

報道関係者各位

防衛医科大学  
奈良県立医科大学  
埼玉医科大学

## 大量出血に対する人工赤血球を用いた 救命蘇生に向けての基盤技術の開発

輸血治療は現行の医療に不可欠であり、国民の医療と健康福祉に多大の貢献をしています。しかし、離島・僻地における医療、夜間救急、緊急手術、大規模災害の発生時など、危機的出血にある傷病者に対し輸血が間に合わない(出来ない)ときがあります。そのような状況の一助になりうる製剤として、長期間備蓄でき、血液型不一致や感染の心配をすることなく、いつでも必要時に投与できる、人工赤血球(ヘモグロビンベシクル, Hb-V)製剤の研究が進められています。この度、防衛医科大学校免疫微生物学講座の木下学教授と奈良県立医科大学化学教室の酒井宏水教授、埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科の照井克生教授の研究チームは、人工赤血球製剤の応用例として、分娩時の危機的な大量出血例を人工赤血球の投与でも救命できる可能性を動物実験により明らかにしました。研究成果は米国産科婦人科学会誌(224巻4号)や学術雑誌 Scientific Reports(11巻1号)に掲載されました。分娩時の大量出血は、妊婦さんの死亡原因で最も多く、救命には迅速な輸血が必要ですが、人工赤血球の投与は将来的に、妊婦さんの安心安全な出産の一助になると期待されます。

### ■概要■

防衛医科大学校病院産科婦人科では従来より多量出血が予想される前置胎盤、癒着胎盤等のハイリスク妊婦を多く受け入れてきましたが、分娩時の大量出血では迅速な大量の輸血を必要とし、現場では献血量不足が大変憂慮されています。私たちは室温で2年間有効な、保存性に優れた人工赤血球を開発しており、これを用いて分娩時の大量出血症例を救命できないか研究しています。まず、妊娠子宮から大量出血した出産の近いウサギに人工赤血球を投与したところ、赤血球輸血とほぼ同等の救命効果が得られ、米国産科婦人科学会誌(224巻4号)に報告しました。次に、より実際に近いモデルとして、妊娠ウサギに帝王切開を行った後に、子宮から大量に出血したとき、最初の30分間は代用血漿のみを投与し、続いて人工赤血球を投与しました。その結果、6時間後でも10羽中8羽が生存することができ、全羽が生存した赤血球と血漿成分の輸血に近い効果が得られ、学術雑誌 Scientific Reports(11巻

## 【報道資料】

1号)に報告しました。日本では産院のような小規模な施設での分娩が多く、十分な輸血を常に準備しておくことは難しい場合もあります。今後、臨床試験により安全性や有効性について詳細に時間をかけて検討する必要がありますが、人工赤血球は保存性に優れ血液型に関係なく投与できる特長があり、緊急性の高い分娩時の大量出血に対しても、設備の整った大きな病院に搬送するまでの間の有用な治療手段になる可能性があります。分娩時の突発的な大量出血を含め、輸血用血液の調達が難しい様々な状況において人工赤血球の投与が効果を発揮することが期待されます。

## ■研究の詳細■

### <背景>

分娩に関連した命に関わるような大量出血は、妊婦さんのおよそ250から300人に1人の頻度で発生します。輸血を要するほどの大量出血は「産科危機的出血」と言われ、現在でも妊婦さんの死亡原因の第1位です。産科危機的出血は、急速に全身状態が悪化することがあり、迅速かつ十分量の赤血球製剤などの輸血が必要となります。しかしながら、日本では分娩を取り扱う診療所等の一次施設（現在、本邦分娩数の半数以上の分娩が一次施設で行われています。）の8割近くで輸血製剤の事前準備ができず、突発的に産科危機的出血が生じた場合の対処が遅れてしまい、大きな病院への搬送中に心停止となってしまう患者さんが依然として存在します。そのような患者さんを救うために、産科危機的出血が原因で出血性ショックになった場合の、血液製剤の投与を代替できる治療戦略が必要とされています。

### <研究成果>

今回の一連の研究では、分娩時の子宮からの大量出血に対して、人工赤血球が出血性ショックの回避と、救命のため血液製剤の投与に代替しうる可能性があることが分かりました。最初の研究では、妊娠子宮の片側の子宮動静脈から出血が60分続き（その後結紮止血）、致死性の大量出血を来したウサギに、人工赤血球を出血直後から投与することで、赤血球と血漿を輸血したウサギと同様に6時間後でも5羽中5羽の全羽が生存できました。次に実際の分娩時の大量出血の状況を想定して、妊娠ウサギに帝王切開を行って分娩させた後に、前の研究と同じように大量の出血を来したとき、最初の30分間は代用血漿を投与し、続く30分間は代用血漿、人工赤血球もしくは赤血球と血漿を投与しました。6時間後、代用血漿投与群は全羽死亡しましたが、赤血球と血漿を輸血した群は8羽全羽が生存し、人工赤血球を投与した群も10羽中8羽が生存していました。産科危機的出血では、できるだけ早期の血液製剤の輸血が必須であることは言うまでもありませんが、血液製剤が手に入らない場合は大きな病院までの妊婦さんの搬送中に、人工赤血球の投与が極めて有用な手段となると期待されました。最初の研究成果は米国産婦人科学会誌(224巻4号)に、次の研究成果は学術雑誌 Scientific Reports(11巻1号)に、掲載されました。

## ■用語解説■

- 出血性ショック：大量に出血することで体内の血液が足りなくなり、血圧が低下してショック状態になること。
- 人工赤血球：赤血球代替物ともいう。径 250 nm 前後のリポソーム粒子にヒトヘモグロビンを内包し、赤血球と同等の酸素運搬能がある。なお、本研究で使用されたヘモグロビン小胞体は、現在、日本医療研究開発機構(AMED)の支援を受けて臨床への橋渡し研究が進められている。
- 子宮動静脈：子宮動脈は腹部大動脈から分かれた大腿動脈から分枝し子宮に酸素と栄養を送る。妊娠子宮では胎児に酸素と栄養を送る。子宮静脈はその伴走静脈。
- 結紮止血：脈管を糸でしばって出血を止めること。
- 帝王切開：普通分娩（経膣分娩）ができない場合、子宮を切開して、手術で胎児を取り出す分娩法。
- 代用血漿：体内を循環する血液が大量出血などで足りなくなった場合に、そのボリュームを補うために使う。酸素運搬能や止血能はない。
- 血漿：血液の中で、赤血球や白血球、血小板以外の液体部分をいう。止血に関わる凝固因子も含まれる。

## ■発表論文 1 ■

- 雑誌名：American Journal of Obstetrics & Gynecology（米国産婦人科学会誌，出版元：Elsevier）
- 論文名：Efficacy of resuscitative infusion with hemoglobin vesicles in rabbits with massive obstetric hemorrhage（大量産科出血を来したウサギでのヘモグロビン小胞体の蘇生輸液の有効性）
- 掲載日：2021 年 4 月

## 【著者と所属先】

- 結城由香子（埼玉医科大学総合医療センター麻酔科）
- 萩沢 康介（防衛医科大学校 生理学講座）
- 木下 学（防衛医科大学校 免疫・微生物学講座）→連絡先責任著者
- 石橋 弘樹（防衛医科大学校 産科婦人科学講座）
- 金子 恒樹（埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科）
- 石田 治（防衛医科大学校 外科学講座）
- 齋藤 大蔵（防衛医科大学校防衛医学研究センター 外傷研究部門）

## 【報道資料】

酒井 宏水 (奈良県立医科大学 化学教室)

照井 克生 (埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科)

○は責任著者

## ■発表論文2■

雑誌名：Scientific Reports (サイエンティフィックレポート, 出版元: Nature Research)

論文名：Resuscitative efficacy of hemoglobin vesicles for severe postpartum hemorrhage in pregnant rabbits (妊娠ウサギにおける重度の分娩後出血に対するヘモグロビン小胞体の蘇生効果)

掲載日：2021年11月

## 【著者と所属先】

石橋 弘樹 (防衛医科大学校 産科婦人科学講座)

萩沢 康介 (防衛医科大学校 生理学講座)

○木下 学 (防衛医科大学校 免疫・微生物学講座) →連絡先責任著者

結城由香子 (埼玉医科大学総合医療センター麻酔科)

宮本 守員 (防衛医科大学校 産科婦人科学講座)

久禮 智子 (奈良県立医科大学 化学教室)

酒井 宏水 (奈良県立医科大学 化学教室)

齋藤 大蔵 (防衛医科大学校防衛医学研究センター 外傷研究部門)

照井 克生 (埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科)

高野 政志 (防衛医科大学校 産科婦人科学講座)

○は責任著者

## ■研究費■

- ・ 日本医療研究開発機構(AMED)革新的医療シーズ実用化研究事業(2017-2020) (代表: 東 寛)

## ■取材のお問い合わせ■

防衛医科大学校

事務局総務部総務課 総務係主任 荒武 (あらたけ)

TEL：04-2995-1511 (内線 2111) FAX：04-2995-1283

E-mail：adm018@inet.ndmc.mod.go.jp

奈良県立医科大学

研究推進課 阪田 (さかた)

【報道資料】

TEL : 0744-22-3051 (内線 2552) E-mail : sangaku@naramed-u.ac.jp  
埼玉医科大学  
広報室 参事 蒔田 (まいた)  
TEL : 049-276-2125 E-mail : koho@saitama-med.ac.jp

■論文内容についてのお問い合わせ■

防衛医科大学校  
免疫・微生物学講座 教授 木下 学 (きのした まなぶ)  
TEL : 04-2995-1541 (直通) FAX : 04-2996-5194  
E-mail : manabu@ndmc.ac.jp

■人工赤血球製剤についてのお問い合わせ■

奈良県立医科大学  
医学部化学教室 教授 酒井 宏水 (さかい ひろみ)  
TEL : 0744-29-8810 (直通) FAX : 0744-29-8810  
E-mail : hirosakai@naramed-u.ac.jp

このプレスリリースは、文部科学省記者会、所沢市記者クラブ、奈良県政・経済記者クラブ、奈良県文化教育記者クラブ、橿原記者クラブ、大阪科学・大学記者クラブ及び川越新聞記者会へ配布しております。