

血液希釈

高折益彦*

はじめに

急性の血液喪失により脈管系内の血液量の減少をきたした場合、たとえ心臓のポンプ作用が正常に維持されていても循環は極度に抑制され、ときとしては停止とほぼ同程度の状態に陥ることも決してまれではない。このような緊迫した循環状態を改善する最善の方法は明らかに循環血液量の平常化にある。すなわち輸血といえよう。しかし実地臨床においては使用しうる輸血用血液が直ちに入手しえなかったり、あるいは輸血、すなわち保存血液の急速、大量輸血にともなう種々の合併症のために、むしろ代用血漿剤、電解質液などの輸液剤が用いられる。このさい生体の循環からは血液の喪失があり、そしてこれら輸液剤が注入されるのであるから必然的に循環している生体の血液には希釈を生じることになる。すなわち急性貧血状態が導入されることとなり、血液希釈 hemodilution と呼ぶことができる。これは他の原因によって生じた貧血—鉄欠乏性貧血、悪性貧血、遺伝性溶血性貧血など—の場合と全く異なる循環動態、血液凝固機能上の変化を有し、急性貧血と呼ぶものでなく、やはり血液希釈と称することが適していると思われる。

血液希釈に関する研究はかなり昔よりなされていたと思われるが、1917年 Richet¹⁾ がイヌの血液の96%をウマの血清で置換したのがおそらく最初の血液希釈に関する研究報告であろう。また Carrel²⁾ は 1935年に同様の実験を行ったが生体各

機能に種々の障害が発生し血液希釈後に動物を生存せしめることができなかつた。また Amberson³⁾ は 1937年 stroma free hemoglobin の Ringer-Lock 液を用い、ネコ、ウサギ、イヌにおいて循環血液の97%を置換し25~37時間動物を生存せしめることに成功した。しかし、その後は hemoglobin が網内系細胞により捕捉され血液の酸素運搬能力が低下するとともに循環血液量の減少も発生し動物が死亡することが認められた。1960年 Gasanov⁴⁾ は polyglucin を用いてヘマトクリット値 (Hct 値) を正常値の20%にまで低下させる血液希釈を行った。しかし、その後4~5時間以内に Hct 値は正常の40%に回復し、全例1週間以上の生存を得た。Drucker⁵⁾ はイヌにおいて全血液量のほぼ60%の血液を dextran-75 液にて置換し、血液中ブドウ糖、乳酸値が上昇することを報告している。Takaori⁶⁾ は循環血液量の約 $\frac{3}{4}$ 量の血液を dextran-75 液で置換し、血液ヘモグロビン量 (Hb 量) を 3g/dl に低下せしめた後放置せしめても80%以上の生存が得られることを発表した。Boerema⁷⁾ は3気圧下の酸素吸入条件でブタに血液希釈を行い、Hb 量を 0.4g/dl に低下せしめ、45分間この状態を保ち、後に脱血しておいた血液を減圧過程に注入し、全例の生存を得た。一方、体外循環時に血液希釈を併用することは、Zuhdiら⁸⁾ によって始められ、Neely⁹⁾ は電質液のみを用いた完全無血体循環を30分間行い、この後、実験動物の30%に長期生存例をえている。現在、いずれの施設においてもほとんど体外循環下心臓手術は希釈率25~30%の血液希釈下に行われている。以上のように血液希釈に関する研究の歴史は決

* 川崎医科大学麻酔科

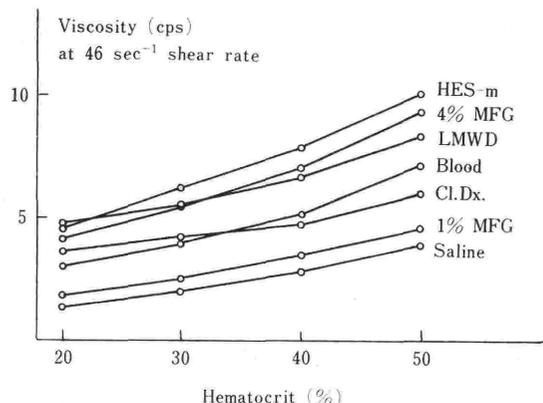
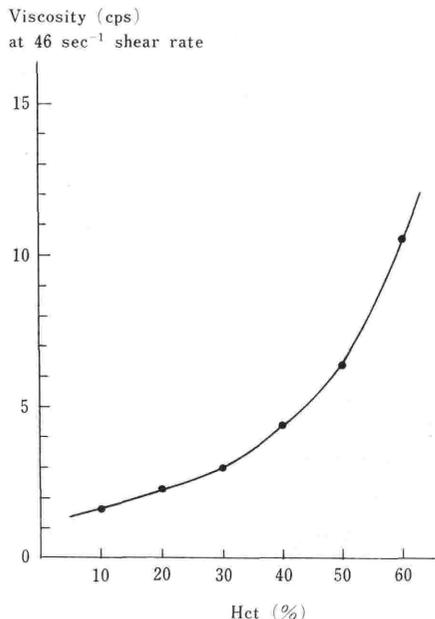


図 2. 各種代用血漿剤(対照として生理食塩水, 血漿)に赤血球を浮遊せしめて作った合成血液の粘度

測定温度 37°C, HES-m: HES-100, 4% MFG: 4%修正ゼラチン液, LMWD: 10% 低分子デキストラン-40 液, Cl. Dx: 6% デキストラン-70 液, 1% MFG: 1%修正ゼラチン液, Saline: 生理食塩水

(畑田照雄ほか: 代用血漿剤の血球凝集ならびに血液粘度に及ぼす影響. 麻酔 21: 11~18, 1972 より)

図 1. 血液赤血球濃度(Hct 値)と血液粘度との関係
Hct 値が50%以上になる急速に粘度が上昇する. Hct 値が40%以下では粘度は比較的直線的に低下する.

して古いものといえない. 以下本項においてはとくに血液希釈にともなう循環動態の変化, さらに末梢組織への酸素供給に関する点についてのみ検討してみることにする. とりわけ, 血液希釈にと

もなう循環系の変化は代用血漿剤, 電解質液によって本来の血液, とくに赤血球が希釈され, そのため血液粘度が低下することを基点として, 以下, 心拍出量の増加, 血圧の維持……と変化するものでこの順に従って筆を進めることにする.

I. 血液粘度

表 1. 血漿および代用血漿剤の粘度
Ubbelohd 粘度計, Gay-Lussac's pyknometer にて測定した後, Hagen-Poiseuille の式より算出した.

| | 粘 度 (C. P. S.) at 37°C |
|---------------|---------------------------|
| 蒸 留 水 | 0.700±0.002 |
| 生 理 食 塩 水 | 0.712±0.001 |
| 1% 修正ゼラチン液 | 0.964±0.000 |
| 血 漿 | 1.354±0.114 |
| 4% 修正ゼラチン液 | 1.723±0.001 |
| 6% デキストラン70液 | 2.057±0.002 |
| 6% HES-100 液 | 2.208±0.002 |
| 10% デキストラン40液 | 2.930±4.005 |

畑田照雄, ほか: 代用血漿剤の血球凝集ならびに血液粘度に及ぼす影響. 麻酔 21: 11~18, 1972.

註 1: 赤血球の濃度のみならず赤血球の形状によっても変化し, sickle cell disease では血液粘度の上昇が認められる¹⁰⁾. また本文に示したように血漿の粘度の変化¹¹⁾によっても血液全体の粘度が影響を受ける.

血液の粘度を決定するもっとも大きな因子は正常では赤血球の濃度, すなわち Hct 値である¹²⁾. すなわち図 1 に示すように Hct 値が40%以下においては Hct 値の低下にともない比較的直線的に血液粘度の低下が認められる. しかし一方 Hct 値が40%以上に上昇するとほぼ指数函数的に血液粘度も上昇する. 血液希釈が実際に行われる場合, 種々の代用血漿剤が用いられるが, これらはそれぞれ異なる個有粘度を有する(表 1). したがってこれらの代用血漿剤によって血液希釈が行われた場合, 血液の粘度もそれぞれに応じて異なる値をうるに至る. さらにこれらの代用血漿剤のなかには赤血球の aggregation を起こしうるものもあり, この aggregation によって一段と粘度を上昇せしめうる. そこでこれらの代用血漿剤の溶液中に赤血球を浮遊させた場合, いかなる粘度となるかしらべたのが図 2 であって, 比較的高分子

($\overline{MW}=200 \times 10^3$) と思われる HES-m で血液の血漿成分を置換すると Hct 値の上昇とともに高粘度を生じる。一方、10%低分子デキストランで置換した場合20% Hct 値においても低分子デキストランそのものの粘度の影響を受け、もっとも高い粘度を示すが、Hct 値上昇とともに粘度上昇は他の代用血漿剤を用いた場合に比較して少なく、赤血球の aggregation による粘度への影響を完全に抑制しているものと思われる。またこの図2からも認められるように臨床使用デキストラン (clínica dextran: Cl. Dx₀, $\overline{MW}=75,000$) は Hct 値20~40%の範囲において正常血漿にほぼ等しく血液粘度構成に作用していることがわかる。したがって Cl. Dx₀ によって血液希釈を施行したときの血液粘度はこれら2曲線の間を変化するものと思われる。いずれにしても Hct 値が40%から20%に低下するに従って血液粘度はほぼ半減することが認められる。このような粘度の変化を反映して管腔内を流れる流体としての血液の流量が変化する。すなわち、管腔内を流れる流体は Hagen-Poiseuille の法則、

$$F = \left(\frac{\pi}{8}\right) \cdot \frac{\gamma^4}{\rho \cdot l} \cdot \Delta P$$

に従う。 ρ : 流体粘度, l : 管の長さ, γ : 管の半径, F : 流体流量, ΔP : 圧差, とする。

この式は、

$$\Delta P = \left(\frac{8}{\pi}\right) \rho \cdot \frac{1}{\gamma^4} \cdot F$$

と変形されるが、 ρ は変化するが、 F は一定と假定する。

ここで、 ρ が低下すると ΔP が減少することとなる。末梢血管抵抗= R を構成する他の因子、たとえば γ に変化がないとするならば、 ΔP は ρ に依存することになる。ここで、

$$\Delta P = \text{大動脈平均圧} - \text{右心房平均圧}$$

で表わされて、右心房圧は血液量に左右されるので、 ΔP の低下は大動脈平均圧の低下に結び付く結果となる。

一方、循環制御の基本ともいわれる動脈血圧の恒常性維持は大動脈弓圧受容体、頸動脈洞血圧受容体を介しさらに追従制御系ともいべき血流量変化によって保たれる¹²⁾。すなわち feedback 制

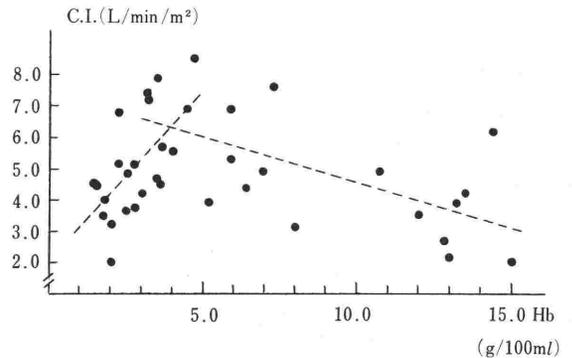


図3. 血液希釈とともに心係数 (C.I.) の変化

御系を構成する。したがって血液粘度が変化した場合、心拍出量を変化させて動脈血圧を維持する制御機構が作用する。同様なことは低酸素状態¹³⁾、薬剤¹⁴⁾、動静脈瘻¹⁵⁾などにより末梢血管抵抗の低下が導入された場合にも認められる。

II. 心 拍 出 量

以上のような機構を介して血液希釈とともに心拍出量は増加する。図3は6% HES (hydroxyethyl starch) 生理食塩水液を用い、イヌにおいて血液希釈を行ったさいの心係数の変化を示している¹⁶⁾。すなわち血液希釈の進行とともに心係数は次第に増加し、Hb 値=4.0 g/dl で最高に達し、以後むしろ減少している。Murray¹⁷⁾、Messmer¹⁸⁾ のデータをみても Takaori¹⁶⁾ のデータ同様の増加を示すが、Hb 値=4.0 g/dl 以下での心係数の低下は認められていない。Hb 値=4.0 g/dl までの血液希釈過程における心作動曲線では正常心作動曲線に平行に心拍出量、右心室拡張終末期圧の変化がえられているが、これ以上の血液希釈では図4に示されるように高度血液希釈とともに右心室拡張終末期圧の上昇が認められ、かつこれと同時に心係数の増加が認められないことから明らかに不全心としての作動曲線を呈するといえよう。このような心不全の発生に関して Case²⁰⁾ は“冠動脈は血液希釈に対応して、十分な血管拡張と血流増加がえがたく、また正常時から冠循環における血液からの酸素抽出率が大き、この面からの心筋への酸素摂取予備力が少ないためである”と指摘している。

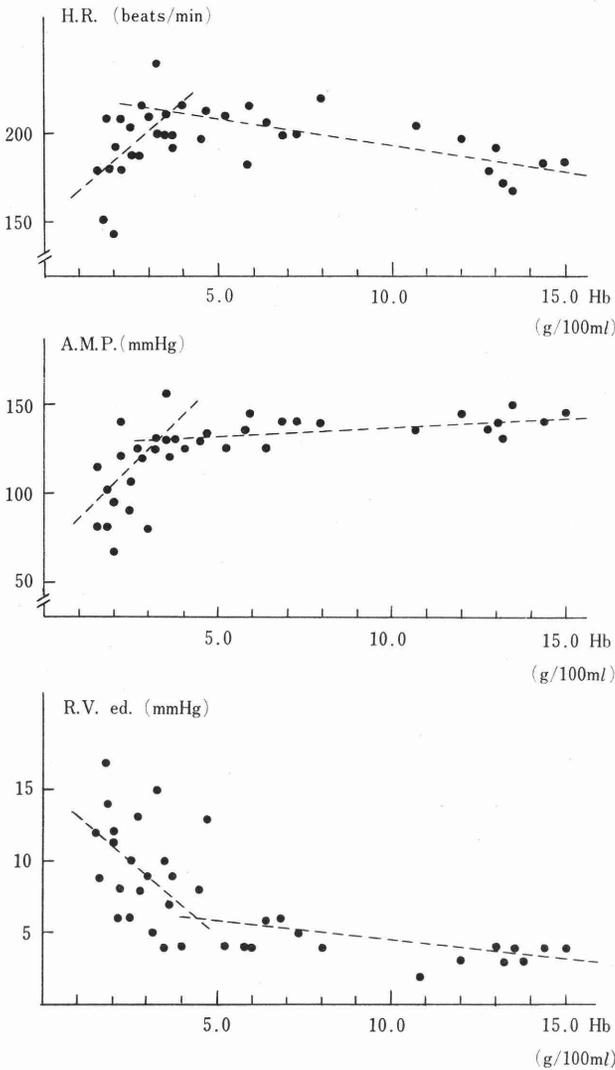


図4. 血液希釈にともなう心拍数 (H. R.), 動脈平均圧 (A. M. P.), 右心室拡張終末期圧 (R. V. ed) の変化
 (文献16: Takaori, M. and Safar, P.: Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki med. J.* 2: 211~222, 1976. より)

いずれにしても Hct 値=12~15% の血液希釈時には心拍出量が正常の1.6~2.2^{18,19,21,22)}に増加することが認められている。そしてこのように心拍出量の増加は主として、血液の粘度の低下によって、行われているものと思われる。すなわち Murray²³⁾ は実験的に methemoglobin 血症をイヌに作製し、methemoglobin 含有量と正常 Hb 量とがほぼ等しくなるようにした。むろんこのさい赤血球形状、Pao₂ には変化なく、ただ Cao₂

(酸素含有量) は正常の50%に低下した。これによる心拍出量の変化はないことが観察された。

しかし同様の研究は Clark²⁴⁾, Cowdey²⁵⁾ によってもなされていて、この場合も正常 Hb 量をコントロールの約50%に、methemoglobin をそれとほぼ同量にして心拍出量の増加なく、Hct 値が低下すると同時に心拍出量の増加をきたしている。しかし、Clark, Cowdey ともにこれは組織の酸素不足が一定量に達しないと心拍出量の増加は導入されないであると結論して、Brannon²⁶⁾ が Cao₂ が7 vol %以下にならないと心拍出量の増加は発生しないとした説を支持した。また Murray²⁷⁾ は分子量の異なるデキストランの溶液による血液希釈を行い、粘度の高い高分子液では心拍出量の増加が少ないことを認めた(図5)。Fowler, Holmes²⁸⁾ も同様の研究を行い、同様の成績を得たが血液希釈にともなう Cao₂ の影響を除外することはできなかった。小田, 高折²⁹⁾ は同様の実験を平圧空気呼吸下と3気圧下純酸素呼吸下で行い、分子量 200×10³ のデキストラン液を用い Hct 値12%に達する血液希釈を行い、心拍出量の増加がないことを認めた。

しかし同じ血液希釈条件でも平圧下空気呼吸ではやはり心拍出量の増加が認められ、分子量 40×10⁴ のデキストラン溶液を用いたときには高圧酸素吸入下にあっても有意の心拍出量増加を認めた。Dedichen³⁰⁾ は平圧下で血液希釈を行い、60%の心拍出量の増加を認めたが、これを3気圧下に移すと増加量は20%にしかならないことを認め

ている。このように血液粘度のみが心拍量増加を惹起しているとは断言できない。血液希釈(あるいは貧血)時に心拍出量が増加する機序に関して発表された假説(血液粘度に関するものを除く)としては、

- ① 末梢組織の hypoxia [から末梢血管拡張をきたし、これにともない心拍出量が増加する^{31~34)}。
- ② 混合静脈血の酸素分圧の低下が肺血管の拡張をきたし心拍出量を増加する³⁵⁾。

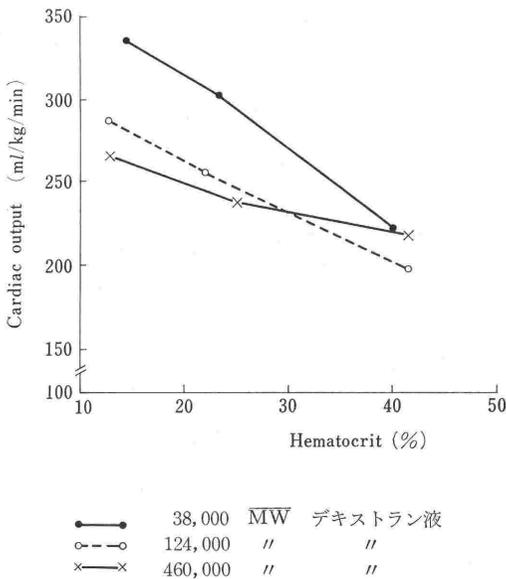


図 5. 粘度の異なるデキストラン液を用いて血液希釈を行ったさいの心拍出量の変化

(文献27: Murray, J.F., Escobar, E., and Rapaport, E.: Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia. *Am. J. Physiol.* 216: 638~642, 1969. より)

③ 末梢組織の hypoxia に反応して humoral factor が分泌されて心拍出量が増加する³⁶⁾。

④ 貧血に伴伴する血液量増加により pre-load が増加し心拍出量も増加する³⁷⁾。

などに大別できた。しかし③の假説は副腎髄質摘出時にも³⁶⁾、またアドレナリンβ遮断薬使用時³⁸⁾にも心拍出量の増加が認められたことから否定された。また、④の假説は Fowler³⁹⁾が正常血液量の場合でも、やはり心拍出量の増加をきたすことを証明して、これも否定され、結果、血液粘度の低下とともに組織代謝に関連した血管拡張が血液希釈時の心拍出量増加が作用しているという結論に達している。

心拍数は図4に示されるように血液希釈とともに軽度(15~20%)の上昇を認める。この変化から上述の心拍出量の増加は主として1回拍出量(strok volume)の増加によっていることが認められる。しかも Hb 量 4.0 g/dl までの血液希釈過程で右心室終末拡張期圧はごく軽度しか上昇しないことから、心筋収縮力の増強、ひいては収縮終末期心腔内残留血液量の減少をともなう hyper-

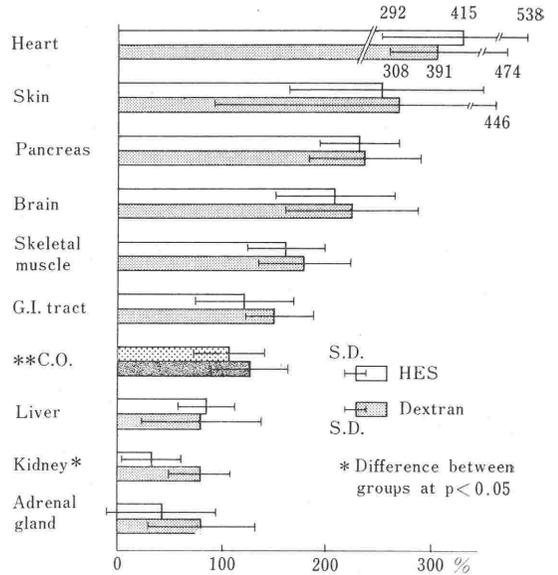


図 6. 血液希釈にともなう各臓器血液分布変化(希釈前血液量を100とする)

**C.O. は心拍量。

(文献40: 吉川秀康, 山村秀夫, 山口佳晴, 小杉 功, 岡田和夫, 印南比呂志: 臨床生理 5: 442~447, 1975. より)

dynamic state にあるといえる。

一方、このように増加して拍出された血液の血管系への分布についても研究がなされている。吉川, 山村ら⁴⁰⁾はデキストラン液, HES 液を用い、イヌで Hct 値をそれぞれ 35.3%から 6.3%へ、36.8%から 5.8%へ低下せしめる血液希釈を行い、各臓器への血流分布を観察した。このさい心拍出量は希釈前の2.24倍(デキストラン), 1.95倍(HES)に増加し、図6のように検索した臓器のすべてにおいて血流量の増加が認められたが、とくに心筋への血流量は著明であった。そして皮膚、脾臓、脳、骨格筋への血流はいずれも正常の2倍以上に達した。しかし肝、腎への血流増加は心拍出量の増加率に比してやや少ないように思われた。Rosberg ら⁴¹⁾は比較的軽度の血液希釈(Hct 値33%→25%)において心筋でやはり58%の増加を認め、脾臓でのそれ、すなわち127%の増加とともに有意な増加を認めている。そして脳、胃、小腸、腎における血流増加は少ない方に属していた。Race ら⁴²⁾の研究でも心筋への血流量の増加が著明であることは前二者の成績とよく一致するが、脳への血流量は増加、肝、腎には減少を認めてい

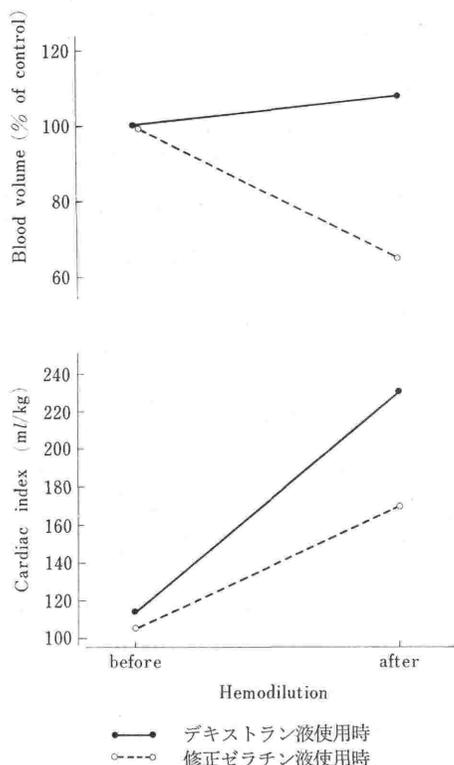


図7. 血液希釈時における血液量変化により影響される心拍出量の変化

文献18: Messmer, K.K, Sunder-Plassmann, L., Klövekovn, W. P. and Holper, K.: *Adv. Microcir.* 4: 1~77, 1972. より)

る。これらの成績で共通していることは心筋への著しい増加、腎への比較的少ない増加といえよう。すなわち心収縮力増加にともなう心仕事量の増加を補うべく冠血流量が増加していると思われる。すなわち、前述の Case²⁰⁾の研究にもみられる心

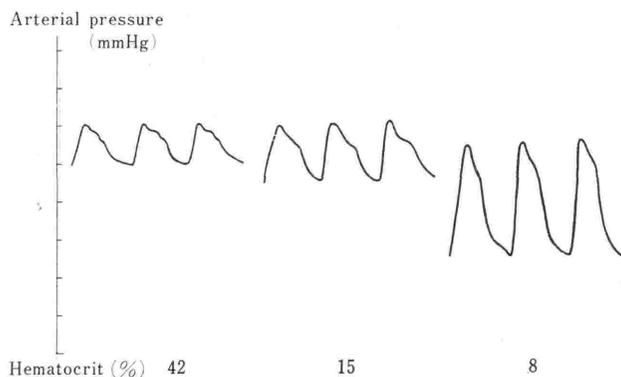


図8. 血液希釈にともなう動脈波形の変化
脈圧が増加し、拡張期圧の低下が著しい。

筋への酸素供給は不足気味の状態になるので組織 hypoxia としての反射性血流増加と考えられる。一方骨格筋においては麻酔下で不動化状態にあれば本来心筋ほどの血流増加が予想されないわけで、吉川の成績にても、また Gruber, Messmer⁴³⁾の成績もともにほぼ140~160%の増加を認めるに過ぎない。また Chamorro⁴⁴⁾によると肝血流量は Hct 値が 35%から 17%に低下した血液希釈下で42%の増加を認め、Hct 値が 31%から 22%へ低下した Lautt⁴⁵⁾の研究においては肝血流量はほとんど増加していないことが観察されている。このように各臓器の血流量は心拍出量の変化と平行することなく血液希釈の程度に応じて複雑に変化するものと思われる。

なお本項のはじめの部分において心拍出量の増加は同時に発生する血液増加によって生じるものでないことを述べたが、図7に示されるようにデキストランを用いた血液希釈時の心拍出量変化と修正ゼラチンを用いたときの心拍出量の変化におけるその増加の差については循環血液量の多寡が正常時の心臓における Frank-Starling の法則に従って作用しているように思われる。

III. 動脈血圧

図4に示されるように血液希釈が 4.0 g/dl の Hb 量に達するまでの動脈血圧はほとんど変化が認められない。このことは前述の血圧の自動制御性に基づくものと思われる。しかし Hb 値が 4.0 g/dl 以下になり、心拍出量の増加が極限に達した後は上の自動制御性が失われ血液粘度の低下とともに動脈血圧の低下を生じる。そして血液希釈の進行とともに脈圧が増加し⁴⁶⁾、ついには大動脈弁閉鎖不全症を思わせるような脈波形に変化する(図8)。このような動脈波形の生因については推測の域を出ないが、やはり1回拍出量の増加に対して末梢脈管系での血流亢進(末梢血管抵抗の減少)の程度がより著しく、一過性には一部脈管(とくに微小脈管系)が虚脱状態に陥るのではないかとと思われる。また軽度希釈時は 10 ml/kg の出血に対して平均血圧が 3~5 mmHg 程度しか低下しなかったが、血液希釈の進行にともない(Hb 量が 4~

5 g/dl に達したとき) 上記出血に対して30~50 mmHg の低下を生じる。つづく代用血漿剤の注入は血圧を上昇せしめるが出血前に回復せしめることなく、このように exchange transfusion を繰り返す度ごとに次第に血圧低下を生じる。その他血液希釈によって低血圧を生じる機序をまとめると図9のようになる。いずれにしても血液希釈の進行とともに大動脈部における拡張期血圧が低下し、これが一定限界に達すると急激な冠血流量の減少をもたらし、心不全に移行するものと思われる。

IV. 血液量, 組織間液量

臨床における血液希釈は正確な isovolemic exchange transfusion が行われるわけではないので血液希釈が完成された時点での循環血液量の変化には一定の傾向がみられない。しかし一般に臨床における血液希釈は比較的少量の出血とこれに見合った代用血漿剤の注入が比較的長い時間に行われ、かつ電解質輸液の注入も必ずといってよいくらい併用されていて、実質的に代用血漿剤が電解質輸液で、希釈されるため、もし正確に isovolemic exchange が行われたときには、むしろ

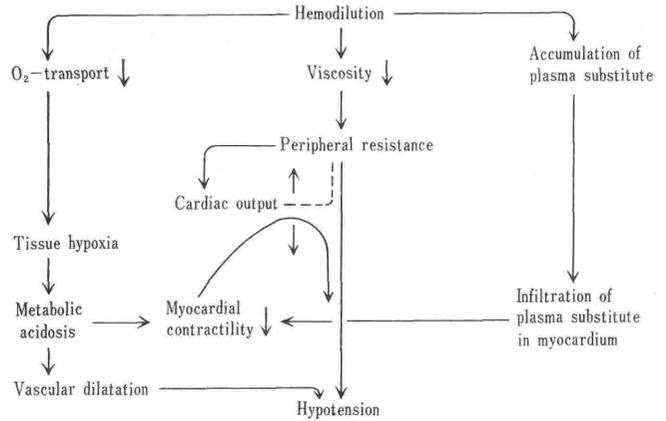


図9. 血液希釈時に低血圧が発生する機序

正常血液量よりも減少する場合もある。なんととなれば exchange transfusion が行われているあいだにも注入されたコロイド物質(代用血漿コロイド)が尿中に、あるいは組織間腔へ移行し血漿量の減少をきたすためである。一方、動物実験で比較的短時間(30分~90分程度)で、しかも正確な isovolemic exchange が行われた場合はむしろ血液量の増加をきたすことが多い。図10は種々の代用血漿剤を用いて血液希釈を行い、最終 Hct 値を15% (希釈前 Hct 値の30~40%)にしたときの循環血液量の変動である。すなわち異なる代用血漿剤を用いることによって異なる血液量の変化を生じる。このような異なる血液量変化を現わしてくる。そしてその因子として、

- ① exchange transfusion であったか、また単なる注入のみであったか、
 - ② 生体の hydration の状態はどうであったか、脱水状態になかったか、
 - ③ 使用した代用血漿剤の分子サイズ(または分子量)が大きいか、小さいか、
 - ④ 代用血漿コロイド溶液中の濃度がいくらであったか、
- などがあげられる。

Exchange transfusion でない、単なる注入にても血液希釈は発生するが、静脈圧の亢進、ならびに尿中への代用血漿コロイド排出亢進によって予想される血液量増加よりも実際の血液量増加は少ない⁴⁸⁾。また脱水状態下に血液希釈を行った場合、正常の hydration 下で行った場合に比して血

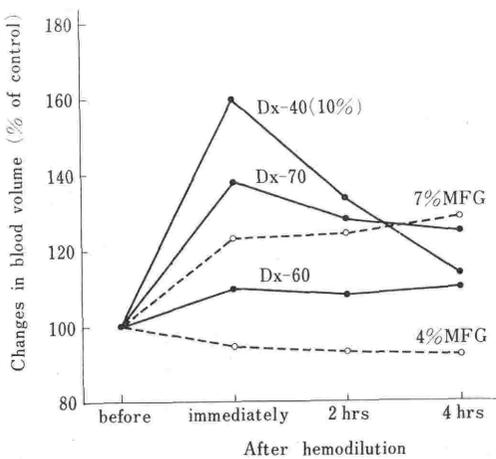


図10. 種々の代用血漿剤を用いて血液希釈を行ったさいの血液量変化

- Dx-40(10%)...10%デキストラン液 (MW=40,000)
- Dx-60.....6% " (MW=60,000)
- Dx-70.....6% " (MW=70,000)
- 7% MFG.....7%修正ゼラチン液 (MW=40,000)
- 4% MFG.....4% " (")

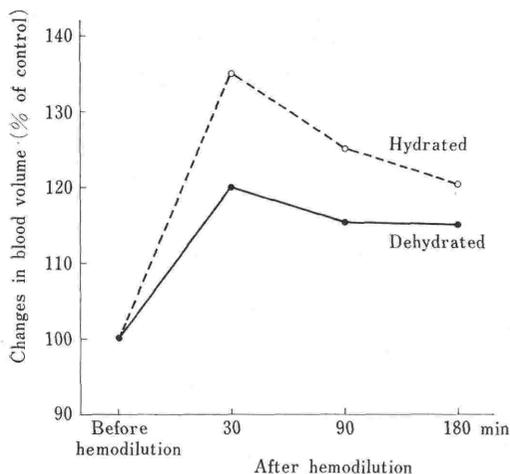


図 11. 脱水状態の動物で血液希釈を行った場合の血液量の変化

動物は4日間水分を与えられずにおかれて脱水状態(体重減少8%)に導入された。

液量の増加が少ない(図11)。すなわち組織間液の血漿内流入が抑制されるためと思われる。また同種の代用血漿コロイドでも分子量の大なるものの方が血液量増加効果が大である。分子量の大なるもののコロイド浸透圧は分子量小なるものより低い(Van'Hoffの式により定義されるように)ので組織液の血管内吸収は少ない。しかし腎からの尿中排出、あるいは血管外組織間腔への移行が少なく、すなわち血管内滞留が長く、そのために血液量の増加がえられる⁴⁸⁾。代用血漿コロイドの濃

表 2. 各種代用血漿剤とコロイド浸透圧

| 濃度 | 分子量 | コロイド浸透圧 cm/H ₂ O | 商品名 |
|-------------|-----------------------|-----------------------------|---------------------|
| デキストラン40* | 10 40×10 ³ | 312* | Rheomacrodex* |
| デキストラン70 | 6 70×10 ³ | 108 | デキストラン70 |
| HES 40 | 6 40×10 ³ | 78 | ヘスパンダー |
| HES 450 | 6 450×10 ³ | 59 | Hydroxyethyl starch |
| Cohn 分画血清蛋白 | 5 40×10 ³ | 30 | プラスマネート |

* 山崎の論文には別社の低分子デキストラン液についての測定、ならびに6%液についての記載がある。しかし現在の製品は発売されていない。そこで10%溶液に置換したさいの浸透圧を山崎の計算式により算出して表示した。

(文献51: 山崎裕充: 正常成人血液および dextran, hydroxyethyl starch の colloid 浸透圧. 麻酔 22: 1349~1356, 1973. に1部修正を加えた。)

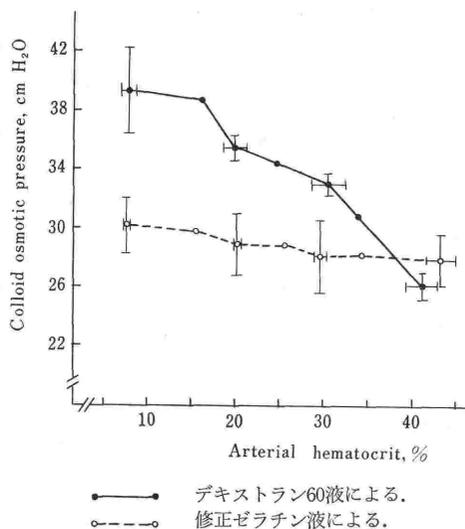


図 12. 血液希釈にともなう血漿コロイド浸透圧の変化

(文献18: Messmer, K., Sunder-Plassmann, L., Klövekorn, W.P. and Holper, K.: Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. *Adv. Microcir.* 4: 1~77, 1972. より)

度が高い場合はコロイド浸透圧も高く、また血管外移行がたとえあってもそれを上回り血中濃度を維持しうるために血液量増量がえられる⁴⁹⁾。そしてこのとき中心血液量(右心房→大動脈弓部)にはほとんど変化がなかった⁴⁹⁾ことから Milnor⁵⁰⁾の指摘するように末梢の静脈系にプールしたと思われる。

血液量増加、すなわち血管外組織からの水分移動によって導入されるこの現象はいわゆる代用血漿剤としての criteria を満足するものを用いたときには必ずみられる。そしてそれは本質的に代用血漿剤それぞれのコロイド浸透圧の特性によって、また一部はコロイドの血管外移行速度によって規定される。表2はわが国で入手しうる数種の代用血漿剤のコロイド浸透圧を山崎⁵¹⁾が測定した値より引用した。これらの代用血漿剤で血液希釈を行っていくために血液のコロイド浸透圧も次第と上昇する。図12は Messmer¹⁸⁾の研究の中の血液コロイド浸透圧の変化を示したものであり、血液コロイド浸透圧の上昇が少ない修正をゼラチンによる血液希釈では血液量の増量で少ないことが理解される(図7も参照)。

このような血液量増加は組織間液の血管内流入

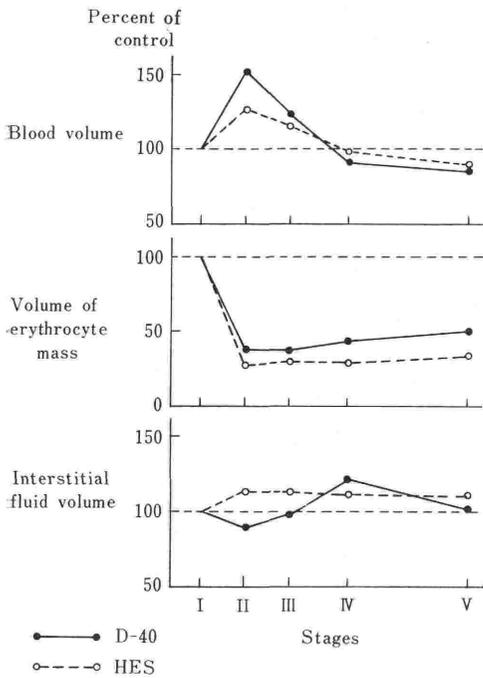


図 13. 血液希釈にともなう各体液区画量の変化

Stage I 血液希釈前
 // II // 直後
 // III // 2時間後
 // IV // 24 //
 // V // 7日目

(文献49: Takaori, M., Safar, P. and Galla, S.J.: Changes in body fluid compartments during hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran 40. *Arch. Surg.* 100: 263~268, 1970. より.)

によって主としてえられると述べたが、実際にこれら2つの体液分画の変化を観察した結果が図13に示されている。ここにみられるように非常に高浸透圧液である10%デキストラン液を用いた場合、6% HES液に比して血液量の増加が認められ、同時に組織間液量の減少が認められている。HES液でも血液量の増加が認められるが、この場合、むしろ組織液量は増加している。すなわち後者の場合には細胞内液の移動によったものと考えられる。何故、より浸透圧の高い低分子デキストラン液使用時に細胞内液の変動を伴わないか明らかではない。低分子デキストランは容易に、かつ速やかに細胞内に移行しうするためあるいは細胞内液の細胞外流出が防がれたのかもしれない。いずれにしても血液希釈24時間後にはいずれの代用血漿剤を用いても組織間液量の増加が認められる。すな

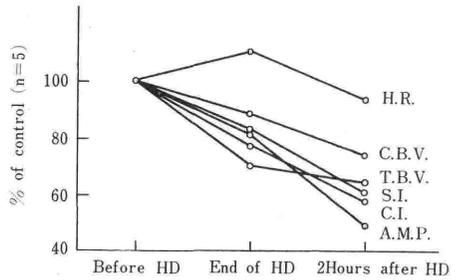


図 14. 乳酸カロリゲル液(出血量×2.5)により Hct 値を 20% までに低下せしめて血液希釈時における循環諸量の変化

H. R.: 心拍数 C. B. V.: 中心血液量
 T. B. V.: 循環血液量 S. I.: 1回拍出量係数
 C. I.: 心係数 A. M. P.: 動脈平均圧

(文献54: Takaori, M. and Jafar, P.: Acute, severe hemodilution with lactated Ringer's solution. *Arch. Surg.* 94: 67~73, 1963. より)

わち浮腫傾向が認められよう。

電解質液を用いた血液希釈も試みられたことがあったが現在ではほとんど行われていない。その理由は電解質液による血液希釈のさいには isovolemic exchange によって循環に必要な血液量を維持することができなくなるためである。ただ1回の出血に対してのみ電解液を注入し、循環血液量を維持しようとするならば、出血量の少なくとも3~4倍量の電解質液を注入しなければならない^{52,53}。繰り返えされる出血(1回の出血量 8 ml/kg)に対して isovolemic exchange transfusion を続けた場合、一般に4~5回の交換によって動物は死亡する⁵⁴。そこで出血量の2.5倍量の乳酸加リンゲル液で交換を行い Hct 値が20%になるまで血液希釈を行った。このときの循環系各パラメーターの変化を総合表示したものが図14であり、hypovolemic circulatory failure を表わしている。とくに血液希釈後2時間経過した時点で低血圧、低心拍量、低循環血液量となっている。このような血液希釈(実際には十分な血液希釈状態となっていない)にともなう循環系の変化はデキストラン液を用いた場合とあまりにも対照的である。Geffin ら⁵⁵は乳酸化リンゲル液を基本とした電解質液による血液希釈を行い Hct 値を43%から14%に低下させ、血液希釈の進行にともなう心作動曲線の変化を観察した。その結果、心作動曲線は次第に hypofunction の状態に移行し、同時に心

筋内水分量が著明に増加していることが認められた。

すなわち彼らは心機能はある程度は保ちえても、この水分の増加によってさらに心拍出量の増加が強いられるときにはそれに対する対応力が無くなっていることを発表している。このように注入した輸液が心筋内に浸透することはコロイド液でも認められ、それが後述する心電図変化にも関係するようである。また電解質液は出血性ショックのような場合にも血液量回復という面において効果が少ないと Rush ら⁵⁶⁾によっても指摘を受けている。したがって血液希釈はあくまでコロイド液を用いることを基準とすべきである。そしてそれも血漿と同等のコロイド浸透圧を有し、血清の電解質組成に比較的近い溶媒に溶かされたものを用いるべきである。

V. 心電図

Thompson⁵⁷⁾はデキストランを出血性ショックの後に注入して RS-T 部分が第Ⅱ誘導で上昇し、aVL 誘導で低下することを認めた。Takaori¹⁹⁾は血液希釈が進行するに従って、QRS, T ベクトルもその電位が次第に低下していくことを認めた。この現象に対して Hodgkin⁵⁸⁾は血液希釈とともに初期に QRS 電位の上昇、以後次第に低下をきたすことを認め、これは体表面電位の変化と心筋各部の興奮性の複合として生じる Brody 効果⁵⁹⁾によるものであろうと推論した。一方、血液希釈時およびその直後には心嚢内に貯留液が認められることがあり、また PAS 染色に反応する物質が心筋内に認められることから、甲状腺機能低下症と類似した病態から生じた心電図変化⁶⁰⁾ではないかとも推測される。また低蛋白血症をとまなう貧血時には心嚢液の増加が認められ、かつ T 波の低電位、または反転が認められる⁶¹⁾ことから単に血液希釈そのものによる変化とも考えられる。しかしながら血液希釈後24~32時間のころには低電位は回復する傾向が認められ、やはり Brody 効果による影響が強いと思われる。

VI. 肺機能

Murray¹⁷⁾は血液希釈とともに Pao₂ の低下があることを指摘した。Katsuya, Morioka⁶²⁾は出

血性ショック2時間後に HES 液を注入した場合は Qs/Qt は増加しているが、Pao₂ は上昇していると報告している。Takaori は血液希釈にコロイド液を用いても¹⁷⁾、電解質液を用いても⁵⁴⁾ Pao₂ に変化が認められないと発表した。これに対して Laks, O'Connor⁶³⁾は血液希釈性自己血輸血を行った症例で電解質液、Plasmanate[®] とによる血液希釈の場合とを比較して、Plasmanate[®] を用いた場合は A-aDo₂ の減少が認められたが、乳酸加リンゲル液を用いた場合 A-aDo₂ の増加が認められたと報告した。そして後者の場合肺の血管外水分量の増加を認めた。

肺血管外水分量に及ぼす volume-replacement の影響に関しては Holcroft の研究⁶⁴⁾以来、数多くの研究がなされているが、最近の Demling⁶⁵⁾の研究にみられるように諸条件により結果は一定しないように思われる。しかし Skillman⁶⁶⁾が指摘するように肺水分量と Qs/Qt とのあいだには比較的強い相関性があると思われる。

一般に慢性貧血患者においては Hb 量と A-aDo₂ との間に負の相関性が認められる⁶⁷⁾。また Paco₂ は比較的低い値を示すことが多いといわれる。この事実は急性貧血、すなわち血液希釈の場合にもあるのではなからうか。血液希釈時には心拍出量が増加し、かつ混合静脈血の酸素含量(CVo₂)が減少するので、もしこれに血液粘度の変化がともなわない場合は一般に肺の動静脈混合は増加する結果となることが多い。しかし、Takaori^{17, 54)}の動物実験ではその傾向が認められず、また臨床例における血液希釈性自己血輸血の場合にも Qs/Qt は不変であった⁶⁸⁾。この点に関してはなお研究が必要と思われる。しかし血液希釈にとまなう血液量増加に比例して肺血液量が増加し、肺換気量を減少せしめることともなれば Pao₂ の低下も起こりうるのではないかと考えられる。

VII. 組織酸素バランス

前述のように血液希釈により血液中の Hb 量の低下を生じ血液酸素運搬能の低下を生じても心拍出量が増加しているため末梢組織への酸素供給能においては変化が認められない。そして事実、図15のように生体としての酸素消費量にも血液希釈が進行し Hb 量が 5~6 g/dl に達するまでは

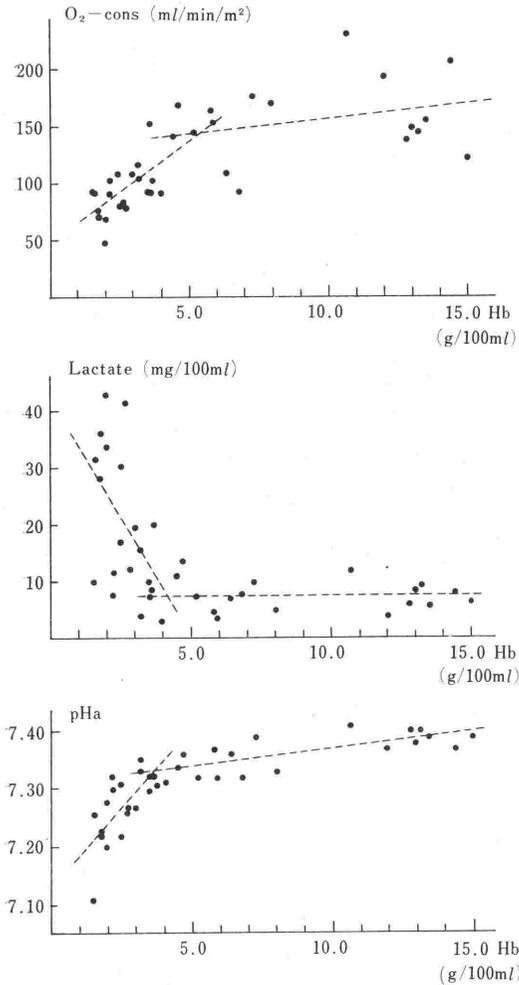


図 15. 血液希釈にともなう酸素消費量, 動脈血中乳酸値, 動脈血 pH の変化

(文献16: Takaori, M. and Safar, P.: Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki med. J.* 2: 211~222, 1976.)

著明な減少が認められない。Gump⁶⁹⁾は Hb 量が 7/dl に達すると正常時の 64% に生体酸素消費量が減少すると報告している。しかしこのさい嫌気性解糖, 代謝性アシドーシスは発生しないと追加している。Gruber ら⁷⁰⁾の研究によっても酸素運搬能は Hb 量 6.0~7.0 g/dl に達するまで変化せず, さらに血液から組織への酸素抽出率の増加, ひいては混合静脈血酸素飽和度低下, によって末梢での酸素バランスは維持されよう。すなわち混合静脈血の酸素飽和度は血液希釈とともに低下し, 組織への酸素供給への不足が生じないようにな

っている。一般に慢性貧血の患者では混合静脈血酸素飽和度が低下している²⁶⁾。Wise ら⁷¹⁾は血液希釈が進行している過程で Hb 量が 9~9 g/dl になったとき混合静脈血の酸素飽和度の低下を認め, Murray²¹⁾は Hb 量が 5.5 g/dl に達したとき約半数の動物に混合静脈血酸素飽和度低下を認めている。すなわち混合静脈血の酸素飽和度の低下を生じないあいだは主として心拍出量の増加によって酸素輸送が代償され, 心拍出量のみで代償されなくなったとき血液からの酸素抽出量の増加によって組織への酸素供給が代償されていることになる。von Restorff⁷²⁾によって血液希釈下に運動負荷を行うと混合静脈血の酸素飽和度が低下することが認められている。

以上のように生体は二重の代償機能によって組織への酸素供給が保護されているので実際に組織における酸素不足は認められない。Messmer⁷³⁾は Hct 値を 42% から 19% に低下させた血液希釈において肝, 脾, 腎, 小腸の組織酸素分圧は終始変化せず, 骨格筋ではむしろ上昇の傾向があることを認めた。しかし Chapler ら⁷⁴⁾が Hct 値を 47% から 14% へ低下させた血液希釈を行った場合, 生体全体としては酸素不足にはなっていないにもかかわらず, 骨格筋では酸素負債を生じることが認められた。

Takaori¹⁶⁾の研究でも Hb 量が 5 g/dl に低下し, 酸素消費量が減少し始めると, 図15のように血中乳酸値の上昇と代謝性アシドーシス (Paco₂ は終始 40 mmHg に維持されていたので) の発生とが認められてくる。

ま と め

血液希釈にともなう循環系の変化は血液粘度の低下に始まり, これにともなう末梢血管抵抗の減少, 軽度の血圧低下, そしてこれに対する自己制御機構としての心拍出量の増加であるといえる。心拍出量の増加は主として 1 回拍出量の増加により, 心拍数の増加による影響は比較的少ない。しかし心拍出量の増加には限界があり, そのため Hb 量が 4 g/dl 以下となる血液希釈時にはもっぱら動脈血よりの酸素の抽出率の増加によって組織における酸素不足を補う。しかし生体組織での酸素需要供給のバランスは Hb 量 5~6 g/dl の血液希

積を限界として失われる。これによって組織、臓器の機能不全を生じ、とくに Hb 量 4 g/dl 以下の血液希釈時には心拍出量の減少、血圧低下などの循環不全を生じる。

文 献

- 1) Richet, C., and Brodin, P. C. R.: *C. R. Acad. Sci.* **167**: 55, 1917, cited from Amberson, W. R.: Blood substitutes. *Biol. Rev.* **12**: 48~72, 1937.
- 2) Carrel, A. and Lindberg, C. A.: The culture of whole organs. *Science* **81**: 621~623, 1935.
- 3) Amberson, W. R.: Blood substitutes. *Biol. Rev.* **12**: 48~72, 1937.
- 4) Gasanov, S. G.: Changes in the volume of the circulating blood after infusion of polyglucin to dogs after lethal exsanguination. *Probl. Haemat. Blood Transf.* **5**: 560~563, 1960.
- 5) Drucker, W. R., Holden, W. D., Kingsbury, B., Hofmann, N. and Graham, L.: Metabolic aspects of hemorrhagic shock. II. Metabolic studies on the need for erythrocytes in the treatment of hypovolemia due to hemorrhage. *J. Trauma* **2**: 567~584, 1962.
- 6) Takaori, M. and Safar, P.: Treatment of massive hemorrhage with colloid and crystalloid solutions. *JAMA*. **199**: 297~302, 1967.
- 7) Boerema, I., Meyne, N. G., Brummelkamp, W. K., Bouma, B., Mensch, M. H., Kamermans, F., Hanf, M. S. and Van Aalderen, W.: Life without blood. *J. cardiovasc. Surg.* **1**: 133~146, 1960.
- 8) Zuhdi, N., Carey, J., Cutter, J., Rader, L. and Greer, A.: Intentional hemodilution. *Arch. Surg.* **87**: 554~559, 1963.
- 9) Neely, W. A., Turner, M. D. and Haining, J. L.: Survival after asanguineous total body perfusion. *Surgery* **54**: 244~249, 1963.
- 10) Charache, S. and Conley, C. L.: Rate of sickling of red cells during deoxygenation of blood from persons with various sickling disorders. *Blood* **24**: 25~48, 1964.
- 11) Waldenström, J.: Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Grune & Stratton. New York & London, p. 72~73, 1970.
- 12) 畠山一平: 動脈系の循環・血圧. 生理学大系, 循環の生理学. p. 607~618, 1969.
- 13) Gorlin, R. and Lewis, B. M.: Circulatory adjustments to hypoxia in dogs. *J. appl. Physiol.* **7**: 180~185, 1954.
- 14) Evans, G. L., Smulyan, H. and Eich, R. H.: Role of peripheral resistance in the control of cardiac output. *Am. J. Cardiol.* **20**: 216~221, 1967.
- 15) Stead, E. A. Jr. and Warren, J. V.: Cardiac output in man. *Arch. inter. med.* **80**: 237~248, 1947.
- 16) Takaori, M. and Safar, P.: Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki med. J.* **2**: 211~222, 1976.
- 17) Murray, J. F., Gold, P. and Lamar, B.: Systemic oxygen transport in induced normovolemic anemia and polycythemia. *Am. J. Physiol.* **203**: 720~724, 1962.
- 18) Messmer, K., Sunder-Plassmann, L., Klövekorn, W. P. and Holper, K.: Circulatory significance of hemodilution: Rheological changes and limitations. *Advances in microcirculation* **4**: 1~77, 1972.
- 19) Takaori, M. and Safar, P.: Adaptation to acute, severe hemodilution with dextran 75 in dogs. *Arch. Surg.* **92**: 743~748, 1966.
- 20) Case, R. B., Berglund, E. and Sarnoff, S. J.: Ventricular function. VII. Changes in coronary resistance and ventricular function resulting from acutely induced anemia and the effect thereon of coronary stenosis. *Am. J. Med.* **18**: 397~405, 1955.
- 21) Murray, J. F.: Venous oxygenation and circulatory responses to oxygen inhalation in acute anemia. *Am. J. Physiol.* **207**: 228~234, 1964.
- 22) Halmagyi, D. F. J., Starzecki, B. and Horner, G. J.: Variations in cardiac output associated with hemoglobin levels in anesthetized sheep. *J. appl. Physiol.* **20**: 16~18, 1965.
- 23) Murray, J. F. and Escobar, E.: Circulatory effect of blood viscosity: comparison of methemoglobinemia and anemia. *J. appl. Physiol.* **25**: 594~599, 1968.
- 24) Clark, B. B., Van Loon, E. J. and Adams, W. L.: Respiratory and circulatory responses to acute methemoglobinemia produced by aniline. *Am. J. Physiol.* **139**: 64~69, 1943.
- 25) Gowdey, C. W.: Cardiac output in acute experimental methemoglobinemia. *Canad. J. Biochem. Physiol.* **38**: 1411~1416, 1960.
- 26) Brannon, E. S., Merrill, A. J., Warren, J. V. and Stead, E. A. Jr.: The cardiac output in patients with chronic anemia as measured by the technique of right atrial catheterization. *J. clin. Invest.* **24**: 332~336, 1945.
- 27) Murray, J. F., Escobar, E. and Papaport, E.: Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia. *Am. J. Physiol.* **216**: 638~642, 1969.
- 28) Fowler, N. O. and Holmes, J. C.: Blood viscosity and cardiac output in acute experimental anemia. *J. appl. Physiol.* **33**: 453~456, 1975.
- 29) 小田武雄, 高折益彦: 急性貧血と心拍出量. 呼と循 **19**: 947~953, 1971.
- 30) Dedichen, H., Race, D. and Schenk, W. G.: Hemodilution and concomitant hyperbaric oxygenation. Effects on cardiovascular function. *J.*

- thorac. cardiovasc. Surg.* **53**: 341~348, 1967.
- 31) Ross, J.M., Fairchild, H.M., Weldy, J. and Guyton, A. C.: Autoregulation of blood flow by oxygen lack. *Am. J. Physiol.* **202**: 21~24, 1962.
 - 32) Crawford, D.G., Fairchild, H.M. and Guyton, A. C.: Oxygen lack as a possible cause of reactive hyperemia. *Am. J. Physiol.* **197**: 613~616, 1959.
 - 33) Skinner, N.S. and Costin, J. C.: Tissue metabolites and regulation of local blood flow. *Fed. Pro.* **27**: 1426~1429, 1968.
 - 34) Houseley, E. and Hedworth-Whitty, R. B.: Circulatory effects of breathing oxygen in patient with chronic anaemia. *Clin. Sci.* **37**: 715~720, 1969.
 - 35) Duke, H. N., Green, J. H., Heffron, P. F. and Stubbens, V. W.: Pulmonary chemoreceptors. *Quart. J. exp. Physiol.* **48**: 164~174, 1963.
 - 36) Lovegrove, T. D., Cowdey, C. W. and Stevenson, J. A. F.: Sympathoadrenal system and response of heart to acute exchange anemia. *Cir. Res.* **5**: 659~663, 1957.
 - 37) Sharpey-Schafer, E. P.: Cardiac output in severe anemia. *Clin. Sci.* **5**: 125~132, 1944.
 - 38) Gowdey, C. W.: Anemia-induced changes in cardiac output in dogs treated with dichloroisoproterenol. *Cir. Res.* **10**: 354~358, 1962.
 - 39) Fowler, N. O., Franch, R. H. and Bloom, W. L.: Hemodynamic effects of anemia with and without plasma volume expansion. *Cir. Res.* **4**: 319~324, 1956.
 - 40) 吉川秀康, 山村秀夫, 山口佳晴, 小杉 功, 岡田和夫, 印南比呂志: 臓器血流分布におよぼす血漿代用剤による血液希釈の影響. *臨床生理* **5**: 442~447, 1975.
 - 41) Rosberg, B. and Wueff, K.: Regional blood flow in normovolemic and hypovolemic haemodilution. *Br. J. Anaesth.* **51**: 423~430, 1979.
 - 42) Race, D., Dedichsen, H. and Schenk, W. Jr.: Regional blood flow during dextran-induced normovolemic hemodilution in the dog. *J. thorac. cardiovasc. Surg.* **53**: 578~586, 1967.
 - 43) Gruber, U. F. and Messmer, K.: Colloid for blood volume support. *Progr. Surg.* **15**: 49~76, 1977.
 - 44) Chamorro, G., Rodriguez, J. A., Dzindzio, B. and Rapaport, E.: Effect of acute isovolemic anemia on cardiac output and estimated hepatic blood flow in the conscious dog. *Cir. Res.* **32**: 530~535, 1973.
 - 45) Lautt, W. W.: Control of hepatic and intestinal blood flow. Effect of isovolaemic haemodilution on blood flow and oxygen uptake in the intact liver and intestines. *J. Physiol. (London)* **265**: 313~326, 1977.
 - 46) Geha, A. S.: Coronary and cardiovascular dynamics and oxygen availability during acute normovolemic anemia. *Surgery* **80**: 47~53, 1976.
 - 47) Hammarsten, J. F., Heller, B. I. and Ebert, R. V.: The effects of dextran in normovolemic and oligemic subjects. *J. clin. Invest.* **32**: 340~344, 1953.
 - 48) 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.
 - 49) Takaori, M., Safar, P. and Galla, S. J.: Changes in body fluid compartments during hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran 40. *Arch. Surg.* **100**: 263~268, 1970.
 - 50) Milnor, W. R. and Bertrand, C. A.: Estimation of venous blood volume in the dog by indicator-dilution method. *Cir. Res.* **6**: 55~59, 1958.
 - 51) 山崎裕充: 正常成人血液及び dextran, hydroxyethyl starch の colloid 浸透圧. *麻酔* **22**: 1349~1356, 1973.
 - 52) Sayers, M. A., Sayers, G. and Long, C. N. H.: The standardization of hemorrhagic shock in the rat. Observations on the effects of transfusions of whole blood and some blood substitutes. *Am. J. Physiol.* **147**: 155~164, 1946.
 - 53) Dillon, T., Lynch, L. T. Jr., Meyers, R. and Butcher, H. R.: The treatment of hemorrhagic shock. *Surg. Gyn. Obst.* **122**: 967~978, 1966.
 - 54) Takaori, M. and Safar, P.: Acute, severe hemodilution with lactated Ringes's solution. *Arch. Surg.* **94**: 67~73, 1963.
 - 55) Geffin, G. A., Vasu, M. A., O'Keefe, D. D., Pennington, D. G., Erdmann, A. J. III., Lowenstein, E., Powell, W. J. Jr. and Daggett, W. M.: Ventricular performance and myocardial water content during hemodilution in dogs. *Am. J. Physiol.* **235**: H 767~H 775, 1978.
 - 56) Rush, B. F. and Eiseman, B.: Limits of non-colloid solution replacement in experimental hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **165**: 977~984, 1967.
 - 57) Thompson, W. L. and Walton, R. P.: Circulatory responses to intravenous infusions of hydroxyethyl starch solutions. *J. Pharmacol. exp. Therap.* **146**: 359~364, 1964.
 - 58) Hodgkin, B. C., Millard, R. W. and Nelson, C. V.: Effect of hematocrit on electrocardiographic potentials and dipole moment of the pig. *Am. J. Physiol.* **232**: H 406~H 410, 1977.
 - 59) Brody, D. A.: A theoretical analysis of intracavitary blood mass influence on the heart-lead relationship. *Cir. Res.* **4**: 731~738, 1956.
 - 60) McKinney, B.: Pathology of the cardiomyopathies. Butterworths, London, p. 347~349, 1974.
 - 61) Gonzalez-de-Cossio, A., Sanchez-Medal, L. and Smyth, J. F.: Electrocardiographic modifications in anemia. *Am. Heart J.* **67**: 166~172, 1964.
 - 62) Katsuya, H., Ohtsu, H., Inoue, K., Isa, T. and Morioka, T.: Effects of acute hemorrhage and rapid infusion of colloid solution on the pulmonary shunt ratio. *Anesth. Analg.* **52**: 355~360, 1973.

- 63) Laks, H., O'Conner, N. E., Anderson, W. and Pilon, R. N.: Crystalloid versus colloid hemodilution in man. *Surgery* **142**: 506~512, 1976.
- 64) Holcroft, J. W. and Trunkey, D. D.: Extravascular lung water following hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **180**: 408~417, 1974.
- 65) Demling, R. H., Niehaus, G. and Will, J. A.: Pulmonary microvascular response to hemorrhagic shock, resuscitation, and recovery. *J. appl. Physiol.* **46**: 498~503, 1979.
- 66) Skillman, J. J., Parikh, B. M. and Tanenbaum, B. J.: Pulmonary arteriovenous admixture. *Am. J. Surg.* **118**: 440~447, 1970.
- 67) Ryan, J. M. and Hickam, J. B.: The alveolar-arterial oxygen pressure gradient in anemia. *J. clin. Invest.* **31**: 188~191, 1952.
- 68) 酒井資之, 中條信義, 高折益彦, 栗林守夫, 森本正樹: 血液希釈性自己血輸血に関する臨床的研究. 臨床麻酔 **3**: 422~426, 1979.
- 69) Gump, F. E., Butter, H. and Kinney, J. M.: Oxygen transport and consumption during acute hemodilution. *Ann. Surg.* **168**: 55~60, 1968.
- 70) Sunder-Plassman, L., Klövekorn, W. P., Holper, K., Hase, U. and Messmer, K.: The physiological significance of acutely induced hemodilution: Proc. 6th Europ. Congr. Microcir. (Aalborg), Karger, Basel, p. 23, 1971.
- 71) Wise, W., Head, L. R., Morse, M. and Allen, J. G.: The physiological effects of acute anemia produced by the replacement of serial hemorrhages with dextran, plasma and whole blood. *Surg. Forum* **8**: 818~821, 1959.
- 72) Von Restorff, W., Höfling, B., Holtz, J. and Bassenge, E.: Effect of increased blood fluidity through hemodilution on coronary circulation at rest and during exercise in dogs. *Pflügers Arch. europ. J. Physiol.* **357**: 15~24, 1975.
- 73) Messmer, K.: Hemodilution. *Surg. Clin. N. Am.* **55**: 659~678, 1975.
- 74) Chapler, C. K., Cain, S. M. and Stainsby, W. N.: Blood flow and oxygen uptake in isolated canine skeletal muscle during acute anemia. *J. appl. physiol.* **46**: 1035~1038, 1979.