

人工血液

第5巻 第4号 1997年12月

目次

総説	輸血の代替療法に関するエホバの証人の見方	リチャード・ベイリー	47
	Commercial Analysis of Synthetic Red Blood Cells	トーマス C. ドリース	51
パネル討論	7-ISBSパネル討論「The Target and Assessment of Clinical Tests」	武岡真司	55
学会報告	第7回血液代替物国際会議(7-ISBS, Tokyo)	武岡真司	61

ARTIFICIAL BLOOD

Vol. 5 No. 4 December, 1997

Contents

<i>Review:</i>	<i>The View of Jehovah's Witnesses on Alternatives to Blood Transfusions</i>	<i>Richard Bailey</i>	47
	<i>Commercial Analysis of Synthetic Red Blood Cells</i>	<i>Thomas C. Drees</i>	51
<i>Panel Discussion:</i>	<i>7-ISBS Panel Discussion "The Target and Assessment of Clinical Tests"</i>	<i>Shinji Takeoka</i>	55
<i>Report:</i>	<i>7th International Symposium on Blood Substitutes</i>	<i>Shinji Takeoka</i>	61



日本赤十字社の血漿分画製剤は、善意の献血から創られています。

平成7年度 東京都内小・中学生「献血の絵」小学生低学年の部・金賞
光塩女子学院初等科・3年 坂 真理子

日本赤十字社の
血漿分画製剤

☎ クロスエイトM250 ☎ クロスエイトM500 ☎ クロスエイトM1000
☎ 赤十字アルブミン

日本赤十字社 〒105 東京都港区芝大門1-1-3

文献請求先 日本赤十字社中央血液センター医薬情報部
〒150 東京都渋谷区広尾4-1-31 TEL.03-5485-6607

輸血の代替療法に関するエホバの証人の見方

The View of Jehovah's Witnesses on Alternatives to Blood Transfusions

リチャード・ベイリー, 有賀 友則

Richard Bailey, Tomonori Ariga

エホバの証人は、輸血以外のほとんどの医療を受け入れており、輸血の代替療法に深い関心を抱いている。輸血療法の問題点や限界について考えるとき、血液代替物を含む安全で有効な輸血の代替療法に目を向けるのは極めて意義深いことである。エホバの証人は宗教上の理解に基づき、全血、赤血球、白血球、血小板、血漿を受け入れない。しかし、血漿分画製剤であるアルブミン、免疫グロブリン、凝固因子などについては、各人の決定に委ねられている。また、多くのエホバの証人は、患者の循環系と離断せず、血液の貯蔵を伴わない術中希釈式自己血輸血や術中回収式自己血輸血の使用を受け入れる。輸血の代替療法によって患者の選択肢が広げられ、患者の倫理観を尊重した医療が真のインフォームド・コンセント、あるいはインフォームド・チョイスに基づいて進められてゆくと、世界全体の医療の質は大いに向上するものと考えられる。

With the exception of blood transfusions, Jehovah's Witnesses accept the full range of medical treatments. Therefore, they are very much interested in alternatives to blood transfusions. Considering the problems and limits of blood transfusion therapy, it is very meaningful to look at safe and effective alternatives to blood transfusions, including blood substitutes. Based on their religious understanding, Jehovah's Witnesses do not accept whole blood, red blood cells, white blood cells, platelets, and plasma. As for blood plasma fractions, namely, albumin, immune globulins, or clotting factors, each individual Witnesses makes a decision. Also, many Jehovah's Witnesses accept the use of intraoperative hemodilution or intraoperative blood salvage when the equipment is arranged so as to maintain a continuous link to the patient's circulatory system, and there is no blood storage. When a patient's options are expanded by blood alternatives, and the patient's values are respected in medicine based on true informed consent or informed choice, we believe it will greatly contribute to the advancement of medicine throughout the world.— **Keywords:** Jehovah's Witnesses, Blood Substitute, Alternatives to Blood Transfusion, Informed Consent, Informed Choice

1. はじめに

エホバの証人は輸血以外のほとんどの医療を受け入れており、血液代替物を含む輸血の代替療法に深い関心を寄せている。それゆえ、この分野における世界中の医師や研究者たちの努力に心から感謝している。

1997年8月の時点で、日本におけるエホバの証人とその仲間の数は約38万人である。米国では200万人以上、世界では1,400万人以上であり、年間約3.6%の割合で増加している。

米国ニューヨーク市に本部を持つ、ものみの塔聖書冊子協会の指導のもと、「ホスピタル・インフォメーション・サービス」という部門が世界の104の支部に設置されている。この部門は、230以上の国や地域にある主要都市に設置された「エホバの証人の医

療機関連絡委員会」の活動を監督している。日本では1997年10月現在、全国58の主要都市に設立された医療機関連絡委員会が活動している。医療機関連絡委員会は、エホバの証人の患者と医療関係者との相互理解や協力関係を促進する目的で多岐にわたる活動を行なっている。例えば、医療関係者や法律関係者に医療に関するエホバの証人の見方を説明し、誤解を解消するよう努めている。また、エホバの証人の患者や彼らの関係する問題を扱うのに役立つ医学や法律に関する有用な情報を提供している。本稿では、輸血とその代替療法に関するエホバの証人の見方について説明すると共に、輸血や代替療法に関連したインフォームド・コンセントの重要性について述べる。

2. 血液に関するエホバの証人の見方

エホバの証人がどのような輸血の代替療法を受け入れるのかを考慮するに当たり、まず血液に関するエホバの証人の見方について考慮する必要がある。聖書には、血が命を表わすことが示されており、それゆえに神聖なものとして扱われるべきであると理解している。そして、『血を食べてはならない』(創世記9:4)、また『血を避けていなさい』(使徒15:28, 29)といった命令が繰り返し述べられている。エホバの証人は、この命令が動物の血だけではなく、人間の血にも当てはまると考え、輸血を拒否している。もちろん、聖書が書かれた時代に輸血という方法は行なわれていなかったが、エホバの証人は、血を避けるようにという神の命令には、単に口から血を取り入れることだけではなく、輸血というかたちで体内に取り入れることも含まれると考えている。エホバの証人にとって血を避けることは神への忠節が関係した問題であり、道徳上、淫行や偶像崇拜を避けるのと同じほど重大な事柄である。

エホバの証人はその宗教上の理解に基づき、全血、および赤血球、白血球、血小板、血漿など血液の主要成分を受け入れない。また、赤血球の主要な部分を占めるヘモグロビンも受け入れない。しかしながら、アルブミンや免疫グロブリン、凝固因子などの血液の微小な分画、つまり血漿分画製剤を受け入れるかどうかは、各人の決定に委ねられている。つまり、良心上これら血液の微小な分画を受け入れることができると考えるエホバの証人もいれば、受け入れないエホバの証人もいる^{2,3)}。

3. 輸血の代替療法に関するエホバの証人の見方

前述のとおり、エホバの証人は輸血以外のほとんどの医療を受け入れる。したがって、無血性の増量剤(デキストラン、生理食塩水、乳酸加リンゲル液、ヘタスターチなど)、およびその他の無輸血の医療処置を受け入れる。また、エホバの証人は貯血式の自己血輸血を受け入れないが、患者の循環系と離断せず、血液の貯蔵を伴わない術中希釈式自己血輸血や術中回収式自己血輸血の使用については、各人の決定に委ねられると考えている^{3,4)}。

では、血液代替物(人工血液)についてはどうか。この点に関し、エホバの証人は前述の原則に基づいて判断を下している。つまり、血液の主要成分である赤血球、白血球、血小板、血漿、ヘモグロビンを含む血液代替物は受け入れない。しかし、アルブミンや免疫グロブリン、凝固因子など血液の微小な分画を含む血液代替物の場合、それを受け入れるかどうかは個々のエホバの証人が決定を下す。もちろん、エホバの証人は大抵の場合、血液が一切用いられていない血液代替物を受け入れる。

この原則からすると、エホバの証人はヒトや動物に由来するヘモグロビンをういた血液代替物は受け入れない。エホバの証人はヘモグロビンを血液の主要成分の一つと考えているからである。では、リコンビナント・ヘモグロビンについてはどうか。それが大腸菌など血液とは無関係のものから造られ、その生成過程において、あるいは添加物として血液の主要成分が用いられていないなら、大抵の場合、エホバの証人はそれを受け入れる。

現在、開発されている血液代替物の中には、アルブミンなどの血漿分画製剤を用いたものもある。前述のとおり、その代替物を受け入れるかどうかについては個々のエホバの証人が決定を下

す。このことに関連して、赤血球の産生を促すリコンビナント・エリスロポエチン製剤を例に挙げるができる。リコンビナント・エリスロポエチン製剤の中には、緩衝剤としてアルブミンを用いたものがある。したがって、この製剤の使用は、個々のエホバの証人の宗教上の良心に委ねられる。我々の経験では、ほとんどのエホバの証人はエリスロポエチンを受け入れている。

エホバの証人は、全合成系の血液代替物を受け入れる。したがって、安全で有効なリポソーム包埋ヘムやパーフルオロケミカル、その他化学的に合成された血液代替物が開発されれば、他の無血性溶液と同様、受け入れることができる。こうしたことから、エホバの証人は、安全で有効な全合成系の血液代替物の開発に大きな関心を寄せている。もちろん、その使用に当たっては、医学的安全性や有効性を考慮した上で、個々のエホバの証人が受け入れるかどうかを決定する機会が与えられるべきである。これは、後述するインフォームド・コンセントの問題とも関係する。

4. 輸血の代替療法の有用性

近年、エホバの証人だけでなく、一般の人々も輸血の代替療法に関心を向けるようになってきている。その背景の一つに、輸血に関連した数多くの危険に対する意識の高まりを挙げることができる。例えば、1996年2月にカナダで行なわれたギャラップ調査によると、手術が必要になり、選択の機会が与えられれば、カナダ国民の89%が輸血に代わる方法を望むという結果が出ている。血液や血液製剤の使用に伴うエイズや肝炎、GVHDなどの致死的な危険や、最新のスクリーニング技術をもってしてもそうした危険を完全に排除するのが困難であることを考えるとき、輸血の代替療法が重要な役割を果たし得ることを理解できる。

日本においても輸血の危険に対する意識が高まり、医学界は同種血の使用を削減する方向に向かっている。例えば、北海道赤十字血液センターの関口定美所長は、「自己血輸血」誌(1992年)の「安全な輸血をするために」と題する巻頭言の中で、「輸血の副作用は数多くあるが、その主なるものは輸血感作によるものとウイルス感染症である。ともにその原因は輸血する血液そのものにある。安全な輸血が何であるか、逆説的ではあるが輸血を行わないこと、すなわち無輸血が最も安全な輸血であり…」⁵⁾と述べている。

では、同種血輸血削減のため、どんな方法を用いることができるのだろうか。関口所長は、Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology誌(1997年)の“The Impact of Red Cell Substitutes on the Blood Service in Japan”と題する記事の中で、同種血輸血削減のために、自己血輸血の推進、エリスロポエチンの使用、血液代替物の応用などが有効であると述べている⁶⁾。自己血輸血に関しては様々な試みがなされており、術中希釈式自己血輸血や術中回収式自己血輸血、またはその併用により、ほとんどすべての手術において、同種血を用いない対応が可能であることが報告されている^{7,11)}。また、各種血液疾患や周術期の貧血改善、その他貧血の伴う様々な症例におけるエリスロポエチンの有効性を指摘する文献は多い¹²⁻¹⁵⁾。

血液代替物も、有望な輸血の代替療法の一つである。血液代替物はどんな場合にその有用性を期待できるだろうか。例えば、事

故や手術のために出血が生じる場合を挙げることができる。長期保存が可能で、血液型に関係なく即時に利用できる血液代替物があれば、患者の救命に極めて有効な手段になると考えられる。さらに、早稲田大学の土田英俊教授は、血液代替物が多方面に恩恵をもたらす可能性のあることを指摘し、血液代替物の開発が「通常の医療だけでなく、地震など広域災害の緊急対策はもちろん、医療制度が十分整わない地域での対応、また、固有の血液疾患やエイズが蔓延している地域での輸血、血液疾患の治療……にも広く関連して、社会的意義の極めて重要なしかも波及効果の大きい課題となっている」¹⁶⁾と述べている。

宗教上の真摯な信念および正当な医学上の理由に基づき輸血を拒否するエホバの証人にとって、輸血の代替療法は貴重な選択肢になる。したがって、エホバの証人が受け入れることのできる代替療法は、エホバの証人の患者の倫理観を尊重した医療という点でも意義あることと言える。

5. 輸血の代替療法とインフォームド・コンセント

近年、医療におけるインフォームド・コンセントの重要性が指摘されるようになってきている。インフォームド・コンセントに求められる要件について、中村道太郎医師は「日本医事新報」(1993年)の中で次のように述べている。「これは、医師が患者に病状や予後、更には治療法とその副作用などを患者にわかり易い言葉で説明し、予後や治療法についての自己決定権を認めようという考え方である」¹⁷⁾。では、患者が治療に伴う益や危険を十分に理解した上で、医師の勧める治療を拒否する場合にはどのような対応がなされるべきだろうか。この点について、医師であり弁護士でもある加藤清仁は、「日本医事新報」(1992年)の中で次のように述べている。「自己決定権、インフォームド・コンセントが法的に意義を持つ一つが、正にこの医師と患者の医療行為についての判断が相違、相対立した場合である。自己決定権、インフォームド・コンセントを認めるとしても医師の判断が優先するとしたら、それを認める意義は殆ど失われることになる」¹⁸⁾。実際のところ、インフォームド・コンセントの権利が、医師の勧める治療を拒否する権利を包含していないとしたら、インフォームド・コンセントの権利はほとんど意味をなさなくなる。

さらに、Lawrence T. Goodnough医師は、The American Journal of Surgery誌(1990年)の中で、インフォームド・コンセントに求められるもう一つの大切な要件を指摘している。同医師は、医師が患者に対して「輸血に関する危険や益だけでなく、代替療法についても」説明すべきであると述べている¹⁹⁾。輸血以外のほとんどの医療を受け入れるエホバの証人にとって、このことは重要な意味を持つ。輸血の代替療法を選択すること、つまりインフォームド・チョイスの機会が与えられることになるからである。

インフォームド・コンセントの重要性は国際的にも認められつつある。フランスの医療に関する倫理規定の第36条(1995年)には、医師はどんな治療を行なう場合にも患者のインフォームド・コンセントを得なければならないことが定められている。そして、意思表示のできる患者が医師の勧める診断や治療を受けない場合の結果を理解した上で拒否する場合、それを尊重すべきであるとしている²⁰⁾。さらに、カナダのオンタリオ州では、Health Care Consent Act (1996)によってインフォームド・コンセントが

法制化されており、医療従事者は、判断能力のある患者に対して治療を行なう前に同意を得ることが義務づけられている²¹⁾。米国やヨーロッパの国々の多くの判例も、インフォームド・コンセントや患者の自己決定権を尊重することの重要性を確認している。

日本においてもインフォームド・コンセントの重要性は徐々に認識されるようになってきた。厚生省の「インフォームド・コンセントの在り方に関する検討会報告書」(1995年)は、「『医師が一方的に決める時代は終わった』『何のクスリをのまされているかわからないという時代は終わった』—そう言えるような新しい医療の在り方に向かって、いま、日本の医療が大きな転機を迎えている」と述べている²²⁾。また、厚生省の「医薬品安全性確保対策検討会最終報告書」(1996年)は、「医療関係者が患者に対し、薬の作用、服用の仕方、考えられる副作用等を十分に説明し、理解を得ることが薬物療法におけるインフォームド・コンセントの基本である。医療関係者は、患者への適切な説明と患者の理解を得るための努力こそが患者との信頼関係を構築し、よりよい医療を実現し得る方策であるということを十分に認識しなければならない」²³⁾と報告している。さらに、厚生省は1997年4月から輸血に関する文書による同意を得ることを医療機関に義務づけ、この手続きを経ない場合には輸血技術料を医療保険の対象と認めない旨を決定した。このことは、今後、輸血の代替療法が果たし得る重要な役割を示唆しているように思われる。

血液代替物の開発に伴う治験、および血液代替物製剤そのものの使用に当たっても、患者が明快かつ十分な情報を得、自らの信念や信条に調和した理性的な決定を下せるようにすることが肝要である。エホバの証人の場合、その製剤の使用に伴う危険と益だけでなく、特にその原料や添加物として血液が用いられているかどうかに関心を持っている。前述のとおり、絶対に受け入れない製剤もあれば、個々のエホバの証人の決定に委ねられる分野もある。したがって、医師は個々の患者に十分な説明を行ない、その同意を得た上で用いるべきである。

今後も、輸血やその代替療法を含む医療全般において、単に医学的な危険、また後々の訴訟や責任を回避するためではなく、患者の権利や倫理観を含む、個々の患者の全体を尊重した全人的医療の一環としてのインフォームド・コンセントが行なわれることを願ってやまない。

6. おわりに

以上、輸血の代替療法の有用性、血液および輸血の代替療法に関するエホバの証人の見方、そして輸血の代替療法に関連した真のインフォームド・コンセントの在り方について述べた。安全で有効な輸血の代替療法は、エホバの証人の患者の倫理観や価値観を尊重した治療を行なう上で極めて有用な選択肢となる。同時に、輸血の代替療法は輸血療法の問題点や限界を克服することにもつながり、エホバの証人のみならず、医療を必要とするすべての人に多大の恩恵をもたらすに違いない。その開発や使用が患者の人権を尊重した真のインフォームド・コンセントのもとに進められてゆくとき、世界全体の医療の質の向上に大いに貢献するものと考えている。この面で世界の医師や研究者、また法律関係者たちが払ってきた努力に心からの感謝と敬意を表わすと共に、今後の進展を大いに期待したい。

参考文献

1. How Can Blood Save Your Life? Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania 1990;3-7.
2. The Watchtower. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania 1990; 111(June 1):30-1.
3. Dixon JL, Smalley MG. Jehovah's Witnesses - The Surgical/Ethical Challenge. JAMA 1981;246:2471-2.
4. The Watchtower. Watch Tower Bible and Tract Society of Pennsylvania 1989; 110(March 1):30-1.
5. 関口定美. 安全な輸血をするために. 自己血輸血 1992;5:1.
6. Sekiguchi S. The Impact of Red Cell Substitutes on the Blood Service in Japan. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1997;25:53-60.
7. Grubbs PE, Jr, et al. Acute Hemodilution in an Anemic Jehovah's Witness During Extensive Abdominal Wall Resection and Reconstruction. Ann Plast Surg 1989;22:448-52.
8. Kafer ER, Collins ML. Acute Intraoperative Hemodilution and Perioperative Blood Salvage. Anesthesiology Clinics of North America 1990;8:543-67.
9. Takaori M. Perioperative Autotransfusion: Haemodilution and Red Cell Salvaging. Can J Anaesth 1991;38:604-7.
10. Trouwborst A, et al. Acute Hypervolaemic Haemodilution to Avoid Blood Transfusion During Major Surgery. Lancet 1990;336:1295-7.
11. Trouwborst A, et al. Hypervolaemic Haemodilution in an Anaemic Jehovah's Witness. Br J Anaesth 1990;64:646-8.
12. Goodnough LT. Erythropoietin as a Pharmacologic Alternative to Blood Transfusion in the Surgical Patient. Transfus Med Rev 1990; 4;288-96.
13. Herrmann F, et al. Treatment of Patients With Anemia of Malignancy With Recombinant Human Erythropoietin. Contrib Nephrol 1991;88:238-45.
14. Miller CB. Chemotherapy-Induced Anemia. Contrib Nephrol 1991;88:248-51.
15. Shannon KM, et al. Recombinant Erythropoietin in the Anemia of Prematurity: Results of a Placebo-Controlled Pilot Study. J Pediatr 1991;118:949-55.
16. 土田英俊. 人工血液 — 特に人工酸素運搬体を中心に —. Biomedical Perspectives 1994;3:59-67.
17. 中村道太郎. 患者の自己決定権と医師の自由裁量権との関係. 日本医事新報 1993;3632:95.
18. 加藤済仁. 患者の治療拒否. 日本医事新報 1992;3551:95-6.
19. Goodnough LT, et al. Risks, Options, and Informed Consent for Blood Transfusion in Elective Surgery. Am J Surg. 1990;159:602-9.
20. Décret n°-95-1000 du 6 septembre 1995 portant code de déontologie médicale. J.O., 8 September 1995,13305.
21. Ontario Consent and Capacity Legislation. Ontario: Canada Law Book Inc, 1997;8-9.
22. 厚生省. インフォームド・コンセントの在り方に関する検討会 報告書 1995;1.
23. 厚生省. 医薬品安全性確保対策検討会 最終報告書 1996;5.

Commercial Analysis of Synthetic Red Blood Cells

Thomas C. Drees

Introduction

All of the research carried out over the last 80 years has not been on "whole" blood substitutes per se but on red blood cell substitutes only. Since whole blood is very complex, with some hundreds of cells, factors, fractions, platelets, fibrins, fibrids, etc, there will never be a "whole" blood substitute.

Development History

Some history of substitutes development will be shown. The first attempts at manufacturing blood substitutes were in World War I, when the British and US Armies did some research on blood substitutes, without success. The US Army continued research through World War II at Letterman Hospital, and until 30 years ago, all of the research was on outdated hemoglobin, which was the common sense raw material, since it was disposed of two months after it was collected and became outdated, unless transfused. In the 1970's, one-third of all blood donated in the US was destroyed because it became outdated before it was able to be used. Now the population of outdated blood is down to only 3%. Baxter, with a contract from the Army in the 1980's, tried to manufacture according to the Army's formula, but then switched to their own hemoglobin product. Northfield Labs started working on their own hemoglobin formula 30 years ago.

Dr. Dave Long at Long Labs began work on fluorocarbons for imaging material 30 years ago, and when that did not work, they in 1993 (under the new name Alliance Pharmaceuticals) switched to synthetic red cells made from perfluorooctyl bromide in 1993.

In the late 1960's, US Professors Clark, Geyer and Sloviter began work on fluorocarbons(PFC) for synthetic red blood cells. Green Cross Corp of Osaka, Japan, assumed the rights to their US invention when the three professors were unable NIH funding due to American Red Cross opposition at NIH to a product that competed with Donor Blood. Green Cross and its US subsidiary, Alpha Therapeutic Corp, Los Angeles, began clinical trials in 1979, and obtained a US FDA license in 1989 for Fluosol DA-20% for PCTA(angioplasty).

Somatogen dropped out of the gene machinery manufacturing business in the 1980's and began research on the production of Red Blood Cells from recombinant DNA. There are a few other contenders, including Sanguine, BioPure(bovine), Synthetic Blood, Apex Bioscience, Hemosol(Fresenius), and Enzon. Dropouts include Abbott, Upjohn, Lilly, Synthetic Blood, Inc, the US Army and Navy,

Adamantech, Affinity Biotech, Sun Tech, Oxygenetics, DNX, Hemagen, Burns Labs, Pharmacia, Quest and others. Aside from Pharmacia, Kabi and Fresenius, there has been surprisingly little interest in Europe or Japan, with the exception of Ajinomoto.

Green Cross was caught because of falsifying the date on an early patient clinical trial and was forced to withdraw its data in Japan for 3 years. Alpha, Green Cross' US subsidiary, continued its US FDA trials. Green Cross' banker management, after Dr. Naito died, lost interest and dropped out in 1993 after getting the only FDA license in 1989. China and Russia have made copies of the Green Cross product, but do not do much with them. The other competitors continue to have recurrent development problems, which Alpha never experienced.

Commercial Analysis of Blood Substitutes

Most drug company experts that I have interviewed, state that synthetic red blood cells will be the largest pharmaceutical market of all time. Most drugs have one or two label claims or indications, but synthetic blood will have dozens of them(Table 1), because its goals are to reduce ischemia and hypoxia, anywhere it appears in the body, unlike other pharmaceuticals which attack bacteria, viruses or disease. Oxygen is the most vital chemical in the body, so an oxygen shortage is life-threatening wherever and whenever it occurs.

The largest market is transfusion, with at least 60,000,000 transfusions performed worldwide each year(Table 2). The WHO in Geneva states that this market could grow to 120,000,000 to 180,000,000 transfusions per year if there were a manufactured blood cell, since the difficulties of collecting donated red cells, the need for donors, venereal disease(VDRL) and viral testing(Hepatitis B and C, AIDS), typing and cross matching, refrigeration and short shelf life would be eliminated. Hemodilution is part of the transfusion market.

The next largest markets are the 3 biggest killers in the US, heart attack, cancer and stroke. None of these presently use blood to cure or relieve the diseases. In cardiology, synthetic blood will be used in cardioplegia to prime the heart-lung pump for open heart surgery. It may also be used to relieve clots in myocardial infarction and has been licensed for angioplasty by the FDA and used successfully for thousands of patients. Incidentally, under the angioplasty label, hundreds of surgery patients(especially Jehovah's Witnesses who refuse blood) were transfused with Fluosol from Alpha by Dr. Richard Spence and others.

Chairman and CEO Sanguine Corporation, 101 East Green Street, Suite 11, Pasadena, California 91105, USA.

Table 1. Potential Uses of Perfluorochemical Artificial Bloods

The following list is a partial compilation of some of the potential uses of an Artificial Blood based upon a formulation in which a perfluorocarbon is the major oxygen-carbon dioxide carrier.

-
- I. Substitute for Shed Whole Blood
 - A. Accidental Blood Loss in Patients
 1. Typing unnecessary -- rare blood groups are no problem.
 2. Prolonged storage simplified.
 3. Use in remote areas, massive bleeding, major disasters.
 4. Available in emergency vehicles, in factories, etc.
 - B. Surgical Care of Patients
 1. Exchange patient's blood for artificial blood during surgery and return it as autologous transfusions.
 2. Replace blood for traumatic procedures(ex vivo pumps).
 - C. Animal Uses
 1. There are no animal "Blood Banks".
 2. Transfusion reactions are common in animals.

 - II. Substitute for Erythrocytes(Red Blood Cells)
 - A. Treatment of Anemias
 1. No sensitization of recipient to transplant antigens.
 2. No iron overload.
 3. Debris problems with rapid hemolysis eliminated.
 4. Safer initial treatment of severe anemia if low in viscosity.
 - B. Alter Microvascular Rheology
 1. Newtonian fluids without yield stress are possible.
 2. Correct "sludged" blood of dysproteinemias, shock, etc.
 - C. Experimental Animals
 1. Eliminate pigment for better in vivo microscopy.
 2. Eliminate pigment for spectrophotometry of cell components.

 - III. Augment Tissue Oxygenation during Infusion
 - A. Intravascular
 1. Prevent formation of RBC in "Sickle Cell" anemia, etc.
 2. Maintain venous PO₂ in right-left "shunting".
 - B. Ischemic Tissues
 1. Increased perfusion(acellular, low viscosity) and increased oxygen content may improve tissue oxygen tensions in myocardial infarction (heart attack), stroke, shock, etc.
 2. Treat pressure generated anoxia in "bed sores".
 - C. Other Uses
 1. Anaerobic infection treatment.
 2. Frostbite relief and treatment.
 3. Increased radiosensitivity of cancers.

 - IV. Exchange Transfusion to Create a "Bloodless" Subject
 - A. To Remove Poisons
 1. Erythroblastosis, immune complex disorders, etc.
 2. Shock to remove the evil humors of Clowes, Thal, Lefers, etc.
 - B. To Alter Distribution of Substances
 1. Extract lipophilic fluorophilic drugs from fat and brain(e.g. glutethimide) to hasten elimination.
 2. Permit tissue penetration by drugs, hormones, antibodies, etc that normally bind avidly to blood proteins or cells, thus increasing their effect in use or more sensitive testing for effects that may be seen only in hypoproteinemic or hypocellular subjects.
 3. Permit transient alterations or pia-glial barrier in the brain with injections of hyperosmolar solutions.
 - C. To Eliminate Normal Blood Components
 1. Study their effect as added individually.
 2. Measure their production rates starting with "zero" levels.
 3. Permit high specific activity labeling of new components.

 - V. Other Uses
 - A. Intravascular Infusions
 1. Facilitate hemodialysis of fluorophilic substances.
 2. As a model of RES uptake, blockade.
 3. As a vehicle for lipophilic and fluorophilic drugs.
 4. Safe radiopaque media for brief studies(angiography) and more prolonged computerized tomography for high resolution of the vascular tree.
 5. Indicator of blood volume(at equilibrium), blood flow (transport function), ventilation/perfusion inequality (alveolar air sampling).
 6. Possibility to dissolve atheroma or clot constituents.
 - B. Other Routes of Administration
 1. Oral: to enhance or inhibit absorption of drugs, poison, nutrients, etc.
 2. Peritoneal or alveolar lavage to "dialyze" substances.
 3. Extracorporeal dialysis and oxygenation at a blood-fluorochemical interface.
 4. Ex vivo perfusion of organs at normal temperatures.
 5. Liquid breathing for acceleration, decompression, severe lung disease for better "ventilation" distribution.
 6. Radiopaque fluorochemicals for radiography of bronchi, gut, wounds, joints, subarachnoid space, etc.
 - C. Research Preparations
 1. Rheological studies in the microvasculature.
 2. Studies of hemodynamics.
 3. Studies facilitated by complete removal of substances usually present in blood to examine the rate of accumulation from zero concentration or to restore one at a time.
-

There are many practical aspects to the potential uses of an Artificial Blood. At present, the cost to whole blood and washed red blood cells is over \$740,000,000 per year. Use of Artificial Blood may be less expensive in the long run and it may permit reorganization of blood donations for use of a smaller number of selected donors who are plasmapheresed efficiently to provide the proteins. Platelets and leukocytes that will not be replaced by an oxygen-carrying, oncotic Artificial Blood.

Table 2-1. 1997 PFC Update on 1985
A D Little Market Forecast*

Radiation & Cancer Therapy	\$ 770,000,000
Chemotherapy	600,000,000
Stroke	620,000,000
Heart Attack	2,700,000,000
Blood Transfusion @ 60,000,000/yr**/**	18,000,000,000
Cardioplegia CABG	40,000,000
MRI Imaging	360,000,000
Intravascular Laser Surgery	20,000,000
X-ray, CT, Ultra Sound	350,000,000
Estimated Annual Worldwide Market	US \$23,460,000,000

- * Does Not Include:
- a) Drug targeting
 - b) Organ transplant preservation
 - c) Anemia-sickle cell, Thalassemia
 - d) Poisoning
 - e) Limb preservation
 - f) Trauma-ambulance, ER
 - g) Military
 - h) Natural disaster
 - i) Burns
 - j) Eyes

** Market Price \$300/500mL unit.

*** WHO estimates 2-3 times larger market for transfusion.

Table 2-2. PFC Applications and Potential Market Size*

	Potential Total Market Size (\$MM)
Radiation and Cancer Therapy (30% of patient market; 30 units @ \$150/u)**	385
Chemotherapy(Same)	300
Neurological Ischemic Rescue (65% all pts.; 10 units @ \$150/u) Stroke	620
Cardiovascular Ischemic Rescue (50% all pts.) Heart Attack MI	1,350
Blood Transfusion	75 ***
Cardioplegia Open Heart Surgery	20
Contrast Agents for NMR Imaging	180
Intravascular Laser Surgery	10
Radiopaque Agent X-Ray	175
5 Year Sales: Potential for \$3 Billion/Year	\$3,115,000,000
(Source: <u>Arthur D Little, Inc</u>) 1985	

- * Does Not Include:
- a) Drug targeting
 - b) Organ transplant preservation
 - c) Anemia-sickle cell, Thalassemia, etc
 - d) Carbon monoxide poisoning
 - e) Limb preservation
 - f) Trauma-ambulance
 - g) Military emergency room
 - h) Natural disaster stockpiling
 - i) Burns

** Market prices should be \$300/unit.

*** Only 250,000 transfusions out of
60,000,000 worldwide or 12,000,000
US =Less than 1/2 of 1% of market.

In cancer, Dr. Rockwell of Yale University, and Dr. Teicher of Sydney Farber Institute, treated and are treating head and neck tumors. Synthetic red blood cells can be used to detect very small tumors highlighted by the halo effect of fluorocarbons. Fluorocarbons provide oxygenation to open up tumors by means of oxygen tension and reduce the size of hard tumors. It is believed that PFC's will also be very effective in targeting tumors for chemotherapy to reduce the side effects and increase therapy efficiency. There are 3,000,000 cancer patients in the US.

Stroke is the third greatest killer in the US. 500,000 lives are died per year, and if the PFC is injected within 3 hours somewhat like tissue plasminogen activator(tPA), the patient's brain function can be saved.

All the other diseases and conditions in which blood substitutes will be applied are smaller but equally life threatening for the patients. They include sickle-cell anemia, Thalassemia, burns, shock, eye surgery (PFC's used now), transplant organ preservation, poisoning, damaged lungs in adults and neonates, limb preservation, military and natural disaster stockpiling. The increase in oxygen absorption from blood substitutes seems to stimulate hematopoietic stem cell growth.

The pre-hospital market in which paramedics could administer blood substitutes to the patients at the scene of an accident or trauma, or in the ambulance as they now do with saline, dextrose and oxygen before the patient arrives at the hospital, is promising. A list of 100 indications of use for blood substitutes was compiled elsewhere.

Commercial analysis includes pricing, profit and packaging. Alpha planned to sell a 500mL bag of Fluosol DA for \$300, about the same price as two units or pints of blood, with all the testing and typing and cross matching costs included. The cost of Fluosol was calculated to be \$15.00 per bag so this would be a standard pharmaceutical 2000 percent markup or profit. In the 1980's, Health Care Finance Administration (HCFA) in a Drug Regimen Group(DRG) on blood stated that one 250mL unit of red cells was not efficacious, so it was decided to make a 500mL bag and sell it for \$300. When Alpha got FDA approval for Percutaneous Transverse Angioplasty(PCTA), their expecting price was \$600 for 400mL. While this seems high, \$600 is minuscule in a \$15,000 angioplasty or \$25,000 open heart surgery. Price in the Third World would probably be less.

Commercial analysis also includes chances of success. While Baxter,

Hemosol and Northfield have made impressive progress in solving the technical problems of cross-linking, nitrous oxide, glutaraldehyde, etc, the United Bank of Switzerland(UBS) Securities November 1995 study will be agreeable which suggests that if they are technically successful, the demand for outdated red cells will raise the price beyond where it can be profitable. I have a bias toward PFC's because of my experience with Fluosol and my own company, Sanguine. I agree with UBS, Pfizer, Hambrecht & Quist and others that PFC's have the best chance of success.

Conclusions

My commercial analysis says that 1) synthetic red cells(blood substitutes) will be approved after the year 2000; 2) PFC's will win the market on cost price and raw material supply; 3) synthetic red cells will be the largest drug market ever; and 4) this market is so large that there is room for more than one supplier.

7-ISBSパネル討論

「The Target and Assessment of Clinical Tests」

早稲田大学理工学部 武岡真司

本報告は、9月8日から10日にかけて東京にて開催された7th International Symposium on Blood Substitutes(第7回血液代替物国際会議)の中で行われたパネル討論「The Target and Assessment of Clinical Tests」の概要をまとめたものである。パネリストの発言内容に関する責任は全て筆者に帰属するものとする。

最初にGreenburg博士(The Miriam Hospital, Providence RI, USA)から、Red Cell Substitutes in Perspective: Learning from the Past and Applying It to the Futureと題した基調発言がなされた後、続いて下記の構成でパネル討論が行われた。

座長:

A.G. GREENBURG, *The Miriam Hospital, Providence RI, USA*

M. TAKAORI, *Kawasaki Med. College, Okayama, JAPAN*

パネリスト:

S.A. GOULD, *Northfield Laboratories Inc, Evanston IL, USA*

R.F. CASPARI, *Somatogen Inc, Boulder CO, USA*

T.H. SCHMITZ, *Baxter Healthcare Co, Round Lake IL, USA*

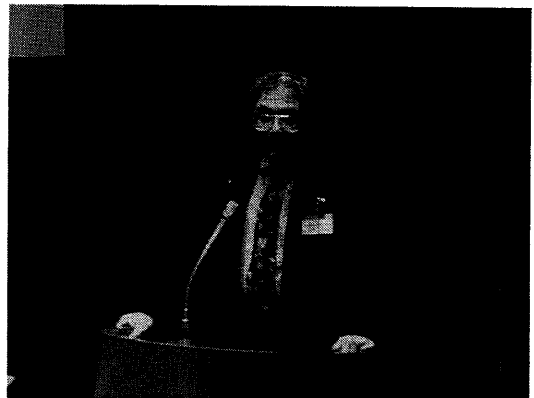
P.E. KEIPERT, *Alliance Pharmaceutical Co, San Diego CA, USA*

Greenburg:

ご参会の皆様、組織委員会の先生方ありがとうございます。本日は私がこれまでに手がけてきた赤血球代替物の開発についてお話しをさせていただきます。髪の毛が白くなってきますと歴史的な視点でお話しできるという特権がございます。私はこの分野に25年間の経験があり、ヘモグロビン由来赤血球代替物の分子設計、分子修飾、製造、修飾剤の検討、そして臨床試験プロトコルの作成に携わってきました。本日は過去及び現在のジレンマの視点から赤血球代替物の将来についてお話ししたいと思います。

さて、赤血球代替物を開発するために何をすべきかということは、ずいぶん昔から議論されております。私自身外科医ですので、輸血、赤血球の役割、赤血球代替物の外科

的な利用について、いろいろと考えております。しかし、どのように行うのか、またどのようにして実際の臨床現場で使用に供せるようにするのかについて考えますと、まだその障壁は高いと思っております。それは、先例に従う習慣、複雑さ故の問題、更に現在までに集積されてきた情報がよく理解できていないことから生ずる問題があるからです。



Greenburg博士

9年前のFeola博士の仕事引用しますと、腎毒性を引き起こす原因は、1925年にはヘモグロビンの尿円柱と考えられておりました。70年になりますとヘモグロビンの細胞毒性とされ、75年に問題はあくまでも腎血管の収縮であると言われておりました。その後、79年にニューヨーク大学アルバニー校のStone博士により実際には残存ストローマが腎不全の原因になっていることが示され、ヘモグロビンの問題の解決策が出てまいりました。

1925年以前のヘモグロビンは粗精製の溶血液でありました。そこには現在では考えられないような夾雑物が混入しておりました。当時多くの薬剤は赤血球の溶血を引き起こしており、その挙動から溶血液の作用に関する知見が得られておりました。現在から見ると、腎毒性を起しているのは尿細管閉塞であることがわかっておりますが、あくまでもその当時には別のことが信じられており、そして教科書にも書かれておりました。しかし、その情報は必ずしも現在の問題に解決を見出してくれるとは言えないのであり

ます。

また、普遍的な原則として患者のヘモグロビンが10g/dL、ヘマトクリットが30%である場合には、輸血をしてはいけなくなっておりまして、しかし、現在ではいつ患者が輸血を必要とするのかを生理的、化学的、病理的、血液動力学的数値からかなりよく分かるようになりました。もはや、ヘモグロビン10g/dL、ヘマトクリット30%は輸血のトリガーではありません。1990年代には8から10g/dLという数字のほうが輸血のトリガーとしてよく受け入れられるようになっております。現在では、測定手法・装置の進歩により、より定量的に輸血の実施が判断されておりまして、全身に適切な酸素を供給する手段として、赤血球輸血の代替療法があるので輸血実施について多くのガイドラインがあります。

ヘモグロビン由来の赤血球代替物の開発については、初期の時代、1967年以前、67年から80年代半ば、80年半ばから90年代初頭、そして臨床試験段階にある現在、5つの区分けすることができます。それぞれの時代に非常に多くの情報があり、そこから学ぶものも多くあります。例えば、赤血球からヘモグロビンを単離するとP50が左側に移動

し、血管内での滞留時間が短くなることを私は1976年に指摘いたしました。これがヘモグロビンの化学修飾時代の幕開けであり、化学の教室ではなく私の生理学教室で検討が始められたのです。1977年に私は血液代替物領域の文献をレビューいたしました。当時、赤血球代替物関連では、60の報告がありました。16報は不適切と思われ、19報はパーフルオロカーボン乳剤であり、そのうちの9報は液体換気法で10報が静注用の酸素運搬体でありました。また、7報がストローマフリーヘモグロビン、4報がコバルトポルフィリン、また4報は鉄ポルフィリン、1報が赤血球培養を扱ったものでありました。

現在は1年で200もの文献が出ておりまして、フルオロカーボン、ストローマフリーヘモグロビン、それから午前中に土田先生から話があったようにポルフィリンをほかの環境で使うものなどがあります。イギリスのBaldwinによって設計されたキャップドポルフィリンの誘導体は、サンディエゴでも私と共同で研究が行われておりました。70年

代、80年代初期の知見からは大きな応用展開には至りませんでした。もしアルブミンが利用されたのなら、よい酸素運搬体ができただけかもしれません。しかしながら、当時は全くの袋小路であったわけです。

臓器の酸素化について考えてみます。ヒトは何と云っても酸素を必要とする動物であります。酸素運搬を維持することが我々の治療目的でもあります。しかしながら、酸素運搬能という言葉は誤解を招くことがあります。例えば、酸素が欠乏しているのか多過ぎるのかを測定することができません。そして実際の臨床現場で我々が測定できることは全身酸素運搬と消費であり、それが実際に微小領域の生理を反映しているか否かわかりません。また、臨床の症状によってもいろいろと変わってきますし、治療によっても

変わってきます。実際に患者が輸血を必要とするかどうかは、これらの変数で決められております。したがって、多くの数値や複雑な変数を組み合わせることによって臨床の症状を調べながら判断しなければいけません。ヘモグロビンの酸素結合解離曲線をちょっと左右に動かすだけで、酸素が組織に運搬されたりされないことになり、非常に重要ですが、どこに動かす



パネル討論

かは現在の検討課題となっております。酸素運搬能を持つ製剤は適当な半減期を持つ必要があります。また、現在では保存期間も長くなっており水に戻して再生できます。このように20年前と比較して非常に進歩しております。

酸素運搬能の生理学について、マイクロレベル、マクロレベルでの多くの知見がありました。大きな理論の進歩がありました。しかしながら、ほとんどが臨床試験では確認がとれておりません。また、マイクロとマクロの相関関係についてもわかっておりませんし、マイクロからマクロへの外挿を単純に行うのは危険であります。病気のある場合には、それがどうなるのか、また、ある動物のモデルやほかのモデルがヒトに適用できるかということもわかりません。動物のモデルを単純にヒトに当てはめることもできないのです。

わかっていることは、ヘモグロビン溶液で臨床治験が行われているということ、また、明らかに成功もしているということ、そしてまた、今までのところ毒性はないという

ことです。副作用、有害事象について報告がありました。これらは実際臨床において問題となるかはわかりません。しかし、現在の科学や技術で追求し解決できないこともあるし、これらを統計的にとらえることによって、よりよい解決法が出てくるかもしれないということは言えると思います。

赤血球代替物の評価モデルについても、プロトコール設計やポジティブあるいはネガティブコントロール、そして解析方法などについて疑問が残っております。また、様々な現象が報告されておりますが、観測結果の説明、生理的な機序についてはまだまだ研究が必要であると思います。

また、各社ヘモグロビン溶液は個々に異なっており、お互いの比較がほとんどできない状態です。特徴の一つを比較しようとしても、そのための十分な時間や問題を解決するための忍耐を、残念ながら我々は持ち合わせてはおりません。ADMEとは、吸収(Absorption)、分布(Distribution)、代謝(Metabolism)、排泄(Excretion)のことですが、まだはっきりしたことはわかっておりません。

また、実験室のデータとその解釈にも問題があります。ヘモグロビンがデータに悪影響を与え、その検査結果に正確さを欠く場合があると思います。患者がいろいろな病気を抱えていますと、効果の説明やアプローチの仕方も変わってくるわけでありまして。したがって、対症療法ではなくて基礎の理解が必要なのですが、まだまだ臨床に科学は追いついておりません。

実は私は、1種類のヘモグロビン溶液ですべてを解決することができればと思っておりました。今は、酸素治療に特定の溶液を用いようとしております。過去の問題は現在の問題に取ってかわられ、企業として利潤が得られるかの問題でもあると思います。もちろんそれが悪いというわけではありませんが、ここでの課題は効能の確認方法、そして、レファランスタンダードの設定方法であります。また、高血圧や腹痛が起こる機序の解明も現在の課題です。例えば外科的な蘇生で高血圧にしたほうが良いという指摘もあります。もしかしたら高血圧にすると更なる出血があるのかもしれない。更に輸血が必要となるのかもしれないし、そうではないのかもしれない。この問題は解決されるべきだと思います。

規制の問題はどこにでもあり、安全性や効果について確立されていない現状で規制が厳しいのは当然であります。また、ガイドラインをつくる際にも問題があると思います。例えば今まで受け入れられてきた輸血において、いつ輸血を行うのか、輸血を回避するための新しいガイドライン、新しい規範作りは、将来に対して我々がなさなければならぬ課題であります。

外科手術も進歩して、代用剤や蘇生プロトコールの進歩により通常の手術はより少ない血液の使用で済むようになりました。また、薬学的に全身の酸素運搬能を向上させることで、輸血のリスクを回避させて患者を救命するといった、輸血以外の療法もいろいろと出てきております。術前、術中、術後において、血液代替物を使用することがで

きます。あるいは治療として、酸素運搬治療薬や自己血輸血のオプションとして使用することができると思います。今後可能性のある適用は非常に幅広いものと思われます。これらの代替物の使用によって、輸血に伴う感染症を少なくすることができ、患者に対して大きな利益があると思われ

ます。昔の難問は解決されるようになってきました。しかし、現在では違う新しい問題が出てきております。それが我々のターゲットを変えています。もちろんそれは良いことでもあります。我々が今この会場にいるのは、溶液をつくっていくこと、そして患者を助け、病を治し、家族との日常生活に戻すことに貢献するためであります。酸素運搬溶液がその目標を果たすための方法の一つであると信じております。

それでは、これで私のお話を終わりたいと思います。御静聴ありがとうございました。(拍手)

座長(Takaori) :

Greenburg先生ありがとうございました。パネル討論を始めるのに大変ふさわしい、すばらしい発表であったと思います。

座長(Greenburg) :

5社から異なる溶液が出ておりますが、どのように比較しましょうか。もし承認がおりた場合、臨床医の方々や参加者の方々が、どのようにそれらを使い分けることができるか比較をしてみてください。

Gould :

本日各々の発表者がある程度その内容に触れていたと思います。これらの製剤に対して「血液代替物」は適応症によっては不適切な分類であるという言い方もあると思います。私共の当初の目的は赤血球代替物として開発努力をしていたわけですが、弊社の場合、大量の血液と血液の機能を代替し得る溶液で、ある特定の状況の中では安全性とか簡単に使用できるという大きな特長を活かす目的で開発しております。それ以外の適用も幾つかあります。血管活性のある製剤として見ている経験から、血液代替物という言葉を見直し、そうではないといっている場合があるのですが、私はその中間ぐらいではないかと思っております。

もしこれらの製剤が全部認可を得て臨床医に提供されることになると、私共が何を言っても、また官の権威が何を言っても最終的には実際に治療に当たっている臨床医が、どのような状況で何時、どの製剤を使うかをお決めになることと思います。

Caspari :

これらの製剤に対して潜在的な需要があります。これは産業界としても規模が大きく、商業的な受入能力の観点で考えましても、複数の製剤に対して市場規模での需要を持ち得るものと思います。必ずしも競争原理で問題を解決す

るのではなく、この分野の進歩によって活性化され、どのようなアプローチによって達成された進歩も全体に対して貢献するものと思います。そのような過程において適応症や製剤間の相違に対する明確な区分が固まってくると思います。同じような薬効の複数の製剤があるのは良くあることであります。弊社の場合は、リコンビナント手法によって分子をエンジニアリングできるようになって、大きく進展いたしました。分子をエンジニアリングすることによって潜在的な問題は全て具体的に対処できていると思っています。

座長(Greenburg) :

Schmitz博士、あなたは臨床的観点からヘモグロビン治療薬であると言いました。これに対してはあまり反対はないと思います。治療効果、メリットについてあなたのご意見をお聞かせください。

Schmitz :

前の質問にお答えしたいと思います。議論されている製剤は全てある1つの範疇に収まる製剤かと思っています。しかし、製剤開発のアプローチは全く異なり、各々の製剤には潜在的な違いがあります。また、プロトコルにも潜在的な相違があり、各社が異なった評価を独自に進めております。そのために、つき合わせて比較することは非常に困難であります。

例えば、5つの溶液を全て誰かから頂いて私のプロトコルを適用しようとしても、すべての人が自分のプロトコルを持っているのです。それでも私が行う観察は非常に科学的に興味深いものになると思います。これらの製剤を全て同じプロトコルで評価することは、かつてだれもやったことのないことをやるという意味では革新的なことであります。そしてこの革新のためにはどのように組織化するかが問題であり、ほとんどの場合失敗に終わります。製品開発からみると、4つか5つの競合的アプローチがあることによって、うまくいくことが多いと思います。どのようにしたらこれらの製剤が臨床に移行できるのか、いろいろと考えて複数の違ったことを積極的にやる方が、革新が実現され得るのではないかと思います。

Keipert :

フルオロカーボンとはみんな同じであると見る傾向にあると思います。それはFluosolに関する歴史的な経験から考えているからだだと思います。ミドリ十字社によって開発された第一世代の製剤(Fluosol)は、Alliance社が最近開発した第二世代のパーフルボロン乳剤とは大きく異なっております。そして、効能だけではなく安全性の問題、前臨床の問題、補体活性の観測などに関する古い文献に基づいた考え方があるため私共は苦労しております。もはや第二世代ではこれらは殆ど解決されているのです。ということは、比較というのはあまり役立たなかったと思います。Fluosolを実際に手配し比較のために毒性試験を多く行ってまいりました。それは審査機関がFluosolを取り扱った実績や経験が

あったからです。そして、我々の溶液がどのような振る舞いをするか、独自のプロトコルで調べた方がより意味があると考えるに至りました。

座長(Takaori) :

Gould博士、有害事象または副作用のことですが、今日の午前中の発表で、貴社の製剤を患者に注入したとき幾つかの効果も認められましたが、有害事象については報告しておりませんでした。臨床の症状あるいは副作用はありますか。

Gould :

私共の溶液に関連したと思われる深刻な有害事象は何ら認められませんでした。複数の治験データをまとめ、最後は無作為の治験だったのですが、これは血液代替物であるPolyhemeを6ユニットまで投与した患者を血液のみ投与した患者と比較した結果、有害事象の数には相違はありませんでした。これらの幾つかは外傷の患者であり、感染症にかかっておられますと、凝固障害や外傷手術後に起こりやすい一連の事象があったかもしれません。治験者の解釈やそれをレビューするものの解釈の仕方で異なると思います。弊社の解釈では、この溶液の投与によって何かあると思われるものはなかったわけです。

座長(Takaori) :

Greenburg博士、あなたはあなたの溶液(Hemosol社、Hemolink、ラフィノース架橋Hb)を投与した後、悪心とか吐き気があったとおっしゃいましたが、これは臨床適応にとって大切なことですか。

Greenburg :

ええ、大切かもしれません。重要な症状かもしれません。私は腹痛、吐き気と食道の痙縮、膨満感、胃の不快感などが認められました。健康人にとってはとても不快だということがあったわけです。体重1kg当たり500mgだけで起こったと、よくジョークをいっておりました。会場にProctor & Gamble社の人がないことを望みますが、脂肪代替物で揚げたポテトチップスを試験したとき、60%から70%の人が腹痛を訴えておりました。ゲップを出したり膨満感がありました。したがって、脂肪代替物はHemolinkや他の殆どの製剤よりもずっと副作用があると思います。

Hemosol社の実験でも、私どもはX線で確かに食道痙縮があることを実際に確認できました。これは非常に意義の大きいことだったと思います。すなわち、まだ追求しなければならぬ生理学の領域を開いたということです。これは、Buscopan錠2粒、すなわち少しのカルシウム2、3粒で簡単になくなります。でも、なぜ起こったのかをどうしても知っておきたいわけです。我々や他の溶液を単回投与ではなく複数投与するときあるいは大量に投与する場合にはやはり問題であると思います。

Caspari :

私どもは食道痙攣とか膨満感を、覚醒している健常人の治験で確かに認めました。私どもは食道に関する問題点をヒトとオポッサムのモデルで調べたわけです。オポッサムの食道生理はヒトとよく似ているので、検討した訳です。これは一酸化窒素の結合と関連づけることができました。健常人から患者を対象とした臨床に移りましたら、麻酔薬を投与された患者にはこういった問題は認められませんでした。これはタイミングの問題かもしれません。一酸化窒素に関する現象は非常に一過性で、確かに起こるけれども簡単に消失します。ですから、これはもしかしたらタイミングと麻酔時の薬剤のカウンターエフェクトにかかわる問題ではないかと思えます。例えば36時間に、かなりの投与量で我々の製剤を循環させても、食道不快感、嘔下しにくいとか、そういうことは一人も認められませんでした。あくまでも何人かの覚醒している健常人のみに報告されております。

Schmitz :

私どもの試験では、食道の不快感はないと思われれます。胃、腸も併せてほとんどないです。吐き気はわずかですが、嘔吐はありません。

Greenburg :

昨年冬、同じモデルで実験して、この問題には興味深い生理学があり、かなり簡単に消失させることができるとの同じ結論に到達しました。臨床現場の患者への使用において簡単に消失できる機序ですが、全身麻酔薬は血管拡張作用があります。麻酔科が使う薬剤混合物は平滑筋反応をブロックすることになりますので、何が起きているのかわかりません。そして、第二相臨床試験患者では、これはまだ問題になっておりません。

さて、話題を変えまして、よく指摘される問題の一つとして、血液の単位とは何でしょうか。我々は最新の治療においてまだ血液単位を基準に物事を考えております。Steve (Gould博士)、あなたは単位をどのように扱っておりますか。

Gould :

私は、製剤間をどう比較するのかについて、その点から考える必要があると思っております。血液1単位の比較ということで、1単位は500mLであれば、機能的にはヘモグロビン約50gを供給することになります。これは平均的な貯蔵期間において赤血球が減少することに基づいて算出されております。内科医の先生の行動を変えるのは困難であり、それから外科医の行動を変えるというのは最も困難なことかと思えます。ですから、例えば赤い酸素運搬溶液の1単位の投与において、ヘモグロビン濃度を1g/dL上昇させるとの理解で取扱われておりました。私の場合ヘモグロビン量、血圧に対する静脈の酸素分圧を見ております。もし内科医が新しい製剤を比較する場合に、再度トレーニングをし、新し

いパターンを習得しなければならないということになりますと、これは難しい問題と思われれます。そこに私共には単位を使用している特別な理由がある訳です。ですから、内科医の先生の行動を変える必要がないことを意図しております。一単位は50gであるということが重要であると考えております。50gだから25gあるいは30gよりもすぐれているというマジックではありません。

Fratantoni :

コメントと質問があります。まず製剤同士を比較する質問に関連して申し上げたいのは、FDAが1994年初頭に効能評価についての提案を出したとき、当時のコメントとしては製造者側が臨床的な生理治験を行って、その効果を比較すること、そして恐らく個々の製剤がどのように機能するかを学び、望ましくは論文発表されたデータを検討しながらもっと深く学ぶのがよいこととされました。現在多くの治験が行われておりますが、文献が多くないことには失望させられます。

そこで、あくまでも推論ですが、本領域全体にとってFDAが提案ではなく、すべての製剤に対して強制的に標準モデルで評価するようにしておけばよかつたのではないかと思います。しかし、実際にそうなりますとすべてよかつたのか、承認までの時間がスピードアップしたのかということになります。また、第三者にとって、それらの製剤がどのように機能するのかよく分かり、もっと気持ち良くそれらを受け入れることができると思えます。

次に、Caspari博士に質問があります。あなたの製剤はリコンビナント製剤であり大腸菌由来を使っておりますが、どのようにしてエンドトキシンを除去するのに成功しましたか。ヘモグロビンからエンドトキシンを除去するのは歴史的にも困難な問題ですが、エンドトキシンレベルのデータはありますか。

Caspari :

弊社はエンドトキシンの除去に成功しております。現在臨床バッチのエンドトキシン値は最も検出感度の高い値以下に留まっております。分析技術は常に進歩しておりますが、それでも検出レベル以下であります。私はプロセスや製造の専門家ではありませんが、簡単に申しまして大腸菌溶出製剤を作っております。クロマトグラフィーのステップを通して、不必要な望ましくない物質を捕捉しますと、99.9%の高純度が到達できております。それから一連の限外ろ過のステップを経ます。したがって、エンドトキシンはもう問題ではありません。また、臨床面からも強調させていただきますと、興味深いことに我々の展開のごく初期において、感冒のような症状になり、発熱に伴う症状が見られました。我々の製造プロセスが進歩しまして、全く認められなくなりました。急性で高投与量でも検討してみました。また、低投与量での反復投与で造血能を見ております。3gを1週間に3回、8週間まで進めておりますけれども、エンドトキシンや免疫の問題は全くありません。

関口：

最近、血液事業に携わっている者、血液事業に参加している者は、ヘモグロビンを原料としてヒトの血液を用いているため、クロイツフェルトヤコブ病について、プリオン感染の問題があるのではないかと心配しております。このリスクをなくすためのいい考えはありませんか。

Schimitz：

Baxter社では、まだそのリンクは確認されておられません。また、検査法も確立されておられません。基本的にはブルーリボンパネルのウイルス専門家がおりますので、彼らがこの問題に関してはよいアドバイスを与えてくれます。現在いろいろとやらなくてはいけないことがあり、問題として認識しております。

Winslow：

Caspari博士の造血適用にコメントしたいのですが、ヘモグロビンが良い酸素運搬体であるとすれば、ヘモグロビンはエリスロポエチン産生を抑制はするけれども、それを刺激しないのではないかと思います。ですから、腎に対する酸素供給の抑制がエリスロポエチンの増加に作用するとした説明の方が論理的だと思いますが、あなたの製剤ではなぜこれが増加するのか説明してください。

Caspari：

わかりません。しかし、我々の仮説ではこれは酸素関連の問題ではないと思います。溶血が起こっているような場合、遊離のヘモグロビンが出て来ますと一種の信号が骨髓に行き、もっと赤血球をつくらせようとするシステムが働くのではないかと思います。弊社のヘモグロビン、また、設定しております投与量では、酸素に関連したことなく、ヘムあるいは鉄分と関わる現象であると思います。弊社の予備的な動物データでも、ヘモグロビンは実際のところ造血を促進させ、赤血球だけでなく、血小板も同様に増加させるようです。これらの結果が患者の投与試験で確認されるかは不明でして、近々データ解析に取りかかります。

Gould：

Bob(Winslow博士)が言ったようにこれには先例がありません。例えばEmerson博士が論文にそのことを書いておりますし、もっと古く遡りますと、鉄分に着目したり実際骨髓への栄養効果があるかどうかを調べた人もいます。

この機会にぜひ私もBobにお聞きしたいのです。あなたはEPOを腎臓疾患末期の患者に使用したことはありますか。使わなかった場合と比較しておりますか。

Winslow：

私どもは、近代的社会の中において、末期の腎不全でEPOを使用しない患者を対照群としてスタンダード・オブ・ケアの面で問題の無い形で確保することができません

でした。それで、私共が行った研究ではEPOを使用しております。

EPOの使用による相乗的あるいは付加的な効能を明らかにするために、現在、EPOの感受性の高い患者やEPOの産生不全の患者群や軽い産生不全の群を見るように考えております。

Greenburg：

この件に関しまして2つ短いコメントをしたいのですが、1つはHemosol社が普通の健康人で行った第1相臨床試験のときに、患者のEPOを測定しましたが、造血能や網状赤血球に何ら変化を認めませんでした。しかし、鉄分を投与した患者においてはそれが認められ、しかも問題となるような所見はありませんでした。Hemosol社の別実験で、幹細胞に顕著な相乗効果が認められました。ヘモグロビン存在下でEPOの効果が顕著に増大することを示しております。幹細胞にはポルフィリン鉄を使用できます。Fiola博士のアフリカでの研究や初期の研究を思い出しますと、患者はすべてヘモグロビンの投与後赤血球増加となっております。

Keipert：

関口先生のクロイツフェルトヤコブ病とプリオンの除去に関する質問に対するコメントですが、Biopure社の方がここにいればと思いますが、過去の会議でJacobs博士がプリオンの除去に関してそれを確認する方法を開発したと公言されました。これに関して、だれか知っている方はいますか。

Fratantoni：

これは確かに公開の場で発言されましたが、除去の方法ではないと思います。スクレイピー種をスパイクした物質の感染性を見た実験であったと思います。血漿から血漿(分画)製剤を得る工程がスクレイピー感染を抑えることができるかをモデルにして検討する方法と記憶しております。もちろん、クロイツフェルトヤコブ病が血液を介して感染することをバックグラウンドにしている訳ですが、そのような症例が年々増えているように思います。

座長(Takaori)：

この問題についてまだ多くの質問やコメントがありますが、本セッションを終了させなければなりません。ラウンドテーブル討論に対してご協力くださいました会場の方々全員に対して厚く御礼申し上げます。どうもありがとうございました。(拍手)(了)

第7回血液代替物国際会議(7-ISBS, Tokyo)

早稲田大学理工学部 武岡真司

第7回血液代替物国際会議(7-ISBS, Tokyo)は、早稲田大学国際会議場にて予定通り開催され、海外よりの参加者150名余を含む300名近い参会者を得て、盛会裡に終了した。

まず、大会長 土田教授(早稲田大学理工学部)より開会宣言の後、臨床目前にある血液代替物を集中して討論する最も時宜にかなった機会であること、北米大陸を離れた初めての本国際会議として波及効果が期待できる旨、会議プログラム概要とあわせ述べられた。次いでChang教授(McGill大学, ISABI会長)より、我が国での先駆的な研究業績と日本血液代替物学会の努力をたたえる祝辞があった。来賓として厚生省医薬安全局血液対策課 外口崇課長より、我が国での国際会議の成功を願う祝辞が述べられ、本年から本分野で厚生省直接支援の研究事業が開始された旨が紹介され、特に海外参会者の強い注目を集めた。

基調講演として、土田教授から血液代替物の開発経緯と我が国における研究動向、そして現在開発され臨床試験段階にある血液代替物を物性、性能から整理した内容が報告された。また、セル型ヘモグロビンや全合成型酸素運搬体について最新の研究動向が報告された。引き続いて、Winslow教授(UCSD)は、グローバルな観点から輸血体制を見た場合、先進国で問題とされる以上に途上国では輸血リスクが桁違いに高いこと、そのために安全で効果があり、低価格の血液代替物に対する要求が高まっていることを指摘し、これが完成されれば緊急医療体制が大きく進展するとの展望が述べられた。

早稲田大学理工学部高分子研究室, 〒169 東京都新宿区大久保3, Department of Polymer Chemistry, Waseda University, Tokyo 169, Japan.

次に、米国・カナダで第一線にある臨床・基礎研究者から最先端の臨床成績が報告され、参会者に進展状況を印象づけた。

まず、Hsia博士(SynZyme社)はpolynitroxyl-hemoglobin(PNH)を開発し、これが酸素運搬体及びフリーラジカルの捕捉剤として機能することから、脳卒中、心筋梗塞や虚血再灌流の治療に有効であり、1998年には臨床試験を始める予定であることが報告された。

Gould博士(Northfield社)からグルタルアルデヒドにて分子間架橋した重合Hb(PolyHeme)の臨床第2相試験成績に関する報告があった。外傷や術中に急性出血した患者に6ユニット(Hb300g相当)までを投与し輸血の場合と比較した。安全性に特に大きな問題を認めず、全血の平均Hb濃度7.5g/dL中PolyHeme由来のHb濃度4.8g/dLまで置換された患者の59%は24時間以内の追加輸血を必要とせず、PolyHemeの血液代替物としての有効性を主張している。腎障害や発熱そして興味深いことに血管収縮作用も認められておらず、これは分子量の大きなHb製剤に由来する特長と思われた。

Caspari博士(Somatogen社)から遺伝子組換え技術を用いて大腸菌に生産させたリコンビナントヘモグロビン(rHb1.1)の臨床試験の最新成績が報告された。103名の健康な男性ボランティアに対して第1相臨床試験が行われ最大25gが投与された。腎毒性や免疫障害、凝固系への影響などの副作用は認められなかった。初期の所見では感冒様の症状が認められたが、これは大腸菌由来エンドトキシン混入によるもので、生産技術の問題として解決された。投与直後に血圧は50mmHgまで一過性的上昇が認められた。5g/kg以上の投与では軽い嚔下障害、吐き気や嘔吐などの訴えがあり、食道や胃腸に変形が認められた。

アミラーゼやリパーゼ濃度の一過性上昇が認められたが、膵臓に異常は認められなかった。上記の症状は全てアセル型ヘモグロビンがNOを捕捉する作用に関連するとしている。臨床第1/2相試験では形成外科や泌尿器外科手術を受ける麻酔患者に26gまで投与されたが、ボランティアに認められた症状は大きく軽減され、麻酔薬の効果がHbの作用を打ち消したためと考察している。また、術中の輸血に際し、100gまで投与し安全性と酸素運搬効果をみた第2相試験でも、血圧の一過性的上昇は認められたが食道異常は観測されず、同種血輸血と比較しても大きな相違はなかった。心臓手術における急性等容量性血液希釈(Acute Normovolemic Hemodilution)に関して本製剤は有効な適応と考えられており、その第2相試験においても特に問題となる副作用を認めなかったとしている。

Baxter社のSchmitz博士から分子内架橋型Hb(DCLHb)の臨床試験成績に関する報告があった。同社はDCLHbをHb治療薬と位置づけており、その適応は血液希釈剤、脳卒中、動脈修復、胃腸手術あるいは形成外科における血圧安定剤や昇圧剤としている。心臓外科手術の患者209名に対し、10g/dL濃度のDCLHbを750mL投与し、同量の赤血球投与群と比較した結果、手術後24時間以内に赤血球の追加輸血の必要の有無を見たところ、DCLHbでは59%の患者は必要とせず、これは赤血球投与群よりも有意に低い率であった。一般外科手術(大動脈、腎部、膝、腹部、骨盤手術)においてもDCLHbの使用により同種血輸血が回避できる率、あるいは輸血量を減少できる率を見る試験が行われている。更に現在、欧米で第3相臨床試験が行われており、これは重傷の外傷出血ショック患者(1000~1500名予定)に対して、最大1000mLまでDCLHbあるいは血液

を投与し、臓器不全や28日後までの死亡率の減少を見る試験が行われている。また、副作用としてDCLHb代謝によるヘモグロビン尿、ビリルビンによる皮膚の黄変、まれにアミラーゼ、リパーゼの上昇などが報告されている。

次に、Keipert博士(Alliance社)からパーフルオロカーボン乳剤(PFC, Perfluoroboron)による臨床試験の報告があった。256例の一般外科手術患者に対して2.7g PFC/kgの投与を100%酸素下にて行い、安全性においては特に重要な有害事象を認めず、輸血のトリガーとなるパラメーター(心拍出血量、心拍数、平均動脈圧、混合静脈PO₂、Hb濃度から判断)を好転させる効果は、新鮮血投与群よりも優れているとしている。更に、PFCを用いて急性等容量性血液希釈(ANH)後心肺バイパスの手術を行う試験では、脳や全身の酸素状態、最小ヘマトクリット値、そして血液の循環動力学をみる試験を行っている。

次いで上記発表者によるパネル討論がなされ、血液代替物の効能と適応例と併せ、副作用など未解決点も浮き彫りにされた。パネル討論の詳細は本紙P55-60にその概要について掲載した。

パネル討論の後休憩を挟んで関口博士(北海道赤十字血液センター)から本邦における血液事業の現状と血液事業における赤血球代替物のインパクト、そして具体的にどのように導入されるのかについて、その未来動向を言及する提案がなされ関心をひいた。ミドリ十字の米国の関連会社であるAlpha社の元社長、Drees博士(Sanguine社)からは血液代替物市場の分析があった。血液代替物の適切な価格は300~600ドル/600mL単位とし、世界で最も大きな製薬市場(300億ドル(約4兆円)/年)に成長すると見積もっている。また、上市を西暦2000年以降とし、価格や原料供給を考えるとPFCが最終的に勝利を掴むであろうと結論付けている(本誌p51-54参照)。また、血液代替物を使用される立場から、Beiley博士(エホバの証人ものみの塔)はエホバの証人の教義からヒト血液由来のHbは受け入れられないが、リコンビナントHbやアルブミンは受け入れられるとしている。更に、インフォームドコンセントなどが説明されたが詳細は本紙P47-50に記載されている。

最後に和太鼓のアトラクションがあり、民族衣装を纏った男女6名の奏者の冴えた演奏と演技、音響を考えて設計された会場中に和太鼓の振動が響き渡り圧巻であった。

二日目は、二つの会場のパラレルセッションで進行し、第一会場では微小循環系での血液代替物の効力評価や臨床への手順など基礎項目を現時点で整理した教育講演と研究発表が成された。まず、Burhop博士(Baxter社)より、DCLHbの酸素運搬効果と微小循環について報告があった。虚血再灌流時や敗血症ラットにおいて血管抵抗の増大による平均動脈圧の上昇やキャピラリー密度の増大が効果的であるとしている。次に、末松博士(慶應義塾大学医学部)より肝臓微小循環系におけるセル型、アセル型Hbの及ぼす作用について報告があった。肝臓の微小血管径を制御しているCOは、肝細胞のヘムオキシゲナーゼ(HO)によって作られるが、アセル型のHb O₂は類洞血管篩板状小孔(Fenestration)からDisse腔に漏れ出てそこでCOを捕捉するため血管収縮を招来するが、小孔(直径100~150nm)より大きいセル型Hb小胞体(250nm)では血管収縮が認められなかった。

酒井博士(UCSD)とTsai博士(UCSD)からは連続でハムスターの背部に窓枠を取付け皮下微小循環系の血管及び血流動態、酸素分布測定を行い、組織での酸素運搬を評価した発表があった。酒井博士は血液代替物としてカプセル型HbであるHb小胞体を用い、その表面のPEG鎖修飾の効果明らかにした。また、微小循環動態からは血液代替物はある程度高い粘度や膠質浸透圧、そして高い酸素親和度を持った方が好ましいとの従来の知見とは逆説的な提案がTsai博士からなされた。

次いで我が国で開発が進むHb小胞体のセッションにて、動物試験による酸素運搬評価、補体や貪食細胞との相互作用などの安全性が議論された。まず、Chang教授(McGill大)から、カプセル型ヘモグロビンの開発の歴史や動向が紹介され、SODやカタラーゼ、メトヘモグロビン還元酵素をHbと共にリン脂質小胞体に封入し、更に表面を修飾して、より赤血球に近い代替物にする考え方、また脂質ではなく生分解性のpoly乳酸を膜に利用する例が示

された。また、木村氏(テルモ社)は、Hb小胞体(NRC)から培養肝細胞への酸素供給を化学工学的に取扱い、その酸素供給能を評価した。薄場博士(福島県立医科大学)から、出血ショック状態の異なる犬にNRCを投与した効果の報告があり、小林教授(慶應義塾大学医学部)からはHb小胞体を用いた動物試験において交換輸血や出血ショック蘇生、体外循環の効果について整理された。

また、Philips博士(UTHSCSA)からはHb小胞体(LEH)の血中滞留時間を効果的に増大させるために、10mol%のPEG表面修飾が必要であることが示された。また、LEH脂質疎水部に^{99m}Tcをラベルして臓器分布を観測した結果、48時間経過後も49%が血流中を循環していることをまとめた。Szebeni博士(Walter Reed 陸軍研究所)からLEHの安定性評価のためヒト補体活性に及ぼす影響を検討した報告があった。補体C4dやBdの増加が古典及び第二経路の活性化を示しており、LEHとIgGあるいはIgMとの反応によるとされた。更に、IgMはコリン型リン脂質と相互作用し、そして全ての補体活性は補体レセプター(SCR1)によって効果的に抑制できることが示され興味深い。Rudolph博士(海軍研究所)は、アセル型Hb(分子内架橋Hb)、セル型Hb(LEH)と培養系中の各種内皮細胞との相互作用をヘム摂取に焦点をあてた解析内容を報告した。アセル型では24時間以内にメト化したHbで特にヘムの摂取が認められ、また、ヘムオキシゲナーゼ活性がヘム摂取と共に亢進された。セル型では殆ど摂取されていなかった。これはセル型の利点となろう。

また、第二会場では、新しい物質系や評価手法が紹介された。まず初めにFratantoni博士(C.L. McIntosh & Associates社)から酸素運搬体の効力評価に関し、赤血球と比較した場合の臨床的な有効性と安全性の問題とのバランスに対する考え方が披露された。Fisher博士(Southern California大)からは、赤血球表面をPEG鎖にて修飾し血液型をマスクして誰にでも投与できるようにする試みが紹介された。PEG鎖修飾により赤血球の凝集が抑制されるためニュートン性の低粘度挙動を示す。まだ、完成系ではないものの、頻回輸血を受けたために起こる拒絶反応や鎌形赤血球貧血症治療など慢性的な用途

にも期待される。Hellums教授(Rice大)は、修飾Hb溶液が組織に酸素を運搬する様子をシミュレーションするために、直径25、10 μ mの酸素透過性の毛細管モデルにこれを通過させて酸素分布を動的に解析した。赤血球と比較して修飾Hbの急速な酸素放出が定量的に示されており、セル型、アセル型Hbの相違が明確に示された。また、過度の酸素輸送が血管収縮を引き起こす自己調節機構の根拠につながる重要な結果であるように思われた。

パーフルオロカーボン乳剤のセッションは新しい切り口を紹介する内容であった。本領域を代表するRiess教授(UCSD)とLowe教授(Nottingham大)から第二、三代(第一世代はFluosol)のPFCの安定度や酸素運搬能力の増大など、向上された機能や臨床試験動向、そしてPFCの特徴を利用した様々な用途が紹介された。午後のテクニカルツアーではテルモ湘南センターを訪問し、海外参会者に我が国での研究開発の一端を印象づけたのではないかと思われた。

三日目も二会場で行われ、東アジア・オセアニアにおける血液事業のパネル討論が行われ、各国血液確保の状況と血液代替物への強い期待が述べられた。これに関しては本誌次号に紹介される。米谷教授(Pennsylvania大)から一酸化窒素と血液に関する興味深い話題提供があった。Hbの α 鎖に2個NOが結合した α -nitrosyl Hbは酸素親和度が大きく低下するので、末梢組織にて効果的に酸素を運搬することを示し、NOは血管拡張作用以外に末梢組織でHbに酸素放出を促す作用も持っていることが示唆された。次に、リコンビナント製剤について連続発表があった。Somatogen社は現在、従来の問題点を解決できる新しいリコンビナントHbとして二つのアプローチを行っており、一つは血中滞留時間を延長するためHb分子間を架橋し構造の明確な2~4量体を合成する方法、もう一つはヘムポケットの空間を狭くしてヘムとNOとの結合を抑制する方法である。どちらも遺伝子組換えによって行う方法を追求しており、まだ基礎的な段階にあるものの今後の展開が注目される。また、Ho教授(Carnegie Mellon大)からも α 96Valや β 108Asnを他のアミノ酸で置換したリコンビナントHbにおいて、その高

次構造変化をNMRで測定し、酸素親和度と関連させた基礎の発表があった。また、リコンビナントアルブミンに関する発表が二つの企業(Delta社、ミドリ十字社)からあり、高純度体の製造プロセスの確立から第3相臨床試験成績までが紹介され、実現間近であることを印象づけた。

最後に萌芽的段階にある人工血小板の開発動向とその道筋について、先駆的な立場の研究者から披露され新しい領域の開始点となった。具体的には、Alving博士(Washington Hospital Center)から、人工血小板についての現状と将来展望についての発表があった。人工血小板は大別して長期保存可能となるよう処理をした血小板と血小板機能を代替する血小板代替物の開発の2点で研究が進められており、特に後者ではInfusible Platelet Membrane (IPM™)、ThrombosphereやThromboerythrocytesなど、血小板の成分を用いてその部分的な機能を代替する血小板代替物の開発動向が紹介された(詳細は人工血液5(3)23-28参照)。更に、人工血小板の開発において評価法の確立の重要性が指摘された。次に、池淵博士(北海道赤十字血液センター)は、培養ヒト巨核球系細胞株が血小板の糖蛋白質GPⅠb/Ⅱaを多く含んでいることを報告し、大量培養の可能性が述べられた。西谷博士(McGill大)から、血小板と特異的に相互作用するトリペプチド(RGD)でリン脂質小胞体表面を修飾することにより効果的に血小板と複合体を形成できることから、血小板を利用した新しい薬物ターゲティングの可能性が示された。池田教授(慶應義塾大学医学部)はリコンビナントGPIb α を導入したリン脂質小胞体ガリストセチン共存下で血小板と特異的に結合するvWFと相互作用して凝集体を形成することを示し、本格的な人工血小板の幕開けを予感させる発表であった。

また、第二会場では、臨床試験のための大量製造プロセスや赤血球代替物の副作用や安全性について発表が続き、活発な議論が展開された。特に、高純度Hbの精製、修飾法の改良、量産プロセス、Hb小胞体の量産製造プロセスについて、その規模の拡大と共にプロセス自体についても大きな進展が感じられた。また、副作用に関しては、初日の臨床試験成績で

は問題となるような発表はなかったが、血圧上昇、オキシダントとしてのHbの作用、LPSとの相互作用、補体活性、サイトカイン放出などが指摘され、作用機序の解明と根本的な解決のためにより詳細な検討の必要性を強く感じた。

最後に副大会長 関口博士(北海道赤十字血液センター)より本国際会議の成果の取りまとめが報告され、2年後の本国際会議の開催と本領域での引続く基礎研究の重要性が訴えられ、閉会が宣言された。

このように本会議の発表内容は血液代替物の現状を網羅すると共に、これらの研究者と臨床医との集約した交流により代替物療法の現状と未解決点を抉り出すと共に、必要不可欠な領域として将来が展望された。本会議はまさに「血液代替物の臨床登場」が初めてアピールされる機会であったことから、会議の前後には新聞(日経産業新聞9月8日朝刊、読売新聞9月29日夕刊、日経新聞11月1日朝刊)、テレビ(NHK、9月26日ニュース7)で本会議の開催と人工血液の開発研究動向が報道されたようである。また、充実した発表内容と討論そしてポスターセッションは、海外の参会者からの評価が高く、我が国の本領域における水準の高さが大いにアピールされたものと思われる。尚、本会議で発表討論された成果は取りまとめられて、"Present and Future Perspectives of Blood Substitutes"がElsevier出版より成書として出版されるようである。また、原著論文集が、"Artificial Cells, Blood Substitutes, and Immobilization Biotechnology" Marcel Dekkerと本誌「人工血液」に印刷出版される。

以上、本会議事務局の一員として参加した筆者の立場から会議の内容と印象をとりまとめた。また、我が国も含め世界の臨床医、この分野の研究者が一堂に集い、漸く具体化して来た血液代替物の臨床適応に焦点を絞って討議する本会議は、これまで開催された会議(ISBS)の中でも最も意義深く、これを契機に本領域が益々大きく発展していくことが強く予感された。

—ヒト エリスロポエチン製剤—

エスポ[®] 皮下用

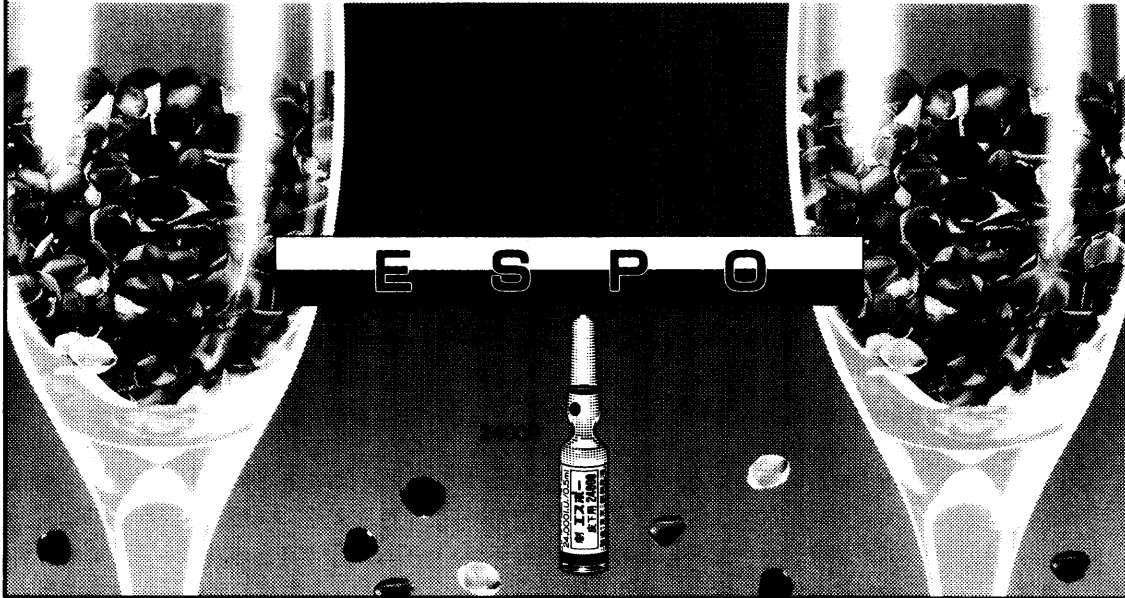
6000・9000・12000・24000

(劇)(指)(要指) 一般名：エポエチンアルファ(遺伝子組換え)



●効能・効果 —抜粋—

- ①貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血



用法・用量、及び使用上の注意等は添付文書をご覧ください。

販売元・調剤請求先
三共株式会社
 〒100 東京都中央区日本橋本町三丁目一
 製造元
麒麟麦酒株式会社
 〒100 東京都中央区新川二丁目一

投稿規定 Short Version

本誌は、血液代替物開発研究に貢献する論文、関連する情報、学会会員のための会報、学会諸規定等を掲載するが、形式にはこだわらず創意ある投稿を広くを集める。本誌への投稿者は本学会会員であることが望ましいが、投稿を希望する者は誰でも投稿することが出来る。原稿掲載の採否は編集委員会が決定する。原著論文について、他誌に既発表あるいは投稿中の論文は掲載しない。

執筆規定

DTP (Macintosh)による編集作業によって作製するため、ワープロを用いフロッピーによる投稿を原則とする。ただし、手書き原稿による投稿でも受け付ける。欧文による投稿を歓迎する。

- 1) 原稿はワープロを用いて作成し、使用したソフト名を記載してフロッピーにより提出すること。その際、ハードコピー2部を添え右肩に「論説」、「総説」、「原著」等を明記すること。Macintosh以外を用いるときは、テキストファイル形式でも保存し提出すること。
- 2) 原稿はA4版の大きさとし、第1頁には表題、英文表題、著者名、全著者所属、英文著者名、英文所属、ついで筆頭著者の住所、英文住所を記入する。手書き原稿の場合はB5版、1行20字、20行とする。

- 3) 総説、原著、および報告については、第2頁以降に和文抄録、Keywords (英文で6個程度)を付け、最終頁または別紙に英文抄録を付けること。英文抄録は英文ワープロを用いて、別の「ABSTRACT」ファイルとしてハードコピーとともに提出しても構わない。
- 4) 句読点はコンマ(,)ピリオド(.)とする。
- 5) 文中の英語は、Times, Helvetica, Courier, Symbol フォントを原則とし、英文半角小文字とする。ただし、文頭および固有名詞は大文字で書きはじめること。
- 6) 数字はアラビア数字を使い、度量衡の単位はm, cm, mm, μ m, L, mL, μ L, mol, g, mg, μ g, ng, pg, fg, N/10などを用いる。
- 7) FigureとTable: 引用順にそれぞれ番号を付けること。表題、説明、図表中文字は全て英文とすること。本文ハードコピー上に挿入箇所を明記すること。Figureは直接オフセット印刷とする。Tableは編集部にて入力し原図とする。
- 8) 文献: 本文に引用した順序に番号を付け、文中では2), 3-5), 1, 4-6)などとする。文献の記載法はthe Vancouver styleに従う。全著者名、論文題名、誌名、西暦発行年; 巻数:

頁~頁。とし、誌名の省略は医学中央雑誌またはIndex Medicusに準拠する。単行本の場合は全著者名、題名、編集者名、書名、発行地: 発行書店、年号; 頁~頁。の順とする。

1. 太田和夫. 移植医療と社会. 医学のあゆみ 1993;164:442-6.
2. 砂本順三, 岩本 清. リポソームの調製. 野島庄七, 砂本順三, 井上圭三 編. リポソーム. 東京: 南江堂, 1988;21-40.
3. Fowler SA, Andracki M, Hurst G, Honkan VA, Walder J, Casteel DA. Prolongation of the intravascular retention of hemoglobin modified with a long-chain fatty acid derivative. Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol 1994;22:27-42.
4. Reichert CM, Kelly VL, Macher AM. Pathologic features of AIDS. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. AIDS. Philadelphia: Lippincott, 1985;111-60.
- 9) 論文中の略語は初出の際に省略しないこと。
- 10) 既発表の図表、その他を引用、転載する場合には、あらかじめ著作権所有者の許可を得ること。また、掲載論文の著作権は本学会に帰属する。

掲載料は無料とし、論説、総説、原著、報告等については別刷り30部を贈呈する。それを超える分についての費用は著者の負担とする(およそ1部100円)。カラー写真掲載・アート紙希望などの場合は、著者の実費負担とする。

編集委員会

●池淵研二(委員長), 薄場 彰, 柿崎 徹, 武岡真司, 西出宏之, 宮尾秀樹, 横山和正, 渡辺真純●

日本血液代替物学会 会誌

■発行 日本血液代替物学会

■編集・制作 「人工血液」編集委員会

■印刷 株式会社 高山

人工血液 vol. 5 (4) 1997年12月31日発行

〒169 東京都新宿区大久保3

早稲田大学理工学総合研究センター55S棟701号

TEL (03)5286-3120 FAX (03)3205-4740

〒063 札幌市西区山の手2条2丁目

北海道赤十字血液センター内

TEL (011)613-6615 FAX (011)613-4131

〒113 東京都文京区湯島1丁目1番地12号

TEL (03)3253-5311 FAX (03)3251-5339

再生紙を使用