

教育講演 5

輸血用血液製剤の病原因子低減化について

[教育講演5]

輸血用血液製剤の病原因子低減化について

佐竹正博

東京都西赤十字血液センター

日本赤十字社は、厚生労働省血液事業部会運営委員会の指示を受けて、日本の血液事業に、輸血用血液製剤の病原因子低減化法を導入するための臨床試験を進める準備をしている。まずははじめに、低減化法(あるいは不活化法)を議論する際には、その守備範囲を明らかにしておく必要がある。赤血球製剤に対する方法はまだ開発段階であり、この製剤による輸血感染は当分の間なくすることは困難であること、すべてのウイルスや細菌に有効なわけではなく、パルボウイルスなどについてはその低減化は極めて困難であることなどである。HEVの低減化が可能かどうかもまだ不明である。また、新たな病原体については低減化可能な濃度でヒトの血液内に侵入してくるかどうかも不明である。

日本で病原因子低減化法を導入する目的は主に次の3点となる。1)血小板製剤(PC)の細菌汚染を低減する。欧米の主な先進国では、PCの全品培養が導入されているが、それでも細菌汚染事故は根絶できていない。日本では培養によるスクリーニングは導入していないが、それと同等以上の効果があると考えられる、PCの有効期限を短く抑える方策がとり入れられている。これにても細菌汚染はゼロにはならない。最終的な解決法は低減化しかないと言えるだろう。2)現在でもわずかに起きている、スクリーニング済みの病原体による輸血感染症をさらに少なくする。これは東アジアの一国としてとくにHBV感染に表れており、現在でも年に数例の輸血HBV感染が起きている。またHCV感染が3～4年に1回の割合で起こる。実数はまだ把握されていないが輸血HEV感染が年に数例起きている。3)未知の病原因子が血液製剤に入り込んだ際の対応策としてあらかじめ導

入しておく。チクングニヤウイルス、デングウイルス、マラリア、*Tripanosoma cruzi*、ウェストナイル熱ウイルスなど。

このほか、サイトメガロウイルスも確実に不活化されるので、その安全性が高まること、また白血球の増殖能も完全になくなるので、放射線照射の必要がなくなると思われることが利点としてあげられる。しかしながら、低減化能がどこまでの濃度に対応しきれるかは不明であるので、個別NATは省略できても、現行のHBV、HCV、HIVに対するプールNATを省略することは危険である。むしろ、高濃度のウイルスに対応するNATと、低濃度のウイルスを不活化できる低減化法は、お互いに補完しあうストラテジーと考えるべきである。

これらの望ましい効果とともに、低減化法の、製剤の品質に与える影響も考慮しなければならない。もっとも危惧されるのが、血小板機能に対する影響である。どの低減化法をとっても血小板機能はある程度低下することは避けられない。日赤が現在検討しているミラソル法は、血小板をある程度活性化させることができている。方法によっては低減化工程においてPCの容量、したがって血小板数が減少するものもある。血小板の質的・量的な低下の程度が、現在の日本の輸血医療の現実に受け入れられるものかどうかを慎重に見極める必要がある。低減化血小板製剤の輸血効果は従来製剤より劣るため、医療機関におけるPC輸血のトリガーが、患者の臨床症状と末梢血血小板数に厳密に基づいてなされるとすると、低減化法の全面的導入により患者へのPC輸血の回数は増え、最終的に血液センターではPC採血を増加させなければならないことになる。な

お、現時点では新鮮凍結血漿製剤については低減化法の導入を考えていないが、血漿に導入した場合は凝固因子活性の低下が明らかに起こる。血漿からの第VIII因子の収量が落ちることが危惧される。もう一つの留意点は、加えられる光増感剤の毒性であり、方法によってはin vitroで遺伝子変異原性を示すものがある。ただし臨床的には、安全域は極めて広いことが確認されている。

低減化法を導入するか否かについて議論する際に、輸血感染症の残存リスクはどこまで許容されるか、またはあくまでもゼロリスクを求めなければならないか、また低減化剤による新たなリスクはどこまで許容されるか、コストの上昇はどこまで許容されるか、という基本的な問題について医療界全体でコンセンサスを得ておかなければならない。また、日本の現状に照らしあわせて現行のスクリーニング体制のどこが脆弱であるか、海外と比較した場合にはどこが遅れているかなども比較吟味する必要がある。

最終的には費用対効果が問題となるであろう。低減化法を導入することによってなくすことのできる輸血感染症は、過去5年間の輸血感染症60例のうち17例、28%と計算される。1年間にはHBV感染2.4例、細菌感染1例程度となる。ここには、

上記3)の未知の感染症を防ぐ効果は含まれていない。一方、必要となる経費は、キット代だけでも年に最低70億と推定されるので、1例の輸血感染症をなくすために1年に約21億の費用が費やされることになる。ここには新たな製造工程に必要な人員、製造承認取得費用、初期設備投資、特許料などは含まれていない。これら費用対効果の現実をどうとらえるかは難しい問題であるが、他の医療上のミスや副作用に比べて、薬害エイズ禍に代表される輸血感染症が持つ特異的な印象と、限りある国家の医療経費の適切な配分バランスとを熟慮しなければならない。しかしながらこのような提言も長らく提出されてきたことであり、そろそろ具体的な数字を土台にして討論する段階に来ているのではないかと思われる。

日赤では、日本の血液事業への導入のしやすさ等の条件から、リボフラビン(ビタミンB2)法(ミラソル)を第一選択として、in vitroの評価を進めている。これは100%の血漿に浮遊した血小板製剤をそのまま低減化の工程に供し、光増感剤の除去が不要な方法である。現在、治験を行うための承認を得るために、データを収集する準備実験を重ねているところである。