

血液希釈の限界

— デキストラン，ヘス製剤の有用性 —

昭和大学医学部麻酔学教室

小 堀 正 雄

血液希釈の安全限界を把握することは、同種血輸血の開始の日安や血液希釈式自己血輸血施行上重要である。今回、血液希釈の安全限界について循環動態の面から検討した。

が異なるため(図3)、膠質浸透圧を維持できる時間が異なる。つまり、分子量が大きいと血管内容量維持が長い反面、腎機能障害が危惧されるため目的に応じて代用血漿を使い分ける必要がある。最近では、分子量の小さい代用血漿の使用頻度が高い傾向になっている。

1. 血液希釈状態の維持

術中など比較的短時間のうちに起きた出血に対し、輸液で対処しつづけると、血液希釈の安全性とともに血管内容量維持の点が問題となってくる。血管壁を介する水分移動が、血管内容量として重要であるが、この因子は複雑で、また、これを修飾する因子も多岐にわたる(図1, 2)。このうち、血管内容量維持には血漿膠質浸透圧の役割が大きい。このため、血管内容量維持には、晶質輸液より膠質輸液のほうが有効である。生体での血漿膠質浸透圧維持はアルブミンの役割が大きい。一方、臨床で使用されている膠質輸液は主にデキストラン(デキストラン製剤)やヒドロキシエチルデンプン(HES製剤)によって膠質浸透圧が保たれており、一般に代用血漿といわれている。デキストランやHESは、高分子化合物であるため、血小板機能や腎機能への影響が避けられず、量的制限を受ける。また、分子量などによって、排泄速度

晶質輸液は体内で細胞外液に広く分布し、このため血管内には総輸液量のわずか1/3~1/4程度しか残らない。このため、長期間かけて細胞外液が喪失した場合や手術中にサードスペースが出現した場合など細胞外液全体に対する脱水には有効

- ①静水圧 ・動脈拡張・収縮
・静脈圧上昇・下降
- ②浸透圧 ・血漿浸透圧(血漿蛋白)
- ③リンパ球 ・閉塞(フィラリア症)
- ④透過性 ・外傷, 感染症
・PaO₂, PaCO₂
・酵素, ホルモン
・PH, 物理変化
- ⑤毛細血管 ・表面積
・血管壁

∞

図2 水分平衡に及ぼす因子

$$Q_f = K_f [(P_{m_w} - P_{p_mw}) - \sigma(\pi_{mv} - \pi_{p_mw})]$$

- Q_f : 水分移動量
- K_f : 濾過係数
- P_{m_w} : 血管静水圧
- P_{p_{m_w}} : 血管周囲組織静水圧
- σ : 蛋白の反射係数
- π_{m_v} : 血管膠質浸透圧
- π_{p_{m_w}} : 血管周囲組織浸透圧

図1 血管壁を介する水分移動

	6時間後	24時間後
デキストラン40 (MW40000)	60%	70%
デキストラン70 (MW70000)	30%	40%

図3 デキストラン尿中排泄

であるが、出血に対する輸液としての血管内容量維持効果という点では膠質輸液より効率がきわめて悪い。さらに晶質輸液を大量投与すると血漿膠質浸透圧はしだいに低下するため、血管内容量維持効果はますます効率が悪くなる。

2. 末梢組織への酸素供給を血液希釈状態で代償する方法

血液希釈状態とは血中酸素含量の低下を意味する。血液希釈状態に対する生体の代償作用として、①心拍出量増加、②重要臓器への血流優先配分、③組織酸素摂取率増加が中心である。通常、血液希釈の安全限界を検討する場合、一定量を出血させ、その代わりに同量の代用血漿を輸液することを繰り返すことによって、血管内容量をほとんど変化させずに、血液希釈を行う、いわゆる等量血液希釈状態を作製して行う。著者らはこの方法で、各段階の血液希釈状態を作製し、心拍出量の変化を検討した¹⁾。使用した代用血漿はテキストラン40^Rとサリンヘス^Rを用いた。その結果、どの代用血漿でも Hct10% までは血液希釈に応じて心拍出量は増加を示し、生体は代償作用を発揮した。ところが、Hct10% を越える高度血液希釈状態では、もはや生体は血液希釈に応じた心拍出量増加を示さなかった。この結果、血液希釈の代償能力の限界は、

心拍出量変化からでは、Hct10%程度であることが示唆された(図4)。心拍出量が血液希釈によって増加するのは、血液希釈により、血液粘度低下により、他には交感神経を主とした神経性因子も重要であると報告されている²⁾³⁾。一方、血液希釈状態では心拍出量増加だけでなく、重要臓器への血流優先的配分もその安全性向上に十分はたしている。つまり、血液希釈状態では重要臓器の血流が心拍出量に応じて増加するばかりでなく、血流分布率としても増加するということの意味する。著者の研究では、vital organ である大脳や心臓の血流は、血液希釈の際、腎臓や肝臓に比べて優先的に血液が維持できた⁴⁾⁵⁾。その中でも心臓の血流増加は他臓器と比べて最も著しいと報告され⁶⁾⁷⁾⁸⁾、この中でも著者らは、右心室領域より左心室領域の血流増加が大きいことを報告した⁵⁾。これらの事実は、心臓が血液希釈状態での代償機構の中心的役割を担っている臓器であることを考えると当然と思われる。

3. 血液希釈の安全限界の指標

血液希釈が高度となり、心拍出量や代償機構の中心である心筋血流の増加が追いつかず、生体が酸素供給不足に陥ったときが血液希釈の安全限界である。著者は安全限界の指標として、Hct10%よ

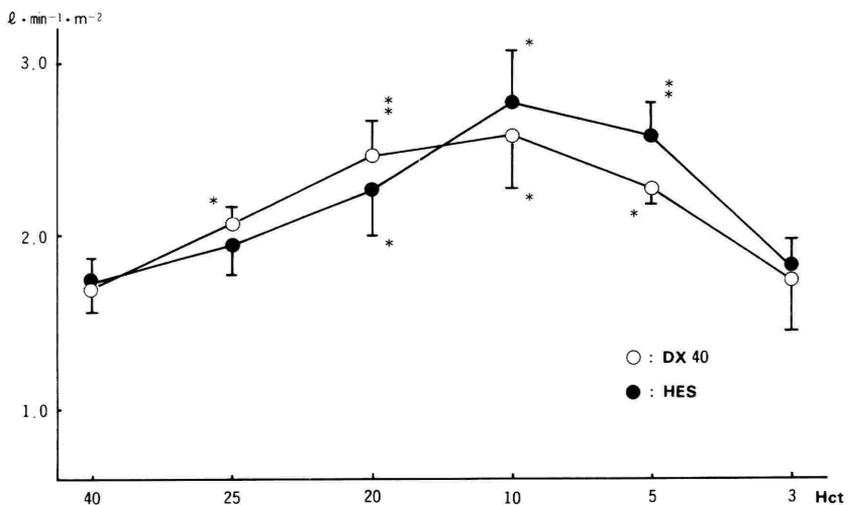


図4 CI

り高度な希釈状態では酸素供給不足の指標として、 SvO_2 低下を示した¹⁾。また、直接的に酸素供給不足を示す Vo_2 低下も呼吸代謝モニターによって報告した⁹⁾。高折らは、安全限界を越えた血液希釈状態では嫌気代謝が亢進し、その結果として、血液 pH 低下や乳酸値上昇を報告している¹⁰⁾。いずれにせよ、血液希釈の安全限界は Hct10%¹⁾、Hb 3~4 g/dl¹⁰⁾付近にあるというのはほぼ間違いないと思われる。

4. Hct10%が安全限界と結論づけられるか？

血液希釈による安全限界は心拍出量や重要臓器血流など循環動態の面からは、Hct10%付近と考えられた。この結果は、血液成分の中では酸素運搬の中心的役割をはたしている赤血球を中心にして血液希釈の安全性を論じてきた結果である。出血により赤血球以外の血液成分が大きな障害を受ける場合には、赤血球を中心に血液希釈の安全性を検討しても意味がない。出血により血液成分が均等に喪失されるとすれば、血液外分布が最も少ない血液成分が出血により最も障害を受けるはずである。ここで各血液成分の血管外分布を比較すると、血小板30%、アルブミン60%に対し、赤血球は1.5%と小さく、ほとんど血管内だけに分布して

いる。このため、血液希釈の安全限界を酸素運搬を行う赤血球を中心に考えることはかなり妥当性があると思われる。一方、血液希釈状態で手術を行う場合、循環血液量の変動に対する安全性が保たれていなければならない。著者は、実験的に対象を Hct10%まで等量血液希釈を行った血液希釈群と血液希釈をまったく行わなかった非血液希釈群に分け、両群の出血に対する耐性を比較した。その結果、有意差はなかったものの、血液希釈群のほうが、大量の出血に耐えることができ、血液希釈状態で手術に臨んでも、突然の出血に対しても十分耐えられることが判明した¹¹⁾。

血液希釈の安全限界を求める研究の本来の目的は、同種血輸血回避の可能性を高めることである。現在、臨床では血液希釈として代用血漿が用いられる。ところが、代用血漿は高分子化合物であるため、30ml/kg程度の量的制限を受け、日常臨床では、安全性を見越して20ml/kg付近を一応の目安としている。ところが、代用血漿20~30ml/kg程度の使用量では Hct10%の血液希釈は現実には不可能であり、これに到達するには別の概念の希釈液がさらに必要となる。また、血液希釈と肝エネルギー代謝の研究でも、動脈血ケトン体比やエネルギーチャージを指標に血液希釈の安全性を検討した

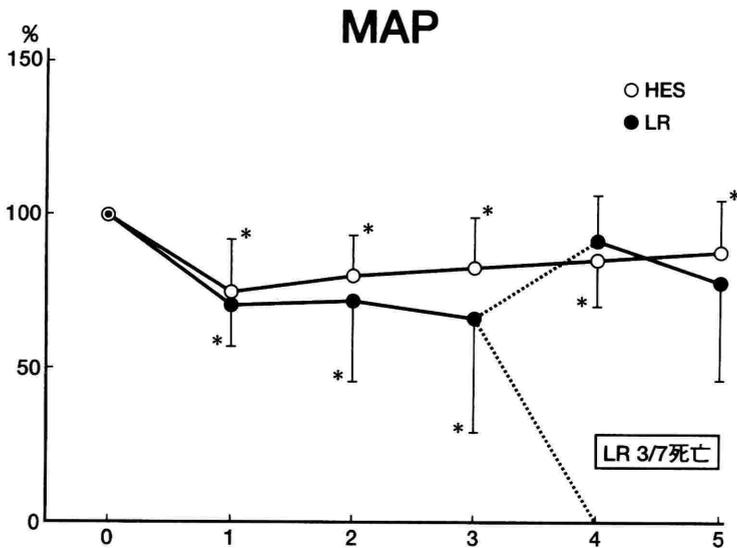


図5 MAP

ところ、Hct20%以上なら安全であるが、15%以下では危険との報告がある¹²⁾。つまり、血液希釈の安全性は各臓器によって異なり、ただ血流が確保されているから十分な安全性が確保されているとは限らず、各々臓器の代謝を始めとする各方面から研究をアプローチすることが必要と思われた。さらに、血液希釈の安全性に欠かせないものとして

その継続性であり、代用血漿の分子量と密接な関係がある。著者は、サリンヘス^Rと乳酸リンゲル液で等量血液希釈を行って5時間経過を観察した。その結果、サリンヘス^Rでは全例生存したが、乳酸リンゲル液では7例中3例で3時間以降に死亡した。経過中の平均血圧 (MAP)、酸素運搬能係数 (D_{O2}I, Svo₂)はいずれもサリンヘス^Rのほうが安

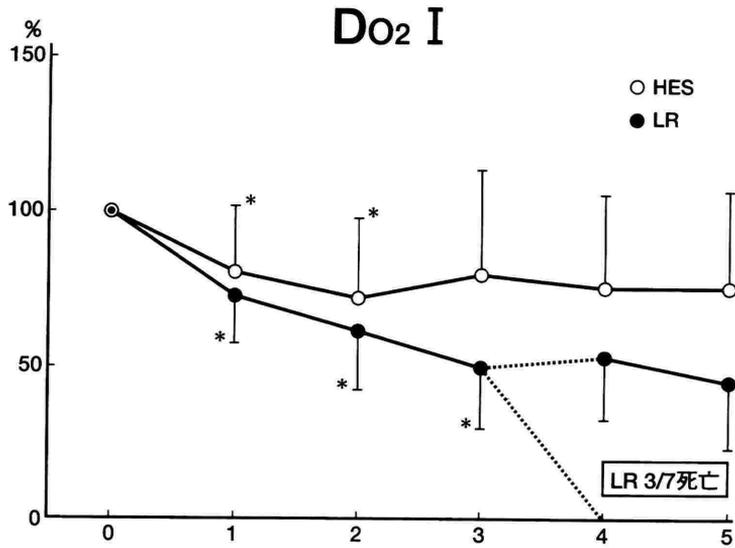


図6 D_{O2}I

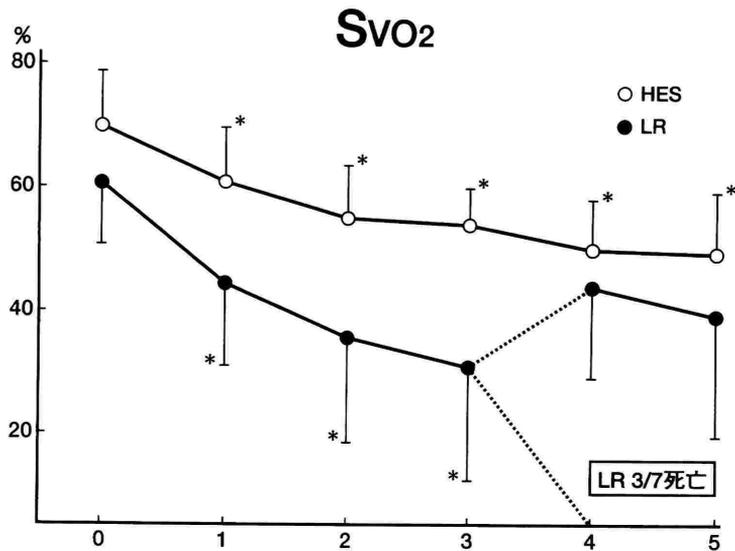


図7 Svo₂

定していた(図5~7)¹³⁾。出血に対する輸液や血液希釈式自己血輸血の血液希釈には晶質液ばかりでなく膠質液が必須で、その後の循環系安定には大切であることが判明した。しかし、サリンヘス^Rでも全経過で循環動態でまったく安定というわけでもなく、今後さらに適切な血液希釈の検討が必要であろう。

わが国では出血に対し同種血輸血開始の目安が明確でない。一方、アメリカでは American Association of Blood Bank (AABB) からの勧告として、Hb 7 g/dl を同種血輸血開始としての一応の目安としている。Hb 7 g/dl は約 Hct 20% であり、我々の日常臨床での同種血輸血開始の Hb 値としては少し低い気がするものの、循環動態から検討した血液希釈の安全限界が Hct 10% 付近であったことから、十分な安全を見越しての数値としては妥当と思われた。

5. Hct20%が安全限界でよいのか？

血液希釈の安全限界を一率 Hct 20% と決定することは危険である。とくに循環予備力の乏しい症例や手術症例に当てはめることは問題である。つまり、手術麻酔中の特殊事情を加味しなければならない。吸入麻酔による循環抑制は血液希釈状態と通常状態では著しく異なると思われる。著者は

ハロセン麻酔で 1 MAC を対照とし、2 MAC, 3 MAC とした時の心拍出量変化を血液希釈状態と通常状態と比較した。その結果、血液希釈状態の方がハロセン麻酔によって心拍出量抑制が大きかった(図8)¹⁴⁾。心拍出量は血液希釈の代償作用の基本中の基本であるため血液希釈の安全性には重大な影響を及ぼす。同様に、ハロセン深麻酔で平均血圧 60 mmHg を目標にした低血圧麻酔を行ったときの心筋血流は、血液希釈状態も通常状態と同様に減少した。ところが血流分布率で計算すると、血液希釈状態の方が心筋血流は不利な結果を示した¹⁵⁾。血液希釈状態の安全域を増すためには、心筋血流を積極的に増加させることも考えられる。著者はニトログリセリンによる低血圧麻酔を行ったときの冠血流量を測定し、通常状態と血液希釈状態と比較した。その結果、通常状態では低血圧麻酔中でも冠血流量は保たれたが、血液希釈状態では冠血流は血圧低下に応じて減少した(図9)¹⁶⁾。これは、血液希釈状態では生体の代償作用として冠血管は十分に拡張しており、ニトログリセリンの効果が働く余地が乏しくなっていた可能性がある。つまり、血液希釈状態では代償作用の発揮が前提にあるため、すでに循環動態が通常と著しく異なっており、このため、各種薬物の効果も通常と異なることも考えられる。

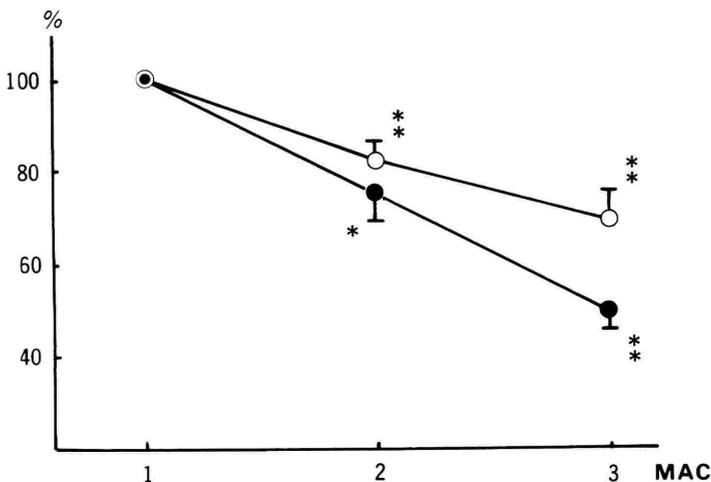


図8 CI

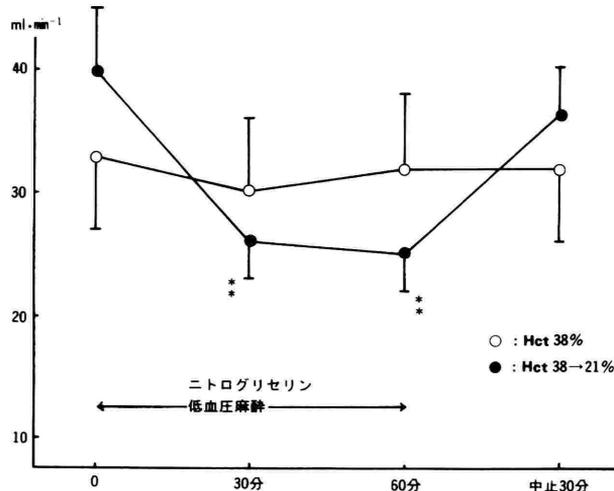


図9 冠血流量

5. ま と め

血液希釈の安全限界は、循環動態、臓器血流の点から検討すれば、Hct10%付近と考えられる。しかし、血液希釈の安全性に対し、各臓器の代謝機能や継続的安定性から検討した場合、安全限界はHct20%程度であると考えられる。しかし、そのHct20%でも一率に安全であると考えすることはできず、たとえ術前状態が良好であっても手術中にその安全性を求めるにはさらに、麻酔等による循環抑制を考慮に入れる必要がある。また血液希釈の安全域を高める薬物もはたして血液希釈状態で、通常状態と同様の効果が期待できるかは疑問で、血液希釈の安全域はさらに幅広く検討しなければならない。血液希釈状態の安全限界は、理論上はHct10%付近であるが、臨床上 Hct20%程度と思われる。しかし、たとえ Hct20%でも、十分なモニタリング等による観察が必要である。

文 献

- 1) 小堀正雄, 根岸 秀, 細山田明義: 血液希釈の呼吸循環動態に及ぼす影響. 麻酔 (1992) **41**, 225—231.
- 2) Clark TNS, Prys-Roberts C, Brio G, et al: Compensatory mechanisms in haemodilutional

anaemia. Br J Anaesth (1974) **46**, 799.

- 3) 高折益彦: 血液希釈と自家輸血, 麻酔 (1980) **29**, 1433—1442.
- 4) 小堀正雄, 根岸 秀, 細山田明義: 血液希釈が臓器血流に及ぼす影響——大脳皮質, 肝臓, 腎皮質——. 麻酔 (1992) **41**, 1714—1718.
- 5) 小堀正雄, 根岸 秀, 細山田明義: 血液希釈が心筋組織血流に及ぼす影響. 麻酔 (1993) **42**, 7—11.
- 6) Rosberg B, Wulff K: Regional blood flow in normovolemic and hypovolemic haemodilution. Br J Anaesth (1979) **51**, 423—430.
- 7) Foun-Chang F, Chen RYZ, Schuessler GB, et al: Effects of hematocrit variations on regional hemodynamics and oxygen transport in the dog. Am J Physiol (1980) **238**, H545.
- 8) Gisselsson L, Rosberg B, Ericsson M: Myocardial blood flow, oxygen uptake and carbon dioxide release of the human heart during hemodilution. Acta Anaesthesiol Scand (1982) **26**, 589—591.
- 9) 小堀正雄, 山田耕道, 毛利祐三, 他: 血液希釈が酸素消費量, 呼吸商に及ぼす影響. 自己血輸血 (1992) **5**, 47—50.
- 10) Takaori M, Safar P, : Critical point in progres-

- sive hemodilution with hydroxyethyl starch. Kawasaki Med J (1976) **2**, 211-222.
- 11) 小堀正雄, 根岸 秀, 細山田明義: 循環血液量減少性ショックの耐性についての研究 — 希釈血液状態と非血液希釈状態との比較 —. 麻酔(1994) **43**, 1680-1685.
- 12) Tanaka A, Noguchi M, Morimoto T, et al: Influence of hemodilution on hepatic energy metabolism in rat. Eur Sur Res (1987) **19**, 200-206.
- 13) 未発表.
- 14) 小堀正雄, 根岸 秀, 山田耕道, 他: 血液希釈状態の麻酔深度が循環系・臓器血流に及ぼす影響. 自己血輸血(1993) **6**, 76-82.
- 15) 小堀正雄, 根岸 秀, 福岡哲朗, 他: ハロセン低血圧麻酔が心筋血流に及ぼす影響 — 血液希釈状態, 非希釈状態との比較 —. 自己血輸血(1994) **7**, 58-63.
- 16) 小堀正雄, 根岸 秀, 細山田明義: 血液希釈におけるハロセンおよびニトログリセリンによる低血圧麻酔が冠血流に及ぼす影響. 麻酔(1995) **44**, 7月号掲載予定.