

学術講演 I

輸液管理のトピックス

岡田和夫

帝京大学名誉教授

2004年5月のCanadaのHalifaxでのShock学会、2004年11月及び2005年11月のAHAのResuscitation Science Symposium (ReSS)に出席して、Shock学会でもAHAでも出血性ショック、蘇生での輸液の意義が生体への侵襲への防御機転からも見直されていた。

出血性ショックでは輸液の速度、タイミング、Hypertonic Saline (HTS)、さらに Ethyl pyruvate などが注目されていた。

本論文でもショック、心停止の蘇生、出血、外傷に引き続く敗血症ショックなどにも応用できる論文、学会での発表を中心に最近の進歩として紹介する。

NIHのリードする多設臨床治験も輸液に関して進歩しているし、製薬メーカーも臨床治験に入ったという現況をみると、本邦においても本研究会のような地味だが集学的な研究会は今後いろいろのテーマを共有して研鑽を積むことは有意義だと感じている。

I ショック輸液の投与速度と投与量

外傷、止血不能な出血巣のある場合の輸液で事故現場、戦場で輸液を直ちに開始するか (stay and stabilize)、外傷者を直ちに医療施設に搬送してから治療を開始する (scoop and run) かにして軍関係と市民を対象にした場合とでは状況が異なるので見解の相違が生じる。

pre-hospitalで対応する輸液としては高張食塩液 (7.5%) が欧州では市販され、アメリカでも数多くの基礎及び臨床比較試験が行われている<sup>1) 2)</sup>。

輸血が不可能で重症出血性ショックに対しては晶質液、膠質液を中心に輸液が施こされている。

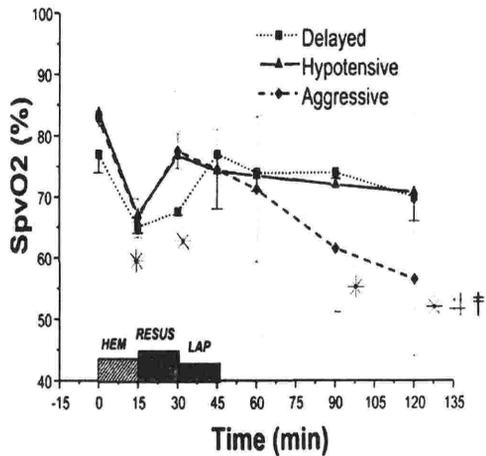
血圧を指標にして急速、大量輸液が行われてきたが、近年この大量輸液ではむしろ予後

は良くなく、この血圧の回復により出血が増してアシドーシス、血液希釈、酸素供給量の低下が問題となってきた<sup>3)</sup>。反対に輸液が遅れると低灌流状態が遷延して組織酸素欠乏が持続する<sup>4)</sup>。この両者を組み合わせて pre-hospital phase では輸液を開始するが低血圧レベルにとどめ、hospital phase で止血処置が実施できるようになって正常の血圧に回復するよう輸液する (lactate Ringer(LR)より LR + 血液) 2段階輸液が予後がよいと報告された<sup>5)</sup>。出血性ショック実験で fixed volume モデルの出血実験でも急速輸液 (5分間) は、20分輸液の中等速度輸液、180分かけた slow 輸液よりも肝機能障害が増悪し、死亡率も高いとして輸液速度が問題にされている<sup>3)</sup>。

出血巣が十分に止血できないままで輸液する時に、血圧を正常まで急速に回復させるか、やや低い血圧までの輸液での比較成績では、血圧のレベルと輸液速度をどこにするかで異なった報告がある。Varela ら<sup>6)</sup>は大量急速輸液では混合静脈血O<sub>2</sub>が低下してきたのを示した (図1)。また Rafie ら<sup>7)</sup>は出血性ショックで輸液で血圧を 60mmHg に回復させた群と 90mmHg に回復させた群とではアシドーシスの回復、死亡率の低下などで 90mmHg 群が有意に良好な成績を示した (図2)。

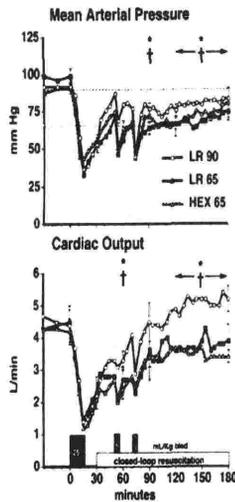
急速大量輸液は避ける方向の報告が多いが、まだ輸液で血圧をどのレベルに回復させたら組織灌流、酸素供給が充分かに関して明らかな線がみられない。

出血性ショックの治療は虚血/再灌流という段階を必然的にとることになる。ここでは心筋、脳虚血、再灌流における状態が全身で発生していることになる。この時点で活性酸素、炎症性サイトカイン、白血球接着、蛋白融解酵素など一連のカスケードが加わってくる。2004年、2005年のShock学会で出血性シ



J. Esteban Vardas, et al. Shock 2003; 20: No. 5, 476-480

図 1 大量輸液 120 分後で混合静脈血 O<sub>2</sub> 飽和度は低下した。



Rafic A.D, et al. Shock 2004; 22: No. 3, 262-269

図 2 輸液が低血圧レベルを保つ時、60mmHg でなく 90mmHg が必要

ショックの演題が多くなっているのも出血、それに引き続くストレス、炎症反応による two step cascade が重視されて出血性ショックの病態、治療が再評価されてきたからと思う。後に述べる Ethyl pyruvate も抗炎症サイトカイン作用、NF- $\kappa$ B 活性抑制作用などでこの

輸液に一層大きい役割を期待したと思う。

## II HTS (高張食塩液)

### 1. pre-hospital 輸液

アメリカでは軍事での少量輸液としての研究が HTS について進められてきた。アメリカ国内でもパラメディックが輸液を行う時、出血量の 2~3 倍の量が LR で必要なのが HTS では、7.5% で 4ml/kg で LR 大量投与 (2~3 l) と同様の循環動態の改善効果を認めている<sup>8)</sup>。この HTS は血管内滞留時間が短いため、6% デキストランを混合した輸液が第 2 世代として導入されている。ベトナム戦争での LR 大量輸液によるショック肺 (ダナン肺) が発生したことも HTS 少量輸液の動機になっているかもしれない。

HTS、デキストランの混合液は長期間の循環動態の改善効果が膠質浸透圧作用で予想できる<sup>9)</sup>

### 2. uncontrolled bleeding 対策

ショックを輸液で治療した時、出血巣の処置が無理な状況では血管損傷部位から再出血の可能性がある。この状況で HTS と LR に差があるか、すなわち出血巣からの再出血の抑制効果があるかが検討された。LR 大量投与では出血巣で血栓凝塊が形成されにくい、HTS 少量投与では血栓凝塊が形成され、出血も少なくなる<sup>8)</sup>。

HTS はショックの初回輸液として使用し、2 回からは LR に変える方式が主流である。Staplay ら<sup>10)</sup>は HTS 反復投与は高 Na 血症、尿量増加などの副作用が現れ、循環動態の改善は僅かしかみられぬとして反復投与は薦めていない。

### 3. HTS を免疫面からみた評価

HTS は好中球の活性を抑制、放出された活性酸素、炎症性サイトカインを抑制、血管内皮での接着因子産生を抑制し、血管内皮への白血球接着を防ぎ、ARDS の発生を軽減する報告が多くみられる<sup>11)12)</sup>。

これに対して HTS の投与のタイミングが

大切で、外傷後で白血球活性が高まった時点での HTS 投与では、この HTS により白血球機能が活性化され白血球 elastase の産生増加がみられ、かえって多臓器不全を招くとの発表がある<sup>13)</sup>。従ってこの HTS の投与が白血球の priming が起こる前に行われると細胞傷害が抑制される<sup>14)</sup>。HTS 投与はタイミングを

考えることが大切だとした興味ある論文である。

さらに 2004 年の Halifax の Shock 学会で Baue らが細胞保護の機能を ATP-MgCl<sub>2</sub> に託して発表した懐古的な講演を一面で支持する説を San Diego の Junger らが発表した。演題名も "A new outlook at an old concept"<sup>15)</sup> で HTS が ATP-MgCl<sub>2</sub> 療法に通じる作用があって広義の細胞保護が期待できるとした。

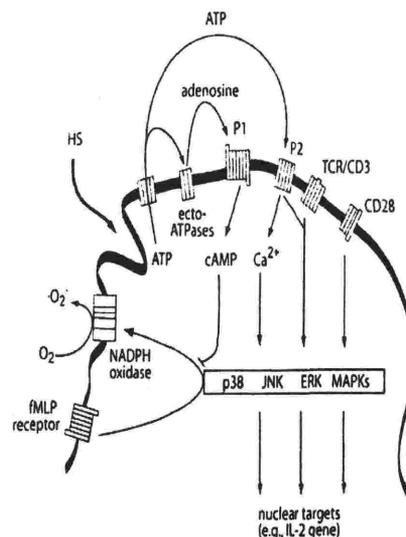
図 3 で HTS に ATP-MgCl<sub>2</sub> 療法のような作用が期待できることを示した。HS (高張液) により細胞が縮小すると (細胞内水分が外液に移行)、その度合に応じて細胞内から外へ ATP が放出される。この放出された ATP が P<sub>2</sub> プリン受容体を活性化し、同時に T 細胞での TCR/CD3 複合受容体、CD28 受容体への刺激となって T 細胞での IL-2 の産生が増加するなど細胞機能が促進される。

さらに P<sub>2</sub> 受容体は細胞内 Ca<sup>2+</sup> 流入、MAPKS らの促進を起し細胞機能が亢進する。

他方 ecto-ATPase (P<sub>1</sub> の左側) は外部に放出された ATP をアデノシンに分解しこのアデノシンが P<sub>1</sub> アデノシン受容体に働いて細胞内で cAMP を増加させる。この cAMP の上昇で G-タンパクにカプルした受容体も (fMLP 受容体) のトリガーを抑制するように働く。すなわち O<sub>2</sub> が O<sub>2</sub><sup>-</sup> へと活性化されるのが抑制される。

HTS で ATP 産生が進行して P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub> 受容体が刺激されるが、このどちらが優位に刺激されるかで細胞の反応は全く反対になることが示された。ことに外傷患者での輸液で HTS の使用を考える時に、免疫細胞が抑制または刺激されるかは両受容体の微妙な反応バランスで変わり得ることが示唆されている<sup>16)17)</sup>。HTS はこれまで顆粒球機能の抑制、免疫応答の抑

制をするとのみ期待されていた概念を考えなおす発表である。



Alok Shukla, et al. Shock 2004; 21: No. 5, 391-400

図 3 HTS の免疫能への作用機序

#### 4. hyperviscous hyperoncotic solution

出血性ショックの small volume resuscitation は、高張食塩水 (7.5%) の 4 ml/kg 投与で実施されていることはこれまでに説明した。

これに続く輸液とし hyperviscous 輸液を用いるとショック時で最も重要な微小循環の維持が hyperoncotic 輸液よりもよく維持される報告が Halifax の Shock 学会、AHA の ReSS 及び Shock 誌などに San Diego の Intaglietta、Tsai らにより発表された<sup>18)19)20)21)</sup>。これまで代用血漿剤は粘度が高いのは流体力学からも、さらに赤血球その他血液成分との凝集形成などからも不利とされていた考え方とは全く逆の発想である。

出血性ショックを輸液で治療すると Hb、Ht 値が低下していて、血液粘度が果たす役割は Hb、Ht 値が正常か高い状態の時とは異なってくる。血液粘度上昇は心臓血管系疾患に対する危険因子であり、動脈系では血液粘度が増すと組織への血流量を維持するため血圧が上昇する。静脈系では血流量が減ればズリ速度が低下するので血液粘度が増してさらに血流が減る<sup>22)</sup>。

Intaglietta<sup>20)</sup>はショックでの蘇生輸液として微小循環の回復、維持が重要と考え、毛細血管の灌流、機能的毛細血管密度 (functional capillary density : FCD) の良否が出血性ショックの予後、可逆・非可逆性に大きく関係していると考えた。出血性ショックを輸液で治療すると血液希釈のため循環赤血球数が減り、組織への酸素供給が減少し、血液粘度も低下する。この両者が低下するとショックは重症化してくる。Ht 値が正常の 40%以下になると、組織への酸素供給は限界に近付いて、組織の酸素化が不足してくる。

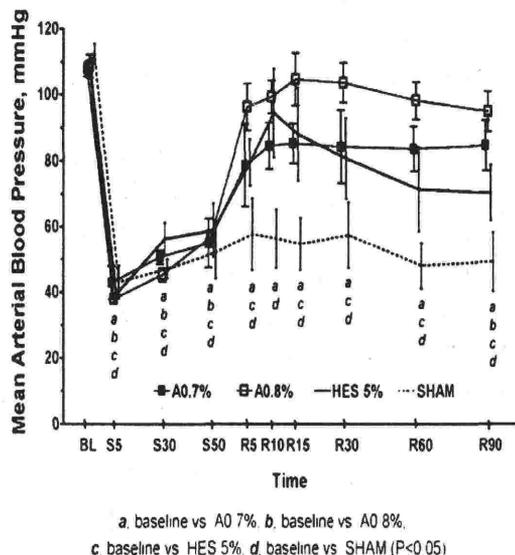
この状態では微小循環面の改善として毛細血管から組織への酸素摂取率を高め、組織と血管との接触面積を維持することがキーポイントとなる。この接着面積は FCD で示されるが、これは毛細血管圧の上昇につれて増加する。

中心血圧でなく末梢血圧が高く保たれる機序によって毛細管圧が維持され、FCD が増加してくる。従って血管収縮薬による血圧上昇ではこの効果は得られない。

血液希釈で Ht 値が低下した状態の出血性ショックでは膠質液により血漿粘度が上昇できると毛細管圧が上昇する。Tsai<sup>18)</sup>は、Ht 11%で血漿粘度を 2.2CP に上昇させると FCD が正常レベルになるが、同じ Ht 11%で血漿粘度が 1.0cp なら正常値の 40%に FCD が減少したとした。この血漿粘度の上昇は微小循環レベルで shear stress (ズリ応力) を回復させ、これが NO、prostacyclin のような血管拡張因子を増加して血管拡張となる。血液粘度依存性が中心血管では失われているのに、粘度依存性の血流抵抗が末梢血管では主役をなしている。毛細血管壁で shears stress が粘度上昇により増加してくる。これが微小血管での血流の増加、FCD の増加につながる<sup>19)20)21)</sup>。

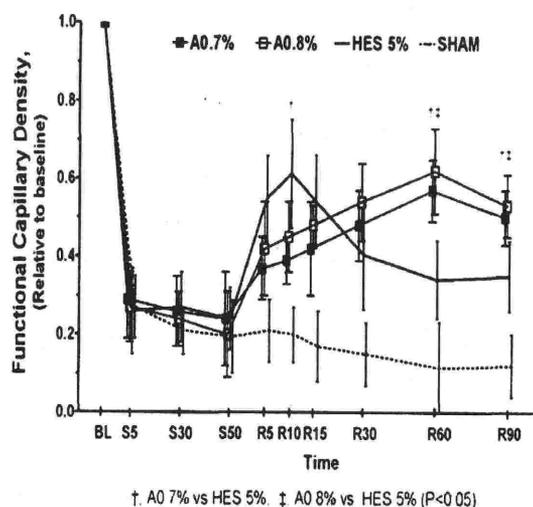
平常の血漿粘度は 1.2~1.3cp であるが、Alginate 0.7%の粘性 7.6cp、0.5%は 10.2cp、ちなみに HES は 2.1cp (shear rate 160/s) である<sup>20)21)</sup>。出血性ショックで投与したら図 4 のように血圧と細動脈血流は、HES では輸液 90 分後には低下してくるが、Alginate は、0.8%が 0.7%より優れた成績であり、FCD に関し

ても HES は 90 分後には Alginate より減少している (図 5)。この 90 分後の血液粘性所見を示す (表 1)。



Pedro Cabrales, et al. Shock 2004; 22: No.5, 431-437

図 4 出血性ショックで高粘度液で良好な血圧維持ができる



Pedro Cabrales, et al. Shock 2004; 22: No.5, 431-437

図 5 出血性ショックでの機能毛細管面積 (FCD) への高粘度液の好影響

表1 蘇生90後の血液粘度膠質浸透圧

90分後	血液粘度	血漿粘度	血漿膠質浸透圧 (mmHg)
対照	42	12	17.8
Alginate0.7%	34	21	15.4
Alginate0.8%	37	26	15.5
HES 5%	24	1.1	15.3

表 1 高粘度液輸液での 90 分後の血液粘度の比較 (Alginate,HES)

Alginate は高折名誉教授の労作「代用血漿剤と臨床」<sup>23)</sup>にも紹介されていて本邦で九大の井口教授らにより開発された膠質液として紹介されている。本邦では Alginate 0.4%でアルギニン<sup>R</sup>として発表されていた（現在は製造中止）。この Alginate の粘性に注目して出血性ショックの初期輸液でこの高い粘性の有用性を示した研究は興味深い。

### III Ethyl pyruvate Ringer

電解質輸液として lactate Ringer 液が主流になっている。lactate は体内で代謝され HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>となり buffer 作用がある、電解質組成が細胞外液に類似している、副作用が特になくことで汎用されている。

現在アメリカで市販されている lactate Ringer (LR)にはL (+)型、D型(-) isomer のラセミ体の組成と、L (+)型のみ組成がある。FDA の厳しさを考えると奇異に思えるが1932年に Hartmann 液として LR が市場にでた頃は FDA の審査がそれほど厳しくなく、LD型ラセミ体のLRが使われた。最近になって Rheeら<sup>24)</sup>は1998年にLRを含めた電解質液を出血に対して応用した成績を発表している。高張食塩液に比べてLRでも小腸、肝で

の apoptosis が著明で白血球での oxidative burst も出現するとした。これらから1999年に”An ideal solution for fluid resuscitation is not apparent at this time”と Institute of Medicine<sup>25)</sup>で報告している。そこでの推奨は、keton Ringer と D(+ )のない lactate Ringer がより望まれるとした。

keton Ringer は白血球活性の抑制<sup>24)</sup>、肺での apoptosis の抑制がある beta-hydroxybutyrate を lactate の代わりに陰イオンとした製剤である。Alamら<sup>26)</sup>は、ストレス時は高血糖で末梢組織での糖利用も抑制されていて、飢餓状態でみられるケトン体産生はわずかである。従って脂肪酸、ケトン体自身は十分に生体で利用されることに注目したものである。表2にLR、keton Ringer、ethyl pyruvate の組成を示す。

表1 DLラセミ体, L型乳酸リンゲル, ケトン・リンゲル, エチル・パイルベイト・リンゲル組成

Componet	Normal Saline (mEq/l)	DL-LR (mEq/l)	L-LR (mEq/l)	Ketone Ringer's (mEq/l)	Ethyl pyruvate Ringer (mEq/l)
D-Lactate	-	14	-	-	-
L-Lactate	-	14	-	-	-
3-D-β-hydroxybutyrate	-	-	-	28	-
Ethyl pyruvate	-	-	-	-	28
Sodium	154	130	130	130	130
Potassium	-	4	4	4	4
Calcium	-	3	3	3	3
Chloride	154	109	109	109	109

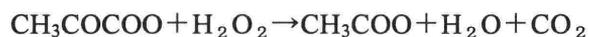
表 2 本論文でとりあげた各種細胞外液の組成

Watters<sup>27)</sup>らはLR (L型 lactate Ringer) と生食水との比較を出血性ショックで行ってIL-6、TNF-αの消長を追跡して両者で差がなく、LRに炎症性サイトカイン上昇作用は特に著しくないとしている。

Pyruvate は、糖代謝のプロセスで生理的産生物であり、生体のエネルギー基質である。さらに抗酸化作用、free radical scavenger 効果がある点で lactate より優位であることが言われていた<sup>28)</sup>。

しかしこの Pyruvate は水溶液では安定性に欠けアルドール反応で parapyruvate (2-hydroxy-2-methyl-4-ketoglutarate) になる。この分解産物はミトコンドリアの TCA 回路を抑制する毒性があり、Pyruvate の臨床応用は進まなかった。しかし、心停止の蘇生という極限状態での応用はみられた。2004 年、2005 年の AHA の ReSS で心停止の蘇生に Pyruvate を投与して心筋、及び脳エネルギー基質、抗酸化作用による心筋 dp/dt、心電図の改善、中枢機能の回復（運動機能の回復）で有効だと Mallet ら<sup>29)</sup>が報告した。心停止の蘇生では短期間の投与なので水溶液の不安定性は考慮しなくてよいのであろう。

Pyruvate の ROS (reactive oxygen species) の scavenger 作用は次のような反応による。



敗血症ショック、熱傷、出血性ショックの蘇生時には虚血/再灌流状態が生じる。ここで superoxide anion ( $\text{O}_2^-$ ) が産生され、さらにより生体への損傷作用の強い  $\text{H}_2\text{O}_2$  に転換する。この  $\text{O}_2^-$  と  $\text{H}_2\text{O}_2$  の反応が進むと、free radical の  $\text{NO}^-$  と反応して peroxynitrate ( $\text{ONOO}^-$ ) が産生される。また  $\text{O}^-$  と  $\text{H}_2\text{O}_2$  が鉄イオンの存在下で強力な活性 OH (hydroxy radical) を産生してくる。

これが生体内でミリモル濃度の Pyruvate で抑えられる作用があることが知られていた。Fink 一派はこの Pyruvate に Ethyl 基をつけて Ethyl pyruvate として水での安定性を確認して、出血性モデルで 2002 年に Shock 誌<sup>30)</sup>にその有効性を発表した。このモデルで LR と Ethyl pyruvate solution (REPS) の間で生存率、腸管粘膜透過性を比較して、生存率は REPS で 100%LR で 50%、腸管粘膜透過性も REPS で抑制されたことを示した。Simms<sup>31)</sup>が Ethyl pyruvate にすると  $\text{Ca}^{2+}$  の存在する水溶液で安定する機序を図 6 のように説明している。 $\text{Ca}^{2+}$  により enolate 体となると水溶性が増す。

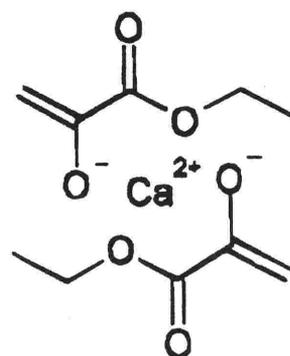


図 6 Ethyl pyruvate は  $\text{Ca}^{2+}$  の存在で安定する

Fink は 2004 年の Halifax のショック学会でさらに REPS は抗酸化作用、炎症性サイトカイン産生抑制、late cytokine の high mobility group B-1 (HMGB1) の抑制さらには転写因子の NF- $\kappa$ B の活性も抑制する作用があることを発表した。

図 7 の a、b、c、d で Simms ら<sup>31)</sup>は 腸管粘膜防御作用が再灌流時の腸管粘膜で明らかに差があることを示した。LR 群では腸管粘膜が崩壊しているが、REPS 群ではその腸管粘膜の形態は殆ど変わっていない。注意したいのは Pyruvate 液では LR よりは粘膜の崩壊は軽いが、PEPS よりも保護作用が弱かった。ROS への scavenger 効果を証明した成績である。出血性ショックでの輸液を LR と REPS で比較した報告でも血圧の回復は LR より良好で腸管透過性も亢進しなかった。この REPS の血圧上昇作用は本邦の研究者により出血性ショックで確かめられている。

抗サイトカイン作用が循環動態の改善以外に認められている。出血性ショックで炎症性サイトカインの転写因子である NF- $\kappa$ B の抑制が認められ、iNOS、TNF IL-6 の遺伝子発現が抑えられている。図 8 に REPS で肝、小腸、大腸粘膜での TNF  $\alpha$  の messenger RNA の発現が抑えられ、血中 TNF 濃度の減少が示されている<sup>32)</sup>。

この抗サイトカイン作用を低血圧が長びく敗血症ショックで血圧 60mmHg に保つよう輸液量を調節したモデルで、LR と REPS の輸液による比較を行った<sup>33)</sup>。REPS 群では血中

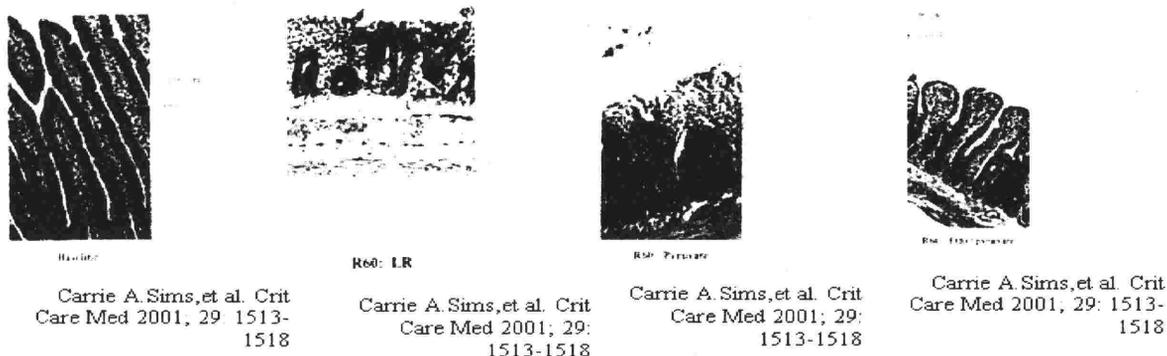
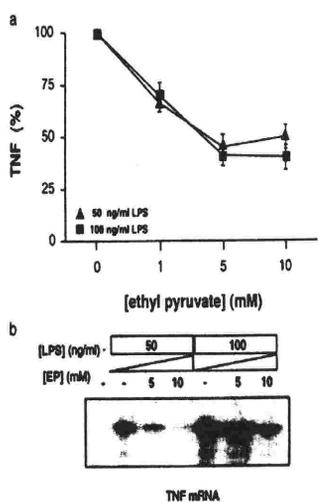


図 7 REPS はRより腸粘膜保存作用が著明 (出血性ショックの輸液)



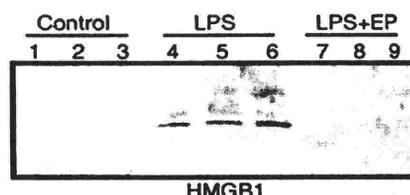
Luis Ulloa, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 12351-12356

図 8 REPS により血中 TNF 低下、腸管 TNF の messenger RNA の発現が抑制される (エンドトキシン・ショックの輸液)

nitrite/nitrate 濃度、IL-6 値が低く IL-10 (抗炎症性サイトカイン) の上昇を認めている。すなわちショックが長びき低血圧の期間が続いても REPS の投与で炎症性サイトカインを抑制し、抗炎症性サイトカインを増加させる。ショックが遷延した時点での REPS の有効性が HMGB1 (high mobility group1) の抑制ということでもさらに評価が進められた<sup>34)</sup>。

HMGB1 は Wang<sup>35)</sup> が Science に 1999 年に発表して以来、血中での HMGB1 の上昇は late

cytokine として重症度、予後を予想する指標として注目されている。HMGB1 は正常時は核内に存在して DNA 修復、遺伝子の転写の調節を果たしているが、敗血症では、血中にも出現する late cytokine としてこの出現を抑制する作用も重症敗血症ショックで注目されるようになった。Ulloa ら<sup>34)</sup> はエンドトキシンモデルの実験で血中 HMGB1 が REPS で減少することを示した(図 9)。



Luis Ulloa, et al. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 12351-12356

図 9 REPS により HMGB1 の発現の抑制がみられる

REPS はその母体の Pyruvate と同じ作用だが、水溶液としての安定性に欠けるために REPS にしただけかとの疑問があった。しかし Pyruvate に比べ REPS の抗炎症作用が強い点が見られたので、単に Pyruvate の pro-drug としてエネルギー基質になる作用以外に特異な有用性があることが示唆されるようになった<sup>36)</sup>。

36)。

NF- $\kappa$ B は、Rel family からなる蛋白の hetero- homodimerization から構成されていて、p50、p65 の他に 3 種の Rel 蛋白の組合せがある。炎症性サイトカインの遺伝子の調節を行って免疫、炎症反応での主役を果している。正常時は抑制的に働く蛋白 I  $\kappa$ B と結合して活性を示さない形で cytoplasm に存在している。炎症性サイトカインが存在すると I  $\kappa$ B の磷酸化が起こり、I  $\kappa$ B と NF- $\kappa$ B との結合がはずれてくる。このフリーの NF- $\kappa$ B が核内に入り応答遺伝子に転写されて各種メディエーターが産生されてくる。

Ethyl pyruvate は NF- $\kappa$ B の p65 に働いて NF- $\kappa$ B の DNA 結合を抑えてメディエーターの遺伝子発現を抑制する機序が発表された。この Ethyl pyruvate の作用は p65 の Cystein<sup>38</sup>) を抑制して NF- $\kappa$ B が核内で転写作用を示すのを抑制する所見を示した<sup>37)</sup>。この単純な構造の Ethyl pyruvate に NF- $\kappa$ B 活性の抑制作用があることは、Pyruvate の単なる pro-drug であるという考えに反論できる機序である。

アメリカでは REPS の臨床治験が始まるとの噂もあるが、本邦でも外科、救急分野で動物実験が始まっている。lactate を Pyruvate に代え、さらに安定性のために Ethyl pyruvate にした電解質液が今後どう発展していくかに注目したい。

## 文献

- 1) Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, et al: Small volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 100:239-247,1986
- 2) Halcroft SW, Vassar MJ, Turner JE, et al: 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 206:279-288,1987
- 3) Shah KJ, Chiu WC, Scalea TM, et al: Detrimental effects of rapid fluid resuscitation on hepatocellular function and survival after hemorrhagic shock. *Shock* 18:242-247,2002
- 4) Stern SA, Wang X, Mertz M, et al: Under-resuscitation of near-lethal uncontrolled hemorrhage. Effects on mortality and end-organ function at 72 hours. *Shock* 15:16-23,2001
- 5) Nan X, Xi-Chun W, You-Fang D, et al: Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock* 21:276-280,2004
- 6) Varela JE, Cohn SM, Diaz I, et al: Splanchnic perfusion during delayed, hypotensive, or aggressive fluid resuscitation from uncontrolled hemorrhage. *Shock* 20:476-480,2003
- 7) Rafie AD, Rath PA, Michell MW, et al: Hypotensive resuscitation of multiple hemorrhages using crystalloid and colloids. *Shock* 22:262-269,2004
- 8) Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, et al: Use of hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann Emerg Med* 21:1077-1080,1992
- 9) Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, et al: Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma. A meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery* 122:609-616,1997
- 10) Stapley SA, Clasper JC, Harrocks CL, et al: The effects of repeated dosing with 7.5% sodium chloride/6% dextran following uncontrolled intra-abdominal hemorrhage. *Shock* 17:146-150,2002
- 11) Rhee P, Wang D, Ruff P, et al: Human neutrophil activation and increased adhesion by various resuscitation

- fluids. Crit Care Med 28:74-78,2000
- 12) Rizali SB, Kapus A, Fan J, et al: Immunomodulatory effects of hypertonic resuscitation on the development of lung inflammation following hemorrhagic shock. J Immunology 161: 6288-6296,1998
  - 13) Patrick DA, Moore EE, Offner PJ, et al: Hypertonic saline activates lipid-primed human neutrophils for enhanced elastase release. J Trauma 44:592-597,1998
  - 14) Ciesla DJ, Moore EE, Zallen G, et al: Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity. Timing is everything. J Trauma 48:388-395,2000
  - 15) Junger WG: ATP for trauma resuscitation. A new outlook at an old concept. Shock 21: (Suppl),2004
  - 16) Chen Y, Maki S, Junger WG: Hypertonic saline can enhance neutrophil function by ATP release and activation of P2 receptors. Shock 21 (Suppl 2):8,2004
  - 17) Shukla A, Hashiguchi N, Chen Y, et al: Osmotic regulation of cell function and possible clinical application. Shock 21:391-400,2004
  - 18) Tsai AG, Intaglietta M: High viscosity plasma expanders. Volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger. Biorheology 35:229-237,2001
  - 19) Wettstein R, Tsai AG, Erni D, et al: Improving microcirculation is more effective than substitution of red blood cells to correct metabolic disorder in experimental hemorrhagic shock. Shock 21:235-240,2004
  - 20) Cabrales P, Tsai AG, Intaglietta M: Hyperosmotic-hyperoncotic versus hyperosmotic-hyperviscous. Small volume resuscitation in hemorrhagic shock. Shock 22:431-437,2004
  - 21) Cabrales P, Intaglietta M, Tsai AG: Increase plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding. Shock 23:549-555,2005
  - 22) 前田信治：血液のレオロジーと生理機能. 第1回：血行力学の基礎と血液粘度. 日本生理学会誌 66:234-244,2004
  - 23) 高折益彦, 小堀正雄：代用血漿剤と臨床. p147-148, 克誠堂出版, 東京, 2004
  - 24) Rhee P, Burris D, Kaufmann C, et al: Lactated Ringer's solution resuscitation causes neutrophil activation after hemorrhagic shock. J Trauma 44:313-319,1998
  - 25) Committee on fluid resuscitation for combat casualties. Fluid resuscitation. State of the science for treating combat casualitis and civilian injuries. Report of the Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press: 1-7
  - 26) Alam HB, Austin B, Koustova E, et al: Resuscitation-induced pulmonary apoptosis and intracellular adhesion molecule-1 expression in rats are attenuated by the use of keton Ringer's solution. J Am Coll Surg 193:255-263,2001
  - 27) Watters JM, Brundage SI, Todd SR, et al: Resuscitation with lactated Ringer's does not increase inflammtory response in a swine model of uncontrolled hemorrhagic shock. Shock 22:283-287,2004
  - 28) Slovin PN, Huang CJ, Cade JR, et al: Sodium pyruvate is better than sodium

- chloride as a resuscitation solution in a rodent model of profound hemorrhagic shock. *Resuscitation* 50:109-115,2001
- 29) Mallet RT, Sun J, Knott E, et al: Intravenous pyruvate therapy improves myocardial electromechanical recovery from cardiac arrest. *AHA:ReSS 2004*
- 30) Tawadrous ZS, Delude RL, Fink MP: Resuscitation from hemorrhagic shock with Ringer's ethyl pyruvate solution improves survival and ameliorates intestinal mucosal hyperpermeability in rats. *Shock* 17:473-477,2002
- 31) Simms CA, Wattanasirichaigoon S, Menconi M, et al: Ringer's ethyl pyruvate solution ameliorates ischemia/reperfusion -induced intestinal mucosal injury in rat. *Crit Care Med* 29: 1513-1518,2001
- 32) Sappington PL, Fink ME, Yang R, et al: Ethyl pyruvate provides durable protection against inflammation-induced intestinal epithelial barrier dysfunction. *Shock* 20:521-528,2003
- 33) Yang R, Gallo DJ, Baust JJ, et al: Ethyl pyruvate modulates inflammatory genes expression in mice subjected to hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 283:G212-G222,2002
- 34) Ulloa L, Ochani M, Yang R: Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with endothelial lethal sepsis and systematic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99:12351-12356,2002
- 35) Wang H, Bloom O, Zhang N, et al: HMG-1 as a late mediator of endotoxin lethality in mice. *Science* 285:248-251,1999
- 36) Fink MP: Ethyl pyruvate. A novel anti-inflammatory agent. *Crit Care Med* 31:S51-S56,2003
- 37) Han Y, Englert JA, Yang R, et al: Ethyl pyruvate inhibits nuclear factor NF- $\kappa$ B-dependent signaling by directly targeting p65. *J Pharmacol Exp Therap* 312:1097-1105,2005