

手術侵襲時における水の動きのシミュレーション

多田羅恒雄, 大杉 聡宏, 井手 岳, 山岡 樹里, 池本進一郎
兵庫医科大学 麻酔科学講座

キーワード

体液量, 血漿, 細胞間質, 炎症, 代用血漿剤

抄録

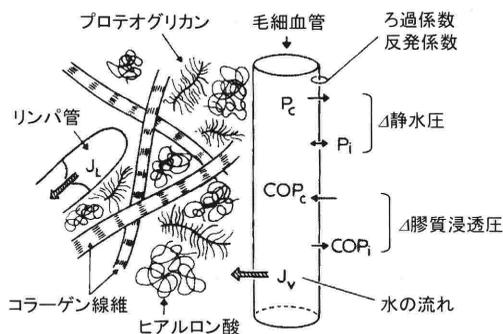
周術期に“どれくらいの量”, “どの種類(晶質液, 膠質液)”の輸液を行えばよいのか? という疑問に明確に答えることは困難である。この理由の一つは, 手術侵襲により手術部位に大量に生じる炎症性の浮腫, いわゆるサードスペースである。今回, 体液動態シミュレーションにより開腹消化管手術時のサードスペースを定量的に解析し, 輸液療法の違いが周術期の体液動態におよぼす影響を考察した。体重70kgの男性患者において4時間の開腹消化管手術を施行したと設定した。体液量の算出のために, 血管内, 細胞間質およびリンパ管の三つのコンパートメントからなるモデルを使用した。さらに全身を手術部位(全身の体液の20%が分布)と非手術部位にわけ, 各コンパートメントにおいて, 体液, タンパク質, 人工膠質の分布と移動についての関係式を作成することにより, 血漿量, 細胞間質液量, 尿量の経時変化を算出した。これにより次の結果が得られた。①開腹手術におけるサードスペース量は, 晶質液の輸液投与速度に依存した。②10ml/kg/hr以上の晶質液の大量輸液は, 血漿量の維持にほとんど寄与せず, サードスペースを増強させた。③重量平均分子量70,000のハイドロキシエチルスターチ(HES)製剤の投与は, 晶質液のみを投与する場合にくらべて尿量を増加させ(血漿増量効果), 細胞間質の浮腫を軽減させた。これらの所見は, 開腹手術などの大手術においては, 手術中の晶質液の投与を制限し積極的にHESを投与することが, 循環

動態を安定化し細胞間質の浮腫を軽減させる可能性を示している。

はじめに

周術期における輸液療法の主な目的は, 血漿量を十分に保つことにより組織還流を維持することである。しかし, 周術期に“どれくらいの量”, “どれくらいの投与速度”, “どのようなタイミング”, “どの種類(晶質液, 膠質液)”の輸液を行えばよいのか? という疑問に明確に答えることは困難であり, 経験的に輸液が行われているのが現状である。この理由の一つは, 手術侵襲により手術部位に大量に生じる炎症性の浮腫, いわゆるサードスペースである。つまり, 手術侵襲により生じた炎症が手術部位組織における毛細血管壁の水・タンパク質の透過性を亢進させる結果, 大手術では手術部位の細胞間質に大量の水が貯留する(図1)。サードスペースの量は手術侵襲や手術部位の範囲に依存するため, その具体的な把握は困難である。したがって, 手術内容によりサードスペースの量を推定し, この喪失を補うだけの輸液を行うのが一般的である。しかし, 最近になって, 手術中の輸液量, つまり従来から論争が続いてきたテーマ“wet or dry”が術後の回復や在院日数に影響を与えることが報告され, 再度注目をあびている^{1,2)}。今回, 体液動態シミュレーションにより開腹消化管手術時のサードスペースを定量的に解析し, 輸液療法の違いが周術期の体液動態におよぼす影響を考察した。

図1. 輸液により投与された水の生体内移動

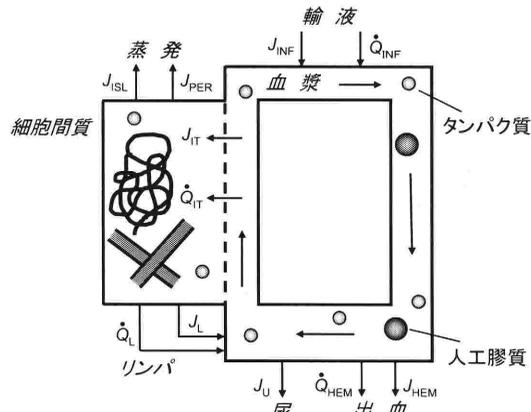


輸液により血管内に投与された水は、毛細血管内・細胞間質間の静水圧および膠質浸透圧勾配にしたがって毛細血管内から細胞間質に移動する。細胞間質は高分子からなるゲル構造を取り、フリーの水は細胞間質からリンパ管へ移動する。手術侵襲により生じた炎症は、毛細血管壁の水・タンパク質の透過性を亢進させ、細胞間質のゲル構造を変化させる。この結果、手術部位組織の細胞間質に大量の水が貯留する（サードスペース）。添え字c, iは、それぞれ毛細血管、細胞間質を示す。Wiig H: Evaluation of methodologies for measurement of interstitial fluid pressure (Pi) : physiological implications of recent Pi data. Crit Rev Biomed Eng 18:27-54, 1990より引用、改変。

1. モデルの作成

体液動態シミュレーションに使用するモデルは、Bertら³⁾、Gyengeら⁴⁾により提唱された生理学的モデル（microvascular exchange model）である。このモデルでは、各体液分画間の水・溶質（イオン、タンパク質）の移動を数式化し、時間についての微分方程式を解くことにより、体液量の変化量を経時的に算出することができる。周術期の体液変化は主として細胞外液の変化であることから、今回は、彼らのモデルを簡略化し、血漿、細胞間質液の変化のみを考慮した（図2）。さらにリンパ流、尿排泄、不感蒸発を考慮し、各体液分画間の水、タンパク質、代用血漿剤に含まれる膠質の移動に関する数式を作成した。数式の詳細については、文献^{5,6)}を参照していただきたい。正常状態におけるモデルパラメータの値を表1に示す。なお、今回のシミュレーションはすべて体重70kgの男性を対象として行った。

図2. 体液動態モデル



水およびタンパク質は、毛細血管壁を介して血管内から細胞間質に移動し、さらにリンパ管へ移動する。リンパ管に入った水およびタンパク質は血管内へ戻る。血漿の一部は、尿排泄および出血により失われる。Jは水の移動速度、Qはタンパク質または人工膠質の移動速度を示す。添え字INFは輸液、ITは細胞間質、Lはリンパ管、Uは尿、HEMは出血を示す。J_{ISL}：不感蒸発速度；J_{PER}：汗による蒸発速度。

表1. モデルで使用した正常値（体重70kgの男性）⁵⁾

パラメータ	値
血漿量 (ml)	3200
ヘマトクリット (%)	40
細胞間質の体積 (ml)	8400
毛細血管の静水圧 (mmHg)	11
血漿タンパク質濃度 (g/ml)	0.07
細胞間質タンパク質濃度 (g/ml)	0.0298
毛細血管のタンパク質反発係数	0.875
リンパ流 (ml/hr)	75.7
尿排泄速度 (ml/hr)	60.0

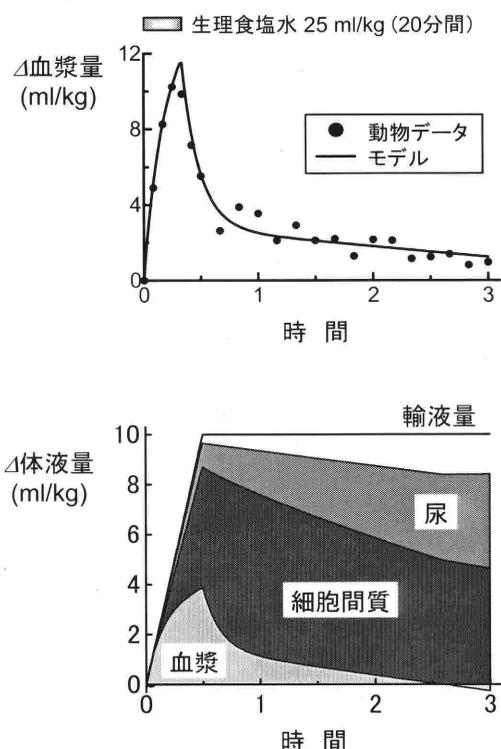
2. 輸液時の血漿量変化のシミュレーション - 正常時 -

<晶質液>

動物における晶質液投与時の血漿量の経時変化⁷⁾を体液動態モデルと比較することにより、モデルに用いる毛細血管の透過性パラメータの最適値を求めた⁵⁾。この結果、体液動態モデルが、輸液時の血漿量の経時変化を良好に予測できることがわかった（図3、上段）。晶質液10ml/kgを30分間で投与した時の血漿量、細胞間質量、尿量の変化をこの体液動態モデルを用いて算出した（図3、下段）。晶質液投与終了時、血漿量は投与輸液

量の約40%だけ増加した後、急激に減少した。細胞間質液量は、晶質液投与により徐々に増加し、投与開始3時間後、投与輸液量の約50%が細胞間質に分布した。最終的に投与輸液量の約40%が尿として失われた。つまり、投与された晶質液は、投与終了後約30分間で血管内から細胞間質へとすみやかに移動し、投与終了2時間後には、血管内にはほとんどとどまらない。

図3. 晶質液投与時における体液量の経時変化



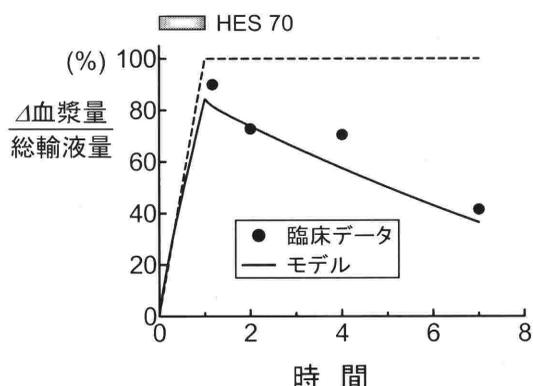
(上段) 生理食塩水投与時の血漿量変化を動物データ⁷⁾と体液動態モデルと比較した。文献5から引用、改変。
 (下段) 晶質液投与時における各体液量の経時変化。晶質液10ml/kgを30分間で投与した時の血漿量、細胞間質液量、尿量の変化を体液動態モデルにより算出した。晶質液投与終了後、血漿量は急激に減少し、逆に細胞間質液量、尿量が増加した。

<代用血漿剤>

重量平均分子量が70,000であるハイドロキシエチルスターチ (hydroxyethyl starch, HES 70, サリンヘス[®]) 6%製剤1,000mlを1時間かけて投与した時の血漿量の経時変化(総輸液量に対する血漿変化量のパーセント)をシミュレーションにより算出した(図4)。

この結果は、小手術予定患者の術前または術後にHES 70を同条件下で投与した時の血漿量変化⁸⁾とおおよそ一致した。HES 70投与終了時の血漿量増加は、総輸液量の約80%であり、HES 70は晶質液にくらべてより高い血漿増量効果を発揮することがわかった。なお、HES 70に含まれる膠質の低分子量成分(50,000~60,000以下)は、投与直後から腎臓からすみやかに排泄され、高分子量成分は血液中のアミラーゼによって数時間のうちに低分子量の膠質分子に分解される。シミュレーションモデルでは代用血漿剤に含まれる膠質分子の腎排泄および代謝を考慮しないため、実際にはHES 70の血漿増量効果はシミュレーションの結果にくらべてより早期に消失すると予想される。

図4. 正常時におけるハイドロキシエチルスターチ投与時の血漿量変化



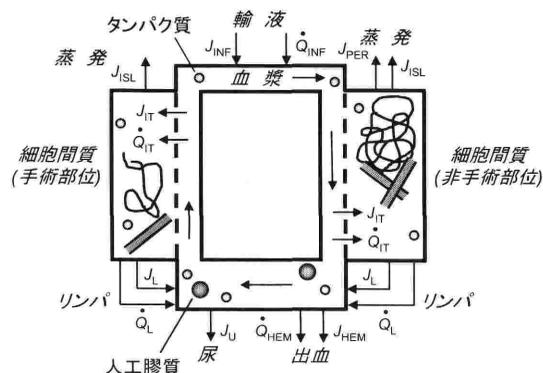
6%ハイドロキシエチルスターチ製剤(重量平均分子量70,000, HES 70, サリンヘス[®]) 1,000mlを体重70kgの健康者に1時間かけて投与した。臨床データは、小手術予定患者の術前または術後に同条件下でHES 70を投与した時の値⁸⁾を示す。

3. 手術時の体液動態シミュレーション <モデルの作成>

上または下腹部の開腹消化管手術を想定し、手術操作がおよぶ上または下腹部を手術部位、四肢・胸部など手術操作がおよばない身体部位を非手術部位とした。体液動態シミュレーションモデル(図2)において全身を手術部位と非手術部位にわけ、全身の体液の20%が手術部位に分布するとした(図5)。

これにより、手術部位・非手術部位の細胞間質の体積をそれぞれ算出することができる。さらに、ネコ骨格筋での炎症時のデータをもとに、手術部位では手術侵襲に伴う炎症の進行に伴い毛細血管壁の水ろ過係数が正常時の31%だけ増加し、毛細血管壁のタンパク質反発係数が正常時の30%だけ減少するとした⁵⁾。

図5. 開腹手術時の体液動態モデル



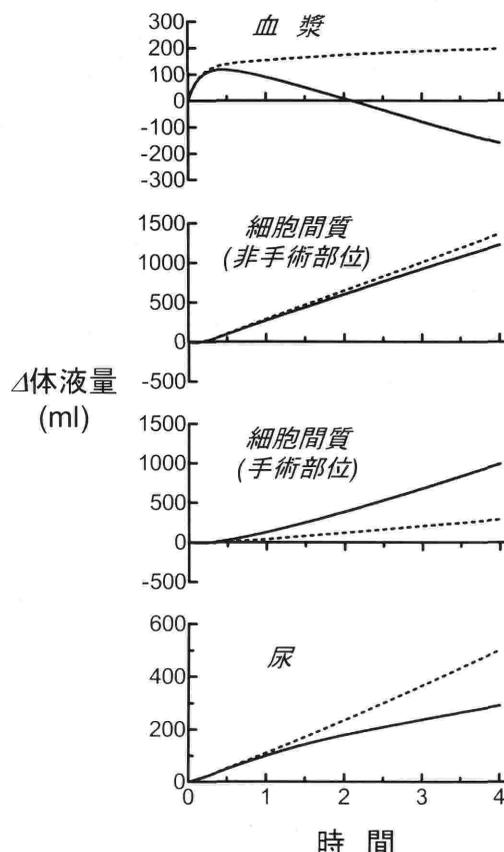
全身を手術部位（上または下腹部）と非手術部位（四肢・胸部など手術操作がおよばない身体部位）にわけ、全身の体液の20%が手術部位に分布するとした。手術部位では、手術の進行に伴い毛細血管壁の水・タンパク質に対する透過性が徐々に充進する。Jは水の移動速度、Qはタンパク質または人工膠質の移動速度を示す。添え字INFは輸液、ITは細胞間質、Lはリンパ管、Uは尿、HEMは出血を示す。J_{ISL}：不感蒸発速度；J_{PER}：汗による蒸発速度。文献5から引用、改変。

<手術中の輸液による体液量変化>

手術時間4時間の開腹手術時に10ml/kg/hrの晶質液を投与した時の体液量の経時変化を示す（図6）。図中の点線は、偽手術時（毛細血管壁の水・タンパク質に対する透過性は正常）の値である。血漿量は、最初の2時間までは正常値を維持するが、これ以降は輸液をしているにもかかわらず徐々に減少し、手術終了時には約160mlの血漿量不足の状態となった。偽手術では、血漿量は常に正常値を上回った。細胞間質液については、非手術部位では手術時・偽手術時ともほぼ同様に増加したが、手術部位では、手術時は偽手術時にくらべて細胞間質液量が大きく増加し、手術終了時には約990mlの増加となった（サードスペース、3.5ml/kg/hr）。つまり、手術進行に伴う炎症のため血管内の水が手術

部位の細胞間質に大量に漏出する。尿量は血漿量に依存するため、手術時の尿量は偽手術時にくらべて減少した。

図6. 開腹手術時における体液量の経時変化



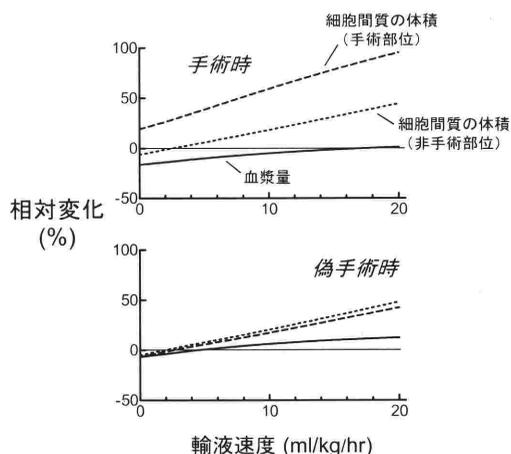
手術時間4時間の開腹手術中に10ml/kg/hrの晶質液を投与した時の体液量の経時変化を示す。点線は、偽手術時（毛細血管壁の水・タンパク質に対する透過性は正常）の値を示す。手術時、手術開始2時間以降血漿量は不足し、手術部位の細胞間質液量は偽手術時にくらべて大きく増加した（サードスペース）。文献5から引用、改変。

<輸液速度とサードスペース量の関係>

次に手術中の輸液速度を変化させた時の体液分画体積の相対変化（手術終了時の体液分画体積の変化量/手術開始時の体液分画体積のパーセント）を分析した（図7）。手術時は、輸液なしでも手術部位の細胞間質の体積が増加した。これは、手術部位の細胞間質では炎症により水を血管内から細胞間質に引き込もうとする力が作用するためである。偽手術時では、輸液速度の上昇により血漿量は

正常値以上に増加するが、手術時は輸液速度を上昇させても血漿量不足が続き、20ml/kg/hrの投与速度でようやく血漿量は正常値まで回復した。手術時、手術部位における細胞間質の体積変化は、輸液速度の上昇に対しほぼ直線的に増加し、非手術部位における細胞間質の体積変化を大きく上回った。20ml/kg/hrの投与速度では、手術部位における細胞間質の体積は正常時のほぼ倍となった。この結果は、輸液速度の上昇は血漿量の回復にあまり寄与せず、むしろサードスペースを増強させる（手術部位における細胞間質液量の増加）、いいかえれば「輸液をすればするほどサードスペースが増強する」ことを示している。この特徴は、「サードスペースへの体液喪失分を補うためにその分だけ輸液量を増加させる」という従来の輸液療法の発想を逆転し、「輸液量を制限することがサードスペースを軽減させる」可能性を示している。

図7. 輸液速度と体液量変化の関係



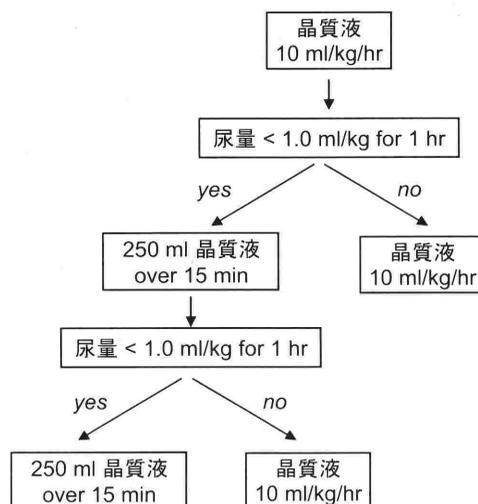
手術時間4時間の開腹手術において手術中の輸液速度を変化させた時の体液分画体積の相対変化（手術終了時の体液分画体積の変化量/手術開始時の体液分画体積のパーセント）を示す。手術時、血漿量は20ml/kg/hrの投与速度でかろうじて正常値まで回復した。手術部位における細胞間質の体積変化は、非手術部位における細胞間質の体積変化を大きく上回り、20ml/kg/hrの投与速度では手術部位における細胞間質の体積は正常時のほぼ倍となった。文献5から引用、改変。

<晶質液と膠質液の比較>

手術時間4時間の開腹消化管手術において、手術中の輸液を晶質液のみで施行する場

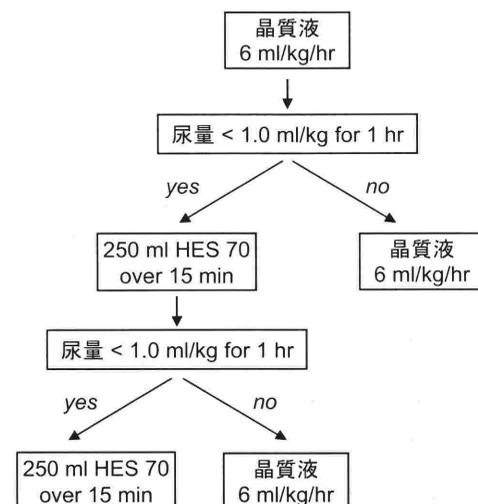
合（晶質液パターン）とHES 70を併用する場合（HESパターン）を設定した。基本となる晶質液投与速度を晶質液パターンでは10 ml/kg/hr（図8）、HESパターンでは6 ml/kg/hr（図9）とした。1時間の尿量が1 ml/kgを下回った時は、基本となる晶質液投与を一時中断し、晶質液パターンでは晶質液、HESパターンでは6% HES 70をそれぞれ250

図8. 輸液プロトコール（晶質液パターン）



基本となる晶質液投与速度を10ml/kg/hrとし、1時間の尿量が1 ml/kgを下回った時は、基本となる晶質液投与を一時中断し、晶質液を250ml、15分間かけてボラス投与した。

図9. 輸液プロトコール（HESパターン）



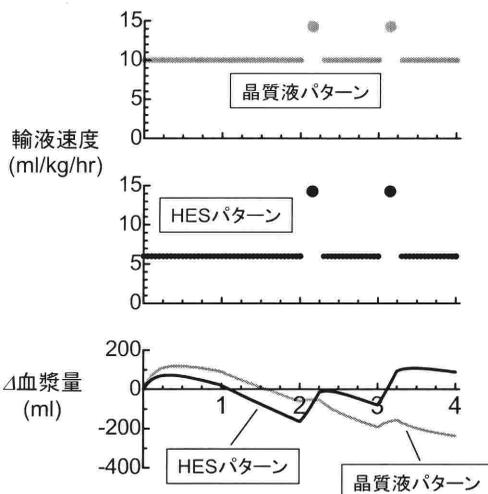
基本となる晶質液投与速度を6 ml/kg/hrとし、1時間の尿量が1 ml/kgを下回った時は、基本となる晶質液投与を一時中断し、HES 70を250ml、15分間かけてボラス投与した。HES 70：6% ハイドロキシエチルスターチ製剤（重量平均分子量70,000，サリンヘス[®]）

ml, 15分間かけてボラス投与した. 手術中の出血量を400mlと想定した. 手術中の血漿量, 手術部位・非手術部位における細胞間質液量および尿量の経時変化をシミュレーションにより算出し, 両パターン間で比較した.

手術が進行するにしたがい, 晶質液を投与しているにもかかわらず, 手術開始2時間後には血漿量不足の状態になった. これに起因する尿量減少に対し晶質液をボラス投与しても血漿量の増加はわずかであり, 血漿量不足がさらに進行した (図10, 下段). これに対し, HES 70のボラス投与は血漿量を正常値まで回復させることができた (図10, 下段). 細胞間質については, HES 70の投与は晶質液のみの投与にくらべて非手術部位における体液貯留を約1/4に減少させた (図11, 上段). 一方, HES 70の投与は, 晶質液のみの投与にくらべて手術部位における細胞間質の体液貯留を約2/3に減少させた (図11, 下段).

結果として, HES 70の併用は晶質液のみの投与にくらべて手術中に必要となる総輸液量を約1/3だけ減少させた (図12). 晶質液パ

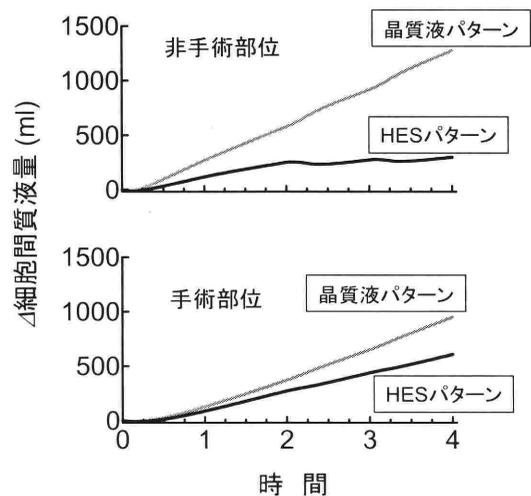
図10. 輸液速度および血漿量変化の比較 (晶質液 vs. HESパターン)



手術時間4時間の開腹手術において, 手術中の輸液を晶質液パターンまたはHESパターンにより施行した. 手術開始2時間後, 3時間後に晶質液またはHES 70をボラス投与した. HES 70:6% ハイドロキエチルスターチ製剤 (重量平均分子量70,000, サリンヘス[®])

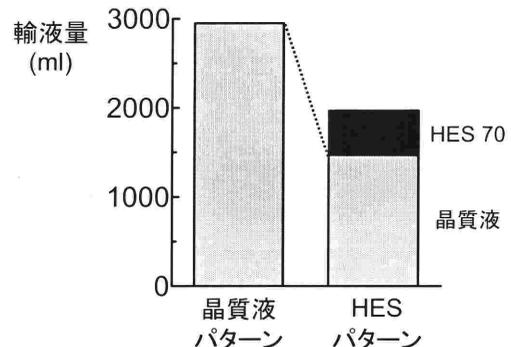
ターンでは, 総輸液量の9%が尿量, 43%が非手術部位の細胞間質, 32%が手術部位の細胞間質に分布した. これに対し, HESパターンでは, 総輸液量の15%が尿量, 15%が非手術部位の細胞間質, 31%が手術部位の細胞間質に分布した (図13). つまり, HES 70の投

図11. 細胞間質液量変化の比較 (晶質液 vs. HESパターン)



手術時間4時間の開腹手術において, 手術中の輸液を晶質液パターンまたはHESパターンにより施行した. HES 70の投与は, 晶質液のみの投与にくらべて非手術部位および手術部位における細胞間質の体液貯留を減少させた. HES 70:6% ハイドロキエチルスターチ製剤 (重量平均分子量70,000, サリンヘス[®])

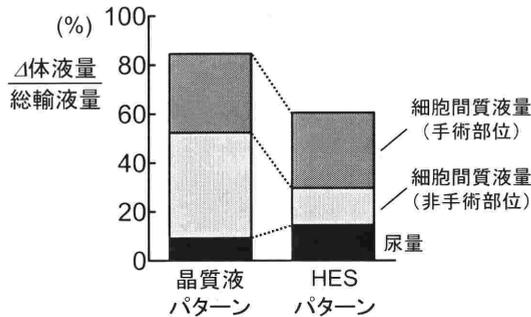
図12. 総輸液量の比較 (晶質液 vs. HESパターン)



手術時間4時間の開腹手術において, 手術中の輸液を晶質液パターンまたはHESパターンにより施行した. HES 70の併用は, 晶質液のみの投与にくらべて手術中に必要となる総輸液量を約1/3だけ減少させた. HES 70:6% ハイドロキエチルスターチ製剤 (重量平均分子量70,000, サリンヘス[®])

与は晶質液のみの投与にくらべて相対的に尿量を増加させ、非手術部位における細胞間質の体液貯留を減少させた。

図13. 尿量および細胞間質液変化量の比較 (晶質液 vs. HESパターン)



手術時間4時間の開腹手術において、手術中の輸液を晶質液パターンまたはHESパターンにより施行した。HES 70の投与は、晶質液のみの投与にくらべて相対的に尿量を増加させ、非手術部位における細胞間質の体液貯留を減少させた。HES 70:6% ハイドロキシエチルスターチ製剤 (重量平均分子量70,000, サリンヘス®)

まとめ

体液動態シミュレーションにより開腹手術時の体液量変化を定量的に解析した。これにより以下の結果が得られた。

- ① 開腹手術におけるサードスペース量は、晶質液の輸液投与速度に依存した。
- ② 10ml/kg/hr以上の晶質液の大量輸液は、血漿量の維持にほとんど寄与せず、サードスペースを増強させた。
- ③ HES 70の投与は、晶質液のみを投与する場合にくらべて尿量を増加させ、細胞間質の浮腫を軽減させた。

これらの所見は、最近提唱されているいわゆるrestrictive fluid therapy₂₎に理論的な裏づけを与える。これまで代用血漿剤は、主として出血時の血液量回復の目的で投与されてきたが、今回の結果は、手術侵襲に伴う血漿量不足に対して晶質液の投与を制限し、積極的に代用血漿剤を投与する有用性を示唆している。今後、シミュレーションの結果を臨床において検証することが必要である。

参考文献

- 1) Bellamy MC: Wet, dry or something else? Br J Anaesth 97:755-7, 2006
- 2) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al: A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology 109:723-40, 2008
- 3) Bert JL, Bowen BD, Reed RK: Microvascular exchange and interstitial volume regulation in the rat: model validation. Am J Physiol 254:H384-99, 1988
- 4) Gyenge CC, Bowen BD, Reed RK, et al: Transport of fluid and solutes in the body I. Formulation of a mathematical model. Am J Physiol 277:H1215-27, 1999
- 5) Tataru T, Tashiro C: Quantitative analysis of fluid balance during abdominal surgery. Anesth Analg 104: 347-54, 2007
- 6) Tataru T, Tashiro C: Crystalloid infusion rate during fluid resuscitation from acute haemorrhage. Br J Anaesth 99:212-7, 2007
- 7) Connolly CM, Kramer GC, Hahn RG, et al: Isoflurane but not mechanical ventilation promotes extravascular fluid accumulation during crystalloid volume loading. Anesthesiology 98:670-81, 2003
- 8) Metcalf W, Papadopoulos A, Tufaro R, et al: A clinical physiological study of hydroxyethyl starch. Surg Gynec Obstet 131:255-67, 1970