

原著

手術中大量輸血に対する ハプトグロビン補充療法

堂崎 信一* 横田 祥* 大林 俊彦*
水嶋 雅子* 石川 岳彦* 櫻谷 憲彦*
劔物 修*

要 旨

手術中の出血量が 1000 ml 以上と予測された成人定期手術症例15例において、大量輸血時の血漿中総ハプトグロビン濃度・血漿中総ヘモグロビン濃度および血漿中遊離ヘモグロビン濃度を輸血量ごとに測定したところ、血漿中総ハプトグロビン濃度は輸血量 1800 ml の時点で有意に低下した ($p < 0.01$)。また、血漿中遊離ヘモグロビンは血漿中総ハプトグロビン濃度が 120 mg/dl 以下で出現した。輸血量が 1800 ml を越えた7例において、ハプトグロビン製剤4000単位を投与したところ、血漿中遊離ヘモグロビンは検出されなくなり、さらには血漿中総ハプトグロビン濃度が輸血前値あるいはそれ以上に回復した。輸血量 1800 ml 以上の症例では、ハプトグロビン製剤の補充療法は有用と思われた。

はじめに

輸血は、循環血液量を維持し酸素運搬能を回復させるという点では合目的な方法であるが、輸血により起こりうる種々の赤血球傷害¹⁻⁸⁾により生じた多量の遊離ヘモグロビンによって、かえってハプトグロビンの急速な減少を来す可能性があるため、ハプトグロビン補充という点に関しては必ずしも有益ではない。

ハプトグロビンは、図1のごとくヘモグロビンと結合して複合体をつくることによって、ヘモグ

ロビンの腎系球体からの排出を防ぎ、ヘモグロビンが尿管細胞に沈着し障害するのを防止する。したがって、血漿中ハプトグロビンの減少は腎障害の危険をはらむことになる⁹⁾。

今回は、大量輸血時の血漿ハプトグロビン濃度を経時的に測定し、大量輸血時のハプトグロビン補充療法の必要性ならびにハプトグロビン投与の効果について検討した。

1. 対象および方法

対象は、北海道大学附属病院手術部にて昭和62年3月から昭和63年4月までの間に予定手術を受けた成人患者15名(男10名、女5名)で、平均年齢57歳、平均体重 57.7 kg、平均身長 158.8 cm であった。これらの症例では、手術中の出血量が 1000 ml を越えると予測された。麻酔はサイアミラル 5 mg/kg、SCC 1 mg/kg 静注で導入挿管し、GO エンフルレンまたは GO エンフルレン+硬膜外麻酔で維持した。手術の内訳は、一般外科症例

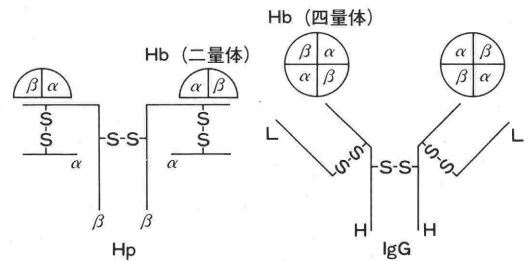


図1 ヘモグロビン(Hb)のハプトグロビン(Hp)および抗ヘモグロビン抗体(IgG)との結合の仕組み

*北海道大学医学部麻酔学教室

表1 血漿総ハプトグロビン濃度と総ヘモグロビン濃度の輸血量による変動

輸血量 (ml)	対照値	600	1200	1800	2400	3000	3600
総 Hp 濃度 (mg/dl)	157±20 (n=15)	119±18 (n=15)	99±20 (n=10)	72±14* (n=10)	68±19 (n=3)	63±9 (n=3)	55±8 (n=2)
総 Hb 濃度 (mg/dl)	43±13 (n=14)	50±12 (n=14)	40±10 (n=9)	40±12 (n=9)			

* p<0.01 vs 対照値

(平均値±標準誤差)

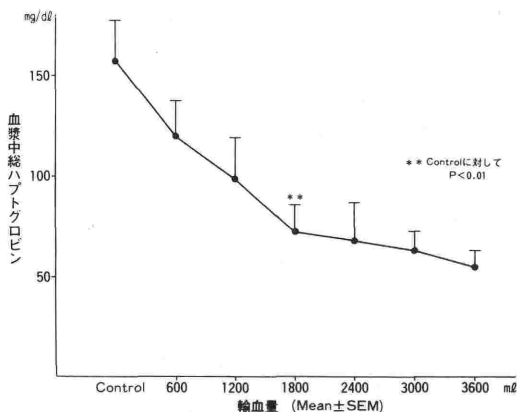


図2 ハプトグロビン濃度の輸血量ごとの変化。
(**対照値に対して p<0.01) 輸血量 1800 mlのみ対照値に比較して有意に低下した。

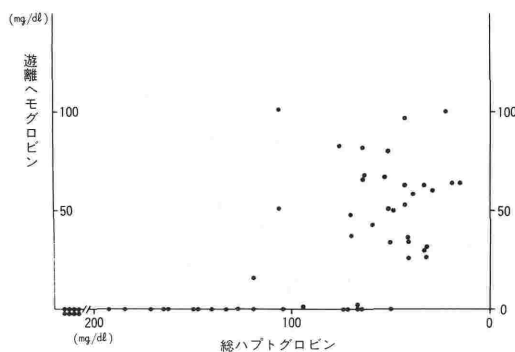


図3 血漿総ハプトグロビン濃度と遊離ヘモグロビン濃度との関係. 横軸に総ハプトグロビン濃度を縦軸に遊離ヘモグロビン濃度をプロットした. Hp<120 mg/dl で遊離 Hb が血漿中出现しはじめ, Hp<50 mg/dl では全例で遊離 Hb が認められ 100 mg/dl に達した。

8例, 泌尿器科症例3例, 耳鼻科・形成外科・婦人科・整形外科が各1例であった。

手術開始後に相当量の出血を認め, 1000 ml 以上の輸血が予想された時点で, 輸血開始前の対照として動脈カニューレより 10 ml の採血を行った。採血は溶血の危険を避けるために受動的なシリンジへの血液流入にまかせた。以後同様にして, 保存血あるいは濃厚赤血球液 3 単位 (血液 600 ml 相当) を輸血すると, および手術終了時に採血を行い, 4°C の保冷庫に保存した。手術終了後に冷却遠沈し, 血漿を凍結保存した。これらの検体について後日, 総ハプトグロビン定量を一元放射状免疫拡散法で, 総ヘモグロビン定量をシアンメトヘモグロビン法を用いて行った。遊離ヘモグロビンの定量は, 総ハプトグロビン値と総ヘモグロビン値より簡易分別定量法で求めた。

輸血にはポール輸血用フィルターと, 輸血加温回路 (AMS 社製) を使用した。

当初, 明らかな溶血・血色素尿などが認められる症例以外はハプトグロビン投与を行わないこととしたが, 後にハプトグロビンの減少が知れるに

至り, 1800 ml 以上の輸血を行った症例 7 例にハプトグロビンを投与した。

測定値は平均値±標準誤差で表現し, 統計学的検定には t 検定を用い, p<0.05 を推計学的に有意と判定した。

2. 結 果

1) 輸血と血漿ハプトグロビン (Hp) 濃度

対照の血漿 Hp 濃度は, 157±20 mg/dl であったが, 輸血とともに低下し, 1800 ml 輸血では 72±14 mg/dl となり, 対照値に対して有意差が認められた (p<0.01)。さらにその後も徐々に低下する傾向が見られた (表1, 図2)。

2) 輸血と血漿ヘモグロビン (Hb) 濃度

対照の血漿 Hb 濃度は 43±13 mg/dl で, 輸血 600 ml の時には 50±12 mg/dl, 1200 ml の時には 40±10 mg/dl, 1800 ml の時には 40±12 mg/dl となり, 輸血による変動は認められなかった (表1)。

3) 総 Hp 濃度と遊離 Hb 濃度

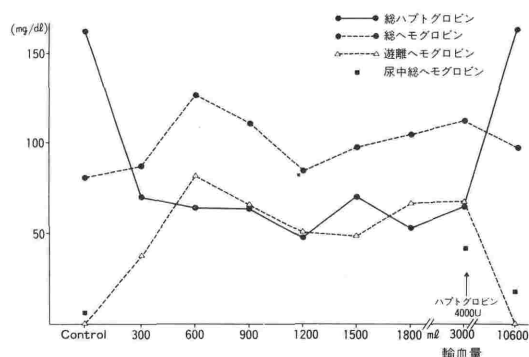


図4 症例1. 26歳男性, 肝巨大血管腫摘出術症例の術中総Hp, 総Hb, 遊離Hb濃度の変動. ハプトグロビン製剤4000単位投与により遊離Hbは血漿中に検出されなくなり, 総Hp濃度は対照値に回復した. 総Hb濃度は全経過中大きな変動を示さなかった.

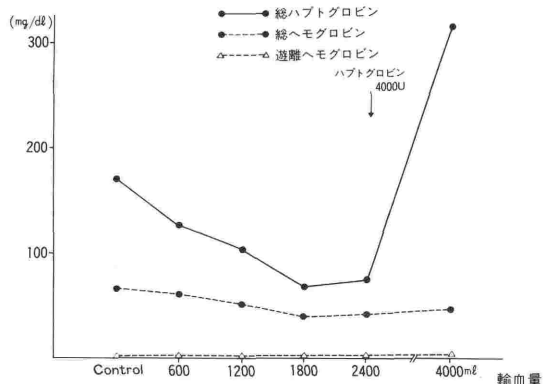


図5 症例2. 44歳女性, 広汎子宮全摘術症例の術中総Hp, 総Hb, 遊離Hb濃度の変動. 全経過中総Hb濃度の変動は少なく, 遊離Hbは血漿中に出現しなかったが, ハプトグロビン製剤4000単位投与により総Hp濃度は80mg/dlから320mg/dlに上昇した.

総Hp濃度が120mg/dl以上では, 血漿中に遊離Hbは検出されなかったが, 一方Hp濃度が50mg/dl以下になると, 殆どの症例で血漿中に遊離Hbが出現した(図3).

4) ハプトグロビン製剤点滴静注の効果

輸血量が1800mlを越えた7例において, ハプトグロビン製剤4000単位を点滴静注したところ, 血漿総Hp濃度は投与前59±11mg/dlから投与後手術終了時307±26mg/dlに上昇した(p<0.01).

症例1は26歳男性で肝の巨大血管腫摘出術が施行された. 術前からHbが8.3g/dlと貧血を認め, 手術開始後2時間出血量が800mlとなり, さらに大量の出血が予想されたために輸血を開始した. 総Hp濃度の低下に続いて, 総Hb濃度と遊離Hb濃度が上昇した. 輸血量が3000mlになった時点でハプトグロビン4000単位を点滴静注したところ, 手術終了時にはハプトグロビン投与より5時間経過したが, 遊離Hbは検出されず, 総Hp濃度は対照値に回復した(図4).

症例2は44歳女性で, 子宮頸癌にて子宮広汎全摘術を施行された. この症例では, 総Hp濃度の低下は緩やかで遊離Hbは血漿中に検出されなかったが, 輸血量が2400mlになった時点でハプトグロビン4000単位を点滴静注したところ, 総計4000mlの輸血にもかかわらず, 総Hp濃度は320mg/dlにまで回復した(図5).

3. 考 察

従来より, Hpは赤血球崩壊により生じた遊離Hbと強固に結合して, 遊離Hbが血漿中に出現し腎障害を惹き起こすのを防止するといわれている. 近年, Hpの結合能を上回るような大量溶血の症例において, ハプトグロビン製剤投与の有用性に関する報告がある¹⁰⁻¹²⁾.

今回は, 手術中の輸血により生じると予測される遊離Hbが, 血漿総Hp濃度・血漿総Hb濃度および血漿遊離Hb濃度にどのような影響を及ぼすかを輸血量の推移とともに検索し, 同時にハプトグロビン製剤投与の効果を検討した.

血漿総Hp濃度の正常値は今回用いた測定法では, 80~200mg/dlであり, 図2に示すように, 輸血量が1800mlを越えると血漿総Hp濃度は正常値以下になっている. 対照値に比較して輸血量1800mlのみで有意差が認められたが, それ以上の輸血では低値を示したにもかかわらず有意の差がみられなかったのは, 症例数が少なかったためと考えられる.

血漿総Hb濃度は輸血によってとくに変動しなかったが, 血漿遊離Hb濃度は症例により変動はあるものの血漿総Hp濃度と対比させると, 図3のごとくなった. このことから, 血漿総Hp濃度が120mg/dl以下の場合にはHpの投与を考慮し, 50mg/dl以下になった時点では投与すべき

ものと思われる。血漿総 Hp 濃度が 120 mg/dl 以下になるのは、輸血量が 1200 ml になる時点からである(図2)。Hp 製剤1単位は 1 mg の遊離 Hb と結合する能力があるので、図3における遊離 Hb の最高値を 100 mg/dl として推定循環血漿量から計算すると、投与すべき Hp 製剤はおおむね 2 パリアル(4000単位)が必要となる¹³⁾。

症例1では血漿総 Hp 濃度および血漿遊離 Hb 濃度が 70 mg/dl の時点で Hp 4000 単位を投与したところ、血漿遊離 Hb は検出されなくなり、しかも血漿総 Hp 濃度は速やかに対照値に回復している。また、症例2では血漿遊離 Hb は検出されていないが、血漿総 Hp 濃度が 80 mg/dl を下回った時点での Hp 4000 単位の投与は、血漿総 Hp 濃度を 320 mg/dl まで上昇させている。

症例1と2を含め、輸血量が 1800 ml を越えた成人定期手術症例の7例において Hp 4000 単位(2パリアル)を投与した結果、血漿総 Hp 濃度は投与前に平均 59 mg/dl と低下していたものが、投与後には平均 307 mg/dl とほぼ理論値どおりの上昇をみせている。

4. 結 語

以上のことから、血漿中ハプトグロビン濃度は輸血量 1800 ml 以上で著明に低下することが判明した。また、血漿中遊離ヘモグロビンは、ハプトグロビン濃度が 120 mg/dl 以下になると出現しはじめ、50 mg/dl 以下ではほぼ全例に出現した。ハプトグロビンの減少と遊離ヘモグロビンの出現は、生体に対して腎機能障害ひいては腎不全を招来する危険性があるので、それらを予防する意味から、輸血量が 1800 ml 以上に及ぶ場合にはハプトグロビン製剤4000単位の補充療法が有用と判断された。

なお、本論文の要旨は第9回日本循環制御医学会において発表した。

稿を終えるにあたり、血漿中総ハプトグロビン

濃度・血漿中総ヘモグロビン濃度および血漿中遊離ヘモグロビン濃度の測定に御協力をいただいたミドリ十字株式会社製商品技術サービスセンターに感謝致します。

参考文献

- 1) Best, R., Nowakowski, J. F.: Complication of blood transfusion. *Ann. Emer. Med.* 13:121-125, 1984.
- 2) Molthan, L., Matulewicz, T. J., Bansal-Carver, B., et al.: An immediate hemolytic transfusion reaction due to anti-C and a delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Ce+e: Hemoglobinemia, hemoglobinuria and transient impaired renal function. *Vox. Sang.* 47:348-353, 1984.
- 3) Salama, A., Mueller-Eckhardt, C.: Delayed hemolytic transfusion reactions: Evidence for complement activation involving allogeneic and autologous red cells. *Transfusion* 24:188-193, 1984.
- 4) Soper, D. E.: Delayed hemolytic transfusion reaction: A cause of late postoperative fever. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 153:227-228, 1985.
- 5) Gossinger, H., Laggner, A., Druml, W., et al.: Hemodynamic, pulmonary, and renal reactions to inadvertent transfusion of outdated blood. *Crit. Care Med.* 14:70-71, 1986.
- 6) Bechdolt, S., Schroeder, L. K., Samia, C., et al.: In vivo hemolysis of deglycolized red blood cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 110:344-345, 1986.
- 7) Stehling, L.: Adverse reactions to transfusion. *Orthopaedic Review* 15:736-740, 1986.
- 8) Walker, R. H.: Special report: Transfusion risks. *Am. J. Clin. Pathol.* 88:374-378, 1987.
- 9) 津田 真, 北村参治, 岩井誠三: 同型血液型輸血において血液過剰加温のため腎不全を呈した1症例. *麻酔* 35:1275-1278, 1986.
- 10) 大城 孟: 高度溶血に対するハプトグロビンの利用. *Med. Postgraduates* 14:433-440, 1976.
- 11) 田中良哉, 三砂将裕, 織田 進, 他: Evans 症候群の溶血発作による溶血性腎障害の回避にハプトグロビンが有効であった一例. *臨床と研究* 65:2351-2355, 1988.
- 12) 甲田平吾, 依藤弘志, 野寄靖男, 他: 胎盤早期剥離後に発生する溶血性腎障害に対するハプトグロビン療法. *Med. Postgraduates* 26:436-441, 1988.
- 13) 吉岡敏治, 杉本 侃, 鶴飼 卓: 溶血とハプトグロビン. *救急医学* 12:37-40, 1988.

Haptoglobin Administration for Massive Transfusion During Operation

Shin-ichi Dohzaki, Sho Yokota, Toshihiko Ohbayashi
Masako Mizushima, Takehiko Ishikawa, Norihiko Sakuraya
and Osamu Kemmotsu

Department of Anesthesiology, Hokkaido University
School of Medicine, Sapporo 060 Japan

It is reported that massive transfusion results in decreased plasma haptoglobin level due to increased free hemoglobin. Therefore, we measured the plasma haptoglobin, hemoglobin and free hemoglobin levels in 15 adult patients whose operative blood loss was predicted over 1000 ml. The plasma haptoglobin level decreased significantly in patients who received 1800 ml of transfusion. The plasma free hemoglobin level started to appear when the plasma haptoglobin level decreased to 120 mg/dl. In-

travenous administration of haptoglobin 4000 unit restored the plasma haptoglobin to the control level in patients who received over 1800 ml of transfusion, and free hemoglobin became undetectable. Our results will suggest that administration of haptoglobin 4000 unit is reasonable in cases of massive transfusion over 1800 ml during operation in order to prevent post-operative renal failure due to decreased haptoglobin and increased free hemoglobin in the circulating blood.

Key words: haptoglobin, hemoglobin, free hemoglobin, massive transfusion