

総 説

置 換 液 の 安 全 性

比 留 間 潔

東京都立駒込病院輸血・細胞治療科

Safety of Displacement Liquid for Plasma Exchange Therapy

Kiyoshi Hiruma

The Division of Transfusion Service and Cell Therapy, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital

Summary Fresh frozen plasma (FFP) is used as displacement liquid for plasma exchange therapy in the cases requiring some coagulation factors and other plasma factors, whereas albumin products should be selected in the cases requiring only to maintain the colloid osmotic pressure of blood. Although FFP may be considered to be safe as to transfusion-transmitted disease, immunological adverse events such as transfusion-related lung injury (TRALI) or alloimmunization should be kept in mind. Albumin products are safer than FFP because they are treated with various pathogen inactivation procedures and have few alloantigens. Therefore, albumin products should be used for displacement liquid in plasma exchange therapy as far as possible.

Key words: plasma exchange, displacement liquid, FFP, albumin

1. は じ め に

血漿交換療法の置換液として、主に新鮮凍結血漿 (fresh frozen plasma; FFP) とアルブミン製剤が用いられる。血液凝固因子やその他の血漿因子を補充する必要がある場合は FFP を用い、膠質浸透圧を維持し循環動態を保つだけであれば、アルブミン製剤を用いるのが原則である。前者の場合は、主として肝不全で血液凝固因子が低下している場合と、血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura; TTP) あるいは、溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome; HUS) などの血漿因子の補充が必要な場合である。

本稿ではアフェレシスの置換液として用いられる FFP とアルブミン製剤の安全性について解説する。

2. 新鮮凍結血漿 (FFP)

2.1 FFP の製造法と種類

日本赤十字社血液センターでは、抗凝固剤の入った全血から遠心分離した血漿成分、あるいは血液成分分離装置で分離した血漿部分を、6 時間以内に -20°C 以下に凍結し、FFP として医療機関に供給している。FFP の規格としては、全血 200 mL 由来の 1 単位製剤 (約 80 mL)、全血 400 mL 由来の 2 単位製剤 (約

160 mL)、血液成分分離装置で採血された 5 単位製剤 (約 450 mL) があり¹⁾、有効期間は全て採血後 1 年間である (表 1)。

血漿交換療法では 1 回に患者体重あたり 40~60 mL/kg の FFP が必要になる。体重 60 kg とすると 2,400~3,600 mL (30~45 単位) の大量の FFP が必要になるので、供血者数を減少し感染症などの副作用の確率を減らすために 5 単位製剤を用いるのが一般である。

2.2 FFP の副作用

FFP は他の輸血用血液と同様に各種病原体に関するスクリーニング検査が行なわれている。わが国では、B 型肝炎ウイルス (HBV)、C 型肝炎ウイルス (HCV)、ヒト免疫不全ウイルス (human immune deficiency virus; HIV) に関して核酸増幅検査 (NAT) による高感度のスクリーニング検査が導入されている。この場合、費用対効果の観点から、個別検体ではなく 20 本の検体を混ぜて行なわれている (20 プール NAT 検査)。その他、血清学的に HBs 抗原、抗 HBc 抗体、抗 HCV 抗体、抗 HIV-1、2 抗体、抗 HTLV-1 抗体、パルボウイルス抗原、抗梅毒抗体を検査している。ただし、検査の限界があることも忘れてはならない。

米国の成績では、輸血用血液によりそれぞれの感染

表1 日本赤十字社から供給される FFP の種類

略語 単位数 製造方法 容量 (mL) 薬価 (円) 貯蔵方法 有効期限	新鮮凍結血漿「日赤」		
	FFP-1 1	FFP-2 2	FFP-5 5
製造方法	全血 200 mL 由来	全血 400 mL 由来	成分採血
容量 (mL)	約 80	約 160	約 450
薬価 (円)	5,507	11,014	22,336
貯蔵方法	-20°C以下	-20°C以下	-20°C以下
有効期限	1 年	1 年	1 年

病原体が伝播する頻度は、HIV が 1:1,900,000, HTLV が 1:641,000, HAV が 1:1,000,000, HBV が 1:63,000, HCV が 1:1,600,000, Parvovirus B19 が 1:40,000~3,300 と推定されている²⁾。わが国においてもほぼ同程度の頻度と考えてよい。これらの頻度から十分に安全性が確保されていると言えるか否かは考え方にもよるが、他の治療薬や医療行為による副作用や一般環境に潜在する危険性を考慮すれば、FFP による感染症伝播の危険性はとりわけ高いとは言えず、むしろ、かなり安全であると言えよう。

しかし、他の輸血用血液と同様に、感染性副作用のみならず免疫性副作用も注意する必要がある。特に FFP 中の白血球などに対する抗体が患者体内で免疫反応を引き起こすことが原因になる輸血関連急性肺傷害 (transfusion related acute lung injury; TRALI) はときに致命的になるので注意が必要である。TRALI の症状の特徴は輸血後数時間以内に発症する心不全によらない急性の肺水腫で、発症頻度は 1:190,000~1:5,000 と報告されている。血漿交換時に TRALI が発症しても、心負荷や循環不全など他の原因があるために見逃される可能性もあるので注意が必要である。また、FFP にはドナー白血球が残存しており、同種免疫原として作用する可能性も指摘されている³⁾。

一方、大量投与では抗凝固剤であるクエン酸による低カルシウム血症が起こることがある。また、FFP 1 単位に約 0.8 g の塩化ナトリウムが含まれるので、大量用いる血漿交換ではナトリウム負荷にも注意する必要がある。

3. アルブミン製剤

3.1 アルブミン製剤の製造法と安全対策

アルブミン製剤を含む血漿分画製剤は人の血漿を集めてから製剤化するので、少数の原料血漿が病原体で汚染された場合、そのロット全体が汚染され、被害が拡大する危険性がある。

1980 年代に血液凝固因子製剤によって引き起こされた「薬害エイズ」問題はまさにその典型であり、この面から考えると、血漿分画製剤は一般の輸血用血液より被害が拡大しやすいという特徴がある。しかし、このため、現在では感染症伝播を予防するための種々の安全対策が施されている。

図 1 に血漿分画製剤の製造方法の概略を示す。まず、輸血用血液と同様に供血者の問診と診察が行なわれ、感染症の危険性がある場合が除外される。また、その原料血漿は FFP なので、前述したように病原体に関するスクリーニング検査が行なわれている。こうして得られた原料血漿は凍結して 6 カ月間貯留保管し、当該原料血漿に関する危険性情報がないことを確認して製造に回される。まず、複数の人から得られた凍結血漿を低温で融解するとクリオプレシピテートが析出する。このクリオプレシピテートから血友病 A の治療に用いられる血液凝固第Ⅷ因子が分離される。さらに、上清は低温エタノールと酸を用いて、コーン分画法にかけられ、段階的にそれぞれの蛋白成分に分離精製される。最後の分画 V で得られる蛋白成分がアルブミンである。このコーン分画法によるエタノールと酸による処理自体が種々のウイルスや細菌を死滅させることができる。

分離されたアルブミンは製剤化される前にさらに種々の病原体不活化処理が行なわれる。製造者によって異なるが、SD (有機溶媒、界面活性剤) 処理、ポリエチレングリコール (PEG) 処理、加熱処理、イオン交換樹脂処理、ウイルス除去膜処理などが行なわれている。

一方、これらの安全対策が正しく働いていることを検証するウイルス・プロセスバリデーション (工程検証) が義務付けられている (図 2)。HBV, HCV および HIV のモデルウイルスを一定量混入させた原料を用いて、縮小した実際の工程にかけウイルスの除去率 (ウイルスクリアランス指数) を算定する。複数の工程を検証し、それぞれのウイルスクリアランス指数を足したものが、その全工程のウイルス除去能力を表すことになる。たとえば、製造工程 A と B がある場合、製造工程 A で混入ウイルスが $1/10^a$ になり、製造工程 B で混入ウイルスが $1/10^b$ になった場合、総ウイルスクリアランス指数は $a+b$ になる。現在、わが国では、これがどの血漿分画製剤でも 9 以上であることが求められている。すなわち、スクリーニング検査でも検出されない微量のウイルスが混入していたと

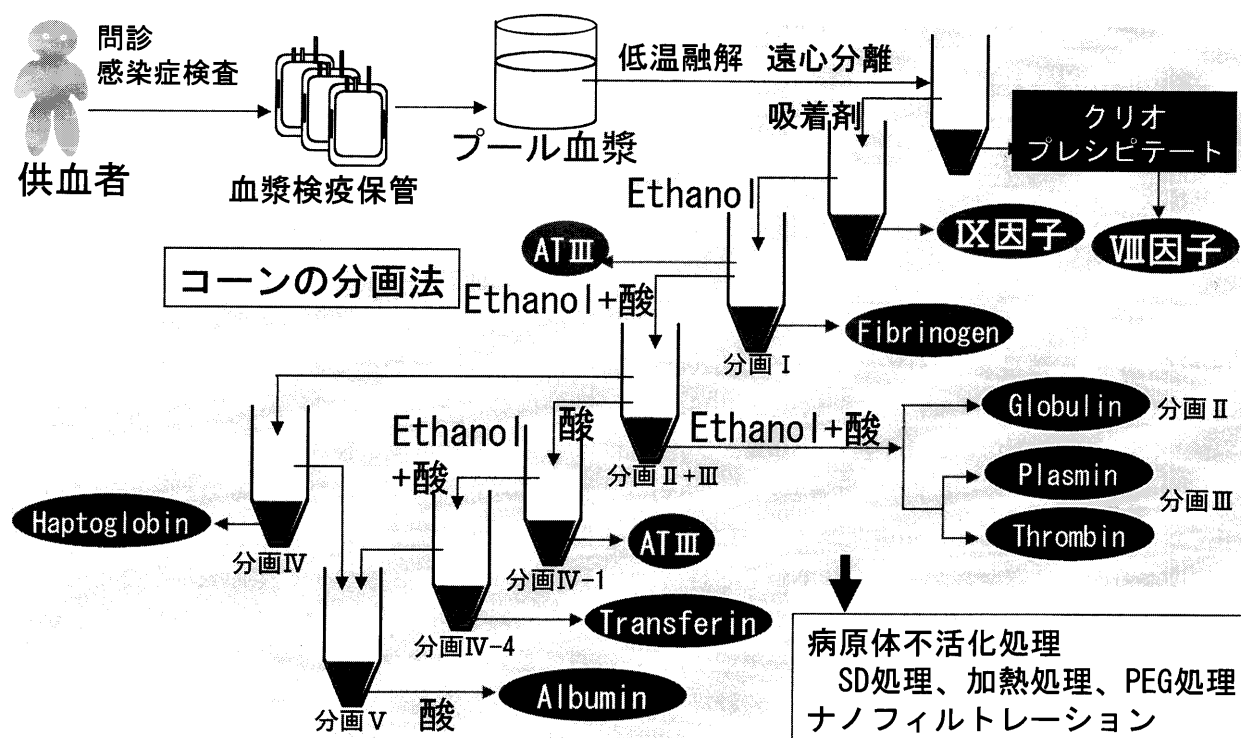


図1 血漿分画製剤の製造方法と安全対策

供血者の問診や各種病原体に関するスクリーニング検査が行われた後、採血された血漿は凍結してプールされる。低温融解後、エタノールと酸によるコーン分画法で各種蛋白が精製分離される。アルブミン製剤はコーン分画法の最終工程の分画Vで精製される。さらに種々の病原体不活化処理が施されたうえで製剤化される。

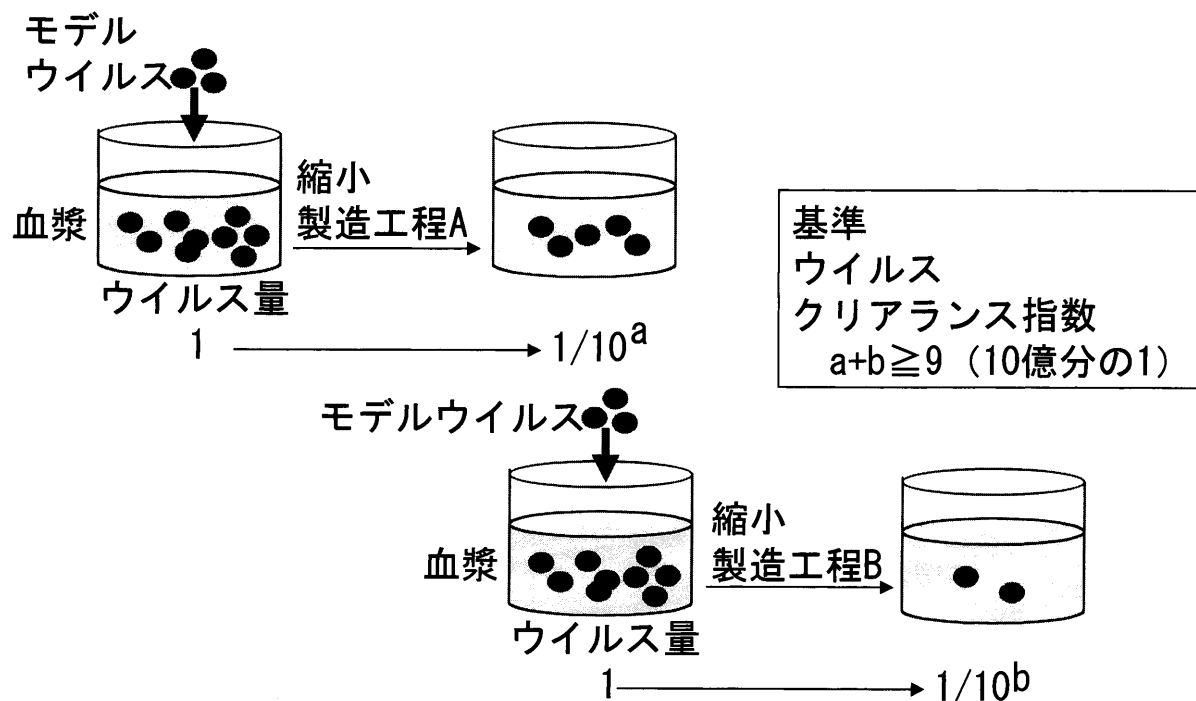


図2 ウイルス・プロセスバリデーション

製造工程の病原体不活化機能が正しく作動していることを検証するために、モデルウイルスを混入させ減少率（ウイルスクリアランス指数）を算定する。現在、ウイルスクリアランス指数は9以上が求められている。

しても、最終的にはさらに 10 億分の 1 にまで減少させることが保証されているのである。

このことを背景に、原料血漿がプール NAT 検査陰性で、ウイルスクリアランス指数が 9 以上の場合は、後で原料血漿の個別 NAT 検査が陽性と判明しても、その血漿分画製剤は使用してよいことが厚生労働省から通知されている。したがって、現在、血漿分画製剤は FFP などの輸血用血液に比較して、かなり安全であると理解してよい。

3.2 アルブミン製剤の種類

アルブミン製剤は、2 種類あり、アルブミンの純度が含有総蛋白の 96% 以上に精製された「人血清アルブミン」と 80% 以上に精製された「加熱人血漿蛋白 (plasma protein fraction; PPF)」である (表 2)。人血清アルブミンは 5% の等張製剤と 20%, 25% の高張製剤が製造され、PPF のアルブミン濃度は 4.4% 以上である。PPF は人血清アルブミンよりも純度が低く、夾雑物が多いため血圧低下の副作用が知られており、人工心肺使用時は禁忌となっている。しかし、実際には純度は高く改善され人血清アルブミンとほぼ変らない製剤と考えてよい。

前述したように、アルブミンはコーン分画法で最終工程の分画 V で精製分離されるので、他の血漿分画より多くのエタノール処理が施されている。さらに、複数の病原体不活化処理が導入されているので、アルブミン製剤はとりわけ病原体混入の危険性は極めて少ないと考えてよい。実際にこれまで明らかなアルブミン製剤による感染性副作用の報告はないと言ってよい。

血漿交換の置換液としては 20% や 25% の高張アルブミン製剤を生理食塩液などで薄めて等張にしても用いることはできるが、5% の人血清アルブミンを選択の方が合理的である。また、PPF もほぼ問題ないと思われるが、より純度の高い 5% 人血清アルブミンの方が推奨される。

3.3 アルブミン製剤の課題

平成 14 年 7 月 30 日に公布された「安全な血液製剤の安定供給の確保等に関する法律」(血液法) はわが国で初めての近代的な輸血に関する法律であり、同時に「薬害エイズ」問題の反省法といってよい⁴⁾。「薬害エイズ」を引き起こした血液製剤はアメリカから輸入された血液凝固因子製剤であり、この原因血液製剤の原料血漿の大半は献血ではなく有償採血によるもの

表 2 アルブミン製剤の使用目的

アルブミン製剤の種類	浸透圧	使用目的
5% 人血清アルブミン 加熱人血漿蛋白*	等張	血漿膠質浸透圧を維持し循環血漿量を保持する
20% 人血清アルブミン 25% 人血清アルブミン	高張	浮腫や胸水、腹水などの循環血液外の過剰に蓄積した水分の血管内への移動

* PPF: plasma protein fraction.

であった。「薬害エイズ」では実に半数近くの血友病患者が HIV に感染してしまったのである。この反省に立ち血液法では、アルブミン製剤も含む血漿分画製剤は全て、国内献血による原料血漿で製造し供給すべきであるとしている。

しかし、平成 15 年現在では、アルブミン製剤の 49% が国外から輸入されているという現状がある。国外由来のアルブミン製剤も前述したようにウイルスクリアランス指数が 9 以上であることが求められているので、HBV, HCV, HIV などの既知のウイルスに対する安全性は国内献血由来製品と同等と言えるだろう。ただし、未知の病原体に関しては保証されていない点、国外由来であると感染性副作用が発生したときの原因究明がより困難になりやすい、すなわち traceability (追跡可能性) に問題がある点などを考慮し、国内献血由来製品をさらに普及させる必要があるだろう。

4. お わ り に

血漿交換療法の置換液としては、FFP よりもアルブミン製剤の方が感染性副作用と免疫性副作用の観点から、より安全性が高いと考えられる。したがって、凝固因子やその他の血漿因子の補充が必要ないならば、なるべくアルブミン製剤を用いるべきである。

文 献

- 1) 日本赤十字社: 血液製剤添付文書集, 2004
- 2) Transfusion-transmitted disease. Mark E. Brecher, ed, AABB Technical Manual 14th edition, American Association of Blood Banks, Bethesda, MD, USA, pp. 613-651, 2002
- 3) Hiruma K, Okuyama Y: Effect of leucocyte reduction on the potential alloimmunogenicity of leucocytes in fresh-frozen plasma products. Vox Sang 80, 51-56, 2001
- 4) 官報: 号外第 165 号, 財務省印刷局, 2002