

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）  
分担研究報告書

## 回復者からの安全な血漿採取法の検討

研究分担者 半下石 明

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター・血液内科・医長

## 研究要旨

本分担研究では、COVID-19 感染症の治療のために、COVID-19 感染症からの回復者から血漿を安全に採取することと、採取した血漿の品質の評価を目的としている。国内では健常者からの血漿採取は献血事業の一環として行われているが、感染症からの回復者を対象とした血液成分の採取は行われていない。そこで感染症からの回復者からでも、安全に血漿採取が可能か、さらに採取した血漿の品質の評価を含めて研究を計画した。最終的に延べ 261 例の COVID-19 感染症からの回復者を対象に、血漿採取を行った。血漿採取前後および採取中は、血圧などの変動は軽微で、呼吸状態もほとんど変化のないことを確認した。しかし 2 例で迷走神経反射による症状を認めた。いずれの症例も生理食塩水を点滴し、血圧低下と自覚症状は改善した。日本赤十字社の報告では、血管迷走神経反射は献血者の約 1% に発症することが報告されており、本研究と同程度であった。これまでの結果から、COVID-19 感染症からの回復者について、適格に症例をスクリーニングすることで、安全に血漿を採取することが可能であることが確認された。

## A. 研究目的

本研究課題全体の研究目的は、COVID-19 回復者血漿療法の有効性・安全性について、臨床および基礎医学的に評価を行い、その実施体制を確立することである。そのうち当研究班では、COVID-19 感染症の回復者から血漿を採取することの安全性と、さらに採取した血漿成分の品質と安定性について評価を行うことで、最適な血漿療法の開発を目指す。

有効な治療法のない重症感染症の治療法の 1 つとして、感染症からの回復者由来の血漿を用いた治療の報告がなされている。最近 COVID-19 に対しても回復者由来血漿療法が有効であったとする少数例の解析結果が発表された。しかし回復者血漿を用いた治療に関しては、安全性と品質については十分には評価はされておらず、最適な採取法および投与方法も確立していない。したがって、回復者から血漿を採取することと保存した血漿の安全性を評価し、さらに採取血漿の凍結前後での品質を検証することが求められている。そこで本研究では、回復した血漿提供者からの血漿採取の安全性の評価および採取血漿の品質の解析を行う。

日常診療において成分献血の一部として体外での遠心分離機を利用した血漿分離が行われている。しかしながら COVID-19 などの感染症から回復した患者から、それらの感染症に対する治療目的に血漿分離することの安全性と有効性は明らかにされていない。一方で COVID-19 感染者では呼吸器障害や血管系、心筋障害などの報告があるため、本研究では、COVID-19 感染から回復した患者で、健常人と同様に安全に血漿分離を行えるか、特に血圧などの循環動態を指標に安全性の評価を行う。さらに凍結血漿の品質の評価目的に、採取した血漿の中和抗体価への影響を与える因子について解析を

行う。

最終的には、感染症チームと協力し、回復者血漿を新規 COVID-19 感染者のうち本研究の適格性を満たし、参加に同意を得られた症例に対して保存した血漿を投与し、安全性と有効性を評価する。これらの研究結果をもとに、血漿療法の有効性と安全性が担保されれば、さらに血漿療法の有効性に関与する因子を同定することで、最適な血漿療法を開発することが期待される。

上記の回復者血漿投与の研究が実施され、回復者血漿療法の安全性・有効性が検証されれば、本治療が COVID-19 に対する治療として承認される足がかりとなることが期待される。また本研究によって回復者血漿治療の実現可能性が示されれば、得られた成果および技術を全国に公開し、血漿回収や投与の実施に関する技術指導を行うことで、COVID-19 に対する標準治療として日本全国の特定の医療機関で実施可能となることが期待される。

## B. 研究方法

## (1) COVID-19 回復者血漿の供血者の選択

国立国際医療研究センター病院および関連施設で COVID-19 感染症に対する治療を行い、回復した症例のうち、血漿の採取に同意が得られた症例について、共同研究者により抗 COVID-19 中和抗体価や日本赤十字社の献血時と同様の種々感染症のスクリーニングを行う。

これらのスクリーニングの結果、本研究に適格と判断された供給者から、血液成分分離装置を用いて、血漿分離を実施する（体重に応じて 200-400ml を採取する）。これらの採取血漿を用いて、中和抗体価と感染症の有無を再評価し、血漿療法の実施まで凍結保存する。

## (2) 血漿分離の方法と安全性評価

上記の COVID-19 感染症からの回復患者を対象に、血液成分分離装置を用いて血漿を採取する。血漿採取時には、体外循環を行うため、経時的に血圧や脈拍、血中酸素飽和濃度などの循環動態をモニターし、有害事象の有無を含めた安全性の評価を行う。なお血漿分離時には患者ごとに成分分離用の回路を使用し、採取した血漿を凍結保存用バックに 100ml あるいは 200ml に分注して、凍結保存する。

## (3) 凍結保存血漿の品質および安全性の評価

一般に新鮮凍結血漿の品質の評価には、血漿保存前と凍結後の解凍時の、第 VIII 因子活性およびフィブリノーゲンなどの凝固検査が用いられている。本研究では、これらの凝固因子とともに、有効性の指標となる可能性のある中和抗体価と活性についても凍結前後で解析し、保存期間などの因子が影響するか評価を行う。

これらの解析結果により採取血漿の品質に問題がないことを確認し、感染症チームから依頼を受けた保存血漿を提供し、プロトコルに定めた受給者要件を満たし、かつ同意の取れた COVID-19 患者に対して回復者血漿を輸注する。さらに感染症治療グループと協力して、この血漿療法投与後の安全性と効果の評価を行う。特に有効であった症例については、有効性を示す因子を同定し、さらなる治療法の確立へ向けて検証を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究は国立国際医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て、研究を行っている。本研究への参加者には、インフォームドコンセントを行い、書面にて同意を得たうえで、血漿採取を行った。また臨床情報については個人情報情報を削除して、研究用の被検者識別コードを付与して、連結可能匿名化を施した上で研究に用いている。

## C. 研究結果

本研究において、延べ 261 例の症例から血漿を採取した。初期の症例を対象に、心機能の評価のために行った心エコー検査では、有意な異常のある症例は認めなかった。スクリーニング時に血液中の SARS-CoV-2 の PCR を行ったが、全例陰性であった。自覚症状として、一部に労作時に息が上がる、疲れやすいなどの症状を訴える方がいたが、血中酸素飽和度は、95%以上に保たれていた。

採取時の循環動態および呼吸状態の評価のために、血漿採取前、採取中は 10 分おきに、終了時、終了後 30 分後、60 分後に、血圧、脈拍、血中酸素

飽和度を測定した。採取開始後に、著明な血圧の低下や脈拍の異常、低酸素血症を認めるものはいなかった。ほとんどの症例では、異常所見を認めなかったが、2 例で迷走神経反射による症状を認めた。いずれの症例も生理食塩水を点滴し、血圧低下と自覚症状は改善した。血管迷走神経反射は、穿刺に関連した痛みや不安などを契機に迷走神経が刺激され、血圧低下、徐脈、気分不快、吐き気などの症状の出現を特徴とする。日本赤十字社の報告では、血管迷走神経反射は献血者の約 1%に発症することが報告されており、本研究と同程度である。上記の症例を経験後は、採取前の十分な睡眠時間と食事の摂取を勧め、採取中は 500ml 程度の飲水を行っていただいている。また迷走神経反射の早期発見と早期治療のための対応フローを改訂した。それ以外には、重篤な有害事象は観察されていない。また COVID-19 からの回復者ドナーに特徴的な有害事象は観察されなかった。

以上の結果より、感染症からの回復者からも、健康人同様に安全に血漿が採取可能であることが確認された。

さらに採取した血漿の採取時の凝固検査では、異常がないことを確認した。凍結した血漿の品質についての解析は、今後血漿を症例に対して使用する際に解凍し、凝固因子活性と中和抗体価を測定する予定である。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

「日本における CCP 療法」 梅野富輝、半下石明、斎藤翔、忽那賢志、大曲貴夫、第 69 回日本輸血・細胞治療学会学術総会、2021/6/5、国内、口頭。

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし。

### 2. 実用新案登録

なし。

### 3. その他

特になし。