

臨 床

新代用血漿剤スーパミンプラスの臨床的実験的研究

京都府立医科大学麻酔学教室

青 地 修*・後 藤 幸 生・竹 下 鎮 雄・安 中 寛

〔原稿受付：昭和40年12月20日〕

Clinical Experimental Study on New
Plasma-Expander, "Supamin-Plus"

by

OSAMU AOCHI, YUKIO GOTOH, SHIZUO TAKESHITA
and HIROSHI YASUNAKA

Dept. of Anesthesia Kyoto Furitsu University of Medicine

New plasma-expander, Supamin-plus contains sod. alginic acid as the mainfactor. The clinical results of its administration were examined. This solution could keep the blood, pressure and the pulse rate within normal limits, although hemodilution was recognized. No abnormal findings were obtained. However two further experimental studies were performed for its effects on kidney-function and hemolysis. For kidney-function, N.P.N., urinary volume and renogram were examined. And they were found to be kept normal. Comparative studies on hemolysis with several solutions testified this solution to be more protective than normal saline as control.

わが国の現況では輸血用血液の確保は極めて困難であり、しかも血清肝炎其他の副作用の危険に常にさらされている。一方日常の臨床に於いては輸血を節減する努力が十分に払われているとは云い難い。1バイント輸血(400cc)が不必要且有害であるとは近来米国に於いても盛んに主張されている。そこでわれわれは優れた Plasma expander の必要性を痛感せざるを得ないのである。この度スーパミンプラスを臨床的に使用して観察する事が出来たので、茲に報告する。

スーパミンプラスは500ml 中に下記の成分を含有していると記載されている。

アルギン酸ナトリウム	2,000mg
Ｌ-イソロイシン	950mg
Ｌ-ロイシン	1,275mg
塩 酸 リ ジ ン	2,400mg

Ｌ-メチオニン	950mg
Ｌ-フェニルアラニン	1,275mg
Ｌ-スレオニン	950mg
Ｌ-トリプトファン	325mg
Ｌ-バリン	950mg
Ｌ-アルギニン塩酸塩	1,925mg
Ｌ-ヒスチジン塩酸塩	850mg
Ｌ-アスパラギン酸ナトリウム	2,075mg
アミノ酢酸	1,075mg
Ｄ-ソルビット	25,000mg
塩酸ピリドキシン	25mg
シアノコバラミン	5μg
塩化ナトリウム	1,500mg
塩化カリウム	75mg

以上の如くであつて、上記のアルギン酸ナトリウムは低重合で平均重合度100、平均分子量20,000〔極限粘

表 1

	スーパミンプラス	E S ポリタミン	モリアミン 2	リンゲル
K ⁺	2.25 (2.1) mEq/L	10.0mEq/L	0	4mEq/L
Na ⁺	98 (100.0) mEq/L	6.75mEq/L	9.90mEq/L	147mEq/L
Cl ⁻	121 (100.03) mEq/L	35.61mEq/L	51.32mEq/L	157mEq/L
Ca ⁺⁺	—	—	—	6mEq/L

表 2

年 令		15~25	26~35	36~45	46~55	56~65	66~75	76以上	計
性 別	男 子	2	—	2	3	6	5	1	19
	女 子	5	4	4	1	1	1	—	16

* 麻酔科部長，助教授

度0.060~0.100 (l/g)〕であると標示されている。

われわれは大量使用に備えて，本剤の電解質濃度を測定し，他のアミノ酸製剤と比較した。結果は次の通りであるが，本剤は他剤と異つて電解質を意識的に配合してあるので，その濃度が高いのは当然である。測定法は炎色比色計によつた。(表1)

§1 本剤投与症例について

われわれの全症例は35例で之を年令別，性別に見ると表2の通りである。

更に之を手術別に分類すると次の通りである。(表3)

表 3

肺 手 術	1 例
上 腹 部 手 術	
胃 癌	3 例
胃 潰 瘍	8 例
胆 膵	4 例
そ の 他	1 例
下 腹 部 手 術	
腸 手 術	4 例
子 宮 癌	2 例
前 立 腺	1 例
頸 部 手 術	
喉 嚨	2 例
悪 性 甲 状 腺	1 例
そ の 他	2 例
骨 手 術	
脊 椎 手 術	3 例
四 肢 骨 手 術	2 例
股 関 節 手 術	1 例
計	35 例

又之らの症例に施行された麻酔法は次の通りである。(表4)

表 4

G. O. F.	27例
G. O. P.	3例
G. O. E.	1例
G. O. + I. V.	2例
G. O. + S. C. C.	2例

(備考) F=Fluothane, P=Penthrane,
E=Ether, I. V.=Pentothal

§2 スーパミンプラス投与法について

われわれの本剤の投与例を分類すると，次の3群となる。

1) 単 独 使 用 群	21例	(500cc 18例 1000cc 2例 800cc 1例)
2) 少量輸血併用群	5例	(500cc 3例 1000cc 2例)
3) 大量輸血併用群	9例	(500cc 6例 1000cc 3例)

スーパミンプラスの使用量は手術当日の量を記述したもので，この外に全例に互つて，5%ブドウ糖液500~1500ccが併用されている。又単独使用群の出血量は図1の通りである。

少量輸血併用群では出血量と輸血量の関係は図2の通りである

大量輸血併用群での出血量と輸血量の関係は図3の通りである。

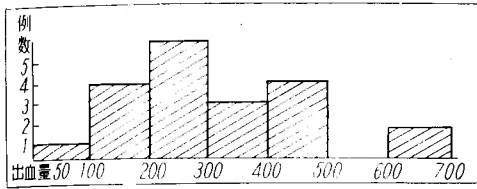


図 1

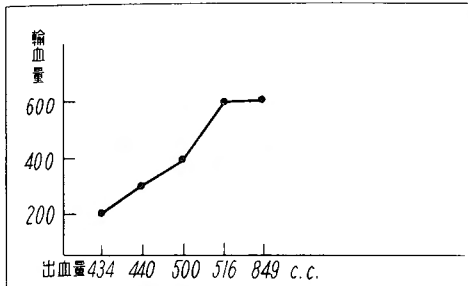


図 2

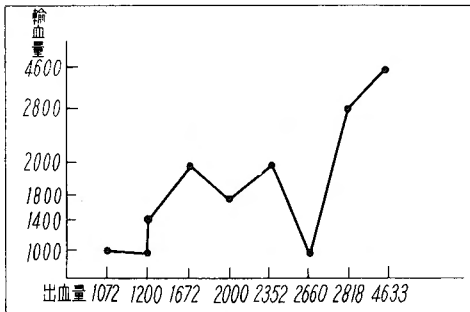


図 3

§3 われわれの臨床例の成績について (図4, 図5, 図6)

(1) Ht 値の変動について

図4の如く単独使用群即ち無輸血群での下降が最も著明であり、少くも術後一週間迄は恢復の傾向を示さない。

(2) Hb の変動について

Ht と殆んど同様の傾向を示す。然し Ht よりは稍下降度は弱く、恢復も多少速い様である。

(3) 血漿総蛋白の変動について

大体に於て下降を示し、無輸血群に強いがその恢復は Ht や Hb より速い様である。然し之は術後の食事栄養摂取と関係がある。

(4) A/G 比の変動について

之に就ては一定の傾向を見る事は出来ない。之は患者の原病の種類、程度に基く変動の方が影響が大きい

からであろう。

(5) アルカリーフォスファターゼの変動について
之に就ても何ら一定の傾向を認める事は出来ない。A/G 比と同様原病の影響が大きいためであると考えられる。

(6) 尿量及尿比重について (図7)

之らについても一定の傾向は認められない。然し乍ら腎機能に与える影響について論ずるためには更に詳細な研究が必要である。

(7) 血圧の変動について

臨床例で本剤と血圧の変動の分析をする事は難しい。何故なら麻酔剤や手術侵襲及び個体差による変動の方が大きいからであり、所謂血圧上昇剤による変動とは比較にならないからである。然し乍らわれわれの全症例に於いて、血圧は略々正常域に保たれ、脈搏も強い頻脈を見た例はない。之は矢張り本剤の循環血液量保持作用に帰す可きものと思われる。

§4 Supamin-plus 投与の腎機能に対する影響

——特に Renogramによる検査を中心に——

最近 plasma expander 投与後に急性腎不全が来た例の報告がなされている。

果して代用血漿として特異の長所を有する本剤も亦、この様に腎機能に悪影響をもたらすものであれば、我々臨床家にとつて由々しき問題である。

我々はこの様な不安を解決するために腎機能を Renogram, 尿量, 尿比重, Fischberg 氏濃縮試験, N.P.N., Urea Nを測定してその結果を検討した。

1) Renogram について

131 Iでラベルした Hippuran を体重1キログラム当り 0.2 μ c 静注すると、Hippuran は腎より排泄されるため腎における γ 線の時間的消長をシンチレーションカウンターで測定し曲線で表示したのが Renogramであり、図8の様に正常腎では A,B,C の各 Segment よりなつた特長ある曲線が得られる。

この曲線の解析は、A-Segmentは腎臓血管容量であり、B-Segmentは腎尿細管機能——腎血流量(蓄積率)、と腎盂腔尿流状態であり、C-Segmentは尿路通過状態を意味すると云われている。

例へば腎血管を結紮した無機能腎では各 Segmentは得られず図8の様に、線の消長は低く長く続く。尿路閉塞の場合では、線量は時間を追つて増加し減少するのに長時間を要する。慢性糸球体腎炎の時には B, C

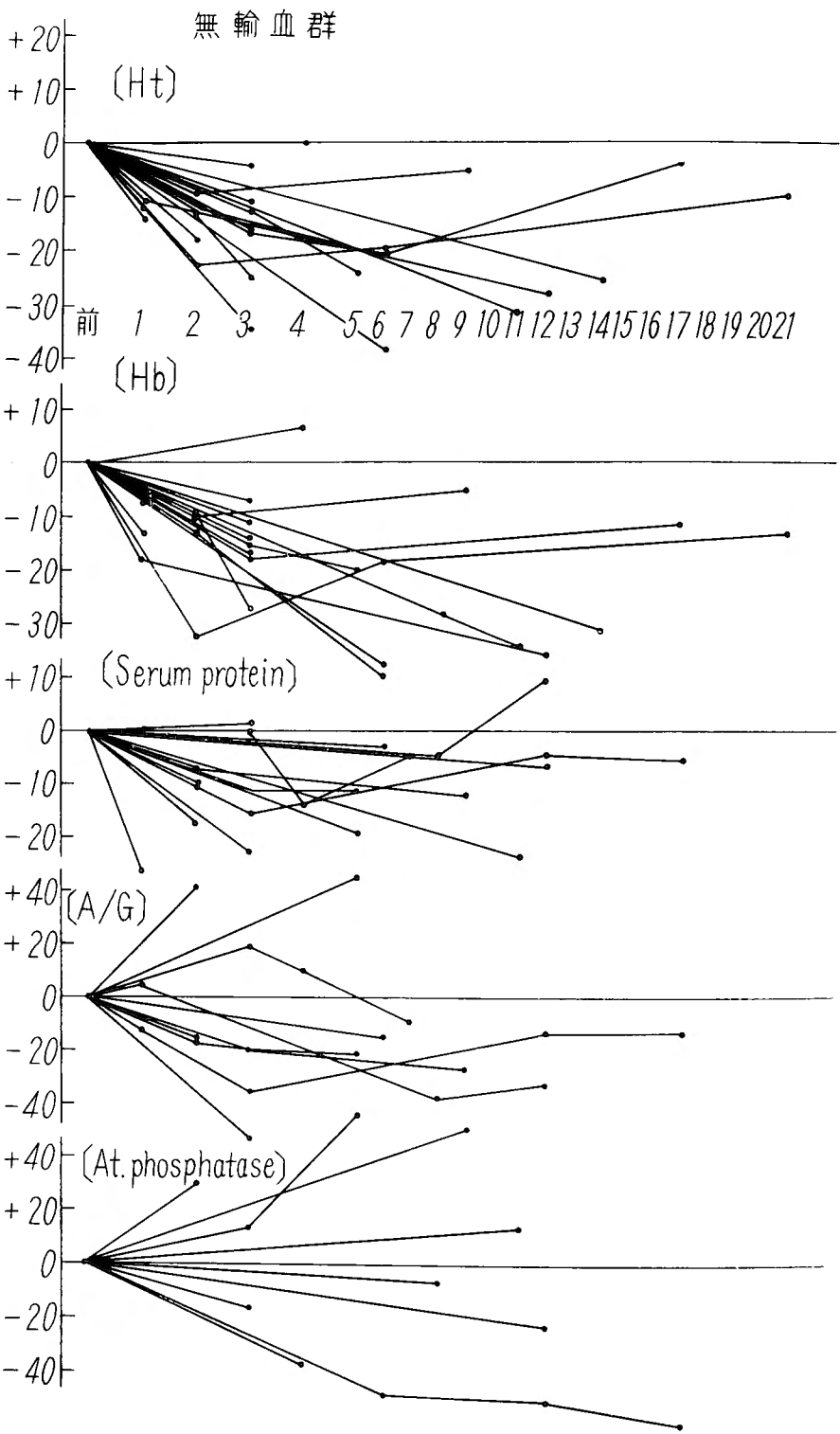


図 4

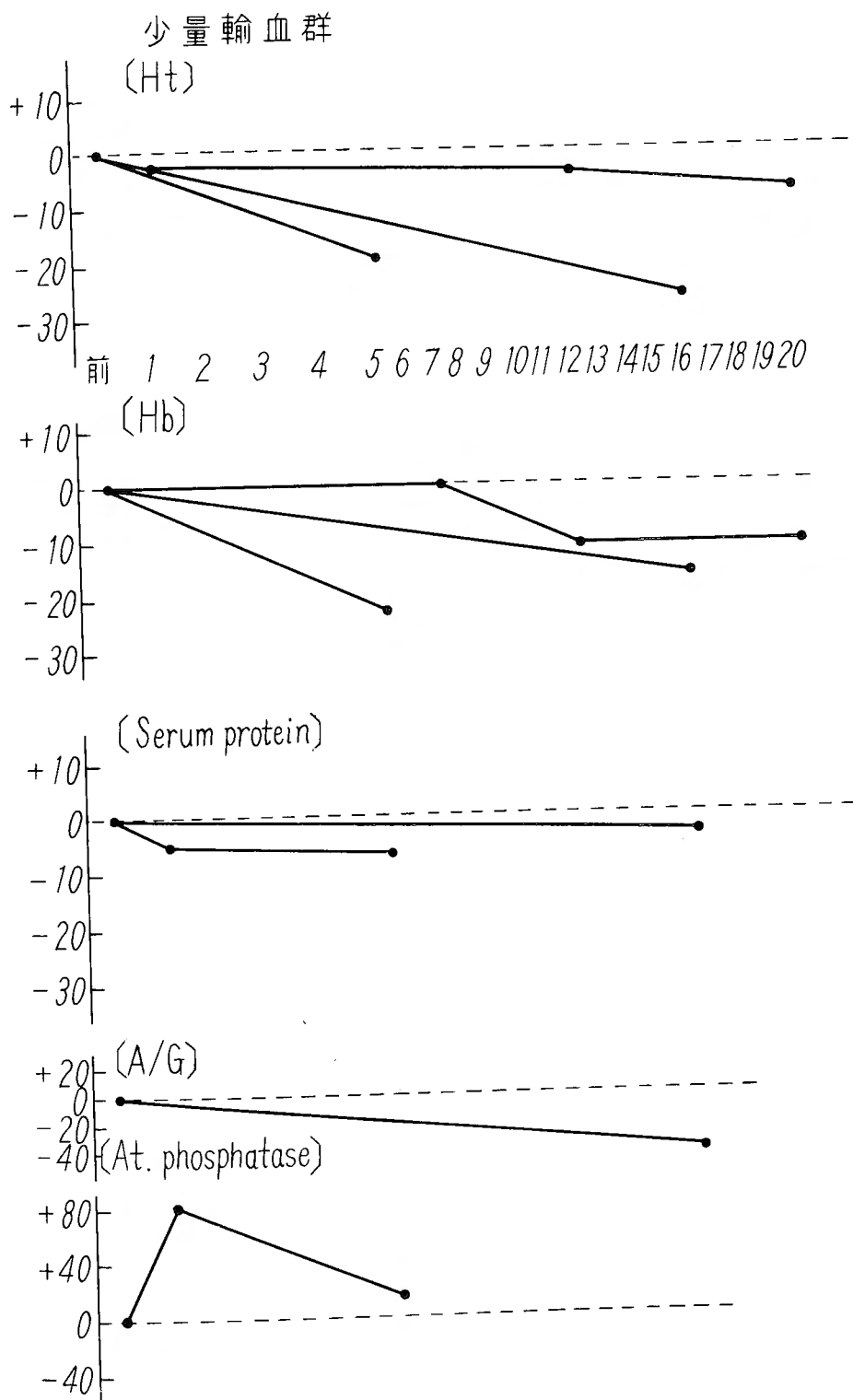


図 5

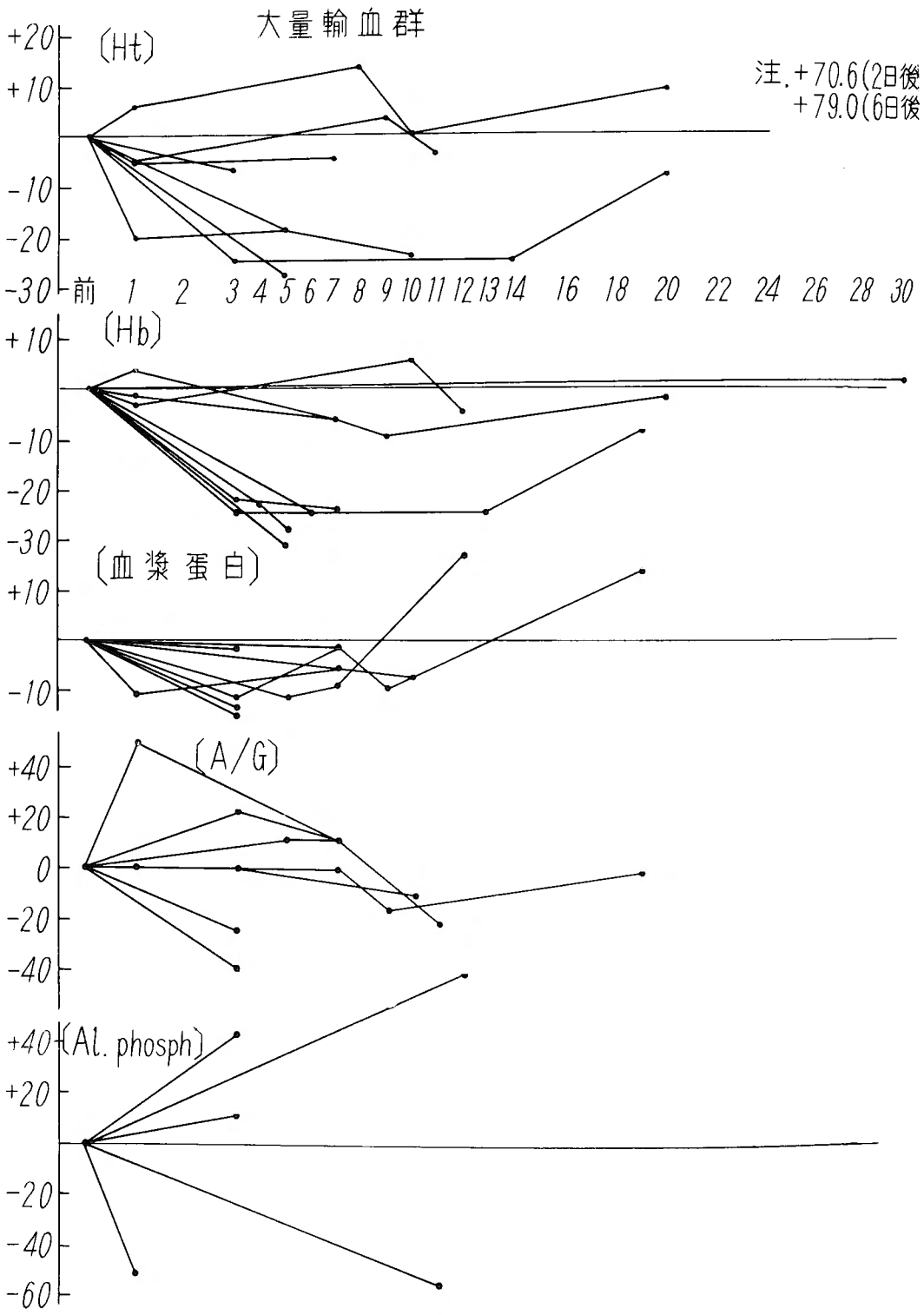


図 6

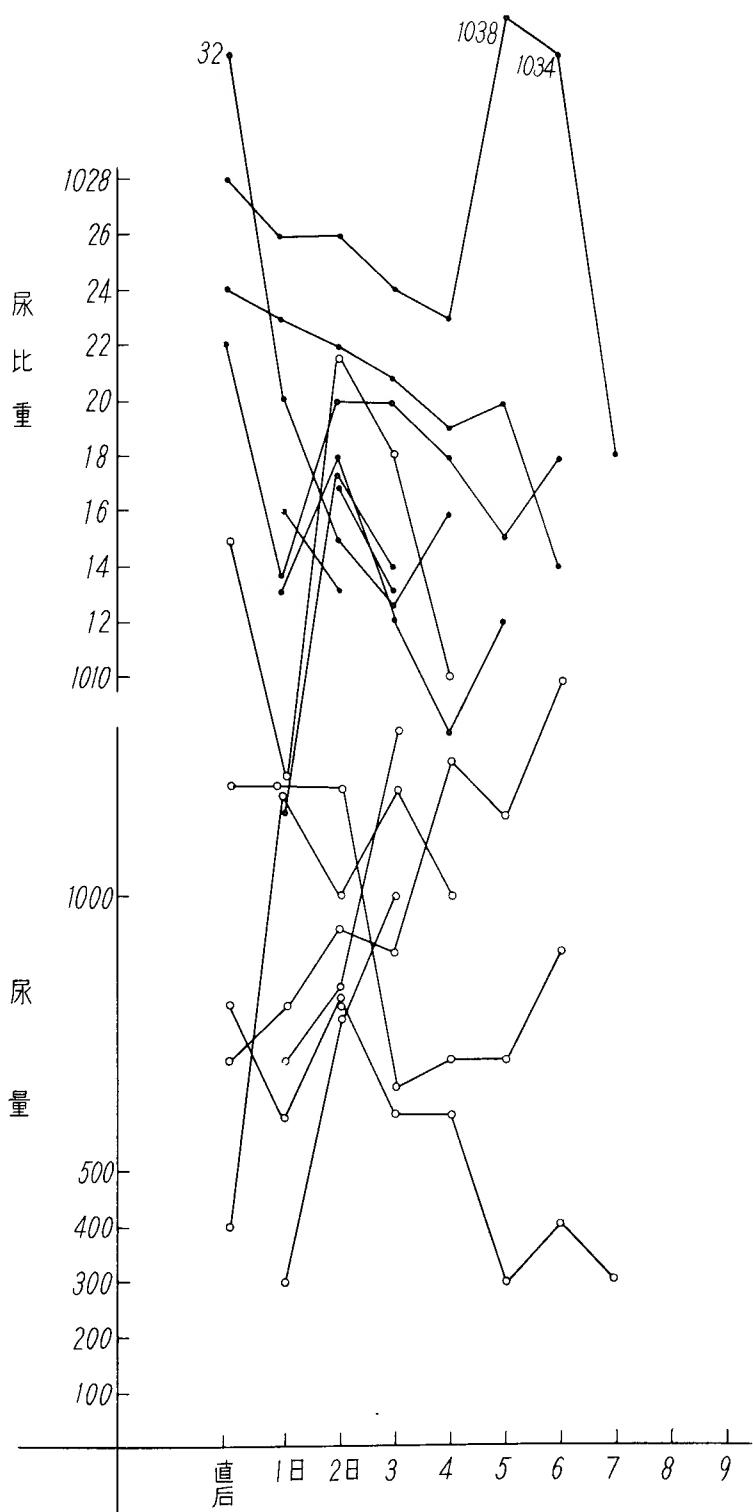


図 7

表 5

			投与前	投与直後	術後1日	2	3	4	5	6	7	Fischberg濃縮テスト
小○良○	レノグラム	正	正					正				早朝1019
♂ 24才	尿 量			600	200			400		800	900	1時間後1022
55kg	尿 比 重			1012	1020			1020		1018	1010	2時間後1016
右 慢 中		Urea N 15mg/dl						Urea N 13mg/dl				
富○千○子	レノグラム	正	正					正				早朝1023
♀ 14才	尿 量			1000	1600	1000	1600	1550	2100	1400		1時間後1015
52kg	尿 比 重			1006	1010	1006	1013	1010	1013	1012		2時間後1018
右 慢 中							N.P.N. 28mg/dl					
卵○繁○	レノグラム	正	正					正				早朝1031
♂ 22才	尿 量			1000		800	1200	1000	1400	1600		1時間後1027
47kg	尿 比 重			1020		1020	1020	1017	1020	1018		2時間後1027
右 慢 中							Urea N 16mg/dl					
中○富○	レノグラム	正	正					正				早朝1021
♂ 43才	尿 量			1300	1500	1000	600	900	1100	1000		1時間後1008
65kg	尿 比 重			1018	1016	1024	1030	1025	1020	1015		2時間後1012
上顎洞炎							N.P.N. 23mg/dl					
町○協○	レノグラム	正	正					正				早朝1018
♀ 19才	尿 量			1300	1500	1000	600	1200	1000	1100		1時間後1020
45kg	尿 比 重			1018	1016	1024	1030	1020	1016	1015		2時間後1022
左 慢 中							N.P.N. 21mg/dl					

Segment が延長し全体として 排泄遅延がある。
いずれにしても Supamin-plus 静注により腎障害が
発生すれば、その Renogram は排泄遅延の曲線が得ら
れるものと予想される。

2) 実験方法
術中の輸血の腎機能に対する影響を考へ出血の少な
い鼓室形成術、上顎洞炎根治術の患者を選び、術前
心、肺、腎、血液その他の検査が正常である事を確認
しておき、手術前日に対照の Renogram を取っておく。
麻酔は0.4%ラボナール300mg～500mg滴下、S. C. C.
30mg～40mg静注後気管内挿管し、N₂O 4:1 O₂ 2:1の半
閉鎖式で維持し、時々ラボナール、オビスタンを追加
し手術を行なう。
術中 Supamin-plus 1000ml を静注し、麻酔覚醒直後
二度目の Renogram を取る。
術後毎日尿量、尿比重を測定し、今迄の腎不全の報
告で乏尿が発生していると思われる術後4日目に三度

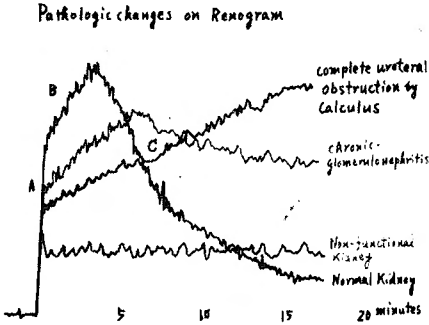


図 8

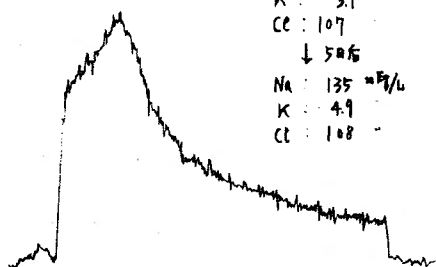
目の Renogram を行ない、更に N. P. N. Urea-N.
Fischberg 氏濃縮検査を行ない対照と比較検討した。

3) 結果
以上我々が行った実験から表5及び図9、図10の様
な成績を得ているが Renogram の変化は Supamin-plus

小口良○ 24才 55kg 右慢中
Supamin plus 投与前 Renogram

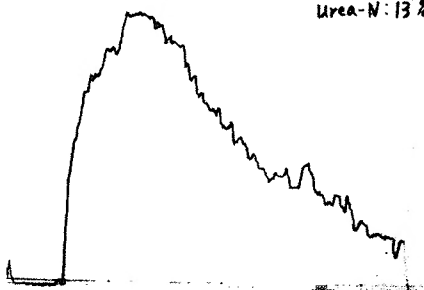
Urea N: 15 mg/dl

Na: 145 mEq/L
K: 5.1
Cl: 107
↓ 5日後
Na: 135 mEq/L
K: 4.9
Cl: 108



小口良○
Supamin plus 1000cc 投与直後

1 2 3 4 5 6 7
尿量 600 200 400 800 800
尿比重 1.012 1.020 1.020 1.018 1.010
↑
Urea-N: 13 mg/dl



小口良○
Supamin 投与後 4 日目

Fischberg 濃糖試験

起床時: 1.019
1 時間後: 1.022
2 時間後: 1.016

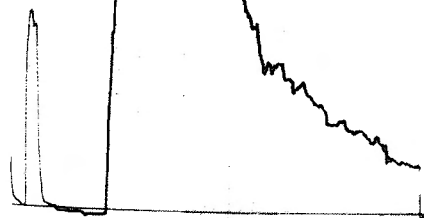
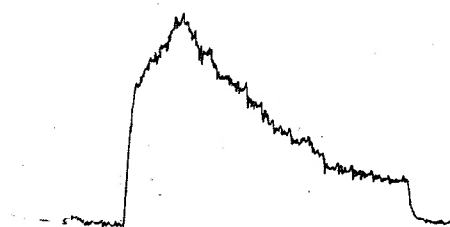


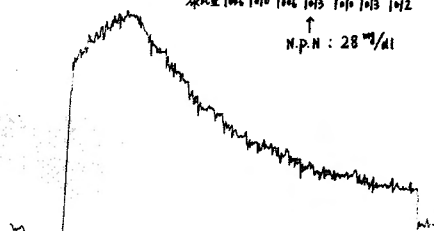
図 9

富○ 40才 14才 52.5kg 右慢中
Supamin 投与前 右腎 Renogram



富○ 40才
Supamin 1000cc 投与直後 右腎

1 2 3 4 5 6 7
尿量 1000 1600 1000 1600 1500 2100 1400
尿比重 1.006 1.010 1.016 1.013 1.010 1.013 1.012
↑
N.P.N: 28 mg/dl



富○ 40才
Supamin 1000cc 投与 4 日目

Fischberg 濃糖試験

早朝 1.023
1 時間後 1.015
2 時間後 1.018

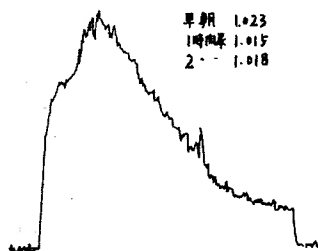


図 10

を術中 1000ml 静注したにもかかわらず、実験前、我々が想像していた様な腎より排泄遅延のパターンは 1 例も見られず、投与直後も、術後 4 日目にも投与前と同様な健康腎の Renogram が得られている。

ただ Renogram が正常でも 3 例において投与後 4 日目において N. P. N の軽度上昇が見られ尿量の減少しているのが見出された。

4) 考 按

我々は今回少数例ではあるが Renogram を中心とし

て Supamin-plus の腎に対する影響について検索を行った。その結果、麻酔中に Supamin-plus 1000ml の輸液にもかかわらず Renogram の異常は見られなかった。

しかしその中には術後4日目に軽度ではあるが尿量減少と N. P. N. の軽度上昇を見た事実は術前より腎障害のある患者、大量出血があり大量輸血を行ない、又 Supamin-plus を大量輸液をした場合、又術後1000ml 以上を連日投与した時、術中長時間ショック状態にさらされた時、等に稀に腎機能障害を発生させ得るものではないかと想像される。

更にこの問題は動物実験、人体実験でくわしい腎機能検査、電子顕微鏡を含めた組織学的検索を要するものと思われる。

§5 赤血球に及ぼす影響（各種溶液との比較）

代用血漿は輸注後、ある程度の時間血管内にとどまることが要求される。理想的な代用血漿の条件として種々の項目が、かけられているが、溶血を起さないことなども必要である。この点に関して、次の如き方法で、溶血度を検べ又他の代表的な代用血漿及びアミノ酸剤、対照として生食水と比較検討した。

1) 方法

Supamin-plus 溶液はこれを試験管内にて生食水にて倍進稀釈し、この各10ml宛の試験管列を作る。その他の各種溶液は各々その使用原液 10ml 宛試験管内にとる。

赤血球は採血後、1 昼夜以内に毎分2000回転の遠心器にかけてその血球沈層に対し、次の組成の再浮游用液を加えて之の血液の量となし血球を再浮游させ調整したものを使用した。（ミドリ十字社製）

クエン酸ナトリウム	0.22gr
クエン酸	0.16gr
ブドウ糖	0.44gr
塩化ナトリウム	0.54gr
100ml中	

この血球浮游液 2 ml 宛を上記各溶液中に静かに滴下混合し、冷室内に静置した。24時間毎に溶血の状態を比色観察、その都度静かに混合して静置し、約10日間に互つて溶血度の進行状態を check した。

別に比色対照液として 100 % 完全溶血させた液をその倍進稀釈列を作つてこれと対比比色して溶血度とした。又補液の滲透圧を Beckmann の装置を用い氷点降下度を測定し更に島津製作所の pH meter で pH も合せ測

定した。

2) 成績

各種輸液剤による溶血度の進行状態はグラフに画くと図11の如くなる、即ち Supamin plus は各種剤共3日目位迄は溶血は認められず、4日以降において初めて軽度の溶血を現わし、漸時増加はするが、10日後においても平均 1.5% の溶血度を示すに過ぎない、これは生食水に比べても溶血度は低いものであることがわかる。一方代表的代用血漿剤であるデキストラン製剤は高分子、低分子共に生食水よりも溶血度は高く24時間後既に 0.8%、3日後には 1.5 % を示すことから明らかである。又アルギノンの如きは溶血度の進行は日と共に著しいものがある。他方アミノ酸製剤では生食水、Supamin plus に比し僅かながら早い時期より溶血が始まる如くみえるが殆ど進行せず、むしろ日と共に溶血度は低くなつていのがわかつた。このアミノ酸とデキストランの混合溶液ではやはりこれらの中間的溶血度を示していることは興味あることである。

又、各被検液の氷点降下度及び pH は表 6 に示す如く

表 6 各種被検補液剤の氷点降下度 (Δ) 及び pH

	Δ (°C)	pH
Supamin plus	1.255	5.93
加糖アミノ酸(モリアミンS2)	1.044	6.12
アルギン酸ソーダ(アルギノン)	0.705	5.21
高分子デキストラン (マクロデックス)	0.610	3.30~4.03
低分子デキストラン (デキストロン)	0.600	4.56~4.81
アミノ酸加デキストラン (パンアミンD)	0.555	5.72
生食水 (対照)	0.562	6.80

で、大部分はほぼ等張であつたが、Supamin plus はやや高張液である。一方 pH に関してはデキストラン製剤が強酸性を示した以外は弱酸性であつた。従つてこれら滲透圧及び pH の影響も赤血球膜に対して複雑に関与するものと考えられる。

3) 考 按

電解質液はその溶液中の塩類、Na, K, Cl 等の ion は細胞内外の滲透圧に関係し、従つて赤血球膜に対しても、そのバランスの如何によつては破壊的に作用するのであつて溶血現象も起り易い。一方以上の実験成績からもわかる様にアミノ酸、蛋白は逆に赤血球膜に対して保護的に働いていることが推定される、Supamin

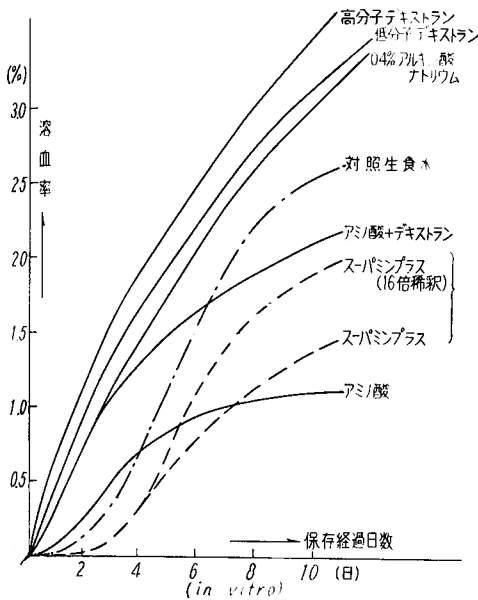


図11 スーパミンプラスの赤血球に及ぼす影響
(各種補液剤との比較)

はこれらアルギン酸、アミノ酸、電解質が適当に混合せられておりやや高張ではあるが、赤血球膜に対しては、むしろ保護的に作用しているように思われる。

全編の考察

友田、井口は1959年に低重合アルギン酸ソーダに就て基礎的及び臨床的な広汎な研究を発表しているが、その補液剤の組成はアルギン酸ソーダの量を除き、本剤とは可成り異つたものである。従つてその研究成果が必ずしも本剤による効果と一致しない点も考えられる。又友田、井口はアルギン酸ソーダの抗血液稀釈作用について脾の貯蔵血液の放出を指摘しているが、そのHb. Ht.の変動について10~5%の増加を示しているが、井口の著書「臨床血液学」の中では矢張り軽度の低下を認めている。われわれの例でもHb. Ht.の低下は著明であるが、われわれはかかるhemodilutionは他のPlasma expanderと同様当然の事と考えている。然るに友田、井口は火傷動物の実験ではAlginonによりその血液濃縮を治癒せしめたと云つてゐるが、この關係に就いての説明が不充分である。

われわれはHb. や Ht. の低下は当然であるが、一定以下になり酸素供給を障害せざる限りは大きな問題ではなく、それよりも血圧及び循環血液量の維持能力の方がより大切であると考え、残念乍ら臨床例では一定の変動を分析し得ないが、全例全経過に互つて低血圧及び頻脈を見ず、正常域に保持し得た事は大き

な価値があると考え、

A/G比及びAl. phosphataseについては一定の傾向を認め得なかつた事は当然でもあるが、更に肝機能については今後一層追求するならば、興味があり有益な結果が得られるであろう。

術後尿量については之もまた一定の傾向が見られなかつたが、われわれの症例では何れも無尿又は乏尿を見たものはない。然し乍ら腎機能に与える影響については充分な探索が必要であり、万が一にも副作用が存在するとすれば由々しき問題でもあるので、特に症例を撰び、Renogramにより追究を試みた。その結果Renogramには何ら有意の異常は認められないが、術後4日目に軽度ではあるが、尿量の減少とN. P. N.の軽度上昇を見たので、術前より腎障害のある患者、大量出血等で長時間低血圧や酸素不足状態にあつた患者に対する術後の本剤の大量投与(1500ml以上)については一応充分の注意が必要である。然し之については本剤のmicrocirculationに与える影響についての精細なる研究が必要で今茲に早急な結論を引き出すことは出来ない。一般に低分子補液剤はその特徴として、microcirculationについて良い影響を与えるものと信ぜられ、sludgingを防ぎ、arteriolesとvenolesとのshuntを抑制するものである。所が本剤の如く、各種アミノ酸製剤の添加及び比較的、高電解質濃度(特にK⁺)に調整された場合に於けるmicrocirculationに与える影響については今後より慎重に研究が行われる可きである。この点明瞭なる解明が早急に待たれる所以である。

又われわれはかかる大量の補液に用いられる溶液についてはその赤血球に与える影響についての吟味が、安全性の研究の一部として是非とも必要であるとの考えから、各種溶液との比較に於てその溶血度について調査を行つた。その結果本剤はむしろ赤血球膜に対して保護的に作用していることが明かとなつた。然もそれはアミノ酸と電解質の添加がより有効に作用していると考えられるのである。

むすび

われわれはスーパミンプラスを35例の手術例に投与し、その影響を臨床的に検索するとともに、更に別に腎機能についてRenogramを中心とする検査を施行し、実験には溶血度について各種溶液との比較実験を行つた。その結果、更に精細なる研究の必要性を強調すると共に、正しい使用法の下に必要な注意を払うかぎり、そのPlasma expanderとしての有効性を確認したのである。