

教育講演 4

血液製剤による細菌感染と不活化について

[教育講演4]

血液製剤による細菌感染と不活化について

五十嵐 滋

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

血液製剤の輸血による細菌感染は、時に受血者に重篤な敗血症を来すことがあるため、古くから様々な検討がなされてきた。PubMedで『Blood Transfusion AND Bacteria』というキーワードで検索すると、7,000件以上がヒットし、古いものでは1940年代の文献も見受けられる。同様に検索したHBV, HCV, HIVより件数が多い上、異なる推移を示し、とくに2010年以降の増加傾向が顕著となっている（図1）。輸血による細菌感染は古くて新しい現在進行形の問題であり、それだけに解決が困難な問題ということができる。

問診・検診の強化、穿刺部位の選択、消毒の徹底など様々な細菌対策が実施された結果、我が国においては初流血除去および白血球除去を導入した2007年以降、赤血球製剤や血漿製剤による細菌感染が特定された症例は確認されていない。ま

た、室温で保管する血小板製剤については、採血日を含む4日間（欧米式の表記では3日間）に有効期間を制限していることもあり、2007年以降現在までの死亡症例は1例のみである。しかし、血小板製剤による細菌感染症例やニアミス事例はいまだ散見されることから、現状の安全対策を確実に実施するとともに、輸血前の外観確認や輸血開始後の患者観察等の重要性については、今後も医療機関に繰り返し周知していく必要がある。

一方、血小板製剤の有効期間が5～7日間（日本式の数え方では6～8日間）と長い欧米諸国では、細菌感染の問題はさらに深刻であり、血小板輸血数万～数十万回に1件の死亡症例を報告している国もある。そのため、以前より追加の安全対策が種々検討されてきた（表1）。

追加安全対策のうち、最下段の感染性因子低減

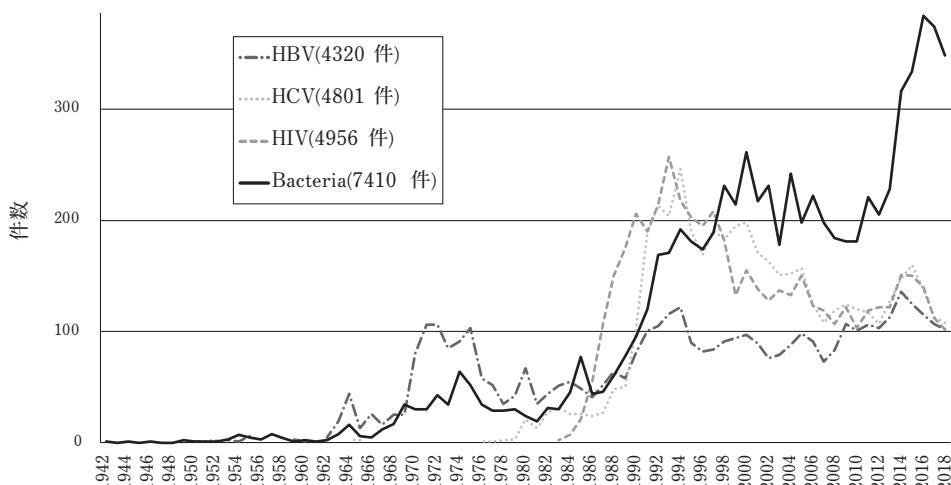


図1 PubMed掲載論文数の年次推移

表1 細菌に対する追加の安全対策

・有効期間の制限	・培養スクリーニング ・BacT/Alert(BioMérieux) ・Bactec(BDBiosciences) ・VersaTrek(TrekDiagnostics) ・eBDS(Haemonetics)
・迅速検査	・BactiFlow(BioMérieux): flow cytometry ・16S rDNA realtimePCR: Ribosomal DNA ・PDG (VeraxBiomedical Inc.): peptidoglycan ・BacTx ² (Immunetics): peptidoglycan
・感染性因子低減化:PathogenReduction Technologies (PRT)	・INTERCEPT TM Blood System for Platelets (CERUS) ・Mirasol [®] Pathogen Reduction Technology System (TerumoBCT) ・THERAFLEX [®] UV-Platelets (Macopharma)

表2 血小板製剤用感染性因子低減化技術

	INTERCEPT TM Blood System for Platelets	Mirasol [®] Pathogen Reduction Technology System	THERAFLEX [®] UV-Platelets
メーカー	Cerus Corporation	Terumo BCT	Macopharma
方法の原理	遺伝子鎖の修飾(付加・架橋)による複製阻害	活性酸素による遺伝子鎖の破壊	ピリミジン二量体および全体的な損傷の形成
光増感剤	アモトサレン	リボフラビン(ビタミンB2)	なし
紫外線の波長	UVA320～400 nm	UVB / UVA / UVC 265～370 nm	UVC 254 nm
照射線量	3 J / cm ²	6.2 J / mL	0.2～0.3 J / cm ²

化が、血漿分画製剤の不活化に相当する技術である。血漿分画製剤では、加熱(パストーリゼーション)やSD処理、ウイルス除去膜濾過など、原理の異なる複数の方法を組み合わせることにより、ほぼ完全にウイルスや細菌、原虫などの除去・不活化が達成されているが、これらの方法を血小板製剤に応用することはほぼ不可能である。そこで開発された方法が、紫外線の有するエネルギーを利用した感染性因子低減化法である。

血小板製剤に用いるための感染性因子低減化法は、1990年代から開発が始まり、現在、欧州においては3種類の方法(INTERCEPTTM、Mirasol[®]およびTHERAFLEX[®])がCEマーク(EU域内における販売認証)を取得している(表2)。このうち、INTERCEPTTMとMirasol[®]は実臨床における使用経験も多く、細菌感染に対する安全性は確立しつつあり、スイスやベルギー、フランス等の国では、すべての血小板製剤について低減

化処理が実施されるようになっている。

しかし、感染性因子低減化法については、低減化処理に伴う血小板製剤の有効性や品質の低下¹⁾、高コスト²⁾などの問題があきらかとなっている。また、血漿分画製剤とは異なり、原理の異なる複数の処理法を組み合わせることができないため、低減化処理剤でHEVやB19など不活化が困難なノンエンベロープウイルスの感染例^{3,4)}も報告されている。これらの理由から、低減化処理の導入を見送っている国も多く、それらの国では、有効期限の短縮(ドイツ)、迅速培養装置によるスクリーニング(アメリカ、イギリス等)、輸血直前の迅速検査(アメリカ)などの方策が検討・導入されている(表3)。低減化処理やUK方式(採血後36時間以降に採取した大容量の検体を使用)の培養スクリーニングを導入した国から、血小板製剤輸血に伴う細菌感染症の死亡例は、これまでのところ報告されていない。

表3 各国の追加安全対策

国名	主な既存対策	細菌感染死亡例(導入前)	追加対策	導入年	細菌感染死亡例(導入後)	文献等
スイス	-	1例 /40,000Bag	感染性因子低減化	2011	0	Transfus Med Hemother 2018;45:151-156
フランス	-	1例 /286,000Bag	感染性因子低減化	2017* ¹	0	TRANSFUSION 2017;57:2946-2957
ドイツ	-	1例 /650,000Bag	有効期間の制限 (4日 + α)	2008	1例 /1,230,000Bag	Transfus Med Hemother 2015;42:240-246
イギリス	-	11例/15年	大容量遅延培養	2011	0	Pathogen inactivation of platelets: report of the SaBTO working group Bacterial Risk Control
アメリカ	一次培養	17例/5年	一次培養+二次培養 一次培養+迅速検査大容量遅延培養 感染性因子低減化のいずれか	2019	-	Strategies for Blood Collection Establishments and Transfusion Services to Enhance the Safety and Availability of Platelets for Transfusion Guidance for Industry
日本	有効期間の制限(3日 + α)	1例/12年	?	-	-	

* 1:一部の地域では2006年から導入

これまで日本赤十字社は、採血日を含む4日間に有効期限を制限することなどにより、血小板製剤の細菌感染に対する安全性を確保しており、ヘモビジランスデータによれば世界で最も安全性の高いグループに属してきた。しかし、感染性因子低減化技術やUK方式の細菌スクリーニングをすべての血小板製剤に導入した国における安全性

は、さらに高いとの結果が明らかとなりつつある。ただし、これらの追加安全対策を導入することにより、血小板製剤の有効性や品質の低下、製造コストの増加といったデメリットも発生している。製剤の安全性と品質・有効性、製造コストのバランスをどのように取っていくのか、難しい判断が必要である。

参考文献

- 1) Estcourt LJ. *et al.* Pathogen-reduced platelets for the prevention of bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 30; 7: CD009072.
- 2) Kacker S. *et al.* Financial impact of alternative approaches to reduce bacterial contamination of platelet transfusions. Transfusion. 2019; 59: 1291-1299.
- 3) Hauser L. *et al.* Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. BLOOD. 2014; 123: 796-797.
- 4) Gowland P, *et al.* Parvovirus B19 Passive Transmission by Transfusion of Intercept® Blood System-Treated Platelet Concentrate. Transfus Med Hemother. 2016; 43: 198-202.