

体外循環技術(人工心肺充填液と人工膠質液)

*¹大阪大学医学部附属病院医療技術部臨床工学部門・臨床工学部,

*²東京女子医科大学病院臨床工学部,

*³大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻先進臨床工学共同研究講座

南茂*¹, 松本猛志*¹, 峰松佑輔*¹, 加藤篤志*², 吉田靖*³

Shigeru MINAMI, Takeshi MATSUMOTO, Yusuke MINEMATSU, Atsushi KATO,
Kiyoshi YOSHIDA



1. はじめに

人工心肺に使用される充填液の組成については、30年以上にわたって研究、議論されている。過去の人工心肺充填液は全血で行われていたが、現在では無輸血充填が主流となっている。しかし、無輸血充填に用いる充填液組成は、未だ標準化されておらず施設ごとで異なっているのが現状である。無輸血充填に用いる充填液組成は、細胞外液を主とした晶質液に血漿タンパク分画の膠質液を含むことが多く、晶質液は細胞外液組成の輸液剤にマンニトールを加えて構成され、膠質液はアルブミン、デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン (hydroxyethyl starch, HES) 等を用いる。膠質成分の添加は、体外循環中の膠質浸透圧の過度な低下を防止することで、希釈体外循環の合併症の一つである組織浮腫の軽減、体外循環中の水分バランスの増加を抑制し改善することが期待されている。本稿では、人工心肺充填液として使用されている膠質液の違いとその効果について検討を加えたので考察する。

2. 人工心肺中の血管内容量の適正化

1) 希釈体外循環による膠質浸透圧低下

充填液の膠質浸透圧が低い場合には、体外循環開始とともに血液は希釈され、膠質浸透圧は低下する。さらに体外循環中においても、出血を完全には回収できないため失血により静脈血貯血槽レベルは低下するが、その際の輸液に

膠質成分を含んでいなければ、さらなる希釈により膠質浸透圧の低下は促進される。これは、晶質液の血管内滞留率の低下からさらなる輸液を必要とし、間質腔の拡大と組織浮腫を惹起し、種々の合併症の要因となる^{1),2)}。

2) 血管透過性亢進

人工心肺を用いた体外循環では、血液が高分子医療材料である人工肺や回路への接触や、吸引やベント回路で空気と接触することで、全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) に陥る。SIRSは血管透過性を亢進するため、通常であれば血管内に保持される膠質成分であっても血管外に導出し、有効な膠質浸透圧の維持は困難となる。そのため測定器での膠質浸透圧が正常値を示したとしても、体内投与後は必ずしも期待する膠質浸透圧が維持されず、ある程度血管外に水分漏出が起こる可能性があることを念頭に置いておくべきであろう。

3. 人工心肺充填液組成(表1)

リングル液は充填液の基本液であり、代表的な晶質液である。各リングル液の緩衝剤の違いにも注目すべきである。北米ではPlasma-Lyte AやNormosol Rが細胞外液組成の輸液剤にあたり、人工心肺充填液として多く用いられている。これらには膠質成分は含まれていないため、必要に応じて人工膠質液等を加えて使用する。近年、成人例においても1,000 mlを下回る低充填量化が実現できるようになった。これにより、人工心肺充填液量/患者血液容量比、いわゆる希釈率が十分に低い場合はさらに単純化されているように思われる。しかし、希釈率が高い場合は、充填液の電解質組成に十分に配慮する必要がある。

■ 著者連絡先

大阪大学医学部附属病院医療技術部臨床工学部門・臨床工学部

(〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15)

E-mail. shigeru373@hp-me.med.osaka-u.ac.jp

表1 人工心肺充填液の基調液, 添加薬液・薬剤

基調液	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Lactate ⁻	Acetate ⁻	Citrate ³⁻	Gluconate	Caloric
乳酸リンゲル液	130	4		3	109		28				
酢酸リンゲル液	130	4		3	109			28			
重炭酸リンゲル液	130	4	2	3	109	28			4		
Plasma-Lyte A	140	5	3		98			27		23	21
Normosol R	140	5	3		98			27		23	
濾過型人工腎臓補液	140	2	1	3.5	111.5	35					

(mEq/l)

添加薬液・薬剤	添加量	使用目的
ヘパリン	1,000～2,500 IU/l	抗凝固：人工心肺回路内のヘパリン化
マンニトール	30～60 g	組織浮腫の予防 浸透圧利尿 フリーラジカル・スカベンジャー
膠質液	5～10 ml/kg	血漿膠質浸透圧の維持 血管内ボリュームの確保
副腎皮質ホルモン	適量	炎症反応の活性化予防

表2 人工膠質液の比較^{3)～8)}

膠質液	濃度 (%)	分子量 (× 10 ³ dalton)	膠質浸透圧 (mmHg)	容量効果 (%)	凝固系への影響	溶媒
血漿 (成人男性)			27.6			
血漿 (成人女性)			27.3			
4% Albin	4	66	20～29	80	-	Na 148 Cl 128 (mEq/l)
20% Albin	20	66	100～120	200～400	-	Na 148 Cl 128 (mEq/l)
Dextran-40 低分子デキストランL注	10	40	87 168～191 229	200	+++	乳酸リンゲル液
6% HES70/0.5 ヘスバンダー	6	70	18.6	80～90	-/+	平衡塩類溶液類似
6% HES70/0.5 サリンヘス輸液	6	70	18.6	80～90	-/+	生理食塩液
6% HES130/0.4 ボルベン輸液	6	130	26.5 36	100	-/+	生理食塩液

4. 膠質液(表2)^{3)～8)}

1) 血液製剤

①アルブミン (albumin, Alb)

当初, Alb製剤は人工心肺充填液組成を構成する主要な充填液の一つであった。その目的は, 人工心肺回路血液接触面のコーティング効果による血小板や補体の活性を抑制, 膠質浸透圧の維持効果による血管外への水分移動の抑制である。しかし近年では, 人工心肺回路や人工肺におい

てはヘパリンや高分子コーティング技術が発達しており, Albによる回路等へのコーティング効果の必要性は求められなくなった。Albによる凝固因子等の保護は認められていないが, 負の影響も認めない^{4)～6)}。ICUにおける高膠質浸透圧Albの使用は腎傷害の危険がある⁹⁾とされるが, 人工心肺下での使用においては論じられていない。

厚生労働省から出されている「輸血療法の実施に関する指針」および「血液製剤の使用指針」^{10),11)}により, 人工心肺実施中の血液希釈で起こった低Alb血症は, 血清Albの喪

失によるものではなく一時的なものであり、利尿により術後数時間で回復することから、Alb製剤による補正を推奨しないと解された。すなわち、人工心肺中の低Alb血症状態は充填液を含む大量の晶質液投与によるものであり、これ自体が高度希釈となり課題であると考えられる。

Alb製剤には4～25%程度の濃度を有するものがあり、膠質浸透圧は濃度により異なる。Alb製剤は高価な薬剤であるため、その使用にあたって年齢や充填量等を加味した投与対象症例の選択が大切である。

2) 人工膠質液

① HES

a. 第2世代HES70/0.5：サリンヘス[®]輸液6%・ヘスパンダー輸液

b. 第3世代HES130/0.4：ボルベン[®]輸液6%

本邦で使用できるHES製剤は前記の3剤である。第2世代のサリンヘス輸液6%とヘスパンダー輸液は効能効果に体外循環血液希釈液との記載があるが、ボルベン輸液6%にはその記載はない。本剤を体外循環で使用するにあたり、同じHES製剤であるにもかかわらず効能効果の記載が削除されたことで、その使用を躊躇してしまう。ただ、効能効果に「循環血液量の維持」とあるので、体外循環にも使用が可能と解されている¹²⁾。

第3世代HES130/0.4が登場するまで、第2世代HES70/0.5であるサリンヘスが多用されていた。HES70/0.5の膠質浸透圧は18.6 mmHgであり、正常値よりも低値である。そのため、容量効果も80～90%程度で血漿増量効果はそれほど期待できるものではないと思われる。しかし、晶質液を投与した場合の細胞外水分分布は、間質/血管内では3:1であり、血管内ではその投与量の1/3～1/4程度といわれている¹³⁾。そのため血漿増量効果はそれほど高くなくとも、HESによる膠質浸透圧の効果は期待できるものと考えられている。その後登場した第3世代HES130/0.4では、生理食塩液の3倍の血管内容量増加効果を示した^{13),14)}。これらのことから、体外循環中のHES製剤の使用は、第3世代HES130/0.4が選択されるのではないかとと思われる。

HES製剤のうち、サリンヘスならびにボルベンは緩衝液に生理食塩水が用いられている。一方、ヘスパンダーは平衡塩類溶液類似となっており、電解質濃度は細胞外液組成に近いものが用いられている。人工心肺充填液量/患者血液容量比が大きい、体格の小さい患者(小児例を含む)もしくは単剤使用で人工心肺充填液とする場合には注意が必要である。

HES製剤による副作用は、腎傷害、アナフィラキシー様

症状、凝固障害による出血傾向が挙げられる。腎傷害は膠質浸透圧の上昇による糸球体濾過圧の低下により糸球体濾過量が減少することが原因と考えられている^{9),15)}。HESの凝固障害は、第Ⅷ因子、von Willebrand因子への障害と考えられている¹⁴⁾。

② デキストラン (dextran, Dex)

a. Dextran40 (10%Dex40)：低分子デキストランL注

10%Dex40は低分子量膠質液である。効能効果には体外循環灌流液として用いることができ、灌流を容易にして手術中の併発症の危険を減少させるとある。これは10%Dex40により血液の粘性を低下させ、微小循環を改善する効果がある¹⁶⁾とされているところからであろう。他の人工膠質液に比し、10%Dex40は体外循環中の膠質浸透圧を最も維持することができる製剤である。10%Dex40自体の膠質浸透圧は文献^{4),5),7),8)}によって87～229 mmHgとまちまちではあるが、高膠質浸透圧であることは間違いのないようである。測定値のバラツキは、人工膠質液には分子量分布¹⁵⁾があり、測定器のメンブレン・ポアサイズが統一されたものではない可能性があり、研究者によって個々に選択・測定されたためと推察される。しかし、文献⁸⁾で示された一番低い10%Dex40の膠質浸透圧においても、成人正常値の約3倍の値を示している。その効果は200%の循環血漿増量効果があるとされている。つまり、細胞間質から血管内への水分移動により循環血漿量が増加すると考えられ、すなわち浮腫の防止、改善が期待できるものである。

しかし、人工膠質液の課題である腎傷害、アナフィラキシーショックのリスク、凝固系への影響(出血傾向)は10%Dex40も同様である。

5. 体外循環中のボルベン輸液6%と低分子デキストランL注の比較

我々は、体外循環充填液ならびに体外循環中の輸液剤として使用する人工膠質液(ボルベン輸液6%と低分子デキストランL注)の違いによる体外循環中の膠質浸透圧の推移ならびに水分バランスの動向について比較検討したので紹介する。

1) 対象および方法

成人心臓血管外科手術症例から、無輸血にて体外循環を施行した85例を対象とした。患者の体格、体外循環開始時の希釈率、体外循環時間、大動脈遮断時間および体外循環前のヘマトクリット値(hematocrit, Hct)、総蛋白(total protein, TP)は両群に有意差は見られなかった(表3)。

人工心肺の充填液組成は、重炭酸リンゲル液500 ml、人工膠質液500 ml、20%D-マンニトール300 ml、およびヘパ

表3 対象症例

	ボルベン輸液6% (V群)	低分子デキストランL注 (D群)	
身長 (cm)	158.5 ± 21.1	158.6 ± 11.2	ns
体重 (kg)	65.6 ± 24.1	55.7 ± 11.6	ns
BSA (m ²)	1.64 ± 0.19	1.56 ± 0.20	ns
希釈率 (%)	20.9 ± 4.0	23.3 ± 4.1	ns
体外循環時間 (min)	144.2 ± 37.1	161.5 ± 43.5	ns
大動脈遮断時間 (min)	91.3 ± 27.9	101.0 ± 32.0	ns
Pre. Hct (%)	33.6 ± 4.2	32.0 ± 3.5	ns
Pre. TP (g/dl)	5.8 ± 0.6	5.8 ± 0.5	ns

BSA, body surface area; Hct, hematocrit; TP, total protein.

症例内訳	ボルベン輸液6% (V群)	低分子デキストランL注 (D群)
AVR	7	15
AVR (+ a)	1	9
MVR/MVP	0	6
MVR/MVP (+ a)	6	21
CABG	4	5
ASD/VSD	1	1
ASD/VSD (+ a)	2	2
その他	1	4

ASD, atrial septal defect; AVR, aortic valve replacement; CABG, coronary artery bypass grafting; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; VSD; ventricular septal defect.

リン5 mlで、人工心肺回路を充填した。人工膠質液としてボルベン輸液6%を使用したV群22例、低分子デキストランL注を使用したD群63例とした。体外循環中の補液は、開始90分前後で充填液に使用した人工膠質液と同じ輸液剤を500 mlで行った。60分以下の症例では、途中補液は行わなかった。

測定項目として、血漿膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure, COP) の測定はウエスコ社製 (米国) 膠質浸透圧計4420型を用い、体外循環開始前、開始後15分、60分、および終了時の4ポイントとし、同ポイントにてTPを測定した。また、体外循環中の水分バランスも比較した。

2) 結果

COP, TP, 水分バランスの比較を図1に示す。

体外循環開始前は、V群20.3 mmHg, D群19.9 mmHgで有意差はみられなかったが、開始後15分 [V群16.9 mmHg, D群20.2 mmHg], 60分 [V群17.3 mmHg, D群20.4 mmHg] および終了時 [V群19.3 mmHg, D群23.2 mmHg] でD群が $P < 0.01$ と有意に高値を推移した。TPは開始前から終了時まで両群に差はなく、希釈は同等であった。

水分バランスはV群+716 ml, D群-151 mlで、D群が $P < 0.01$ と有意に低値を示した。

3) 考察

今回、人工膠質液の違いによる体外循環中のCOPの推移

について検討を加えた。体外循環開始より低分子デキストランL注を使用したD群のほうが、ボルベン輸液6%を使用したV群に比べCOPを維持できる結果となった。これはHES130/0.4と10%Dex40のCOPの違いによるもので、10%Dex40は87 mmHgのCOPを持っているため、1,300 mlの充填液COPは $(500/1,300) \times 87 = 33.5$ mmHgとなる。一方、HES130/0.4のCOPは26.5 mmHgであるから、充填液COPは $(500/1,300) \times 26.5 = 10.2$ mmHgである。D群の充填液は正常値よりも若干高めを維持しており、体外循環を開始しても水分が血管外へ移動することを抑える効果があると考えられる。一方、V群の充填液は正常値よりも低値を示しており、体外循環開始とともに膠質浸透圧も希釈される結果となっている。HES130/0.4においては人工心肺充填液に添加しても期待されるほどの循環血液容量増加効果は認められないと考える。また、体外循環開始により血管外へ水分移動が起こり、静脈血貯血槽のポリウムが若干低下する現象が起こる可能性がある。補液等により単剤で投与した場合はCOP = 26.5 mmHgであるから、それ自体は血管内に留まる力は存在するものと思われる。そこで、容量増加効果を発揮させるには、体外循環中の限外濾過による血液濃縮の併用により余剰水分を排除し、分子量分布が大きいHES粒子が有効に膠質浸透圧に働くことを期待するのの一方法であろう。両製剤の効能効果

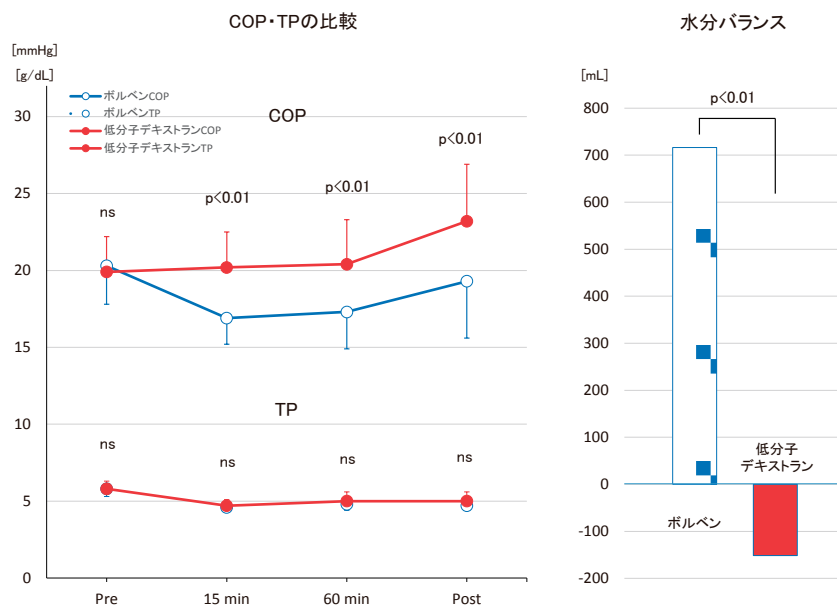


図1 ポルベン輸液6%と低分子デキストランL注の人工心肺中のCOP・TPの推移および体外循環中の水分バランスの比較

からみても、10%Dex40は血漿増量剤、HES130/0.4は代用血漿となっており、表3からも容量効果は10%Dex40が有意であることが分かる。HES製剤であるHES70/0.5(サリンヘス、ヘスパンダー)の分子量は70,000、HES130/0.4は130,000に比し、10%Dex40の分子量は40,000と小さい。10%Dex40は10%の濃度に設定されているため、HES製剤の濃度6%よりも粒子数は多く存在しており、COPを高くしている。

今回の検討では、体外循環中の水分バランスはV群に比しD群に改善が見られた。人工膠質液により血中の膠質浸透圧が維持されたことから、血管外への水分漏出を防ぎ細胞間質から血管内への水分移動が行われることにより、体外循環中の浮腫を防ぐ効果が大きいのは10%Dex40であると考えられる。

人工膠質液の課題として腎傷害、アナフィラキシー様症状、体内蓄積、出血傾向等の副作用が懸念されている。アナフィラキシー様症状については、Gelatin→Dex→Alb→HESの順に減少するといわれており、DexとHESで比較すると、発生頻度はそれぞれ0.27%、0.06%とHESが低値である¹⁷⁾。このことが、HESの方が使いやすい要因となっているのではないと思われる。薬剤投与によるアナフィラキシー様症状の発生は重大な副作用であるが、体外循環中のアナフィラキシーショックの発見は通常とは異なり、体外循環開始時のイニシャルドロップや心筋保護液投与による過度の血液希釈、高張液の急速投与等に起因する低血圧と区別が付きにくい場合がある。人工膠質液を投

与した際の患者状態の確認を注意深く行わなければならないことは、言うまでもない。

6. おわりに

体外循環による合併症の予防ならびに予後の改善のために、人工心肺充填液組成は正常な電解質、膠質浸透圧となるよう調整する必要があると考える。その中で、人工膠質液の使用は急速な希釈や置換が伴う人工心肺の充填液には必要と思われ、さらに血管透過性が充進した状況の輸液管理においても、血管内容量の維持と浮腫軽減には有用であると考えられる。ただし、各輸液の特徴(効果と副作用)を十分に理解した使用が望まれる。

本稿のすべての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Golab HD, Scohy TV, de jong PL, et al: Relevance of colloid oncotic pressure regulation during neonatal and infant cardiopulmonary bypass: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg*. **39**: 886-91, 2011
- 2) 星野春奈, 藤巻愛子, 小堺昭, 他: 体外循環中の充填液の違いによる膠質浸透圧の検討. *体外循環技術* **41**: 43-6, 2014
- 3) Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. *N Engl J Med* **369**: 1243-51, 2013
- 4) Van der Linden P, Ickx BE: The effects of colloid solutions on hemostasis. *Can J Anaesth* **53** (6 Suppl): S30-S9, 2006
- 5) Toyoda D, Shinoda S, Kotake Y: Pros and cons of tetrastarch solution for critically ill patients. *J Intensive Care* **2**: 23,

- 2014
- 6) 小竹良文, 豊田大介, 篠田重男, 他: 大量出血と輸液・輸血療法 代用血漿製剤の適切な使用法. 日臨麻会誌 **34**: 549-55, 2014
 - 7) 高折益彦: 膠質浸透圧. 第3章 HES製剤の製造, 物理・科学的性状, 代用血漿剤 HES. 克誠堂出版: 23-25, 2010
 - 8) 多田羅恒雄: 周術期の水動態 —シミュレーションによる分析—, 周術期の輸液. 克誠堂出版: 20-40, 2008
 - 9) Schortgen F, Girou E, Deye N, et al; CRYCO Study Group: The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* **34**: 2157-68, 2008
 - 10) 厚生労働省医薬・生活衛生局: VI アルブミン製剤の適正使用, 別添2「血液製剤の使用指針」. 37-45, 2019 <https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf> Accessed 25 Aug 2020
 - 11) 辛島裕士: 外科・輸血部・麻酔科における膠質液の見方 周術期の膠質液使用, 日臨麻会誌 **40**: 246-55, 2020
 - 12) 宮尾秀樹: 第3世代 HES130/0.4 9ボルベン輸液6%について. 日臨麻会誌 **34**: 788-95, 2014
 - 13) 福島東浩, 内野滋彦, 瀧浪将典: ヒドロキシエチルスターチの安全性と有効性. 日集中医誌 **21**: 235-42, 2014
 - 14) Lobe DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al: Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. *Crit Care Med* **38**: 464-70, 2010
 - 15) 宮尾秀樹, 鈴木俊成, 福山達也: HES. ICUとCCU **35**: 277-84, 2011
 - 16) 大井良之: 輸血の未来(自己血輸血・人工血液)人工膠質液の将来. 日臨麻会誌 **20**: 362-4, 2000
 - 17) Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L: Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* **13**: 301-10, 1994