

## 目 次

# 人工血液

第2巻 第2号 1994年6月

|                             |          |
|-----------------------------|----------|
| 会告 第1回日本血液代替物学会年次大会プログラム・抄録 | 24       |
| 特集 小胞体型赤血球代替物               |          |
| ヘモグロビン小胞体(Hb-vesicle)       | 武岡真司 36  |
| リポソーム型人工赤血球(NRC)            | 鈴木一比好 39 |
| 重合性リン脂質を利用した人工赤血球の開発(ARC)   | 守沢和也 41  |
| 連載 獣医療における血液代替物             |          |
| 序 獣医学教育と獣医療の現状              | 藤永 徹 44  |
| 小動物血液型システムと輸血の現状            | 江島博廉 47  |
| 学会見聞記 「第20回医工懇談会」に参加して      | 金森敏幸 52  |

## Contents

# ARTIFICIAL BLOOD

Vol. 2 No. 2 June, 1994

|  |                       |
|--|-----------------------|
| <i>Announcement: The 1st annual meeting of the Society of Blood Substitutes, Japan, Program and Abstracts</i> ..... 24 |                       |
| <i>Feature Subject: Vesicle-type Red Cell Substitutes</i>  |                       |
| Hemoglobin-vesicle   | Shinji Takeoka 36     |
| Neo Red Cell as artificial red cell  | Kazuhiko Suzuki 39    |
| Development of Artificial Red Cell with polymerizable phospholipid   | Kazuya Morizawa 41    |
| <i>Series: Veterinary Medicine and Blood Substitutes</i>   |                       |
| Current status of veterinary medicine and education  | Toru Fujinaga 44      |
| Canine and feline blood group systems and blood transfusion  | Yasuhiro Ejima 47     |
| Meeting Report   | Toshiyuki Kanamori 52 |

# みどりのやすらぎ

いのち、ほのぼの。

この地球上では、さまざまな生命が  
まっすぐ前を向き、一生懸命に生きています。

森、動物、草、花、そして人…。

私たちができることは、  
この自然と生命を守るための確かな医薬品づくり。  
一步一歩、着実に歩みつづけます。



APAM ミドリ十字

株式会社ミドリ十字 〒541 大阪市中央区今橋1-3-3

# 第1回 日本血液代替物学会年次大会

The First Annual Meeting of The Society of Blood  
Substitutes, Japan

June 16(Thu) - 17(Fri), 1994  
ホテルオークラ 別館 春日の間

日本血液代替物学会第1回年次大会会長  
慶應義塾大学医学部呼吸器外科  
小林紘一

## 大会長挨拶

日本血液代替物学会は1993年7月に発足し、同年12月にその記念シンポジウムが早稲田大学土田英俊会長のもとで開催され、学会としての活動の第一歩を踏み出しました。会員間の意見の交換が活発になり、開発・研究に拍車がかかるものと期待されます。

私はこの4、5年来、人工血液に関する国際学会に積極的に参加してきましたが、海外、特に米国でのこの領域における進歩の早さには目を見はるものがあります。その要因の一つは当然のことながら臨床応用を目指した企業サイドの活発な開発活動—先陣争い、すなわち企業戦争といっても良いかもしれません—があります。その一端を知るために本大会ではSomatogen社のDr. Gerberをお招きし recombinant human hemoglobinについての講演をお願いしました。一方、本邦での血液代替物に関する学会活動は比較的少数の企業と研究者にとどまっているのが現状と言えましょう。もっと裾野を広くし、興味を持つ大勢の人達が血液代替物の開発や研究に幅広く携われることができる様な工夫が是非必要と思われます。そのためには理工学、医学、薬学そして産業サイドが一致協力してその potentiality を高める必要があります。日本血液代替物学会設立の意義はまさにこのことにあるわけですが、今回一般演題の応募が15題もあり大変喜ばしいことと皆様に感謝申し上げます。

赤血球などの生きた細胞は機能を発揮するという面からは当然ながら多くの長所を持ちますが、一方保存などに関してはそれ故の不便さをも持ち合わせます。人工物にも同じ様なことがいえましょう。

人間の知的欲求には限りがなく、より良いものを求めて模索が続きます。酸素運搬を例にとっても輸血に際して、血液型という免疫学的制約を逃れ得ないと長い間思っていたものが、緊急時などの使用を目的として血液型に関係なく、また棚保存の可能な代替物を開発することが可能な時代となりました。さらにその対象は白血球や血小板などの血球成分や血清成分へ、またこれらを modulate する cytokine の研究へと広がって行くことでしょう。

まだ、生まれたばかりの本学会ですが、その存在の意義を示すには活発な学会活動が必須で、そのためには産学の協力が不可欠です。そのような意味で本大会が今後の発展の一助になればと願っております。

皆様の積極的なご参加とご支援を宜しくお願い申し上げる次第です。

日本血液代替物学会第1回年次大会会長  
慶應義塾大学医学部呼吸器外科  
小林紘一

## 第一回日本血液代替物学会年次大会スケジュール

| 第一日目<br>6月16日(木) |               | 第二日目<br>6月17日(金) |                       |
|------------------|---------------|------------------|-----------------------|
| 10:30 ~ 11:00    | 理 事 会         | 9:00 ~ 9:20      | 【一般】広島大学 和田           |
| 11:00 ~ 12:00    | 評 議 委 員 会     | 9:20 ~ 9:40      | 【一般】新潟大学 棚沢           |
| 12:00 ~ 13:00    | 昼 休 み         | 9:40 ~ 10:00     | 【一般】長崎大学 新宮           |
| 13:00 ~ 13:05    | 開 会 の 辞       | 10:00 ~ 10:20    | 【一般】浜松医科大学 小原         |
| 13:05 ~ 13:50    | 【特別】東京女子医大 清水 | 10:20 ~ 10:30    | 休 憩                   |
| 13:50 ~ 14:35    | 【特別】川崎医科大学 高折 | 10:30 ~ 11:15    | 【特別】慶應義塾大学 池田         |
| 14:35 ~ 15:20    | 【特別】早稲田大学 土田  | 11:15 ~ 12:00    | 【大會長】慶應義塾大学 小林        |
| 15:20 ~ 15:35    | コーヒーブレイク      | 12:00 ~ 13:00    | 昼 休 み                 |
| 15:35 ~ 16:20    | 【特別】浜松医科大学 馬場 | 13:00 ~ 13:30    | 総 会                   |
| 16:20 ~ 16:40    | 【一般】北海道赤十字 仲井 | 13:30 ~ 14:15    | 【招請】Rockefeller Sassa |
| 16:40 ~ 17:00    | 【一般】日本油脂 栗井   | 14:15 ~ 15:30    | 【招請】Somatogen Gerber  |
| 17:00 ~ 17:20    | 【一般】味の素 岩下    | 15:30 ~ 15:45    | コーヒーブレイク              |
| 17:20 ~ 17:40    | 【一般】熊本大学 西    | 15:45 ~ 16:30    | 【特別】福島県立医大 元木         |
| 17:40 ~ 17:50    | 休 憩           | 16:30 ~ 16:50    | 【一般】早稲田大学 武岡          |
| 17:50 ~ 18:10    | 【一般】福島県立医大 薄場 | 16:50 ~ 17:10    | 【一般】早稲田大学 酒井          |
| 18:10 ~ 18:30    | 【一般】テルモ(株) 後藤 | 17:10 ~ 17:30    | 【一般】早稲田大学 小松          |
| 18:30 ~ 18:50    | 【一般】テルモ(株) 緒方 | 17:30 ~ 17:50    | 【一般】慶應義塾大学 柿崎         |
| 19:10 ~ 21:00    | 懇 親 会         | 17:50 ~ 17:55    | 閉 会 の 辞               |

---

## 第一日目 6月16日(木)

---

13:00 ~ 13:05

開会の辞

13:05 ~ 13:50

【特別講演】

「記念シンポジウム：人工血液の安全性と適応」の総括  
東京女子医科大学輸血部 清水 勝

13:50 ~ 14:35

【特別講演】

出血とその治療－循環系の反応－  
川崎医科大学麻酔学 高折益彦

14:35 ~ 15:20

【特別講演】

人工酸素運搬体の展開  
早稲田大学理工学部 土田英俊

15:20 ~ 15:35

コーヒーブレイク

15:35 ~ 16:20

【特別講演】

組織虚血の予知と酸素運搬体投与による予防  
浜松医科大学第2外科 馬場正三

16:20 ~ 17:40

【一般演題】

座長 西 勝英 熊本大学医学部

ヘモグロビン誘導体による血管収縮機構の解析

北海道赤十字血液センター 仲井邦彦, 高橋恒夫, 関口定美  
北海道大学獣医学部家畜薬理学 太田利男, 中里幸和  
北海道大学医学部循環器内科学 佐久間一郎, 北畠 顕

人工赤血球(A R C)の急性期免疫系に及ぼす影響

日本油脂(株)筑波研究所 栗井浩二, 守沢和也, 赤間和博, 矢野嘉宏, 遠藤さおり  
徳山 悟, 佐藤 征

安定化ヘモグロビン(SHb)における構造－生理作用相関

味の素(株)中央研究所 岩下雄二, 山路香里, 吉田 清

各種血管床の血管作動物質反応に対するヘモグロビン-ポリオキシエチレン重合体PHPの作用についての検討

熊本大学医学部薬理学第2 西 勝英

17:40 ~ 17:50

休憩

17:50 ~ 18:50

【一般演題】

座長 岩下雄二 味の素(株)中央研究所

NRCの課題－臨床治験を前にして－

福島県立医科大学第1外科 薄場 彰, 元木良一  
テルモ(株) 緒方嘉貴, 鈴木一比好

NRCの製造法と量産化の展望

テルモ(株) 後藤博, 緒方嘉貴, 鈴木一比好, 上谷俊治

## メトヘモグロビン還元機構を有した人工赤血球の開発

テルモ(株) 緒方嘉貴, 岡本 武, 鈴木一比好, 上谷俊治

19:10 ~ 21:00 懇親会 別館12階 星雲の間

## 第二日目 6月17日(金)

9:00 ~ 10:20

### 【一般演題】

座長 薄場 彰 福島県立医科大学

#### フォリナートを原料とした液一液型人工肺の試作

広島大学第1外科 和田誠之, 末田泰二郎, 福永信太郎, 松浦雄一郎  
広島大学保健学科 梶原博毅

#### 人工血液を用いた血液置換が一過性脳虚血に与える影響についての実験

新潟大学第2外科 棚沢和彦, 大関 一, 江口昭治  
国立療養所犀潟病院神経内科 中島 孝  
同 神經病理 卷淵隆夫  
国立循環器病センター脳循環研究室 成富博章, 西浦美智子  
同 内科脳血管部門 宮下光太郎

#### イヌ24時間単純浸漬冷却保存肺におけるperfluoroochemicalsのリンス効果について —酸素化FC43・非酸素化FC43・FC43よりperfluorotributylamineを除いた乳剤を用いて—

長崎大学第1外科 新宮 浩, 川原克信, 高橋孝郎, 井出誠一郎, 佐々木伸文  
永安 武, 山本 聰, 岸本晃司, 山崎直哉, 富田正雄

#### 酸素化perfluoroochemical乳剤を用いた腹膜還流による小腸虚血再還流障害の予防

浜松医科大学第2外科 小原 誠, 金子 寛, 蜂谷 貴, 三岡 博, 馬場正三

10:20 ~ 10:30 休憩

10:30 ~ 11:15

### 【特別講演】

遺伝子組み換え型造血因子の臨床応用  
慶應義塾大学医学部内科 池田康夫

11:15 ~ 12:00

### 【大会長講演】

血液の酸素加 —ECMOから人工赤血球へ—  
慶應義塾大学医学部外科 小林紘一

12:00 ~ 13:00 昼休み

13:00 ~ 13:30 総会

13:30 ~ 14:15

### 【招請講演】

Regulation of Heme Biosynthesis  
The Rockefeller University Shigeru Sassa

14:15 ~ 15:30

### 【招請講演】

Phase I clinical experience with recombinant human hemoglobin  
Somatogen Inc. Michael J. Gerber

15:30 ~ 15:45 コーヒーブレイク

15:45 ~ 16:30 【特別講演】 ネオレッドセルーNeored Cell (NRC) —  
福島県立医科大学第1外科 元木良一

16:30 ~ 17:50 【一般講演】 座長 西出宏之 早稲田大学理工学部

Hb小胞体の非酵素的メト化抑制  
早稲田大学理工学部 武岡真司, 清野由里子, 酒井宏水, 土田英俊

オリゴ糖修飾Hb小胞体の分散安定度  
早稲田大学理工学部 酒井宏水, 大串 建, 武岡真司, 土田英俊

全合成系人工赤血球(lipidheme-microsphere)の設計と機能  
早稲田大学理工学部 小松晃之, 西出宏之, 土田英俊

全合成系人工赤血球(lipidheme-microsphere)の脱血犬における実験的検討  
慶應義塾大学医学部外科 柿崎 徹, 泉陽太郎, 小林紘一  
早稲田大学理工学部 小松晃之, 西出宏之, 土田英俊

17:50 ~ 17:55 閉会の辞

---

製品展示 NRC: テルモ(株)

ARC: 日本油脂(株)

参加要領 1) 参加費(予稿集を含む) : 会員10,000円, 非会員15,000円, 賛助会員30,000円, 会社50,000円. 参加費は  
当日会場受付にてお支払ください.  
2) 懇親会費 : 10,000円を当日会場受付にてお支払ください.  
3) 問い合わせ先 日本血液代替物学会 第1回年次大会会長 小林紘一  
〒160 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部呼吸器外科  
TEL: 03-3353-1211 内線2324, FAX: 03-3358-0567

年次大会一般演題の投稿用原稿提出のお願い

第1回年次大会に一般演題としてご発表頂いた演題につきましては、本誌原著扱いの論文としてご投稿をお願い  
しております。つきましては、年次大会当日に会場前の受付にご提出下さいますようお願い申し上げます。

- 原稿4部を提出ください。
- 査読用原稿の様式は問いません。Figure等（写真など複写により質の劣化するものを除く）は大切な原図を  
提出される必要はありません。ただし、査読後に提出頂く印刷用原稿は、本文は必ずワーピロを用いて作  
成したフロッピーでの提出をお願いします。また、印刷原稿でも、Tableは編集部にて入力し直すため手書  
き、ワープロファイル、印刷原稿のいずれでも構いません。Figureは直接オフセット原稿としますので、  
印刷原図を提出頂きます。カラー部分は著者の負担となります。以上の点を考慮してご準備下さい。詳細  
は投稿規定に準じます。

- 大会期間中に必ず提出ください。

## 【大会長講演】

血液の酸素加 —ECMOから人工赤血球へ—

小林紘一（慶應義塾大学医学部外科）

生体が生命を維持して行くための必須条件の一つに組織に対する絶え間のない酸素供給がある。血液の酸素加はいろいろな機序により障害されるがその対応について述べる。

### 1) 呼吸不全

血液の酸素加の場である肺が障害されたときには、酸素投与・機械呼吸などが行われるがそれでも十分でない場合には体外循環を用いた血液の酸素加 Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)が行われる。われわれは急性呼吸不全の患者8例に対してveno-arterial bypassによるECMOを施行した。外傷後の呼吸不全で、受傷後3日目にECMOによる治療を開始した1例にのみECMOからの離脱が可能であった。他の症例では肺病変が非可逆の変化を来しており救命できなかった。現在、veno-arterial bypassよりもveno-venous bypassが行われるようになり成績が向上している。

### 2) 肺での酸素加が期待できない時

肺病変が重篤で酸素加が期待できなくても循環が保たれていれば肺以外の臓器、例えば腹腔内の血管より酸素を取り込ませるExtrapulmonary Oxygenationの一つとしてperitoneal oxygenationが考えられる。兎を低濃度の酸素で換気し、低酸素血症を作成した後、腹腔内に酸素加した全合成系の酸素運搬体liposome hemeを灌流したところ低下していた混合静脈血酸素飽和度が上昇し、peritoneal oxygenationの可能性が示唆された。

3) 出血性ショックに対する全合成系酸素運搬体 liposome heme (L/H) 及び lipidheme mirosphere (LH-M) の投与犬より循環血液の40%を脱血し、ショックを作成した。酸素運搬量が減少したが、L/HまたはLH-Mを静脈内に投与することにより低下した酸素運搬量が回復した。

以上、臨床および実験データを示しながら血液の酸素加の重要性について述べる。

## 【招請講演】

Regulation of Heme Biosynthesis

Shigeru Sassa (The Rockefeller University, New York, USA)

Heme, the prosthetic group of all hemoproteins, plays a critical role in the transport of electrons and the oxygen molecule, in the removal of peroxides, in the oxidation of tryptophan, and in the biotransformation of drugs, environmental chemicals and endogenous substrates. There are distinctive aspects in the regulation of genes encoding the erythroid-specific δ-aminolevulinate(ALA) synthase(ALAS-E) and the non-specific ALA synthase (ALAS-N), the rate limiting enzyme in heme biosynthesis. It is known that the ALAS-N gene expression is suppressed by heme in the liver. Recent evidence suggests, however, that the ALAS-E gene can be up-regulated by heme in erythroid cells, and its synthesis is stimulated by heme at the translational level. These findings suggest that there is significant tissue-specific difference in the control of ALAS synthesis.

Microsomal heme oxygenase is the rate-limiting enzyme of heme catabolism. Recent evidence showed that this enzyme is also a heatshock protein, as well as an acute-phase reactant. As such, the enzyme induction is important in situations where the host is exposed to heat, infection, and other stresses. These findings suggest that heme oxygenase is an important protein in the cellular defence mechanism.

A number of inherited deficiencies of heme pathway enzymes in man are known as the porphyrias. We reported the first molecular analysis of the gene defects in ALA dehydratase porphyria, an acute hepatic porphyria, and erythropoietic protoporphyrina, an erythropoietic porphyria. These molecular studies of heme pathway enzymes begin to shed much light on better understanding of the disorders of heme biosynthesis.

## 【招請講演】

Phase I clinical experience with recombinant human hemoglobin

Michael J. Gerber (Somatogen Inc., Boulder, Colorado, USA)

Somatogen is developing recombinant human hemoglobin (rHb1.1) as a blood substitute and for several other clinical indications. rHb1.1 is a genetically engineered hemoglobin tetramer produced by co-expression of the di-α-globin and β-globin genes in *E. coli* bacteria. The result is a genetically fused, stable tetramer with an oxygen affinity comparable to intracellular native hemoglobin.

Four Phase I studies were conducted in normal male volunteers to determine the general safety of rHb1.1 as defined by the nature, incidence or severity of any adverse events or laboratory abnormalities. These studies encompassed a total of 93 subjects. Of these, 76 subjects received rHb1.1 and 17 subjects received human serum albumin (HSA) as a volume and colloid control. Two studies were dose and rate escalation studies where the subjects were infused with a single dose of either rHb1.1 or HSA. Dose ranged from

0.015 g/kg to 0.32 g/kg. The largest dose administered was 25.5 grams infused over 1.86 hours at a rate of 3.75 ml/kg/hr. While conducting the dose escalation studies, previously unanticipated mild to moderate gastrointestinal symptoms were identified. Subsequently, two additional studies were undertaken to determine if the gastrointestinal symptoms could be managed by therapeutic interventions and to further characterize the physiological basis for these findings.

In summary, there were no serious adverse events or evidence of renal, hepatic, cardiovascular or pulmonary toxicity. In addition, there was no evidence of renal impairment or appreciable renal excretion of rHb1.1. Some subjects developed one or more specific clinical findings including a mild to moderate pyrogenic response, mild elevations in blood pressure, gastrointestinal discomfort and dermatologic findings. The gastrointestinal adverse events were effectively managed with pharmacologic intervention that allowed dose escalation and completion of the volunteer studies.

This rigorous Phase I clinical program established the initial safety profile of rHb1.1 and the program has progressed into safety studies in anesthetized surgical patients.

### 【特別講演】

「記念シンポジウム：人工血液の安全性と適応」の総括

清水 勝（東京女子医科大学輸血部）

人工Hbの安全性と有効性の評価法及び研究の現状、将来の臨床上の適応疾患ないし病態並びに血液事業への影響について論じた。安全性と有効性の確認については、国際的に通用するものでなければならない。さらに保存安定性も重要である。動物実験については使用目的別の評価も必要とされるが、形態的変化の可逆性と機能異常の有無との関連性が論じられた。

適応疾患と病態については、移植臓器の保存に有用であるとの期待がもてた。外科的には、緊急時に血液型に関係なくO<sub>2</sub>運搬能を回復させることへの期待が大きかった。また、手術時の合併症であるARDSでは、腹腔内での換気が可能になるとの報告、また、麻酔時には、自己血の輸血への中継ぎ役として位置づけられるであろうとの報告が行われた。

血液疾患では、溶血性疾患で急激なHb低下をみる場合や高度の貧血で心不全の合併をみる場合には、薬剤の奏功するまでの間を持ちこたえるのに利用できるであろう。

血液事業への影響については、本来何ら抵触すべき問題ではなく、現実的には採血法の変更で対処可能であるとのことである。なお、人工Hbの需要動向については、発展途上国の血液問題をも含めて論ずることが望まれる。

### 【特別講演】

出血とその治療－循環系の反応－

高折益彦（川崎医科大学麻酔学）

出血にともない循環血液量（CBV）が減少、心拍出量（Q）、動脈血圧（AP）、が低下し、これが交感神経系を亢奮させる。それによって時としては上記変化にnegative feedbackをもたらし生命維持が得られる。しかしCBVの減少が著しかった場合、組織代謝が抑制され、これが別の臓器の代謝、そして機能を障害し、この連鎖反応により全身性機能不全に陥り生体は死に至る。しかし全身への酸素（O<sub>2</sub>）供給がある限界以上維持される限り生命は維持される。

出血に対する治療は、1) 血液O<sub>2</sub>量の回復と、2) CBVの回復とが基本である。すなわち、輸血である。出血に対して行った輸血で循環系が正常状態に回復するにはかなりの時間を要する。出血量がCBVの10%程度の時には同量の輸血により腹部臓器への貯留を来すが、20%程度の場合は腹部臓器の血液量（BV）は回復しない。

また、F cell ratioから見た微小循環への赤血球分布は減少したままである。しかしこれに対してα blockerは効果的である。なおCa拮抗薬も有効であろうが、動静脈短絡を増加させる性質上疑問が残る。

ヘモグロビン（Hb）を含有しない液体によるCBVの正常化もある限界まで可能である。すなわち単位動脈血中のO<sub>2</sub>含有量は減少しても、Qが増加することによってO<sub>2</sub>運搬能が増加し組織へのO<sub>2</sub>需給量を維持する。しかし血流の増加度は臓器により異なっていて主要臓器への配分は減少する。また臓器によっては血流が増加しても動静脈短絡が増加して実際のO<sub>2</sub>供給に役立たない場合も生じる。しかし生体全体としては微小循環系への赤血球の分布が高まりO<sub>2</sub>供給を高めている。そして事実組織でのO<sub>2</sub>分圧が維持されている。しかしさらに動脈血O<sub>2</sub>含有量が減少し、Qの増加が極限に達した場合は組織での酸素摂取率の増加によってこれが補われる。なお上記のQの増加はCBVの増加によって一部支えられている。したがって晶質液によって出血が治療されCBVの増加が少ない場合、あるいはCBVが減少する場合にはQの増加が認められない。したがってHbを含有しない液によるCBVの補いは膠質液、とりわけ血漿のそれよりも浸透圧の高い膠質液にて行うべきである。もちろん、組織間質圧を晶質液にて上昇させ、静脈還流に必要なvis a latereの上昇からQを維持することもある程度可能であるが、少なくとも臨床的な応用は望まれない。

また、血液Hb量の増加、すなわち赤血球量の増加も過度となれば末梢組織でのO<sub>2</sub>利用が減少することが知られている。この点も出血に対する治療上、注意を要する点といえよう。

## 【特別講演】

人工酸素運搬体の展開

土田英俊（早稲田大学理工学部）

血液成分の役割はそのほとんどについて、今日何等かの代替が具体化されているので、酸素運搬能を持つ赤血球の役割が実現しさえすれば、いわゆる人工血液（血液代替物）が可能になる。血液型に関係なく、棚置で何時でも何処でも供給できる安全な人工血液の利点は極めて明瞭で、その出現が待たれている。

ヘモグロビンから取出したヘムは直ちにヘミンとなり酸素結合能力を失うので、必要な修飾（グロビンの代替）が必要に成る。リピドヘム（1983年）はその具体例である。また、期限切れ保存血の有効利用として精製したヘモグロビンの修飾、あるいは小胞体として赤血球代替とする展開も着実に進歩しており、既に米国で臨床試験に供されている。原料もrecombinant-Hbの利用まで拡っており人工血液（血液代替物）の実用も間近いと思われる。

人工酸素運搬体に焦点を絞って、その展開の歴史と現状をまとめてみたい。

## 【特別講演】

組織虚血の予知と酸素運搬体投与による予防

馬場正三（浜松医科大学第2外科）

組織の虚血は組織の酸素消費と酸素供給量のバランスにより決まるが、動脈系のPO<sub>2</sub>が、必ずしも微少循環系の状態などにより局所の組織酸素濃度を反映するとは限らない。Fiddian Greenらは組織酸素をモニターする目的で消化管壁内pH(pHi)を測定出来るTonometerを開発した。消化管虚血に於いて最も抵抗の弱いのは粘膜であり、粘膜の破壊はストレス潰瘍や粘膜防御機構の破綻から、Bacterial TranslocationやEndotoxinの血中流入などを惹起し、MOFの原因の一つと考えられている。

虚血による粘膜障害は虚血病変とreperfusion injuryの和として現われ一定時間以上虚血が続くとirreversibleとなる。Tonometerを用い適切な治療域treatment windowを判定し、pHiがcritical levelに降下した時点で酸素供給体により消化管内洗浄を行うことにより、虚血病変を最小限に止めることが実験的、並びに臨床的に可能であることを観察した。

Stress Ulcer, MOFの予知と予防に役立つと考え、報告する。

## 【特別講演】

遺伝子組み換え型造血因子の臨床応用

池田康夫（慶應義塾大学医学部内科）

近年、造血に関するサイトカインが次々次々とクローニングされ、造血機構が分子レベルで次第に明らかになってきている。これらの基礎研究の成果は臨床医に大きな福音をもたらしているが、その最も顕著なものは遺伝子組み換え型造血因子の臨床応用である。同種血輸血を回避する医療のみならず、悪性腫瘍に対する新しい治療法の開発などへの貢献を中心にリコンビナント造血因子の果たす役割について概説する。

リコンビナント・エリスロポチン(rEpo)は腎不全患者の貧血改善に著明な効果をもたらすことは良く知られているが、最近では、必ずしもEpo低値でない患者の貧血にも有効であることが明らかとなって来ている。多発性骨髄腫、再生不良性貧血・骨髄異形成症候群、慢性関節リウマチ、抗癌剤投与後貧血などである。更に、rEpoの有用性は術前自己血貯血時の貧血の対策に於て明らかであり、平成5年12月より日常臨床で使用されるようになった。

G-CSF又はGM-CSFは、再生不良性貧血、骨髄異形成症候群などの白血球減少に著効を示す他、抗癌剤投与の白血球減少にも有効であり、これをを利用して、癌治療のdose又はschedule intensificationが可能になり、新しい治療プロトコールが作られつつある。また、G-CSFの骨髄性白血病細胞、多能性造血幹細胞への作用を利用した難治性白血病治療プロトコールや造血幹細胞採取プロトコールが始まっている。

この他の造血因子として、IL-3、IL-6などもその血小板増加作用につき臨床応用が始まって居り、これらについて総説的に述べる。

## 【特別講演】

ネオレッドセルーNeored Cell(NRC)－

元木良一（福島県立医科大学第1外科）

ネオレッドセル（Neored Cell, NRC）は、テルモ社が開発した封入ヘモグロビン型の人工赤血球である。

NRCは、高濃度のHbと酸素親和性低下剤を脂質2分子膜よりも薄く堅牢なカプセル内に封入したもので、カプセル表面は界面活性剤による修飾がほどこされ、粒子間の凝集防止が計られている。

これまで酸素運搬能、出血性ショックなどに対する循環動態改善能、血中停滞時間、血中よりの消失時間、臓器分布、免疫系への影響、血液凝固系への影響などを検討してきたが、性能からも、安全性からも優れた製剤のようであり、単なる失血の補充の域を越え、種々の病態における末梢循環不全あるいは酸素代謝の改善を期待した臨床応用が考えられる。

## 【一般講演】

ヘモグロビン誘導体による血管収縮機構の解析

仲井邦彦<sup>1</sup>, 太田利男<sup>2</sup>, 佐久間一郎<sup>3</sup>, 高橋恒夫<sup>1</sup>, 中里幸和<sup>2</sup>, 北畠 順<sup>3</sup>, 関口定美<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道赤十字血液センター,

<sup>2</sup>北海道大学獣医学部家畜薬理学, <sup>3</sup>北海道大学医学部循環器内科学)

ヘモグロビン(Hb)誘導体による副作用として血管収縮が大きな問題となっており、その機序は非Hb性因子とHb性因子に分けられる。非Hb性因子に関しては、stroma由来のリン脂質代謝物リバノスファチジルコリンがHb溶液に残存し、内皮依存性の血管弛緩を抑制する可能性をつきとめた。またHbは内皮由来弛緩因子である一酸化窒素を不活化するが、リポソーム型と各種cell-free誘導体を比較するとその活性化はcell-free Hbで高いこと、またcell-free HbはPEG等で修飾を行っていないものほど血管内皮に取り込まれ血管弛緩を抑制した。血管収縮の機序についてこれまでに得られた結果を概説する。

## 【一般講演】

人工赤血球(ARC)の急性期免疫系に及ぼす影響

粟井浩二, 守沢和也, 赤間和博, 矢野嘉宏, 遠藤さおり, 徳山悟, 佐藤 征 (日本油脂(株)筑波研究所)

ヒトヘモグロビンを重合性リン脂質でカプセル化し人工赤血球(ARC)を調製した。ラットまたはマウスの静脈内にARCを投与後、急性期における血液学的・血液生化学的検査、カーボンクリアランス法による網内系貪食機能及びエンドトキシン致死活性に対する影響について検討した。

ARC投与後の血液学的・血液生化学的検査については、投与後3日目まで若干の変化が認められたが、その後回復した。ARC投与後3日目までに肝臓ならびに脾臓重量の増加の極大を示し、その後徐々に回復し対照群に近づいていった。網内系貪食機能については、投与後3日目までは対照群と比較して低下傾向が認められたが、投与後7日目には回復した。エンドトキシン致死活性については、投与3, 7及び14日後いずれの時点においても対照群と有意な差は認められなかった。

## 【一般講演】

安定化ヘモグロビン(SHb)における構造-生理作用相関

岩下雄二, 山路香里, 吉田 清 (味の素(株)中央研究所)

安定化ヘモグロビン(SHb)は、赤血球代替機能を有する酸素運搬体として設計され、FDAのガイドラインに基づいて安全性評価が行われた。

ヘモグロビンバイオコンジュゲートのヒトによる安全性試験の結果から、酸素運搬体の投与に伴う血圧上昇が関心を呼んでいるため、SHb投与の血圧コントロールシステムへの影響を、1. 膜質浸透圧、2. ヘモグロビンのラジカル発生能およびラジカル消去能の観点から検討した。

この結果、

1. 高い膜質浸透圧を有する溶液の投与は、血圧の上昇をもたらす。

2. SHbは、SOD等を含むため活性酸素の生成度は低く、また遊離鉄の含量も少ない事から、ラジカル機構を通じての血圧上昇は少ない、

事が示唆された。

## 【一般講演】

各種血管床の血管作動物質反応に対するヘモグロビン-ポリオキシエチレン重合体(PHP)の作用についての検討

西 勝英 (熊本大学医学部薬理学第2)

酸素運搬代替物として開発されたピリドキサル化ヘモグロビン-ポリオキシエチレン重合体(PHP)の血管作動物質の各種血管に及ぼす影響について検討を行なった。灌流液には6%PHP液を用い、薬物に対する冠血管、肺血管、腸間膜血管、下腿血管、腎血管抵抗性を測定した。

PHP液では、多くの血管床で灌流圧は一過性の上昇後低下の二相性の変化を示し対照群(HES)と有意差が認められた。AChとNGは灌流圧低下を起こした。NEとAG-11は、灌流圧を上昇させ、PHP群とSFH群では、対照群に比べて灌流圧增加反応に有意な増大が認められた。以上の結果より、PHP液は、血管平滑筋の緊張に直接作用を持つこと、またPHP液はAChによるEDRFを抑制しない事、NEとAG-11に対して収縮反応の増大を示す事が明らかとなった。

PHPの臨床応用にいたる開発研究における本研究の位置づけについて検討する。

## 【一般講演】

NRCの課題-臨床治験を前にして-

薄場 彰<sup>1</sup>, 元木良一<sup>1</sup>, 緒方嘉貴<sup>2</sup>, 鈴木一比好<sup>2</sup> (<sup>1</sup>福島県立医科大学第1外科, <sup>2</sup>テルモ(株))

Fluosol-DA(F-DA)は臨床応用された世界最初の人工血液で今後の人工血液開発上貴重な経験となった。そこで臨床経験を基にネオレッドセル(NRC)の課題を考察した。F-DAは出血性ショック治療に最も有効であったが、投与量、酸素運搬、循環維持に問題があった。投与量は無制限が原則だがF-DAでは体外排泄に問題があり制限された。NRCではヘモグロビン(Hb)は代謝されるが、膜成分の脂質代謝に問題が残る。F-DAとは異なりNRCの酸素運搬能は魅力だが、反面原材料のHb確保が問題で、リコンビナントHbや動物血の利用が課題となる。両者とも循環改善効果は著明だが、NRCでは外液組成に課題がある。

## 【一般講演】

NRCの製造法と量産化の展望

後藤 博, 緒方嘉貴, 鈴木一比好, 上谷俊治 (テルモ(株))

【緒言】我々は高濃度ヘモグロビンを内包したリポソーム型人工赤血球(NRC)の開発を行っている。NRCの特徴は酸素親和性をコントロール可能で、内部にメト化還元機構を持ち、リポソーム表面に血漿中での凝集防止のための修飾を行っていることである。

今回はNRCの製造方法と将来の展望について詳細を報告する。

【製造法】製造中のヘモグロビン及び酸素のダメージの低減とリポソーム粒子径の均一性を考慮した調製装置及びカプセル化効率、原料回収率を上げるための調製条件、工程回路の設定等について検討を行った。

【結果と展望】NRCのカプセル効率(Hb(g)/脂質(g))1.6~2.0、原料回収率2~3倍の増収を得た。現在、月産40リットルを検討中である。

### 【一般講演】

メトヘモグロビン還元機構を有した人工赤血球の開発

緒方嘉貴、岡本 武、鈴木一比好、上谷俊治（テルモ(株)）

従来のリポソーム型人工赤血球ではメトヘモグロビンの還元機構を有さないために、生体内においてヘモグロビンの酸化が起こり酸素運搬能が低下するという問題点があった。今回我々は赤血球中に存在する還元酸素系を生かし、メトヘモグロビンの生成を抑制した人工赤血球の開発に成功したので報告する。

この人工赤血球はIn-Vitro (37°C)において24時間で10%以内、また従来型の人工赤血球では24時間で90%以上が酸化するマウス投与系において、ヘモグロビンの酸化を17%に抑制することに成功した。

現在、臨床使用と同等の条件で、この還元機構を有した人工赤血球の酸化抑制効果を検討中である。

### 【一般講演】

フォリナートを原料とした液-液型人工肺の試作

和田誠之<sup>1</sup>、末田泰二郎<sup>1</sup>、福永信太郎<sup>1</sup>、梶原博毅<sup>2</sup>、松浦雄一郎<sup>1</sup>（<sup>1</sup>広島大学第1外科、<sup>2</sup>広島大学保健学科）

優れた酸素運搬体で生体に無害なフォリナートを用いて液-液型人工肺を3種類試作して実験的に検討した。1) 液-液型人工肺：フォリナートを静脈血内に直接導き酸素加し、その後比重差で分離して酸素加血のみ送血する人工肺。酸素加は優れていたが、血液とフォリナートの分離が不十分な欠点があった。2) 回転円板型人工肺：円筒内をフォリナートと血液が層層で流れ、回転円板が回転して血液を酸素加する。酸素加能と炭酸ガス排出能は十分とはいえないがフォリナート塞栓はできにくくなった。3) 気泡ポンプ型人工肺：気泡ポンプの原理で血液を酸素加する。血液充填量が少なく動力源が必要な利点があったが、流量は十分ではなかった。

### 【一般講演】

人工血液を用いた血液置換が一過性脳虚血に与える影響についての実験

株澤和彦<sup>1</sup>、大関 一<sup>1</sup>、江口昭治<sup>1</sup>、中島 孝<sup>2</sup>、巻淵隆夫<sup>3</sup>、成富博章<sup>4</sup>、西浦美智子<sup>4</sup>、宮下光太郎<sup>5</sup>（<sup>1</sup>新潟大学第2外科、<sup>2</sup>国立療養所犀潟病院神経内科、<sup>3</sup>同 神經病理、<sup>4</sup>国立循環器病センター脳循環研究室、<sup>5</sup>同 内科脳血管部門）

【目的】人工血液を用いた血液置換により、酸素運搬能を維持し

たままの血液成分減少が、一過性脳虚血に対して脳保護効果を示すか否かについて検討した。

【方法】人工血液としてFC43を使用、砂ネズミを5群に分け、A、B群では5ml脱血し同時に同量FC43を輸液して血液置換。さらにA群では直腸温37°Cで両側総頸動脈を5分間閉塞させて一過性前脳虚血負荷。C群では血液置換せずに同様に脳虚血負荷し、D群では1ml脱血し同時に1ml生理食塩水を輸液して血液希釈した直後に脳虚血負荷。E群では3ml脱血し同時に3ml輸血し24時間後に脳虚血負荷した。各々操作1週間後に断頭し、HE、KB染色により組織学的に検討した。

【結果】血液置換直後の平均Htは17%で、A群のCA1細胞生存率はC、D、E群に比して有意に大であった。

結論：FC43を用いた血液置換により一過性脳虚血後の神経細胞障害に軽減が見られた。

### 【一般講演】

イヌ24時間単純浸漬冷却保存肺におけるperfluorochemicalsのリノス効果について -酸素化FC43・非酸素化FC43・FC43よりperfluorotributylamineを除いた乳剤を用いて-

新宮 浩、川原克信、高橋孝郎、井出誠一郎、佐々木伸文、永安 武、山本 聰、岸本晃司、山崎直哉、富田正雄（長崎大学第1外科）

保存肺の阻血再灌流障害の防止にperfluorochemicalsであるFC43 (perfluorotributylamine) がリンス液として有用か否かについてイヌ摘出左肺灌流モデルを用いて実験的に検討した。雑種成犬を用い、全身麻酔後、肺動脈本幹より4°Cのユ-ロカリゾ<sup>®</sup>液500 mlをflushし心肺ブロックにて摘出した。24時間4°C単純浸漬冷却保存後、左肺を灌流回路に接続し、室内気換気し、リンス液250 mlを肺動脈よりリンス後、同種静脉血400 mlで再灌流し、2時間観察した。(1)酸素化FC43群(n=6)、(2)非酸素化FC43群(n=4)、(3)F68群(n=5)：FC43溶液よりperfluorotributylamineを除いた乳剤、(4)コントロール群(n=5)：リンスを行わずに静脉血で灌流。結果：(1)群は120分間灌流でき、肺コラーゲン・肺血管抵抗・灌流後の左下葉の湿乾燥重量比は他群より有意に良好であり、組織学的にも酸素化FC43群は、肺水腫・肺胞内出血が軽度であった。イヌ24時間ユ-ロカリゾ<sup>®</sup>液単純浸漬冷却保存肺の再灌流の軽減には酸素化したFC43が有用であることが示唆された。

### 【一般講演】

酸素化perfluorochemical乳剤を用いた腹膜還流による小腸虚血再灌流障害の予防

小原 誠、金子 寛、蜂谷 貴、三岡 博、馬場正三（浜松医科大学第2外科）

【目的】SMA遮断による小腸虚血ラットモデルにおいて、酸素化perfluorochemical乳剤を用いた腹膜還流の効果を検討した。

【方法】270~320 g雄性WistarラットのSMAを45分遮断中、酸素化perfluorochemical乳剤により流速20 ml/分で腹膜還流を行い、非還流群との24時間生命予後と、遮断後3時間および9時間の血中エンドトキシン値を比較した。

**【結果】** 非還流群の24時間生存率は14%，還流群は70%であった。遮断3時間後の血中エンドトキシン値は非還流群で940±100 pg/ml，還流群は121±17 pg/ml，遮断9時間後ではそれぞれ375±43 pg/ml，63±18 pg/mlで，還流群で有意に低い値を示した。

### 【一般講演】

#### Hb小胞体の非酵素的メト化抑制

武岡真司，清野由里子，酒井宏水，土田英俊（早稲田大学理工学部）

メトHb還元酵素系や活性酸素消去系などを完全に除去した、加熱処理した精製ヒトヘモグロビン(Hb)を、リン脂質二分子膜にて被覆してHb小胞体とする。この小胞体にメトHbの非酵素的還元を目的とした還元剤を導入した効果を観測した。Hb小胞体中のHbは37°Cでは24時間で30%程度メト化が進行する。アスコルビン酸や亜ニチオン酸などはメトHbを速やかに還元するが、酸素酸化されて速やかに失活、生じた活性酸素種は逆にHbのメト化を促進する。従って最適還元系構築には、Hbの酸化反応系、還元剤の酸化反応系、還元剤によるメトHbの還元反応を同時に考慮すべきで、各素反応式の速度定数、濃度、酸素分圧からsimulationによって効果のある還元剤や添加条件を検討した。その結果、thiol類、(NADH<sup>+</sup> mediator)系が優れた効果を認めるので報告したい。

### 【一般講演】

#### オリゴ糖修飾Hb小胞体の分散安定度

酒井宏水、大串建、武岡真司、土田英俊（早稲田大学理工学部）

高濃度Hb(>30%)を脂質二分子膜にて被覆したHb小胞体表面のオリゴ糖修飾により、長期保存安定度や血中分散安定度の高いHb小胞体が得られる。合成オリゴ糖脂質を二分子膜へ導入した効果について検討し、オリゴ糖が膜表面で十分な排除体積効果を示す場合、小胞体凝集の開始剤(Ca<sup>2+</sup>、dextran(分子量4万))存在下でも小胞体の凝集が抑制されることが明らかになった。また、オリゴ糖修飾により、凍結融解後でも粒径や酸素親和度に変化が認められず、Hbの漏出も無い。これは凍結保存可能を示している。更に、血漿中における分散安定度の向上について、粘度測定、小胞体の粒径、吸着蛋白質の解析( SDS-PAGE)、血液凝固試験、血中滞留時間の測定から議論する。

### 【一般講演】

#### 全合成系人工赤血球(lipidheme-microsphere)の設計と機能

小松晃之、西出宏之、土田英俊（早稲田大学理工学部）

脂肪油滴を両親媒性のヘム誘導体(リピドヘム)で被覆したリピドヘム小球は、生理条件(pH7.4, 37°C)下で酸素を可逆的に結合解離できる全合成系の赤血球代替物である。酸素運搬機能(酸素親和度(P<sub>50</sub>)、酸素鉛体の半減期など)は、酸素吸着席となるリピドヘムの分子構造を精密設計・合成することで任意に制御にできる。微小球表面がリピドヘムで被覆されている構造なので、その

粒径はリピドヘムと脂肪(トリグリセリド)の組成により調整(φ: 30-150 nm)できることを明らかにした。

得られる鮮赤色懸濁液の溶液物性(粘性: 1.2 cP, 比重: 1.001など)も人工赤血球としての要件を満たしており、血液適合性も良い。

油滴小球の内部へ脂溶性ヘム誘導体を添加した系や、塩基型脂肪を用いた系など最近の結果に触れ、リピドヘム小球の分子設計と機能の関連について述べたい。

### 【一般講演】

#### 全合成系人工赤血球(lipidheme-microsphere)の脱血犬における実験的検討

柿崎徹<sup>1</sup>、泉陽太郎<sup>1</sup>、小林紘一<sup>1</sup>、小松晃之<sup>2</sup>、西出宏之、土田英俊<sup>2</sup>（<sup>1</sup>慶應義塾大学医学部、<sup>2</sup>早稲田大学理工学部）

トリグリセリドを酸素結合能を有するヘム誘導体lipidhemeで乳化することにより、油滴小球microsphereをlipidhemeで被覆させた、新しい型の全合成系人工赤血球 lipidheme-microsphere (LHM)を開発した。このトリグリセリドの油滴小球は、脂質コロイド製剤として現在臨床で使用されており、その安全性についてはほぼ確立されている。今回我々は体重約8 kgのビーグル犬6頭を用い、LHMの生体内における酸素運搬能、血中滞留時間、血行動態および血液生化学におよぼす影響などにつき検討したので報告する。

# ヘモグロビン小胞体(Hb-vesicle)

武岡真司, 土田英俊

Shinji Takeoka, Eishun Tsuchida

## 1. 小胞体型赤血球代替物への期待と開発動向

赤血球から単離したヘモグロビン(Hb)をそのまま赤血球代替物として投与する場合の問題は、1)速やかにサブユニットに解離し腎の糸球体から除去されるため血中滞留時間が極めて短く腎毒性を引き起す、2)2,3-diphosphoglycerate(2,3-DPG, アロステリックエフェクター)が除去されているため、酸素親和性が高くなり酸素運搬効率がよくない、3)膠質浸透圧や粘度が高くなる、また、4)単離したHb自体に毒性や生理活性がある。Hb修飾系ではこれらの問題が回避できるとして展開され米国を中心として急速に開発が進み、現在臨床第2相試験に入っている。しかし、裸のHbを用いる問題点も指摘されており、赤血球(膜)の意義が改めて評価されている。例えば、血管内皮由来弛緩因子(EDRF)であるNO(一酸化窒素)が修飾Hbに捕捉されるため、投与後の異常な血圧亢進を認めるが、Hb小胞体ではそのような変化は観測されていない。

細胞膜成分であるリン脂質が構成する膜でHbを包んだ小胞体を赤血球代替物として用いる試みは、既に15年ほど前から検討が開始されていた<sup>1-5</sup>。この方法は前述した問題点全てを解決できると期待されたが、初期の動物試験成績は必ずしも良好ではなかった。その理由は小胞体粒径が大きいので、1)フィルター除菌ができない、2)投与後速やかに細網内皮系に捕捉されることに由来する困難、そして、3)保存中あるいは投与後も凝集や融合、小胞体内容の漏出が認められる。特に、初期の小胞体の被膜は厚くしかも比較的低濃度のHbが用いられていたので、体内に入るリン脂質総量が多くなるため網内皮系の機能低下が認められ、充分量の酸素を輸送する効力(efficacy)を評価できるまでの実質投与量を向上させることに困難があったのである。

最近は分子集合の状態制御技術が進展して、粒径は除菌可能な0.2 μm程度に調節、また被覆膜厚は薄く(≤10 nm程度)且つ内部には高濃度Hb(≥35 g/dl)の取込みが可能となって、Hb小胞体系の性能は著しく向上した。従って、修飾Hbに困難があると、直ちに小胞体系が赤血球代替物として利用されるのは間違いない。現状でも経済的観点からの問題を除けば小胞体系の方に利点が多い。この分野の我が国の水準は基礎科学の構築を含め、現在実質的に世界最先端にあると言って良い。粒径約0.2 μmに制御され、安定小胞体として独自の工夫がなされているほか、アロステリックエフェクターや還元系の添加など、いわゆる製剤化の検討が進んでいる。技術開発の重要な点は、1)粒径が制御された小胞体系の製造

過程の確立と経済性の向上<sup>6</sup>、2)投与Hb量に対するリン脂質総量の低下<sup>7</sup>、3)メトHb生成の効率的な抑制<sup>8</sup>、4)細網内皮系の機能低下と回復速度の評価と対策<sup>9</sup>、5)代謝速度と代謝経路の解明<sup>9</sup>、などである。

以下に発表者らが展開しているHb小胞体を紹介する。

## 2. Hb小胞体の特徴

分子間相互作用力や分子運動を考慮に入れた設計により、最適条件(温度、粘度、表面電位、ゼータ電位、応力など)を選び、粒径、被覆膜厚、小胞体内のHb濃度などを決定するため、精密な制御技術の確立を目指している<sup>10</sup>。また、小胞体表面のオリゴ糖修飾は保存(棚置、凍結、粉末)に際して、あるいは体内投与後の血流中に於ける小胞体の分散安定度向上にも役立っている<sup>11,12</sup>。メト化反応の速度論的検討<sup>13</sup>からは、非酵素的還元についての有力知見も蓄積されてきている。Fig.1はHb小胞体の構造である。

### 2.1. Hbの精製と濃縮<sup>14</sup>

ヒト赤血球(日本赤十字社提供)から精製したHbを使用。赤血球膜表面の型物質や膜成分は強い生理活性を示すので、ストロマ(stroma)成分の完全除去が必要である。赤血球には各種の酵素系が存在するが、それらの安定度や役割は必ずしもすべてが明確に

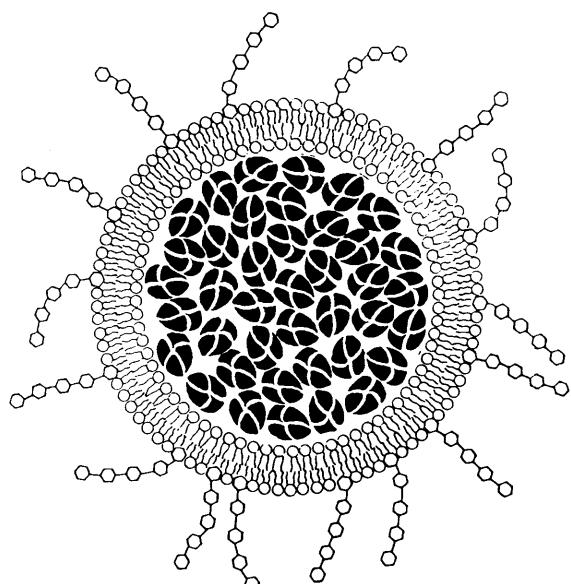


Fig. 1. Structure of Hb-vesicle.

されてはいない。また、定量や活性度測定も煩雑である。そこで発表者らはHb以外の蛋白質を完全に除去した精製Hb系についての、小胞体生成に尽力している。先ずCO化させた赤血球について、溶剤処理と加熱(60~65°C, 10 hrs)処理を加え、ストロマとHb以外の蛋白質を全て除去する。このあと低分子量物質および塩類(無機イオン)を透析除去後所定濃度まで濃縮し、必要量の添加物を加える製剤過程を経て造粒、次いで滅菌フィルタ(0.2 μm φ)による透過処理により粒径分布を調整。このHbCO小胞体分散系を液膜状態とし、可視光照射下で動的処理により割合簡単にHbO<sub>2</sub>小胞体に変換する。原料に用いる精製Hb溶液は、45 g/dlの高濃度でもフィルタ透過性良好であるが、Hb小胞体分散系の粒径分布調整には少し時間がかかる。

## 2.2. Hb小胞体の調製<sup>7,10)</sup>

アロステリックエフェクターとしてピリドキサール5'リン酸(PLP)、グルタチオン(GSH)など還元剤の所定量を添加した高濃

度Hb溶液に、脂質混合物(DPPC/コレステロール/パルミチン酸/オリゴ糖脂質)を分散させ、この混合系を所定粒径の細孔を通過させ一次粒子とする。次いで、すり応力をかけた多孔膜透過によって粒径を調整、目的とする粒度分布のHb小胞体系へ変換させ、最終的に孔径0.2 μmの膜フィルタ(polycarbonate製)を透過させ、粒径の揃った分散系とする。膜表面の電位などとも関連するが膜厚はHb濃度と系の粘度がある数値範囲にあるとき極大となる。これら条件を厳密に設定して調製すると、粒径0.2(±0.05) μm、小胞体内Hb濃度[35~40 g/dl(調整可)]、小胞体分散系の全Hb濃度が10 g/dl、酸素親和度( $P_{50}$ )30-40 Torr(調整可)の特徴を持った高性能Hb小胞体系が生成する。現在、リットル規模でこの系が得られるようになっており、この系のHbと脂質成分の重量比[Hb]/[Lipid]は1.3~1.5程度となるので、従来に比較すると体内投与Hb量は大幅に向上的に向上している。

## 2.3. Hb小胞体の特性

Hb小胞体の酸素結合解離曲線がFig. 2である。Hb溶液に対して3モル当量のPLPを添加調製したHb小胞体の酸素親和度 $P_{50}$ は39 Torrとなるから、肺と混合静脈の間の酸素分圧差によって、結合酸素量の約43%が放出されることになる。PLP添加量を減少させると、 $P_{50}$ を低下できヒト血液のそれと同じにも調節できる。

また、非酵素的メトHb還元を目的とする還元剤添加では、種類によっては還元剤が直接に酸素酸化を受けるだけでなく却って副生する活性酸素がメトHb生成を促進するため採用できない。他方、GSHなどのチオール類やニコチンアミド系では、添加条件の選択により還元速度制御が容易であるので、非酵素的メト化抑制に有効である<sup>13)</sup>。

発表者らのHb小胞体系の特徴は、小胞体表面のオリゴ糖修飾にあり、これが分散安定度を高め長期保存時の凝集やHb漏出の防止に働く点にある。Ca<sup>2+</sup>イオンやデキストランの添加は一般に凝集促進効果を示すが、この系では全く凝集を認めない<sup>11)</sup>。しかも、凍結や乾燥による保存のあと、投与のため小胞体系を再生する場合にも優れた効果を示す<sup>12)</sup>。Fig. 3に乾燥体の再生に伴う小胞体の粒径変化とHb漏出度をオリゴ糖被覆量との関係で示した。糖の表面修飾が無い系では破壊や粒径変化が認められる。血流中に於けるオリゴ糖被覆小胞体の動態観測を行っている。

## 3.まとめ

新しい方法により高純度に精製したHbの高濃度溶液を、適切な分子集合制御条件下でリン脂質被覆膜の小胞体にする方法で、高濃度Hbの小胞体分散系を調製。小胞体表面をオリゴ糖修飾すると、高い分散安定度と保存安定度が得られる。還元剤導入による非酵素的にメトHb還元が可能となった。系の全Hb濃度10 g/dlのHb小胞体系についての動物試験成績は良好で、in vitro試験の成果を裏付ける結果が得られている。

## 参考文献

- Djordjevich L, Miller IF. Synthetic erythrocytes from lipid encapsulated hemoglobin. Exp Hemat 1980;8:584-92.
- Hayward JA, Levine DM, Neufeld L, Simon SR, Johnston DS,

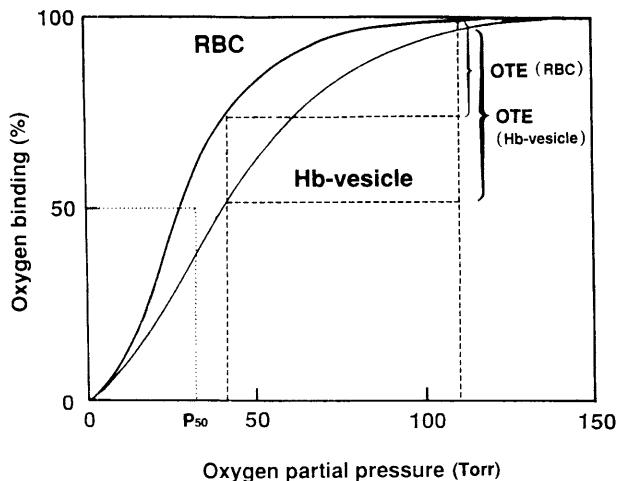


Fig. 2. Oxygen-binding properties of Hb-vesicle and human RBC (37°C, pH 7.4).

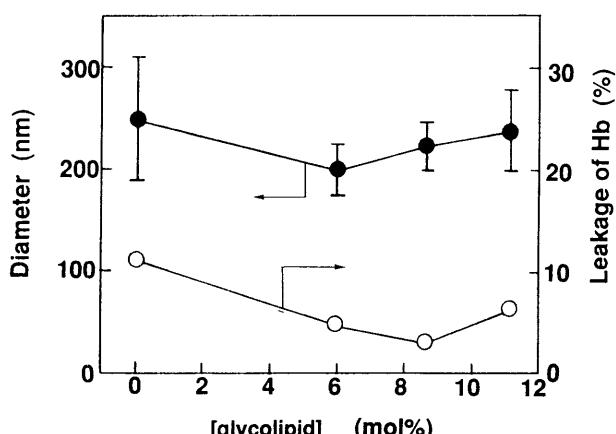


Fig. 3. Stability of Hb-vesicles against drying process. Measurements were carried out after redispersion of dried samples.

- Chapman, D. Polymerized liposomes as stable oxygen-carriers. FEBS Letters 1982;187:261-6.
3. 加藤淳, 荒川正幸, 近藤保. キチン補強リポソーム型人工赤血球. 日化誌1984;987-91.
  4. Hunt CA, Burnett RR, MacGregor RD, Strubbe AE, Lau DT, Taylor N, Kawada H. Synthesis and evaluation of a prototypal artificial red cell. Science 1985;230:1165-8.
  5. Beissinger RL, Farmer MC, Gossage JL. Liposome-encapsulated hemoglobin as a red cell surrogate preparation scale-up. Trans Am Soc Artif Int Organs 1986;32:58-63.
  6. Vidal-Naquet A, Gossage JL, Sullivan TP, Haynes JW, Gilruth BH, Beissinger RL, Sehgal LR, Rosen AL. Liposome-encapsulated hemoglobin as an artificial red blood cell: characterization and scale-up. Biomatr Artif Cells Artif Org 1989;17:531-52.
  7. Takeoka S, Ohgushi T, Sakai H, Nishide H, Tsuchida E. Preparation conditions of human hemoglobin vesicles covered with lipid membranes. Artif Organs Today 1993;3:129-36.
  8. Szebeni J, Hauser H, Whiterhalter KH. Factors influencing the *in vitro* stability of artificial red blood cells based on hemoglobin-containing liposomes. Biomat Artif Cells Artif Org 1986;16:301-12.
  9. Rudolph AS, Klipper RW, Goins B, Phillips WT. *In vivo* biodistribution of a radiolabeled blood substitute: <sup>99m</sup>Tc-labeled liposome-encapsulated hemoglobin in an anesthetized rabbit. Prc Natl Acad Sci USA, 1991;88:10976-80.
  10. Takeoka S, Terase K, Yokohama H, Sakai H, Nishide H, Tsuchida E. Interaction between phospholipid assembled and hemoglobin (Hb). J Macromol Chem-Pure Appl Chem 1994;A31:97-108.
  11. Takeoka S, Sakai H, Takisada M, Tsuchida E. Inhibition of intervesicular aggregation of phospholipid vesicles by incorporation of dialkyl oligosaccharide glycerol. Chem Lett 1992;1877-80.
  12. Sakai H, Takisada M, Takeoka S, Tsuchida E. Cryoprotection of synthetic glycolipids for phospholipid vesicles. Chem Lett 1993;1891-4.
  13. Sakai H, Takeoka S, Seino Y, Tsuchida E. Suppression of methemoglobin formation by glutathione in a concentrated hemoglobin solution and in a hemoglobin-vesicle. Bull Chem Soc Jpn 1994;67:1120-5.
  14. Sakai H, Takeoka S, Yokohama H, Seino Y, Nishide H, Tsuchida E. Purification of concentrated hemoglobin using organic solvent and heat treatment. Protein Express Purifi 1993;4:563-9.

ツムラは、ツムラ漢方製剤エキス顆粒(医療用)128品目+3品目により、高齢化社会の深まりつつある現実の治療に貢献しつつ、漢方製剤の科学的な実証を通じて、21世紀に至る長寿社会の治療手段としての役割をはたしていきたいと願っております。

# 胃炎のさまざまな症状に

胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で手足が冷えやすい場合に


43
ツムラ六君子湯
エキス顆粒(医療用)
健保適用

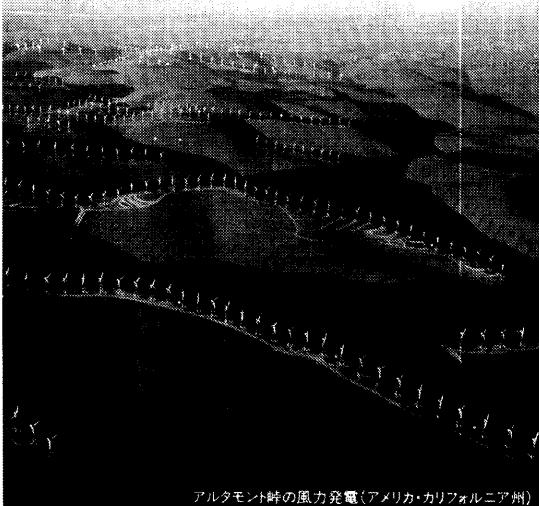
**■ 排出能促進作用と胃粘膜防御作用**

- 胃排出能促進作用と胃粘膜防御作用をあわせ持ります。<sup>1)2)3)4)5)</sup>
- 複雑な病態を示す慢性胃炎などの消化器不定愁訴に有用です。<sup>6)7)</sup>
- 胃炎の内視鏡所見に改善効果を發揮します。<sup>7)8)</sup>

**【文献】**
 1) 原澤 茂・他：消化器科 12, 215(1990)      2) 須山哲次・他：Progress in Medicine 11, 507(1991)  
 4) 坂上 博・他：Progress in Medicine 11, 497(1991)      5) 佐藤 弘・他：Pharma Medica 6 増刊号, 87(1988)  
 7) 三好秋馬・他：診断と治療 79, 789(1991)      8) 竹本忠良・他：消化器科 12, 223(1990)

|  |   |
|--|---|
| <b>功能・効果</b><br>胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で手足が冷えやすいものの次の諸症：<br>胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐 | <b>使用上の注意</b><br>(1)一般的な注意 1) 本剤を服用後、症状の改善が認められない場合は、他の医療用漢方製剤を考慮すること。2) 甘草を含有する漢方製剤を長期間投与する場合は、血清カリウム値や血压の測定などを十分に行い、異常が認められたときは投与を中止すること。3)複数の漢方製剤を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。(特に甘草を含有する漢方製剤の併用には、より注意を必要とする。) (2)副作用<br>電解質代謝：長期連用により低カリウム血症、血压上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重の増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止すること。また、低カリウム血症の結果としてミオパチーがあらわれるおそれがある。(3)高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。<br>(以上、「使用上の注意」全文記載) |
|--|---|

\* 組成、取扱い上の注意等は添付文書をご覧下さい。



アルタモント峠の風力発電(アメリカ・カリフォルニア州)

**株式会社ツムラ**

資料請求  
学術資料は、弊社MR(医薬情報担当者)へ  
お問い合わせください。下記住所宛て請求下さい。

●本社・医薬事業部：〒102 東京都千代田区二番町12番地7 ☎03(3221)0001㈹

RY-0431A-1

ARTIFICIAL BLOOD Vol. 2, No. 2

38

# リポソーム型人工赤血球(ネオレッドセル; NRC)

鈴木一比好, 後藤 博, 緒方嘉貴, 坂口圭介, 岡本 武  
上谷利治, 高橋 晃

Kazuhiko Suzuki, Hiroshi Goto, Yoshitaka Ogata, Keisuke Sakaguchi  
Takashi Okamoto, Toshiharu Kamitani, Akira Takahashi

## はじめに

厚生省を通じて日赤より入手した期限切れ濃厚赤血球から、赤血球膜除去ヘモグロビン(ストローマフリーヘモグロビン: SFH)を調製し、濃縮した後、リポソームと呼ばれる脂質2分子膜でマイクロカプセル化し人工赤血球として開発を進めている。

リポソームは脂質2分子膜による閉鎖小胞体であり内部に水相を含む。ホスファチジルコリン(りん脂質の一種)の様に極性基と非極性基を持つ両親媒性物質を水溶液に懸濁すると極性基が水和し非極性基は水を避ける様に集合体を形成しリポソームとなる(Fig. 1)。ヘモグロビンの様な水溶性物質を内水相に脂溶性物質を脂質相に取りこむ事が可能であり、生体適合性の高いドラッグキャリアーとして期待されているものである。NRCのリポソーム膜組成は大豆由来飽和ホスファチジルコリン/コレステロール/ミリスチン酸/ビタミンE(7:7:2:0.28, モル比)で、その平均粒子径は約0.2ミクロンであり、天然赤血球と比較して、かなり小さい(Fig. 2)<sup>1)</sup>。リポソームは血漿中で凝集する傾向があるので、対策としてポリエチレングリコールとりん脂質を結合させた界面活性剤(Fig. 3)でNRC表面を修飾して凝集を防止している<sup>2)</sup>。

## 酸素運搬能制御

NRCでは、期限切れ後10から20日経過した濃厚赤血球を原料

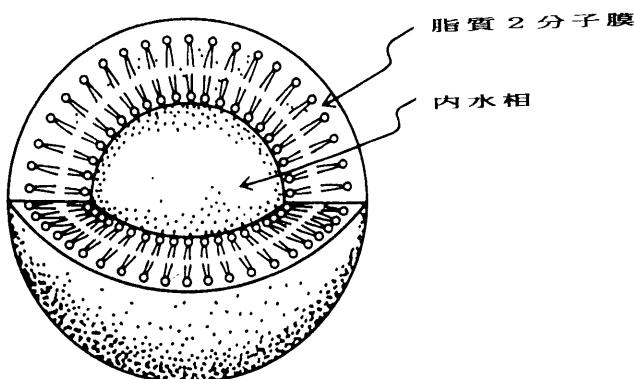


Fig. 1. Outline of liposome.

テルモ(株)研究開発センター, 〒259-01 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500. Technical R&D Center, TERUMO CORPORATION, Inokuchi, Nakamachi, Ashigarakami-gun, Kanagawa 259-01, Japan.

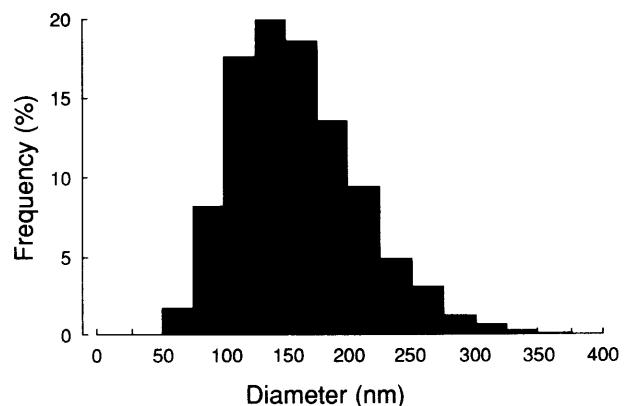


Fig. 2. Distribution of NRC particle diameter.

としているため、酸素放出能を高める物質である2,3-ジホスホグリセリン酸(2,3-DPG)が元々減少しているのに加え、SFH調製工程で除去される。このため、このSFHをそのままリポソーム化しても酸素運搬効率の低いものしか出来ない。そこで同じく酸素運搬効率を高める物質であるイノシットヘキサリン酸(IHP)をヘモグロビンに添加してリポソーム化する。この時にIHPをヘモグロビンに対してモル比で0.8添加する事により酸素運搬効率(肺における酸素分圧100 mmHgと組織末端における酸素分圧40 mmHgの間のヘモグロビン酸素飽和度の差)は35%となり天然赤血球(25%)以上となる(Fig. 4)<sup>1)</sup>。4℃保存で酸素運搬効率は2年以上ほとんど変化しない。

## ヘモグロビンの酸化防止

ヘモグロビンは酸化されてメトヘモグロビンとなるとその酸

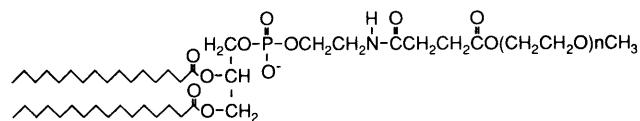


Fig. 3. Polyethyleneglycol-conjugated phospholipid as surface modifier.

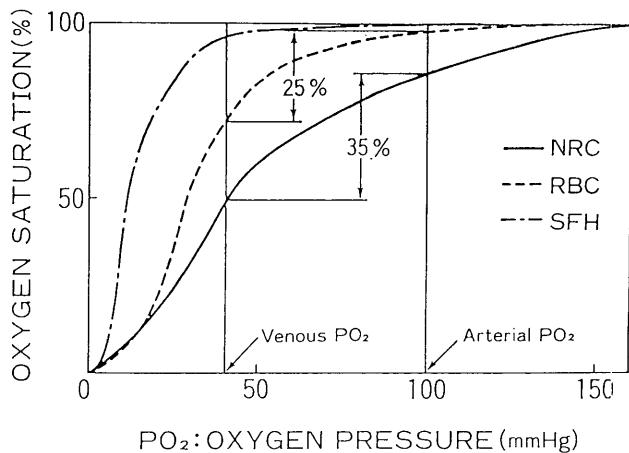


Fig. 4. Oxygen dissociation curves of NRC, red blood cells and SFH.

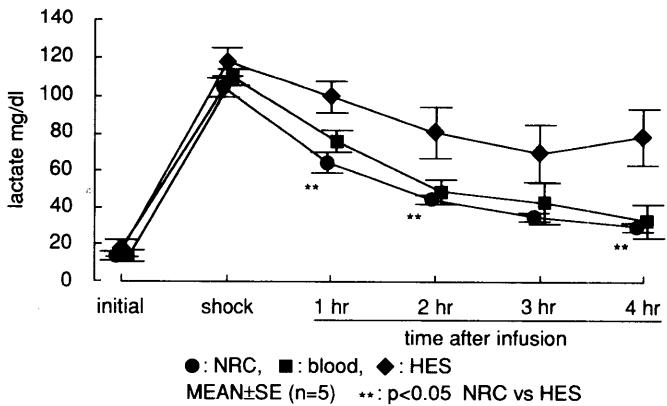


Fig. 6. Changes in plasma lactate level in NRC-infused hemorrhagic model in rabbits.

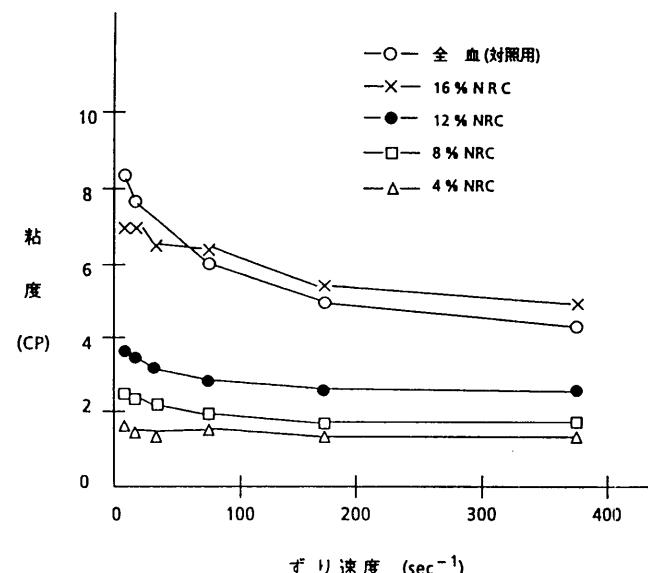


Fig. 5. Viscosity and hemoglobin concentrations of NRC suspension.

素運動能を失うので、酸化防止はヘモグロビンベース人工血液の重要な課題である。赤血球中に元々存在する還元酵素を活用する事により、マウス投与系(ヘモグロビン酸化が進み易い)でヘモグロビン酸化率が90%以上/24時間であったものを20%以下に抑制している。

#### NRC懸濁液中のヘモグロビン濃度と粘度特性

NRCはヘモグロビンがリポソーム内に局在化されているため、NRC～生理食塩水懸濁液中のコロイド浸透圧はゼロである。コロイド浸透圧を調整するため、外液組成を5%牛血清アル

ブミン～生理食塩水としNRC中のヘモグロビン濃度を変化させて、ずり速度～粘度の関係を測定するとFig. 5の様になる。ヘモグロビン濃度が低い時はずり速度依存性がほとんどなく全血に比較してかなり低粘度で循環動態にとって有利となる。5-6%ヘモグロビン濃度に設定した(全血のヘモグロビン濃度の約1/3)NRC懸濁液を用いて犬や兔を用いた高度血液交換では生体に必要な酸素を供給可能である事が確認されている<sup>2,3)</sup>。ヘモグロビン濃度については必要に応じて6%以上とする事も出来る(15%まで濃縮可能である)。

#### 生体における安全性および機能

兎を使った実験では血液凝固系、補体系への影響はなく<sup>4)</sup>、ラットを使った予備安全性試験では貪食に伴う組織像以外に問題はなかった。兎による出血モデル(無処置では死亡する)においては対照の代用血漿投与群(生存率40%)と比較してNRC投与群では血圧の戻り、乳酸値の戻り(Fig. 6)共に保存血液投与群と同等もしくは、それ以上の効果を示し全例(n=5)長期生存した。

#### 参考文献

- 鈴木一比好. リポソームを用いた人工赤血球. Bio Industry 1992;9:290.
- 薄場彰、宮沢正紹、三浦純一、遠藤幸男、井上仁、元木良一、坂口圭介、鈴木一比好、上谷利治. 人工血液"ネオレッドセル"の性能と安全性. 人工臓器 1993;22:554-9.
- 緒方嘉貴、後藤博、坂口圭介、鈴木一比好、上谷利治. 高度交換輸血モデルによるネオレッドセル(NRC)の機能と安全性. 人工臓器 1993;22:1157-61.
- 坂口圭介、宮内雄二、鈴木一比好、高橋晃. 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 1991;20:620-5.

# 重合性リン脂質を利用した人工赤血球の開発 (Artificial Red Cell; ARC)

守沢和也, 赤間和博, 粟井浩二, 徳山 悟, 佐藤 征  
Kazuya Morizawa, Kazuhiro Akama, Koji Awai, Satoru Tokuyama,  
Tadashi Satoh

## 1. 緒言

リポソームにヘモグロビン(Hb)を内包したHb小胞体は、溶液粘度やコロイド浸透圧が低く生理的条件下でHbの高濃度化が可能であり、種々のエフェクターを同時に内包できるなど利点が多い<sup>1,2)</sup>。しかしながら、リポソームは物理化学的に不安定で、リポソーム懸濁液を冷蔵保存した場合、徐々に内包物の漏出が観察される。あるいは凍結融解などにより粒子の崩壊が観察される。我々はこれらリポソームの短所を克服するため、リン脂質のアシル鎖に重合性脂肪酸を含有する重合性リン脂質1, 2-ビス(オクタデカジエノイル)-sn-グリセロ-3-ホスホコリン(Fig. 1)をリポソームの主成分とし、高濃度Hb溶液をカプセル化した後に重合処理を施すことによってリポソーム膜を強化(Fig. 2)した人工赤血球(Artificial Red Cells; ARC)の開発を進めている<sup>3,4)</sup>。

## 2. ARCの特徴

ARCの溶液物性と性能をTable 1に示す。平均粒径は200-220 nmであり、単一でシャープな粒度分布を示した。浸透圧、膠質浸透圧、溶液粘度は血液に等しい値に調節することができ、内包するHb溶液にピリドキサール-5'-リン酸などのアロステリック因子を添加することによって、ARCの酸素結合解離曲線をヒト赤血球のそれに近似させることができある(Fig. 3)。ARCは物理化学的安定性に優れており、Fig. 4に示すように凍結融解処理を繰り

返し行ってもHbの漏出や粒子径の変化は観察されないのでに対し、未重合系(unpoly-ARC)では1回の操作でHbの漏出と粒子径の

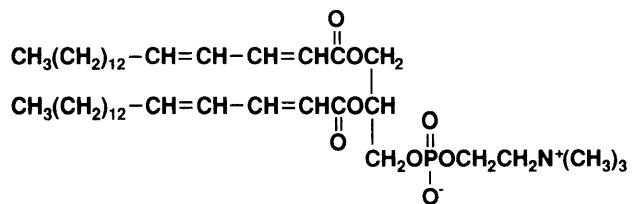


Fig. 1. Chemical structure of polymerizable phospholipid, 1, 2-bis(2,4-octadecadienoyl)-sn-glycero-3-phosphocholine; DODPC.

## Polymerization of Liposomes

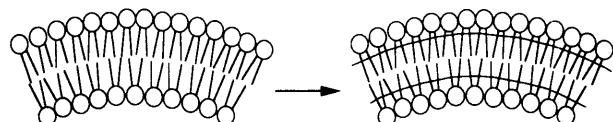


Fig. 2. Stabilization of lipid bilayer membrane by polymerization of DODPC.

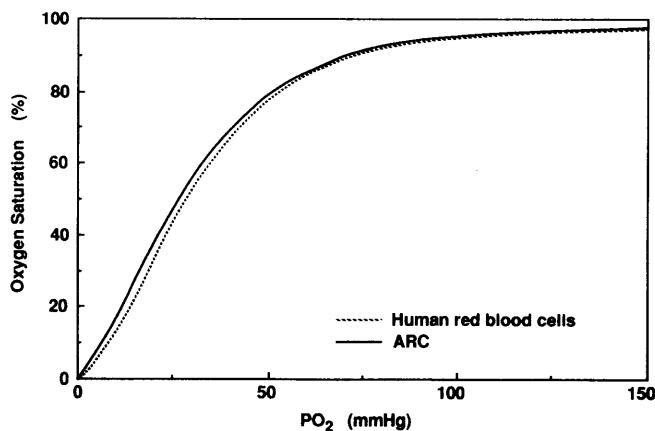


Fig. 3. Oxygen dissociation curves of ARC and human red blood cells.

Table 1. Characteristics of ARC before and after storage for 1 year at -85°C

| Parameters                 | Pre storage | Post storage |
|----------------------------|-------------|--------------|
| Particle size (μm)         | 0.22        | 0.22         |
| Hb content (g/dl)          | 5.26        | 5.26         |
| Oncotic pressure (mOsm)    | 297         | 299          |
| Viscosity (cP)             | 3.2         | 3.3          |
| Met-Hb content (%)         | <1          | <1           |
| P <sub>50</sub> (mmHg)     | 24          | 23           |
| Hill coefficient (n value) | 2.37        | 2.32         |
| OTE (%)                    | 25          | 25           |
| Endotoxin (EU/ml)          | <0.01       | <0.01        |

日本油脂(株)筑波研究所, 〒300-26 つくば市東光台5-10  
Tsukuba Research Laboratory, NOF Corporation, Tokodai 5-10, Tsukuba 300-26, Japan.

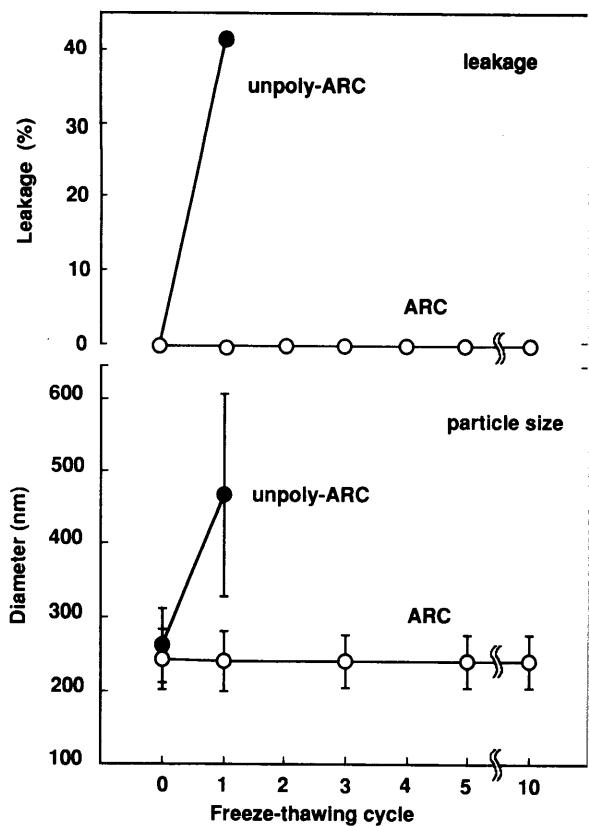


Fig. 4. Leakage and changes in particle size after freeze-thawing treatment.

増加がみられた。従って、ARCは凍結保存が可能であり、1年後においても各パラメータに変化はみられなかった(Table 1)。

### 3. ARCの酸素運搬機能

体重7 kg前後のビーグル犬に全身麻酔を施し、機械呼吸とした。5フレンチのスワンガントカテーテルを肺動脈に、大腿動脈にもカテーテルを挿入し、脱血及びARC溶液投与を繰り返し行い、ARC溶液の全血液に対する比率が70%に達するまで交換輸血を行った。経時的に血液ガス分析、末梢血ヘモグロビン濃度、酸素飽和度測定などを行い、ARCの酸素運搬機能を実験的に検討した。Table. 2に経時的な天然赤血球およびARC由来のHb濃度変化を示した。ARC溶液のHb濃度は5.26g/dlであるため、70%交換時点での等しくなった。Fig. 5に酸素消費量の変化を示した。それぞれのカラムの黒い部分がARCの分であり、ARCが酸素を

運搬し組織で消費された量を表している。このように、ARCはそのHb濃度に応じて酸素を運搬していることが示された。ARCを投与したビーグル犬は、その後2年以上にわたって生存し、副作用等は確認されていない。

### 4. まとめ

ヘモグロビン内包重合化リポソーム(ARC)は、血管内適用液としての溶液物性を満足しており、また非常に安定な粒子系であるため、凍結-融解による粒子径変化や内包Hbの漏出は観察されず、長期保存が可能である。ビーグル犬を用いた交換輸血実験によりARCの薬理効果である酸素運搬能が、天然赤血球と同等であることが示され、副作用等は確認されなかった。さらに、今回データは示していないが、血液に対する適合性、あるいは投与後各臓器機能に対しても問題がないことも確認している<sup>3,5,6)</sup>。これらのことより、ARCは人工酸素運搬体として有用であると考えられる。

### 参考文献

1. 関口定美, 伊藤敬三. 人工血液-研究の現状とその将来. 月刊薬事 1989;31:711-8.
2. 土田英俊, 西出宏之. 血液代替物: ヘモグロビン再利用と全合成ヘム. 生体材料 1992;10:81-8.
3. Morizawa K, Akama K, Kawakami Y. Stability and blood compat-

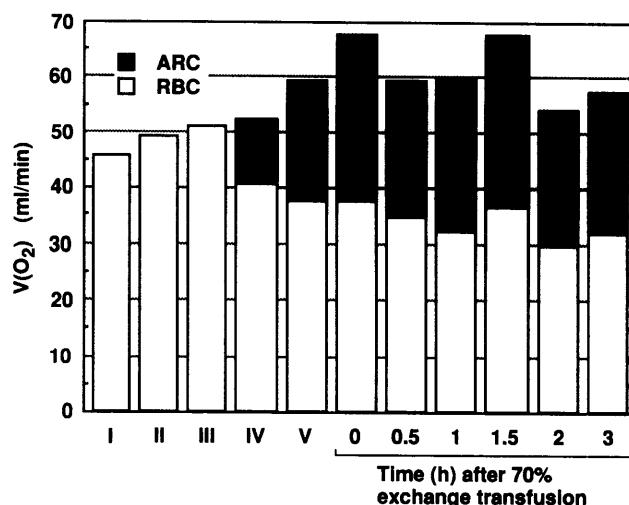


Fig. 5. Oxygen concentrations for the red blood cells and ARC before and after 70% exchange transfusion.

Table 2. Hemoglobin contents of native blood and ARC

I: before hemorrhage, II: hemorrhage of 33%, III: 30 min after hemorrhage, IV: 33% exchange transfusion, V: 55% exchange transfusion, 0-3.0: time (h) after 77% exchange transfusion.

|                        | I    | II   | III  | IV   | V    | Time (h) after 77% exchange transfusion |      |      |      |      |      |
|------------------------|------|------|------|------|------|---|------|------|------|------|------|
|                        |      |      |      |      |      | 0                                       | 0.5  | 1.0  | 1.5  | 2.0  | 3.0  |
| Native red blood cells | 12.5 | 13.9 | 12.1 | 9.5  | 6.0  | 4.5                                     | 4.2  | 4.4  | 5.0  | 4.6  | 4.3  |
| ARC                    | -    | -    | -    | 2.77 | 3.76 | 4.37                                    | 4.36 | 4.18 | 4.37 | 4.37 | 4.23 |

- ibility of polylipid/Hb. Biomat Artif Cells Immobilization Biotechnol 1992;20:641-5.
4. 徳山悟、守沢和也、松本浩幸、仲地理、土田英俊、関口定美。重合性脂質を利用したヘモグロビン内包小胞体の調製とその特性。人工臓器 1992;21:309-12.
  5. 守沢和也、徳山悟、赤間和博、栗井浩二、佐藤征。重合性脂質を利用したヘモグロビン小胞体投与による生化学的影響。人工臓器 1994;23(in press).
  6. Akama K, Morizawa K, Tokuyama S, Satoh T, Kobayashi K, Sekiguchi S, Tsuchida E. Oxygen transport and *in vivo* parameters of artificial red cells (ARC). Biomat Art Cells Immobilization Biotechnol. 1994;23(in press).

## ヒトエリスロポエチン製剤 エスパー<sup>®</sup> 注射液 1500・3000

●一般名：エポエチナルファ（遺伝子組換え）  
(剤)(指)(要指) **ESPO INJECTION 健保適用品**

- ①赤血球系に選択性な分化・増殖を促す、特異性の高い薬理作用を備えています。
- ②優れた貧血改善効果とQuality of Lifeの向上が見られます。
- ③貧血改善にともない、輸血の大幅な減少と回避が期待できます。
- ④主な副作用としては血圧上昇、頭痛などが見られます。
- ⑤液剤であるため使用が簡単です。

効能・効果：透析施行中の腎性貧血

### アクティブライフ 人生へのルネッサンス



**ESPO**

#### 【使用上の注意】

- 一般的な注意：(1)本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で10g/dl(ヘマトクリット値で30%)未満を目指すこと。(2)本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血(失血性貧血、汎血球減少、アルミニウム蓄積症等)には投与しないこと。(3)ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。なお投与開始時あるいは休業後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。(4)本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に測定(投与初期には週1回、維持投与期には2週に1回程度)に観察し、必要以上の造血(ヘモグロビン濃度で12g/dl以上、あるいはヘマトクリット値で36%以上を目指す)にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は、休業するなど適切な処置をとること。(5)本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値が上昇する場合があるので、血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。(6)本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理等適切に行うこと。(7)本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤を增量等の適切な処置をとること。(8)本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行ふこと。
- 次の患者には投与しないこと：本剤又は他のエリスロポエチン製剤に過敏症の患者
- 次の患者には慎重に投与すること：(1)高血圧症の患者 (2)薬物過敏症の既往歴のある患者 (3)アレルギー素因のある患者
- 副作用 (1)循環器 血圧上昇、またときに剥脱性があらわれることがある。(2)高血圧性脳症 急激な血圧上昇により頭痛、意識障害、痙攣等を示す高血圧性脳症があらわれ、脳出血に至る場合があるので、血圧、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。(3)皮膚 ときに搔痒感、皮疹、痤瘍等があらわれることがある。(4)肝臓 ときにGOT、GPTの上昇等の肝機能異常があらわれることがある。(5)消化器 ときに嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢があらわれることがある。(6)その他 眼底出血、ときに頭痛、めまい、発熱、熱感、はれ感、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛、口内苦味感があらわれることがある。ときに血清カリウムの上昇があらわれることがある。

用法・用量、上記以外の使用上の注意は添付文書をご覧下さい。

販売元・資料請求先

**三共株式会社**  
〒104 東京都中央区銀座2-7-12

製造元

**麒麟麦酒株式会社**  
〒150 東京都渋谷区神宮前6-26-1

# 序 獣医学教育と獣医療の現状

藤永 徹

Toru Fujinaga

本誌、日本血液代替物学会編集委員会のご好意により、「獣医療における血液代替物」と題して本号より数回にわたるシリーズで獣医療の実際を紹介することとなった。現在、わが国の臨床獣医学界で血液代替物に関する問題に直接携わっている研究者はいないと思われる。血液代替物については、私自身、科学記事にその話題をみた際に、我々獣医療界にもこれが自由に利用できると助かる動物も多くなるであろうに、と感じていた程度であった。このシリーズでは、獣医臨床領域の6名の方に夫々の専門的な立場からの話題提供をお願いしてある。本稿ではシリーズの序として、本題の内容が理解しやすいようにとの意図から、わが国の獣医学教育と獣医療の現状を紹介する。そしてこのシリーズの中から獣医療で求められる血液代替物の要件が浮びあがってくれば、その開発に当たって大変有益な情報となるものと思われる。

## 獣医学教育と臨床獣医学研究の現状

**獣医学教育：**日本で獣医学教育を行っている大学は、国立10、公立1および私立5校であり、学生定員は国公立で1学年30~40名、私立で80~140名となっている。年々女子学生の比率が高まり、1993年には52.9%となっている。年間の卒業生は約1,000名で、獣医師国家試験の合格率は約90%となっている。近年の生命科学の人気とあいまって、入学希望者の増加は未だに衰えをみせず、何れの大学も入学にあたっては最難関の学科の一つとなっている。ちなみに、北海道大学では教養部からの学部移行時に、化学系の理IIと生物系の理IIIコースから、共にトップクラスの20名しか獣医学部に進学することはできない。しかし、動物愛護を自ら実践する臨床獣医師を目指し、あるいは生命科学の一翼を担おうとする若い学徒には大変申し訳ないことであるが、肝腎の受け入れ側である大学の規模が余りにも貧弱なのである。最も恵まれているといわれる北海道大学獣医学部で、学生定員40名、15講座に付属家畜病院で、教官定員50名である。しかしながら、臨床系教官はたったの13名しかいないのである。地方国立大学の殆どが学生定員30~35名で、講座数は9講座でそのうち臨床講座は3講座で、しかも不完全講座なのである。この様な窮状を打破するため、獣医学教育が昭和59年に4年制から6年制になるに当たって、国立大学獣医学科の整理統合問題が一時期活発に論議された。しかし、まことに残念なことながら、地方の政治的制約等か

らこの話は立ち消えになってしまった。私立大学では、国公立に較べて講座数・教官数とも多いとはいえる、学生数の多さからみると、やはり充実しているとはいえない。一方、欧米の先進国の獣医学教育は臨床教育を主体とし、わが国の歯科大学程度の規模で質の高い獣医学教育が実施されている。米国では獣医専門医制度が既に確立し、付属の獣医教育病院にはそれを目指す多数のレジデントが病傷動物診療の中心となっている。

日本の獣医学科卒業生の進路をみると、殆どが臨床医を目指す医学・歯学卒業生とは大きく異なり、動物の生命科学関連の全領域に及んでいる。まず、獣医臨床は、ウシ・ウマ・ブタを対象とする産業動物関係とイヌやネコを主体とする小動物関係におおきく分けられるが、前者の就労者は年間約70~90名でほぼ横這いである。しかし、小動物臨床獣医師希望者は近年急増しており、20年前の約100名から、10年前には約150名、そして最近では約300名となっており、女子の進出が目立ってきた。次いで多いのが、農林・畜産および公衆衛生関係の国・地方公務員（行政・研究職）の250名弱で、この総数にはほとんど変化がないが、この分野も女子のシェアが急増している。企業の研究職や学術部員には約200名が就職している。この分野は製薬会社・ワクチンメーカー等の生命科学分野と乳業・飼料・食品会社等の食品製造業に大きく分けられるが、前者では高等動物の個体生物学を専門とする唯一の学問分野である獣医学出身者に対する期待が特に高く、今後もその需要が増加する傾向にある。一方、後者の分野への就職希望者は減少傾向にある。その他には、医学部の基礎系講座や付属実験動物施設、高校や中学校、博物館、動物園、水族館等の教員、研究員あるいは獣医師等である。進学（4年制博士課程）数は約100名弱と増加しているが、博士修了者の殆どは生命科学系の研究職や大学へ就職している。小動物臨床希望者の最近の増加は獣医臨床教育にも影響を与え、大学での産業動物中心から小動物臨床に教育内容の比重が高まってきた。

**臨床獣医学研究：**獣医学教育が貧困であることは先にも述べたが、大学に置かれた講座数や教官数の単なる比率のみからみると獣医基礎系は臨床系に較べて幾分恵まれている。獣医基礎系の研究内容は、基礎医学や畜産基礎が主体であったが、最近ではイヌやネコなどの小動物を対象にした研究テーマも見られるようになってきた。獣医学研究でわが国が世界に誇れるものは、微生物学・伝染病学であろう。わが国の獣医学は戦前より一貫して食肉・鶏卵・乳製等の動物性食品増産の使命の元に、産業動物の疾

北海道大学獣医学部家畜外科学講座、〒060 札幌市北区北17条西9丁目、  
Department of Veterinary Surgery, Faculty of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060, Japan.

病のうち、最も被害がおおきい伝染病の防圧に全力を投じ、充分に評価に値する成果をあげてきた。現在でもこの分野は世界獣医微生物学の先端をリードする層の厚い研究者群に恵まれている。

さて、臨床獣医学研究分野はというと、産業動物分野では大学のほかにも農林水産省や地方公共団体などの研究機関が存在し、欧米の畜産先進国に較べて見劣りすることはない。しかしながら、小動物を対象にした臨床研究機関となると、後にも述べるが、ほんの一握りの開業獣医師グループを除いて、大学しかない。国公私立大学の獣医（家畜）内科、外科、臨床繁殖の他に、獣医臨床放射線、獣医臨床病理等の臨床系教室全ての教官総数が約190名なのである。日本ではこの人数で、ウシ、ウマ、イヌ、ネコなどの主要動物の臨床教育と、大学付属家畜病院での診療および臨床実習、獣医師の卒後教育、学生の研究指導を日々熟しているのである。著者の所属する北海道大学獣医学部付属家畜病院では内科、外科、および繁殖科の3科に分れ、スタッフは教官に博士大学院生および研修医を含めて総員約30名である。米国ミズーリー州立大大動物外科の某教授はこれらの説明を受けた際、“Crazy!”と呟くと絶句してしまった。米国オハイオ州立大の付属獣医教育病院は大きく8科に分れ、さらに専門によって細分化されている。スタッフは3年制のレジデントを含めると150名以上に達するという。

日本の大学での臨床獣医学研究は、立地条件や社会的要件あるいは教員の専門から、ある程度特色がある。畜産が盛んな地方にある大学ではやはり大動物臨床研究が、一方大都市にある大学では小動物臨床研究が主体になる傾向が認められる。研究は重要疾病やカレント的なテーマも含めて広範囲に及んでいる。しかしながら、研究者の絶対数が少ないとおり、切磋琢磨して、あるいは研究成果の先陣を競い合うという状況には至っていない。無論高度獣医療の開発を目指して、大学と開業獣医師グループとの共同研究は活発であるが、世界的レベルにある研究テーマの数が多いとはいえない。また、小動物界では高度獣医療の開発・実用化が求められているにもかかわらず、大学での臨床獣医学研究の比重を小動物のみに移すのはなかなか困難な状況である。その理由の一つとして、科学研究費の採択状況と無縁ではないように思える。純粹に小動物臨床のみに関連したテーマでは、なかなか科研費が当たらないと感じているのは、著者だけの僻みであろうか。

### 獣医療の現状

最近の統計(1992年)では獣医師届出総数は27,296名で、その内のいわゆる産業動物を対象とした獣医師が9,095名で、小動物対象開業者が5,786名と報告されている。産業動物であるウシやブタは経済動物であり、これらの発病した動物が個体診療を対象とした最近のいわゆる高度獣医療の恩恵を受けることはほとんどない。乳牛の健康管理においては、病牛に対する個体診療中心から、ハードヘルスと呼ばれる集団保健管理にシフトされつつある。また、Production Medicineと呼ばれる生産性阻害要因除去のための獣医学が発展を見せ始めた。多頭飼育されるブタでは伝染病の予防の徹底からワクチン接種のみではなく、S P F(Specific Pathogen Free)と呼ばれる特定病原菌陰性のブタが母豚として一般養豚家でも飼育されはじめた。また、乳用牛でも肉用牛でも、

効率的な家畜改良を狙って殆どが高能力牛の凍結精液を用いた人工受精が行われているばかりではなく、最近では雌受精卵と確認された凍結受精卵のコマーシャル販売が始まり、バイオの先端技術の恩恵は一般農家にも確実に浸透しつつある。

一方、小動物獣医療の世界はというと、いろんな意味でいま大変な変貌を遂げつつある。まず、小動物に対する一般の人々の考え方方に我々さえ戸惑うような変化がみられる。幾つか紹介しよう。ある年金生活の夫婦が飼育している愛犬が病気がちで動物病院に通院を余儀なくされていたが、そのうち保険のきかない診療費に悩み、ついに本人達がノイローゼになってしまい、その主治医から獣医師に相談がきた話。目の前で電線に接触して翼を骨折したカラスを持参し、カラスは害鳥であり、術後も野生復帰の見込みがないので、それとなく安樂死を勧めても、泣きじゃくって手術を強要するお嬢さんの話。ご家族で連れてきたセントバーナード犬の腫瘍が骨肉腫の可能性が高く、治療効果が極めて低いと初診時に発言したため、同行のご主人が一番先に絶句して泣きだしてしまった話。傷ついた動物のことを哀しみ、なんとかしてやりたいと思う心は多くの人々が持つ変わらぬ心だと思う。しかし、この様な話は少なくとも25年前頃には、私自身あまり経験がない。無論、口の聞けない動物をただ自分の楽しみの為に苛めたり傷つけたりする人々も一方で相変わらずいるのもまた事実である。傷ついて生存の見込みがないヤマバトは、食べてやるのがその鳥の供養と考える著者のようなヒトもいると思う。

さて、前述のように、最近では核家族化と共に、子供と同居していない老人が動物と共に暮らすようになってきた。老人は自分が先に亡くなった場合に「この子（イヌやネコ）はどうなるのだろう？」と、考えると夜も眠れないことがあるという。特に、一人暮らしの老人に聞かれる話である。子供にとっては動物と共に暮らす事が最も自然で確実な情操教育となろう。まさにこれが伴侶動物といわれだした所以であろうか。

戦後の経済発展による諸々のゆとりが地球環境や生物の保護などの自然志向と物質中心の生活の中で心の豊かさを求める人々の増加によって、家庭で飼育される動物が増加し、また動物に対する考え方も、単なるペットから家族の一員とみなされるようになってきた。当然昔の様に、怪我にはヨーチン、発熱にはペニシリソの注射では飼い主から納得されるわけはない。

医学界では大学や総合・専門病院で高度医療の開発や臨床研究が行われ、有効な新技術が一般病院へと普及されているのが通常であろう。しかしながら、特に小動物獣医療界では大学以外に公的あるいは各種団体の総合・専門獣医療機関は殆どない。

戦後の混乱が落ち着き、市民の間で動物飼育が定着しはじめると、小動物開業獣医師達はいち早く自ら米国で研修を重ね、あるいは米国の著名な教授を招聘して全国で講習会を開催し、あるいは自ら専門書のテキストブックを翻訳するなど、自己研鑽に努めはじめた。社会的認知が遅れていた小動物臨床獣医師は、自分たちの理想を求めて大変な頑張りを見せており、先にも述べた大学付属の家畜病院の規模やスタッフ数の現状から、その地域の基幹・総合高度獣医療機関としての役割が必ずしもまっとう出来ない現状では、小動物開業獣医師達は自ら力を付けずに飼い主の希望を満たせなかつたからである。

小動物病院の開設届は市町村役場を通じて、今でもその都道府県の家畜保健衛生所が所管している。つまり小動物病院は農林水産省の管轄である。しかし、イヌやネコはウシやブタのようにいわゆる産業動物ではない。イヌは狂犬病の予防上厚生省の管轄であり、イヌよりもその数が多いといわれているネコは、動物愛護法を所管するのが総理府であることからとりあえずこの管轄といわれている。家庭で飼われる小動物達は家族と共に過ごし、子供の情操教育にも代わるものがないともいわれながら、その大切な役割を国（行政）から一括して認められていないのである。この様な小動物の現状が小動物開業獣医師にも社会的影響を与えており、社会に認知された業界であれば、政府系の金融機関から低利の融資が受けられる道が、彼等には未だに開かれていない。

最近の大都市には数名の勤務獣医師とその倍する研修獣医師を擁して、高度獣医療を実践する小動物病院も現われた。高度の整形外科手術、P S シャントの手術、イヌ用義歯の移植、開心術による弁膜症や心臓奇形の治療、白内障に対する眼内レンズの装着、腎透析や腎移植などの技術が実用化され、あるいは実用化されようとしている。競走用馬では全身吸入麻酔下で関節鏡手術が行われている。CTスキャンやMRが3つの大学付属家畜病院で既に導入され、医療に迫ろうとする努力も弛まず続けられている。とはいえ、高度医療技術もその全てが動物に取り入れられ得るものでもない。先端医療技術のなかから試行錯誤の後、動物の特性にあった技術が獣医療に取り入れられている。アトピー性皮膚炎の診断にパッチテストを導入している開業獣医師も少なくなく

い。バイオプシーした腫瘍や血液の検体検査には多くの開業獣医師が臨床検査センターを利用している。ヒトの専門医に教えを請う向上心の旺盛な獣医師も多い。大変不遜ではあるが、いわゆるマチのヤブ医者よりはズッとマシで真剣な獣医療を実践している開業獣医師も多いのである。

## むすび

新薬の開発に当たって、実験動物での薬理試験および安全性試験の後にはヒトでの臨床試験を経て有効な薬物が選択されて世にされることになる。しかしながら、ヒトでの臨床試験の前に、ヒトと同じ病態にある動物の疾病にまず応用することによって、その薬物の特性をさらに明確にすることができる可能性が高いと思われる。そういう意味からも、今後開発される血液代替物を動物の各種疾患に応用することは意義があるものと考えている。そして、問題点や改良点の整理や有効性の範囲の確認など、獣医療が医療に役立ち得る点であろう。

獣医療においても、急性貧血や外科手術に輸血が望ましい感じる機会は比較的多い。しかし、公共的な輸血システムが確立していない獣医療界では、夫々の動物病院が供血動物を自ら飼育し、要に臨んでドナーとレシピエントのクロスマッチテストを行い、輸血しているのが実態であろう。煩雑であるゆえ、制約も多い。獣医療では血液代替物の臨床応用が待ち望まれているのである。

# 小動物血液型システムと輸血の現状

江島博康

Hiroyasu Ejima

## 1.はじめに

我が国における小動物領域における血液型システムと輸血の現状は、国際的に見た場合、ようやく先進国並になりつつあると考えてよい。獣医界における輸血の有用性は我が国でも古くからよく知られ、実際の臨床にも用いられてきている<sup>1)</sup>。しかし、それはヒトにおける血液センターのようにシステム化されることなく、今日に到っている。すなわち、各動物病院毎に『生きた血液銀行』としてドナー動物(犬や猫)を飼い、必要に応じて採血し新鮮血として輸血に供されているのが実状である。輸血をよく行う動物病院もあれば、全く行わない動物病院もある。その差は非常に大きい。もっと一般的に輸血を行いやすくすることが必要であると思われる。我が国における動物の輸血システム化は、小動物総合臨床検査センターであるマルピーライフテック<sup>\*</sup>による輸血検査サービス(赤血球型の判定、交差適合試験やクームス試験など)の開始がその第一歩である。

## 2. 小動物血液型システム

獣医学領域における小動物とはいわゆるペット(主に、犬と猫)を意味する。最近はこれらの動物は『伴侶動物』としてその地位を確立している。著者の大学には『伴侶動物学』と称するカリキュラムが5年次に組まれている。様々な角度から伴侶動物の医

Table 1. 犬と猫における主な赤血球型

| 種 | システム | 表現型            |
|---|------|----------------|
| 犬 | 1    | 1.1, 1.2, 1(-) |
|   | 3    | 3(+), 3(-)     |
|   | 4    | 4(+), 4(-)     |
|   | 5    | 5(+), 5(-)     |
|   | 6    | 6(+), 6(-)     |
|   | 7    | 7(+), 7(-)     |
|   | 8    | 8(+), 8(-)     |
|   | D    | D1, D2, D1D2   |
| 猫 | AB   | A, B, AB       |
|   | C1   | C1(+), C2(-)   |
|   | C2   | C2(+), C2(-)   |

日本獣医畜産大学獣医科外科学教室、〒180 東京都武蔵野市境南町1-7-1,  
Department of Veterinary Surgery, Nippon Veterinary and Animal Science  
University, 1-7-1 Kyonan-cho, Musashino 180, Japan.

\*マルピーライフテック 〒563 大阪府池田市TEL 0727-53-0335, FAX  
0727-54-5508

学へ切り込むこの講座への学生の人気は非常に高い。

前述したように、我が国における輸血のための血液型検査サービスシステムはマルピーライフテックによって1993年から本格的に始められた<sup>2)</sup>。犬の赤血球型については、DEA (dog erythrocyte antigen)1システム、Dシステムの2システム、猫についてはABシステムについて検査サービスを会員制で行っている。これらの血液型システムは輸血にとってメジャーな赤血球型である<sup>3-5)</sup>。

現在、犬の赤血球型は少なくとも18種類以上が知られ、猫においては12種類<sup>5,6)</sup>が報告されている(Table 1)。

## 2.1. 輸血上重要な赤血球型システム

### 2.1.1. 犬の1システム

1システムは、同種免疫抗体である抗-1.1.2, -1.1, -1.2を用いて、1.1型、1.2型、1(-)型の3種の表現型に分類される(Table 2)。1.1抗原は非常に強い抗原性を持っており、輸血副作用の大きな原因となる<sup>7)</sup>。次いで、1.2型の抗原性が強い。

1システムにおける輸血可能な構成はFig. 1のようである。

Table 2. 犬の1システム

| 表現型  | 抗体     |     |     |
|------|--------|-----|-----|
|      | 1・1, 2 | 1・1 | 1・2 |
| 1・1  | +      | +   | +   |
| 1・2  | +      | -   | +   |
| 1(-) | -      | -   | -   |

+:凝集反応、クームス試験陽性、-:凝集反応、クームス試験陰性

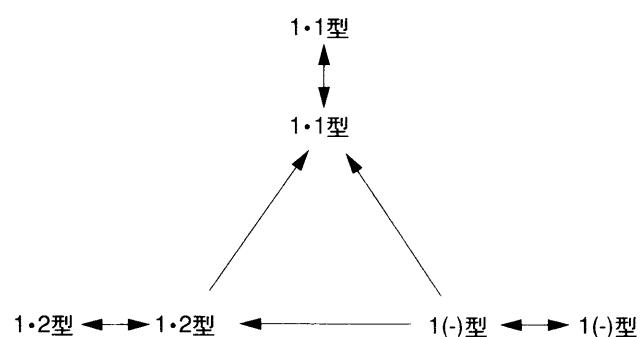


Fig. 1. 犬の1システムにおける輸血可能な組み合わせ。(矢印は輸血可能な方向を示す)

Table 3. 犬のDシステム

| 表現型  | 抗体 |    |
|------|----|----|
|      | D1 | D2 |
| D1   | +  | -  |
| D2   | -  | +  |
| D1D2 | +  | +  |

+: 凝集反応陽性, -: 凝集反応陰性

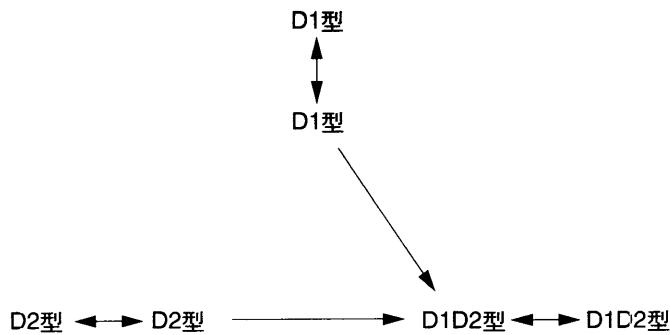


Fig. 2. 犬のDシステムにおける輸血可能な組み合わせ。(矢印は輸血可能な方向を示す)

### 2.1.2. 犬のDシステム

Dシステムは、日本人によって発見された血液型である<sup>8</sup>。犬赤血球をウサギに免疫して得られる異種免疫抗体を用いて、D1型、D2型、D1D2型の3種の表現型に分類される(Table 3)。D1型はDEA-3に相当することがわかっているが、D2型に相当するDEA型は見つかっていない<sup>9</sup>。従って、国際的には日本の方が先行している赤血球型である。

このDシステムは、日本犬系の品種ではD1型の出現頻度が高く、これは外来品種に比べて大きな特徴であり、臨床的に重要なことである。外来品種はほとんどがD2型に偏在している<sup>4</sup>(Fig. 2)。

### 2.1.3. 猫のABシステム

輸血上重要な赤血球型としては唯一ABシステムが知られている<sup>5</sup>。これはA型とB型の組合せからなるもので表現型としては、A型、B型、AB型の3種類がある。A型対立遺伝子はB型対立遺伝子に優勢を示す(Table 4)。日本における大部分の猫はA型であり、B型やAB型の猫の比率は非常に低い。最近の知見では、純血種の猫ではB型が約50%を占める品種も見つかっている。臨床上の重要性は一段と高くなっている<sup>10</sup>。

猫では、ヒトの規則性正常同種抗体と同じようにA型の猫は抗B抗体を、B型の猫は抗A抗体を持つが、全ての猫が自然抗体を持っているわけではない。前者は猫の30%，後者はほとんどの猫が持っている。従って、不適合輸血では初回輸血で溶血性副作用が現れる。特に、抗A抗体の力値は高く、A型からB型への輸血は禁忌である(Fig. 3)。

Table 4. 猫のABシステム

| 表現型 | 抗体 |   |
|-----|----|---|
|     | A  | B |
| A   | +  | - |
| B   | -  | + |
| AB  | +  | + |

+: 凝集反応陽性, -: 凝集反応陰性

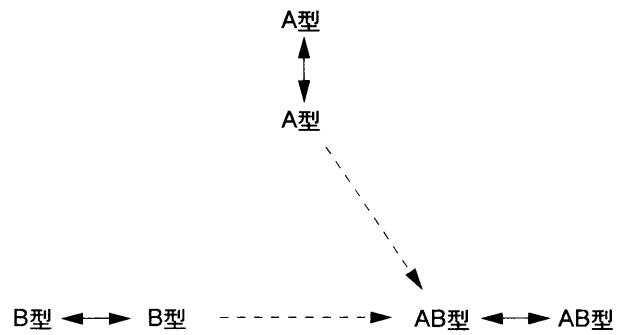


Fig. 3. 猫のABシステムにおける輸血可能な組み合わせ。(点線矢印はドナー猫が抗体を持たない場合に輸血可能であることを示す)

### 2.2. 交差適合試験

交差適合試験の一般的な手技をFig. 4に示す。血液型を調べずに輸血すると、副作用(時に死に至らしめるような)を引き起こす危険性は高くなる。また、上記のメジャーな血液型を調べてもマイナー因子の血液型によって副作用は発現することがある。これを未然に防ぐ、あるいは軽減させるための検査として交

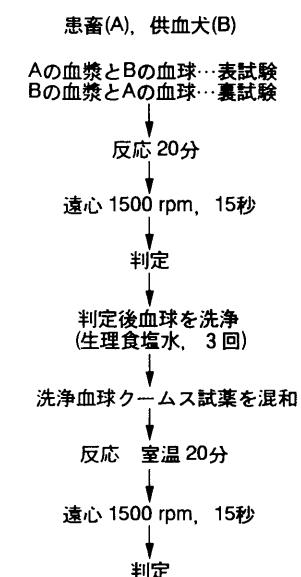


Fig. 4. 交差適合性試験の手技。

差適合試験が位置付けられる。

交差適合試験により輸血の危険性を軽減できるものとして、(1)過去に輸血を受けたことがある動物での急性あるいは遅発性溶血性輸血副作用、(2)自然同種抗体による溶血性副作用(特に猫)、(3)新生子溶血性貧血症などがある。一方、本法が陰性であっても副作用は発現することがある。これは発熱などの輸血副作用の主な原因である白血球型や血小板型の不適合、非常に力価の低い抗体は本法では検出できない場合があること、であろう。血液型抗原はその全てが明らかになっているわけではないので、型の適合した個体間であっても交差適合試験は必要である。

交差適合試験は万能ではないが、先の血液型適合試験と組み合わせることで、輸血に際しての副作用を著しく軽減あるいは回避することが可能である。試験法としては、凝集試験、溶血試験、クームス試験を組み合わせて行う。

### 3. 輸血の現状

#### 3.1. 目的と適応症

輸血は血液細胞の『移植』である。獣医学領域における輸血の目的は一言でいえば、循環血液量の確保であり、その適応症は貧血症である。輸血法は『外科的輸血』と『内科的輸血』に分けられ、また、最近は症例によってはどの血液成分を補うかによって成分輸血(赤血球、血漿、クリオプレシピート、血小板、白血球)を行うこともある。伴侶動物獣医学領域では、輸血はエマージェンシーとして用いられる機会が多く、また、全血輸血の使用頻度が高い<sup>11)</sup>。

##### 3.1.1. 外科的輸血

外科的輸血は急性大量出血やメジャーサージェリーに耐え得るように十分必要量の酸素を末梢組織まで供給することを目的とする。動物では、合併症などのため術前から慢性貧血(赤血球だけではなく、低蛋白血症や白血球減少症、時には血小板減少症を伴うこともある)を認めることが多く、全血輸血を術前に実施することが多い(Fig. 5)。

組織が利用できる酸素量は、心拍出量(cardiac output: CO) × 血中酸素含有量(vol%)で規定される。犬では、 $2 \text{ L/min} \times 20 \text{ vol\%} = 400 \text{ ml/min}$ となる。全身の基本的要量はこの約1/4とされ、 $100 \text{ ml/min}$ となる。仮に、COと血中酸素含有量が共に半減したとすると(Hb: 7 g/dl, ヘマトクリット値(PCV): 22%),  $1 \text{ L/min} \times 10 \text{ vol\%} = 100 \text{ ml/min}$ となり、基本的要量を満たすのみとなる。これでは危なくて手術は落ち着いてできない。犬や猫の手術に当たっては、術前のPCVは30%を目安とする。Hb量は低くても循環血液量を正常域に保てれば、血圧で組織灌流量は維持できる。

##### 3.1.2. 内科的輸血

内科的輸血は不足した血液成分を補うことを目的とし、進行性貧血の場合に行う。実際の臨床では、前述のように貧血と共に低蛋白血症などを併発・合併していることが多いので、全血輸血を用いることが多い。輸血のタイミングは血液検査(CBC), 脈拍数, 血圧などを参考にする(Table 5)。生体は内科的貧血に順応していることが多いので、急激に循環血液量を改善することは、循

環系への量的、速度的負担を助長させ、副作用につながりかねない。

慢性出血による貧血の場合には赤血球輸血がベターな場合が多い。術後や産後などの出血傾向に対しては、クリオプレシピートが奏功する。

#### 3.2. 輸血副作用

最も恐ろしいものは、超急性(hyperacute)タイプの溶血性副作用である。これは動物血液内に抗体(免疫抗体[抗-1.1.2, -1.1, -1.2や抗-D1, -D2など]や自然抗体[抗-7など])があり、ここに型不適合の輸血が行われることにより、輸血赤血球の破壊がすぐに起こるものである。症状としては、輸血開始直後から脱力感、流えん、眼球振盪などがみられ、時間の経過とともに黄疸、血色素尿症、嘔吐、下血などの激しい症状を見る<sup>3,7,12)</sup>。

症状の程度は抗体の種類や量によって異なる。また、獣医師に副作用の臨床経験がない場合にはそれを見逃すこともある<sup>7)</sup>。副作用の早期発見に有用なものは心電図である。期外収縮、徐脈、P波の2相性、STジャンクションの下降などの所見が見られたら、直ちに輸血を休止し輸液に切り替える<sup>12)</sup>。

次に、恐ろしいものは急性(acute)タイプのもので、異型輸血により動物が感作され、2~3日後から免疫抗体が動物血清中に產生され始め、これによって輸血赤血球が破壊されるものである。CBCによっても貧血の改善は徐々に消失し、血液化学検査や尿検査によっても、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT), ビリルビン値などの上昇やヘモグロビン尿症、ビリルビン尿症などをみる。もちろん一般状態の落ち込みもみられる<sup>11,13)</sup>。

#### 3.3. 輸血のテクニック

##### 3.3.1. 採血量の決定と採血方法

採血量は1頭の犬や猫からどれ位とれるかを知っておく必要がある。これには1血液量(1 blood volume)の考え方方が便利である。犬は90 ml/kg、猫は65 ml/kgがこれに当たる。この量の1/4量が1回に採血できる最大安全限界量である。15 kgの犬では約300 ml、5 kgの猫では約80 mlとなる。これらの量を超えて採血するのは危険である。ちなみに、人は今日、400 ml採血が標準となっているが、人の1血液量は80 ml/kgであるので、50 kgの人は4000 mlの血液量を持っている。この1/4量は1000 mlであるので、400 ml採血は極めて安全であることがわかる。

動物での採血は通常、頸静脈から行う。採血に当たって、動物が採血者の手を煩わせる場合には、鎮静剤や麻酔剤を投与することがある。猫や小型犬の場合は、ディスピーザブルの注射器(約60 ml)に抗凝固剤(ヘパリンNa: 5 U/ml, ACD液: 15 ml/dl, CPD液: 25 ml/dlなど)を吸っておいて採血する。針と注射器の間に遊びのある翼状針(19~21G)を用いると採血中に抗凝固剤と血液を攪拌でき、便利である。10 kgを超える犬では人用の採血バッグ(200 ml用、シングル、ダブルなど)を用いる。

##### 3.3.2. 輸血量、輸血経路、輸血速度

輸血量は動物の貧血程度によるが、一般的には20 ml/kgの量を

Table 5. 循環血液量の減少を判断する臨床的マーカー

- |                    |
|--------------------|
| 1. 血圧              |
| 2. 脈拍数             |
| 3. 呼吸数             |
| 4. 意識状態            |
| 5. 粘膜の色(末梢血管収縮の状態) |
| 6. 体温              |
| 7. 尿量              |
| 8. 中心静脈圧           |
| 9. 異嗜など            |

1回分として準備する。輸血経路は切皮をしてでも静脈内とする。輸血速度は最初、1~2 ml/kg/hr程度のゆっくりとした速度で始め、5分間程様子を見て問題なければ、5~10 ml/kg/hrにあげる。大量出血時や急激な血圧低下時などでは、加圧しながら輸血することもある。輸血総量よりも単位時間当たりの量が重要である。

### 3.3.3. 血液の保存

輸血用血液の保存はACD液やCPD液を用いて行う。このような保存液は販売されている(ACD-A液)ので、必要量を無菌的に抜き取って使用できる。通常、血液の保存は3週間可能である。犬の保存血の血液性状の変化(血液ガス、電解質、血球酵素など)を調査した成績では、ミクロフィラリア(mf)陽性血のほうが陰性血に比較して保存による品質の低下は著しく、また、その低下はmf数の多いもの程強く現れていた。すなわち、mf陽性血は輸血用血液の品質低下の点から用いるべきではない<sup>14)</sup>。

その他のヘパリンNa、EDTA、10%クエン酸Na(チトラート)などを用いた場合は血液の保存はできないので、採血後できるだけ

早く、24時間以内に輸血する。

### 3.3.4. 輸血中のモニター

輸血中のモニターで、副作用を最も早く検出する点で信頼できるのは心電図である。具体的には、「3.2. 輸血副作用」の項で述べているので参照頂きたい。輸血副作用の臨床経験がないと、その症状を副作用と気づかないこともある。手術中はなおのこと、生体は全身麻酔のため反応できない状況に置かれている。手術中には異常な出血傾向や血圧の減少に気を配ることが重要である。

### 4. 本学における輸血の実際

犬ではI(-)型、D2型(必要に応じてD1型)のドナーからCPD加採血バッグを用いて頸静脈から採血し、新鮮全血液として使用することが多い。輸血検査としては赤血球型適合試験、交差適合試験をルーチンに行い、不適合をできるだけ回避するように努めている。これは本大学病院が紹介制をひき、どうしても難治性疾患が多くなり、頻回輸血を必要とするケースが多いことも大きな要因となっている。

動物がどの血液成分を必要としているかによって、採血バッグ内の全血液は冷蔵遠心によって赤血球と血漿成分に分けられ、必要な成分が輸血される。1バッグから複数の動物に輸血されることもしばしばである。

猫ではA型(必要に応じてB型)のドナーから50 mlのディスポーザブルシリンジと翼状針を用いて頸静脈から採血し新鮮全血液として使用されることが多い。現状では、猫に成分輸血が必要になることはほとんどない。これは猫では種々のウィルス疾患等で貧血性疾患が起こることによっている。抗凝固剤は新鮮血として用

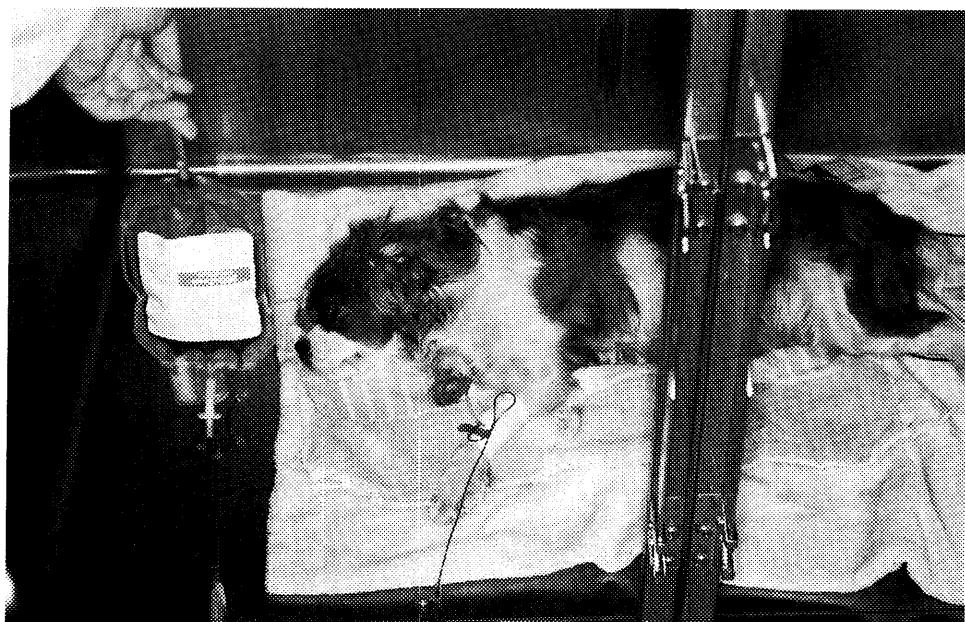


Fig. 5. 輸血中の犬

いる場合はヘパリンNa(5 U/ml)を、保存血として使用したい場合はACD液やCPD液を用いる。

本学動物病院では、1990年1月から1994年2月現在の4年間で、犬には内科的輸血を行った50症例に92回の輸血が、外科的輸血を行った32症例には45回の輸血が行われている。計137回の輸血実績となっている。これは年平均で44回であり、月平均では3回の輸血となる。1回当たりの輸血量は50 ml以下のものから450 mlまで動物のサイズによって幅がある。血漿輸血も50~200 mlの範囲で行われている。白血球輸血も1症例行われている。輸血回数は1~2回というのが多く、最大で1症例に対し13回である。

猫では、内科的輸血を行った16症例に24回の輸血が、外科的輸血を行った11症例に26回の輸血が行われている。計50回の輸血実績となっている。1回当たりの輸血量は50 ml以下のものが圧倒的に多い。血漿輸血例も犬と同様1例みられている。輸血回数は1回というのが圧倒的に多い。最大で1個体に対して12回である。

## 5. 最後に

輸血は貧血の原因が除去された時点において行なうのが合理的である。しかし、実際の臨床ではそうとばかりはいかないことが多い。動物の臨床では、輸血は救急療法として使われることが多く、診断、治療にはいる前にとにかく貧血を改善させる目的で行われることも多い。このような状況を考えると供血動物の確保は大切なことである。今後は、動物血液銀行のシステム化が望まれる。また、輸血は第4世代の特異的免疫抑制剤(抗原特異的なトランスの導入)としての地位も確立されているので、獣医臨床においても臓器移植(角膜、骨髄、腎臓など)への応用も十分期待される<sup>15)</sup>。人工血液については、この救急療法としての領域への応用が大きく期待されるものと考えられる。

## 参考文献

- 江島博康、黒川和雄. 小動物の輸血療法について(I, II). 日獣会誌 1984;37:769-73, 1985;38:3-8.
- 江島博康、野村広耕二. 犬と猫における輸血療法. VMA NEWS 1994;29:2-8.
- Swisher SN, Young LE. Blood grouping systems of dogs. Physiol Rev 1961;41:495-520.
- Ejima H, Nomura K, Bull RW. Breed differences in the phenotype and gene frequencies in canine D blood group system. J Vet Sci 1994(in press).
- Auer L, Bell K. The AB blood group system of cats. Anim Blood Grps Biochem Genet 1981;12:287-97.
- Ejima H, Hara Y, Ikemoto S. Preparation of antibodies recognizing the new group antigens of feline red blood cell. J Vet Med 1988;50:763-8.
- 江島博康、黒川和雄、七戸多美子、伊藤伸子、堀岡えり子. DEA1システムに起因するイヌの不適合輸血. 日獣会誌 1986;39:429-32.
- 井関尚栄、寺島季. 免疫凝集素によって証明される犬の血液型D1, D2について. 東京医事新報 1940;3192:1373-4.
- Ejima H, Kurokawa K, Ikemoto S. Comparison test of antibodies for dog blood grouping. J Vet Sci 1980;42:435-41.
- Giger U, Bucheler J, Patterson DF. Frequency and inheritance of A and B blood types in feline breeds of the United States. J Heredity 1991;82:15-20.
- 池本卯典、江島博康、黒川和雄. 小動物の輸血と輸液. 埼玉: 藤田企画出版 1987.
- 江島博康、黒川和雄、池本卯典. 犬の輸血に関する実験的研究 II. 赤血球型および白血球型に起因する輸血不適合について. 日獣大研究報告 1980;29:1-13.
- Giger U, Akol KG. Acute hemolytic transfusionreaction in an Abyssinian cat with blood type B. J Vet Inter Med 1990;4:315-6.
- 江島博康、中西章男、増永朗、多川政弘、池本卯典、黒川和雄. イヌ血液のCPD液による保存中の変化とミクロフィラリアの影響について. 日獣大研究報告 1985;34:76-82.
- Une S, Taura Y, Miyamoto T, Nakama S, Ejima H. Long-term prolonged immunosuppressive effect of pretransfusions with ultraviolet(UV)-irradiated whole blood in dogs. Transplantation 1994(in press).

1993年3月23日、東京

## 「第20回医工懇談会」に参加して

金森敏幸

去る1994年3月23日(水)の午後、早稲田大学国際会議場の井深大記念ホールにおいて、第20回医工懇談会が「血液製剤の現状と将来」をテーマとして開催された。筆者は事務局の一員として企画及び当日の運営に当たったが、講演の概要及び本学会会員には恐らく馴染みが薄いと思われる医工懇談会について、この欄をお借りして簡単に紹介したい。

医工懇談会は医学と工学のそれぞれの分野において活躍している研究者が、同じテーマについて対等な立場で議論するために、今から約18年前に設立された。設立当初は大阪市立大学泌尿器科の岸本武利教授と早稲田大学理工学部応用化学科の酒井清孝教授（写真）のお二人を世話人代表として、年に二度の講演討論会を活動の中心としていた。その後残念ながら都合により岸本教授が世話人代表を辞退され、講演討論会も年に一度の開催となり、現在に至っている。

最近でこそ医と工の連携の重要性について取り上げられるようになったが、医工懇談会を始めた頃には、理想論に過ぎなかったようである。実際当時においても、医学者によって工学的な研究が行われ、多くの機器が開発されていたし、例は少ないものの、先駆的な工学者によって生体内現象についての画期的な発見がなされていた。しかし、両者が同じ場で

Toshiyuki Kanamori, 早稲田大学理工学部酒井研究室（〒169 東京都新宿区大久保3-4-1）

発表を行い、議論する機会は希有であったようである。

その原因の一つとして、両者の受けた教育背景が異なるため、用いる言葉が異なる事が指摘された。同じテーマについて、同じ場所で議論する必要性から、岸本、酒井両教授は医工懇談会の設立を思



世話人代表 酒井清孝教授

い立ったのである。両教授の専門である人工腎臓（血液透析器）は米国を中心に開発され、その過程で医と工が連携して多大な成果を挙げていた。このような背景により、当初は人工腎臓に関するテーマを中心にして、講演討論会が企画された。

近年、医学において活躍する工学者が増え、医療技術の高度化に一役買っており、医工学が一つの学問体系として認知

されようとしている。それにともなって、医工懇談会においても最近では幅広くテーマを選ぶようになっている。今回は20回の節目に当たり一段と趣を変え、今までになく医学側に踏み込み、次のようなプログラムを企画した。

**血液製剤をめぐる諸問題と将来の展望**  
北海道赤十字血液センター 関口定美

**血液代替物の現状と将来**  
早稲田大学理工学部応用化学科 土田英俊

**自己血輸血・自己幹細胞移植**  
慶應義塾大学医学部内科 池田康夫

**血液の成分分離技術**  
日本赤十字社血漿分画センター 伴野丞計

**バイオテクノロジーによる血液製剤生産の可能性**  
ミドリ十字(株)中央研究所 横山和正

改めて述べるまでもなく、輸血技術の確立あるいは血液製剤の実用化は医学に大きな進歩をもたらしたが、未解決の問題点が数多く残されていることもまた事実である。非常に難しいテーマであると思われたが、この分野における第一級の専門家を講師に迎えることにより、実りある成果が得られるものと期待された。

会場となった早稲田大学国際会議場は、2年前に創立百周年事業の一環とし

て、阿部球場跡地に建てられた。井深大ホールはそのメインホールであり、SONYの創業者である井深大氏よりご寄贈戴いた最新式の音響、同時通訳及び映像機器を備えている。隣接する総合図書館は、自由閲覧方式では国内最大級の規模と最新設備を誇っている。医工懇談会では昨年からこの会場を用いているが、訪れる参加者の驚きとお誉めの言葉を聞き、本学の一員として誇らしく感じている次第である。

当日は年度末であったことに加え、生憎の悪天候が重なり、参加者の出足が危惧されたが、それでも70名弱の専門家の方々において戴き、熱気溢れる会となった。

以下、各講演内容について簡単に述べたい。筆者はこの分野の门外漢であるので、要約が的を得ていない点はご容赦願いたい。もとより、要約内容の誤りは筆者の責任である。

なお、講演要旨集に若干の残部があるので、必要な方は事務局（宛先は前頁）にご請求戴きたい。

第一席の関口所長は、詳細なデータに基づき国内の献血及び血液製剤供給の現状について述べ、さらに献血事業を含めた血液製剤の今後の展望について概説した。

献血事業については、血液製剤の需要構成と国外からの輸入の問題とを勘案し、献血方法の組み替えが進められてきた。献血者数は減少しているが血液総量は増加し、血液製剤の需要構成に対応した効率化が進んでいる。

血液製剤の副作用は感染症と感作に集約される。これらに対処するため様々な技術が開発されているが、どちらも血液製剤そのものが原因であり、根本的には回避できない問題である。こういった観点から血液製剤の将来を展望すると、献血に依らない血液製剤の供給方法の確立が必須である。その方法として、血液代替物または造血製剤は有望であろう。

第二席の土田教授は、関口所長が述べた将来展望の一つである血液代替物について、自らの豊富な研究成果を中心に、

具体的に紹介した。

献血の有効利用という観点からは、ヒト由来ヘモグロビンを利用する方法が望ましい。ヒト由来ヘモグロビンを体内に安全に投与する技術として、二分子膜によるヘモグロビン小胞体を調製する技術が開発された。この系には長期に亘って安定して保存できる利点がある。

一方、ヘモグロビンに様々な化学修飾を加え、ヘモグロビン自体が有する生理学的影响を低減すると共に、体内における滞在時間の延長をはかる技術が実用化されている。化学修飾には様々な方法が提案されているが、その内幾つかは第1相試験に入っている。

第三席の池田教授は血液内科学の臨床医の立場から、自己血輸血および自己骨髄移植の現状と将来の展望について述べた。

自己血輸血は言うまでもなく生理的に最も安全な輸血方法であるが、従来より緊急時手術への適用や量の確保および保存方法が課題であった。回収技術の向上に伴い、心臓外科領域では輸血量の削減がはかられ、無輸血での手術例も出てきている。貯血法については、エリスロポエチンの実用化によって患者の貧血に対処が可能となり、従来よりも適応が広がった。

骨髄移植は、造血器の腫瘍を中心とした悪性疾患に対する唯一の治療法であるが、ドナー不足の問題あるいは免疫上の問題のため、自己の末梢血あるいは骨髄を用いる手法に注目が集まっている。自己骨髄移植では、必要とする造血幹細胞を如何に大量かつ選択的に採取するかが技術上のポイントとなる。移植後に体内で見つかった腫瘍が、移植前処置の不完全によるものか、あるいは移植片に混入していたものを明確にする技術の確立が、今後の課題である。

第四席の伴野部長は、血漿タンパク分画製剤の製造工程で用いられている様々な分離技術について紹介した。

血漿タンパクの工業的分画法としてはCohn法が一般的であるが、膜を用いる方法が試みられた。Cohn法及び膜分離法は大量処理には適しているが、献血血漿の

有効利用の観点からは、分画性能が不十分である。血漿中の微量成分の製剤に対する要求が高まっているが、その分画精製技術として免疫アフィニティークロマトグラフィーが期待される。

血液製剤へのウイルス混入を防止する操作は、その製造工程における最も重要な操作である。製剤に混入したウイルスを製剤を変性することなく除去する方法として、膜分離法が有用である。

第五席の横山所長は、臨床第1相試験が完了した遺伝子組換えヒト血清アルブミンを例に、バイオテクノロジーによる血液製剤の開発及び生産について展望した。

現在までのところ、バイオテクノロジーを用いて生産されている血液製剤及び医薬品は、生理的作用が明確になっている微量成分である。アルブミンや免疫グロブリンの様に大量投与を前提とする汎用血液製剤は、開発段階にあるのが現状である。

バイオテクノロジーによるアルブミンの生産においては、その需要量に対応できるだけの大量発現・大量培養の技術確立が重要である。さらには、大量投与が前提となるため、高度精製技術の確立、および動物実験による薬理作用の確認が必須となる。これらが、大量投与を前提とする血液製剤開発のネックとなっている。

バイオテクノロジーによる免疫グロブリンの生産は、企業化のターゲットとして大きいが、広範囲の抗原に対する特異的結合性を如何に発現させるかがポイントとなるだろう。

講演会終了後に講師および司会の先生方の労をねぎらうために懇親会が催されたが、筆者も事務局として同席させて戴いた。その席において、土田教授よりPL（製造物責任制度）制定が日本の今後の産業社会を変えるだろうことが指摘され、さらに関口所長より血液製剤についてもPLが問題になるだろうこと、さらには国際間での血液に対するエシックスの相違が摩擦を生じるかも知れないこと、が指摘されたことを最後に付記する。



- ・急性脾炎
- ・慢性再発性脾炎の急性増悪期
- ・術後の急性脾炎
- ・汎発性血管内血液凝固症(DIC)

薬価基準収載

蛋白分解酵素阻害剤  
<sup>(劇)指</sup> 注射用 エフオーワイ<sup>®</sup>  
注射用メシリ酸ガベキサート

- 効能・効果 ①蛋白分解酵素(トリプシン、カリクレイン、プラスミン等)逸脱を伴う下記疾患  
急性脾炎、慢性再発性脾炎の急性増悪期、術後の急性脾炎  
②汎発性血管内血液凝固症

DICに 蛋白分解酵素阻害剤  
<sup>(劇)指</sup> 注射用 エフオーワイ<sup>®</sup> 500  
注射用メシリ酸ガベキサート

- 効能・効果 汎発性血管内血液凝固症

●使用上の注意(抜粋)

- 一般的注意 まれにショックがあらわれることがあるので、観察を十分行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 次の患者には投与しないこと メシリ酸ガベキサートに対し過敏症の既往歴のある患者。

その他の使用上の注意、用法・用量等詳細は添付文書をご参照ください。

資料請求先



小野薬品工業株式会社

〒541 大阪市中央区道修町2丁目1番5号

940301

**[効能・効果]** 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

**[使用上の注意] 一括粹—**

**1. 一般的の注意**

**(1) 本剤使用時の注意**

- 1) 本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己輸血施行例を対象とすること。なお、造血機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全性が確認されていないため投与しないこと。
- 2) 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、過度の上昇（原則としてヘモグロビン濃度で14g/dl以上、ヘマトクリット値で42%以上を目安とする）が起らないように注意すること。このような症状があらわれた場合には、休業あるいは採血等適切な処置を施すこと。
- 3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。なお、投与開始時あるいは休業後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応を行い、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- 4) GOT, GPTの上昇等の肝機能異常を認めた場合には、本剤投与の中止等適切な処置を施すこと。
- 5) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

**(2) 貯血式自己血輸血に伴う一般的の注意**

- 1) 術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来の経験あるいは記録等より輸血を行なうことが確実と予想される患者に限ること。
2. 次の患者には投与しないこと

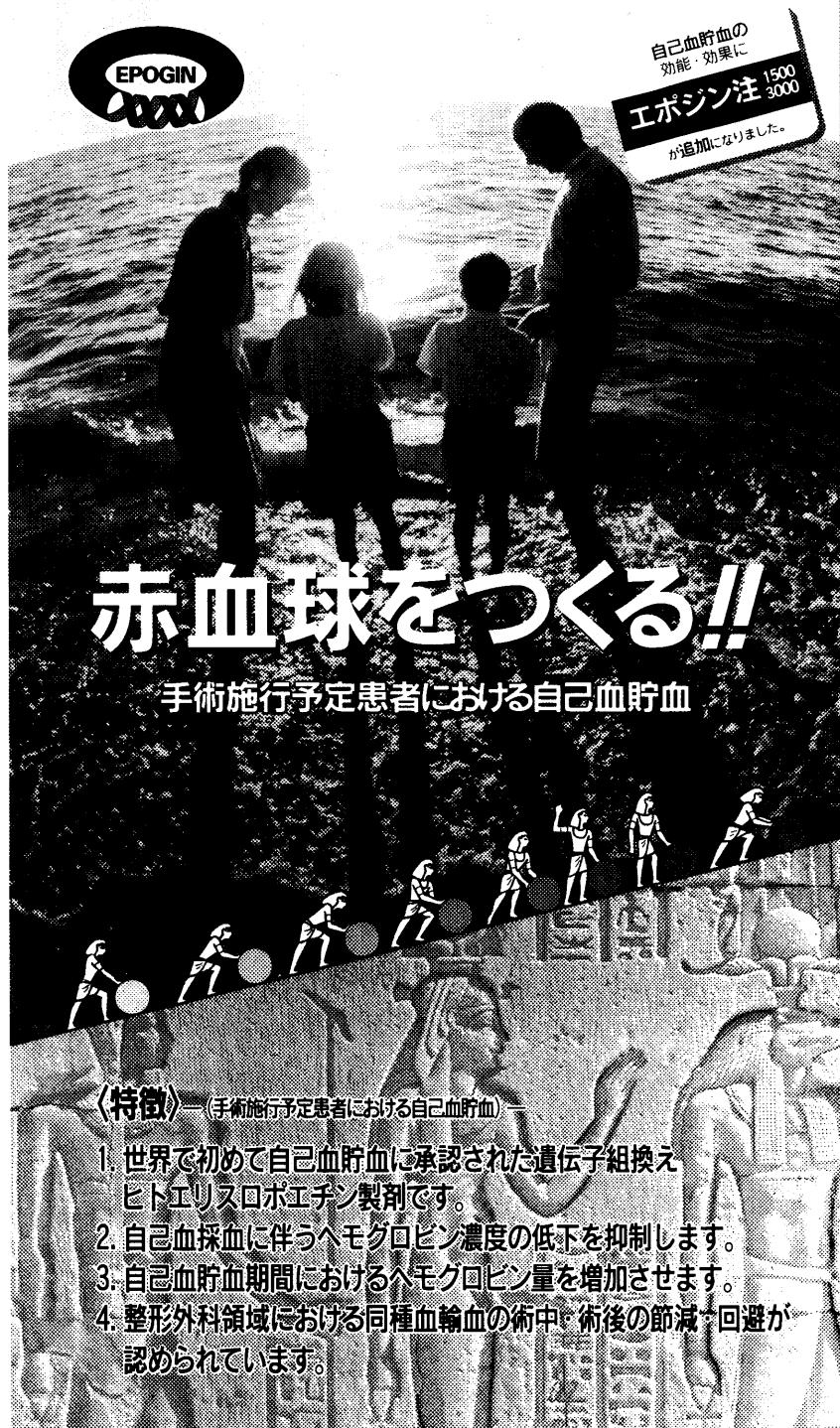
- (1) 本剤又は他のエリスロポエチニ製剤に過敏症の患者
- (2) 血栓塞栓症又はその既往歴を有する患者

3. 次の患者には慎重に投与すること

- (1) 高血圧症の患者
  - (2) 薬物過敏症の既往歴のある患者
  - (3) アレルギー素因のある患者
  - (4) 血栓塞栓症の可能性のある患者
4. 副作用
- (1) 循環器：血圧上昇、また、ときに動悸があらわれることがある。
  - (2) 高血圧性脳症：急激な血圧上昇により、頭痛、意識障害、痙攣等を示す高血圧性脳症があらわれ、脳出血に至る場合があるので、血圧、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。
  - (3) 皮膚：ときに皮疹、瘙痒感、痤瘡等があらわれることがある。
  - (4) 肝臓：ときにGOT, GPTの上昇等の肝機能異常があらわれることがある。
  - (5) 消化器：ときに嘔気、嘔吐、食欲不振、下痢があらわれることがある。
  - (6) 感覚器系：ときに頭痛、頭重感、めまい、体熱感、ぼけり感、発汗、発熱、関節痛、筋肉痛、全身倦怠感があらわれることがある。
  - (7) その他：眼底出血ときに口内苦味感、鼻出血があらわれることがある。ときに血清カリウムの上昇があらわれることがある。

8. 適用上の注意

- (1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。



※用法・用量、その他の使用上の注意、取扱い上の注意等については製品添付文書をご覧下さい。

**遺伝子組換えヒトエリスロポエチニ製剤**

薬価基準収載

劇  
指  
要  
指

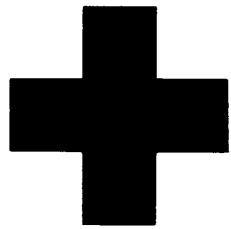
**エボジン®  
EPOGIN Injection**

1500  
3000  
6000

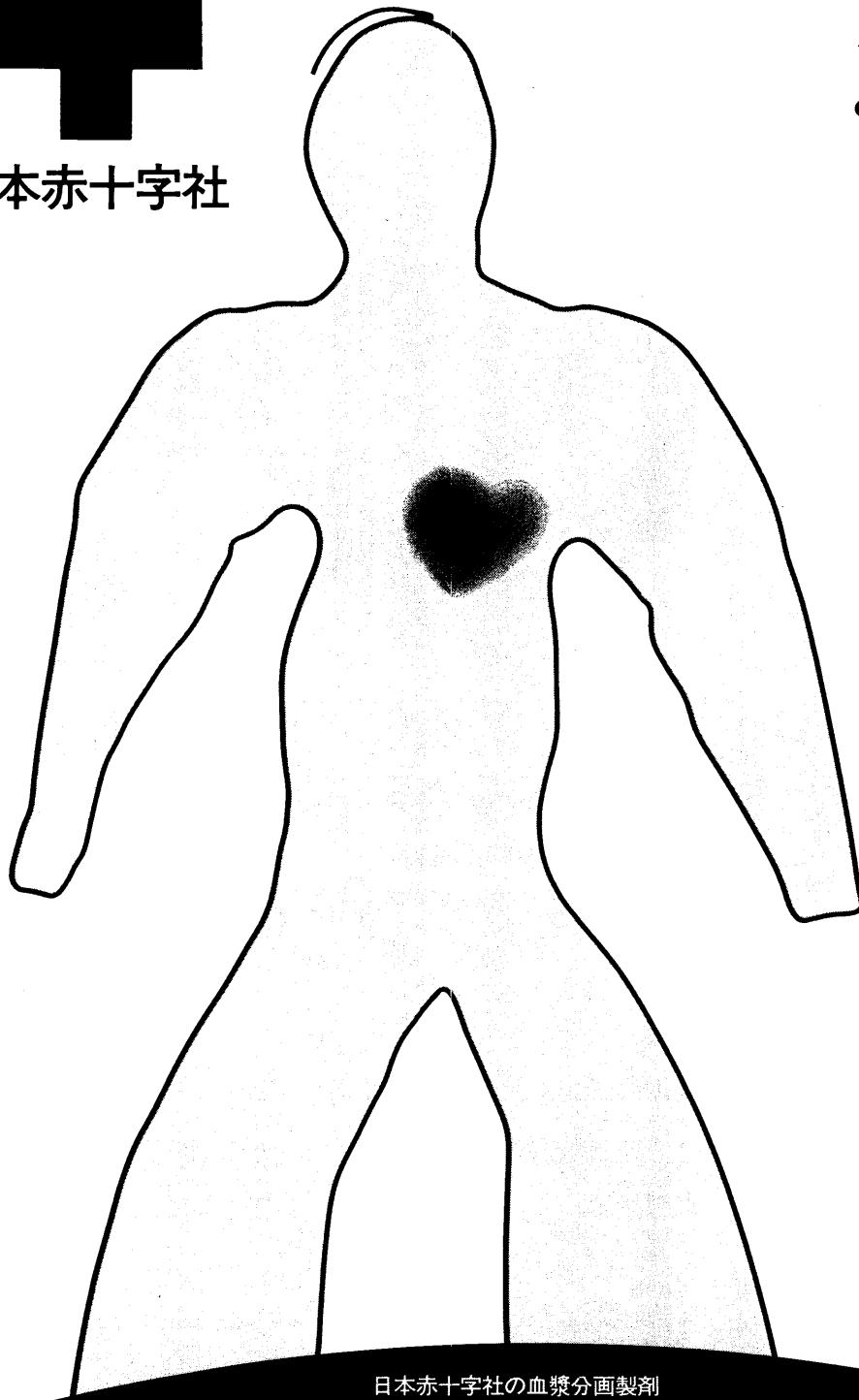
一般名：エボエチニ ベータ(遺伝子組換え)  
〔資料請求先〕  
〒104 東京都中央区京橋2-1-9

CHUGAI 中外製薬

CEP 4087



日本赤十字社



(日本赤十字社は、献血による安全で高品質な血漿分画製剤の製造を目指しています。)

# 愛 献血者

献血者 の心をお届けします。

採血から供給まで一貫した  
クオリティコントロールとプロセスバリデーション。

日本赤十字社の血漿分画製剤

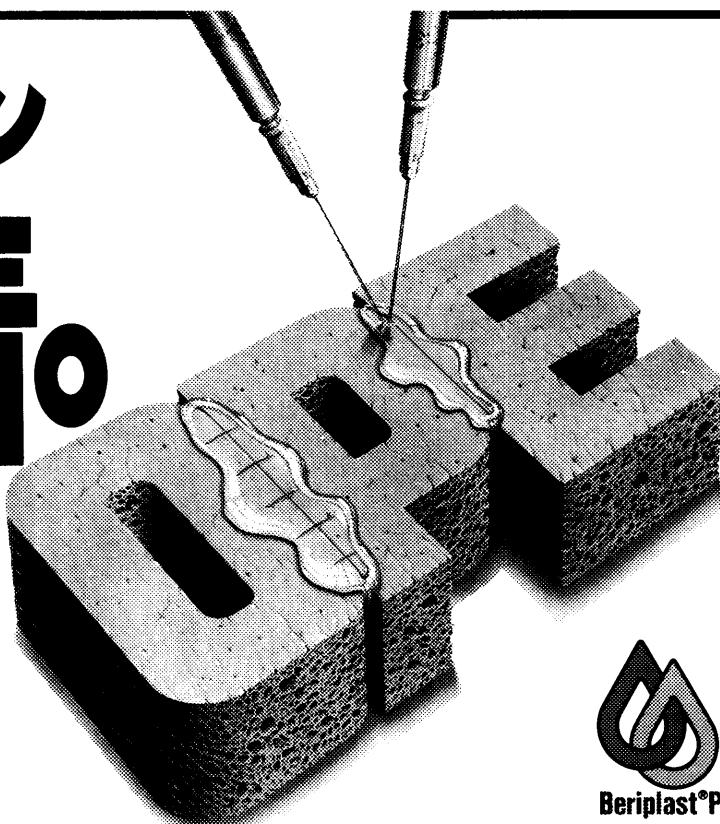
指 赤十字アルブミン  
指 ガンマーフ「日赤」

指 人免疫グロブリン「日赤」  
指 抗HBs人免疫  
グロブリン「日赤」

指 クロスエイトM 250  
指 クロスエイトM 500  
指 クロスエイトM 1000

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

# フィブリン 接着。



ベリプラス<sup>®</sup>Pは、組織を接着・閉鎖して、手術時における血液等の漏出を防ぎ、創傷治癒効果を發揮します。

## 特長

- ①生理的機序に基づいた創傷組織の接着・閉鎖が迅速に行われる。
- ②創傷組織の修復に重要な血液凝固第XIII因子を高濃度に含有している。
- ③セット化されているため調製が簡便である。
- ④溶解性に優れている。
- ⑤可塑性・弾力性があり、創傷組織によく密着する。
- ⑥湿潤状態での適用も可能である。
- ⑦バッソリゼーションを施しているため、HIVやHBV等の各種ウイルスに対する安全性が確認されている。

## 指 生理的組織接着剤

# ペリプラス<sup>®</sup>P

薬価基準収載

## 【効能又は効果】

組織の接着・閉鎖  
(ただし、結合あるいは接合した組織から血液、体液または体内ガスの漏出をきたし、他に適切な処置法のない場合に限る。) 今回改訂

## \*\*【使用上の注意】

### 1.一般的注意

1)本剤を血管内に投与しないこと。

2)間隔をおいた使用によりアナフィラキシー様症状を起こす恐れがあるので、観察を十分に行うこと。

### 2.次の患者には適用しないこと。

1)本剤の成分又は牛乳を原料とする製剤(アプロチニン等)に対し過敏症の既往歴のある患者。

2)下記の薬剤による治療を受けている患者。

凝固促進剤(凝器抽出製剤、蛇毒製剤)、抗

凝溶剤、アプロチニン製剤

### 3.次の患者には慎重に適用すること。

重篤な肝障害、汎発性血管内凝固症候群(DIC)が考えられる病態を有する患者。

### 4.相互作用

次の製剤との併用により血栓形成傾向があらわれる恐れがあるので、併用は避けること。

凝固促進剤(凝器抽出製剤、蛇毒製剤)、抗線溶剤、アプロチニン製剤

### 5.副作用

ショック…まれにショックを起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

### 6.感染に関する注意

非A非B型肝炎等の未知のウイルス感染の可能性を完全に否定することはできないので、観察を十分に行うこと。

### 7.適用上の注意

1)溶解時に著しい沈殿の見られるものは使用しないこと。

また、一度溶解したものは時間をおいて再使用しないこと。

2)本剤を体外循環終了時等の噴出性あるいは流出性出血の激しい部位の接着・閉鎖に使用する場合は、適切な方法で血流を遮断した上で適用すること。

3)本剤の過量使用は避けること。

4)本剤の調製は、調製器セット内の使用方法説明書に従って行うこと。

### 8.その他

配合成分の一つであるトロンビン製剤で過敏症、発熱、嘔吐、頭痛等が報告されている。

### 【包装】

0.5ml製剤 1ml製剤 3ml製剤 5ml製剤

\*\*1994年3月改訂

★用法・用量、その他詳細は現品添付文書をご参照ください。  
★資料はヘキスト ジャパン株式会社 医薬情報担当者にご請求ください。

1994年3月作成 BR-JA4(A①-1)0394-キ-タセ

製造：  
ベーリングベルケ社

輸入販売：  
ヘキスト ジャパン株式会社  
〒107 東京都港区赤坂八丁目10-16

**BEHRING**  
*Behring*

## 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こと。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部を添え右肩上に「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, μm, l, ml, μl, g, mg, μg, 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<sup>2)</sup>, <sup>3-5)</sup>, <sup>1, 4-6)</sup>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) 太田利夫. 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) D'Agnillo F, Chang TMS. Cross-kinked hemoglobin-superoxide dismutase-catalase scavenges oxygen-derived free radicals and prevents methemoglobin formation and iron release. Biomat Artif Cells Immobilization Biotechnol 1993;21:609-21.
- 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、あらかじめ版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。それを越える分についての費用は著者の負担とする。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

●薄場 彰、柿崎 徹、武岡真司、仲井邦彦(委員長)、西出宏之、横山和正、渡辺真純●

## 日本血液代替物学会 News Letter 人工血液 vol. 2 (2) 1994年6月1日発行

■発行 日本血液代替物学会

〒169 東京都新宿区大久保3

早稲田大学理工学部55S棟708号

TEL(03)3203-4141 (EX)73-6838 FAX(03)3209-5522

〒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)613-6640 FAX(011)613-4131

〒107 東京都港区赤坂1-8-10 第9興和ビル

TEL(03)3586-5799 FAX(03)3505-4794

■編集・制作「人工血液」編集委員会

■印刷 サイマル・インターナショナル

再生紙を使用