

濃赤希釈輸血法における代用血漿の見直し

—血液レオロジー面から—

後藤 幸生*

はじめに

成分輸血の普及に伴う新鮮凍結血漿 (FFP) の使用量の増加は、輸血用血液の需給体系に大きな影響がみられ、このため厚生省から血液製剤の適正使用のためのガイドラインが示されるようになった。そして全血の入手難のため濃厚赤血球液 (CRC) と FFP を併用使用することがあるが、これがガイドラインでいましめられている。それは CRC にも血漿が含まれており、FFP と併用すれば、別の輸血単位数が増すだけ輸血後肝炎などの発生危険率が増加するわけで、その意味で術中など症例によっては全血輸血の方が望ましい¹⁾ といったむしろ逆行する様な問題点を抱えている。

今日供給される CRC の利点は輸血全量が少なく、循環に負担を与えないで貧血を改善しうる上、血漿成分が僅かなため抗原抗体反応による副作用も少ない点が挙げられている。しかし術中失血に対してはそれ単独では循環血液量としては不十分であり、何よりも粘稠性が高いため急速に輸注し難く、また輸血されると血液粘度上昇のため末梢循環を悪化させる欠点がある。

そこで不必要に血漿製剤 (FFP, Albumin) を用いず、かつ粘稠性を下げ、より急速に輸注できて末梢循環も悪化させない様な CRC 希釈輸液剤を求めて、これに焦点をあて主として血液レオロジーの面及び末梢循環の面から特に一部の代用血漿剤の意義を再評価してみた。

1. 濃厚赤血球液(濃赤：CRC)の希釈輸血法

1) 濃赤 (CRC) の問題点

供給される CRC には2種類あり、5°C 4000 rpm/5 min により血漿と二分画して得られたものと、22°C 2000 rpm/5 min で多血小板血漿を分離したもの(多血小板血漿は別にさらに遠心分離される)とが同一の製剤として使用されている。従ってその製剤の濃縮度すなわちヘマトクリットも65%から75%前後で、僅かながら血漿成分も含み、いわば全成分血であることには変りがない。特に二分画法によるものでは血小板も全血と同じと考えてよく、ただ血漿中にあった凝固因子の不足分(全血の60~70%不足)が CRC だけの輸血で希釈され、問題となるのは計算上20単位(フィブリノーゲンの希釈限界 50 mg/d²⁾ として)ということ考慮に入れておけばよい³⁾ ことになる。それ故輸血法の概略として一定量以上の出血に対し、輸血が必要となった時点でその80%を CRC で補い、残り20%を新鮮全血とするという考え方⁴⁾ が妥当なところであろう。

2) 濃赤 (CRC) 希釈輸血法

この CRC はその粘稠性が高いが故に、急速な輸血が困難である。そのため FFP と再び混合して使用することがあるが、前述の通りの問題がある。そこで生理的食塩水や5%グルコースをほぼ1:1に加え希釈する方法をとる場合がある。しかしこれも前者では血球が収縮気味になること更に大量に輸注される場合の Na 負荷の問題、後者では溶液中にイオンを含まないため、血球周囲の電気的二重層が崩れ、血球同志の反撥が失われて

*福井医科大学麻酔科

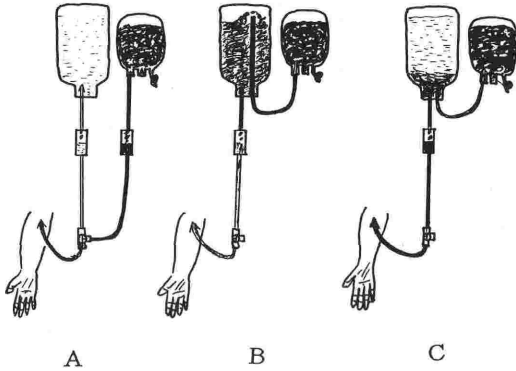


図1 CRCの希釈輸血法

連鎖形成を起し、また K^+ の漏出で球形化し、赤血球膜を容易に通過して入るため溶血を生じ易い⁵⁾⁶⁾。さらに Ca^{++} や Mg^{++} を含む液は凝固阻止剤クエン酸を含む保存血で凝集を生ずる恐れがある⁷⁾。

一方 CRC と各種希釈液との混合方法には図1の様な方法があり、それぞれ特徴を有している。例えばAは希釈輸液剤を比較的多量に入れたい場合または血球との接触時間も短かい利点を生かしたい場合によいが、Bは血球成分を早く入れたい場合には具合が悪い。Cは沈下したまま入れられるので、少し希釈した血球成分を早く輸血でき、かつ希釈液はあまり入らないよう調節できる(大凡10~20%希釈されるのみ)利点がある。次に希釈輸液そのものが赤血球に対して直接的にどの様に影響するかを検討し、次いで大量に輸注された場合の生体循環とくに末梢循環への影響について比較してみた。

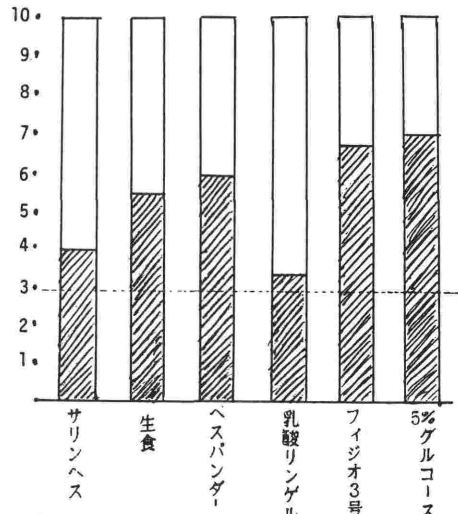
2. 混合希釈液による赤血球への影響

1) 各輸液剤の赤血球浮遊安定性の検討

混合希釈液として、つるされた輸液瓶口に直接連結して CRC を通過させる方法で輸血を行うと(図1C法)、注入条件を一定にしても輸液剤の種類によって70~90%と希釈度に差がみられた。それは輸液瓶口に貯留する CRC 層の厚みに差が生じるためである。これは溶液中における blood suspension stability の良否が関係していると考えられ、いわゆる Relative Suspension Value (RSV)⁵⁾ で簡単に比較できる。この方法は内径約15 mm の試験管内の各溶液中に赤血球を30%混合し、24時間静置した時の混合液柱の高さ10に対

する沈降血球層の高さで示すものである。すなわち RSV と上記の接続輸液瓶内での CRC 層の高さとは相似た状態と考えられる。

図2はその結果をグラフに示したもので、これにそれぞれの物性を併記した。この中で代用血漿剤としては電解質、糖を配した低分子 HES (ヘスパンダー[®]) と、生食溶媒の低分子 HES (サリンヘス[®]) を用いた。まず特徴としていえることは30%の割合で血球を混合してあるので、完全沈降すれば RSV は3.0となるはずであるが、いずれの溶液中でもこれを上廻った。その中でも特に糖を含む液では血球の浮遊性 suspension stability が良くなる (RSV 値が大となる)。これは赤血球が球形化することと関係がある。但し5%グルコースでは溶血が生じ易い。また混合直後の凝集はないが、時間経過によって Ca^{++} (Mg^{++}) を含む溶液では一部凝固現象がみられた。そのため乳酸リングル液では RSV が小となったものと思われる。また同じ HES でもサリンヘス[®]より1%の糖を含むヘスパンダー[®]の方が blood suspension stability を良好に保つ性質のあることが証明された。



RSV	4.0	5.5	6.0	3.3	6.8	7.0
PH	5-7	6.3	5-7	6-7.5	4.5	4.6
Na ⁺	154	154	105	131	35	(-)
Ca ⁺⁺	(-)	(-)	2.7	3.0	(-)	(-)
Mg ⁺⁺	(-)	(-)	(-)	(-)	3.0	(-)
糖	(-)	(-)	1%	(-)	10%	5%

図2 輸液剤の物性と Relative Suspension Value

2) 微分干渉顕微鏡による赤血球形態の観察⁸⁾

次に顕微鏡下で血球形態を観察し易い様にヘマトクリット10%の割合に各溶液中に赤血球を浮遊させ、その形態を観察した。生食水中ではやや縮少気味で金米糖状を呈するものが多い。5%クルコース中では赤血球は球形化し、連鎖状となる。これに対し HES 製剤殊にヘスパンダー[®]中ではコロイドで coating され陰荷電が増強し、血球同志の反撥を強め⁹⁾、顕微鏡下でも回転運動が活発で血球形態の維持上有利なことが伺われた (図3)。

3. コロイド代用血漿輸液による生体内血液希釈の影響

次にコロイド代用血漿製剤が CRC 希釈液として大量に輸液された場合を想定して、その生体内における血液レオロジー学的影響並びに末梢循環への影響を犬を用いて検討してみた。

1) 実験方法

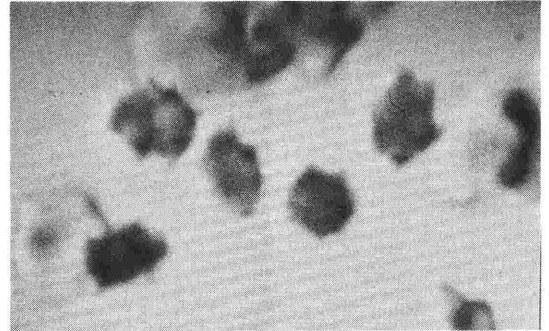
雑種成犬40匹を用い乳酸リンゲル液 (L-Ringer) と4種の市販の代用血漿剤により血液希釈実験を行った。低分子デキストラン (10% Dex₄₀)、クリニカルデキストラン (6% Dex₇₀)、修飾ゼラチン (3.5% MF-Gel:ヘマセル[®])、ハイドロキシエチル澱粉 (6%, HES_{0.55}:ヘスパンダー[®]) の4種である。

人工呼吸下前採血対照値^①とし、次に 10 ml/kg 脱血したのち平均動脈圧、PCWP が元に回復するのを目標に、それぞれ輸液し、Hb 2.0 g/dl 近くの血液希釈が生じるまで、これら脱血、注入を繰り返して反復した。この最大希釈時を^②とし、1時間放置後で、血圧が下れば脱血液を再輸血して維持したものを^③とした。その後は翌朝まで12時間放置し^④を採血、以下の検索に供した¹⁰⁾。

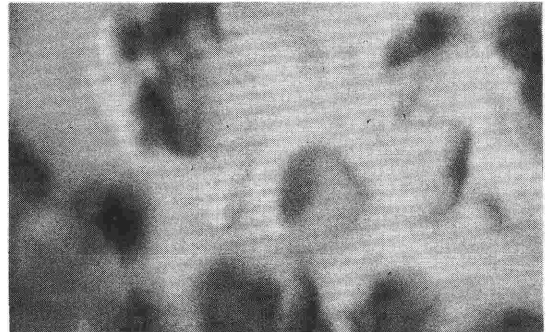
2) 血液レオロジー学的検討

a) 血球浮遊性

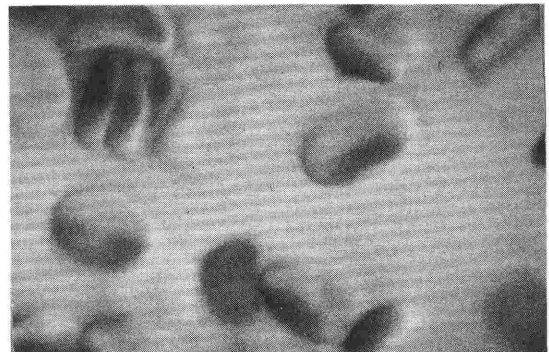
コロイド代用血漿によって血液希釈された時の循環血液における血球の suspension stability の良否をみるため、その時の希釈血液を内径 15 mm の試験管内に24時間静置し、その血球沈降層の高さを10に対する比率で示し、判定する方法で、いわば血沈測定を血球の浮遊性という面から試験管の中でみたものである。これは先の RSV とは



0.9%生理的食塩水



サリンヘス
(生食溶媒の低分子ヘス)



ヘスパンダー
(1%糖加, 低多電解質溶媒の低分子ヘス)

図3 各輸液剤の中に浮遊させた赤血球形態 (微分干渉顕微鏡像)

異なるので、これを ESV (Erythrocyte Suspension Value)⁹⁾¹⁰⁾ とした。

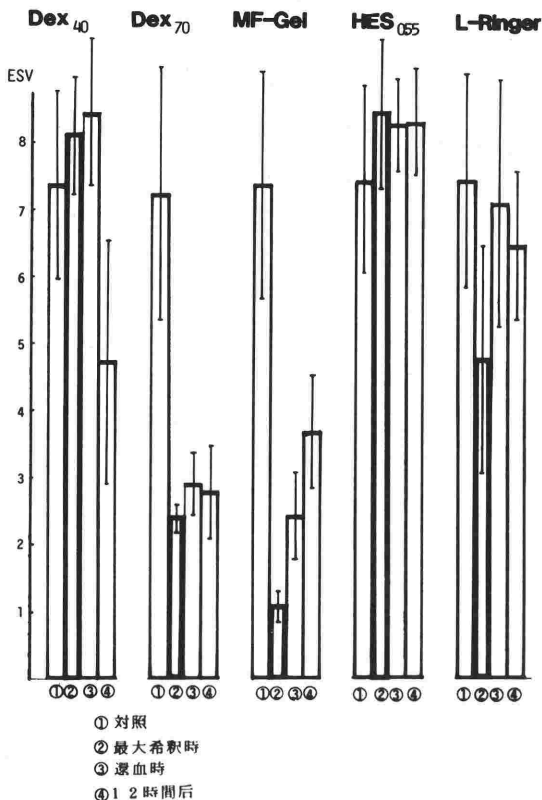


図4 各種代用血漿輸液で血液希釈を行ったときの各時点における Erythrocyte suspension Value の相異。各輸液剤毎に血球浮遊安定性に及ぼす影響が異なることを示している。(犬)

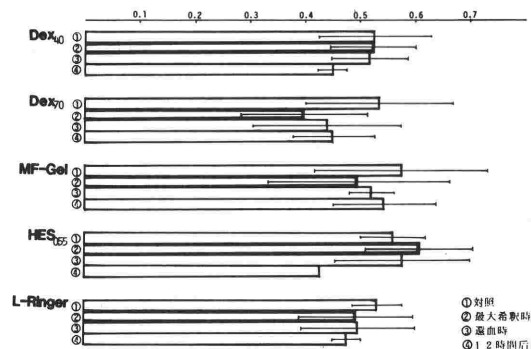


図5 前図と同様に赤血球泳動速度に及ぼす影響。血球荷電に異なる影響がみられる。(犬)

図4の如く 10% Dex₄₀, ヘスパンダーによる血液希釈により ESV は大となり血球浮遊力が強まることがわかる。これに対し 6% Dex₇₀, ヘマセルでは著明な低下をみ、L-Ringer はこれらの中

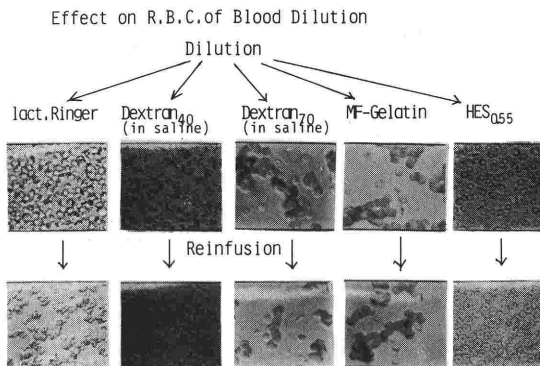


図6 各種代用血漿輸液による血液希釈時の赤血球に及ぼす影響の比較。(犬)

間の影響を及ぼすことが知られた。

b) 血球膜荷電

各代用血漿で希釈されたそれぞれの犬の血漿に 30%の割合にその時の赤血球を再浮遊させたものを赤血球電気泳動装置⁶⁾に入れ、その泳動速度から判定した。図5の如く希釈によりヘスパンダーは血球膜荷電の陰性化を強めたが、Dex₄₀, L-Ringer では殆んど変化なく、Dex₇₀ とヘマセルでは逆に弱める結果を得た。

c) 血球形態

微分干渉顕微鏡で観察してみると *in vitro* における場合と同様、Dex₄₀, ヘスパンダーでは血球形態がよく保たれており、殊に後者では双凹円盤状がよくわかる。L-Ringer では縮小気味、Dex₇₀ やヘマセルの場合は rouleaux 形成がみられた(図6)。

3) 末梢循環への影響

a) 血液粘度

前項で述べた血液浮遊安定性、膜陰荷電度血球形態への影響からも末梢循環での様子が推定できるが、一方粘度の面からもこれを裏付ける成績が得られた。cone plate microviscometer による血液の粘度は勿論非ニュートン流体の性質を示し、高ずり速度においては粘度は低いが、低ずり速度においては高い粘度を有する。

一般に輸液により希釈されると血液粘度曲線は低下したが、最大希釈時、高ずり速度で特にヘマセル、ヘスパンダー、L-Ringer で粘度は低下する。しかし一方低ずり速度で粘度が 2 cp 以下と低いのはヘスパンダーのみとなった。Dex₇₀, ヘマセル、L-Ringer は低ずり速度において急速に粘

度が上昇することがわかる (図7)。

b) Viscosity Gradient Index (VGI)

粘度測定値のうち、ずり速度の遅い時 (23 sec⁻¹) の粘度の速い時 (230 sec⁻¹) の粘度に対する比 (VGI) に意義を求めた。それは大循環系から末梢循環に流れる血流が low flow に移行する時の血液粘度を測定させるものであるからである。その結果図8の様に 10% Dex₄₀、ヘスパンダーが希釈により著しい VGI の低値を示した。これは low flow state における血液粘度の上昇を防ぐのにより優れたものであることを示すものである。一方晶質液 L-Ringer は希釈によりむしろ VGI は高値を示し、コロイド剤と全く異なる態度を示すことも大きな特徴といえよう。

c) ヘマトクリット (Ht) の変動と出血傾向

Ht は全血粘度と関係深い、この実験で還血を開始した③より24時間後の④に於いてヘスパンダーでは Ht が回復しているにも拘らず、Dex₄₀ の場合は逆に低下しており、出血傾向の出現がこの結果につながったものと考えられる。

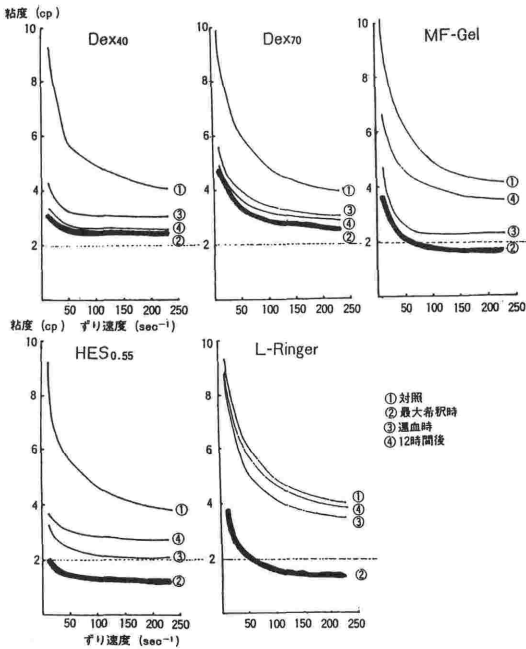


図7 血液希釈による粘度の変化

4. 術中輸液・輸血法の一つの考え方

従来から術中輸液、輸血に関してはそれぞれの考え方でその基準も千差万別である。1960年代には Shire の L-Ringer 大量輸液理論¹¹⁾ が中心になり、輸血節減のためコロイド代用血漿が組み合わされていたが、使用に一定の限度があり¹²⁾、成分輸血の発展と共に血漿製剤アルブミンで置き代わられて影が薄れた感があった。最近血漿製剤による感染の問題やその過剰使用の傾向から見直しの時期に入った様に思われる。この様に1980年代の輸血は濃赤 (CRC) を中心に推移してきたが、術中輸液、輸血法に関しては例えば Lundsgaard-Hansen ら⁴⁾ はまず失われた循環血液量は同量を補うことをベースにして、その20%喪失迄は4%修飾ゼラチン、20~50%喪失には修飾ゼラチン+CRC、50~90%喪失には4%アルブミン+CRC、90~145%になるとCRC、FFP、新鮮全血を、それ以上には新鮮全血のみ使用する基準を発表している。わが国でも関口³⁾ は出血量 500 ml 迄は乳酸リンゲル液 (LR) と Dex₄₀ 各 500 ml、500~1000 ml では Dex₄₀ 500 ml+LR (出血量-500)×3 にCRC、2000 ml まではCRCで対処し、これを超えると全血を使用すると報告してい

Effect on Viscosity Gradient Index of Hemodilution by Plasma Expanders

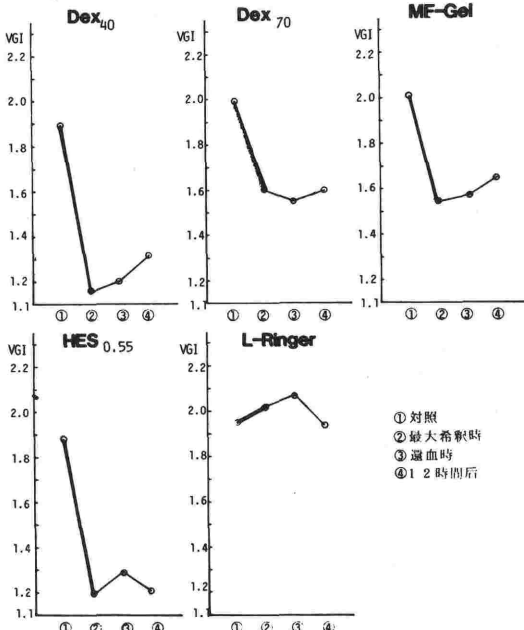


図8 血液希釈各時点における VGI (Viscosity Gradient Index) を指標とした、末梢 low flow state 時の血液粘度の比較。

る。これらはいずれにせよそれら補充を受ける因子の不足限界を考慮して決められていることと共に、当然ながら術前の循環血液量, Ht, 血漿蛋白, 凝固因子がほぼ正常であることが条件となっている。

われわれも従来, 術前の Hb 量の値別に LR, コロイド代用血漿, 輸血, それぞれの開始時期, 量を簡単に決定できる基準を作成し, 用いてきた¹³⁾。またレオロジカルな面から代用血漿の各種の問題点も指摘してきた。すなわち Dex₇₀ による Pseudoagglutination による血沈亢進や血型判定誤認の問題¹⁴⁾, 修飾ゼラチンも血球浮遊安定性の面で不安定, Dex₄₀ は出血傾向がみられるなど, 結局血液レオロジーの面からも HES_{0.55} (ヘスパンダー®) が最も安全に使用できることを確認してきた⁹⁾。従って術中輸液・輸血には適量の晶質液の他, CRC 輸血時の希釈用輸液剤として代用血漿低分子 HES 製剤* (ヘスパンダー®) を用いれば不必要に血漿製剤を用いなくてよく, 2000 ml をこえた場合には, 凝固因子不足を考慮して全血 (新鮮) を補うようにするのが最もよい方法と考える。

おわりに

成分輸血の普及と共にいろいろの問題点が指摘されるようになった。その中の一つ, 濃赤の術中輸血に際してのより適切な使い方として希釈輸液剤の選択と, 希釈するための連結法を考察した。殊に希釈輸液剤として代用血漿, 生理的食塩液の血液レオロジー学的検討成績を示し, その結果コロイド代用血漿に低分子ヘス (ヘスパンダー®) が血球形態, 血球浮遊安定度, 血球膜荷電の変化, 血液粘度等への影響の面から最も適切なものであり, 術中輸液・輸血における血液製剤節減の意味

でも, 今後再評価されるべきである。

文 献

- 1) 厚生省薬務局: 血液製剤使用の適正化について. 1986, 11.
- 2) Domen, R. E., Kennedy, M. S., Jones, L. L. and Aenhauser, D. A.: Hemostatic imbalances produced by plasma exchange. *Transfusion* 24:336-344, 1984.
- 3) 関口定美: 赤血球濃厚液輸血の適応. 外科診療 27: 295-301, 1985.
- 4) Lundsgaard-Hansen, P.: Component therapy of surgical hemorrhage; Red cell concentrates, colloids and crystalloids. *Bibliothca haemat.* No. 46 pp. 147-169, Karger, Basel 1980.
- 5) 後藤幸生, 木村 裕, 松本圭祐: 代用血漿の血液レオロジーにおよぼす影響—物理化学的検討. 臨床生理 2: 485-494, 1972.
- 6) 後藤幸生, 安中 寛, 竹下鎮雄, 他: 代用血漿を主とする補液の赤血球に及ぼす影響に関する研究—特に血球荷電・溶血の面よりの考察. 日輸血会誌 14: 83-91, 1967.
- 7) 田村 真, 松田仁志, 葛西森夫, 西岡克郎: 赤血球濃厚液の輸血に際し, 粘度を下げ早急な注入をはかるために混合する輸液製剤についての検討. 日輸血会誌 29: 385, 1983.
- 8) 後藤幸生: 微分干渉顕微鏡による赤血球の観察法. 細胞 3: 46-49, 1971.
- 9) Goto, Y., Sakakura, S., Hatta, M. et al.: Haemorrhological effects of colloidal plasma substitutes infusion—A comparative study—. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 29:217-223, 1985.
- 10) 坂倉幸子, 後藤幸生: コロイド代用血漿輸液の血液レオロジー学的比較検討. 脈管学 24: 391-395, 1984.
- 11) Shires, T., Williams, J. and Brown, F.: Simultaneous measurement of plasma volume, extracellular fluid volume and red cell mass in man utilizing I^{131} , $S^{35}O_4$, and Cr^{51} . *J. Lab. Clin. Med.*, 55:776-783, 1960.
- 12) 後藤幸生: 血液代用剤. *ICU と CCU* 2:385-399, 1978.
- 13) 後藤幸生: 術中補液基準の—方式. 手術 26: 753-757, 1970.
- 14) 後藤幸生, 松本圭祐: 代用血漿輸液後の血液型誤認と血沈の意義. 最新医学 28: 552-559, 1973.

* ここで使用した代用血漿 HES はいわゆる低分子 HES で DS は 0.55 である。外国文献でみられる高分子 HES (DS:0.7) とはレオロジカルな影響が全く異なるので注意すべきである¹²⁾。