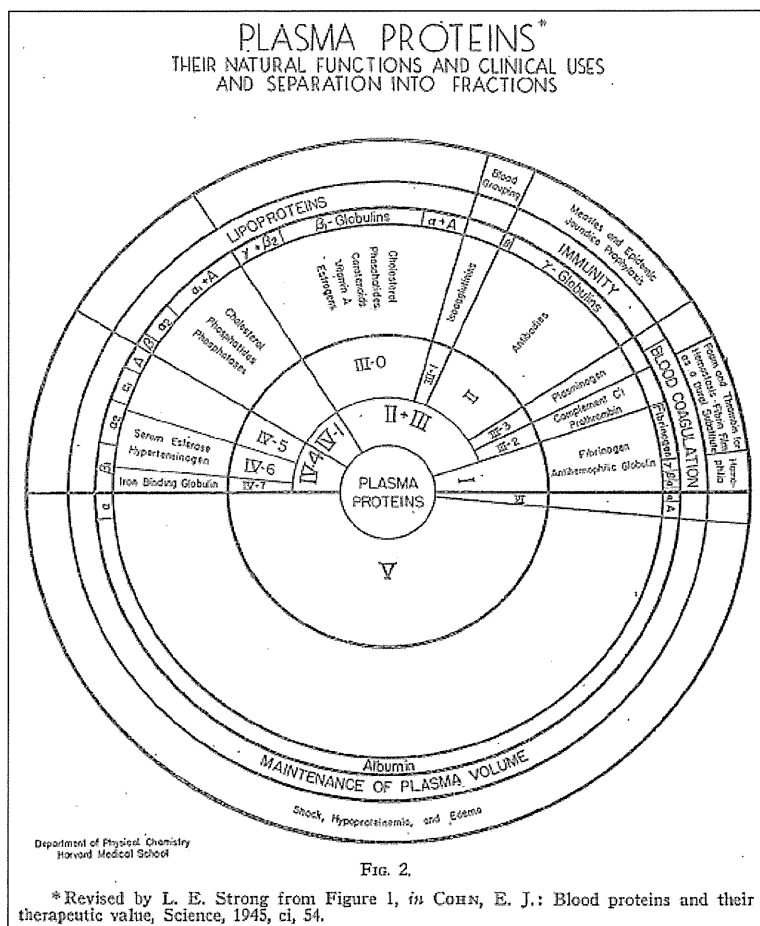


実、分画 V の浸透圧活性は他の分画をすべて合わせたものよりもはるかに大きい。他の分画の価値がより高いことは、より特異性の高い化学的性質と生理的機能との関連から明らかである。

IV. 血漿蛋白質の多様性

疾患の予防又は治療における血液の有用性が血液全体に依存することは希である。むしろ、必要性の高い1つかそれ以上の血中の細胞性、蛋白質又は小分子の有機成分に依存している。血友病と高血圧、麻疹と貧血、出血と感染性肝炎、浮腫、ショックと低蛋白血症とではきわめて異なる血液成分が求められる。



血漿の分画により、ショック時に用いるアルブミン、及び、麻疹、血友病、血液型判定及び血液凝固において有用な特異的グロブリンが入手可能となり、多くの小分子も分離された。又、この分画から、これらの小分子は血中で遊離しているのではなく、より大きい蛋白質ときわめて特異的で多少不安定な結合をしていることが明らかになった。

TABLE I
Interactions of Blood Proteins

Protein	Fraction	Interacting Molecule	Origin of Interacting Molecule	Physiological Function
Hemoglobin Carbonic Anhydrase	Red Cells Red Cells	Oxygen Carbon Dioxide	Air Tissues	Respiration
Prothrombin Fibrinogen	III-2 I	Thromboplastin Thrombin	Tissues Prothrombin	Clot Formation
γ -Globulins Complement: C'1 C'2 Isoagglutinins	II III-1 III IV III-1	Antigens	Viruses and Bacteria Red Cells	Immunity
Hypertensinogen Hypertensinase	IV-4 Red Cells and Plasma	Renin Hypertensin	Kidney Hypertensinogen	Blood Vessel Constriction
β_1 -Lipoprotein α_1 -Lipoprotein	III-0 IV-1	Estriol, Vitamin A Vitamin A		Lipid Transport
Choline Esterase Serum Esterase Phosphatase (Alkaline)	Red Cells IV-6 IV	Choline Esters Choline Esters* Phosphoric Acid Mono Esters		Ester Hydrolysis
Plasminogen**	III-3	Proteins	Plasma	Protein Hydrolysis
Iron Binding Serum Globulin	IV-7	Iron		Iron Transport

* Hydrolyzes Methyl Butyrate. ** Fibrinolytic Enzyme Precursor.

上記の表には、分離された以下の特異的血漿グロブリンを記載した。即ち、鉄と可逆的に結合し、おそらく鉄を組織に輸送すると考えられるグロブリン、コレステロールのような水に不溶の脂質を大量に溶解させるグロブリン、同じく、ビタミンAのような脂溶性ビタミン及びエストリオールのような脂溶性ホルモンを溶解させるグロブリン。エステラーゼ作用及び蛋白分解作用を有するグロブリン酵素も分離され、濃縮された。他の検討では、アルブミンがキノンや長鎖脂肪酸などの水に不溶性の有機分子だけでなく水銀剤などの有機金属錯体やサルファ剤と選択的に結合することが明らかにされている。血中及び他の組織内で小有機分子と大きい蛋白質分子間に生じる特異的相互作用の数は、これまでに示されてきた数よりはるかに多い。それらを元の形のままの蛋白複合体として分離することは、それら本来の生理学的機序の探求だけでなく、相互作用する物理化学的力の研究を可能とし、それらの治療上の潜在的価値についての判断を可能とする。

コーン分画法

(無料百科事典ウィキペディアより)

「コーン分画法」とは、血漿からアルブミンを抽出することを目的とした一連の精製工程である。本工程は、アルブミンとその他の血漿タンパク質の溶解性が、pH、エタノール濃度、温度、イオン強度及びタンパク質濃度について、異なることに基づく。アルブミンは、全ての主要な血漿タンパク質の中で、最も高い溶解性及び最も低い等電点を有する。この特性ゆえに、アルブミンは、沈殿する最終産物として、固体の形でその溶液から分離される。第二次世界大戦では、アルブミンはヒトの血漿の優れた代替として使用された。負傷兵或いはその他の失血時の患者にアルブミンを投与すると、血液量を増大させ、回復が速まった。コーンの分画法は穏やかで、血漿から分離されたタンパク質はその生体内活性を維持していた[1]。

目次

1. 分画工程の詳述
2. その他の画分の使用法
3. 変法
4. コーン分画法の帰結と影響
5. 関連項目
6. 参考文献
7. 有用なリンク

分画工程の詳述

エタノールの濃度を、始めは0%から40%へと変えていく。pHは、中性(pH 7)から、順次、酸性へと(pH 4.8)下げていく。温度は、開始時の室温から-5℃まで下げる。出発物質として用いる血漿は凍結品である。主要な5種の成分(画分)が分離される。各分画工程の終了時に、特異的沈殿物が得られる。これらの沈殿物が、分離された画分である。

第1、第2及び第3画分が初期段階で析出される。初期段階の抽出条件は、第1画分にはエタノール濃度8%、pH 7、温度-3℃、タンパク質濃度5.1%、第3画分には、エタノール濃度25%、pH 6.9、温度-5℃、タンパク質濃度3%である。上記条件での固液抽出工程では、アルブミンは、まだ上清中にある。第4画分は、除去する必要があるいくつかの望ましくないタンパク質を含む。そうしたタンパク質を沈殿させるため、抽出条件を変える。エタノール濃度を18%から40%に、pHを5.2から5.8に上げる。最後に、第5画分にアルブミンが存在する。pHを4.8に下げ、エタノール濃度を40%に維持し、タンパク質濃度を1%にして、アルブミンを沈殿させる。こうして得られた第5画分には、最初の原料血漿の1%しか残存しない[2]。

しかし、各段階でアルブミンは失われ、第5画分より前の沈殿段階でおよそ20%のアルブミンが喪失される。アルブミンの精製のため、水を用いて、エタノール濃度10%、pH4.5、温度-3℃に調整して、抽出が行われる。こうして析出した沈殿物は、不純物であり、濾過により精製される。こうした沈殿物は廃棄される。純度を上げるため、エタノール濃度を40%に戻して抽出工程を再度行い、再沈殿若しくは再分離させる。pHは5.2、温度は-5℃とする。低コスト並びに高収率を図って、「コーンの分画法」の変法が、数種、開発された。概して、収率が上がると、純度が概ね85%~90%に下がる[2]。

<表>

画分番号	第1画分	第2画分	第3画分	第4画分	第5画分
エタノール濃度 (%)	8	25	18	40	40
pH	7.2	6.9	5.2	5.8	4.8
温度 (℃)	-3	-5	-5	-5	-5
タンパク質濃度 (%)	5.1	3	3	3	1

その他の画分の使用法

コーンは、政府機関及び製薬企業から多大な資金援助を受けてから、「血漿分画研究所」を開始することができた。このことが、ヒトの血漿の分画につながった。ヒトの血漿は、アルブミン以外にも有用な成分をいくつか有することが明らかとなった。ヒトの血液の血漿を分離することによって、ヒト血清アルブミン、血清ガンマグロブリン、フィブリノゲン、トロンビン、血液型特異性グロブリンなどが得られる[3]。更に、戦争中に、フィブリノゲン画分とトロンビン画分を組み合わせ、液状フィブリンシーラント(組織接着剤)[4]、固体フィブリンフォーム(止血剤)、フィブリンフィルム(膜)などの付加的製品を開発した[5]。ガンマグロブリンは、第2および第3画分に存在し、兵士の麻疹の治療に不可欠であることが分かった。ガンマグロブリンは、ポリオの治療にも有用であったが、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)或いは猩紅熱の治療にはそれほど効果がなかった。最も重要なこととして、ガンマグロブリンは、第二次世界大戦時に、感染性肝炎の改善及び予防に有用であることが認められた。そのため、ガンマグロブリンは、感染性肝炎に曝された小児の治療薬となった[3]。

液状フィブリンシーラントは、真珠湾攻撃の負傷兵も含め、熱傷を受けた患者の治療に用いられ、皮膚移植片の生着率は他のどんな方法より高かった[4]。当該製剤は、一部の神経の再接合若しくは吻合の際にも、極めて有用であることが認められた[4]。フィブリンフォーム及びトロンビンは、特に肝損傷や腫瘍周辺において、血管からの血液滲出を効果的に抑制することが認められた。当該製品は、大血管からの出血も最小限に抑え、脳内の血管奇形の処置も最小限に軽減させた。フィブリンフィルムは、神経外科も含め、様々な外科手術において止血のために用いられた[4]。しかし、フィブリンフィルムは動脈出血の抑

制には有用性が認められなかった[3]。致命的出血も含め、動脈出血を止めることができた最初のフィブリノーゲン・フィブリンを主剤とした製品は、90年代初期に米国赤十字社の MacPhee らによって発明された「フィブリンシーラントバンデージ(貼付剤)」或いは「止血包帯 (Hemostatic Dressing: HD)」であり、その試験は、米国軍隊の協力で行われた[6][7]。

変法

1955年に開発された Gerlough の方法は、エタノールの消費を減らすことによって分画工程の経済性の改善を図った変法である。ある段階でエタノール濃度を40%にする代わりに、Gerlough は、沈殿条件のエタノール濃度を20%にした。これは、特に、第2画分及び第3画分を沈殿させるために用いられた。更に、Gerlough は、これらの画分を第4画分と合わせて1工程にし、必要な分画工程数を減らした。当該分画法は、経済的に良好であったものの、第2画分、第3画分、第4画分を一体化することから、最終産物に混入しその不純物の含有率が高くなることを恐れ、企業からは採用されなかった[8]。

1995年に開発された Hink の方法は、第4段階の分画で廃棄される血漿タンパク質の一部を回収することによって、収率を高めた。収率の向上は、しかし、純度の低下という代償を伴い、純度は85%台となった[8]。

Mulford の方法は、Hink の方法と同類で、第2分画及び第3分画の上清を、最終処理及び加熱処理前の最終工程で使用した。当該方法は、第4画分と第5画分を一体化するもので、この場合、収率は向上したであろうが、アルブミンの純度はそれほど高くはなかったと考えられる[8]。

別の変法が Kistler と Nitschmann によって開発された。当該分画法の目標は、純度の高いアルブミンを開発することであった。純度の向上は、収率の低下で相殺された。Gerlough の方法と同様に、沈殿物 A (コーンの方法による第2画分及び第3画分と同等) の抽出は、エタノール濃度を19%にし、且つ、pH も5.85に下げられて行われる。また、Gerlough の方法及び Mulford の方法と同様に、第4画分は第3画分と一体化して、エタノール濃度40%、pH 5.85、温度-8℃で析出される。第5画分として回収されるアルブミンは、pH 4.8に調整して沈殿物 C 中に回収される。「コーンの分画法」と同様に、アルブミンは水中に抽出し、次に、エタノール濃度10%、pH 4.6、温度-3℃で不純物を沈殿させて、精製する。「コーンの分画法」と同様に、この段階で析出した沈殿物はろ過により除去される。沈殿物 C (第5画分) を pH 5.2 で再沈殿させ、-40℃にてペースト状で保存する[8]。当該工程は、画分を分離し、各工程は相互に独立して行われるので、比較的広く受け入れられている。

<表>

沈殿物	A	B	C
エタノール濃度 (%)	19	40	40
pH	5.85	5.85	4.8
温度 (°C)	-3	-8	-8

もうひとつの変法は、加熱エタノール分画法を用いる。当該分画法は、本来、肝炎ウイルスを不活化するために開発された。本工程では、高収率且つ高純度のアルブミンの回収が最重要目標であるが、一方、その他の血漿タンパク質は無視される。アルブミンが加熱によって変質しないことを確実にするため、アルブミンがより高い温度で長時間耐えることを可能にするオクタン酸ナトリウムなどの安定化剤を用いる。高温エタノールを加えることによって、血漿は、オクタン酸ナトリウム添加、エタノール濃度 9%、pH 6.5 の条件下で、68℃で加熱処理される。その結果、アルブミンの回収は、収率 90%、純度 100%と、改善された。本法は、「コーン分画法」のような冷温エタノール分画法ほど高額な費用を必要としない。ひとつの欠点は、アルブミンの熱変性の結果と考えられる新たな抗原が産生されることである。加えて、アルブミン以外の血漿タンパク質も実用性があり、それらを見捨てることは妥当ではないと考えられることである。最後に、高額な加熱処理容器を使用することが、そういった器具を必要としない冷温エタノール分画法より低い操作コストを相殺してしまう。こうした理由から、加熱エタノール分画法は、最も顕著な成績が得られるにもかかわらず、数社の製造企業は当該変法を採用していない。しかし、加熱エタノール分画法を採用したひとつの著名な機関は、ドイツ赤十字社である[8]。

最も新しい変法は、1979年に Hao によって開発された。当該分画法は、「コーンの分画法」と比較すると、かなり簡素化されている。その目標は、アルブミンを唯一の目的物質とする前提で、高いアルブミン収率を達成することである。2段階工程において、不純物を、エタノール濃度 42%、pH 5.8、温度 -5℃、タンパク質濃度 1.2%、イオン強度 0.09 の条件で、第 2 画分及び第 3 画分の上澄みから直接沈殿させる。続いて、第 5 画分を、pH 4.8 に調整して沈殿させる。第 1 画分、第 2 画分、第 3 画分及び第 4 画分は、エタノール濃度 40%、pH 5.4~7.0、温度 -3℃~-7℃で、共沈殿させる。その後、第 5 画分を、pH 4.8、温度 -10℃で沈殿させる。簡素化された工程の組み合わせ、共沈殿による損失の低減、ろ過などにより、高収率が得られる。エタノールの高濃度での添加により 98%という高純度が達成されたが、純度が上がったことにより収率は下がった。

「コーンの分画法」とクロマトグラフィー法を組み合わせたより新しい方法については、「血液分画処理におけるクロマトグラフィー (Chromatography in Blood Processing)」を参照されたい。

「コーン分画法」の帰結及び影響

「コーン分画法」は、血液分画製剤の分野における主要な発展である。当該分画法は、肝炎やポリオなどの病気の治療に適用される数種の実用的な使用方法がある。その有用性は、第二次世界大戦において最も顕著に認められ、アルブミン成分輸血により負傷兵がより速やかに回復した。上述の様に、「コーン分画法」は、年月を経て、改良された。更に、「コーン分画法」は、分画血液製剤産業におけるその他の方法に影響を与えた。このことが、イオン交換に基づくクロマトグラフィー血漿分画及びアルブミン精製などの新たな分画法

への発展につながった。総括すると、「コーンの分画法」及びその改良法は、今日の分画血液製剤産業を強力に後押しし、その土台となった[9]。

しかしながら、「コーン分画法」は、古典的であるため十分に研究されていない。最も重要なことは、本分画法は、製造業者によって近代化されていないことである。加えて、エタノールが容易に爆発する物質であるため、従来の方法は、環境に優しくないといえる。開放容器及びタンクを使用するので非衛生的で、汚染の可能性が高い。冷温エタノール方式は、穏やかであるため、加熱による不活化を要するある種のウイルスを滅菌することはできないと考えられる。当該分画法は、長年に渡り、改修されていないので、それに内在する効率の悪さ、不一致などが製薬企業や製造業者にとって成分血液製剤製造の経済性に影響を与えている[9]。

しかしながら、「コーンの分画法」は、今なお、血液製剤産業全般の大きな基礎であり、より新しい方法の開発において参照されているので、その影響が見られる。変法によっては欠点も認められるが、「コーンの分画法」の主な利点は、その実用的用途であり、製薬企業、医学産業における無限の可能性である。

関連項目

- 血漿分画
- 血液分画におけるクロマトグラフィー

参考文献

1. ^ Surgenor, Douglas. Edwin J. Cohn and the Development of Protein Chemistry. Center for Blood Research.
2. ^ a b c Harris, James R. Blood Separation and Plasma Fractionation. Wiley-Liss. 1991
3. ^ a b c Birnie, G.D. Subcellular components: Preparation and Fractionation. Butterworth. 1972.
4. ^ a b c d Cohn, E.J. The history of plasma fractionation. In Advances in Military Medicine, Andrus et al. Eds. Little, Brown & Co, 1948.,
5. ^ MacPhee, M.J. et al. Tissue Sealants available today. In Tissue Glues in Cosmetic Surgery, Saltz & Toriumi Eds., Quality Medical Publishing, 2004.
6. ^ Holcomb, J.B. & MacPhee, M.J. et al. Implications of New Dry Fibrin Sealant Technology for Trauma Surgery, Surgical Clinics of North America, 77, 4, 1997.
7. ^ Travis, J. Building Better Bandages. Science News Online Vol 155, No 25, June 19, 1999. Available Online at "http://www.sciencenews.org/sn_arc99/6_19_99/bob2.htm
8. ^ a b c d e f Graham, J.M., Rickwood, D. Subcellular Fractionation, a Practical Approach. Oxford University Press. 1997.
9. ^ a b Petz, L.D, Swisher S. Clinical Practice of Transfusion Medicine. Churchill-Livingstone. 1989.

有用なリンク

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X1998001100003&lng=es&nrm=iso.htm&tlng=en

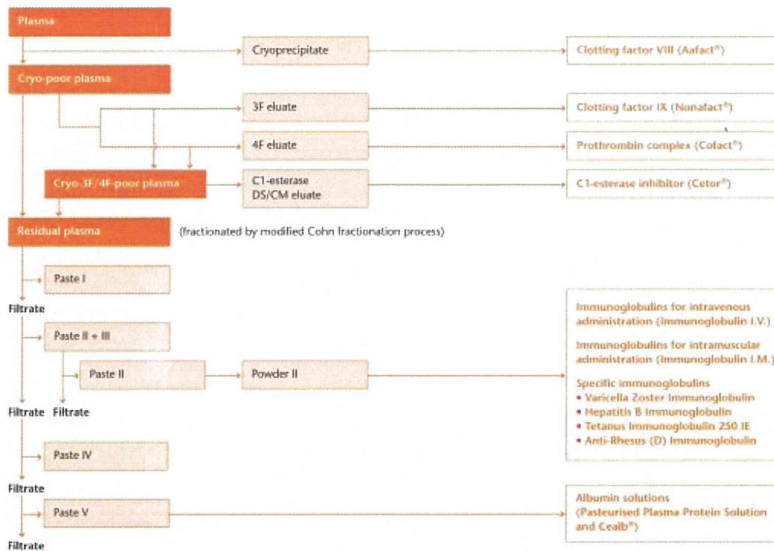
http://www.sanquin.nl/Sanquin-eng/sqn_From_blood_to_medicine.nsf/All/Plasma-Fractionation---Medicines-Derived-From-Plasma.html#Untitled%20Section

本ページは、2011年9月15日01時23分に最後に修正された。

血漿分画 - 血漿由来医薬品

血漿からどんな医薬品が作られ、その機能はどのようなものか？

19世紀に、血液の水様部分に対する関心が急速に高まった。血液の水様部分は、それから単離される新しい成分の素材であることが認められた。1888年、ドイツ人科学者 Hofmeister は、血液のタンパク質の性質及び溶解性に関する論文を発表した。硫酸アンモニウムを使用し、Hofmeister は、アルブミン及びグロブリンと名付けた血漿の分画を分離した。Hofmeister の分別沈殿 - 分離技術の原理は今日もなお応用される。第二次世界大戦中に、物理化学者 Edwin Cohn は、血漿を異なる分画に分けることができる方法を開発した。アルブミンなどの血液タンパク質を濃縮された形で得ることが可能になった。当該分離法の部分的変更がさまざまな研究者によって行われたが、Cohn の元の分画法は、今なお多くの場で用いられる。戦後、新しい開発に弾みがついた。1964年、米国人 Judith Pool は、凍結された血漿が氷点から直ぐ上の温度で緩やかに融解すると、血液凝固第 VIII 因子を大量に含む沈殿が生じることを、偶然、発見した。第 VIII 因子を得るための手段としての「クリオプレシピテート」の発見は、血液凝固障害を有する血友病 A 患者の治療における画期的な進歩であった。現在、多数の血漿タンパク質の単離が可能であり、医薬品として使われる。



Sanquin 社で行われる血漿分画工程の模式図

【上図用テキスト】

血漿

クリオプレシピテート 凝固第 VIII 因子製剤 (Aafact®)

脱クリオ血漿

3F 溶出物 凝固第 IX 因子製剤 (Nonafacto®)

4F 溶出物 プロトロンビン複合体製剤 (Cofact®)

脱 3F/4F クリオ血漿 C1-エステラーゼ

D5/CM 溶出物

C1-エステラーゼインヒビター製剤 (Cetor®)

残存血漿 (改良コーン分画法により分離される)

ペースト I

ろ過物

ペースト II+III

ペースト II ペースト III

静注用免疫グロブリン製剤 (Immunoglobulin I.V.)

筋注用免疫グロブリン製剤 (Immunoglobulin I.M.)

特殊免疫グロブリン製剤

- 水痘・帯状疱疹免疫グロブリン製剤
- B型肝炎免疫グロブリン製剤
- 抗破傷風免疫グロブリン製剤 250IE
- 抗 Rh (D) 免疫グロブリン製剤

ろ過物

ペースト IV

ろ過物

ペースト V

アルブミン溶液

(Pasteurised Plasma Protein Solution 及び Cealb®)

血漿分画製剤

凝固因子製剤

プロテアーゼインヒビター (タンパク質分解酵素阻害剤)

免疫グロブリン製剤 (ガンマグロブリン)

特殊免疫グロブリン製剤

血清アルブミン製剤

血漿分画製剤

Sanquin Plasma Products 社は、血液から医薬品を製造するため、大量の血漿を必要とする。凝固第 VIII 因子の需要が血漿の必要量を決定する。2000 年及び 2001 年に、それぞれ 238,000 及び 232,300 L の血漿が血漿製剤の製造に使われた。これは、オランダにお

ける血漿由来凝固第 VIII 因子の需要を満たす十分な量である。更に、この量の血漿を用いて、Sanquin Plasma Products 社は、免疫グロブリン製剤、アルブミン製剤、プロテアーゼインヒビター等の血漿製剤の需要をも満たすことが可能であった。

Sanquin Blood Bank (Sanquin 社血液バンク) で確保された血漿の大部分は、特殊冷蔵トラック (写真参照) で Sanquin Plasma Products (Sanquin 血漿分画製造所) へ輸送される。Sanquin Plasma Products では、血漿分画法 (写真参照) を用いて、様々な血液血漿由来医薬品が製造される。当該製造工程は、注意深くモニターされた長い段階的手順で構成されている。各段階で、中間産物が産出され、その原料から後に患者に投与される医薬品が作られる。重要な方法として、各タンパク質を特異的に分離カラムに結合させる。加えて、各血漿タンパク質の溶解性の差異、即ち添加されるアルコール濃度、酸性度 (pH)、温度、塩の濃度などに関する違いを利用する。



血漿の輸送

血漿は、血液バンクで採取され、特殊冷蔵トラックで Sanquin Plasma Products へ輸送される。



アルコール分画法又はコーン分画法

血漿の種々の成分の分画 (アルコール/コーン分画法) 大型タンク内で行われる。血漿から、順々に、数種の分画が得られ、各分画は、未だ溶液中に残存する他のタンパク質から分離される。



充填

血漿由来医薬品の充填は、空気の清浄度が規定されたクリーンルームで環境的に管理さ

れた（無菌）閉鎖条件化で行われる。バイアルへの充填及びその密栓には、オートメーションシステムが使用されている。

一部のタンパク質は血漿中に大量に生成される。例えば、アルブミンは、血漿 1L 中に約 40g 存在する。しかし、その他のタンパク質の濃度は低い。例えば、凝固第 VIII 因子の濃度は血漿 1L 当たり 1mg 以下である。従って、血漿分画によって得られるアルブミンの量は、得られる種々の凝固因子の量よりはるかに多い。オランダで確保される全ての血漿を分画処理して、年間 6,000kg 以上のアルブミン製剤が製造されるが、凝固第 VIII 因子製剤は数グラムである。平均して、血漿を最終産物にまで分離するには 9~10 週間を要する。血漿の保存や在庫管理（「安全性に向けた 7 つの対策」を参照）も考慮に入れる必要がある（ウイルス汚染防止対策の一環として）、血漿製剤が市販されるまでには、結局、約 6 ヶ月かかる。1998 年、Sanquin 社は、ベルギーの姉妹機関であるベルギー赤十字社の中央分画部門（CAF）と提携を結んだ。CAF の協力を得て、Sanquin 社は、製造スケールの拡大を達成し、製造工程の効果と効率を向上させた。

このように、当社は、将来的に血漿製剤の需要を十分まかなうことができる。

凝固因子製剤

分画工程の最初の段階で、3 種の血液凝固物質が得られる。即ち、凝固第 VIII 因子、凝固第 IX 因子及びプロトロンビン複合体である。Sanquin Plasma Products では、Sanquin Blood Bank から供給された凍結血漿を、特殊な管理された方法で融解する。氷点から直ぐ上の温度で緩徐に融解させると、沈殿物即ちクリオプレシピテートが生じる（写真参照）。

クリオプレシピテートは、重要な第 VIII 因子を含む血液凝固タンパク質を多数含有している。当該タンパク質製剤は、血漿分画法によって得られる最初の産物で、Aafact®という商品名で販売される。当該凝固因子は、出血時に失血を制限する血液凝固系において、血小板と共に、主要な働きをする凝固因子の複合体の主要成分のひとつである。Aafact®は、凝固第 VIII 因子欠損患者、即ち血友病 A 患者に投与される。

血友病 A は、凝固第 VIII 因子を（十分に）生成することができない病態で、その結果、血友病 A 患者では血液凝固が遅延する。血友病 A は、X 染色体に関連した遺伝性の慢性疾患である。従って、オランダでは、血友病 A は、ほとんど男性のみに発現する。オランダでは、血友病 A の有病率は一般住民 100,000 人当たり 7.2 人であり、全患者数は約 1,150 人である。一世紀足らず前では、血友病 A 患者の平均寿命は、およそ 10 年であった。凝固第 VIII 因子製剤の投与が可能となり、その十分な供給量が確保された結果、現在では、血友病 A 患者の寿命は通常であり、患者は通常の日常活動が可能である。



クリオプレシピテート

クリオプレシピテートは、凍結保存される。凝固第 VIII 因子製剤はクリオプレシピテートに由来する原料から製造される。

クリオプレシピテートの上部に、ある量の血漿が残り(脱クリオ血漿:cryo-poor plasma)、そこから凝固第 IX 因子 (Nonafacto®) 及びプロトロンビン複合体 (Cofact®) が得られる。凝固第 IX 因子は、重要な凝固タンパク質であり、血液凝固障害を有する血友病 B 患者では欠乏している。血友病 A と同様に、血友病 B は X 染色体に関連する慢性遺伝性疾患である。オランダにおける血友病 B の有病率は一般住民 100,000 人当たり 1.3 人であり、全患者数は約 200 人である。凝固第 IX 因子製剤 (Nonafacto®) の投与は、当該患者における血液凝固の正常機能回復に有用である。

Cofact®は、凝固第 II 因子、第 VII 因子、第 IX 因子及び凝固第 X 因子の複合製剤である。当該濃縮プロトロンビン複合体製剤は、特に、凝固系の即時矯正などに臨床使用される。主な適応は、血栓症の治療及び予防のために経口抗凝固療法を受けている患者である。抗凝固療法の際には、例えば脳内に出血が起こることがある。そうした患者では、即効性の措置が必要であり、血液凝固を加速するため Cofact®が投与される。抗凝固療法を受けている患者に緊急手術が必要になった場合にも、Cofact®の投与が必須である。

プロテアーゼ阻害剤

血漿分画工程の次の段階で、プロテアーゼインヒビターが高濃度で得られる。当該タンパク質は、血液凝固、血小板凝集及び補体系の活性化などの過程で放出されるタンパク質分解酵素 (プロテアーゼ) を抑制することができる。プロテアーゼインヒビターは、上記の様な反応が減弱せず持続することを防ぐ。血漿分画工程で単離される C1-エステラーゼ阻害タンパク質製剤 (Cetor®) は、当該タンパク質の先天性又は後天性欠損患者に投与される。当該タンパク質の欠乏は、顔面、咽喉、四肢 (手足)、消化管などの軟部組織の腫脹 (血管性浮腫) の再発性発現を引き起こし、重篤な呼吸困難や腸障害に至ることもある。C1-エステラーゼ阻害タンパク質の先天性欠損は (遺伝性血管浮腫: HAE) は非常に稀な疾患で、有病率は 20,000~30,000 人に 1 人である。後天性の C1-エステラーゼインヒビター欠損 (後天性血管浮腫: AAE) は更に稀で、通常、自己免疫疾患或いは悪性疾患などの慢性疾患を有する患者において見られる。HAE 患者と異なり、AAE 患者では C1-エステラーゼインヒビターは産生されるが、C1-エステラーゼインヒビターに対する自己抗体によって大部分が破壊される。

血漿分画工程のその後の段階で、免疫グロブリン及びアルブミンがそれぞれ分離される。これらの血漿タンパク質製剤の製造には、アルコールを用いた分離が重要な精製工程であり、アルコール或いはエタノール分画法として知られている (図参照)。当該分画法は、第二次世界大戦時に、ボストンのハーバード大学の Edwin J. Cohn によって開発され、「コーン分画法」としても知られている。本法は、血漿タンパク質の溶解性がそれぞれ異なり、添加されたアルコールの濃度に応じて分離されることに基づいている。更に重要な要素は、温度、pH、イオン強度等の差異である。

免疫グロブリン製剤（ガンマグロブリン）

「コーン分画法」では、免疫グロブリンが最初に単離される。当該タンパク質は（ガンマグロブリンとも呼ばれる）、感染症と戦う防御反応において主要な働きをする。免疫グロブリンとは、血液中の全ての抗体を指す総称である。免疫グロブリンは、細菌などの病原体に付着して、免疫系のその他の血球或いは分子が侵入者を死滅させ、排除するようにする。

免疫グロブリンを自分自身で（十分に）産生することができない患者は、免疫不全を有し、一般的病原菌と戦う防御機能が低下している。免疫不全は、先天性でもあり、また、例えば白血病又は骨髄移植などから起こる後天性障害でもある。免疫不全患者は、たびたび感染症にかかる。これを防ぐために、免疫グロブリン製剤の定期投与が必要である（通常、3～4週間に1回）。先天性免疫不全（原発性免疫不全）患者は、一生涯、免疫グロブリン製剤の投与を受けなければならない。

Sanquin 社が製造する免疫グロブリン製剤には、静脈内注射用（静注用免疫グロブリン製剤）と筋肉内注射用（筋注用免疫グロブリン製剤）の両者がある。免疫グロブリンの欠損がない患者でも免疫グロブリン製剤を用いた治療が有益であることもある。ある種の免疫反応及び炎症を伴う様々な疾病にも、静注用免疫グロブリン製剤を用いて治療を行うことができる。静注用免疫グロブリン製剤は、血液疾患及び自己免疫反応によって引き起こされると考えられている多くの神経疾患の治療のために積極的に（静脈内）投与されている。

筋注用免疫グロブリン製剤は、特に A 型肝炎ウイルスに対する抗体を多く含む。このため、当該製剤は A 型肝炎ウイルスによる感染症の治療のために頻繁に使用される。熱帯地方へ旅行する人は特に A 型肝炎ウイルスに感染するリスクがある。このため、そういった人々は、出発前に、予防的措置として筋注用免疫グロブリン製剤の投与を受ける（「肝炎」の項を参照）。

特殊免疫グロブリン製剤

特殊免疫グロブリン製剤は、単一の異物、細胞若しくは微生物に対する抗体を主成分とする。Sanquin 社は、水痘・帯状疱疹ウイルス、B 型肝炎ウイルス、破傷風菌毒素、赤血球上の Rh (D) 抗原に対する特殊免疫グロブリン製剤を製造している。そのため、これらの微生物若しくは Rh (D) 抗原に対して過免疫（高度免疫）を有するドナーからの血漿が必要である。こうした血漿は、主に、プラズマアフェレーシス（血漿交換法）によって確保される。

特殊免疫グロブリン製剤は、筋肉内注射によって投与される。受動免疫法と呼ばれ、特異的免疫グロブリン製剤の投与を受けた患者は、体内にその特異的抗体が付与され、自分自身でそれを発生させる必要がない。従って、比較的短期間ではあるものも、即時に防御できる。受動免疫は、ワクチン接種と異なり、免疫系を活性化しない。ワクチン接種では、弱毒化した病原体或いは病原体の一部を投与し、免疫系を活性化して抗体を産生させる。

従って、ワクチン接種は、被接種者の体内で抗体を作らせ、後に同じ病原体に感染した場合に、直ぐに防御機能が働くようにさせる。これは、能動免疫法と呼ばれる。受動免疫の利点は、病原体が即時に捕され、除去される。一方、ワクチン接種は、病原体に対する抗体を発生させるため、時間がかかる。このため、ワクチン接種は、予防措置として用いられる。

水痘・带状疱疹免疫グロブリン製剤

B型肝炎免疫グロブリン製剤

抗破傷風免疫グロブリン製剤 250IE

抗 Rh (D) 免疫グロブリン製剤

水痘・带状疱疹免疫グロブリン製剤

水痘・带状疱疹ウイルスは、よく知られた感染症である水痘を引き起こす。水痘は、大部分が良性で、小児が感染する疾病である。このウイルスは、空中に飛散する微粒子を介して広がる。感染は、最初、呼吸器系から起こる。水痘の症状は、数日続く発熱、体全体に発現する発疹等である。発疹は、最初は紅い斑点で、水泡になり、水泡が破れるか又は乾ききると、最後に痂皮になる（写真参照）。通常、1～2週間で治癒する。痂皮が残る間は、感染力がある。

感染後、水痘・带状疱疹ウイルスは患者の体内の神経系に潜伏する。何年も後に、病気、ストレス、加齢などにより免疫が低下すると、再び活動性になることもある。当該ウイルスは、その後、带状疱疹を起すこともある。アルコール分画法を用いて、直近に带状疱疹を発症したドナーの血漿から免疫グロブリンが単離される。当該免疫グロブリン製剤には、水痘・带状疱疹ウイルスに対する抗体が高濃度で含まれている。

水痘・带状疱疹免疫グロブリン製剤、水痘・带状疱疹ウイルスに接触し且つ当該ウイルスに対する抗体を産生するための免疫系が充分発達していない小児に投与される。このような小児では、感染症に対する抗体を産生することができないので、水痘感染は命を脅かすこともある。未熟児、新生児、免疫不全小児では、水痘・带状疱疹免疫グロブリン製剤の投与で、水痘の予防が期待され、白血病の小児が水痘ウイルスに接触した場合、本剤の投与は不可欠である。



水痘を発症した患児

水痘は、帯状疱疹ウイルス *Varicella Zoster* によって引き起こされる小児疾患である。

B 型肝炎免疫グロブリン製剤

B 型肝炎免疫グロブリンは、B 型肝炎ウイルスワクチン接種により能動免疫を獲得したドナーの血漿から単離される。ワクチン接種の結果、被接種者の血液には、B 型肝炎ウイルス (HBV) に対する抗体が発現する。このような特殊免疫グロブリン製剤は、B 型肝炎発症を防ぐために使用される。

HBV は、肝臓の感染症である B 型肝炎を発症させ、易疲労感、発熱、食欲低下、筋肉痛、関節痛、吐き気、嘔吐などの症状を引き起こす。B 型肝炎は、しばしば、眼球結膜や皮膚の黄染、褐色尿、淡い色調の便などが見られる黄疸を伴う。黄疸は、ウイルスが肝臓で増殖することによる肝傷害の結果起こる。症状の発現、重症度、持続期間については個人差がある。全症例の約 10% で、ウイルスが肝臓に残存し、病気を慢性化させる。このような場合、肝臓の萎縮 (肝硬変) 又は肝細胞癌が引き起こされることがある。

B 型肝炎免疫グロブリンは、HBV 陽性血液に感染し、以前に HBV に対するワクチン接種を受けていない患者、一連のワクチン接種を完了していない患者或いは HBV に対する抗体を十分産生できない患者に投与される。このような場合、HBV 抗体投与により、ウイルスが確実に即時に除去される。

例えば、HBV に汚染された針で刺したような場合、感染の危険がある。このような事故は、汚染された針に触れる可能性がある看護師などの医療関係者や汚染された廃棄物に触れる可能性がある清掃作業員に起こり得る。

破傷風免疫グロブリン製剤 250 IE

破傷風は、疼痛や筋肉のこわばりなどの前駆症状に続いて起こる筋肉の痙攣を特徴とする。筋肉の痙攣は、通常、咀嚼筋に始まり、その後体幹から首、胃へと広がる。当該疾患は、破傷風菌 *Clostridium tetani* の感染によって引き起こされる。この細菌から放出される毒素 (神経毒) が神経から中枢神経に入り、その結果筋肉の痙攣が起こる。破傷風免疫グロブリン製剤 250 IE は、破傷風ワクチン又はジフテリア・破傷風・ポリオ 3 種混合ワクチン (DPT ワクチン) 接種により能動免疫を獲得したドナーの血漿から単離される。当該ワクチンの接種を受けたドナーの血液は、破傷風毒素に対する抗体を含んでいる。このような特殊免疫グロブリン製剤は、*Clostridium tetani* による感染の治療及び外傷が *Clostridium tetani* に感染している可能性がある場合に受動免疫として予防措置に使用される。咬傷、刺し傷、弾傷等では、破傷風菌感染の危険が特に高い。更に、土、廃棄物、動物の糞等に触れた傷は *Clostridium tetani* に感染する危険があるので、破傷風免疫グロブリン製剤 250 IE の投与が必要である。破傷風免疫グロブリン製剤 250 IE の投与と共に、破傷風ワクチンの接種による一連の能動免疫法が開始される。

抗 Rh (D) 免疫グロブリン製剤

西洋人では 84% の割合で、Rh (D) 血液型抗原が赤血球上に存在する。Rh (D) 抗原を持たない人 (Rh (D) 陰性 : Rh (D) ⁻) では、Rh (D) 陽性 (Rh (D) ⁺) 型の赤血球

が循環血液中に入ると、ほとんどの場合、Rh (D) 抗原に対する抗体が形成される。Rh (D) 抗原に対する抗体の形成は、Rh (D) ⁺型の赤血球が Rh (D) ⁻患者に輸血された場合或いは Rh (D) ⁻の女性が Rh (D) ⁺型の胎児を妊娠した場合に起こる。従って、Rh (D) ⁺型血液は、Rh (D) ⁻型の患者に輸血してはならない。

Rh (D) ⁻型の女性が Rh (D) ⁺型の胎児を妊娠すると、胎児の Rh (D) ⁺型の赤血球が母体の血液に流入することがある。これは、主に、出産時に起こる。妊娠期間中の最後の3週間では、胎児の赤血球が、一部、母体に移行することがあるが、抗 Rh (D) 抗体の形成が誘導されるほど十分な数の赤血球が移行するのは、この様な症例の10%程度に過ぎない。従って、抗 Rh (D) 抗体が形成されるのは、ほとんど必ず、Rh (D) ⁺型の児の出産後である。この様な母親が、2回目に Rh (D) ⁺型の胎児を妊娠すると、抗 Rh (D) 抗体が急速に形成され、数量的に増加する。これは、いわゆる二次免疫応答で、少ない赤血球抗原でも強い抗体形成反応が起こる。抗 Rh (D) 抗体は、骨盤を通過し、Rh (D) ⁺型の胎児の血流内に移行するので、胎児の赤血球の溶解（破壊）を引き起こす。その結果、胎児又は新生児は、死亡至ることもある重篤な病態である溶血性疾病をきたす。

母親の抗 Rh (D) 抗体の形成を抑制し、Rh (D) ⁺型の児を溶血性疾病から守るため、抗 Rh (D) 免疫グロブリン製剤を、Rh (D) ⁻型の母親が Rh (D) ⁺型の児を出産したら、出産直後に、母親に投与する。この方法は、免疫予防と呼ばれる。投与された抗 Rh (D) 抗体は、母親の血流中の Rh (D) ⁺型の赤血球に結合し、こうした赤血球を直ちに排除する。こうして、母親の血流中に抗 Rh (D) 抗体が産生されることを防ぐ。出産後（児の出生後）の免疫予防は、オランダでは、1969年に導入された。この方法で、大多数の症例で、抗 Rh (D) 抗体の形成が予防されている。

しかしながら、一部の症例では、妊娠の最後の3週間において、胎児の Rh (D) ⁺型の赤血球が抗 Rh (D) 抗体形成に十分なほど母体の血液に流入し、出産前に抗体形成が誘導される。この様な症例においても、Rh (D) 抗原に対する免疫獲得を防ぐため、出産前免疫予防が1996年に開始された。即ち、妊娠中に臍出血を経験した後、胎児の検査後（羊水穿刺、絨毛膜標本採取）、Rh (D) ⁺型の胎児の流産後などの母親に、妊娠30週目においても、抗 Rh (D) 免疫グロブリン製剤が投与される。

抗 Rh (D) 免疫グロブリンは、抗 Rh (D) 抗体を産生したドナーの血漿から単離される。Rh (D) ⁺型の赤血球は Rh (D) ⁻型の患者には輸血されないので、その様な供血者とは、妊娠の結果免疫を獲得した Rh (D) ⁻の女性或いは Rh (D) ⁺型の赤血球の注射を受けて意図的に感作された男性供血者である。専用のプラスマアフェレーシスを受けた供血者のグループが、免疫予防のため、抗 Rh (D) 抗体を提供している。

血清アルブミン製剤

血漿分画工程で得られる最終分画はアルブミンであり、この分子は血液の血漿中に最も

高濃度で存在する。アルブミンは、健常者では、毛細血管壁を出入りできないので、血管の膠質（コロイド）浸透圧の維持に主要な役目をする。膠質浸透圧は、選択透過性膜を通じて、濃度の低い溶液からより濃度の高い溶液に水を引っつける力である。血流中のアルブミン濃度は、血管の外の組織における濃度より高い。その結果、水は血管内に引き込まれる。

アルブミンは、水をひきつけ、水が、確実に、血管内に留まり組織へと漏出しないようにする。その結果、浸透平衡が作り出され、血管壁上の静水圧は、血管内の（アルブミンによる）浸透吸引圧と等しい。このことは、一方では、血流から組織へと水が移行し過ぎることを防ぎ、また他方、多すぎる水が血管内に流入すること防ぐ。この様にして、血流中の水分量はほとんど一定に保たれる。

更に、アルブミンは、体内物質及び医薬品のような異物も含め、血液中の物質を輸送する働きもする。アルブミンの第三の重要な機能は、血液の流動性を維持することである。

アルブミン製剤は、失血や血管拡張等により、循環血の容積が不十分で組織への血流が確保できない場合など、様々なショック状態の治療及び予防に投与される。この様な病態は、手術、熱傷、血液中毒（敗血症）などによる大量出血の結果発症することがある。

Sanquin 社は、アルブミンを 4%含有する「加熱処理血漿タンパク質溶液（Pasteurised Plasma Protein Solution）」及び 20%アルブミン溶液を主成分とする Cealb®の 2 種類のアルブミン溶液を販売している。

厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業

アジア諸国における血漿分画製剤の製造体制の構築に関する研究

平成 23 年度 総括・研究分担報告書

平成 24 年 3 月 31 日発行

事務局 東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 政策科学分野

研究代表者 河原 和夫

〒113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL (03)5803-4030 FAX(03)5803-0358

e-mail address kk.hcm@tmd.ac.jp

