

出血に対する膠質輸液の役割

福島県立医科大学麻酔科学教室

田勢長一郎, 須田 志優, 川前 金幸
奥秋 晟

はじめに

出血に対して行う輸液療法は、減少した循環血液量を補い、組織の有効血流を保ち、細胞機能を維持することにある。この場合の輸液の質として、晶質液を用いるか膠質液を用いるかは議論のあるところである。本稿では機能的細胞外液喪失時の輸液、出血性ショック時の輸液、実際の臨床で膠質液の使用状況につき我々の検討した結果を中心に述べる。

や尿量が保たれていれば末梢循環は十分であるとは言難い。

雑種成犬を用い、剣状突起から臍下部まで正中切開し、腹部臓器を露出放置して機能的細胞外液喪失モデルを作成した。これらをC群：輸液なし、I群：乳酸リンゲル液10ml/kg/h、II群：乳酸リンゲル液20ml/kg/hの3群に分け検討した¹⁾。

平均動脈圧は全ての群で維持されたが、心拍出量はC群で60分以降、I群では120、180分で有意に低下し、血圧のみでは十分な循環動態は把握できない(図1)。一方、尿量は輸液を行わないC群でも $0.7 \pm 0.13 \text{ ml/kg/h}$ あり、ある程度保たれているが、腎血流量は30分以降は有意に低下した。皮

1. 機能的細胞外液喪失時の輸液

開腹による機能的細胞外液喪失時の輸液の目的は、失われた細胞外液を補い循環血液量を正常化し、末梢循環動態を正常に保つことにある。臨床的には血圧や尿量測定により評価されるが、血圧

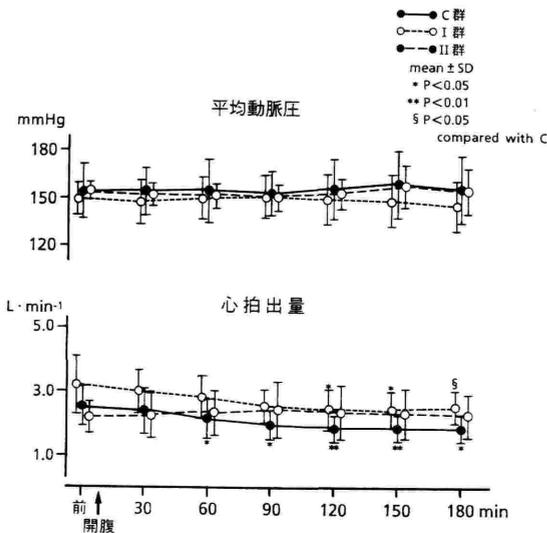


図1 平均動脈圧, 心拍出量の変化¹⁾

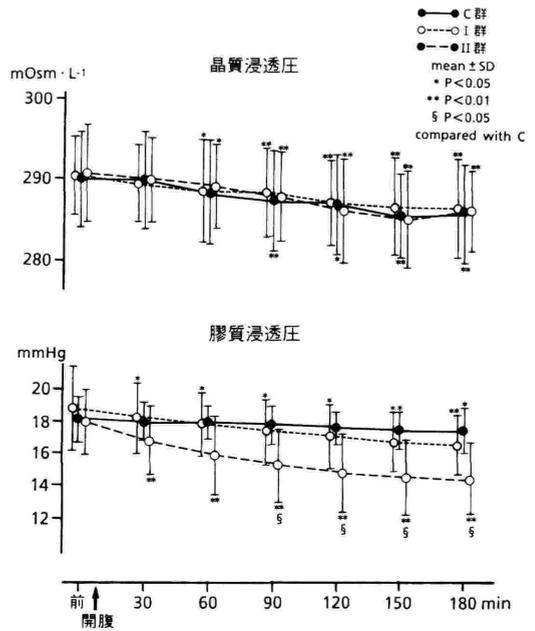


図2 晶質・膠質浸透圧の変化¹⁾

膚血流量は20ml/kg/hの輸液群以外は有意に低下し、末梢循環が十分維持できない状態である。A-aDO₂、血管外肺水分量はともに180分まで有意な変化は認めず、20ml/kg/hの輸液でも血管外肺水分量は増加せず、ガス交換能にも影響を及ぼさなかった。一方、膠質浸透圧は輸液群で低下が大であり、特に乳酸リンゲル液20ml/kg/hを用いたII群で著明に低下した(図2)。

これらのことより、開腹による機能的細胞外液喪失モデルでは、乳酸リンゲル液10ml/kg/hでは血圧、腎血流量は維持されるが皮膚血流量は維持できず、循環血液量を補いきれない。また、輸液量のモニターとして血圧、尿量などが用いられるが、今回の研究でも末梢循環動態を鋭敏に反映するものではない。末梢循環動態を評価するには、レーザードップラーによる皮膚血流測定²⁾や中枢-末梢温度較差などのモニターが必要であろう。

術中の輸液に関しては輸液量を極力抑える考えと、反対に喪失した細胞外液を補うために大量の晶質液投与が必要であるとする意見^{3,4)}がある。現在では輸液量としては10ml/kg/h程度が一般的である。しかし、今回の研究ではこの量では不十分で皮膚血流量まで補いきれないことが示された。

一方、乳酸リンゲル液20ml/kg/hの輸液は皮膚血流量を含め循環動態は良く保たれ、ガス交換に悪影響を与えなかった。開腹手術において最初の1時間に15~20ml/kgの輸液を行うとする報告⁵⁾もあり、このあたりが晶質液単独の輸液量としては妥当な量と考えられる。

しかしながら、乳酸リンゲル液20ml/kg/hの輸液量は著明な膠質浸透圧の低下をきたした。今回の研究では血管透過性がない状態での結果であるが、種々の病態では血管透過性が亢進している場合も多く、膠質浸透圧の低下は間質の浮腫を生じ各臓器の酸素化障害をきたす可能性がある。すなわち、輸液の質的検討が必要であることを示唆している。

2. 機能的細胞外液喪失時の輸液の質的検討

上記と同じモデルを作成し、I群：乳酸リンゲル液10ml/kg/h、II群：乳酸リンゲル液20ml/kg/h、III群：乳酸リンゲル液5ml/kg/h + 6%ハイドロキシエチルスターチ(HES：サリンヘス^R)5ml/kg/hの3群に分け検討した⁶⁾。

平均動脈圧、心拍出量はよく維持され、腎血流量、尿量も各群とも良好に保たれた。しかし皮膚

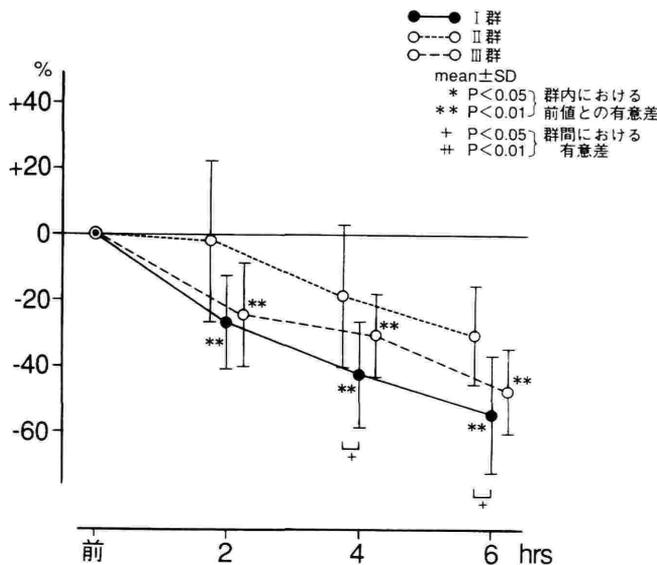


図3 皮膚血流量の変化⁶⁾

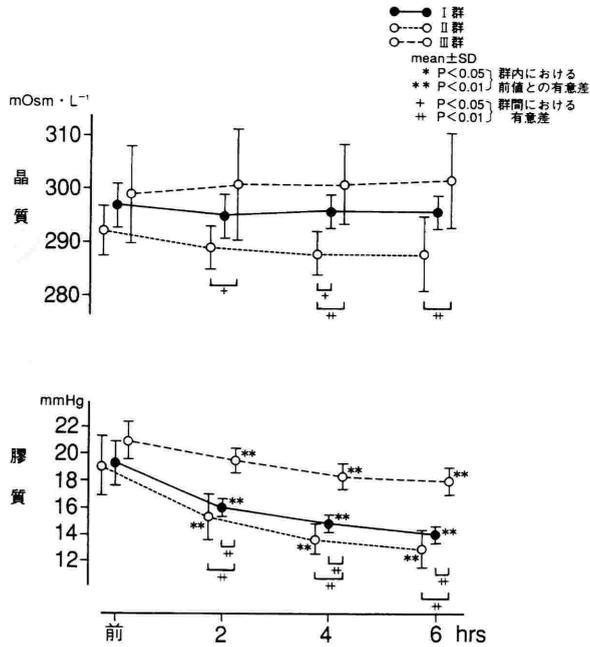


図4 晶質・膠質浸透圧の変化⁶⁾

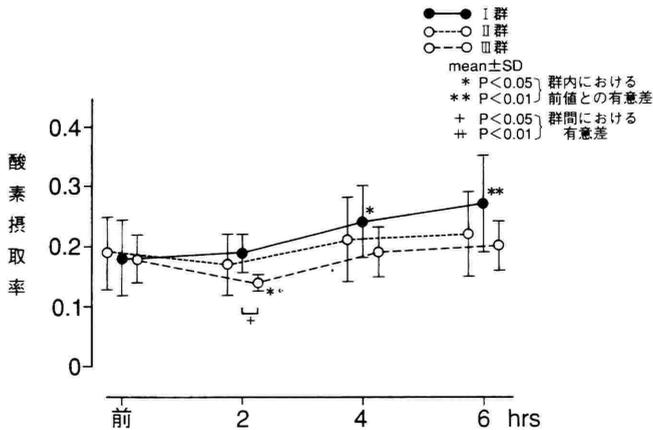


図5 酸素摂取率の変化⁶⁾

血流量はI群, III群で有意に低下したが, 乳酸リンゲル液20ml/kg/h輸液したII群では比較的良好に維持された(図3)。晶質浸透圧は各群で変化なかったが, 膠質浸透圧は各群で低下し, 特にサリンヘス[®]を輸液しない群で著明であった(図4)。A-aDO₂はII群では2時間以降, I群, III群では4時間後有意に低下した。血管外肺水分量, $\dot{D}O_2$, $\dot{V}O_2$

は各群で有意な変化はなかった。しかし, 酸素摂取率はI群で4時間以降は有意に上昇した(図5)。膠質液を加えた輸液は, 同量の晶質輸液と比較して腎血流量, 皮膚血流量, 尿量ともに有意差はなかった。このことは, 末梢循環に関しては輸液の質より量に規定されると考えられる。また, 膠質液は今回のモデルでは血管外肺水分量の増加を

きたさず、Skillman ら⁷⁾と同様の結果であった。膠質浸透圧はⅢ群で6時間の低下は2 mm Hg と非常に少なく、膠質液投与の優位性がはっきり見られた。乳酸リンゲル液投与は $\dot{V}O_2$ が減少するとの報告⁸⁾もあるが、今回の結果では DO_2 、 $\dot{V}O_2$ ともに各群で有意な変化は認められなかった。しかし、酸素摂取率はⅠ群で4時間以降は統計学的には有意差を示し、乳酸リンゲル液10ml/kg/hでは輸液量として少なく酸素需給のアンバランスが起こっている可能性が示唆された。一方、膠質液を含んだ同量の輸液を行ったⅢ群では酸素摂取率に変化は見られず、膠質液の有用性を示すものかもしれない。600例の血圧低下例に対し両者を比較し、膠質液では蘇生時間はより短く、 DO_2 は増加したとの報告⁹⁾もある。

以上より機能的細胞外液喪失状態では、乳酸リンゲル液単独では問題が生じ、膠質液も加えた輸液が必要であり¹⁰⁾、それにより輸液量も明らかに軽減できる^{11),12)}と考える。

3. 出血性ショック時の輸液

1) 晶質液と膠質液

出血性ショック時は、血液喪失のため循環血液量が減少し心拍出量が低下する。この結果、重要臓器に血液が分配されず組織障害をきたし、致命的となる場合もある。治療の原則は出血を止めることは勿論であるが、減少した循環血液量を補い、末梢循環不全状態からの速やかに回復させることにある。大量出血による出血性ショックの治療は、輸血であることは疑いない。しかし、血液がすぐに手に入らない場合や、病院内にあっては血液型の判定や交差試験などに時間がかかることも多い。このような場合も、直ちに急速輸液を開始しなければならない。輸液として“晶質液対膠質液”の問題はあるが、臨床の間では両者とも頻繁に使用され、満足な結果を得ていることは間違いない。

乳酸リンゲル液の利点としては、血液量の減少に加え機能的細胞外液も減少している状態では細胞外液も補充でき、等張液であるため組織障害が少なく、電解質も正常に維持できることなどが挙げられる。一方、欠点としては出血量の3～4倍

量の大量の輸液が必要¹³⁾で、投与後は速やかに間質内に再配分されるため肺水腫や組織の浮腫の可能性などが挙げられる。しかし、出血性ショックに晶質液を投与しても肺水分量に変化を認めないとする報告^{14)~16)}も多い。

一方、膠質液は高分子であるため膠質浸透圧を上昇させ血管内に水分を保持し、晶質液と比較し投与量が軽減でき、血液希釈による細胞外浮腫を軽減する。また、血液希釈による酸素運搬能の低下を心拍出量の増加が代償し比較的良好的に保持する。一方、欠点として血管透過性が亢進した状態では膠質分子そのものが血管外へ移行し、かえって組織間質の浮腫を増強あるいは遷延させる可能性もある。また、血小板機能低下¹⁷⁾による出血傾向、膠質分子を細胞内に取り込む pinocytosis による細胞の機能不全、アナフィラキシー様反応の発生などが挙げられる。しかしながら、血小板機能低下はデキストランよりは HES で弱いとされ、臓器特に腎機能障害は重要視されていない¹⁷⁾。アナフィラキシー様反応はゼラチンでの発生率は異常に高く¹⁸⁾、高分子デキストランは重症例が多いとされるが、低分子デキストランや HES では非常に少ないようである。

2) 血管透過性亢進時の輸液

大出血をきたすような背景には、血管透過性が亢進している状態もしばしばある。このような状況下での出血性ショック時の輸液療法として何が適切かを検討した。

雑種成犬に100%オレイン酸0.03ml/kgを静注して軽度の血管透過性亢進型肺水腫を作成し、その後急速脱血を行い出血性ショックモデルを作成した。ショック作成45分後に急速輸液による fluid resuscitation を行い、PE 群：脱血を行わない群、LR 群：脱血量の3倍量の乳酸リンゲル液投与、HES 群：総脱血量と等量のサリンヘス[®]投与、FDP 群：犬凍結血漿輸液の3群に分け検討した。

a. 平均動脈圧、Hb、心係数 (図6)

平均動脈圧は脱血後著明に低下したが、輸液後は各々の群で回復し、蘇生30分以降はすべての群で対照と比較し有意差は認めなかった。Hbは脱血を行った各群で輸液後著明に低下した。その後 LR

群では上昇傾向を示し、これは循環血液量を維持できない事を示すと思われる。しかし、蘇生180分後において3群間に有意差は認めなかった。心係数は脱血後3群で有意に低下した。HES群、LR群では輸液直後急速に増加し、その後は経時的に低下したが、HES群では180分後も対照値を維持した。LR群では対照と比較し、またHES群と比較しても有意な低値を示し、出血量の3倍量の乳酸リンゲル液は循環動態を十分維持できない結

果となった。一方FDP群は蘇生後はほぼ一定の値を保った。

b. 膠質浸透圧 (図7)

膠質浸透圧は脱血により低下した。輸液後はHES群では投与後急速に上昇し、180分後も対照値を維持した。一方、FDP群ではPE群と同様に推移したが、LR群では蘇生30分以降は対照と比較し有意な低値を示した。

c. PaO₂, A-aDO₂ (図7)

PaO₂ はばらつきが多かったが、各群で低下する

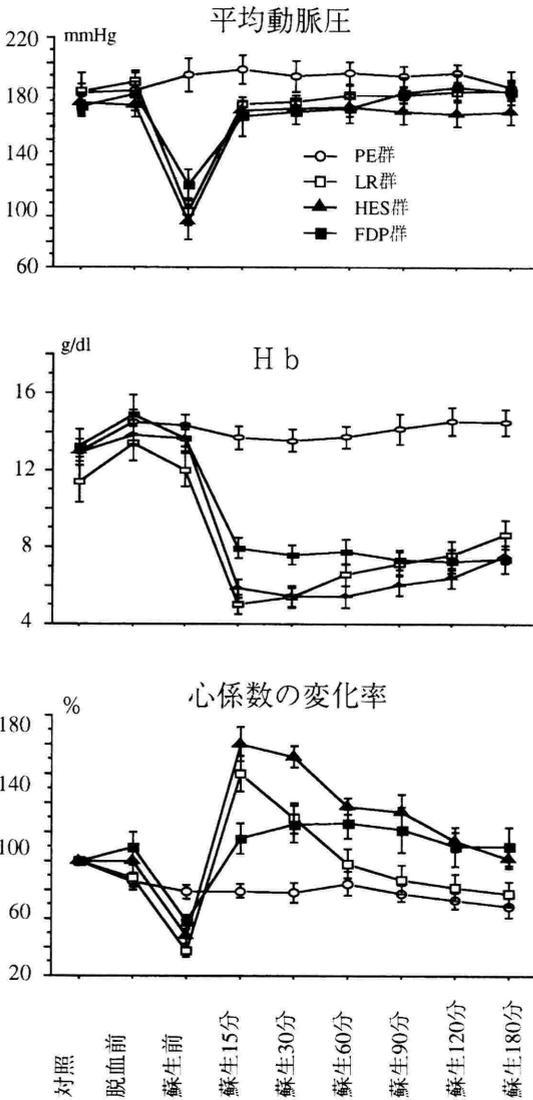


図6 平均動脈圧, Hb, 心係数の変化

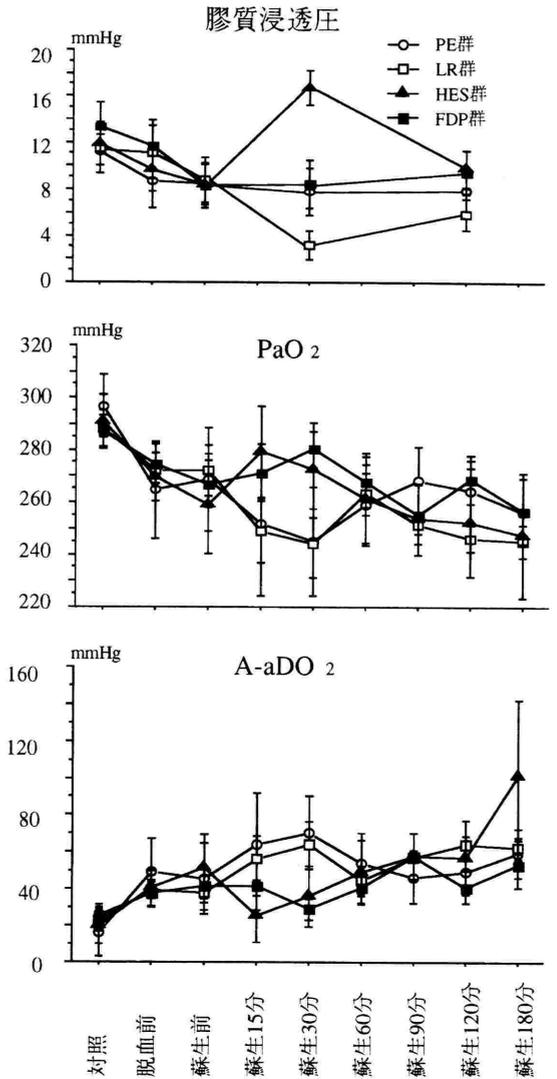


図7 膠質浸透圧, PaO₂, A-aDO₂の変化

場合が多くみられた。180分後には統計学的にはLR群, FDP群で前値に比較し有意に低下したが, HES群では有意差はなかった。一方, A-aDO₂も同様にばらつきが多かったが, 開大する場合が多かった。しかし, 180分後には統計学的にはPE群, LR群で有意な開大を認めたが, FDP群, HES群では有意差はなかった。

d. 血管外肺水分量 (図8)

血管外肺水分量はオレイン酸静注後増加した。LR群では蘇生直後急激に上昇し, 以後回復傾向を示したが180分でも有意な増加を示した。HES群も同様な結果であり, LR群と比較し蘇生直後の上昇は少ないようであるが, 長く血管外に留まる印象を与えた。FDP群でも同様に有意に増加したが, 他の2者と比較しその増加は少ない傾向にあった。しかしながら, HES群, FDP群は脱血を行わないPE群と比較しても, 蘇生後はすべての時点で有意差は認められなかった。すなわち今回の実験からは, 統計学上はHES群, FDP群はともに間質性浮腫が増長する結果とはならなかった。著者らと類似のモデルで晶質液と膠質液で比較し, 肺水分量に変化無しとする報告¹⁹⁾も見られる。重量平均分子量が100,000から300,000のHESは熱傷後の毛細血管透過性亢進状態にある内皮細胞の穴や間隙をふさぎ (sealing effect)²⁰⁾, アルブミンの流出を抑えたとの報告^{20,21)}もある。しかし, 今回用

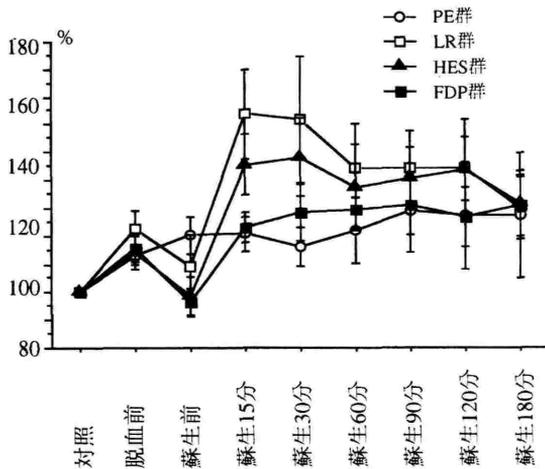


図8 血管外肺水分量の変化

いた HES は重量平均分子量が40,000であり sealing をするには小さいが, 最近の測定では重量平均分子量が70,000あるともいわれ²²⁾, 一部分 sealing した可能性もある。Tanaka ら²³⁾は肺障害時の輸液として HES は血漿製剤に比較し動脈血酸素分圧や肺シャント率を良好に保ち, 内皮細胞外水分量も有意に少ないと述べている。これらの最近の研究からは, 高分子量の HES は血管透過性亢進時の治療法としても期待でき, 本邦での製造販売を熱望する。

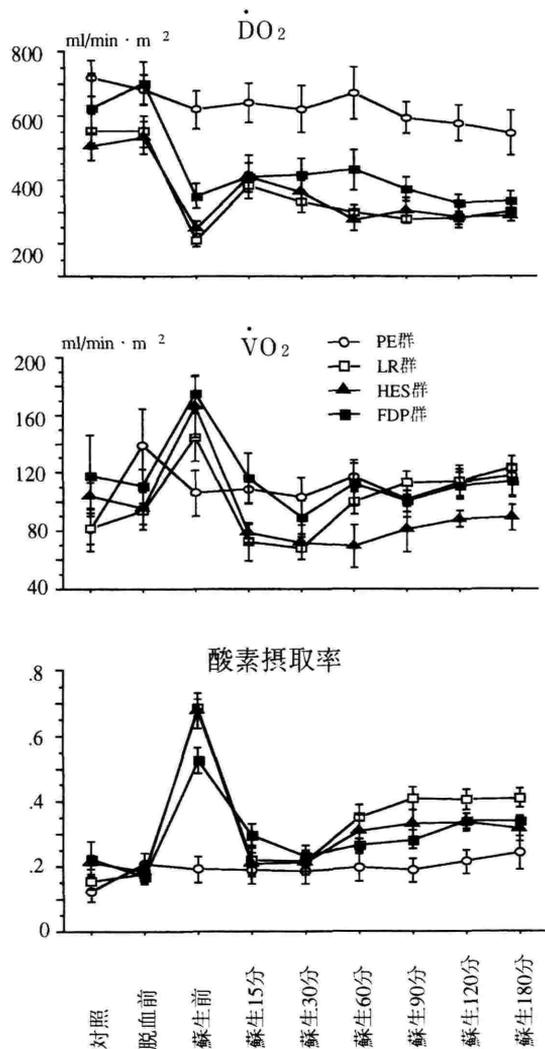


図9 DO₂, VO₂, 酸素摂取率の変化

e. 酸素運搬量, 酸素消費量, 酸素摂取率(図9)
 酸素運搬量 $\dot{V}O_2$ は3群とも脱血後, Hbの低下により有意に減少したままであった。酸素消費量 $\dot{V}O_2$ は180分後にはPE群, LR群で有意に増加したが, FDP群, HES群では有意差はなかった。一方, 酸素摂取率は脱血により著明に増大したが, その後は回復傾向を示した。180分後にはPE群, LR群では有意な増加を認めたが, HES群, FDP群では対照と比較し有意差はなかった。すなわち今回の研究のような大量出血時は, Hbの低下により酸素運搬量は完全には代償されないが, 酸素摂取率から見ればHESや血漿製剤が比較的有效であると考えられる。

4. 術中の膠質液の使用状況

手術による出血時に膠質液が実際どのように用いられ, また膠質液の使用の有無により輸血量, アルブミン製剤, 晶質液, 尿量に差があるかどうか検討した。対象には1992年1月より1993年12月

表1 出血時の膠質液使用

出血量 ml	HES+	HES-	計
500~1000	418例	240例	658例
1000~2000	328例	90例	418例
2000~3000	76例	21例	97例
3000≦	76例	11例	89例

1992年1月~1993年12月: 全身麻酔件数5044例

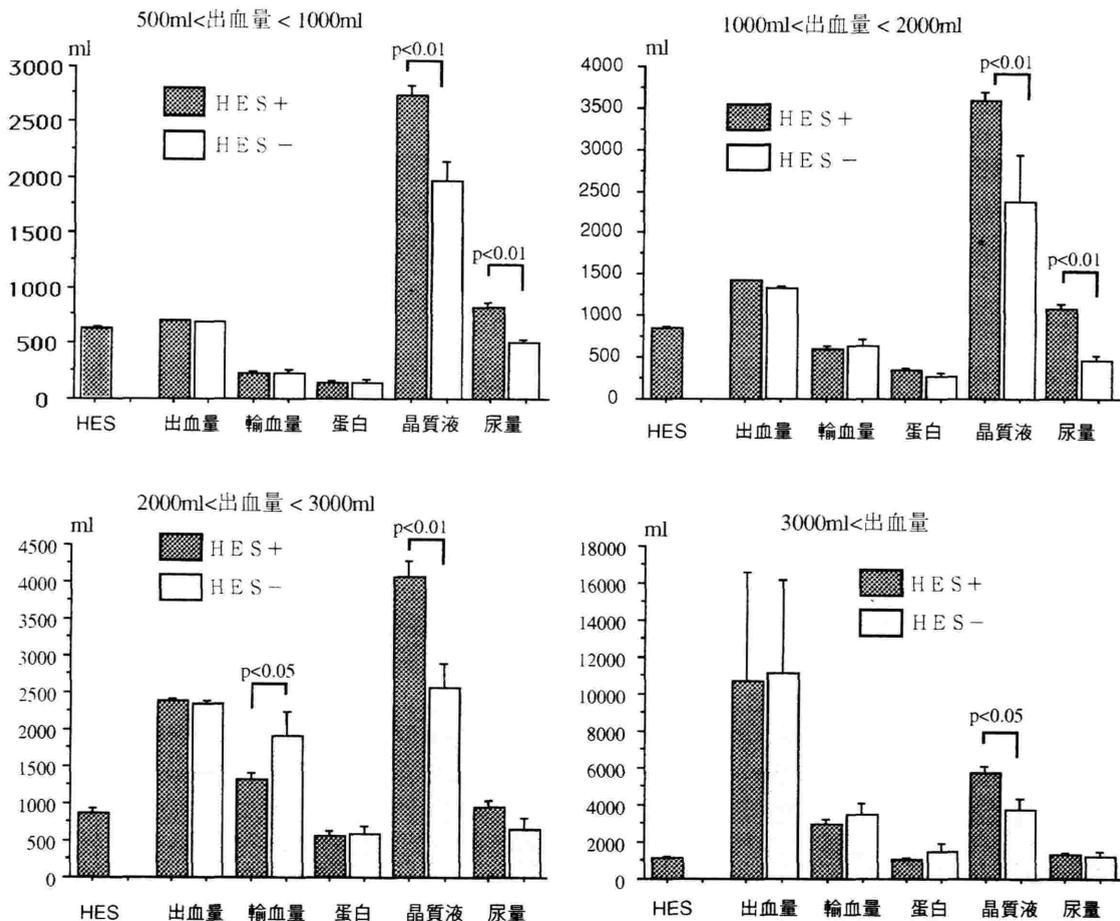


図10 出血に対する HES 使用の効果

まで当院で行われた全身麻酔症例5044例中、術中500ml以上出血のみられた1268例を対象とした(表1)。これらを出血量およびサリンヘス^R使用の有無により分類し検討した。

出血量が500から1,000mlでは HES の使用量は平均634ml, 1,000から2,000mlの出血では平均846mlであった(図10)。2,000mlまでの出血では HES 使用群では非使用群に比較し、晶質液使用量および尿量が有意に多い結果であった。HES 使用例で晶質液使用が多い原因は、硬膜外麻酔併用時に HES および大量の晶質液を輸液した可能性や、麻酔担当医の輸液に対する認識の差が関与していると考えられる。

2,000~3,000mlの出血では HES は平均879ml使用され、晶液質液の量も有意に多い結果であった。また、輸血量も HES 群では有意に少なく、輸血の軽減がはかれた。一方、3,000ml以上の出血では HES の使用量は平均1167mlで、HES 群で晶質液使用量が多かった。サリンヘス^Rの使用は3,000ml以上の大量出血でも平均1,000ml強で、それほど大量に使用された例は少ない結果となった。

ま と め

機能的細胞外液喪失時の輸液として乳酸リンゲル液単独では問題がある。膠質液の併用は輸液投与総量を減少でき、酸素受給、膠質浸透圧の面で有利である。一方、出血性ショック時の輸液として膠質液は膠質浸透圧を保持し循環動態を改善する。しかし、血管透過性亢進状態では間質の浮腫が遷延する可能性がある。また、酸素需給に関しては、膠質輸液は比較的バランスを保つ。

術中出血症例の検討では、大量出血例でもサリンヘス^Rの投与総量は1,000ml程度であった。大出血時の膠質液大量投与は、輸血量を軽減できる可能性がある。

文 献

1) 趙 達来：実験の開腹モデルにおける輸液量の検討。麻酔。(1992) **41**, 1125-1132。
 2) Holloway, G. A. & Watkins, D.W. : Laser doppler measurement of cutaneous blood flow. J.

Invest Dermatol. (1977) **69**, 306-309.
 3) Shires, T., Williams, J. & Brown, F. : Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. Ann. Surg. (1961) **154**, 803-810.
 4) Terry, R, N, & Trudonowiski, R. J. : Fluid therapy : Relation to anesthesia and surgical complication. N. Engl. J. Med. (1964) **64**, 2646-2654.
 5) 宮崎正夫：救急患者の輸液療法の指針と必要な検査。救急医学。(1980) **4**, 485-494。
 6) 五十洲剛：長時間開腹モデルにおける輸液の検討。麻酔。(1994) **43**, 1314-1321。
 7) Skillman, J. J. Restall, D. S. & Salzman, E. W. : Randomized trial of albumin vs. electrolyte solutions during abdominal aortic operations. Surgery. (1975) **78**, 291-303。
 8) Shoemaker, W. C., Appel, P. L. & Kram, H. B. : Oxygen transport measurements to evaluate tissue perfusion and titrate therapy : Dobutamine and dopamine effects. Crit Care Med. (1991) **19**, 672-686。
 9) Shoemaker, W. C., Schluchter, M. S., Hopkins, J. A. et al. : Comparison of the relative effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation. Am. J. Surg. (1981) **142**, 73-84。
 10) Tigley, A. J. & Hillman, K. M. : The end of the crystalloid era. Anaesthesia. (1985) **40**, 866-871。
 11) Virgillio, R. W., Rice, C. L., Smith, D. E. et al. : Crystalloid vs colloid resuscitation : Is one better ? Surgery. (1979) **85**, 129-139。
 12) Shires, G. T., Peitzman B, Albert A. et al. : Response of extravascular lung water to intraoperative fluids. Ann Surg. (1983) **197**, 515-519。
 13) Macintyre, E., Bullen, C. & Machin, S. J. : Fluid replacement in hypovolaemia. Intensive Care Med. (1985) **11**, 231-233。
 14) Moss, G. S., Siegel, D. C., Cochlin, A., et al. :

- Effects of saline and colloid solutions on pulmonary function in hemorrhagic shock. *Surg. Gynecol. Obstet.* (1971) **133**, 53—58.
- 15) Collins, J. A., Braitberg, A. & Butcher, H. R., Jr. : Changes in lung and body weight and lung water content in rats treated for hemorrhage with various fluids. *Surgery.* (1973) **73**, 401—411.
 - 16) Demling, R. H., Niehaus, G. & Will, J. A. : Pulmonary microvascular response to hemorrhagic shock, resuscitation, and recovery. *J. Appl. Physiol.* (1979) **46**, 493—503.
 - 17) Mishler, J. M. I. V. : Synthetic plasma volume expander-their pharmacolgy, safety and clinical efficacy. *Clin. Haematol.* (1984) **13**, 75—92.
 - 18) 宮尾秀樹：代用血漿輸液剤の現状と今後の展望。臨床麻酔。(1994) **18**, 1351—1361.
 - 19) Pearl, R. G., Halperin, B. D., Mihm, F., G. et al. : Pulmonary effects of crystalloid and colloid resuscitation from hemorrhagic shock in the presence of oleic acid-induced pulmonary capillary injury in the dog. *Anesthesiology.* (1988) **68**, 12—20.
 - 20) Zikria, B. A., King, T. C., Stanford, J. et al. : A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* (1989) **105**, 625—631.
 - 21) 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.* (1992) **36**, 93—103.
 - 22) 杏林製薬社内資料
 - 23) Tanaka, H., Dahms, T. E., Bell, E., et al. : Effect of hydroxyethyl starch on alveolar flooding in acute lung injury in dogs. *Am Rev Respir Dis.* (1993) **148**, 852—859.