

「ALI/ARDS における輸液管理 膠質液 vs 晶質液（当施設における後方視的検討）」

千葉大学大学院医学研究院
救急集中治療医学

○仲村将高, 織田成人, 貞広智仁, 平山 陽, 渡邊栄三, 立石順久, 瀬戸口大典, 平澤博之

Key Word: Acute lung injury/Acute respiratory distress syndrome, sepsis, albumin, crystalloid, dry side fluid management

〒260-8677 千葉市中央区亥鼻1-8-1
TEL: 043-222-7171, FAX: 043-226-2371

【要旨】

Acute lung injury / acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) の輸液管理における膠質輸液と晶質輸液の差異について後ろ向きに検討した。当施設で経験した敗血症に起因した ALI/ARDS 症例のうち、かつて実施していた膠質液主体の輸液管理法をとった2004年から2005年の31症例を前期群とし、その後、膠質液を減じ晶質液を増量するといった方法に切り替えた2008年から2009年の45例を後期群とした。両群間で体液動態、肺機能、転帰への影響を比較した。ICU 入室3日間の検討において、前期群に比較し後期群では膠質液の使用量が有意に少なく、体液バランスは正の値をとりその値も有意に高かった。血清アルブミン値は前期群の方が有意に高く推移した。一方で、血中乳酸値、 $\text{PaO}_2/\text{F}_i\text{O}_2$ 、Murray's LIS の胸部X線スコア、ventilator free days、28日生存率に、両群間で差は認められなかった。今回の後ろ向き検討では、ALI/ARDS における膠質輸液と晶質輸液の差異を見出せず、今後、さらなる検討を要すると考えられた。

1. はじめに

Acute lung injury / acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS) における輸液管理では、膠質液と晶質液のどちらを主体とするかについて、古くから論争が続いており、未だ明確なエビデンスが存在しない¹⁾。

我々は当初、ALI/ARDS の急性期には血漿膠質浸透圧を指標に血漿蛋白製剤などの膠質液主体の輸液管理を実施していたが、最近では膠質液を減じ晶質液を主体にした輸液管理に移行しつつある。

今回、我々の経験した症例を retrospective に調査し、ALI/ARDS の輸液管理における、膠質液と晶質液の位置付けについて検討した。

2. 対象と方法

当施設（千葉大学医学部附属病院 ICU）での敗血症に起因した ALI/ARDS 症例を、輸液管理法の相違により、次のように群分けした。具体的には我々が、かつて実施していた膠質液輸液を主体とした輸液管理法をとった2004年から2005年の31症例を前期群とした。その後、膠質液を減じ晶質液を増量する

といった方法に切り替え、これらを主に選択した2008年から2009年の45例を後期群とした。前期群、後期群に拘わらず、膠質液として、加熱ヒト血漿蛋白製剤（4.4-5%アルブミン濃度に相当）、25%アルブミン製剤、新鮮凍結血漿を投与した。

これらの症例群間において、以下の項目を後ろ向きに検討した。

- 1) 患者背景
- 2) ICU 入室3日間の膠質液投与量、体液バランス
- 3) 血中乳酸値の推移
- 4) PaO₂/F_IO₂, Murray の LIS の胸部X線スコア、PEEP 値の推移
- 5) Ventilator free days, 28日生存率

統計は、 χ^2 独立性検定、対応のないt-検定、repeated measure ANOVA を用い、全ての連続変数は mean±SD で表現した。P<0.05を有意差ありとした。

3. 結果

両群間のICU 入室時における患者背景を表1に呈示する。年齢、性別に差はみられなかった。外科系/内科系, severe sepsis/septic shock, ALI/ARDS のそれぞれの占める割合にも差はみられなかった。さらにICU 入室時（治療開始時）のAPACHE II, SOFA, PaO₂/F_IO₂, IL-6 血中濃度, 血中乳酸値にも差はみられなかった。

両群に対して実施した severe sepsis/septic shock に対し推奨されている主な治療の実施状況を表2に呈示する。感染巣の早期同定例, 初回抗菌薬の抗菌感受性的中例に両群で差を認めなかった。また Early goal-directed therapy 達成例, Glucose control 達成例, 人工呼吸器の最高気道内

表1.患者背景の比較

	前期群	後期群	p-value
総数 (M/F)	31 (22/9)	45 (28/17)	(NS)
年齢 (yrs)	65.5±13.6	67.3±12.3	NS
外科系 / 内科系	13 / 18	26 / 19	NS
Severe sepsis/septic shock	23 / 8	25 / 20	NS
ALI/ARDS	12 / 19	20 / 25	NS
ICU入室時			
APACHE II	25.3±7.8	25.5±7.5	NS
SOFA	9.7±4.6	10.9±3.3	NS
PaO ₂ /F _I O ₂	179.3±72.4	162.6±79.8	NS
IL-6血中濃度(pg/mL)	35900±135300	69300±185300	NS
血中乳酸値(mg/dL)	35.7±33.3	48.1±38.6	NS

表2. 各種治療の実施状況

	前期群 (n=31)	後期群 (n=45)	p-value
感染巣早期同定例 (率)	24 (77.4)	33 (73.3)	NS
初回抗菌薬の抗菌感受性的中例 (率)	22 (70.9)	35 (77.7)	NS
Early goal-directed therapy達成例 (率)	24 (77.4)	32 (71.1)	NS
Glucose control (<150mg/dL)達成例 (率)	17 (54.8)	22 (48.8)	NS
人工呼吸器の最高気道内圧<30cmH ₂ O達成例	31 (100)	45 (100)	NS
PMMA-CHDF併用例 (率)	24 (77.4)	36 (80.0)	NS
Steroid 使用例 (率)	7 (22.6)	14 (31.1)	NS

表3. 両群におけるICU入室3日間の各種膠質液の投与状況

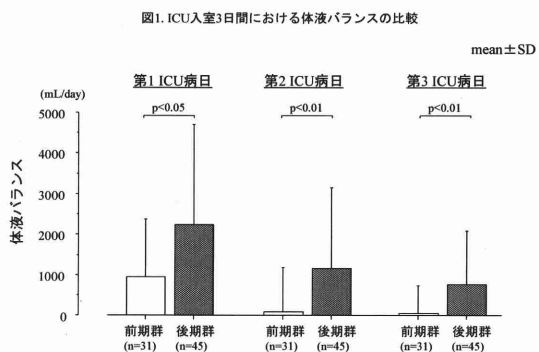
		第1 ICU病日	第2 ICU病日	第3 ICU病日
加熱ヒト血漿蛋白製剤 (250mLのボトル本数)	前期群	2.35±2.71	1.90±2.25	0.81±1.17
	後期群	1.73±1.95	1.08±1.84	0.67±1.55
濃縮アルブミン製剤 (25%Alb 50mLの本数)	前期群	0.16±0.52	0.32±0.94	0.32±0.65
	後期群	0.11±0.51	0.03±0.17	0.08±0.37
新鮮凍結血漿 (単位数)	前期群	4.19±6.57 \square $p^2<0.05$	4.32±6.53 \square $p^2<0.05$	3.82±6.67 \square $p^2<0.05$
	後期群	1.61±3.37	1.22±3.83	1.11±2.45
総膠質液投与量 ^{#1} (mL)	前期群	909.1±837.6 \square $p^2<0.05$	850.4±583.7 \square $p^2<0.01$	541.1±469.5 \square $p^2<0.05$
	後期群	566.1±578.6	351.1±575.3	255.9±445.9

#1: 上記3剤を5%アルブミン相当の膠質浸透圧に換算した上での総和とした。

圧が 30cmH₂O 未満を維持した症例にも差を認めなかった。そのほかにも PMMA 膜 hemofilter を用いた持続的血液ろ過透析 (PMMA-CHDF) 併用例, steroid 使用例等についても、両群間に差はなかった。

表3に両群における ICU 入室3日間の各種膠質液製剤の投与状況を呈示する。両群ともに膠質液として加熱ヒト血漿蛋白製剤、濃縮アルブミン製剤、新鮮凍結血漿の3種類の膠質液が投与されていた。加熱ヒト血漿蛋白製剤、濃縮アルブミン製剤は第1～第3 ICU 病日を通じて、前期群の使用量が高い傾向を示したが有意差はみられなかった。一方、新鮮凍結血漿に関しては、3日間とも後期群に比較し前期群で有意に高かった（それぞれp<0.05, 対応のないt-検定）。3種類の膠質液製剤を5%アルブミン製剤相当の膠質浸透圧にそれぞれ換算した上で、総膠質液投与量を計算すると、3日間とも後期群に比較し前期群の方が有意に多くの膠質液を投与しており（それぞれp<0.05, 対応のないt-検定）、3日間の総和で約 1200mL の投与量の差が生じていた。

3日間の体液バランスを前期群、後期群間で比較すると（図1）、3日間とも膠質液を減じた後期群の方が高い体液バランスとなっており、3日間とも有意差を認めた（それぞれ



$p<0.05$, 対応のないt-検定).

両群における血清アルブミン値の推移を図2に呈示する. 前期群では血清アルブミン値が経過と共に高くなり, 後期群では低くなった. 両群のこれらの変化は有意差を認めた ($p<0.01$, repeated measure ANOVA).

図3に両群における血中乳酸値の推移を呈示する. 全症例の検討 (図3-a), Septic shock のみに限定した検討 (図3-b), 共に乳酸値の低下するパターンは両群でほぼ同等であった.

両群間における $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ の推移を比較したところ, 図4示すように両群間の $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ に差は殆どみられなかった.

Murrayの lung injury score の胸部X線スコアで, 肺の画像変化を比較すると, 後期群

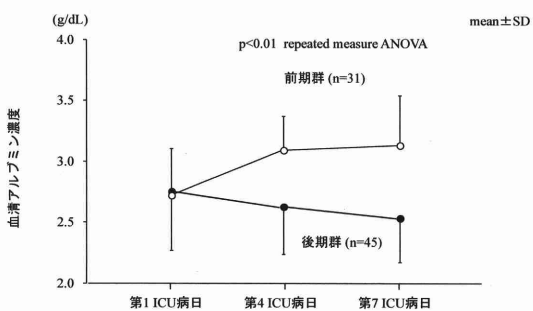


図2. 血清アルブミン濃度の推移

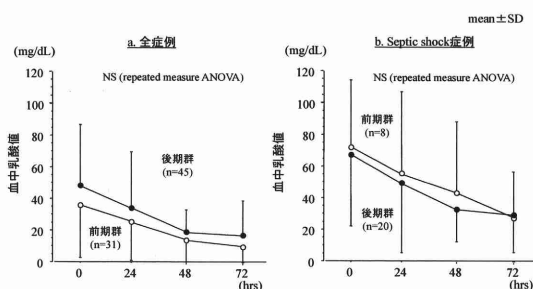


図3. ICU入室3日間における血中乳酸値の推移

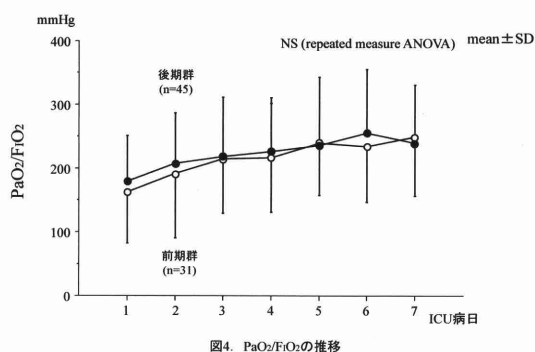


図4. $\text{PaO}_2/\text{F}_1\text{O}_2$ の推移

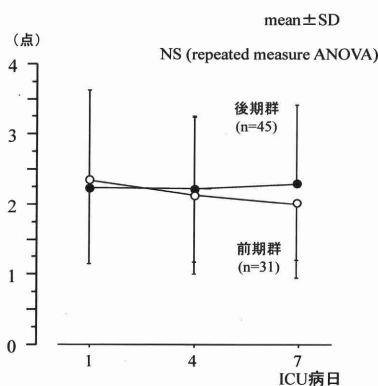


図5. Murray's Lung Injury Scoreにおける胸部X線スコアの推移

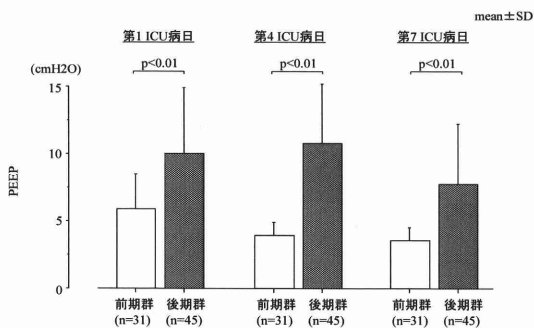


図6. 人工呼吸器のPEEP Levelの比較

の方が高い傷害度スコアで推移しているように見えたが, 両群に有意差はなかった(図5).

人工呼吸器の PEEP level の設定を両群間で比較すると, 前期群に比較し, 後期群の方が, 経過中の PEEP level を有意に高く設定していた (図6).

Ventilator free days および28日生存率を比較すると (図7), 共に両群間で差を認めなかった.

4. 考察

Severe sepsis/septic shock における初期輸液の目標は十分な循環血液量を確保し, 組織酸素代謝失調を速やかに改善させる事であ

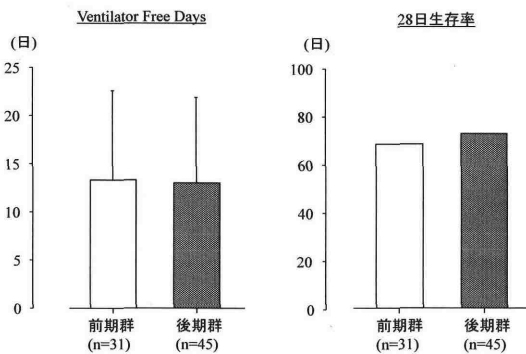


図7. Ventilator Free Days及び28日生存率の比較

る。この組織酸素代謝失調の早期改善を目標とした循環管理法の代表的なものに Rivers らが2001年に提唱した early goal-directed therapy (EGDT)²⁾が挙げられ、現在でも Surviving Sepsis Campaign guidelines³⁾で推奨されている。この EGDT 施行により、Rivers らは救命率が向上したと報告している²⁾。循環管理に一世を風靡した新しい治療法であるが、一方で Rivers らの trial は最初の6時間に約 5000mL もの大量の輸液がなされている事が気になるところである²⁾。一方、ALI/ARDS に拘わらず呼吸不全を伴う患者では常に dry side に輸液管理する傾向があった¹⁾。その理由として肺は間質への水分移動、すなわち浮腫に対し弱い臓器であり、過剰な輸液負荷が肺水腫を来しやすくなるからと考えられている¹⁾。これらの理論をもとに考慮すると、Severe sepsis/septic shock において ALI/ARDS の病態も同時に考慮した輸液管理は、循環血液量を十分に保持すると同時に、肺での毛細血管外（間質）への水分移動を余分に来さない事であると考えられる。

この循環血液量を十分に保持し、間質への水分移動が少なくできる輸液製剤として、膠質液が挙げられる。膠質液はアルブミンなどの血漿蛋白を成分とし、膠質浸透圧を保持している事から、間質へ漏出しにくいと言われている⁴⁾。血液と間質液の比は1：3である事から、同じ循環血液量を保持する為に必要な輸液量は晶質液に比較し、膠質液は5%アルブミン製剤に換算すると1/4程度で済むと考えられている。この性質を生かし、様々

な病態に対し、効率良く循環管理や浮腫の回避を行う為に膠質液が選択されている場合がある¹⁾。

我々も今回の検討の前期群のように severe sepsis/septic shock に対し、積極的に膠質液を使用してきた時期があった。しかしながら時代の流れに沿い、血液製剤の安全性やコストの問題を考えるようになり、後期群のように膠質液を減じるようになってきた（表3）。この膠質液を減じた後期群では、ICU 入室3日間において正の体液バランスをとり、輸液量が多くなっていた（図1）。これらの事から前期群は膠質液を主体とし過剰輸液を回避した群であり、後期群は膠質液を減じ正の体液バランスを許容した群といえる。血清アルブミン値の両群の差異はこれらの輸液管理の相違を裏付けるものであったと考えられる（図2）。両者間で呼吸循環のパラメータを比較したところ、まず血中乳酸値が両群で同等に低下した事から（図3）、両者の輸液管理は循環血液量の保持という点で同等であったと考えられる。一方、PaO₂/F_IO₂（図4）、Murray's Lung Injury Score（図5）の変化、すなわち呼吸機能の変化に両群で差異を認めなかった事から、両群の輸液は肺間質への水分漏出、肺機能悪化への影響も同等であると考えられた。しかしながら前期群と後期群で人工呼吸器の PEEP level に差異があり、特に後期群は高い PEEP level で管理していた（図6）。この高い PEEP level が、膠質液を減じ正の体液バランスを許容した後期群において、肺間質への水分漏出を抑え込んだ可能性が存在する。従って今回の検討は純粋に膠質液と晶質液の優劣を比較したものとはいえず、人工呼吸管理の差異の影響を無視できないものであった。

後期群の輸液管理では肺間質へ水分が漏出した可能性があるが、これを PEEP で押さえ込む事が可能であると考えられた。このことが両群の ventilator free days や生存率に差異が無いことを裏付けている。つまり後期群のような輸液管理であっても転帰には影響せず許容できるものと考えられた。

重症患者における輸液管理において膠質液

と晶質液のどちらが良いかについては、古くから論争が続いている¹⁵⁾。Severe sepsis/septic shock や ALI/ARDS に限定してこの膠質液と晶質液の優劣を検討した文献を紹介すると、まず Martin ら single center trial が挙げられる⁶⁾。この検討では albumin 輸液に furosemide 併用し利尿をつけた、dry side 輸液管理群の方が ARDS の肺酸素化能が改善し、対照群との間で有意差を認めた事を報告している⁶⁾。また重症患者全般における albumin と生理食塩液の輸液管理を比較した SAFE study では、重症患者全般の検討で、albumin 群と生理食塩液群に差はなかったが⁷⁾、severe sepsis に限定した subgroup analysis において、28日死亡に関する多変量解析の結果、albumin 群の Odds Ratio=0.71 (95 % CI 0.52-0.97, p=0.03) と有意差を認めた⁸⁾。これらの報告は severe sepsis や ALI/ARDS における膠質輸液の有効性を示唆するものである。

また、近年では重症患者における過剰な輸液管理も有害である事が指摘されている⁹⁾¹⁰⁾。まず septic shock に vasopressin 投与の有効性を検討した VASST trial の追跡調査では、CVP 値が 12mmHg を超えた過剰輸液群の死亡率が有意に高い事が判明した⁹⁾。さらに early goal-directed therapy の提唱者である Rivers も最近の総説では過剰な体液バランスは肺機能へ悪影響する為、要注意と指摘している¹⁰⁾。これらのように膠質液と晶質液や輸液の投与量を含めた議論は今後も続くと思われる。我々もこれらの事を意識しつつ今後も取り組んでいきたいと考えている。

最後に今回の検討の限界について述べる。本検討は後方視的検討であり、前期群と後期群の患者背景に大きな差がなかったが、時代の流れに伴う診療スタイルの変化まで、両群間に差がなかったとは言い切れない。また前期群で用いた膠質液の中に新鮮凍結血漿 (FFP) が含まれ、この FFP が持つ生体への影響を無視できない。重症患者における FFP の有害作用が報告されているからである¹¹⁾。これらの事を鑑みた前向きな trial を今後検討していきたい。

5. まとめ

我々が経験した敗血症性 ALI/ARDS の検討では、膠質液を主体とし過剰輸液を回避した輸液管理法と膠質液を減じ晶質液を増量し、その結果プラスバランスを許容した輸液管理法との間に、肺酸素化能や転帰の比較で差は認められなかった。PEEP 値の配慮等により、同病態における晶質輸液も比較的安全に行えると考えられた。一方で最近の知見では、膠質液が見直され、また過剰輸液回避を指摘する傾向もあり、これらを意識した輸液管理についてもより厳密に検討していきたいと考えている。

文献

- 1) Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid management in acute lung injury and ards. *Ann Intensive Care* 30:16, 2011
- 2) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345: 1368-77, 2001.
- 3) Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36: 296-327, 2008.
- 4) 北菌雅敏, 佐藤秀貴, 山本保博: FFP, アルブミン製剤使用の実際. *総合臨床* 58: 1139-43, 2009
- 5) Cribbs SK, Martin GS: Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: optimizing therapy. *Expert Rev Respir Med* 3: 651-62, 2009
- 6) Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 33: 1681-7, 2005
- 7) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care

- unit. N Engl J Med 350: 2247-56, 2004
- 8) SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al: Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. Intensive Care Med 37: 86-96, 2011
 - 9) Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, et al: Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. Crit Care Med 39: 259-65, 2011
 - 10) Rivers EP, Jaehne AK, Eichhorn-Wharry L, et al: Fluid therapy in septic shock. Curr Opin Crit Care 16: 297-308, 2011
 - 11) Khan H, Belsher J, Yilmaz M, et al: Fresh-Frozen Plasma and Platelet Transfusions Are Associated With Development of Acute Lung Injury in Critically Ill Medical Patients Chest 131:1308-14, 2007