

EL1

血漿連産品を用いた止血治療と抗体薬による補完療法

日本赤十字社近畿ブロック血液センター

藤村吉博

EL2

クレームを有する献血者への血液センターの対応策と取り組み

岩手医科大学附属病院

小野寺憲一

分子標的療法や乏出血手術の進歩により、輸血量は今後、減少していくと考えられるが、大出血時には効果的止血療法が必須となる。大量輸血プロトコールはこの目的に使われるが、希釈性凝固障害を伴う場合は、新鮮凍結血漿単独での補正は困難で、止血の「最終相」で働くフィブリノゲン (Fg) 補充の必要性から、Fg 製剤やクリオ沈殿の使用が望まれている。しかし、両製剤は異なった成分で、止血における役割も異なる。即ち、大血管性出血では、並存する微小血管性出血に対して止血の「初期相」の血小板血栓形成に働く von Willebrand 因子 (VWF) の存在が必須である。VWF は高分子で、特有な多重体 (M) 構造を持ち、この分子量の大きいものほど止血能は高い。VWFM は進展型に変化すると、VWF 特異的切断酵素 (ADAMTS13) にて分解される。VWFM の進展型への変化は *in vitro* では、低イオン強度、界面活性剤、尿素などの蛋白変性剤、高ずり応力存在下で起こり、また凍結乾燥操作などでも起こる。また、高分子量故に、ウイルス除去分子篩膜を通過し難いという問題もある。この点、液状のまま凍結保存されるクリオ沈殿中の VWFM は高分子量構造を保ち、高い止血能を有するが、現状では病原体低減化方法が課題として残っている。さらに、クリオ沈殿中には VIII 因子、VWF、Fg、XIII 因子、の他にフィブロネクチン (FN) も含まれている。FN は黄色ブドウ球菌に対するオプソニン効果があり、また XIII 因子と FN は共に創傷治癒促進効果があるので、クリオ沈殿には「止血」、「感染防御」、「創傷治癒」、の 3 点の効果が期待される。これらの背景の中で 2 つの疾患モデルについて、血漿連産品の在り方を考えると共に、近年導入された抗体薬との補完療法について紹介する。疾患の一つは人工心肺実施時や体内埋め込み型人工心臓の使用時に見られる後天性の「高分子量 VWFM 欠損症による出血症」で、他方は、血液難病の血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) で「高分子量 VWFM 血症による血栓症」である。

わが国の「血液事業」は、自発的に無償で血液を提供して頂く「献血」によって支えられている。医療機関で必要な血液を安定的に供給していくためには、国民のご理解とともに、献血者が安全で快適に献血ができる環境が不可欠であり、また、血液センター等の職員が、誇りとやりがいを感じながら働くための安全・安心な職場環境が基盤となる。しかし現実は、近年の社会情勢や国民の権利意識の変化を反映してか、一部の来所者による暴言や難クレームによって献血現場が混乱させられることがある。こうした行為者は、放置するとエスカレートして他の献血者に不安感を与えるとともに、職員の勤務意欲の低下や採血時のミス等にも繋がりかねず、業務全体に重大な支障を及ぼすことから、適時適切な組織対応が必要である。

演者は、警察本部の勤務が長く、現在、大学病院において暴力や難クレームに対応している。今回、岩手県血液センターで起きた難クレーマーによるトラブルの際に対応を助言した経緯を踏まえて講演する。当該クレーマーは、現場スタッフから本社にまで幅広く攻撃の矛先を向け、威嚇・甘言を織り交ぜながら組織や職員間の分断を図りつつ、要求を押し通そうと攪乱してきた。当該クレーマーにより、採血現場の看護師の心理的ストレスは尋常ではなく、離職も考えざるを得ない状況であり、職場のメンタルヘルス対策としても重要な課題であった。そこで司令塔たるセンター長が「現場を見る・知る」ことを基本方針として、血液事業部内での方針統一を図るとともに、対象者の対応を弁護士に一本化し、犯罪防止や有事に備えた警察との連携を図るなどの諸対策を講じた。

本講演においては、当該事例を素材とし、刑法より見た暴言・悪質クレームと犯罪の考え方、通常の苦情か難クレームかの見極め、タイプ別特質に応じた対応方策、弁護士への相談、関係機関との連携による組織的な対応などの具体的方策について概説する。

EL3

まれな血液型に関する最新の知見

日本赤十字社東北ブロック血液センター

伊藤正一

現在、国際輸血学会（ISBT）の赤血球血液型リストには36種類の血液型システムがあり、その中に322抗原が属している。抗原分子をコードする原因遺伝子、抗原分子構造及び遺伝形質が解明されている血液型だけがシステムとして認定されている。322抗原のうち約半数の抗原は高頻度抗原である。各国集団内で高頻度抗原を欠いた個体は、「まれな血液型」といい、各国で共通するものもあるれば、全く異なる場合もある。我が国では30種類以上の「まれな血液型」が確認されている。また、原因遺伝子や分子構造の詳細が明らかとなっていないため、システムには含まれていないが、まれな血液型と考えられる抗原（高頻度抗原が陰性）も幾つか存在している。

本邦においては、1991年に既知の特異性と合致しない高頻度抗原に対する抗体が検出され、当時、発端者に因み抗原をKANNO抗原、対応する抗体を抗KANNOと名付けた例がある。発端者は高頻度抗原であるKANNO抗原を欠いたまれな血液型と考えられた。その後、KANNO抗原は新たな血液型抗原として注目され、免疫沈降法やイムノプロッティング法による解析が検討されたが解明に至らなかった。

数年前から中央血液研究所、東京大学、福島県立医科大学、関東甲信越及び東北ブロック血液センターの共同研究によるヒトゲノム解析を中心としたKANNO抗原解析プロジェクトによってKANNO抗原解析に向けた検討が始まった。そして、2019年、ついにKANNO抗原を担う原因遺伝子が特定された。これは日本の研究グループが特定した初めての血液型となる。併せて、この新たな血液型を決める血液型抗原がプリオントンパク質という分子であることを突き止め、その変異も同定された。この論文はTransfusionで公開（2019年4月）された。近い将来、37番目の血液型システムとして登録される可能性が期待される。

EL4

血液製剤による細菌感染と不活化について

日本赤十字社血液事業本部中央血液研究所

五十嵐滋

PubMedで『“Blood Transfusion” AND Bacteria』と検索すると、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一方、現時点においても報告件数が増加傾向を示している。輸血による細菌感染は古くて新しい問題であり、それだけ解決が困難な問題である。

本邦においては、様々な安全対策を導入した結果、初流血及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。しかし、室温で保管する血小板製剤は、採血時に混入した極微量の細菌が保管中に増殖するため、現在においても年間数例程度の輸血細菌感染が明らかとなっている。時に重篤化する症例も認められることから、血小板製剤へのさらなる細菌対策の導入について検討が続けられている状況である。

紫外線照射等により細菌等の病原性因子を低減化する方法は、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（INTERCEPT™、Mirasol®及びTHERAFLEX®）がCEマークを取得している。10年以上の臨床使用経験から、低減化血小板製剤の安全性は確立しつつあり、現在では血小板製剤の全てを低減化処理する国も出現している。

一方、低減化血小板製剤においては、品質低下や高コストなどの問題もあきらかとなっており、導入を見送っている国も多い。それらの国では、有効期限の短縮、迅速培養装置やNATによるスクリーニング、冷蔵保存、輸血直前の迅速検査などの方策を検討/実施している。血小板製剤の細菌対策は、いまだ決定打がなく、各国がそれぞれのおかれた状況を勘案し、最適と考えられる対策を行っているのが現状である。

EL5**貧血をめぐる最近の話題**

東北大学大学院医学系研究科血液免疫病学分野

張替秀郎

EL6**国際整合化を目指した GMP 省令の改正案について**独立行政法人医薬品医療機器総合機構
医薬品品質管理部

近藤耕平

貧血は男性で 13g/dL、女性で 12g/dL 未満と定義される。貧血をきたす疾患は多岐にわたり、患者数は極めて多い。最も患者数が多い鉄欠乏性貧血は、若年以上の女性の 10 - 20% が罹患しているとされる。鉄欠乏性貧血に對しては、経口鉄剤、鉄剤が不耐容の場合は静注鉄剤が用いられるが、頻回の注射を必要とすることが多く継続が難しい場合が少なくなかった。これに対し今年に高用量の鉄を含有する新たな静注製剤が保険承認された。また、感染症や炎症疾患に伴う慢性炎症による貧血も日常的によく見られる貧血である。この炎症性貧血の発症機序については、体内の鉄代謝が明らかになることにより分子レベルで理解できるようになった。一方で、造血不全症による貧血は患者数は少ないものの、難治であり血液内科医による専門的な治療を要する。この造血不全の代表である骨髄異形成症候群については、ゲノム解析による発症機序の解明や新たな診断基準の確立が進んでいる。再生不良性貧血についても、分子標的薬が新たな治療法として加わった。本講演では、これら貧血をめぐる病態・診断・治療の最近の話題について紹介する。

我が国では、平成 26 年に PIC/S への加盟を果たして以降、PIC/S GMP を参考として活用しつつ、適合性調査を行ってきた。

我が国で公布されている GMP 省令は、公布後約 14 年が経過していることから、最新の国際標準を有する改正案を策定することを目的に、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究」において、ICH Q10 の医薬品品質システムの省令への導入や、品質保証体制に関する記載の充実等の検討が行われているところである。これにより、経営者の品質保証への関与の重要性や責務が明確になる予定である。

最新の国際標準を有するために、改正案には、PIC/S GMP の要求事項も多く盛り込まれる予定であり、これによって国際整合化がより一層進展するものと考えられる。

本講演では、GMP 省令改正案のポイントに関連した実際の製造管理・品質管理の事例を紹介する。

EL7

大量出血患者の病態を知り、根拠に基づき、チームとして対応する

東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座
救急医学分野
久志本成樹

重症外傷では受傷後早期より希釈によらない凝固異常を約 25% に合併し、その死亡率は 4 倍であることが明らかにされた。さらに、希釈性障害の出現以前より凝固異常にに関する報告がされ、晶質液過剰投与制限と早期からの凝固因子補充を主眼とする damage control resuscitation が転帰を改善する可能性が示唆されている。

本領域に関して、外傷患者の死亡率低下への有効性が示されているのは受傷後 3 時間以内のトラネキサム酸投与による抗線溶療法のみである。高血漿 / 赤血球輸血比 (fixed ratio FFP/RBC) の有効性が多く報告され、観察研究では 1:1 比輸血療法の有効性が示唆されているものの、1:1 比が 1:2 比より有効であることを証明した RCT はない。最新の European guidelines においても 1:2 以上の比率での投与が推奨されるにとどまる。

フィブリノゲンは止血・血栓形成において不可欠の内因性凝固因子であるとともに、重症外傷患者治療においては 1) 大量輸血の予測因子となる、2) 死亡などの予後不良の予測因子である、3) 受傷直後から線溶系亢進の生じる外傷患者においてもっとも早期から critical level に低下する凝固因子であることなどが示されている。血漿フィブリノゲンレベル 150 ~ 200mg/dL 未満への低下を伴う大量出血例では、フィブリノゲン濃縮製剤あるいはクリオ製剤投与の投与が推奨されている。しかし、これまでの報告は、急性期におけるフィブリノゲン投与の安全性とその施行可能性、あるいは代替指標としての凝固系指標の改善にとどまるものであり、RCT による hard outcome は評価されていない。外傷診療におけるフィブリノゲンも “Absence of evidence is not evidence of absence” である。

重症外傷患者を中心として、大量出血患者の病態を知り、根拠に基づき、チームとして対応する輸血戦略を考えてみたい。

EL8

輸血後感染症について

自治医科大学医学部感染・免疫学講座ウイルス学部門
岡本宏明

輸血は他人の血液を輸注する行為であることから、免疫反応や感染症などの様々なリスクを内包している。とりわけ、輸血後感染症は主要な輸血副作用である。50 年余り前には、わが国では輸血を受けた患者の約半数が輸血後肝炎を発症していた。輸血医療の歴史は正に輸血後感染症の克服の歴史であり、売血から献血制度への切り替えに始まり、原因となる病原体の発見や感染症検査法の確立と精度の向上、さらには様々な安全対策の導入などによって、輸血による感染症は激減した。過去 5 年間で確認されている輸血後感染症のうち、HBV 感染は 3 例にまで減り、HCV 感染と HIV 感染はゼロである。一方、E 型肝炎ウイルス (HEV) 感染はこの 5 年間で少なくとも 20 例確認されており、その中には慢性化例や死亡例も含まれている。本講演では今、輸血医療でも注目されている HEV 感染に特化して、これまでに明らかになっていいる HEV のユニークな特徴とわが国における E 型肝炎の現況、そして看過できない輸血後 HEV 感染症についてお話をしたい。