

特集

血液量補充, 血液凝固能維持としての輸血の実際

二之宮 景光*

はじめに

臨床における輸血療法は成分輸血の普及により大きな変貌をとげたが、成分輸血の導入に伴ってとくに新鮮凍結血漿の需要が増加し、さらに昭和56年頃より従来は供給が乏しかったアルブミン製剤の使用が大巾に増加したことは、日本における輸血の変遷のなかで特筆すべきことである。この趨勢は一時とどまることを知らぬ勢いで継続したが、AIDSの蔓延により供給を外国に依存していた第Ⅷ因子製剤とアルブミン製剤に関連し、これらの原料血漿の国内自給を目途とする血液事業計画の立案を余儀なくされ、これに伴って新鮮凍結血漿、アルブミン製剤に重点を置く血液製剤適正使用のガイドラインが公表されるに至っている。本来この二つの製剤についての効能、効果についてオーソライズされた資料は整っていないため、安易に使用されてきた経緯もあるが、本稿ではガイドラインに示された事項につき触れる一方、とくに循環生理、凝固機能に関連した投与上の問題点について解説を加えたい。

アルブミン製剤

ガイドラインに示された基本的な投与方針は、「急激に生じた低蛋白血症による病態、慢性の低蛋白血症でも他の治療では管理が困難な病態のときに、アルブミンを補充することによって、一時的な改善を図るために使用する」ものであって、投与の目的は、1) 循環血漿量の是正、2) 膠質浸透圧の改善、に集約されている。

ガイドライン制定の主眼は、これまでの調査により判明した不適正な使用、とくに栄養補給を目的とする投与を排除することにあつたが、上に示したようにアルブミン製剤の薬効はその優れた特性に見合うものであり、これを十分に理解する必要がある。もっとも重要な機能は血管内外の水分量を調節することで、1gのアルブミンが18-20mlの水と結合する高い親和性と膠質浸透圧に基づく。この生体に対し重要な機能を発揮することにより生物学的な血漿増量剤として賞用されていることになるが、投与に際しての基本的な事項、すなわち循環血漿量を安定させるに必要な投与量、血流中の停留時間、投与に伴うパラメーターの変動などについての知識が周知されているとは考え難いので先ず取り上げたい。

Schwartzkopff¹⁾らの基礎的な検討報告によると、アルブミン投与の効果はヘマトクリットと血清総蛋白に反映される筈であるが、図1に示すように投与後ヘマトクリットの低下は持続して効果を示しているのに対し、血清蛋白濃度の増加傾向は僅かで持続も短い。この血清蛋白濃度の推移は、

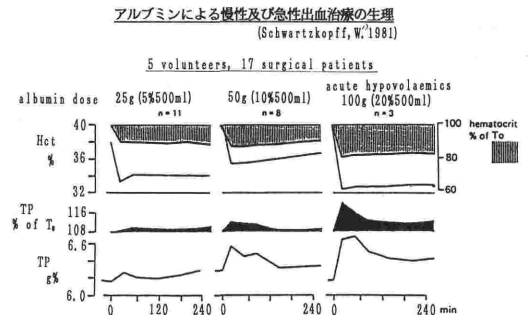


図1 アルブミンによる慢性及び急性出血治療の生理 (Schwartzkopff, W.¹⁾ 1981)

*東京都立広尾病院外科

一つは血管外から動員された水分による希釈と、もう一つはアルブミンの血管外への逸脱と腎よりの排泄によって説明されている。要するにアルブミン投与効果の判断にはヘマトクリットが良く、血清蛋白濃度は適当でない。次に、アルブミン投与前の患者の状況が normovolaemic あるいは hypovolaemic であるかにより循環血漿量増量持続効果が異なる。図2に示すように、投与前に hypovolaemia を示す患者では4時間後の血漿増加量は normovolaemia の患者に比べ著しく低く、水を伴ってアルブミンが速やかに血管外に逸脱することを物語っている。これらのデータは、アルブミン投与の効果は血清蛋白濃度に頼ることが妥当でないことを示唆し、また容量効果の目的には5%アルブミンが適当であるが、投与後5-8g/時間の割合でアルブミンが血管内から遊出し、同時に水100ml/時間を伴うことから、引き続いての輸液で補充すべきであることを教えている。

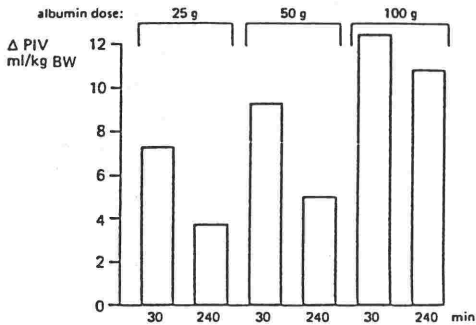
ここに示したようなアルブミンの血行力学的な作用機序についての認識が、臨床の場合において欠けていたとする反省は少なくない。アルブミンが

好んで用いられてきた消化器外科、術後の症例を例にとっても、術後の縫合不全予防のため血清蛋白濃度上昇を目指したアルブミン製剤の連続投与は、予期した程の蛋白濃度上昇は見られず、かえって血漿増量効果によるヘマトリットの低下をきたした事、また同様なアルブミン製剤の連続投与が水分出納に慎重さを欠いたために、血管外からの水分を多量に引き入れて肺水腫を招いた例などをあげることができる。ガイドラインの出発点に示されるように、急性の低蛋白血症に基づく病態の一時的改善を目的とする投与が、アルブミンの薬効として認識されねばならない。

次に、循環血漿量増加の効果のみでなく、呼吸循環生理に及ぼすアルブミンの効果について触れたい。かつてARDSの成因として重視されてきたアルブミンの役割は、近年の研究によって主役ではないことが通説と思われるが、呼吸機能、ときに開胸手術後の状態においてアルブミンとの関連が論議された。東北大学第二外科の食道癌開胸手術後の呼吸機能に関する一連の研究²⁾では、肺胞動脈血酸素較差が血漿膠質浸透圧と肺動脈圧の差が低下するのに伴って増大することを認め、血漿膠質浸透圧を蛋白製剤の投与により維持することの有用性を示している。しかし継続して行われた研究の結果³⁾、蛋白製剤の一律投与が必要ではなく術後2日にかけての hypovolaemia の時期に投与することが要点で、それ以後の refilling の時期に投与すると overhydration となり易いことを respiratory index の推移により明らかとし、結果的に蛋白製剤の使用量減少を伴う適正使用の一つの指針を示した。(図3)

アルブミンの投与効果を見る指標としてヘマト

Probands with plasma volume > 36ml/kg BW



Patients with plasma volume < 36ml/kg BW

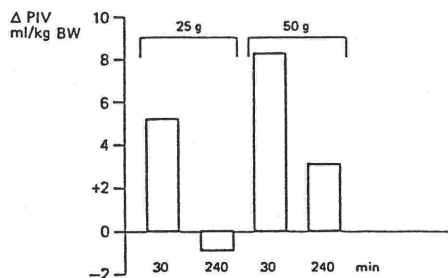


図2 投与前の循環血漿量による増量効果の差異 (Schwartzkopff, W.¹⁾)

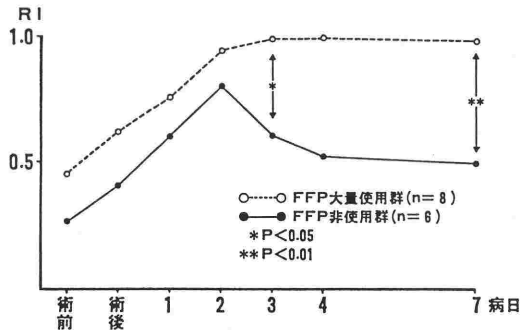


図3 Respiratory Index の推移 (加納, 他³⁾)

クリットがよいことを前述したが, 呼吸循環機能との関連をみるには膠質浸透圧に始まる各種のパラメーターが用いられてきたが, 容量効果の薬効を利用した使用法の一つに脳神経外科における脳血管攣縮予防目的の投与がある⁴⁾。くも膜下出血に対する手術後の重篤な合併症であるこの症候について, 一日当たり平均 82.8 g, 10.4日間のアルブミン投与により優れた成績をあげたことが報告されているが, パラメーターの一つ, 膠質浸透圧は投与前 27.3 mmHg と既に正常域内高値を示したものが投与後 35.0 mmHg と極めて高値に達し, また肺動脈楔入圧も 9 mmHg から 24 mmHg と上昇しており, 非生理的な状況を招いていると考えざるを得ない。本治療法は一部で賞用される向きもあるが, 一般的な治療法としては認識されていないと聞いている。

開心術の術中術後にアルブミンが慣用される傾向にあるが, その必要性については必ずしも明らかとは言えない。輸血を避ける, あるいは節減する目的も兼ねて人工心肺の回路充填は, いわゆる clear prime による血液稀釈が行われているが, この中にアルブミン溶液の添加がルーチン化している施設も多い。アルブミンを用いずに検討した杉田⁵⁾の報告では, 血漿膠質浸透圧は軽症例では第1病日で速やかに正常化するのに反して重症例では5~7日を要し, 18 mmHg 以下に低下した例では LOS 発現が100%であることを示し, 疾患の重篤度, 体外循環の長短などを考慮してアルブミンの投与は必要で, 一律に投与する必要はないことが窺われる。では術後の循環動態との関連はどのようであろうか。Kirklin⁶⁾は AC バイパス後の患者に対して randomized study を行っているが, 左房圧 6-12 mmHg, C. I. 2.0 L/min/m² を投与量の指針として 5%アルブミンと 6% HES の投与効果に, 血行力学的パラメーターに有意差を認めていない。すなわち心手術後に循環動態の維持に膠質液投与は有効であり必要性は認められるものの, アルブミン溶液に限るものではないと判断している。

以上, 筆者の知る範囲内で, これまで明らかにされていなかったアルブミンの循環生理に及ぼす基礎ならびに臨床上の効果について示したが, 今後もし新たな臨床応用が試みられるならば, その薬効, 生理作用との関連を明らかにして, 適正

な使用について考慮されたい。

新鮮凍結血漿

新鮮凍結血漿 (以下 FFP と略) の臨床使用の増加は日本のみならず各国において問題視され, それぞれ使用の実態調査とそれに基づく適正使用の指導が行われている。過去数年間に10倍の使用増加を認めた米国においては, その90%が不適正な投与で大半は血漿増量の目的で使用されたと報じているが⁷⁾, 確に FFP は不安定因子をも含め

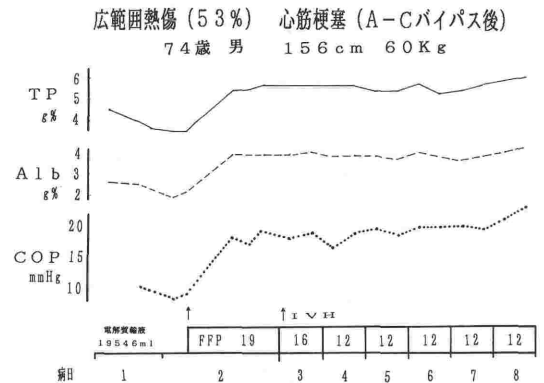


図4 熱傷例における新鮮凍結血漿投与

Improvement Rate in Laboratory Values (24hrs after transfusion)

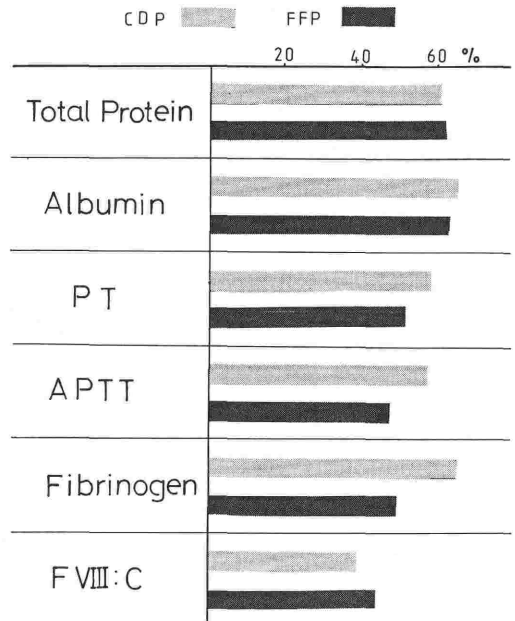


図5 新鮮凍結血漿とクリオ除去血漿の投与効果

凝固活性を十分に保有していることが優れた特性であり、これを活用することが FFP の適応であることに間違いはない。FFP の膠質浸透圧はいうまでもなく血漿と等しく、アルブミンや市販の膠質溶液のそれに及ばないので、循環動態の改善目的に使用することに対しては否定的な見解が多く、またこの点の検討も余り行われていない。しかし熱傷の自験例では、図4に示すように、受傷後24時間を経過し血清総蛋白の低下も甚しくなった時点で FFP の投与を開始したところ、膠質浸透圧の回復は目ざましいものがありアルブミン投与例に劣るものではない。FFP は当然ながら電解質を含みオプソニン活性も保有していることから、熱傷治療に第1選択とする意見もある。先に示した凝固活性を保有していることと合わせて、FFP が有用である状況もあり得るのであるが、漫然とした投与は避けたい。

一方、本来 FFP の適応として考えられ投与が行われてきた疾病や病態、代表的なものとして開心術、大量輸血、重症肝障害などについて、FFP が絶対に必要であるか、効果は期待できるものであるかについての見直しも最近行われている。共通することは、これらの疾病や病態において認められる出血あるいは出血傾向の原因は、血漿凝固因子の低下、欠乏に基づくと断定し難いこと、また FFP 投与によって凝固検査上および臨床所見で明白な改善を認めないことが示唆され、FFP に代わって single donor plasma (SDP), すなわち液状保存血漿で不安定因子を含まぬ成分のみによっても有効であることが示されている⁷⁾。SDP については経験がないが、筆者らは第Ⅷ因子の粗原料であるクリオプレシピテートを除去した血漿 CDP (cryoprecipitate depleted plasma) の投与効果が FFP のそれと、従来 FFP が常用されてきた疾患において大差がないことを確認している⁸⁾。(図5) 今後は FFP 投与を必須とするほどに不安定因子を中心として凝固活性が低下しているのかまた FFP の効果の基本と信じられている未知の因子がどのようなものかについて検討し、FFP の適応をより明らかにする必要があると考える。

むすび

血液製剤の適正使用、いわゆるガイドラインのうちアルブミンと新鮮凍結血漿に関し、これまで積み残してきた循環動態への影響を中心に述べたが、それぞれについて有効性について明らかになった反面、これらを是非投与しなければならぬというのではなく代替療法も可能であり現実に行われていることを示した。各種の病態の解明と血液製剤の薬効が明白になって、今後も新たな治療法の開発も予想されるが、血液資源の有効利用を念頭に入れた適正使用を希望する。

文 献

- 1) Schwartzkopf, W., Schwartzkopf, B. et al.: Physiological aspects of the role of human albumin in the treatment of chronic and acute blood loss. *Develop. Biol. Standard* 48:7-30, 1981.
- 2) 葛西森夫, 西平哲郎, 他: 教室の食道癌症例における血液製剤使用状況及び血漿製剤適正使用に関する研究. 厚生省血液研究事業昭和59年度報告集, 52-55頁, 昭60. 3.
- 3) 加納正道, 西平哲郎: 食道癌および消化器手術術後における血漿製剤使用の適応と問題点. *JJPEN* 9: 563-566, 1987.
- 4) 斉藤武志, 田辺貴丸, 他: 脳血管攣縮による神経症状発現症例に対する hyperdynamic therapy の経験—大量 albumin 投与の検討. *脳卒中* 4: 44-53, 1982.
- 5) 杉田洋一: 開心術後の血漿膠質浸透圧 (COP) の変動に関する臨床的研究—COP からみた LOS の病態生理と術後管理における COP 測定の意義. *日胸外会誌* 31: 499-514, 昭58.
- 6) Kirklin, J. K., Lell, W. A. et al.: Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann. Thorac. Surg.* 37:40-46, 1984.
- 7) Oberman, H. A.: Considerations in the transfusion of plasma, plasma components and plasmaderivatives. In: Kollins, J. et al. Ed. *Contemporary transfusion practice*. Arlington, VA. Am. Assoc. Blood Banks, 1987, p. 27-45.
- 8) Ninomiya, K., Tayama, T. et al.: The clinical evaluation of cryoprecipitate removed plasma. 21st Congress of the ISH and 19th Congress of the ISBT, Sydney, May, 1986.