

血漿交換における置換液としての血漿製剤

関口 定美・千葉 真彰

北海道赤十字血液センター

血漿交換術における置換液としての血漿製剤について概説する。

1. 血漿製剤の現状と問題点

血漿製剤は血漿成分製剤と血漿分画製剤に大別され、前者は今のところ主として遠心操作により分離調製され、新鮮血漿と新鮮凍結血漿として使われている。後者は、蛋白成分を工業的に物理化学的方法で分離精製したもので、大別してアルブミン製剤、免疫グロブリン製剤、凝固因子製剤がある。置換液として用いられるのは表1に示す新鮮凍結血漿 (FFP) とアルブミン製剤で、アンケート調査¹⁾では FFP 53.8%, アルブミン製剤 58.4%, FFP + アルブミン製剤 20.5%, その他 11.4% と FFP とアルブミン製剤が圧倒的に多く使われている。

わが国における血漿製剤の問題点は、その需要とくにアルブミン製剤の使用が異常に多く、なおその多くを外国からの輸入に頼っているということである。献血による血液製剤の自給対策は、国民の熱意ある献血の拡大により昨年度は 200 ml 全血 460 万人、400 ml 全血 190 万人、成分献血 120 万人、計 770 万人の協力により輸血用血液は 100%、血漿分画製剤は表2に示すように凝固因子製剤約 80%、アルブミン製剤 22%、グロブリン製剤 31% まで献血の血液で自給されるようになった²⁾。しかし、アルブミン製剤は使用ガイドライン公表以降多少の減少はあるものの、依然として原料血漿相当量 270 万 l が使用されており、ほぼ献血による自給に達している EC 諸国の約 3 倍の使用率である。リコンビナントアルブミンの研究は進んでいるが、なおヒト由来の血漿が原料とされねばならない現状としては、その使用を抑制していかなば自給に到達することは不可能である。

一方、血漿製剤の安全性についてはアルブミン製剤

は加熱処理により十分確保されているが、FFP では原料血液の HIV, HCV 抗体検査により格段と向上したとはいえ、なお検査の空白期間のために完全に安全とはいええず、何らかのウイルス不活化処理が必要と考えられている。

2. 新鮮凍結血漿 (FFP)

FFP には全血献血 (200 ml, 400 ml) 由来のもの成分献血 (乏血小板血漿 PPP, 多血小板血漿 PRP) のものがある。全血由来の FFP は、ACD 入りバックに採血した全血を強遠心により血漿とパフィコート層、赤血球に分け血漿を自動分離装置で境界すれすれまで分離採取し、直ちに急速凍結装置に入れ -40°C まで凍結し、後 -20°C にて保存する。血球部分はパフィコート層を除去した後、新しい保存液 (MAP) を加え赤血球濃厚液 (赤血球 MAP) を作る。200 ml 全血からは 120 ml, 400 ml 全血からは 240 ml の血漿が得られるが、新しい規格では FFP-1 は 80 ml, FFP-2 は 160 ml として、それぞれ余剰した血漿はプールして分画製剤の原料としている。

成分献血としては ACD を加え PPP, あるいは PRP として採取する。PPP はそのまま、PRP では採取後血小板を 3,300 rpm で遠心分離し、血漿を採取して内容量 450 ml の FFP-5 として使用するか、またそのまま急速凍結し、分画製剤の原料とする。

新鮮凍結血漿は血漿と同量の電解質、蛋白を含むため、電解質浸透圧、膠質浸透圧は正常血漿と同じであり、凝固因子は血漿に含まれるすべての因子を含有し、凝固因子活性は新鮮血漿に比べ多少低下するものもあるがほとんど同じである。

また解凍にさいし、きわめて少量の凝集物を認めることがあるが、クリオプレシピテートの一部と考えられほとんど臨床的な障害はない。このほか蛋白成分と

表1 血漿製剤 (血漿交換における置換液)

	製剤名 (略号)	規格・単位
血漿成分製剤	新鮮液状血漿 FP-1 FP-2 FP-5	血液 200 ml に由来する血漿 80 ml
		血液 400 ml に由来する血漿 160 ml
		成分採血に由来する血漿 450 ml
	新鮮凍結血漿 FFP-1 FFP-2 FFP-5	血液 200 ml に由来する凍結血漿 80 ml
		血液 400 ml に由来する凍結血漿 160 ml
		成分採血に由来する凍結血漿 450 ml
血漿分画製剤 (アルブミン製剤)	加熱ヒト血漿蛋白	100 ml
		250 ml
	ヒト血清アルブミン	5% 100 ml
		5% 250 ml
		20% 20 ml
		20% 50 ml
		25% 20 ml
25% 50 ml		

表2 献血による血漿分画製剤の製造量 (1992年)

使用血漿量	63万 l	
製剤内訳	製造量	献血による自給率
1. 第VIII因子製剤	1.18 億万 U	84%
2. 第IX因子製剤	2,000 万 U	80%
3. アルブミン製剤	14,100 kg	22%
4. グロブリン製剤	1,000 kg	31%

してはアルブミン、ガンマグロブリン含量も血漿と同じである。

新鮮凍結血漿のこのような性状から、その生理的機能は血漿のもつ機能とほとんど同様と考えられ、循環血漿量の維持、凝固因子活性、免疫抗体がその主機能であり、従来から伝統的に凝固因子の補給、血漿蛋白の補充、循環血漿量の回復を目的として使用されている。しかし、ウイルス感染の危険性、同種免疫、クエン酸ナトリウムの負荷など他の輸血用血液と同様の副作用がある。

3. アルブミン製剤

加熱ヒト血漿蛋白とヒト血清アルブミンがある。後者は5%、20%、25%の製剤として使用されている。

アルブミン製剤はCohn分画Vとして得られ分子量は約66,000ダルトン、アミノ酸組成はアスパラギン酸とグルタミン酸が豊富であるが、トリプトファン、イソロイシンが欠乏している。アルブミンの作用は膠質浸透圧を維持することにより循環血漿量を保つことであり、1gのアルブミンは約20mlの水分を保持す

る。したがって、アルブミン製剤の輸注はそれ自体の補充効果に加え、組織水分を血管内に引き込むことにより、循環血漿量を増加させることになる。アルブミンの5%製剤は正常血漿と等浸透圧であり、また加熱ヒト血漿蛋白は85%前後のアルブミンと α および γ グロブリンよりなるが、蛋白濃度は5%のため、5%アルブミンと同様に循環血漿量の維持を目的として使用される。高濃度(20, 25%)アルブミンは血清蛋白上昇、膠質浸透圧の上昇を目的にして使用するが、浮腫が強いときは細胞間質液を引いて血管内血漿量を異常に増加させることがあるので、輸注量、速度に注意し、心不全の発生をきたさぬよう注意が必要である。またアルブミンの大量使用では、製剤中のナトリウムによる過大な負荷をもたらすことがあるので気をつけねばならない。

4. 血液製剤のウイルス不活化

アルブミン製剤についてはコーンのエタノール分画で精製後、液状で60°C10時間の加熱処理が加えられるため各種ウイルスに対し安全である。最近、他の分画製剤でも加熱あるいは有機溶媒/界面活性剤(S/D)処理が行われるようになり、ウイルスは不活化されている。しかし、血液成分製剤ではいまのところ全く、ウイルスの不活化は行われず、ようやくFFPにおいてS/D処理、加熱が試みられているのが現状である。表3は1992年現在の血漿製剤不活化の状況³⁾であるが、FFPについてはS/D処理、加熱どちらにするにしろ有望と考えている。光化学によるウイルス不活化は

表3 Summary of the procedures for making virus-safe blood products (May 1992)

Whole blood
Screening of donors for HBsAg-Ab, anti-HIV, anti-HCV, surrogate markers (ALT), and anti-HBc
No inactivation method available (Filtration of leukocytes removes CMV)
Photochemical methods are in the course of development
Fresh frozen plasma
S/D method in limited use, partially still being developed
Photochemical methods are also in the course of development
Cell concentrates
No inactivation method available (Filtration of leukocytes removes CMV)
Photochemical methods are in the course of development
Plasma products
Albumin: pasteurization (60°C for 10 h in liquid)
IMIG: safe if manufactured by the conventional Cohn method
IVIG: for safe/unsafe methods see Safety of Intravenous Immunoglobulins
Coagulation factor concentrates
Pasteurization (60°C for 10 h in liquid)
Heating freeze-dried product in 80°C for 72 h
S/D method

文献3)より

血液成分製剤に試みているが、光増感物質であるメチレンブルー、メロサイアニン540を血液に添加し可視光を照射するか、ソラレンを加えて紫外光を照射するものである。一部FFPで実用化している報告もあるが、なお検討を要すると思われる。

以上、置換液としての血漿製剤について述べたが、アルブミン製剤、FFPいずれもその特徴と欠点を考えて使用し、過剰な使用は厳に避けるようにしなければ

ならない。

文 献

- 1) 津田裕士：置換液；プラスマフェレシスマニュアル'93, 中外医学社 東京 1993, 140-142
- 2) 関口定美, 千葉真彰：新しい輸血用血液製剤とその特徴. 日本医事新報 No.3628: 21-24, 1993
- 3) Suomela H: Inactivation of viruses in blood and plasma products. Transfusion Medicine Reviews 7: 42-57, 1993