顎矯正術に対する遺伝子組み替えヒト Erythropoietin を 適用した自己血輸血について

小堀 実・笹倉裕一・松本剛一
松沢修司・篠塚和明・新藤潤一

Availability of autologous blood transfusion with recombinant HuEPO for orthognathic surgery

Minoru KOBORI · Yuuichi SASAKURA · Gouichi MATSUMOTO
Shyuji MATSUZAWA · Kazuaki SHINOZUKA · Junichi SHINDO

Abstract: Allogeneic blood transfusion involves risks such as viral infections and graft versus host disease. Autologous blood transfusion (ABT) can eliminate these side effects. However, ABT can cause other problems when anemia persists after blood collection. We gave ABT with recombinant human erythropoietin (EPO) to 19 patients undergoing orthognathic surgery and assessed the effectiveness of EPO. Autologous blood collection (400ml) was done on the 14th and 7th days before operation (total, 800ml). Twelve patients received each 6,000 IU of EPO every 2 days from the 14th preoperative day for 6 times, a total dose of 36,000 IU (group EPO). Seven patients did not receive EPO during autologous blood collection (control). Oral ferrous sulfate was given to both groups. In group EPO, just before operation the mean values (mean $\pm$ 1 SD) for RBC, Hb and Ht were $91.2 \pm 4.8\%$, $91.0 \pm 5.2\%$, and $93.5 \pm 4.5\%$ of the baseline (14 days before operation) values, respectively. These values were significantly different between group EPO and control (RBC $85.6 \pm 5.7\%$, Hb $85.0 \pm 5.0\%$, Ht $87.5 \pm 5.9\%$). There were no significant differences between Hb and RBC values just before the 2nd collection and those just before operation in group EPO. No complications were observed during autologous blood collection with the use of EPO. Thus, ABT with EPO was useful in oral and maxillofacial surgery.

Key words: autologous blood transfusion (自己血輸血), recombinant human erythropoietin (遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン), orthognathic surgery (顎矯正術)

緒 言

同種他家血輸血は献血時の検査が強化されたとはいえ今なお HIV や肝炎ウイルスのような感染性疾患や免疫抑制, GVHD (移植片対宿主病 Graft versus

host disease) などをひき起こす危険性ははらんでいる。しかもいったんこのような疾患がひき起こされた場合, 受血者に著しい不利益を与える。そこでこれらの問題を防止するための有効な手段として自己血輸血が用いられるようになり, 口腔外科領域の手術においてもいくつかの施設で行われるようになってきた。自己血輸血法には貯血式 (液状保存, 冷凍保存), 希釈式, 出血血液回収式の3方法がある。これらの中でわれわれの施設では1991年から顎矯正術を中心に液状保存による貯血式自己血輸血法を応用し, 採血にともなう貧血状態の改善には経口鉄剤を投与してきたが, 体格

神奈川県大学口腔外科学第一講座
(主任: 新藤潤一教授)

First Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery
Kanagawa Dental College (Chief: Prof. Junichi
Shindo)

受付日: 平成8年9月20日

表1 rHuEPOを使用した自己血輸血の適用基準

1) 自己血輸血の利点および欠点を説明した上で同意が得られた患者.
2) 年齢; 18~60 歳. 体重; 45~80kg. もし患者が 17 歳以下の場合は親権者の承諾を必要とした.
3) 予想最大出血量が 1,000~2,000ml.
4) 以下の場合は本研究から除外した. a) 自己血採血前の Hb 値が 12g/dl 以下, あるいは自己血採血前の Hb 値が 14g/dl 以上. b) 妊娠, あるいは妊娠している可能性のある女子. c) 薬物アレルギーの既往がある場合. d) 高血圧症. e) 血液凝固系に異常がある場合. f) 溶血症状のある場合. g) 肝障害 (GOT>100 あるいは GPT>100) をともなった血栓症. h) 汎血球減少症, 悪性新生物, 重症感染症.

表2 対象症例

手術方法		男女比	年齢 (歳)	体重 (kg)
EPO 群	SSRO : 7 例	2 : 10	22.4±5.1	54.9±10.9
	SSRO+Le- I : 1 例			
	SSRO+IVRO : 2 例			
	SSRO+IVRO+Le- I : 1 例			
	SSRO+オトガイ形成 : 1 例			
対照群	SSRO : 5 例	6 : 1	24.9±5.1	69.6±18.0
	SSRO+Le- I : 1 例			
	SSRO+IVRO : 1 例			

の小さい女性などは貧血状態の改善が得られず、予想出血量に対する充分量の貯血ができないという難点があった。そこで、われわれは初回採血から手術までの期間に遺伝子組み替えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin: 以下, EPO) を投与して増血能を高め、貧血状態の回避とそれに伴う貯血量の増加をはかり、顎矯正術症例を対象にその有用性について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対 象

対象症例は 1992 年 7 月から 1995 年 4 月までに当科において顎矯正術を予定した症例のうち、自己血輸血に対して同意が得られ、初回採血のヘモグロビン値が 12g/dl 以上であった 19 例である。そのうち、EPO を用いて 800ml の貯血式自己血輸血と鉄剤の経口投与を行った 12 例を EPO 群、EPO を用いず経口鉄剤の投与のみで 800ml の貯血が可能であった 7 例、すなわち自己血採血前のヘモグロビン値が 14g/dl 以上のものを対照群とした。なお、EPO を用いた自己血輸血の

適用は Kyo ら¹⁾ の基準に従った (表 1)。

EPO 群の内訳は男性 2 例、女性 10 例。年齢は 16~31 歳、平均 22.4 歳、平均体重 54.9±10.9kg (44~78kg) であった。術式は下顎矢状分割術単独 7 例、Le Fort I 型骨切り術+下顎矢状分割術 1 例、下顎矢状分割術+下顎枝垂直骨切り術 2 例、Le Fort I 型骨切り術+下顎矢状分割術+下顎枝垂直骨切り術 1 例、下顎矢状分割術+オトガイ形成術 1 例であった。対照群の内訳は、男性 6 例、女性 1 例。年齢は 18~31 歳、平均 24.9 歳、平均体重 69.6±18.0kg (49~95kg) であった。術式は下顎矢状分割術単独 5 例、Le Fort I 型骨切り術+下顎矢状分割術 1 例、下顎矢状分割術+下顎枝垂直骨切り術 1 例であった (表 2)。

2. 自己血採血方法

術前貯血は、手術予定日の 2 週間前と 1 週間前に各 400ml、計 800ml を採血した。採血した自己血は、CPD 保存液 56ml 入り 400ml 用採血バッグ (SC-407, テルモ社) に貯血し、血液保冷庫 (MBR-106T, 三洋電機) に 4℃で液状保存した (図 1)。

3. EPO 投与方法

EPO 群では、手術予定日 2 週間前の初回採血日よ

図1 採血スケジュール

手術予定日の2週間前と1週間前に400mlずつ計800mlの自己血採血を行った。全例に採血開始1週間前より手術前日まで経口鉄剤を投与した。rHuEPOは1回投与量6,000 IUを初回採血日より隔日投与で計6回、総量36,000 IUを静脈内投与した。

表3 術中出血量および手術時間

	手術時間(分)	出血量(ml)
EPO群	347.2±68.4	711.8±293.0
対照群	377.1±79.7	591.9±228.4

り手術前日までにEPO 6,000 IUを週3回、計6回静脈内投与し、総投与量は36,000 IUとした。なお、併用薬剤として硫酸鉄1日200mgを初回採血日の1週間前より手術前日まで連日経口投与した。対照群には硫酸鉄のみをEPO群と同様に投与した(図1)。

4. 検査項目

経口鉄剤投与前、各採血前、手術前日、手術後1日目、7日目に血液検査を行い、末梢血における赤血球数、ヘモグロビン(以下、Hb)値、ヘマトクリット(以下、Ht)値、血小板数を測定した。

5. 統計処理

EPO群と対照群の差の検定にはStudent unpaired t-test、各群内の変動にはStudent paired t-testを用い $p < 0.05$ を有意差ありとし、図においては*印で示した。

結 果

1. 術中出血量および手術時間

EPO群の平均術中出血量は 711.8 ± 293.0 ml (190~

図2 赤血球数の変動

第2回採血後EPO群では赤血球数の減少はほとんど認められないが、対照群では有意に減少した。採血開始前では対照群が有意に高値であったが、手術前日では両群間に有意差は認められない。

*はそれぞれの群のなかの第1回採血前値に対する有意差、**は同一群内の有意差、***は両群間の有意差を示す($p < 0.05$)。

1100ml)、平均手術時間は 347.2 ± 68.4 分(168~430分)。対照群は平均術中出血量 591.8 ± 228.4 ml(320~961ml)、平均手術時間 377.1 ± 79.7 分(205~430分)であり、両群に有意差はなかった(表3)。

2. 赤血球数の変動

第1回採血前の赤血球数の平均値はEPO群 $453.2 \pm 39.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群 $509.4 \pm 34.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。第1回目の400ml採血後、両群ともほぼ同様の割合で赤血球数は減少し、第2回採血前はEPO群 $418.6 \pm 38.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群 $478.1 \pm 43.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ まで有意に減少した。さらに第2回目の400ml採血を行った後の手術前日の値は第2回採血前に比べて、EPO群では有意の変化はなく $414.1 \pm 50.1 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であったのに対し、対照群では有意に減少し $436.7 \pm 46.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。手術後7日目では、EPO群 $407.4 \pm 33.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群 $440.4 \pm 59.4 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であり、第1回採血前に比べ有意に低値を示した。また、両群間の比較では第1回採血前、第2回採血前とも対照群が有意に高値であったが、手術前日から手術後7日目まで両群間に有意差は認められなかった(図2)。

3. Hb値の変動

Hb値は赤血球数の変動とほぼ同様の動きを示した。第1回採血前はEPO群 13.4 ± 1.2 g/dl、対照群 15.3 ± 0.6 g/dlであった。第1回目の400ml採血後、両群ともHb値は有意に減少し、第2回採血前はEPO群 12.3 ± 1.2 g/dl、対照群 14.2 ± 1.1 g/dlであった。第2回目の400ml採血後の手術前日の値は第2回採血前

図3 ヘモグロビン値の変動

第2回採血後EPO群ではヘモグロビン値の減少はほとんど認められないが、対照群では有意に減少した。採血開始前では対照群が有意に高値であったが、手術前日では両群間に有意差は認められない。
*はそれぞれの群のなかの第1回採血前値に対する有意差, **は同一群内の有意差, ***は両群間の有意差を示す ($p<0.05$)。

に比べ、EPO群では有意の変化はなく $12.2 \pm 1.7 \text{ g/dl}$ 、対照群では有意に減少し $13.0 \pm 1.2 \text{ g/dl}$ であった。手術後7日目では、EPO群 $12.3 \pm 1.1 \text{ g/dl}$ 、対照群 $12.9 \pm 1.5 \text{ g/dl}$ であり、第1回採血前に比べ有意に低値を示した。また、両群間の比較では第1回採血前、第2回採血前とも対照群が有意に高値であったが、手術前日から手術後7日目まで両群間に有意差は認められなかった(図3)。

4. Ht 値の変動

Ht 値も採血にともなって減少傾向を示した。第1回採血前はEPO群 $41.5 \pm 3.7\%$ 、対照群 $43.6 \pm 1.6\%$ であり、第1回目の400ml採血後、両群とも有意に減少し、第2回採血前はEPO群 $38.6 \pm 3.9\%$ 、対照群 $41.0 \pm 3.0\%$ であった。さらに第2回目の400ml採血後の手術前日の値は第2回採血前に比べ、EPO群はやや増加し $38.8 \pm 4.0\%$ 、対照群は有意に減少し $38.4 \pm 3.1\%$ であった。手術後7日目ではEPO群 $37.9 \pm 3.2\%$ 、対照群 $37.8 \pm 4.0\%$ であり、第1回採血前に比べ両群とも有意に低値であった。また、各検査時期において両群間に有意差はなかった(図4)。

5. 血小板数の変動

血小板数は採血にともない増加した。第1回採血前の値は、EPO群 $22.0 \pm 5.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群 $21.7 \pm 3.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。第1回目の400ml採血後は両群とも有意に増加し、第2回採血前はEPO群 $24.8 \pm 6.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群 $25.2 \pm 3.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ であった。

図4 ヘマトクリット値の変動

EPO群では第2回採血前値と手術前日値に変化を認めないが、対照群では第2回採血後ヘマトクリット値は有意に減少した。*はそれぞれの群のなかの第1回採血前値に対する有意差, **は同一群内の有意差を示す ($p<0.05$)。

図5 血小板数の変動

採血後両群とも血小板数の有意な増加を示す。
*はそれぞれの群のなかの第1回採血前値に対する有意差を**同一群内の有意差を示す ($p<0.05$)。

た。第2回目の400ml採血後の手術前日は第2回採血前に比べて、EPO群は有意に増加し $26.5 \pm 5.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群では $26.7 \pm 4.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ まで増加したが、有意な変化ではなかった。手術後1日目では両群とも減少し、第1回採血前とほぼ同様の値となったが、手術後7日目ではEPO群 $24.5 \pm 3.9 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 、対照群 $27.3 \pm 5.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$ まで回復した。EPO群では第1回採血前とほぼ同じ値で有意差はなかったが、対照群では第1回採血前よりも有意に高値であった。また、各検査時期において両群間に有意差はなかった(図5)。

図6 手術前日における各検査値の変化率

第1回採血前の値を100%とした場合の各検査値の比率を示す。赤血球数、Hb値、Ht値はEPO群が有意に高値を示した。(p<0.05)

6. 手術前日における各検査値の回復率

第1回採血前の値を100とした手術前日の各検査値の比率は、赤血球数ではEPO群、 $91.2 \pm 4.8\%$ 、対照群、 $85.6 \pm 5.7\%$ 。Hb値ではEPO群、 $91.0 \pm 5.2\%$ 、対照群、 $85.0 \pm 5.0\%$ 。Ht値ではEPO群、 $93.5 \pm 4.5\%$ 、対照群、 $87.5 \pm 5.9\%$ であり、いずれもEPO群が有意に高値であった。なお血小板数ではEPO群は $122.1 \pm 14.2\%$ 、対照群は $125.3 \pm 27.3\%$ であり有意差は認められなかった(図6)。

7. 副作用

血圧上昇、頭痛、悪心、嘔吐などEPO投与による副作用は認められなかった。

考 察

自己血輸血が最も安全な輸血法であることは一般に認められており²⁾、その方法については種々検討されてきたが、貯血式自己血輸血は操作が比較的簡便で最も多く行われている。当科では手術対象年齢が若く、待機手術である顎矯正術に1991年から液状保存による貯血式自己血輸血を応用してきた。しかしながら日本輸血学会の基準³⁾ではHb値が 11g/dl 以上でなければ採血できないことになっており、また液状での血液保存期間が3週間とする制約がある。ことに体格の小さい女性や貧血傾向にある患者では自己血輸血のための採血で貧血状態に陥り、従来行われていた鉄剤の投与のみでは3週間後では短期間に回復せず、その結果予想出血量に対する充分量の貯血ができないという問題があった。これらの問題の解決策として液状保存の場合では手術の4週間前から採血を行い、2週間前にその血液を患者に戻すと同時にその倍量の採血を

行うスイッチバック法⁴⁾と6週間の液状保存ができる濃厚赤血球用添加MAP(Mannitol adenine phosphate)液⁵⁾を用いる方法が考えられた。しかしながらスイッチバック法は一度採血した血液を術前に患者に戻したのち再度採血するので操作が複雑であり患者の負担も大きい。また、MAP加濃厚赤血球(MAP-CRC)の調整には赤血球と血漿を分離する必要がある、どの施設でも行える方法でなく、保存期間も3週間を越えると*Yersinia enterocolitica*による菌血症の危険性が高まること、さらに赤血球の酸素運搬能の指標である2,3-DPG濃度が2週間後にはほとんどゼロになるなどの欠点があった⁴⁾。また冷凍保存では、血液処理の過程で20%程度の赤血球喪失が起るとされ、さらに冷凍、解凍過程における溶血の問題もある⁶⁾。

EPOはおもに腎臓で産生、分泌される増血ホルモンで骨髄の赤芽球系前駆細胞に作用して赤血球への分化増殖を促進する⁷⁾。従来、腎性貧血の治療薬とされていたが、採血後の貧血改善にも有効なことから1993年11月から800ml以上の自己血輸血にEPO投与が健康保険適用となった。今回、顎矯正術患者を対象に液状保存で800mlの術前貯血を行ない、EPOは静注法で投与した。静注法でのEPOの半減期は約6時間で、48時間後には消失する⁸⁾。EPOの投与量についての検討では6,000IUの週3回投与が最もよくHb値を増加させたとの報告があり⁹⁾、また、腎性貧血治療の場合ではあるが一回投与量が3,000~6,000IUであれば赤血球増加に伴う血液粘稠度の亢進と末梢血管抵抗の増大による高血圧については問題ないとされているので¹⁰⁾、われわれも隔日週3回投与で1回投与量は6,000IUとした。投与方法としては皮下注法も検討され、24,000IUの週1回投与方法が行われている¹¹⁾。われわれも両者の比較を検討中で、後日報告の予定である。

今回の検討で、第1回採血前の値を100とした手術前日の各検査値の比率はEPO投与群が赤血球数、Hb値、Ht値において対照群より有意に高い回復率を示し、EPO投与の有用性が示された。血小板数は両群とも100%を上回ったが、いずれも正常範囲内の増加であった。対照群の血小板の増加は採血のための貧血状態が刺激となって分泌された内因性の造血因子によるものと考えられる。EPO群と対照群間の比較において、赤血球数の変化では、両群とも第1回採血後は採血前に比べ有意に低下するが、対照群では第2回採血前から手術前日まで有意な低下を示すにもかかわらず、EPO群ではほとんど低下を認めないことから赤血球数の回復についてEPOは有効であると考えられた。Hb値については、採血前にたまたま対照群の方が有意に高値を示していたが、800ml採血後の値はEPO群 $12.2 \pm 1.7\text{g/dl}$ 対照群 $13.0 \pm 1.2\text{g/dl}$ とほとんど差がなくなっていたことからEPO群の回復力がすぐ

れており EPO は短期間に血色素量の改善効果を現すと思われた。ヘマトクリット値についても第 2 回採血前から手術前日までの変化において、対照群では有意に低下が認められるが EPO 群ではやや増加をした。このように赤血球数、血色素量、血球容積の 3 つのパラメーターは共通して EPO 群において回復が著しかった。赤血球の回復が第 1 回採血後の検査では明らかでなく、第 2 回採血後から著しくなっているのは骨髓前芽球系前駆細胞から網状赤血球に分化するのに 3～5 日を要するため¹²⁾、EPO 投与の効果が赤血球の数値の変化として現われるのに 1 週間程度かかると考えられる。一方両群ともに血小板数の増加が見られた。これは採血により貧血状態が招来された結果、過剰に分泌された内因性の erythropoietin が巨核球前駆細胞に作用するためと理解されるが¹³⁾、EPO 群では EPO の造血作用が加わってさらに増加したものと考えられた。今回の報告では網状赤血球、血清鉄、フェリチンの変化については検討していないが、柿澤らの報告¹⁴⁾では EPO 投与一週間後より網状赤血球は急激に増加し、血清鉄、フェリチンについては有意の増加を示していない。

現在、同種他家血輸血による既知のウイルス感染はほとんどが排除されるようになったものの¹⁵⁾、感染の可能性はゼロではない。また近年、新たに G 型肝炎ウイルスが同定された事実¹⁶⁾を考えると、いまだわれわれの知らない血液を介し感染するウイルスが存在する可能性も高い。一方、GVHD は異種蛋白を生体に移植すればある確率で起こり得る現象であり、同種他家血輸血も例外ではない。とくに HLA のタイピングに近い子から親への輸血では最も GVHD が起こりやすい。心臓手術では、0.15% に GVHD の発生を認めたとの報告もあり、その致死率は 90% である¹⁷⁾。顎矯正術の対象は全身的には健康な若年者が多いので、絶対に事故があってはならない。同種他家血輸血に起因する障害が発症した場合大きな社会的損失につながる。米国の試算ではあるが、輸血による副作用にかかる経費は肝炎の場合、ひとりあたり合計 9,700 ドル、症状のある HIV 感染では年間 10,000 ドル、さらに AIDS では 50,000 ドルとされている。一方、同種他家血輸血と自己血輸血にかかる経費の比較では、他家血輸血が血液センターで採血をして病院で輸血すると 155.6 ドルで、病院で自己血を採血して輸血した場合 89.88 ドルとされている¹⁸⁾。これらの試算には EPO 投与にかかる経費は組み込まれていないが、今後さらに EPO を使った自己血輸血が多くの特待手術症例に応用されるようになればその製造単価も低下するだろうし、何よりも安全な輸血法として社会に受け入れられるものと考えられる。口腔外科領域の手術では顎矯正術以外でも自己血輸血が可能な手術が多いので、さらに領域を拡げていきたいと考えている。

結 語

1. 顎矯正術施行患者に液状保存貯血式自己血輸血を行ない、術前貯血に伴う貧血の改善のため 12 例について遺伝子組み替えヒト Erythropoietin を投与し、対照群 7 例と比較検討した。

2. 遺伝子組み替えヒト Erythropoietin は 1 回投与量 6,000 IU、投与回数 3 回/週、2 週間で総投与量 36,000 IU とした。術前の採血は術前 2 週と 1 週の 2 回に 400ml ずつ合計 800 ml とし、対照群も同様に合計 800ml の採血、液状保存貯血を行った。

3. 遺伝子組み替えヒト Erythropoietin の貧血改善効果は赤血球数、血色素量、血球容積および血小板数の変化で評価した。その結果第 1 回採血前に対する手術前日の赤血球数、血色素量、血球容積において EPO 投与群は対照群に比べ有意に高い回復率を示し、特に第 2 回採血後から手術前日までの回復が著しかった。

4. 待機手術において EPO を用いた液状保存貯血式自己血輸血法は簡便かつ安全な自己血輸血法であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Kyo, S., Omoto, R., et al.: Effect of human recombinant erythropoietin on reduction of homologous blood transfusion in open-heart surgery A Japanese multicenter study. *Circulation (suppl. II)* 86: II 413-II 418 1992.
- 2) Autologoustransfusion Thechnical manual. 10th Ed. AABB, Arlington: 433-448 1990.
- 3) 日本輸血学会：術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン。日輸血会誌 38: 告会 I 1992.
- 4) 脇本信博：エリスロポエチンを併用した貯血式自己血輸血法。日常診療 4: 1225-1231 1994.
- 5) 出口正男, 川上紀明, 他：濃厚赤血球用添加液 MAP の自己血輸血における有用性。整形外科 45: 237-240 1994.
- 6) 布施勝生, 渡辺泰徳：術前貯血式自己血輸血。この症例における自己血輸血の適応と方法。外科 54: 1032-1143 1992.
- 7) 鈴木正司：rHuEPO の投与量。臨床透析 5: 853-871 1989.
- 8) Erslev, A.J.: Erythropoietin. *N. Engl. J. Med.* 324: 1339-1344 1991.
- 9) 松木一雅, 前田平生：自己血採血におけるエリスロポエチンの自己血輸血の安全性。日常診療 2: 1461-1465 1992.
- 10) 平嶋邦猛, 別所正美：エリスロポエチンの貧血症に対する治療効果；造血因子とその応用。診

- 断と治療 2: 253-259 1990.
- 11) 脇本信博: 術前自己血貯血のためのエリスロポエチン投与. 病態生理 12: 578-585 1993.
- 12) 菊池 啓, 田中清介: 手術における自己血輸血とエリスロポエチンの応用. リウマチ科 10: 304-310 1993.
- 13) 田崎哲典, 遠山ゆり子, 他: 血清エリスロポエチン濃度からみた自己血輸血—r-HuEPO は内因性エリスロポエチンを抑制するか—. 日輸血会誌 38: 40-45 1992.
- 14) 柿澤 卓, 谷口 誠, 他: エリスロポエチンを用いた液状保存貯血式自己血輸血の臨床応用. 日口外誌 40: 32-39 1994.
- 15) 美馬聰昭, 金川博史, 他: 肝疾患における第3世代 HCV 抗体測定キット (RIA) の臨床的有用性. 医学と薬学 32: 1307-1313 1994.
- 16) Foun, S.: Hepatitis G virus (HGV): a newly discovered hepatitis virus. Proceeding of symposium of American association for the study of liver diseases Nov 3-7 1995.
- 17) 湊 直樹, 伊藤 翼, 他: 心臓血管手術後肝炎の予防対策. 日胸外会誌 33: 2181-2187 1985.
- 18) Goodnough, L.T., Bodner, M.S., et al.: Bloodtransfusion and blood conservation: cost and utilization issue. American Journal of medical quality 9: 172-183 1994.
-