

教育講演 1

血液型 ―最近の話題―

東京都赤十字血液センター

内川 誠

血液型は、赤血球膜表面に発現している遺伝形質で特異的な同種抗体によって確認される。現在のところ、国際輸血学会では328種類の血液型抗原を認めている。この内284種類の血液型抗原が30に分類された血液型系列に属し、系列内の血液型遺伝子すべてについて、コード領域の塩基配列、ゲノム構造が明らかにされている。

血液型の多様性は、点変異（ミスセンス、ナンセンス）、欠失（塩基、エキソン、遺伝子全体）、挿入（塩基、エキソン）、不等交差、遺伝子変換などさまざまな機序によって生じる。また、遺伝子の変異は、血液型抗原を担う蛋白がDNAから赤血球膜に発現されるまでの過程、すなわち転写調節、RNA スプライシング、RNA プロセシング、翻訳調節、翻訳後修飾などにさまざまな影響を与える。さらに、InLu 型では、赤血球系の転写因子である *EKLF* や *GATA-1* の遺伝子変異によって Lutheran 抗原の発現が減少する。主要な血液型抗原の特異性にかかわる一塩基置換によるアミノ酸の違いが明らかにされ、凝集反応によらずに遺伝子型から血液型抗原の有無を推定できるようになり、高性能検査も実用化されつつある。これと並行して、血液型を担う分子の構造と機能の面についても新たな知見が蓄積しつつあるが、赤血球の生理機能に関与する膜タンパク質間の相互作用すべてについてまとまった姿を明らかにするためには、これまで以上にさまざまな分野との総合的研究が必要である。一方、血液型抗原の多型性に関する生物学的意味は、今もって充分には理解されていない。しかし、血液型抗原について、構造、機能、遺伝的側面を相互に関連づけることにより、ヒトの進化を背景に、どのように血液型の特異性が生じ、また分布したのかの解明できるようになるかもしれない。例えば、熱帯熱マラリア (*P. falciparum*) による重症マラリアと ABO 血液型の関係など、最近になって新たな知見も得られている。

教育講演 2

各種製造所内に侵入・発生する昆虫等について

日本環境衛生センター東日本支局環境生物部

武藤敦彦

製造所内に外部から侵入する虫は、その製造所の周辺環境や管理状況により異なるが、一般的にはハエ（双翅）目、コウチュウ（鞘翅）目、カメムシ（半翅）目、チョウ（鱗翅）目、ハチ（膜翅）目などに属する小型の昆虫が多い傾向がある。これらは小型なためわずかな隙間でも通り抜けることができ、また、走光性を有する昆虫も多く、夜間、照明に誘引されて飛来し、内部に侵入する。ショウジョウバエ類やイエバエ、ニクバエ、クロバエ類などは臭いによっても誘引される。周囲に河川や湖沼、水田などがあるとユスリカ類、トビケラ類、カゲロウ類などの飛来数が増加し、森林や草地、水田、畑地などがあると、植物や腐植を餌とする蛾や甲虫、クロバネキノコバエやタマバエなどの小型のハエ目昆虫の飛来が増加する。徘徊性の種類としては、アリ類、ゴキブリ類、コオロギ類、ワラジムシやダンゴムシ、クモ類、タカラダニやハダニ類が侵入する。アリ類の中にはイエヒメアリのように建物の壁内などに営巣し、血液や膿に集まることから、衛生上重要視されている種類もある。内部や関連施設で発生する昆虫等は取り扱う製品により異なるが、種々の製造所に共通する種類としては、排水処理施設や排水溝などの排水系を発生源とするチャカイエカ、ショウバエ類、ノミバエ類、ユスリカ類、ニセケバエ類などやカビや有機物を餌とするチャタテムシ類、ヒメマキムシ類、小型のハネカクシ類、各種のダニ類などがある。チャバネゴキブリなどのゴキブリ類やコクヌストモドキ、シバンムシ類、ノシメマダラメイガなどは、特に食品を扱う製造所で問題となる。この教育講演では、これら製造所で問題になることが多い昆虫等の生態や習性について紹介する。

教育講演 3

医薬品製造業者としての血液センターと GMP 調査について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

櫻井信豪

GMP とは Good Manufacturing Practice の略であり、品質の良い優れた医薬品を製造するために、原料の受け入れから最終製品の出荷にいたる全工程についての要件をまとめたものである。高いレベルでの GMP の達成には、設備・機器のようなハードと、手順・記録等のソフトの両面からの充実が不可欠である。

製造工程がほぼクローズドシステムで行われることから、一般的な医薬品製造所に比べ、血液センターに対するハード的な要求はそれほど高くないという特徴がある。その一方で血液という人由来原料を扱う医薬品製造所であることから、製品や試験成績の混同が即座に重大な健康被害に結び付くこと、安全な血液の確保の観点からも原料への高い遡及性が要求されることなど、ソフト面での要求は非常に高く、これもまた他の医薬品製造所にはない大きな特徴であると考えられる。

本講演では、GMP の三原則である

1. 人為的な誤りを最小限にする。
2. 汚染及び品質低下を防止する。
3. より高度な品質を保証するシステムを設計する。

をベースに、上記のような特徴を持つ血液センターの医薬品製造業者としての活動およびそれを取り巻く法的環境を考えると共に、国際的な整合を見据えた今後の GMP レベルの向上のために考慮すべき点について解説したい。

教育講演 4

アルブミン製剤の適正使用について

富山大学附属病院輸血・細胞治療部

安村 敏

アルブミンの臨床使用は 1941 年に太平洋戦争から始まり、低容量性ショック患者や高度の浮腫をきたした患者に対する有効性と安全性から、約 70 年間世界で広く使われてきた。近年、アルブミンとその重症患者に対する投与に関する研究が多く発表され、異なった病態において臨床使用に重要な知見がもたらされた。これまでのエビデンスより、ICU 患者への容量置換にアルブミンは必要でなく、特に外傷性の脳損傷を持つ患者では回避されるべきである。一方、肝硬変の難治性腹水に対する大量の穿刺廃液にはアルブミン使用が推奨され、肝腎症候群や特発性細菌性腹膜炎では、アルブミンの大量投与の効果が示されている。急性の重症患者に対するこれまでの臨床研究では、膠質液と比較してアルブミンの優位性を示すものは少ないが、RCT のサブグループ解析の結果から、アルブミンは回復期における肺水腫・浮腫のある高度の低タンパク血症や重症敗血症で有効であることを示す報告もあり、カテゴリーを限定して、アルブミンの有用性を示すことを目的としたトライアルが世界で数多く進行中である。また、アルブミンの各種病態におけるレドックス動態が明らかにされつつある。腎不全、糖尿病、外科手術、肝疾患では還元型アルブミンが酸化型アルブミンに変化し、薬物や生理活性体物質との結合能の変化、異化の亢進、ラジカル消去能の低下が生じることが報告されており、大量使用時にはその特性を考慮する必要があると考えられる。これらの新しいエビデンスを活用し、アルブミン使用の適応となる病態について考慮し、適正使用を推進することが必要である。

教育講演 5

HIV 感染の最近事情

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター

岡 慎一

この 10 年治療薬の進歩には目覚ましいものがあり、エイズ発病前に治療を開始することができれば、ほぼエイズ発病を抑えることができるようになっており、HIV 感染者の予後は飛躍的に改善している。治療を継続する必要があるが、それを除けばそれまでとそんなに変わらない生活を続けることが可能である。治療薬の組み合わせを考える時にも、長期治療を見据えた選択が重要になってきている。しかし、一旦エイズを発病してしまうと、その原因となった疾患によっては死亡することもある。重篤な後遺症を残し以後の生活に大きな制限をきたすことも少なくない。このことは、エイズ発病前、すなわち無症候性キャリアの時期に HIV 感染症を発見することの重要性が増してきていることを示している。

一方、HIV 感染症の病状の進行をコントロールしている重要な因子の一つが、HLA 拘束性の細胞性免疫 (CTL) であることもよく知られている。日本人のように HLA の variety の少ない人種では、特定の HLA に提示されるエピトープに対する CTL からの逃避ウイルスが蓄積し、CTL の抑制機能減弱が危惧されている。事実、我々の患者を見てもこの 10 年間に感染した患者の病状の進行は、従来言われていたものより明らかに早まっている。すなわち、無症候性キャリアの時期が短くなっているのである。

以上のような背景から、エイズ検査の重要性が高まっていると言えるが、現在の保健所や検査センターだけにエイズ検査を頼っているのは不十分であり、医療機関での検査の推進も考える時期に来ている。HIV 感染を見つけることは、その患者の不幸を見つけるのではなく、その患者の命を救うことであると言える。

教育講演 6

急性期医療における静注用免疫グロブリン製剤の役割

名古屋大学大学院医学系研究科救急・集中治療医学分野

松田直之

【はじめに】救急・集中治療医学の対象とする急性期医療は、緊急性と重症性を対象とする。多くの急性期病態は、1992 年の米国胸部疾患学会と米国集中治療医学会による全身性炎症反応症候群 (SIRS: systemic inflammatory response syndrome) の概念のように、サイトカインや炎症性分子の転写レベルからの産生により、全身性炎症を高める。このような状態において免疫能は低下し、易感染状態となり、感染症が 2 次性侵害刺激 (2nd hit, 2nd attack) として全身性炎症を再燃させる傾向がある。本講では、このような急性期病態を主要臓器炎症として解説し、免疫グロブリン製剤 (IVIG) の役割を論じる。

【講演概要】講演は、以下の展開とする。1. 全身性炎症反応の病態生理、2. 低ガンマグロブリン血症、3. 心不全と急性心筋炎における IVIG 療法、4. 急性期ギラン・バレー症候群における IVIG 療法、5. 敗血症治療における IVIG 療法、6. 虚血性脳疾患における IVIG 療法、7. 脊髄損傷における IVIG 療法、など。

【紹介文献】

1. Negi VS, et al. J Clin Immunol 2007;27:233-45.
2. Rehman S, et al. J Intensive Care Med.2003;18:261-4.
3. McBride ME, et al. 2001;15:358-61.
4. Yamani MH, et al. Transpl Infect Dis 2001;3:40-3.
5. Yamani MH, et al. J Heart Lung Transplant 2006; 25:820-4.
6. Gullestad L, et al. Circulation 2001;103: 220-5.
7. McNamara DM, et al. Circulation 2001;103: 2254-9.
8. Kishimoto C, et al. Int J Cardiol 2003;91:173-8.
9. Aukrust P, et al. Int J Cardiol 2006; 112:40-5.
10. Anderson J, et al. Clin Immunol 2005;114:137-46.
11. Buda S, et al. J Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 19:440-5.
12. Norrby-Teglund A, et al. J Intern Med 2006; 260:509-16.
13. Turgeon AF, et al. Ann Intern Med 2007;146:193-203.
14. Kreyman KG, et al. Crit Care Med 2007;35:2677-85.
15. Young AE, et al. Arch Dis Child Educ Pract Ed 2007;92:ep97-100.
16. Walberer M, et al. Neuroimmunomodulation 2010;17:97-102.
17. Arumugam TV, et al. Neuroscience 2009;158:1074-89.
18. Fehlings MG, et al. J Clin Immunol 2010;30 Suppl 1:S109-12.