

代用血漿最近の進歩

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科

宮尾 秀樹, 鈴木 俊成, 福山 達也, 前島 和美

はじめに

日本における代用血漿は数十年前には分子量20万, 45万, 4万(現在7万に改訂)のヒドロキシエチルスターチ(HES), 7万, 4万のデキストラン(DEX), ゼラチンが使われていたが, 現在7万のHES70/0.5と4万のDEX40が日本の市場に残っている。一方, 米国においては45万(現在67万に改訂)のHES450/0.7がずっと使われ続け, 欧州においては20万から26万のHES260/0.5が使われ続けてきた。最近のトレンドはバランスサルトを溶媒としたHES670/0.7が内包するカルシウムイオンの働きで止血凝固系の副作用を軽減し, 欧州で50ml/kgの使用が許可されたHES130/0.4は狭い分子量分布, 低置換度により同じく止血凝固系への影響を少なくしている。腎機能に関しては, 高濃度, 高分子量のHESに問題を残している。

一方, HESの抗炎症作用に関して, 血管内皮細胞, 好中球への関与, ILファミリーへの作用等, いくつかの文献があり, この方面でのさらなる研究が期待される。

晶質液大量投与による間質浮腫の問題は現在も大きな問題であり, restricted volume therapyという概念の主たる代替輸液はHESである。また適正な血液粘度は良好な末梢循環を維持する上で大きな因子である。

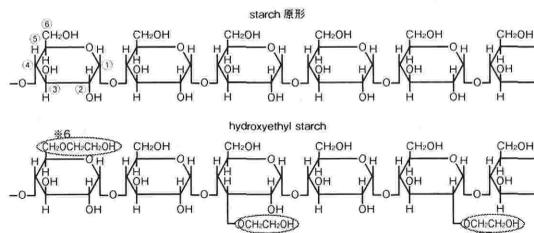
1. HESの構造

図1にHESの基本的な構造を示す。HESはとうもろこし澱粉成分のアミロペクチンを加水分解して, さらに血中で分解され難くするためにヒドロキシエチル化した高ポリマーの糖化合物である。さらに構造の特徴として, 分子量, 置換度, C_2/C_6 比がある。分子量は, 不均一で分子量分布に幅がある。分子

量が多いほど毛細血管から漏出しにくく血管内にとどまる時間は長くなるが, 副作用も大きくなる。本邦では7万の低分子量, 欧米では67万の高分子量, 欧州や日本以外のアジアでは13~20万の中分子量が使用されている。置換度は, グルコース糖単位(グルコース環)あたりのヒドロキシエチル化の割合を示す。置換度が高いと血中の α -アミラーゼによる分解が遅くなり, 血液増量効果は高くなるが, 副作用も大きくなる。本邦では置換度0.55の低置換度が使用されている。さらに置換様式として C_2/C_6 比が重要で, ヒドロキシエチル基がグルコース環の C_2 の位に付いているものと C_6 の位に付いているものとの割合を示す。 C_2 でヒドロキシエチル化されたHESの割合が高いほど分解されにくく, 血液増量効果は高くなるが, 副作用も大きくなる。本邦のHESは C_2/C_6 比が4と低い。また濃度は6%が一般的であるが, 10%の製剤もある。我々の使用しているHES製剤は6% HES70/0.55/4と表され, 低分子量, 低置換度, 低 C_2/C_6 比であり諸外国で使用されているHES製剤(HES670/0.75/4.6やHES130/0.4/9)と比較し血液増量効果は劣るものの副作用は

図1 HESの基本構造と表示法

- ▲ HES A/B/C (HES 130/0.4/9)
 - ▲ A: 分子量 k dalton; 130なら分子量130,000
 - ▲ B: 置換度; ヒドロキシエチル基に置換しているグルコピラノース環の割合; 高いほど分解が遅い
 - ▲ C: C_2/C_6 比; グルコピラノース環の6つの炭素のうち2位にヒドロキシエチル基が付いているものと6位についているものの割合; 高いほど分解が遅く, 粘度が高い



少ないと考えられる（表1）。ただし、最近では分子量より置換度が重要とする考え方もある。

2. 膠質浸透圧

浸透圧には血漿浸透圧（Plasma osmolarity: Posm）と膠質浸透圧（Colloid Osmotic Pressure: COP）があり、COPは血管内外の水分移動を規定する。しかし、単一分子量であるアルブミンのCOP測定はある程度の臨床的な意義があるが、分子量分布をもつHESのCOP測定は測定膜、臓器別、病態別で異なり、臨床的な意義は少ないと思われる。

3. 腎機能、止血凝固系

我々の施設で術中出血量が5000ml以上の43症例を対象に輸血量、輸液量、HES使用量と手術前後の腎機能検査、止血凝固能検査、術後1ヶ月以内の急性腎障害を検討した。手術前後の腎機能検査には差が無く、術後1ヵ月後の非急性腎障害・非透析群（26例）と急性腎障害・透析群（7例）の術中HES使用量には全く差が無かった。手術前後の止血凝固系検査では、プロトロンビン時間、活性化部分プロトロンビン時間の延長、血小板数の減少を認め、HES大量使用時の止血凝固能の障害には新鮮凍結血漿の併用を推奨している。Brunkhorstらは重症敗血症患者に対する強化インスリン療法の役割、およびこれに併用する晶質または膠質輸液の選択の2要因分析

の研究を発表した¹⁾。主要評価項目は28日死亡率と平均臓器不全スコアとした。結論としてHESの腎機能障害の危険性を指摘したがこの論文は強化インスリン療法と輸液療法の2要因分析、高濃度10% HES200/0.5の使用、多量のHES使用量等で問題点が指摘されている。一方、Boldtらは高齢者心臓手術における術後の腎機能をアルブミンとHES130/0.4を比較して、HESの腎機能に対する優位性を示した²⁾。

4. HESの抗炎症作用

Borisらは血管内皮細胞培養系を用いた実験で、人工膠質液の投与により好中球の内皮細胞接着が抑制されたと報告した³⁾。その作用は好中球への直接作用で、人工膠質液の種類には無関係だと結論している。Langらは腹部手術患者でHES130/0.4を使用して、対照群に比べて、ICAM-1などの接着因子やILファミリーの増加を抑制したと報告している⁴⁾。Boldtらは高齢者心臓手術における術後にアルブミンとHES130/0.4を比較して、ICAM-1がHES群で有意に低かったとしている²⁾。このように、HESの抗炎症作用は接着因子の濃度低下を主な評価因子として挙げている。

5. 粘度維持による末梢循環改善効果

血液粘度は高くなると血流低下、血栓形成、心負荷増大などのため、全身に悪影響を及ぼす。しかし、血液の粘度低下も正常域を下回

表1 各種HESの性質

	70/0.55	130/0.4	200/0.5	200/0.5; 260/0.5	200/0.62	670/0.7
濃度	6%	6%	6%	10%	6%	6%
容量効果 (%)	80-90	100	100	130-150	100	100
効果時間 (hr)	1-2	3-4	3-4	3-4	5-6	5-6
重量平均分子量	70000	130000	20000	200000	200000	670000
置換度	0.55	0.4	0.5	0.5	0.62	0.7
C2/C6 比	4	9	6	6	9	4.6
使用量 (ml/kg)	20	33-50	33	20	33	20-50

表2 HESの血漿浸透圧と粘度

	サリンヘス®	ヘスパンダー®	ボルベン®	ヘクステンド®	生理食塩液
浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	313	298	308	342	286
粘度 (cp)	2.45	2.5	2.76	4.77	1.02

ると末梢循環の虚脱を引き起こす。血液粘度の要素に最大の影響を及ぼしているのはヘマトクリットである。出血によるヘマトクリットの低下は血液粘度の大幅な低下を来し毛細血管の虚脱がおこり組織への酸素供給が途絶する。毛細血管の虚脱を防止することは輸液蘇生、術後の臓器不全への予防には極めて大事な点である。Cabralesらは粘度の高い代用血漿を使用した動物実験で血液希釈後の血液の粘度低下を正常域にとどめ、ヘマトクリットを1/5にしても組織酸素供給を維持できることを示した⁵⁾。表2にいくつかのHESの血漿浸透圧と粘度を示す。

6. おわりに

代用血漿最近の進歩としていくつかのトピックを挙げたが、日本ではHES70しか使用されていない。現在HES670とHES130が日本で治験中なので、数年後には臨床の現場で使用できるようになると思われる。HESの抗炎症作用、粘度の問題等はアルブミンを凌ぐ性質を持っている可能性があり、今後の研究課題として興味深い領域である。

文献

- 1) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al : Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008 ; 358(2) : 125-139
- 2) Boldt J, Brosch Ch, Rohm K, et al : Is Albumin Administration in Hypoalbuminemic Elderly Cardiac Surgery Patients of Benefit with Regard to Inflammation, Endothelial Activation, and Long-Term Kidney Function? *Anesth Analg* 2008 ; 107 : 1496-1503
- 3) Boris N, Tanja J, Jorg R, et al. : Synthetic Colloids Attenuate Leukocyte-Endothelial Interactions by Inhibition of Integrin Function. *Anesthesiology*. 103(4) : 759-767, 2005.
- 4) Lang K, Suttner S, Boldt J, et al : Volume replacement with HES 130 /0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing major abdominal surgery. *Can J Anesth* 50 : 1009-1016, 2003
- 5) Cabrales, P, Tsai G, Intaglietta M. : Alginate Plasma Expander Maintains Perfusion and Plasma Viscosity During Extreme Hemodilution. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005 ; 288(4) : H1708-H1716