

## 術中大量出血に対する 6% HES70/0.5 を使用した輸液管理

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科  
鈴木俊成、福山達也、齋藤利恵、山家陽児、宮尾秀樹

キーワード：HES70/0.5、大量出血、急性腎障害、輸液療法、凝固障害

連絡先：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981  
埼玉医科大学総合医療センター麻酔科  
電話：048-228-3654

### 要旨

6%ヒドロキシエチルスターチ（以下HES70/0.5）製剤は、すべてのHES製剤の中で分子量が最も小さく、副作用も最も少ないとされている。この観察的後ろ向き研究は、術中の大量出血に対するHES70/0.5の大量投与の影響を出血・凝固機能および腎機能（一ヵ月後の腎機能も含めて）について明らかにすることである。

### <方法>

20875手術症例の内、術中出血量が5000ml以上で術後1ヶ月以上生存した31症例を対象とした。輸液・輸血・尿量等の水分バランス、術前・術後の検査所見を調査した。さらに患者をAKI（acute kidney injury）の診断基準を用いて評価した。急性腎障害群（以下AKI群）と非急性腎障害群（以下non-AKI群）をそれぞれHESの投与量、術前から術後1ヶ月後までの血清Cr値について比較した。

### <結果>

それぞれの平均値は、術中出血量（8051ml）、総輸血量（5765ml）、HES投与量（3085ml：54ml/kg）、尿量（1338ml：2.7ml/kg/hr）であった。術後にCrは0.77から0.9に増加し、APTTは34秒から52秒に、PT-INRは1.1から1.7に延長した。31人の患者の内、13人がAKIに進展した。13中10人は、1ヶ

月後にAKIから回復した。1ヶ月後のHESによる腎障害は証明されなかった。その理由は、一つにHESの投与量がAKI群（53ml/kg）とnon-AKI群（55ml/kg）で違いがなかったこと、HESの投与量とCrの変化との間に関連性がなかったことから示された。

### <結論>

HES70/0.5の大量投与は術中大量出血に対し安全に使用することができた。

HES70/0.5は、凝固系には影響を及ぼす可能性はあるが腎障害は認められなかった。

### <はじめに>

乳酸・酢酸・重炭酸リンゲル液は、術中輸液療法の第一選択として使用されてきた。しかしこの晶質液輸液は、十分な循環血液量の増加をさせないばかりか間質の浮腫や術後肺合併症のリスクとの関連性が指摘されている。膠質液（コロイド）は、大量出血症例時の血漿量を補うために使用されている。コロイドのうちアルブミン液は、資源の問題、潜在的な感染の危険（HAV<sup>1)</sup>、HPVB19<sup>2)</sup>、プリオン<sup>3)</sup>）がある。また未だ生理食塩液と比較してその有用性が証明されていない<sup>4)5)</sup>。また日本は、アルブミンの使用量が多いということで批判を受けている。

とうもろこしを主成分としたヒドロキシエチルスターチ（以下HES）は、代用血漿製

剤として世界的に広く使用されている。我々は、日常の臨床経験から HES70/0.5 の腎障害や血液凝固障害に疑問をもっていたが古い文献しかなく HES70/0.5 に関しては、ほとんど日本のみでしか使用されていないため大規模な調査もなく、症例報告のみしか見当たらない。我々の施設では、大量出血症例において HES70/0.5 (サリンヘス™：フレゼニウスカービジャパン) を積極的に使用している。この研究の目的は、(1)出血量が5000ml以上の大量出血を認めた症例で、後ろ向きに HES の投与量や副作用について調査すること。(2)HES 投与量と術後1ヶ月間での急性腎障害発生の関連を分析することである。

<対象と方法>

本研究は後ろ向き観察研究として我々の施設の倫理委員会から承認をうけた。

2004年1月から2007年10月までの20875手術症例の内、術中出血量が5000ml以上で、多発外傷のような原病の腎への影響・手術自体の腎への影響をなるべく除外するため術後1ヶ月以上生存した症例で検討した<sup>6)</sup>。また研究期間において何らかの原因で検査データが不足していたものに関してはその症例を除外した。術後検査データは術前検査データを基準値として比較した。

検査データは、BUN、Cr、Alb、APTT、PT-INR、血小板、Hb、Lac、Na、Cl、pH、BE をそれぞれ測定し、術前3日以内のデータを術前値とし、手術当日または第一病日のデータを術後値とした。HES70/0.5 の投与量、術中出血量、その他の輸液量、輸血量(MAP、FFP、PC)、尿量を記録した。

さらに急性腎障害 (Acute Kidney Injury : AKI) の診断基準 (表1)<sup>7,8)</sup>を用いて血清 Cr 値を中心に AKI のステージ分類を行った。なお尿量による分類も含まれるが、尿量に関しては ICU 滞在時には尿量測定は確実であるが、病態により早急に一般病棟に退室するため尿量の測定間隔が異なっていること、術後には日ごとに尿量の測定間隔が延長してしまうこと、術後1ヶ月間追跡する必要があるため尿量の基準の適応は困難と判断した。

表1 AKIN (Acute Kidney Injury Network) の診断基準

AKIN 診断基準	血清 Cr によるクワイテリア	尿量によるクワイテリア
1	血清 Cr 値が 0.3mg/dl 以上上昇または血清 Cr 値が 1.5 倍以上上昇	尿量 0.5ml/kg/時以下が 6 時間以上持続
2	血清 Cr 値が 2~3 倍上昇	尿量 0.5ml/kg/時以下が 12 時間以上持続
3	血清 Cr 値が 3 倍以上上昇または血清 Cr 値が 4mg/dl 以上かつ 24 時間で 0.5mg/dl 以上の急激な上昇。またこの状態においても血液浄化療法を施行した場合	尿量 0.5ml/kg/時以下が 24 時間以上持続または無尿が 12 時間以上持続

すべての患者において基準値からの Cr の変化、透析導入の有無に関し1ヶ月間検討した。AKI のステージ分類に際し、術後 Cr 値のそれぞれのデータの中には、術後当日、2日後、1週間後なども含みその中で術後1ヶ月の内での最高の Cr 値を基準値と比較し検討した。ステージ1、2、3の患者を AKI 群に分類した。それ以外の患者は、non-AKI 群に分類した。両群を年齢、出血量、HES 投与量、術中尿量、術前・術後 Cr 値、術後1ヶ月の最高 Cr 値、1ヵ月後の Cr 値でそれぞれ統計学的に比較した。またすべての患者において術中の HES 投与量と最高 Cr 値の変化量 (最高 Cr 値-術前 Cr 値) および HES 投与量と1ヵ月後の Cr 値の変化量 (1ヶ月後 Cr 値-術前 Cr 値) との関係性を調査した。さらに AKI 群と術前・術中のそれぞれの要因がどのように関与したか検討するためにロジスティック回帰分析を行った。最終的な目的因子は AKI で、年齢、体重、術前 Cr、麻酔時間、出血量、HES 投与量、アルブミン投与量、晶質液投与量、輸血量、術中尿量のそれぞれの説明因子を使用し関連性を調べた。データは平均値±標準偏差 (M±SD) で示した。統計学的検定は全症例における術前値と術後値の比較には、paired t-test を用い、AKI と non-AKI との比較には unpaired t-test を用いて、危険率5%以下を有意とした。

<結果>

術中出血量が5000ml以上の50人の患者が対象となった。50人の内、2人は十分な検査データがなく、3人は出血量のカウントに多

表2 全31人の患者の年齢、体重、麻酔時間、出血量、HES 投与量、アルブミン、晶質液、総輸液量、輸血量

	年齢	体重	麻酔時間	出血量	HES	アルブミン	晶質液	総輸液量	FFP	MAP	PC	尿量
平均値	55.8	59.0	9.1	8051	3085	1331	2865	7352	2181	3378	206	1338
標準偏差	19.2	10.2	4.4	5358	1623	1717	2144	3529	2326	2660	274	955
最高値	89	82.0	20.0	34150	6500	8750	9450	16750	13440	15400	1200	4250
最低値	19	37.0	2.0	5150	750	0	0	2100	320	1120	0	110

年齢 (歳)、体重 (kg)、麻酔時間 (hr)、出血量 (ml)、HES (ml)、アルブミン (ml)、晶質液 (ml)、総輸液量 (ml)、輸血量 (ml)

量の腹水や腫瘍内容物を含み無輸血症例であり、2人は術直後に死亡し、12人は術後1ヶ月以内に死亡したためそれぞれを除外した。最終的に31人の患者が研究基準を満たし対象となった。31人の内4人の患者は研究期間終了後の術後1ヶ月から3ヶ月までに死亡した。残りの27人は回復し退院した。

全31人の患者の年齢、体重、麻酔時間、出血量、HES 投与量、アルブミン、晶質液、総輸液量、輸血量を表2に示した。出血量は  $8051 \pm 5358$  ml (範囲 5150~34150ml)、HES の投与量は  $3085 \pm 1623$  ml ( $54 \pm 30$  ml/kg) [範囲 750ml (10ml/kg)~6500ml (120ml/kg)]、その他の輸液については、総輸液量が  $7352 \pm 3529$  ml (17ml/kg/hr)、晶質液は  $2865 \pm 2144$  ml (6ml/kg/hr)、5%アルブミン液は  $1331 \pm 1717$  ml であった。輸液剤としては、晶質液やアルブミンの投与量は HES の投与量より少なかった。輸血量については、平均投与量は赤血球濃厚液 (MAP) が  $3378 \pm 2660$  ml、新鮮凍結血漿 (FFP) が  $2181 \pm 2326$  ml、血小板濃厚液 (PC) が  $206 \pm 274$  ml、尿量は  $1338 \pm 955$  ml (2.7ml/kg/hr) で十分保たれた。全症例の術前値および術後値の比較を表3に示した。BUN に有意な変化は認めなかった。Cr、Lac、Na、Cl、APTT、PT-INR は術後値で増加ないし延長した。Hb、Alb、血小板、BE、PH は減少した。しかし血清 Cr は0.77から0.9mg/dl に上昇した。AKI 群は、術後1ヶ月の経過の中で最高の Cr 値が基準値よりも0.3mg/dl 以上上昇したか、あるいは基準値 (術前 Cr 値) よりも1.5倍以上増加した症例とした (表4にアスタリスクで AKI を示す)。その

表3 全31人の患者の術前値と術後値の比較

	術前値	術後値	t-test
BUN	$17.5 \pm 11.0$	$15.8 \pm 10.7$	NS
Cr	$0.77 \pm 0.26$	$0.9 \pm 0.4$	$p < 0.05$
Alb	$3.5 \pm 0.6$	$2.5 \pm 0.6$	$p < 0.01$
APTT	$34.2 \pm 9.3$	$51.9 \pm 22.4$	$p < 0.01$
PT-INR	$1.06 \pm 0.13$	$1.72 \pm 0.69$	$p < 0.01$
Plt	$24.0 \pm 10.4$	$9.6 \pm 4.9$	$p < 0.01$
Hb	$11.7 \pm 2.1$	$9.1 \pm 2.0$	$p < 0.01$
Lac	$1.54 \pm 1.33$	$4.84 \pm 2.70$	$p < 0.01$
Na	$138.1 \pm 4.6$	$140.1 \pm 4.0$	$p < 0.01$
Cl	$105.9 \pm 5.8$	$110.3 \pm 4.9$	$p < 0.01$
pH	$7.45 \pm 0.09$	$7.37 \pm 0.07$	$p < 0.01$
BE	$2.1 \pm 4.5$	$-0.4 \pm 4.0$	$p < 0.01$

平均値 ± 標準偏差、NS: 有意差なし  
術前値 (術前3日以内の値) vs. 術後値 (術当日または第1病日)

結果、13人 (31人中) が AKI 群に分類された。その内4人が AKI のステージ3であった。またその内3人が血液透析を受けた。残りの18人 (31人中) が non-AKI 群であった。両群において年齢、体重、麻酔時間、出血量、HES の投与量に有意差は認めなかった (表4)。術前 Cr 値、術後 Cr 値、最高 Cr 値、1ヵ月後の Cr 値においては AKI 群で有意な上昇を認めた。また尿量に関しては AKI 群で有意に低下を認めた。術中の HES の投与量と1ヶ月間の最高 Cr 値の変化量に明らかな相関関係は認められなかった。また同様に術中の HES の投与量と1ヵ月後の Cr 値の変化量にも明らかな相関関係は認められなかった (図1、2)。

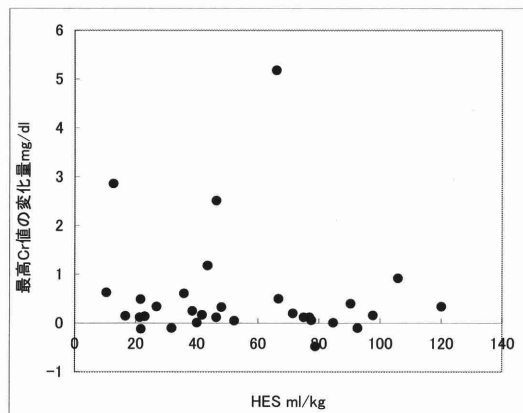
表4 AKI群と non-AKI群の比較

診断	年齢	体重	麻酔時間	出血量	HES /Kg	尿量 /kg/h	術前 Cr	術後 Cr	最高 Cr	1ヶ月 Cr	透析	AKI Stage	転帰
AKI群 (n=13)													
急性硬膜外血腫	55	53	2.5	7000	66.0	2.26	0.62	1.38*	5.8*	0.72	なし	3	軽快退院
悪性胸膜中皮腫	73	63	8.5	6400	12.7	0.21	1.02	1.69*	3.88*	3.88*	あり*	3	1ヶ月後死亡
マルファン症候群	41	54	12.5	6720	46.3	2.61	0.56	1.09*	3.07*	1.14*	あり*	3	軽快退院
肝細胞癌	67	69	12	5210	43.5	2.08	1.4	1.64	2.58*	1.13	なし	1	軽快退院
肝細胞癌	72	52	14.5	8600	105.8	1.37	1.07	0.89	1.99*	1.06	あり*	3	1ヶ月後死亡
十二指腸癌	71	72	9.5	7450	10.4	1.36	1.04	1.2	1.67*	1.22	なし	1	軽快退院
後腹膜絨毛癌	38	56	12.5	5430	35.7	1.46	1.45	2*	2.06*	1.54	なし	1	軽快退院
肝細胞癌	57	60	11	7580	66.7	2.8	1.1	0.82	1.6	1.29	なし	1	軽快退院
頭部外傷	27	60	2	5970	21.6	3.33	0.59	1.24*	1.08*	0.66	なし	1	軽快退院
十二指腸癌	60	72	12	5750	90.3	1.01	0.98	1.34*	1.38*	1.02	なし	1	軽快退院
多発外傷	83	50	3.5	15000	120.0	1.71	0.83	0.74	1.17*	0.96	なし	1	2ヶ月後死亡
大腸穿孔	40	82	6.5	8100	26.8	1.67	0.81	0.98	1.15*	0.88	なし	1	軽快退院
肝細胞癌	70	50	7.5	5970	48.0	1.04	1.01	0.87	1.34*	1.34*	なし	1	軽快退院
平均値	58	61	8.81	7322	7322	53.4	1.76	0.96	1.22	2.21	1.3		
標準偏差	16.9	10.1	4.15	2529	2529	34.9	0.84	0.28	0.38	1.36	0.81		
unpaired t-test	0.6	0.36	0.76	0.53	0.53	0.89	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
non-AKI群 (n=18)													
脳動静脈奇形	33	65	14.5	5800	38.5	2.65	0.62	0.7	0.87	0.64	なし	-	軽快退院
膀胱腫瘍	77	49	15	5800	71.4	4.01	0.51	0.68	0.71	0.6	なし	-	軽快退院
前立腺癌	64	72	8	8753	41.7	0.73	0.79	0.93	0.96	0.84	なし	-	軽快退院
前置胎盤	31	42	4.5	9500	97.6	7.3	0.35	0.35	0.51	0.52	なし	-	軽快退院
前立腺肥大症	81	60	5	5230	16.6	7.47	0.53	0.58	0.68	0.68	なし	-	軽快退院
前置胎盤	35	65	5.5	5250	23.0	3.75	0.5	0.5	0.64	0.64	なし	-	軽快退院
卵巣腫瘍	51	47	4	6560	21.3	0.85	0.54	0.65	0.66	0.47	なし	-	軽快退院
子宮頸癌	39	52	8.5	5475	76.9	2.34	0.67	0.74	0.79	0.69	なし	-	軽快退院
前置胎盤	37	54	4	5600	46.3	2.82	0.4	0.37	0.52	0.52	なし	-	軽快退院
肝細胞癌	82	37	13.5	5150	75.0	3.1	0.46	0.44	0.58	0.4	なし	-	軽快退院
巨大血管腫	39	72	11.5	12800	77.5	3.14	0.67	0.9	0.73	0.73	なし	-	軽快退院
肺化膿症	68	67	12.5	9120	52.2	2.84	0.72	0.61	0.77	0.74	なし	-	軽快退院
出血性潰瘍	64	50	4	5410	40.0	3.6	0.91	0.8	0.92	0.73	なし	-	軽快退院
悪性胸膜中皮腫	56	65	20	34150	84.6	3.27	0.68	0.68	0.69	0.64	なし	-	3ヶ月後死亡
肝・下大静脈損傷	19	63	5	6000	31.7	6.98	0.66	0.51	0.56	0.5	なし	-	軽快退院
膀胱癌	72	54	12	7890	92.6	1.7	0.92	0.92	0.82	0.82	なし	-	軽快退院
大腸穿孔	40	69	9	10165	21.7	1.14	0.88	0.73	0.76	0.61	なし	-	軽快退院
肝門部胆管癌	89	52	11	5760	78.8	3.08	1.05	0.67	0.57	0.57	なし	-	軽快退院
平均値	54.3	57.5	9.31	8579	54.9	3.38	0.66	0.65	0.71	0.63			
標準偏差	21	10.4	4.72	6741	27.0	2.02	0.19	0.17	0.13	0.12			

平均値±標準偏差、p < 0.05: unpaired t-test. AKI群 vs. non-AKI群

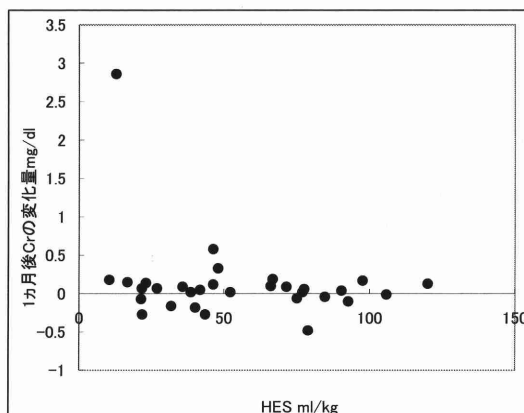
\* : AKINの診断基準よりAKIを示す(表1)

図1 最高Cr値の変化量（最高Cr値－術前Cr値）と術中のHES投与量との関係



AKI 群の内、3人が研究期間後に死亡した。1人は悪性胸膜中皮腫の患者で1ヶ月以上経過し、透析も離脱できず心臓への直接浸潤により死亡した。2人目は、肝細胞Caに対し拡大肝切除術を施行した患者で透析を離脱することなく1ヶ月以上経過して多臓器不全（HCCが直接原因）で死亡した。3人目は多発外傷の患者で1ヶ月後にAKIから回復したが術後2ヶ月後に呼吸不全で死亡した。Non-AKI群の内、1人が悪性胸膜中皮腫で研究期間後に術後3ヶ月後に原病の悪化が直接原因で死亡した。その他残った27名の患者はすべて軽快退院した。また、ロジスティック回帰分析（多変量回帰分析）におい

図2 1ヵ月後のCr値の変化量（1ヶ月後Cr値－術前Cr値）と術中のHES投与量との関係



てはHESの投与量はAKIの説明因子としては有意なものではなく（ $P=0.8433$ ）、術前のCr値のみがAKIの説明因子として有意なものであった。（ $P=0.046$ ）（表5）。

<考察>

以上の結果を簡単にまとめると、術中の8000mlの出血量を補うために平均でMAPが3400ml、FFPが2200ml、PCが200ml、HESが3100ml、アルブミンが1300ml、晶質液が2900ml患者に投与された。出血凝固系の障害は検査データ上、術後直ちに出現したが、HES70/0.5による腎障害は、術後1ヶ月では明らかにならなかった。この研究は、

表5 ロジスティック回帰分析の結果

	Estimate	Standard error	$\chi^2$	P値 (prob> $\chi^2$ )
Intersection	5.93645353	6.5958224	0.81	0.3681
年齢	0.00918804	0.0493748	0.03	0.8524
体重	-0.0433578	0.0981197	0.2	0.6586
麻酔時間	0.03171976	0.2896904	0.01	0.9128
出血量	0.00005924	0.0005983	0.01	0.9211
HES	-0.000103	0.0005209	0.04	0.8433
アルブミン	0.00089787	0.0007278	1.52	0.2173
晶質液	0.00027049	0.0006459	0.18	0.6754
輸血	-0.0004606	0.0006413	0.52	0.4726
尿量	0.0023176	0.0016354	2.01	0.1564
術前Cr値	-7.5066002	3.7626327	3.98	0.0460*

最終的な目的因子：AKI 42%（13/31例）、\*p値 < 0.05

大量出血に対して HES70/0.5 を術中に大量に使用した観察的研究の最初の報告である。そこで今回の大量出血に対する HES の投与法に関し、1. HES の投与量の問題、2. HES の腎機能に関する問題、3. HES の止血凝固系への問題に焦点をあて HES 製剤の有用性と研究の問題点を検証した。

1. HES の投与量の問題

欧米では45万の分子量の HES 製剤を平均で1595ml 使用したという研究報告がある<sup>9)</sup>。この研究は、我々の提示した研究の半分の HES の投与量であったが、最も分子量の高い HES 製剤の高用量研究として報告された。欧州では、13万の HES 製剤は正式に 50ml/kg まで投与量が認められている<sup>10)</sup>。このように世界にはたくさんの種類の HES 製剤が存在する(表6)。Westphal らの HES の総説では異なった HES 製剤は、異なった効果や副作用をもたらすとはっきりと述べているが、HES70/0.5 の海外での引用文献が不足しているため HES70/0.5 を十分補足説明するものではなかった<sup>11)</sup>。

副作用や投与量を考える上で、まず HES の構造を十分理解することが重要である。HES は、高度に分枝したとうもろこし澱粉成分のアミロペクチンを加水分解して、さらに血中で分解され難くするためにヒドロキシエチル化した高ポリマーの糖化合物である。さらに HES の構造は、分子量、置換度、C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比によって特徴づけられ HES70/0.55/4 と表される。濃度は、6%が一般的であるが、10%の製剤も存在する。分子量は、不均一で分子量分布に幅があり粒子の大きさに重

みを置いた重量平均分子量 (weight average molecular weight : Mw) と総重量を分子数で割った数平均分子量 (number average molecular weight: Mn) がある。小分子量の粒子は血管外に漏出しやすいため、臨床的には Mw で表すのが一般的である。分子量が大きいほど毛細血管から漏出しにくく血管内にとどまる時間は長くなるが、副作用も大きくなる。本邦では7万の低分子量、欧米では67万の高分子量、欧州や日本以外のアジアでは13~20万の中分子量が使用されている。置換度とは、グルコピラノース単位(グルコース環)がヒドロキシエチル基(CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>)にどのくらい置換されているかを意味する。C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比とはグルコース環の6つの炭素のうちC<sub>2</sub>の位にヒドロキシエチル基が付いているものとC<sub>6</sub>の位に付いているものとの割合を意味する。一般的には、分子量が大きければ大きいほど、置換度が高いほど、また C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比が高いほど血中でのアミラーゼによる分解が遅くなりその結果半減期が長くなることにより副作用も大きく増加すると解釈される。日本で使用されている HES 製剤は、6% HES70/0.55/4 と表示し分類され、最も分子量が低く、置換度も低く、C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比も低い製剤である。諸外国で使用されている HES 製剤 (HES670/0.75/4.6 や HES130/0.4/9) と比較し血液増量効果は劣るものの副作用は少ないと考えられる。ただし、最近では分子量より置換度が重要とする考え方もある。添付文書の HES の用法・用量は「成人は1回 100~1000ml を静脈内に注射する。小児は体重kg当り、10ml 以内を用いる。症状に応じ、

表6 種々の HES 製剤の性質と特徴

	70/0.55	130/0.4	200/0.5	200/0.5;260/0.5	200/0.62	670/0.75
濃度 (%)	6	6	6	10	6	6
容量効果 (%)	80-90	100	100	130~150	100	100
持続時間 (hr)	1~2	3~4	3~4	3~4	5~6	5~6
重量平均分子量(Mn)	70000	130000	200000	200000	200000	670000
置換度	0.55	0.4	0.5	0.5	0.62	0.75
C <sub>2</sub> /C <sub>6</sub> 比	4	9	6	6	9	4.6
投与量 (ml/kg)	20	33~50	33	20	33	20

適宜増減する。体外循環における血液希釈液としては、体重kg当り10~20mlを用いる」となっている。一方、生理食塩液の用法・用量は「通常20~1000mLを皮下、静脈内注射又は点滴静注する。なお、年齢、症状により適宜増減する。」、同様にラクテック注<sup>®</sup>の用法・用量は「通常、成人1回500~1000mlを点滴静注する。投与速度は、通常成人1時間当たり300~500ml（1分間約80~130滴）とする。なお、年齢、症状により適宜増減する。」となっている。このようにHESの用法・用量の公式な文書は生理食塩液やラクテック注<sup>®</sup>と同じである。医師の裁量でその投与量を加減できるが、本邦ではHESに関する投与量制限は大きな問題と考えられている。しかし、HESの投与量に関して2005年に厚労省より、以下の通達が出された。「通常は20ml・kg<sup>-1</sup>となっているが、急速大量出血は救命のためにさらに注入量を増加することが必要な場合がある。この場合、注入された人工膠質液の一部は体外に流出していることも勘案すると、20ml・kg<sup>-1</sup>以上を越えた注入量も可能である。」<sup>12)</sup>とHESの使用制限がある程度緩和されている。また低分子、低置換度、低C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub>比である本邦のHESの構造を考慮すると必要な量をもっと投与することが可能ではないかと考える。

## 2. HESの腎機能に対する問題

山崎は、「HESまたはdextranは腎にtoxicに働くとは考えられないが、尿量増加を心がけないと尿粘度上昇により尿細管の閉塞を起こす可能性がある。尿細管の形態学的変化は上皮細胞のpinocytosisによる異物処理課程と見られ、腎障害を示す所見とは言えない」と報告した<sup>13)</sup>。Mishlerは、たとえ腎組織にひどく異常が現れたとしても腎機能は本質的に正常と変わらないと報告した<sup>14)</sup>。腎血流と正常腎機能を維持するためには十分な循環血液量を維持することが重要で、そのために我々はHESを積極的に使用することによって循環血液量を維持する事が最善ではないかと考えている。また日本のHESの添付文書には、副作用として腎障害の記載はされ

ていない。

一方、BrunkhorstやSchortgenらは重篤な敗血症患者においてHESの効果を調査した結果10% HES200/0.5/6と6% HES200/0.62/9は急性腎障害の発生が有意に高かったと報告した<sup>15)16)</sup>。この研究は数日間繰り返し上記HESを投与した結果、急性腎不全が増加したと示した。しかし、この研究は我々の研究とは違いがあった。1. 対症患者の病状や状態が違うこと（重症敗血症 vs 大量出血）。2. 使用したHESの特性や濃度が違うこと（10% HES200/0.5/6、6% 200/0.62/9 vs HES70/055/4）。3. 投与方法が違うこと（慢性投与 vs 術中投与）などであった。30カ国・115施設でのショック患者に対する輸液蘇生例のメタアナリシスを行ったSchortgenらの研究では、晶質液、低張性膠質液（4% アルブミンまたはゼラチン）、高張性膠質液（HESまたはデキストラン）、高張性（20~25%）アルブミンが比較された。腎臓の有害事象、腎機能障害、腎代替療法への移行のいずれも、高張性アルブミン投与群で最も高率に発生することが観察された<sup>17)</sup>。また、この群と低張性膠質液群（4%アルブミンまたはゼラチン）や高張性膠質液群（デキストランやHES）での発生率を比較すると、上記の3項目いずれにおいても、高張性アルブミン群はより大きな差をもって高率を示した。以上のことから、腎機能の悪化は溶質の性状よりその濃度に関係すると考えられる。先ほど示したBrunkhorstらの研究では、HES使用群が晶質液群に比べ、急性腎不全の発症率、腎代替療法への移行率ともに有意に高かった。しかしながら、高膠質浸透圧の10% HES 200/0.5を使用していることからSchortgenの論文と同様に高膠質浸透圧性が腎機能に悪影響を及ぼしている可能性が考えられる。我々の研究の結果では、全症例の術後血漿Cr値は有意に増加した（表3）。しかし、術前のCr値はnon-AKI群よりもAKI群の方が有意に高く、HESの使用量には有意差はなかった（表4）。またロジスティック回帰分析でもHESの使用量ではなく、術前のCr値が唯一AKIの説明因子として有意

なものであった。術中尿量は説明因子とはならなかったが、術中の尿量は、AKI 群で有意に少なかった(表4、5)。以上のことは、AKI 群は、潜在的に術前よりいくつかの腎臓の問題を抱えており、その上 HES の使用量においても両群に違いがないことから、術後の血漿 Cr 値の増加は AKI 群の患者自体が本来腎機能に問題を抱えておりその結果腎障害が外科的ストレスや大量出血、術後管理の影響によって生じたのだろうと推察された。1ヶ月の研究期間中に、術前の Cr 値と1ヶ月中の Cr の最高値を比較し AKI と分類された患者は13人だった(表4)。この内(13人中)3人が人工透析を受けた。仮に、1ヶ月中の Cr の最高値ではなく術後値の Cr 値を比較し AKIN の診断基準に採用したならば、AKI 群に分類されたのは6人のみであった。この事は、本来の AKI 群の残りの7人(13人中)が AKI 群に分類されてしまったのは、術後の不十分な管理やその後の病態によって急性腎障害が進展したのではないかと考えられた(表4のアスタリスク\*は AKI 群を示す)。1ヵ月後の Cr 値の評価では AKI 群から3人を除いて10人が外れた。3人中2人は透析から離脱できず1ヵ月後に死亡し、1人は1ヵ月半後に透析を離脱し、7ヵ月後に退院した。図1、2も HES の投与量と Cr 値の変化量に相関性はなかったことが示された。このように6% HES70/0.5 は、低濃度、低分子量、低置換度であり腎機能に対し不利に影響を及ぼさないと考えられた。

### 3. HES の出血・凝固系に対する問題

この研究の結果では、術前後のデータの比較を示すと、APTT と PT-INR は有意に延長した。そして、血小板は、有意に低下した(表3)。Treib らは、HES が凝固障害を引き起こすメカニズムは複雑で様々ではないと述べている<sup>18)</sup>。彼らは、HES は第Ⅷ因子・vWF 複合体の濃度を減少させることによって凝固系に影響を及ぼすが、HES70 は HES 製剤の中で最もその影響が少ないと結論づけた。このように凝固障害のメカニズムは第Ⅷ因子・vWF 複合体濃度の減少が原因と考え

られるようだがその因子や複合体が減少する詳細なメカニズムに関しては未だ明らかにされていない<sup>19)20)</sup>。血小板数や機能に関しては第Ⅷ因子・vWF 複合体の減少が血小板凝集の抑制に関与していると考えられている<sup>21)</sup>。あらゆる場合において晶質液、HES、アルブミン、輸血等の大量投与による希釈性の凝固障害や血小板自体の消失も加わり、必ずしも HES による出血凝固系機能の影響かどうか判断することは難しい。日本で使用している HES 製剤は最も分子量が小さく、低置換度で低 C<sub>2</sub>/C<sub>6</sub> 比であり、これを投与したとしても凝固系への影響はおそらくわずかであると考えられる。しかし、血小板や凝固機能を検査データや TEG でモニタリングすることは重要で、適宜 FFP や血小板を補充していくことが肝要である。次に、この研究の限界と問題点を示す。

#### 1. 後ろ向き研究であること

5000ml 以上という大量出血症例は、重篤な外傷や術中の偶然のアクシデントによる損傷等で起こり、それを前向き研究として患者を選ぶことは困難である。よって大量出血に対する大規模な研究はいままでに報告がなかった。この研究は、後ろ向き研究で31人と不十分な症例数ではあるが、大量出血に対する輸液管理についていくつかの有用な情報を提唱しえると考えている。

#### 2. 術後1ヶ月以上生存しなかった患者の除外について

5000ml 以上の大量出血の症例は一般的に術中の致死的な合併症になりかねない。そしてそれは強く腎機能に影響するであろう。術中死亡とは術後1ヶ月以内の死亡と定義されている。1ヶ月以上生存した患者は外科的侵襲を乗り越えたと考えられる。腎臓に対する原病の影響、外科的侵襲の影響、HES 投与の影響をはっきりと区別することと HES の投与効果を長期に評価するためにも我々は術後1ヶ月以内に死亡した患者を除外した。

#### 3. 尿量を AKI の stage 分類に使用しなかったことについて

1ヶ月以上の腎機能を追跡する上において、時間尿を測定する事は困難であり、尿量

の基準の適応は困難と判断した。

<結語>

HES70/0.5 は推奨される量よりも高用量でも安全に使用することができると考えられるが、大量出血の場合は、血小板や凝固因子を補充するために十分量の濃厚血小板や FFP の投与を行うべきである。HES70/0.5 の大量投与による腎機能障害は認めなかった。

参考文献

- 1) Adcock WL, MacGregor A, Davies JR, Hattarki M, Anderson DA, Goss NH: Chromatographic removal and heat inactivation of hepatitis A virus during manufacture of human albumin. *Biotechnol Appl Biochem*. 1998;28:85-94.
- 2) Blümel J, Schmidt I, Willkommen H, Löwer J: Inactivation of parvovirus B19 during pasteurization of human serum albumin. *Transfusion*. 2002;42:1011-8
- 3) Thyer J, Unal A, Thomas P, Eaton B, Bhashyam R, Ortenburg J, Uren E, Middleton D, Selleck P, Maher D: Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins. *Vox Sang*. 2006;91:292-300.
- 4) Roberts, I. (Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers) Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *Br. Med. J* 1998; 317: 235-9.
- 5) The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2247-56.
- 6) Johnson ML, Gordon HS, Petersen NJ, Wray NP, Shroyer AL, Grover FL, Geraci JM. Effect of definition of mortality on hospital profiles. *Med Care*. 2002;40:7-16.
- 7) Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, Joannidis M, Mehta RL, Kellum JA, Ronoco C, Shah SV. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an Initiative. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007;3 17: 439-42.
- 8) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31.
- 9) Gan T, Bennett GE, Phillips BB, Wakeling H, Moskowitz DM, Olufolabi Y, Konstadt SN, Bradford C, Glass PS, Machin SJ, Mythen MG . Hextend<sup>®</sup>, a physiologically balanced plasma expander for large volume use in major surgery: A randomized Phase III clinical trial. *Anesth Analg* 1999; 88: 992-8.
- 10) Gallandat HRCG, Siemons AW, Bauss D, Rooyen-Butijn WT, Haagenaars JAM, Oeveren W, Bepperling F. A novel hydroxyethyl starch (Voluven<sup>®</sup>) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2000; 47:1207-15.
- 11) Westphal M, Jame MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Aken HV. Hydroxyethyl starches. *Anesthesiology* 2009;111:187-202.
- 12) 血液製剤の使用指針（改訂版）平成17年9月厚生労働省医薬食品局血液対策課。P.24-5.
- 13) 山崎裕充. 低分子 HES の腎に及ぼす影響—低分子 dextran との比較による研究—*麻酔*1975 ; 24: 26-43.
- 14) Mishler JM. Synthetic plasma volume expander - their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol*. 1984; 13:75-92.
- 15) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F,

- Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruending M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358:125-39.
- 16) Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethyl starch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001; 357:911-6.
- 17) Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L; CRYCO Study Group. Intensive Care Med. 2008 Dec;34(12):2157-68.
- 18) Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorder caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost.* 1997;78:974-83.
- 19) 山蔭道明、佐藤順一、並木昭義. ヒドロキシエチルでんぷん代用血漿剤のさらなる可能性. *臨床麻酔* 2005 ; 29 : 61-73.
- 20) 湯浅晴之、古賀義久. ヒドロキシエチルスターチの止血機構への影響. *臨床麻酔* 1998 ; 22 : 204-8.
- 21) Dalrymple-Hay M, Aitchison R, Collins P, Sekhar M, Colvin B. Hydroxyethylstarch induced acquired von Willebrand's disease. *Cin Lab Haematol* 1992;14:209-11.