

輸液と凝固障害

市川順子

東京女子医科大学東医療センター麻酔科

キーワード：希釈性凝固障害，代用血漿製剤，血小板機能，フィブリン重合能，術中回収式自己血輸血

連絡先：市川順子

〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10

東京女子医科大学東医療センター麻酔科

Tel：03-3810-1111

E-mail：htwfx872@yahoo.co.jp

要 旨

本稿は第36回日本体液代謝管理研究会のシンポジウムにおける発表内容であり，実臨床での輸液・体液管理を多岐に渡るトピックスで紹介した中の1テーマある．まず，希釈性凝固障害とは，大量出血時に循環血液量の約1～2倍の輸液により凝固因子，血小板や線溶系因子が希釈され，相対的な凝固因子欠乏症に陥る病態である．当院の人工心肺使用の心臓手術において，人工心肺の充填液などにより約30%の希釈性変化があった．希釈性凝固障害を防ぐために，輸液投与のタイミングや輸液製剤の種類，投与速度などが重要になる．輸液投与のタイミングに関して，外傷患者の循環動態維持のために，外科的止血前の輸液の大量投与は希釈性凝固障害を招く可能性があり，退院率や入院期間の延長につながった．また，輸液製剤の選択として，代用血漿製剤は世代によって分子量，ヒドロキシエチル基に置換されるグルコピラノース環の割合である置換度，ヒドロキシエチル基が付く炭素原子の2位と6位の割合などが異なり，世代が進むにつれて置換度が下がる．代用血漿製剤が血小板機能に及ぼす影響として，置換度が高い代用血漿製剤ほど血小板表面のG P II b/III a複合体の活性化を阻害する．6% HES（ボルベン）は20～30%の希釈でフィブリン重合能を障害し，こうした希釈性変化は生理食塩水と比較してフィブリノゲン製剤や血小板製剤による改善効果に乏しい．最後に宗教上の理由で輸血を拒否する患者の循環管理として許容できるヘモグロビン（Hb）濃度の下限値は年齢，性別，合併症によっても異なり，術中希釈式，回収式自己血輸血はHb濃度維持に有効である．アルブミン製剤は循環血液量を維持しやすいが血液希釈に注意を要し，血圧維持のためにある種の昇圧剤使用は心筋酸素需要を高め，心筋虚血を招くこともある．最後に循環維持のひとつの手段としてよく使用される術中回収式自己血輸血に関して，その原理や性能につき紹介した．

希釈性凝固障害とは？

大量出血時に循環血液量の約1～2倍の輸液を投与すると凝固因子，血小板や線溶系因子が希釈され相対的な凝固因子欠乏症に陥る．このような

病態を一般的に希釈性凝固障害と呼ぶ．心臓外科手術において体外循環の使用は，充填液や心筋保護液による希釈性変化を引き起こす．当院の心臓手術における人工心肺導入前後の血液学的データ

表 1 当院における人工心肺導入前後の希釈性変化

	麻酔導入後	人工心肺導入後	希釈率 (%)
ヘモグロビン濃度 (g/dl)	11.7±1.7	8.0±1.1	31.6
ヘマトクリット値 (%)	36.0±5.8	24.4±3.4	32.2
血小板数 (10 ⁹ /L)	16.1±7.0	9.8±3.5	39.1
アンチトロンビン活性 (U/ml)	87.7±18.5	53.3±8.0	39.2
フィブリノゲン濃度 (mg/dl)	328.4±124.8	166.3±76.5	49.3

の偏移を示す (表1).

対象は人工心肺使用の定例の心臓手術で、rotational thromboelastometry (ROTEM) を使用して新鮮凍結血漿を投与した患者100人である。当院では人工心肺充填量を体表面積により決めている。体表面積が2.08m²未満の場合に重炭酸リンゲルを550ml、体表面積が2.08m²以上の場合には重炭酸リンゲルを800ml投与する。人工心肺導入前後の変化は、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値で30%前後、血小板数、アンチトロンビン活性が40%前後であった。ここで、希釈率とはヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の低下度であることより、希釈率は平均して30%前後であった。ここで、注意していただきたいのがフィブリノゲン濃度であり、現在はClauss法による測定だが、研究当時はプロトロンビン時間 (PT) 法により測定していた。PT法はPT試薬の添加により生じる凝固反応曲線の吸光度の高さからフィブリノゲン濃度を導くが、ヘパリン使用により誤差が生じフィブリノゲン濃度を過少評価する可能性がある¹⁾。よって、人工心肺導入前後のフィブリノゲン濃度の変化が約50%というのは実際より高く見積もられている。

輸液投与のタイミング

輸液投与のタイミングに関して、外傷患者を対象とした術前と術中輸液投与が術後のアウトカムに及ぼす影響を論じたBickwillらの研究²⁾を紹介したい。対象は射撃や刺創による胴体損傷で収縮期血圧が90mmHg以下の患者である。輸液の投与を術前群309人は酢酸リンゲル液を収縮期血圧が100mmHg以上になるように病院に到着する前

から投与し、術中群289人は術前は末梢ラインをロックまたは酢酸リンゲル液を10ml/hで投与していた。この2群間における収縮期血圧と血液学的所見であるが、術中群は術前群と比較して、収縮期血圧は有意に低く (72 ± 43 vs 79 ± 46, P=0.02)、ヘモグロビン濃度は有意に高く (12.9 ± 2.2 vs 11.2 ± 2.6, P<0.001)、PT (11.4 ± 1.8 vs 14.1 ± 16, P<0.001)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (27.5 ± 12 vs 31.8 ± 19.3, P=0.007) も有意に低く、凝固能が保持されていた。術中輸液投与群は、術前輸液投与群よりも、病院到着前の輸液量、外傷センターにおける輸液量いずれも有意に少なく、その差はおおよそ2000mlであった。一方、手術中に投与した輸液量、輸血量は、両群間で有意差はなかった。両群間における予後の違いであるが、術中輸液投与群は術前輸液投与群よりも退院できた患者の割合が有意に高く (70% vs 62%, P=0.04)、入院期間も有意に短かった (11 ± 19 vs 14 ± 24, P=0.006)。術中の予測出血量 (2555 ± 3546 vs 3127 ± 4937, P=0.11) や集中治療室滞在期間 (7 ± 11 vs 8 ± 16, P=0.3) には有意差はなかった。以上のことから、外傷患者において外科的止血前に循環動態保持のために輸液の大量投与は、希釈性凝固障害や血液の粘度を下げ、更なる出血を招く可能性があり、昇圧剤投与による循環保持の方が結果が好ましい。

代用血漿製剤の各世代の特徴

代用血漿製剤はトウモロコシあるいはジャガイモのデンプンを主成分とし、濃度は6%または10%、分子量は7万から67万の製剤がある。ボルベン輸液6%はトウモロコシ由来のテトラス

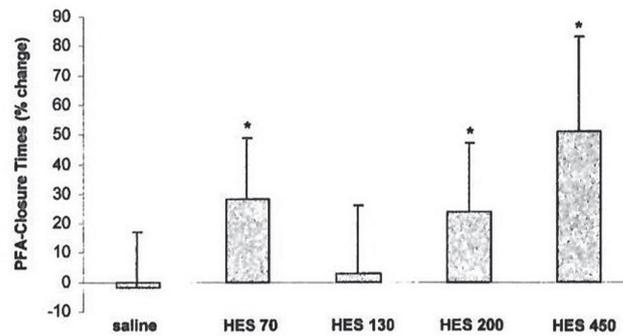


図1 代用血漿製剤が Platelet Function Analyzer (PFA) 閉塞時間に及ぼす影響
文献⁴より転載

ターチであり、その表記は6% HES130/0.4/9になる。この表記につき見ていくと、最初の130は分子量を表しており、130キログルトンつまり13万である。次に0.4が置換度である。代用血漿製剤の組成であるデンプンを血管内に投与すると、アミラーゼがデンプンを分解する。分解を遅らせるためにヒドロキシエチル基をグルコピラノース環の側鎖の炭素原子につける。ヒドロキシエチル基に置換されているグルコピラノース環の割合が置換度であり、ボルベンの置換度は0.4、40%がヒドロキシエチル基により置換されている。最後の9はヒドロキシエチル基が付いている炭素原子位置の2位と6位の割合、C2/C6比を表す。この比によりHESの立体構造が変化し、アミラーゼによる分解を防ぐと共に、液体の粘度にも関与する³⁾。一般的に代用血漿製剤の濃度が高い、分子量が大きい、置換度が大きい、C2/C6比の高いほど、アミラーゼによる分解が遅れる。この中で重要なのが置換度であり、世代が進むにつれ置換度が小さくなる。

代用血漿製剤が血小板機能に及ぼす影響

Franzらは⁴⁾、生理食塩水、HES70/0.5-0.55、HES130/0.38-0.45（ボルベン）、HES200/0.6-0.66、HES450/0.7-0.8を低侵襲の定例手術予定患者の各10人、合計50人に対して30分間で10ml/kgの輸液を麻酔導入前に投与し、投与前後で採血を行った。platelet function analyzer(PFA)閉塞時間(コ

ラーゲンに覆われた管をエピネフリン、またはアデノシン二リン酸をアゴニストして全血を通過させ血小板の粘着、凝集によって管を塞ぐまでの時間)、フローサイトメトリーによってThrombin Receptor-Activating Peptide. (TRAP)、アデノシン二リン酸 (ADP) により活性化したGP II b/III a複合体の表出、Pセレクトインの表出を検出した。

生理食塩水、HES130の投与はPFA閉塞時間に何ら影響をしない一方、HES70、HES200、HES450はPFA閉塞時間を有意に延長させた(図1)。活性化GP II b/III a複合体に結合するPAC-1の割合がHES70、HES200、HES450では生食やHES130比較して有意に減少し(図2)、活性化GP II b/III a複合体の表出が減少した。PFA閉塞時間は、血小板表面上の膜糖蛋白 GP II b/III aにフィブリノゲンやVon Willebrand因子などの血漿蛋白が結合することに関与し、HES70、HES200、HES450はこうした結合を阻害する。一方、Pセレクトインに結合する抗CD62Pの割合は輸液の種類による有意な差は生じなかった(図2)。このことは血小板活性化により α 顆粒内容物が放出され、CD62Pの血小板表面への表出は代用血漿製剤により影響を受けないことを示唆する。

こうしたことから、代用血漿製剤は細胞内シグナル伝達には影響せず、血小板表面のGP II b/III a複合体の活性化を阻害する。しかも、分子量よりも置換度の多寡の方が血小板機能への影響が

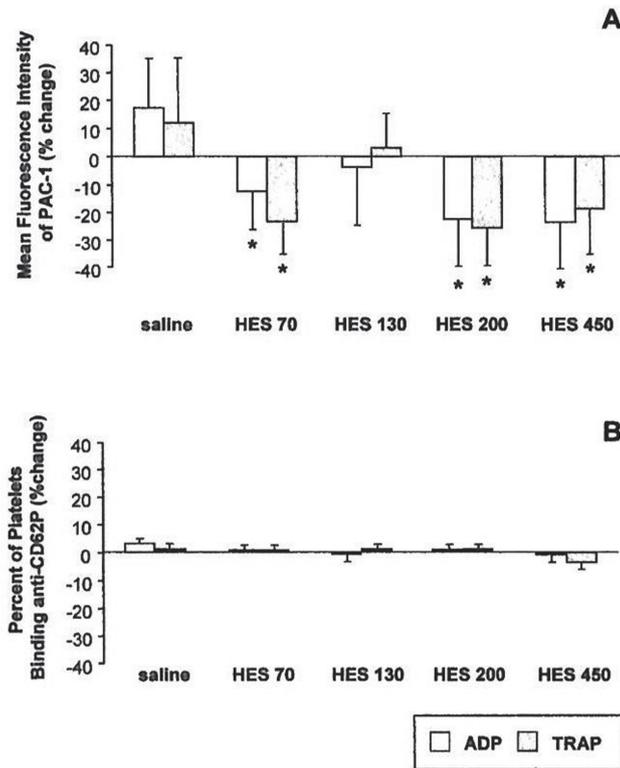


図2 代用血漿製剤がアデノシンニリン酸、Thrombin Receptor-Activating Peptide 誘発性血小板機能に及ぼす影響
文献⁴より転載

大きく、置換度が高い代用血漿製剤はG P II b/III a複合体の活性化阻害する一方、第3世代の代用血漿製剤の血小板機能への影響は限りなく小さいと考える。

代用血漿製剤がフィブリン重合能に及ぼす影響

Lorenzoらは⁵⁾、8人の健常者から採血をして、in vitroで全血を0.9%生理食塩水またはHES 6% 130/0.4（ボルベン）で希釈し（0%、20%、40%、60%、80%）、生理食塩水またはHES 6%で60%に希釈した検体にフィブリノゲン製剤（20 mg/mlを200μL）、血小板製剤（100μL）、あるいは双方を添加し、ROTEMのINTEMとサイトカラシンDにより血小板機能を完全に抑制したFIBTEMを測定した。

生理食塩水とHES6%による希釈がROTEMに与える影響だが、CT（クロット形成までの時間）はHES 6%による80%の希釈で延長するが、生理食塩水は有意な変化を及ぼさない（図3）。INTEMのCFT（血餅硬度が20mmに達するまで

の時間）、MCF（最大血餅硬度）はHES6%による40%の希釈で、生理食塩水による60%の希釈で障害される（図3）。FIBTEMのMCFはHES 6%による20%の希釈で有意に低下し、40%の希釈で血餅が形成されない一方、生理食塩水では60%の希釈で8mm以下となる（図3）。

このことから、代用血漿製剤は生理食塩水と比較してフィブリン重合化を抑制する。また、INTEMよりもFIBTEMにおいて希釈による変化が大きいことより、血小板はフィブリン重合能の抑制を代償することが考えられ、血小板機能や血小板数が低下した患者に代用血漿製剤の使用は注意を要する。60%の希釈によりフィブリノゲン濃度は100mg/dl以下となるが、代用血漿製剤は生理食塩水の希釈よりもフィブリノゲン濃度が高く過大評価されやすい。

次に、60%希釈に対してフィブリノゲンや血小板添加の影響だが、フィブリノゲン添加は生理食塩水による希釈のINTEMとFIBTEMのMCFを改善するが、HES6%による希釈のMCFの改善

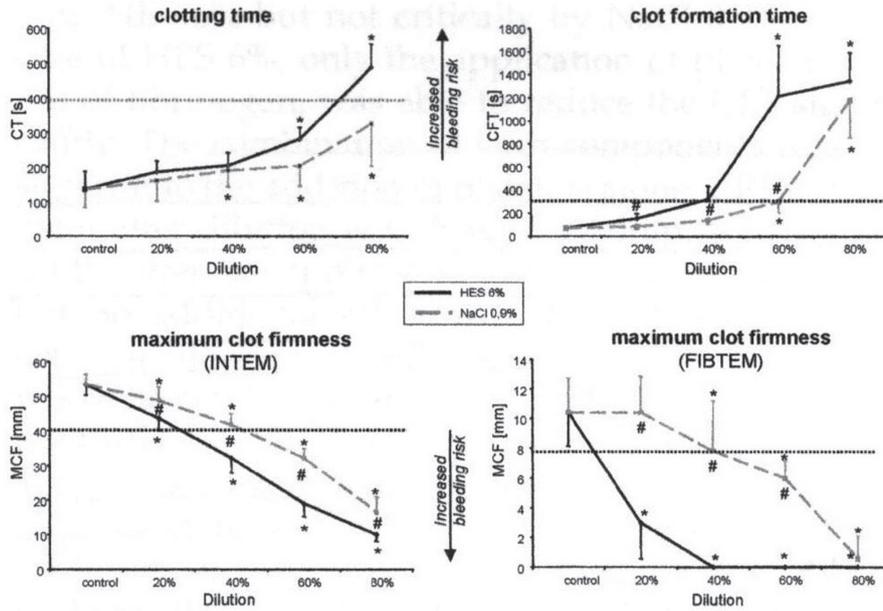


図3 生理食塩水、ボルベンによる希釈が rotational thromboelastometry に与える影響
文献⁵より転載

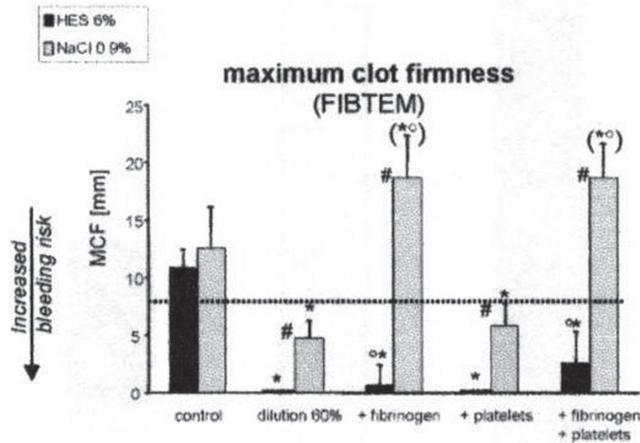


図4 60%による希釈性変化に対してフィブリノゲンや血小板投与の影響
文献⁵より引用改変

効果は乏しい(図4)。血小板製剤添加はいずれの希釈においてもMCFの改善効果が乏しく、フィブリノゲンと血小板の双方投与による相乗効果も認められなかった(図4)。以上のことから6% HESは20～30%の希釈でフィブリン重合能を障害する。20～30%の希釈とは人工心肺の充填液による希釈に相当するため、人工心肺の充填液には血液凝固機能の観点から代用血漿製剤の使用は避けた方がよい。

血液製剤が使用できない状況における循環管理

宗教上の理由で輸血を拒否する患者の種々の症例報告(表2, 4症例⁶⁻⁹)を抜粋)から、血液製剤が使用できない場合の循環管理についてまとめてみる。まず、どの程度のヘモグロビン濃度(Hb)が許容できるかは不明である。ある報告によると前置胎盤で帝王切開し、後出血でHb1.4まで低下し、後遺症なく回復した37歳女性の症例もある¹⁰。つまり、貧血の限界は、年齢、性別、合併症によっても異なる。貧血に対して術後に鉄剤投

表2 宗教上の理由で輸血を拒否する患者への対応

症例	1	2	3	4
年齢 (歳)	36	60	63	46
性別	女	男	男	女
身長 (cm)	158	167	168	記載なし
体重(kg)	55.4	68	57	記載なし
合併症	なし	透析、腎性貧血	急性心筋梗塞	マルファン症候群
疾患	子宮内膜搔把術に伴う大量出血(1450ml)	交通事故による多発外傷	心室中隔穿孔	大動脈弁輪拡張症
術式	子宮全摘術	保存的治療	修復術	Bentall手術
出血量(ml)	560		130	408
術中の自己血輸血			セルセーバー	セルセーバー
	アルブミン製剤	アルブミン製剤	アルブミン製剤	アルブミン製剤
				希釈式自己血輸血
最低Hb値 (g/dl)	2.3	3.5	6.4	7.5
貧血のための治療	POD10まで鎮静	鉄剤、エリスロポエチン	鉄剤	なし
		経腸栄養		

与、栄養管理をすることの他、高度の低Hb状態における酸素需給バランスを維持するために、鎮静や人工呼吸の継続を行った症例もある⁶⁾。血圧維持のためにある種の昇圧剤使用は心筋酸素需要を高め、心筋虚血を招くこともある。ある症例ではドパミンを用いたところST低下を招いたが、ノルアドレナリンに変更したところ、ST低下が改善した報告もある⁶⁾。

輸血拒否患者への対応として絶対的無輸血と相対的無輸血の方針があり¹¹⁾、その対応を各施設で確認しておく。「エホバの証人」信者は全血や血液の主要成分である赤血球、白血球、血小板、血漿は受け入れることができないが、アルブミン、免疫グロブリン、凝固因子などは信者である患者の判断に委ねられている。また、自己血輸血法でも貯蔵を伴う貯血式や身体と切り離れた希釈式、回収式は受け入れられないが、身体から切り離さない希釈式や回収式は患者自身で自己決定してよい¹²⁾。よって、絶対的無輸血の方針の場合、患者が持参する輸血謝絶兼免責証書上の同意に拘束されることなく、自院で免責証書を作成し、非成分輸血への適応拡大、術中希釈式や自己血輸血を可能にするべく同意取得範囲を拡大しておくことが肝要である。アルブミン製剤は循環血液量維持のために有効であるが、血液希釈に注意を要する。

術中希釈式、回収式自己血輸血（後述）はHb維持に有効である。

術中回収式自己血輸血の原理や性能

洗浄式自己血回収装置の原理について説明する。まず、術野から血液を吸引するが、(吸引圧の最大は-150mm Hg)空気と血液が混合すると溶血するため、空気量を検出し、吸引圧を低下させる仕組みがある。こうして吸引した血液はヘパリン加生食と混合し、リザーバーに貯留する。その後、遠心ボウルが廻り、遠心力で比重に応じて上澄みと血球成分に分離、上澄みである浮遊液が排出される。血球の中で一番比重が大きい赤血球成分のみが貯留し、浮遊液排出に伴い濃縮され、生理食塩水で洗浄後、ローラーポンプで排出し返血に至る。血漿中の物質の95%が除去され、遊離ヘモグロビン(95.7-99.8%)や組織破壊に伴うカリウム(91%)を始めとした物質、炎症性サイトカイン、脂肪(99%)、ヘパリン(99.8%)は除去されるが¹³⁾、細菌や腫瘍細胞は除去できない¹⁴⁾。赤血球の回収率は吸引する出血量や吸引圧の強さの状態により75%から94.6%と差があり、ヘマトクリット値はおよそ60%(表3)、赤血球の変形能は保持される。吸引を必要とする大量出血が間欠的に起こることで赤血球の破壊が少なくなるため¹⁵⁾、

表3 洗浄式自己血回収装置の回収血の成分

総量(ml)	247±8
RBC (×10 ⁶ /μL)	6.49±0.71
Hb(g/dl)	20.3±2.17
Plt(×10 ³ /μl)	4.3±3.17
Ht値 (%)	59.9±5.18
Cr(mg/dl)	0.28±0.28
BUN(mg/dl)	1.09±0.73
T-bil(mg/dl)	0.11±0.06
TP(g/dl)	0.44±0.21
ヘパリン含有量 (U/ml)	0.15±0.1

(文献13より引用改変)

時間あたりの出血量が少ない症例では赤血球の変形能が低下する傾向にある。血小板は97.9%除去され血小板数は $5.3 \pm 5.1 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ (表3)、凝固因子は85～90%低下し、フィブリノゲン濃度が15mg/dl以下となる。1回の回収、洗浄操作に5分間必要であり、回収血生成に必要な出血量がリザーバーに貯留する時間を加味すると20～25分間返血ができない時間が生じる。血液が薄いと濃縮しづらく時間がより一層かかる。回収能力は出血量100ml/minまでであり、それ以上の出血の場合には洗浄せずに直接返血を行う。その場合にも、フィルターは通すため、凝血塊や脂肪は除去される。過去の報告¹²⁾によると回収回数6回(3000ml)になると無輸血率は50%、7回以上では0%であった。返血時間は処理血の感染防止のために、室温で保存した場合には返血処理終了後4時間以内に、冷蔵保存した場合には血液を術野より回収終了後24時間以内に行う。医科診療報酬点数は、術中術後自己血回収術として5500点である。ちなみに、急速大量出血の際に自己血回収装置を用いて洗浄赤血球を作成できる。照射赤血球濃厚液の投与後の副作用として高K血症があり、採血後から保存期間に応じて輸血バック中のK濃度は直線的に増加する。Kの投与速度の安全限界は10～40mEq/hとされている。輸血に伴う高K血症の予防として、①K吸着フィルターの使用、②自己血回収装置を用いた洗浄赤血球作成が

ある。①は照射赤血球濃厚液4単位毎にフィルターの交換が必要であり、投与速度も50ml/minに制限されるため、急速大量出血には対応できない。

最後に

これまでに紹介した希釈性凝固障害に関する研究は、in vitroで実施されたものが多く、その結果がそのままex vivoの結果に合致しないことも多い。それは、実臨床において輸液製剤の効果はcontext (患者の体液量, 病態) sensitiveであるからだ。炎症やストレスなどにより毛細血管の透過性が亢進し、血管内皮のグリコカリックスの崩壊などが生じると輸液製剤の血漿増量効果は低くなり、希釈性凝固障害よりも水分の血管内から組織間質への漏出がより問題となる。さらに、過去の報告では、全身麻酔導入時に輸液投与直前の平均血圧が低いほど輸液の血漿増量効果が大きいこと¹⁶⁾、健常者において瀉血をしてhypovolemiaの状態であると輸液の血漿増量効果が大きいこと¹⁷⁾などが示された。よって、in vitroの研究結果を踏まえ、患者の病態、状態を押し量りながら輸液製剤、輸液量、輸液速度を決定し、その結果を評価し、評価に基づいてさらに調整するclosed loopが重要であることは言うまでもない。

文献

1. Ichikawa J, Kodaka M, Nishiyama K, et al: Influence of Heparin on the Fibrinogen Level Measured by the Prothrombin Time-Derived Method During Cardiac Surgery With Cardiopulmonary Bypass J Cardiothorac Vasc Anesth. 31: e48-e50, 2017
2. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, et al: Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. N Engl J Med. 31:1105-1109, 1994
3. 宮尾秀樹：術前、術中、術後におけるアルブミン製剤適正使用をめぐる諸問題、周術期輸液として第3世代HES.外科と代謝・栄養52: 219-226, 2018

4. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, et al: The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg.* 92: 1402-1407, 2001
5. De Lorenzo C, Calatzis A, Welsch U, et al: Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg.* 102: 1194-1200, 2006
6. 大迫正一, 林行雄, 安江雄一, ほか: 術前より高度の貧血が見られた輸血拒否患者の緊急手術の麻酔管理. *循環制御* 32: 22-25, 2011
7. 廣間文彦, 相馬祐人, 鷺野留美, ほか: 無輸血にて治療した維持透析中の多発外傷患者の1例. *日本救急医学雑誌* 25: 208-214, 2014
8. 森田裕一, 田代忠, 大住真敬, ほか: エホバの証人に対する心室中隔穿孔修復術の1例. *日本心臓血管外科学会誌* 44: 125-129, 2015
9. 久保田好光, 石塚彦高, 橋亜紀子: エホバの証人の信者へ無輸血にてBentall手術を行った1例. *体外循環技術* 27: 70-72, 2000
10. Brimacombe J, Skippen P, Talbutt P: Acute anaemia to a haemoglobin of 14 g.l-1 with survival. *Anaesth Intensive Care.* 19: 581-583, 1991
11. 瀬尾憲正: 絶対的無輸血」から「相対的無輸血」へ. *日臨麻会誌* 28: 498-512, 2008
12. Muramoto O: Bioethical aspects of recent changes in the policy of refusal of blood by Jehovah's Witnesses. *BMJ* 322: 37-39, 2001
13. 阿久津博美: 回収式自己血輸血の臨床的検討. *東医大誌* 50: 276-282, 1992
14. 朴勺, 金哲将, 小西平, ほか: 泌尿器科手術における術中回収式自己血輸血の応用に関する実験的検討. *日泌尿会誌.* 82: 1972-1977, 1991
15. 高折益彦, 福井明, 奥坊康士: 自己血輸血. *麻酔* 4: 530-550, 1985
16. Hahn RG: Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology* 113: 470-481, 2010
17. Drobin D, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer's solution in hypovolemic volunteers. *Anesthesiology* 90: 81-91, 1999