

教育講演

人工膠質液と血漿量 Artificial Colloid Solution and Plasma Volume

高折益彦
東宝塚さとう病院

はじめに

手術、外傷などによる出血に際して血液循環を維持するためには血漿量を維持することがもっとも重要である。また組織酸素代謝の維持についても、止血機能の維持についても各血液成分の最低有効濃度を考慮してそれぞれを使用しなければならない¹⁾²⁾。血漿量の維持にアルブミン液を使用することはもっとも短絡的ではあるが、その原料をいまだヒト血漿に依存していること、そしてその価格が高価格であること、さらにその使用による蘇生効果が生理食塩液と同等、あるいはむしろ少なかつたような臨床成績³⁾⁴⁾が発表されていることなどからその実地使用には少なからぬ問題を投げかけている。一方、人工膠質液（代用血漿剤）のわが国での使用は極めて微々たるものがある。とはいえ人工膠質液の膠質浸透圧効果はアルブミン液に勝るものがある。またすでに発表されている sealing 効果のような特異的な性質も認められる。本稿においては晶質液による血漿量維持効果の限界、これに対して人工膠質液の有効性の面を中心に検討することとした。

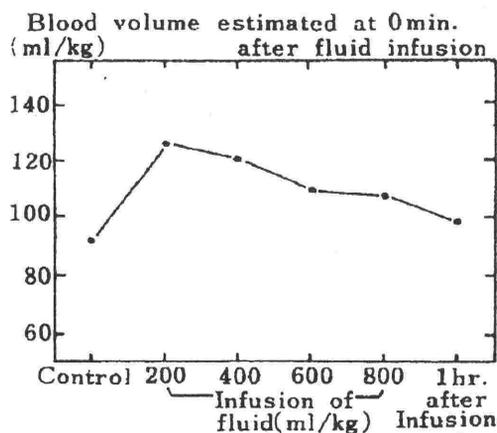
1. 晶質液投与と血漿量

1) 単純投与での血漿量、血液量変化

我々は全身麻酔下の手術を受ける患者、ならびに研究に同意した健康人志願者を対象に 60 ml/kg 量の乳酸リンゲル液を 1 時間で投与して血漿量の変化を観察した⁵⁾。その結果、投与量の 13% のみが血管内に残存することを認めた。すなわち 50 kg の症例に 3,000 ml を投与して 390 ml の血漿量増加を得るのみであった。これ以上の量の晶質液を投与する

ことは倫理的な観点からできなかつたが、さらなる増加は少ないと予想された。そこで動物実験⁶⁾で 200 ml/kg の晶質液を 20 分毎に投与し、最高 800 ml/kg 量まで投与を行った。図 1 のごとく最初の 200 ml/kg 量を投与した場合が最大の血液量増加（+40%：注入量の 20%）を示し、以後投与量が累積するにしたがつてむしろ血液量、すなわち血漿の増加量が減少した。その機序として血管内圧が上昇し、血管内水分が血管外に流失するとともに一部血漿蛋白、とくにアルブミンが肝内類洞などのように大分子も透過するような脈管系から血管外に流失し、血液膠質浸透圧が低下したためと推測した。

図 1. Crystalloid solution 投与による血漿量変化—2

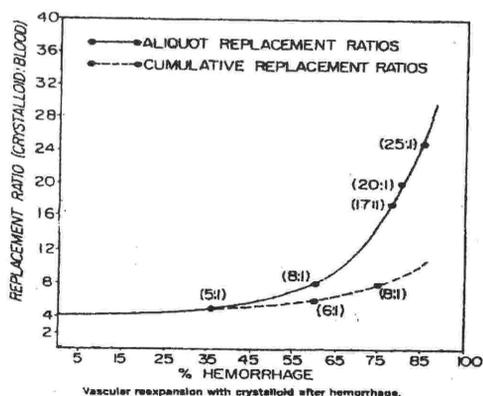


Lactated Ringer' 大量投与にともなう血液量の変化
高折益彦 麻酔 19: 921-928, 1970

2) 出血に対しての投与での血漿量、血液量変化

1946年に Sayers ら⁷⁾は出血による血液量の減少を晶質液で補う場合、その出血量の2-3倍量が必要であると発表した。そして Dillon ら⁸⁾の研究でも出血量の2.5倍量の晶質液を用いている。これにもとずき我々も2.5倍量の乳酸リンゲル液で血液交換、すなわち血液希釈を行ったが膠質液で得られた希釈値に到達する以前に動物はすべて死亡した⁹⁾。なお死亡する直前に測定することができた血液量は希釈前の65%に減少していた。Rush ら¹⁰⁾も晶質液では出血による血液量減少は補えないと報告した。Moss は¹¹⁾は図2に示すように膨大な量の晶質液を注入すれば出血に対する循環血液量の減少を防ぎうると想定している。しかし我々は上述の血液希釈の研究から晶質液の注入で血液量維持はできないと信じている。平成12年度¹²⁾に、また平成17年にも改定されて厚生労働省から出された適正な輸血療法に関する指針には10 ml/kg 程度の出血は晶質液にて補うとある。すなわちこの程度の晶質液による血液希釈、すなわちごく僅かな膠質浸透圧の低下では血漿量の減少が少なく、また血液貯蔵臓器からの血液放出等で機能的循環血液量は保たれるものとも思われる。循環機能は維持できても実際に血液量の維持ができているか疑問と考えている。

図2. 出血に対し Crystalliod solution 投与の血液量維持効果



Moss, G. Fluid distribution in prevention of hypovolemic shock Arch. Surg. 98: 281-286, 1969

2. 血漿量を維持するための膠質液

1) 膠質浸透圧 (COP) の発生

COPは大分子(分子量>5,000)、かつ親水性の大分子が溶媒、水に溶解している状態、すなわちコロイド状態で発生する。すなわちこのようなコロイド液がその大分子が通過出来ないの半透膜を隔てて外部の溶媒と接するときCOPが発生する。phospholipidのような脂肪には親水性がないので、そのコロイド・エマルジョンにはCOPが生じない。すなわち溶質である大分子の中に水分子が包埋される力、water binding capacity によってCOPが生じる。そのためCOPはその分子の物性、分子構造などによって決定される。

このようなコロイドは線状コロイドと球形コロイドとに大別できる。フィブリノゲン、デキストラン(Dx)、ゼラチンなどは線状コロイドに、グリコーゲン、アルブミン、HES(hydroxyethyl starch)などは球状コロイドに属する。一般に線状コロイドではその分子量に対して発生するCOPが大きい。これはDx液とHES液との比較からも理解できる。また表1のように同じDxについても分子量が大きくなるとCOPは小となる¹³⁾。さらに溶質の量が多くなる、すなわち溶液の濃度が高くなるとCOPは指数関数的に上昇する。また上述したごとく溶質の分子構造によって変化することはHES分子でのわずかな違い、すなわちhydroxyethylationの数(DS)によっても変化している。すなわちいずれも7% HES溶液でありながら、Mw = 130,000、DS = 0.4のCOPは36 cmH2O、Mw = 70,000、DS = 0.50 - 0.55のものではCOPが24 cmH2Oとなっている¹⁴⁾。前者は後者の分子量のほぼ2倍の分子量を有するゆえに本来ならば後者よりも低い膠質浸透圧であるべきであるが、実際には逆の結果となっている。さらにhydroxyethylationの位置、すなわちC2/C6比も関係してくるのでHESでの膠質浸透圧の決定は複雑となってくる。

表 1. Dextran の分子量と Water Binding Capacity

Mol. weight of Dextran	Isotonic conc.	Water binding capacity in ml/g Dextran
20,000	2.37	42.2
40,000	3.42	29.2
60,000	3.91	25.6
80,000	4.20	23.8
100,000	4.38	22.8
120,000	4.50	22.2
140,000	4.59	21.8
160,000	4.66	21.4
180,000	4.71	21.2
200,000	4.75	21.0
1,000,000	5.10	19.6

Ingelman, B. et al. Properties and Applications of Dextrans
Almqvist & Wiksell Stockholm 1969 p-28

表 2. 各種膠質液の比較

	Albumin		Dextran in normal saline		Hetastarch	Pentastarch	Gelofusine
	5%	25%	Dextran 40	Dextran 70			
Average molecular weight (D)	70,000	70,000	40,000	70,000	450,000	260,000	30,000
Sodium level (mEq/l)	130~160	130~160	154	154	154	154	154
Osmolality (mOsm/l)	300	1,500	308	308	310	326	NA
Plasma volume expansion (ml/500 ml infused)	500	1,700	500~1,000	500~700	500~700	600~800	500
Duration of volume expansion	<24 h	<24 h	<6 h	<24 h	<36 h	<12 h	<4 h
Dose limitation			≤ 2 g/kg/day		20 ml/kg/day	20 ml/kg/day	
Approximate cost per litre in US\$ (SUS)	360	400	200	150	130	150	NA
Incidence of allergic reaction (%)	0.011	NA	0.007	0.069	0.085	NA	0.066

^a Drug Topics Red Book. Montvale (NJ) : Medical Economics Co., Inc., 1996.

NA-not available.

Roberts, J.S., Bratton, S.L. Colloid volume expanders : Problems pitfalls and possibilities Drug 55: 621-630, 1998

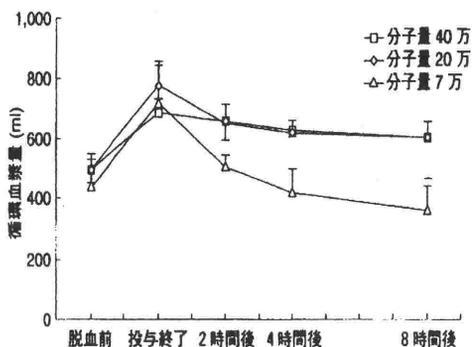
2) 人工膠質液の血漿量増量・維持効果

表 2 は現在臨床で使用されている各種膠質液の化学的、生物学的性状の比較である¹⁵⁾。特に注意すべきは一定量を生体に注入した際に生じる血漿量の増加の程度である。これがそれぞれで異なるのは上記の種々の物理・化学的要因によっている。しかし生体に投与した場合にはさらに種々の因子によってその増量効果、持続効果が異なってくる²⁾。

前述のごとく同一膠質液でもその膠質の分子量、すなわち分子サイズの差によっても血漿量の反応が異なる。すなわち分子サイズが大となれば血漿量増加効果は低下する¹⁶⁾。し

かし血漿量増加効果は持続する。たとえば図 3のごとく HES400 では血漿の増加は血液希釈直後には少ないがその増加は持続する。一方、分子が小さい HES70 の血液希釈直後の増加は大きい持続性はみられない。これに反して HES200 では HES400 よりも大きな増加を示し、HES400 と同等の持続性を示す¹⁷⁾。また同一膠質物質溶液でもその濃度によって血漿量反応は異なる。図(4)は同一の修飾ゼラチンではあるが三種類の濃度のもので血液希釈を行ったときの血漿量変化である¹⁸⁾濃度に比例して増量効果がみられる。また一定濃度以上でないとい増量効果は得られない。

図3 異なる分子量6% HES液投与後における血漿量変化

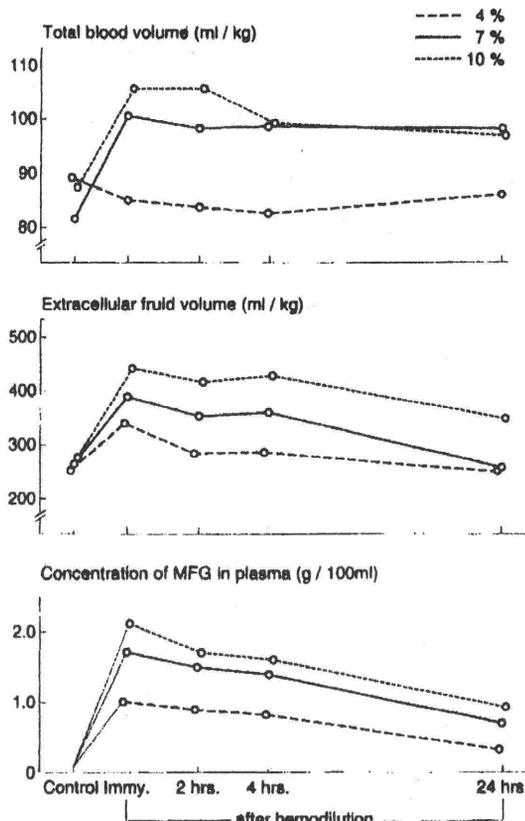


日本製薬社内資料 大阪研究所の好意により提供を受ける

同一膠質物質、同一分子量、同濃度の液でもその膠質を溶かしている溶媒の差によっても投与後の血漿量の反応が異なる。溶媒が5%ブドウ糖液であるDx液を臨床で使用して血漿の減少がみられた。ことから動物実験で生理食塩液に溶解したDxで血液希釈を行ったところ血液量の増加がみられたが、5%ブドウ糖液に溶解したDxでは血液量の減少がみられた¹⁹⁾。これはCOPは同等でも晶質浸透圧の維持がえられなかったことを示している。HESは腎からの排泄以外に血漿内でのalpha amylaseにより分解されるので、それによる血漿量変化もみられる¹⁷⁾。図(5)に示されるように同じ分子量のHES液であっても、そのHESのhydroxyethylation, DS (degree of substitution)の差、すなわち血漿内での分解率の違いから血漿量増加の持続性に差を生じる。

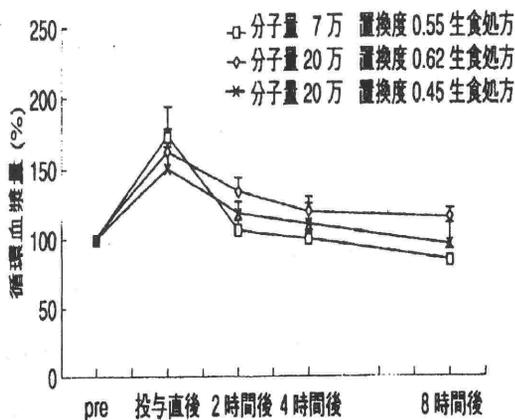
アルブミンの分子量は69,000と均一である。しかし多くの膠質物質の分子量はある一定の分子量を中心にそれよりも大きなもの、逆に小さなものから構成されていて決して均一の分子量、分子サイズではない。そのバラツキの程度を分散度と称し、重量分子量と数分子量との比、Mw/Mnで表わされる。この値が大きなものでは比較的小さな分子の含まれる量が多くなり、図(6)のごとく血管外への移行量が増加する。そのため同一分子量の膠質物質の溶液でありながら、投与後の血漿量維持効果が低下する²⁰⁾。

図4 異なる濃度の修飾Gelatin液投与後の血漿量変化



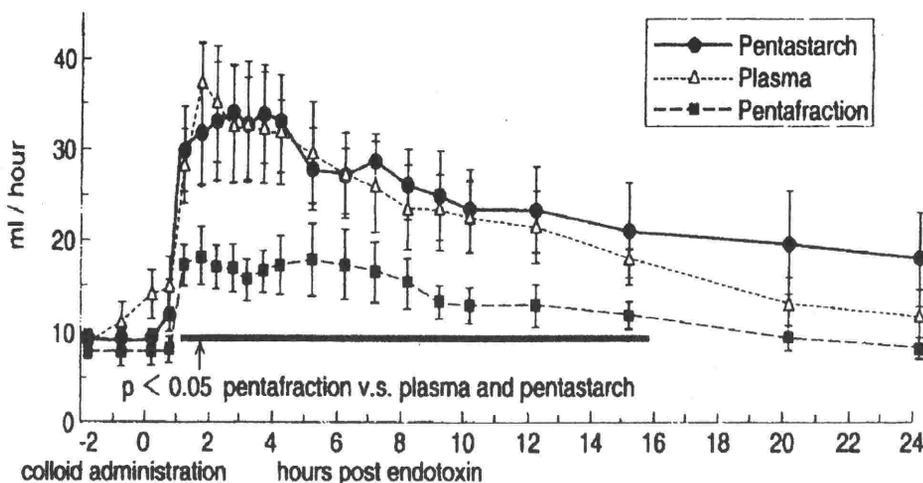
戸崎洋子他、代用血漿剤 Modified Fluid Gelatin に関する実験的研究(2) 麻酔 18 : 932-941, 1969

図5 置換度(DS)の異なるHES溶液投与後における血漿量変化



日本製薬社内資料 大阪研究所の好意により提供を受ける

図6. Endotoxin を投与された羊肺リンパ流量化—
異なる HES 製剤注入の影響



Traber, L.D. et al. Pentafraction reduces the lung lymph response after endotoxin administration in the ovine model *Circ. Shock* 36: 93-103, 1992

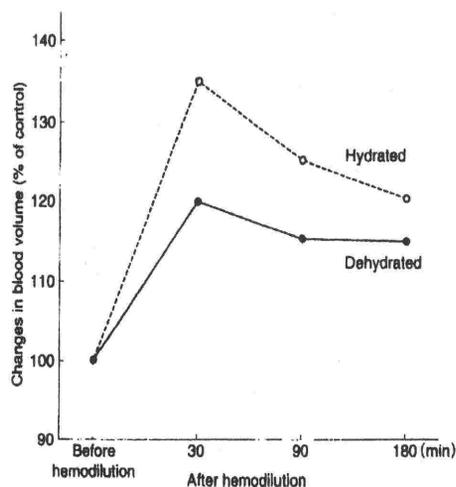
膠質液の注入速度も血漿量の反応に影響する。血液希釈を行う速度が比較的緩やかな場合、たとえば HES70 液では投与中から HES 分子の尿への排出があり血漿量の増加はほとんど認められない²¹⁾。臨床での膠質液の使用においてはほとんどこの条件に該当する。血液希釈時の心拍出量の増加には単に末梢血管抵抗の減少のみではなく、心への前負荷の増加が必要であることからこの事実に注意が必要である。

膠質液の投与量は当然血漿量に変化をあたえる。Wasserman ら²²⁾は Dx を投与した際の血漿量の増加率は 10 ml/kg で最大で、それよりも増量すると次第に増量率が低下することを認めている。少なくともある一定量までは投与量に比例して血漿量の増加率は上昇する。しかし投与量が一定の極限に達するとそれ以上は増加は期待できないと推測される。しかし膠質物質が pinocytosis される速度、RES 系の飽和度にも影響される。また Wasserman ら²²⁾は血管内圧の上昇は膠質物質の血管外移行を促進することも認めている。すなわち出血後の膠質液の投与で血漿量増加は正常状態での投与に比較して効率が良いことを示した。すなわち正常人に膠質液を注入して増加する血液量は乏血患者に同量を投与して増量する量、あるいは血液交換での血液量

変化よりも少ないことを示している。

また多くの人工膠質液は生理的血漿よりも高い膠質浸透圧を有している。したがってこれらの膠質液を血管内に注入した場合には血管外の組織間液、一部細胞内液が血管内に移行する。しかし脱水状態では組織間液の COP にも上昇があり、さらに組織間液の静水圧の低下があり上記の血管内への水分移行が減少する。すなわち図 7 に示されるように膠質液投与後の血漿量の増加が少ないことが認められる²³⁾。

図7. 7%Dx70 液にて血液希釈を行った際の



高折益彦 血液希釈 循環制御 1:93-106, 1980

表 3. 各種膠質の熱傷後の血管透過性

Solution	Group	No.	Mean \pm SD		p Value, compared with HES (F _M)
			Pre-scald	30 min post-scald	
HES (F _M)*	IV	16	0.95 \pm 0.04	0.82 \pm 0.05	—
Ringer's	I	10	0.93 \pm 0.02	0.39 \pm 0.11	<0.05
Albumin	II	15	0.94 \pm 0.02	0.58 \pm 0.05	<0.05
HES (F _L)†	III	13	0.95 \pm 0.02	0.51 \pm 0.12	<0.05
HES (F _S)‡	V	13	0.96 \pm 0.03	0.61 \pm 0.08	<0.05

Legend: HES, Hydroxyethyl starch.

*Medium molecular weight fraction, 100,000-300,000 daltons.

†Large molecular weight fraction, 300,000-3,400,000 daltons.

‡Small molecular weight fraction, less than 50,000 daltons.

Zikria, B.A. et al. A biophysical approach to capillary permeability Surgery 105: 625-631, 1989

Hiippala²⁴⁾は希釈した膠質液でも原液と同様の血漿量増加が期待できると発表している。しかしこれには限界があると我々は考えている。膠質液と同時に投与される晶質液量が多くなれば、すでに図1に提示したように血漿蛋白、アルブミン同様に人工膠質物質も希釈され、かつ血管外に流失し、血漿量維持効果は減少する。

血管壁の性状も人工膠質液投与後の生体の血漿量を左右する因子である。表(3)に示すように各種膠質の熱傷後の血管壁透過性は異なる²⁵⁾。このように透過性が亢進している場合、膠質液を血管内に注入しても血管外に漏出し易くなることは事実である。この表に見られように中サイズのHESの血管壁透過性が熱傷後も他のものに比較して正常時に近く保たれることから人工膠質のいわゆる“sealing effect”なる概念が生じてきた。少なくとも単にCOPの差によってfluid effluxを血管内に引き戻しているとは考えられない。その一つの機序として血管内皮細胞の結合部の細孔(pore)を人工膠質が塞ぐ、sealing(密封)する、あるいは

plugging(栓詰)するとした考え方がある。これはWatsonら²⁶⁾、Zikriaら²⁵⁾²⁷⁾、Vincent²⁸⁾によって提唱された。これに対してBaldwinら²⁹⁾は5% Dx40は血管内皮細胞の表面の荷電を変えるために膠質物質の漏出を抑制すると考えている。一方、Traberら²⁰⁾は内毒素投与後の肺における血管外血漿漏出に対するHES(Pentafraction@)の抑制効果は内毒素投与にともなうthromboxane A2遊離をPentafraction@が抑制するためであろうとしている。次に考えられた機序は膠質物質が循環中の好中球、あるいは血管内皮細胞に作用して好中球の接着にともなう内皮への障害、あるいは好中球などの血液細胞の血管外遊走(migration)を抑制して血漿流出を少なくするとしたものである。Osら³⁰⁾は下肢虚血で生じる好中球の血管壁への接着度がHESで抑制され、それにともない血漿の血管外流出も少なくなることを認めている。またHofbauerら³¹⁾は図8のごとく好中球、あるいは内皮細胞を30分間HES240、またはHES264で処理した場合、内皮細胞の一層膜モデルでの好中球透過性は抑制されること、ま

図 8. Migration of Neutrophils

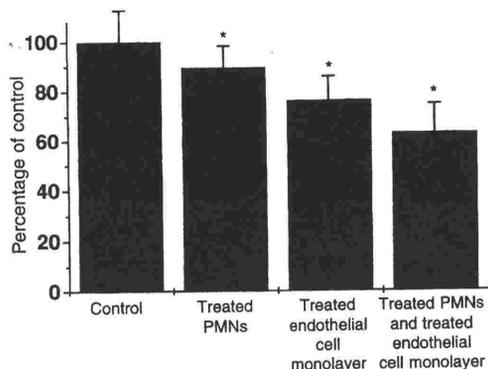


Fig. 2. PMN chemotaxis under the influence of HES (as a percentage of PMN chemotaxis in the control). Chemotaxis of untreated PMNs through untreated endothelial cell monolayers is used as control and set as 100 percent (control). The treatment of only PMNs or only endothelial cell monolayers with HES (10 mg/mL) shows that the influence of HES on endothelial cells seems to be greater than that on PMNs. The treatment of both PMNs and endothelial cell monolayers, similar to the situation after an intravenous infusion of HES, seems to have an additive effect. (* $p < 0.05$ compared to control)

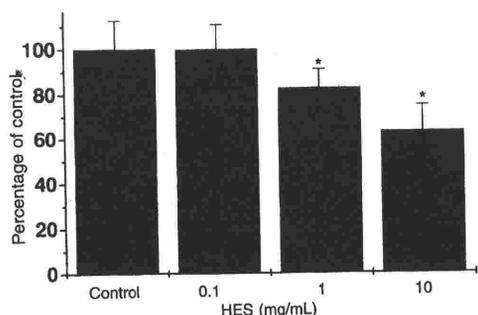


Fig. 3. PMN chemotaxis under different concentrations of HES (0.1, 1, 10 mg/mL). Chemotaxis of untreated PMNs through untreated endothelial cell monolayers is used as the control and is set as 100 percent. The simultaneous treatment of PMNs and endothelial cell monolayers leads to a dose-dependent effect. (* $p < 0.05$ compared to control)

Hydroxyethyl starch reduces the chemotaxis of white cells through endothelial cell monolayers R Hofbauer
D Moser; S Hornykewycz; M Frass; S Kapiotis
Transfusion 39 : 289-294

た処理する際の HES 濃度に比例して抑制度も進むことを示した。Nohe ら³²⁾は HES200 は内皮細胞、好中球内に取り込まれ好中球の内皮細胞への接着、血管内皮上で rolling (転がり) の減少、すなわち粘着性が抑制されることを認めた。ただ内皮細胞内での E-selectin、ICAM-1、VCAM-1 などの接着分子の発現抑制は有意ではなかった。同様に Oz ら³⁰⁾も分子量 100,000 以上の HES は好中球の血管内皮細胞への接着を抑制すると報告し、Boldt ら³³⁾³⁴⁾も同様の現象を認めている。そして最近、Lv ら³⁵⁾は腸管において HES はサイトカインの産生を抑制することも報告している。これらを総合して考えると第 4 の説は膠質物質が血管内皮細胞内に取り込まれ、それによりおそらく細胞内シグナル伝達系が障害され生理的な(?) 血漿流出現象が抑制されているのではないかと考えられる。

おわりに

現在わが国の臨床ではあまり人工膠質液が用いられていない。これは欧米と対照的である。その理由として 1960 年代の後半に無差別的に人工膠質液、とりわけ低分子 Dx が使用されたことにある。とくに臓器血流量を増加させ、蛋白合成を良くするとアミノ酸輸液剤に入れられて長期間用いられたりした。そのため腎障害をきたした。また手術時に大量に使用して出血傾向がみられたことなどの悪い印象をわが国の医療界に与えたことによると考えられる。さらにその後の我が国の経済発展により容易に海外の血漿が購入でき、大量にアルブミンを消費する傾向が定着したためと思われる。平成 16 年には厚生労働省はすべての血液製剤を自国産産でまかなうことを勧告している。アルブミンについては全消費量の 50% までは調達可能と推測している。しかし 100% は不可能である。この状況を多少とも打開するのは人工膠質液を用いてアルブミン使用量を抑制することである。さらにアルブミンには生理食塩液と比較して蘇生効果で効果がない³⁾、あるいは劣るとする問題もある⁴⁾。40 年前頃には homologous blood syndrome なる現象が発表されている³⁶⁾³⁷⁾³⁸⁾。

最近では Hedin ら³⁹⁾もアルブミンは自己血漿よりも投与後の血漿維持効果が少ないことを認めて、多くの人間から集め、精製したアルブミンにはなんらかの免疫的反応があるためではないかと推定される。

人工膠質液の使用による血液希釈、すなわち血液粘度の低下は確かに心拍出量を増加させる。それによって臓器循環血流量も増加する。しかし臓器によっては相対的に減少する臓器もある⁴⁰⁾⁴¹⁾。吉川ら⁴⁰⁾は皮膚の血流は血液希釈により増加するとしている。しかし高度の血液希釈下で皮膚の血流を観察した Cabrales ら⁴²⁾の研究ではむしろ毛細血管内血流量の減少、およびその分布の不規則性を観察している。このように新しく発見される諸現象のことも考慮にいれながら人工膠質液の改良、使用、応用を進めていくべきではないかと考える。

参考文献

- 1) Bucher, U. Fortschritte der Medizin in Einzeldarstellungen XLVIII: Der Einsatz der Blutkomponenten in der Behandlung des blutverlustes Wiener klinisch. Wochschr. 91: 408-414, 1979
- 2) Lundsgaard-Hansen, P. Erfahrungen mit einem Blutkomponenten-Programm in der chirurgischen Haemotherapie Folia Haematol. 109: 933-942, 1982
- 3) Roberts, I. (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers) Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials Br. med. J. 317: 235-239, 1998
- 4) Finfer, S., Norton, R., Bellomo, R., Boyce, N., French, J., Myburgh, J.R. The SAFE study: Saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill Vox Sang. 87 S2: 123-131, 2004
- 5) 望月興弘, 古妻嘉一, 高折益彦 細胞外液補給における低濃度デキストラン, 乳酸加リンゲル液の意義 新薬と臨床 19: 115-120, 1970
- 6) 高折益彦 ショックに対する輸液の使用限界 麻醉 19: 118-122, 1970
- 7) Sayers, M.A., Sayers, G., Long, C.N.H. The standardization of hemorrhagic shock in the rat Am. J. Physiol. 147: 155-164 1946
- 8) Dillon, J., Lynch, L.J., Myers, R., Butcher, H.R., Moyer, C.A. A bioassay of treatment of hemorrhagic shock I. The roles of blood, Ringers Solution with lactate, and macromolecules (dextran and hydroxyethyl starch) in the treatment of hemorrhagic shock in the anesthetized dog Arch. Surg. 93: 537-566, 1966
- 9) Takaori, M., Safar, P. Acute, severe hemodilution with lactated Ringer's solution Arch. Surg. 94: 67-73, 1967
- 10) Rush, B.F., Richardson, J.D., Bosomworth, P., Eiseman, B. Limitations of blood replacement with electrolyte solutions Arch. Surg. 98: 49-52, 1969
- 11) Moss, G. Fluid distribution in prevention of hypovolemic shock Arch. Surg. 98: 281-286, 1969
- 12) 血液製剤調査機構 血液製剤の使用にあたって 薬事時報社 東京 1999 p: 7-8
- 13) Ingelman, B., Groenwall, A., Gelin, L-E., Eliasson, R. Properties and Applications of Dextrans Almqist & Wiksell Stockholm 1969 p:27
- 14) Bepperling, F. Fresenius Kabi Deutschland GmbH KSBC/VT 社内資料
- 15) Roberts, J.S., Bratton, S.L. Colloid volume expanders: Problems, pitfalls and possibilities Drugs 55: 621-630, 1998
- 16) Gruber, U.F. Blood Replacement Springer Verlag Berlin・Heiderberg・New York 1969 p:123
- 17) 東野浩司 日本製薬社内資料
- 18) 戸崎洋子, 白井照久, 高折益彦 代用血漿剤 modified fluid gelatin に関する実験的研究(2) 麻醉 18: 932-941, 1969
- 19) 小田武雄, 高折益彦: 出血に対するデキストラン投与後の体内水分分布—とくに

- 溶媒に関する研究 医学のあゆみ
66:179-186, 1968
- 20) Traber, L.D., Brazeal, B.A., Schmitz, M.,
Toole, J., Coffey, J., Flynn, J.T.,
Traber, D.L. Pentafraction reduces the lung
lymph response after endotoxin
administration in the ovine model *Circ.*
Shock 36: 93-103, 1992
- 21) 高折益彦 外科領域における出血と輸液
最新医学 29: 1983-1989, 1974
- 22) Wasserman, K., Mayerson, H.S. Plasma,
lymph and urine studies after dextran
infusions *Am. J. Physiol.* 171: 218-231,
1952
- 23) 高折益彦 血液希釈 循環制御 1:
93-106, 1980
- 24) Hiipala, S., Linko, K., Myllylae, G., Lalla,
M., Hekali, R., Maekelainen, A.
Replacement of major surgical blood loss by
hypo-oncotic or conventional plasma
substitutes *Acta Anaesthesiol. Scand.* 39:
228-235, 1995
- 25) Zikria, B.A., King, T.C., Stanford, J.,
Freeman, H.P. A biophysical approach to
capillary permeability *Surgery* 105:
625-631, 1989
- 26) Watson, P.D., Wolf, M.B. Dextran and
capillary filtration coefficient in cat hindlimb
Am. J. Physiol. 248: H452-H456, 1985
- 27) Zikria, B.A., Subbarao, C., Oz, M.C., Shih,
S.T., McLeod, P.F., Sachdev, R.,
Freeman, H.P., Hardy, M.A. Macromolecules
reduce abnormal microvascular permeability
in rat limb ischemia-reperfusion injury *Crit.*
Care Med. 17: 1306-1309, 1989
- 28) Vincent, J-L Plugging the leaks? New
insight into synthetic colloids *Crit. Care Med.*
19:316-318, 1991
- 29) Baldwin, A.L., Wu, N.Z., Stein, D.L.
Endothelial surface charge of intestinal
mucosal capillaries and its modulation by
dextran *Microvasc. Res.* 42: 160-178,
1991
- 30) Oz, M.C., FitzPatrick, M.F., Zikria, B.A.,
Pinsky, D.J., Duran, W.N. Attenuation of
microvascular permeability dysfunction in
posts ischemic striated muscle by
hydroxyethyl starch *Microvasc. Res.* 50:
71-79, 1995
- 31) Hofbauer, R., Moser, D., Hornykewycz, S.,
Frass, M., Kapiotis, S. Hydroxyethyl starch
reduces the chemotaxis of white cells through
endothelial cell monolayers *Transfusion* 39:
282-288, 1999
- 32) Nohe, B., Burchard, M., Zanke, C., Eichner,
M., Krumpkonvalinkova, V., Kirkpatrick,
C.J., Dieterich, H.J. Endothelial accumulation
of hydroxyethyl starch and functional
consequences on leukocyte-endothelial
interactions *Eur. Surg. Res.* 34: 364-372,
2002
- 33) Boldt, J., Heesen, M., Padberg, W., Martin,
K., Hempelmann, G. The influence of
volume therapy and pentoxifylline infusion
on circulating adhesion molecules in trauma
patients *Anaesthesia* 51: 529-535, 1996
- 34) Boldt, J., Mueller, M., Menges, T., Papsdorf,
M., Hempelmann, G. Influence of different
volume therapy regimens on regulators of the
circulation in the critically ill *Br. J. Anaesth.*
77: 480-487, 1996
- 35) Lv, R., Zhou, W., Yang, J.J., Jin, Y., Xu, J.G.
Hydroxyethyl starch inhibits intestinal
production of cytokines and activation of
transcription factors in endotoxaemic rats
J. Int. med. Res. 33: 379-388, 2005
- 36) Hutchinson, J.L., Freedman, S., Richards,
B.A., Burgen, A.S.V. Plasma volume
expansion and reactions after infusion of
autologous and nonautologous plasma in man
J. Lab. Clin. Med. 56, 734-746, 1960
- 37) Litwak, R.S., Slonin, R., Wisoff, B.G.,
Gaddoys, H. L. Homologous blood
syndrome during extracorporeal circulation in
man II. Phenomena of sequestration and
desequestration *New Engl. J. Med.* 268:
1377-1382, 1963
- 38) Gadboys, H.L., Litwak, R.S., Kahn, M.,

- Kochwa, S., Burger, W. The homologous blood syndrome: IV Effects of autologous and homologous plasma, saline and heartworm-free homologous blood Am. J. Cardiol. 17:219-226, 1966
- 39) Hedin, A., Hahn, R.G. Volume expansion and plasma protein clearance during intravenous infusion of 5 % albumin and autologous plasma Clin. Sci. 108: 217-224, 2005
- 40) 吉川秀康、山村秀夫、山口佳晴、小杉 功、岡田和夫 HES による血液希釈の全身臓器血流分布動態に及ぼす影響. 麻酔 24: 12-17, 1975
- 41) Yano H & Takaori M Effect of hemodilution on capillary and arteriovenous shunt flow in organs after cardiac arrest in dogs Crit.Care Med. 18:1146-1151, 1990
- 42) Cabrales, P., Tsai, A.G., Intaglietta, M. Alginate plasma expander maintains perfusion and plasma viscosity during extreme hemodilution. Am. J. Physiol. 288: H1708-H1716, 2005