

学術講演

輸液療法における膠質液の意義
その臨床と実験的研究

後藤幸生

福井医科大学 名誉教授 愛知医科大学 客員教授

はじめに

大きな問題点を抱えたままの輸血用血液に代わるものとして、人工的に作られたコロイド製剤は、歴史的にも過去いつの時代でも注目されながら、新しい製剤が開発されては消えてゆく運命にあった。最近いろいろの形でHES製剤が再び研究の対象として取り上げられる気運があり、この機会に過去報告してきた自験例を中心に一つの考え方を述べてみたい。

代用血漿は膠質(コロイド)製剤ゆえ表1のようにいろいろの呼び方があるが、いずれにせよ出血時などに用いられるものであるから、血管・血流内に一定時間滞留し持続することが望まれ、かつ組織沈着や組織障害を起こさず排泄されることが必要条件となる。そこで臨床現場としては、時と場合によって使い分けが肝要となる。一般的には表2のような場合があろう。

本稿では表3に一覧した製剤で、過去の実験および臨床で比較検討した結果を今一度見直してみたい。まずそれぞれの物性の違いから、血流中での血球、血漿への直接的影響と二次的影響が異なること(特に微小循環への影響は大きい)が考えられる。以下、in vitroでこのような影響のあることを簡単に見分ける方法、また臨床では通常使用例から大量出血例の考察、さらには臨床に即した実験法を採用したイヌでの代用血漿による極端な血液希釈の限界を探る成果などを中心にまとめた。

表1 いろいろの呼び方

| | |
|------------------------------|-------------------|
| 血液代用剤 | Blood Substitute |
| 本質的な意味で、実用化されたものはない。 | |
| 血漿代用剤 | Plasma Substitute |
| (人工的に作られたコロイド製剤) | |
| 減少した循環血液量を数時間、正常に戻しうるという意味で。 | |
| 血漿増量剤 | Plasma Expander |
| 結果として注入量よりも血管内液を増量させるという意味で。 | |

表2 術中輸液における代用血漿剤の一般的な使用法

- I. 軽度出血の場合(循環血液量の20% = 体重の2%)
血管内寿命の短い、調節性に富む膠質液→輸血なし
- II. 中等度出血の場合(循環血液量の25%以上)
 - a) まもなく血液が得られる場合
血管内寿命の短い、調節性に富む膠質液→輸血
 - b) 必要血液量が長時間得られない場合
血中滞留時間の長い、調節性の乏しい膠質液→輸血
- III. 急激な大出血時
まづ種類を問わず手元にある晶質液、膠質液の大量輸液→次いで膠質液の種類を選択→輸血
- IV. 遅延性ショック時
微小循環の改善をはかる製剤

(ただしいずれも膠質液とともに晶質液の十分量を輸液しておくことが前提となる)

表3 当時臨床使用され、各種の検討を行ったコロイド代用血漿輸液剤の組成

| 種 類 | 商 品 名 | 組 成 |
|---|-----------|--|
| Dextran 70 in Saline [γ: 0.26] | デキストラン | Dextran (mw 70,000) NaCl |
| Dextran 70 in Glucose [γ: 0.26] | マクロデックス | Dextran (mw 70,000) Glucose |
| Dextran 40 in Glucose [γ: 0.19] | レオマクロデックス | Dextran (mw 40,000) Glucose |
| Gelatin [γ: 0.18] | ヘマセル | Degraded Gelatin Compound (N 0.63g) (mw 35,000) NaCl KCl CaCl ₂ |
| HES (C) [γ: 0.101] (HES 40 または HES 0.55) | ヘスパンダー | Hydroxyethyl Starch [ds 0.55] (mw 30,000-40,000) NaCl KCl CaCl ₂ Na-lactate Glucose |
| HES (B) [γ: 0.185] | 6 H. E. S | Hydroxyethyl Starch [ds 0.65] (mw 50,000) NaCl |
| HES (A) [γ: 0.25] (HES 450 または HES 0.75) | ヘッソール | Hydroxyethyl Starch [ds 0.75] (mw 450,000) NaCl |

<注> HES(A): MacGaw社製、HES(B): 森下製薬製、HES(C): 杏林製薬(Hespander®)

I. 血漿量維持効果を得るための基本的な物性とその特性¹⁾ (概要)

1. 膠質浸透圧 (COP)

正常な血漿浸透圧 (電解質、非電解質液)
 = 276 mOsm/L = 5800 cmH₂O. これに対し
 正常な血漿膠質浸透圧 (COP)
 = 2 mOsm/L = 43 cmH₂O.

実はコロイド製剤は濃度を濃くしても、このように浸透圧は極めて小さい。それにも拘わらず COP の持つ意義が大きいのは、電解質などは毛細管壁を容易に通過するのに対し、コロイド物質は通過し難く、ここに圧差を生じ一定のコロイド浸透圧効果を呈するわけである。

2. 濃度

COP (P) は Van't Hoff の法則に従い、その溶液の濃度 (C) に比例して大となり、分子量 (Mn) とは逆比例する。

$$COP (P) = C \times RT / Mn \quad (C: \text{濃度}, R: \text{ガス定数}, T: \text{絶対温度})$$

コロイド浸透圧には溶液濃度が大きく影響するが、一般には分子量を重視する傾向がある。

3. 分子量の平均と分子量分布

Mn (数) は浸透圧法で、Mw (重量) は光散乱法、超遠心法などで測定されるなど平均分子量表示は測定法によって異なるので注意すべきである。なお、HES, Dextran, Gelatin 製剤はその分子構造形態の違いから線状、テングサ状、網状などと異なるので、単純に分子量だけで各製剤の比較をしてはならない。特に HES 製剤は置換度 (DS; Degree of Substitution) を重視すべきである。

このように期待される COP 効果 (水結合能) は溶液濃度、分子量と互いに密接に関連している。例えば Dextran₇₀ (Mw 70,000、Mn 40,000)、Dextran₄₀ (Mw 40,000、Mn 25,000) はそれぞれ約 3.5%、2.7% が血液と等張であるが、製品としてはそれぞれ 6% 溶液、10% 溶液と高張であり、血液より高いコロイド浸透圧を与えることができる。それによって輸注後短時間に消失する低分子部分の分が償われるのである。

4. 置換度 Degree of Substitution (DS): HES 製剤での問題

トウモロコシ澱粉誘導体でアミロペクチン (重合グルコース) を主成分とし、血中で分解され難くするため、その一部を hydroxyethyl 基で置換、その DS 値が大きいほど血中アミラーゼの作用に抵抗し、血漿増量剤としての効果が大きくなることを意味するので重要な比較点となる。

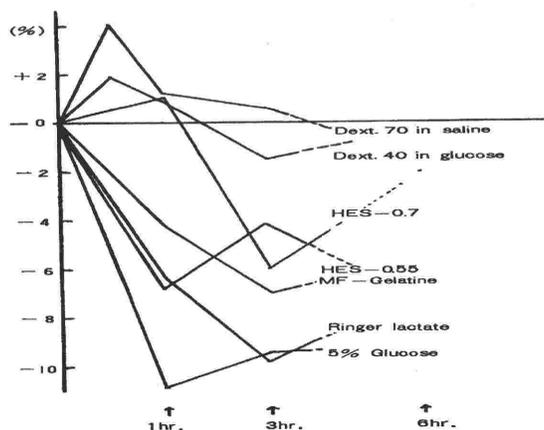
5. 粘度 (微小循環系で大きな意義を持つ): 相対粘度 (η_{rel}) と極限粘度 (η)

相対粘度とは '溶液の粘度 / 溶媒の粘度' のことであるが、代用血漿で通常用いられるのは極限粘度で、この値が大きいほど分子量 (Mn) も大となるので比較するのに便利である。

II. 通常の術中出血での代用血漿輸液の効果 — 血管内圧維持効果の比較 —

軽度術中出血例 (ほぼ条件の等しい子宮筋腫手術例約 100 例対象) に乳酸リンゲル液 2L 輸液に引き続き、異なる代用血漿剤 500ml 追加輸液終了時点と対照にして、その後数時間の収縮期血圧変化率の違いで比較検討した成績²⁾ をまず提示する (図 1)。晶質液のみでは術後 1 時間以内に低下するが、膠質液 500ml 追加があるだけで、その血圧維持効果の程度は様々ではあるが、一定の血管内圧維持効果が認められる。

図 1 代用血漿剤投与後の収縮期血圧の変動率



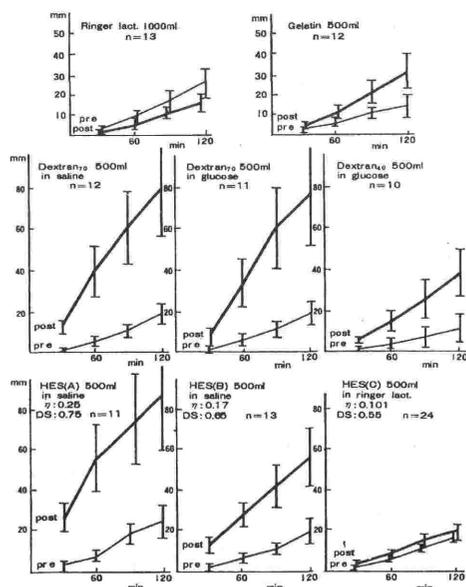
それぞれの代用血漿輸液の術後における血圧変動に差はあるものの、いずれも晶質液のみの場合より効果があることを示している

Ⅲ. 通常の術中出血での代用血漿輸液時の血液レオロジー面への影響

1. 具体的な臨床所見: 赤血球沈降速度(血沈)への影響

術中出血量が 200 ml 前後に達した時点(開始輸液; 乳酸リンゲル液 1000 ml 輸液終了時点に相当)を pre 値とし、引き続き代用血漿剤 500 ml 輸液終了時を post 値とした際の血沈値を、各種製剤別に比較検討した(図 2)。但し出血量がほぼ一定の子宮筋腫の手術に限定したものである。その結果、電解質・晶質液では血沈亢進はまったく認めないが、膠質液 500 ml を追加輸液すると、大なり小なり血沈亢進するようになる^{1) 3)}。中でも同じ HES 製剤といっても大きな差があることに注意すべきで、本邦製の HES_{0.55} では血沈亢進が見られなかった。

図 2 代用血漿剤の血沈への影響



それぞれ代用血漿剤ごとに術中輸液による血沈への影響が異なる

この現象は血流中において血液レオロジーに大きく影響していることを意味する。輸液された人工コロイドが血中に存在することが病的タンパクの増量した場合と同様、赤血球沈降速度を何倍も亢進させたことになるが、赤血球と高分子コロイド間の非特異的凝集性

だけが原因とのみ考えてよいのか、また他に何か原因があるのかが問題となる。一般的に物性として液体内を球形の固体が沈下してゆく速度は次の 'Stokes の式' で説明されている

$$\text{Stokes' equation: } V = \frac{2}{9} \times \frac{r^2}{\eta} (p-d)$$

(但し V: 沈降速度, r: 球体半径, η: 液体の粘調度, p: 球体の比重, d: 液体の比重)

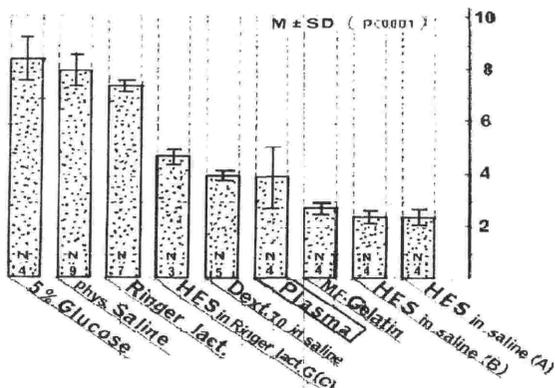
また臨床的に赤血球沈降速度に関与する因子として考えられているものを列記すると、
 * 赤血球の場合: 数、形態、表面張力、荷電状態。
 * 血漿の場合: 比重、粘度、電解質
 * 血漿タンパクの場合: 各成分の量的関係 (大分子量の fibrinogen, globulin の増量 → 促進) などが挙げられている。そこで各コロイド剤の物性による生体内血液レオロジーへの影響の違いを in vitro あるいは実験的に次の 4 点につき検討した。

2. 実験的研究

1) 血球浮遊安定性 (Relative Suspension Value ; RSV) の良否判定⁴⁾

方法としては、まず洗浄脱線維血球浮遊液を作成、これをそれぞれ試験管内で当該輸液剤に 30% の割合で加えよく混合して立て、24 時間後の沈降血球柱の高さを 10 に対する数値で表すだけで判定する。RSV が大なるほど血球の浮遊性を保ち Blood Suspension Stability は良好と判定できる。その比較成績を図示する(図 3)。

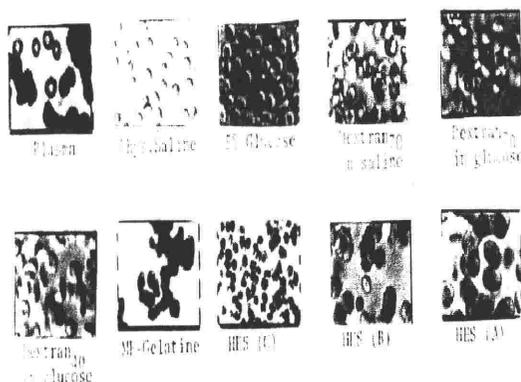
図 3 各種輸液剤の赤血球 RSV (Relative Suspension Value) に及ぼす影響の違い (試験管内で証明)



2) 各晶質液、膠質液中での赤血球形態変化⁵⁾
(微分干渉顕微鏡下)

通常の血中血漿中においては、赤血球は円盤ドーナツ状であるが、この立体的に観察できる顕微鏡的所見をみると、晶質液中では分散しているのに対し、各種膠質輸液剤中では、そのコロイドの性質の違いのため、様々ないわゆる rouleaux formation を来している(図4)。これらの所見からも血球膜表面への影響の差が認められる。

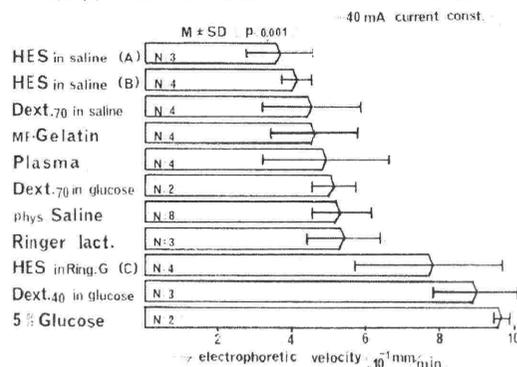
図4 各晶質液、膠質液の赤血球形態に及ぼす影響(微分干渉顕微鏡下)



3) 赤血球荷電への影響

原理：赤血球被包のタンパク分画の等電点(Ip)はpH 7.0 以下にあるので正常血漿(pH =7.4)中ではアルカリ側にあるため血球は通常「-」に荷電している。しかしながら「+」イオンが増えるような状況になると凝集傾向は高まる。逆に「-」イオンが増える状況下では血球同志の反発で凝集抑制的になる。この性質を利用して各種コロイド剤が血球荷電の強弱に及ぼす影響を測定する方法を考案した。すなわち Tiselius 装置の泳動管を利用した U 字管を利用した動界面法により赤血球電気泳動速度(Electrophoretic Velocity ; EPV)を測定する方法である⁶⁾。その結果を図5に示す。

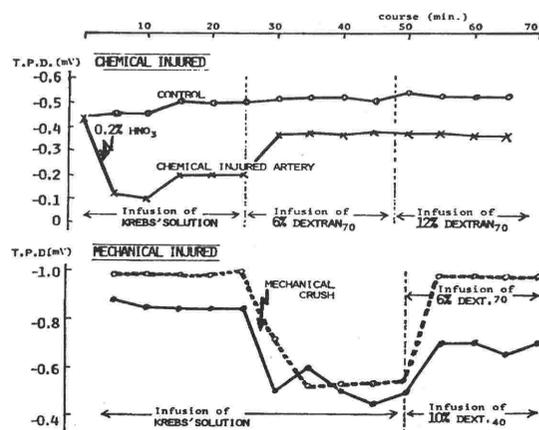
図5 各種代用血漿剤、晶質液中での赤血球電気泳動速度。それらの血球荷電に及ぼす影響に違いがある。(in vitro 実験)



4) 血管壁電位への影響と抗血栓効果
(Anti-thrombosis)

コロイド剤が血球成分をコーティングする作用について述べたが、一方、血管壁に対しても同様の効果が考えられる。1953 年ごろ、Sawyer 一派の損傷電位と血栓との関係が報告されたことに関連して、われわれはイヌの動脈血管を用いての化学的、物理的血管損傷電位(Transmural potential difference)とこれに対する Dextran の修復効果について実験を行った。血管電位測定のための血管還流装置やその詳細な結果^{1) 7)}は割愛し、図6にその結果のみを示す。この内容からみてもコロイドに抗血栓効果のあることが容易に推測される。

図6 血管損傷電位(Transmural potential difference)と Dextran の修復効果



IV. 臨床的問題点の一つ血液型判定時の注意

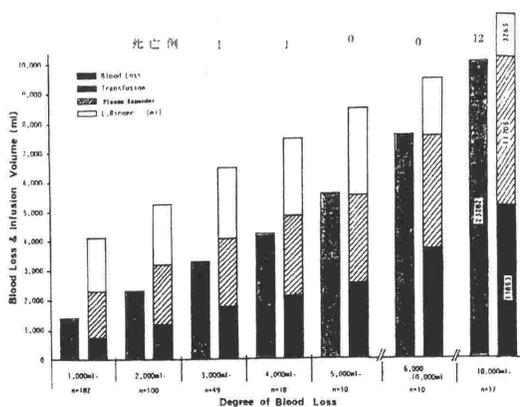
予期せぬショックや急な出血時、一時的に代用血漿輸液で急場をしのぎ、その後に輸血することになって血液型判定やクロスマッチを行う場合を想定しての検討成績であるが、乳酸リンゲル輸液後に Dextran₇₀ 500 ml 追加した直後に採血した 1 例で血液型判定を誤るおそれのある疑凝集を生じた⁸⁾。詳細はこの報告文献に譲るが、この例では同時に測定した赤血球沈降速度も亢進していた。なお他の各種代用血漿剤を含む約 90 例ではこのような状況は生じなかった。

V. 術中予期せぬ大量出血に対する輸液等による血液希釈の影響とその予後——代用血漿剤を含む大量輸液療法（一部輸血）——

1972～1976 年の 6 年間、当時所属していた施設（名古屋市大麻酔科）での症例から、術中出血 1,000 ml 以上で乳酸リンゲル液以外に代用血漿 1,500ml 以上（当時は MF-Gelatin を常用）追加輸液した約 386 例を分析した報告を見直してみる^{9) 10)}。図 7 は出血量別棒グラフと対比して輸液と輸血を一括した棒グラフを並列図示したものである。なお術中輸液輸血方針は開始 1～2 時間は 1,500～2,500 ml の乳酸リンゲル液、そして出血量が 1,000 ml 以上になるまではコロイド代用血漿剤を併せて輸液する。これで Hb が 6～9 g/dl レベルで循環動態が何とか一定に保てるように調節するというものであった。その結果、出血量の 1/2 は輸血で、残り 1/2 はコロイド代用血漿で、そして乳酸リンゲル液 (LR) はいずれも 2,000～3,000ml が投与されていたことになる。図右方 2 群が約 6,000 ml 以上の大量出血群（循環血液量の 1.2～1.5 倍）と 10,000 ml 以上の超大量出血群に相当する。その中で超大量出血群 17 例中 12 例の死亡例がある。これを詳細に検討してみると、最低 Hb 値が 6.8 や 7.8 g/dl (Hb 換算で約 20%) でも死亡したものがあるが、いずれも遷延性ショックを術後生じたものばかりであり、1 万 ml 以上の出血例で Hb 1.7 や 1.8 g/dl という極端な血液希釈例でもショックを生じなかった 5 例は救命できている。そこで出血量如何にかかわらず Hb が 5g/dl 以下となった 30 例のみを詳細

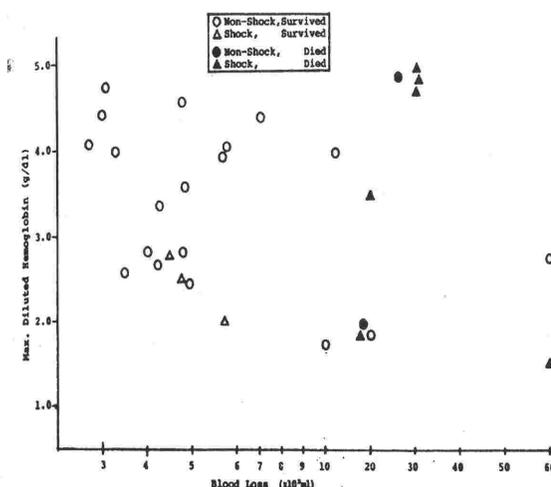
に検討したのが図 8 であるが、この中の 8 例の死亡例をみると、最低 Hb 値よりも出血性ショックのほうがよりリスクファクターになっていることを知ることが出来た。

図 7 1,000 ml 以上の術中大量出血症例の検討



出血量別に輸血量並びに各種輸液量を一括表示して対比した図

図 8 高度血液希釈 (HB 5.0 g/dl 以下) の臨床症例における最低 Hb 値、出血量とショックの有無、転帰の関係



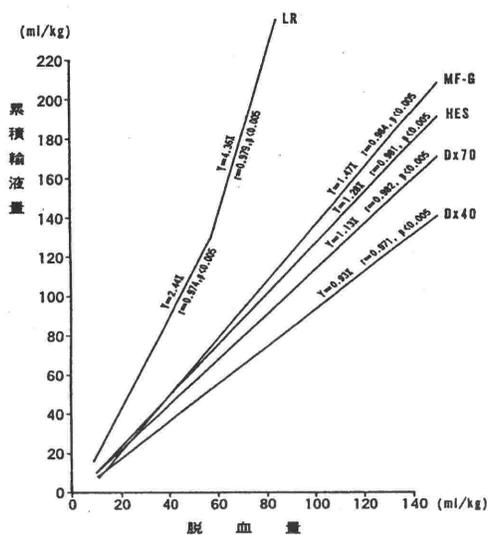
VI. 動物実験：輸液療法による血液希釈の限界を探る

＜実験方法＞：この研究はイヌを用いての極端な血液希釈実験による各種血漿代用剤の有効性を比較研究しようとしたものである（われわれの1970年代の研究）。これは血液準備のない場合の大量出血を想定しての血液希釈実験で、通常文献上行われていた出血量等量置換法ではなく、脱血しながら当該代用血漿輸液をあくまで平均血圧がコントロール値（またはPCWPが15 mmHg）に回復するまで注入するという方法で、より臨床に即した方法といえる。これを1置換単位とし、数回繰り返してHb 2.0 g/dlとなるまで脱血-置換操作を繰り返す。そして2.0 g/dlを最大希釈点とし、以後1時間そのまま放置維持した上で血球成分のみを還血し、12時間後、24時間後の状態を観察するという方法である。その結果の一部を次に紹介する^{10) 11)}。

1. 循環動態への影響からみた比較成績

方法で述べたプロトコールに従って、毎回脱血量に対する必要輸液量の累計からみると、晶質液である乳酸リンゲル液群で桁外れで最も大量を要した。そこで循環動態を一定に保つに必要だった累積輸液量とその時点での総脱血量との間の相関関係を示す回帰直線を見ると（図9）、乳酸リンゲル液群では前半は脱血量の2.44倍、後半50 ml/kg以上の脱血量に達したときには4.33倍も必要とした。それに比べコロイド液の場合、Gelatin群が1.47倍、HES_{0.55}群が1.28倍を必要とし、Dextran₇₀群1.13倍、Dextran₄₀群0.93倍と後者両Dextran群では脱血量とほぼ等量の輸液量で賄えた。すなわち血液希釈前の平均Hb値は12.88±1.67 g/dlであったのが、最大希釈時には2.04±0.21 g/dlに低下、血球還血時には6.16±1.64 g/dl、その後24時間には7.25±1.92 g/dlまで回復している。しかしDextran₄₀群、Dextran₇₀群では還血後になってHb値の低下が見られるようになり、出血傾向の出現を示唆した。それぞれの輸液による最大希釈時の血行動態の変動傾向を図10に一覧する。

図9 輸液による血液希釈実験



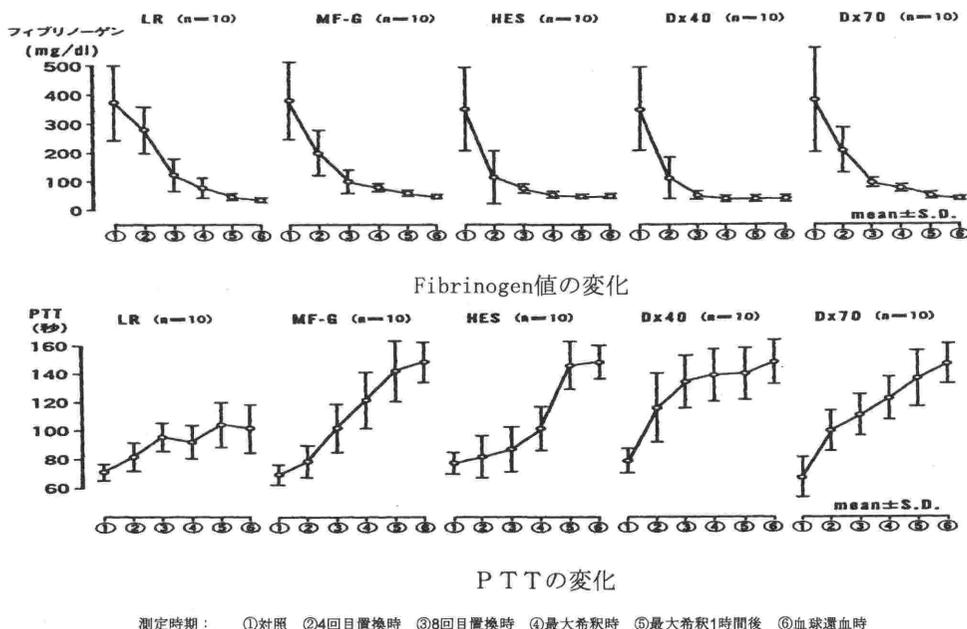
輸液による血液希釈実験で、総脱血量と血圧維持に要した累積輸液量との相関関係式から、膠質液輸液の効果の違いを判定したもの（イヌ）

図10 各種膠質液輸液による最大希釈時のそれぞれの血行動態の変動比較

| | volume* required (ml) | MAP | PCWP | C.I. | B.E. | L/P比 | Qs/Qt | ESV | EPV | 血球形態 |
|-----------------------|--------------------------|-----|------|------|------|------|-------|-----|-----|----------------|
| L. Ringer | 2.44~4.33 | → | → | → | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | → | 減少 |
| MF-Gelatin | 1.47 | → | → | → | ↓ | → | ↑ | ↓ | ↓ | rouleaux 形成 |
| HES _{0.55} | 1.28 | → | → | → | → | → | → | ↑ | ↑ | 良 双凹円盤状 |
| Dextran ₄₀ | 0.93 | ↘ | ↗ | → | ↓ | ↑ | ↑ | ↑ | → | 良 |
| Dextran ₇₀ | 1.13 | ↘ | ↗ | ↑ | ↓ | ↑ | ↑ | ↓ | ↓ | rouleaux 形成 |

注：Volume required とは脱血による平均血圧が対照値に又はPCWP値が15 mm Hgに復するまで当該膠質液輸液で置換した結果、それに必要とした輸液量を意味する。

図11 各代用血漿剤による血液希釈のfibrinogen (上段)、PPT (下段) に及ぼす



2. 凝固系への影響

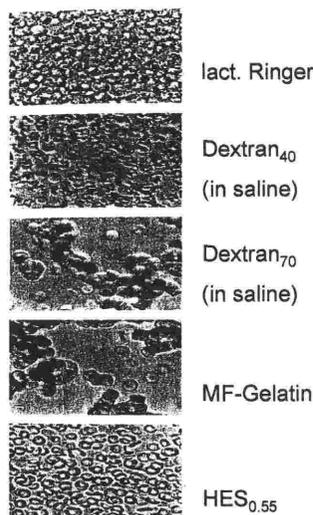
fibrinogen 値はいずれの群でも希釈が進むに従って著しい低下を見せた(図11 上段)。また凝固因子PPTは乳酸リングル液群でもっとも変化が少ないが、その他膠質液群ではいずれも著しく延長した。このうちHES_{0.55}群は8回目置換時までは比較的対照値に近い値を保っていたが、Dextran₄₀、Dextran₇₀群では4回目置換時点ですでに延長しはじめている(図11 下段)。

2.0 g/dl に至る最大希釈時には rouleaux formation を来し、あたかも coating されたように見える。この点で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的である¹⁰⁾¹²⁾。

3. 実験後のイヌの生存率から見た比較

この実験終了後のイヌの生存率は、血球還血24時間後にはGelatin 群及びHES_{0.55} の場合80%であったのに対し、Dextran₄₀、Dextran₇₀群の場合は50%であった。

図12 各代用血漿剤による最大血液希釈(Hb 2.0 g/dl) 時のイヌ赤血球像の比較(対照：乳酸リングル液)



4. 各輸液剤による最大希釈時の時のヘモレオロジー学的検討

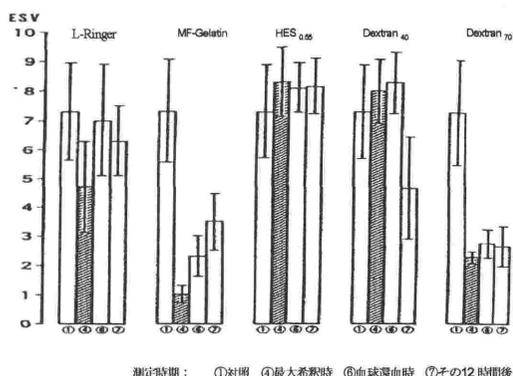
1) 血球形態

最大希釈 (Hb 2.0 g/dl) 時の赤血球相互形態を微分干渉顕微鏡下に観察した結果は図12のごとく、微妙な影響の違いを可視的に知ることができる。例えばDextran₇₀ によるHb

2) 血球浮遊安定性の良否は？

希釈による血球の suspension stability の良否を判定するため、その時点での血液を 30%血球加血液に調整しなおしたものを試験管内に 24 時間放置し、血球沈降層の高さを 10 に対する比率で示すもので、これを ESV(Erythrocyte Suspension Value) と称する^{10) 12)}。(注: in vitro での RSV に相当する検査法)。図 11 で示したイヌの実験において各種代用血漿剤で血液希釈した時の①、④、⑥、⑦の各時点での ESV (Erythrocyte Suspension Value) の違いを示す(図 13)。この結果、HES_{0.55} と Dextran₄₀ 群では血液希釈により ESV は大となり、血球浮遊性が強まることがわかる。これに対し Dextran₇₀ 群では著明に低下した。

図 13 各輸液剤別に血液希釈実験各時期における血球浮遊性(ESV)の良否に及ぼす影響の比較(イヌ)



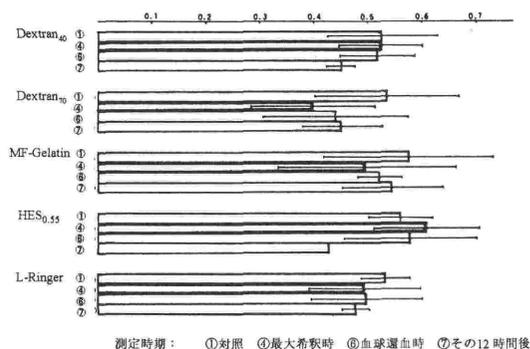
3) 赤血球膜への電気生理学的影響¹²⁾

同様に各種代用血漿剤にて血液希釈した時の①、④、⑥、⑦の各時点での赤血球荷電の違いを示す(図 14)。HES_{0.55} 群と Dextran₄₀ 群では血球の「-」荷電を高め、Dextran₇₀ 群や Gelatin 群では逆に陰性を弱めた。

4) 血液粘度(Viscosity)と Microcirculation.

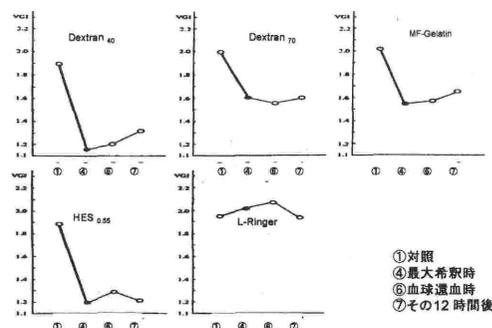
以上、全身循環動態、Hemorheological な検討で、いわゆる低分子 HES が無難な血漿代用剤であることを示した。一方、血球荷電の陰性度を高めることで微小循環系における有利さも窺えるが、更に血液粘度が特に微小循環を良好に保てるか否かの重要なカギになる。

図 14 各輸液剤別に血液希釈実験中の各時期における血球荷電(赤血球電気泳動速度)に及ぼす影響(イヌ)



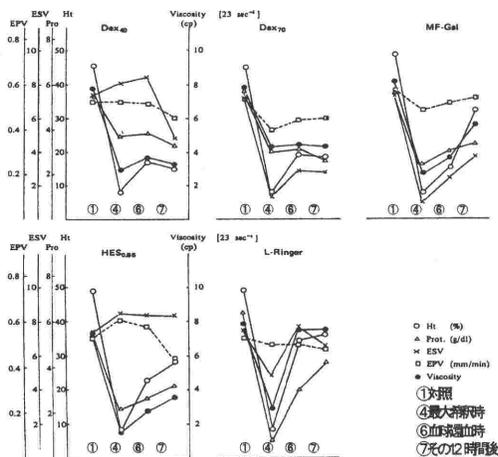
次に粘度測定器 (Cone-plate Viscometer : Wells-Brookfield co.)による計測データから各種代用血漿輸液の影響の比較成績を図示する^{10) 12)}。ここで数値比較に利用するため、低速粘度上昇率の式として VGI の考え方を導入した。その VGI (Viscosity Gradient Index) の概念とは、粘度計による測定値のうち、低ズリ速度時の粘度 / 高ズリ速度時の粘度、即ち [23 share rate] / [230 share rate] をもって VGI とした。この数値の臨床的意義は、VGI が小さいほど、低流速部位での粘度が低いことを意味し、微小循環血流での有利さを意味する。図 15 はその結果であるが、各種代用血漿剤で血液希釈した時の上記①、④、⑥、⑦の各時点での血液粘度と VGI の関係から、Dextran₄₀ ならびに HES_{0.55} が血液粘度を下げる働きがあり、微小循環系に有利との結論を得た¹³⁾。

図 15 コロイド代用血漿剤輸液による血液希釈犬の血液粘度の変動比較 —Viscosity Gradient Index (VGI) —



以上のイヌでの血液希釈実験で代用血漿剤を比較した成績を希釈の時期別①、④、⑥、⑦で、上述のESV, EPV, 粘度とともにHt, 血漿タンパク濃度変化をまとめて、互いの関係を一括図示したものを図16に示す¹²⁾。

図16 それぞれの膠質液での希釈実験各時期毎のヘマトクリット(Ht), 血漿タンパク(Pro), 血球浮遊性(ESV), 赤血球泳動速度(EPV)、粘度(viscosity)への影響を比較した成績



VII. 極端な輸液血液希釈療法で救命した臨床報告例

* 1万 ml 前後出血症例 14 例の検討¹⁴⁾
 * Recklinghausen 病の手術に際し、術中 15,000 ml 出血に対し、HES_{0.55} 6,500 ml + 輸血 9,000 ml, PPF 5,000ml + LR 液で対処し、一時 DIC 状態→回復に 3 週間を要し、Hb 1.9 g/dl まで低下した¹⁵⁾ などがあるが、表4に概略記したようにそれぞれ前提があり、また生体の代償機構も考慮に入れて実際の臨床現場では対処する必要がある。しかしながら強いて結論を述べるならば、代用血漿輸液による最大血液希釈の限界は Hb 3.0 g/dl (Ht 9%) 前後と考えたい。但し経験上その条件として:
 1) 呼吸障害や遷延性ショックの回避
 2) 循環・血液レオロジー・微小循環を良好に保つ
 3) 少し遅れても、血球成分を一定レベルに戻す

などがあるが、一時的に適切な膠質剤を含む大量輸液による高度血液希釈でも、生体の代謝機構もあるので、生命維持は可能と考える。

表4 出血を輸液のみで補った血液希釈の限界

<その前提>
 ① 用いる輸液剤の種類と その輸液量によって異なること
 ② 生体側の代償能の如何が大きく関わってくる

<その代償機構とは>
 * Ht 20% までなら → 心拍出量の増加で→O₂ 運搬量の維持が可能
 * Ht 10-20% の範囲 → 組織でのO₂ 取込率を増加して対応
 * Ht 10% 以下になると→ 酸素解離曲線が右方移動し → O₂ 親和性の低下→組織にO₂ を与えやすくなる

<臨床報告例より>
 Ht 20%, Ht 16%, Ht 7-10%,
 Ht 4.7% で 1 時間 (再び温やかに血液を戻すことが条件で)

VIII. その他

副作用の一つ出血傾向に関して、当時の海外例を含め報告されていたことは、出血の補填に際し血球成分以外の補充にはヒト血漿製剤 (アルブミン、プラズマ) が最も生理的ではあるが、多くの問題点が指摘されてきた。それに肝心の血漿増量効果の点でコロイド代用血漿剤より劣っている。そこで歴史的にさかのぼると、Dextran 製剤は 1,000 ml 以上の輸液で必ず出血傾向が出現すること、さらに輸液を続けると致命的な oozing が発生することが報告された。しかしそれ以前より出血時間の延長、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ほど凝固能が障害される等の問題が報告されていた。他方 Geratin 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 に劣るといふ報告の一方で出血量の 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もあると共に、Dextran で著明な出血傾向が出る 30% 置換でも左程の出血傾向は見られないとの報告もある。次に 1966 年頃より報告の見られるようになった HES 製剤にも僅かに fibrinogen 濃度の減少、出血時間延長や prothrombin 値の低下する報告がある一方、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も見られた。しかしここで HES 製剤に関して特に留意すべきことはこれらの海外報告例の HES 製剤はすべて DS 0.7 でいわゆる分子量の大きな海外製品の HES についてのものであったとい

うことである。遅れて本邦独自に開発された HES_{0.55} とは一線を画すべきものである。今後新しく開発されるであろう製剤についても上記の点を十分に検討されるべきと考える。

おわりに

輸液、ことに代用血漿としての膠質（コロイド）製剤輸液によって血液が一時的にせよ希釈されることに関して、その必要性や問題点の研究は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、その一部を自験例で述べてきたが、結局わが国ではいわゆる低分子 HES 製剤が生き残ってきた感がある。しかしその後今日まで話題に乏しく、当時得られた多くの貴重な成果に関する文献は今日のインターネットによる検索法では見つけられない事情もあり、時代とともに忘れられた感がある。歴史は繰り返すという諺があるが、輸液の問題も過去この諺を繰り返してきた。近い将来再び研究の対象として取り上げられる日のためにいささかの資料となれば幸いである。

なお本稿は第 21 回体液・代謝研究会での講演内容「膠質液と血液レオロジー；低分子 HES を中心に」に基づくものである。

参考文献

- 1) 後藤幸生：血液代用剤。ICU と CCU 1978;2:385-399
- 2) 後藤幸生、宮野英範、山原武 他：術中輸液の臨床的研究。麻酔 1970;19:632-639
- 3) 後藤幸生、木村裕、松本圭祐：代用血漿剤の血液レオロジーに及ぼす影響（物理化学的検討）。臨床生理 1972;2:485-494
- 4) 後藤幸生、安中寛、竹下鎮雄：代用血漿を主とする補液剤の赤血球に及ぼす影響に関する研究—特に血球荷電、溶血の面よりの考察。日本輸血学会誌 1967;14:83-91
- 5) 後藤幸生：微分干渉顕微鏡による赤血球の観察法。細胞 1071;3:46-49
- 6) 後藤幸生：赤血球電気泳動法の基礎的研究。日本輸血学会誌 1966;13:112-117
- 7) 木村 裕：血管壁電位の測定法ならびに Colloid 溶液の Transmural Potential Difference に及ぼす影響に関する実験的研究（学位論文）。名市大医誌 1989;40:759-775
- 8) 後藤幸生、松本圭祐：代用血漿輸液後の血液型誤認と血沈の意義。最新医学 1973;28:552-559
- 9) 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 1989;40:759-775
- 10) 後藤幸生：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—。体液・代謝管理 1995;10:31-39
- 11) 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
- 12) Goto Y, Sakakura S, Hatta M et al: Hemorheological effects of colloidal plasma substitutes infusion - A comparative study-. Acta Anesthesiol Scand 1985;29:217-223
- 13) 後藤幸生：ショックと微小循環, ICU と CCU 1980;4:103-114
- 14) 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 hydroxyethyl starch (Hespan®) を使用した限定的血液希釈の経験。日臨麻誌 1984;4:53-61
- 15) 清水芳盛、八木裕一郎、後藤幸生 他。臨床麻酔 1986;10:959-962