

テンのように見える部分が持ち上がり、無定形の白い梗塞部分が観察された。取り囲んでいる領域はマクロファージが浸潤し、血管の破片があり、明らかにその破片を除去しているように観察された。C:Day 3。梗塞を取り巻く領域に再生血管の発達が観察された。血管新生によって形作られた新しい直線的な毛細血管が MCA 分枝の段端(矢印)から芽生えているように見受けられた。MCA の本幹は、B および C では、消失していた。

MCAO 直後に Rhodamine ラベルした人工赤血球を投与した場合、既に観察したとおり、モニタ画面上で軟膜動脈、毛細血管内の赤色調が増強し、人工赤血球の微小血管内の通過が確認された。Rhodamine ラベルされた人工赤血球は小粒径であるため、梗塞によって赤血球が停滞し、プラズマしか流れていない毛細血管内でも通過したことが示唆された。

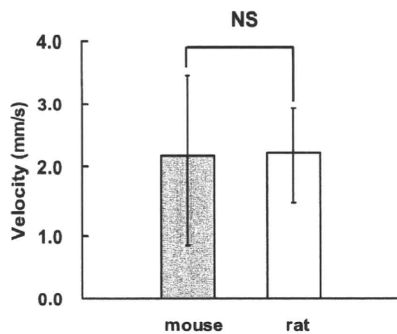


図 1. マウス(n=21) およびラット(n=37)における単一毛細血管内赤血球速度の比較。

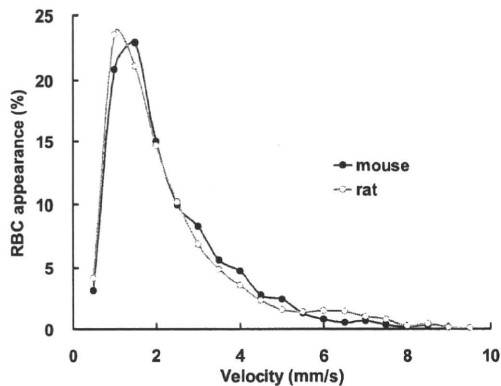


図 2. マウス(検出された赤血球数;1655) およびラット(同;4311)における単一毛細血管内赤血球速度の速度分布曲線。

マウスはラットに比べて体重は 1/10 ほどである (26.3±3.1g vs 327±32g)。心拍数 (461.4±50.5bpm vs 314.5±50.6bpm) などの生理的パラメータにも有意差が認められた。しかし、大脳皮質において単一毛細血管内を流れる赤血球速度にはラットの場合 (Unekawa M, et al. Asian Biomed. 2: 203-218, 2008.) と比べて有意差は認められなかった(図 1, 図 2)

D. 結論

AAA が、正常状態時および脳虚血時の側副血行路そして再血管構築の進展における、局所の血行動態のホメオスタシスに重要な役割を果たしていると考えられた(下記業績<原著>1にて報告)。このモデルを用いることにより、MCAO 後に人工赤血球を投与した場合の影響について、より詳細な情報が得られると考えられ、さらなる検討が必要である。

また、当研究室において、ラットを用いて確立した毛細血管内赤血球速度計測法はマウスにも応用できることがわかった。さらに、従来から知られているような脳代謝速度などの生理的パラメータの差異にもかかわらず毛細血管内赤血球速度が同程度であったことから、赤血球速度は酸素交換に最適な物理的要因によって調節されていることが推察された(下記業績<原著>9にて報告)。

E. 健康危険情報

該当なし

平成 22 年度

①

A. 研究目的

集中治療室(Intensive Care Unit: ICU)における代表的な管理法の一つが人工呼吸器管理である。人工呼吸器は換気量、換気回数、酸素濃度などが設定可能であり、障害肺の機能を補助する。ただし

換気方法は胸郭を筋肉により拡張してその陰圧により肺を拡張させる生理的な呼吸とは異なり外から空気を送り込む陽圧換気となる。このため肺胞は非生理的な陽圧および過進展を受ける。近年、この機械的刺激が肺胞および肺毛細血管領域で炎症反応を惹起し、肺胞-肺毛細血管バリアを障害し、ガス交換を障害する可能性 (ventilator induced lung injury: VILI) が指摘されている。詳細な機序は未だに明らかではない部分が多いが、人工呼吸器管理そのものが肺に及ぼす障害について我々は従来から様々な検討を行ってきた。一方、様々な動物実験において人工赤血球投与の安全性が確認されているが、ICU における投与を想定した場合には、人工呼吸器管理施行中の投与が行われる状況を考えざるを得ない。本研究では人工呼吸器管理下に人工赤血球を投与した際の肺機能への影響を検討した。このモデルの一つとしてウサギを用いた VILI モデルがある。本研究ではこのモデルを用いて、人工赤血球投与が VILI を増悪させる可能性があるか否かを中心に検討した。

D. 研究方法

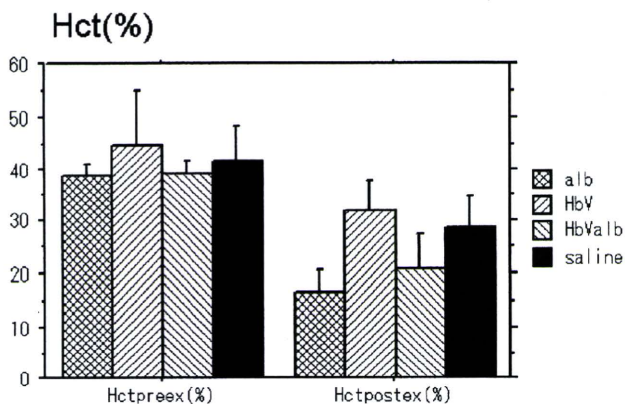
動物種：雄、日本白色家兎 (2.0~2.5 kg)。

実験操作：麻酔導入薬としてケタミン 100 mg を筋注。鎮静が得られた後 22G 針にて耳静脈を確保した。耳静脈より鎮静薬 0.5% ペントバルビタール 4 ml/kg/hr の投与を開始した。頸部に枕木をあて、仰向けに固定した。頸部および胸部腹側を剃毛した後消毒を行った。頸部に局所麻酔薬 0.5% リドカイン 3 ml を皮下投与した。頸部に皮切を加え気管切開を施行し、気管周囲を剥離した。気管近傍の内頸動脈を露出し、内頸動脈ラインを確保した。内頸動脈ラインより持続的に動脈圧を測定し、また動脈血採血用ラインとして用いた。循環動態が安定した後、ほぼ通常の換気圧 (本実験では低一回換気圧と定義する、12cmH₂O) にて人工換気を開始した。換気と呼吸状態が安定した後、筋弛緩薬 パンクロニウム 1 mg 静脈投与を行った。その後は

筋弛緩を得るため、0.3 mg/kg/hr にてパンクロニウムを経静脈持続投与した。血圧、脈拍、呼吸状態が安定した後ベースラインの動脈血液ガス分析とヘマトクリット測定を行った。その後動脈ラインより脱血、静脈ラインより試料の投与を行い (約 10ml/min)、循環血液量の約 60% を試料で置換した。この交換スピードでは交換中の循環動態に明らかな変化は見られなかった。なお循環血液量は従来の検討より 56ml/kg とした。交換終了後再び動脈血液ガス分析およびヘマトクリット値の測定を行った。測定終了後一回換気量を増加させ、高一回換気圧 (30 cmH₂O) での人工換気を開始した。高一回換気開始後 30 分、120 分、180 分、240 分後に、動脈血液ガス分析を行った。この間の人工呼吸器の設定は、換気回数を 20 回/分とし、動脈血 pCO₂ が 35~45 mmHg となるように適宜回路内に死腔を挿入した。高一回換気圧による人工呼吸開始 240 分後に、最終動脈血液ガス分析を行った後、5% ペントバルビタール 4 ml を投与して犠牲死させた。両側肺を摘出後、右主気管支を閉鎖し、右肺を切離した。気管より約 20cm 水柱にて 10% 緩衝ホルマリンを注入し、左肺を充填した。左肺は病理組織標本を作製し、ヘマトキシリン-エオジン染色を行った。右肺は湿乾重量比の測定に用いた。試料としては人工酸素運搬体 Hb 小胞体 5% アルブミン分散液 (HbValb) と 5% アルブミン (alb) を用いた。各群間の比較を行った。データは平均値±標準偏差で表した。昨年度に引き続き本研究で使用した Hb 小胞体は、(株)ニプロにて調製、物性値評価され研究用試料として配布された。

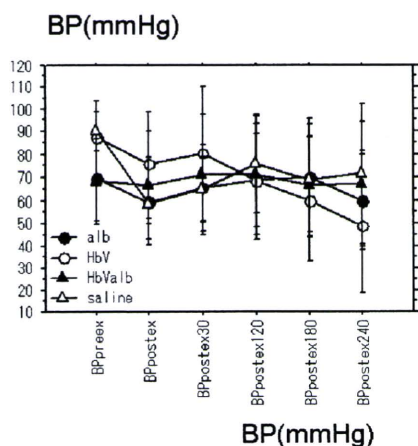
C. 研究結果・考察

予備実験として生理食塩水群を行ったが 60% 交換では実験期間中の生存が維持できなかった。このため 5% アルブミンを含む群のみの検討となった。ヘマトクリットは HbValb 群では交換前 37±3% から交換後 15±4%、alb 群では交換前 36±3% から交換後 17±8%、へ低下した。



両群間に有意差は無く、両群ともに循環血液量のほぼ60%が実際に交換されたと考えられた。Alb群で若干ヘマトクリットの低下が顕著であったが、循環動態がHbV群に比較して不安定であった点と関連があったかもしれない。いずれの群でも膠質である5%アルブミンを含む試料ではより循環血液量が保たれるためか、交換後のヘマトクリットは生理食塩を使用した実験に比べてやや低めであった。

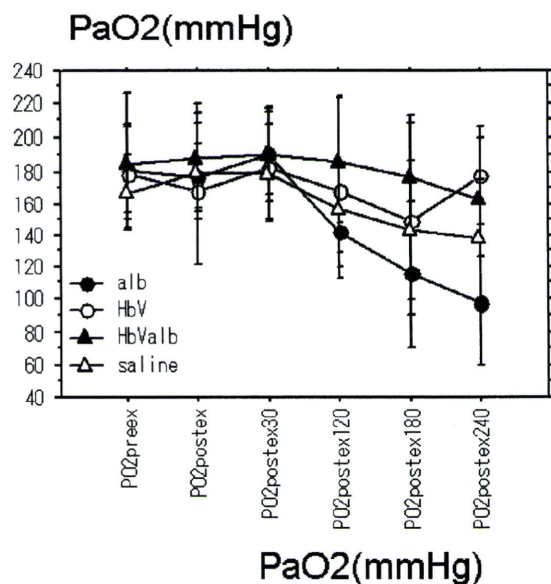
平均体血圧は麻酔深度の影響もあり全体的に低めに推移した。時間とともに徐々にやや低下する傾向はあったものの有意な低下ではなかった (preex: 脱血交換前、postex: 脱血交換後)。肺障害が急性に進行するモデルであり、麻酔深度は深く保つ必要があるため、このようなデータとなった。また群間に明らかな差は見られなかった。



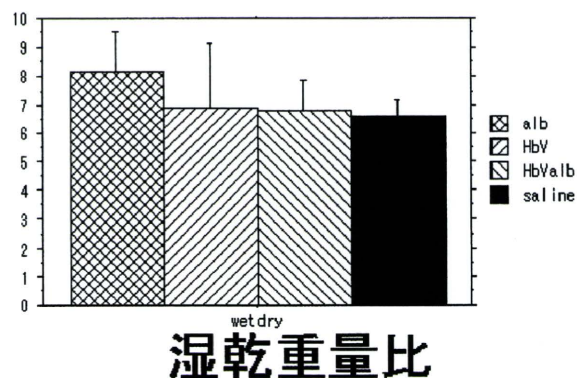
生理食塩水をベースにした試料では、血液希釈

が起こり、その結果循環血液量が低下するため、血圧の低下さらに生存率の低下につながったと考えられたが、この傾向は5%アルブミンに分散した際には軽減されると考えられ、今回の実験においても5%アルブミンに分散したためか交換率を60%に増加したにもかかわらず安定であった。

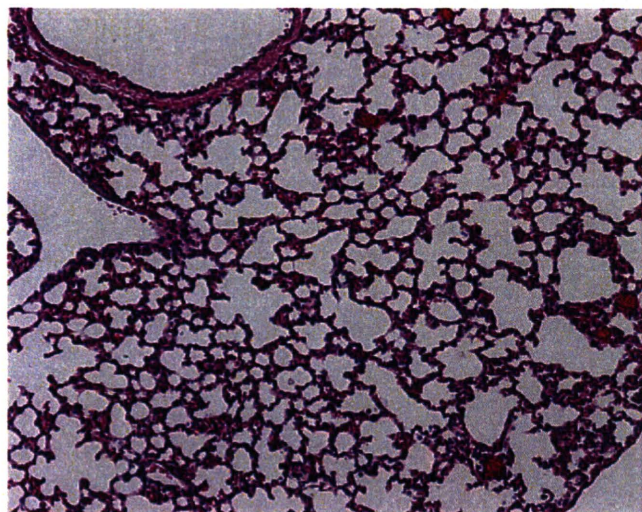
動脈血酸素分圧は時間経過とともに両群で若干低下傾向が見られた。(preex: 脱血交換前、postex: 脱血交換後)。Alb群では時間経過とともに有意な低下がみられたが、HbValb群では有意な低下は見られず、alb群に比べて有意に高く推移した。



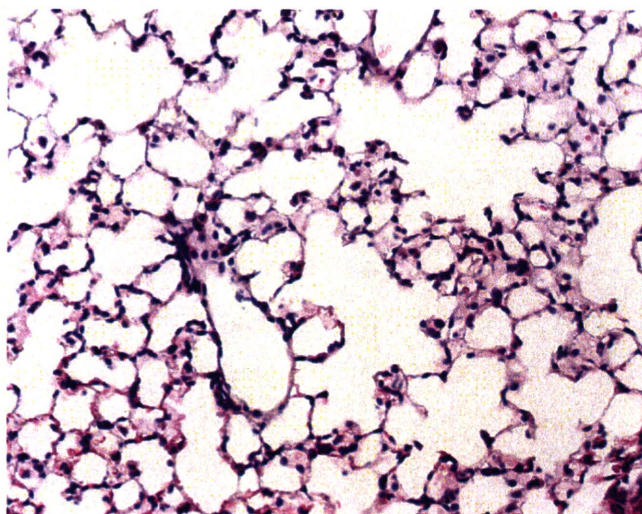
さらに肺への水分貯留量、すなわち肺水腫/肺障害を反映する指標となる湿乾重量比はalb群に比べてHbVを含んだ試料で低く抑えられた。



採取した肺の HE 染色においては両群で肺水腫の存在が疑われた。その程度は alb 群で



HbValb 群より高い可能性が疑われた。



肺胞隔壁の肥厚およびうっ血所見も alb 群で高度な傾向と思われた。

人工呼吸器管理の行われる頻度が高い ICU において人工赤血球を投与する場合には、VILI あるいはそれに類似した状況を想定する必要があると考えられる。本実験では基礎的検討として兎における VILI のモデルを用い、人工赤血球、Hb 小胞体を投与した際の影響を検討した。投与方法は交換輸血とし、交換率を 60% に設定した。さらなる検討が必要であるが、HbV 投与が VILI に影響を及ぼし

ていると考えられるような所見は今回の検討では得られなかった。また、VILI によりもし肺毛細血管透過性が高まるのであれば、それに伴う肺水腫や肺障害は 5% アルブミン投与群においてより顕在化する可能性が考えられた。これに対し 5% アルブミン溶液分散 HbV 群では動脈血酸素分圧は有意に維持される結果となり、この機序についてさらなる検討を要する。

D. 結論

人工赤血球を ICU で使用する場合、そして人工呼吸器管理下の使用に際して高頻度に合併、遭遇する可能性がある VILI を動物モデルで再現し、人工赤血球投与の影響を検討した。本研究で設定した VILI のレベルでは、人工赤血球投与による VILI の修飾、少なくとも悪影響は明らかではなかった。また分散液として 5% アルブミン溶液を検討したが、交換率を 60% とすると HbV により VILI のレベルが軽減される可能性が示唆された。

E. 健康危険情報

該当なし

②

A. 研究目的

ICU においては各原因疾患別の治療法は重要であるが、それとともに呼吸、循環、代謝などについて短時間に急性の管理を要する患者が集められ、集中的管理が行われる。従って、管理を要する症例の原疾患は多岐にわたる。これらの症例では原疾患に加え様々な疾患あるいは合併症を併発している。このため、個々の原因疾患に関わらず各時点における全身状態を包括的に把握する必要がある。このような観点から提唱された概念の一つが Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) である。SIRS は多岐にわたる原因により全身的に炎症反応が亢進した状態を指す。SIRS を定義する意義としては、SIRS にはその原因に関らず共通の

臨床所見と病態があり、加えて対処方法も共通している部分が多いことが挙げられる。一方、ICUあるいはICU環境において人工赤血球を使用する代表的な対象の一つとして出血性ショックがある。出血性ショックは様々な疾患に顕在あるいは潜在的に関与する。出血性ショックはまたSIRS状態を惹起する代表的な原因の一つでもある。出血性ショックからSIRS状態への重要な移行原因の一つとして腸管の粘膜バリアの破壊と腸内細菌の移動の可能性が考えられている。この際の人工赤血球投与の影響について、我々は以前出血性ショック時の腸管虚血が人工赤血球、Hb小胞体投与により軽減される興味深い知見を得ている(Yoshizu et al., ASAIO J 2004;50:458-463)。また同じモデルにおいて出血ショック時に血中のTNF α が上昇することが確認されており、この上昇はHb小胞体投与により有意に抑制された。本研究では類似したモデルを検討し、作成が比較的容易であり、再現性が高い動物モデルを樹立することを目指した。動物種としては入手可能かつハンドリングのよいマウスを検討することとした。先ず出血性ショック時のSIRS状態のより簡便かつ早期に行える評価法として、腸管リンパ節の培養を試みたが、少なくともマウスにおいては、出血性ショック単独では培養陽性所見は得られなかった。この結果を踏まえて、腸管の損傷モデルおよび腸管縫合不全モデルを検討した。特に腸管縫合不全モデルでは縫合数によって炎症の程度を調節できる可能性が示唆された。ラットに代え、分子生物学的検討がより行いやすいマウスにおいて知見を重ねた。腸管膜リンパ節に加え、ショック時に全身傷害を反映する可能性がある肺および縦隔リンパ節においてもさらなる検討を行った。

D. 研究方法

動物種：マウス、C57Bl/6、雄、約20g。

実験方法：マウスにケタミンとキシラジンの混合液を筋注(10mg/kg)し麻酔を行った。腹部を剃

毛後70%アルコールで消毒を行った。腹部正中切開を行い、小腸をたどり、上腸間膜動静脈を確認する。上腸管膜リンパ節はその近傍の脂肪組織中に存在する。また胸腔内肺組織および縦隔リンパ節の観察も行った。

実験①：腹部正中切開を行い、盲腸を回盲部より末梢で結紮後28G針で穿刺し、腸管内容物を直径1mm程度に押し出してから閉腹した。マウスは生存させ、体重、活動度などを観察した。1~2日後から1週間後に開腹し腹腔内を観察した。また、上腸間膜動静脈近傍の脂肪組織を採取し病理組織学的検査と嫌気性および好気性培養検査を行った。また胸腔内肺組織および縦隔リンパ節の観察も行い、リンパ節の嫌気性および好気性培養検査を行った。

実験②：腹部正中切開を行い、盲腸と回盲部を腸間膜脈管を損傷しないように切断し、再度腸管吻合を行った。吻合糸の数を変化させ、吻合不全のモデルを作成した。対象として開腹を行った後その他の処置は行わず閉腹した群も検討した。また、開胸し胸腔内を観察した。肺を採取し、組織学的検討を行った。またDNAチップによる網羅的解析を試みた。また縦隔リンパ節の観察も行い、リンパ節の嫌気性および好気性培養検査を行った。

本研究で使用したHb小胞体は、(株)ニプロにて調製、物性値評価され研究用試料として配布された。

C. 研究結果・考察

無処置のマウスにおいても上腸管膜動静脈周囲の脂肪組織中には少量のリンパ節が存在した。肉眼的には脂肪組織中に微小なリンパ節が少数確認でき、病理組織学的にもこれらがリンパ節であることを確認した。

実験①マウスの活動性、食欲は実験②に比べ著明に低下、軟便、下痢が多くのマウスで見られた。2日目以降死亡例も見られ、実験②に比べて有意に高い実験的負荷であった。主に1から2日目に開腹して観察を行った。結紮部より末梢の盲腸部分

は全体に黒く変色し壊死に陥っている可能性が示唆された。その周囲には限局されてはいるものの、強い腹膜炎が見られた。癒着が見られ、腹腔内に腹水が存在した。腸間膜リンパ節は腫大していたが、その程度は昨年度の実験とほぼ同等であった。好気性培養にて大腸菌、腸球菌、B 群溶連菌が数回検出された。嫌気性培養は陰性であった。

腸間膜リンパ節の所見とともに肺の所見も顕著であった。胸腔内に異常所見は無かったが、肺は肉眼的に赤みが増しており、固定時のホルマリン注入にても拡張は明らかに不良であった。肺水腫が疑われた。病理組織所見では対照群に比べ肺水腫、肺胞内出血、肺胞隔壁の肥厚および白血球浸潤が見られた。肺におけるガス交換の低下が死亡原因の一つと考えられた。

実験②腸管縫合糸を 4 針から 8 針の間を変化させてモデルを作成し、さらなる検討を行った。8 針では縫合不全は起こらなかったが、



4 針では縫合不全が発生した。

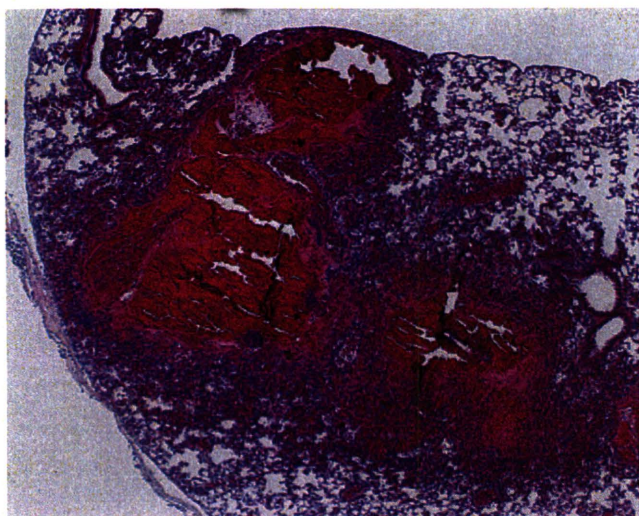
マウスの縫合不全発生群ではマウス体重は軽度減少したが、死亡例は見られなかった。この意味で実験①より適切なモデルと考えられた。ただし腸間膜リンパ節所見としては有意な腫大は見られなかった。さらに 3 針の縫合数を減らした。この結果縫合部における限局性腹膜炎が見られ、同部位

に高度な癒着が見られた。2 針では死亡例が見られた。



3 針の縫合では、腸間膜リンパ節所見には有意な腫大が見られ、好気性培養にて大腸菌、腸球菌、B 群溶連菌が検出された。死亡例はみられず、全身状態は比較的良好であったが肺の所見は実験②とほぼ同様に顕著であった。縦隔リンパ節は軽度の腫大が見られたが、培養結果は陰性であった。肺は肉眼的に明らかに赤みが増しており、固定時のホルマリン注入にても拡張は明らかに不良、肺水腫および肺胞内出血が疑われた。

病理組織所見では対照群に比べ肺水腫、肺胞内出血、肺胞隔壁の肥厚および白血球浸潤が見られ、その程度は実験①よりも顕著であった。



ラットを用いたエンドトキシン投与モデルや出血性ショックモデル、および腸管結紮や腸管虚血再還流モデルにおいて腸間膜リンパ節の細菌培養の陽性化が報告されている。これらの病態において全身的にサイトカインの産生が亢進するとされている。これらの知見から出血性ショックから SIRS 状態への移行原因の一つとされている腸管の虚血による粘膜バリアの破壊と腸内細菌の移動の可能性を再現し評価し得る動物モデルの作成を試みたが、腸管膜リンパ節培養陽性所見は不安定であった。また今回行ったマウス盲腸結紮後穿刺モデルでは、顕著な限局性腹膜炎が見られ、また腸間膜リンパ節の腫大、好気性菌培養陽性所見が得られたが、死亡例もみられモデルとしての安定性に欠けた。これに対し今回検討した腸管吻合モデルではマウスの全身状態は保たれた状態で SIRS を再現するモデルになり得る可能性が考えられた。このモデルにおいて人工赤血球を投与し、その影響を観察できる可能性が示唆された。また今回の実験では腸管膜リンパ節とともに肺への影響を検討した。肺は全身状態を写す鏡となり得る臓器である。DNA チップを用いた肺組織の解析では腹膜炎誘発群で Stefin の顕著な上昇が見られた。Stefin A は cysteine protease inhibitor であり、炎症所見を反映する新たなマーカーとなる可能性が示唆される興味深い知見が得られた。特に SIRS に

関連する肺障害因子について今後解析が必要である。

D. 結論

本実験では、動物における SIRS モデル作成を継続した。腸間膜リンパ節の培養では盲腸結紮後穿刺モデルにて陽性結果が得られたが、本モデルでは全身状態の悪化が顕著であった。これに対し腸管縫合不全を模したモデル、特に 3 針による縫合はより安定していた。肺に顕著な傷害が見られ、これを病理組織学的あるいは分子生物学的に評価することにより、SIRS の評価モデルとなり得る可能性が示唆された。縦隔リンパ節の腫大も見られた。SIRS における人工赤血球投与時に影響を評価するより安定したモデルとしての応用が考えられた。

E. 健康危険情報

該当なし

③

A. 緒言

ヒト血清アルブミン (HSA, Mw: 66,500) は血漿中に最も多く存在する単純蛋白質であり、膠質浸透圧維持や薬物・代謝産物の運搬、貯蔵などの役割を担っている。我々はこれまで、HSA にヘムを包接させたアルブミン-ヘムの開発と生体内酸素輸送能の評価を進めてきた。アルブミン-ヘムは、(i) Hb 小胞体に比べ調製が簡便、(ii) 分子表面が負に帯電しているため腎臓から排泄されにくい、(iii) 酸素親和度の調節が可能 など、人工酸素運搬体としての優れた特性を有する。しかし、煩雑な合成ヘムの調製や酸素錯体の安定度には課題も残されていた。そこで本研究では、生体内で酸素輸送のできる新しい人工酸素運搬体の開発を目的として、Hb に HSA を結合した Hb/HSA_n 複合体を合成し、その構造、物性に関する検討を行った。

B. 研究方法

Hb のリシン残基にピリジルジチオ基を導入するため、CO 化 Hb のリン酸緩衝生理食塩水 (PBS) 溶液 ($[\text{COHb}] = 100 \mu\text{M}$) に、架橋剤 *N*-Succinimidyl-6[3²-(2-pyridyldithio)propionamido]hexaneate

(SPDPH) の PBS 溶液を添加し (SPDPH/Hb=18 (mol/mol))、30 min 攪拌後、限外濾過で未反応の SPDPH を除去することにより、Hb-PDPH 溶液 (100 μM) を得た。次に、HSA のリン酸緩衝水 (PB) 溶液 ($[\text{HSA}] = 100 \mu\text{M}$) に、Dithiothreitol (DTT) 溶液を添加し (DTT/HSA=12 (mol/mol))、同じく限外濾過で未反応 DTT を除去することにより、HSA-SH 溶液 (500 μM) を得た。その HSA-SH 溶液に、ゆっくりと Hb-PDPH を滴下し (HSA/Hb=10 (mol/mol))、20 hr、室温・遮光下で反応させることで、Hb/HSA_n 複合体を合成した。得られた混合物を Superdex G200 カラム (2.5 cm×60 cm) で分画精製し、主要な 4 つのピークに相応する成分を回収した。分離の確認は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定、Native-PAGE 測定により行った。単離した 4 種類の各多量体成分について、シアノメトヘモグロビン法により Hb 濃度、660 nm 法により蛋白質濃度を定量し、HSA/Hb 比を決定した。また、等電点電気泳動 (IEF) から等電点 (*pI* 値)、動的光散乱 (DLS) から粒径分布を測定した。

得られた Hb/HSA_n 複合体に酸素または一酸化炭素を通気し、その可視吸収スペクトル測定から、酸素または一酸化炭素の結合を確認した。

C. 結果および考察

SPDPHの添加量を変化させることにより、Hb表面に導入するピリジルジチオ基の本数を制御することができた (8~15本)。HSAは分子内に還元型Cysを1つ (Cys-34) しか持たないため、得られる複合体は必ずHbをコアとするクラスター状分子となる。反応混合物のNative-PAGEおよびHPLCの流出曲線には、未反応HSA、未反応Hbの他に、高分子量域に新しく4つのバンドおよびピーク (No. 1~4) が現れた。Superdex G200カラムを用いたGPCにより、

これらの成分を分画精製することができた。No.1~3はそれぞれ、Hb/HSA₄複合体 (5量体)、Hb/HSA₃複合体 (4量体)、Hb/HSA₂複合体 (3量体) であることがわかった。等電点 (*pI*) はいずれも 5.1~5.2と低く、Hb (*pI*=6.8) の周囲に負電荷を持ったHSA (*pI*=5.0) が結合することで、表面電荷が大きく低下したと考えられる。さらに、粒径はHSAの結合数が増えるに従い増加した。

Hb/HSA₃ 複合体の酸素結合に伴う UV-vis. スペクトル変化とその λ_{max} 値は Hb と同一であり、HSA が結合したことによるヘムの電子状態に与える影響はない。

通常、 $\alpha_2\beta_2$ の 4 つのサブユニットからなる Hb 分子は、 $\alpha\beta$ の二量体に容易に解離するが、Hb/HSA_n 複合体中心のコア Hb は Hb に比べ解離しにくいことがわかった。HSA 分子に囲まれたコア Hb が立体的に安定化されているためと推察される。

D. 結論

Hb分子に複数個のHSA分子を共有結合したHb/HSA_n複合体を初めて合成・単離し、その構造 (n=1~4) を明らかにした。Hb/HSA_n複合体の等電点は5.1~5.2と低く、粒径はHSA結合数に伴って増加した。Hb/HSA_n複合体は生体内で酸素を結合解離できる新しい人工酸素運搬体となり得る。

E. 健康危険情報

該当なし

④

A. 研究目的

人工赤血球 (Hb 小胞体)¹⁾ はヒト赤血球よりも 1/30 の小粒径で粘度も低く、既に出血性ショック時における蘇生液として検証され、赤血球と同等の酸素運搬機能を有することが示唆されている。血液型を問わず、室温で備蓄可能なことから、Hb 小胞体を緊急時に投与することにより出血性ショック状態の患者を蘇生させる可能性が期待される。

しかし、出血性ショック時の Hb 小胞体投与による脳微小循環に与える影響はいまだ不明である。我々は既に確立したマウス *in vivo* 実験系^{2,6)}において、マウス脱血後の人工赤血球投与による影響を検討し、出血性ショックの際に、脳微小循環障害回避のため人工赤血球投与が有用である可能性を示してきた。本研究では、出血性ショックの際の人工赤血球投与の有用性を確かめるため、マウス脱血モデルにおける人工赤血球の再注入時の全身血圧など生理学的パラメーター、脳表酸素分圧、脳血流、生存率などを経時的に詳細に検討し、生理食塩水投与群、全血再投与群と比較した。

B. 研究方法

イソフルランで麻酔した C57BL/6J マウス (10-12 週齢、体重 22-25g、各群 n=6) の左側頭頭頂部に硬膜温存下で頭窓を作成し、脳表に固定した酸素電極 (POE-10N, バイオリサーチセンター) およびモニター (PO2-100DW, インターメディカル) により、脳表酸素分圧を測定した。近接部位にレーザードップラー血流計 (ALF21R, アドバンス) のプローブを固定し、乾燥を防ぐために密閉した。両側大腿動脈にカテーテルを挿入し、一方を動脈血圧測定用、他方を脱血および採血用とし、経時的 (脱血前、脱血 10 分後、再注入から 10、40、120、240 分後) に 0.05ml 採血して血液ガス分析装置 (RapidLab348, Siemens) により血液ガスおよび血中電解質濃度を測定した。脳表酸素分圧、脳血流、小動物用血圧計 (室町機械) による血圧は多チャンネル記録計 (PowerLab 8/30, ADInstruments) を用いて連続的に記録した。

測定パラメーターが 10 分以上安定していることを確認し、大腿動脈カテーテルから約 1 分間で 0.6ml 脱血した。20 分後、同量の生理的食塩水、人工赤血球懸濁液あるいは全血を投与し、4 時間観察し、5 時間後に麻酔を停止して覚醒させた。

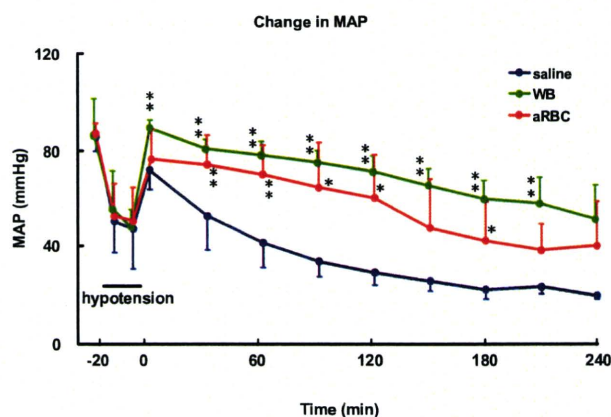
また、適宜尾静脈カテーテルから FITC ラベル赤血球を注入し、頭窓における血流動態をビデオカ

メラ (30 frames/s) を用いて観察、連続記録した (Tomita M, et al. *Microcirculation*. 15: 163-174, 2008. Unekawa M, et al. *Asian Biomed*. 2: 203-218, 2008.)。

C. 結果および考察

0.6ml の脱血により平均血圧は 86.4 ± 9.0 mmHg から 52.9 ± 12.3 mmHg に低下し (図 1)、PO2 はベースレベルより 8.2 ± 7.6 mmHg 低下し (図 2)、CBF は $21.7 \pm 14.2\%$ 低下した (図 3)。脱血時のこれらのパラメーターに群間で有意な差はなかった。生食の投与により血圧 (図 1)、PO2 (図 2)、CBF (図 3) いずれも一時的に回復したが、徐々に低下して 5 時間以内に全例死亡した (図 4)。全血を投与すると血圧は脱血前のレベルまで回復してゆるやかに低下 (図 1) した。

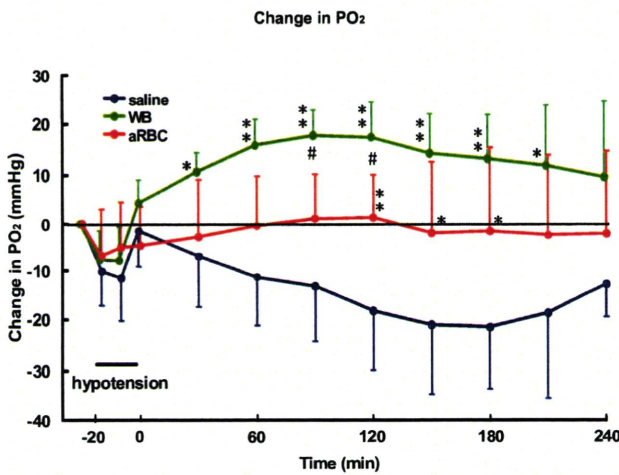
(図 1)



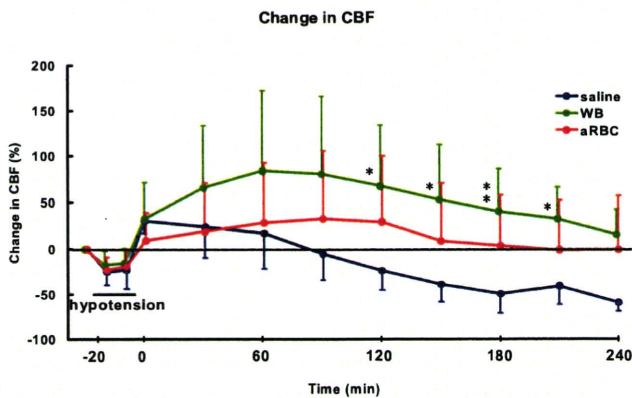
PO2 (図 2) と CBF (図 3) は脱血前より高いレ

ベルで維持され、

図 2)

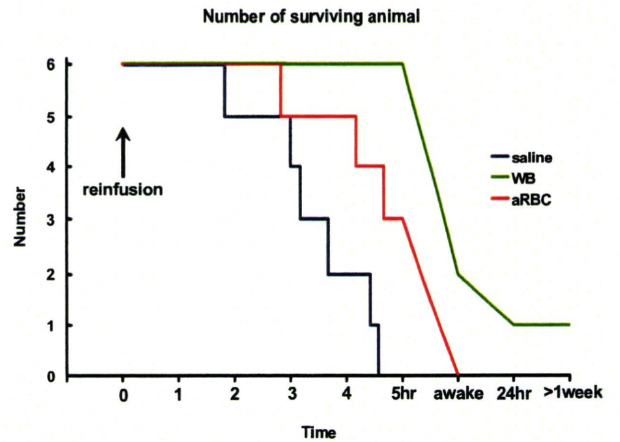


(図 3)



5 時間後まで死亡例はなく、2 例は覚醒し、1 例は 1 週間以上生存した (図 4)。

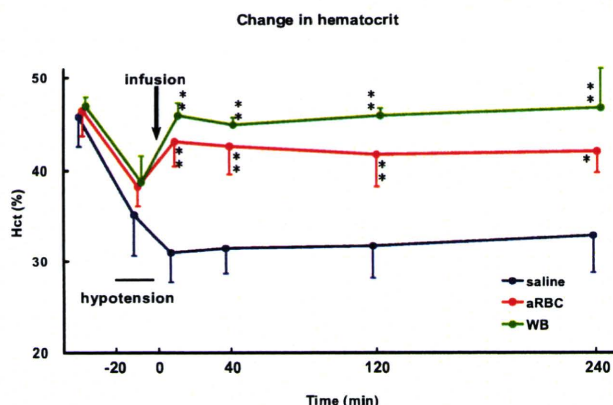
(図 4)



人工赤血球を投与すると、血圧の変化は生食群、全血群の中間のレベル (図 1) であった。PO₂ (図 2) と CBF (図 3) は一過性の上昇が認められず、ベースに近いレベルを維持した。5 時間後まで半数が生存したが (図 4)、覚醒することはなかった。

脱血により PaO₂ は 92.2 ± 10.0 mmHg から 113.2 ± 8.0 mmHg に上昇、PaCO₂ は 40.3 ± 4.8 mmHg から 33.9 ± 4.2 mmHg に低下、Hct は 46.3 ± 2.4 % から 37.5 ± 3.5 % に低下し、いずれも 3 群間で有意な差はなかった。生食の酸素分圧は 186.3 ± 5.9 mmHg であり、生食の投与によって PaO₂ は高いレベルに維持されたが、PaCO₂ は低レベルのままであった。全血の投与によって PaO₂ はほぼ脱血前のレベルを維持し、PaCO₂ は上昇した。人工赤血球懸濁液の酸素分圧は生食に近い 194.5 ± 12.8 mmHg であったが、投与後の PaO₂ は全血の場合と同様に脱血前に近いレベルに回復し、PaCO₂ は全血の場合より有意に小さい変化であった。Hct は生食投与群では低レベルのままであったが、人工赤血球の投与によって全血投与群よりは低いものの脱血前に近いレベルを維持した (図 5)。

(図 5)



血中電解質濃度 (Na⁺, K⁺) および pH はいずれも 3 群間で有意な差はなかった。

D. 結論

生理学的パラメーター、脳表酸素分圧、脳血流、生存率などを解析することにより、脱血後に人工赤血球を投与した場合の効果について、より詳細な情報が得られた。出血性ショックの際に、人工赤血球投与が少なくとも一時的には延命効果があることを示唆しており、既に報告した *in vivo* 脳微小循環動態の結果と併せ、さらなるデータの蓄積・検討が必要である。

研究業績

A. 武田 純三 (主任研究者)

1. 論文発表

- Yoshi Misonoo, Kiyoshi Moriyama, Tatsuya Yamada, Itsuo Nakatsuka, Junzo Takeda. Nasotracheal Intubation with a 32F Blue Line Endobroncheal Tube®. *Anesth Analg* 106(6): 1927, 2008.
- Fujishima S, Morisaki H, Ishizaka A, Kotake Y, Miyaki M, Yoh K, Sekine K, Sasaki J, Tasaka S, Hasegawa N, Kawai Y, Takeda J, Aikawa N. Neutrophil elastase and systemic inflammatory response syndrome in the initiation and development of acute lung injury among critically ill patients. *Biomed Pharmacother.* 2008 Jun;62(5):333-8.
- 武田純三. 日帰り麻酔と筋弛緩薬. *麻酔*. 57 : 845-852, 2008.
- 武田純三. 麻酔とコリンエステラーゼ阻害薬. *臨床麻酔*. 32(7) : 1149-1156, 2008.
- Kuribayashi, Junya, Sakuraba, Shigeki, Kashiwagi, Masanori, Hatori, Eiki, Tsujita, Miki, Hosokawa, Yuki, Takeda, Junzo, Kuwana, Shun-ichi. Neural Mechanisms of Sevoflurane-induced Respiratory Depression in Newborn Rats. *Anesthesiology*. 109(2):233-242, 2008.
- 麻酔実践テキスト. 武田純三、森田茂穂 編、南江堂、2008、東京. 第1章 麻酔と安全。
- Yamamoto S, Yamada T, Kotake Y, Takeda J. Cardioprotective effects of nicorandil in patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008 22(4):548-53.
- 矢島 聡、森崎 浩、武田純三. 特集 重症患者における血糖管理「高血糖と腸管壁防御機構」. *ICU と CCU*. 32(10):815-820, 2008
- 合併症患者の麻酔 スタンダード. 監修：武田純三、編集：高野学美、忍田純哉. 克誠堂出版、東京、2008/11/17
- 麻酔看護のポイント 360. 武田純三 編、メディカ出版、大阪、2009.
- 木下智恵、小杉 志都子、橋口さおり、津崎晃一、武田純三. 合成 Xa 阻害薬投与に伴う股関節全置換術の術後鎮痛法 -硬膜外鎮痛と IVPCA の比較-臨床麻酔. 33(1):23-29, 2009
- 中塚逸央、武田純三. 睡眠時無呼吸症候群患者の麻酔管理. *臨床麻酔*. 33(1):55-60,2009.
- Hiroshi Morisaki, Satoshi Yajima, Yoko Watanabe, Takeshi Suzuki, Michiko Yamamoto, Nobuyuki Katori, Saori Hashiguchi, Junzo Takeda. Hypercapnic acidosis minimizes endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits. *Intensive Care Med* (2009) 35:129-135
- 武田純三. 日帰り手術の麻酔. *麻酔科学レビュー* 2009、天羽敬祐監修、総合医学社、東京、2009、153-157
- Yoshifumi Kotake, Michiko Yamamoto, Midori Matsumoto, Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Hiroshi Morisaki and Junzo Takeda. Difference in

- autologous blood transfusion-induced inflammatory responses between acute normovolemic hemodilution and preoperative donation. *J Anesth* (2009) 23:61–66
16. Ryohei Serita, Hiroshi Morisaki and Junzo Takeda. An individualized recruitment maneuver for mechanically ventilated patients after cardiac surgery. *J Anesth* (2009) 23:87–92
17. Yoshifumi Kotake, Midori Matsumoto, Tomoko Yorozu and Junzo Takeda. Recurrent ST-segment elevation on ECG and ventricular tachycardia during neurosurgical anesthesia. *J Anesth* (2009) 23:115–118.
18. Hypercapnic acidosis minimizes endotoxin-induced gut mucosal injury in rabbits
Hiroshi Morisaki, Satoshi Yajima, Yoko Watanabe, Takeshi Suzuki, Michiko Yamamoto, Nobuyuki Katori, Saori Hashiguchi, Junzo Takeda, *Intensive Care Med* (2009) 35:129–135
19. Difference in autologous blood transfusion-induced inflammatory responses between acute normovolemic hemodilution and preoperative donation. Yoshifumi Kotake, Michiko Yamamoto, Midori Matsumoto, Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Hiroshi Morisaki and Junzo Takeda. *J Anesth* (2009) 23:61–66
20. An individualized recruitment maneuver for mechanically ventilated patients after cardiac surgery. Ryohei Serita, Hiroshi Morisaki and Junzo Takeda. *J Anesth* (2009) 23:87–92
21. Recurrent ST-segment elevation on ECG and ventricular tachycardia during neurosurgical anesthesia. Yoshifumi Kotake, Midori Matsumoto, Tomoko Yorozu and Junzo Takeda. *J Anesth* (2009) 23:115–118
22. Watanabe-Fukuda Y, Yamamoto M, Miura N, Fukutake M, Ishige A, Yamaguchi R, Nagasaki M, Saito A, Imoto S, Miyano S, Takeda J, Watanabe K. Orengeodokuto and berberine improve indomethacin-induced small intestinal injury via adenosine. *J Gastroenterol.* 2009;44(5):380-9
23. Tumor necrosis factor- α mediates hyperglycemia-augmented gut barrier dysfunction in endotoxemia. Satoshi Yajima, Hiroshi Morisaki, Ryohei Serita, Takeshi Suzuki, Nobuyuki Katori, MD; Takashi Asahara, Koji Nomoto, Fujio Kobayashi, Akitoshi Ishizaka, Junzo Takeda. *Crit Care Med* 2009; 37:1024–1030
24. ステントグラフト内挿術後の腹部大動脈瘤に対し人工血管置換術を施行した1例. 鈴木康生、加藤純悟、藍 公明、森山 潔、志水秀行、武田純三. *臨床麻酔*. 33(6) : 1049-1050、2009
25. Yoshifumi Kotake, Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Takeshi Suzuki, Junzo Takeda, Can Mixed Venous Hemoglobin Oxygen Saturation Be Estimated Using a NICO Monitor? *Anesth Analg* 2009;109:119–23
26. Akiko Ishikawa, Atsuo Mori, Nobuyuki Kabei, Akihiro Yoshitake, Takeshi Suzuki, Nobuyuki Katori, Hiroshi Morisaki, Ryohei Yozu, Junzo Takeda. EPIDURAL COOLING MINIMIZES SPINAL CORD INJURY AFTER AORTIC CROSS-CLAMPING THROUGH INDUCTION OF NITRIC OXIDE SYNTHASE. *Anesthesiology* 2009 111(4):818-25.
27. Response time of different methods of cardiac output monitoring during cardiopulmonary resuscitation and recovery.
28. Nishiwaki C, Kotake Y, Yamada T, Nagata H, Tagawa M, Takeda J. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010 ;24(2):306-8.
29. Remifentanyl for Awake Thoracoscopic Bullectomy. Inoue K, Moriyama K, Takeda J. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2010 ;24(2)386-387
30. Hiroyuki Seki • Sadatomo Tasaka • Koichi Fukunaga • Yoshiki Shiraishi • Kiyoshi Moriyama • Keisuke Miyamoto • Yasushi Nakano • Naoko Matsunaga • Katsunori Takashima • Tatsumi Matsumoto • Masayuki Ii • Akitoshi Ishizaka • Junzo Takeda. Effect of Toll-like receptor 4 inhibitor on LPS-induced lung injury. *Inflamm Res.* 2010 Oct;59(10):837-45.
31. ベクロニウムとスキサメトニウムは捨てがたい. 武田純三. *日臨麻会誌*. 30(3):436-445,2010
32. Kiyoshi Katsumata, Jun Nishiyama, Takefumi Inoue, Noboru Mizushima, Junzo Takeda,

- Michisuke Yuzaki. Dynein- and activity-dependent retrograde transport of autophagosomes in neuronal axons. *Autophagy* 6:3, 378-385;2010
33. Regional spinal cord cooling using a countercurrent closed-lumen epidural catheter. Shimizu H, Mori A, Yamada T, Ishikawa A, Okano H, Takeda J, Yozu R. *Ann Thorac Surg.* 2010 Apr;89(4):1312-3.
 34. 気管切開が施行不能であった頸部海綿状血管腫の1症例. 壽原朋宏、森山 潔、細川幸希、藍公明、武田純三. 麻酔。59:618-621,2010/07/10
 35. Sakuraba S, Hosokawa Y, Kaku Y, Takeda J, Kuwana S. Laudanosine has no effects on respiratory activity but induces non-respiratory excitement activity in isolated brainstem-spinal cord preparation of neonatal rats. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2010; 669: 177-80.
 36. Effect of JM-1232(-), a New Sedative on Central Respiratory Activity in Newborn Rats. Junya Kuribayashi, Shun-ichi Kuwana, Yuki Hosokawa, Eiki Hatori, Junzo Takeda. *Adv Exp Med Biol.* 2010;669:115-8.
- ## 2. 学会発表
1. H. Seki, M.D., K. Moriyama, M.D., Ph, Y. Shiraishi, PhD., K. Fukunaga, M.D., Ph, S. Tasaka, M.D., Ph, A. Ishizaka, M.D., Ph, J. Takeda, M.D., PhD / Pyrimidylpiperazine Attenuated Neutrophil Recruitment on Acid-Induced Lung Injury in Mice / SCA 29th Annual Meeting & Workshops / August, 2008 / Toronto
 2. Y. Hosokawa¹, H. Morisaki¹, I. Nakatsuka¹, T. Satoh², Y. Yoshimura², J. Takeda / Intravenous Fentanyl Patient-Controlled Analgesia for Labor Pain/ SOAP 40th Annual Meeting / Apr, 2008 / Chicago
 3. Kae Miyamoto, Katsuo Terui, Kazumi Y. Tamura, Kaori Tarui, Hideki Miyao, Saki Hosokawa*, Hiroshi Morisaki*, Junzo Takeda/ Should Left Uterine Displacement Be Routinely Maintained Until Delivery in Spinal Anesthesia for Cesarean Section? / SOAP 40th Annual Meeting / Apr, 2008 / Chicago
 4. Hiroshi Morisaki, Ryohei Serita, Kiminori Sugino, Koichi Ito, Junzo Takeda / Excessive Fentanyl during Thyroid Surgery Not Only Increases the Risk of Ponv but Postoperative Pain / 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 5. Hiromasa Nagata, Takashige Yamada, Yoshifumi Kotake, Junzo Takeda / Continuous Infusion of Lidocaine Attenuates Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury in Rabbits / 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 6. Yoshifumi Kotake, Michiko Yamamoto, Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Junzo Takeda/ Cardiac Output and Splanchnic Perfusion during Infrarenal Aortic Cross-Clamping in Humans/ 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 7. Nobuyuki Katori, Tatsuya Yamada, Junzo Takeda/ Pharmacokinetics of Recombinant Activated Factor VII (Rfviiia) in Patients with Factor VII Deficiency / 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 8. Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Takeshi Suzuki, Yoshifumi Kotake, Junzo Takeda / ANP Reduces Ischemia-Reperfusion Induced Hepatic Microcirculatory Failure and ADAMTS13 Inactivation/ 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 9. Akiko Ishikawa, Atsuo Mori, Nobuyuki Kabei, Hiroshi Morisaki, Junzo Takeda/ Epidural Cooling Minimizes Spinal Cord Injury after Aortic Clamping by Depressing Reactive Hyperemia/ 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 10. Junya Kuribayashi, Shun-ichi Kuwana, Yuki Hosokawa, Eiki Hatori, Junzo Takeda/ Effect of a New Sedative, JM-1232(-) on Central Respiratory Activity in Neonatal Rats/ 2008 ASA Annual Meeting / Oct, 2008 / Orland
 11. 長田大雅、山田高成、矢島 聡、鈴木武志、芹田良平、森崎 浩、武田純三 / 帝王切開後に非閉塞性腸管虚血症 (NOMI)が疑われた1例 / 第17回集中治療医学会関東甲信越地方会 / 2008年8月 / 東京
 12. 矢島聡、鈴木武志、森崎 浩、武田純三 / 小児急性白血病患者の重症急性膵炎に対し、持続的血液濾過透析が有効であった一症例 / 第17回集

- 中治療医学会関東甲信越地方会／2008年8月／東京
13. 山田高成、長田大雅、櫻井裕教、矢島 聡、羽鳥英樹、鈴木武志、印南靖志、芹田良平、森崎 浩、武田純三／人工呼吸管理に際し非脱分極性筋弛緩薬を長期投与した一例／第17回集中治療医学会関東甲信越地方会／2008年8月／東京
 14. 若泉謙太、中塚逸央、森山 潔、武田純三／重度の睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome:SAS)を合併した病的肥満患者の麻酔経験／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 15. 植松明美、加藤純悟、森山 潔、武田純三／全身麻酔中に塩酸モルヒネが原因と思われる喘息発作を発症した一症例／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 16. 大谷由貴 細川幸希 長田大雅 森山潔 武田純三／巨大胎盤腫瘍合併妊娠に対する帝王切開手術の麻酔経験／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 17. 桐野清夏、小林佳乃、朝木千恵、生井春美、小澤治子、伊澤仁志、重松俊之、武田純三／Arrow社製硬膜外カテーテルの位置異常を術後CTで確認した一例／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 18. 須加原史子、安藤嘉門、石川明子、森山潔、武田純三／肝臓原発異所性褐色細胞腫の胸椎転移に対する緊急後方除圧術の麻酔経験／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 19. 神藤篤史、逢坂佳宗、中塚逸央、橋口さおり、武田純三／腹式単純子宮全摘術及び両側付属器切除術を行った気管狭窄症の一例／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 20. 増田祐也、森山潔、橋口さおり、武田純三／先天性ミオパチーに合併した症候性側弯症の麻酔管理／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 21. 増田祐也、森山潔、橋口さおり、武田純三／先天性ミオパチーに合併した症候性側弯症の麻酔管理／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 22. 永渕万理、矢島聡、森山潔、武田純三／先天性表皮水疱症患者の麻酔経験／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 23. 關根 一人、逢坂 佳宗、森山 潔、武田 純三／腹部大動脈Yグラフト置換術中に下肢動脈血栓が生じ、NIRS(Near Infrared Spectroscopy)を用いて血流評価を行なった一例／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 24. 長塚行雄、加藤純悟、豊永晋也、森山潔、山田高成、香取信之、武田純三／硬膜外穿刺中に血圧低下をきたした胞巣状軟部肉腫心内転移の一例／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 25. 寿原 朋宏、森山 潔、細川 幸希、森崎 浩、武田 純三／一側性反回神経麻痺に対する音声改善手術におけるデクスメトミジンの術中使用経験／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 26. 増田裕也、森山 潔、橋口さおり、武田純三／食道癌術後患者の収縮性心膜炎に対する心膜剥離術の麻酔経験／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 27. 鈴木康生、牧戸香詠子、加藤純悟、香取信之、武田純三／術中の経食道心エコーにより心房中隔欠損症を診断した一例／日本麻酔科学会 東京・関東甲信越支部 第48回合同学術集会／2008年9月／東京
 28. H.S 超音波ガイド下神経ブロック時の探触子ホルダーの使用経験.逢坂 佳宗1 山田 達也1 加藤 純悟1 武田純三. 第56回 日本麻酔科学会学術集会 2009年5月22-24日 神戸
 29. 大血管外科手術における腹部大動脈遮断中の内臓血流の評価。小竹 良文1 山田高成2 長田大雅2 武田純三. 第56回 日本麻酔科学会学術集会 2009年5月22-24日 神戸

30. 多施設共同研究による脈波伝播時間を用いた非侵襲的連続心拍出量測定法の検証。山田 高成 1 原澤栄志 2 筒井雅人 3 佐藤哲文 4 赤澤年正 5 佐藤暢一 6 山下幸一 7 石原弘規 8 武田純三 1 第 56 回 日本麻酔科学会学術集会 2009 年 5 月 22-24 日 神戸
31. 麻酔資料館の設立とその意義。武田 純三。第 56 回 日本麻酔科学会学術集会 2009 年 5 月 22-24 日 神戸
32. 周術期の人工呼吸管理を HFO にて行った劇症肝炎の 1 例。櫻井裕教、鈴木武志、矢島 聡、山田高成、長田大雅、森崎 浩、武田純三。第 18 回 日本集中治療医学会関東甲信越地方会 2009 年 7 月 4 日 (土) 松本
33. 両側性自然気胸の治療に際し発症した再膨張性肺水腫に対し非侵襲的人工呼吸を用いて管理した一例。山田高成、櫻井裕教、長田大雅、矢島 聡、鈴木武志、森崎 浩、武田純三。第 18 回 日本集中治療医学会関東甲信越地方会 2009 年 7 月 4 日 (土) 松本
34. リドカインはエンドセリンの分泌を抑制し、肝虚血再灌流障害を抑制する。長田大雅、山田高成、小竹良文、武田純三。第 18 回 日本集中治療医学会関東甲信越地方会 2009 年 7 月 4 日 (土) 松本
35. Massive retained air in the ascending aorta after unclamping the aorta during port-access mitral valve repair surgery. Ai K, Kato J, Yamada T, Takeda J The 8th Meeting of the Asian Society of Cardiothoracic Anesthesia & The 14th Annual Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists 2009 年 9 月 10-12 日 東京
36. Impact of intraoperative transesophageal echocardiography for emergency cross-clamping of the major vessel. Kato J, Ai K, Ueda T, Yamada T, Takeda J. The 8th Meeting of the Asian Society of Cardiothoracic Anesthesia & The 14th Annual Meeting of the Japanese Society of Cardiovascular Anesthesiologists 2009 年 9 月 10-12 日 東京
37. 術中・術後に急性副腎不全が原因と考えられる循環虚脱を呈した後腹膜線維症の一例。荒木奈帆、加藤純悟、西脇千恵美、印南靖志、津崎晃一、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
38. レミフェンタニルで容易に管理しえた褐色細胞腫の腹腔鏡下副腎摘出術。荒木奈帆、武田純三、木山秀哉、吉田民子、日山敦子。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
39. 低侵襲血行動態モニタリング下に麻酔管理を行った褐色細胞腫の 1 症例。細井卓司、関 博志、渡邊陽子、上田朝美、津崎晃一、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
40. 甲状腺癌多発両肺転移による気管支閉塞に対してステント挿入術を施行した 1 例。菅間剛、中村教人、西脇千恵美、山田高成、森崎 浩、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
41. 腹部脂肪吸引術後、脂肪塞栓症候群より ARDS を発症した一例。重城聡、矢島 聡、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
42. 全身麻酔覚醒時に不穏となり、レミフェンタニルの急性離脱症状を疑った 1 症例。三輪桜子、香取信之、新原朗子、関 博志、大西 幸、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
43. 巨大腹腔内腫瘍摘出術の麻酔経験。増田義之、渡邊陽子、矢島 聡、佐伯陽子、中塚逸央、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日(土) 松本
44. 気管支食道瘻を有する患者に対し、硬膜外麻酔で自発呼吸を温存して管理した一例。土屋智重、加藤純悟、石川明子、高木美沙、中塚逸央、武田純三。第 49 回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009 年 9 月 26 日 (土) 松本
45. 中心静脈カテーテルが内頸静脈、椎骨動・静脈を貫通し、胸腔内に留置された 1 症例。阪本浩平、小河アイリーン尚美、櫻井裕教、勝又 澄、橋口さおり、武田純三第 49 回 日本麻酔科学会

- 関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009年9月26日(土) 松本
46. 0.35 rg/kg/min のレミフェンタニル持続投与によっても自発呼吸が認められた症例。佐藤正顕、藍 公明、新原朗子、香取信之、大西 幸、武田純三。第49回 日本麻酔科学会関東甲信越・東京地方会 合同学術集会 2009年9月26日(土) 松本
47. R Serita, Hiroshi Morisaki, Toshiya Koitabashi, Junzo Takeda. Effect of nicaraven, a radical scavenger, on cardiac function and cytokine production in lipopolysaccharide induced sepsis. 22nd ESICM Annual Congress – Vienna, Austria – 11–14 October 2009
48. R Serita, Hiroshi Morisaki, Toshiya Koitabashi, Junzo Takeda. Effect of oxytocin on cardiac function in lipopolysaccharide induced sepsis. 22nd ESICM Annual Congress – Vienna, Austria – 11–14 October 2009
49. Negative Pressure Ventilation Reduces Persistent Chest Tube Drainage after the Fontan Operation. Nobuyuki Katori, Jungo Kato, Tatsuya Yamada, Junzo Takeda. 2009 ASA Annual Meeting. 2009年10月17–21日 New Orleans
50. Transient Hemodynamic Change and the Bias of Arterial-Pressure Based Cardiac Output. Yoshifumi Kotake, Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Junzo Takeda. 2009 ASA Annual Meeting. 2009年10月17–21日 New Orleans
51. Verification of the Pulse Wave Transit Time-Based Cardiac Output in Post-Aortic Surgery Patients. Takashige Yamada, Hiromasa Nagata, Takeshi Suzuki, Hiroshi Morisaki, Junzo Takeda. 2009 ASA Annual Meeting. 2009年10月17–21日 New Orleans
52. Change of Hemoglobin Concentration at the Finger after Major Cardiovascular Surgery. Hiromasa Nagata, Takashige Yamada, Yoshifumi Kotake, Junzo Takeda. 2009 ASA Annual Meeting. 2009年10月17–21日 New Orleans
53. Beta-Blocker, Esmolol, Infusion Improves Survival of Septic Rats. Hiroshi Morisaki, Katsuya Mori, Satoshi Yajima, Takeshi Suzuki, Junzo Takeda. 2009 ASA Annual Meeting. 2009年10月17–21日 New Orleans
54. 下咽頭悪性腫瘍切除により咽頭瘻孔形成を認め、再挿管が必要となった一例。竹田 悟宇、藍 公明、櫻井 裕教、中塚 逸夫、津崎 晃一、武田 純三。日本臨床麻酔学会 第29回大会 2009年10月29-31日 浜松
55. 重症先天性横隔膜ヘルニア胎児の選択的帝王切開術における麻酔管理。箕島 梨恵、長田 大雅、山田 高成、中塚 逸夫、橋口 さおり、武田 純三。日本臨床麻酔学会 第29回大会 2009年10月29-31日 浜松
56. 経尿道前立腺核出術で呼吸困難を起こした一。小松崎 崇、中村 教人、長田 大雅、山田 高成、山田 達也、武田 純三。日本臨床麻酔学会 第29回大会 2009年10月29-31日 浜松
57. エアウェイスコープ使用により舌裂傷をきたしたシェーグレン症候群の患者の一例。佐々木 綾、印南 靖志、小河 アイリーン尚美、吉川 ひろか、中村 教人、中塚 逸夫、武田 純三。日本臨床麻酔学会 第29回大会 2009年10月29-31日 浜松
58. 危機的出血に対し異型適合血の使用を余儀なくされた1例。西村 大輔、中村 教人、櫻井 裕教、山田 高成、橋口 さおり、武田 純三。日本臨床麻酔学会 第29回大会 2009年10月29-31日 浜松
59. 内頸静脈穿刺時に超音波検索により静脈内血栓を指摘した1症例。中村 理紗、勝又 澄、加藤 純悟、濱田 祐子、山田 高成、森崎 浩、武田 純三。日本臨床麻酔学会 第29回大会 2009年10月29-31日 浜松
60. 多発性硬化症合併妊娠の無痛分娩。福田陽子、細川幸希、山田高成、橋口さおり、森崎 浩、武田純三。第113回 日本産科麻酔学会 2009年12月19日 横浜
61. 重症患者における酸素消費量の病態別比較。小竹良文、山田高成、長田大雅、武田純三。第37回日本集中治療医学会学術集会 2010年3月4日–6日(広島)
62. エビデンスに基づく急性期NPPV –特発性間質性肺炎の急性増悪。櫻井裕教、矢島 聡、森崎

浩、武田純三。第37回日本集中治療医学会学術集会 2010年3月4日-6日(広島)

63. 心臓血管手術後患者の経皮的ヘモグロビン値とCO-oximeterによるヘモグロビン値の差の推移。長田大雅、小竹良文、山田高成、小林直樹、武田純三。第37回日本集中治療医学会学術集会 2010年3月4日-6日(広島)
64. 敗血症患者に対する塩酸ランジオール投与の効果と安全性。御園生与志、矢島 聡、森崎 浩、武田純三。第37回日本集中治療医学会学術集会 2010年3月4日-6日(広島)
65. 人工呼吸回路の加湿制度の検討。平林則行、矢島 聡、高沢天湖、又吉 徹、安藤朋子、森崎 浩、武田純三。第37回日本集中治療医学会学術集会 2010年3月4日-6日(広島)

B. 泉 陽太郎

1. 論文発表

1. Kakizaki T, Kohno M, Watanabe M, Tajima A, Izumi Y, Miyasho T, Tasaka S, Fukunaga K, Maruyama I, Ishizaka A, Kobayashi K. Exacerbation of Bleomycin-Induced Injury and Fibrosis by Pneumonectomy in the Residual Lung of Mice. *J Surg Res*. 2008 (in press).
2. Tajima A, Kohno M, Watanabe M, Izumi Y, Tasaka S, Maruyama I, Miyasho T, Kobayashi K. Occult injury in the residual lung after pneumonectomy in mice. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:1114-20.
3. Kamiya K, Hayashi Y, Douguchi J, Hashiguchi A, Yamada T, Izumi Y, Watanabe M, Kawamura M, Horinouchi H, Shimada N, Kobayashi K, Sakamoto M. Histopathological features and prognostic significance of the micropapillary pattern in lung adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2008;21:992-1001.
4. Kuroda H, Mochizuki S, Shimoda M, Chijiwa M, Kamiya K, Izumi Y, Watanabe M, Horinouchi H, Kawamura M, Kobayashi K, Okada Y. ADAM28 is a serological and histochemical marker for non-small-cell lung cancers. *Int J Cancer*. 2010 Jan 28. [Epub ahead of print]
5. Izumi Y, Kawamura M, Gika M, Nomori H. Granulation tissue formation at the bronchial stump

is reduced after stapler closure in comparison to suture closure in dogs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010 Mar;10(3):356-9.

6. Takahashi Y, Izumi Y, Kohno M, Kimura T, Kawamura M, Okada Y, Nomori H, Ikeda E.
7. Thyroid transcription factor-1 influences the early phase of compensatory lung growth in adult mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Jun 15;181(12):1397-406.
8. Yamauchi Y, Kohno M, Hato T, Hayashi Y, Izumi Y, Nomori H. A non-invasive thymoma that occurred 29 years after complete resection of a non-invasive thymoma accompanied by a microthymoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 Oct;40(10):986-8.
9. Asakura K, Izumi Y, Ikeda T, Kimura Y, Horinouchi H, Hayashi Y, Nomori H. Mediastinal germ cell tumor with somatic-type malignancy: report of 5 stage I/II cases. *Ann Thorac Surg*. 2010 Sep;90(3):1014-6.
10. Takahashi Y, Izumi Y, Kohno M, Kawamura M, Ikeda E, Nomori H. Airway administration of dexamethasone, 3'-5'-cyclic adenosine monophosphate, and isobutylmethylxanthine facilitates compensatory lung growth in adult mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011 Mar;300(3):L453-61.
11. Nakatsuka S, Yashiro H, Inoue M, Kuribayashi S, Kawamura M, Izumi Y, Tsukada N, Yamauchi Y, Hashimoto K, Iwata K, Nagasawa T, Lin YS. On freeze-thaw sequence of vital organ of assuming the cryoablation for malignant lung tumors by using cryoprobe as heat source. *Cryobiology*. 2010 Dec;61(3):317-26.
12. Asakura K, Izumi Y, Kohno M, Ohtsuka T, Okui M, Hashimoto K, Nakayama T, Nomori H. Effect of cutting technique at the intersegmental plane during segmentectomy on expansion of the preserved segment: comparison between staplers and scissors in ex vivo pig lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Mar 28.

2. 学会発表

1. 池田達彦、堀之内宏久、井澤菜緒子、河野光智、

泉 陽太郎、渡辺真純、川村雅文、酒井宏水、宗慶太郎、土田英俊、小林紘一 / Beagle 犬を用いた 40%脱血ショックにおける Hb 小胞体の蘇生効果および中長期生存後の安全性の検討/ 第 15 回日本血液代替物学会総会/ 2008. 10 / 東京

2. 泉 陽太郎、長田大雅、山田高成、小河アイリーン尚美、森崎浩、酒井宏水、堀之内宏久、武田純三、土田英俊、小林紘一 / The effect of Hemoglobin Vesicle administration on ventilator induced lung injury/第 6 回 Current Issues on Blood Substitute research/ 2008. 10 / 東京
3. 堀之内宏久、勢司泰久、河野光智、泉 陽太郎、酒井宏水、土田英俊、小林紘一 / 血管損傷による制御不能出血性ショックの蘇生/第 15 回日本血液代替物学会総会/ 2008. 10 / 東京
4. 河野光智、竹田貴、堤恭介、池田達彦、堀之内宏久、泉 陽太郎、渡辺真純、川村雅文、酒井宏水、土田英俊、小林紘一 / マウス肺切除+周術期出血モデルでのヘモグロビン小胞体投与の有効性の検討/ 第 15 回日本血液代替物学会総会/ 2008. 10 / 東京
5. 堀之内宏久、泉陽太郎、酒井宏水、小松晃之、土田英俊、小林紘一 / 実験腫瘍における腫瘍酸素分圧のマッピングと人工酸素運搬体投与による腫瘍の酸素加 / 第16回 日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009.10.16-17.

C. 東 寛

1. 論文発表

Yamaguchi M, Fujihara M, Wakamoto S, Sakai H, Takeoka S, Tsuchida E, Azuma H, Ikeda H. Biocompatibility study of hemoglobin vesicles, cellular-type artificial oxygen carriers, with human umbilical cord hematopoietic stem/progenitor cells using an in vitro expansion system. *ASAIO J* (in press)

Yamaguchi M, Fujihara M, Wakamoto S, Sakai H, Takeoka S, Tsuchida E, Azuma H, Ikeda H. Influence of hemoglobin vesicles, cellular-type artificial oxygen carriers, on

human umbilical cord blood hematopoietic progenitor cells in vitro. *J Biomed Materials Res A* 88:34-42, 2009 .

藤原満博, 東 寛, 池田久實. ヘモグロビン小胞体の in vitro におけるヒト血液細胞および血漿タンパクへの適合性. *人工血液* 16:212-220, 2008.

2. 学会発表

Azuma H, Abe H, Takahashi D, Fujihara M, Sakai H, Sou H, Horinouchi H, Kobayashi K, Tsuchida E, Ikeda H. Transient induction of immune-suppressor cells in rat spleen by massive injection of hemoglobin-vesicles (HbV). The 6th Current Issues on Blood Substitute Research (Tokyo).

藤原満博, 東 寛, 山口美樹, 高橋大輔, ヘモグロビン小胞体 (HbV) の in vitro におけるヒト造血幹/前駆細胞への影響. 第 15 回日本血液代替物学会年次大会 シンポジウム(輸血代替としての利用法) (東京) .

ヘモグロビン小胞体が免疫系に及ぼす影響. 高橋大輔, 藤原満博, 東 寛, 宗 慶太郎, 酒井宏水, 土田英俊, 池田久實. 第 15 回日本血液代替物学会年次大会 (東京) .

D. 宗 慶太郎

1. 発表論文

1. 宗 慶太郎, 小峰梨沙, 酒井宏水, 小林紘一, 土田英俊, 村田 満, “ヘモグロビン小胞体を含有する血液検体の臨床検査-デキストラン添加による干渉作用の回避-”, *人工血液*, 17, (2009). (in press)

2. E. Tsuchida, K. Sou, A. Nakagawa, H. Sakai, T. Komatsu, K. Kobayashi, “Artificial oxygen carriers, hemoglobin vesicles and albumin-hemes based on bioconjugate chemistry” *Bioconjugate Chemistry* 20, (2009). (in press)

3. H. Sakai, K. Sou, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, "Review of hemoglobin-vesicles as artificial oxygen carriers" *Artificial Organs* 33,139-145 (2009).
 4. 宗慶太郎 "トピックス:ヘモグロビン内包リポソームによる脳への酸素供給:出血性ショックラットモデルでのPETイメージングによる評価", *人工血液*, 16, 169-174 (2008).
 5. E. Tsuchida, K. Sou, A. Nakagawa, H. Sakai, T. Komatsu, K. Kobayashi. Artificial oxygen carriers, hemoglobin vesicles and albumin-hemes, based on bioconjugate chemistry. *Bioconjugate Chem.* 20, 1419-1440 (2009).
 6. A. Nakagawa, T. Komatsu, S. Curry, E. Tsuchida. O₂ binding properties of human serum albumin quadruple mutant complexed iron protoporphyrin IX with axial His-186 coordination. *Chem. Lett.* 38, 776-777 (2009).
 7. T. Komatsu, A. Nakagawa, S. Curry, E. Tsuchida, K. Murata, N. Nakamura, H. Ohno. The role of an amino acid triad at the entrance of the heme pocket in human serum albumin for O₂ and CO binding to iron protoporphyrin IX. *Org. Biomol. Chem.* 7, 3836-3841 (2009).
 8. T. Komatsu, A. Nakagawa, X. Qu. S. Structural and mutagenic approach to create human serum albumin-based oxygen carrier and photosensitizer. *Drug metab. Pharmacokinet.* 24, 287-299 (2009).
 9. 小松晃之、屈雪、土田英俊、中川明人. ヒト血清アルブミンを用いた機能分子・材料の創製. *人工血液*, 17, 82-89 (2009).
2. 学会発表
1. K. Sou, H. Sakai, E. Tsuchida / Electrostatics and complement activation on the surface of phospholipid vesicles containing acidic lipids / 11th Liposome Research Days Conference / 2008.7.19-22 / Yokohama.
 2. H. Azuma, H. Abe, D. Takahashi, M. Fujihara, H. Sakai, K. Sou, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida, H. Ikeda / Transient induction of immune-suppressor cells in rats spleen by massive injection of hemoglobin-vesicle (HbV) / The 6th Current Issues on Blood Substitute Research / 2008.10.24-25 / Tokyo.
 3. H. Sakai, K. Sou, Y. Izumi, H. Horinouchi, K. Kobayashi, E. Tsuchida / Hemoglobin-vesicle, a Cellular Hb-based Oxygen Carrier, Fulfills the Physiological Roles of the RBC Structure / The 6th Current Issues on Blood Substitute Research / 2008.10.24-25 / Tokyo.
 4. 宗慶太郎, 酒井宏水, 土田英俊 / ヘモグロビン小胞体の表面荷電基の特徴 / 第15回日本血液代替物学会 / 2008年10月 / 東京
 5. 池田達彦, 堀之内宏久, 井澤菜緒子, 河野光智, 泉陽太郎, 渡辺真純, 川村雅文, 宗慶太郎, 酒井宏水, 土田英俊, 小林紘一 / Beagle犬を用いた40%脱血ショックにおけるHb小胞体の蘇生効果および中長期生存後の安全性の検討 / 第15回日本血液代替物学会 / 2008年10月 / 東京
 6. 高橋大輔, 藤原満博, 東寛, 宗慶太郎, 酒井宏水, 堀之内宏久, 小林紘一, 土田英俊, 池田久實 / ヘモグロビン小胞体(HbV)が免疫系に及ぼす影響 / 第15回日本血液代替物学会 / 2008年10月 / 東京
 7. 堀之内宏久, 泉陽太郎, 酒井宏水, 小松晃之, 土田英俊, 小林紘一 / 実験腫瘍における腫瘍酸素分圧のマッピングと人工酸素運搬体投与による腫瘍の酸素加 / 第16回日本血液代替物学会年次大会 / 慶應義塾大学北里講堂 / 2009.10.16-17.
 8. T. Komatsu, X. Qu, E. Tsuchida / Protein Nanotubes: Synthesis, Structure, and Molecular

Capturing Ability / 13th IUPAC International Symposium on Macro-Molecular Complexes / Conception (Chile) / 2009.11.15-18.

9. 小松晃之 / 血漿蛋白質を用いた機能分子・材料の創製 / 日本学術振興会分子ナノテクノロジー第147委員会第31回研究会 / 中央大学理工学部 / 2009.12.8 (招待講演)

3. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 土田英俊, 宗慶太郎, 酒井宏水 “血清または血漿の分離方法および血液分離管” (特願 2006-095902)
2. 武岡真司, 鈴木大祐, 宗慶太郎, 土田英俊. “配位ガス交換法およびその装置” (特願 2005-229222)

D. 小松 晃之

1. 発表論文

1) 論文発表

1. K. Taguchi, Y. Urata, M. Anraku, H. Watanabe, K. Kawai, T. Komatsu, E. Tsuchida, T. Maruyama, M. Otagiri. Superior plasma retention of a cross-linked human serum albumin dimer in nephrotic rats as a new type of plasma expander. *Drug Metab. Dispos.* 38, 2124–2129 (2010).
2. T. Komatsu, X. Qu, H. Ihara, M. Fujihara, H. Azuma, H. Ikeda. Virus trap in human serum albumin nanotube. *J. Am. Chem. Soc.* 133, 3246–3248 (2010).
3. T. Komatsu, N. Kobayashi. Protein nanotubes bearing a magnetite surface exterior. *Polym. Adv. Technol.* 22 (2011) in press.

2) 学会発表

1. 小松晃之 / 完全合成系人工酸素運搬体の開発 / 第17回日本血液代替物学会年次大会 / 熊本 / 2010.10.18-19 (招待講演)
2. 富田大樹, 小松晃之 / (ヘモグロビン / アルブ

ミン) ヘテロオリゴマーの合成と酸素結合能 / 第91日本化学会春季年会 / 神奈川 / 2011.03.26-29.

3. T. Komatsu / Structural and Mutagenic Approach to Create Human Serum Albumin-Based Oxygen Carrier / 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies / Honolulu (USA) / 2010.12.15-20.

E. 富田 裕

1. 発表論文

1. Unekawa M, Tomita M, Osada T, Tomita Y, Toriumi H, Tatarishvili J, Suzuki N. Frequency distribution function of RBC velocities in single capillaries of the rat cerebral cortex using intravital confocal microscope with high-speed camera. *Asian Biomed.* 2: 203-218, 2008.
2. Toriumi H, Tatarishvili J, Tomita M, Tomita Y, Unekawa M, Suzuki N, Dually Supplied T-Junctions in Arteriolo-Arteriolar Anastomosis in Mice. Key to Local Hemodynamic Homeostasis in Normal and Ischemic States? *Stroke*, 2009. 40:3378-3383.
3. Tomita M, Tomita Y, Toriumi H, Unekawa M, Suzuki N, Coupling of capillary RBC flow failure with neuronal depolarization. *Nature Proceedings*, 2009: [The data are available at <http://proceedings.nature.com/documents/3220/version/1>].
4. Hattori H, Tomita M, Toriumi H, Tomita Y, Unekawa M, Suzuki N, Transient hemiparesis after topical application of 0.3 M KCl to the sensorimotor cortex in awake unrestricted mice (abstr.). *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2009. 29:S289.
5. Tomita M, Tatarishvili J, Toriumi H, Tomita Y,