

原 著

# 正常動物における遺伝子組換えヒト血清 アルブミンの実験薬理学的効果の検討

株式会社ミドリ十字中央研究所<sup>1)</sup>、日本医科大学薬理学教室<sup>2)</sup>

禿 英樹<sup>1,2)</sup>、慎山 浩史<sup>1)</sup>、花田 秀一<sup>1)</sup>  
中村 憲史<sup>1)</sup>

## 序 文

ヒト血清より分画されたアルブミン (native human serum albumin;nHSA) は従来より各種ショック時の循環動態改善のためや、肝硬変等による低蛋白 (アルブミン) 血症に基づく浮腫の改善を目的に、麻酔・救急領域を始めとして多くの診療科において広く用いられてきた。しかしながら、ヒト由来の製剤には常に未知のウイルス等の混在が否定できないことや、原料血の不足などから、非血液由来の製剤が熱望されている。そこで、我々の施設では異種蛋白発現宿主としてメタノール資化酵母である *Pichia pastoris* を用いたHSA発現系を開発し、高産生培養法および高純度大量精製法を確立した<sup>1,2)</sup>。

生体において血漿量を維持しているものは膠質浸透圧であり、通常分子量が小さいほど浸透圧は大きいことから、分子量約7万のアルブミンはグロブリンの約4倍の膠質浸透圧を有し、アルブミンの膠質浸透圧に寄与する役割は非常に大きい。さらに、膠質浸透圧を有することは水保持能を発揮することにつながり、*in vitro* におけるアルブミンの水保持能は約18ml/gといわれている<sup>3)</sup>。したがって、理論上アルブミンの輸注により血漿アルブミン濃度が上昇して膠質浸透圧が上がる結果、血管内水分の維持・引水効果が期待でき、それにより血圧や血流の維持を通じて循環動態の安定化がなされることになる。実際に、実地医療においてその効果は認められているが、濃度の異なる製剤間の特徴の差異も含め実験的に詳細に証明した報告は少ない。

そこで今回、これらアルブミンの「血漿膠質浸透圧の維持および血漿量増量効果」を基礎的に明

確にすること、および新たに開発された組換えヒト血清アルブミン (recombinant human serum albumin;rHSA) が nHSA と同様の効果を有することを明らかにする目的で正常動物において検討を行ったので報告する。なお、対象はイヌおよびラットとし、イヌにおいては低濃度製剤 (HSA濃度:5%) を用いて両HSAの効果およびその同等性を検討した。一方、ラットでは両HSAの効果およびその同等性の検討に加え、低濃度製剤と高濃度製剤 (同:25%) の基礎薬理学的特徴を明確にすることを目的とし、若干の文献的考察を加えた。

## 対象・方法

### 試験1. 正常イヌにおける検討

#### 1. 供試動物

体重約10kgの雄性ビーグル犬を(株)ケアリーより購入し、温度 $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ 、照明時間12時間および換気回数毎時15~35回の環境に保たれた飼育室に収容し、1週間以上予備飼育した。飼育はステンレスケージに1ケージ当たり1頭とし、自由給水で市販固型飼料 (CD-1:日本クレア) を制限摂取させた。試験当日各群で平均体重がほぼ等しくなるように各群5頭に群分けして試験に供した。

#### 2. 使用薬剤

被験薬剤として5%rHSA (ミドリ十字) を用い、対照薬剤は5%nHSA (献血アルブミン-ミドリ5%:ミドリ十字) および生理食塩液 (大塚製薬工場) とした。

#### 3. 人工呼吸管理および循環動態の測定法

動物にペントバルビタール (Nembutal® : Abbot) 35mg/kgを静脈内投与して麻酔を施し、手術台に背位に固定した。続いて、気管カテーテルを挿入して室内気20ml/kgを毎分約15回とする人工呼吸管理した。なお、動物の覚醒状態に応じて適宜麻酔を追加投与した。

循環動態については、右側総腸骨動脈ポリエチレンカテーテルを挿入し、圧 transducer (Statham P-50;Gould 社) を介して動脈血圧を、動脈圧の収縮期波を trigger として心拍数計 (AT-601G;日本光電) にて心拍数を測定した。血流量は頸動脈に装着した非観血式プローブを介して電磁血流計 (MFV 2100 : 日本光電) にて測定した。心拍出量は右大腿静脈から 5Fr Swan-Ganz カテーテルを挿入して熱希釈法 (MTC-6110;日本光電) により測定した。

#### 4. 薬剤投与方法および実験スケジュール

rHSA および nHSA は 1.0g/kg の用量を 1ml/kg・min の速度にて右側橈側皮静脈より20分間で投与した。生理食塩液は 1ml/kg・min の速度で同様に投与した。

薬剤投与開始時 (0分値;前値) ・薬剤投与終了時 (20分値)、薬剤投与開始60 (60分値) および120分後 (120分値) に、循環血漿量、膠質浸透圧、ヘマトクリットおよびアルブミン濃度の測定を行った。

循環血漿量の測定は放射性ヨウ化ヒト血清アルブミン (<sup>131</sup>I-albumin) を用いて行った。それぞれの測定時期毎に約185kBq (5 μCi) の<sup>131</sup>I-albuminを静注して3分後に採血し、採血検体1ml における放射活性をγ-カウンタにて計測した。また、投与<sup>131</sup>I-albumin 液を水で10ないし20倍希釈したものを標準液として採血サンプルと同様に計測した。なお、薬剤投与開始時以外においては、それ以前に投与された<sup>131</sup>I-albumin の影響を除くために、<sup>131</sup>I-albumin 投与直前に若干量の採血を行い、その放射活性を計測して環境値とした。

以上の操作で得られた結果から次式により循環血漿量を求め、ヘマトクリット値より循環血漿量を算出した。

$$\text{循環血漿量} = \frac{\text{標準液の放射活性 (cpm/ml)} \times \text{希釈倍率}}{\text{血液の放射活性cpm/ml} - \text{環境値 (cpm/ml)}}$$

ヘマトクリット値は毛細管遠心法 (12,000rpm × 5min) にて、膠質浸透圧は自動分析装置 (OSMOMAT050;Vogel) で、アルブミン濃度はブロムクレゾールグリーン発色法 (A/G B-テストワコー;和光純薬) を用いて各々測定した。

#### 5. 統計処理法

測定値は平均±標準誤差で表わし、各群間の差の検定は「前値と各測定時点における値の差」について一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行い、有意な場合 rHSA 群と対照群 2 群とを Dunnett 法にて多重比較した。また、各群における時系列の差の検定は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) ないし乱塊法分散分析 (repeated one-way ANOVA) 後、有意な場合につき投与前値とその後の値とを Dunnett 法にて多重比較した。なお、いずれも危険率 5% 未満を有意とした。

#### 試験 2. 正常ラットにおける検討

##### 1. 供試動物

10週齢の Wistar 系雄性ラットを (株) ケアリーより購入し、温度 22 ± 2℃、湿度 50 ± 10%、照明時間 12 時間および換気回数毎時 15 ~ 35 回の環境に保たれた飼育室に収容し、1 週間以上予備飼育した。飼育は吊り下げ式ステンレスケージに 1 ケージ当たり 5 ~ 6 匹とし、市販固型飼料 (CE-2 : 日本クレア) および水道水を自由摂取させた。試験当日各群で平均体重がほぼ等しくなるように各群 6 匹に群分けして試験に供した。

##### 2. 使用薬剤

被験薬剤として 5% rHSA (ミドリ十字) および 25% rHSA (ミドリ十字) を用い、対照薬剤は 5% nHSA (献血アルブミン-ミドリ 5%; ミドリ十字) および 25% nHSA (献血アルブミン-ミドリ 25%; ミドリ十字)、生理食塩液 (大塚製薬工場) とした。

### 3. 薬剤投与用力カテールの留置術

動物にペントバルビタール (Nembutal® Abbot) 40mg/kgを腹腔内投与して麻酔を施し、手術台上に背位に固定した後、PE-50カテールを右大腿動・静脈に挿入した。なお、動物の覚醒状態に応じて適宜麻酔を追加投与した。

### 4. 薬剤投与方法および実験スケジュール

rHSAおよびnHSAは1.0g/kgの用量を5%製剤は1ml/kg・minで、25%製剤は0.2ml/kg・minの速度にて右大腿静脈より20分間で投与した。生理食塩液は被験薬剤の投与液量に合わせて1ml/kg・minもしくは0.2ml/kg・minの速度で右大腿静脈より20分間で投与した。

実験スケジュールは正常イヌでの検討に準じたが、循環血漿量の測定における <sup>131</sup>I-albumin の投与量は約18.5kBq (0.5 μCi) とし、採血検体の一定量における放射活性をγ-カウンタにて計測した。また、投与 <sup>131</sup>I-albumin液を水で数百倍希釈したものを標準液として採血サンプルと同様に計測した。

### 5. 統計処理法

正常イヌにおける検討に準じて行った。なお、一部5%HSAと25%HSAとの比較においては、対応のないt-検定を用いた。

## 試験結果

### 試験1. 正常イヌにおける検討

#### 1. 循環血漿量の経時的变化 (図1)

5%rHSAおよびnHSA投与群において循環血漿量は投与終了時には投与前に比して約14ml/kg増加し、投与開始60分後でも10ml/kg程度の増加が維持されていた。なお、両HSA投与群間に有意な差は認められなかった。一方、生理食塩液投与では投与終了時に循環血漿量は約5ml/kgの増加傾向を示したが、有意な変化ではなく、投与終了時および投与開始60分後ではrHSA投与群に対し

て有意に小さい値であった。

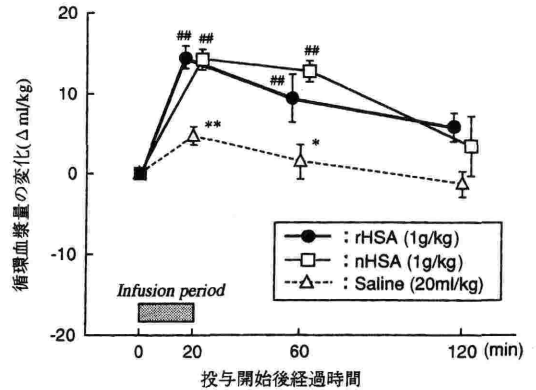


図1 イヌにおける循環血漿量の変化 (投与前値に対する差)

平均±標準誤差 (n=5)

\*; p<0.05, \*\*; p<0.01 (対rHSA群), ##; p<0.01 (対投与前値)

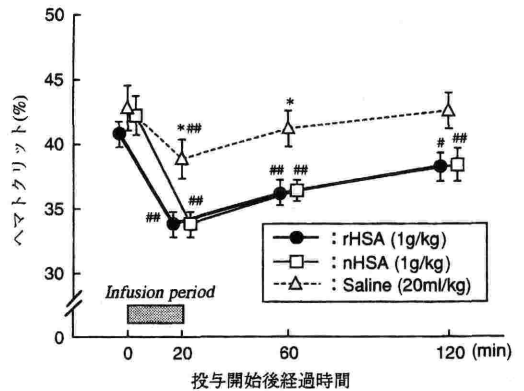


図2 イヌにおけるヘマトクリットの変化

平均±標準誤差 (n=5)

\*; p<0.05 (対rHSA群), ##; p<0.01 (対投与前値)

#### 2. ヘマトクリットの経時的变化 (図2)

ヘマトクリットは循環血漿量と相反する推移を示し、5%rHSAないしnHSA投与においては投与終了時以降有意な低下が持続した。なお、両HSA投与群のヘマトクリットの推移はほぼ同様であり、2群間に有意な差は認められなかった。一方、生理食塩液投与では投与終了時のみ低下していたが、その程度は軽微であり、投与終了時および投与開始60分後においてrHSA投与群との間に有意な差が認められた。

3. 膠質浸透圧および血漿アルブミン濃度の経時的变化(3,4)

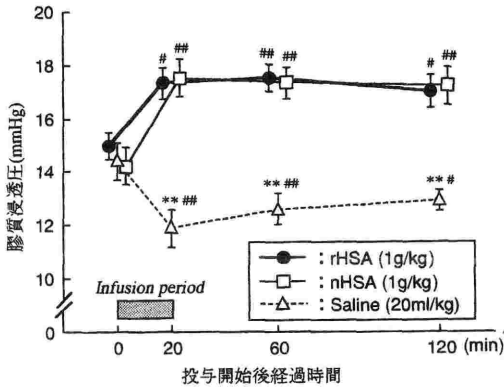


図3 イヌにおける膠質浸透圧の変化

平均±標準誤差 (n=5)  
 \*\*, p<0.01 (対rHSA群), #, p<0.05, ##, p<0.01 (対投与前値)

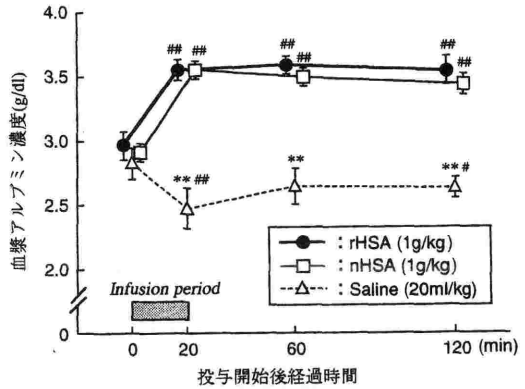


図4 イヌにおける血漿アルブミン濃度の変化

平均±標準誤差 (n=5)  
 \*\*, p<0.01 (対rHSA群), #, p<0.05, ##, p<0.01 (対投与前値)

5%rHSAおよびnHSA投与において膠質浸透圧・血漿アルブミン濃度は上昇し、投与終了後も比較的高値が維持された。また、両HSA投与群の膠質浸透圧・血漿アルブミン濃度の推移はほぼ同様であり、2群間に有意な差は認められなかつ

た。これに対し、生理食塩液投与では膠質浸透圧・血漿アルブミン濃度は投与前に比し低値を示し、投与終了時以降rHSA投与群との間に有意な差が認められた。

4. 循環動態の経時的变化(表1)

表1 イヌにおける循環動態の変化

		Time after start of infusion (min)			
		0	20	60	120
平均血圧 (mmHg)	rHSA (1g/kg)	132±4	140±3	149±5**	148±4**
	nHSA (1g/kg)	146±11	162±12#	151±10	150±9
	Saline (20mL/kg)	146±4	151±5	157±3	153±5
心拍数 (beats/min)	rHSA (1g/kg)	164±9	143±7	143±10	138±13
	nHSA (1g/kg)	150±12	133±4	133±11	133±8
	Saline (20mL/kg)	160±15	145±13	149±15	151±9
頸動脈血流量 (mL/min)	rHSA (1g/kg)	157±16	228±29**	215±25**	210±25**
	nHSA (1g/kg)	173±40	247±38**	213±46*	181±35
	Saline (20mL/kg)	162±31	213±28**	184±27	159±22*
心拍出量 (L/min)	rHSA (1g/kg)	2.08±0.19	2.81±0.17*	2.50±0.21	2.30±0.25
	nHSA (1g/kg)	2.23±0.25	2.66±0.19*	2.36±0.23	2.16±0.26
	Saline (20mL/kg)	1.68±0.10	2.08±0.13**	1.81±0.12	1.61±0.14

平均±標準誤差 (n=5)  
 \*, p<0.05 (対rHSA群), #, p<0.05, ##, p<0.01 (対投与前値)

平均血圧は両HSA投与群において上昇がみられたが、特に大きな変動ではなかったことから群間に有意な差は認められなかった。

心拍数に関しては3群ともほぼ同様の推移を示し、かつ有意な変化は認められなかった。

頸動脈血流量はいずれの群も薬剤投与により増加し、その後漸減する傾向であった。なお、投与開始120分後において5%rHSA群が生理食塩液群に対して有意に高値を示し、血流量増加効果の遷が認められた。

心拍量は頸動脈血流量と同様に全群で増加したが、各群の増加の程度およびその後の漸減推移の程度は近似したものであり、群間に有意な差は認められなかった。

試験2. 正常ラットにおける検討

1. 循環血漿量の経時的変化 (図5)

5%rHSAおよびnHSA投与群では、投与終了時および投与開始60分後の循環血漿量は投与前に比して増加する推移を示し、かつ両群間に有意な差は認められなかった。一方、生理食塩液投与では投与終了時に循環血漿量は若干の増加傾向を示したが有意な変化ではなく、rHSA投与群に対して有意に低値であった。

25%rHSAおよびnHSA投与においても、5%製剤と同程度の循環血漿量の最大増加が得られ、かつ投与開始120分後まで増加が維持されていた。なお、rHSAとnHSAの両製剤投与群間に有意な差は認められなかった。一方、生理食塩液投与でも循環血漿量は若干の増加傾向を示したが、有意な変化ではなく、rHSAに対して投与終了時および投与開始60分後の値は有意に低値であった。

2. ヘマトクリットの経時的変化 (図6)

ヘマトクリットは循環血漿量と相反する推移を示して、5%および25%のrHSAないしnHSA投与においては投与終了時に顕著に低下し、その後は回復する傾向にあったものの投与前値に対して有意な低下が持続した。なお、これらヘマトクリットの推移に関してrHSAとnHSAの両製剤投与群間に有意な差は認められなかった。一方、生理食塩液投与でのヘマトクリットの低下は軽微であり、rHSA投与群との間に有意な差が認められた。

3. 膠質浸透圧および血漿アルブミン濃度の経時的変化 (図7、8)

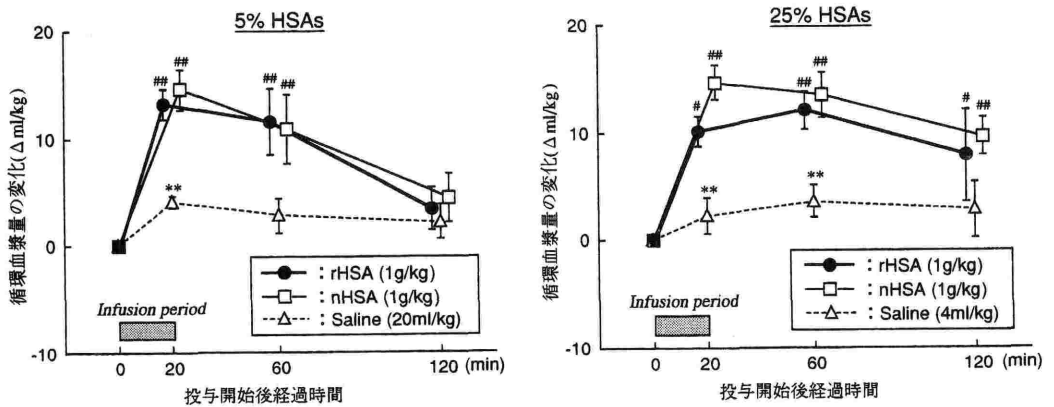


図5 ラットにおける循環血漿量の変化(投与前値に対する差)

平均±標準誤差 (n=6)

\*\*、p<0.01 (対rHSA群) , #; p<0.05, ##; p<0.01 (対投与前値)

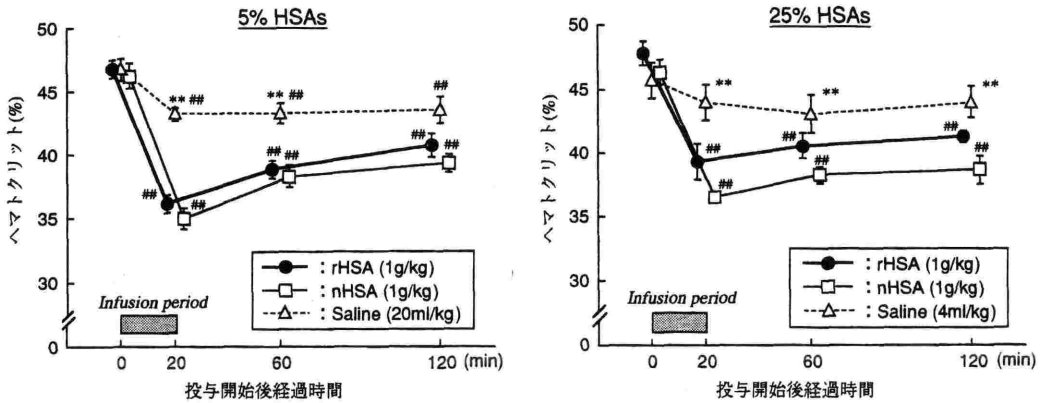


図6 ラットにおけるヘマトクリットの変化

平均±標準誤差 (n=6)

\*\*、p<0.01 (対rHSA群), ##、p<0.01 (対投与前値)

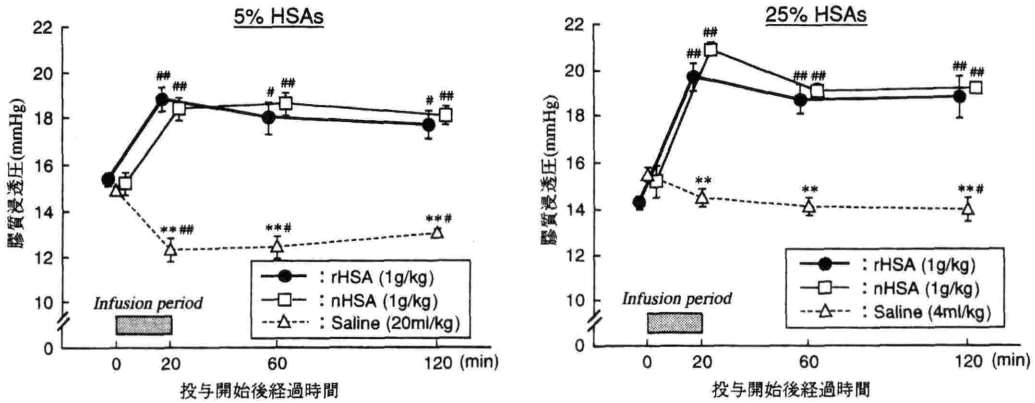


図7 ラットにおける膠質浸透圧の変化

平均±標準誤差 (n=6)

\*\*、p<0.01 (対rHSA群), #、p<0.05, ##、p<0.01 (対投与前値)

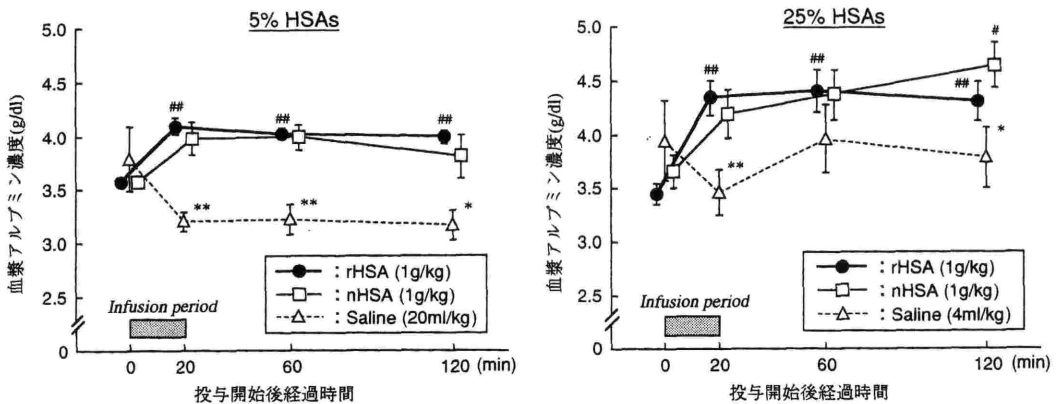


図8 ラットにおける血漿アルブミン濃度の変化

平均±標準誤差 (n=6)

\*、p<0.05, \*\*、p<0.01 (対rHSA群), #、p<0.05, ##、p<0.01 (対投与前値)

5%および25%のrHSAないしnHSA投与において膠質浸透圧・血漿アルブミン濃度は上昇ないし上昇傾向を示し、投与終了後も比較的高値が維持された。また、それぞれの濃度におけるrHSAとnHSA投与群の推移はほぼ同様であり、2群間に有意な差は認められなかった。これに対し、生理食塩液投与では膠質浸透圧・血漿アルブミン濃度は低下ないし低下傾向を示し、投与終了時より投与開始120分後にかけてrHSA投与群に対し有意な差が認められた。

なお、rHSAおよびnHSA両製剤に関して膠質浸透圧上昇における5%製剤と25%製剤の効果を比較すると、投与終了時における最大増加量は、rHSA群が、5%製剤投与時; $\Delta 3.4 \pm 0.7$ mmHg、25%製剤投与時; $\Delta 5.4 \pm 0.6$ mmHgであり、nHSA群では、5%製剤投与時; $\Delta 3.2 \pm 0.7$ mmHg、25%製剤投与時; $\Delta 5.7 \pm 0.8$ mmHgと、それぞれ25%製剤のほうが大きい値を示した (t-test,  $p < 0.05$ )。

## 考 察

アルブミンはアミノ酸組成としてアスパラギン酸とグルタミン酸に富んでいるが、トリプトファン・イソロイシンの必須アミノ酸を欠いている。したがって、その適応は栄養補給ではなく、アルブミン自体の補給効果を通じた膠質浸透圧の上昇・維持、循環血漿量の是正・増加およびそれらに基づく循環動態の保持にある。血液製剤使用適正化ガイドライン<sup>4)</sup>によるアルブミン製剤の適応においても、「使用が適切なもの」として循環血漿量の是正と膠質浸透圧の改善が挙げられ、「状況により使用されるもの」として、それらに加えアルブミン自体の補給が唱えられている<sup>5)</sup>。

一方、我が国においては血漿分画製剤の大量使用や、その原料としての過度の外国依存性が指摘されてきたことより、血液事業上の改善を図るために昭和58年厚生省に血液事業検討委員会が設置された。その中間報告として原料血漿を国内の献血で自給する方針が打ち出され、当面必要とされる原料血漿を当時の使用量の約半分である200万

リットルとし、そのうちの100万リットルを献血で確保することとされた<sup>6)</sup>。このような血液行政上の使用抑制策に加え、ヒト由来の生物製剤には常にウイルス感染の危険性が否定できないことから、遺伝子組換えによる非ヒト由来による供給がより好ましいと云える。このような経緯を踏まえ開発されたのがrHSAであり、その蛋白構造はヒト由来のnHSAと一次構造はもとより高次構造まで同一であることが示されている<sup>7)</sup>。今回、これらHSA製剤の膠質輸液としての効果を基礎的に再確認するとともに、rHSAにおいてもnHSAが有する種々の効果と同様の効果が期待できることを確認する目的で検討を行った。

その結果、2種の正常動物においてrHSAないしnHSAを投与した場合、循環血漿量・膠質浸透圧を始めとした全ての測定項目において各薬剤投与群間についての統計学的有意差は認められず、両者の効果はほぼ同様であると判断された。さらに、これらHSAの投与においては、循環血漿量の増加および膠質浸透圧の上昇効果は生理食塩液を大きく凌ぐものであり、膠質液としてのアルブミン製剤投与の有効性が再確認された。なお、生理食塩液の投与において負荷用量に相応する循環血漿量の増加が得られなかったが、細胞外液補充としての晶質液は輸注した量の3/4は血管外に漏出し細胞間質に移行するといわれていること<sup>8)</sup>が原因と思われた。また、イヌにおいて循環動態に対する影響も併せて検討した結果、血圧についてはHSA製剤投与で上昇がみられたものの生理食塩液群との間に有意な差は認められず、変化がみられなかった心拍数と併せて特に大きな影響を与えないものと判断された。また、血流量および心拍出量においても増加がみられたが、心拍出量についてはその変化は生理食塩液投与と差は認められずほぼ同様のものであった。一方、血流量に関してもHSA投与群でみられた投与終了時の上昇は生理食塩液群と同程度であり差は認められなかったが、その後も高値が持続して投与開始120分後には生理食塩液群との間に有意差が示されたことより、HSA投与による血流量増加の持続効果はあるものと考えられた。なお、循環血漿量の

最大増加が示された投与終了時に、これら血流量・心拍出量についてHSA投与群と生理食塩液群との間に差がみられなかった事実は、循環血漿量の増加効果はこれらの変動に直接的には反映されないことを示唆している。血漿量が増加すれば、それに呼応して血流量や心拍出量が増加すると予想されたが、今回の対象動物が正常であり、既に十分量の血流・心拍出量が保たれていたことが原因と推察された。

ところで、アルブミン製剤には5%、20%、25%濃度のものであり、厚生省によるアルブミン製剤の使用基準ガイドラインとして、循環血漿量の維持には低濃度のもので、膠質浸透圧の維持には高濃度のもので望ましいとされている<sup>9)</sup>。今回ラットにおいて、このような濃度の異なる製剤の薬理学的特徴の差異について実験的検討を行った。その結果、5%製剤と25%製剤をアルブミン量として等量投与した際の膠質浸透圧の上昇については後者の方がその程度が大きく、先のガイドラインの裏付けとなるものであった。一方、循環血漿量に関しては、5%と25%濃度の両製剤における最大増加量はほぼ同様であり、特に5%製剤の優位性が窺われなかったのみならず、その増加効果は25%製剤の方がむしろ長時間持続する現象が認められた。これらの知見はガイドラインと矛盾するとも思えるが、先に述べたように今回の対象が正常動物であったために、投与前より循環血漿量は十分確保され、かつ生体の恒常性維持機能も障害されていなかったことによるものと考えられた。

通常、治療として循環血漿量の増加を試みる場合は当然細胞外液量が減少する疾患に対してであり、その際、生体としては容量受容体が反応して腎糸球体輸入動脈に存在する圧受容体(傍糸球体装置)からのレニン分泌が促進され、アルドステロンによるNa再吸収促進による血漿量の増加が図られている<sup>10-12)</sup>。このような場合には膠質浸透圧の上昇はさることながら、血管内の容量を増大せしめることが第一義であり、その意味では膠質浸透圧を維持しながら容量負荷が行える5%製剤の方が合目的的である。しかしながら今回のような正常時では、特に5%製剤の投与により正常レ

ベルにある循環血漿量に対して過度の負荷となったといえる。そのため、生体側に循環血漿量の異常増加ととらえられ、抗利尿ホルモン(ADH)分泌抑制の信号が下垂体後葉に伝達されて体液量減少の方向に向かったものと考えられた<sup>13)</sup>。これに加え、通常状態に増しての血漿量増加は心房圧の上昇・心房筋の伸展を招き、心房性Na利尿ペプチド(ANP)の分泌促進を介してNa再吸収の抑制およびNa利尿を引き起こし<sup>14,15)</sup>、循環血漿量の減少へと導いていたことが想定される。これらの相対的影響により、5%製剤投与群では25%群に比し循環血漿量の増加が比較的長続きしなかったものと考えられた。これに対し25%製剤投与においては、投与液量としては少量であったために容量受容体はさほど刺激されずに、生体におけるもう一つの体液調節系である浸透圧受容体が刺激されていたことが想定される。25%濃度のアルブミン投与で血漿浸透圧が大きく上昇し、浸透圧受容体はその信号を受けて発するインパルスにより下垂体後葉からのバソプレッシン分泌が増加して腎での水再吸収が促進された結果<sup>10,16)</sup>、循環血漿量増加が比較的長時間持続したのではないかと推察された。

以上より、rHSAおよびnHSA投与による循環血漿量および血漿膠質浸透圧の上昇効果が確認され、同時に両HSAの効果の同様性が示された。また、それらの効果においては5%製剤に比して25%製剤がより効果的であった。

## まとめ

遺伝子組換えヒト血清アルブミン(rHSA)を正常動物に投与して、その効果をヒト血液由来血清アルブミン(nHSA)および生理食塩液と比較し、併せて製剤としてのアルブミン濃度の差異による効果の相違についても検討した。その結果、血漿アルブミン濃度および膠質浸透圧は生理食塩液投与で低下したのに対し、rHSAおよびnHSA投与ではいずれも上昇し、かつ両HSA投与においては循環血漿量も有意に増加した。なお、これらrHSAおよびnHSA投与効果に統計学的有意差

は認められなかった。また、両HSAについて、25%濃度製剤では5%濃度製剤に比し投与終了時における血漿膠質浸透圧の最大増加量が大きく、かつ循環血漿量の増加維持効果が認められた。

## 参考文献

- 1) Ohi H, Miura M, Hiramatsu R, et al : The positive and negative cis-acting elements for methanol regulation in the *Pichia pastoris* AOX2 gene. *Mol Gen Genet* 243 : 489, 1994
- 2) Yokoyama K, Ohmura T : Production of human serum albumin by biotechnology. *Jpn J Apheresis* 14 : 19, 1995
- 3) 越川昭三 : 第3章 輸液製剤. 輸液、中外医学社、東京、1985、p159
- 4) 血液事業検討委員会 : 血液製剤使用適正化小委員会の報告書. 日医新報、3264 : 103, 1986
- 5) 関口定美 : II. 輸血の臨床 第2章 血液製剤とその適応. 輸液と輸血の臨床、早坂混・関口定美編. 薬業時報社、東京、1990、p273
- 6) 血液事業検討委員会 : 血液事業検討委員会中間報告. 日輸血会誌 31 : 519, 1985
- 7) 大谷渡、真崎厚司、池田義孝、他 : 組み換えヒト血清アルブミンの構造・組成分析. 薬学雑誌 117 : 220, 1997
- 8) 小川龍 : 麻酔科からみた複合電解質液. 臨床水電解質 3 : 235, 1985
- 9) 厚生省薬務局 : 血液製剤使用の適正化について、第8版、平成5年11月
- 10) 丸茂文昭 : 水・電解質恒常性の自動制御機構. 治療学 30 : 630, 1996
- 11) 清水倉一 : 血清Na濃度調節系の基本とその障害. *Medical Practice* 13 : 1484, 1996
- 12) 今井正 : 電解質生理のミニマム情報. *総合臨床* 40 : 779, 1991
- 13) 坪井靖、斉藤寿一 : 水の調節. *Medicina* 29 : 754, 1992
- 14) 横田直人、江藤胤尚 : ANPとBNP. *Medicina* 29 : 876, 1992
- 15) 梅津道夫、黒川清 : 体液調節系. *臨床と研究*

72 : 1573, 1995

- 16) 長友敏寿、上田陽一、山下博 : パソプレシンの分泌調節. *治療学* 30 : 635, 1996

Experimental study of the pharmacological profile of recombinant serum semm albumin in normal animals

Hideki KAMURO<sup>1,2</sup>, Hiroshi SHINYAMA<sup>1</sup>,  
Shuichi HANADA<sup>1</sup>

and Norifumi NAKAMURA<sup>1</sup>

1) Research Division, The Green Cross Corporation

2) Department of Pharmacology, Nippon Medical School

## SUMMARY

Native human serum albumin (nHSA) has been widely used in clinical practice. However, in the present day, human blood as the raw material for nHSA is lack and precious, in which virus contamination is undeniable. We therefore have developed recombinant human serum albumin (rHSA) originating in a yeast. The purpose of this study was to evaluate the efficacy of rHSA in comparison with nHSA and distinguish between low (5%) and high (25%) concentration of HSAs as fluid infusion. we examined with male dogs and rats undergoing general anesthesia. Animals received 1g/kg as an arbitrary HSA or physiological saline as the same fluid volume as the HSAs. The HSAs infusions markedly increased circulatory plasma volume. Oncotic pressure was also risen by the HSAs infusions, whereas it was deteriorated by the saline. Hematocrit values fell notably in the HSAs infusions as compared with the saline. There was no significant difference in these parameters between rHSA and nHSA infusions on the respective concen-

trations. In the hemodynamics, the HSAs infusions prolonged the increases in blood flow as compared with the saline. The 25% HSAs infused as a same dose infusions compared favorably with 5% HSAs in point of preserving the increase of plasma volume and raising oncotic pressure.

### **Key Words**

Native Human Serum Albumin, Recombinant Human Serum Albumin, Circulatory Plasma Volume, Oncotic Pressure, Hematcrit, Plasma Albumin Concentration, Hemodynamics