

血液希釈の限界—膠質輸液はどこまで使用できるか

—ヘモレオロジー，凝固・線溶系から—

福井医科大学 麻酔科蘇生科

後 藤 幸 生

はじめに

輸液，殊に膠質剤輸液による血液希釈の研究は，1960年代から1980年代にかけて，国の内外を挙げて極めて精力的に行われたが，その後は話題に乏しく，その当時得られた多くの貴重な成果も時代と共に忘れられた感があった。しかし今日，血液製剤の過剰使用が戒められる様になって，再び膠質輸液製剤の有効使用が叫ばれている。そこで過去のその当時の成果の一部を見直すのも意義あることであり，また現在でも立派に通用するものと考えている。

1 耐えうる限界に関する血液希釈実験報告例

出血を輸液のみで補った血液希釈の限界を生体にて検討する場合に，その前提として考えねばならないことは，

① それに用いる輸液剤の種類とその量によって異なること，そして

② 生体側の代償能の如何が大きく関わってくることである。

すなわち Ht 20%までは心拍出量の増加により酸素運搬量の維持が可能であり，Ht 10~20%になると，組織では酸素の取り込み率を増加して対処する。さらに Ht 10%以下になると，酸素解離曲線が右方移動し，酸素親和性の低下により，組織に酸素を与え易くするなどの代償機構が働くからである。

過去の実験報告では，例えば2.5倍の乳酸リンゲル液のみの輸液による Ht 20%が限界とするもの，また4.0倍で Ht 16%が希釈限界との報告¹⁾があるが，これに伴い浮腫や肺機能低下が生じ，非臨床的である。またコロイド剤輸液での出血同量輸液

のみで Ht 7—10%が限界という報告²⁾³⁾も，輸液するコロイド剤の副作用が問題となる。さらに実験的脱血量分の血液を再び速やかに戻すなら，Ht 4.7%で1時間放置されていても生存可能との報告⁴⁾等がある。

2 膠質輸液に伴う出血傾向に関する当時の海外報告例

輸液による血液希釈には，まず何よりもヒト血漿製剤（アルブミン，プラズマ）が最も生理的と考えられるが，高価なうえ，不足気味であり，血漿増量効果の点でも膠質代用血漿剤より劣っている。そこで Dextran 製剤が登場し，Ht 7.5~10%の血液希釈にも耐えることが報告⁵⁾されたが，1,000ml以上の輸液で必ず出血傾向が出現する⁶⁾こと，更に3,000ml以上の輸液では致命的 oozing が発生することが報告⁷⁾される様になった。しかしそれより以前に既に Dextran に関しては，大量輸液による出血傾向，あるいは出血時間の延長，血小板数減少，血小板機能の低下，fibrinogen 濃度の減少，また分子量が大となる程，凝固能が障害される等が報告されていた。

他方 Gelatin 製剤は出血量と等量置換による Ht 7.5%希釈の生存率は Dextran に劣るという報告の一方，出血量の1.5—2.5倍を輸液して，循環血液量を維持すれば Dextran と同等であるという報告⁸⁾もあるとともに，Dextran で著明な出血傾向がでる30%置換でも，さほどの出血傾向はみられないと報告⁹⁾されている。

次に1966年頃より報告のみられるハイドロキシエチルスターチ；HESにも，僅かに fibrinogen 濃度の減少，出血時間延長⁹⁾や prothrombin 低下¹⁰⁾の報告がある一方 fibrinogen 濃度の減少による出

血傾向は Dextran より軽度であるという報告¹¹⁾も見られる。しかしこれらの HES 製剤は DS 0.7 でいわゆる分子量の大きな HES についてのものであり、遅れて本邦独自に開発された HES_{0.55} (Hespander®) とは一線を画すべきものである。

3 臨床に即した方法によるわれわれの血液希釈実験

そこでわれわれは、各膠質液での希釈の限界を検討するため、犬による実験を行った。通常行われている出血等量置換希釈実験は、真の臨床に則したものではないことに鑑み、独自の方法で、臨床に則した実験プロトコールで実施した。

〔実験方法〕

イヌの大腿静脈カテーテルから、1回につき10 ml/kgを脱血、直ちに実験対象膠質輸液剤を平均血圧がコントロール値に回復するまで注入（もし復さなければ PCWP 15 mmHg になるまで）、これを1置換とし、数回繰り返して Hb 値が 2.0 g/dl となるまで置換操作を繰り返し、この時点を最大希釈とし、以後1時間維持した。その後血球成分のみを還血し、12時間後および24時間後の状態を観察するという方法である。

〔結果〕

1) 総脱血量と累積輸液量との量的関係：

実験を通じて、循環動態を一定に維持するため必要とした輸液総量は、その膠質輸液剤の種類により、大きな差が認められた。すなわち両者の相関関係を示す回帰直線から結局、LR 群では前半は脱血量の2.44倍、後半の50 ml/kg 以上の脱血量に達した時には、4.33倍を必要としていた。以下 MF-Gelatin 群が1.47倍、HES_{0.55}群が1.28倍を必要とし、Dx₇₀群1.13倍、Dx₄₀群0.93倍と、後2者では脱血量とほぼ等量の輸液量でまかなえた。

2) 血液レオロジー面からの検討：

(a) 血液粘度

cone-plate viscometer (Wells-Brookfield) でそれぞれ希釈各時期の血液粘度の測定を行った。当然、希釈と共に粘度の低下をみるが、特に① Hb 2.0 g/dl の最大希釈時に、2 cp 以下の低い血液粘度になったものは、LR 群、MF-Gelatin 群そして

HES_{0.55}群であり、また②高ズリ速度時、低ズリ速度時の微妙な違いを VGI；viscosity gradient index (値が小さいほど、低流速部位での粘度が低いことを意味し、微小循環血流での有利さ、またショック時の末梢循環での有利さを意味すると考える)を指標にして計算すると(図2)、最大希釈時の LR 群；2.0、Dx₇₀ 群；1.6、MF-Gelatin 群；1.55、に対し、HES_{0.55}群；1.2、Dx₄₀群；1.15となり¹²⁾、その面で、Dx₄₀、HES_{0.55}は末梢血流改善剤としても有利と思われた。

(b) 赤血球膜陰性荷電

ところで、赤血球膜には glicokalix (糖蛋白) があり、これが生体電位の面で陰性に荷電している。これを利用して、それぞれの希釈時点でのイヌ赤血球の電気泳動実験¹³⁾を行ってみた。その測定結果でも、HES_{0.55}群の様に血球膜の陰性荷電を希釈時に増強するものは、互いの電気的反発により、血球を凝集し難くし、微小循環に好都合である。なかには陰荷電を抑制するものもあるので注意が必要である。

(c) 最大希釈時の血球形態

そこでこの状態の時の赤血球相互の形態を、微分干渉顕微鏡下に観察してみた。それらの比較結果は写真に見るように、微妙な影響の違いを可視的に知ることができた。例えば Dx₇₀による Hb 2.0 g/dl に至る最大希釈時には、rouleaux formation を来し、あたかも coating された様に見える¹²⁾。この点 HES_{0.55}輸液による血液希釈下でも自然の血球形態を維持できることが印象づけられた(図1)。

3) 血液凝固系への影響から

フィブリノーゲン値はいずれの群も希釈とともに、著しい低下をみ、群間に差を認めなかったが、PTT (部分トロンボプラスチン) は LR 群以外は著しく延長した。HES_{0.55}群は8回目の脱血輸液を繰り返すまでは、ほぼコントロールに近い値を保ったが、両 Dx 群は4回目の置換時に既に延長していた(図3)。結局、血球を戻して後、4時間自然放置した頃から、Dx₄₀、Dx₇₀群は出血傾向を来し、Hb 値も回復せず、24時間後出血死したものが50%に達した。生存率は HES_{0.55}群と MF-Gelatin 群；80%、LR 群；60%であった¹⁴⁾。

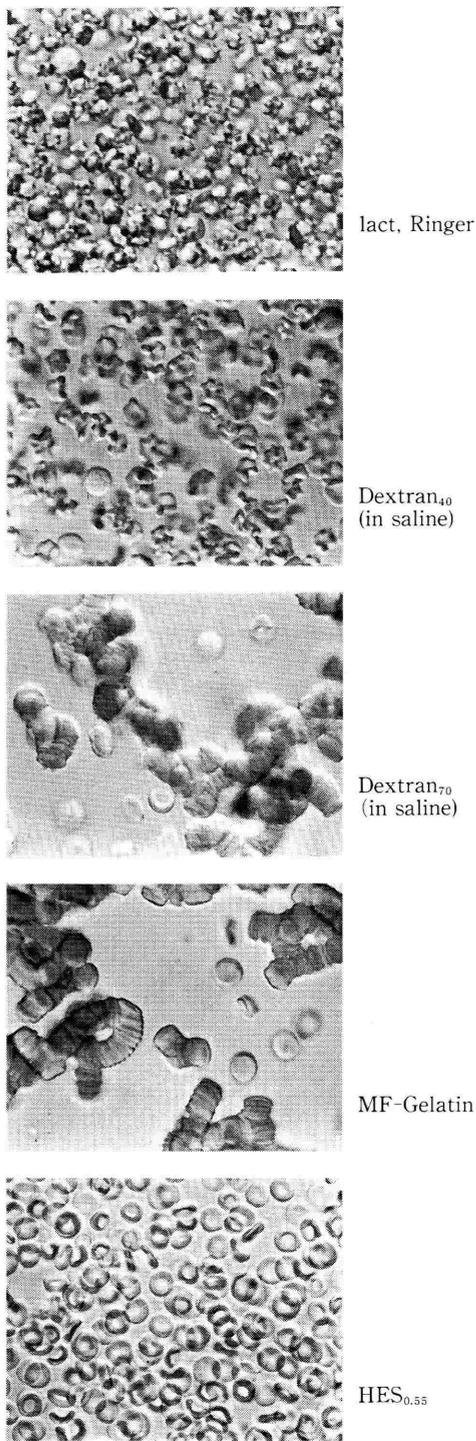


図1 膠質輸液による最大血液希釈犬(Hb 2.0 g/dl)の血球像(対照; L-Ringer)

4 膠質輸液による出血・凝固機能に関する実験成績報告から

30 ml/kgの交換輸液犬で凝固・線溶系に対する HES_{0.55}輸液の影響を、リンゲル液を対象に Dx₄₀と6時間および6日間にわたり比較観察した実験成績¹⁵⁾によれば、Dx₄₀群は投与1時間で著しい出血時間、APTT(活性部分トロンボプラスチン時間)の延長を認めること、そしてその後1日~6日にかけて、fibrinogenがかえって増加する現象を指摘している。この点 HES_{0.55}輸液ではいずれの影響も少なかった。同時に線溶系に対しても、Plasmin 活性が Dx₄₀群で一次的に低下するが、 α_2 -plasmin-inhibitorは両者とも同様に1~6日にかけて増加するという。

また家兎を用い、thromboelastogramで血液凝固及び線溶系に及ぼす影響をリンゲル液を対象に、Dx₇₀、Dx₄₀、および HES_{0.55}輸液を比較検討した成績¹⁶⁾によると、①60 ml/kg、1回投与の場合、HES_{0.55}輸液群は正常値を保ったが、Dx₇₀群はr値(反応時間; reaction time)、k値(凝固速度; clot formation time)延長、ma値(最大振幅; maximum amplitude)減少をみ、②同じく30 ml/kgを4日連続投与した場合も同様の結果を得ている。③また脱血交換輸液後の線溶試験における euglobulin 溶解時間には群間に著変を認めていない。そして血清蛋白濃度もいずれも3日目以降、前値に回復していることより、何か特異的なことが生じたのではなく、単なる希釈によると説明できる。ただ Dextran 70については過去の報告で、dextran-fibrinogen 結合体の生成(Ricketts; 1952, Weil; 1956)、fibrinogenの生成抑制(Fletcher, 1952)、血小板の減少(Swank; 1958, Adelson; 1958)が報告されており、前述のわれわれのレオロジー的研究結果とあわせて考えると、これらが総合されて凝固機能の回復が遅くなったものと推察される。

5 術中大量出血に対して血液希釈の限界は?

1) われわれの経験した臨床集計の分析から
 先ず1972~78年の6年間、当時所属していた施

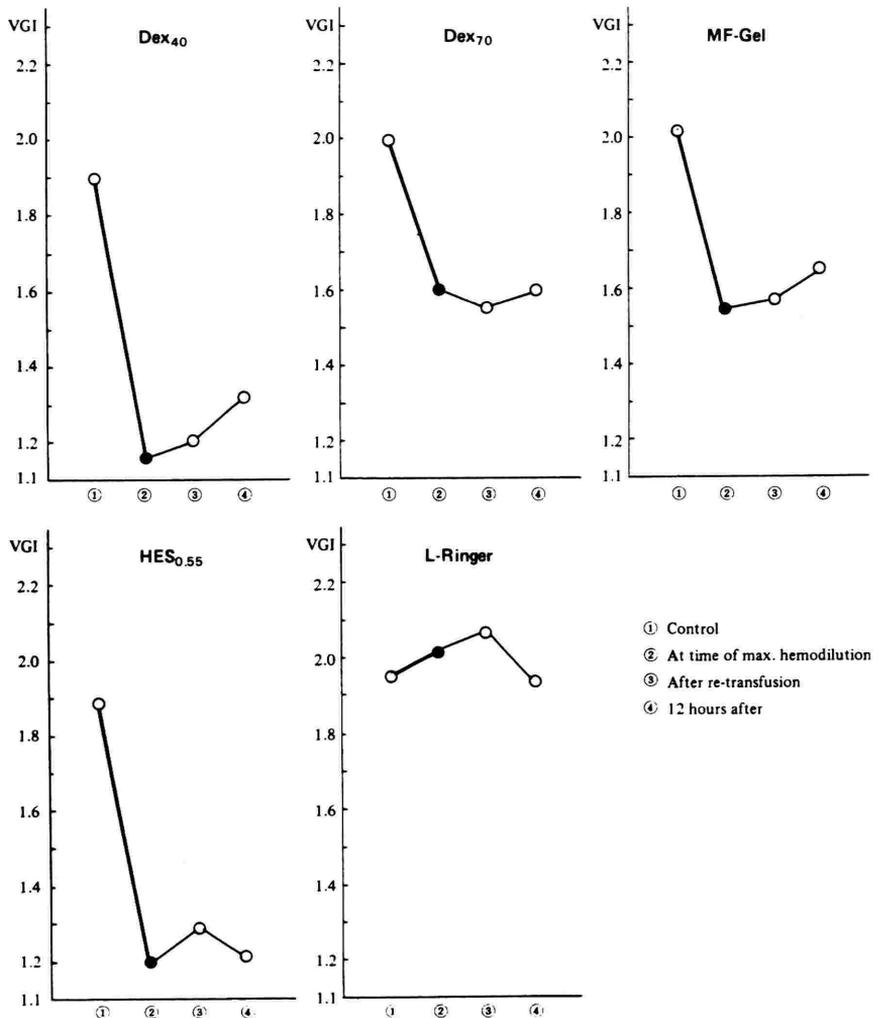


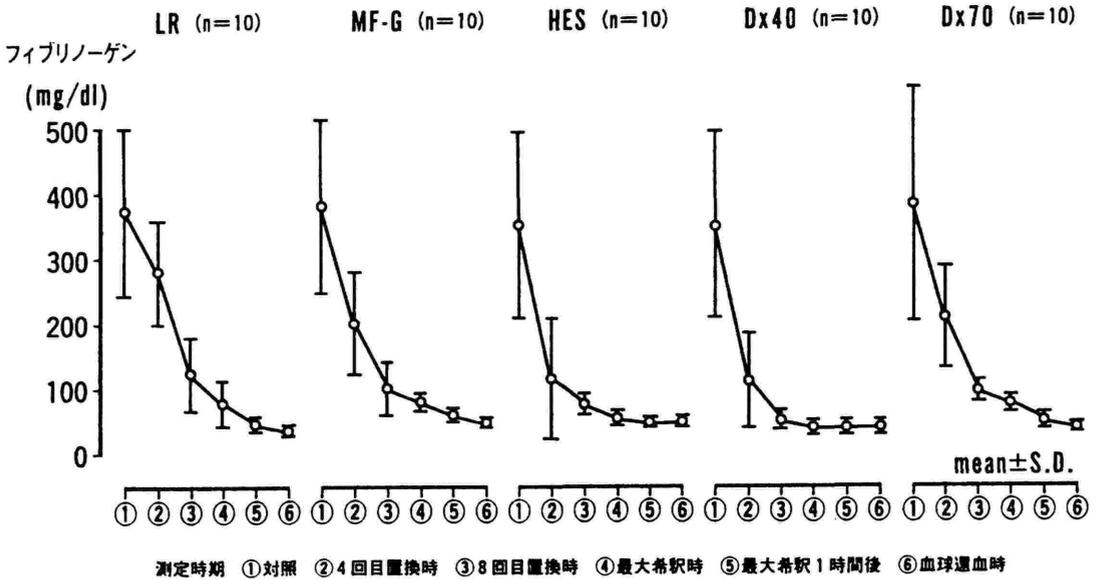
図2 膠質輸液による血液希釈後の血液粘度における VGI (Viscosity Gradient Index) の変動 (対照: L-Ringer)

設 (名市大 麻酔科) で経験した症例で、出血量 1,000 ml 以上、かつ膠質代用血漿 (当時 MF-Gelatin 製剤使用) 1,500 ml 以上を輸液した約 386 例を分析してみた。

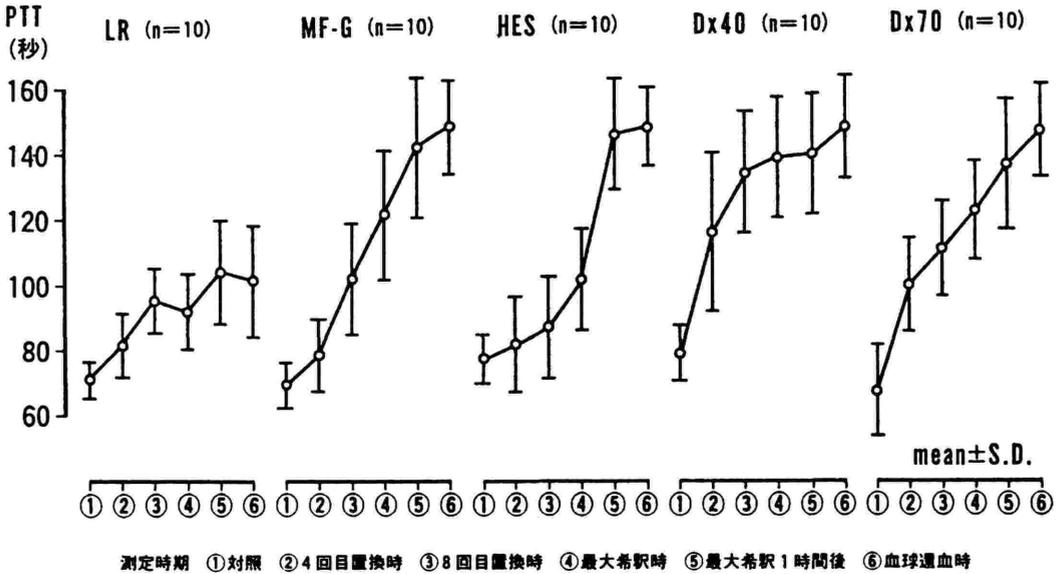
図4は出血量別に、輸液輸血の量を一纏めにしたものである。なおこの時の術中輸液方針は手術開始1~2時間までに1,500~2,500mlの乳酸リンゲル液を輸液、出血量が1,000ml以上になるまでは膠質代用血漿を併せて輸液する。そしてHbで6~9 g/dlの血液希釈状態を保ちつつ、輸液・輸血量を循環動態を一定に保てる様に調節した。結果

はそれぞれ出血量の1/2は輸血で補われ、残り1/2が膠質代用血漿剤で補われ、乳酸リンゲル液(LR)はいずれも2,000~3,000mlが投与されたということになる。このうち、大量出血量の定義を循環血液量の1.2~1.5倍とすれば、約6,000ml以上ということ、図右の2群がそれに相当する。すなわち出血量6,000~10,000ml; 10例と1万以上; 17例をそれぞれ大量出血群、超大量出血群とすると、この超大量出血群17例中に12例の死亡例がある。

この12例を詳細に検討してみると、最低 Hb 値



フィブリノーゲン値の変化



PTT の変化

が6.8や7.8 g/dl (Ht 換算約20%) あっても死亡したものがある。これは遷延性ショックを起していたものであった。一方1万以上の出血でも、救命できた5例を見ると、最低 Hb1.7や1.8 g/dl (Ht

5.4%)と極端な血液希釈例にも拘らず、ショックを起していないのが、前者と大いに異なる点である。そこで出血量の如何に拘わらず、Hb が5 g/dl 以下となった症例30例のみを図5に示す。すな

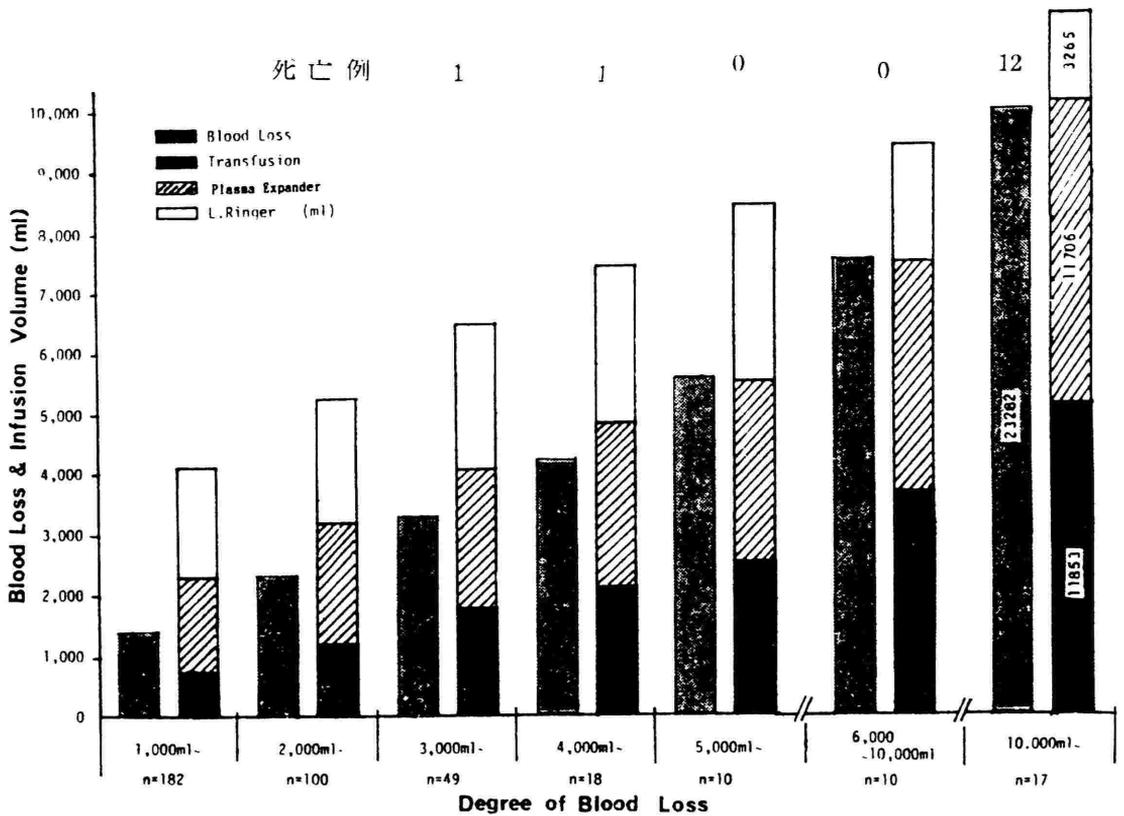


図4 術中出血量と輸血，輸液量の関係

わち6,000ml以上の大量出血で高度血液希釈した例は13例あり，8例の死亡例をみると，最低Hb値よりも出血性ショックが，よりリスクファクターになっていることを示している。ショックに陥らなかったものに，高度の血液希釈に起因する死亡例はなかった¹⁷⁾。

2) 極端な血液希釈救命例の報告例から

中西ら¹⁸⁾は1万近い出血症例14例に，限定的血液希釈法(輸血を出血量の60%に抑え，Hespander®を平均3,500mlと乳酸リンゲル液輸液にて補う)を行い，血小板を新鮮血等で補いさえすれば，粘着能は回復し難かったが，活性凝固時間の回復も早く，特に問題はなかったと報告している。その中には出血量19,000ml，これに対しHespander®実に1万mlを使用して救命した1例が含まれている。本例ではHb 4.0g/dlが最大希釈レベルであった。

同様，われわれのところでもRecklinghausen病の手術に際し，予期せぬ15,000mlの出血に対し，輸血1万，Hespander® 6,500ml(13本分)を含む輸液管理で救命した症例を経験している¹⁹⁾。この症例はさすがに術後PT, APTT延長，fibrinogen減少，FDP増加のDIC状態に陥り，回復に数週間を要した。本症例の最大希釈Hbレベルは実に1.9g/dlであった。

6 臨床でみられる出血・凝固に関する報告例から

Dx₄₀，MF-Gelatin，HES_{0.55}群あわせて90例につき，血液希釈体外循環を行い，術中・術後の出血量を比較した臨床報告²⁰⁾では，平均してDx₄₀群37ml/kg，MF-Gelatin群29ml/kgに対しHES_{0.55}群23ml/kgと後者ほどこの点有利と報告されている。

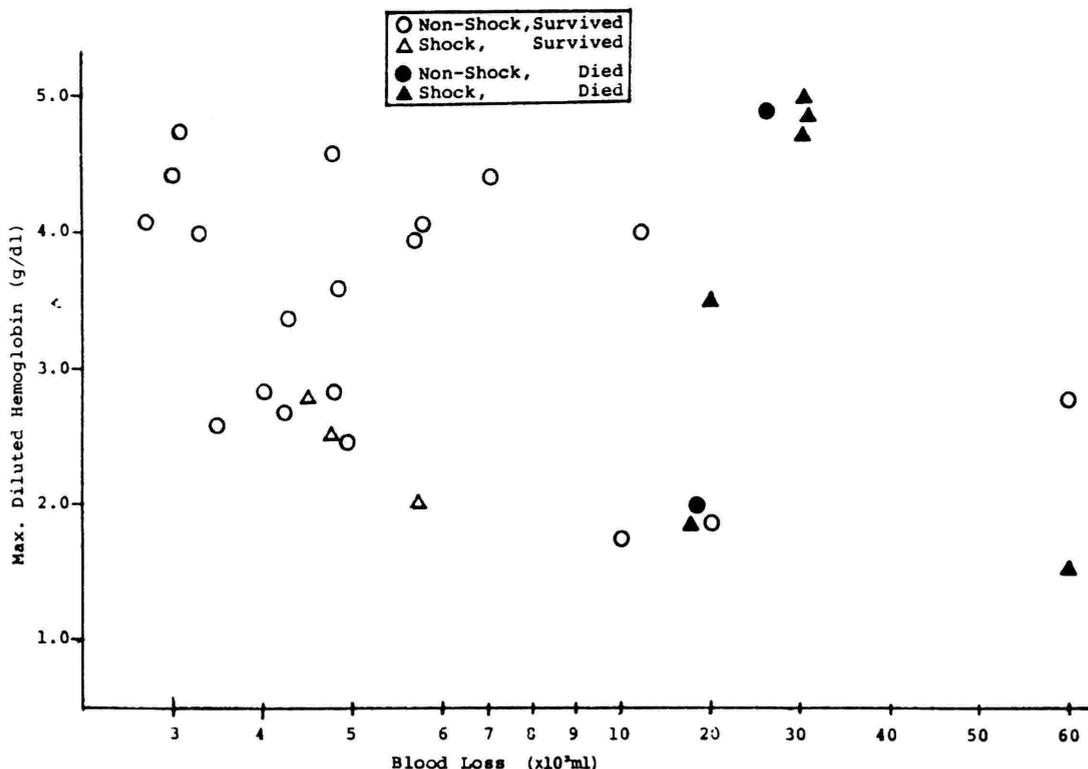


図5 高度血液希釈（ヘモグロビン5.0 g/dl以下）の症例；
最低ヘモグロビン値，出血量と shock の有無，転帰の関係

また HES_{0.55} 連日 500ml を 10 日間輸液して出血・凝固を調べた臨床成績でも PT (プロトロンビン時間), PTT (部分トロンボプラスチン時間) に変動なく, fibrinogen 値の漸減傾向は最終 87% まで, plasminogen 値の漸減傾向も最終 94% まで, そして antithrombin III の漸減傾向も最終 88% までであり, thromboelastogram による r 値の漸減も最終 77% まで, ma 値の漸減は最終 97% までで, k 値の変動は最終 158% であったと述べている²¹⁾。

7 臨床血液レオロジー的観察から

一般臨床の通常の輸液管理で, われわれは LR を約 1,000ml 輸液後に, 各膠質輸液を 500ml 追加輸液し, その直後の患者血液での赤沈 (血沈) を比較してみた。当時米国から輸入され置換度の高い, いわゆる高分子量の HES_{0.7} や従来の Dx₇₀ は極めて

著しい赤沈亢進を来したが, Dx₄₀ は軽度, そして HES_{0.55} は殆ど亢進を来さなかった²²⁾。この臨床研究の一環として, 各輸液後, 血液型を全例でチェックしたところ, 全 90 例中 1 例; Dx₇₀ 輸液後に, A 型を AB 型と誤認する様な pseudo-agglutination を来したものを認めた²³⁾。これは前述のわれわれの犬での希釈実験で証明した様に, 一時的な colloid coating による血球の intravasucular coagulation すなわち leuloux 形成によるものと思われ, 同様血小板機能にも影響することをうかがわせる結果と考えられる²⁴⁾。

結 論

血液希釈の凝固因子の許容最低レベルは 30% とされるが, このことは循環血液量の 1.2 倍の置換で血中物質の 30% まで希釈されるという Collins の

理論²⁵⁾に従えば、6,000以内の無輸血置換なら何とかなるということの意味する。

結局我々の臨床例も含めて、Hb 3.0 g/dl (Ht 9%)前後が最大希釈の限界か?ということになる。ただ血液希釈に伴って、臨床的に問題になる一つはショックであり、その引金になるのが呼吸機能への影響である。この様な呼吸機能障害や遷延性ショックにならない様に管理し、循環さえうまく維持できさえすれば、また少し遅れても血球成分を一定レベルに戻すことができるならば、例え一時的に適切な膠質輸液剤を用いる高度の血液希釈を行っても、代償機構もあり、生命維持は可能と考える。

文 献

- 1) Moss G : Fluid distribution in prevention of hypovolemic shock. Arch. Surg., (1969) **98**, 281—286.
- 2) Lewis JH, Szeto ILF, Bayer WL, et al. : Severe hemodilution with hydroxyethylstarch and dextrans. Arch. Surg., (1966) **93**, 941—950.
- 3) Takaori M, Safar P : Acute, severe hemodilution with lactated Ringer's solution. Arch. Surg., (1967) **94**, 67—73.
- 4) Michalski AH, Lowenstein E, Austen WG, et al. : Patterns of oxygenation and cardiovascular adjustment to acute, transient normovolemic anemia. Ann. Surg., (1968) **168**, 946—956.
- 5) Messmer K, Brendel W, Sumder-Plassmann L, et al. : Modified gelatins as plasma substitutes ; Bibl. Haemat. Karger, Basel (1969) p. 261—269.
- 6) Gollub S, Shaefer C and Squitieri A : The bleeding tendency associated with plasma expanders. Surg. Gynec. Obstet. (1967) **124**, 1203—1211.
- 7) Miller KH : In Modified gelatins as plasma substitutes (Edited by Lundsgaard-Hansen), Karger. (1969) p.434.
- 8) Gollub S., Vanichanan C, Schaefer C. et al. : A study of safer plasma substitutes. Surg. Gynecol. Obstet. (1969) **128**, 1235—1243.
- 9) Ballinger WF, Murray GF and Morse EE. : Preliminary report on the use of hydroxyethyl starch in man. J. Surg. Res. (1966) **6**, 180—183.
- 10) Cheng C., Lerner B., Lichtenstein S., et al. : Effect of hydroxyethyl starch on hemostasis. Surg. Forum. (1966) **17**, 48—50.
- 11) Lewis JH., Szeto ILF., Bayer WL., et al. : Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextrans. Arch. Surg. (1966) **93**, 941—950.
- 12) Goto Y., Sakakura S., Hatta M., et al. : Hemorheological effects of colloidal plasma substitutes infusion—A comparative study—. Acta Anaesth. Scand. (1985) **29**, 217—223.
- 13) Goto Y., Aochi O. : Electrophoresis of red blood cells using U-tube method and influence of plasma substitutes. Asian Med. J. (1974) **17**, 125—133.
- 14) 八田 誠 : L. Ringer 液および各種代用血漿置換による高度血液希釈の影響に関する実験的研究(学位論文). 名市大医誌 (1989) **40**, 759—775.
- 15) 百々研次郎, 光岡康広, 石橋裕二 他. 交換輸注犬の凝固・線溶系に対するヘスパンダー®の影響. 杏林製薬社内資料.
- 16) 入倉 勉, 岡田孝道, 玉田輝己. 代用血漿剤 Hydroxyethyl Starch 溶液 (Hespander®) の研究(第10報); Hespander®の血液凝固および線溶系に及ぼす影響. 応用薬理(1972) **6**, 1429—1439.
- 17) 宮野英範. 輸血節減を目的とした血液希釈による術中管理と肝性昏睡に対する交換輸血への適用(学位論文). 名市大医誌 (1979) **29**, 391—413.
- 18) 中西拓郎, 矢作直樹, 田辺隆一 他. 不測の大量出血に対する代用血漿 hydroxyethyl starch (Hespander®) を使用した限定的血液希釈の経験. 日臨麻誌 (1984) **4**, 53—61.
- 19) 清水芳盛, 八木裕一郎, 後藤幸生 他. 大量出血に対し代用血漿輸液で救命し得た Recklinghausen 病の1例. 臨床麻酔 (1986) **10**, 959—962.
- 20) 釘宮敏定, 調 極治, 草場英介 他. 血液希釈体外

- 循環におけるヘスパンダーの使用経験. 診療と新薬 (1978) **15**, 447—451.
- 21) 渡辺 博, 長谷川毅, 宋 午達 他. 6 % Hydroxyethyl starch (Hespander[®]) の血液凝固線溶系に対する影響. 診療と新薬 (1979) **16**, 645—649.
- 22) 後藤幸生, 松本圭佑, 木村 裕 他: 代用血漿輸液の臨床的研究—低分子 HES を中心に—. 麻酔 (1972) **21**, 849—859.
- 23) Goto Y.: Difficulty in blood typing after infusion of plasma substitutes—Relationship to erythrocyte sedimentation rate and rouleaux-formation—. Jap. J. Surg. (1974) **4**, 216—221.
- 24) 後藤幸生, 血液代用剤. ICU と CCU (1978) **2**, 385—399.
- 25) Collins JA: Problems associated with the massive transfusion of stored blood. Surgery (1974) **75**, 274—295.