

代用血漿とデキストラン

* 渡 辺 敦 光

はじめに

血漿の不足は医学界の深刻な悩みの種であり、又輸血を行ったあとでの血清肝炎等の副作用が問題となっている。最近では無輸血手術が行われ、血液の代わりに代用血漿が使用され、その価値が注目されている。

アキシア、ペクチン、アラビアゴム、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP)、アルギン酸ソーダ、デキストラン (Dex) 等が代用血漿として使用されてきた。アメリカの陸軍省ではコエ (分子量7万) と同様な生理作用を行いコストの安いハイドロオキシエチルスターチーという代用血漿が開発されている。前3者は現在使用されていない。それぞれの代用血漿には長点、欠点があるので一般的を概説を、Dex については特に詳しく述べたいと思ふ。

代用血漿

アメリカの Natl. Resch. Council. では代用血漿 (血液増量剤) の価値評価基準として

1) そのコロイド浸透圧が正常血漿と同値となる濃度で注輸出来る事。2) 失血後の血漿増量の目的で用いる時、注入剤の50%が少なくとも6時間、望むなら12時間血液中に滞留する事。3) 製造方法では一定の再現性がある事。4) その製造方法では発熱性物質 (Pyrogen) の混入が認められない事。5) 製品の滅菌方法はその実施が容易で細菌やウイルス、血清肝炎ウイルスを完全に滅菌するよりなもの。6) 長期間保存するとき室温の温度に於て安定である事。7) 液の粘度が十分に小さく静脈注入が容易な事。8) 通常

の注輸量では止血機能を妨げない事。9) 抗原性のない事。10) 赤血球の凝集又は溶血を起さず、白血球破壊を起さない事、血液型判定を著しく妨げない事。11) 反復注入後いずれの臓器の機能の遅延性底下も起さず、機に代謝されるか又は体外へ排泄されるものである事。12) 感染防禦機構を妨げない事。13) 造血血球機能及び血漿蛋白生産能を妨げない事。14) 腎機能を妨げず、心搏出を妨げずに代謝的アチドシスの原因とならない事。以上の14点をあげている。しかし現在使用されている代用血漿はこの判定基準がすべてのものにあてはまるとは言えない。

PVPは1種のプラスチックであり、投与した場合これを分解する酵素がないために体内蓄積が起り、肝臓等の細胞の空胞化を起す事、又高分子のもの程その傾向が強く、低分子のものでも同様である。アメリカでは一生の間に16以上PVPの体内注入を避けるべきであるという警告を発している。日本でも同様の副作用が報告されているが、未だ野ばなしの状態である。

アルギン酸ソーダは海藻 (ワカメ、コンブ、アラメ、カジメ) を炭酸ソーダ等のアルカリで抽出し、抽出液をろ過した後、酸を加えて沈澱させて得られるマンヌロン酸 ($C_5H_9O_5 \cdot COOH$) の脱水重合体であり、一種の多糖類 ($C_5H_7O_4 \cdot COONa$)_n である。高分子のものを投与すると凝集が出る事が知られ、低分子のものは少ない。最近芝罘という副作用の例が報告されている。

ゼラチンは動物の骨、軟骨、皮膚、腱、靭帯筋膜などを水で長く煮て抽出した蛋白質で、

* 九大理-生物

リシン、プロリン、オキシプロリン等のアミノ酸が特に多く含まれ、チロシンやメチオニン是非常に少なく、通例シスチン、システインおよびトリプトファンを含まない。コラーゲンと共にオキシリジンを含む蛋白質で分子量は1万~7万、温水中に溶け非常に粘いゾルとなる。2~3%又はそれ以上の濃度では室温で弾性のあるゲルとなる。この性質のため以前の製品は代用血漿として使用する際、高い温度をかけて溶解後冷却しない様に注意しながら用いなければならず、医者から面倒がられてあまり使用されていなかった。近代1度分子にした後、分子と分子の間に橋をかける事により、常温でも液状を呈する修飾ゼラチンが開発され代用血漿界に大きな革命をもたらす始めている。血中の半減期は4時間で48時間後では殆んど消失し、尿中排泄も75%である。体内で蛋白分解酵素によりアミノ酸にまでなり、再使用されている。又ゼラチンは抗原性のない蛋白質である事も注目して値する。

この修飾ゼラチンと次に述べるDexを使用し、吉村等は全手術中47.5%以上で無輸血手術に成功をおさめている。国内に於ても外国と技術提携をして発売されている。

近い将来作られると思われる人工血液(血球)は動物実験でかなり成功をおさめている。この際人工血液の研究の成果が期待されている。

Dexの化学及び物理的性質

Dexは砂糖の精製時にパイブ等を詰らざる粘稠度の高い物質として知られLeuconostoc mesenteroides及びL.dextranicumという細菌から作られる。この菌から出来たDexは分子量が100万以上の高分子であるので、塩酸等で加水分解した後適当な分子量にして臨床的に使用されている。最近では直接分子量7万のDexを

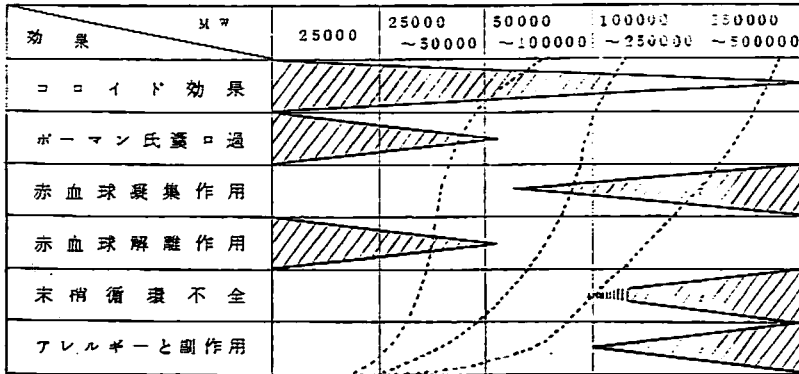
異性から合成する菌種が知られている。


加水分解後アルコール分画を行いが、とれたものは不均一な分子であるのでDexは平均分子量(MW)他に数平均分子量というものもある。で現わされている。現在臨床的に使用されてゐるDexのMWはイギリスでは15万、10万、7万及び4万で、日本、アメリカ、スウェーデンでは7万及び4万のものである。一般に7万のものはClinical Dextran、MW3~4万のものではLow Molecular Weight Dextran(低分子デキストラン)と呼ばれている。平均分子量(MW)の求め方は極限粘度 $[\eta]$ を粘度計、光散乱法で求めた後に次式で算式する。

$$[\eta] = 9.00 \times 10^{-4} \times M^{0.50}$$

Dexは分子量により相反する2面性をもっている。低分子のものと高分子のものでは性質が全く異って来る(第1図)。そこでどれくらいどの分子量のものがどの程度含まれるか(分子量分布)という事を考えなければならぬ。分子量分布の求め方はアルコール分画法、すなわち一定濃度のアルコールを加えて沈殿する分画は高分子のものであり、濃度を増すにつれて低分子のものが沈殿するので一定量のアルコールを加え沈殿を集め、乾燥し、重量及び $[\eta]$ を測定し、漸次アルコール濃度をあげてそれぞれの沈殿を同様に処理して、積算曲線を描く事で出来る。しかしこの方法は大変時間がかかる事とわずかな温度差で再現性を求める事が困難である。そこでセフアデックスと呼ばれる分子篩を利用して分子量を求める方法が考案された。この方法は再現性に富み少量のブドウ糖を混合する事により、分りが完全かどうか又、展開が終了するかどうかを知る事が出来、有効な方法である。

第1図 デキストラン分子量による効果



 その効果の部分

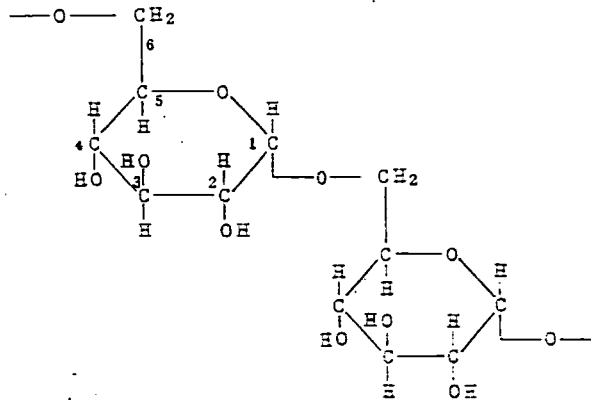
----- 分子量分布 (より低分子 Dex. clinical Dex、
高分子 Dex イギリス製)

そこせに超速心分離器を使って沈降速度や沈降平衡により求める方法とか Desreux 法とか Hester-Williams 法及び沈降濁度法により分子量を示すを求める事が出来る。この5つの方法はプラスチックの重合度を求めるために開発されたものである。

これはα-1-6結合をしたブドウ糖の高重合体(第2図)でこの様式の多いもの程優秀な製品である。これは菌の種類により1-6結合

のパーセントが大変異ってくる。その他に1-4結合や1-3、1-2結合も含まれている。この1-6結合以外の結合が多ければそれだけ薬剤としてこの副作用が強い。1-4、1-3結合が増すとブドウ糖のアルデヒド基(-CHO)の量が増すので、この還元生物質をブロックしたデキストラングリコシッドというものが発売されている。

第2図 デキストランの化学式



静注された代用血漿は役目が済みしだいすみやかに体外へ排泄されるか、又は分解されなければならぬ。Dexの場合低分子のものはすみやかに腎臓より排泄される。正常な機能を営む腎臓では最大約5万のものまでがボーマン氏膜を通過する事が出来るが(第1図)それ以上のものでは排泄出来ず一時的に肝臓、腎臓、ヒ臓及びリンパ節に蓄積されると言われている。分子量約3万の血中濃度の半減期が約1.5時間で分子量5万のものは約6時間それ以上のものでは90%が失われるのには約10月かかると言われている。

1部分は血管外に漏出し、リンパ液中に24時間内上Dex濃度を持続するので、かなり均一なDexをマウスに投与し24時間後、全身ホモジネートを行い体内残量を調べた。約3万のものではほとんどのDexが体内に残らず、5万のものでは約60%、15万のものでは100%が残存する事から、低分子のものはすみやかに体外へ排泄されている事を示唆している。

では残りの高分子のものはどの様な運命をたどるのであろうか? C^{14} -Dexを投与すると約30%が $C^{14}O_2$ として検出される事から何らかの形で分解されている事を示唆している。最近動物実験で、肝臓やヒ臓等にDex分解酵素の存在が知られている。人の体内にも同様な酵素がありDextranaseと呼ばれ、至適pHは4.8、組織アミラーゼと異っているという報告もある。そこで体内でまず1-4結合が切られ続いてDextranaseの様な酵素で1-6結合が切られドウ糖まで分解され、TCAサイクルで酸化されエネルギー源となり、炭酸ガスとして排泄される様である。

又1部分は腸内に排泄されるとも言われている。

抗原性

多量でも菌体内毒素、肺炎球菌荚膜多糖類、酵母細胞壁の主要成分のザイモン、又はDexの類々のもので抗原性を持っている事が知られている。この中で純粋な多糖類のみで抗原性を持つものは肺炎球菌の荚膜多糖類とDexのみである。

これを皮フの過敏性を示す人等に使用するとアレルギー性の反応を示し、抗Leuconostoc立派なモルモットに投与した後、Dexを投与した等にはアナフラキシー・ショックを呈するという事が報告されている。この抗原性は分子量が大きければそれだけ、又1-4、1-3結合等が多ければそれだけ強い様である。しかし今迄示的に使用されているDexでは過去10年間にアナフラキシー・ショック等は1件のみであるとアメリカでの報告がある。

少量投与すると抗体が生じるが、500 μ g以上投与する事により抗体に生じないと言われている。現在使用されているDexの副作用はあまりに少ない様である。

最近ではDexが補体結合反応を示す事から癌体の研究に使用されている様である。

こゝとは話は変わるが赤血球の血液型物質の活性中心は多糖類である事が知られている。例えばB0式に於てはA型ではO- α -アセチル-N-ガラクトースアミノイル(1 \rightarrow 3)Dガラクトース、B型は3-O- α -DガラクトピラノミルD-ガラクトース、O型では α -L-フラービノールの様な糖が活性中心である。又A型から酵素的にN-アセチルガラクトサミンが置換されるとO型となり、B型からガラクトースが置換されるとO型、O型からフコースがはずされると志賀赤痢菌と共通抗原をもつ抗原性となる事が知られている。その他MN式、Rh式、Lewis式のいずれの場合にも糖と関係してい

る事が知られている。

多糖質と抗原性は興味のある今後の課題である。

血球に与える影響

Dexを投与した場合は白血球に対して何ら影響はないと言われている。しかし赤血球に対して高分子では凝集作用があり、低分子のものは反対に血球解離作用がある。(第1図)

赤血球を試験管内にとり出しDexを加える時、分子量が増せばそれだけ、希釈の割合を増すと凝集量が増加する。例えばMw 20万のものは血液8に対してDex1の割合で混合すると数分のうちに凝集を開始し、低分子のものには影響はない。希釈度を増して行くと分子量6万のものでも凝集を開始する様になるが、どんなに希釈しても分子量3万のものは凝集を起さない。5%ブドウ糖や生理的食塩液でもある程度凝集を起す作用があるが分子量3万のDexが特に凝集阻止作用が強い。

血沈促進作用も同様に高分子のもの程大であり、分子量3万のものには血沈の変動はない様である。

また同じ血液8に対してDex1の割合で投与して1時間後Mw 15万のものでは血沈の増大を示し、6時間後、24時間後でも同様である。10万、5万、3万のものはin vitroと同様その影響はまったく見られなかった。

分子量の差によりなぜこの様な作用の差を演じるかという事はわかっていないが、高分子Dexは赤血球細胞膜蛋白質の変性を起し、低分子ではその変性を回復するという考え及び、低分子が赤血球の陰荷電を増加させ、赤血球相互の反発力を起し、高分子のものは陰荷電を中和して凝集させるといふ考え方があり、現在では後者の考え方をとる人が多い。

生体内に高分子のものを投与すると末梢循環不全を伴う事も知られている。

抗体抗原反応とは別に、赤血球の凝集が火傷、外傷、ショック時、心臓受容及び低体温時に起る事が知られている。正常な赤血球にはシアル酸という1種の糖が存在しているため凝集が起らないといふ考えられているが、この様な時になぜ赤血球が凝集を起すかという問題や、ガンの転移等の問題、合わせて正常な組織ではどの様に細胞と細胞がバラバラにならず付着しているか等の問題は大変興味がある。

血液凝固機構に及ぼす影響

高分子Dexを大量に数回に渡って投与すると、出血時間の延長、血小板数の減少、血小板活性の低下、トロンビン生成の減退及びフィブリノーゲン濃度の減少等の凝固機構の低下をまねき出血傾向を導く事が知られている。例えば2.25万のMwのものを投与すると出血時間は大きく増加し、19.4万のものにわずかに増加し、中程度の出血をするが、Mw 3万のものでは出血時間は変わらないと言われている。家庭用Kgあたり30ccのDexを24時間毎、10日連続投与した結果、高分子Dexはカルジウム再加凝固時間プロトロンビン値の増大及びフィブリノーゲン値の減少と凝固機構の低下が見られた。しかし低分子のものでは不変であった。

又夜行性貧血症という病気で夜になると赤血球が凝集されその結果貧血になるが、この治療のために出来るだけ高分子のDex(イギリス製)を投与すると溶血の割合は減少する。

clinical Dex、低分子Dexではその効果はない。この事はDexの分子量のもの程赤血球の溶血を防止する作用がある様に思われる。この場合数日間投与を続けるにつれ、出血した

り鼻血を出したりする虞になる。投与を中止すると出血傾向は減少するが溶血がひどくなる。よっていろんな用途として用いる場合に蓋に副作用の問題を頭の中に入れておかねばならない。

では高分子ではなぜ出血傾向が起り、血流改善作用のある低分子では出血傾向がありそうで事実をいのはどうしてかという疑問に対して次の様な説明がある。この原因は高分子Dexにより血小板が何らかの型で影響を受けるが低分子ではその様な作用はないとか、フィブリノーゲンと結合しと沈澱を生じるとか言われているがまだ何も判明してはいない有様である。

臨床的応用

臨床的に使用されているDexは5%のブドウ糖との混合液や、アミノ酸の入った製剤等である。

高分子Dexは腎から排泄されず、代謝的にもゆっくりしているので代用血漿としての使用目的が高い。5万以下の低分子は代用血漿としての効果は短時間であるけれど、血流を改善する作用が大変強い。前述した様にそこで末梢循環不全の改善と尿量を保つ意味に於てとか、赤血球の泥化を起す火傷の治療、朝鮮戦争時又交通事故での挫傷 (crush syndrome) の場合投与する事での血流改善、急性腎障害の予防、心筋梗塞、脂血栓に対する予防効果、腸間膜動脈閉塞、体外循環時に於ける血液希釈、造影剤による副作用の防止、血管手術時の血栓予防、静脈血栓に対する効果、腹膜ゆ着の防止、鎌形貧血患者に投与する事でのいたみの改善、又は臓器移植時にと多方面に渡って使用されている。

低分子Dexの副作用は少ないが血管外に漏らすと浮腫を生じる事、肺水腫の人では急速に投与する事により循環系に負担をかける事や、局部に強い改血症が存在する場合は血液凝集によ

る分画線を解除し、全身感染の恐れがある事が知られている。電解質がアンバランスの場合にDexを投与すると乏尿を生じ、どろりとした尿が出るので、たえず電解質の変動に注意しつつ投与すべきである。

Dexを投与する事により血液中のコレステロールを約50%以上減少させる事が報告されており、臨床的な応用の例が待たれる。

その他

Dexの粘度が高い事を利用して、濃度勾配を作り、いろんな物質の生化学的分析に使用されている。組織培養時に血清に代るものとして使用されている。

まとめ

代用血漿の概説を述べ、特にDexの性質については概説を試みた。作用機序に関する研究は今後の問題である。

誌 評

本稿の御校閲をお願いした九州大学理学部、川上泉教授にお礼申し上げる。

文 献

ミドリ十字、大塚製薬から文献集が出ていますので参考にして下さい。下記の 説くわしい。
Amiel Segel: The clinical Use of Dextran solution. (64)