

原 著

流血中の赤血球分布に関する compartment analysis

—とくに血液希釈の影響—

矢野博文* 高折益彦* 鍵山光庸**

吉田 仁* 福井 明* 福富 悌*

要 旨

流血中での赤血球分布に関して compartment analysisを行い、血液希釈ならびに摘脾の赤血球分布に対する影響を観察し、(1) 生理的条件下における循環赤血球の分布に関しては3個の compartment が存在することがみとめられ、脾臓はその第2番目の compartment を構成していることがみとめられた。(2) 血液希釈それ自身は compartment 数を変化させることがなかったが、脾臓が存在する状態下では血液希釈は第1番目の compartment を拡大した。(3) 血液希釈は脾臓の有無にかかわらず流血中における赤血球混合を低下させた。(4) 脾臓が存在する状態下では血液希釈後において肝静脈、門脈および腎静脈血のヘマトクリット値が比較的高値に保たれた。これらの結果から血液希釈は赤血球の急速循環領域を拡大せしめ、血流中の赤血球混合速度はむしろ低下させ、そしてそれに脾臓がかなりの割合で関与していることがみとめられた。

は じ め に

血液希釈性自己輸血は実地外科手術時の同種血の輸血回避の手段として用いられている^{1,2)}。こ

の血液希釈は血液粘度を低下させ³⁾、心拍出量を増加させる⁴⁾とともに血流速度も上昇させる。またショック時に発生する循環赤血球の血管内不均等分布を改善する効果もみとめられている⁵⁾。

さてこのような血液希釈性自己輸血を施行した後に急速な血液希釈状態からの回復をみたり、予想せざる組織酸素分圧の維持が存続することをみとめることがある¹⁾。これらは血液希釈によって血流量や血液粘度が変化し、それにともなって循環系での血流分布が変化して赤血球が速やかに循環する領域が拡大したり、緩徐に循環する領域が縮小したりするためではないかと考えられる。すなわち循環系には赤血球が血管中で速やかに循環する領域と緩徐に循環する領域が存在するといわれるが、これらの領域間の比率は血流量、血流速度、血液粘度、自律神経系の緊張度などの変化に応じて複雑に変化するものと考えられ、血液希釈という生体への侵襲もこのような循環速度の異なる脈管領域間の比率を変化させ赤血球が速やかに循環する領域を拡大させるのではないかと予想される。そしてその結果、血液希釈性自己輸血後に上記のような現象を生じさせるのではないかと推測される。われわれはこのような予想を立証するために、そしてその際、脾臓がそれに対していかなる影響を及ぼすかということを研究する目的で以下の実験を行った。

*川崎医科大学麻酔科

**同 上 コンピューターセンター

方 法

10~13kg の雑種成犬13頭を対象とした。麻酔は25mg/kg の pentobarbital 静脈内投与により導入、気管内挿管を行い、酸素2l/分、笑気4l/分の混合ガスを用いて維持を行った。そしてアイカ社製ベンチレーター R60 を用いて1回換気量15 ml/kg、呼吸回数12回/分にて調節呼吸を行った。右頸動脈、静脈を露出しそれぞれにカテーテルを挿入した。そして頸動脈へ挿入したカテーテルを介し動脈血圧を、頸静脈から挿入したカテーテルは先端を右房まで進め、右房圧を連続的に測定した。その他、心電図、体温、経尿道的導尿による尿量も測定した。動脈血液ガス分析は適時行い動脈血炭酸ガス分圧の異常変動を監視するとともに代謝性アシドーシスが認められた時には7%重炭酸ナトリウムを用いて補正した。

動物を2群にわけ、1群(7頭)は対照群として開腹術のみ(sham operation)を行い後述する脾臓摘出術に要する時間だけ放置した後に閉腹した。他の1群(6頭)は摘脾群として対照群と同様に開腹した後、脾臓摘出術を行った。次いで呼吸・循環状態が安定したと思われる時点で動脈血圧、右房圧および心拍数を記録した。

それぞれの動物より8mlの血液を採取し、一定量の赤血球に ^{99m}Tc (1mCi) をミドリ十字社テクネシウム-99m・赤血球・キット®を用いて標識した。この ^{99m}Tc -標識赤血球をカテーテルを通して右房より注入し、注入後の2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25, 30, 35, 40, 50分目の13回にわたり頸動脈より採血を行った。そしてその13検体それぞれについて1mlの血液の比放射能をAloka 社製 ARC-300 オートウェルガンマカウンターにて測定した。それぞれの検体のヘマトクリット値はマイクロヘマトクリット値測定用遠心器を用い、5分間、11,000回転を行って測定した。

ここで10ml/kgの脱血、同量の6%デキストラン70の注入による血液希釈を2回くり返し、これを第1回血液希釈とした。そして20分間放置し、前回同様、 ^{99m}Tc -標識赤血球注入、上記13回の経時的採血を行った。そしてその検体についての比放射能ならびにヘマトクリット値の測定を行った。その後さらに前回と同様の2回の血液希釈を

追加した。そしてこれを第2回血液希釈とした。この時点で再び前回同様、 ^{99m}Tc -標識赤血球を注入し13回の採血を行った後、それぞれの検体についてその比放射能、ヘマトクリット値を測定した。経時的採血をした各血液のヘマトクリット値にはわずかながら変動がみられたので、標識赤血球注入後2分目に採取した血液を基準にそれぞれの検体ヘマトクリット値をもってその血液の比放射能値を補正した。そして標識赤血球の大血管(頸動脈)系内での濃度変化をもとめるためにこれらの比放射能値をそれぞれの採血時間に応じて片対数目盛にプロットし、動脈血中の標識赤血球の濃度変化からそれらの血管内分布を観察した。この曲線(mixing curve)は多項単純指数関数であると仮定し、information criterion⁶⁾によって分析することにより血管内赤血球分布領域数(compartment数)を推測した。そしてそれに応じて非線形近似法⁷⁾により赤血球の血管内分布近似方程式を算出した。最後にこの算出した近似方程式をそれぞれの実験値に当てはめ、標識赤血球血管内均一分布濃度を0時点挿外法によりもとめ(後述の近似方程式における係数 A_3)、これと注入した一定量の標識赤血球比放射能とから循環血液量を算出した。

以上の全操作終了後、対照群・摘脾群とも再び開腹し直接血管穿刺により大腿静脈、肝静脈、門脈、腎静脈および頸動脈より一定量の血液を採取しそれぞれについてヘマトクリット値を測定した。統計処理はt-テスト、ならびにpaired t テストを用いて行った。

結 果

対照群における平均動脈圧は血液希釈前、第1回および第2回血液希釈後の各時期においてそれぞれ $144 \pm 24\text{mmHg}$, 143 ± 24 , 137 ± 13 であった。心拍数はそれぞれ 201 ± 18 回/分, 184 ± 28 , 195 ± 28 であり、平均右房圧はそれぞれ $1.3 \pm 1.6\text{mmHg}$, 1.0 ± 1.9 , 1.1 ± 2.1 であった。一方摘脾群における平均動脈圧は上記の各時期においてそれぞれ $133 \pm 17\text{mmHg}$, 133 ± 8 , 122 ± 15 であった。心拍数はそれぞれ 186 ± 29 回/分, 191 ± 39 , 202 ± 31 であり、平均右房圧はそれぞれ $-1.0 \pm 1.5\text{mmHg}$, 0 ± 1.7 , -0.4 ± 1.6 であったが、平均動脈圧、心

拍数および平均右房圧に関し、いずれも各群、各時期の有意な差はみとめなかった。すべての手術操作終了後における動脈血液ガス分析の結果は対照群では Pao_2 が 141.9 ± 26.9 mmHg $Paco_2$ が 28.7 ± 3.9 , pH が 7.429 ± 0.027 であった。摘脾群での各測定値はそれぞれ 134.4 ± 20.0 , 27.6 ± 3.0 , 7.422 ± 0.082 で対照群と摘脾群の間に有意な差はみとめなかった。

対照群ならびに摘脾群における血液希釈前、第1回および第2回血液希釈時それぞれについての標識赤血球の血管内分布にともなう動脈血中濃度変化は図1および2のごとくである。さらにこれらのデータの information criterion による分画分析の結果、対照群では血液希釈前の AIC (An Information Criterion) 値は $n=1$ で 377, $n=2$ で 362, $n=3$ で 361, $n=4$ で 364, $n=5$ で 369 であって $n=3$ で最小値を示した。第1回血液希釈後の AIC 値は $n=1$ で 408, $n=2$ で 395, $n=3$ で 383, $n=4$ で 388, $n=5$ で 391 であり、さらに第2回血液希釈後の AIC 値は $n=1$ で 474, $n=2$ で 469, $n=3$ で 457, $n=4$ で 460, $n=5$ で 465 でいずれも $n=3$ で

最小値を示した。すなわち対照群では3個の compartment が存在し、血液希釈による compartment 数の変化はないと判定された。一方摘脾群では血液希釈前の AIC 値は $n=1$ で 231, $n=2$ で 227, $n=3$ で 235, $n=4$ で 240, $n=5$ で 244 であって $n=2$ で最小値を示した。第1回血液希釈後の AIC 値は $n=1$ で 301, $n=2$ で 296, $n=3$ で 298, $n=4$ で 303, $n=5$ で 307 であり、さらに第2回血液希釈後の AIC 値は $n=1$ で 224, $n=2$ で 222, $n=3$ で 227, $n=4$ で 231, $n=5$ で 234 でいずれも $n=2$ で最小値を示した。すなわち、摘脾群では2個の compartment が存在し、対照群と同様に血液希釈による compartment 数の変化はないと判定された。

以上の結果をもとに作製した標識赤血球血管内分布近似方程式 $A_1e^{-\lambda_1 t} + A_2e^{-\lambda_2 t} + A_3e^{-\lambda_3 t}$ の A_1 , A_2 , A_3 および λ_1 , λ_2 , λ_3 はそれぞれ表1のごとくであった。すなわち、摘脾群には A_2 および λ_2 に相当すると思われる係数がえられず A_1 , λ_1 および A_3 , λ_3 に相当するものがえられた。

対照群において0時点における標識赤血球の血

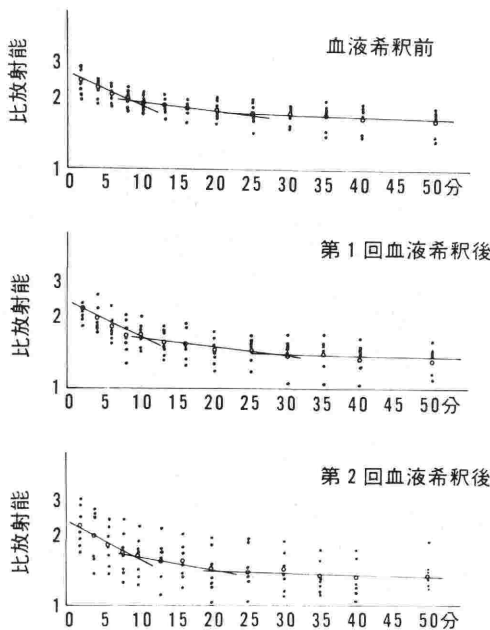


図1. 対照群における血流希釈前後の頸動脈血比放射能の経時的变化

図中に引かれている直線は information criterion によって得られた compartment 数に応じ、各測定時期の平均値を手動的に結んで引いた。

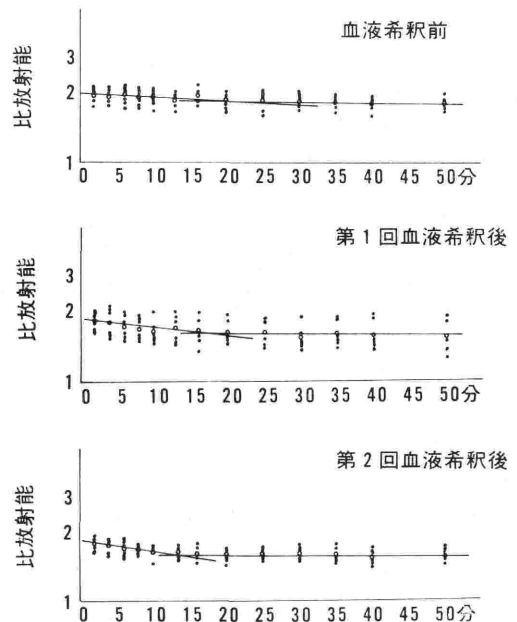


図2. 摘脾群における血液希釈前後の頸動脈血比放射能の経時的变化

図中に引かれている直線は information criterion によって得られた compartment 数に応じ、各測定時期の平均値を手動的に結んで引いた。

表 1. 非線形近似法による赤血球血管内分布近似方程式の各係数

近 似 方 程 式	対 照 群				摘 脾 群			
	$y=A_1e^{-\lambda_1 t}+A_2e^{-\lambda_2 t}+A_3e^{-\lambda_3 t}$				$y=A_1e^{-\lambda_1 t}+A_3e^{-\lambda_3 t}$			
	A_1	A_2	A_3	$A_1+A_2+A_3$	A_1	A_2	A_3	A_1+A_3
血 液 希 釈 前	33.244	4.016	19.259	56.519	16.439	—	20.904	37.343
第1回血液希釈後	22.934	5.489	15.211	43.634	37.166	—	16.111	53.277
第2回血液希釈後	14.277	9.883	12.739	36.899	23.820	—	17.509	41.329
	λ_1	λ_2	λ_3		λ_1	λ_2	λ_3	
血 液 希 釈 前	2.757	0.555	0.265×10^{-2}		2.439	—	0.222×10^{-2}	
第1回血液希釈後	2.237	0.133	0.108×10^{-2}		1.561	—	0.215×10^{-2}	
第2回血液希釈後	1.664	0.165	0.376×10^{-2}		1.816	—	0.231×10^{-2}	

表 2. 血液希釈前および第2回血液希釈後の各部位での血液ヘマトクリット値

	対 照 群		摘 脾 群	
	血液希釈前	第2回血液希釈後	血液希釈前	第2回血液希釈後
頸 動 脈	41.1±6.0%	17.8±2.9%	44.8±4.3%	14.8±4.8%
大 腿 静 脈	—	19.5±2.3	—	15.2±5.4
肝 静 脈	—	23.6±2.7*	—	14.6±5.0
門 脈	—	25.1±4.4*	—	14.4±4.6
腎 静 脈	—	23.0±3.0**	—	15.1±5.5

平均値±標準偏差

頸動脈血に比し * $P<0.01$ ** $0.01<P<0.05$

管内分布濃度と考えることのできる $A_1+A_2+A_3$ の値は血液希釈の進行とともに低値となった。しかしその中において係数 A_2 は血液希釈の進行に伴ってやや低下している。しかし係数 A_1 の低下がもっとも著しくこの $A_1+A_2+A_3$ の低下はおもに A_1 の低下に起因するものであった。これに反し摘脾群ではこのような変化はみとめられなかった。

一方係数 λ 値についてみると両群とも血液希釈の進行とともに減少した。すなわち、標識赤血球混合時間の延長を示した(表1)。

循環血液量は対照群では血液希釈前 71.7 ± 15.0 ml/kg, 第1回血液希釈後 95.8 ± 16.8 , 第2回血液希釈後 103.6 ± 22.5 であった。一方摘脾群ではそれぞれ 63.6 ± 8.6 ml/kg, 79.0 ± 6.7 , 80.6 ± 12.2 と増加した。すなわち、血液希釈前に比して第1回血液希釈後では対照群で1.3倍に、摘脾群で1.2倍に増加した(いずれも $p<0.01$)。さらに血液希釈前と第2回血液希釈後のものを比較すると、対照群では血液希釈によって血液量が1.4倍

に、摘脾群では1.3倍に増加した(いずれも $p<0.01$)。

第2回血液希釈後の大腿静脈、肝静脈、門脈、腎静脈および頸動脈血のヘマトクリット値は表2に示すごとく対照群では血液希釈後でも肝静脈血 $23.6 \pm 2.7\%$ 、門脈血 25.1 ± 4.4 、腎静脈血 23.0 ± 3.0 と頸動脈血の 17.8 ± 2.9 に比較してヘマトクリット値が有意に高く保たれていた(肝静脈、門脈血では $p<0.01$ 、腎静脈血では $0.01< p<0.05$)。しかし大腿静脈血では有意差はみとめられなかった。一方、摘脾群のヘマトクリット値はすべての部位で有意な差はみとめられなかった(表2)。

実験中の輸液は対照群が 625 ± 173 ml, 摘脾群が 605 ± 181 ml, 尿量はそれぞれ 123 ± 75 ml, 108 ± 44 ml であってそれぞれ両群に差はみとめられなかった。

考 察

開腹術のみを行った対照群における赤血球血管内分布近似方程式でその時定数の大きさから第1

項は「速やかに循環する血管領域における標識赤血球の分布」を、また第2項は「やや緩徐に循環する血管領域の分布」、第3項は「緩徐に循環する血管領域の分布」を示していると考えられる。この3項より成る対照群の分布近似方程式に対して、摘脾群では information criterion による compartment 解析に示されるごとく2個の compartment であると仮定され、対照群の第2項に相当する項はそのAおよび λ の値の異なりからも方程式中に存在せず、表1に示した方程式と仮定するのが、もっとも妥当なものと考えられた。すなわち、この第2項で表現される「やや緩徐に循環する血管領域」は脾臓がその主役を演じていたことが想像された。

第1項で表現される「速やかに循環する血管領域」での係数 A_1 が対照群では血液希釈の進行とともに低下していることより、この領域が血液希釈の進行とともに拡大していると判定しうる。しかし摘脾群においては、血液希釈にともなう領域の変化には対照群と同様の傾向はみとめられなかった。このことは対照群における「速やかに循環する血管領域」の拡大に対しても脾臓が関与していることを示している。Carneiro, Donald⁸⁾ はイヌにおいて 9ml/kg の脱血を行い脾臓の出血に対する赤血球リザーバーとしての機能についての研究を行っているが、この際脱血量の35%の量的な補充が脾臓によりなされることをみとめている。Donald, Aarhus⁹⁾ は脾臓への交感神経を刺激すると脾臓から脾静脈への血液放出が数倍に増加し、しかもその放出血液のヘマトクリット値は著しく高値になることを報告している。またCilentoら¹⁰⁾ は脱血し、貧血状態に陥ったラットの脾臓においては比較的緩徐に血液が流れる赤脾髄 (red pulp) への血流が減少し赤脾髄を通過せずに速やかに脾臓を流出する血液が増加するところをみとめている。このような出血と同様に血液希釈は脾臓から高濃度の赤血球を「速やかに循環する血管領域」に放出するとともに、その脾臓の一部は急速循環領域に組み入れられることになり、急速循環領域の拡大をもたらすものと思われた。すなわち、血液希釈が発生するとそれに対応すべく準備されていた「やや緩徐に循環する血管領域」の一部が、とくに脾臓内循環の一部において「速やかに循環

する血管領域」に組み入れられることが示された。

この脾臓の循環領域への動員以後、どのような臓器が循環領域へ動員されてゆくのか、すなわちより緩徐に循環する領域はどこであるかという点については本研究の論議外にあるが、おそらくいずれかの臓器の微細な血管がそれにあたるのであろう。全身諸臓器における微細血管の分布密度を量的に検索することは非常に困難であり、未だ不明な点が多い。Carneiro, Donald⁸⁾ によると肝臓や腸管も脾臓同様の赤血球リザーバーとしての機能を有しており、これらの臓器が脾臓の循環領域への動員以後動員されてゆくことは想像され、さらに皮膚、筋肉、骨、軟骨などの組織微細血管も緩徐に循環する領域であろうと推測される。

赤血球の血流中混合速度は予想に反して血液希釈によってむしろ低下した。「速やかに循環する領域」の拡大に脾臓が関与したことがこの領域における容量の絶対的増大とともにこの領域における赤血球の分布、拡散を絶対的に遅延させているように思われた。すなわち、脾臓が存在する対照群においては血液希釈が進行し、それに伴って脾臓が急速循環系に動員されるほど標識赤血球の血流中混合速度を表現する係数 λ の値は小さくなっている。一方摘脾群でもその低下の程度はやや少ないが係数 λ の値は小さくなってゆく。すなわち脾臓が「速やかに循環する領域」に組み入れられること以外に赤血球の分布、拡散に関与している部位が存在することを示すものと思われた。

標識赤血球混合速度の低下はこのような因子とともに血管内における血流成分層別流の変化も関係するのではないかと考えられる。血流希釈やそれに伴う血流量の増大によって本来あまり赤血球が流れなかった血管壁近くの緩徐な血流に赤血球が加わり、それが赤血球の血流中混合速度の遅延の一因となっているとも考えられた。

一方、血流希釈に使用したデキストランそのものの赤血球凝集作用が標識赤血球の他の赤血球への混合を遅延させた原因とも考えられる。本実験で使用した分子量が 70×10^3 程度のものであると血漿の約5倍程度に赤血球凝集を起こしやすいといわれる¹¹⁾。すなわち、このようなデキストラン70の赤血球凝集作用により標識赤血球が凝集して循環系に分布する場合、見かけ上、混合速度が低

下を示すような結果も導入するであろう。

本研究中測定された血液量は血液希釈によって対照群では1.4倍に、摘脾群でも1.3倍に増加した。これは使用したデキストラン液の膠質浸透圧により組織液が血管内へ移動したための血漿量の増大が主役を演じているものであろう¹²⁾。

脾臓内に貯えられていて正常時には循環から隔離されていた赤血球が動員され、それが循環血液量増加の一部を担っていたか否かは十分に断定できないが、対照群すなわち、脾臓の存在する場合は血液希釈に伴う循環血液量の増加が著しく、おそらく上記赤血球の放出を伴っていたものと思われる。

脾臓の存在する対照群において、門脈血のヘマトクリット値が第2回血液希釈後も有意に高く保たれていたことは上述の脾臓の赤血球リザーバーとしての機能によるものと考えられる。肝静脈血については肝臓が門脈を介して脾臓に連結していること、さらに肝臓自身も赤血球リザーバーの一部としての機能を果たしていること⁸⁾からも理解されよう。一方、脾臓や肝臓と直接的な血管の連結を持たない腎静脈の血液においてヘマトクリット値が有意に高かったことは、脾臓や肝臓と同様に腎臓もまた赤血球リザーバーとして機能しているか、あるいは血液を濃縮する機能があることを予想させる。すなわち、ひとつは尿産生であり、他のひとつは腎でのリンパ産生の亢進¹³⁾である。しかしこれらの影響を対照群、摘脾群とも同等に受けているにもかかわらず両群に差をみとめた点については今後の研究を必要としよう。

今回われわれは赤血球分布に関して compartment analysis を行った結果から血液希釈は赤血球の急速循環領域を拡大せしめ、血流中赤血球混合はむしろ低下させたが、それには脾臓がかなりの割合で関与していることがみとめられた。

文 献

- 1) Messmer, K.: Surgery under hemodilution-post operative autoblood transfusion. *Med. Postgrad.* **15**: 387~418, 1977.
- 2) 高折益彦: 自己輸血. 第31回日本麻酔学会総会, 福岡, 昭和59年4月5日.
- 3) Murray, J.F., Escobar, E., Papaport, E.: Effects of blood viscosity on hemodynamic responses in acute normovolemic anemia. *Am. J. Physiol.* **216**: 638~642, 1969.
- 4) 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.
- 5) 中條信義, 小川泰樹, 高折益彦: 出血性ショックの治療と臓器血液量, 臓器血流量変化. *麻 酔* **27**: 1047~1052, 1978.
- 6) Akaike H.: Information theory and the statistical model identification. *Mathem. Biosci.* **9**: 37~47, 1970.
- 7) Bard, Y.: Non-linear parameter estimation. Academic Press, New York & London, 1974.
- 8) Carneiro, J.J., Donald, D.E.: Blood reservoir function of dog spleen, liver, and intestine. *Am. J. Physiol.* **232**: 67~72, 1977.
- 9) Donald, D.E., Aarhus, L.L.: Active and passive release of blood from canine spleen and small intestine. *Am. J. Physiol.* **227**: 1162~1172, 1974.
- 10) Cilento, E.V., McCuskey, R.S., Reilly, F.D., Meineke, H.A.: Compartment analysis of circulation of erythrocytes through the rat spleen. *Am. J. Physiol.* **239**: 272~277, 1980.
- 11) 高折益彦: 低分子デキストラン. *臨床麻酔* **6**: 609~614, 1982.
- 12) Takaori, M., Safar, P., Galla, S.J.: Changes in body fluid compartments during hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran 40. *Arch. Surg.* **100**: 263~268, 1970.
- 13) Bell, R.D., Lowsitisukdi, A.: Canine renal lymph formation during acute ECF expansion. *Lymphology* **16**: 228~232, 1983.

Compartment analysis on distribution of erythrocytes in systemic circulation in dogs —effect of hemodilution—

Yano, Hirofumi Takaori, Masuhiko Kagiya, Mitsuyasu
Yosida, Hitoshi Fukui, Akira Fukutomi, Osamu

Department of Anesthesiology, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki Okayama, 701-01

Abstract

Compartment analysis for distribution of ^{99m}Tc labeled erythrocytes following hemodilution was carried out in either splenectomized or non-splenectomized dogs.

The results obtained were as follows:

1) The distribution of the erythrocytes was analysed into three compartments, the second of which was mainly corresponded to that in the spleen.

2) Hemodilution caused an expansion of the volume of fast circulating compartment in the non-splenectomized dogs. In the splenectomized, however, none of significant change was noted.

3) Hemodilution delayed an even distribution of the labeled erythrocytes in every three compartments. It was not effected by the splenectomy.

Key words: erythrocyte distribution compartment analysis hemodilution splenectomy

(原稿受付: 昭59. 8. 13)