

総説

希釈式自己血輸血推進への提言 代用血漿の不備を論ず

小堀 正雄

昭和大学藤が丘病院麻酔科

(平成 15 年 7 月 14 日受付)

(平成 15 年 8 月 14 日受理)

COMMENT ON PREOPERATIVE HEMODILUTIONAL AUTOLOGOUS BLOOD TRANSFUSION METHOD IMPERFECTION OF PLASMA SUBSTITUTES

Masao Kobori

Department of Anesthesia, Showa University Fujigaoka Hospital

Key words : autologous blood transfusion, hemodilution, plasma substitute, molecular weight

1. 希釈式自己血輸血の利点

自己血輸血が同種血輸血の合併症を回避することは論を待たない。貯血式は過剰貯血の破棄血増大、採血者・患者の負担、入院期間延長、自己血管理、血管迷走神経反射(VVR)などの問題を抱えているが、自己血を体外に確保できる点があり、自己フィブリン糊作成にも利用できるため最も普及している。術前の自己血採血が造血能を亢進させ、鉄剤、エリスロポエチン製剤も効果的に働くため、術直前の血色素量低下が軽減でき、術後にも造血効果が期待できる。回収式は本来なら破棄されていた血液が再利用できることから理解しやすい。洗浄式で再利用できるのは赤血球成分のみであるが、落下細菌による汚染の危険性があるものの血管外分布が最も少ないため(Table 1)、いったん設備を整えば整形外科、心臓血管外科領域を中心に広く行われている。希釈式はどうであろうか。貯血設備や特別な機器も不要で採血バックさえあれば簡便に行うことができる。希釈式で得られる自己血とは自己当日新鮮血(自己生血)に他ならない。希釈式には有利な点が多いが、

一部の施設を除き全く普及していない。これはどうしたことであろうか。

2. 希釈式自己血輸血の欠点

希釈式が普及しない原因のひとつに、手術室での社会的背景がある¹⁾。自己血採血には麻酔科医の関与が欠かせず、術者単独では成り立たない。しかし、この採血の普及の遅れすべてが麻酔科医の非協力ばかりによるのではなく、麻酔導入直後の採血には時間的制約と採血路問題がある。貯血式とは異なり、ただ一度の採血であるため採血量にも限界がある。自己の血液成分を採血というかたちで形式的に体外避難させたとはいえ、この時点で何ら血液成分が増えたわけではなく、この点が貯血式と異なる。希釈式には血液希釈状態による喪失血液成分(血球成分)の軽減化が利点としてあげられる。この効果が有意義となるには、高度な希釈状態で臨み、相当量の術中出血があった場合だけである^{2,3)}。すると、残された利点は体外に避難させた自己血の質的優位性である。体外循環症例なら有効性が期待される。ところが、非体外循環症例では採血量を最大5~6単位と見込み、術

Table 1 Changes in blood components *in vivo*

血液成分	含有量	血中寿命	一日産出量*	体内分布	
				血管内リザーブ	血管外リザーブ
赤血球	13 ~ 16g/dl	120 日	0.83%	98.5%	1.5%
血小板	20 ~ 30 万/ μ l	10 日	12.8%	70%	30%
アルブミン	4 ~ 5g/dl	40 日	4 ~ 5%	30 ~ 40%	60 ~ 65%
凝固因子		1 日	10 ~ 250%		

*血液中の含有量を 100% とした場合

(厚生省薬務局：“血液製剤使用の適正化について” 11 版，1996，P21，厚生省より引用)

中返血を 400 ~ 500ml 出血の時点で開始するとしても，この時点では凝固因子，血小板減少が深刻な出血傾向の原因にはなり得ていないことである。つまり，自己血が新鮮血である意義はそれ程ないのである。もうひとつの試みとして，術前貯血症例を対象に戻し輸血をしながらより多くの希釈式自己血を採血する方法もある。これは麻酔導入後にスイッチバック採血を行っていることに他ならず，循環動態や採血時間に大きな影響があり現実性に欠ける。術前から鉄剤，エリスロポエチン製剤を投与し，手術開始前から造血能をあげておきながら希釈式を行うことも一法と考えられるが，この方法は保険上認められておらず，手術中止にもなれば多血症回避のための自己血採血が必要となる。では，希釈式自己血の意義とは何であろうか。患者を急性貧血状態に仕立てた代わりに採血単位数の自己血が確保されていることである。もし，同種血輸血が必要になってもその前段階で自己血返血は行われることから同種血輸血使用の可否の決断に時間的余裕が生じ，このことが従来までの安易な同種血輸血から T&S による輸血準備という態勢の変化にも繋がる。ここに希釈式の利点を見出すならば急性貧血(血液希釈状態)での安全性の担保が必須条項になることはいうまでもない。

3. 血液希釈状態の安全性担保

血液希釈状態の代償作用には心拍出量増加を中心に重要臓器血流の優先配分，組織酸素摂取率上昇がある⁴⁾⁻⁶⁾。心拍出量増加の主因は Hct 値低下が血液粘度を下げたことにある⁷⁾⁸⁾。それに対し，後二者の機序は血液希釈状態特有ではなく，どん

な原因でも酸素供給不足が生じると起こる普遍的代償能である。究極的な安全限界とは酸素供給の限界である。実験的には Hb 3 ~ 4g/dL でこれを突破すると，代償作用が破綻し嫌気性代謝に陥る (Fig. 1)⁹⁾。临床上，希釈式自己血輸血ではこの限界点には至らない。希釈液を代用血漿にすると 20 ~ 30ml/kg で血液凝固能への影響が危惧される。これを採血量に換算すれば最大 5 ~ 6 単位であろう。希釈式自己血予定症例の術前血色素量を貯血式の採血基準に充たさせれば，希釈後の Hb 値は 7 ~ 8g/dL に相当し，同種血輸血開始基準に酷似する。希釈式による急性貧血状態は，慢性貧血患者と条件は同じであろうか。慢性貧血患者の膠質浸透圧は自己のアルブミンにより保たれているが，急性貧血患者の膠質浸透圧はいずれ体外に排泄される人工コロイドに依存している。ここで重要なのは，これまで血液希釈状態での代償作用の発揮を論ずる場合，循環血液量には変動がないとの暗黙の条件が設定されていることである。この条件が保守されないと希釈状態の安全限界に影響が生じ，具体的には自己血採血後の希釈液の選択が関わる事項である。

4. 希釈液の選択

希釈式自己血輸血の普及には麻酔科医の協力など社会的環境の整備と並行して，安全環境の整備が必要である。術中出血量と自己血採血量の一致は予想出血量の設定の正しさを証明すると同時に急性貧血状態での手術終了をも意味する。この場合，血管内容量維持には人工コロイドの膠質浸透圧も関わり，経時的な人工コロイドの消失は間質から血管内への組織液流入との時期が一致するこ

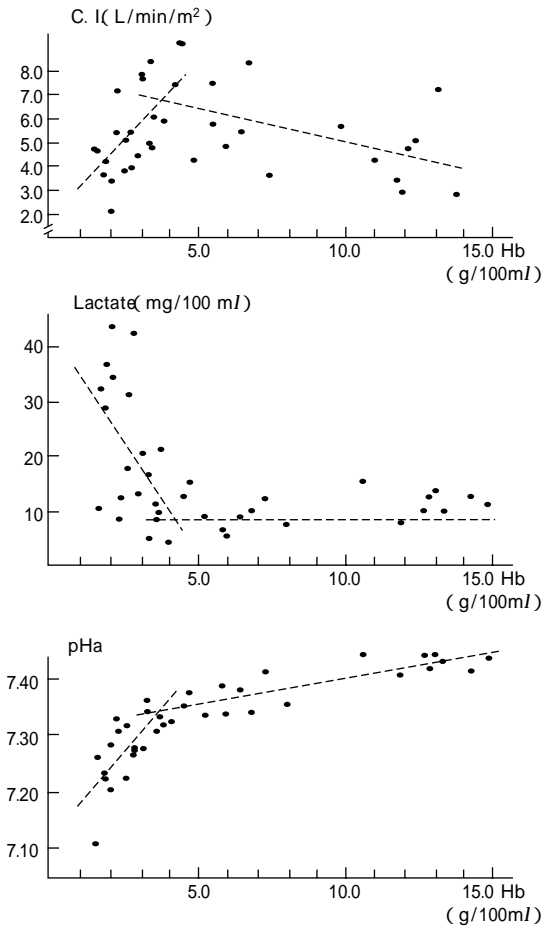


Fig. 1 Critical point in progressive hemodilution (Takaori, M., Safar, P.: Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki Med. J.*, 2: 211-222, 1976 より引用)

とが望ましい。もし、人工コロイドの血管外喪失が早ければたちまち血管内容量が不足し、希釈状態から出血状態へと変化し、代償機能発揮にも支障が出る。人工コロイドの血管内容量維持能力の他、希釈液の条件として少なくとも 20ml/kg 程度までならいかなる合併症も起こさないことが望ましい。さらに、希釈液の膠質浸透圧が血漿と等しく、自己血採血量と同量の輸液で等量血液希釈状態が完成できるとよい。膠質浸透圧が高すぎると細胞間質脱水を生じながら、輸液量以上に循環血液量が増えることになり、逆に低すぎると血管内容量を維持するとの希釈液自身の本来の目的が達

成できなくなる。希釈液としての代用血漿選択の重要性は希釈式自己血輸血普及には欠かせない。というのは血液希釈状態での麻酔管理に疑念を持つ麻酔科医にその安全性への認識を高めるべく普及する際、等量希釈状態が永続するとの概念が支えとなっているからである。ところが、代用血漿を希釈液に使用しても等量状態にならない現実があれば、これが血液希釈状態の安全性に対する疑念が確信に至ることになり、希釈式自己血輸血の普及はおろか同種血輸血開始を躊躇しようとする姿勢にも影響が出る。つまり、代用血漿の不備は正しい血液希釈状態を具体例として実感できない現実を写しだす。わが国の代用血漿にはデキストラン (Dx) 製剤とヒドロキシエチルでんぷん (HES) 製剤があるが、安定した急性血液希釈状態に貢献できる資格があるのだろうか。

5. 膠質浸透圧と水結合能

晶質液は膠質浸透圧を欠くため、希釈液にする と採血量の 3~4 倍の輸液量が必要となる¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、非膠質液大量輸液はアルブミン希釈による膠質浸透圧低下を招き、輸液効率の更なる悪化を助長する。自己血採血に限らず、出血性ショックでの膠質液の有効性は広く確認されている。膠質浸透圧は 69kDa 単一分子量のアルブミンを中心に構成されており、これは人工コロイド (代用血漿) でも得られる。人工コロイドは均一なコロイド分子でないため、低分子領域のものは流血中から速やかに消失する。膠質浸透圧は血管内外を容易に通過しない巨大分子により発生するが、その程度はコロイド分子数が関係する。そのため膠質浸透圧を高めるには、使用量 (重量) が同じなら低分子量が有利である。しかし、これでは膠質浸透圧が一時的に高くなるが、排泄も早く維持は困難になる。临床上、1g 当たりの水結合能は判明しており、Dx40 29.2ml, Dx80 23.8ml, Dx200 21.0 ml, アルブミン 17.4ml である。例えば、10%Dx40 を 500ml 輸液した場合、循環血液量は 1460ml で一時的には輸液量の 3 倍相当が血管内容量増加となる。採血後の等量希釈状態の作製には不向きである。これに対し、6%Dx200 は 630ml, 5% アルブミンは 435ml と輸液量とほぼ同量の循環血

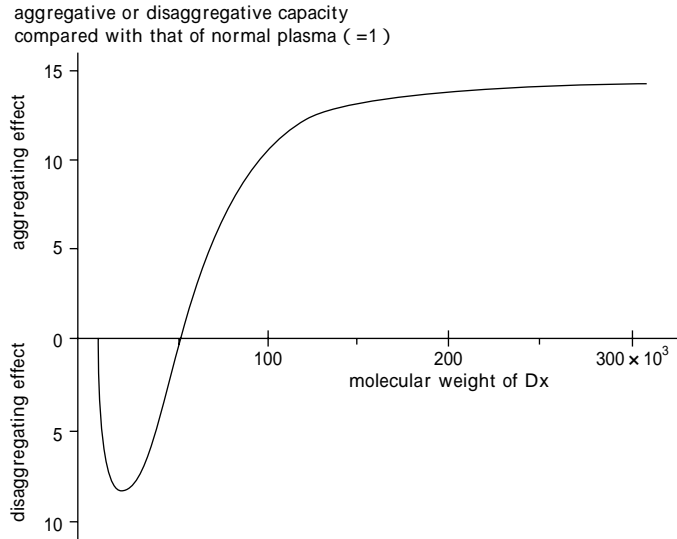


Fig. 2 血球凝集反応とデキストラン (Dx) 分子量
(高折益彦: 低分子デキストラン. 臨床麻酔, 6: 609-614, 1982 より引用)

Table 2 Comparison of colloid solutions

	Mw (kDa)	DS	血漿増量効果
5% アルブミン	69		24h
Dx40 デキストラン (日)	40		2 ~ 3h
HES (高分子) ヘタスターチ (米)	450	0.7	36h
HES (中分子) ペンタスターチ (欧)	200	0.45 ~ 0.5	12h
HES (低分子) サリンヘスなど (日)	70	0.5 ~ 0.55	3h

液量が得られる。

6. わが国の代用血漿

・Dx 製剤

わが国の Dx (Mw: 40kDa) は低分子型に属し, 赤血球凝集解離作用, 抗 sludging 効果がある。ところが 50kDa 以上では赤血球凝集が亢進し, 血液型, 交差試験で誤認定を招く (Fig. 2)。このことから, Dx は低分子型であることが望ましい。しかし, 日常に希釈液として用いられる Dx は 10% 溶液のため水結合能が大きく, 間質脱水を生じながら血管内水分流入を促す。このこと自体は血漿増量効果に優れ血液粘度低下, 毛細血管拡張により末梢循環改善を来す。しかし, 問題はコロイドが低分子量であるため早期に膠質浸透圧が維持できなくなることである。Dx40 の半減期は約 2~3

時間と短く, これを希釈液に使用しても一時的に循環血液量を増大させ, 次いで, 循環血液量不足に陥る (Table 2)。間質からの組織液流入は 1L の出血では 1 時間以内に 30% 完全回復には約 24 時間程度であるため, 半減期の短い Dx40 では希釈液として不安定なのである。

・HES 製剤

わが国の HES 製剤は 6%, 70kDa で膠質浸透圧は血漿とほぼ同じである。HES は Dx と異なり分子量だけでは性格が分からない (Table 3)²⁾。HES は澱粉であるため, いくら分子量が大きくても血中アミラーゼによって容易に分解される。このためアミノペクチンを加水分解してハイドロオキシ化してある。ハイドロオキシ化の平均数を置換度 (DS) とし, DS が大きいほど分解されにくい。

そればかりか、ハイドロオキシ化の置換様式自体にも影響がある。glucose 単位の C_2/C_6 比が高くなるほど代謝が緩慢になる。このように、HES 製剤の効果は濃度、重量平均分子量、DS、 C_2/C_6 比により修飾を受け、わが国で使用している HES は 6%/70/0.5/4 と記載する。HES の区分からは作用時間は短い群に所属する。HES のコロイド分子分布は広く、低分子領域は腎から排泄され、分子量が大きくてもアミラーゼに分解されてから排泄される。6% HES70 の膠質浸透圧は血漿とほぼ同じであるため希釈液には使用しやすいが、低分子であ

るため半減期は 3 時間程度である。膠質浸透圧維持効果が希釈液として短時間であることを憂慮するなら、低分子型から中分子型の HES にすれば持続効果が期待できる。もう一つはハイドロオキシ化を調節させることも考えられる。ところが、DS はわずかの調整により尿中排泄に影響が大きいばかりでなく (Fig. 3)³⁾、血管透過性亢進状態に低分子コロイドでは容易に血管外に漏出し、その分解が遅ければ間質浮腫を遷延化させることになる。このためにも、分子量の大きさで調節するほうが分かりやすい。また、HES 製剤の特徴は溶媒を電解質液にすれば赤血球表面の陰性荷電 (ゼータ電位) を高め、血球同士の反発を高め antisludging 効果が期待できる¹⁴⁾。この点は、分子量が大きく (50kDa 以上) になると赤血球凝集能が亢進する Dx 製剤と異なる。

7. 合併症から見た人工コロイドの選択

・アレルギー

人工コロイドは高分子化合物であり、膠質浸透圧を得るためある程度の分子の大きさが必要であり、この点からもアレルギーは避けられない。アナフィラキシーの頻度は Dx は分子量が大きいほど頻度が高く、重症例が多い (Table 4)。これに対

Table 3 Characteristics of the different type of HES

重量分子量 (Mw)	高分子 中分子 低分子	450 ~ 480kDa 130 ~ 200kDa 40 ~ 70kDa
置換度 (DS)	高 低	0.6 ~ 0.7 0.4 ~ 0.5
C_2/C_6 比	高 低	> 8 < 8

(Treib, J., Baron, J.F., Grauer, M.T., Strauss, R.G.: An international view of hydroxyethyl starches. Intensive Care Med, 25 : 258 - 268, 1999. より引用)

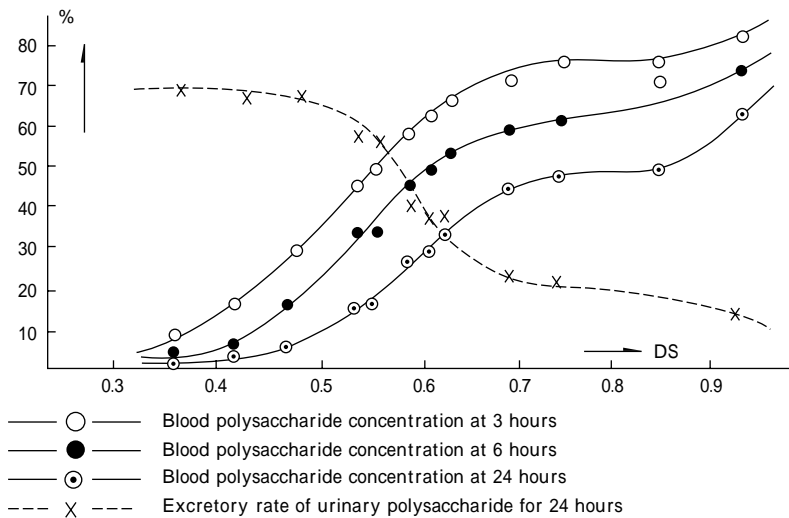


Fig. 3 DS と血中濃度、尿中排泄との関係

(玉田輝巳, 岡田孝道, 石田了三, 入倉 勉: 代用血漿剤としての Hydroxyethyl starch の研究: 第 1 報. 応用薬理, 4 : 505 - 510, 1970. より引用)

Table 4 Anaphylactic reactions to plasma substitutes

	n	軽症	中等症	重症	頻度
HES450	566,755	11	26	3	0.007%
Dx40	51,261	2	1	1	0.008%
Dx60/75	529,045	14	35	34	0.016%
修飾ゼラチン	6,028	1	2	1	0.066%
尿素架橋ゼラチン	6,151	4	2	3	0.146%

(Landis, E.M., Pappenheimer, J.R.: Exchange of substances through capillary walls. In: Handbook of Physiology, Circulation Sec 2, Vol 2. American Physiological Society, Washington DC, 1963, 961-1034. より引用)

し、最も抗体産生が低く、アナフィラシーを起こしにくいものは HES である¹⁵⁾¹⁶⁾。

・腎機能障害

人工コロイドを大量、長期間投与すると尿細管上皮細胞に空胞変性を認めるが、これはライソゾームによる代謝過程の異物処理像のため腎機能障害とは言えない。希釈液の代用血漿は使用量も 20ml/kg 程度と少なく、連日輸液するわけでないため腎機能障害は考えなくてもよい。わが国の代用血漿はいずれも低分子型のため問題はないが、10%DX40 は膠質浸透圧が高いため術中尿量が低下すると尿粘度上昇による尿管閉塞を起こす可能性はある¹⁷⁾。しかし、臨床経験上、HES70 は術中 1500ml 以上輸液した 98 例で術後 1 例の腎機能障害もないなど安全性は高い¹⁸⁾。希釈式自己血輸血そのものが術前から何らかの臓器障害症例には積極的に行わない手法であるため常識的に考えても術後腎機能障害が希釈液で危惧されることはないであろう。わが国で使用されている代用血漿を実験的に検討したところ、腎臓への組織変化は Dx に比べ HES 製剤のほうが少なかった¹⁹⁾。

・血液凝固障害

Dx, HES とも 2g/kg 程度では凝固線溶系には影響がない。HES による出血傾向の原因は詳しく解明されている。血管内皮細胞からの vWF 遊離を阻害し、VIII 因子を低下させる。さらに、VIII/vWF 複合体低下は血小板表面の受容体を介して血小板粘着能、凝集能を抑制するため血小板機能にも影響を及ぼす²⁰⁾。一般に臨床での最大許容量

Table 5 Influence of HES on coagulation (: 増加, : 低下, 0 : 正常)

	PTT	VIII /vWF
HES (200/0.5/13)		
HES (200/0.5/6)	0	0
HES (200/0.62/10)		
HES (70/0.5/4)	0	0

(Treib, J., Haass, A., Pindur, G.: Coagulation disorder caused by hydroxyethyl starch. Thromb. Haemostas, 78: 974-983, 1997. より引用)

は 30ml/kg と考えられ²¹⁾、APTT でもモニタリングはできるといわれている。万一、過剰投与による出血傾向が生じて FFP が有効である²²⁾。しかし、希釈液としての使用量は 20ml/kg 程度であるため、この量なら出血傾向は生じない。20ml/kg の中分子量 HES(200/0.5/6)でも出血傾向はなく、低分子量型とほとんど差がなかった (Table 5)²³⁾。ここで術中出血量で差がなくとも検査値で凝固能低下を示唆する場合の解釈が問題となる。しかし、術後は凝固能が亢進し、これを人工コロイドが軽度抑制することは深部静脈血栓防止に有利である²⁴⁾。また、一般に認識されている代用血漿による出血傾向の原因の多くは、単純に凝固因子希釈や末梢循環改善によるものであり、このことは血液希釈状態の本質であり、この責任すべてが人工コロイドに回帰すべきものではない。もし、出血量が血液希釈状態で僅かに増えたとしても実質的な血球成分の喪失も同様に増加しているかは改めて検証しなければならない。血液希釈状態では喪失血球量は確実に軽減されているはずだからである。ただ、今日の出血量測定は容量(吸引量)か重量(ガーゼ重量)しかなく、喪失血球量を簡便に測る方法がないことも事実である。450 kDa の高分子 HES では 1,000ml でも繰り返すなら出血傾向が生じることがあるため、希釈液としても問題がある²⁵⁾。また、希釈式と洗浄回収式を併用する時、血液処理量が増えると喪失血漿が多くなり、凝固線溶系が抑制されることになり、この場合の希釈液としての代用血漿は、10~15ml/kg くらいに止めた方がよい²⁶⁾。

8. 理想的な血液希釈液

自己血採血に続く希釈液としての性格上、循環血液量の安定性と20ml/kg前後での血液凝固能の影響が重要であり、過度な血液希釈状態や腎機能障害はほとんど考慮しなくてもよい。Dx製剤は血球凝集能の立場からこれ以上分子量を大きくできないが、40kDaの低分子量では血液希釈後の循環血液量維持に支障が出る。また、10%溶液では膠質浸透圧が高すぎ、血管内容量が増えたかと思うと速やかに尿中排泄され安定感に乏しい。さらに、アレルギーの頻度からもHES製剤のほうが安全性が高い。HES製剤でもわが国で使用されている70kDaの低分子型はDxと同様に循環血液量保持が長く続かない。低分子型は血管透過性亢進に対処できないため、分子量の大きさを調整することになる。ならば低分子型と合併症の頻度がほとんど変わらない200kDa前後の中分子量HES製剤がよい。僅かな検査値での凝固機能抑制はむしろ術後深部静脈血栓症抑制に働き、自己血返血により正常化することも期待できる。高分子型では血中滞留時間が長く、凝固系、組織蓄積性の影響が出る。また、採血と同量の希釈液による等量血液希釈を目指すなら、6%溶液が含水能の見地からもよい。人工コロイドは単一分子量ではないため、重量平均分子量で解釈されている。人工コロイドの分子量のバラツキの程度を分散度で示し、人工コロイドの重量平均分子量(Mw)を数平均分子量(Mn)で除して求める。合併症の見地からはなるべくバラツキ(分散度)の小さなコロイドがよい。というのは低分子領域のコロイドは早期に血管外から排泄され膠質浸透圧発生に関与しないし、高分子領域のものはアレルギー、凝固

能、組織蓄積性の合併症を増やすことになる。ならば中分子量HESのうち、ペンタスターチよりペンタフラクションの方が分散度が小さく(Table 6)、血管外漏出が少ないことがリンパ流量の低下から示唆されている²⁷⁾。溶媒も問題である。わが国の代用血漿の溶媒は多岐にわたるが(Table 7)、細胞外液を補充するとの観点に立てば電解質液が選択される。その場合、希釈液は一時的であれ急速・大量に輸液されるため晶質浸透圧の浸透圧比1が望ましい。また、人工コロイドを赤血球製剤に加えて粘度低下を画策するなら代用血漿の溶媒は生理食塩水がよい。

9. 中分子型が普及したら

中分子型代用血漿が普及したら何が変わるのであろうか。従来までの低分子型は出血を伴わない症例での使用に限られ、血管拡張や末梢循環改善のための一時的な血漿増量剤として使用されることになる。中分子型は実際の出血や自己血採血に備えることになる。分子量が大きくなれば血管透過性が亢進しても容易にコロイドが血管外に漏出しないはずである。現在、わが国には低分子型代用血漿しかないため、アルブミンですら血管外に漏出する血管透過性亢進状態には対処できない。

Table 6 Molecular weight distribution of colloidal solutions

	Mw(kDa)	Mn(kDa)	Mw/Mn
アルブミン	69	69	1.0
Dx40	40	25	1.6
ペンタスターチ	264	63	4.2
ペンタフラクション	280	120	2.3
ヘタスターチ	450	70	6.4

Table 7 Comparison of plasma substitutes

	コロイド	Mw(kDa)	濃度(%)	溶媒	PH	浸透圧
低分子デキストランL注	デキストラン	40	10	乳酸リンゲル液	5.4	約1
低分子デキストラン糖注	デキストラン	40	10	5%ブドウ糖	4.5	約1
サヴィオゾール	デキストラン	40	3	乳酸リンゲル液	8.0 ~ 8.4	約1
サリンヘス	ヒドロキシエチルデンプン	70	6	生理食塩水	5.0 ~ 7.0	約1
ヘスパンダー	ヒドロキシエチルデンプン	70	6	Na 105.6, K4.0, Ca2.7, Cl 92.3, Lactate 20(mEq/L) ブドウ糖 1%	5.0 ~ 7.0	約1

希釈式自己血輸血（急性血液希釈状態）の安全性を担保する意味でもわが国での中分子量型 HES 製剤の普及が望まれる。これは何も特別なことではない。欧州では日常に使用している中分子型代用血漿のことなのである。

文 献

- 1) 小堀正雄：術前希釈式自己血輸血の普及上の問題点。日臨麻会誌，18：623-627, 1998.
- 2) Goodnough, L.T., Grishaber, J., Monk, T.G., et al. : Acute preoperative hemodilution in patients undergoing radical prostatectomy : A case study analysis of efficacy. *Anesth Analg*, 78 : 932-937, 1994.
- 3) Brecher, M.E., Rosenfeld, M. : Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion*, 34 : 176-179, 1994.
- 4) Gisselsson, L., Rosberg, B., Ericsson, M. : Myocardial blood flow, oxygen uptake and carbon dioxide release of the human heart during hemodilution. *Acta Anaesth Scand*, 26 : 589-591, 1982.
- 5) Messmer, K., Kreimeier, U., Intaglietta, M. : Present state of intensional hemodilution. *Eur. Surg. Res.*, 18 : 254-263, 1986.
- 6) Kobori, M., Negishi, H. : Influence of isoflurane anesthesia on coronary blood flow and myocardial oxygen tensions : Comparison of normal and hemodilution state. *自己血輸血*, 9 : 201-206, 1997.
- 7) Fowley, N.O., Holmes, J.C. : Blood viscosity and cardiac output in acute experimental anemia. *J. Appl. Physiol.*, 39 : 453-456, 1975.
- 8) 高折益彦：血液希釈と自家血輸血。麻酔，29 : 1433-1442, 1980.
- 9) Takaori, M., Safar, P. : Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. *Kawasaki Med.*, 2 : 211-222, 1976.
- 10) Nees, J.E., Hauser, C.J., Shippy, C., et al. : Comparison of cardiorespiratory effects of crystalline hemoglobin, whole blood albumin, and Ringer's lactate in the resuscitation of hemorrhagic shock in dogs. *Surgery*, 83 : 639-647, 1978.
- 11) Hauser, C.J., Shoemaker, W.C., Turpin, I., et al. : Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 150 : 811-816, 1980.
- 12) Treib, J., Baron, J.F., Grauer, M.T., et al. : An international view of hydroxyethyl starches. *Int. Care. Med.*, 25 : 258-268, 1999.
- 13) 玉田輝巳，岡田孝道，石田了三，他：代用血漿剤としての Hydroxyethyl starch の研究：第 1 報。応用薬理，4 : 505-510, 1970.
- 14) 後藤幸生：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。循環制御，9 : 301-306, 1988.
- 15) Laxenaire, M.C., Charpentier, C., Feldman, L. : Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes : Frequency, risk factors, mechanisms. *Ann. Fr. Anesth Reanim.*, 13 : 301-310, 1994.
- 16) Dieterich, H.J., Kraft, D., Sirtl, C., et al. : Hydroxyethyl starch antibodies in humans : Incidence and clinical relevance. *Anesth Analg*, 86 : 1123-1126, 1998.
- 17) Chinitz, J.L., Kim, K.E., Onesti, G., et al. : Pathophysiology and prevention of dextran-40-induced anuria. *J. Lab. Clin. Med.*, 77 : 76-87, 1971.
- 18) 上山博史：人工膠質液の使い方を探る：代用血漿の経済効果。臨床麻酔，22 : 197-203, 1998.
- 19) 山崎裕充：低分子 HES の腎に及ぼす影響：低分子 dextran との比較による研究。麻酔，24 : 26-43, 1975.
- 20) Boldt, J., Muller, M., Heesen, M., et al. : Influence of different volume therapies on platelet function in the critically ill. *Int. Care. Med.*, 22 : 1075-1081, 1996.
- 21) 斉藤勇一郎，内田寛治，山本博俊，他：凝固能検査値と臨床的出血傾向から評価した代用血漿剤ヘスバンダーの許容使用量の検討。麻酔，48 : 238-243, 1999.
- 22) 湯浅晴之，古賀義久：ヒドロキシエチルスターチの止血機構への影響。臨床麻酔，22 : 204-208, 1998.
- 23) Treib, J., Haass, A., Pindur, G. : Coagulation disorder caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemostas.*, 78 : 974-983, 1997.
- 24) 山田典一，藤岡博文，中野 昶：深部静脈血栓症・肺塞栓症の予防と治療。臨床科学，32 : 1531-1537, 1996.
- 25) Lockwood, D.N.J., Bullen, C., Machin, S.J. : A severe coagulopathy following volume replacement with hydroxyethyl starch in a Jehovah's Witness. *Anaesthesia*, 43 : 391-393, 1988.
- 26) 伊澤英次，住田 恵：Hydroxyethyl starch の凝固線溶系への影響。臨床麻酔，17 : 453-457, 1993.
- 27) Traber, L.D., Brazeal, B.A., Schmitz, M., et al. : Pentafraction reduces the lung lymph response after endotoxin administration in the ovine model. *Circulatory Shock*, 36 : 93-103, 1992.