

一般演題

## Hydroxyethyl Starch 70/0.5 の大量投与

石坂信子

熊本リハビリテーション病院麻酔科

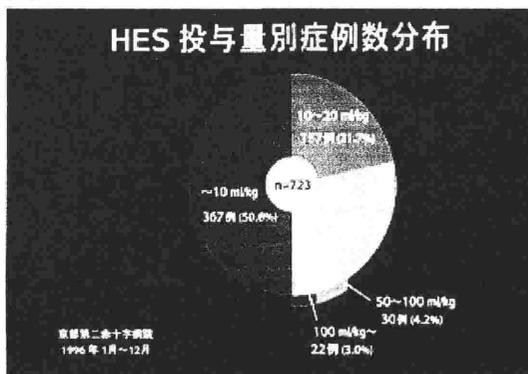
はじめに

血液製剤の適正化が広く求められており、代用血漿の役割は大きくなっている。しかし、我国では、代用血漿 HES は、その安全性を追求して分子量が極端に小さい HES70/0.5 だけが使用されてきたという特殊な事情がある。欧米の中分子、高分子 HES 製剤と異なり、分解排泄が早く、循環維持は予想以上に短いので、薬用量の 20ml/kg 以下では、ごく限られた役割しか果たせない。追加補充投与をすれば長時間の循環維持も可能であるが、我国では、薬用量に関しても極めて用心深く、厚生労働省の血液製剤適正化の指針では薬用量以上の投与や腎障害がある場合には PPF を進めている<sup>1)</sup>。したがって我国の麻酔科医の大半が HES70/0.5 が、薬用量以上の投与を控える<sup>2)</sup>。しかし HES には、sealing effect<sup>3)4)</sup>や血管内の好中球の接着を抑制<sup>5)6)</sup>することによる臓器保護効果があるとも言われている。sealing effect については、HES70/0.5 では、分子量が小さ過ぎるようにも思われるが、大量投与の場合の血管内での性状はどうであろうか。筆者は過去 17 年間に 3 施設 (図 1) に於いて HES の大量投与を経験する機会を得た。今回 HES70/0.5 の大量投与の以下の 5 項目について報告し、薬用量の問題点について考える。

- 1) 大量出血症例 (殆どの血漿が HES に置き換わり、1 時間半にわたり凝固系が破綻したが、FFP と血小板輸血で正常化した。)
- 2) 高度希釈式自己血輸血 (自己 FFP、新鮮血により凝固系のコントロールをした。)

- 3) 緊急重症開腹症例 (急速な早期の循環回復が、術後合併症を防いだ。)
  - 4) 腹部大動脈 (AAA) (血液製剤削減効果と臓器保護効果の可能性を示した。)
  - 5) 超高齢者 (麻酔中の一時的な循環血液量減少に対する容量負荷に適している。)
- (註: 体液代謝研究会、自己血輸血学会、蘇生学会、日本麻酔薬理学会にて発表した内容を含む)

図 1



### 1) 大量出血症例

症例 (T.K) 71、女性、46kg、152cm、病名: 管内 胆管癌。予定術式: 肝前区域切除術、予定出血量 500g 以下。準備輸血: 貯血 (MAP2U、FFP2U 単、全血 2 単位) T&S、術前 Hb 値 9.9g/dl。麻酔法: 胸部硬膜外麻酔 (1 時間毎に 0.125% プピバカイン 10ml の注入) 併用吸入麻酔。麻酔時間: 12 時間。

輸液: HES (ヘスパンダー<sup>®</sup>) により循環血液量を維持した。%PT: 40 以上を保つように自己 FFP を加え、許容 Hb 値まで手術に伴う単純血液希釈を行い、後半で自己 MAP を返血する同種血輸血回避予定であった。

術中血液検査：21 サンプル。項目：凝固線溶系、電解質、血算、生化、血液ガス  
 採血時期：HES70/0.5 投与 10ml/kg 毎に上記の検査を行う予定であったが、サンプル (14) でこれを中止した。サンプル (1～14) HES の投与量 10ml/kg 毎。サンプル (15～21) 手術、輸血、輸液の変更点で採血した。

手術経過と検査

収縮期血圧:80～100mmHg、CVP:10cmH2O、尿量 100ml/hr を目標に HES70/0.5 を持続投与し 10ml/kg 毎に採血した。血液ガスは手術室内で、その他は検査室にて測定した。手術開始後、肝切除術が順調に進んでいたが突然門脈に近い肝内静脈の損傷と思われる、溢れるような出血が始まった。さまざまな事情が重なり院外発注となった MAP は、輸血が出来るまでに、およそ2時間を要した。その間、主として HES で循環を維持し、FFP で凝固因子を補い、自己血 MAP で低めの Hb 値を維持した。止血も試みられたが、損傷部が広がり出血が増すばかりであった。一旦手術を中断し圧迫止血で、十分な血液と応援の外科医の到着を待った。図2は、検体の%PT と Hb の推移を示す。図3は、凝固線溶系の検査値の推移、図4は、血小板数、フィブリノーゲン、%PT の推移である。これらはすべて血漿の希釈に従って減少した。MAP 到着時 (サンプル 14) Hb: 1g/dl、血小板数: 2万、%PT: 30 であった。MAP の急速輸血により Hb:4g/dl に回復して(サンプル 15)、循環が安定し、応援の術者も得たので、手術が再開された。手術再開にあたって、術者との合意のもと血小板輸血は、止血術終了後にする事にした。また凝固因子の補充はこのような場合意味がないと考え FFP の投与も中断した。殆どが MAP と HES のみとなった血液は、肉眼的にも全く凝固の気配はなく、激しい出血となったが、1時間半後、肝縫合による止血術が終了した。この間、血漿は殆ど HES に置き換わったと思われる (サンプル 15、16) では%PT や線溶系、凝固系の指標もすべて測定不能となった。術中、晶質浸透圧、イオン化カルシウムを含む電解質、BUN、クレアチニンは、正常値を逸

脱しなかったが、ヘスパンダー\*が糖を含むために輸液速度が増すに従って血糖値は上昇し、(サンプル 16) では、538mg/dl に達した。経過中動脈血の酸素分圧の悪化はなかったが、極度の貧血による組織の低酸素により生じたアシドーシスが急速に進み (サンプル 17) では BE-11 まで達した。止血操作が終了して、HES の投与を中止し、FFP: 20 単位のみを急速輸血すると (サンプル 17) %PT:40 に上昇した。しかし、かなり激しい oozing がみられた。次に血小板 30 単位を急速投与すると(サンプル 18)、見る間に止血した。%PT: 60 であった。止血術は完全であり、閉腹し手術は終了した。一方 Hb は、4g/dl と再び希釈されていた (サンプル 19)。体温の回復を待ちながら CVP が上昇しない程度の速度で MAP と血小板輸血を行った。覚醒良好で、呼吸状態、循環、血液ガス (BE:0.5) に異常のないことを確認 (サンプル 21) し、気管内チューブを抜管し病棟へ帰室させた。血糖値も、退室時には、280mg/dl まで下降していた。術後少量の右胸水を認めた以外、血液ガスの悪化やその他の合併症なく順調に回復した。術中の出血量: 12000g、輸液は、細胞外液: 500ml、HES: 13500ml、輸血は MAP: 20 単位、FFP:50 単位、全血 2 単位、血小板 45 単位(自己血を含む)であった。

術中使用薬剤 (麻酔剤を除く) は、プロスタグランدين E 1: 0, 01γ、ドーパミン: 4～8γ、カルチコール: 総量 90ml のみで、重炭酸ナトリウム、インスリンは投与しなかった。

図2 症例 (T・K) %PT と Hb の推移  
 京都第二赤十字病院 (1995)

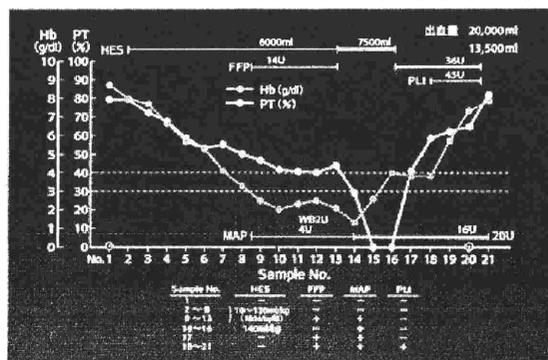


図3 症例(T・K)凝固線溶系の推移

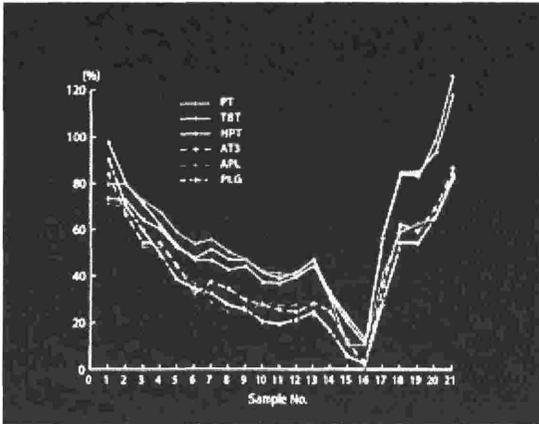
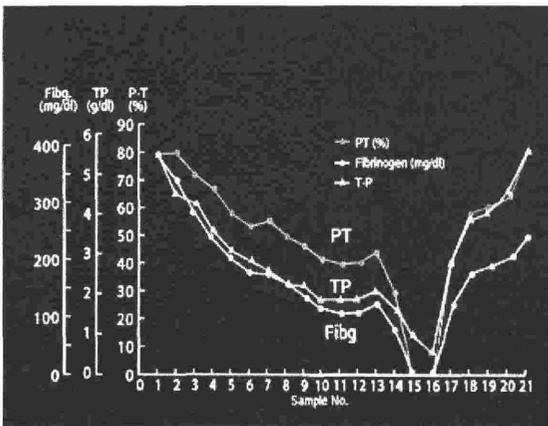


図4 症例(T・K) %PTと血清総蛋白フィブリノーゲンの推移



京都第二赤十字病院

2) 希釈式自己血輸血

図5は、1996年の京都第二赤十字病院の希釈式自己血輸血症例のうち、体重50kg前後の女性の症例20例を抽出して術中のHb、%PTの推移を見たものである。全例に貯血MAP、FFP：各4単位、術直前貯血：各8単位を準備した。術中の輸液は、HES70/0.5のみとした。HES70/0.5の持続投与で血圧、CVP、尿量を一定に維持する傍ら FFP と新鮮血を加え%PTを50にコントロールした。同院では、1990年の希釈式自己血輸血を始めたが、これを契機に輸血量が大幅に減少した(図6)。しかし PPF の使用量は膨大なものになった。

1994年より希釈液をHESのみに踏み切ったところ手術室だけでなく院内全体のアルブミン製剤の使用も激減した(図7)。

図5

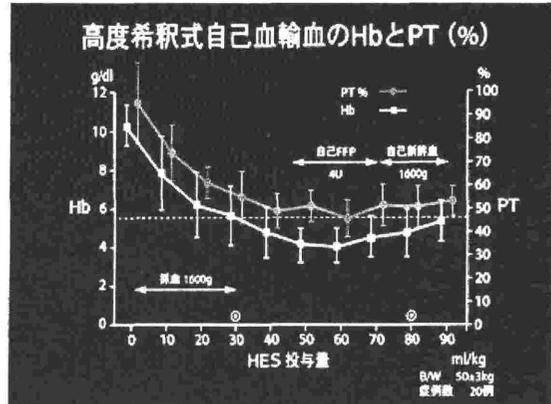


図6

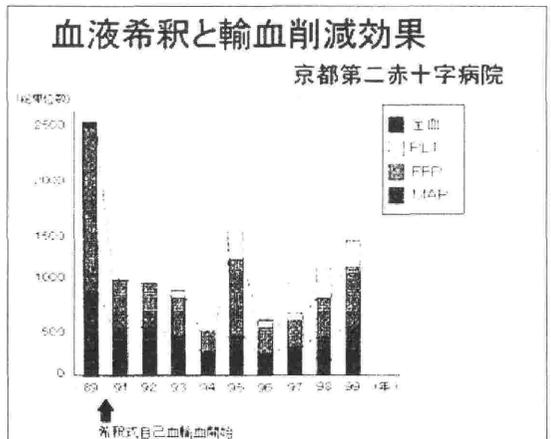
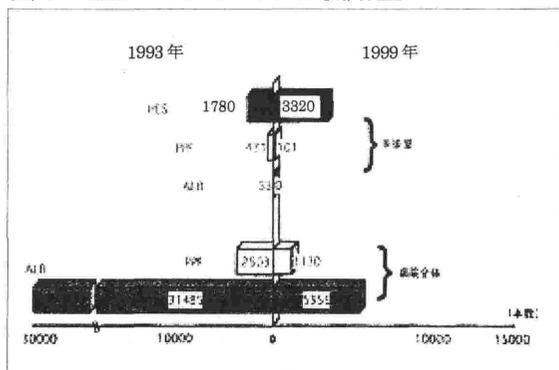


図7 HES とアルブミンの使用量



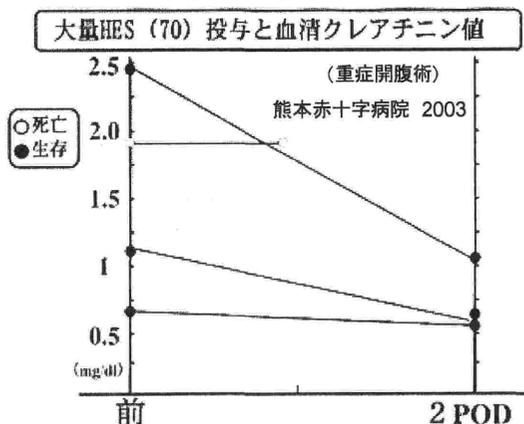
3) 重症緊急開腹症例

2002~2003年に熊本赤十字病院に於いて、HES70/0.5(ヘスパンダー®)のみで管理したASA:4~5Eのseptic shockの緊急手術の中で麻酔時間3~5時間の症例4症例について検討した(表2)。年齢は生後14日~70歳で、術中HESの投与量は約60~70ml/kgで術中同種血輸血は、死亡例1例のみであった。この症例は腸間膜動脈血栓症による腹部臓器壊死で、広汎腸管及び胆嚢の摘出術が行われたが、手術終了2時間後に死亡した。その他の症例以外は、退室までに抹消循環も改善し、尿流出良好となった。術後経過は、2例で手術後半より数時間ノルアドレナリンを必要とし、血小板数も2万となったが、その後順調に回復した。新生児例は極めて術後経良好であった。死亡例では、血清クレアチニン値は不変であったが、その他の症例では減少した(図8)。術後24時間の循環血液量の補充に血液製剤またはHESが投与された。新生児例では、通常量の晶質液のみであった。周術期に血液ガスが悪化した症例はなかった。HESは急速に循環血液量を回復させ、十分な麻酔を可能にした。この事が、ストレス物質の放出を抑え、微小循環の改善させて予後を良くしたものと思うが、大量投与のHES自身が血管内皮細胞の障害防ぎ、臓器保護に有利に働く可能性もあるという印象を受けた。

表2

術中HES (70) の投与量と術後24時間の膠質液						
熊本赤十字病院 2003						
症例	麻酔時間	出血量 (ml)	HES (ml/kg)	晶質液 (ml/kg)	術後膠質液 (ml)	術後輸血
特発性食道破裂	5:30	少 (海水990)	63	0	0	MAP4 FFP4
小腸穿孔	3:30	少 (海水1040)	70	0	HES1500 25% 818100	0
新生児イレウス	3:00	30	66	16	0	0

図8



4) 腹部大動脈 (AAA) 手術

2002~2003年の熊本赤十字病院で行われたAAAの予定人工血管置換術症例を術中の輸液によって2群に分け周術期の血清クレアチニン値の上昇抑制率と輸血について比較した。HES70/0.5の投与量が20ml/kg以下の群C群(=10例)HESのみの群をH群(11例)として、両群の周術期の血清クレアチニン値の上昇率、輸血量を比較した。H群の方が、尿量が多く、クレアチニン値の上昇が抑えられていた(図9、10)。または、H群では輸血量が、削減されていた(図11、12)。AAAの手術のような環血液量の変動が大きく長時間の手術になるとHES70/0.5薬用量以下では、血削減効果は期待できないと思われた。

図9

術前血清クレアチニン値	
—AAA—	
熊本赤十字病院2003	
H群 n=11	1.12±0.500
C群 n=10	1.17±0.921

図 10

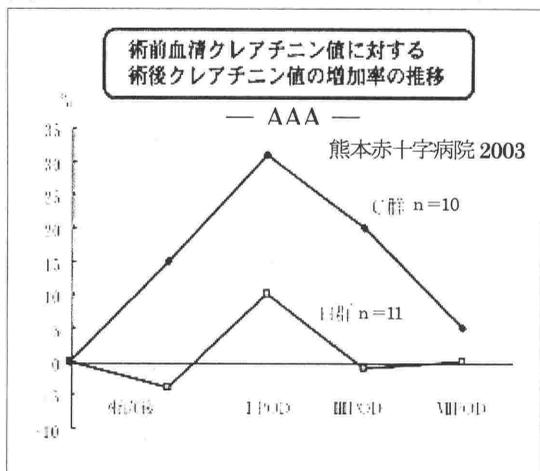


図 11

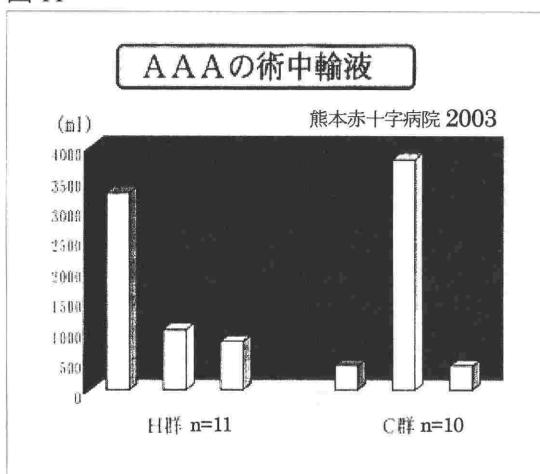
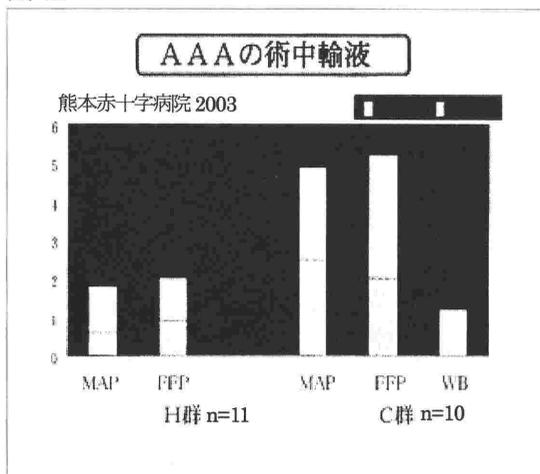


図 12



### 5) 超高齢者

2004～2005年の熊本リハビリテーション病院で行われた90歳以上(91～102歳)の大腿骨骨折に対する人工骨頭挿入術(骨セメント使用)は、3例であった。麻酔は脊椎麻酔(0.5%bupivacaine)。麻酔時間:120±35分。麻酔開始より5時間の周術期輸液をHES70/0.5(サリンヘス®)のみとした。術中の出血量:450±62g、HES:40ml/kgであった。術後12時間の血圧低下あるいは尿量低下もHESで対処した。術後にMAP:2単位が輸血された。術後2週間目までの合併症はなかった。心予備力の小さい超高齢者では、適正循環血液量の維持が重要であるが、HES70/0.5は半減期が短く麻酔やセメント等の一時的な前負荷の減少の対処に最適であった。

### 考察

血液製剤のリスクがクローズアップされ、代用血漿の役割が再認識されている。HESは古くから世界中で広く使われてきた代用血漿であるが、低分子から高分子まで分子量も構造も様々なので、製剤により作用も副作用も大きく異なり混乱もある。日本と異なりヨーロッパでは、種々の製剤が使われており、多くの基礎研究や臨床研究がある。腹部大手術の周術期<sup>7)8)</sup>や重症患者の臓器保護<sup>9)</sup>を兼ねた血管内容量維持目的の投与などの臨床研究から、より良い製剤と巧みな使い分けの追及が続けられ、投与量は多くなってきている<sup>10)</sup>。我国では、安全性から最も分子量が小さいHES70/0.5のみが使われてきた。投与量も20ml/kgあるいは、1000mlという指針があり、未だに、それ以上の投与が躊躇される現状がある。しかし、HES70/0.5は、循環維持時間3時間以内といわれ、追加投与がなければ、血液製剤や輸血の削減効果は疑わしい。また徐々に減少していくのであるから必要量を持続補充投与した方が安全である。中分子HESも必要ではあるが、種々の原因で循環血液量変動する周術期の膠質液としては、維持時間が短い方が、調節性があるので都合が良い場合が多い。近年、アルブミンの投与はかえって予後を悪くしているという報告<sup>11)</sup>もある。

それ自身の副作用の有無を別にしても PPF の急速投与は、時に血圧低下を生じ、適正な循環血液量の判断を誤らせ過剰投与となりやすいが、血管内残留が永いので、心負荷が長引き、浮腫を増大させ合併症の誘引となる。希釈性の出血傾向も PPF の場合、FFP との置き換えは容易ではない。大出血の場合に HES から PPF に変更する意味があるとは思えない。ショック状態の緊急手術では、HES70/0.5 の急速大量投与が循環血液量を回復させ早期に腎臓の微小循環を改善し腎不全を 방지、多臓器不全の予防につながった。毛細血管の透過性の亢進した敗血症の場合の容量負荷で、HES70/0.5 も臓器保護効果があるのではないかと思われた。一方、HES 急速大量投与は、非常に安定した状態のまま急速に血液の希釈をきたすので、かえって注意が必要であった。常に術前の血液の状態、喪失血液成分、HES70/0.5 の投与量と経過した時間を考慮して残存血液成分量を推測し、臨床的な許容範囲を維持するべく赤血球、FFP、血小板を補充していく必要がある。HES70/0.5 による出血傾向は臨床的には凝固因子の希釈と考へても問題ないが、伴って生じたヘマトクリットの低下が、血流の増加や血管の性状を変化させ、出血傾向を増強させている場合もある。先入観もあり臨床的な出血傾向の原因判定は難しい。FFP の投与の前後に PT あるいは INR の確認が有用である。ベッドサイドの INR の簡易測定器の普及が望まれる。

#### まとめ

HES70/0.5 の薬用量の意味は、出血傾向に対するもので FFP 投与の時期であると考えられる。20ml/kg 投与した後は、そのまま適正に循環血液量を維持しながら、FFP の投与時期を見極めていくのがよいと思う。周術期に PPF は不要である。HES70/0.5 による安定した循環の維持は、容量維持のための赤血球輸血を削減する。HES70/0.5 は最も副作用の少ない HES 製剤であり、その活用は、我国の輸血および血液製剤の適正化には不可欠である。しかし輸液法の変化は術後管理を混乱させるので周術期を通じた管理が重要である。投与方法につ

いては、確保すべき尿量、晶質液の必要量、術後の輸液管理法など不明な点も多い。HES70/0.5 のより良い大量投与法の確立が必要である。

#### 参考文献

- 1) アルブミン製剤の適正使用、厚生労働省『血液製剤適正使用に関する指針』(改定版)、厚生労働省医薬食品局血液対策課、平成 17 年 9 月
- 2) 上山博史：人工膠質液の使い方を探る - 代用血漿の経済効果 - . 臨麻 22 : 197 - 203,1998
- 3) Marx G, Pedder S, Smith L, et al : Resuscitation from septic shock with capillary leakage : hydroxyethyl starch (130Kd) , but not ringer 's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation. Shock, 21, 2004
- 4) Morisaki H, Bloos F, Keys J, et al : Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. J. Appl. Physiol. 77 : 1507 - 1517,1994
- 5) Hofbauer R, Moser D, Hornykewycz S, et al : Hydroxyethyl starch reduces the chemotaxis of white cells through cell monolayers. Transfusion 39 : 282 - 288,1999
- 6) Nohe B, Burchard M, Zanke C, et al : Endothelial accumulation of hydroxyethyl starch and functional consequences on leukocyte - endothelial interactions. EUR. Surg. Res. 34 : 364 - 372,2002
- 7) Ritto D, Gosling P, Bonnici C et al : Splanchnic oxygenation in patients undergoing abdominal repair and volume expansion with eloHAES. Cardiovasc Surg. 10, 2002
- 8) Rittoo D, Gosling P, Burnley S et al : Randomized study comparing the

- effects of hydroxyethyl starch solution with Geloofusine or pulmonary function in patients undergoing abdominal aortic aneurysm surgery. Br J Anaesth 92 : 61-66,2004
- 9) J. Boldt, M.Heesen, M.Muller, et al : The Effects of Albumin Versus Hydroxyethyl Starch Solution on Cardiorespiratory and Circulatory Variables in Critically Ill Patients, Anesth Analg 83 : 254-261,1996
- 10) T.J.Gan, E. Benntt Guerrero, B.Phillips-Bute, et al : Hextend®, a Physiologically Balanced Plasma Expander for Large Volume Use in Major Surgery : A Randomized Phase III Clinical Trial, Anesth Analg 88:992-998,1999
- 11) Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, et al : Human albumin Solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients, BMJ 7153:235-240,2004