

侵襲時のHES その光と影

Part 1 : What timing to use?

兵庫医科大学 麻酔科学・疼痛制御科学講座 多田羅恒雄

キーワード：ヒドロキシエチルデンプン、細胞間質、炎症、晶質液、膠質液

連絡先：兵庫医科大学 麻酔科学・疼痛制御科学講座 多田羅恒雄

〒663-8501 西宮市武庫川町1-1

Tel : 0798-45-6392

Fax : 0798-45-6393

E-mail : ttatara@hyo-med.ac.jp

要旨

日本においても分子量130,000のヒドロキシエチルデンプン（HES）製剤が使用できるようになり、その血漿增量効果は周術期における輸液療法に恩恵をもたらすことが期待される。その一方で、敗血症などの重症患者におけるHESの使用は腎機能低下などの副作用をもたらすことが報告されている。しかし、これらの副作用はHESの過剰投与によるものと考えられるため、HESをその血漿增量効果が最大限に発揮される時期に使用することによりHESを節減することが重要である。ここでカギとなるのは、HESの血漿增量効果は投与前の血液量に依存するという概念(context-sensitive volume effect)である。つまり、血液量が減少した状態では投与したHESの90%が血管内にとどまるのに対し、血液量が正常の状態では投与したHESの40%しか血管内にとどまらない。さらに炎症により血管透過性が亢進した状態では、晶質液とHESの血漿增量効果の差は小さくなる。これらHESの血漿增量効果における“context-sensitive”の概念を意識することにより、HESによる効果的な血漿增量を図ることができる。

はじめに

今、手術侵襲時の輸液療法は大きな変革期を迎えており、それは、近年周術期の輸液療法が術後の回復に大きな影響をおよぼすことが明らかとなつたためである。そして輸液の重要性を“科学的”に裏付ける総説が発表され、その中でサードスペースの概念の見直しなど従来の常識をくつがえす新しい輸液療法の根拠が提唱された¹⁾。一方で、侵襲時におけるヒドロキシエチルデンプン（HES）製剤の有用性など結論が得られていない課題は、臨床現場に混乱をもたらしている。この問題を解決するためには侵襲時輸液における体液動態を科学的に検証し、“なぜそうなるのか？”，

“なぜそうするのか？”を解き明かす必要がある。

1. 大量晶質液投与からGDTへ

この10年間の臨床研究により、開腹消化管手術において従来行われてきた晶質液の大量投与は術後の合併症を増加させるのに対し^{2,3)}、膠質液を使用したgoal-directed fluid therapy (GDT)は術後の合併症を減少させ回復を早めることが明らかとなった⁴⁾。つまり、手術部位における炎症に起因する血漿量減少(hypovolemia)に対し大量の晶質液を投与してもその多くは血漿量の回復に寄与せず、手術部位・非手術部位ともに組織の浮腫が進行する^{5,6)}。一方、過剰な晶質液制限は

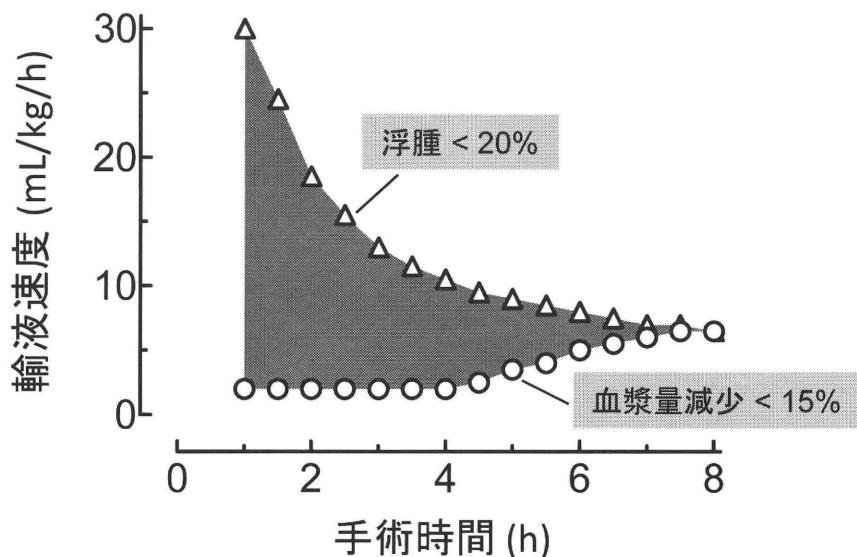


図1 開腹手術時間と晶質液投与速度の関係

体液動態シミュレーションにより開腹消化管手術終了時における非手術部位の細胞間質液增加（浮腫）が基準値の20%、血漿量減少が基準値の15%となる晶質液投与速度を異なる手術時間に対してそれぞれ算出した。図中の灰色領域は、輸液の安全域を示す。文献7から引用改変。

著明な hypovolemia を引き起こし、組織灌流が低下する結果組織の低酸素が生じる。このように、晶質液の投与量が多くても少なすぎても術後の回復が遅れるため、“血漿量の維持”と“組織浮腫の軽減”を両立させる最適な晶質液投与速度を決定する必要がある。

しかし、開腹消化管手術における体液動態シミュレーションでは、手術終了時の血漿量減少を15%以下かつ非手術部位の浮腫を20%以下におさえる晶質液投与速度つまり輸液の安全域は、手術時間が長くなるにつれて狭くなり、8時間手術では6 mL/kg/hときわめて狭くなる^{6,7)}（図1）。この結果は、長時間の開腹消化管手術では晶質液のみにより最適な輸液療法を行うことは事実上不可能であることを示している。したがって、長時間の開腹手術では、晶質液投与速度を4～6 mL/kg/hに制限し、HESなどの膠質液をボーラス投与することによりhypovolemiaを改善する、いわゆるGDTは理論的にも妥当な輸液療法である。

たとえば、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/hとし、時間尿量が1 mL/kgを下回った時に晶質液または6% HES(分子量130,000)250 mLを15分間でボーラス投与する。この輸液プロトコ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体液動態シミュレーションにより分析した（図2）。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、晶質液をボー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のボー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。さらに、HESの投与は、晶質液のみの投与にくらべて四肢などの非手術部位における細胞間質の体液貯留を著明に抑制した。つまり、晶質液とHESの大きな違いは、HESによる“血漿量の回復”と“非手術部位の浮腫抑制”であり、これらによりHESが術後の回復を早めると予想される。

ラス投与する。この輸液プロトコ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体液動態シミュレーションにより分析した（図2）。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、晶質液をボー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のボー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。さらに、HESの投与は、晶質液のみの投与にくらべて四肢などの非手術部位における細胞間質の体液貯留を著明に抑制した。つまり、晶質液とHESの大きな違いは、HESによる“血漿量の回復”と“非手術部位の浮腫抑制”であり、これらによりHESが術後の回復を早めると予想される。

2. Why HES? Context-sensitive volume effect A. GDTの問題点

しかし、研究論文におけるGDTの輸液プロトコルと日常臨床の輸液療法との間には乖離がある。つまり、最適な指標(goal)やその具体的な設定値は、まだ十分に確立されていない。たとえ

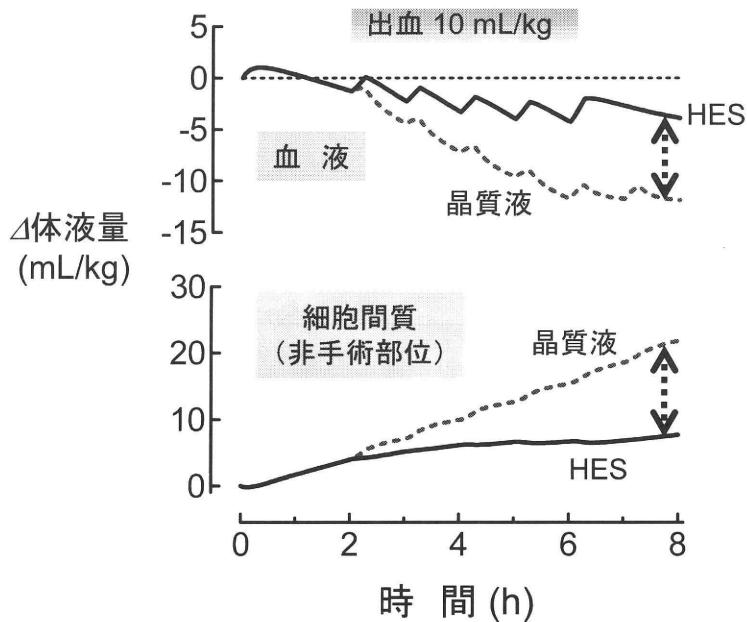


図2 ボーラス輸液製剤による開腹手術中の体液量変化の比較（シミュレーション）

手術時間8時間の開腹消化管手術において、ボーラス投与を晶質液または6%ヒドロキシエチルデンプン製剤（HES、分子量130,000）により行った。

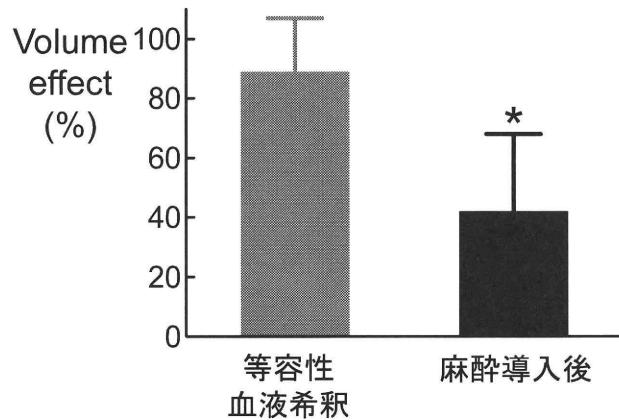


図3 6% ヒドロキシエチルデンプン製剤（分子量200,000）のvolume effect（血漿增量効果）の比較

Mean \pm SD, n = 10. *P < 0.05. 文献1から引用・改変

ば、卵巣がん手術において心臓の1回拍出量が最大となるまでHES製剤をボーラス投与し続けるプロトコルでは、HESが頻繁にボーラス投与されることになり、手術開始4時間後にはHESの総投与量はHESの1日許容量を超過する⁸⁾。

B. HESの血漿增量効果は一定ではない

GDTにおけるボーラス投与に使用されている輸液剤の多くは、晶質液ではなくHESである。

これは、輸液剤の血漿增量効果（volume effect）、つまり投与した水の何%が血管内にとどまるかが、晶質液ではわずか20%であるのに対しHESではほぼ100%であるという固定概念に基づいている。

しかし、近年になって“輸液剤の血漿增量効果は投与前の血液量に依存する”という概念（context-sensitive volume effect）が提唱された¹⁾。自己血採取のために麻酔導入後に脱血しながら

HES（分子量 200,000）を投与した場合（等容性血液希釈）と麻酔導入後に HES を投与した場合における HES の血漿增量効果を比較した臨床研究では、前者では投与した HES の 90% が血管内にとどまるのに対し、後者では投与した HES の 40% しか血管内にとどまらなかった¹⁾（図 3）。

つまり、血液量が減少した状態では投与した HES のほとんどが血管内にとどまり大きな血漿增量効果を発揮する。一方、血液量が正常の状態では、投与した HES の多くが血管外に漏出するため血漿增量効果は半減する。この血漿增量効果減少の機序は明確ではないが、血管内皮細胞表面に存在する glycocalyx（糖鎖）構造の関与が示唆されている¹⁾。Glycocalyx は、ゲル状のファイバー構造をとり、水や高分子が毛細血管壁を透過する際の最初のバリアーであることがわかつた⁹⁾（図 4 上段内矢印）。先述の研究では、HES 投与後の血漿增量効果をインドシアニングリーンを用いた色素希釈法と血液希釈によるヘマトクリット値の低下により算出した方法で比較している。低分子量であるインドシアニングリーンは glycocalyx 内にも分布するため glycocalyx を含んだ血漿量を反映するのに対し（図 4 下段：実線内領域）、赤血球の分布を反映するヘマトクリット値は glycocalyx を除いた血漿量を反映する（図 4 下段：点線内領域）。もし、輸液前後で glycocalyx 層の厚さに変化がなければ両方法により算出した血液量の比は変化しないと予想されるが、麻酔導入後に HES を投与すると、この比が輸液前の 0.84 から輸液後は 0.95 に増加した¹⁰⁾。この結果は、HES 投与により glycocalyx 層が薄くなったことを示唆する。つまり、血液量が正常の状態で HES を投与すると hypervolemia となる。そしてこの hypervolemia が血管内皮の glycocalyx 構造を弱めることにより血管透過性を亢進させるため、HES の血漿增量効果が半減したと考えられる。現在のところ、HES 投与による glycocalyx の構造変化を直接観察した報告はないが、glycocalyx の構造変化は HES の血漿增量効果に重要な役割を果していると考えられる。

炎症性サイトカイン、虚血再灌流障害、心房

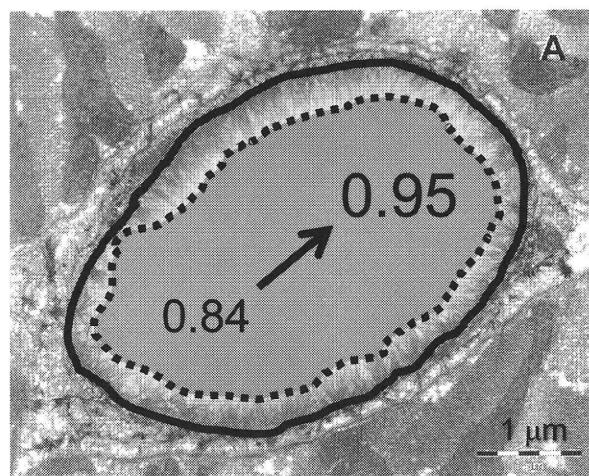
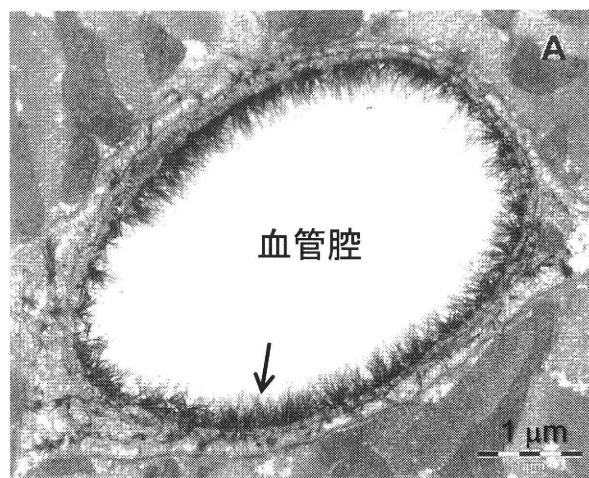


図 4 毛細血管内皮の glycocalyx 構造

麻酔導入後に 6% ヒドロキシエチルデンプン製剤（分子量 200,000）を投与した際の色素希釈法と血液ヘマトクリット値により算出した血液量の比を示した¹⁰⁾。輸液後、この比は輸液前にくらべて増加する。Glycocalyx の写真是文献 9 から引用・改変した。

性ナトリウム利尿ペプチドなどは glycocalyx 構造を破壊することにより、血管透過性を高めると考えられている¹¹⁾。今後、手術などの侵襲時にいかにして glycocalyx 構造を維持するかが輸液療法においても重要な課題である。“Context-sensitive” の概念にしたがうと、血漿量を維持するためには（絶対的）hypovolemia の時に HES を投与するのが効果的である。これに対し、麻酔導入後の血管拡張に起因する相対的 hypovolemia では HES の血漿增量効果が減少するため、長時間手術において HES の総投与量を節減するという観点から HES 投与は推奨されない。

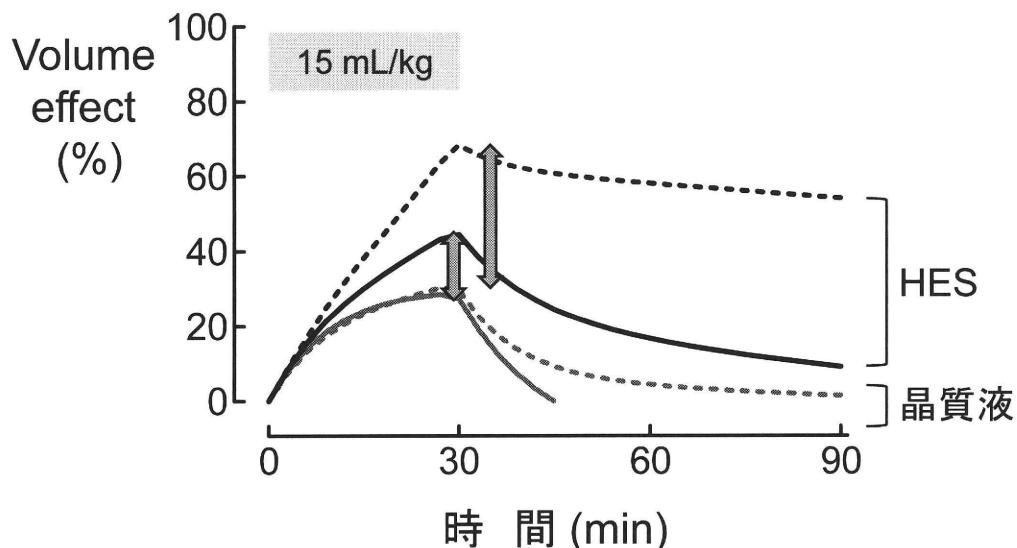


図5 侵襲時における晶質液と6%ヒドロキシエチルデンプン製剤（HES、分子量130,000）のvolume effect（血漿增量効果）の比較（シミュレーション）

正常時（点線）にくらべてhypovolemiaかつcapillary leakageの状態（実線）では、晶質液とHESの血漿增量効果の差は減少する。

3. Why conflicting? 晶質液 vs. HES

A. 手術患者 vs. 敗血症患者

輸液の歴史の中で、“晶質液 vs. 膠質液”の議論はたびたび繰り返されてきた。HESについても同様で、近年も“晶質液 vs. HES”に関して相反する研究結果が報告されている¹²⁾。特に、敗血症患者におけるHES投与が腎機能や予後を悪化させることが報告されており、手術患者を含めた重症患者におけるHESの有用性が疑問視されている¹³⁻¹⁵⁾。HESの副作用の機序は明らかではないが、HESの過剰投与により組織に蓄積したHESが原因と考えられている。

実際、体液動態シミュレーションにおいて敗血症のように全身の血管透過性が亢進した状態（capillary leakage）では、晶質液とHESの血漿增量効果の差は小さくなる（図5）。もちろん、血管透過性亢進が手術部位に限局する手術患者と血管透過性亢進が全身に波及する敗血症患者を同様に議論することはできない。しかし、長時間の開腹消化管手術を施行される患者は、術後の吻合不全などにより敗血症に移行する可能性が高い“敗血症予備患者”である。したがって、術中の

HESの過剰投与が術後の回復を遅らせる可能性を念頭に置き、HESを効果的に投与することによりHESの総使用量を必要最小限にとどめるべきである。

B. HES: What timing to use?

重要なことは、輸液剤の種類よりも輸液の“タイミング”である。長時間の開腹消化管手術では、晶質液投与により非手術部位においても細胞間質液量が経時的に増加する。脾頭十二指腸切除患者20例を対象として晶質液投与を4mL/kg/hとし、時間尿量が1mL/kgを下回った時に晶質液または6%HES（分子量70,000）を15分かけて250mLボーラス投与した。ボーラス投与開始15分後（ボーラス投与終了時）・60分後における心臓の1回拍出量変化量（SVV）のボーラス投与前に対する変化（△SVV）と生体電気インピーダンスにより測定したボーラス投与前の上肢の細胞外液量変化の関係を検討した¹⁶⁾。

その結果、△SVVはHESボーラス投与前の上肢の細胞外液量変化と負の直線関係にあったが（15分後： $r^2 = 0.19, P = 0.0009$ ；60分後： $r^2 = 0.22$,

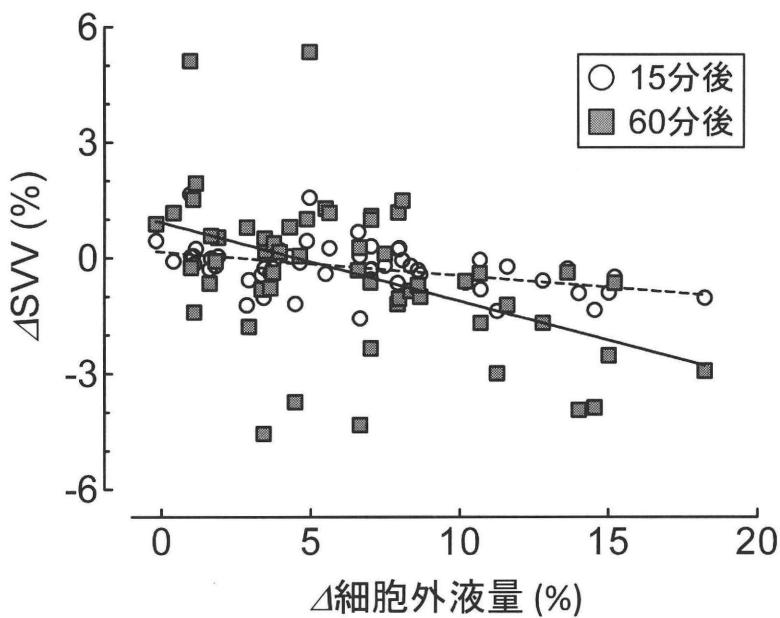


図6 開腹消化管手術時における6%ヒドロキシエチルデンプン製剤（分子量70,000）ボーラス投与前の細胞外液量変化（上肢）と投与後の1回拍出量変化量（SVV）の変化との関係

ボーラス投与開始60分後の回帰直線（実線）は、15分後（点線）にくらべて急峻であった（ $n = 55, P = 0.012$ ）。

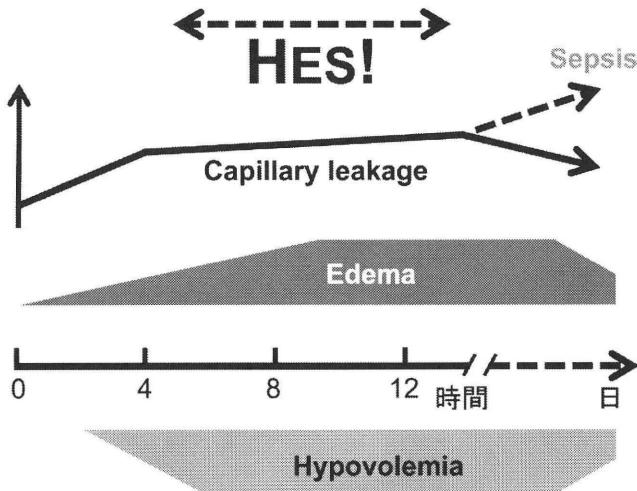


図7 周術期におけるヒドロキシエチルデンプン（HES）製剤の最適な投与時期

$P = 0.0003$ ），その回帰直線は15分後にくらべて60分後において有意に急峻であった（図6）。

つまり、HESボーラス投与による心臓前負荷の増加（SVVの減少）は、ボーラス投与終了時よりもその後になって大きくなることがあり、その傾向はボーラス投与前の組織浮腫が著明なほど顕著になる。この現象は、HESがその膠質浸透

圧により非手術部位に貯留した水を徐々に血管内に引き込むことにより、血漿量を増加させSVVを減少させたと説明できる。

これまで述べてきたHESの血漿增量効果に関する“context-sensitive”的概念にしたがうと、HESの最も効果的な投与時期は手術開始3,4時間後から術後12時間程度と考える（図7）。つま

り、この時期では① hypovolemia が生じるため、HES の血漿增量効果が最大限に発揮される、② 炎症による血管透過性亢進が手術部位に限定されているため、HES の血漿增量効果が期待できる、③ 晶質液の持続投与により非手術部位の組織浮腫が進行するため、HES の膠質浸透圧による細胞間質から血管内への水移動が期待できる。このように、HES の血漿增量効果における “context sensitive” の概念を意識することにより、HES による効果的な血漿增量を図ることができる。

まとめ：“Evidence” と “Science” の融合

今は大規模な無作為臨床試験やメタ分析を中心とした evidence-based medicine の時代である。しかし、これらの手法により得られた結果を科学的に説明し理解する姿勢、つまり science-based medicine も大切である。“晶質液 vs. HES” の議論はまさにこれに該当する。長時間の開腹消化管手術において、HES は “血漿量維持” と “組織浮腫軽減” のゴールを両立させるために必須である。しかし、その血漿增量効果は “context-sensitive” であり、不適切なタイミングでの HES 投与は HES の過剰投与につながり、術後の回復を遅らせる可能性がある。

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) Nisanovich V, Felsenstein I, Almogy G, et al: Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology* 103 : 25-32, 2005
- 3) Joshi GP: Intraoperative fluid restriction improves outcome after major elective gastrointestinal surgery. *Anesth Analg* 101 : 601-5, 2005
- 4) Gan TJ, Soppitt A, Maroof M, et al: Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery. *Anesthesiology* 97 : 820-6, 2002
- 5) 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
- 6) 多田羅恒雄：輸液ルネサンス. 臨麻 35 : 161-9, 2011
- 7) 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
- 8) Feldheiser A, Pavlova V, Bonomo T, et al: Balanced crystalloid compared with balanced colloid solution using a goal-directed haemodynamic algorithm. *Br J Anaesth* 110 : 231-40, 2013
- 9) van den Berg BM, Vink H, Spaan JA: The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema. *Circ Res* 92 : 592-4, 2003
- 10) Rehm M, Haller M, Orth V, et al: Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology* 95 : 849-56, 2001
- 11) Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al: Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res* 87 : 300-10, 2010
- 12) Gillies MA, Habicher M, Jhanji S, et al: Incidence of postoperative and acute kidney injury associated with i.v. 6% hydroxyethyl starch use: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 112 : 25-34, 2014
- 13) Nolan JP, Mythen MG: Hydroxyethyl starch: here today, gone tomorrow. *Br J Anaesth* 111 : 321-4, 2013
- 14) Hall R: Artificial colloids: whither go we now? *Crit Care Med* 41 : 2651-3, 2013
- 15) Weiskopf RB: Equivalent efficacy of hydroxyethyl starch 130/0.4 and human serum albumin. *Anesthesiology* 119 : 1249-54, 2013

- 16) Ide T, Tatara T, Kaneko T, et al: Extracellular fluid accumulation predicts fluid responsiveness after hydroxyethyl starch 70/0.5 bolus infusion during major abdominal surgery. Open Journal of Anesthesiology 3 : 413-20, 2013