

代用血漿剤と腎障害

Plasma substitute and renal injury

川崎医科大学名誉教授 高折益彦

Masuhiko Takaori, M.D. Ph.D.

Professor Emeritus, Kawasaki Medical School

キーワード：plasma substitute, renal injury, kidney dysfunction, hyperchloremia,
Cl ionbalanced solution

連絡先：〒659-0053 兵庫県芦屋市松浜町9番地21号

E-mail：mtakaoriashiya@a.zaq.jp

要 旨

デキストラン，ヒドロキシ澱粉，修正ゲラチンなど代用血漿剤使用にともなう腎障害発生は数多く報告されているがその発生の機序については未だ明らかにされていない．著者は過去に推測された代用血漿剤を構成する膠質の腎糸球体細胞内への貯留，それによる糸球体細動脈圧迫，組織虚血と云う機序以外に代用血漿剤の溶媒，とくにひろく使用されている生理食塩液による高クロール血漿にともなう糸球体虚血も本腎障害発生の一因ではないかと推測して本論説を発表し，今後の代用血漿剤の溶媒は balanced solution であるべきことを提唱した．

代用血漿剤投与後の腎障害

過去において人工膠質液投与にともなう腎障害症例報告はデキストラン（dextran：Dx）に始まり^{1, 2, 3)}，それと同じ glucopyranose 環で構成される HES（hydroxyethyl starch）においても同様な報告が相次いだ^{4, 5, 6)}．このような障害をおこす機序はこれら高分子が pinocytosis によって細胞内に取り込まれ細胞を膨化させて糸球体内の圧を高め細動脈を圧迫，その血流量を減少させる虚血現象と想像されてきた．しかし細胞内にとりこまれたこれら高分子も細胞外のその濃度が低下すれば再び細胞外に放出され細胞膨化も消失する（注－1）．同様な現象はゼラチンから誘導した修正ゼラチン（modified fluid gelatin：MFG）製剤でも見られた^{7, 8)}．しかし MFG 投与に伴う腎障害の発生報告は Dx，HES 製剤の場合に比較して少なかった．この点に関しては MFG 分子の細胞内貯

留時間が Dx，HES 分子に比較して短時間であるためと思われてきた．

注－1：細胞内蛋白と結合する polyvinylpyrrolidone は細胞外のその濃度が低下しても細胞内に貯留し，不可逆的な腎障害を発生させる．

すなわちこのような高分子の細胞内貯留が短時間で解消すれば永続的な腎障害として認められないが，長時間に及べば不可逆的な腎障害として認められるとされてきた．そのためこれらの人工膠質液（代用血漿剤）を使用する臨床の場においては膠質液単独使用を避け，いわゆる細胞外液補充剤の併用，あるいは使用後に利尿剤を併用してでも比較的大量の電解質液の投与が勧められてきた．

一方，人工膠質そのものの選択にも検討が加えら

れ200 × 103以上の分子量でhydroxyethylationが高いものの使用がひかえられるようになった。そして20年前頃からはVolvevenTM(HES14/0.4)のような比較的低分子で、かつhydroxyethyl基の添加が少ないものが臨床で用いられるようになった。すなわち腎を経て速やかに尿中に排泄される以外に血漿中において一部がamylaseによって分解され、細胞内に取り入れられても比較的容易に細胞外に拡散するため腎障害の発生は防止できると思われるHES製剤が一般的に用いられるようになってきた。しかしそれでもなお腎障害発生は認められた^{9, 10, 11)}。ただ過去から現在までこのような代用血漿剤の使用にともない必ず腎障害が発生するものでないことも事実であって、生体の状態、たとえば脱水、敗血症、あるいは併用した薬剤、たとえばアミノ糖抗生物質との関連性が指摘されてきた。このような観点からWeiskopf¹²⁾はHESそのものが腎障害を発生させるものでないと論評しているし、Myburgh¹³⁾、Endoら¹⁴⁾も同様な見解を発表している。

代用血漿剤の溶媒との関連性

代用血漿剤は主成分である膠質とそれを溶かしている溶媒とからなっている。かつて小田ら¹⁵⁾は5%ブドウ糖液に溶解されたDx70液と生理食塩液に溶解されたDx70を術中出血に対して使用して患者循環血液量の変化について比較検討した。その結果、出血量に対して等量投与を行っているにもかかわらず前者ブドウ糖液溶媒Dx群では投与前値に比して循環血液量の減少を認めた。しかし生理食塩液溶媒のDx群では循環血液量に変化が認められなかった。すなわち代用血漿剤の生体の生理機能へ及ぼす影響はその主成分である膠質のみならずその溶媒にもある。

過去に臨床で使用されてきた代用血漿剤はDxもHESも生理食塩液を溶媒としたものが腎障害発生の臨床症例のほぼ全例に使用されてきた。しかし最近その生理食塩液使用のみにても腎障害が発生することが報告されてきた¹⁶⁾。すなわち生理食塩液、あるいは生理食塩液を溶媒とした代用血漿剤を一定量以上に投与すれば血清Clイオンは上

昇して高塩素血症(hyperchloremia)を発生させる¹⁷⁾。その高塩素血症が腎障害を発生させるとするもので、高塩素血症による腎障害発生の論文^{18, 19, 20)}が近年発表されている。その機序は未だに解明されていないがLobo²¹⁾は糸球体のadenosin-1受容体抑制による腎細動脈の内径の縮小、あるいは糸球体動脈内皮のglycocalyxの傷害から、周囲組織への血漿の流出、その部の浮腫による動脈への圧迫による虚血により腎障害が発生すると推論している。

そこで代用血漿剤投与により高塩素血症を発生させなければ腎障害の発生がなくなることとなるが、過去において乳酸リンゲル液を溶媒とした低分子Dx(サヴィオゾールTM)の投与にともなう腎障害発生の報告はPub-Med, Med-Lineなどの検索でほとんど見当たらない。

今後の代用血漿剤

上述のごとくClイオン濃度が109 mEq/Lと生理食塩液よりも低い乳酸リンゲル液を溶媒とすれば腎障害発生を少なくする可能性がある。しかし乳酸リンゲル液を溶媒とする場合、そのNaイオン濃度が130 mEq/Lと生理的な血清のそれよりも低く使用とともに低Na血症をもたらす傾向が認められる欠点もある。

代用血漿剤はその名称が示すごとくアルブミンの代替物としてのDx, HES, MFGなどの膠質を溶解する溶媒の電解質組成は血清のそれにより近いもの、すなわちbalanced (salt) solutionであることが望まれる。ただそのbalanced solutionの開発は緒に就いたばかりでアメリカではPlasma-LyteTMが臨床使用可能であるが我が国では入手出来ない。著者は2015年の本誌²²⁾においてアミノ酸基でClイオンを置き換えたbalanced solutionの一例の組成を提示した。このような輸液剤が我が国で開発され、このような輸液剤が代用血漿剤の溶媒として使用されることがより理想的な代用血漿剤を開発する一歩ではないかと思われる。

引用文献

- 1) Vickery, A.L.
The fate of dextran in tissues of the actually wounded : A study of the histological localization of dextran in tissues of Korean battle casualties
Am. J. Pathol. 32: 161-178, 1956
- 2) Morgan, T.O., Little, J.M., Evans, W.A.
Renal failure associated with low-molecular-weight dextran infusion
Br. Med. J. 2: 739-743, 1966
- 3) Australian Drug Evaluation Committee
Low molecular weight dextran and oliguria/anuria
Med. J. Austral. 1: 638-650, 1966
- 4) De Labarthe, A., Jacob, F., Blot, F., Gotz, D.
Acute renal failure secondary to hydroxyethyl starch administration in a surgical patients
Am. J. Med. 111: 417-418, 2001
- 5) Winkelmyer, W.G., Glynn, R.L., Levin, R., Avon, J.
Hydroxyethyl starch and changes in renal function in renal function in patients undergoing coronary artery bypass surgery
Kidney intern. 64: 1046-1049, 2003
- 6) Auwerda, J.J.A., Leedeek, F.W.G., Wilson, J.H.P., van Diggelen, O.P., Lam, K.H., Sonneveld, P.
Acquired lysosomal storage caused by frequent plasmapheresis procedures with hydroxyethyl starch therapy ?
Eur. J. Haematol. 77: 83-88, 2008
- 7) Michie, A.J., Koop, C.F., Blackmore, W.S., Ragni, M.C.
Effect of modified fluid gelatin on renal function
J. appl. Physiol. 5: 621-624, 1953
- 8) Kief, H.
Morphological findings following single or multiple administration of gelatin plasma substitutes.
Moffies Gelatins as Plasma Substitutes
Ed. Lundaaard-Hansen, P., Haesig, A., Nitschmann, H. Karger Basel Switzerland 1969 p-398-403
- 9) Gattas, D.J., Dan, A., Myburgh, J., Billot, L., Lo, S., Finfer, S.
Fluid resuscitation with 6 % hydroxyethyl starch (130/0.4) in acutely ill patients : An updated systemic review and meta-analysis
Anesth. Analg. 114: 159-171, 2012
- 10) Martin, C., Jaco, M., Vicaut, E., Guidert B., Van Alen, H., Kure, A.
Effect of waxy maize-derived hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function in surgical patients
Anesthesiology 118: 387-394, 2013
- 11) Muller, R.B., Hasse, N., Lange, T., Wetterlev, J., Pernerr, A.
Acute kidney injury with hydroxyethyl starch 130/0.42 in severe sepsis
Acta anaesthesiol. Scand. 59: 329-336, 2015
- 12) Weiskopf, R.B.
Hydroxyethyl starches : A take of two contexts : The problem of knowledge
Anesth. Analg. 119: 509-513, 2014
- 13) Myburgh, J.A.
Fluid resuscitation in acute medicine : what is the current situation ?
J. intern. Med. 277: 58-68, 2015
- 14) Endo, Uchino, S., Iwai, K., Saito, K., Sanuli, M., Takinami, M., Uezono, S.
Intraoperative hydroxyethyl starch 70/0.5 is not related to acute kidney injury in surgical patients : Retrospective cohort study
Anesth. Analg. 115: 1309-1314, 2012
- 15) 小田武雄, 高折益彦, 岡山 孝
術中出血に対するDextran液の使用
麻酔 16: 1176-1184, 1967
- 16) Yunos, N.M., Rinado, B., Balley, M.,
Normal saline : Toxic to kidney, ? Chloride

- solution may cause renal failure. Association between chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administrations strategy and kidney injury in critically ill patients
J.A.M.A 308: 1566-1572, 2012
- 17) 杉本 比, 戸崎洋子, 高折益彦
代用血漿剤の溶媒に関する研究—特に実験的大量出血の治療に関して
麻酔 18: 1079-1090, 1969
- 18) Chowdhury, A.H., Cox, E.F., Francis, S.T., Lobo, D.N.
Randomized, controlled, double-blind crossover study on effects of 2-L infusion 0.9 % saline and PlasmaLyte148 on renal blood flow and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers
Ann. Surg. 216 :18-24, 2012
- 19) Reid, F., Lobo, D.N., Williams, P.N., Rowland, B.J., Allison, S.P.
(Ab) normal saline and Physiological Hartmann's solution :
A randomized double-blind crossover study
Clin. Sci. 104: 17-24, 2003
- 20) Toyonaga, Y., Kikura, M.
Hyperchloremic acidosis is associated with acute kidney injury after abdominal surgery
Nephrology 22: 720-727, 2017
- 21) Lobo, D.N., Award, S.
Should Chloride-rich crystalloid remain the mystery of fluid resuscitation to prevent 'prerenal' kidney injury ?
Kidney intern. 86: 1096-1105, 2014
- 22) 高折益彦
研究会30年の回顧と未来への展望
体液・代謝管理 31: 27-32, 2015