

## III. PFC 乳剤の臨床

## 7. Hemodilutional autologous blood transfusion への応用

高折益彦\*

## 要 旨

Fluosol-DA20を手術時出血に対する血液希釈性自己血輸血(HAT)を施行するにあたり用いることの意義について考察した。一般に行われるHATにともなう血液の希釈によって組織における酸素の供給, 需要のバランスが障害されることは実際問題としてきわめてまれであり, Perfluorochemicalの注入によって血液酸素含有量の増加, 組織における酸素需給バランスを正常に維持することに期待する場合は $Hb=4g/dl$ ( $Hct=12\%$ )以下に血液希釈が行われたときといえよう。ただそのときは現在一応定められているFluosol-DA20の使用基準をはるかに超すために一考を要する。

1930年代よりつい最近まで手術中の出血は保存同種血輸血で補われるのがもっとも一般に行われる治療法として続けられていた。しかしこの輸血にともなう種々の合併症, とりわけ血清肝炎の蔓延は同種血輸血を回避する努力をわれわれに迫ってきた。そのためまずデキストランをはじめとする代用血漿剤の投与により血液量を維持する試みがなされ, 少なくとも循環面の維持は比較的えられることが認められた<sup>1,2)</sup>。しかし出血に対して代用血漿剤を注入した後に残る血液希釈, すなわち貧血は必ずしも速やかに解消するものでもなかった<sup>2)</sup>。そこで代用血漿剤で出血に対処するのみでなく患者自身の血液, とりわけ赤血球を利用す

る。すなわち自己血輸血の試みがなされた。自己血輸血には種々の方法がなされてきているが<sup>3)</sup>, われわれは手術直前に患者血液を採血, 室温保管し<sup>1)</sup>, これによって生じた患者循環血液量の減少を代用血漿で補い患者循環系機能の維持を行い, そして手術により生じる出血血液中にはこの注入した代用血漿を含ましめ, 後に保管してあった患者自己血液を注入, 患者の血液の量, 質ともに再調整する方法, すなわち血液希釈性自己血輸血(hemodilutional autologous blood transfusion: HAT)を行っている<sup>4,5)</sup>。しかし代用血漿剤は血漿, 水と同様その中に溶存しうる酸素量は同容量の赤血球のそれに比してきわめて少なく, 一時的に血液酸素含有量の低下をきたす。これに対して代用血漿剤の代わりに, それよりも酸素溶存量が大であるperfluorocarbon emulsion, FDA-20<sup>®</sup>を用いることによってcriticalな状態にある患者に対して安全にHATを施行しうるのではないかと考えるのはきわめて自然であり, 本稿においてはHAT施行時にFDA-20<sup>®</sup>を使用する有用性について検討してみることにした。

## 1) HAT時における血液希釈とその限界

血液希釈にともなう限界は循環機能面, 酸素運

註 1: 採血した血液は多くの場合1~3時間以内, 少なくとも6時間以内に使用するので室温保存にともなう赤血球の脆弱化は発生することなく, 採血時に多少ともともなう細菌混入に対する白血球活動保持の面からも, 血小板機能保持の面からも室温保存が好ましいと考えている。

\* 川崎医科大学麻酔科

搬能に関する面においてよりも、むしろ血液凝固、止血機構面においてより早く規制されることはすでに過去の研究<sup>6,7)</sup>から明らかにされている。しかし今かりに止血機構面における規制がないと仮定し、ただ生体各組織への酸素供給、同部における酸素の消費、需給のバランス面からみると図1のように、Hb=5.5g/dl (Hct=17%) において

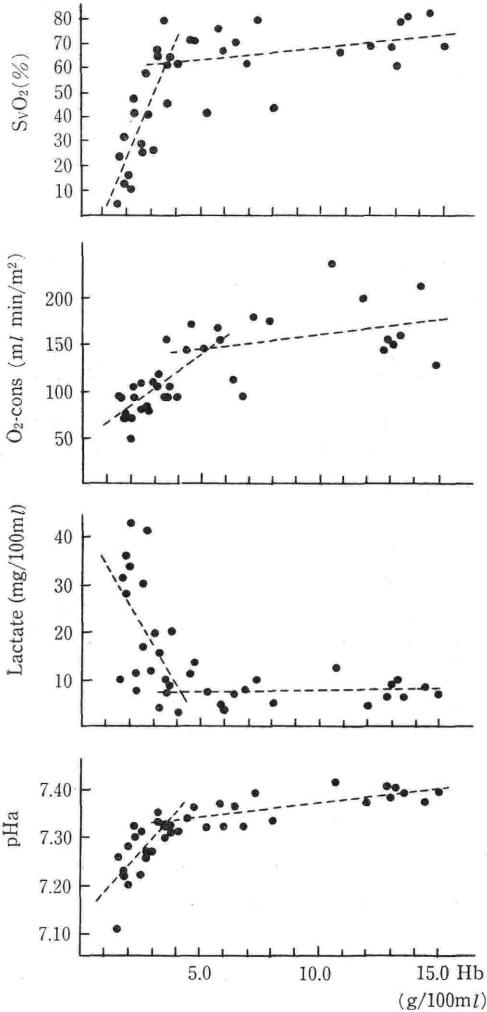


図 1. 血液希釈に伴う混合静脈血酸素飽和度 (SvO<sub>2</sub>), 生体酸素消費量 (O<sub>2</sub>-cons), 動脈血中乳酸値, 動脈血 pH の変化 (高折益彦: 血液希釈と自家輸血. 麻酔 29: 1433~1442, 1980より引用)

してこれに対応して血液 pH の低下, 血中乳酸の上昇をきたして、いわゆる代謝性アシドーシスを発生している。したがって正常状態からの血液希釈において Hb=5.5g/dl (Hct=17%) が一応の限界と考えられる。それならば、この血液希釈状態にわれわれが日常行っている HAT によって達するのには HAT 前値、いかなる Hb または Hct 値にあるべきか推測してみる。血液希釈中に循環血液量に変動を生じないと仮定すれば、われわれが行っている HAT による血液希釈は、つぎの式にて表わされることとなる。

$$Hct_n = Hct_0 \left(1 - \frac{v}{V}\right)^n$$

ここで

- Hct<sub>n</sub>: n 回の希釈後の hematocrit
- Hct<sub>0</sub>: 初めの hematocrit
- v : 1 回の採血量
- V : 患者の循環血液量
- n : 血液採血回数

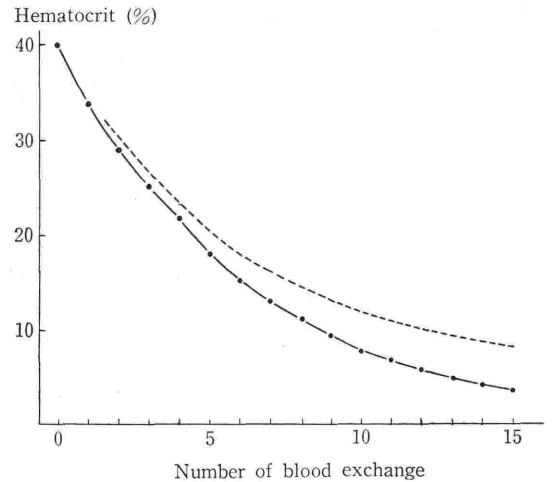


図 2. HAT 時における血液希釈曲線

希釈前の hematocrit=40%, 血液量 4,000ml とし、1 回にデキストラン 600ml で血液 600ml を置換した場合 (isovolemic exchange)。

- は理論希釈曲線。
- はデキストラン投与に伴って血液量増加を生じ、あるいは骨髄、脾など赤血球貯蔵臓器よりの赤血球放出により実際にみられる血液希釈の遅れ。

酸素消費量の減少すなわち O<sub>2</sub>-deficit を生じることが認められる (体温は常に一定に保たれているので生体が安静状態にあるかぎり酸素消費量は一定に保たれているべきであると考えられる)。そ

われわれの臨症症例では v = 600ml を原則とし、V = 3,600~4,400ml (平均 4,000ml) n は mHAT すなわち 600ml 1 回の採血に終わる場合と、dHAT のように 2 回行う場合とがある。そして Hct<sub>n</sub>=18 になるような Hct<sub>0</sub> は mHAT (n = 1) で

21%, dHAT (n=2) で25%となる。すなわち、mHAT を行う場合、希釈前の hematocrit 値が21%, dHAT の場合で25%以上あれば希釈後の hematocrit 値が18%以下となることがないことが認められる。これはあくまで計算式であるが、実際、数例の mHAT 例、dHAT 例で、その希釈前 hematocrit 値がそれぞれ21, 25%に近い症例について希釈後の hematocrit 値を測定してみたところほぼこの計算式から推定される  $Hct_n$  値をえていることから、この式の真実性が確かめられている。実際この値以下で HAT を行いえなかった症例は過去5年間の経験、すなわち約800例の HAT 症例に対して2例であった。しかしこの2例でもし HAT を行い、それが果たして末梢組織の酸素バランスに不都合をきたしたであろうか。おそらく何ら不都合な点はなかったのではなかろうか。福島ら<sup>8)</sup>は  $Hct=34.7\%$ ,  $Hb=10.9\text{g/dl}$  の Jehovah's Witness 患者に対して HAT を施行するにあたり、少しでも血液酸素含有量を減少せしめないため Fluosol-DA20 を用いている。すなわち800ml の採血前に 2,500ml の乳酸加リンゲル液の輸液を行い、採血後は 1,000ml の Fluosol-DA20 を注入し、 $Hct=18.3\%$ ,  $Hb=6.0$  の希釈を生ぜしめたが Fluosol-DA20 中の perfluorochemical の溶存酸素増量効果により循環動態のみならず血中乳酸値、血液 pH も正常に保ち、おそらく組織における酸素バランスも正常に保ちえたものと思われたと結論している。

しかし Takaori ら<sup>9)</sup>のデータで急性血液希釈を行った場合、 $Hb=5.5\text{g/dl}$ ,  $Hct=18\%$  を turning point として末梢組織における酸素バランスは破られる。一方慢性に発生した血液希釈においてはそうとは考えられない。たとえば腎透析患者には  $Hct=10\%$  でほぼ一般生活を行っているものがある。したがってすでに貧血状態になっている場合にはさらにかかりの血液希釈に耐えうる事が十分想像される。

## 2) HAT 時に Perfluorochemical emulsion を用いる意義

人為的血液希釈時に少しでも血液の酸素含有量を保持するために Perfluorochemical emulsion を代用血漿剤の代わりに用いようとする発想はきわめて自然である。しかしそれは動脈血中の酸素が

その時点、たとえば  $Hb=5.0\text{g/dl}$  となった時点でことごとく利用されているのならば合理的といえよう。しかし図1に示されるように  $Hb=3.5\text{g/dl}$  にまで血液希釈が行われても混合静脈血の酸素飽和度は60%以上にたもたれている。むしろ一部の血液は(図中では  $CvO_2$ ) 何処かの組織において、これよりずっと低い  $CvO_2$  になっているかもしれないが、動脈血中のしかもヘモグロビン運搬の酸素は  $Hb=3.5\text{g/dl}$  の血液希釈に達するまで十分利用されずに残されていることが示されている。この時点までは溶存酸素量を増加せしめる perfluorochemical emulsion を用いることにどれだけの利益があるか理論上は考えられない。むしろ、この時点をこえて  $Hb=2.0\text{g/dl}$  に達することがあれば血漿、代用血漿剤に比してはるかに酸素溶存量の多い perfluorochemical emulsion を使用することの意義は大きいであろう。しかし実際問題として正常人において perfluorochemical emulsion により血液希釈を行って  $Hb=2.0\text{g/dl}$  に達するには計算上約6,600ml の血液交換(600ml ずつ11回)、 $Hb=4.0\text{g/dl}$  に達するのですえ、約4,200ml 7回の血液交換を行わなければならない、実際にありえないことといえよう。

つぎに、仮に perfluorochemical emulsion を使用指針に従って1,000ml で循環血液量4,000ml のヒトに単純に HAT を行った場合 perfluorochemical として200g 注入され、その血液中濃度は5%に達するが、その酸素含有量は、 $Fio_2=0.5$  ( $Pao_2=150\text{mmHg}$  と仮定し) で0.125vol%と推定される。そして混合静脈血の酸素分圧が仮に75mmHg であったとすると組織への酸素運搬に参与する perfluorochemical- $O_2$  は0.063vol%と推定されることとなる。実際にわれわれが臨床例で Fluosol-DA20 を体重38kg, 身長148cm の患者の術中出血に用いて動脈血分析を行った結果、perfluorochemical の血中濃度が4.5%であって、perfluorochemical によって増加されていると推定された酸素量は  $0.21 \pm 0.05\text{vol}\%$  であった経験を有している<sup>9)</sup>。

果たしてこの程度の動脈血酸素含有量の増加がどれだけ組織の酸素供給に意味があろうか? 上述したように  $Hb=3 \sim 4\text{g/dl}$ ,  $Hct=10 \sim 12\%$  にまで血液希釈を行ったときにはあるいはその効果が

発揮されるかもしれない。しかしそのために 6,000ml を越す Fluosol-DA20 の使用に関しての安全性については十分な保証がなされているのであろうか。

### 3) その他の問題点

血液希釈を行った際の生体の代償機能はまず心拍出量の増加に始まり、それが限界に達した Hb = 4.0g/dl, Hct = 12% の希釈状態から先は血液中の酸素の抽出率の増加によって行われている。したがって生体の生命保持の第1番の担い手は心拍出量の増加である。その心拍出量の増加は正常、あるいは正常以上の preload が必要である。代用血漿剤、とりわけデキストラン (MW70,000 ~ 75,000) の投与にともない血液量は増加し、しかもそれは 6 ~ 8 時間は持続することが認められている<sup>10,11)</sup>。一方 Fluosol-DA20 による血液希釈 (Hct: 35% → 27%) では血液希釈後 3 時間目に血液希釈前の 90% に低下している<sup>12)</sup>。一方、松木ら<sup>13)</sup>は同じ perfluorochemical emulsion を臨床で用いた際の血液量変化から Fluosol-DA20 の注入によって血液量はむしろ増加したと報告している。しかし前者<sup>12)</sup>では Fluosol-DA20 以外の輸液を完全にコントロールし、まして輸血などは全く除外してあったのに対し、後者<sup>13)</sup>では輸血の追加があったり、出血量を上回る Fluosol-DA20 の注入がある点などから必ずしも Fluosol-DA20 によって血液量増加がもたらされるといえるであろうか。また、Fluosol-DA20 投与直後で血液量が測定されていて、3 時間経過後に果たして血液量の増加が維持されていたであろうか推測できない。HAT 施行後は少なくとも 2 ~ 3 時間血液量が維持されることが要求され、デキストラン 70 を用いても dHAT を行ったときでは 6 ~ 7 時間後に 400 ~ 500 ml のデキストラン 70 の追加投与により血液量の維持を計る方が好ましい (mHAT では用いたこととはない) 状態である。まして、Fluosol-DA20

中の HES 濃度は 3% であり、たとえその 1 分子の water binding capacity がデキストラン 70 のそれに等しいとしても、その plasma expanding effect が低いことは理解するに難くないといえよう。

### 文 献

- 1) Takaori, M. and Safar, P.: Treatment of massive hemorrhage with colloid and crystalloid solutions. *J. A. M. A* **199**: 297~302, 1967.
- 2) 小田武雄, 高折益彦, 岡山 孝: 術中出血に対する Dextran 液の使用. *麻酔* **16**: 1176~1184, 1967.
- 3) 酒井資之: Autotransfusion: 外科 Mook No13: 輸血による副作用, 合併症. 金原出版, 東京, p. 164~171, 1980.
- 4) Takaori, M. and Kuroki, T.: Preoperative hemodilution for autotransfusion. *Bibl. Haemat.* **47**: 196~203, 1981.
- 5) 高折益彦: 血液希釈と自家輸血. *麻酔* **29**: 1433~1442, 1980.
- 6) Takaori, M. and Safar, P.: Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki med. J.* **2**: 212~222, 1976.
- 7) Lewis, J. H., Szeto, I. L. F., Bayer, W. L., Takaori, M. and Safar, P.: Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextrans. *Arch. Surg.* **93**: 941~950, 1966.
- 8) 福島和昭, 中村匡信, 竹村克二: Fluosol-DA20 による血液稀釈性自己輸血の経験. *麻酔* **30**: 741~745, 1981.
- 9) 中西由理, 岩破一博, 大久保 孟, 酒井資之, 高折益彦: Perfluorochemical 人工血液の臨床使用経験. *新薬と臨床* **29**: 1527~1533, 1980.
- 10) Wasserman, K. and Mayerson, H. S.: Relative importance of dextran molecular size in plasma volume expansion. *Am. J. Physiol.* **176**: 104~109, 1954.
- 11) 高折益彦: 血液希釈. *循環制御* **1**: 93~106, 1980.
- 12) Takaori, M. and Sakai, T.: Comparison of Fluosol DA with dextran 70 for treatment of acute, massive hemorrhage. 2nd World Congr. Emergency & Disaster Med. June 1st, 1981. Pittsburgh, Pa.
- 13) 松木明知, 若山茂春, 村川徳昭, 飯田 司, 山下正夫, 尾山 力: 人工血液フルオゾール-DA (20%) の臨床的研究. *麻酔* **30**: 1~8, 1981.