

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(厚生労働科学特別研究事業)
分担研究報告書

新興感染症の回復者からの血漿の採取体制の構築に向けた研究
研究分担者 田野崎 隆二

研究要旨： SARS-CoV-2 感染拡大に伴い、緊急に回復者血漿の採取体制を構築する必要がある。すでに海外では回復者血漿治療が実施されているが、本邦の医療体制は海外のものとは異なる点が多く、独自の医療体制確立が急務である。我々は「新興感染症（特に COVID-19 感染症）の回復者から採取した血漿投与指針（特定臨床研究により採取病院以外で使用する場合）」並びに「(COVID-19) 回復者血漿採取施設認定基準」を策定した。また、小規模回復者血漿バンキングの臨床研究を開始し、回復者血漿採取における課題について検討した。回復者に対するワクチン接種は、ブースター効果により、顕著に免疫を賦活化する可能性が示唆された。今後発生する可能性のある新興・再興感染症発生時の緊急避難的回復者血漿採取については、この時期に十分な医療体制の立案をしておくことが重要と考えられた。

研究協力者：

田野崎隆二 慶應義塾大学医学部 輸血・細胞療法センター・教授

「COVID-19 回復者血漿バンクの構築」の臨床研究（慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20200222）を開始した。これにより、本邦で SARS-CoV-2 回復者血漿採取体制を構築する際の様々な課題が明らかになってきている。

A. 研究目的

緊急に SARS-CoV-2 回復者血漿を用いた治療を実施するにあたり、血漿採取の指針案の作成、並びに採取施設の要件案の作成を行うことを目的とした。なお、これら指針等は、将来的に発生することが予想される新興・再興感染症発生時にも応用できることを念頭に入れた。

B. 研究方法

採取・保存した回復者血漿を、連携する血漿投与に係る研究事業（忽那班）で使用することを前提に、令和 2 年度はまず 2020 年 10 月 7 日に、予め都内近郊の医療施設輸血部門責任者にオブザーバー参加を依頼し、本邦の医療機関における回復者血漿採取から投与に至るまでの 3 つの計画案を提示した。これにより、回復者血漿の採取医療機関の追加が検討された。

上記の会議の後に、計 5 回の班会議が開催された（10 月 16 日、11 月 6 日、11 月 25 日、2021 年 2 月 5 日、3 月 12 日）。血漿採取指針案並びに回復者血漿採取施設認定基準案の作成の検討をした。採取施設認定基準については、厚労省の輸血療法実施に関する指針及び日本骨髄バンク認定施設基準を参考にした。

また、慶應大学病院では、国立感染症研究所並びに日本赤十字社の協力の下に、COVID-19 から回復した医療従事者を対象に、

C. 研究結果

1. 回復者血漿採取の指針案を作成した

- 「新興感染症（特に COVID-19 感染症）の回復者から採取した血漿投与指針（特定臨床研究により採取病院以外で使用する場合）」
- 「(COVID-19) 回復者血漿採取施設認定基準」
- ✓ COVID-19 既感染者においては、主に中等・重症患者において、血液中の中和抗体価が十分に高いこと、また数か月後には減少していくことが示唆されるため、例えば人工呼吸器や体外式膜型人工肺（ECOMO）による管理が実施された患者において、回復後 3 か月以内に血漿供血者となることの適否について医学的・倫理的側面の議論がなされた。他に決定的な治療薬がない時点で利用できる極めて貴重な治療手段の一つであり、海外で安全性に関する知見が蓄積されていること、より重症の時点で ECMO や人工透析など血漿採取よりも侵襲度の高い治療が行われてきた供血者においては、体制の整備された治療実施医療機関での血漿採取については安全性には大きな問題がないと考えられた。
- ✓ 一方で、COVID-19 回復者では 3～6 か月後でも約半数で嗅覚障害、味覚障害、全身倦怠感、無気力、うつ状態など心身の後遺障害を訴えることが報告されている。また、海外では、

ある割合で、再入院やその後の死亡例も報告されている。このような既感染者も供血者候補になる可能性がある。

- ✓ このため、初期は中等症に限って開始し、安全性が確認された時点で重症例を対象供血者に加えていくこととなった。
- ✓ また、採取後は約3か月後に採取後のフォローをすることとした。
- ✓ 一方で、緊急時には採取病院以外で使用する必要性や、治療施設以外で採取する必要がある。これらの採取に対応するには、適切な施設認定が必要である。
- ✓ COVID-19 既感染者を治療した医療機関以外で血漿採取をする場合、他の施設にどのように紹介し、どのように医療情報・個人情報を提供するかについても検討を要する。

2. 「COVID-19 回復者血漿バンクの構築」臨床研究による知見

○ 本邦で新興・再興感染症が発生した際に緊急避難的に回復者血漿採取を行う際に様々な課題がある。

- ✓ COVID-19 において問題になった点は、原因ウイルスである SARS-CoV-2 感染既往者は日本赤十字社の供血者として不適格であることである。このため、現状では回復者血漿採取は一般の医療機関が実施する必要がある。
- ✓ 一方で、このような事態の際には日本赤十字社並びに他の採血事業者も回復者血漿採血を実施する体制を検討することが必要である。
- ✓ 血漿採血は血液成分採取装置で実施できるが、医療機関でこれを使用しているのは末梢血造血幹細胞採取施設が主であり、日本造血細胞移植データセンターの全国調査報告書では約250以上の施設で実施可能であると推定されるが、わが国ではセンター化されていないために、各施設における末梢血幹細胞採取実績は年間10例未満の施設が過半数を占め、各施設で多くの回復者血漿を採取する体制にはないことが推察される。これは、医療施設に付随してセンター化された複数の血液成分採取装置を整備した欧米の採取施設の状況とは大きく異なる。
- ✓ 回復者血漿の治療効果の証明は困難な

ことが多く、このため回復者血漿の採取並びに投与は臨床研究として実施する必要がある。特に投与においては介入試験になるため、本邦では特定臨床研究法下を実施する必要があり、実施するためにはかなりの費用と時間が必要であり、すぐに実施するのが難しい。

- ✓ 回復者血漿の有効性を明らかにするためには、対象群を適正においた、前方視無作為化比較試験が必要であるが、緊急時にこのような研究を迅速に計画することはかなり緻密な準備が必要である。
- ✓ COVID-19 に関しては、海外ではすでに数十万件の実施例があるにもかかわらず、適格なデザインの臨床試験が実施できずに、回復者血漿の有効性をすぐには証明することができなかった。この理由は多くあるが、回復者血漿に含まれる中和抗体価は個体差が大きく、投与される患者も背景が様々であることが主な原因である。また、臨床試験半ばで感染者数が減少して、十分な数の対象者が登録できずに有意差が証明できない場合や、患者に血漿投与前に様々の割合ですでに抗体価が獲得されている場合が指摘された。
- ✓ 回復者血漿は、日本赤十字社で実施する感染症等のスクリーニングや SARS-CoV-2 PCR 陰性であることが確認できれば、新鮮凍結血漿 (FFP) とほぼ同様に1年間期限で -20°C 以下で保存が可能である。一方、これをプールして原料血漿として高力価免疫グロブリンとした場合には、保存期間や管理・搬送方法が簡便になるだけでなく、病原体の混入がほぼ無視できる、力価が一定の製剤となる。このため、一定の治療効果が得られ、臨床試験での効果評価に極めて有利になる。
- ✓ 血漿を十分量確保しても、感染者が減少した場合には、血漿の期限(1年間)内に使用できずに廃棄処分になる可能性がある。
- ✓ これらは、原料血漿として高力価特殊免疫グロブリン製造にも使用できるように予め採取・管理・保存することが重要である。
- ✓ 高力価免疫グロブリンは、通常、採取後4年間までの原料血漿を用いること

ができるが、これらを1ロット製造するのに、約200リッター、すなわち400~500人分の血漿確保が必要である。これだけの回復者血漿を集めることは、日本赤十字社の献血募集や国が主導しないと実現困難である。

○ ワクチン接種は COVID-19 に対する免疫を顕著に増強する可能性がある

- ✓ 医療従事者では mRNA ワクチンを接種している場合に、軽症並びに回復後数か月経過した既感染者でも、SARS-CoV-2 に対する中和抗体が著明に増加している例が認められた。これは、回復者血漿の供血者候補プールがワクチン接種により予想外に増大する可能性を示唆する。

D. 考察

SARS-CoV-2 だけでなく、新興・再興感染症が発生した場合、有効な治療法が確立するまでに、回復者血漿投与が極めて重要な治療手段となる可能性がある。このためには、迅速に、十分な中和抗体を有する回復者血漿バンクを立ち上げる必要がある。本邦の献血体制や医療体制は、海外とは大きく異なるため、本邦に適した回復者血漿バンキングの体制や投与の体制を予め検討しておくことが急務と考えられる。

E. 結論

今後 SARS-CoV-2 と同様の新興・再興感染症が発生する可能性があり、今回を参考に、迅速な回復者血漿採取体制整備等を行うことが急務である。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ikeda K, Ohto H, Yamada-Fujiwara M, Okuyama Y, Fujiwara S, Muroi K, Mori T, Kasama K, Kanamori H, Iseki T, Nagamura-

Inoue T, Kameda K, Kanda J, Nagai K, Fujii N, Ashida T, Hirose A, Takahashi T, Minakawa K, Tanosaki R. Hematopoietic cell infusion-related adverse events in pediatric/small recipients in a prospective/multicenter study. *Transfusion*. 2020;60:1015-1023.

2. 学会報告

1. 山崎理絵、森毅彦、加藤淳、長谷川雄一、櫻井政寿、中川瞳、五十嵐靖浩、松橋博子、鳥海綾子、浅尾裕美子、桑原靖子、女ヶ沢遥、弥永郁子、上村知恵、岡本真一郎、田野崎隆二. 同種造血幹細胞移植後に輸血製剤由来の HEV 感染症による肝機能障害をきたした一例. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2020 年 5 月 (紙上開催)
2. 森遥、上村知恵、五十嵐靖浩、松橋博子、浅尾裕美子、桑原靖子、小池留以、女ヶ沢遥、弥永郁子、清水翔太、藤村亮介、森文香、斎藤俊一、橋本亮祐、滝澤輝弥、藤森佑多、水野洗太、森毅彦、山崎理絵、田野崎隆二. 短期間に複数の不規則抗体による遅発性溶血性副作用を繰り返した症例. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2020 年 5 月 (紙上開催)
3. 森文香、上村知恵、松橋博子、五十嵐靖浩、浅尾裕美子、桑原靖子、小池留以、女ヶ沢遥、弥永郁子、清水翔太、藤村亮介、森遥、斎藤俊一、滝澤輝弥、藤森佑多、山崎理絵、田野崎隆二. 肺炎球菌感染症による T 抗原の露出によって汎血球凝集反応を認めた 1 症例. 第 68 回日本輸血・細胞治療学会学術総会. 2020 年 5 月 (紙上開催)