

平成 28～30 年度 厚生労働行政推進調査科学研究費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策事業)  
研究分担報告書(10)

アジア諸国に最適な血液事業の在り方、当該国の国力に応じた  
検査体制等の整備に関する研究

研究分担者 松田利夫 (北里大学 薬学部 社会薬学部門)

研究要旨

輸血用血液に対する安全性の確保のため、国ごとに最良と考えられる対策をとっている。さまざまな国の対策を知り、自国に反映させることは重要である。本研究はアジア諸国に最適な血液事業の在り方、当該国の国力に応じた最適な検査体制等の整備を目的としている。本年度はロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。ロシアでは血漿分画製剤の使用は第 因子製剤以外のアルブミンやグロブリン製剤の使用は限られたもので、人口が近い日本と比較してもはるかに少ない。輸血用血液の検査は ABO、RhD 以外の血液型にも注意を払い、また、核酸増幅検査(NAT)を導入しているにもかかわらず、血漿製剤に対しては積極的なクアランチンを実施している。台湾では血漿分画製剤を国外に委託製造しているが、血漿由来の第 因子が過剰となっていた。これらの知見を基に、アジアの開発途上国ラオスにおける最適な血液事業の在り方、検査体制について考察する。

A . 研究目的

アジア諸国に最適な血液事業の在り方、当該国の国力に応じた最適な検査体制等の整備について調査・検討する。

輸血用血液に対する検査は基本的には同じであるが、細部については国ごとにさまざまである。血液型は人種ごとに異なることから輸血時に適合させるべき血液型の検査は異なる。感染症に対する検査も、国により異なる。感染症に対する検査は、技術の進歩により、自動検査機器による高感度の免疫学的検査法が開発されている。また、核酸増幅検査(NAT)も普及してきた。これらの検査法の中には多額の資金が必要なものもあり、検査法の選択などは国ごとに異なる。

血漿分画製剤原料に対する検査も同様である。血漿分画製剤の製造に関する WHO のスタンダードがあり、原料血漿の HIV, HBV, HCV, HAV, B19 のミニプール NAT を製造所が実施することを推奨している。1) しかし、NAT のプールサイズなどは製造所ごとにまちまちである。

一方、血漿分画製剤の使用量は国ごとに大きく異なる。その主な理由は、血漿分画製剤は高価であるので経済的な問題が大きいと思われる。ロシアにおいては、第 因子製剤は西洋諸国と同程度使用されているが、それ以外のアルブミンやグロブリン製剤の使用量は非常に少ない。

本年度はこのロシア、また、血漿分画製剤を委託製造している台湾の血液事業を中心に、さらに開発途上国のラオスを加えて、輸血用血液の検査体制等について調査・検討した。

## B．研究方法

ロシア、台湾、ラオスの血液事業について、担当者と意見交換をするとともに、公表資料からその現状を調査した。

意見交換を行った担当者は次の通りである。

### 1. ロシア

サンクトペテルブルク市血液センター -

副所長 Dr. Rustem Serazetdinov

モスクワ市 Sklifosovsky Research

Institute for Emergency Medicine

血液銀行 所長 Dr. Igor Vysochin

モスクワ市 Pirogovskogo Center

輸血医学教授 Dr. Eugene Zhiburt

### 2. 台湾

台湾献血基金台北捐血センター -

所長 洪 正昇 医師

技術部長 白 舜仲 博士

淡水馬偕記念医院

名誉顧問 林 媽利 博士

### 3. ラオス

ラオス赤十字

副社長 Dr. Sing Menorath

中央血液センター - 所長

Dr. Chanthala Souksakhone

(倫理面への配慮)

本研究は「血漿分画製剤の安定的確保・製造供給体制のあり方に関する研究」の一環として、東京医科歯科大学において審査を受けた。倫理委員会など承認番号は下記のとおりであ

る。

倫理審査・・・・・・・・・・M2017-195

利益相反マネジメント委員会・・・・・・・・

C-G2017-056

## C．研究結果

### 1. ロシアの血液事業

ロシアの国土は 1 千 7 百万 km<sup>2</sup> で日本 (37.8 万 km<sup>2</sup>) の約 45 倍だが、人口は 1 億 4 千 8 百万人で日本 (1 億 2 千 7 百万人) と大差ない。ロシアの血液事業に関するデータを引用している。2)

血液事業は大統領令に基づき実施されているが、その下位の文書が 800 ほどある。その多くの基準は EU の基準に基づいて施行されているが、EU の基準は毎年更新されるので、それに合わせて国の基準も新しく更新していくのがとても大変だという。

ロシアの血液センター - は政府の管轄下にあるものと地方政府の管轄下にあるものがある。今回、サンクトペテルブルク市衛生部の管轄している血液センター - とモスクワの救急病院 Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine の中にあるモスクワ市が管轄している血液銀行を訪問した。

サンクトペテルブルク市では市の衛生部の管轄している血液センター - と、政府の管轄する輸血研究所および病院の血液銀行 (11 カ所) で血液事業が行われている。サンクトペテルブルク市が管轄している血液センター - は、付属施設としてプ - シキン市にもう一つ血液センター - がある。また、献血車が 2 台稼働しており、サンクトペテルブルク市とその周辺地域に血液を供給している。この血液センター - は年間の採血者数は約 25,000 人、採血量は全血およびフェレ - シス合わせて約 18,000 L である。

献血するに当たっては、本人確認をするた

めパスポートが必要で、ロシア人以外の外国人は献血できないという。採血前には血球数、ヘモグロビン値等血液学的検査及び血清タンパク検査を実施し、その数値を基に医師が判断している。全血の採血量は450mLで63mLのCPD液と保存液としてはSAGMが入っている。献血バッグは日本と同様のもので、初流血は50mLほどを除去し、それは検査用検体とする。

血液型の検査としてはABOとRhDのほか、Rh型因子(EeCc)およびK抗原を検査している。

感染症のルーチン検査は隣のビルにCentral Diagnostics Lab.があり、そこで実施している。サンクトペテルブルク市の血液センターと病院の感染症に関する免疫学的検査とNATはすべてそこで実施している。ただ、血液センターのNATは個別で検査しているが、病院の血液銀行からのものは6本プールで実施しており、検査機器も委託先により異なっていた。

その他にも感染症に対する対策は積極的に取り組んでいる。血小板製剤に関してはすべての製剤の無菌試験を実施していた。血漿製剤(有効期間3年)は6カ月のクアランチンを実施している。6カ月後に電話等で再検査を依頼する。しかし、再検査に訪れるドナは約70%とのことで、この比率を上げることが問題となっている。何回か電話で呼び出しを行うが、最終的に再検査に来なかった献血者の血漿を使用する場合は病原体不活化処理をするとのことであった。

モスクワでは、市の衛生部が管轄している血液センターと15の病院の血液銀行、そして政府の管轄下の血液センターと80-90ぐらいという多くの病院の血液銀行で血液事業が行われている。

Sklifosovsky Research Institute for

Emergency Medicineの血液銀行の献血者数は年間3万人ほどで、昨年度の採血は約12,000Lの全血採血を行っているという。採血は午前中が中心とのことで、私が見学した日は午前中64人が献血し、全血採血が46人、赤血球フェレシスが1人、血小板が2人、血漿が5人であった。全血採血をしたものは採血後すぐその場で白血球除去を行っていた。主として血液は当該病院で使用するが、過不足がある場合は血液センターあるいは他の病院との需給調整を行う。

この病院では、まれな赤血球や血小板の液体窒素による凍結保存を行っていた。クリオプレシピートの製造は行っておらず、市の血液センターから供給してもらうとのことであった。

ロシアでは輸血用血液は日本のように画一的なものではなく、必要に応じて処理をしている。輸血血液中の白血球除去は全国的に見るとまだ少ない。

血漿分画製剤は、以前は高価であることと、輸入することが難しくあまり使用されていなかったが、現在では輸入製品も使用することができるようになったという。私が訪問したPirogovskogo Centerではアルブミンはバクスタ社の輸入製品を使用していた。しかし、フィブリノゲン製剤としてはクリオプレシピートを使用しているという。

## 2. 台湾の血液事業

台湾の血液事業は医療財団法人台湾血液基金会により実施されている。血漿分画製剤は台湾血液基金会で集めた血漿をオーストラリアのCSL社に製造委託している。危機管理上、日本にも血漿分画製剤製造委託が行われることとなった。

今回は、台北捐血センターおよび淡水馬偕紀念医院輸血医学研究センターを訪問し、担

当者と意見交換を行った。

台湾の血液センターは、日本の影響を強く受けており、血液のスクリーニングに用いる機器はPK7300を用いている。また、ALTの検査も実施している。HBV, HCV, HIVについてはミニプールNAT(8本プール)もすでに実施している。

しかしながら、CSL社では台湾から送られた原料血漿については血漿分画製剤製造前に自社でもNATによる検査を実施しているという。

台湾における血漿分画製剤の使用量に関しては、やはりアルブミンがたくさん使用されている。そのため、アルブミンの自給率は10%にすぎない。それに対し、グロブリン(IVIG)の自給率は100%である。しかし、その使用量は非常に少ない。IVIGは高価なため政府がその使用を制限しているという。

台湾血液基金会はCSL社と第VIII因子製剤の製造も契約している。しかし、第VIII因子製剤は健康保険の支払いが遺伝子製剤のみを対象としているため、大量の第VIII因子製剤が期限切れを迎えようとしている。そこで、インドへ医療支援として送ることとなったという。

なお、日本へはアルブミンとIVIGのみの製造委託を行うという。

### 3. ラオスの血液事業

最近のラオス血液事業は、採血数、供給数ともに微増で安定している。首都ビエンチャンでの供給は全血から閉鎖経路により調製された赤血球液に大きくシフトしている。血液使用量の多い疾患はサラセミアである。病院での検査が発展し、この患者数が増加しているという。今後、適合血供給が課題となると考えられる。

マラリアは急激に減少しており、昨年はビ

エンチャンではこの疾患への投与を理由とした輸血用血液・血液成分の供給は0であった。一方、デング出血熱は増加しており、輸血用血液・血液成分の供給も増加している。

成分製剤の供給により、さまざまな疾患への輸血が増加しているものの、未だFFP、血小板、クリオプレシピテートなどは限られた医師しか使用しておらず、使用総数は非常に少ない。さらなる使用法などの周知を図る必要がある。

最近の問題は、抗HIV抗体と梅毒の陽性者が急増していると考えられる検査データが出ていることである。

### D. 考察

ロシアとラオスの血液事業には似ている点がある。それは、両国ともベレストロイカの失敗により、1990年頃には経済が破たんし、困窮にあえぐ国民は献血から離れ、買血に変わったことである。その後両国とも再び献血へ舵を切った。

現在、ラオスでは献血の不足分は7.8%で、それらを親族・友人等からの献血で賄っているという。一方、ロシアでは未だ買血が残っている。ロシアには買血に関する「血液および(または)血液成分に対して報酬を支払うケース、また、そのような場合の支払額について」という連邦法が2012年に施行されている(別添1)。しかし、現在では買血の占める割合は全供血者の2%に過ぎない。

なお、ロシアでは、全血40回、フェレシス60回の献血で表彰され、それにはさまざまな特典が付与される。

血液型は人種により大きく異なる。ロシアでは白人が多いため、RhとK抗原を重視した輸血を実施しており、すべての献血者のこれらの表現型を検査している。そして、まれな血液型は、買血によってでも採血をし、凍

結保存をしている。日本でも Rh 型関連抗体、特に抗 E はよく検出され、複合抗体として存在するケースが多い。抗体陽性、特に Rh 系抗体陽性の場合には表現型を合わせて輸血することも重要であると思われる。

また、輸血前検査はタイプアンドスクリーニング法を実施している。交差適合試験は患者が不規則抗体を持っているときのみ実施するので、その件数は非常に少ないという。これも日本では未だ交差適合試験が主流であるので今後の検討課題と思われる。

一方、台湾では RhD 陰性者は非常に少数 (0.3%) で、かつ血清学的に陰性でも、その 1/3 は DEL である。3) それよりも、医師の認識不足で RhD 陰性血の供給を待つ間に患者が死亡する例が発生したことから、RhD の検査は不要であるとされてきた。しかし、輸血検査の自動化が進み、病院、血液センターにもカラム凝集法による自動機器が導入され始めた。カラム凝集法の血液型判定用カードは ABO オモテ・ウラ検査と RhD のカラムが 1 枚のカードになっており、このカードを使用し ABO 型のみを検査すると、病院は大きな赤字になるので、RhD も検査し、保険点数を請求しなければならなくなったという。

また、日本では抗 Dia による副作用があるので、不規則抗体スクリーニングに Dia 抗原陽性の血球を用いるが、台湾をはじめ東南アジアの国々では抗 Mia が問題となることが多い。最近、日本赤十字社の協力を受けそのモノクローナル抗体の作製に成功したという。今後の台湾の血液事業に大きく役立つことと思われる。

ラオスにおいても Mia 型は重要である。サラセミアの患者が多いことから、それらの患者へは Mia 型も考慮し、表現型を合わせた輸血が望まれる。

輸血感染症検査に関しては、個別 NAT の導

入により日本では輸血による感染症は非常に少なくなった。輸血用血液の NAT は多くの国で導入している。しかし、この検査の導入は国の経済力と大きく関係しており、ラオスをはじめ開発途上国では未だ導入できていない。GDP per capita が 5,000 USD 以下の国ではそのほとんどが実施できていない。

一方、日本赤十字社とタイ赤十字社が共催するアジア地域赤十字・赤新月社血液シンポジウムへ参加しているアジアの国々では、そのほとんどが輸血関連感染症検査で陽性を示した献血者には医学的指導等を実施し、その後の献血を排除している。それにより一定の効果を示しており、献血者の陽性率は毎年減少している。4) しかし、先進国と比較すると開発途上国での陽性率は未だ高い。

ラオスでは、最近、抗 HIV 抗体陽性者が急増している。その多くは若者であるという。世界的には HIV の問題が落ち着いてきたせいか、諸外国からの HIV 関連の支援が終了し、国民への広報がなくなっている。また、ラオスでは陽性者の確認検査などを実施する予算もなくなったという。

その一方で、ラオスではクリオプレシピテート製剤が米国の支援により調製できるようになった。そして、現在、クリオプレシピテート製剤の使用を推進している。クリオプレシピテート製剤の使用にあたっては輸血後感染症の注意がより必要になる。ロシアのような積極的なクアランチンの実施などが望まれる。定期的献血者の血漿の使用も一つの手段であろう。

血漿分画製剤をラオス人のほとんどは購入する経済力がない。また、ラオスの人口は 600 万人に過ぎず、自国で分画製剤を作るのは無理がある。

ラオスでは新鮮凍結血漿 (FFP) はほとんど使用されていない。しかし、ラオスの献血者

の血漿は、さまざまな免疫グロブリンを含んでいる。ラオス人では抗 A 抗 B 抗体の抗体価が高いが、デングウイルスをはじめ、HAV、HBV、HEV の陽性率も日本人よりはるかに高い。5, 6) さまざまな感染症に対する IgG 型抗体を含む血漿は、グロブリン製剤の原料としては有用と思われる。

日本人の免疫グロブリンは、衛生環境の改善などにより、近年、低下している。ラオス人と比較し明らかに力価が低い。ただ、ラオス人では ABO 血液型に対する凝集力価も高いので、その抗体の血漿分画製剤への混入による溶血性副作用を心配する声もある。幸い、最近の技術革新により、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - がすでに開発されており、それを導入している企業もあるという。

血漿分画製剤の製造所での NAT 検査、抗 A 抗 B 抗体除去フィルタ - の導入により、開発途上国からの原料血漿の使用は安全性にそれほど大きな影響を与えないと思われたい。

## E . 結論

アジアの貧しい国の人々には分画製剤は高価で入手が困難である。購入できたとしてもアルブミンで、グロブリン製剤は難しい。安全性の確保に NAT の導入が重要であることも間違いない。しかし、NAT を導入できない貧しい国でも定期献血者を増加させ、献血者の積極的な献血後のケアと血漿製剤のクアランチンなどで安全性を高めることは可能と思われる。一方、それらの国の血漿は分画原料として有用である場合がありそうである。有用な資源を委託製造することにより、わずかであろうが価格を抑えることも可能であると考えられる。

## 文献

1) WHO Recommendations for the

production, control and regulation of human plasma for fractionation.

2) . . . . .

2014

：  
No 3 (TOM 16) 4-13, 2015.

3) Lin M. Taiwan experience suggests that RhD typing for blood transfusion is unnecessary in southeast Asian populations. *Transfusion* 46:95-98, 2006.

4) Co-organized by the Japanese Red Cross Society and the Thai Red Cross Society. *Proceedings:*

*Securing Safe Blood ( V ). The Fifth Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region 2007.*

*Securing Stable Supply of Safe Blood ( I ). The Sixth Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region 2010.*

*Securing Stable Supply of Safe Blood ( II ). The Sixth Red Cross and Red Crescent Symposium on Blood Programs in the Asian Region 2015.*

5) 松田利夫、山本大介 . アジア諸国における血漿分画製剤の製造あるいは必要量を確保するための基礎的諸条件の研究 3 - ラオス人民民主共和国における血液製剤のスクリーニング検査 - .平成 27 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

サイエンス政策研究事業) アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究 平成 27 年度総括・研究分担報告書 p.93-9102, 2016.

6) Mazda T, Yabe R, NaThalang O, Thammavong T, Tadokoro K. Differences in ABO antibody levels among blood donors: a comparison between past and present Japanese, Laotian and Thai populations. *Immunohematology* 23: 38-41, 2007 and see erratum *Immunohematology* 24: 28, 2008.

#### F . 健康危険情報

該当なし。

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

山本大介、鈴木順子、松田利夫、ラオス血液事業の調査報告、公衆衛生 ( 81 ): 433 - 437、2017

##### 2 . 学会発表

Toshio Mazda、Source plasma: donor testing and quality control in Japan. 23rd of blood transfusionist conference、Moscow, Russia、2017 年 12 月

松田利夫、山本大介、鈴木順子、河原和夫、ラオスにおける血液製剤使用状況、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016 年 3 月

#### H . 知的財産権の出願・取得状況 ( 予定を含む )

該当なし。

