

原 著

[原著]

高速凍結技術による血漿製剤凍結の効果

日本赤十字社血液事業本部¹⁾, 日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所²⁾,
日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター³⁾, 長野県赤十字血液センター⁴⁾
栗原勝彦¹⁾, 伊藤雅人⁴⁾, 松本真実²⁾, 中島一格³⁾

Impact of high-speed freezing technology for plasma

*Japanese Red Cross Blood Service Headquarters¹⁾,
Japanese Red Cross Blood Service Headquarters Central Blood Institute²⁾,
Japanese Red Cross Kanto-Koshinetsu Block Blood Center³⁾,
Nagano Red Cross Blood Center⁴⁾*
Katsuhiko Kurihara¹⁾, Masato Ito⁴⁾, Mami Matsumoto²⁾ and Kazunori Nakajima³⁾

抄 錄

関東甲信越ブロック血液センター東京製造所では、1日約2,000バッグの血漿製剤をエアブラスト式凍結装置により一昼夜凍結する。その電力に関するコストは、年間約1,500万円に及び、効率的な凍結方法が求められている。現在、食品の凍結において、スリットノズルから冷気を吹きかけて凍結時間を短くするサーモジャック式凍結装置が使われている。今回、この凍結装置を用いて血漿製剤の凍結を検討した。方法は、凍結温度-33°Cのサーモジャック式凍結装置(試験機)と現行の-70°Cエアブラスト式凍結装置により血漿製剤を凍結し、凍結性能および製剤品質並びに経済性などを比較した。その結果、サーモジャック式凍結は、エアブラスト式凍結に比べて血漿凍結時間が短く、凝固因子等の製剤品質は同等であった。また、電力コストは年間約1,100万円削減などの効果が試算された。

Key words: plasma, rapid freezing, ice crystal formation, thermo-jack

【はじめに】

関東甲信越ブロック血液センター東京製造所では、1日約2,000バッグの血漿製剤を19台のエアブラスト式凍結装置で凍結する。装置は一日中稼働するため電力コストは年間約1,500万円に及ぶ。また、手作業による血漿バッグの取扱いが多いなど、血漿凍結に関する課題は多い。そこで現行のエアブラスト式凍結以外の凍結方法を調査した結果、食品の凍結において、スリットノズルから冷気を吹きかけて凍結時間を短くするサーモジャッ

ク式凍結装置が導入されていた。今回、このサーモジャック式凍結装置を用いて血漿製剤を凍結し、装置の性能および製剤品質への影響並びに導入効果についてシミュレーションした。

【方 法】

1. 凍結装置

サーモジャック式凍結装置(株式会社前川製作所製、寸法:幅1,100mm×奥行800mm×高さ1,600mm)の試作機を使用した(図1)。試験機は、

冷却装置が搭載されていないため、装置を -33°C の冷凍室へ設置し、冷凍室内の冷気を装置内に取り込んで稼働させた。サーモジャック式凍結装置の凍結方法は、幅5mmのスリットノズルから冷気を15m/秒の速度で凍結物の上下に吹きかけ

る。吹きかけた冷気は、凍結物に衝突すると冷気の淀み領域ができる、その部分は局所的に熱伝達率が高くなり¹⁾、これと同時に冷気が凍結物の表面を沿って流れる現象(コアンダ効果)により有効冷却面を増加させる。また、冷気を高速で吹きかけ

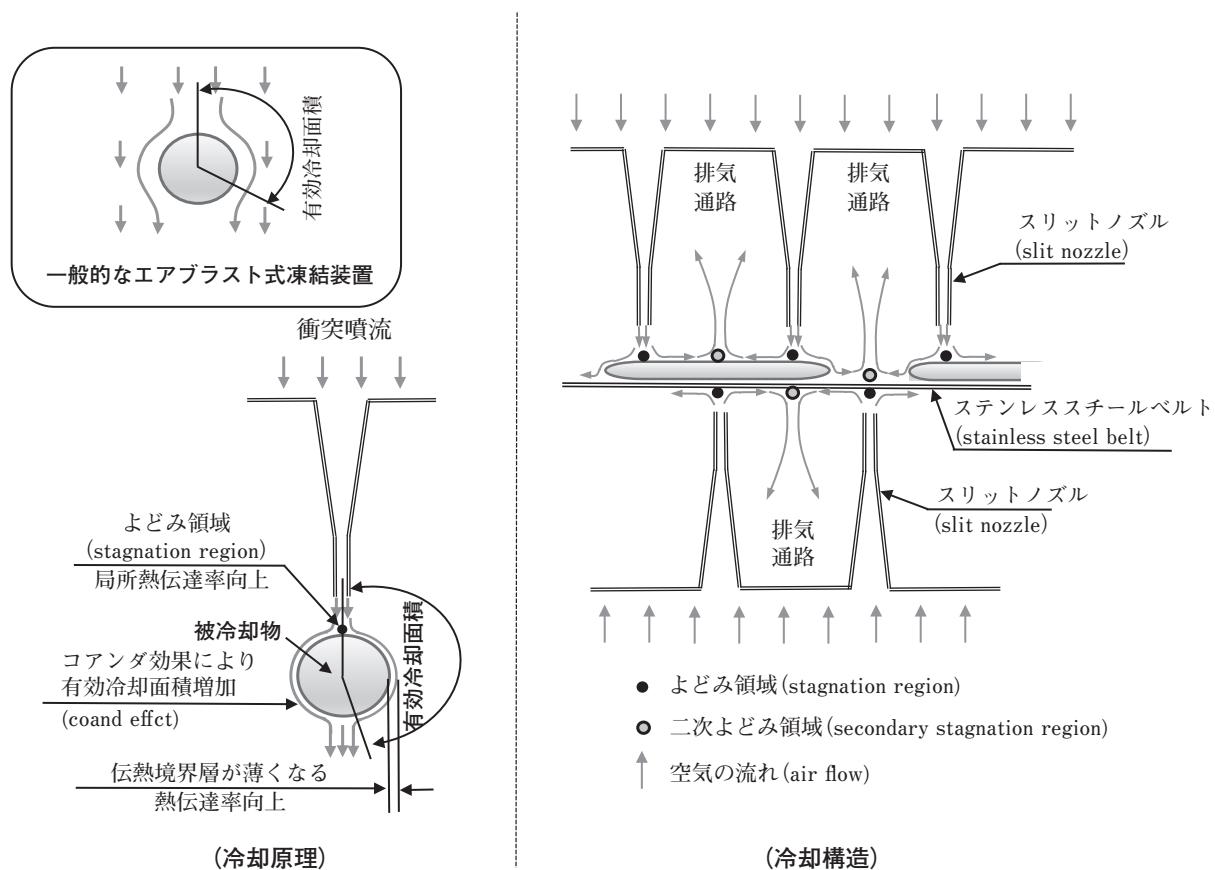
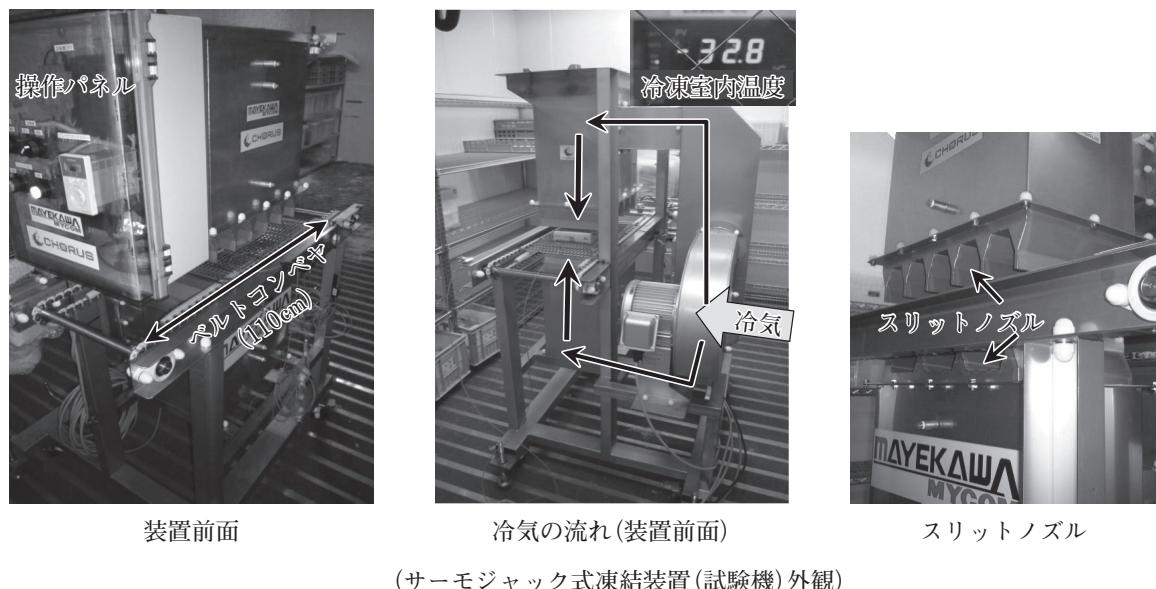


図1 サーモジャック式凍結装置

るため、凍結物表面の伝熱境界層が薄くなり、伝熱効率が向上²⁾して高速凍結を可能にする(図1)。対照にファンを使って冷気を攪拌する方式の-70°Cエアプラスト式凍結装置TBF-400(株式会社ティオン)を用いた。

2. 試験方法

1) 凍結時間

凍結所要時間の測定は、バッグ中心部に温度センサーを取り付けて血液保存液(ACD-A液)より作製した模擬製剤(表1)を用いた。容量は、血漿製剤の製造数が多い240mLおよび480mLとした。形態は、FFP(包装袋および包装箱入り)と原料血漿(バッグ形態)とし、サーモジャック式凍結装置およびエアプラスト式凍結装置により、バッグ中心部の温度が-30°C以下になるまで凍結した。凍結中の温度変化は、温度記録計TR-55i(株式会社T & D)に記録し、-30°C到達時間と最大氷結晶生成帯の通過時間を確認した(n=3)。最大氷結晶生成帯とは、氷結晶が成長する温度帯であり、

表1 模擬製剤の組成(ACD-A液)

| | |
|--------------|--------|
| クエン酸ナトリウム水和物 | 22.0 g |
| クエン酸水和物 | 8.0 g |
| ブドウ糖 | 22.0 g |

上記に注射用水を加えて溶かし、全量を1,000mLとする

液体が凍結される過程で潜熱を除去するため、この間の温度変化は少ない。模擬製剤の凍結方法は、サーモジャック式凍結装置はベルトの上に載せて凍結、エアプラスト式凍結装置はプラスチック製トレイに入れて、その上下に水バッグを入れたトレイを重ねて凍結した(図2)。

2) 製剤品質への影響

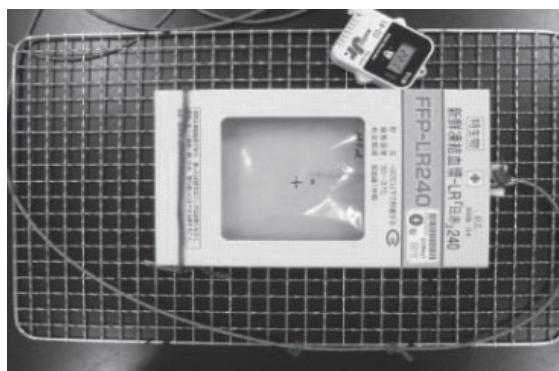
凝固因子活性は、採血後3~7日の同じ血液型のFFP-LR240を融解後にプールし、240mLおよび480mLに2分割した。これをそれぞれ3組作製し、試験用血液とした(n=3)。凍結形態は、原料血漿(バッグ形態)とし、サーモジャック式凍結装置により240mL容量を40分間、480mL容量を60分間凍結、エアプラスト式凍結装置により



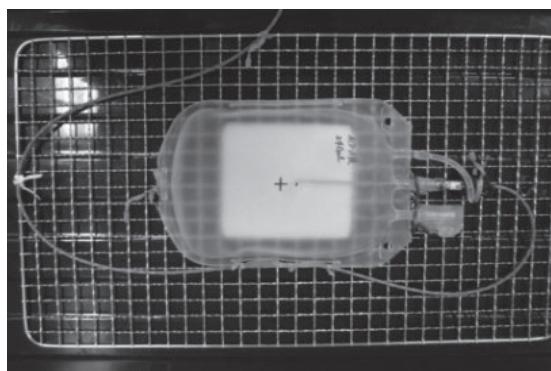
サーモジャック式凍結装置



エアプラスト式凍結装置



凍結形態: FFP 製品



凍結形態: バッグのみ

図2 模擬製剤の凍結形態

240mL容量および480mL容量を180分間凍結した。凍結後は、-33°C冷凍庫に14日間保存し、37°Cで融解後に検体を採取した。測定は、自動血液凝固測定機CS-2000i(シスメックス株式会社)によりPT, APTT, フィブリノーゲン濃度、血液凝固第II, V, VIII, IX因子活性を測定し、凍結前の値を100%として凍結融解による変化を比較した。サーモジャック式凍結装置については、冷気吹きかけによるバッグへの影響を確認するため、凍結形態別(バッグ形態:240mL, 7バッグ, 480mL, 5バッグ, FFP製品形態:240mLおよび480mL, 各3バッグ)に凍結し、バッグの変形および破損の有無を確認した。

3) サーモジャック式凍結装置の導入シミュレーション

1日2,000～2,500バッグを凍結できるサーモ

ジャック式凍結装置の基本仕様の作成を装置メーカー(株式会社前川製作所)へ依頼した。基本仕様から設置に必要な広さ、装置稼働時間から電力コストおよびCO₂排出量を計算上からシミュレーションした。また、凍結作業の方法について、現行のエアblast式凍結装置と比較した。

【結果】

1. 凍結時間

凍結中のバッグ中心部の温度変化は、凍結形態に関わらずサーモジャック式凍結はエアblast式凍結よりも速やかに低下した。しかし、FFP形態において、サーモジャック式凍結の最大氷結晶生成帯通過後の温度低下は緩やかであった(図3)。バッグ中心部の-30°C到達時間は、バッグ形態においてサーモジャック式凍結はエアblast式凍結の1/3, FFP形態において1/2である

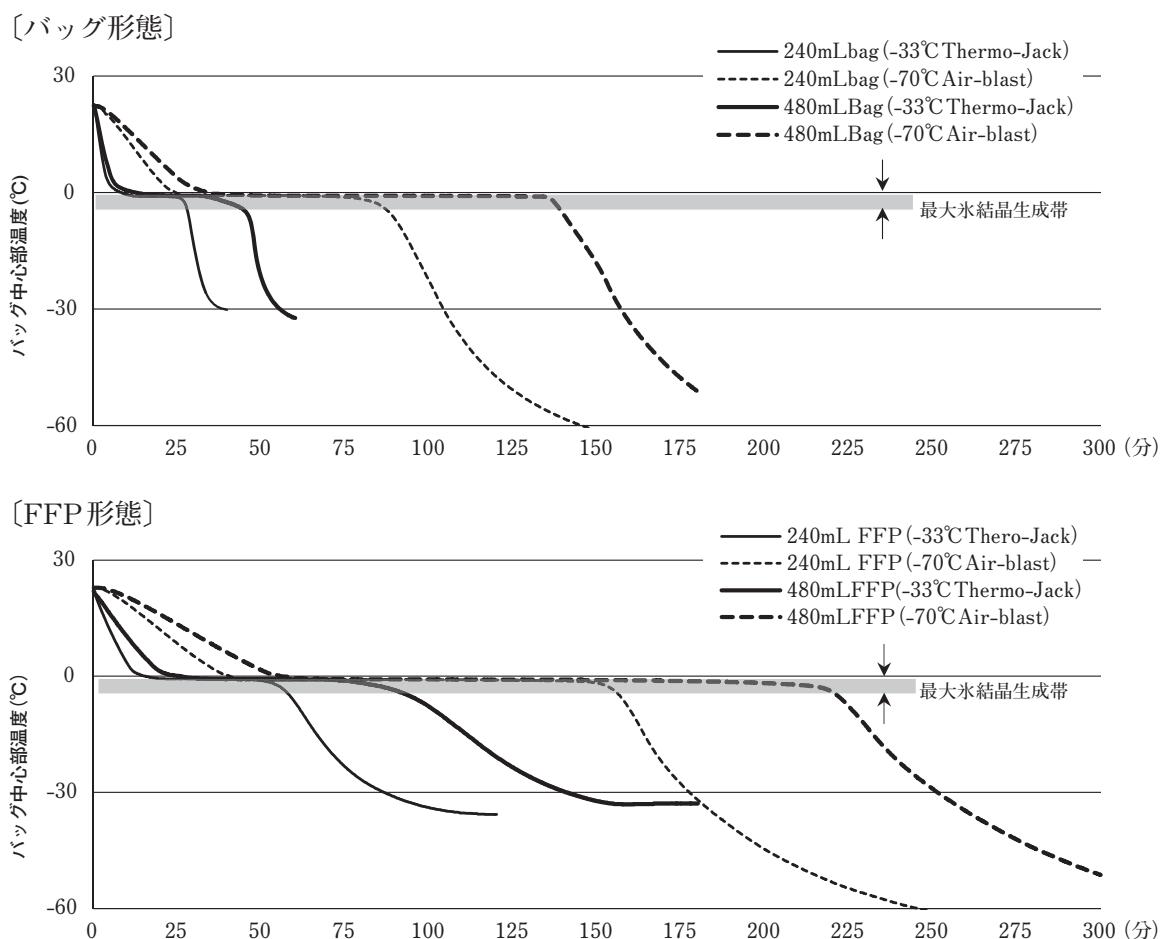


図3 凍結中のバッグ中心部の温度変化

表2 凍結開始からのバッグ中心部-30°C到達時間

| 凍結形態 | サーモジャック式凍結 (分) | エアプラスト式凍結 (分) |
|-----------|-------------------|------------------|
| 240mL bag | 34.5 ± 3.7 * | 102.2 ± 1.8 |
| 240mL FFP | 83.9 ± 2.2 * | 171.2 ± 6.0 |
| 480mL bag | 52.8 ± 2.9 * | 152.4 ± 4.2 |
| 480mL FFP | 143.9 ± 5.9 * | 249.9 ± 1.3 |

n=3,mean ± SD

* paired t-test p<0.01

表3 最大氷結晶生成帯の通過時間

| 凍結形態 | サーモジャック式凍結 (分) | エアプラスト式凍結 (分) |
|-----------|-------------------|------------------|
| 240mL bag | 16.3 ± 1.5 * | 56.8 ± 3.8 |
| 240mL FFP | 37.4 ± 1.3 * | 101.8 ± 8.6 |
| 480mL bag | 25.4 ± 3.7 ** | 92.9 ± 9.6 |
| 480mL FFP | 64.9 ± 2.7 * | 151.2 ± 9.1 |

n=3,mean ± SD

* paired t-test p<0.01

** paired t-test p<0.05

った（表2）。また、最大氷結晶生成帯の通過時間は、バッグ形態において1/4、FFP形態において1/2であった（表3）。

2. 製剤品質への影響

凍結前後の凝固因子活性の変化は、240mL容量の第V因子において、サーモジャック式凍結は97.9 ± 2.1%，エアプラスト式凍結は94.3 ± 0.9%，第VIII因子において、それぞれ95.3 ± 3.9%，91.8 ± 1.9%であった。いずれも平均値においてサーモジャック式凍結による低下は少ないが、有意な差は認められなかった（表4）。その他の測定項目および480mL容量は、凍結装置による差は見られなかった（表4）。

また、サーモジャック式凍結装置の冷気吹きかけによるバッグへの影響は、凍結形態および容量に関わらず、変形および破損は確認されなかった。

3. サーモジャック式凍結装置の導入シミュレーション

サーモジャック式凍結装置実機の基本仕様を図4に示す。装置本体の設置は、8m × 8m程度のスペースが必要である。また、装置の前後にベル

トコンベヤ等のマテリアルハンドリング機器を接続し、バッグの投入および搬出を自動化することも可能である（図4）。実機に使用する冷媒は、代替フロンガスHFC（Hydrofluorocarbon）の使用削減が義務化³⁾されていることから、地球温暖化係数の低い自然冷媒のCO₂ + アンモニアとした。消費電力等は、1日2,000バッグを凍結する場合について、装置稼働時間からシミュレーションを行った。サーモジャック式凍結装置の稼働時間は、凍結時ののみの運転のため1日合計6時間となる。これより年間の電力コストおよび電力由来CO₂排出量を算出した結果、サーモジャック式凍結装置（1台）は、それぞれ347万円/年および83t/年となり、電力コストはエアプラスト式凍結装置（19台）よりも年間約1,100万円の削減が見込まれた（表5）。凍結作業については、エアプラスト式凍結装置は一昼夜凍結するため、バッグの投入と取出しの二日掛かりの作業となる。また、バッグを載せたトレイを複数の凍結装置まで運ぶ。一方、サーモジャック式凍結装置は、バッグの投入と取出しを連続的に行うため、作業は凍結当日のみなり、ベルトコンベヤ等の接続によりトレイの運搬はなくなり、作業者の移動距離は少ない。

表4 凍結融解による凝固因子等の変化

| 測定項目 | 容量 | エアブラスト式凍結 (%) | サーモジャック式凍結 (%) | p-value |
|-----------|-------|------------------|-------------------|---------|
| PT | 240mL | 101.8 ± 1.0 | 101.8 ± 1.0 | - |
| | 480mL | 100.0 ± 0.9 | 99.7 ± 1.0 | 0.423 |
| APTT | 240mL | 100.9 ± 0.8 | 100.7 ± 0.6 | 0.720 |
| | 480mL | 102.3 ± 0.3 | 102.6 ± 1.5 | 0.778 |
| フィブリノーゲン | 240mL | 99.4 ± 0.5 | 99.9 ± 1.5 | 0.678 |
| | 480mL | 101.8 ± 0.2 | 101.4 ± 1.2 | 0.691 |
| 凝固第II因子 | 240mL | 98.9 ± 7.0 | 96.1 ± 3.7 | 0.339 |
| | 480mL | 100.4 ± 1.9 | 99.7 ± 1.4 | 0.936 |
| 凝固第V因子 | 240mL | 94.3 ± 0.9 | 97.9 ± 2.1 | 0.054 |
| | 480mL | 100.8 ± 3.4 | 101.0 ± 7.3 | 0.936 |
| 凝固第VIII因子 | 240mL | 91.8 ± 1.9 | 95.3 ± 3.9 | 0.284 |
| | 480mL | 99.7 ± 1.5 | 100.7 ± 3.7 | 0.748 |
| 凝固第IX因子 | 240mL | 93.2 ± 0.7 | 94.8 ± 3.6 | 0.571 |
| | 480mL | 97.4 ± 2.3 | 98.9 ± 1.2 | 0.456 |

n=3,mean ± SD

* paired t-test p<0.05

凍結前の活性値を100%とした

【考 察】

サーモジャック式凍結装置でFFPを凍結したところ、バッグ形態に比べて最大氷結晶生成帯通過後の温度低下は緩やかになり、バッグ中心部の-30°C到達時間および最大氷結晶生成帯の通過時間は、それぞれバッグ形態の約2.5倍であった。これは袋内の空気と紙製の包装箱が伝熱抵抗となり、とくに袋内に密閉された空気が伝熱を遅くしたと考える。バッグの投入から取出しまでの連続的に行うサーモジャック式凍結装置は、凍結時間が長くなると処理能力に影響する。そのため、FFPを凍結する場合は、真空包装機により袋内の空気を十分に脱気してから凍結し、その後に箱へ入れることで凍結時間は短くなり、処理能力は向上すると考える。

血液凝固第VIII因子活性については、最大氷結晶

生成帯の通過時間が影響すると報告^{4), 5)}されている。しかし、今回の検討では最大氷結晶生成帯の通過時間が1/3以上短縮したが、第VIII因子活性の変化に有意な差は認められなかった。今後、実機仕様の凍結温度-45°CにおいてFFP形態を含めて再度確認は必要である。

今回、食品凍結に使用されているサーモジャック式凍結装置の血漿製剤凍結について検討した。製剤品質については、さらに確認する必要はあるが、凍結時間が短く、電力消費が少ないとから、凍結数の多い施設において凍結業務の効率化に寄与できる可能性が考えられる。

（謝 辞）

試験用のサーモジャック式凍結装置を提供して頂いた株式会社前川製作所に深謝いたします。

引用文献

- 1) 杜河内 敏彦：噴流工学—基礎と応用—、森北出版 :98-117, 2004
- 2) 安藤泰雅ほか：食品の冷凍および解凍に関する技術開発の現状と今後の課題、日本食品化学工場会誌, 64:391-428, 2017
- 3) 安藤利昭：モントリオール議定書キガリ改正への

対応、立法と調査, 399 : 37-48, 2018

- 4) Sward-Nilsson AM, et al.: Factors influencing factor VIII activity in frozen plasma, Vox Sanguinis, 19:283-287, 2006
- 5) 関口 淳ほか：血漿製剤を凍結するための急速凍結装置に必要な性能、血液事業, 38:765-769, 2016

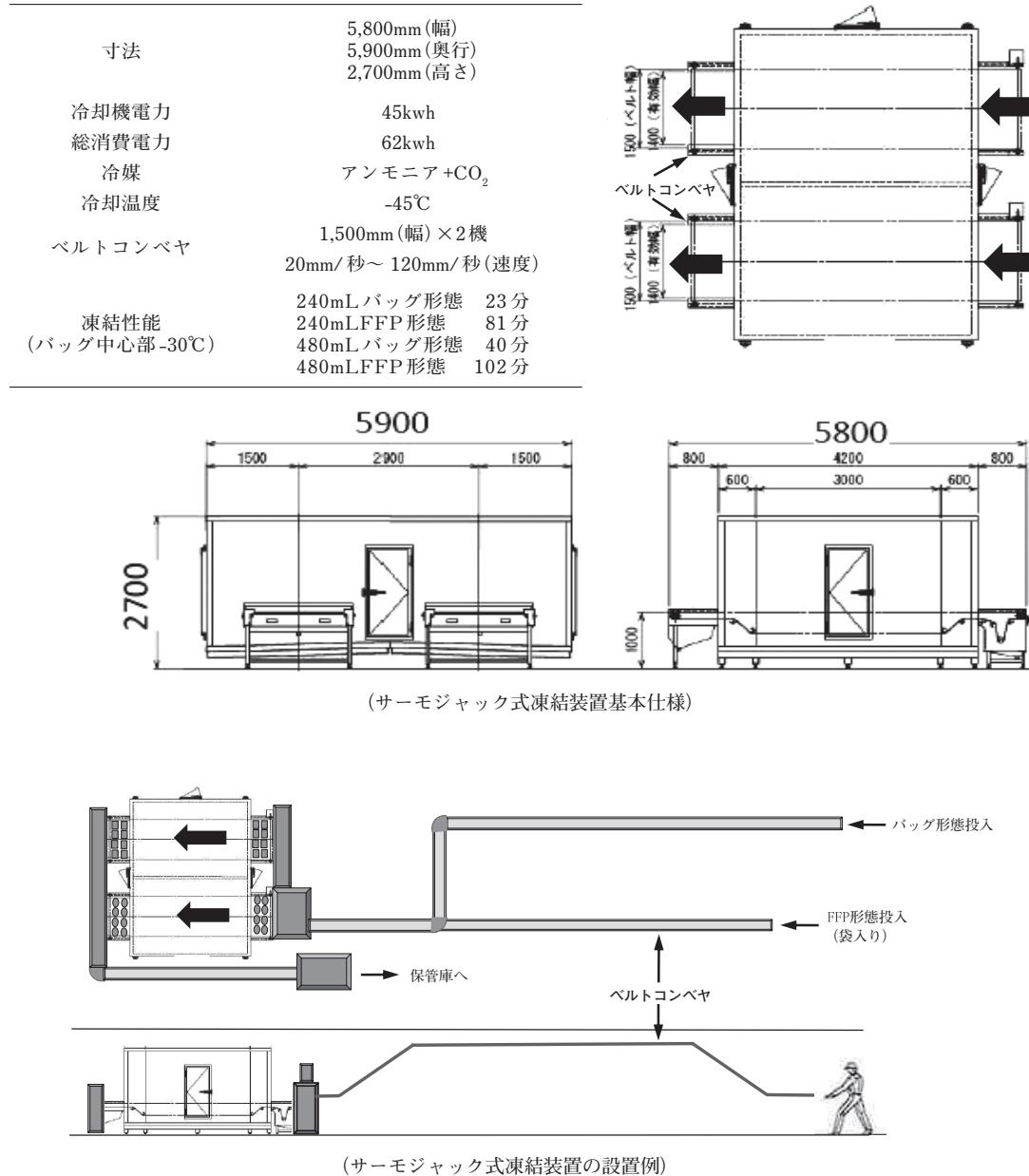


図4 サーモジャック式凍結装置基本仕様と設置例

表5 消費電力等のシミュレーション

| エアプラス式凍結(現行法) (東京製造所) | | サーモジャック式凍結(基本仕様) |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|
| 台数 | 19台 | 1台 |
| 稼働時間 | 22時間/日 | 6時間/日 |
| 冷媒 | 代替フロン(HFC404a) | アンモニア + CO ₂ |
| 付帯設備 | 室内エアコン 8台 | 室外機 1台 |
| 消費電力 | 790,812 kwh/年 | 133,488 kwh/年 |
| 電力使用料金等* | 15,190,521 円/年 | 3,475,263 円/年 |
| CO ₂ 排出量 (電気由来) | 644 ton/年 (490 ton/年) | 83 ton/年 (83 ton/年) |
| (冷媒由来) | (154 ton/年) | (0.02 ton/年) |
| その他 | フロン回収法適用 | フロン回収法適用外 |

*冷媒補充費用含む、東京電力夏季電気料金：16円/kwh

