

第6回日本血液代替物学会

高折益彦*

第6回日本血液代替物学会は平成11年9月10日、11日の2日間、慶應義塾大学医学部血液内科池田康夫教授を会長として東京京王プラザホテルで行われた。この学会への参加者は決して多くない。今回も参加者は約110名であった。しかしこの学会の特長はほとんど国際学会といった方が良く、外国からの参加者がいる。また日本人同士での討論も時々英語で行われるほど国際的である。さらにそもそもこの学会の創設に早稲田大学理工学部の土田英俊教授が主役を演じられたこともあり、医学関係者だけでなく、理学部、工学部、農学部、獣医学部、さらに製薬企業からの参加も多く、きわめて学際的な学会でもある。

さて今回は特別講演5題、シンポジウム2講座(それぞれ5題、4題)、そして一般演題の21題で構成されていた。まず特別講演は“critical careにおける輸血を巡る最近の話題”と題して千葉大学医学部救急部の平澤博之教授から始められた。ショック治療の手順は時代的に血圧の回復、血流の維持、組織酸素代謝の改善へと進んできた。この経過をふまえて、血液浄化法が集中治療で重要であることを強調された。すなわち血液浄化法は完全には出来ないものの、一部の有毒化学物質の除去が可能である。また組織の浮腫を軽減し、もしくは治療し、組織循環の改善を促す。そして循環血液量を増加するため有効な手段であると強調された。また平澤先生は現在はDIC(disseminated intravascular coagulation, 汎発性血管内凝固症)なる用語が用いられているが、これはDII(disseminated intravascular inflammation)なる表現に変えるべきであると述べられた。そのため現在の血小板輸血のDIC時の適応、用量に改変を必要と

すると述べられた。私個人としてはこのような治療方針について賛成するものであるが、上記のDIIなる表現に関しては些かの疑問を生じる。すなわち少なくともそのような病変部での一部では従来の炎症症状が認められない部位も存在する。そのことから、GED (generalized endothelial dysfunction), もしくはDED (disseminated endothelial dysfunction)の方が適切ではなからうかと思う。ただし炎症そのものの概念が最近変わりつつあり、あるいは従来のDIC部分の血管壁も炎症であるとすればDIIなる表現は認容されよう。

第2の特別講演“Molecular design of oxygen carrying plasma expander”はカリフォルニア大学サンディエゴ校のIntaglietta教授によってなされた。Dr. Intagliettaは現在赤血球代替物とみなされるもので、液状を呈するもの、たとえば修飾ヘモグロビン、重合ヘモグロビン、についての問題点を指摘された。それはこれらの物質にて末梢血管を灌流した際に組織細胞への十分な酸素補給が不可能であることにあると言う。すなわち血液粘度が低い物質による血液希釈に伴い心拍出量は増加するが、一部の臓器、組織では細動脈から毛細血管への血流は得られなくなることを提示した。これは粘性の低下から微小血管でのNO産生が低下し、十分な血管拡張が得られなくなることで、血流分布に異常を生じ、一部の臓器では微小循環での血流維持が不可能となるためである。したがって将来に期待される血液代替物、とりわけ血漿型(溶解型、非セル型)のものでは血液同等の粘度を保つことが必要となろうと述べられた。この点を考慮すれば現在我が国で開発を試みているliposome encapsulationによる血液代替物は適しているものと思われる。非セル型ではたとえ粘度を高めても末梢循環維持は絶対的に不可能であると

*川崎医科大学・岡山赤十字血液センター

思われる。なんとすれば血液同等の粘度を得るためには分子量を少なくとも500 kD以上とせざるを得ない。しかしそれにより既存の赤血球、その他の血球の aggregation を生じ、毛細管内の血流が十分得られなくなるためである。Dr. Intaglietta の考えに賛成する研究結果は一般演題としてピサ大学 (イタリア) の Dr. Bertuglia からもなされた。すなわち血液希釈を500 kD, 70kDそれぞれのデキストランで行い、前者では循環動態が維持できるが、血液粘度が低い後者ではヘマトクリット値が10%以下となるとショック状態に陥ることが発表された。

別の特別講演は Defense Advanced Research Project Agency (Arlington, Virginia, U.S.A.) の Dr. Rudolph によってなされた。彼の研究グループは以前から liposome encapsulated hemoglobin (セル型赤血球代替物) を中心に研究を続けてきているが、今回は Baxter の非セル型赤血球代替物の臨床結果が不良であったことをふまえて、セル型の有効性を講演された。このことはいまさら述べるまでもないが、セル型では1. 血液滞留時間の延長、2. 補体活性、サイトカイン産生、接着分子発現の抑制、3. 血液粘度の保持、4. hemoglobin のメト化の抑制、5. アロステリック効果発現物質 (たとえば2.3 DPG) の包埋、6. free radical 産生の抑制などの作用を同時に得られる。我が国での研究、開発はこれを目指して現在まで行われてきている。しかし米国におけるこの分野での問題は、このセル型赤血球代替物の開発を手掛ける企業が現時点まで現れていないことである。米国での詳細なる事情説明はなかったが、我が国でもテルモ株式会社が生産過程、特に精度、純度での検討に現在でも時間を費やしていることを思えば、恐らくその生産についての経済的な効率に問題点があるのかと思われた。

また他の特別講演 "Prevention and treatment of bleeding by fibrinogen-coated albumin microcapsules and other platelet substitutes" はアムステルダム大学の Dr. Levi によってなされた。Dr. Levi はフィブリノーゲンをアルブミン・マイクロソフェアに coating したものを、商品名 "Synthocytes" を血小板の代替物として動物実験で使用した際の結果を中心に血小板代替物開発の現況を述べた。この血小板代替物は血液の凝固性には全く影響なく、実験

的に生じさせた創傷部の止血に貢献する。さらに血小板減少症の場合でも正常状態同様に止血を行う。しかし、この種の血小板代替物はさらに動物自身の血小板が著しく減少した場合にもその効果を発揮するものどうかはまだ明かにされていない。とはいえ逆にそのような極端な血小板減少症がどの程度の頻度で、少なくとも血液内科領域以外で存在するのかどうか考慮すれば、その臨床価値は評価できよう。今回の学会では一般演題でも血小板代替物に関する発表が2, 3あった。それらはアルブミン・マイクロソフェア、あるいはリポソーム表面に血小板表面の接着分子セレクチンを付着させたもの、血小板乾燥物質を処理して HLA 抗原性を消失させたもの、などであった。むしろ PG II b/III a のように血小板同士の結合を生じるものはその局所注入を除き、そのままの全身性血管内注入は不可能であろう。しかし上記のアルブミン・マイクロソフェア内に封入して、血管破綻部位の局所にアルブミン・マイクロソフェアが付着してフィブリン塊が生じた後で、中の PG II b/III a が発現するなどの工夫も考えられる。今後、血小板代替物としてはどのような形をとるか研究の余地が大きい。しかし赤血球と異なり、血小板はその消耗性が血小板自身の機能であることを考慮すれば、むしろ臨床応用は赤血球代替物よりも早期になるのではないかと思われた。

シンポジウム-1では5人の演者により血液代替物の開発に関して意見が述べられた。厚生省の血液対策室の中島正治先生からは、将来の献血制度による血液製剤供給に関する懸念からも血液代替物が速やかに臨床の場に登場することの必要性が述べられた。また赤血球代替物に関しては早稲田大学の土田英俊先生から現在までの開発、将来における全合成系での人工赤血球の開発の可能性が述べられた。そして慶應義塾大学血液内科の村田満先生は現在までの人工血小板の開発状況を述べられた。吉富製薬の小林 薫先生はヒト遺伝子組み替え血清アルブミンの工業生産過程とその市場販売への準備状況について述べられ、最後に藤田保健衛生大学総合医科学研究所の黒沢良和先生がファージ膜を利用して各種抗毒素ワクチンを産生する技術について述べられた。

一方シンポジウム-2においては "人工酸素運搬体の臨床応用に向けて" と題して討論がなされ

た。その中でとくに治験に移行する際のガイドラインについての討議がなされた。すでに製品の有効性は認められ、その安全性に関しても極く一部の検討を残すのみとなっている現在、工業生産の面で相当量の、そして安定した製品が得られるならば速やかに臨床治験へと移行すべきである。ただし、その際すでに米国でバクスター社が踏んだ轍を再度踏まないように注意することが必要である。すなわち出血性ショックの治療のような場合への応用は将来的には必ず目標となるであろう。しかし治験研究段階ではこのような critical な条件を避け、単純出血の治療を対象とすることが望ましく思われる。そしてこのような治験研究の方が条件が単純で、赤血球代替物の有効性、あるいは安全性が正しく評価されると期待される。またたとえ出血性ショックの治療に用いられるとしても、これが合理的な治療法となりうるか断言できない。その一つの理由は鉄を含有するヘムを中核としたヘモグロビン製剤と酸素とをショック状態などの低酸素状態組織に速やかに供給することにある。生体の異常状態からの回復には虚血再灌流

障害に対する preconditioning で示されるように、直接的な治療、回復方法から、一段階おいた治療法が適しているのではなかと考えられる。

その他一般演題で注目すべき発表として、二重化アルブミンにヘム分子を接着、挟み込んだたものの発表があった。しかしこれをそのまま soluble oxygen carrying substance として用いることは上述の理由から好ましいと言えないであろう。しかしヘモグロビンの代替物としてリポゾームに包埋すれば可能であろう。またヘモグロビンが NO を捕捉するために生じる各種の欠点を抑制するためヘモグロビンにニトロソ化を行った S-ニトロソ-ポリエチレングリコール-ヘモグロビンの開発、導入の発表があった。これも将来的に酸素運搬体としての候補となろう。しかしこれらの新物質については、血小板代替物を含めて、抗原性がないことの確認が厳しく要求されよう。

以上、血液代替物の開発は理論的、また、現実面で可成りの線まで到達しているものの、今後、臨床応用までにはなお10年程度の年月が必要となるかと思われる。