

Scheme 2 Modification procedure of HSA-FecycP by succinimido-PEG.

りの方法があり、一つはイミノチオランで Lys 残基にチオール基を構築後、片末端マレイミドメトキシ PEG (以下 PEG_{MX} と示す) を結合させる方法、もう一つは Lys 残基へ直接片末端スクシンイミドメトキシ PEG (以下 PEG_{SX} と示す) を結合させる方法である。そこで、本研究では次の 4 つの PEG 誘導体を選定し、HSA-FecycP への結合を検討した。

片末端マレイミドメトキシ PEG の導入は、**Scheme 1** に従い行った。48 mL の HSA-FecycP 水溶液 ([rHSA] : 5 wt%, [FecycP] : 3 mM, pH 7.3) に 72 mg の Iminothiolane hydrochloride (IMT, Toronto Research Chemicals Inc.) ([HSA]/iminothiolane = 1/15, mol/mol) を添加し、室温、遮光下で 3 時間ゆっくりと攪拌した。続いて 1.44 g の maleimido-activated PEG (日本油脂、分子量 2,000) ([HSA]/[PEG_{M2}] = 1/20, mol/mol) を加え、さらに 2 時間攪拌した。反応終了後、溶液を限外ろ過装置 (ADVANTEC UHP-76K with a Q0500 076E membrane (cut-off MW 50 kDa)) を用いて、600 mL 以上の PBS (pH 7.3, 窒素下) で洗浄した。最終的に溶液量を 48 mL に調整、フィルター濾過 (0.45 μM , DISMIC 25CS045AS) 濾過して、 $\text{PEG}_{\text{M2}}(\text{HSA-FecycP})$ 水溶液を得た。 $\text{PEG}_{\text{M5}}(\text{HSA-FecycP})$ も同様な方法により調製した。

末端スクシンイミドメトキシ PEG の導入は、**Scheme 2** に従い行った。48 mL の HSA-FecycP 水溶液 ([rHSA] : 5 wt%, [FecycP] : 3 mM, pH 7.3) に 0.72 g の PEG_{S2} を加え、2 時間攪拌した。反応終了後、上記と同様な処理を行い、 $\text{PEG}_{\text{S2}}(\text{HSA-FecycP})$ 水溶液を得た。 $\text{PEG}_{\text{S5}}(\text{HSA-FecycP})$ も同様な方法により

調製した。

2. ヘム濃度、アルブミン濃度の定量

$\text{PEG}(\text{HSA-FecycP})$ 水溶液中のヘム濃度は、ICP 測定 (inductively coupled plasma spectrometry (ICP), Seiko Instruments SPS 7000A Spectrometer) により定量した鉄イオン濃度を用いて算出した。

一方、 $\text{PEG}(\text{HSA-FecycP})$ のアルブミン濃度は、CD スペクトル測定 (JASCO J-725 spectropolarimeter) により楕円率度を決定、208 nm における HSA のモル楕円率 ($[\theta]$: -18.9×10^3 (deg cm² dmol⁻¹)) を用いて算出した。

3. PEG 修飾アルブミン-ヘムの分子量測定

MALDI-TOFMS 質量分析測定 (Matrix Associated Laser Desorption Ionization (MALDI)-Time of Flight Mass Spectrometry (TOFMS), SHIMADZU/KRATOS AXIMA-CFR, S/W Version 2, Shimadzu Co.) により、分子量を測定した。

4. 酸素結合能測定

得られた PEG 修飾アルブミン-ヘム(CO)錯体水溶液を酸素雰囲気下で光照射すると、CO が O₂ に置換され、oxy 体を得られた。さらに窒素を通過して、deoxy 体に変換した。異なる酸素分圧に対する可視吸収スペクトル変化から、Drago 式を用いて酸素親和性 (P_{50}) を算出。また、酸素結合解離速度定数 (k_{on} , k_{off}) はレーザーフラッシュホトリシス法により決定した。

5. ヘム血中滞留時間の測定

ジエチルエーテル麻酔下のラット (Wistar、雄) に尾静脈から PEG(HSA-FecycP)水溶液 ([HSA]=5 wt% (0.75 mM)、[FecycP]=3 mM、pH 7.4) を投与した。投与量は全血量 (64 mL/kg) の 20% 相当 (ラット 300 g の場合、3.84 mL、1 mL/min)。各群 n=4。

投与後 3、30 分、1、2、4、8、16、24、48、72 時間 (計 10 時点) に、ジエチルエーテル麻酔下、尾静脈より採血を行った。採取した静脈血は、ヘパリンリチウムコーティング微量採血管に入れ、遠心分離 (3000 rpm, 10 分, 4°C) 後、血漿相の FecycP 濃度を ICP により測定した。

C. 結果および考察

1. チオール基の定量による PEG 結合本数の算出

HSA-FecycP 一分子に結合した PEG 鎖の本数を算出する方法としては、次項で述べる質量分析が確実であるが、片末端マレイミドメトキシ PEG の場合には、蛋白質表面に存在するチオール基の定量によって簡便に見積もることができる。

PEG 修飾の前後における分子表面 SH 基の数を 2,2'-dithiopyridine (2,2'-DTP) を用いて定量すると、両者の差分が PEG 鎖の結合本数に相当する。HSA-FecycP に対する IMT 仕込み比を変化させることにより (HSA-FecycP に対する PEG_{MX} 量は一定 (20 倍モル))、一分子当りの表面 PEG 本数を調節できることが明らかとなった (Table 4)。PEG_{M2} が分子表

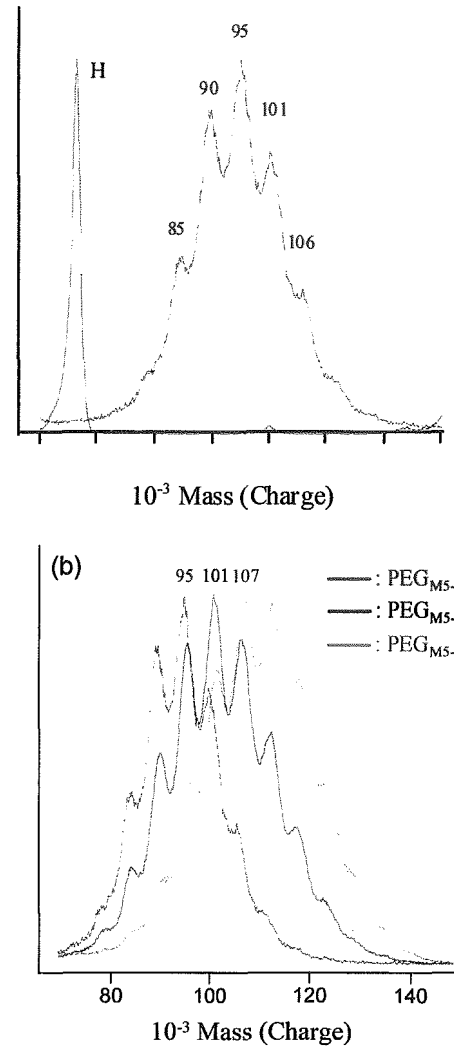


Fig. 38 MALDI TOFMS spectra of PEG_{M5}(HSA-FecycP). (a) PEG_{M5-6}(HSA-FecycP), (b) PEG_{M5-6}(HSA-FecycP), PEG_{M5-7}(HSA-FecycP) and PEG_{M5-8}(HSA-FecycP).

Table 4. A mean of thiol groups per HAS-FecycP molecule and binding number of the PEG chains.

PEG	[IMT]/[HSA-FeP]	SH groups per HSA			Averaged PEG number from MS
		After IMT (A)	After PEG binding (B)	A-B	
PEG _{M2}	10	5.6	0.5	5.1	4.6
	15	6.6	0.9	5.7	5.7
	20	8.3	1.1	7.2	6.6
PEG _{M5}	15	6.7	0.6	6.1	5.9
	20	8.0	0.9	7.1	7.2
	30	9.3	1.1	8.2	8.3

面に平均 6 本結合したものを PEG_{M2-6} と表示する。

2. MALDI TOFMS による分子量測定

PEG 修飾アルブミン-ヘムの分子量は、MALDI TOFMS により決定することができる。HSA のみの測定値と理論分子量(66451.2)の誤差が、0.1%以内であることから、本測定による分子量算出の妥当性を確認した。分子量 5,000 の PEG を結合させた場合、各ピークの幅が 5,000 づつ等間隔に観測され、間違いなく PEG 鎖がアルブミン-ヘムに結合していることがわかった (Fig. 38)。

MALDI TOMS のピーク分子量に FecycP の分子量が含まれているかどうかは重要である。SH 基の定量により PEG 鎖結合本数を決定した試料について、MS スペクトル測定を行い、PEG 鎖の結合本数を算出したところ、そのピーク分子量には FecycP の分子量が含まれないことがわかった。つまり、イオン化過程において、FecycP は HSA から脱離するものと推測される。これは従来、HSA-FecycP の MS スペクトル測定においても、観測されていた。PEG 鎖の平均結合本数 N は式 (1) により算出できる (Table 4)。

$$N = \frac{\text{最大ピークの質量数} - 66,500}{\text{PEG 分子量}} \quad \text{式 (1)}$$

前述のように PEG_{MX} の場合、HSA に対する IMT の量を 10~20 (mol/mol) で変化させると、PEG_{M2} の分子量(2,000 or 5,000)によらず、IMT 量に依存して結合本数が増大することがわかった (Table 4)。PEG_{SX} の場合、HSA に対する PEG_{SX} の量を 10~30 (mol/mol) と変化させると、PEG_{S2} の場合は PEG 量に依存せず結合本数は常に 6 本、PEG_{S5} では PEG 量に依存し結合本数が増大した。

3. 比重・粘度測定、コロイド浸透圧 (COP)

得られた PEG(HSA-FecycP)水溶液 ([rHSA]=5 wt%, [FecycP]=3 mM) について、溶液の比重及び粘

度測定を行った (Table 5)。分子量 5,000 の PEG 鎖を結合した場合、粘度は 2.30~2.34 まで上昇した。

PEG 修飾ヘモグロビン (Hb) の特徴は COP の上昇にある。Hb の場合、分子径を大きくする必要があり、PEG_{M5} を使用せねばならない。アルブミン-ヘムの場合、血管からの逸脱はなく、分子量の大きな PEG を使用する必要はないので、できるだけ低い分子量の PEG でヘム血中滞留時間の延長ができれば、それで充分と考えられる。

PEG(HSA-FecycP)溶液 ([rHSA]=5 wt%, [FecycP]=3 mM) の COP 測定の結果を Table 5 に示す。分子量 5,000 の PEG_{M5} や PEG_{S5} を 6 本結合した HSA-FecycP の COP は 45~65 mmHg まで上昇した。これに対し、分子量 2,000 の PEG_{M2} や PEG_{S2} を 6 本結合した HSA-FecycP の COP は 22~27 mmHg に留まり、未修飾 HSA-FecycP の 21 mmHg に近い値を示した。

溶液物性値から判断すると、生体内へ投与した際、PEG_{M2} や PEG_{S2} による表面修飾でヘムの解離が抑制できるのであれば、分子量 5,000 の PEG を用いるよりも適当であると思われる。

4. 酸素結合能

PEG_{M2-6}(HSA-FecycP)溶液の UV-vis スペクトル変化を Fig. 39 に示す。PEG 修飾アルブミン-ヘムのスペクトルパターンや最大吸収波長は、未修飾体と変わらず、PEG 鎖で分子表面を被覆しても、活性中心であるヘムの電子状態に変化はないことがわかった。

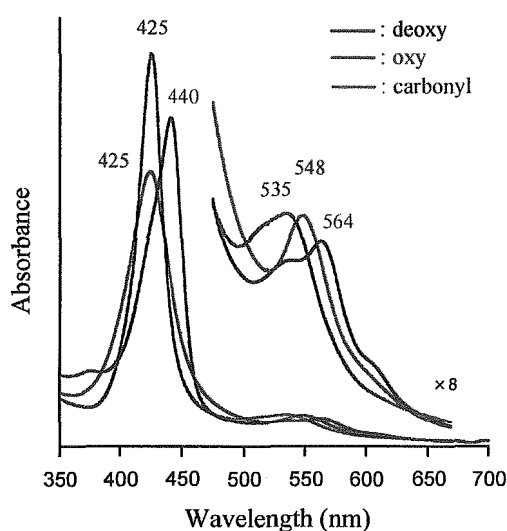
得られた PEG(HSA-FecycP)の P_{50} , k_{on} , k_{off} を Table 6 にまとめた。PEG の分子量、結合様式によらず、酸素親和性に大きな違いは見られなかったが、 k_{on} , k_{off} 値は若干低下する傾向にあった。

5. 血中消失半減期 ($\tau_{1/2}$)

PEG(HSA-FecycP)を、ラットに静脈内投与した後の血漿中 FecycP の濃度推移を Fig. 40 に示す。興味あることに、 $\tau_{1/2}$ は PEG の分子量に関係なく、結合

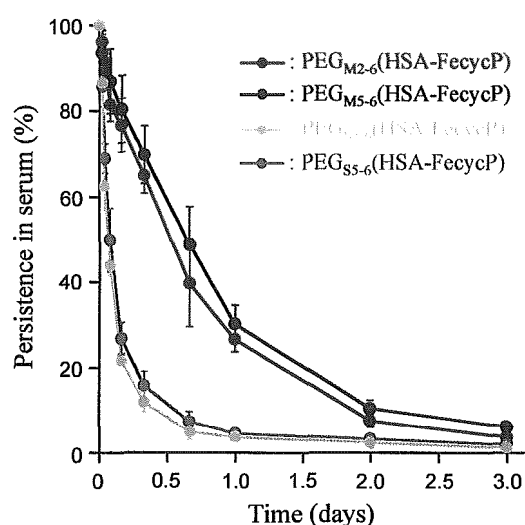
Table 5. Solution properties of PEG(HSA-FecycP) solutions. [rHSA]: 5 wt%.

PEG(HSA-FecycP)	Density (g/cm ³)	Viscosity (cP)	COP (mmHg)
PEG _{M2-5} (HSA-FecycP)	1.01	1.08	22
PEG _{M2-6} (HSA-FecycP)	1.01	1.14	27
PEG _{M2-7} (HSA-FecycP)	1.01	1.17	28
PEG _{M5-6} (HSA-FecycP)	1.01	2.34	65
PEG _{S2-6} (HSA-FecycP)	1.01	1.14	22
PEG _{S5-6} (HSA-FecycP)	1.01	2.30	45
HSA-FecycP	1.01	1.05	21
HSA	1.01	1.00	21

**Fig. 39** UV-vis. absorption spectral changes of PEG_{M2-6} (HSA-FecycP) in phosphate buffer (pH 7.3) at 25 °C.

様式に依存して変化した。つまり PEG_{M2} や PEG_{M5} で修飾した場合、FecycP の $\tau_{1/2}$ が 12.9~15.9 hr と大きく延長したのに対し、PEG_{S2} や PEG_{S5} で修飾した場合には、1.5~2.1 hr となり、マレイミド型に比較すると延長効果は低かった。

スクシンイミド型 PEG は直接アルブミンの Lys 残基と反応してアミド結合を形成するため、結合部の加水分解が進行する可能性もある。そこで、PEG_{S2-6}(HSA-FecycP) 溶液を 37°C で 12 hr 振とうし、MALDI TOFMS 測定を行った。しかし、分子量の低下は見られず、PEG 鎖を結合するアミド結合が容易に切断される可能性は低いことが示唆された。

**Fig. 40** Circulation persistence of heme after infusion of PEG(HSA-FecycP) to rats (20% of the whole blood volume, top-load). Each value represents the mean \pm S.D. of 4 rats.

マレイミド型 PEG とスクシンイミド型 PEG の FecycP 血中滞留時間に対する延長効果の相異は、アルブミン表面における PEG 結合位置の違い、スクシンイミドの場合、結合に伴い Lys の正電荷が消失するためアルブミン自身の表面電荷が変化すること、などによるものと推測される。

D. 結論

アルブミン-ヘムの分子表面に PEG 鎖を簡便かつ効率高く導入する方法を確立し、ヘムの血中半減期を延長させることに成功した。PEG の結合本数は、反応条件を制御することにより調節可能であ

Table 6 O₂-binding parameters of PEG(HSA-FecycP) solutions at 25°C (pH 7.3).

PEG(HSA-FecycP)	k_{on} (M ⁻¹ s ⁻¹)	k_{off} (s ⁻¹)	P_{50} (mmHg) at 37°C
PEG _{M2-5} (HSA-FecycP)	1.1×10 ⁷	1.6×10 ²	38
PEG _{M2-6} (HSA-FecycP)	1.2×10 ⁷	1.7×10 ²	32
PEG _{M2-7} (HSA-FecycP)	9.3×10 ⁶	1.6×10 ²	35
PEG _{M5-6} (HSA-FecycP)	1.2×10 ⁷	1.7×10 ²	31
PEG _{S2-6} (HSA-FecycP)	1.0×10 ⁷	1.4×10 ²	36
PEG _{S5-6} (HSA-FecycP)	1.2×10 ⁷	2.5×10 ²	32
HSA-FecycP	3.1×10 ⁷	5.3×10 ²	34

り、PEGの分子量が2,000の場合、得られたPEG修飾アルブミン-ヘム水溶液の溶液物性（粘度、COP）に大きな変化はない。ヘムの血中半減期はPEG鎖の結合様式に依存し、マレイミド型PEGが高い延長効果を示すことが明らかとなった。PEG修飾アルブミン-ヘムは、新しい完全合成系人工酸素運搬体として期待される製剤である。

1 7. 人工赤血球用バッグの開発に関する検討

A. 研究目的

ヘモグロビン小胞体分散液は、長期保存安定性が保証されている人工赤血球製剤である（窒素雰囲気下で2年間の室温保存可能など）。現行のヘモグロビン小胞体分散液は、ガラスバイアル瓶に充填した形態で保存・供給されているが、緊急／災害時の使用を想定した場合、備蓄、輸送が容易なソフトバッグに封入した形での提供が望まれる。本研究では、人工赤血球製剤に最適なプラスチック製ソフトバッグの開発を目的とし、高分子化学、物理化学の基礎知見に基づいた先端材料の選定と、実際の医療現場で最も使用し易い形状と容器構造の設計を行った。

B. 結果と考察

1. ガラス容器とプラスチック容器の特徴

まず、現在使用されている輸液の容器を見てみると、その多くがポリプロピレン製であるが、例えばヒト血清アルブミンのようにガラスバイアル瓶に充填され広く市販されているものもある。ガラス製容器とプラスチック製容器の一般的な特徴は次の通りである。

■ガラス製容器

【長所】

硬い／耐滅菌性／高透明性／高ガスバリア性／無毒性

【短所】

重い・かさばる（輸送、備蓄難）／破損・破壊／要エア芯

■プラスチック製容器

【長所】

軽い（輸送、備蓄容易）／耐滅菌性／高透明性／ガスバリア性調節可能／高成形加工性／柔軟性（触感）／自己排出性（エア芯不要）

【短所】

可塑剤（例：ジエチルヘキシルフタレート）の溶出／破棄

本研究班内での討論では、実際に使用する医

療側研究者の共通の見解として、人工赤血球用容器に最も適当な材質・形態は、プラスチック製ソフトバッグであることが強調された。その理由としては、(1) プラスチック製ソフトバッグは空気圧により自然にしばむ自己排出性を持ち、ガラス瓶のようにエア芯を挿入する必要がないため、内容液と外気が接触せず、感染の心配がない、(2) 陸路での輸送が不可能な被災地や戦地へ供給する場合、ヘリコプターから落下させても破損しないプラスチックバッグがよい、の2点が挙げられた。

2. 血液バッグの要求性能

人工赤血球の容器開発に先立ち、血液バッグ（赤血球保存バッグ）の現状をまとめた。我国では1985年頃から軟質塩化ビニル(PVC)製の血液バッグが急速に普及、2002年度の血液バッグ年間生産量は約146万個。柔軟性と携帯性ではガラス瓶より優れている。採血液の入ったPVC製血液バッグをそのまま遠心分離機にかけ、分離した成分のうち必要なものだけを取り出し口から別のバッグに移すことが可能であり、簡便かつ衛生的に成分単離が行える。一般に血液バッグの要求性能は次の通り。

- ・ 機械物性（遠心分離に耐えられること）
- ・ 透明性（内容物の状況が判断できること）
- ・ 耐蒸気滅菌性（121℃、20分）
- ・ ガスバリア性
- ・ 成形加工性
- ・ 柔軟性
- ・ 低温特性
- ・ 低コスト

しかし、これらの要求性能を人工赤血球用バッグに当てはめてみた場合、必ずしも必要でない特性、またはそれ以上に性能が要求されるものもある。

- ・ 機械物性：遠心分離をする必要はない。一方、長期保存に耐えられる耐久性が不可欠。
- ・ ガスバリア性：特に必要（室温で2年以上の保存に耐えられること）
- ・ 低温特性：冷凍する必要はない。

また、血液バッグのみならず、医療用具の素材として広く使用されている軟質PVCの可塑剤：ジエチルヘキシルフタレート（DEHP）に関する問題も慎重に考慮しなければならない点である。その最新動向を以下に簡単にまとめてみた。

3. PVC製医療用具の使用とDEHPについて

軟質PVC製の医療用具は素材が化学的に安定であること、また、柔軟性・耐久性等に優れていることから、内外において医療現場で広く使用されており、その卓越した物性については現在も高く評価されている。しかし、軟質PVCには可塑剤としてDEHPが添加されており、これが溶媒中に溶出してくることも知られている。DEHPは一時期内分泌攪乱物質の候補化合物として議論されていたが、現在は主として精巢毒性を有する一般毒性物質として、耐容一日摂取量（TDI）40～140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ が設定されている（TDIは食品等から毎日摂取し続けても影響が出ないであろうという推測値）。この件に関し、厚生労働省は通達を出し、医療器具のうち一部高リスクが想定される条件・用途でのDEHPの使用について安全上の喚起を行っている。現実的には未だDEHPが可塑剤として使用されており、その機能代替品の開発が促進されているのが現状である。

＝厚生労働省の推奨事項＝

（医薬品・医療用具等安全情報より要約）

現時点で軟質PVC製の医療用具の使用により直接健康被害が発生したという報告はない。PVCは柔軟・耐久性かつ操作性に優れているため、非常

に有用な製品として使用されており、欧米においても使用禁止の例はない。

一方、げっ歯類での精巢毒性及び発生毒性が確認されていることから（ヒトでは観測されていない）、我国は不確実係数を100として、TDI：40～140 μ g/kg/dayを設定している。医療行為に伴うDEHPの曝露量は通常の生活曝露量よりも多量

（TDIを超える場合もある）ではあるが、医療において当該医療用具を使用する治療によって享受される利益は、DEHPの曝露による健康への影響よりもより大きい旨の医療従事者からの指摘に留意して、DEHP曝露を回避しようとする目的で、必要な治療の妨げになることのないように注意することが必要である。

しかし、可能であれば異物であるDEHPの曝露量を低減するよう配慮することが適当であると考えられ、特に代替品が存在する医療用具については、DEHPへの感受性が高いと考えられる新生児、乳児、幼児から優先的に代替品への移行を図ることが望まれる。現時点では軟質PVC製の医療用具が安価であり、代替品との価格差があるが、その価格差も少なくなったものもあり、今後代替品の普及により経済的にも使用しやすい環境が整ってくることも期待される。

つまり、代替品の存在やヘパリンコートによる曝露量低減の可能性が示されている製品については、その使用を促進するとともに、臨床の現場に対し、未知の健康被害の可能性の低減が可能となるよう情報提供を行うことが重要であると考えられる。このため、临床上の他のリスク等も勘案の上、以下の対策について検討することが適当である。

なお、DEHPが溶出しない代替製品に係る情報については、医療機関において選択時に参考にできるように、調査の上周知することが適当である。

【医療関係者等への情報提供】

（中略）

血液バッグについては、DEHPによる赤血球保護作用があることが報告されており、現時点で代替品に切り替えなくてはならないものとは考えられないが、低温で保存することにより、DEHPの溶出を押さえることができるとの報告もあることから、保管温度を下げできるだけ短期間の保存するように配慮する。

【医療用具メーカー等への指示】

- ① 医薬品との組合せ使用の際の選択が可能となるよう、DEHPを可塑剤として使用している医療用具であって、溶出したDEHPが体内に移行する可能性がある医療用具については、可塑剤としてDEHPを使用している旨の記載を徹底する。
- ② DEHPを可塑剤として使用している医療用具の機能を完全に代替できる優れた代替品の開発を促進するよう周知する。

（以上）

現在、PVCが使用されている各種医療用具について、PVC以外の実績素材は次の通りである。

- ・ディスポ汎用カテーテル
天然ラテックスゴム、シリコーンゴム、PETFE
（エチレン・テトラフルオロエチレン共重合体）
- ・排液バッグ
EVA（エチレン・酢酸ビニル共重合体）
- ・各種チューブ
ポリオレフィン系
- ・輸液バッグ
EVA、LDPE（低密度）、PP（ポリプロピレン）
- ・血液バッグ
なし

4. 人工赤血球用バッグの要求性能

人工赤血球用バッグに求められる高いガスバリア性は、製剤をデオキシ（脱酸素）状態で安

定に保存するために、最も重要な項目であると考えられる。輸液バッグには二重包装のものも市販されており、酸素透過を阻止するためにアルミバッグを使用する手法や、アルミ薄膜被覆の方法も確立されている。さらに、内装と外装の間に酸素吸着剤（例：エージレス(三菱瓦斯化学)）を入れ、低酸素濃度を保持する工夫も一般化されてきている。この際、内包装材料にあえて酸素透過性の高い材料を使用し、酸素吸着剤により内容液の酸素濃度状態をさらに低減させる技術もある。今後の検討項目は、内包装材料、外包装材料、酸素吸着剤の選択・組合せとなる。

上記の詳細検討項目に基づき、人工赤血球用バッグの要求性能をまとめてみた。

- ・ ガス（O₂, CO, NO, CN）バリア性が高い（deoxy 体で保存するため）

- ・ 可塑剤を必要としないポリオレフィン系材質（軟質PVCは使用しない）
- ・ 内装材は透明（内容物の状況、残量が判定できる）
- ・ 外装はアルミバック（アルミ薄膜被覆）でもよい
- ・ 耐滅菌性（EO、放射線）
- ・ 成形加工性
- ・ 低コスト
- ・ 柔軟性や触感
- ・ その他

D. 結論

今回の詳細検討を通じて、人工赤血球用バッグの設計概要が明確となった。実際に数種のプラスチック容器に人工赤血球製剤を封入し、その保存安定性試験を現在実施中である。

18. 研究業績 (2003.4~2006.3)

A. 四津 良平 (主任研究者)

1. 論文発表

1. 飯野与志美、饗庭 了、橋詰賢一、古泉潔、加藤木利行、四津良平. Fontan 手術の成績は段階的戦略により向上したか?. *胸部外科* **56**, 276-9 (2003).
2. R. Aeba, T. Katogi, K. Hashizume, Y. Iino, K. Koizumi, K. Hotoda, S. Inoue, H. Matayoshi, A. Yoshitake, R. Yozu. The limitation of staged repair in the surgical management of congenital complex heart anomalies with aortic arch obstruction. *Jap J Thorac Cardiovasc Surg.* **51**, 302-7 (2003).
3. R. Aeba, T. Katogi, K. Hashizume, K. Koizumi, Y. Iino, M. Mor, R. Yozu. Liberal use of tricuspid valve detachment for transatrial ventricular septal defect closure. *Ann Thorac Surg.* **76**, 1073-7 (2003).
4. R. Aeba, T. Katogi, K. Koizumi, Y. Iino, M. Mori, R. Yozu. Apico-pulmonary artery conduit repair of congenitally corrected transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary outflow tract obstruction. *Ann Thorac Surg.* **76**, 1383-8 (2003).
5. A. Mitoh, T. Yano, K. Sekine, Y. Mitamura, E. Okamoto, D.-W. Kim, R. Yozu, S. Kawada. Computational Fluid Dynamics Analysis of an Intra-Cardiac Axial Flow Pump. *Artificial Organs* **27(1)**, 34-40 (2003).
6. Y. Mitamura, K. Sekine, S. Murabayashi, E. Okamoto, R. Yozu. A safe, durable, non-power consumptive, simple seal or rotary blood pumps. *ASAIO journal abstracts* **49(2)**, 159 (2003).
7. K. Sekin, Y. Mitamura, S. Murabayashi, I. Nishimura, R. Yozu, D.-W. Kim. Development of a Magnetic Fluid Shaft Seal for an Axial-Flow Blood Pump, *Artificial Organs* **27(10)**, 892-896 (2003).
8. 飯野与志美、申 範圭、四津良平. 低侵襲心臓弁膜症手術の最前線 Port-Access MICS からロボット支援下心臓手術まで. *Mebio* **5** **(5)**, 91-95. メジカルビュー社 (2003).
9. 許 俊鋭、高本眞一、四津良平、坂本 徹、又吉 徹、見目恭一. 陰圧吸引補助脱血体外循環の有効性と問題点—3 学会合同陰圧吸引補助脱血体外循環検討委員会報告書より—. *Clinical Engineering* **14(8)**, 857-865. 秀潤社 (2003).
10. 吉武明弘、四津良平. 心臓外科の新しい strategy—低侵襲心臓手術 (MICS)—. *心臓 HEART* **35(11)**, 725-729. 丸善株式会社 (2003).
11. 森 光晴、四津良平. 低侵襲心臓手術における手術器具の発展と改良. *臨床外科* **58(13)**, 1597-1603. 医学書院 (2003).
12. 吉武明弘、四津良平. “低侵襲心臓手術 (MICS)” ハートナーシング **17(1)**, 35-39. 株式会社メディカ出版 (2004).
13. 四津良平 (プランナー). 特集 循環を補助する医療機器を理解しよう. ハートナーシング **17(3)**, 65. 株式会社メディカ出版 (2004).
14. 森光晴、饗庭 了、加藤木利行、四津良平. 最近の小児心臓手術における治療戦略および術式. *体外循環*. **31**, 1-12 (2004).
15. 石田明、上村知恵、橋詰賢一、饗庭 了、加藤木利行、四津良平、半田誠. 血小板輸血後に敗血症性ショックを呈し、Morganella morganii 菌による輸血後感染症が強く示唆された 1 例. *日本輸血学会雑誌*. **50**, 726-9. (2004).
16. Y. Cho, T. Ueda, A. Mori, H. Shimizu, Y. Haga, R. Yozu R. Protective use of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists as a spinoplegia against excitatory amino acid neurotoxicity. *J. Vasc. Surg.* **42**, 765-71 (2005).
17. M. Kudo, R. Yozu. [Minimal invasive cardiac surgery using port-access method in elderly patients]. *Kyobu Geka*. **58(8 Suppl)**, 670-4 (2005).

18. Y. Sugano, T. Anzai, T. Yoshikawa, T. Satoh, S. Iwanaga, T. Hayashi, Y. Maekawa, H. Shimizu, R. Yozu, S. Ogawa. Serum C-reactive protein elevation predicts poor clinical outcome in patients with distal type acute aortic dissection: association with the occurrence of oxygenation impairment. *Int. J. Cardiol.* **102**, 39-45 (2005).
19. R. Aeba, R. Yozu, M. Morita, T. Matayoshi. Total cavopulmonary connection: Open anastomosis of an extracardiac conduit with vacuum-assisted venous drainage. *Ann. Thorac. Surg.* **81**, 1146-7 (2006).
- (総説、著書など)
20. 饗庭 了. 心臓外科 Knack & Pitfalls / 弁膜症外科の要点と盲点 高本眞一 監修 四津良平 編集 Ross 手術：自己肺動脈弁を用いた大動脈弁置換術 p103-5. 文光堂 版 (2005).
2. 学会発表
1. R. Aeba, T. Katogi, K. Koizumi, Y. Iino, M. Mori, R. Yozu / Apico-pulmonary artery conduit repair of congenitally corrected transposition of the great arteries with ventricular septal defect and pulmonary outflow tract obstruction. / The 39th annual meeting of the Society of Thoracic Surgeons / January 2003 / San Diego, California, USA
2. 加藤木利行、饗庭 了、橋詰賢一、飯野与志美、古泉潔、森光晴、安西兼丈、又吉秀樹、吉武明弘、井上慎也、岡本一真、鈴木亮、四津良平 / 完全型心内膜床欠損症の外科治療—貫した術式による20年間の手術成績 / 第33回日本心臓血管外科学会学術総会 / 2003.5. / 札幌
3. 加藤木利行、饗庭 了、四津良平 / パネルディスカッション. 完全大血管転位症に対する動脈スイッチ手術 / 第40回日本小児外科学会総会 / 2003.5. / 京都
4. 饗庭 了、加藤木利行、飯野与志美、橋詰賢一、古泉潔、森光晴、安西兼丈、又吉秀樹、吉武明弘、岡本一真、鈴木亮、四津良平 / シンポジウム. 長期成績から見た先天性心疾患の治療展望. 長期成績から見た両心室修復術における右室流出路再建に残された課題、さらなる発展にむけて / 第103回日本外科学会総会 / 2003.6. / 札幌
5. 饗庭 了、加藤木利行、飯野与志美、森 光晴、安西兼丈、井上慎也、吉武明弘、岡本一真、鈴木 亮、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津良平、又吉 徹、森田雅教 / シンポジウム. 新生児乳児における開心術の成績向上に貢献した人工心肺技術：新生児乳児人工心肺の低侵襲化の工夫と課題 / 第56回日本胸部外科学会総会 / 2003.1. / 東京
6. 饗庭 了、加藤木利行、森 光晴、井上慎也、安西 兼丈、吉武 明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津 良平 / シンポジウム. 修正大血管転位症の治療戦略. 機能的修復術後遠隔成績から見て Double Switch 手術の適応拡大は正当化されるか? / 第34回日本心臓血管外科学会学術総会 / 2004.2. / 福岡
7. 森 光晴、加藤木 利行、饗庭 了、安西兼丈、井上慎也、吉武明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津良平 / 会長要望演題: ファロー四徴症遠隔成績からみた術式の選択自己組織を用いた右室流出路再建法 — 右室-肺動脈直接吻合法の遠隔成績 — / 第34回日本心臓血管外科学会学術総会 / 2004.2. / 福岡
8. 饗庭 了、加藤木利行、森 光晴、井上慎也、安西兼丈、吉武明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津良平 / パネルディスカッション. 複雑先天性心疾患に対する右室流出路再建術 -40年間の単一施設における経験と遠隔成績- / 第104回日本外科学会総会 / 2004.4. / 大阪
9. R. Yozu / Port-Access Cardiac Surgery : Experience of 72 Cases in Keio University Hospital / 第67回日本循環器学会総会 Plenary Session 6 / 2003. 3.28-30 / 福岡
10. 四津良平 / 新しい心臓手術：Port-access 法の経

- 験と展望／第26回 日本医学会総会／2003.4.4
／福岡
11. 四津良平(座長)／一般演題(口演)人工心臓・循環補助・周術期管理／第33回 日本心臓血管外科学会／2003.5.15／札幌
 12. 申 範圭、古泉 潔、又吉 徹、四津良平／コンピュータ制御サーボコントロールによる active coronary perfusion 補助下の OPCAB／第33回 日本心臓血管外科学会／2003.5.16／札幌
 13. 橋詰賢一、四津良平、申 範圭、飯野与志美、古泉 潔、森 光晴、安西兼丈、又吉秀樹、吉武明弘、岡本一真、鈴木 亮、又吉 徹、森田雅教／上・下大静脈テーピングなしの Port-Access MICS(右第4肋間小開胸)左房粘液腫への応用／第33回 日本心臓血管外科学会／2003.5.15／札幌
 14. 四津良平／人工心臓・循環補助・周術期管理／第33回 日本心臓血管外科学会／2003.5.15／札幌
 15. 申 範圭、橋詰賢一、古泉 潔、又吉 徹、飯野与志美、森 光晴、吉武明弘、又吉秀樹、安西兼丈、岡本一真、鈴木 亮、森田雅教、四津良平／Active Coronary Perfusion 下の Off-Pump CABG—より安全・確実な OPCAB をめざして—／第33回 日本心臓血管外科学会／2003.5.15／札幌
 16. 四津良平／陰圧吸引補助脱血体外循環の臨床的意義と操作方法 3学会合同陰圧吸引補助脱血体外循環検討委員会報告(シンポジウム)／第33回 日本心臓血管外科学会／2003.5.15／札幌
 17. 四津良平／(特別講演)「新しい心臓手術: Port-Access 法の経験」／第14回 北海道胸部・心臓・血管外科研究会／2003.5.17／札幌
 18. 高本眞一、四津良平／パネルディスカッション 17「心大血管手術の低侵襲化の現状と将来展望」／第103回 日本外科学会定期学術集会／2003.6.／札幌
 19. 申 範圭、四津良平、飯野与志美、橋詰賢一、古泉 潔、森 光晴／Port-Access 心臓手術の現状と将来—慶應義塾大学病院の経験より—／第103回 日本外科学会定期学術集会／2003.6.／札幌
 20. 四津良平／Cardiac Surgery 1／第16回国際心臓胸部外科学会日本支部学術大会／2003.7.／熊本
 21. K.Kokaji, R. Yozu, H. Shin, K. Anzai and T. Maehara / New approaches for Port-Access Cardiac Surgery-Experiences of Keio Univ Hospital / 第16回国際心臓胸部外科学会日本支部学術大会／2003.7.
 22. 四津良平／低侵襲心臓手術—Port—access 法による僧帽弁膜症手術—／第19回 日本人工臓器学会 教育セミナー「体外循環と補助循環」／2003.7.／東京
 23. 又吉 徹、四津良平／陰圧吸引補助脱血法による人工心肺／第19回 日本人工臓器学会 教育セミナー「体外循環と補助循環」／2003.7.／東京
 24. 四津良平／体外循環と補助循環／第19回 日本人工臓器学会 教育セミナー／2003.7.／東京
 25. 四津良平／(特別講演)「新しい心臓手術: Port-Access 心臓手術の現状と展望」／第154回 循環器研究会／2003.7.22／横浜
 26. 四津良平／心内操作を伴うMICS: 現状と将来／第51回 日本心臓病学会学術集会ファイアサイドシンポジウム／2003.9.／東京
 27. 四津良平／(講演)「新しい心臓手術: Port access 心臓手術の経験」／第14回 循環器エキスパートカンファレンス／2003.9.／大阪
 28. 四津良平／(講演)「Port-Access 低侵襲心臓手術」／第95回 ACCP(American College of Chest Physicians)日本部会定期教育講演会／2003.9.／東京
 29. 四津良平、坂下恵一郎／臨床工学技士ワークシ

- ヨプ3「人工臓器チームにおける臨床工学技士の役割」／第41回日本人工臓器学会大会／2003.10.／仙台
30. 申 範圭、古梶清和、橋詰賢一、森 光晴、又吉 徹、吉武明弘、鈴木 亮、四津良平／大静脈遮断が困難な右房内腫瘍の切除術－空気吸引に対応した陰圧吸引脱血の応用－／第56回日本胸部外科学会総会／2003.11.／東京
 31. 四津良平／（特別講演）新しい心臓手術 Port-Access 心臓手術の経験／心臓血管外科 up to date in 新潟／2004.1.／新潟
 32. 四津良平／（特別講演）新しい心臓手術－Port-Access 法の経験と展望－／第77回山口県循環器談話会／2004.1.／山口
 33. 四津良平／人工赤血球の臨床応用／厚生労働省科学研究平成15年度研究成果発表会 人工血液をつくる（4）／2004.2.／東京
 34. 古梶清和、四津良平、申 範圭、森 光晴、安西兼丈、吉武明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎／Port-Access 法による成人先天性心疾患手術の経験／第34回日本心臓血管外科学会学術総会／2004.2.／福岡
 35. 饗庭 了、加藤木利行、森 光晴、井上慎也、安西 兼丈、吉武 明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津 良平／(シンポジウム) 修正大血管転位症の治療戦略. 機能的修復術後遠隔成績から見て Double Switch 手術の適応拡大は正当化されるか？／第34回日本心臓血管外科学会学術総会／2004.2.／福岡
 36. 森 光晴、加藤木 利行、饗庭 了、安西兼丈、井上慎也、吉武明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津良平／(会長要望演題) ファロー四徴症遠隔成績からみた術式の選択自己組織を用いた右室流出路再建法－右室-肺動脈直接吻合法の遠隔成績－／第34回日本心臓血管外科学会学術総会／2004.2.／福岡
 37. 饗庭 了、加藤木利行、森 光晴、井上慎也、安西 兼丈、吉武 明弘、岡本一真、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津 良平／(パネルディスカッション) 成人期に達した先天性心疾患。複雑先天性心疾患に対する右室流出路再建術 -40年間の単一施設における経験と遠隔成績-／第104回日本外科学会定期学術集会／2004.4.／大阪
 38. 安西兼丈、加藤木利行、饗庭 了、山崎真敬、四津良平／(パネルディスカッション) TCPC の遠隔成績／第41回日本小児外科学会総会／2004.6.／大阪
 39. 饗庭 了、加藤木利行、岡本一真、四津 良平、Norwood 循環管理の real-time Qp/Qs monitoring – preliminary report-／第40回日本小児循環器学会総会. 学術集会／2004.7.／東京
 40. 岡本一真、饗庭 了、加藤木利行、四津 良平／(シンポジウム) 21世紀の心筋疾患の診断と治療。小児慢性心不全に対する細胞移植治療の展望／第40回日本小児循環器学会総会. 学術集会／2004.7.／東京
 41. 山崎真敬、饗庭 了、四津良平／(シンポジウム) 血液代替物の臨床応用—どのような状態に適応されるか？人工赤血球を用いた人工心肺充填液の feasibility test／第11回日本血液代替物学会年次大会／2004.7.／札幌
 42. 山崎真敬、饗庭 了、四津良平／人工赤血球を用いた人工心肺充填液の feasibility test／第42回日本人工臓器学会大会／2004.10.／東京
 43. 饗庭 了、井上慎也、安西 兼丈、吉武 明弘、岡本一真、山崎真敬、鈴木 亮、武田尚一郎、木村成卓、四津 良平／(パネルディスカッション) 複雑心奇形 (TOF を含む) に対する心内修復術後成人期における再手術の手術成績。Fallot 四徴症修復術後成人期患者における再手術の適応－単一施設における長期 (18年以上) follow-up から／第56回日本胸部外科学会総／2004.11.／札幌

44. 安西 兼丈、饗庭 了、井上慎也、吉武 明弘、鈴木 亮、山崎真敬、武田尚一郎、木村成卓、四津 良平、又吉 徹／ビデオ.順行性陰圧脱血の補助を用いた心外導管 total cavopulmonary connectionにおける“open”吻合法 /第56回日本胸部外科学会総会／2004.11.／札幌
45. T. Anzai, R. Aeiba, K. Hotoda, O. Ishida, R. Yozu. / Long-term result of Fontan procedure. / The 21st Congress of Pan-pacific Surgical Association, Japan Chapter. / 2004.11. / Cairns, Australia
46. R. Yozu, R. Aeiba, M. Yamazaki, A.Yoshitake / (Poster) Use of hemoglobin vesicles for cardiopulmonary bypass prime is feasible and safe in a rat model. / The 21st Congress of Pan-pacific Surgical Association, Japan Chapter. / 2004.11. / Cairns, ustralia
47. K.Okamoto, R. Aeiba, R. Yozu. / (Poster) Expectation of mesenchymal stem cells in cell transplantation therapy for severe heart failure. / The 21st Congress of Pan-pacific Surgical Association, Japan Chapter. / 2004.11. / Cairns, Australia
48. 山崎真敬、饗庭 了、四津良平／(示説) 人工赤血球を用いた人工心肺充填液の feasibility test /第 35 回日本心臓血管外科学会／2005.2.／東京
49. 山崎真敬、饗庭 了、四津良平／シンポジウム. 血液代替物の適応。人工心肺による体外循環モデルと人工赤血球による充填効果／第 12 回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.／東京
50. 饗庭 了、四津良平、山崎真敬、岡本一真／パネルディスカッション. 成人先天性心疾患：小児期手術例の長期予後 大動脈縮窄・離断（複合）、弁置換（MVR, AVR）。大動脈縮窄および離断症に対する小児期修復術後成人期に至るまでの再手術について／第 41 回日本小児循環器学会総会. 学術集会／2005.7.／東京
51. 山崎真敬、饗庭 了、四津良平／会長要望演題. 無輸血開心術. ヘモグロビン小胞体を用いた人工心肺充填液の feasibility test /第 41 回日本小児循環器学会総会. 学術集会／2005.7.／東京
52. 林拓也、古道一樹、仲澤麻紀、土橋隆俊、福島裕之、山岸敬幸、饗庭 了／示説. 当院における ASD 無輸血手術成績／第 41 回日本小児循環器学会総会. 学術集会／2005.7.／東京
53. R. AEBA, T. Anzai, M. Yamazaki, R. Yozu / シンポジウム. Fontan type procedure, state of art. Application of modern technologies for adult cardiac surgery to Fontan procedure. / The 18th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons-Japan Chapter. / 2005,7 / Nagano
54. T. Anzai, R. AEBA, R. Yozu / Port-access surgery for a patient with partial anomalous pulmonary venous connection. The 18th Annual Meeting World Society of Cardio-Thoracic Surgeons-Japan Chapter. / 2005,7 / Nagano
55. 饗庭 了、安西 兼丈、吉武 明弘、四津 良平／ビデオ.自己組織のみによる Nikaidoh 手術／第 58 回日本胸部外科学会総会／2005.10.／岡山
56. 岡本一真、饗庭 了、安西 兼丈、井上慎也、吉武 明弘、保土田健太郎、山崎真敬、鈴木 亮、木村成卓、武田尚一郎、石田 治、田野敦子、小林美里、四津良平／示説 Ross-Konno 手術の Shone' s complex への適応拡大：合併する僧帽弁狭窄の限界について／第 58 回日本胸部外科学会総会／2005.10.／岡山
57. 山崎真敬、饗庭 了、四津良平／示説 乳児の無輸血開心術は本当に“安全”なのか？高次脳機能から見た実験的検討／第 58 回日本胸部外科学会総会／2005.10.／岡山
58. Y. Miyagi, T. Anzai, K. Hotoda, R. AEBA, H. Kudo, H. Shimizu, R. Yozu / Port-access surgery for a patient with partial anomalous pulmonary venous connection. / The 22nd Congress of Pan-pacific

Surgical Association, Japan Chapter. / 2005,11 /
New Caledonia, France

59. M. Yamazaki, R. AEBA, R. Yozu / Use of Hemoglobin vesicle during cardiopulmonary bypass priming prevents neurocognitive decline in rat. / Abstracts of The 2005 Scientific Sessions of the American Heart Association. / Dallas, Texas, USA / November, 2005, Circulation 2005(Paper Presented)
60. 武田尚一郎、工藤樹彦、古梶清和、饗庭了、山崎真敬、金子剛士、高橋辰郎、宮木靖子、四津良平 / ハーモニックスカルペルによる myectomy が有効であった HOCM を伴った大動脈弁狭窄症の一例 / 第 136 回日本胸部外科学会 関東甲信越地方会 / 2005.12. / 東京

B. 外 須美夫 (分担研究者)

1. 論文発表

1. K. Yamaura, S. Hoka, H. Okamoto, S. Takahashi. Quantitative analysis of left ventricular regional wall motion with color kinesis during abdominal aortic cross-clamping. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* **17**, 703-8 (2003).
2. S. Yamaguchi-Sase, I. Hayashi, H. Okamoto, Y. Nara, S. Matsuzaki, S. Hoka, M. Majima. Amelioration of hyperalgesia by kinin receptor antagonists or kininogen deficiency in chronic constriction nerve injury in rats. *Inflamm Res.* **52**, 164-9 (2003).
3. T. Anzai, K. Tsuzuki, N. Yamada, T. Hayashi, M. Iwakuma, K. Inada, K. Kameyama, S. Hoka, M. Saji. Overexpression of Ca²⁺-permeable AMPA receptor promotes delayed cell death of hippocampal CA1 neurons following transient forebrain ischemia. *Neurosci Res.* **46**, 41-51 (2003).
4. T. Okutomi, M. Saito, Y. Matsumoto, M. Shimizu, M. Fukuoka, S. Hoka. Altered bupivacaine pharmacokinetics by MgSO₄ in rats. *Can J Anaesth.* **51**, 93-4 (2004).
5. T. Takenami, S. Yagishita, Y. Nara, S. Hoka. Intrathecal mepivacaine and prilocaine are less neurotoxic than lidocaine in a rat intrathecal model. *Reg Anesth Pain Med.* **29**, 446-53 (2004).
6. M. Sugimachi, H. Okamoto, S. Hoka, K. Sunagawa. Faster oscillometric manometry does not sacrifice the accuracy of blood pressure determination. *Blood Press Monit.* **9**, 135-41 (2004).
7. T. Takenami, S. Yagishita, S. Murase, H. Hiruma, T. Kawakami, S. Hoka. Neurotoxicity of intrathecally administered bupivacaine involves the posterior roots/posterior white matter and is milder than lidocaine in rats. *Reg Anesth Pain Med.* **30**, 464-72 (2005).
8. M. Saito, T. Okutomi, Y. Kanai, J. Mochizuki, A. Tani, K. Amano, S. Hoka. Patient-controlled epidural analgesia during labor using ropivacaine and fentanyl provides better maternal satisfaction with less local anesthetic requirement. *J Anesth.* **19**, 208-12 (2005).
9. T. Okutomi, M. Saito, K. Amano, K. Fukuoka, S. Hoka. Labour analgesia guided by echocardiography in a parturient with primary dilated cardiomyopathy. *Can J Anaesth.* **52**, 622-5 (2005).
10. K. Yamaura, S. Hoka, H. Okamoto, S. Takahashi. Noninvasive assessment of left ventricular pressure-area relationship using transesophageal echocardiography and tonometry during cardiac and abdominal aortic surgery. *J Anesth.* **19**, 106-11 (2005).
11. M. Inamura, H. Okamoto, M. Kuroiwa, S. Hoka. General anesthesia for patients with Brugada syndrome. A report of six cases. *Can J Anaesth.* **52**, 409-12 (2005).

12. H. Kokubun, M. Ouki, M. Matoba, H. Kubo, S. Hoka, K. Yago. Determination of oxycodone and hydrocotarnine in cancer patient serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Anal Sci.* 21, 37-9 (2005).
13. A. Kanai, A. Suzuki, S. Hoka. Rapid injection of epidural mepivacaine speeds the onset of nerve blockade. *Can J Anaesth.* 52, 281-4 (2005).
14. T. Ogura, M. Ogata, H. Akita, S. Jitsuki, L. Akiba, K. Noda, S. Hoka, M. Saji. Impaired acquisition of skilled behavior in rotarod task by moderate depletion of striatal dopamine in a pre-symptomatic stage model of Parkinson's disease. *Neurosci Res.* 51, 299-308 (2005).
15. 外 須美夫. 内因性カンナビノイドの役割. *臨床麻酔* 29, 159-65 (2005).
5. M. Koda, A. Sakamoto, R. Ogawa. Effects of atrial natriuretic peptide at a low dose on water and electrolyte metabolism during general anesthesia. *J. Clin. Anesth.* 17, 3-7 (2005).
6. Y. Yoshida, T. Hongo, A. Sakamoto, R. Ogawa. Successful management of tachycardiac atrial fibrillation in a septic with landiolol. *Anesth Analg.* 100, 294 (2005).
7. K. Terajima, T. Yamamoto, H. Onodera, S. Takeda, K. Tanaka, A. Sakamoto. Unmasking of Brugada syndrome by an antiarrhythmic drug in a patient with septic shock. *Anesth. Analg.* 102, 233-236 (2006).
8. K. Terajima, T. Tsueshita, A. Sakamoto, R. Ogawa. Fluid resuscitation with Hemoglobin Vesicles in a rabbit model of acute hemorrhagic shock. *Shock*, 25, 184-189 (2006).

C. 小川 龍、坂本 篤裕 (分担研究者)

1. 論文発表

1. K. Terajima, A. Aneman, H. Haljamae. Haemodynamic effects of volume resuscitation by hypertonic saline-dextran (HSD) in porcine acute cardiac tamponade. *Acta Anaesthesiol Scand.* 48(1), 46-54 (2004).
2. A. Sakamoto, J. Imai, A. Nishikawa, E. Ito, M. Yanagisawa, R. Ogawa, S. Watanabe. Influence of inhalation anesthesia assessed by comprehensive gene expression profiling. *Gene* 356, 39-48 (2005).
3. Y. Sano, A. Sakamoto, Y. Oi, R. Ogawa. Anesthesia and circulating blood volume. *Eur. J. Anaesthesiol.* 22, 258-262 (2005).
4. A. Sakamoto, K. Nakanishi, S. Takeda, R. Ogawa. Does carboxy-hemoglobin serve as a stress-induced inflammatory marker reflecting surgical insults? *J. Nippon. Med. Sch.* 72, 19-28 (2005).
2. 学会発表
 1. 寺嶋克幸、杖下隆哉、坂本篤裕 / ウサギ出血性ショックモデルに対する人工赤血球の臓 - 器酸素分圧と血漿浸透圧への影響 / 第12回血液代替物学会総会 / 2005.6.6 / 東京
 2. K. Terajima, T. Tsueshita, A. Sakamoto. / Fluid resuscitation effects using Hemoglobin vesicles in anesthetized rabbit acute hemorrhagic shock. Xth International Symposium on Blood Substitutes. / 2005. 6. 13 / Providence, U.S.A.
 3. 杖下隆哉、寺嶋克幸、坂本篤裕 / 人工赤血球およびラクトリンゲルの凝固能への影響 / 第52回日本麻酔学会総会 / 2005.6.2 / 神戸
 4. K. Terajima, T. Tsueshita, A. Sakamoto, R. Ogawa. / Normovolemic resuscitation with Hemoglobin-vesicle solution in anesthetized rabbit acute hemorrhagic shock. / International Anesthesia Research Society 79th Clinical & Scientific Congress / 2005.3.12. / Honolulu, U.S.A.

5. T. Tsueshita, K. Terajima, S. Takeda, A. Sakamoto, R. Ogawa. / In vitro effect of hemoglobin-vesicles solution on coagulation using sonoclot analysis. / International Anesthesia Research Society 79th Clinical & Scientific Congress. / 2005.3.14 / Honolulu, U.S.A.
6. 寺嶋克幸、藤井正大、竹田晋浩、小野寺英貴、池崎弘之、宮城泰雄、中西一浩、坂本篤裕、田中啓治、小川 龍 / オフポンプ冠動脈再建術後におけるランジオロールによる脈拍数制御の心房細動発生率と循環動態に及ぼす影響 / 第32回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2005.2.25 / 東京
7. 池崎弘之、竹田晋浩、中西一浩、寺嶋克幸、小野寺英貴、坂本篤裕、金 徹、田中啓治、小川龍 / 適正な Off Pump CABG 術中輸液量—術後管理の見地から / 第32回日本集中治療医学会学術集会 / 2005.2. / 東京
8. 寺嶋克幸、竹田晋浩、小野寺英貴、谷合信彦、金徹、山本剛、佐藤 直樹、田中啓治、高野照夫、小川龍、小田裕、浅田章 / 生体肝移植術後のデックスメドミジン反復投与による鎮静と安全性の検討 / 第32回日本集中治療医学会学術集会 / 2005.2.24 / 東京
9. 寺嶋克幸、小野寺英貴、小林克也、竹田晋浩、小川龍 / 抗不整脈薬によって明らかとなった高齢者ブルガダ症候群の一例 / 第52回日本麻酔学会総会 / 2005.6.2 / 神戸
10. 吉田結富子、寺嶋克幸、竹田晋浩、赤田信二、山本剛、佐藤直樹、金徹、北村晶、池崎弘之、中西一浩、設楽敏朗、田中啓治、高野照夫、坂本篤裕 / 当院 集中治療室におけるランジオロールの使用状況 / 第14回日本集中治療医学会関東甲信越地方会 / 2005.8.27 / 東京
11. 寺嶋克幸、坂本篤裕 / 小児の侵襲的処置におけるデックスメドミジンをを用いた鎮静経験 / 日本臨床麻酔学会第25回大会 / 2005.11.17 / 大阪
12. 寺嶋克幸、坂本篤裕、赤田信二、竹田晋浩 / 腎機能障害患者の冠動脈バイパス術の予後の危険因子 / 第12回外科侵襲とサイトカイン研究会 / 2005.12.17 / 東京
13. 佐藤直樹、山本剛、岩崎雄樹、淀川顕司、加藤浩司、村井綱児、寺嶋克幸、竹田晋浩、高野照夫、田中啓治 / 腎保護効果からみたナトリウム利尿ペプチドとフロセミド併用療法の問題点 / 第33回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2006.3.2 / 大阪
14. 赤田信二、竹田晋浩、寺嶋克幸、中西一浩、小林克也、小野寺英貴、田中啓治、坂本篤裕 / 集中治療室における非侵襲的陽圧換気(NPPV)の使用状況の推移 / 第33回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2006.3.3 / 大阪
15. 小野寺英貴、竹田晋浩、寺嶋克幸、赤田信二、中西一浩、金徹、佐藤直樹、本郷卓、田中啓治、坂本篤裕 / ICU における非侵襲的陽圧換気(NPPV)と MRSA 発現症例の推移 / 第33回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2006.3.2 / 大阪
16. 鈴木規仁、竹田晋浩、赤田信二、寺嶋克幸、中西一浩、本郷卓、田中啓治、坂本篤裕 / 非侵襲的陽圧換気(NPPV)施行時の鎮静：デックスメドミジンの効果 / 第33回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2006.3.2 / 大阪
17. 山本剛、寺嶋克幸、加藤浩司、淀川顕司、岩崎雄樹、宮城泰雄、佐藤直樹、竹田晋浩、田中啓治、高野照夫 / PCPS 回路交換後に高サイトカイン血症による一過性の白血球減少をきたした一例 / 第33回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2006.3.2 / 大阪
18. 小林克也、竹田晋浩、寺嶋克幸、小野寺英貴、宮城泰雄、中西一浩、田中啓治、坂本篤裕 / 急性心筋梗塞後の心室中隔穿孔に対し NPPV と IABP の併用にて術前管理した一症例 / 第33回日本集中治療医学会学術集会総会 / 2006.3.2 / 大阪

19. 吉田結富子、赤田信二、寺嶋克幸、宮城泰雄、竹田晋浩、田島廣之、市川和雄、小原俊彦、田中啓治、坂本篤裕／外傷性腹部大動脈瘤ステント術後、腸間膜大動脈破裂によりショックに陥ったが、救命し得た一症例／第33回日本集中治療医学会学術集会総会／2006.3.2／大阪
20. 寺嶋克幸、竹田晋浩、赤田信二、田中啓治、池崎弘之、金徹、中西一浩、坂本篤裕／予定心臓手術患者でのデクスメトミジンの消化器系への影響／第33回日本集中治療医学会学術集会総会／2006.3.3／大阪
- D. 相川 直樹 (分担研究者)**
1. 論文発表
 1. S. Fujishima, S. Aiso, S. Hori, K. Aoki, N. Aikawa. Genetic polymorphisms in the promoter region of interleukin-8. *Internat Congress Series* **1255**, 95-97 (2003).
 2. 相川直樹. 熱傷ショックと病態を治療法の変遷. *Shock* **18**, 15-20 (2003).
 3. 相川直樹、藤島清太郎、田熊清継, SIRS ; Systemic inflammatory response syndrome. *綜合臨床* **52(5)**, 1651-1654 (2003).
 4. 栗原智宏、藤島清太郎、相川直樹. SIRS・sepsisの重症度評価. *日本臨床* **62**, 2291-2295 (2004).
 5. 相川直樹、藤島清太郎. 序 : SIRS, sepsis, 敗血症ノ病態解明と sepsis に対する新規治療法の開発. *日本臨床* **62**, 2173-2176 (2004).
 6. 藤島清太郎、相川直樹. 高サイトカイン血症の病態生理. *日本臨床* **62**, 2166-2171 (2004).
 7. M. Suzuki, S. Hori, I. Nakamura, K. Soejima, N. Aikawa. Long-term survival of Japanese patients transported to an emergency department because of syncope. *Ann. Emerg. Med.* **44**, 215-221 (2004).
 8. K. Sekine, S. Fujishima, N. Aikawa. Plasma hepatocyte growth factor is increased in early-phase sepsis. *J. Infect. Chemother.* **10**, 110-114 (2004).
 9. M.R. Lewin, S. Hori, N. Aikawa. Emergency medical services in Japan: an opportunity for the rational development of pre-hospital care and research. *J Emerg. Med.* **28**, 237-241 (2005).
 10. N. Aikawa, S. Kohno, K. Shibuya, Y. Takesue, S. Maesaki, M. Yoshida, I. Tokimatsu. Current status of diagnosis and treatment of invasive fungal infections in Japan: the influence of the new Japanese guidelines. *J. Infect. Chemother.* **11**, 278-87 (2005).
 11. S. Inoue, S. Hori, T. Adachi, K. Miyazaki, S. Kyotani, K. Fukuda, H. Mori, H. Nakazawa, N. Aikawa, S. Ogawa. Flow-independent myocardial ischemia induced by endothelin-1: an NADH fluorescence analysis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **46**, 810-6 (2005).
 12. S. Wakino, S. Hori, T. Mimura, S. Fujishima, K. Hayashi, H. Inamoto, T. Saruta, N. Aikawa. Heat stroke with multiple organ failure treated with cold hemodialysis and cold continuous hemodiafiltration: a case report. *Ther. Apher. Dial.* **9**, 423-8 (2005).
 13. S. Wakino, S. Hori, T. Mimura, S. Miyatake, S. Fujishima, N. Aikawa. A case of severe heat stroke with abnormal cardiac findings. *Int. Heart J.* **46**, 543-50 (2005).
 14. N. Aikawa, S. Fujishima, S. Endo, I. Sekine, K. Kogawa, Y. Yamamoto, S. Kushimoto, H. Yukioka, N. Kato, K. Totsuka, K. Kikuchi, T. Ikeda, K. Ikeda, K. Harada, S. Satomura. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J. Infect. Chemother.* **11**, 152-9 (2005).
 15. M. Suzuki, N. Aikawa, K. Kobayashi, R. Higuchi. Prognostic implications of inhalation injury in burn patients in Tokyo. *Burns.* **31**, 331-6 (2005).
 16. M.R. Lewin, S. Hori, N. Aikawa. Emergency medical services in Japan: an opportunity for the

rational development of pre-hospital care and research. *J. Emerg. Med.* **28**, 237-41 (2005).
Review.

17. K. Kobayashi, H. Ikeda, R. Higuchi, M. Nozaki, Y. Yamamoto, M. Urabe, S. Shimazaki, A. Sugamata, N. Aikawa, N. Ninomiya, H. Sakurai, Y. Hamabe, N. Yahagi, H. Nakazawa. Epidemiological and outcome characteristics of major burns in Tokyo. *Burns*. **31 Suppl 1**, S3-S11 (2005).

E. 堀之内 宏久 (分担研究者)

1. 論文発表

1. K Kobayashi, T. Komatsu, A. Iwamura, Y. Matsukawa, M. watanabe, H. Horinouchi, E. Tsuchida. Oxygenation of hypoxia region in solid tumor by administration of human serum albumin incorporating synthetic Hemes. *J. Biomed. Mater. Res.* **64A**, 48-51 (2003).
2. E. Tsuchida, T. Komatsu, Y. Matsukawa, A. Nakagawa, H. Sakai, K. Kobayashi, M. Suematsu. Human serum albumin incorporating synthetic heme.: red blood cell substitute without hypertension by nitric oxide scavenging. *J. Biomed. Mater. Res.* **64A**, 257-261 (2003).
3. Y. Huang, T. Komatsu, A. Nakagawa, E. Tsuchida, S. Kobayashi. Compatibility *in vitro* of albumin-heme (O₂-carrier) with blood cell components, *J. Biomed. Mater. Res.* **66A**, 292-297 (2003).
4. H. Sakai, Y. Masada, H. Horinouchi, M. Yamamoto, E. Ikeda, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Hemoglobin-vesicles suspended in recombinant human serum albumin for resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized rats. *Cir. Care Med.* **32**, 539-545 (2004).
5. H. Sakai, H. Horinouchi, Y. Masada, S. Takeoka, M. Takaori, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Metabolism of hemoglobin-vesicles (artificial oxygen carriers) and their influence on organ functions in a rat model. *Biomaterials* **25**, 4317-4325 (2004).
6. A. Yoshizu, Y. Izumi, S. Park, H. Sakai, S. Takeoka, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashji. "Hemorrhagic shock resuscitation with an artificial oxygen carrier Hemoglobin Vesicle (HbV) maintains intestinal perfusion and suppresses the increase in plasma necrosis factor alpha (TNF α). *ASAIO J.* **50**, 458-463 (2004).
7. 堀之内宏久、泉陽太郎、小林紘一、土田英俊. 人工酸素運搬体の開発 現状と将来展望. *検査と技術*, **33**, 879-881 (2005).
8. 堀之内宏久、藤本博之、小林紘一. 細径気管支鏡/ Annual Review 呼吸器 2005, 152-155 (2005).
9. H. Sakai, H. Horinouchi, M. Yamamoto, E. Ikeda, S. Takeoka, M. Takaori, E. Tsuchida, K. Kobayashi. Acute 40% exchange transfusion with Hb-vesicles (HbV) suspended in recombinant HSA solution: Degradation of HbV and erythropoiesis in rat spleen observed for 2 Weeks. *Transfusion* **46**, 339-347 (2006).
10. Sakai, H. Horinouchi, E. Tsuchida, K. Kobayashi. One-year observation of Wistar rats after infusion of Hb-vesicles (Artificial oxygen carriers). *Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.* (2006) in press.

(総説、著書など)

11. 土田英俊、宗 慶太郎、酒井宏水、小松晃之、武岡真司、堀之内宏久、末松 誠、小林紘一. 酸素輸液(人工赤血球)の安全と体組織への酸素輸送 麻酔 **53** (増刊号) S55-S66 (2003).
12. 土田英俊、酒井宏水、武岡真司、宗 慶太郎、小林紘一. 酸素輸液 (人工赤血球) *医学の歩み* **205**, 558-566 (2003).
13. K. Kobayashi, H. Horinouchi, M. Watanabe, Y. Izumi, Y. Teramura, A. Nakagawa, Y. Huang, K. Sou, H. Sakai, T. Komatsu, S. Takeoka, E. Tsuchida.

Safety and efficacy of hemoglobin-vesicles and albumin-hemes. In: *Keio University International Symposia for Life Sciences and Medicine Vol 12*, Springer-Verlag Tokyo (2004).

14. T. Komatsu, Y. Huang, H. Yamamoto, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. Albumin-heme: a synthetic heme-based oxygen carrier. In "Blood Substitutes" (Ed. By Robert M. Winslow, Elsevier), Chapt. 46, pp. 532-539 (2006).
15. E. Tsuchida, H. Sakai, H. Horinouchi, K. Kobayashi. Hemoglobin-vesicles as a transfusion alternative. *Artif. Cells Blood Substitutes Biotechnol.* (2006), in press.

2. 学会発表

1. 小林絃一 / (会長講演) 青年期を迎える日本呼吸器外科学会 / 第 20 回日本呼吸器外科学会 / 2003.5.8 / 東京
2. 小林絃一 / (会長講演) 人工酸素運搬体の開発 / 第 56 回日本胸部外科学会 / 2003.11.20 / 東京
3. 小林絃一 / (イブニングセミナー) 人工酸素運搬体の臨床応用を目指して / 第 12 回日本形成外科学会基礎学術集会 / 2003.10.9 / 東京
4. 黄 宇彬、小松晃之、山本尚志、武岡真司、土田英俊、堀之内宏久、小林絃一、甲斐俊哉、弘津一郎 / ラット脱血ショックモデルを用いたアルブミン-ヘムの酸素運搬能評価 / 第 41 回日本人工臓器学会 / 2003.10 / 仙台
5. 堀之内宏久、泉 陽太郎、渡辺真純、武岡真司、小松晃之、酒井宏水、土田英俊、小林絃一 / 臨床応用を目指した人工酸素運搬体の開発研究：現状と展望 / 第 8 回日本心臓血管麻酔学会 学術大会・総会 / 2003.9.27-28 / 奈良県新公会堂
6. 酒井宏水、武岡真司、堀之内宏久、小林絃一、土田英俊 / 人工赤血球 (ヘモグロビン小胞体) の反復投与による安全度評価 / 第 41 回日本人工臓器学会大会 / 2003.10.30-11.1 / 仙台市民会

館

7. H. Sakai, K. Sou, S. Takeoka, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida. / Physicochemical properties of Hb-vesicles (HbV) and their O₂ transporting efficiency in vivo. / 7th International Symposium on Polymers for Advanced Technologies / 2003.9.21-24 / Fort Lauderdale, Florida
8. H. Sakai, Sou, S. Takeoka, K. Kobayashi, E. Tsuchida. / Rheological properties of PEG-modified Hb-vesicles (HbV) and their oxygen-transporting capacity in vivo / March 20-April 1 / Anaheim, CA, USA
9. 堀之内宏久、羽藤泰、黒田浩章、塚田紀理、藤本博行、山本学、江口圭介、泉陽太郎、渡辺真純、川村雅文、小林絃一、神谷一徳、川久保雅祥 / 胸壁切除に対する再建症例の検討 胸壁再建症例はQOLが低下するか / 第105回日本外科学会総会 / 2005.4. / 名古屋
10. 堀之内宏久、黒田浩章、神谷一徳、羽藤泰、川久保雅祥、塚田紀理、藤本博行、竹内健、泉陽太郎、江口圭介、渡辺真純、川村雅文、小林絃一 / 再発肺がんに対する外科的治療 / 第 22 回日本呼吸器外科学会総会 / 2005. 5. / 京都
11. 堀之内宏久、黒田浩章、神谷一徳、羽藤泰、川久保雅祥、藤本博行、塚田紀理、泉陽太郎、江口圭介、渡邊真純、川村雅文、澤藤誠、小林絃一 / 食道癌気管浸潤に対するステント治療 / 第 28 回呼吸器内視鏡学会総会 / 2005. 5. / 東京
12. 澤藤誠、副島研造、中島隆裕、堀之内宏久、小林絃一 / 良性気道狭窄に対するステント療法 / 第 28 回呼吸器内視鏡学会総会 / 2005. 5. / 東京
13. 中山光男、柴修吾、福田祐樹、堀口速史、山畑健、菊池功次、堀之内宏久、小林絃一 / 結核性気管支管支狭窄の治療 外科的切除とステント療法 / 第 28 回呼吸器内視鏡学会総会 / 2005. 5. / 東京

14. 酒井宏水、宗慶太郎、武岡真司、堀之内宏久、小林絃一、土田英俊／人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)大量投与後の細網内皮系における代謝過程／第 54 回高分子学会年次大会／2005.5.25-27／パシフィコ横浜
15. 酒井宏水、堀之内宏久、武岡真司、小林絃一、土田英俊／人工赤血球(ヘモグロビン小胞体)による血液希釈後の回復過程／第 53 回日本輸血学会総会／2005.5.26-28／東京ベイホテル東急
16. 酒井宏水、勢司泰久、佐藤夏枝、堀之内宏久、武岡真司、土田英俊、小林絃一／ヘモグロビン小胞体による 50%出血ショック蘇生後の回復過程／第 12 回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
17. 泉陽太郎、山本 学、竹内 健、渡辺真純、堀之内宏久、寺村裕治、酒井宏水、武岡真司、土田英俊、小林絃一／人工酸素運搬体ヘモグロビン小胞体による固形腫瘍の酸素化の試み／第 12 回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
18. 酒井宏水、勢司泰久、堀之内宏久、池田栄二、武岡真司、土田英俊、小林絃一／ヘモグロビン小胞体の単回投与 1 年後の血液生化学、組織病理学的検討／第 12 回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
19. 山本 学、堀之内宏久、渡辺真純、酒井宏水、武岡真司、勢司泰久、佐藤夏枝、須賀裕子、小林絃一、土田英俊／ビーグル犬 50%脱血ショックモデルにおける Hb 小胞体の蘇生効果と安全性評価／第 12 回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
20. 山本尚志、堀之内宏久、山本 学、小林絃一、小松晃之、中川晶人、黄 宇彬、弘津一郎、甲斐俊哉、土田英俊／麻酔下イヌ出血ショックモデルを用いた人工酸素輸液アルブミン-ヘムの酸素運搬能評価／第 12 回日本血液代替物学会年次大会／2005.6.6-7／東京 早稲田大学
21. 堀之内宏久、神山育男、川村雅文、矢部啓夫、小林絃一／胸壁欠損の再建手術 Reconstruction plate を用いた胸壁再建の 4 例／第 30 回日本外科系連合学会総会／2005. 6.／東京
22. K. Kobayashi, H. Sakai, M. Yamazaki, M. Yamamoto, H. Horinouchi, S. Takeoka, R. Yozu, E. Tsuchida. / The efficacy of hemoglobin-vesicle, an artificial oxygen carrier, in hemorrhagic shock resuscitation, and cardiopulmonary bypass. / The 51st Annual Conference of American Society for Artificial Internal Organs (ASAIO). / 2005.6.9-11 / Washington DC
23. H. Sakai, Y. Seishi, N. Satoh, H. Horinouchi, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Fourteen days observation after resuscitation from hemorrhagic shock using Hb-vesicles suspended in recombinant albumin in a rat model. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI
24. H. Sakai, H. Horinouchi, M. Yamamoto, K. Sou, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Recovery after 40% exchange transfusion with Hb-vesicles suspended in recombinant albumin: physiological capacities for degradation of Hb-vesicles and hematopoiesis. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI
25. H. Sakai, Y. Seishi, K. Ohta, H. Horinouchi, E. Ikeda, S. Takeoka, E. Tsuchida, K. Kobayashi / Histopathological and plasma biochemical analyses one year after bolus infusion of Hb-vesicles in Wistar rats. / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI
26. M. Yamamoto, K. Kobayashi, H. Horinouchi, H. Yamamoto, H. Sakai, S. Takeoka, Y. Suka, E. Tsuchida. / Safety and effectiveness of hemoglobin vesicles in 50% hemorrhage shock model in dog / 10th International Symposium on Blood Substitutes/ 2005.6.12-15/ Providence, RI