

Postoperative hypovolemiaとそのメカニズム

杏林大学医学部麻酔科 飯島毅彦

キーワード：循環血液量、ハイポボレミア、スターリングの法則、サードスペース、晶質液、膠質液

連絡先 〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2 杏林大学医学部麻酔科
電話0422-47-5511 FAX 0422-43-1504

抄録

手術中の輸液の目的の一つは循環血液量を維持することと考えられてきた。投与した輸液（晶質液）が一定の割合で血管内にとどまるのであれば、輸液を大量に投与する限り循環血液量は維持されることになる。しかし、術後に循環血液量を測定すると in-out balance に関わらず、減少していることがある。これはサードスペースに水を取られるからであるという解釈があるが、サードスペースが水を取るのではなく、水を与えるからサードスペースができると解釈する方が妥当であると考えられるようになってきた。そうであれば、大量輸液を支える理論が揺らいでくることになる。体重が増加する大量輸液は合併症を増加させるので投与する水、ナトリウムの量は大量にならないように注意すべきであると推奨されつつある (GIFTASUP)。以上を考えると手術中の輸液は「容量負荷」として与えるのではなく、体に必要な水分と電解質を与えるものと考えの方が理にかなっている。では、どうやって循環血液量を維持すべきであろうか？ 膠質液や血液製剤が容量負荷には有用である。しかし、術後の循環血液量はむしろストレスホルモンのような因子で決定されている可能性があるため、その量を調節することはなかなか難しい。必ずしも目標値をなるような血液量があるわけではなく、相対的な血管抵抗と容量のバランスを

保つことが容量管理の目標となるであろう。

In-out balance と循環血液量

手術中の輸液管理は「ハイポ」にならないように十分な輸液をすることが推奨されてきた。「ハイポ」という言葉は「循環血液量」あるいは「細胞外液量」が不足した状態のいずれかを示すものである。この両者は並行して動くと考えるために循環血液量の不足 (hypovolemia) 細胞外液量の不足 (dehydration) も同義と考えられてきた。なぜなら、細胞外液量とそこに含まれる循環血液量の比率は一定であると前提しているからである。Starling の法則によると血管内外はタンパクを通さない半透膜で分けられており、血管内外のタンパク量が変わらない限り水は一定の割合で分布すると考えるからである。Starling の法則はタンパクに対する半透膜の内外の水の移動を説明しており、正しい理論であるが、実際の血管内外の水の動きは単純ではない⁽¹⁾。

晶質液の血管内外の移動はスターリングの法則で説明されている。

$$dV/dt = Kf((Pc-Pisf)-R(\pi c-\pi isf))$$

Kf: 濾過係数 Pc, 血管内静水圧 Pisf: 間質静水圧 πc : 血管内浸透圧, πisf : 間質浸透圧

R: タンパク反射係数

この左辺 dV/dt の次元は速度である。量ではないことに注意が必要である。したがっ

て、血管内と間質の静水圧差、浸透圧差を差し引きした圧較差は水の動きを決めることになる。したがって、晶質液は輸液の投与速度をあげると静水圧も上昇し、浸透圧も低下するから外向きの圧較差は増大し、血管外への水の漏出速度が増加することになる。しかし、投与速度が速いとこの漏出速度に打ち克って血管内容量が増加することがよくわかる。しかし、ひとたび投与を中止すると血管外への晶質液は漏出し続けることがよくわかる⁽²⁾⁽³⁾。ここまでは Starling の法則がよくあてはまる。この漏出した水は血管内外で一定の割合で分布するのであろうか？ Starling の法則では血管外へ漏出した水は膠質浸透圧を低下させ、静水圧を上昇させるために漏出する速度が低下することを示している。しかし、間質が吸水性のスポンジのように水を保持し、静水圧を上昇させず、血管近傍の膠質浸透圧も低下させないのであれば漏出は続くことになる(図1、表1)⁽⁴⁾⁽¹⁾。このため、血管内外の細胞外液量の分布は一定の割合ではなく、大量の晶質液輸液をすると、血管外の間質は overhydration、浮腫をきたすが、血管内容量は必ずしも hypervolemia にはならないのである。

Postoperative hypovolemia

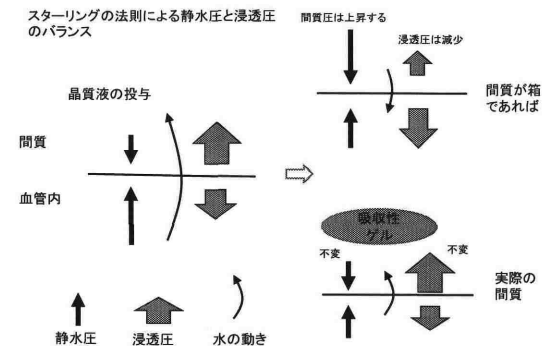
このように晶質液は思っているように循環血液量を保持することは難しい。実際に循環血液量を術前後に測定すると大きなプラスバランスにかかわらず、循環血液量はさほど増

表1

体全体では Starling の法則が必ずしもあてはめられない理由

- * アルブミンを通過させる血管が存在する
 - 血管表面を覆う Glycocalyx は動脈側では水・電解質の通過も制限、静脈側ではアルブミンも通過させる可能性がある。
- * リンパを通してアルブミンは血管内へ流入する
 - リンパによるアルブミンの輸送は十分に検討されていないが、出血などで血管内外のタンパク輸送は活性化され、血管内へのタンパク動員は血管内容量の維持に貢献する。
- * 細胞間質の吸水性の構造物
 - 吸水性の構造物は水を貯留させる効果があり、間質圧が容易には上昇しない効果がある。したがって、血管外へ漏出した水が血管内へ戻るために静水圧の上昇と膠質浸透圧の低下が起きない。

図1 晶質液の血管外への漏出とスターリングの法則



スターリングの法則に則れば、血管外へ漏出した水は血管外細胞外液の静水圧を上昇させ、膠質浸透圧を低下させるので血管外への水分漏出の力は弱まり、血管内外でバランスを保つ。したがって血管という半透膜を通らないタンパク量の比率で細胞外液が分布するはずである。しかしながら、実際は間質中に水を吸収するゲルがあるために、静水圧の上昇もすぐには起らず、浸透圧も低下しないので水分は血管外へ漏出し続ける。(Iijima T. Complexity of blood volume control system and its implications in perioperative fluid management. J Anesth. 2009;23(4):534-42. より改変引用)

加していないことが示されており、むしろ、低下していることも示されている。循環血液量はラジオアイソトープの希釈度で測定するが、ベッドサイドでは簡単には使用できないため、術前後の測定データは多くは発表されていない。ICG (インドシアニンググリーン) はベッドサイドで使用でき、その希釈度で循環血液量を測定することができ、いくつかの施設でのデータが出ている。これらを見ると術後に循環血液量が減少しているものが多く

表2

Study	Journal	change	tracer
Cardiacsurgery			
Tschaikowsky (2000)	Crit Care Med	decrease	ICG
Barta (1980)	Resuscitation	decrease	
Fischer (1991)	Surg Gynecol Obstet	decrease	51Cr
Bremer (2004)	Intens Care Med	decrease	ICG
Haruna (1998)	Anesthesiology	decrease	ICG
Neurosurgery			
Hirasawa (2000)	J Neurosurg	decrease	ICG
Hoff (2009)	Stroke	decrease	ICG
Hirasawa (2000)	J Neurosurg	decrease	ICG
Abdominal			
Ishikawa (2004) liver	Hepato-gastroenterology	decrease	ICG
Hoshi (2000) esoph	Jp JclinAnesth	Mostly decrease	ICG
Rehm (1998) ovarian	Acta Anesth Scand	unchanged	51Cr ICG
Maddox (1977) micro	Am J Physiol	decrease	125I, 51Cr

みられる (表2)。循環血液量は必ずしも術後に減少するものではなく、輸血や膠質液の投与量に左右されるものであるが、血漿量(PV)は概ね手術や炎症により減少するものである。すでに1977年に Maddox は外科手術のみで PV の減少を報告している。麻酔自身も血漿量を下げることが示されており、麻酔手術に伴い、血管内の血漿成分は血管外に移行すると考えられる。これには内分泌による体液分布の変化が関連していると考えられているが、今後の研究が待たれる。少なくとも、in-out balance が循環血液量を決めているものではない⁽⁴⁾。

Third space の概念の導入とその後の検証

術後の浮腫は、手術に伴う炎症により血管の透過性亢進し、水が間質に移動する結果であると容易に想像される。これに伴い、水が血管外に逃げたのだから血管内の水分量が低下しているのだと考えられる。確かに長い手術に伴い、ヘマトクリットの上昇(ヘモコン)がみられると、血管内容量の減少が推察される。それではどの程度の水分が減少したのであろうか。1961年 Shire らはこの水分

の移動した space (third space) 形成による水分不足を定量的に分析しようと試みた⁽⁵⁾。Third (3番目)とは first が血管内のスペース、second が血管外の細胞外液スペースであるが血管内と水分の交換が行われる部分である。そして first, second から隔絶された third space は、水分の出入りのないスペースと考えた。ECV (extracellular volume) という概念は、firstと second を合わせたスペースであり、血管内外を自由に行き来できるトレーサーを使って測定することができる。³⁵SO₄⁻を投与し、細胞外液全体で均一に薄められたときの濃度を測定するとその希釈率から細胞外液量を計算により求めることができる。術前後にこの ECV を測定すると手術前と比較して減少していることが報告された⁽⁶⁾。輸液をしているにもかかわらず、この ECV が減少するのは、細胞内液の増加、あるいは third space が増加し、水が隔離されるものと考えられた。ECV の減少に対して大量に輸液しなければならないという考え方が広まったのである。これにより欧米では一時期、外科手術前に5Lの水分負荷をすることまで行われ、開腹術では10ml/kg/

h 以上という基準までもが生まれた。その後、ECV について再検討が行われ、トレーサーによる測定法の問題点などが明らかになり、正確に測定するには平衡に達するまでの時間を十分に取らなければならない、ECV を正確に測定すると手術後でも ECV は減少しておらず、むしろ輸液の in-out バランスと一致していることが示されるようになった⁽⁷⁾。すでに1960年代に Shire らは ECV の縮小に対する解釈を誤らないように、大量輸液の問題に言及している⁽⁸⁾。そのため、水が隔離されるという third space の概念はすでに揺らいできていたが⁽⁹⁾、大量輸液の流れは現在まで続いているのである。

大量輸液を支えるものは、「血管内容量を保つには輸液を十分与えなければならない」ということである。さらにその概念を支えるのは輸液量の 1/3 あるいは 1/4 は血管内にとどまり循環血液量を増量する効果があるという考え方である。果たして輸液特に晶質液による循環血液量増加効果は期待してよいものであろうか？

Dynamic expander (動的血漿増量剤) と static expander (静的血漿増量剤)

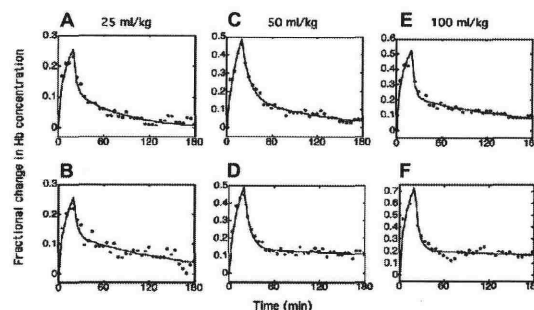
晶質液の急速投与は血圧を上昇させる。晶質液は血管内に残らないといっても急速投与中に血圧が上昇することはしばしば経験する。これは投与速度が速ければ晶質液も血漿増量効果があることを示している。Volume kinetic study という手法を使うと輸液投与中の血漿増量効果を定量的に評価することができる。血液中のタンパクあるいはヘモグロビン濃度を輸液投与中に測定し、その希釈度から血漿増量作用を推定するのである。急速輸液中には一気に血液は希釈され、血漿を増やしている (図2)。しかし、投与を中止すると急速の希釈された血液は、もとのヘモグロビン濃度に戻っていく。すなわち、晶質液は「動的」に血漿を増量するもの (dynamic (plasma) expander) と位置づけられる。一方、HES のような膠質液はその大分子が分解されるまでは血管内へとどまることから静的血漿増量剤 (static plasma expander) と

位置づけられる。上山らは帝王切開患者での晶質液と HES での血漿増量効果を実測し、報告している⁽¹⁰⁾。HES ではほぼ投与量に見合った循環血液量増加効果が認められたが、晶質液での増量効果はわずかであった。このように晶質液と膠質液の血漿増量効果の違いを良く理解しないと晶質液の過量投与につながり、合併症の増加をもたらす。次項の英国からのガイドラインは晶質液のこの問題を根拠えて作られたガイドラインである。

British consensus of guideline intravenous fluid therapy for adult surgical patients (GIFTASUP)

英国の集中治療医と外科医が輸液療法について2009年に発行したガイドラインである⁽¹¹⁾。このガイドラインの目的には、水・ナトリウムの大量投与に対する警告が記載されている。これまでの大量輸液に対する反省とナトリウム負荷への認識が強調されている。“No intravenous infusion should be continued simply because it is a “routine” component of clinical care…… no intravenous fluid should be regarded as intrinsically safe. と述べられており、晶質液は安全であると妄信し、決まり事として投与されることに警告している。これまで世界的

図2 Volume kinetic study



輸液投与に伴うヘモグロビン濃度あるいはたんぱく濃度を繰り返し測定し、その希釈率より血液量増量効果を調べる方法が Volume kinetic study である。初めの30分間で輸液を急速に行っている。輸液中はただちに血液は希釈され、血漿増量効果が認められるが、輸液投与をやめるとただちに血漿増量効果は急速に減少する。100ml/kg/hr という急速投与をしても120分後の血漿増量効果は循環血液量の10%程度にすぎない。上段と下段は別の個体 (ヤギ) (Svensen CH, et al. Anesthesiology 2004; 101: 666-74 より改変)

に参考とされてきた計算式による輸液療法は、晶質液が一定量血管内に留まるということ、また、third space に盗られる想定された水分量を補充することが必要と考えてきた。このため、時間が長引けば投与量は多くなり、ナトリウム濃度の高い輸液の投与は、術中の抗利尿の状況と相まって術後まで長引く体重増加の原因となってきた。このようなこれまでの輸液療法を見直す流れは広がっている。

Postoperative hypovolemia は是正すべきか？

大量輸液をしても循環血液量は増えずにむしろ低下することが多い。それでは果たしてこの postoperative hypovolemia は是正しなければならないであろうか？ 膠質液や血液製剤であれば血液量は増えるであろうから十分量を投与するべきであろうか？ おそらく、答えは NO であろう。循環血液量は個人差および個人内でも状況によって変化している。測定してみると 40ml/kg から 110ml/kg までの分布がある^(12,13)。これはおそらくターゲットとしての循環血液量はないことを示しているのではないだろうか？ 術後の循環血液量の変化は内分泌系の変化、カテコラミンやレニン・アンジオテンシン系の変化と関連していることが示されている。生体はこれらの内分泌系により血液量を調整しているのである⁽⁴⁾。したがって、むりやり容量を負荷して、血液量を補正することはあまり意味がないであろう。細胞外液スペースを含めた細胞外液量はおそらく術中の晶質液の投与で不足はしていないであろう。循環を保つための血液量は酸素消費量に見合った酸素運搬能を確保するために心拍出量が維持されているかで判断される。近年、臨床応用されている動脈圧波形の分析より一回拍出量 (Stroke volume) および一回拍出量のゆらぎ (Stroke volume variation) を元にした容量管理は、rational (理にかなった) なものとして普及していくと考えられる。Mayer らは SV および SVV を用いた容量管理のプロトコールを全身状態のすぐれない ASA3 の患者を対

象に応用し、入院期間の有意な短縮を報告している。これは SV の低下が critical になり、さらに静脈還流量の指標である SVV が異常に上昇した時に初めて輸液負荷をするというものである⁽¹⁴⁾。このようなプロトコールでは晶質液の投与量が減り、膠質液の投与量とカテコラミンの投与量が増加した。すなわち、麻酔中の血圧低下、心拍出量の低下は必ずしも容量負荷で対処するのではなく、カテコラミンのような内分泌で対処するということになる。術中の循環管理はできるだけカテコラミンを使用しないという考え方があるが、生体の反応を助け、循環を保つという考え方も循環血液量の生理的な調節機構を考えると受け入れやすいものであるかもしれない。

まとめ

手術に伴い、血管内容量は減少し、in-out balance といった輸液量の計算とはうらはらに術後は血液量が減少していることが観察されている (postoperative hypovolemia)。この減少を大量晶質液投与で補おうとしても、その効果は限定的である。晶質液は動的な血漿増量剤 (dynamic volume expander) であり、投与速度に依存して血液量を増やすので血圧低下を一時的に回避するには有用であるが、時間の経過とともに急速にその効果はなくなる。一方、膠質液は静的な血漿増量剤 (static volume expander) であり、血漿増量作用はより長く期待できる。これらの性質を理解する必要がある。Dynamic volume expander に頼った術中の循環管理では晶質液の大量投与となり、術後のナトリウムと水の貯留が問題となっている。容量負荷は、特に重症患者では、近年の指標である SV,SVV といった指標を使って理にかなった輸液の負荷が予後を改善することが期待されている。循環血液量の生理的な変動を考えると postoperative hypovolemia は必ずしも補正する必要はないが、これを認識することにより、個々の症例に応じた適切な輸液療法を考える理論となるであろう。

註：postoperative hypovolemia, dynamic

expander, static expander は著者の概念の英訳であり、一般的な用語ではないので使用には留意してください。

文献

1. 飯島毅彦 1. 輸液と循環血液量. 周術期の輸液 飯島毅彦編 東京: 克誠堂; 2008, 3-19
2. 多田羅恒雄 2. 周術期の水動態-シミュレーションによる分析 飯島毅彦編 東京: 克誠堂; 2008, 20-40
3. Svensen C, Hahn RG: Volume kinetics of Ringer solution, dextran 70, and hypertonic saline in male volunteers. *Anesthesiology* 87(2):204-12, 1997
4. Iijima T: Complexity of blood volume control system and its implications in perioperative fluid management. *J Anesth* 23(4):534-42, 2009
5. Shires T, Williams J, Brown F: Simultaneous measurement of plasma volume, extracellular fluid volume, and red blood cell mass in man utilizing I-131, S-35-labeled sulfate, and Cr-51. *J Lab Clin Med* 55:776-83, 1960
6. Shires T, Williams J, Brown F: Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 154:803-10, 1961
7. Brandstrup B, Svensen C, Engquist A: Hemorrhage and operation cause a contraction of the extracellular space needing replacement--evidence and implications? A systematic review. *Surgery* 139(3):419-32, 2006
8. Moore FD, Shires G: Moderation. *Ann Surg* 166(2):300-1, 1967
9. Jacob M, Chappell D, Rehm M: The 'third space'--fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 23(2):145-57, 2009
10. Ueyama H, He YL, Tanigami H, et al.: Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 91(6):1571-6, 1999
11. Soni N: British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP): Cassandra's view. *Anaesthesia* 64(3):235-8, 2009
12. Jones JG, Wardrop CA: Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth* 84(2):226-35, 2000
13. Iijima T, Ueyama H, Oi Y et al.: Determination of the standard value of circulating blood volume during anesthesia using pulse dye-densitometry: a multicenter study in Japan. *J Anesth* 19(3):193-8, 2005
14. Mayer J, Boldt J, Mengistu AM, et al.: Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial. *Crit Care* 14(1):R18 2010