

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(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)
分担研究報告書

安全な血液製剤の安定供給に資する適切な採血事業体制の構築に関する研究
研究分担者 田野崎 隆二 慶應義塾大学医学部教授

研究要旨：2021 年度は、SARS-CoV-2 感染拡大の状況における安全な輸血用血液製剤の安定供給を念頭に、SARS-CoV-2 の血液を介した感染リスク、血液中のウイルスの存在について検討し、既感染者の献血プールへのリエントリーについて提案した。また、新型コロナワクチン接種後の副反応について詳細に検討し、ワクチン種毎に献血制限期間を提案した。また、新興・再興感染症発生時の緊急避難的回復者血漿バンクの臨床研究を通して、本邦における回復者血漿療法実施の際の課題を明らかにした。また、B型肝炎ウイルス潜伏感染ドナーからの輸血感染例をもとに、遡及調査期間についての提案を行った。

C. 研究目的

SARS-CoV-2 感染者の急増に伴い、献血者の保護と血液の安定供給を図るために、SARS-CoV-2 感染後回復者、並びに、ワクチン接種者の献血制限期間について検討した。また、新興・再興感染症発症時の緊急避難的回復者血漿療法の実現性についても検討した。B型肝炎ウイルス潜伏感染ドナーからの輸血後 B型肝炎ウイルス感染例について、遡及調査の在り方について検討した。

B. 研究方法

SARS-CoV-2 感染拡大に伴い、血液製剤の取り扱いについて、現状の考え方について研究班で知見をまとめた。国内外の研究報告、ガイドライン等を参考に、特にワクチン接種後の重篤な有害事象や回復者の後遺症について詳細に検討し、回復者の献血ドナープールへのリエントリーやワクチン接種後の献血制限期間をワクチンの種類ごとにまとめた。令和3年度は計11回のウェブ班会議を開催した(2021年4月6日、4月19日、6月23日、7月7日、8月11日、8月23日、9月8日、10月25日、11月2日、12月21日、2022年2月7日)。班会議には分担研究者及び日本赤十字社の担当者に協力研究者として加わった班会議にて議論に参加した。

当院では、研究代表者である国立感染症研究所浜口功先生、同研究所高橋宜聖先生、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、「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)を実施し、血液 SARS-CoV-2 PCR 並びに中和抗体価、献血ドナー候補の健康状態を前方視的に評価した。

C. 研究結果

1. SARS-CoV-2 に係る輸血用血液製剤の安全性の検討、並びに、SARS-CoV-2 既感染者の献血制限緩和

血液を介した感染リスクに関する海外及び国内での知見を収集し解析し、血中にウイルスが存在するケースは多くはなく、輸血により感染が成立したという報告がないことを再確認した。

当院における小規模回復者血漿バンキングの研究においては、2021年4月から登録が開始され、同年5月にかけて計11例が登録された。これらの症例は発症後10週から44週にわたって、未確認の1例を除く10例中7例において mRNA ワクチンが接種されていた。全例で日本赤十字社の献血基準に適合し、全例で血中 SARS-CoV-2 PCR 陰性であった。また、ワクチン接種例では全例で2回接種後2か月以内であり、発症後の期間に関わらず中和抗体価は高かった。一方で、全例発症後3か月以降であった非接種例3例では、抗体価は低値であった。

以上の結果は、SARS-CoV-2 既感染者の献血による輸血用血液製剤の安全性を支持する結果であり、新型コロナ感染後回復し、症状が消失し、4週間が経過していれば献血可と委員会から提案した。この際、必要に応じて献血会場において非観血的酸素飽和度測定を導入することを委員会から提案した。

2. 新型コロナウイルスワクチン接種者に対する採血制限期間の検討

国内外のワクチン接種後の献血期間制限に関する規制動向を参考にワクチン接種後の献血制限に関する知見を整理した。

mRNA ワクチンでは、接種後48時間後に新たに症状が出現する例はほとんどないことを踏まえ、ワクチン接種後48時間での献血制限解除について委員会から提案した。

一方で、ウイルスベクターワクチンでは、ウイルス起因性血栓性血小板減少症(VITT)が30日余りの日数を経てから発症して重篤な転帰を辿る報告があり、またその血液がドナーに入ると VITT が誘発される可能

性があるため、4週から6週間の献血制限を設けることを委員会から提案した。

3. 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

当院における小規模回復者血漿バンキングの研究において、本治療法の実現性について検討した。

本研究は2020年春に本邦でも新型コロナウイルス感染クラスターが発生した際に、早期から投与計画を検討した。

パンデミックの状態で、海外では早期に回復者血漿療法が多く実施されるようになったが、その有効性は未確立のため、世界中で臨床研究として実施することが求められた。

本邦においては、臨床研究法が施行されたばかりで、速やかな実施は難しく、回復者血漿バンキングを分けて、当該臨床研究を開始した。

日本赤十字社では、この時点では、SARS-CoV-2 既感染者は献血適応外とされ、新型コロナ禍での安全な献血血液の確保が第一優先とされたこともあり、既感染者の募集は容易ではないことが推察された。ただし、本研究では当院並びに永寿総合病院の医療従事者を対象としたため、学内保険管理室等と連携してドナー候補を紹介してもらった。

本邦では、日本赤十字社以外で、安全に成分採血を行う体制が出来ている施設は限られており、大量の血漿採血・収集、特殊免疫グロブリン製造などは容易ではないことが推察された。

無症状者、軽症者よりも、中等症、重症患者においてより中和抗体価が高くなるとの報告があったが、中等症や重症患者の回復後の献血に関しては、同意についての、より第三者的立場の仲介者の存在が必要である可能性があった。

結局、当院では回復者血漿採血が開始されてから間もなく、抗体カクテル療法が使用可能となり、同じ中和抗体による効果を期待する回復者血漿はその必要性が無くなり、計11人の登録で終了とした。

このような回復者血漿バンク構築においては、対象ドナーリクルートは波のある感染の流行に影響され、定常的に回復者血漿候補が集められないこと、一方で、一度に集まっても対応しきれないこと、血漿投与の臨床試験にも準備が多くかかること、などの問題点が明らかになった。

4. HBV 潜伏感染ドナーからの B 型肝炎ウイルス感染例について

B型肝炎ウイルスの血清マーカーが陰性のドナーからB型肝炎が感染した事例が発生し、これに関連して、B型肝炎ウイルスに対する遡及調査期間の見直しを行った。B型肝炎ウイルス潜伏感染者はHBc抗体などの血清マーカー等で必ずしも識別できないので、該当事例が発覚した場合には、未使用の新鮮凍結血漿等が

あれば使用しないことを委員会から提案した。

D. 考察

SARS-CoV-2 感染が遷延しているが、SARS-CoV-2 の輸血用血液を介する感染はほとんど起こらないことが再確認された。

SARS-CoV-2 の mRNA ワクチン及びウイルスベクターワクチンの接種後副反応はそれぞれ特有であり、それぞれ異なる献血制限期間を提案した。今後、実際の副反応のデータを収集し、更に検討していくことが必要である。

E. 結論

SARS-CoV-2 感染拡大に伴い、回復者のリエントリー、ワクチン接種後の献血制限緩和、回復者血漿療法の検討を行った。また、HBV感染症の遡及調査見直しを行った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
(該当なし)

2. 学会報告

1. 田野崎隆二、山崎理絵、上村知恵、宮下英之、田村友子、萩原政夫、浜口功、高橋宜聖、佐谷秀行. COVID-19 罹患者の献血ドナーとしての安全性についての検討. 第152回日本輸血・細胞治療学会関東甲信越支部例会. 2021年9月11日、ウェブ開催.
2. 田野崎隆二. 適正な輸血療法と合併症. 第83回日本血液学会総会. 教育講演. 2021年9月23日～25日(オンデマンド配信)仙台
3. 田野崎隆二. 新型コロナウイルス感染症の輸血療法への影響:回復者血漿療法について. 第20回東京都輸血療法研究会. YouTube 配信(2021年12月13日～2022年3月)

H. 知的財産権の出願・登録状況
(該当なし)