

# 人工血液

福島県立医科大学第一外科

薄 場 彰

## はじめに

1979年4月4日出血性胃潰瘍のためショックに陥った患者が福島県立医科大学第一外科に入院してきた。血液型が比較的稀で、適合保存血が無く地元の放送局の協力で献血者を募集した。しかし採血に手間取りやむなく人工血液を投与しながら手術を施行し救命することが出来た<sup>1)</sup>。本症例が人工血液を使用した世界最初の救命例となった。当時の人工血液は perfluorochemical (PFC) を素材にわが国で開発された Fluosol-DA (FDA) であった。以後 FDA は人工血液の代名詞となり世界中で使われた。しかし現在 FDA は生産が中止され全く使われていない。著者は新しい人工血液ネオレッドセル (NRC) を開発中である。本稿では著者の十数年にわたる経験を中心に人工血液開発の歴史、現況、問題点について解説する。

## 1. PFC 以前

### 1) 微小酸素泡沫

末梢組織へ酸素を運搬する試みは微小な酸素泡沫を含む生食水で組織を灌流したのが最初である<sup>2)</sup>。しかしこの方法では充分量の酸素を運搬できず生体の需要を満足する酸素を末梢組織まで運搬するには酸素運搬体が必要であった。

### 2) 高分子金属錯体

人工酸素運搬体として最初に注目されたのは高分子金属錯体である。Burk と Hearon<sup>3)</sup>がキレート的一种コバルトヒスチジンの酸素授受の可逆性を発見し、蓑島高<sup>4)</sup>が結晶化して“人工血色素”と称した。しかし血中半減期が短いこと。低温では可逆的に酸素を結合するが体温(37℃)では可逆性が失われ酸素を運搬しないこと。粘度が高い等欠点が多く実用化されなかった。

## 2. PFC

### 1) FDA

1966年 Clark et al<sup>5)</sup>は PFC 中にマウスを浸漬し生存させ PFC の高い酸素溶解能を実証した。Sloviter et al<sup>6)</sup>は PFC をアルブミンで乳化シラットの脳を灌流し、はじめて血管内へ用いた。ミドリ十字社の内藤、横山<sup>7)</sup>はさらに改良し安定な乳剤 Fluosol-43 (FC-43) を開発した。FC-43は蒸気圧が低く安定している反面体外排泄に時間が掛かり、体内へ永久に蓄積する恐れがあり、人工血液として適当でなかった。最終的に排泄性を重視した FDA が開発された。

FDA は perfluorodecalin (FDC) と perfluorotripropylamine (FTPA) を7:3に混合し Pluronic F68と卵黄リン脂質の二つの界面活性剤で乳化したものである(表1)。FDCの体内半減期は7.2日、FTPAの半減期は64.7日である。本来は排泄性の良いFDCのみを使用したかったが、不安定で危険なためやむなく排泄性は悪いが安定な

表1 Fluosol-DA (FDA) の組成

Perfluorodecalin	14.0	W/V%
Perfluorotripropylamine	6.0	
Pluronic F-68	2.7	
Yolk phospholipids	0.4	
Glycerol	0.8	
NaCl	0.48	
KCl	0.027	
MgCl <sub>2</sub>	0.015	
CaCl <sub>2</sub>	0.022	
NaHCO <sub>3</sub>	0.168	
Glucose	0.144	
Hydroxyethylstarch	3.0	

FTPA を混合し安定化した。それでも保存中に粒子同士が融合し、粒子径が増大するのでグリセオールを添加し-30℃で凍結保存した。

FDA は排泄性の悪い FTPA を添加せざるをえなかったため体内蓄積の不安から投与量を体重50 kgの患者で1500mlに制限した。著者らは FDA を15名の患者へ使用したが(表2)その内出血性ショック患者は8例であった。FDA の投与にもかかわらず循環動態では hypovolemia が改善せず、しかも FDA が運搬した酸素の量は酸素消費量の30±4%にすぎず、僅かに残存した赤血球が全酸素消費量の約50%を運搬した。また Mitsuno et al<sup>9)</sup>の本邦186例の臨床報告でも FDA の酸素運搬量はそのとき赤血球、FDA、血漿の混合液が運搬した全酸素量の12~13%にすぎなかった。結局 FDA は体内蓄積性の不安から充分量投与できず循環動態、酸素運搬の両面で期待した効果が得られなかった。その後 FDA は次第に使われなくなり、結局薬剤として承認されることなく生産が中止された。

2) 第二世代 PFC

最近乳化技術が進歩し、従来は不安定なため見捨てられてた素材を使い安定で高濃度の乳剤の製造が可能になった。現在2種類の PFC 乳剤が開

発中で第二世代 PFC 乳剤と呼ばれている<sup>9)</sup>(表3)。

a) Oxygent<sup>TM</sup>

Perfluorooctylbromide (perflubron) を卵黄リン脂質で乳化したもので PFC 濃度は90%, 乳化していない perflubron の酸素溶解度は酸素分圧760mmHg のとき53ml O<sub>2</sub>/100mlであるが、乳化後でも26ml O<sub>2</sub>/100mlと高い酸素溶解能を保持している。粒子径は約0.2μm未満で安定性も良好らしい。Perflubron の体内半減期は4日と排泄性でも優れている。

b) Oxyfluor<sup>TM</sup>

Perfluorodichlorooctane (PFDCO) を素材とした PFC 濃度40%の乳剤。卵黄リン脂質に少量のペニバナ油を添加し乳化する。乳化以前の PFDCO は酸素分圧760mmHg で40.3ml O<sub>2</sub>/100mlで、乳化後は同一条件で18ml O<sub>2</sub>/100ml高値を維持している。粒子径は約0.2μm、25℃で6ヶ月観察したがpHが7.53から7.13に低下したものの粒子径には変化なかった。

c) 酸素運搬能

PFC はヘモグロビンと異なり酸素を溶解して運搬する。溶解酸素量は Henry の法則で直線となる。図1に第二世代 PFC 乳剤の酸素溶解能を示す。

表2 Fluosol-DA (FDA) 臨床例

#	ID#	年齢	性	原疾患	投与量(ml)	使用理由	転帰
1	9103	64	M	消化管出血	1000	anemic anoxia	生
2	9205	24	M	慢性腎不全	—	死体内灌流腎移植	生
3	9209	32	M	慢性腎不全	—	死体内灌流腎移植	生
4	9276	16	M	消化管出血	1000	anemic anoxia	生
5	9243	73	M	消化管出血	1000	anemic anoxia	生
6	9556	21	M	脳挫傷	1500	脳疾患	生
7	9567	64	M	S状結腸癌	1000	anemic anoxia	生
8	9575	61	M	汎発性腹膜炎	200	ARDS	死
9	9578	35	F	脳挫傷	2500	脳疾患	死
10	9609	64	M	上腸間膜血栓症	3500	ECMO	死
11	9667	45	F	ASD	2000	ECMO	死
12	9743	51	M	消化管出血	1000	anemic anoxia	生
13	9808	55	F	腹腔内出血	900	anemic anoxia	死
14	10114	38	M	腹腔内出血	1500	anemic anoxia	生
15	10281	49	F	消化管出血	500	anemic anoxia	生

血液では肺胞の酸素分圧が100mmHg から末梢組織の酸素分圧の40mmHg に変化すると約5.0ml O<sub>2</sub>/100mlの酸素を末梢組織に供給する。5.0ml O<sub>2</sub>/100mlの酸素を運搬するのに必要な酸素分圧はFDAで710mmHg 必要だが、Oxyfluor™では255mmHg、Oxygent™では190mmHg となる。

d) 動物実験及び臨床治験成績

Oxyfluor™の動物実験成績ではラットでの体内半減期は8日で、投与60日後には完全に体外へ排泄されており主要臓器から検出されなかった。また臨床第一相試験では健康成人ボランティア各6名に Oxyfluor™を0.25ml PFC/kg、0.50ml PFC/kg、1.0ml PFC/kg投与したところ1.0ml PFC/kg群で感冒様症状が出現し、さらに体温の上昇、血小板減少、白血球増多が観察された<sup>10)</sup>。

本来 PFC は inorganic liquid と称され、何者とも反能しない安定した液体である筈である。今回の Oxyfluor™の治験で発熱等の副作用が出現しているところからおそらく PFC 又は乳化剤の純度に問題があるのではないかと推察される。

3. ヘモグロビンを素材とした人工血液

ヘモグロビンはヘムとグロビンとが結合したもので酸素は肺胞でヘムの中心金属である2価鉄と結合し末梢組織まで運搬される。ヘムは各動物共

通だがグロビンは動物種により異なる。そこでヘムだけを抽出し他の蛋白と結合し合成酸素運搬体が作られた。Wang らのヘム・イミダゾール錯体が試作された<sup>2)</sup>がいずれも酸素化に問題があり結局酸素運搬体合成の試みは成功しなかった。ヘモグロビンを被包化する試みも同時に行われた<sup>2)</sup>。動物ヘモグロビンを酸素運搬体として利用しこれを人工的な薄膜で包み種類の異なる動物に注射するといういわば人工赤血球ともよべるカプセルの開発である。カプセルの素材としてゼラチンを用いたが製造過程で内部のヘモグロビンが変性し酸素運搬能を失った。さらにポリスチレンを用いたが今度はカプセルが巨大で血管内に注入できずいずれも実用化へは至らなかった。

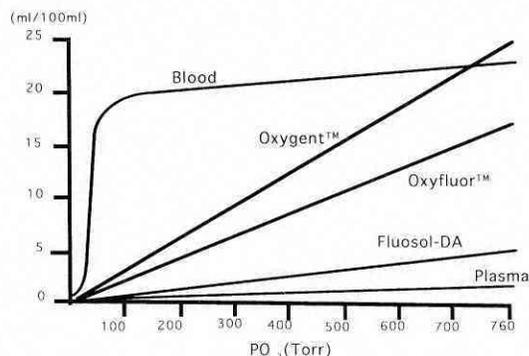


図1 第二世代 PFC 乳剤の酸素溶解能

表3 第二世代 PFC

	Oxygent™	Oxyfluor™
製造元	Alliance Pharmaceutical 社	Hemagen/PFC 社
PFC	Perfluorooctylbromide (Perflubron)	Perfluorodichlorooctan
界面活性剤	卵黄リン脂質	卵黄リン脂質
平均粒子径 (μm)	< 0.25	0.2
酸素溶解度 (乳化前)	53	40.3
酸素溶解度 (乳化後)	26	18
体内半減期 (ラット: 日)	4	7.2
PFC 濃度 (%)	90	40~75
組織へ5.0ml/100mlの酸素を運搬するのに必要な吸入酸素分圧 (mmHg)	190	255

従来よりヘモグロビンには毒性があると考えられていた。実際ヘモグロビンを血中へ投与するとDICが誘発されまたヘモグロビン尿が出現し腎不全が発生した。しかしヘモグロビン自体が原因ではなくその中に含まれている不純物即ち赤血球の破片（ストローマ）が原因であることが最近わかってきた。即ちストローマを除去すればヘモグロビンを血管内へ注入可能である。そこでストローマを除去したヘモグロビン即ちストローマフリーヘモグロビン（SFH）が新たな酸素運搬体として開発された。

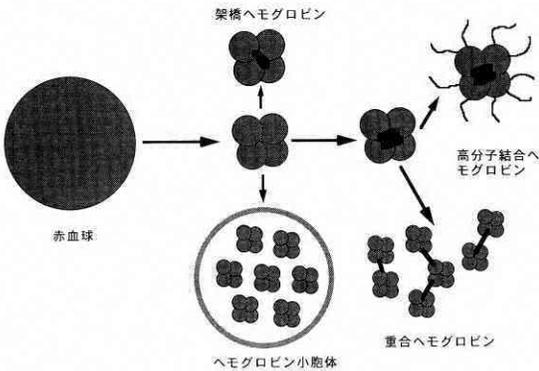


図2 ヘモグロビンを素材とした人工血液 (仲井邦彦, ほか, 日常診療と血液12:1587 1994より引用)

SFHは分子量64458で $\alpha_2\beta_2$ の tetramer だが血中では $\alpha\beta$ の dimer に解離したちまち腎糸球体で濾過され血中滞留時間が極めて短い。さらに尿中へ遊出した dimer は腎尿細管に取り込まれ急性尿細管壊死を起こす。しかも SFH を製造する過程でヘモグロビンの酸素親和性を調節するアロステリック因子である2・3-ジホスフォグリセリン酸(2・3-DPG)が脱落し酸素運搬能はほとんどない。そこで SFH を酸素運搬体として血管内に用いるには解離を予防しアロステリック因子を添加した修飾ヘモグロビンやヘモグロビンを被包し内部にアロステリック因子を添加したヘモグロビン小胞体が開発された(図2)。

#### 4. 修飾ヘモグロビン

架橋ヘモグロビン, 重合ヘモグロビン, 高分子結合ヘモグロビンが開発中である(表4)。

##### 1) 架橋ヘモグロビン

SFHの解離を防止するため分子内架橋したもの。Baxter Healthcare社の diaspirin crosslinked haemoglobin (DCLHb™) は dis(3, 5-dibromosalicyl fumarate) を架橋剤に用い $\alpha$ 鎖間に分子内架橋している<sup>11)</sup>。Somatogen社の遺伝子組換えヘモグロビンも分子内架橋だが, 二本の $\alpha$ 鎖を結合して一本鎖とし解離を回避している<sup>12)</sup>。

表4 代表的な修飾ヘモグロビン (仲井邦彦, ほか, 日常診療と血液12:1587 1994より引用)

	Baxter Healthcare	Somatogen	Biopure	Northfield	味の素
ヘモグロビン原料	ヒト	組み換え	ウシ	ヒト	ヒト
酸素親和性制御	分子内架橋	Asn-108 $\beta$ -Lys置換	—	PLP付加	PLP付加
血中滞留時間延長	分子内架橋	分子内架橋	グルタールアルデヒド	グルタールアルデヒド	PEG
分子量	65,000	65,000	68,000~650,000	64,000~400,000	90,000
Hb濃度 (g/dl)	10~14	7.5	14	12~14	7.8(10.4)
P <sub>50</sub> (mmHg)	32	29	21~24	18~22	20
膠質浸透圧 (mmHg)	30~55	20	20	20~25	34(40)
粘度 (cP)	血漿程度	血漿程度	—	3.8	2.7(3.6)
血中半減期 (hr)	4.3(ラット) 16 (ウサギ)	3.3(イヌ)	—	46.2(ヒヒ)	18(ラット) 36(イヌ)
メト Hb 比率 (%)	3	—	3(<10)	<5	3.5(4.3)

## 2) 重合ヘモグロビン

グルタルアルデヒドで SFH の分子同士を架橋し重合体とし見かけ上の分子量を増大させたものの、64,000から400,000以上の分子量分布を示す<sup>13)</sup>。

## 3) 高分子結合ヘモグロビン

SFH へポリエチレングリコール (PEG) を結合させ分子量を増大させたもの。味の素の PEG は分子量約3000だが10分子ほど結合し90000以上の大分子量となる<sup>14)</sup>。

## 4) 血中半減期

一般に架橋ヘモグロビンより重合ヘモグロビンまたは高分子結合ヘモグロビンのほうが血中半減期が延長する。

## 5) 酸素運搬能

2,3-DPG の喪失を補う最も一般的な方法は2,3-DPG の結合部位に構造類似体である pyridoxal 5'-phosphate を嫌氣的条件下で還元的に結合させ、SFH の酸素親和性を調節し酸素運搬能を回復する (PLP 化) 方法である。一方、Baxter Healthcare 社の架橋剤はそれ自体が酸素親和性を生理的なレベルまで低下させ調節している。また、Somatogen 社の組換えヘモグロビンは Asn-108  $\beta$ →Lys の置換により2,3-DPG なしで酸素親和性を調節している。

Biopure 社はウシヘモグロビン修飾体を開発しているが、ウシヘモグロビンは天然の状態に既に酸素親和性が低下していて2,3-DPG を必要としないが PLP 化でさらに P<sub>50</sub>が増加し50mmHg 以上となる。

## 6) 粘 度

修飾ヘモグロビンでは SFH と同様に膠質浸透圧 (COP) の上昇による粘度の増加が問題となる。全血と同一ヘモグロビン濃度 (15 g/dl) では COP は50mmHg にも達する。血漿と同じ20mmHg ではヘモグロビン濃度を5~7 g/dl に希釈しなければならない。

## 7) 臨床治験成績

米国では現在修飾ヘモグロビンの臨床治験が行われている。Northfield Laboratory 社の Human Polymerized Hemoglobin (商品名 "PolyHeme™") はヘモグロビン濃度10.0 g/dl、

1 単位500ml、1 単位中のヘモグロビン濃度は50 g である。Tetramer や dimer など所謂低分子ヘモグロビンを殆ど含まず臓器障害を起こさず安全である。

外傷又は外科手術で輸血が必要と認められた患者30例を対象とし輸血の代わりに PolyHeme™を1~3 単位投与した。PolyHeme™で治療された患者が投与後24時間以内に輸血を受けた頻度は「全く投与されなかった」が約40%と最も多かった。一方、1992年イリノイ州の一次外傷センターで最初の24時間で輸血された患者の頻度は2 単位が約35%と最も多かった。即ち PolyHeme™で治療された患者は術後輸血される必要性が少なかった。その他のパラメータについては両群間に有意差が出なかった。投与量が1~3 単位と少なかったのが有意差がなかった理由かもしれない。

## 5. ヘモグロビン小胞体

ヘモグロビンを変性させずにカプセルに封入するには高度の技術が必要で多大の時間を要した。これを可能にしたのはリポソームとよばれる微細な脂質粒子の開発であった。現在 Rudolph et al の liposome encapsulated hemoglobin (LEH)、日本油脂㈱の artificial red cell (ARC)、そして著者らの Neo Red Cell (NRC) が開発中である。リポソームは直径0.1~0.2 $\mu$ mの磷脂質多重膜で、内部に薬剤を含む種々の物質を被包して血中を運搬することができ drug delivery system と称される。内部に抗癌剤を含有したりリポソームを担癌患者に用いた所謂ミサイル療法はよく知られている。ヘモグロビン小胞体は同様の手法を用いてヘモグロビンを被包したものである。しかし内部のヘモグロビンを変成させずに被包するのが技術的に困難であった。特に脂質は酸化しやすく、同時に内部のヘモグロビンまで酸化されメトヘモグロビンさらにはヘミクロームへと変性し酸素運搬能を消失するので大変な苦勞があったが、テルモ社の鈴木ら<sup>15)</sup>の努力によりメトヘモグロビン比率の少ない NRC が開発された。

## 1) 調 製

ヘモグロビンとリン脂質 (水素添加卵黄ホスフ

ァチジルコリン, ミリスチン酸, コレステロール)を混合し高速で攪拌して作製する。材料のリン脂質を全て飽和型とし,  $\alpha$ -トコフェロールを還元剤として添加し, さらに4℃の低温下に作製することでメトヘモグロビン比率を5%未満に制御できた。また粒子同士の凝集予防のためカプセル表面にポリエチレングリコール鎖を密生させ粒子同士の直接接触を回避した。

2) 特 徴

NRCの粘度は2cPと低く全血の1/3にすぎない(表5)。また2, 3-DPG類似のイノシトールヘキサリン酸(IHP)を添加し酸素親和性を調製し, この添加量を適当に調節することで天然の赤血球以上の酸素運搬能が得られ, NRCでは $P_{50}$ が最大49.5mmHgに達した<sup>16)</sup>。

3) 粒 子 径

赤血球膜は弾力性に富み自己の直径より細い毛細血管を変形して通過する。一方NRCのカプセル膜は弾力性に乏しく, 変形できず赤血球と同じサイズでは毛細血管を通過できない。そこで粒子径を小さくする必要がある。NRCの粒子径は平均0.180 $\mu$ mである。

表5 ネオレッドセルの物性

ヘモグロビン	5.6 ~ 6.6 g/dl
ホスファチジルコリン	2.2 ~ 2.8 g/dl
コレステロール	1.0 ~ 1.3 g/dl
ミリスチン酸	0.18 ~ 0.22 g/dl
PEG-PE	0.10 ~ 0.14%
平均粒子径	0.180 $\mu$ m
粘度	2.0cP
pH	7.2-7.6
浸透圧	140~160mOs
膠質浸透圧	0 mOs
メトヘモグロビン含有量	≤ 5%
$P_{50}$	45-55 Torr
Hill係数	1.7-1.9
酸素運搬効率(100~40 Torr)	30~35%
酸素運搬効率(300~40 Torr)	49.5%
ATP 濃度	50~70 $\mu$ M
Endotoxin	≤ 0.4EU/ml

4) 安 全 性

血液学的, 病理組織学的にも急性毒性はなく, 凝血系・補体系への影響もなかった。NRCは血中から次第に肝, 脾など網内系臓器へ移動し, 血中半減期は30ml/kg投与で約32時間であった。しかも7日後には全く検出されず完全に代謝消失していた。網内系機能も食能が40ml/kg以上投与で4時間後に一過性に軽度低下したが, 24時間後には正常値まで回復していた<sup>17)</sup>。またビーグル犬で82~90%の高度血液交換後長期間に渡り観察したが, 副作用は全くみられず全例1年以上生存した<sup>18)</sup>。

5) 出血性ショック実験

体重10.0~13.0kgの雑種犬9頭を用い, 静脈麻酔後気管内挿管し, room airを吸入させ調節呼吸とした。右大腿動脈より40ml/minの速度で脱血し, 収縮期血圧60mmHg以下のショック状態とし, 脱血量と等量のNRCを同速度で輸血した。以上の操作を3~5回繰り返して循環動態及び酸素運搬能を測定した。血液交換率88%未満の4頭をI群, 88%以上の5頭をII群とした。血液交換率はI群70.3±9.4%( $m \pm SD$ ), II群90.3±3.3%となった。

血液交換後, 全末梢血管抵抗指数(TPRI)が減少し心指数(CI)が著増した。II群の方がI群より顕著であり, NRCの低粘度がショックによる循環負荷を軽減したと考えられた(図3)。酸素結合量でも, NRCのヘモグロビン1gに結合する酸素量は赤血球のそれと比較してI群で交換前の2倍, II群で交換前の4倍に達した(図3)。以上より

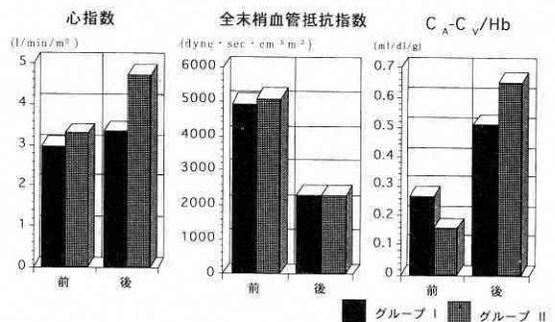


図3 心指数, 全末梢血管抵抗指数とヘモグロビン1g当量の動静脈酸素含量較差

NRCは出血性ショックに対して著明な循環改善効果と優れた酸素運搬能を示した<sup>19)</sup>。

6) 完全体外循環実験

雑種成犬を用い37℃の常温下に大動脈弓を遮断し、右心房脱血、大腿動脈送血の完全体外循環を施行した。NRC1000mlを充填した群をNRC群、NRCの代わりに1/2希釈血液を充填した群を対照群とし両群を比較した。NRC群の血管抵抗は対照群の約1/4にすぎなかった(図4)。また酸素消費量でも、NRC群は犬の常温での酸素需要である5ml/kg/minを満足していたが対照群では遠く及ばなかった(図4)。またNRC群では対照群と比較して溶血が極めて少なかった。以上より体外循環でもNRCの循環改善効果および優れた酸素運搬能が示され、さらに溶血防止でも有効であった<sup>20)</sup>。

7) 前臨床試験

NRCは現在日本血液代替物学会の評価委員会で前臨床試験が行われている。

6. 展 望

現在第二世代 PFC と修飾ヘモグロビンとが臨床治験中だが近い将来 NRC が加わる予定である。そこで現在までの動物実験成績と臨床治験成績から問題点と今後の展望について考えてみた。

第二世代 PFC では高濃度の投与で副作用が出現している。原因は明らかではないが純度に問題があり不純物の混入が最も考えられる。いずれに

せよ現在の状況では大量投与は不可能である。第一世代 PFC が体内蓄積の不安から投与量が制限され結局十分な効果が得られなかった。PFC はヘモグロビンと比較して酸素運搬能が低く生体の酸素需要に対応するには高い血中濃度が要求される。従って大量投与出来なければ人工血液として十分な効果を発揮できない。第二世代 PFC の特徴はその体外排泄性が優れている素材を使用している点である。従って体内蓄積の不安が解消され大量投与が可能とされる。ここが第一世代 PFC との最大の相違だがヘモグロビンの様に体内で代謝される訳ではない。体内では全くその物性を変化させることなく排泄される訳であるから蓄積はしないまでも生体に何らかの影響がないかどうか例えば発ガン性や催奇形性がないかどうか最も気になる点である。PFC は inorganic liquid といわれ極めて安定しており他の何者とも反応しないと言われる。しかし総ての PFC についてそれが当てはまるのか、また不純物が混入している場合にはどうなのか。何れにせよ副作用発現の原因を究明し何代にもわたる安全性試験が急務である。

修飾ヘモグロビンの最大の問題は高濃度では粘度が上昇する点である。この点が粘度の低いヘモグロビン小胞体や PFC 乳剤との最大の相異点である。高粘度が生体にとって悪影響を及ぼすことについては異論がないと思われる。しかし修飾ヘモグロビンの高粘度の問題は物性上避け得ないと思われる。この問題解決には投与量を減少するしかなく、そのためにアロステリック因子を調整しヘモグロビン 1 g 当量の酸素運搬能を増加する事である程度まで可能となる。しかし投与量の制限は避けられず、実際の臨床上出血性ショック患者で投与量の上限が決められると非常に使用しにくく第一世代 PFC と同じ運命を辿かねない。この問題の根本的な解決が望まれる。

修飾ヘモグロビンの臨床治験成績はいささか苦しいものであった。しかし実際問題として血液代替物の有用性を証明するのは極めて難しい。特に臨床治験の場においてはなおさらである。単に酸素を大量に運搬する。副作用が少ないと言うのでは有効性の証明としては不十分である。血液代替

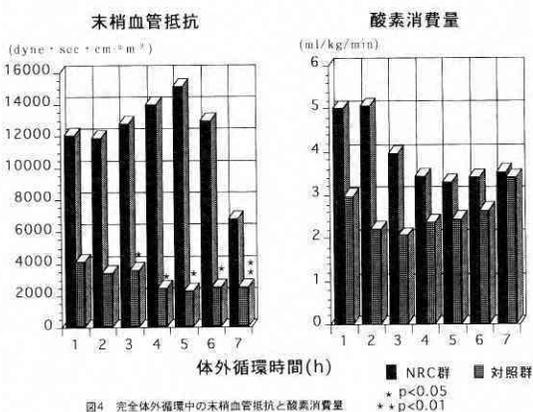


図4 完全体外循環中の末梢血管抵抗と酸素消費量 \*p<0.05 \*\*p<0.01

物の投与により入院期間が短縮したとか、創傷の治癒が速まったとか臨床症状の面での効果の証明が必要と思われる。この点で NRC をはじめとするヘモグロビン小胞体には赤血球を超越する可能性を秘めている。第一は粘度が極めて低い点である。生体にとって低粘度が有利か不利かについては異論があるが、少なくともショック状態で末梢血管が spastic な状態では粘度の低い NRC は有利と思われる。また controlled shock といわれる体外循環にも同様の理由で有利と思われる。実際出血性ショック実験や体外循環実験でも NRC の低粘度は血管抵抗を低下させ末梢循環を改善して効果を発揮した。

ヘモグロビン小胞体の利点の第二は高い酸素運搬能である。アロステリック因子の改良で修飾ヘモグロビンでも酸素運搬効率の改善が見られるがヘモグロビン小胞体の酸素運搬効率の高さは群を抜いており、しかも安定している。出血性ショック患者に酸素運搬体としてヘモグロビン小胞体を投与する場合赤血球の2倍以上の酸素運搬効率を有するので投与量は赤血球の1/2に減少させることが可能である。投与量の減量は投与に伴う副作用の軽減や緊急時に備えての備蓄の減量につながり利点が多い。

ヘモグロビン小胞体はカプセル膜が強固で破壊されにくいので機械的刺激に強く、体外循環灌流液として優れていることは実験的に証明された。体外循環開始直前に患者の血液を脱血して保存しておき、体外循環中はヘモグロビン小胞体を充填して用い、体外循環終了時にヘモグロビン小胞体を回収して保存しておいた自己血を返血すれば輸血を全く用いずに開心術が可能となるほか以下の利点がある。第一に血液ではなくヘモグロビン小胞体を充填することで血液希釈体外循環の利点である sludging の減少による末梢循環改善、溶血の軽減、血管抵抗の減少等の効果が得られる。さらに血液を充填しないことで体外循環中の抗凝固剤を減量でき、術後出血などの合併症を予防できる。また、灌流直後にヘモグロビン小胞体を回収すれば体内蓄積を最小限度に制御でき、体外循環終了後に自己血を輸血することで同種血輸血の合併症

を予防できる。即ちヘモグロビン小胞体を利用することで血液の節約になるほか種々の効果が期待できる。

## 7. おわりに

人工血液の開発が始まってから約50年が経過した。いまだ輸血にとって代わる代替物は実用化されていない。現在開発中の中ではヘモグロビン小胞体が最も有望のようである。残念ながら修飾ヘモグロビンや第二世代 PFC は現在血液と同等或いはそれ以下の性能であり輸血にとって代わることは困難だと言わざるをえない。血液代替物として輸血の代用となるには酸素運搬、循環改善の両面で輸血以上の性能が要求される。

## 参 考 文 献

- 1) 薄場 彰, 三浦純一, 井上 仁, ほか: 人工血液, 日外科系連合誌 15: 79, 1986.
- 2) 豊田忠之. 人工血液の基礎的研究, 日外会誌 67: 36, 1966.
- 3) Burk O, Hearon J, Gasolin L: Reversible complexes of cobalt histidine; and oxygen gas. J Biol Chem 165: 723, 1946.
- 4) 蓑島 高: 人工血液について, 日本生理誌 27: 469, 1965.
- 5) Clark LC, Gollan F: Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science 152: 1755, 1966.
- 6) Slovirer HA, Kamimoto T: Erythrocyte substitute for perfusion of brane. Nature 216: 458, 1967.
- 7) 横山和正: 人工血液, 現代科学 6: 46, 1978.
- 8) Mitsuno T, Ohyanagi H, Naito R: Clinical studies of perfluorochemical whole blood substitute (Fluosol-DA). Ann Surg 195: 60, 1982.
- 9) Faithfull NS: Second generation fluorocarbons. Erdmann W, Bruley DF, ed. Oxygen Transport to Tissue XIV. Plenum Press, New York, 1992, P-441.

- 10) Kaufman RJ : Clinical development of perfluor- $\delta$ carbon emulsions as red cell substitutes. Winslow RM, Vandergriff KD, Intaglietta M ed. Blood substitutes ; Physiological bases of efficacy. Birkhauser, Boston, 1995, P-53.
- 11) Chatterjee R, Welty EV, Walder RY, et al : Isolation and characterization of a new hemoglobin derivatives crosslinked between the  $\alpha$  chains (lysine 99 $\alpha_1$ -> lysine 99 $\alpha_2$ ). J Biol Chem **261** : 9919, 1986.
- 12) Looker D, Abbott-Brown D, Cozart P, et al : A human recombinant haemoglobin designed for use as a blood substitute. Nature **356** : 258, 1992.
- 13) Gould SA, Sehgal LR, Sehgal HL, et al : Artificial blood:Current status of hemoglobin solutions. Critic Care Clin **8** : 293, 1992.
- 14) Iwashita Y:Pyridoxalated hemoglobin-polyoxyethylene conjugate (PHP) as an oxygen carrier. Artif Organs Today **1** : 89, 1991.
- 15) 鈴木一比好, 宮内雄二, 岡本 武, ほか:ネオレッドセルの特徴と性能.人工臓器 **17** : 708, 1988.
- 16) 坂口圭介, 後藤彰久, 宮内雄二, ほか:ネオレッドセルの酸素運搬能制御. 人工臓器 **18** : 369, 1989.
- 17) 坂口圭介, 宮内雄二, 鈴木一比好, ほか:ネオレッドセルの血液凝固系・補体系に及ぼす影響 人工臓器 **20** : 620, 1991.
- 18) Usuba A, Miyazawa M, Miura J, et al. : The usefulness and safety of artificial blood "Neo Red Cells". Artif Organs Today **4** : 151, 1994.
- 19) Usuba A, Motoki R, Miyauch Y, et al : Effect of neo red cells on the canine hemorrhagic shock model. Int J Artif Organs **14** : 739, 1991.
- 20) Usuba A, Motoki R, Ogata Y, et al. : Effect and safety of liposome encapsulated hemoglobin "neo red cells (NRC)" as a perfusate for total cardiopulmonary bypass. Artif Cells Blood Subs Immob Biotech. **23** : 337, 1995.