市販血漿代用剤の粘度について^{*1}海野勝男, 佐藤悦子, 志村裕子^{*2}秋田大学医学部付属病院薬剤部^{*3}Viscosity of Commercial Plasma Expanders^{*1}KATSUO UNNO, ETSUKO SATO and YUKO SHIMURA^{*2}Pharmacy, Akita University Hospital^{*3}

Viscosity and relative suspension value (RSV) of several brands of commercial plasma expanders were studied. At any temperature of 20, 25 and 37°, 10% dextran 40 showed the highest viscosity, followed by 6% dextran 70, hydroxyethyl starch (HES), plasma and isotonic sodium chloride solution, in that order. The higher the viscosity of fluid infusion became, the larger the change of viscosity due to variation of temperature. It is, therefore, desired that high viscosity fluid infusion be warmed up to the body temperature before use, especially in cold winter. Caution should be taken in large-dose administration of high viscosity plasma expanders (eg, 10% dextran 40) to patients predisposed to hyperviscosity of the blood. In the test on RSV, 5% glucose solution and isotonic sodium chloride solution produced better results than HES and dextran preparations.

輸血には血清肝炎などの多くの問題があり、血液に代わる各種の血漿代用剤 (plasma expander) が数多く市販されている。血漿代用剤の条件としてはいろいろあるが、Hartman¹⁾は血漿に近い粘度 (viscosity) を有することも主張している。一方最近、血液の hyperviscosity と臨床的症状の関連性について多くの研究がなされてきており、Gary²⁾は血液が hyperviscosity の新生児は多血症やチアノーゼなどの症状が共通して現われ、これらの症状は血液の粘度を下げることによって改善されるという機序を説明している。このように血液の粘度が病態生理学的に重要な役割を演じてきており、著者らは注射液の粘度について興味を抱き、とくに近年血漿代用剤として新しく hydroxyethyl starch (HES) 製剤などの出現により、血漿代用剤を中心とした輸液の粘度を測定し、さらに末梢循環に対する影響の一つの指標として、輸液に対する血球の suspension stability を比

Table 1. Composition of Plasma Expanders

Dx.70 in Amino acid	Dextran (Mw = 70000) L- Essential amino acid	6.00 w/v % 2.92
Dx.40 in Glucose (A)	Dextran (Mw = 40000) Glucose	10.00 5.00
Dx.40 in Ringer lactate (B)	Dextran (Mw = 40000) CaCl ₂ KCl NaCl Na-lactate	10.00 0.02 0.03 0.60 0.31
Dx.40 in Amino acid (C) (D)	Dextran (Mw = 40000) L- Essential Amino acid	10.00 2.92
HES in Saline (A) (B)	Hydroxyethyl Starch (Mw = 200000) DS 0.60~0.66 NaCl	6.0 0.9
HES in Ringel lactate G (C)	Hydroxyethyl Starch (Mw = 30000~40000) DS 0.50~0.55 NaCl KCl CaCl ₂ Na-lactate Glucose	6.0 0.4 0.03 0.02 0.224 1.0

^{*1} 第15回日本薬学会東北支部大会にて発表^{*2} 秋田市千秋久保田町6-10; 6-10, Senshu Kubotacho, Akita, 010 Japan

較検討したので、その結果について述べる。

実験方法

実験に供した血漿代用剤の種類および組成は Table

1 に示す通りである。pH は TOA, DIGITAL pH MET-ER MODEL HM 20 B, 浸透圧の測定については Automatic osmometer OSMETTE A (PRECISION, INC.) を使用した。粘度は毛細管法によるウベローデ粘度計を用い, 20°, 25°, 37° における各輸液の毛細管を通過する時間を測定し,

$$\eta = Ktd$$

η : viscosity

K : constant of viscometer

t : time

d : density

の式より粘度 η を求めた。

また輸液の粘度の赤血球の suspension stability に対する影響を観察するために次のような実験を行なった。後藤ら⁹⁾の方法に準じ, 各輸液の 30% 血球浮遊液を調製し, その浮遊液を血沈用の Westergren 管に入れ, 24 時間放置した後の血球柱の高さを 10 に対する数値で読み, これを relative suspension value (RSV) とした。

実 験 結 果

各輸液の pH, 生理食塩液に対する浸透圧比, 20°, 25°, 37° において測定した粘度を Table 2, 3 に示した。粘度は各温度においていずれも 10% Dx.40 > 6% Dx.70 > 6% HES > 生理食塩液, 乳酸リンゲルの順であった。Table 2, 3 を横軸に温度, 縦軸に粘度をとり, 温度変化

Table 2. pH, Osmotic Pressure and Viscosity of Plasma Expanders

Plasma expanders	pH	Relative Osmotic Pressure	Viscosity Mean $\pm$ S.D. (c.p.s)		
			20°C	25°C	37°C
Dx. 40 in Glucose (A)	6.15	1.1	5.552 $\pm$ 0.001	4.747 $\pm$ 0.027	3.522 $\pm$ 0.000
Dx. 40 in Ringer lactate (B)	5.29	1.0	5.152 $\pm$ 0.001	4.451 $\pm$ 0.011	3.280 $\pm$ 0.001
Dx. 40 in Amino acid (C)	5.83	1.0	5.741 $\pm$ 0.005	4.957 $\pm$ 0.005	3.671 $\pm$ 0.031
" (D)	5.93	1.2	5.348 $\pm$ 0.004	4.638 $\pm$ 0.007	3.423 $\pm$ 0.002
Dx. 70 in Amino acid	5.78	0.9	3.733 $\pm$ 0.001	3.267 $\pm$ 0.002	2.439 $\pm$ 0.001
HES in Saline (A)	5.66	1.1	3.108 $\pm$ 0.000	2.694 $\pm$ 0.002	1.985 $\pm$ 0.000
" (B)	6.06	1.1	3.121 $\pm$ 0.001	2.705 $\pm$ 0.002	1.995 $\pm$ 0.001
HES in Ringer lactate (C)	5.91	0.9	2.598 $\pm$ 0.002	2.266 $\pm$ 0.022	1.678 $\pm$ 0.001
Plasma		1.1	1.830 $\pm$ 0.063	1.681 $\pm$ 0.031	1.230 $\pm$ 0.061

Table 3. pH, Osmotic Pressure and Viscosity of Fluid Infusions

Fluid infusions	pH	Relative Osmotic Pressure	Viscosity Mean $\pm$ S.D. (c.p.s)		
			20°C	25°C	37°C
Phys. Saline	6.43	1.0	1.034 $\pm$ 0.000	0.917 $\pm$ 0.000	0.717 $\pm$ 0.001
Ringer lactate	6.46	0.9	1.036 $\pm$ 0.000	0.926 $\pm$ 0.000	0.722 $\pm$ 0.001
5% Glucose	4.69	1.0	1.166 $\pm$ 0.001	1.031 $\pm$ 0.000	0.929 $\pm$ 0.001
10% Glucose	4.48	2.2	1.357 $\pm$ 0.001	1.185 $\pm$ 0.001	1.042 $\pm$ 0.000
Amino acid (3.04%) (A)	6.11	1.0	1.111 $\pm$ 0.000	0.983 $\pm$ 0.001	0.882 $\pm$ 0.000
Amino acid (B) (10.641% + Xylitol 5%)	6.15	5.3	1.630 $\pm$ 0.001	1.443 $\pm$ 0.001	1.099 $\pm$ 0.001
20% Mannitol	6.44	4.6	1.869 $\pm$ 0.000	1.642 $\pm$ 0.000	1.211 $\pm$ 0.001
Plasma		1.1	1.830 $\pm$ 0.063	1.681 $\pm$ 0.031	1.230 $\pm$ 0.061

による粘度の変化を図式化したものが Fig. 1 である。この図よりわかるように plasma や生理食塩液、乳酸リンゲルよりもデキストラン 40 (Dx. 40) やデキストラン 70 (Dx. 70) などの粘度の高いもの程傾斜が急で、粘度の高い輸液程温度変化による粘度変化の度合いが大きいように思われる。浸透圧比は Table 2, 3 に示すごとくであるが、粘度と浸透圧との相関関係は認められなかった。

また各輸液に他の薬を配合した場合の粘度変化を調べた結果については、Table 4 に示す通りである。配合剤としては当病院における処方例によくみられる VB₁、B₆、B₁₂ 複合剤と AB-PC を選択して検討した。しかしながら配合による粘度変化はあまりみられなかった。Table 5 は 5% ブドウ糖液に AB-PC の配合する量を 500 mg, 1000 mg, 2000 mg と増量した場合の粘度変化を観察したものであるが、この場合もほとんど粘度変化はみられなかった。

血漿代用剤中の赤血球の RSV の結果を Table 6, Fig. 2 に示す。Dx. 70, Dx. 40, 5% ブドウ糖液、生理食塩液の RSV は大きく、suspension stability が大変良く、HES 製剤は

Fig. 1. Viscosity Variation of Fluid Infusions on 20°, 25° and 37°

Table 4. Admixture of Fluid Infusions and Other Drugs

Drugs	pH	Relative Osmotic Pressure	Viscosity Mean $\pm$ S.D (c.p.s)	
			25°C	37°C
Ringer lactate	6.47	0.9	0.926 $\pm$ 0.000	0.722 $\pm$ 0.001
" + VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *	5.31	1.0	0.929 $\pm$ 0.000	0.723 $\pm$ 0.000
" + AB - PC **	8.33	0.9	0.928 $\pm$ 0.000	0.724 $\pm$ 0.000
" + (VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *** AB - PC	7.10	0.9	0.932 $\pm$ 0.001	0.725 $\pm$ 0.000
5% Glucose	4.69	1.0	1.031 $\pm$ 0.000	0.929 $\pm$ 0.001
" + VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *	4.51	1.0	1.043 $\pm$ 0.004	0.828 $\pm$ 0.025
" + AB - PC **	8.40	1.1	1.038 $\pm$ 0.001	0.820 $\pm$ 0.001
" + (VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *** AB - PC	6.07	1.1	1.057 $\pm$ 0.003	0.800 $\pm$ 0.001
Amino acid (A)	6.11	1.0	0.983 $\pm$ 0.001	0.882 $\pm$ 0.000
" + VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *	5.82	1.1	0.991 $\pm$ 0.000	0.771 $\pm$ 0.002
" + AB - PC **	6.47	1.4	0.986 $\pm$ 0.001	0.769 $\pm$ 0.000
" + (VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *** AB - PC	6.17	1.0	0.997 $\pm$ 0.000	0.774 $\pm$ 0.002
Dx. 40 in Glucose (A)	6.15	1.1	4.747 $\pm$ 0.027	3.522 $\pm$ 0.000
" + VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *	4.80	1.3	4.796 $\pm$ 0.006	3.530 $\pm$ 0.001
" + AB - PC **	7.69	1.2	4.804 $\pm$ 0.001	3.553 $\pm$ 0.007
" + (VB ₁ , B ₆ , B ₁₂ *** AB - PC	6.32	1.2	4.826 $\pm$ 0.004	3.550 $\pm$ 0.002

* Fluid infusion 500ml + VB₁100mg, VB₆100mg, VB₁₂ 1 mg

** Fluid infusion 500ml + AB - PC 500mg

*** Fluid infusion 500ml + VB₁100mg, VB₆100mg, VB₁₂ 1 mg
+ AB - PC 500mg

Table 5. Admixture of Fluid Infusion and Other Drug

Drugs	pH	Relative Osmotic Pressure	Viscosity Mean $\pm$ S.D (c.p.s)	
			25°C	37°C
5% Glucose 500ml	4.69	1.0	1.031 $\pm$ 0.000	0.929 $\pm$ 0.001
" + AB - PC 500mg	8.27	1.0	1.038 $\pm$ 0.001	0.820 $\pm$ 0.001
" + AB - PC 1000mg	8.33	1.2	1.042 $\pm$ 0.000	0.805 $\pm$ 0.001
" + AB - PC 2000mg	8.33	1.1	1.049 $\pm$ 0.000	0.815 $\pm$ 0.003

いずれも RSV が小さく suspension stability がデキストラン製剤に比べて悪いが, plasma と同じ位の RSV を示した。

結 論

測定した輸液の粘度は 20°, 25°, 37° の温度において 10% Dx. 40 > 6% Dx. 70 > HES > plasma > 生理食塩液の順であった。HES 製剤がデキストラン製剤よりも RSV が小さい一因として HES の方が粘度が低いと考えられるが, 5% ブドウ糖液や生理食塩液の粘度が HES, デキストラン製剤よりも低いにもかかわらず RSV が大きく, suspension stability が良いのは輸液の粘度のみならず, 輸液のイオン状態などの他の factor が血球膜などに影響を及ぼしているのではないかと考えられる。最後に粘度は温度依存性が高く 20° では 37° の約 1.5 倍の高い粘度を示すことから, 粘性の観点からも特に冬期間においては高粘度の輸液類は体温程度に温めて使うことおよび高粘度輸液を大量に注射する場合は十分注意する必要があると思われる。

Table 6. Relative Suspension Value of Erythrocyte in Plasma Expanders

Drugs	Mean $\pm$ S.D
Dx. 70 in Amino acid	9.6 $\pm$ 0.1
Dx. 40 in Glucose	10.0 $\pm$ 0.0
Dx. 40 in Amino acid (C)	9.8 $\pm$ 0.1
" (D)	9.9 $\pm$ 0.0
HES in Saline (A)	2.8 $\pm$ 0.1
" (B)	2.9 $\pm$ 0.0
HES in Ringer lactate G (C)	4.0 $\pm$ 0.1
Phys. Saline	8.4 $\pm$ 0.1
5% Glucose	9.5 $\pm$ 0.3
Plasma	3.6 $\pm$ 0.3

N = 3

Fig. 2. Relative Suspension Value of Erythrocyte in Plasma Expanders

文 献

- 1) 水野謹爾：薬局，22，(2) 1 (1971).
- 2) Gary P. Gross et al: The Journal of Pediatrics, 82, (6) 1004 (1973).
- 3) 後藤幸生，木村 裕，松本圭祐：臨床生理，2，(5) 485 (1972).
- 4) 畑田昭雄，福地 坦，土師久幸，森本君子：麻酔，21 (1) 11 (1972).
- 5) 第八改正日本薬局方解説，広川書店，一般試験法 23, 27 (1971).

健保適用

肝疾患に伴う
意識障害に！
Cut off Ammonia!

経口用二糖類製剤

ラクトロース・シラップ「日研」

<作用機序>

投与

乳酸菌が利用分解
(特にBifidus菌)

活性乳酸菌の併用に
より作用増強。

腸内PHの酸性化

腸内菌叢の変換

腸内腐敗菌の駆逐

腸管内アンモニアの吸収阻害
腸管内アンモニアの発生抑制
血中アンモニアの腸内排泄促進

蛋白・アミノ酸の分解阻止

NH₃の発生抑制

<薬価>1 ml 14.60

上記の作用機序により、高アンモニア血症が是正され、
肝疾患に伴う意識障害が改善されます。

〔使用上の注意〕 用法・用量・使用上の注意などは製品添付文書をご参照下さい。

日研化学株式会社

東京都中央区築地5-4-14

TEL. (03)541-2111(大代表)