさまざまである。

血小板・血漿の不活化システムには、大きく3通りの方法がある(表2)：平成20年12月現在

2.1 メチレンブルーと可視光による技術： 血漿

メチレンブルーは、可視光照射により生成される活性酸素やフリーラジカルにより核酸や脂質2重膜に損傷を与え、グアニン-シトシン塩基に結合して核酸を壊しウイルスを不活化する。ラットやマウスのパイオアッセイ系で変異原性および生殖毒性の報告がある。凝固因子活性の低下の影響により30%の必要量増加が報告されている。2001年CEマークを取得、主要国で再び導入が進んでおり、EU諸国、英国、フランスの一部、ノルウェー、スイス、カナダ、オーストラリア、メキシコで導入されている。

2.2 ソラレン誘導体を用いる技術：血小板、血漿

ソラレン誘導体であるアモトサレン(S-59)を用いるIBS (INTERCEPT BLOOD SYSTEM)では、S-59が輸血血液中に混入している病原体の核酸に架橋、紫外線(UVA)照射によって、その架橋が不可逆的になることにより製剤内部での増殖を防止する。この工程処理による凝固因子活性の低下、血小板輸血の回収率が低下するという報告がある。供給への影響は報告されていない。2002年血小板、2006年血漿にCEマークを取得、フランス医薬品規制当局 (AFSSAPS)、ドイツ血清・ワクチン局 (PEI) 承認、ベルギー保険薬価収載。10万回以上の血小板輸血、EU16カ国、タイ、シンガポール、ベトナムで承認。中国では照射装置の輸入販売が承認され、米

国、韓国でも承認待ちとなっている。

2.3 リボフラビンと紫外線を用いる技術：血小板

リボフラビンを用いるMirasol™ PRT Systemでは、紫外線(UVA~UVB)照射により核の一部を壊し、紫外線により励起されたビタミンB₂が核酸と複合体を形成、グアニンなど塩基への変性を起こすことで不活化を発揮する。不活化能の80%はUVB照射に依存し、細胞内の病原体に対する不活化効果には限界がある。2007年にCEマークを取得した。

2.4 紫外線照射について：

UVA (長波長領域320-400nm) は最も可視光に近く波長が長いためエネルギーは小さく、UVC (短波長領域200-380 nm) は最も波長が

表2. 輸血用血液製剤の病原因子不活化の現状

| 不活法 | 不活化するウイルス等 | 適用製剤 | 諸外国の導入状況 | 会社名 |
|-------------|----------------|-----------|--|-----------------|
| S/D処理 | 脂質膜のあるウイルス | 血漿 | 北欧で使用されてきたがCJD関連で激減。 | スイス・オクファルマ社 |
| メチレン・ブルー処理 | 脂質膜のあるウイルス | 血漿 | 主要国で再び導入が進んでおり、EU諸国、英国、フランスで一部導入、ノルウェー、スイス、カナダ、オーストラリア、メキシコ 2001年欧州でCEマーク取得 | マコファーマ |
| リボフラビン処理 | ウイルス・細菌・原虫・白血球 | 血小板 | 2007年血小板CEマーク取得 | ナビガン社 |
| ソラレン 59 処理 | ウイルス・細菌・原虫・白血球 | 血小板 血漿 | 10万回以上の血小板輸血、20カ国で使用。 2002年CEマーク取得、フランスAFSSAP、ドイツPEI承認、ベルギー保険薬価収載。 アジアにおいてタイ、シンガポール、ベトナム、中国(照射装置)承認。米国、韓国 申請中。 | 米国・ハウスター社とシーラス社 |
| ソラレン 303 処理 | 同上 | 赤血球 | 米国 第 I 相臨床試験 | |

短くX線に近い性質を持つようになる。UVBはその中間で、例えばIBSではUVA（長波長領域320-400nm）、Mirasol™ PRTでは265-375nm（UVA-UVB中波長領域）の波長を使用している。より長波長ほど血小板への損傷が少なく、UVAによる照射はUVBに比べて血小板の活性化にも影響が少ない。in vivoでのクリアランス増加で見たUVAの損傷効果に蓄積性はなく長期処理で回復性があるが、一方UVBの損傷効果は蓄積性があり回復性が悪いことが報告されている。UVCやγ線照射はDNAやRNAをランダムに切断し配列を変え、短い波長のUVCを照射する方法では、血液成分の機能障害を起こすリスクがある。

3. 日本での現状

2004年に日本赤十字社から出された安全対策8か条の中に、病原体不活化技術の導入が謳われていた。2008年7月、厚生労働省 薬事・食品衛生審議会において、日本赤十字社から、血小板の細菌汚染を排除しえないこと、ウインドウ期の献血血液によるウイルス感染リスク、新興・再興感染症の対策を理由に「血小板製剤に対する不活化の段階的導入の準備」という方向が示された。赤血球の不活化技術は治験段階であり、導入は時期尚早ということにはならない。輸血感染症リスクは血小板や血漿でより高く、薬事承認から導入には長いプロセスを要するため、血小板からの部分導入には妥当性がある。

臨床試験には、毒性試験のスペシャリストによる安全性評価の判定、不活化技術の評価を行うために、諸外国における前臨床～臨床試験を詳細に分析・評価を行う必要がある。合理的な運用には、日米EU医薬品

規制調和国際会議（ICH）のガイドラインに基づく包括的な臨床試験の実施、市販後調査が重要であり、国際的なHarmonizationが必要である。血小板や血漿製剤について日本において評価する場合、欧州、米国での治験成績を活用することを前提とした臨床試験プログラム（案）を表3に示す。さらに、血小板製剤を例として不活化技術の承認・導入への一般的なプロセスを示す（表4）。

米国はバイオビジランス（Biovigilance）として、関係学会・団体、政府機関により組織され、輸血から臓器移植に至るまでの安全監視ネットワークの構築を目指している。その運営委員会が組織され、フェーズIとしてヘモビジランスの構築が進行し、ネットワークグループとして国際的な連携をリードしようとしている。

D. おわりに

提 案：

- ・ 薬害の教訓を活かし、現在から将来の輸血安全水準を国民に開示することが求められている。輸血感染防止のために、日本において不活化導入の準備をする必要がある。
- ・ 日本赤十字社による治験・導入には、行政機関、学術団体、企業や研究機関が協力・連携できる体制が望まれる。
- ・ 世界標準に準拠して、不活化技術の長期安全性評価は、各国が協力してデータの蓄積と情報交換を行なうことが重要である。
- ・ ヘモビジランスには、一元的な総合解析機構と日本赤十字社、関係学会、政府機関によるネットワークの構築が必要である。

表3. 臨床試験プログラム(案)

- アフェレーシス血小板:
 - Phase I/II 10人の日本人健常者に対する安全性・耐用性試験, 回収率・半減期評価
 - Phase III/IV 100人(1,000~1,500単位)の日本人患者に対する 出血予防・止血効果, 5~7日間保存血小板の臨床評価
- 血漿:
 - Phase I/II 10人の日本人健常者化合物体内動態試験・クマリン系薬剤の回復評価
 - Phase II/III 100人の日本人の先天性または後天性凝固障害患者に対する止血効果, その必要単位数評価

表4. 血小板製剤を例とした不活化技術の承認・導入へのプロセス

1. 血小板製造方法の変更と新しい製造方法による製造所(血液センター等)での製造許可。
2. ある製造所で製造方法を確立するために、その品質規格を設定、品質規格を検証する分析方法の確立。確立した製造方法により連続した3回以上の製造物をもとに分析を行い、設定した規格の中に入ることの証明。
3. 新しい製造方法で製造した血小板製剤の品質と安全性試験(試験は前臨床試験と臨床試験の両方)の実施。安全性に関する諸外国の蓄積データの専門家による詳細な評価。
ただし欧州の方法と同じ範囲であるならば、ICHのハーモナイゼーションの観点から日本での臨床試験は経験的なもので可能。
4. ここまでの試験結果をもとに、血小板製造方法の変更として承認申請。
5. 承認が下りた段階で、その製造方法を使って他の製造所でのバリデーション(医薬品の製造や品質管理に必要な設備・手順・工程が、期待される結果を与えることを検証し、それを文書化すること)が必要。
各々の製造所でのバリデーション終了後、製造所毎に製造方法変更の許可が必要。

ICH: International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (日米EU医薬品規制調和国際会議)

E. 参考文献・資料

1. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F (2007): Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 47: 2338-2347.
2. 国立感染症研究所 感染症情報センター: 疾患別情報(2008年12月現在) <http://idsc.nih.go.jp/disease.html>
3. Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, Robitaille N, Sivilotti ML, Smaill F (2007): Pathogen inactivation: making decisions about new technologies-preliminary report of a consensus conference. *Vox Sang* 93: 179-182.
4. Webert KE, Cserti CM, Hannon J, Lin Y, Pavenski K, Pendergrast JM, Blajchman MA (2008): Proceedings of consensus conference: pathogen inactivation-making decisions about new technologies. *Transfus Med Rev* 22: 1-34.
5. U.S. Department of Health & Human Services (HHS), Advisory Committee on Blood Safety and Availability Thirty-third meeting(January 9-10, 2008): www.hhs.gov/oph/bloodsafety/index.html
6. Osselaer JC, Cazenave JP, Lambermont M, Garraud O, Hidajat M, Barbolla L, Tardivel R, Defoin L, Waller C, Mendel I, Raidot JP, Kandel G, De Meuter R, Fabrigli P, Dehenau D, Arroyo JL, Padrón F, Gouezec H, Corral M, Jacquet M, Sundin D, Lin L, Corash L (2008): An active haemovigilance programme characterizing the safety profile of 7437 platelet transfusions prepared with amotosalen photochemical treatment. *Vox Sang* 94:315-23.
7. Osselaer JC, Messe N, Hervig T, Bueno J, Castro E, Espinosa A, Accorsi P, Junge K, Jacquet M, Flament J, Corash L (2008): A prospective observational cohort safety study of 5106 platelet transfusions with components prepared with photochemical pathogen inactivation treatment. *Transfusion* 48:1061-71.
8. McCullough J (2007): Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 128:945-55.
9. Pamphilon D (2000): Viral inactivation of fresh frozen plasma. *Br J Haematol* 109:680-93.
10. Wollowitz S (2001): Fundamentals of the psoralen-based Helinx technology for inactivation of infectious pathogens and leukocytes in platelets and plasma. *Semin Hematol* 38:4-11.
11. Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, Ruane PH, Platz MS, Martin CB, Ravanat JL, Cadet J, Goodrich RP (2004): Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and

consequence of DNA damage at the molecular level. Photochem Photobiol 80:15-21.

12. Ruane PH, Edrich R, Gampp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP (2004): Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. Transfusion 44:877-85.

13. Terpstra FG, van't Wout AB, Schuitemaker H, van Engelenburg FA, Dekkers DW, Verhaar R, de Korte D, Verhoeven AJ (2008): Potential and limitation of UVC irradiation for the inactivation of pathogens in platelet concentrates. Transfusion 48:304-13.
14. AuBuchon JP, Whitaker BI (2007): America finds hemovigilance! Transfusion 47:1937-42.

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 下平滋隆, 山崎善隆: 増加するHIV感染者への対応—輸血後感染防止のため. Medical Technology (受稿) 2008年.

2. 書籍

1. 下平滋隆: Medical Research Information Center (MRIC): <http://mric.tanaka.md/>

- 1.1 臨時 vol 62 「輸血血液の安全を議論する必要性」(平成19年12月12日)
- 1.2 臨時 vol 5 「輸血による悲劇を繰り返さないために(1) —輸血後肝炎救済法案—」(平成20年1月20日)
- 1.3 臨時 vol 6 「輸血による悲劇を繰り返さないために(2) —米国血液センター協会からの提言—」(平成20年1月28日)
- 1.4 臨時 vol 8 「田中康夫議員と国会質問 —献血血液のHIV問題と病原体不活化の検討を— 血液製剤の安全対策が急務」(平成20年2月3日)
- 1.5 臨時 vol 13 「輸血による悲劇を繰

り返さないために(3) —病原体不活化技術の早期導入への提言」(平成20年2月14日)

- 1.6 臨時 vol 18 「輸血による悲劇を繰り返さないために(4) —新興感染症・再興感染症の脅威—」(平成20年2月20日)
- 1.7 臨時 vol 20 「輸血による悲劇を繰り返さないために(5) —病原体不活化技術の安全性—」(平成20年2月26日)
- 1.8 臨時 vol 27 「輸血の悲劇を繰り返さないために(6) —血液事業部会運営委員会・安全技術調査合同委員会を傍聴して: 薬害エイズ事件と不活化技術—」(平成20年3月11日)
- 1.9 臨時 vol 31 「輸血の悲劇を繰り返さないために(7) —HIV感染者増加の対応策—」(平成20年3月24日)
- 1.10 臨時 vol 40 「輸血の悲劇を繰り返さないために(8) —輸血血液の病原体不活化導入へのパラダイム転換—」(平成20年4月8日)
- 1.11 臨時 vol 48 「孤軍奮闘、厚労省の

血液事業審議会に参加して」(平成20年4月21日)

- 1.12 臨時 vol 66 「血液製剤の不活化技術の導入に向けて」(平成20年5月17日)
- 1.13 臨時 vol 103 「輸血による薬害の防止策 -安全監視体制構築のための制度改革の提案-」(平成20年7月31日)
- 1.14 臨時 vol 107 「輸血による薬害の防止策 -病原体不活化導入に向けた提案-」(平成20年8月7日)
2. 下平滋隆: 不活化技術導入への取り組み. 輸血副作用防止のストラテジー-第20回北海道輸血シンポジウムプロシードィングス 池田久實編(受稿) 平成20年.
3. 下平滋隆: 新規医療技術の確立・普及を目指して-輸血の安全性. 現場からの医療改革推進協議会07 Vol.2 上昌弘、鈴木寛 編 pp98~106. 平成20年発行

3. 学会発表

1. 下平滋隆: 不活化技術導入への取り組み.

第20回北海道輸血シンポジウム(平成20年7月5日)

2. 下平滋隆: 病原体不活化導入に向けた提案. 血液製剤の不活化をめぐるワークショップ: 平成20年度厚生労働科学研究費補助金輸血関連研究班第1回合同班会議(平成20年7月19日)

4. その他

1. 下平滋隆: 不活化技術導入に関するヒアリング. 平成20年度 薬事・食品衛生審議会血液事業部会運営委員会・安全技术調査会合同委員会(平成20年4月8日): <http://www.mhlw.go.jp/shinggi/2008/04/s0408-6.html>
2. 下平滋隆: 血液製剤による感染. ラジオNIKKEI「病薬アワー」(平成20年10月6日): <http://medical.radionikkei.jp/Jshp/menu/2008.html>
3. 下平滋隆: 輸血後感染症をなくす防ぐ: <http://yuketsu.umin.jp/>
 - 3.1 輸血製剤の不活化技術の導入に向けて: <http://yuketsu.umin.jp/files/Fukatsu.pdf>

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研究事業
ヘモビリランスのための病院内輸血副作用監視体制に関する研究
分担研究報告書

研究課題

ヘモビリランスのあり方について

研究分担者：佐竹正博 日本赤十字社東京西血液センター

研究要旨

血液センターが現在施行しているヘモビリランスとは別に、副作用のデータの集積を目的とした新しいヘモビリランスシステムが構築されようとしている。それについては次のような点が期待される。

- 1) 異型輸血や溶血性輸血副作用を可能な限り吸い上げるシステムであること。
- 2) 日常起きているニアミスあるいはヒヤリ・ハット事例も集積されること。
- 3) 輸血医療での過誤に関する情報の社会への発信の仕方、また社会の対応の在り方を含めた検討が必要である。
- 4) historical control のデータをとるためには、一般に開放されたヘモビリランスシステムをできるだけ早く構築する必要がある。
- 5) 輸血効果を測る指標のデータ集積があるべきであろう。

1. 赤十字血液センターによるヘモビリランスの現状と問題点

日本赤十字社では1993年に、当時の中央血液センター医薬情報部が中心となって、医療機関からの輸血副作用の自発報告の収集を始めたのが最初である。初年度は合計228件の報告があった。その後報告件数は次第に増加し、2004年からは年間ほぼ1800から1900件の報告数で一定している。ここ4年間での報告内容は、非溶血性副作用が86%、感染症疑いが12%、溶血性副作用が1.6%である。他の国のヘ

モビリランスに見られないものとしては、患者検体、献血血液の保管検体、輸血製剤の検体を用いた詳細な解析が行なわれていることが挙げられる。

一方この1~2年の間に、国あるいは学界主導のヘモビリランスの構築の必要性が叫ばれるようになった。その大きな理由として、日赤のシステムが医療機関からの自発報告に頼ったものであり、報告するか否かは主治医の判断に任されるため、医療現場での輸血の実態を十分に把握したものではないことが挙げられてい

る。

現在の日赤の血液センターのヘモビジランスにおいては、重症の輸血副作用はほとんどもれなく報告されていると推察される。それは、これまでのデータにおいても、日赤に報告がなく他から情報が入った重症副作用がほとんどなかったことでわかるが、新しい血液法・薬事法においては、医療機関から直接国に報告された重症副作用については国のほうから血液センターに問い合わせがあり、両方で情報が共有されることになっていることでも保証されている。

しかしながら、上記の副作用の内容でもわかるとおり、日赤のヘモビジランスで集められたデータでは溶血性副作用の報告が非常に少ない。言うまでもなく、異型輸血や溶血性輸血副作用は重大な転帰をもちうるというだけでなく、その頻度や分布は、輸血医療体制の整備の程度を知るための最も重要な資料である。1995～1999年の柴田らによる報告では、日本全体で1年に10.2件のmajor mismatch輸血が行われ、1.8件の死亡例があることが報告され、また2006年の藤井班らの報告でも、ABO異型輸血は依然として7件起っていることが示されている。日赤にこれらの報告がほとんどなかったことは、自発報告に任せる情報収集の限界を示すものであろう。この意味で、新しいヘモビジランスは、異型輸血や溶血性輸血副作用を効率よく掬いあげるシステムであることが強く望まれる。あるいはそれらの整備のないヘモビジランスの新たな構築には意味がほとんどないとさえいえるであろう。

これらの副作用・過誤は、日常起きているニアミスあるいはヒヤリ・ハット事例を基盤に、一定の確率で起こるとされていることから、ニアミス事例の報告も含めて解析の手がかりとするのが理想的である。実際、カナダではそのようなデータも集められていると聞いている。国立感染症研究所が提唱している、ネットワークを通じて参加医療機関のデータが閲覧できるシステムは、ニアミスの事例の集積も含まれれば、自分の属する医療機関の輸血医療の体制の整備の状況がより明瞭となるであろう。イギリスのSHOTのシステムは日本と同様に自発報告を集めるものであるが、異型輸血に関する報告が非常に多い。実際イギリスではこれらの過誤が日本に比べて多いと思われるが、それらが躊躇なく報告されているらしいことが注目される。日本でそれらの報告がなされない理由としては、やはり何らかの罰則やマスコミへの暴露に対する恐れが大きいのであろう。したがって、本当に意義のあるヘモビジランスを構築するためには、これらの情報の社会への発信の仕方、また社会の対応の在り方を含めた検討が必要であると思われる。

2 一般に開放されたヘモビジランスシステムの必要性

日赤のヘモビジランスでは、全身症状を伴わない軽度の発熱やじんましんなどの、中等症・軽症の副作用はごく一部だけが報告されてくるとどまった。ところでこれらの副作用が漏れなく収集される意義はどこにあるだろうか。実はこのデータが最も必要とされたのは、保存前