

別添 1

厚生労働科学研究費補助金

政策創薬総合研究事業

血液製剤安定確保のための
人工酸素運搬体を用いた救急医療への応用に関する研究

(研究課題番号：H18-医薬-一般-021)

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 四津 良平
(慶應義塾大学 医学部 外科)

平成 20 (2008) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告書	1 - 6
四津 良平 (慶應義塾大学 医学部 教授)	
II. 分担研究報告書	
1. 四津 良平 (慶應義塾大学 医学部 教授)	7 - 10
2. 相川 直樹 (慶應義塾大学 医学部 教授)	11 - 17
3. 堀之内 宏久 (慶應義塾大学 医学部 准教授)	18 - 22
4. 坂本 篤裕 (日本医科大学 麻醉学教室 教授)	23 - 28
5. 小松 晃之 (早稲田大学 理工学研究所 准教授)	29 - 48
6. 大鈴 文孝 (防衛医科大学校 第一内科学教室 教授)	49 - 54
7. 冨田 裕 (慶應義塾大学 医学部 講師)	55 - 60
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	61 - 66
IV. 研究成果の刊行物・別冊	67

総括研究報告書

血液製剤安定確保のための人工酸素運搬体を用いた救急医療への応用に関する研究

主任研究者 四津良平 慶應義塾大学医学部 外科 教授

研究要旨

現行の献血/輸血システムは国民の健康福祉に貢献している。しかし感染、保存期限、献血者数の減少などの諸問題も抱え、血液製剤をより安定に確保するための方法の確立が緊急課題になっている。本研究では、人工酸素運搬体であるHb小胞体(HbV)とアルブミンヘムの救急医療への応用を目指して探索的研究を行っている。

救急医療で体外循環を使用する場合および、新生児や低体重の乳児に対する心臓血管手術を行う場合の人工心肺回路の充填液としての使用の可能性を証明するためにラットを用いた体外循環モデルを用いて脳表の血流をレーザードップラー法にて解析した。その結果、HbVを充填液に用いた場合、脳血流は体外循環以前より緩やかに上昇し、体外循環実施時および終了後も脳血流が保たれることが明らかとなった。5%リコンビナントアルブミンにて体外循環を行った群でもHbV群と同様に体外循環中は脳血流が上昇したが、血流の変化が大きく、脳組織に与える影響について今後の検討が必要と考えられた。

穿通性外傷のみならず、鈍的外傷においても臓器損傷や大血管損傷で制御不能の出血症例に遭遇することがある。このような症例は外傷現場で落命することも少なくなく、一刻も早い蘇生が必要である。ラットを用いた大血管損傷による制御不能出血性ショックモデルを作成してHbVによる蘇生効果を検討した。その結果、HbV群ではCPD加同種血液と同様、生存時間の延長と血圧維持能力があり、蘇生終了後の経過で血清乳酸値の上昇の抑制、ピルビン酸の上昇を認め、嫌気代謝が抑制されることが明らかとなった。救急医療現場での輸血代替に使用して治療施設での治療に結びつくものとして期待される。

出血性ショックはショック時間が短くとも、臓器機能に与える影響は甚大で、回復には時間がかかる。特に血液代替物を使用した際にどのような影響が残るかについて中期的な検討を行なった。ラットを用いた50%出血性ショック後の回復過程を検討した。生化学的検討ではアミノトランスフェラーゼ、LDHの一時的な上昇が認められたが、これはショックによる臓器損傷の回復過程であり、輸血群でも認められた。HbVの成分の一つであるPEGの代謝過程を検討すると、HbVが肝脾のマクロファージから消失するに伴い、PEGも消失することが明らかとなった。HbV投与がショックの回復過程に影響を与えず、造血機能にも影響しないことが明らかとなった。

完全合成型人工酸素運搬体の開発として、リコンビナントアルブミンに遺伝子修飾を加え、プロトヘムを包摂させた新しい物質の創製を目指した。野生型のアルブミンの146番目のアミノ酸であるヒスチジン(His-146)および190番目のリジン(Lys-190)を強塩基性のアルギニン(Arg)に変換するように遺伝子を組み換え、新たに作成した新規遺伝子組み換えアルブミンに人工合成したプロトヘムを結合させた物質を作成した。この方法で創製された新規アルブミ

ンヘムは低酸素親和性部分がなくなり、酸素運搬効率が上昇したと考えられた。

出血性ショックにおいて、各臓器は虚血再灌流障害を受け、これが原因で炎症を惹起する。肺における炎症はガス交換に直接結びつき、全身の回復を左右する重要な因子である。出血性ショックを起こしたラットの回復過程(蘇生2時間後、24時間後)に肺における炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-6、HIF-1 α 、HO-1、ICAM-1、i-NOS、e-NOSのmRNAを測定し、遺伝子発現の程度を検討した。HbVで蘇生した群は同種血にて蘇生した群とほぼ同様な発現パターンを呈した。TNF- α は2時間後にHbV群で発現の上昇を認めており、発現上昇の局在を明らかにする必要があると考えられた。

人工酸素運搬体を虚血性心疾患に応用する際、ランゲンドルフ灌流を用いての検討でHbVが心筋に対する保護効果を有することを報告してきた。本年度はランゲンドルフ灌流を用いて再灌流後の心機能の回復がmitochondria K_{ATP}-channel活性を経由するかについてmitochondria K_{ATP}-channel活性を選択的に抑制する5-Hydroxydecanoate(5-HD)による抑制効果より検討した。この結果、diazoxideとIschemic preconditioningによる虚血再灌流後心真機能回復は5-HDで抑制されたが、HbVによる効果は5-HDで抑制されなかった。これらの実験結果よりHbVの心筋虚血再灌流障害による保護効果がmitochondria K_{ATP}-channel活性の経路と違う経路でなされていることが示唆された。今後カルシウム依存性のK-channelなどの関与についての検討が必要と思われた。

脳虚血に対する治療法は、梗塞巣の減少と再灌流障害防止にあると考えられている。マウス脳虚血モデル(田村の変法による左中大脳動脈梗塞モデル)を用いて関心領域の脳実質単一の毛細血管について、高速度共焦点顕微鏡を用いて観察し、また、脳表に酸素電極を固定して脳虚血巣に対するHbVの影響を検討した。その結果、脳虚血巣ではHbV投与後、脳表の酸素分圧は有意に上昇し、6~7分間持続した。対照群でもHbVの投与により脳表の酸素分圧は上昇し、6~7分間持続した。共焦点顕微鏡による観察では虚血巣内をHbVが通過するのが確認された。今後HbVにより虚血巣の微小循環が改善されたのかを明らかにする必要があると考えられた。

炎症性腸疾患による貧血の治療には輸血が用いられているが、HbVによる治療の可能性を明らかにするために昨年に引き続きマウス腸炎モデル(desxtran sulfate sodium (DDS) モデル))を用いてHbVの効果を検討した。その結果、生理的食塩水投与群と比較してHbV投与群では体重減少と大腸浮腫を抑制し、大腸炎活動性指標を低下させる傾向が認められた。

以上、救急救命に関わる人工酸素運搬体の臨床応用をにらんだ探索的検討ではHbVの潜在能力の大きさを明らかにしつつあり、今後の検討結果が期待された。

分担研究者

相川 直樹	慶應義塾大学医学部救急医学 教授	大鈴 文孝	防衛医科大学校第1内科学 教授
堀之内 宏久	慶應義塾大学医学部外科 准教授	富田 裕	慶應義塾大学医学部 内科 講師
坂本 篤弘	日本医科大学医学部麻酔科 教授		
小松 晃之	早稲田大学理工学研究所 准教授		

A. 研究目的

人工酸素運搬体の臨床応用は輸血代替が最重要課題であるが、製剤の性質(酸素運搬能、小粒径等)を利用すれば、種々の救急疾患に新たな治療法をもたらす可能性がある。本研究の目的は人工酸素運搬体の特徴を最大限活用した臨床的適応を確立するため各種疾患モデルを用いた探索的研究を行い、臨床的な適応の拡大に結びつけることであり、また、新たな人工酸素運搬体の開発も視野に入れた研究を行うことである。今年度は以下の点を明らかにすることを目的とした。

①昨年度に確立した小動物を用いた人工心肺モデルを用い、体外循環の充填液として人工酸素運搬体(Hb小胞体: HbV)を用いた場合の脳血流の変化を検討する。

②出血性ショックの治療の基本は確実な止血とショック蘇生であるが、止血に必要な設備がない状況で蘇生を継続しながら治療の可能な施設へ搬送する状況がある。制御不能の出血性ショックの蘇生を行う際に蘇生液としてHbVを利用した際の生存率、出血量、血液生化学的变化について検討する。

③炎症性腸疾患は消耗性の炎症性疾患で、下血により慢性の貧血をきたし、頻回の輸血を必要とする症例も少なくない。昨年度確立したマウス腸炎モデルを改良し、重症の腸炎モデルにおけるHbVの有効性を検討する。

④出血性ショック時には臓器灌流の低下から、虚血再灌流に関わるサイトカインの産生増加が再灌流障害を増強すると考えられている。特に肺はそれらのサイトカインの標的臓器であるとともにサイトカイン産生の場合でもあると考えられている。本年度は蘇生後の肺に発現する炎症性サイトカイン遺伝子の発現を検討する。

⑤ 健常のラットを用いたHbVの投与では、各臓器の機能に特に影響が無いことが報告されている。本年度はラット出血性ショックの蘇生に用いた際の臓器機能の回復過程を検討する。また、HbVの構

成成分であるPEG脂質の代謝について免疫染色を行って代謝過程を検討する。

⑥ 昨年度まではヒトリコンビナントアルブミンに人工合成のヘムを包摂させたアルブミンヘムを検討してきたが、本年度は遺伝子組み換えによりプロトヘムを結合できるアルブミンを作成し、新しいタイプの人工酸素運搬体を創製する。

⑦ 心筋虚血に対するHbVの保護効果をランゲンドルフ灌流試験から明らかにしてきたが、保護効果がmitochondria KATP-channel活性に影響を与えるために起こっているかについて検討する。

⑧ 脳虚血に対し、HbVの効果についてマウス中大脳動脈閉塞モデルを用いて検討する。

B. 研究方法

本年度は動物実験を中心として以下の方法を用いた。

① 350gのWistar系ラットを用い、血液をヘパリン化して体外循環を確立し、頭蓋骨にWindowを設置し、レーザードップラー血流計を用い脳表の血流の変化を検討する。

② Wistar系ラットを用い、開腹して腹部大動脈を剥離露出、24G針を穿通して作成した制御不能モデルを用いて蘇生試験を行った。蘇生液として、生食、自己血、5% rHSA、HbV/5%rHSAを用いた。生存率、生存時間、出血量、生化学所見を検討する。

③ 昨年度作成した野生型C57BL/6マウスに1.3% dextran sulfate sodium (DSS) を5日間経口投与するマウス腸炎モデルで、腸炎の重症度を均質にするためにDSSの投与期間と投与量を変更し、腸炎の評価に腸浮腫の指標を取り入れて再検討した。

④ 出血性ショックを起こし、蘇生したラットを生存させ、2時間後、24時間後に犠牲死、肺を取り出してmRNAを抽出、RT-PCRにて遺伝子発現の強度を検討する。

⑤ ラット出血性ショックモデルを用い、自己血と、HbVで蘇生を行い、生存させ、経時的に生化学的検

査を行なうとともに、経時的に動物を犠牲死させ、臓器を摘出、PEGに対する抗体を用いて免疫染色を行い、PEGの代謝過程を調べる。

⑥ ヒトアルブミン遺伝子の組み換え技術を用いて、数種類の遺伝子組み換えアルブミン変異体（His146をArgに、Leu185をHisに、Lys190をArgに変更したものなど）を作成し、酸素の吸脱着について検討した。

⑦ ラット心を用いたランゲンドルフ灌流モデルにおいてmitochondria KATP-channel blockerを用いてmitochondria KATP-channelを抑制し、HbVによる灌流を行ってHbVによる心筋保護効果の機序を検討する。

⑧ マウスを用い、田村の変法による中大脳動脈領域の梗塞を作成、レーザー共焦点顕微鏡を用いて微小循環の状態と脳表の酸素分圧を計測し、HbVの脳血管疾患に対する影響を検討する。

C. 結果

動物実験及び*in vitro*の実験より以下の結果が得られた。

① ラット人工心肺モデルの充填液としてHbVを使用すると、脳血流は体外循環以前より緩やかに上昇し、体外循環実施時および終了後も脳血流が保たれることが明らかとなった。5%リコンビナントアルブミンにて体外循環を行った群でもHbV群と同様に体外循環中は脳血流が上昇したが、血流の変化が大きく、脳組織に与える影響について今後の検討が必要と考えられた。

② ラットを用いた大血管損傷による制御不能出血性ショックモデルにおける検討でHbV群ではCPD加同種血液と同様、生存時間の延長と血圧維持能力があり、蘇生終了後の経過で血清乳酸値の上昇の抑制、ピルビン酸の上昇を認め、嫌気代謝が抑制されることが明らかとなった。

③ 重症化マウス腸炎モデルを用いた検討では生理的食塩水投与群と比較してHbV投与群では体重減少と大腸浮腫を抑制し、大腸炎活動性指標を低

下させる傾向が認められた。

④ 出血性ショックを起こしたラットの回復過程（蘇生2時間後、24時間後）の肺における炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-6、HIF-1 α 、HO-1、ICAM-1、i-NOS、e-NOSのmRNAを測定した。HbVで蘇生した群は同種血にて蘇生した群とほぼ同様な遺伝子発現パターンを呈した。TNF- α 2時間後にHbV群で発現の上昇を認めた。

⑤ ラットを用いた50%出血性ショック後の回復過程を検討ではHbVの成分の一つであるPEGの代謝過程を免疫染色で検討し、HbVが肝脾のマクロファージから消失するに伴い、PEGも消失することが明らかとなった。

⑥ 遺伝子組み換え技術により合成された新たな遺伝子組み換えアルブミンはプロトヘムを結合し、酸素の吸脱着が可能で、この方法で創製された新規アルブミンヘムは低酸素親和性部分がなくなり、酸素運搬効率が上昇したと考えられた。

⑦ HbVの心筋に対する保護効果を、ランゲンドルフ灌流を用いて検討し、再灌流後の心機能の回復がmitochondria K_{ATP}-channel活性を経由するかについてmitochondria KATP-channel活性を選択的に抑制する5-Hydroxydecanoate(5-HD)による抑制効果より検討した。この結果、diazoxideとIschemic preconditioningによる虚血再灌流後の心機能回復は5-HDで抑制されたが、HbVによる効果は5-HDで抑制されなかった。これらの実験結果よりHbVの心筋虚血再灌流障害による保護効果がmitochondria KATP-channel活性の経路と違う経路でなされていることが示唆された。

⑧ マウス脳虚血モデルの脳実質単一の毛細血管を高速共焦点顕微鏡を用いた観察と、酸素分圧の測定で、脳虚血巣ではHbV投与後、脳表の酸素分圧は有意に上昇し、6~7分間持続した。共焦点顕微鏡による観察では虚血巣内をHbVが通過するのが確認された。

D. 考察

以上の結果より、①ラット人工心肺モデルではHbVを充填液に用いた場合、脳血流が保たれ、5%リコンビナントアルブミンにて体外循環を行った群でもHbV群と同様に体外循環中は脳血流が上昇したが、血流の変化が大きく、脳組織に与える影響について今後の検討が必要と考えられた。②ラットを用いた大血管損傷による制御不能出血性ショックモデルの検討の結果より臓器機能の維持と嫌気代謝の抑制が可能と考えられた。救急医療現場での輸血代替に使用して治療施設での治療に結びつくものとして期待される。③マウス重症化大腸炎モデルの検討では、HbV投与群では体重減少と大腸浮腫を抑制し、大腸炎活動性指標を低下させる傾向が認められ貧血の軽減のみならず炎症に対する軽減効果を有する可能性が示唆された。④出血性ショック後の肺での炎症性サイトカインの遺伝子発現の検索においてTNF α の発現の増強が認められたが、発現上昇の局在を明らかにして、再灌流障害にどの程度影響を与えているかについて検討する必要があると考えられた。⑤ラットを用いた50%出血性ショック後の回復過程の検討で、HbVの成分の一つであるPEGが、HbVが肝脾のマクロファージから消失するに伴い、PEGも消失することが明らかとなり、HbV投与がショックの回復過程に影響を与えていないことが再確認された。⑥遺伝子組み換え技術を用いて作成された新規遺伝子組み換えアルブミンヘムは低酸素親和性部分がなくなり、酸素運搬効率が上昇したと考えられた。今後生体適合性などを検討し、酸素治療薬の候補となると考えられた。⑦ラット心のランゲンドルフ灌流を用いた再灌流後の心機能の回復の検討からHbVの心筋虚血再灌流障害による保護効果がmitochondria KATP-channel活性の経路と違う経路でなされていることが示唆された。今後カルシウム依存性のK-channelなどの関与についての検討が必要と思われた。⑧マウス脳虚血モデルによる検討で脳虚血巣ではHbV投与後、脳表の酸素分圧は有意に上昇し、6~7分間持続し、共焦点顕微鏡

による観察では虚血巣内をHbVが通過するのが確認されたことより、HbVが虚血領域を縮小する可能性が示唆された。今後HbVにより虚血巣の微小循環が改善されたのかを明らかにする必要があると考えられた。

以上、救急救命に関わる人工酸素運搬体の臨床応用をにらんだ探索的検討ではHbVの潜在能力の大きさを明らかにしつつあり、今後の検討結果が期待された。

E. 結論

人工酸素運搬体を広く救急疾患分野で使用しうることについての探索的研究を行っている。平成19年度は、多くの研究で方法論が確立し、評価、検討の結果が蓄積されてきている。体外循環における脳血流の変化、制御不能出血によるショックの治療など複雑な要素が組み合わさって起こる現象を要素ごとに検討し、HbVの使用が脳血流の維持や生存に重要な役割をしていることが報告された。また、炎症性腸疾患の治療にHbVを用いると、炎症そのものが軽減する可能性があることが報告され、炎症の制御の面での検討が必要と思われた。次にショック蘇生後の臓器機能を遺伝子発現から解析する手法から、HbVの生体への影響を新たな側面から解釈しなおす必要がある。遺伝子発現の変動から評価する方法が確立したことは臨床での評価法の開発にもつながる画期的な戦略的知識であると考えられた。HbVの構成成分であるPEGの行方について新たな知見が得られ、安全性が確認された。さらに、新たな人工酸素運搬体として新規アルブミンヘム分子が開発され、今後の展開が必要である。また、心筋保護効果について分子メカニズムでの解析が進んだ。最後に脳血管疾患での治療法の開発が可能と考えられる成果が得られた。

次年度からは本年度の研究を継続して発展させると同時に、新たな課題(移植臓器における臓器保

存のための灌流液としての検討や、救急蘇生時にどの程度の速さで輸液を行うのが生存率の向上に有利なのかについての検討など)についても検討を進める必要がある。

分担研究報告書

血液製剤安定確保のための人工酸素運搬体を用いた救急医療への応用に関する研究

分担課題：人工酸素運搬体を用いる体外循環における脳血流の恒常性

分担研究者	四津 良平	慶應義塾大学医学部外科	教授
	饗庭 了	慶應義塾大学医学部外科	講師
研究協力者	勢司 泰久	慶應義塾大学医学部	助教

研究要旨

新生児や乳児の開心術の成績は近年飛躍的に向上しているが、一般的には人工心肺回路の充填液として輸血が必須である。これは、低体重の患者において無輸血充填を行った場合、高度の血液希釈が生じ、特に酸素需要の大きな脳の不可逆的障害を来す可能性が高いためとされている。一方で、輸血には感染症、移植片対宿主反応、免疫抑制、炎症性生体物質活性化による臓器障害といった合併症の危険を伴う。こうした臨床上のジレンマの一解決手段として、我々は人工酸素運搬体であるHb小胞体（HbV）に着目した。平成15年度より行った研究により、ラット人工心肺モデルにおいて、人工心肺回路をHbVで充填することにより高次脳機能が維持されることを証明した。高次脳機能の維持が、人工心肺中の脳血流にどのような影響を与えるかについてこのモデルを用いて検討したところ、脳血流の面ではHbV充填の場合も膠質液で充填した場合も十分な血流を脳表へ循環させることができることが明らかとなった。これはHbVの充填により末梢組織への血流が維持されていることを示していた。今後人工心肺中の脳表の血流に影響を及ぼす因子について検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

先天性心疾患を伴う体重10 kg以下の乳児の開心術においては、同種血輸血による人工心肺回路充填が一般に行われている。その理由は、人工心肺回路の充填液は300 mlから400 ml必要であり、これを晶質液で満たした場合、体重10 kg以下の患者（循環血液量は約800 ml）では、高度な血液希釈が生じ、酸素運搬を担う赤血球の相対的な減少により組織障害、特に酸素需要の大きな脳の障害を来すためである。

このために、現在体重10 kg以下の患者に体外循環を行う場合、赤血球輸血は避けられない状況にある。しかし一方で、輸血による感染症、移植片

対宿主反応、免疫抑制といった合併症のリスクを伴い、社会的にも大きな問題となっている。また、炎症性生体物質の遊離を促進することによる脳障害の発生も指摘されており、できるだけ輸血を避けるように努めるべきである。

この臨床上のジレンマの解決手段のひとつとして、我々は、人工酸素運搬体であるHb小胞体(HbV)に着目した。現時点のHbVは半減期が約20から30時間と短い。しかしながら人工心肺運転中に生じる血液希釈状態という特殊な環境はおおよそ数時間であり、その数時間だけ血液の役割を果たし、その後速やかに代謝される現在のHbVは小児心臓外科の立場から考えると臨床上のジレンマを解決に

導く大きな利点となる。すなわち、HbVの欠点を利点として活用するという逆転的発想により本研究は成り立っている。

平成19年度はラット人工心肺モデルを用いて人工心肺中の脳表の血流の変化について検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

1. ラット慢性人工心肺モデル

ローラーポンプと特製膜型肺を用いて人工心肺回路を作成し(Fig. 1)、回路内に5%リコンビナントアルブミン生食を充填した群 (5%rHSA群)、Hb小胞体を5%リコンビナントアルブミン生食に分散した液体を用いて充填した群 (HbV群) の2群に分けて実験を行った。

体重450g前後のSDラットをセボフルレンにて全身麻酔し、14G静脈留置針にて気管内挿管する。挿管後人工呼吸器管理とする。

尾動脈に14G サーフロー留置針を留置し、右頸動脈より脱血用の側孔を開けた14Gサーフロー針を右心房流入部まで挿入し固定する。

頭部を正中切開し、皮下組織を切開して頭頂骨及び前頭骨を露出する。硬膜静脈洞を避けるため、右側頭頂部および左側頭頂部に6 mm大の開頭を加える。硬膜を損傷ないように脳表を露出する。

動物を左横臥位に移行させ、接触型フロープローブ (DS型) を装着し、レーザードップラー血流計(FLO-C1, オメガウエーブ社製)に接続する。

動物はヒートパッドの上で体温を37.0℃とし、常温で人工心肺を運転することとした。吸入麻酔の濃度を2.5%とし、常温下、無拍動送血法で200 ml/kg/minの流量で90分間行う。回路内充填量は40 mlとする。

90分後人工心肺回路を徐々に低下させ、停止後回路内の血液を採取、4000 rpm, 15分 (KUBOTA)の遠心を行う。血球部分を採取し(約20ml)人工心肺停止後30分経過後に20分かけて静脈内投与を行う。

赤血球濃厚血液の返血後、動物を覚醒させ、抜

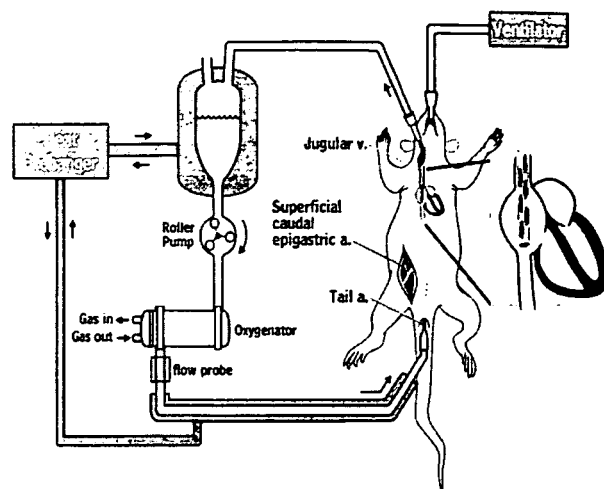


Fig. 1. ラット慢性人工心肺モデル

管して自発呼吸を確認した後に安楽死させた。

2. 測定項目

生存時間、ヘマトクリット、脳血流量、心拍数を体外循環開始前、開始後0.5, 1.0, 1.5 hr, 返血開始直前, 返血終了後0, 0.5 hrの時点で測定した。

3. 各群の充填量と組成の組み合わせ

5%rHSA群：人工心肺回路の充填を5%HAS生食で行う。n=5

充填量40 ml

HbV/5%rHSA群：人工心肺回路はHbVを5%アルブミン生食に分散した溶液 (Hb濃度は8.6 g/dl) で充填する。n=4

充填量40 ml

C. 結果および考察

1. 生存時間

5%rHSA群、HbV/5%rHSA群双方とも実験期間中の死亡はなく、全例で自発呼吸が回復したので、脳血流の解析に供することができると考えられた。

2. 心拍数

心拍数は人工心肺運転前で 274 ± 19.7 (5%rHSA群)、 267 ± 35.0 (HbV/5%rHSA群)であり、有意差はなか

った。実験経過中も心拍数はほとんど変動を見せず、2群間にも有意差を認めなかった。(Fig. 2)

3.ヘマトクリット

人工心肺運転前はヘマトクリットは $37.0 \pm 1.9\%$ (5%rHSA群) $39.8 \pm 2.2\%$ (HbV/5%rHSA群)であった。人工心肺を運転すると5%rHSA群では12.0%まで減少し、安定した。一方、HbV/5%rHSA群でも見かけのヘマトクリットは $12.8\% \pm 1.3\%$ と減少していた(Fig. 3)。

返血後は5%rHSA群では28.4%まで、HbV/5%rHSA群でも $28.4 \pm 2.5\%$ まで上昇した。両群間に有意差を認めなかった。

4.脳血流量

人工心肺運転以前の値を人工心肺運転前の値を100とした時の変化率で示した (Fig. 4)。

両群間で明らかな有意差を認めなかった。

D. 結論

人工心肺運転に伴い、脳表の血流は軽度増加し、安定することが明らかとなった。人工心肺回路の充填液を5%rHSAとしてもHbV/5%rHSAとしても経過には大きな変化を認めなかった。今後、脳表の血流の可視化による直接の血流の変化を直接観察し、検討すべきと考えられた。また、深部の脳血流の変化も観測することが必要と思われた。

E. 健康危険情報

該当なし

F. 研究発表

1 論文発表

1. Kudo M, Yozu R, Aeba R, Kokaji K, Kimura N, Iwanaga S. A case report of surgical correction for congenital mitral regurgitation with subvalvular apparatus abnormality. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2008 56:36-8.

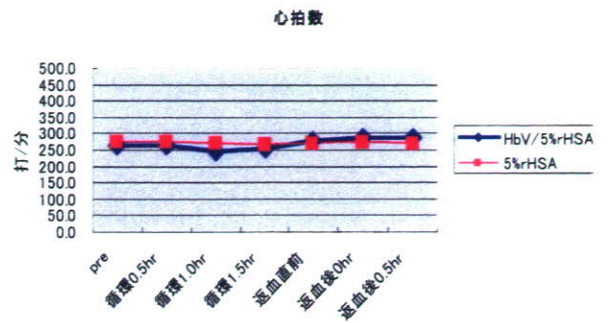


Fig. 2. 心拍数の変化

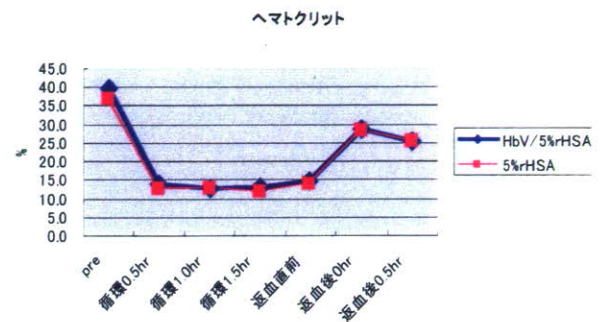


Fig. 3. ヘマトクリットの変化

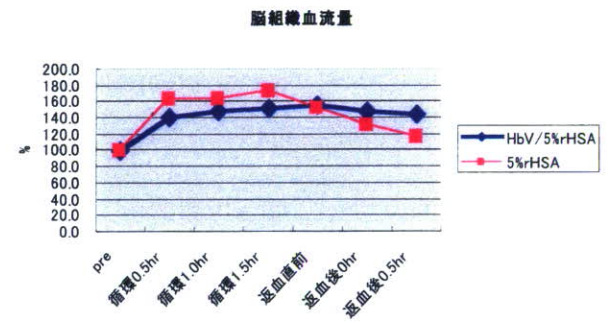


Fig. 4. 脳組織血流量の変化

2. Aeba R, Yozu R. Aortic translocation with autologous tissue. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:420-2.
3. Nagasao T, Miyamoto J, Tamaki T, Ichihara K, Jiang H, Taguchi T, Yozu R, Nakajima T. Stress distribution on the thorax after the Nuss procedure for pectus excavatum results in different patterns between adult and child patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 ;134:1502-7.
4. Tomizawa Y, Momose N, Matayoshi T, Yozu R,

Takamoto S. [Safety measures of extracorporeal circulation by heart surgeons and perfusionists] *Kyobu Geka*. 2007 ;60:1055-9. Japanese.

5. Yoshitake A, Mori A, Shimizu H, Ueda T, Kabei N, Hachiya T, Okano H, Yozu R. Use of an epidural cooling catheter with a closed countercurrent lumen to protect against ischemic spinal cord injury in pigs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 ;134:1220-6.

6. Fujita J, Mori M, Kawada H, Ieda Y, Tsuma M, Matsuzaki Y, Kawaguchi H, Yagi T, Yuasa S, Endo J, Hotta T, Ogawa S, Okano H, Yozu R, Ando K, Fukuda K. Administration of granulocyte colony-stimulating factor after myocardial infarction enhances the recruitment of hematopoietic stem cell-derived myofibroblasts and contributes to cardiac repair. *Stem Cells*. 2007;25:2750-9.

7. Okamoto K, Miyoshi S, Toyoda M, Hida N, Ikegami Y, Makino H, Nishiyama N, Tsuji H, Cui CH,

Segawa K, Uyama T, Kami D, Miyado K, Asada H, Matsumoto K, Saito, H, Yoshimura Y, Ogawa S, Aeba R, Yozu R, Umezawa A. 'Working' cardiomyocytes exhibiting plateau action potentials from human placenta-derived extraembryonic mesodermal cells. *Exp Cell Res*. 2007;313:2550-62.

8. Anzai T, Iino Y, Kumeno T, Yozu R. Feasibility study of a direct endo-aortic clamp balloon. *ASAIO J*. 2007;53:136-9.

2 学会発表

1. 堀之内宏久、勢司泰久、四津良平／救急災害医療に対応できる人工赤血球の開発、ショックにおける投与の安全性、虚血モデルでの研究成果／平成19年度研究成果発表会「人工血液をつくる(8)」／2008.2.11／北里記念講堂、東京

G. 知的財産権の出願・登録情報

該当無し。

分担研究報告書

血液製剤安定確保のための人工酸素運搬体を用いた救急医療への応用に関する研究

分担課題： 制御不能出血による出血性ショックの蘇生における人工血液の有効性について

分担研究者	相川 直樹	慶應義塾大学医学部	救急部	教授
	堀之内 宏久	慶應義塾大学医学部	呼吸器外科	准教授
	勢司 泰久	慶應義塾大学医学部	呼吸器外科	助手

研究要旨

鈍的外傷や鋭的損傷による大量出血に対して、外科的に止血を行うことが生存のためには必要条件となるが、救急施設へ到着するまでの蘇生処置をどのようにすべきかについては議論が多い。大量出血時には、重要臓器への血流が著しく減少することによる低酸素状態と嫌気代謝が、死亡と蘇生後の合併症の発生にかかわっていることが考えられている。昨年作製した血管損傷による制御不能出血による出血性ショックモデルを用いて、人工酸素運搬体であるHb小胞体の蘇生効果が、現在臨床で用いられている蘇生液あるいは輸血とどのように異なるかについて検討した。その結果、晶質液を用いた蘇生では蘇生液の量を出血量の3倍量とすると血圧の上昇は得られるが、2時間後の死亡率は高率であった。膠質液を用いて蘇生したモデルでは出血量を抑えることができ、血圧の維持も図られた。5%アルブミン生食に分散したHb小胞体液はCPD加同種血液と同等の血圧の維持が可能で、出血量を抑制し、生存率も良好であった。臓器障害を観測するために実験終了時に腹部下大静脈より採血を行い、血漿中の乳酸、ピルビン酸を測定したところ明らかな有意差は認めなかったが、同種血液群とHb小胞体群で高値をとり、組織の嫌気代謝が抑制されることが明らかとなった。

A. 研究目的

外傷に対して輸液、輸血を用いてどのように治療するかについてはある程度のコンセンサスが得られており、欧米では外傷現場において輸液ルートを確認して輸液を行い、血圧を維持しつつ救急医療施設へ搬送することが通常行われている。しかし、輸液が生存率の向上に役立っているかについては未だに明らかな確証が得られていない。大量出血、特に制御不能の出血を有する外傷症例では血圧の低下を放置しても救急施設へ搬送して外科的処置を優先させるのか、各種の輸液製剤を用いて血圧を維持しておいたほうがよいのかについ

て、Bickell、CornwellらがRetrospectiveな検討を行い、輸液自体が生存率を下げる原因ではないかとの報告している。蘇生液にどのような輸液を用いるかについては2004年に報告されたCochran reportで詳述されており、出血性ショックの蘇生において晶質液と膠質液で生存率に有意差がないとしている。

臓器の酸素代謝の面から出血性ショックを考えると、心拍出量、Perfusion pressureの減少とともに酸素供給が低下し、嫌気呼吸が増加、臓器機能が低下する。この状態が進むと回復不能な状態に陥る。大量出血時には皮下も含め、臓器血流が著し

く減少するため、有効なPerfusion pressureを保つために輸液が必要であるが、輸液のみでは酸素供給を保つことはできず、嫌気呼吸状態を脱却することはできない。Perfusion pressureが低い状態でも組織の酸素代謝を低下させない方策を講じるとすると、輸血を行うのがよいことは明らかであるが、救急の現場、搬送中に輸血を行うことは不可能に近い。そこで、人工酸素運搬体を用いて組織の酸素代謝を改善させ、生存率の上昇につながるかを検討することを目的とした。

制御不能出血性ショックモデルとしては昨年確立した大血管損傷モデルを用いた。

B. 研究方法

雄性Wisterラット(9週齢、304–378g)を用いた。セボフルレンの吸入麻酔を行い、ラットを仰臥位に固定した。なお、体温制御は行わなかった。ラットは挿管せずに自発呼吸下に吸入麻酔を行い、実験を遂行した。頸部を露出、SP45(Polyethylene tube, I.D. 0.58 mm, O.D. 0.96 mm, 夏目製作所、Tokyo, Japan)を用いて右頸動脈に動脈ライン、右頸静脈に静脈ラインを留置した。さらにSP31 (I.D. 0.5 mm, O.D. 0.8 mm)を用いて左大腿動脈に動脈ラインを設置し、採血の経路とした。心電図、動脈圧をPolygraph system (PEG-1000, Nihon Koden, Tokyo, Japan)に接続し、圧トランスデューサー (TP-440T, Nihon Koden, Tokyo, Japan) を経て連続観測した。

1. 大血管損傷モデル

昨年開発した方法をもとに腹部正中切開を行い、小腸を左方へ展開、円筒形装具にて腸管を排除した。後腹膜を切開し、腹部下大静脈および大動脈を剥離、大動脈にプラスチックシート(3×10 mm)を挿入し、周囲臓器、組織が付着しないようにIsolateした。(Fig. 1)

血管損傷として、24G針を腹部大動脈に垂直に刺入し、背側まで貫通させた。この穿刺針を引き抜

き、出血を惹起した。

20~60秒以内に平均動脈圧が20 mmHg以下に達したことが確認できた動物を実験に組み入れた。

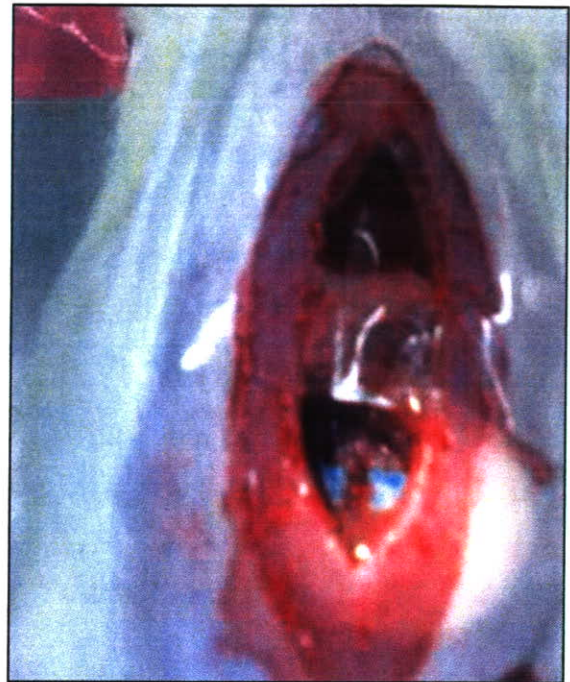


Fig. 1. Median incision into the abdomen. The intestinal canal was kept away by an instrument while the canal was remained in the abdominal cavity. The incision was covered by a plastic film.

平均動脈圧が20 mmHg以下になったことが確認できた時点で蘇生を開始した。輸液開始時点の出血量を30% (循環血液量56 ml/kg) と仮定し、蘇生液量は生食蘇生群では出血量の3倍量(50.4 ml/kg)、その他の群では出血量と等量(16.8 ml/kg)とした。蘇生のスピードは生食蘇生群では3 ml/min、それ以外の群では1 ml/minでおこなった。予定された蘇生液量(生食群は50.4 ml/kg、その他の群は16.8 ml/kg)の注入が終了した後は経過観察とした。

測定項目は①平均動脈圧、心拍数、呼吸数を測定した。また、②ショック直前、蘇生後30分、2時間で採血を行った。採血はヘパリン採血を0.95 ml、通常の採血を0.05 ml行い、ヘパリン採血はヘマトクリット測定および、血漿分離した後、ピルビン酸、乳酸測定の為、-80℃で凍結保存した。通常採血を行った血液0.05 mlは生食で10倍希釈した

ACD-A液0.15 mlを加え、4倍希釈血液として血球計数機(KX-21, Sysmex)にて測定した。また、一部についてはシアノメトヘモグロビン法を用いてHb量を定量した。③生存時間を計測した。蘇生終了後、最大120分間の生死を観察した。蘇生中に死亡した個体は計測から除いた。120分以上生存した場合は蘇生後120分の時点で採血を行い、エーテルの過麻酔で犠牲死させた。観察終了後あるいは死亡時に乾ガーゼにて腹腔内出血量を回収、重量測定により1gの出血が0.9 mlと換算して出血量を測定した。

動物を5群に分けた。すなわち①無蘇生群、②生理的食塩水による蘇生群（蘇生液量は推定出血量の3倍量を使用）、③CPD加同種血液蘇生群（蘇生液量は推定出血量と同量）、④5%rHSA生食蘇生群（蘇生液量は推定出血量と同量）、⑤HbV/5%rHSA分散液群とした（Table 1）。

Table 1. Groups and resuscitation methods.

群	区分	輸液容量 (mL/kg)	輸液速度 (mL/min)	例数
①	無蘇生	-	-	8
②	生理食塩液	50.4	3	10
③	同種血液	16.8	1	7
④	5%rHSA	16.8	1	12
⑤	HbV/5%rHSA	16.8	1	7

C. 結果および考察

1. 出血率および生存率 (Table 2, Fig. 2)

1-a. 出血率：各群間で動物の体重、循環血液量に差はなかった。出血量は生理的食塩水蘇生群、同種血蘇生群、5%rHSA蘇生群、HbV5%rHSA群の順に低下し、生理的食塩水蘇生群と無蘇生群との間に有意差を認めた。

1-b. 生存率：無蘇生群での蘇生120分後の生存率は37.5%、生理的食塩水蘇生群では40%、同種血液蘇生群では57.1%、5%rHSA蘇生群では50%、

HbV/5%rHSA群では71.4%であった。死亡の大半は蘇生開始1時間以内に起こり、失血によるショックが遷延したためと考えられた。

また、生存時間を平均すると無蘇生群では61.5 ± 49.0分、生理的食塩水蘇生群では72.8 ± 48.7分、同種血蘇生群では76.9 ± 54.1分、5%rHSA蘇生群では79.5 ± 44.3分、HbV/5%rHSA群では94.9 ± 43.9分と無処置群より蘇生を行った方が生存時間が延長し、生存率も改善した。特にHbV群では同種血液あるいは等張アルブミン生食群より生存時間および2時間生存率ともに改善した。

Table 2. Body weight, hemorrhage volume and survival rate.

群		体重 g	循環 血液量 ml	出血 量 ml	出血 率 %	生存 時間 min	2hr 生存 率 %
無蘇生 (8)	mean SD	346 15.8	19.4 0.9	8.0 0.9	41.5 5.3	61.5 49.0	37.5
生食 (10)	mean SD	344 15.3	19.3 0.9	14.3 2.9	74.3 14.4	72.8 48.7	40.0
同種血 (7)	mean SD	345 18.0	19.3 1.0	12.6 4.1	64.9 19.7	76.9 54.1	57.1
5%rHSA (12)	mean SD	344 15.9	19.3 0.9	11.8 4.0	61.7 21.3	79.5 44.3	50.0
HbV/HAS (7)	mean SD	335 25.6	18.8 1.4	9.8 3.7	53.0 20.9	94.9 43.9	71.4

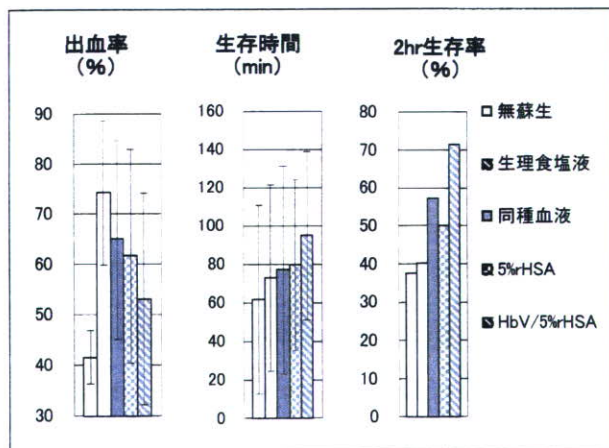


Fig. 2. The effects of resuscitation on hemorrhage volume (%) and survival rate.

2. 心拍数および平均動脈圧 (Fig. 3, Fig. 4)

心拍数の変化は全経過を通じ各群間で有意差を認めなかった。

平均動脈圧は蘇生後蘇生を行った群では上昇が認められたが、3倍量の生食で蘇生した群では血圧の上昇は他の群と比較して低い値を推移した。無蘇生群でも出血部位が凝結塊で覆われることにより、局所からの出血がコントロールされ、血圧の回復が認められる個体が存在したが、50%の個体は1時間以内に出血による血圧低下により死亡した。

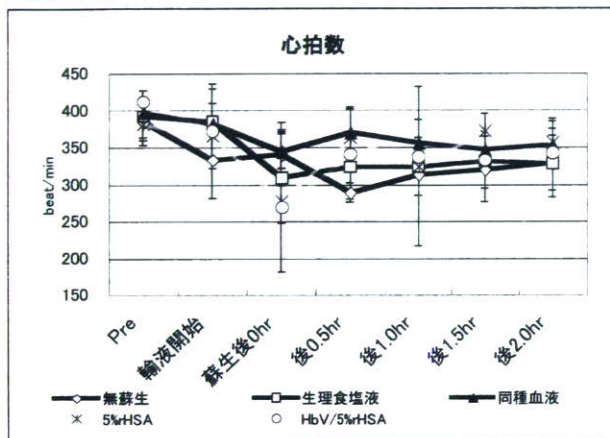


Fig. 3. The effects of resuscitation on heart rates (beat/min).

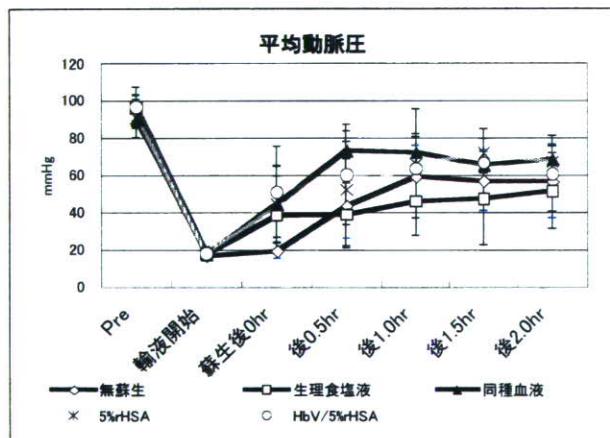


Fig. 4. The effects of resuscitation on MAP (mmHg).

HbV/5%rHSA群では生存率も71.4%と高く生存の点では5%rHSA群(生存率50%)より優れていた。HbV/5%rHSA群は血圧と心拍数の回復も輸血や5%rHSA群とほぼ同等と考えられた。

3. 呼吸数 (Fig. 5.)

血圧の低下とともに呼吸数は一時低下し、蘇生とともに改善する傾向にあった。無蘇生群では血圧の緩徐な上昇とともに呼吸数も上昇し生存した個体では2時間後は頻呼吸が明らかであった。同種血蘇生群、HbV/5%rHSA群では大きな変動を認めなかった。5%rHSA群では経時的に呼吸数の増加を認めた。

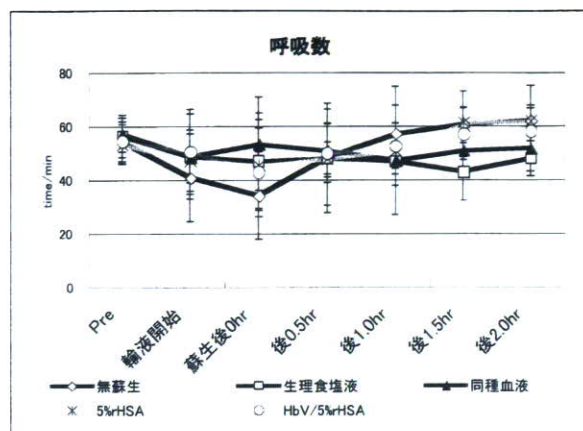


Fig. 5. The effects of resuscitation on respiratory rate (time/min).

4. ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度および白血球数 (Fig. 6, Fig. 7, Fig. 8)

無蘇生、あるいは輸血蘇生群では緩徐にヘマトクリットが減少した。その他の蘇生群(生食蘇生群、5%rHSA群、HbV/5%rHSA群)ではほぼ同じヘマトクリットの変化を示した。生食蘇生群でもヘマトクリットの変化は他の群と同様であり、蘇生液の血管外漏出があることが考えられた。

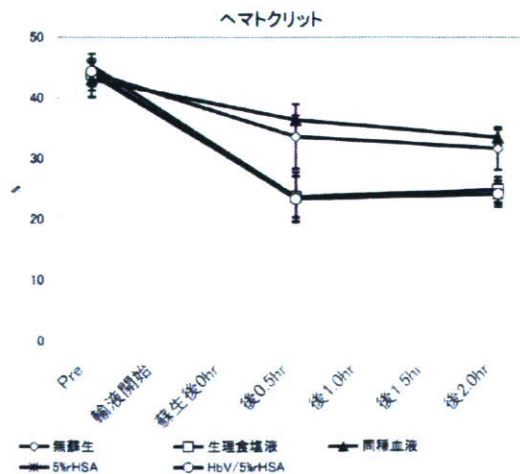


Fig. 6. The effects of resuscitation on Hct (%).

これに対し、ヘモグロビン濃度を測定したところHbV/5%rHSA群では輸血群と同等な推移を示していた。

白血球数の変化は各群ともにほぼ同じ変化を示しており、血圧が低下している蘇生30分後では末梢の微小循環にSequestrationされている可能性が示唆された。

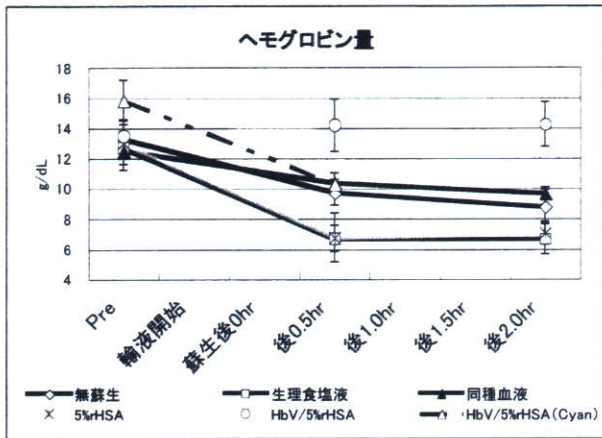


Fig. 7. The effects of resuscitation on hemoglobin contents (g/dL).

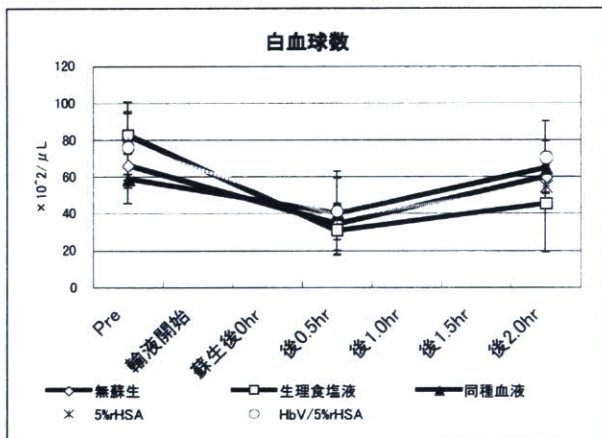


Fig. 8. The effects of resuscitation on WBC counts ($\times 10^2 \mu L$).

5. 血清中乳酸値、ピルビン酸値および乳酸・ピルビン酸比 (Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11)

血清中の乳酸値は嫌気代謝の程度を表し、血流が低下して組織の低酸素状態が続くと嫌気代謝が亢進して乳酸値が上昇、ピルビン酸が減少すると考えられている。各群での乳酸値、ピルビン酸値

を測定したところ、Fig. 9, 10および11のような結果となった。

同種血液群では乳酸値は全経過で低かった。HbV5%rHSA群では他の蘇生群と同様の推移を示したが、無蘇生、生食蘇生群よりも低値であり、2時間後乳酸値の低下を認めたことから、嫌気解糖が抑制されたことが推察された。

ピルビン酸はショック惹起時には5%rHSA群、HbV/5%rHSA群、同種血液群ともに同レベルの濃度であり、生食群、無蘇生群とは異なっていた。蘇生によりピルビン酸濃度は上昇し、蘇生によりTCAサイクルが機能していることを示した。

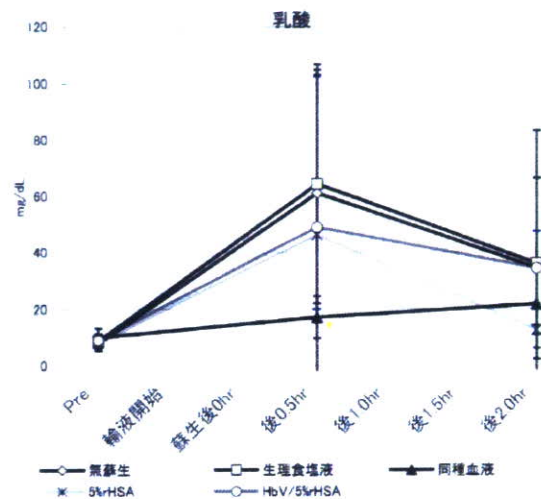


Fig. 9. The effects of resuscitation on lactate concentration (mg/dL).

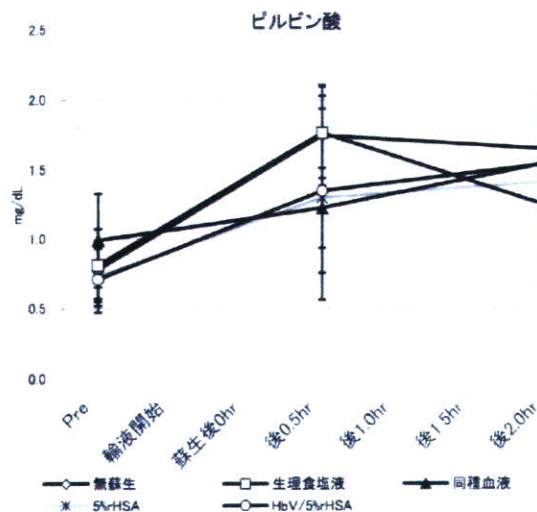


Fig. 10. The effects of resuscitation on pyruvic acid concentration (mg/dL).

乳酸・ピルビン酸比では2時間後の値は5%rHSA群、で最も低く、次いで同種血液群、HbV/5%rHSA群、無処置群、生食群の順であり、HbV/5%rHSA群では解糖系を正常化する効果が弱い可能性が示唆された。

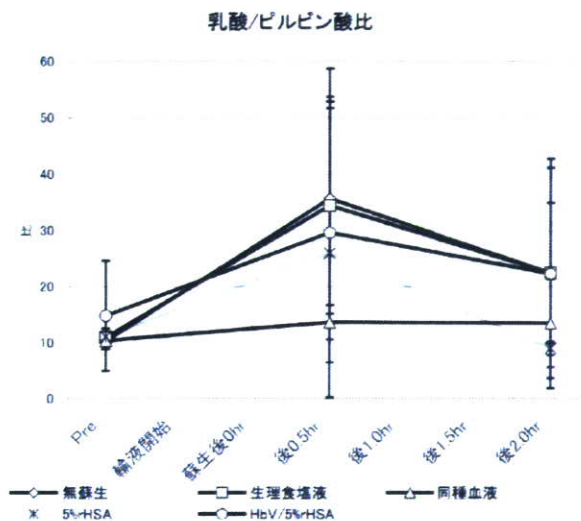


Fig. 11. The effects of resuscitation on lactate/pyruvate ratio .

D. 考察

制御不能出血の初期治療がどうあるべきかは、1990年代より多くの研究者による基礎・臨床研究を通じて議論がなされている分野である。本邦においては、救急救命士は気道の確保としての挿管は行うものの、輸液を行いながら救急搬送することは通常行わない。このため、救急搬送における蘇生治療がどのようにあるべきかについては臨床的な検討が行われることが少なかった。欧米では輸液蘇生をしつつ救急搬送することが一般的に行われており、血圧を維持しようと輸液を続けることは出血量をかえって増加させ、臓器への酸素運搬が減少し、生存に結びつかないという意見がある。

出血による高度のショック症例で、臓器血流が長時間にわたって途絶する状況は蘇生後の合併症の点からも避けるべきで、臓器血流を最低限保持

し、輸液量を抑えるPermissive hypotensionの考え方により救命率が上昇するとの報告もある。また、現在使用されている蘇生液には酸素運搬能がないことが輸液による蘇生後の臓器障害に結びついていいる可能性も指摘されている。

本研究グループで研究が進められているHb小胞体(HbV)は酸素運搬を伴う輸液製剤なので、Permissive hypotensionの状況下でも臓器に酸素供給を行って、臓器機能の虚血による不可逆的傷害を防ぐ可能性があると考えられる。このため、制御不能の出血においても救命に有効な蘇生液として使用される可能性があると考えられる。

今回腹部大動脈を穿刺して作製した制御不能出血モデルを用いて検討した。蘇生法として無蘇生群、出血量の3倍の生理食塩水を使用する生食群、出血量と等量の5%アルブミン、HbV/5%rHSA(Hb小胞体を5%アルブミン生食水に分散した液体、およびCPD加の同種血液の方法を用いた。

本モデルでは各蘇生法とも一応の効果が認められたが、3倍量の晶質液(生理食塩液)よりも、膠質液(同種血液, rHSA, HbV/rHSA)の方が、効果が高いことが示唆された。これは晶質液の大量投与により、出血量が多くなり、血圧の維持も困難であったためと考えられた。

膠質液では、HbV/5%rHSAの出血量が比較的少なく、データにバラツキが多いものの、若干生存性に優れる傾向が認められた。

HbV/5%rHSAは輸液終了直後の心拍数に低値傾向が認められるものの、その後の推移や、血圧および呼吸数では他の蘇生液とほぼ同等の値を示しており、症状を増悪する様な所見は得られなかった。

E. 結論

以上より、制御不能出血性ショックモデルにおいてHbV/5%rHSAは、輸血あるいは膠質液輸液による蘇生とほぼ同等の効果を有し、大量出血時の蘇生治療において充分使用に耐えるものと考えら

れる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究業績

1. 論文発表

1. Masaoka T, Suzuki H, Hori S, Aikawa N, Hibi T. Blatchford scoring system is a useful scoring system for detecting patients with upper gastrointestinal bleeding who do not need endoscopic intervention. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 22, 1404-8 (2007).
2. Suzuki M, Hori S, Aikawa N. Application of the recent american practice resources for risk stratification system for patients presenting to a Japanese emergency department because of syncope. *Int. Heart J.* 48, 513-22 (2007).
3. Ishikawa H, Hori S, Aikawa N. The Incidence of sickness/trauma in spectators of professional baseball at the Meiji Jingu Baseball Stadium. *Keio J. Med.* 56, 85-91 (2007).

4. Miyatake S, Manabe-Kawaguchi H, Watanabe K, Hori S, Aikawa N, Fukuda K. Prostaglandin E2 induces hypertrophic changes and suppresses alpha-skeletal actin gene expression in rat cardiomyocytes. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 50, 548-54 (2007).

5. Nakagawa M, Hori S, Adachi T, Miyazaki K, Inoue S, Suzuki M, Mori H, Nakazawa H, Aikawa N, Ogawa S. Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels prevent extension of myocardial ischemia to subepicardium during hemorrhagic shock. *Shock.* (in press).

2. 学会発表

1. H. Horinouchi, N. Aikawa, M. Kohno, Y. Izumi, H. Sakai, K. Sou, T. Komatsu, E. Tsuchida, K. Kobayashi. / Change of cytokine production in intra-abdominal hemorrhage model. -Effect of hemoglobin-vesicles. / The 11th International Symposium on Blood Substitutes / 2007. Oct. 18-21 / Beijing, China.

H. 知的財産権の出願。登録状況（予定を含む）
該当なし

分担研究報告書

血液製剤安定確保のための人工酸素運搬体を用いた救急医療への応用に関する研究

分担課題：Hb小胞体の炎症性腸疾患治療への応用

分担研究者 堀之内宏久 慶應義塾大学医学部 呼吸器外科 准教授
河野 光智 慶應義塾大学医学部 呼吸器外科 助手

研究要旨

大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症または潰瘍をひきおこし、出血や蛋白瘻出、栄養不良による消耗性疾患の総称を炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease : IBD)と呼んでいる。潰瘍性大腸炎(Ulcerative Colitis)とクローン病(Crohn's Disease)がIBDの大半を占めており、両者ともに炎症の活動期には潰瘍性病変の多発、粘膜よりの吸収不良、腸管運動の以上亢進などから下痢、血便、下血をきたし、貧血が進むため、赤血球輸血の適応となる症例が少なくない。Hb小胞体(HbV)は反復投与が可能であると考えられており、IBDによる貧血の治療に使用できる可能性がある。また、Hb小胞体はエンドトキシンなどの炎症惹起物質を吸着してその作用を抑制する可能性があり、動物モデルを用いてこれらの点を検討した。昨年作成したdextran sulfate sodium (DSS) マウス内服モデルを改良し、明らかな大腸炎を惹起してHbVの効果を調べた。その結果、生理食塩水投与群と比較してHbV投与群では体重減少と大腸浮腫を有意に抑制し、大腸炎活動性指数を低下させる傾向が認められた。

A. 研究目的

大腸及び小腸の粘膜にリンパ球浸潤を伴う浮腫、粘膜脱落、潰瘍形成を主体とする慢性の炎症をひきおこす原因不明の疾患の総称を炎症性腸疾患(Inflammatory Bowel Disease : IBD)という。通常、潰瘍性大腸炎とクローン病のことを指し、粘血便、下痢、腹痛を呈し、栄養状態の低下、貧血の進行などにより炎症を制御できなければ全身状態の悪化を招く。

潰瘍性大腸炎もクローン病も、いまだ原因が不明であるために根本的な治療法がないのが現状である。低蛋白血症、貧血に対してはそれぞれ蛋白の補給や赤血球製剤の輸注などが行われており、炎症の治療のためには大腸粘膜の異常な炎症を抑えて症状をコントロールするアミノサリチル酸製

剤や副腎皮質ステロイド剤、血液中から異常に活性化した白血球を取り除く白血球除去療法、免疫抑制剤による免疫抑制治療などが行われている。内科的治療のできない腸閉塞、穿孔、大量出血などが生じた重症の場合は大腸切除、人工肛門造設の手術が必要となる。

Hb小胞体(HbV)は、出血ショックの蘇生、体外循環、虚血性疾患への応用の分野で動物モデルを使用した研究が進み、これらの病態には有効であることが示されてきた。潰瘍性大腸炎やクローン病の患者では病気の活動期に血便、下血により貧血が進んだ症例では、現在のところ赤血球輸血の対象であるが、将来的にHbVの投与対象となることが予想される。また、炎症を有する個体にHbVを投与した際のHbVの安全性及び有効性に関する検討は