

## Volume Therapy

所属：埼玉医科大学総合医療センター 麻酔科

著者名：宮尾秀樹、鈴木俊成、丸尾俊彦

キーワード：Volume therapy, Fluid therapy, HES

連絡先：宮尾秀樹

〒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：049-228-3424 Fax：049-226-2237

E-mail：miyaoh@saitama-med.ac.jp

抄録：

適正な循環を保つための血管内容量が、絶対的あるいは相対的に不足している場合に、血管内容量の適正化を図ることで組織灌流を維持または改善するのがVolume Therapy（血管内容量療法）であり、その目的ではもっぱら膠質液が用いられる。晶質液は、血管内に投与されると、そのほとんどが急速に血管外に拡散し、血管内滞在時間は極めて短い。従って晶質液投与は細胞内液や細胞外液の補給に用いられる。こうした細胞内液や細胞外液の水分補充療法は、経口投与による水分補給も含めてFluid Therapyと呼ばれ、Volume Therapyとは明確に区別される。本稿ではFluid therapyとVolume therapyの違い、血管内皮細胞と血管透過性、HESと腎機能、HESの抗炎症作用について概説する。

### I. はじめに

適正な循環を保つための血管内容量が、絶対的あるいは相対的に不足している場合に、血管内容量の適正化を図ることで組織灌流を維持または改善するのがVolume Therapy（血管内容量療法）であり、その目的ではもっぱら膠質液が用いられる。

晶質液は、血管内に投与されると、そのほ

とんどが急速に血管外に拡散し、血管内滞在時間は極めて短い。従って晶質液投与は細胞内液や細胞外液の補給に用いられる。こうした細胞内液や細胞外液の水分補充療法は、経口投与による水分補給も含めてFluid Therapyと呼ばれ、Volume Therapyとは明確に区別される。血管内容量の適正化を目的として晶質液投与を行うと、投与された晶質液の大半は急速に血管外に拡散、分布するため、大量を要するだけでなく、臨床的に間質浮腫、腸管機能不全、末梢循環不全、肺水腫などの合併症として発現し、それらが創傷治療や機能回復の遅延、院内感染増加、入院期間の遷延などとして患者のQOLや予後に影響することが知られている。

こうした従来からの晶質液大量投与の弊害への反省から、血管外水分蓄積を最小にする目的を持ったRestricted Fluid Therapy（制限輸液療法）という概念が導入され、晶質液投与の目的は細胞内外液の補充とし、膠質液をVolume Therapyの目的で使用される概念が受け入れられている。Volume Therapyは、血管内容量の適正化を行うことにより組織灌流を維持または改善することを目的とするもので、効果的な人工膠質液の使用が必要となる。わが国の周術期の膠質液使用は、未だ出

血に対する輸血代替としての使用が中心であり、Volume Therapyの概念と合致した使用は普及していない。これに対し、欧米や近隣アジア諸国ではVolume Therapyの概念が浸透し、手術室内に限らず急性期医療全体での人工膠質液の使用が増えている。その人工膠質液の中で最も注目されているのが、ヒドロキシエチルデンプン（HES）である。

現在日本で使用されている6% HES 70/0.5は良い製剤であるが、世界各国ではさまざまなHES製剤が使用されている。その中で、6% HES 130/0.4（日本では2010年現在未承認）は、副作用が少なく最も理想に近い製剤とされ、上限50mL/kg/日までの使用量が世界各国で正式に認められている。これは現代の医療の中で、臨床上妥当な使用制限量と考えられ、Volume Therapyを担う主役としての期待度が高い。

本稿ではFluid therapyとVolume therapyの違い、血管内皮細胞と血管透過性、HESと腎機能、HESの抗炎症作用について概説す

る。

II. Fluid therapyとVolume therapyの違い

体内水分はおおよそ体重の60%とされている。図1にFluid therapyとVolume therapyの違いを示す。Fluid therapyは糖、電解質主体の輸液療法で、細胞内液（体重の約40%）、間質（体重の約15%）、血漿（体重の約5%）のすべてのコンパートメントを対象とする。たとえば、5%グルコースを1000ml血管内に投与すると、グルコースは血管壁を通過して速やかに細胞外液スペースに分布するが、グルコースがインスリンにより、細胞内に取り込まれて代謝されると、水分だけが体内に残り、上記40%：15%：5%の割合で分布する。すなわち細胞内に666ml、間質に250ml、血漿に84ml分布するので、究極の細胞内輸液と言える。生理食塩液を1000ml血管内に投与するとNaClは血管壁を通過して速やかに細胞外液スペースに分布するが、細胞膜は物理的には通過しないので、間質と血漿に上記

図1 Fluid therapyとVolume therapyの違い

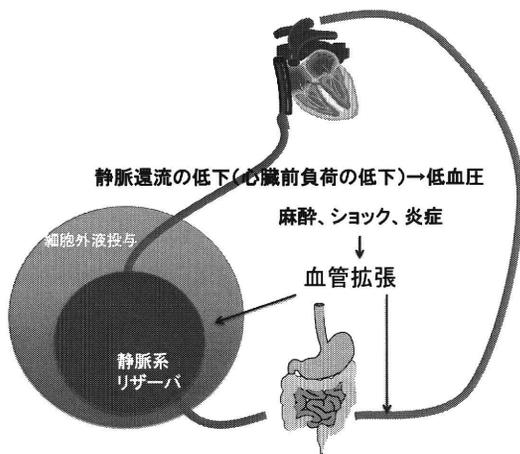


15%：5%の割合で分布する。従って間質に750ml、血漿に250ml分布する。細胞外液はいろいろな輸液があるが、基本的には同じような分布形態をとり、輸液量の75%は間質に移動し、間質の浮腫を形成する(図2)。急性期医療における循環系モニターや輸液の指標である、血圧、脈拍、中心静脈圧、肺動脈閉塞圧、心拍出量、一回拍出量、一回拍出量変動(SVV)、左室拡張末期容量(LVEDV)などはほぼ、血管内容量に依存していて、この血管内容量を効果的に補充するには膠質液が最も効果がある。血管内容量の適正化を行うことにより組織灌流を維持または改善するのがVolume therapyである。

1. 血漿浸透圧(晶質浸透圧)と膠質浸透圧の違い

図3に浸透圧の定義を示す。U字管に水を入れ、半透膜(水は通過できるが溶質を通さない膜)で隔壁を作る。片方に溶質を入れると、浸透圧勾配に沿って、水が移動し、水が上昇した分の水圧が浸透圧である。生体には2種類の浸透圧があり、いわゆる血漿浸透圧(正常値290 mOsm/kg・H<sub>2</sub>O)と呼ばれているものは半透膜が細胞膜で浸透圧活性物質は

図2 循環血液量の相対的な減少に対する細胞外液の投与。麻酔や炎症により静脈系のリザーバーが大きくなる。そのため、心臓への静脈還流が減って心拍出量が下がり、血圧も低下する。それを細胞外液で補うと間質の浮腫が進行する。



糖と電解質である。細胞内外の水分移動を規定する。膠質浸透圧(正常値は25mmHg)と呼ばれているものは、半透膜が血管内皮細胞の穴で、浸透圧活性物質はアルブミンである。血管内と間質の間の水分移動を規定する。2つの浸透圧のオーダーは2桁ほどの違いがある(図2参照) Volume therapyは血管内容量が標的なので、膠質浸透圧に関係が深い。

図4に膠質浸透圧測定の意味を示す。膠質浸透圧測定は測定膜の穴の違いにより測定値が異なる事、臓器により血管の穴の大きさが異なるために臓器別に浸透圧が異なる事。病態によって血管の穴の大きさや性状が異なるために病態によっても生体内での膠質浸透圧が異なる事などを考慮に入れる必要がある。

III. アルブミンとHES

アルブミンに関しては生理食塩液と比較した1998年のCochrane study<sup>1)</sup>と2004年のSAFE study<sup>2)</sup>が有名である。前者は「循環血液量減少、熱傷、低アルブミン血症の重症患者へのアルブミン投与は死亡率を減少させ

図3 浸透圧の定義

1 mOsm/kgH<sub>2</sub>O = 19.3 mmHg

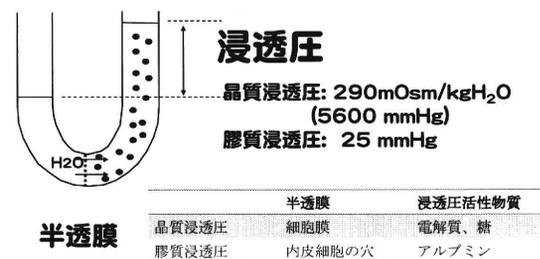
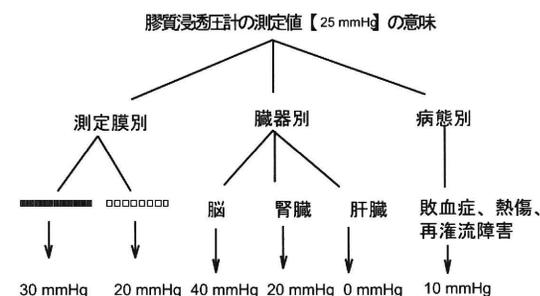


図4 膠質浸透圧計での測定値25mmHgの意味



ないばかりか、死亡率を上げるかも知れない」、後者は「ICU患者のFluid resuscitationにおいて4%アルブミンと生理食塩液の1ヶ月予後は変わらない」という結論でアルブミンの使用に関して衝撃的な結果であった。特にSAFE studyは6997名のプロスペクティブな二重盲検試験でエビデンスとしては非常に高いレベルである。HES130/0.4と生理食塩液の比較は最近CRISTMAS studyが終了したが、論文ははまだのようである。結果は<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00464204>で参照可能であるが、循環動態を安定させるための容量はHESの方が少量で済んだという以外は、腎機能、死亡率、入院期間、ICU滞在期間、SOFA score等に有意差は認められなかった。いま進行中のstudyはICU患者7000名を対象としたHES130/0.4と生理食塩液の90日後の死亡率を比較したCHEST studyで上述のSAFE studyに似た、オセアニアの試験であるが結果はまだ出ていない。

HESとアルブミンの比較の論文は少ないが、Lindenら<sup>3)</sup>は小児開心術で6% HES130/0.4と4%アルブミンを術中に50ml/kg投与して術後の出血量、輸血量、水分バランスを比較し、6% HES130/0.4は出血量は変わらないが、水分バランスは1/2で済んだと報告している。

#### IV. 血管内皮細胞と血管透過性

毛細血管はContinuous capillary、Fenestrated capillary、discontinuous capillaryに大別されるが<sup>4)</sup>、アルブミンの血管透過性に最も影響するのはFenestrated capillaryと言われている。水と溶質の血管内外の移動に関しては細胞膜を介した移動が10%、Large pore system (25-1000nm) を介した移動が20%、Small pore system (7-8nm) を介した移動が70%といわれている。Small pore systemを持っているcapillaryはFenestrated capillaryのみである。Fenestraeといわれている毛細血管の穴は陰性に荷電しているため、アルブミンの陰性荷電と反発し合ってそこからアルブミンが漏出する事は無い。しかし、炎症や

再還流障害ではそのFenestraeの陰性荷電が消失し、アルブミンが血管外に出やすいのかもしれない。

内皮細胞のapical surfaceは陰性に荷電しているが、HESは中性であるために、内皮細胞表面にアプローチしやすく、この中性の性質が後述の抗炎症作用になんらかの影響を及ぼしているように思われる。

#### V. HESと腎機能

HESと腎機能に関しては本雑誌前号に「術中大量出血に対する6% HES70/0.5を使用した輸液管理」を鈴木らが発表している<sup>5)</sup>。日本ではHES70/0.55のみが使用されている現状であるが、HES70/0.55はこの論文にあるように腎機能には問題ないと思われる。

Shortgenらのメタ解析<sup>6)</sup>では20%-25%のアルブミン製剤は腎機能障害が多く、4%アルブミンでは腎障害が無いことから、腎障害はコロイドの素材ではなく、正常以上に高い膠質浸透圧に由来するものだと思われる。VISEP studyで使用されたHESは10% HES200/0.5で悪影響があるという結果であった<sup>7)</sup>が、この10%という高膠質浸透圧性が前述のShortgenらの報告と同様に腎機能に悪影響を及ぼしたと思われる。また、Ertmerらの論文では6% HES130/0.4は10% HES200/0.5のような腎機能障害をみとめないばかりか生理食塩液よりも腎障害が少なかったと結論している<sup>8)</sup>。

#### VI. HESの抗炎症作用

HESの抗炎症作用を最初に報告したのは1989年のZikriaである<sup>9)</sup>。Sealing effectという概念で、中分子HESが拡張した内皮細胞間隙にうまくはまって、その穴をシールするため、内因性のアルブミンが血管外に出にくくなるというアイデアであった。しかし、形態学的に証明された訳ではなく、あくまでもアイデアであった。エンドトキシン投与実験でも中分子量HESが肺からの血漿成分のリークを抑制するという文献も出た。1990年代中頃からはHESが炎症性サイトカインの抑制や接着因子の抑制、好中球への直接作用を介

して抗炎症作用があるという文献がいくつか出ている。2000年代になって、NF $\kappa$ Bの抑制を介して、サイトカインを抑制するという文献も出てきた<sup>10,11)</sup>。

Dietrichらは6% HES130/0.4を低酸素環境下でマウスに投与して、肺、大腸、肝臓、腎、脳でのアルブミン透過性や好中球の集積を抑制すると報告した<sup>12)</sup>。Heckelらはウサギの敗血症モデルでHES130/0.5はLPSによる赤血球凝集を抑制し、フィブリノゲンに作用して赤血球の連鎖形成を防ぐ、このようなRBC pluggingの防止や好中球の集積を抑制することによるLeukocyte pluggingを防ぎ、肺微小血管の開通性を維持している、という肺循環のユニークな論文を発表した<sup>13)</sup>。この2つの文献ともHESの抗炎症作用を病態生理の面と形態学的な面で証明した。

#### VII. おわりに

日本麻酔科学会はHome Pageのガイドラインの「膠質輸液／ヒドロキシエチルデンプン配合剤<sup>14)</sup>の適応の部分で保険適応外にもかかわらず「区域麻酔に伴う血圧低下防止目的での投与」を適応に取り上げている。このため、厚生省も平成23年にHESを区域麻酔に伴う血圧低下の管理に処方した場合、適応外使用であるが、保険の審査上認めるという文書を出している。このように、HESの使用環境は整ってきているが、日本ではHES70/0.5のみしか市場に無く、HESの選択の余地がない。近未来においてHES130/0.4が日本でも使えるようになれば、50ml/kg/日の使用まで可能になり、急性期医療における輸液管理が大きく変化する可能性があると思われる。

#### 文献

- 1) Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers: Human albumin administration in critically ill patients: Systematic review of randomized controlled trials. *Br Med J* 317:235-9, 1998
- 2) The SAFE study investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive

- care unit. *N Engl J Med* 350:2247-56, 2004
- 3) Hanart C, Khalife M, De Ville A, et al: Perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: albumin versus hydroxyethyl starch 130/0.4. *Crit Care Med* 37:696-701, 2009
- 4) Simionescu M, Simionescu N: Ultrastructure of the microvascular wall: functional correlations. Section 2: The Cardiovascular System, VOLUME IV, MICROCIRCULATION PART 1, Handbook of physiology, Geiger SR, Renkin EM, Michel CF eds, AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY, BETHESDA, MARYLAND, Distributed by the Williams & Wilkins Co, 1984, pp 41-101.
- 5) 鈴木俊成、福山達也、齋藤利恵、ほか：術中大量出血に対する6% HES70/0.5を使用した輸液管理. *体液代謝管理* 27: 57-66, 2011
- 6) Shortgen F, Girou E, Deye N, et al: The risk associated with hyperoncotic colloids in patients with shock. *Intensive Care Med* 34:2157-2168, 2008
- 7) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125-139, 2008
- 8) Ertmer C, Kohler G, Rehberg S et al: Renal effects of saline-based 10% pentastarch versus 6% tetrastarch infusion in ovine endotoxemic shock. *Anesthesiology* 112:936-947, 2010
- 9) Zikria BA, King TC, Stanford J, et al: A biophysical approach to capillary permeability. *Surgery* 105:625-631, 1989
- 10) Tian J, Lin X, Guan R: The Effects of Hydroxyethyl Starch on Lung Capillary Permeability in Endotoxic Rats and Possible Mechanisms. *Anesth Analg* 98: 768-774, 2004

- 11) Feng X, Yan W, Liu X, et al: Effects of Hydroxyethyl Starch 130/0.4 on Pulmonary Capillary Leakage and Cytokines Production and NF- $\kappa$ B Activation in CLP-Induced Sepsis in Rats. *J of Surg Res* 135:129-136,2006
- 12) Dietrich HJ, Weissmuller T, Rosenbergeer P et al: Effect of hydroxyethyl starch on vascular leak syndrome and neutrophil accumulation during hypoxia. *Crit Care Med* 34:1775-1782,2006
- 13) Heckel K et al: Tetrastarch sustains pulmonary microvascular perfusion and gas exchange during systemic inflammation. *Crit Care Med* 40:518-531,2012
- 14) <http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/publication4-7.pdf>