

侵襲時輸液のエビデンス

多田羅 恒雄

兵庫医科大学 麻酔科学講座

キーワード：血漿，細胞間質，炎症，晶質液，膠質液

<著者連絡先>

多田羅 恒雄

兵庫医科大学 麻酔科学講座

〒663-8501

西宮市武庫川町 1-1

TEL: 0798-45-6392

FAX: 0798-45-6393

抄録

これまで大手術においては，侵襲による炎症性浮腫形成のために動員される血漿を補うために大量の晶質液投与が行われてきた。しかし，この晶質液投与が細胞間質の浮腫を増強し組織の低酸素を来たすことにより，手術後の合併症を増加させることが明らかとなってきた。これに対し，晶質液の投与を制限し，血漿量減少の兆候があれば積極的に膠質液を投与する輸液療法（goal-directed colloid therapy）は，輸液最適化のゴールである血漿量維持と組織浮腫軽減の両立を可能にする。現時点では，この輸液療法が重症患者のアウトカムを改善させるという明確なエビデンスは確立されていない。しかし，臨床研究における相反する結果は，対象患者・患者リスク・輸液の指標・アウトカムの評価方法などの違いによる可能性があり，goal-directed colloid therapy の有用性を否定するものではない。今後，個々の臨床医が，理論的背景と臨床経験に基づいて goal-directed colloid therapy の恩恵を受ける重症患者を見極めることが必要となる。

はじめに

重症患者における輸液療法は，全身管理の根幹である。適切な輸液は循環血液量を維持することにより組織灌流および組織の酸素化を改善する。しかし，侵襲時に“どれくらいの量”，“どの種類”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，侵襲時特有の体液動態が十分に理解されていないことにある。しかし，近年になり侵襲時の体液動態を新たな視点から解明する試みが進んできた^{1, 2)}。このような侵襲時における体液動態の理解と臨床研究の結果を照らし合わせることにより，科学的根拠に基づいた“侵襲時輸液のエビデンス”を確立することが可能となる。

1. 大手術における晶質液の限界

大手術などの侵襲時における体液動態の特徴は，侵襲部位に大量に生じる炎症性浮腫，いわゆるサードスペースである。周術期輸液に関する最近の総説では古典的なサードスペースの存在は否定されているが¹⁾，炎症により組織浮腫が発生することは明らかであ

る。つまり、侵襲により生じた炎症が侵襲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、侵襲部位の細胞間質に大量の体液が貯留する。この体液は血管内から動員されるため、その結果血漿量が減少する。したがって、従来この血漿量の減少を補うために大量の晶質液を投与することが一般的であった。しかし、大量の晶質液投与は細胞間質の浮腫を助長するため、組織静水圧の上昇により微小循環が障害され組織の低酸素が生じる。組織の低酸素は組織の炎症を増悪させることになり悪循環が生じる (図 1)。

①大手術時における組織浮腫の定量評価

生体電気インピーダンス法により開腹消化管手術時の細胞外液量の変化を調べた研究では、細胞外液量を反映する電気抵抗値 (R_e) は手術終了時、手術前にくらべて上肢、体幹、下肢のいずれにおいても有意に減少したが、手術部位である体幹において最も減少した (図 2 A)³⁾。 R_e は主として細胞間質液量を反映し、細胞間質液量が増加すると低下する。この結果は、手術中の晶質液投与による細胞間質液量の増加は、全身において均一ではなく手術部位である体幹において最も著明であることを示している。さらに、 R_e から算出した手術終了時の細胞外液量変化は手術中の水分バランスとほぼ一致した (図 2 B)。つまり、手術中に蓄積した体液のほとんどが細胞間質に分布していることがわかる。

同様の傾向は、食道癌手術後においても認められた。手術終了時、細胞間質液量の増加は体幹において最も著明であったが、手術 2

図 1. 侵襲時における晶質液大量投与の悪循環

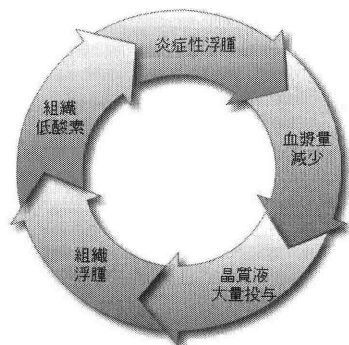
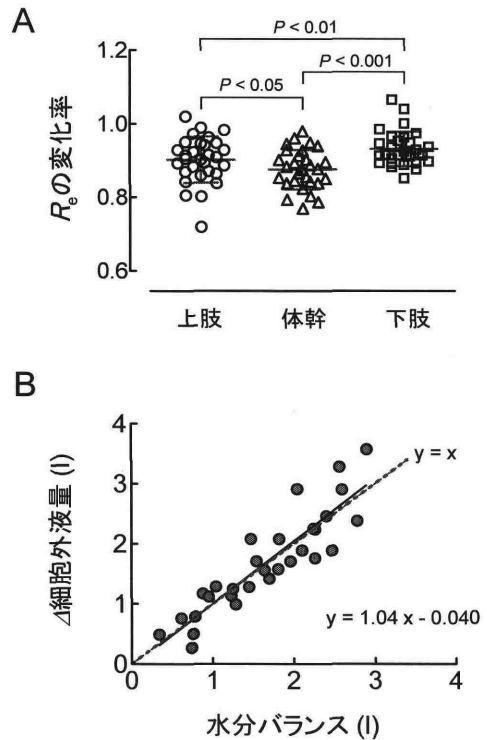


図 2. 開腹手術時における電気抵抗値 (細胞外液量を反映) の変化 (A) と細胞外液量変化と水分バランスの関係 (B)



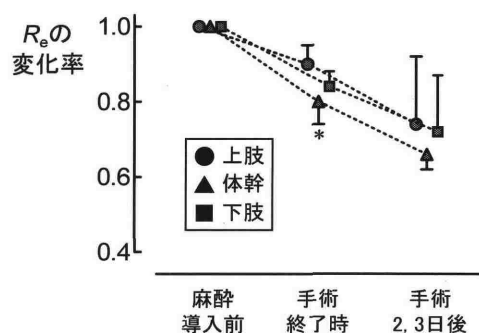
(A) 開腹消化管手術 (30症例) の前後に生体電気インピーダンス法により細胞外液量を反映する電気抵抗値 (R_e) を測定した。 R_e の変化率は、手術開始前に対する手術終了時の R_e を示す (平均 \pm 標準偏差)。文献 3 から引用、改変。
(B) R_e から算出した手術終了時の細胞外液量変化と手術中の水分バランスの相関を検討した。文献 3 から引用、改変。

～3日後にはむしろ四肢において細胞間質浮腫が著明であった症例も認められた (図 3)⁴⁾。この時期は、細胞間質に貯留していた体液が炎症の軽減により血管内へもどってくる、いわゆる refilling の時期であり、この結果は refilling により非手術部位である四肢の浮腫が生じていることを示している。この浮腫は、約 25% の細胞間質体積の増加に相当することから臓器の機能低下をもたらす可能性がある。

②開腹手術時における体液動態シミュレーション

手術侵襲により手術部位の組織に生じる炎症性浮腫 (サードスペース) の量は、大規模な開腹手術では 10 ml/kg/hr にも達するとされているが、その経時的变化を測定するこ

図3. 食道癌手術時における電気抵抗値（細胞外液量を反映）の経時変化

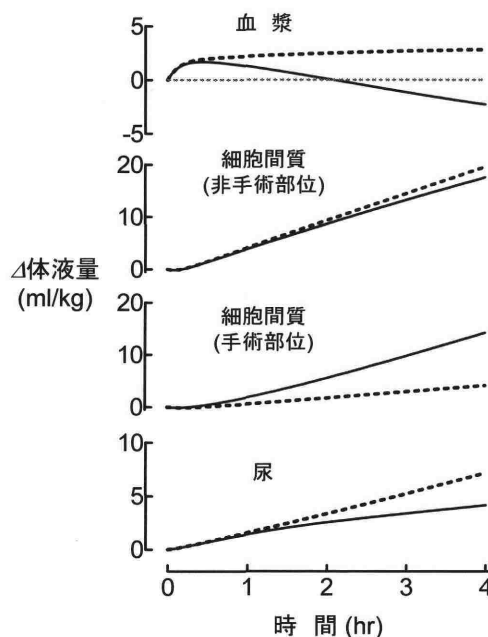


食道癌根治手術（5症例）の前後に生体電気インピーダンス法により細胞外液量を反映する電気抵抗値（ R_e ）を測定した。 R_e の変化率は、手術開始前に対する R_e を示す（平均±標準偏差）。*:vs上肢（ $P<0.05$ ）。文献4から引用，改変。

とは困難である。そこで開腹消化管手術時の炎症性浮腫を定量的に解析するため、体液動態シミュレーションモデルを考案した⁵⁾。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、水・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した。これらの関係式は時間に関する微分方程式となることから、これらを数値的に解くことにより各時間における体液量を算出した。

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4）。図中の点線は、偽手術（毛細血管壁の水・タンパク質に対する透過性は正常）における値である。血漿量は、最初の2時間までは基準値を維持したが、これ以後は輸液を行っているにもかかわらず血漿量は徐々に減少し、手術終了時には基準値に比べて2.3ml/kgの血漿量不足の状態となった。偽手術では、血漿量は常に基準値を上回った。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、手術終了時には基準値に比べて14 ml/kgの増加となっ

図4. 体液動態シミュレーションによる開腹手術時の体液量の経時変化

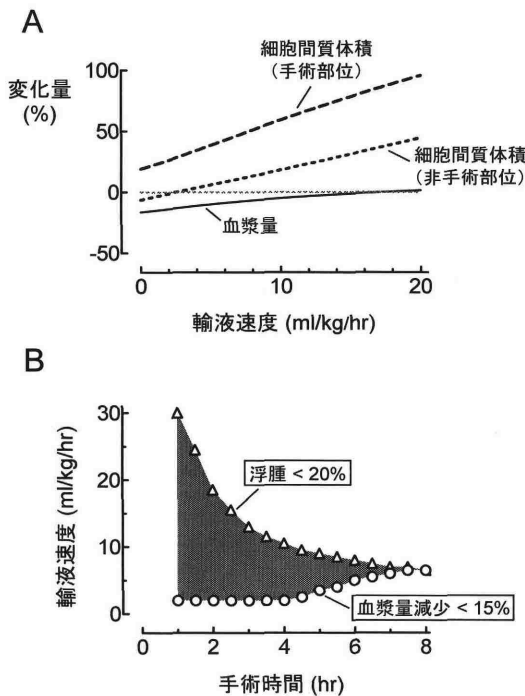


手術時間4時間の開腹消化管手術中に晶質液を10ml/kg/hrの速度で投与した時の体液量の経時変化を示す。点線は、偽手術（毛細血管壁の水・タンパク質に対する透過性は正常）における値を示す。文献5から引用，改変。

た（サードスペース，3.5ml/kg/hr）。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。

さらに、手術中の晶質液投与速度を変化させた時の体液分画体積の相対変化（手術開始時に対する手術終了時の体液分画体積変化量のパーセント）を分析した（図5A）。晶質液投与速度を上昇させても血漿量減少が続き、20 ml/kg/hrの投与速度でようやく血漿量は基準値まで回復した。一方、手術部位における細胞間質の体積変化は、晶質液投与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。これらの結果は、晶質液投与速度の上昇は血漿量の回復にあまり寄与せず、むしろ炎症性浮腫を増強させる（手術部位における細胞間質液量の増加）、つまり「輸液をすればするほど炎症性浮腫が増強する」ことを示している。この特徴は、「炎症性浮腫への血漿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

図5. 開腹手術時における晶質液投与速度と体流量変化の関係(A)と輸液の安全域(B)



(A) 手術時間4時間の開腹消化管手術において、手術中の晶質液投与速度を変化させた時の体液分画体積の相対変化(手術開始時に対する手術終了時の体液分画体積変化量のパーセント)を示す。文献5から引用、改変。

(B) 手術終了時の血漿量減少を正常血漿量の15%以下、細胞間質浮腫(非手術部位)を正常細胞間質体積の20%以下に抑えるのに必要な晶質液の投与速度を開腹消化管手術において体液動態シミュレーションモデルを用いて算出した。図中の灰色領域は、輸液の安全域を示す。文献6から引用、改変。

逆転し、「輸液量を制限することが炎症性浮腫を軽減させる」可能性を示している。晶質液制限により炎症性浮腫の量が減少すれば、炎症性浮腫形成のために動員される血漿を補う必要がなくなる。

③開腹手術時における輸液の安全域

周術期の輸液最適化(fluid optimization)の目的は、血漿量の維持と細胞間質浮腫の軽減である。大量の晶質液を投与すると(liberal:12ml/kg/hr)血漿量のある程度維持することができるが、同時に大量の体液が細胞間質に貯留する。一方、晶質液の投与を制限すると(restrictive: 4 ml/kg/hr)細胞間質浮腫を軽減することができるが、高度の血漿量減少が生じる。したがって、晶質液のみで輸液を行おうとすると血漿量減少および細

胞間質浮腫に許容範囲を設定せざるをえない。そこで、健常者に晶質液を投与した時の悪心・嘔吐や肺機能低下などの副作用出現をもとに、手術終了時の血漿量減少を正常血漿量の15%以下、細胞間質浮腫(非手術部位)を正常細胞間質体積の20%以下に抑えるのに必要な晶質液の投与速度を開腹消化管手術において体液動態シミュレーションモデルを用いて算出した⁶⁾。この結果、輸液の安全域は手術時間が長くなるにつれて狭くなった。たとえば、2時間の短時間手術では輸液の安全域は2~19ml/kg/hrであるのに対し、8時間の長時間手術では安全域は6.5 ml/kg/hrと極めて狭くなった(図5B)。このように長時間の開腹手術において、晶質液のみの輸液によって循環動態を安定化し組織浮腫を軽減することは事実上困難である。

2. Goal-directed colloid therapy

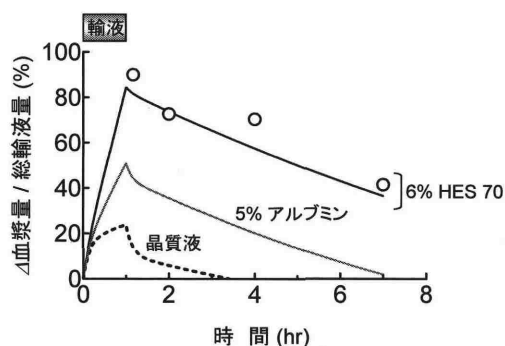
先述のように長時間の開腹手術の輸液を晶質液のみで行うと著明な血漿量減少が生じる。そこで提唱されるのが膠質液のボラス投与である。膠質液は、その膠質浸透圧のため晶質液にくらべてより多くの水を血管内にとどめる。体重70kgの健常者に1時間かけて1,000mlの輸液を行うと、シミュレーションにより求めた輸液終了時の血漿量増加は、晶質液では総輸液量のわずか約25%であったのに対し、6%ヒドロキシエチルデンプン製剤(平均分子量70,000, サリンヘス[®], フレゼニウス・カービ・ジャパン, 東京, HES 70)では総輸液量の約85%, 5%アルブミン製剤では総輸液量の約50%であった(図6)⁷⁾。実際、多くの研究において「晶質液制限+膠質液のボラス投与」が組織の血流を維持し組織浮腫を軽減させることにより、手術後の合併症を減少させることが示されている⁸⁻¹⁰⁾。開腹消化管予定手術において、晶質液投与を制限した(4 ml/kg/hr)群と晶質液投与を制限しなかった(12ml/kg/hr)群を比較した研究では、晶質液制限群において術後3日間の創感染などの合併症が晶質液非制限群にくらべて有意に少なく、術後の在院日数が有意に短かった⁸⁾。Kimbergerら¹⁰⁾は、

ブタに結腸吻合手術を行い、健常結腸および吻合結腸の微小循環を測定した。三つの輸液プロトコール（①晶質液 3 ml/kg/hr, ②晶質液 3 ml/kg/hr + 晶質液ボラス, ③晶質液 3 ml/kg/hr + 膠質液ボラス）を比較した結果、健常結腸および吻合結腸のいずれについても③において組織酸素分圧が最も高く、微小循環血流が最も多かった。この結果は、臨床における「晶質液制限+膠質液のボラス投与」による術後合併症の軽減が、組織血流の維持に基づくことを示唆している。つまり、長時間の開腹手術においては晶質液の投与を 6 ml/kg/hr 程度に制限し、血漿量不足の兆候があれば (goal-directed) 膠質液を積極的にボラス投与することが、血漿量維持と組織浮腫の軽減というゴールを両立させる (図7)。

①膠質液投与のタイミング

しかし、日常臨床における膠質液の具体的な投与方法、つまり膠質液を“どのタイミング”で“どれくらいの量”投与するのことは十分に確立されていない。ここでは、時間尿量を指標とした輸液プロトコールを紹介する。8時間の開腹消化管手術において基本となる晶質液投与速度を 6 ml/kg/hr とした。そして、1時間の尿量が 1 ml/kg を下回った時は晶質液投与を一時中断し、晶質液、5%アルブ

図6. 輸液剤による血漿増量効果の比較



体重70kgの健常者に1時間かけて1,000 ml の輸液を行った。

図中の白丸は臨床データを示す (Metcalf W, Papadopoulos A, Tufaro R, et al: A clinical physiological study of hydroxyethyl starch. Surg Gynec Obstet 131:255-67, 1970から引用)。HES 70: ヒドロキシエチルデンプン製剤 (平均分子量 70,000, サリンヘス®)

ミンまたは 6% HES 70 250ml を15分間でボラス投与した (図8)。この輸液プロトコールにしたがって手術中の輸液を施行した時の体液量変化を先述の体液動態シミュレーションにより分析した⁷⁾。実際の手術を模倣するため、手術開始後 2~6 時間に 10ml/kg の出血を想定した。その結果、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時間後には血液量は基準値にくらべて減少した。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液量の増加はわずかであり、血液量減少がさらに進行した。これに対し、HES 70 のボラス投与は血液量を基準値まで回復させることができた (図9上段)。細胞間質については、アルブミンまたは 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著明に抑制した (図9中段)。手術部位の細胞間質における体液貯留は、ボラスの輸液製剤により大きな違いを認めなかった (図9下段)。このように、膠質液の投与は、血液量を維持することにより血行動態を安定化し、同時に組織浮腫を軽減する。

②膠質液投与の実際

同じ輸液プロトコールにしたがい、HES 70 をボラス投与することにより手術中の輸液を行った臨床症例を図10に示す⁷⁾。75歳、体重43kgの女性に対し、11時間の膝頭十二指腸切除が施行された。手術中の晶質液投与量

図7. 長時間の開腹手術における goal-directed colloid therapy

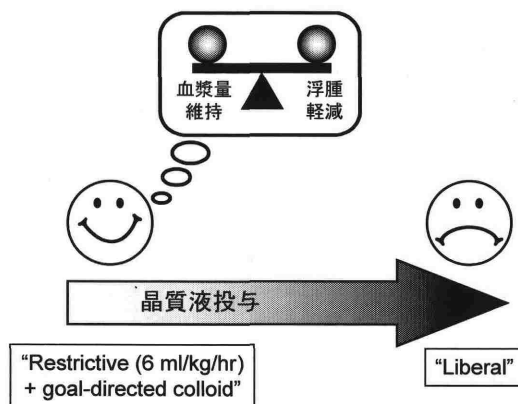
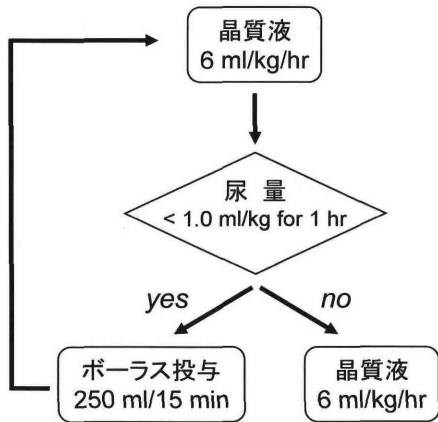
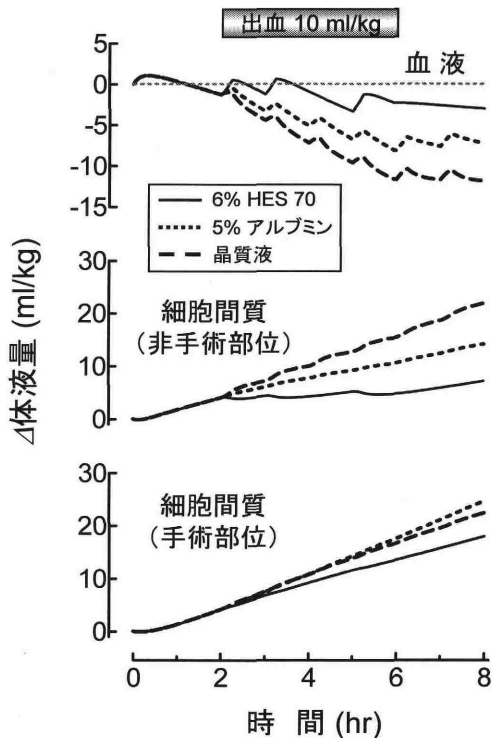


図8. 時間尿量を指標とした輸液プロトコール



は2650 ml (5.6ml/kg/hr), HES 70 投与量は 1000ml (2.1ml/kg/hr), 出血量は500ml, 輸血量 (自己血) は400ml, 尿量は 510ml (1.1 ml/kg/hr) であった. 手術開始2時間後に尿量が 0.8 ml/kg/hr と減少したため HES 70 をボラス投与した. その後も尿量が 0.6

図9. ボラス輸液製剤による手術中の体液量変化の比較 —シミュレーション—



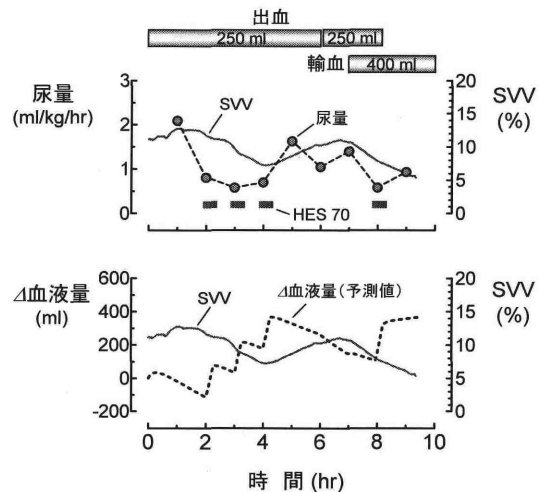
手術時間8時間の開腹手術において, ボラス投与を晶質液, 5% アルブミン製剤または6%ヒドロキシエチルデンプン製剤 (平均分子量 70,000, サリンヘス®, HES 70) に行った. 文献7から引用.

ml/kg/hr と減少したため, 手術開始3, 4時間後に HES 70 をボラス投与すると尿量は 1.6ml/kg/hr と増加した. その後, 手術開始8時間後に尿量が再度減少したため HES 70 をボラス投与した.

本症例では, 動脈圧心拍出量測定センサー (FloTrac™, エドワーズライフサイエンス, 東京) を用いて心臓の一回拍出量変化量 (stroke volume variation, SVV) を測定した (図10上段). SVV は, 心臓の前負荷が減少すると上昇し, 前負荷が増加すると低下する. その結果, 手術開始2~4時間後に HES 70 をボラス投与すると SVV が7%まで低下し, その後手術開始5時間後に尿量が大きく増加した. 逆に, 手術開始7時間後に SVV が11%まで上昇すると手術開始8時間後の尿量は 0.6ml/kg/hr と減少した. このように, 尿量は SVV の変化にやや遅れて並行して変化した.

さらに, 本症例における輸液量, 輸血量, 出血量をシミュレーションモデルに入力することにより予測した血液量変化をSVVと比較した (図10下段). 手術開始2時間後,

図10. 膠質液ボラス投与による手術中の体液量変化 —臨床症例—



75歳, 体重43kgの女性に対し, 11時間の膝頭十二指腸切除が施行された. 輸液量, 輸血量, 出血量をシミュレーションモデルに入力することにより血液量変化を予測した (下段). HES70: 6%ヒドロキシエチルデンプン製剤 (平均分子量 70,000, サリンヘス®); SVV: 一回拍出量変化量. 文献7から引用.

SVVが12%と高値を示した時には、予測血液量は基準値にくらべて110ml減少した。逆に手術開始4時間後、HES 70のボラス投与によりSVVが7%と低値となると血液量は基準値にくらべて180ml増加しており、SVV変化と血液量変化は鏡像を成した。このようにSVVは輸液療法の有力なガイドとなり得るが、SVVの絶対値を指標とすると輸液過剰または輸液不足となる可能性がある。つまり、輸液剤のボラス投与を施行すべきSVVの閾値は10~13%とされているが¹¹⁾、一回換気量の増加・PEEPの上昇・胸郭コンプライアンスの低下はSVV値を上昇させる^{11, 12)}。したがって、むしろ同一患者におけるSVVの経時変化と血圧・心拍数などの従来の循環指標、臓器血流の指標としての時間尿量をあわせて評価することにより、血液量過不足の推定、膠質液ボラスの効果判定が容易となる。

3. 重症症例における輸液エビデンス

「晶質液制限+膠質液ボラス」の概念は、術前状態が比較的良好な予定手術症例を対象としている。したがって、この概念をそのまま重症症例、たとえば腹膜炎を合併した緊急開腹手術症例に適用することには問題がある¹³⁾。特に、敗血症に対しては初期から大量の輸液を行うことが推奨されており¹⁴⁾、敗血症により術前から血液量が減少している症例の手術では、大量輸液による循環動態改善のメリットと組織浮腫のリスクのバランスを考慮する必要がある。

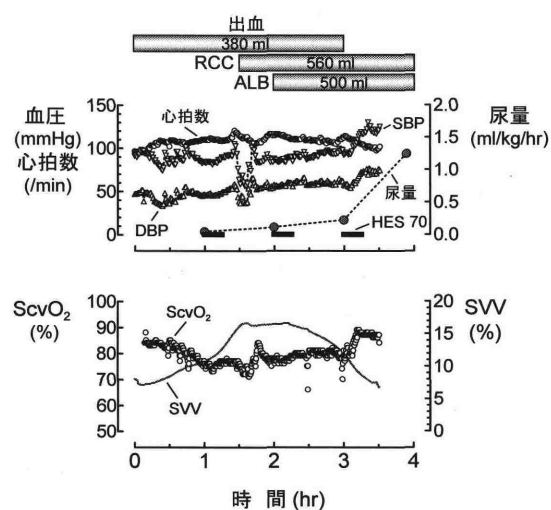
①腹膜炎手術時の体液動態

緊急開腹手術症例における手術中の体液動態と組織酸素代謝の変動を紹介する⁷⁾。60歳、体重45kgの男性、汎発性腹膜炎を伴ったイレウスに対し、イレウス解除術が施行された。手術中、動脈圧心拍出量測定センサー (FloTrac™, エドワーズライフサイエンス, 東京) を用いてSVVを、中心静脈オキシメトリカテーテル (PreSep™, エドワーズライフサイエンス, 東京) を用いて中心静脈血酸素飽和度 (central venous oxygen saturation, ScvO₂) を測定した。先述の輸

液プロトコールにしたがい、晶質液を6ml/kg/hrで投与し、尿量減少時にはHES 70を250mlボラス投与した。手術開始時から3時間0.5 ml/kg/hr以下の乏尿が持続した。手術開始時より心拍数100/min前後と頻脈を認めていたが、収縮期血圧は80~100mmHgと安定していた。しかし、手術開始約1時間30分後に収縮期血圧が急激に55mmHgまで低下したため、フェニレフリン、アルブミン製剤の投与および輸血を行い血圧は回復した (図11上段)。

SVVは、手術開始時約8%であったが、手術開始1時間30分後から1時間は約16%まで上昇しており、この時期は極度の低血圧を来した時期と一致している。腹腔内臓器の静脈血 (splanchnic vein) は全血液量の20%を占め、その高いコンプライアンスのため心臓への静脈還流のリザーバーとして働いている¹⁵⁾。イレウスによる腹腔内圧の上昇は、腹腔内臓器静脈血の体循環へのシフトを助長するが、開腹操作により腹腔内圧の上昇が解除されると今度は逆に下大静脈から腹腔内臓器の静脈へ血液が再シフトするため、心臓への

図11. 腹膜炎手術中の体液量変化 — 臨床症例一



60歳、体重45kgの男性、汎発性腹膜炎を伴ったイレウスに対し、イレウス解除術が施行された。SVV：一回拍出量変化量；ScvO₂：中心静脈血酸素飽和度；RCC：赤血球濃厚液；ALB：5% アルブミン製剤；SBP：収縮期血圧；DBP：拡張期血圧；HES 70：6% ヒドロキシエチルデンプン製剤 (平均分子量 70,000, サリンヘス®)。文献7から引用。

静脈還流が減少する。これが、手術開始1時間30分後にSVVが急激に上昇し、極度の低血圧が生じた原因であると考えられる。この時期には手術開始時約85%であったScvO₂が71%まで低下しており(図11下段)、このScvO₂の低下は組織血流が減少し組織における酸素代謝が悪化していることを示唆している。輸液最適化の究極のゴールは組織の酸素代謝の維持であり、SVVとScvO₂の経時モニタリングはこのゴール達成の評価に役立つ。

②輸液のエビデンス

重症患者(critically ill)における膠質液の有用性に関する最近の総説では、「重症患者に膠質液を積極的に使用する」メリットについては臨床的エビデンスがないとされている¹⁶⁾。その理由として、集中治療室や救命センターなどの手術室以外の場所における膠質液使用の研究が少ないこと、手術2日後までの短期のアウトカムしか評価していないことなどをあげている。近年、膠質液の有用性を重症患者のアウトカムの観点から検討する臨床研究が増加しているが、これらの研究結果を評価する際にはいくつかの要因を考慮しなければならない(図12)。まずは、侵襲のタイプである¹⁷⁾。重症患者といっても外傷時の急性出血によるhypovolemic shockなのか、長時間の大手術なのか、高度の敗血症ショックなど侵襲の原因はさまざまである。急性出血によるhypovolemic shockであれば晶質液の急速投与によりある程度血液量の回復が

期待できる。先述のように3、4時間程度の比較的短時間の手術であれば晶質液投与の安全域は広いが、長時間の手術では晶質液単独による輸液最適化は困難である。毛細血管の透過性が亢進している(capillary leakage)高度の敗血症では、膠質液であってもその血漿増量効果が低下するため、膠質液の大量投与により腎不全などの副作用が顕在化する可能性がある。二番目は、患者のリスクである。合併症の少ない患者にくらべて心肺機能が低下している患者が膠質液投与の恩恵を受けることは想像できる。

次に重要なのは、“何を指標”にして膠質液を投与するかである。従来の血圧・心拍数・尿量に加えて、近年は低侵襲性モニタリングによる心拍出量・一回拍出量さらにはSVVが体液量の指標として加わった。これらはマクロな血行動態の指標であるのに対し、ScvO₂や血清乳酸値は微小循環を反映する(図13)。したがって、これらの指標の違いが研究結果に差異をもたらす可能性がある。特に、腹腔内臓器の血流(splanchnic perfusion)は、他臓器にくらべて低灌流により障害を受けやすく、血圧・心拍数などマクロな血行動態が安定しても腹腔内臓器の血流は低下している可能性がある(occult hypovolemia)¹⁸⁾。開腹手術において、パルスオキシメトリによる脈波変動指標(pleth variability index)が13%以上になった時に膠質液をボラス投与すると、従来の輸液方

図12. 重症患者における膠質液の有用性に影響を与える要因

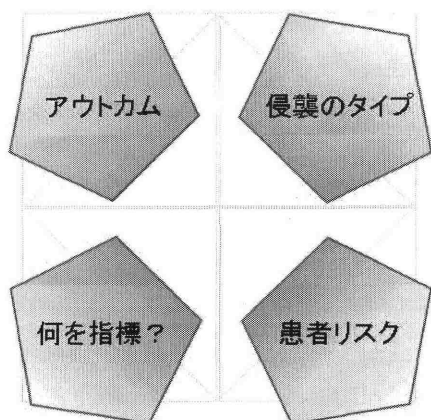
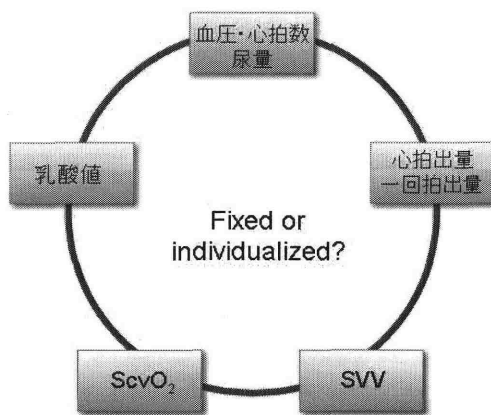


図13. 膠質液投与の指標



SVV：一回拍出量変化量；ScvO₂：中心静脈酸素飽和度

法にくらべて手術中および手術24, 48時間後の血清乳酸値が有意に低かった¹⁹⁾。また、開腹消化管手術において晶質液投与を制限し、血清乳酸値が 1.7mmol/l 以上に増加した時に膠質液をボラス投与した群は、標準の輸液方法群にくらべて手術後30日間の合併症を有意に減少させた²⁰⁾。

一方、結腸手術において、ScvO₂ を75%以上になるように膠質液をボラス投与した群は、従来の輸液方法の群にくらべて総輸液量を減少させたが、術後30日間の合併症の発生率は両群間で有意な違いを認めなかった²¹⁾。さらに、指標値を患者に関係なく一定値とする (fixed) のか、患者ごとに指標値を変える (individualized) かによって研究結果が変わる可能性がある。

最後に、アウトカムの評価方法にも注意が必要である。つまり、術後2, 3日間の短期または30日間といった長期の観察期間、在院日数、集中治療室の滞在日数、合併症の発生率、致死率など評価項目 (endpoints) が研究により異なる²²⁾。現時点における研究成果から晶質液と膠質液投与の有用性を比較すると、長時間の大手術中においてgoal-directed colloid therapyが、晶質液の大量投与にくらべて術後のアウトカムを改善させることはほぼ間違いない (図14)。しかし、手術後長期間にわたって膠質液を使用することは、膠質液の組織蓄積による腎不全などの臓器障害の可能性も考慮しなければならない。炎症が全身におよんでいない早期の敗血症においては、膠質液投与が血漿量を維持し組織浮腫を

軽減することが期待できるが、全身性に毛細血管の透過性が亢進している晩期の敗血症においては膠質液投与を支持するエビデンスはない。

おわりに

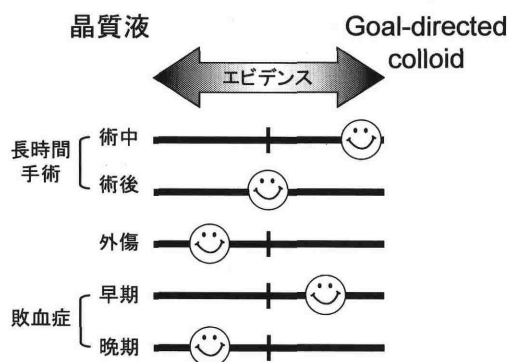
残念ながら現時点では、goal-directed colloid therapy が侵襲時の重症患者のアウトカムを改善するという十分な臨床的エビデンスは得られていない。しかし、この事実は決してこの輸液療法の有用性を否定するものではなく、goal-directed colloid therapy の恩恵を受ける重症症例は必ず存在する。この臨床的エビデンスは必ずしも大規模な無作為臨床試験によって得られるのではなく、理論的背景に裏付けられた研究プロトコールに基づく臨床研究により得られる可能性がある²³⁾。今後は、個々の臨床医が“どのような患者がgoal-directed colloid therapyの恩恵を受けるか”という問いに答えられるだけの見識と経験を積むことが必要である。

本稿において紹介した研究成果の一部は、文部科学省科学研究費補助金 (基盤研究C 20591846) によるものである。ここに感謝する。

参考文献

- 1) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al: A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109:723-40, 2008
- 2) 多田羅恒雄: 周術期の水動態—シミュレーションによる分析—。周術期の輸液。飯島毅彦編, 克誠堂出版, 東京, 2008, 20-40
- 3) Tataru T, Tsuzaki K: Segmental bioelectrical impedance analysis improves the prediction for extracellular water volume changes during abdominal surgery. *Crit Care Med* 26:470-6, 1998
- 4) 多田羅恒雄, 津崎晃一: 生体電気インピーダンス法による食道癌周術期の細胞外液量測定. *麻酔* 48:1194-201, 1999
- 5) Tataru T, Tashiro C: Quantitative

図14. 重症患者における輸液エビデンス



- analysis of fluid balance during abdominal surgery. *Anesth Analg* 104:347-54, 2007
- 6) Tatara T, Nagao Y, Tashiro C: Effect of duration of surgery on fluid balance during abdominal surgery: a mathematical model. *Anesth Analg* 109:211-6, 2009
 - 7) 多田羅恒雄：輸液ルネサンス. *臨床麻酔* 35:161-9, 2011
 - 8) Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, et al: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 103:25-32, 2005
 - 9) Joshi GP: Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 101:601-5, 2005
 - 10) Kimberger O, Amberger M, Brandt S, et al: Goal-directed colloid administration improves the microcirculation of healthy and perianastomotic colon. *Anesthesiology* 110:496-504, 2009.
 - 11) Renner J, Scholz J, Bein B: Monitoring fluid therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 23:159-71, 2009
 - 12) Michard F: Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 103:419-28, 2005
 - 13) Martinez JAN, Fresno-Cañaveras JD, Company-Teuler R: What happens with the fluid replacement in the septic surgical patient? *Anesthesiology* 110:1197-8, 2009
 - 14) 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
 - 15) Gelman S: Venous function and central venous pressure. *Anesthesiology* 108:735-48, 2008
 - 16) Hartog CS, Bauer M, Reinhart K: The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg* 112:156-64, 2011
 - 17) Boldt J, Ince C: The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review. *Intensive Care Med* 36:1299-308, 2010
 - 18) Giglio MT, Marucci M, Testini M, et al: Goal-directed haemodynamics therapy and gastrointestinal complications in major surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 103:637-46, 2009
 - 19) Forget P, Lois F, de Kock M: Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. *Anesth Analg* 111:910-4, 2010
 - 20) WenKui Y, JianFeng G, WeiQin L, et al: Restricted peri-operative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy. *Surgery* 147:542-52, 2010
 - 21) Jammer Ib, Ulvik A, Erichsen C, et al: Does central venous oxygen saturation-directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? A randomized assessor-blinded controlled trial. *Anesthesiology* 113:1072-80, 2010
 - 22) Bundgaard-Nielsen M, Holte K, Secher NH, et al: Monitoring of peri-operative fluid administration by individualized goal-directed therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 51:331-40, 2007
 - 23) Vallet B: Intravascular volume expansion: which surrogate markers could help the clinicians to assess improved tissue perfusion? *Anesth Analg* 112:258-9, 2011