

侵襲時のHES その光と影

Part 2 : Controversial issues

東邦大学医療センター大橋病院麻酔科

小竹良文, 豊田大介, 篠田重男, 牧 裕一

キーワード：ヒドロキシエチルスターチ, 膠質液, 容量効果, 腎傷害, 溶媒
連絡先：小竹良文

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-17-6 東邦大学医療センター大橋病院麻酔科

Tel : 03-3468-1251

Fax : 03-3481-7336

E-mail : ykotake@med.toho-u.ac.jp

要 旨

膠質液は晶質液に対して理論的には3倍から4倍の用量効果を発揮しうると考えられる。しかし、侵襲時の投与の際には両者の差が小さくなる可能性が考えられる。重症患者を対象とした研究でもHES, アルブミンを含む膠質液と晶質液との用量比は1.4～1.8倍と報告されている。但し、間質液の貯留が望ましくない状況、危機的な循環血液量減少状態ではこの差は臨床的な意義を有すると考えられる。

敗血症患者においてHES 200, HES 130を連用したところ腎機能に悪影響を及ぼすことが報告されている。一方、手術中の使用、外傷患者に対する蘇生および敗血症患者に対する早期目標指向型治療における使用では腎機能に対する悪影響は認められていない。この相反する結果からはHES製剤の腎機能に及ぼすnegativeな作用に関しても投与のcontextが影響している可能性が強く疑われる。

サリンヘスおよびボルペンでは溶媒として生理食塩水が用いられており、出血の際に血液製剤と併用する上では有利である。一方、最近の知見では生理食塩水は平衡塩類溶液と比較して腎機能に対して悪影響を及ぼすことが示されており、溶媒の組成も、上述した腎機能への悪影響にも関与している可能性が否定できない。

ボルペンは他の製剤と比較して安全性の点で優れているが、上述したようなcontroversial issuesも存在し、侵襲下の患者に対してHES製剤のみを投与することはおそらく妥当ではない。むしろ、平衡塩類溶液とHES製剤を組み合わせた輸液戦略が妥当であろう。

はじめに

外傷、手術、炎症など大きな侵襲が生体に加わった際には血液の量、組成に大きな変動が生じ、輸液療法が不可欠となる。このような状況で用いられる輸液剤には様々な種類があるが、大きく、晶質液と膠質液に分けられる。この両者には長所、短所の点で著明な差がある(表1)¹⁾。本稿の

主題である重量平均分子量130kDaのHES製剤(ボルペン、フレゼニウスカービ)は第三世代のHES製剤であり、従来のHES製剤、ゼラチンなど他の人工膠質液と比較して優れた点が多く(表2)²⁾、欠点が少ないことから欧米では頻用されており、我が国でも昨年臨床使用が可能となった。但し、2012年にN Engl J Med誌に発表された

表 1 膠質液と晶質液の比較

	利 点	欠 点
膠 質 液	少量で血漿量増加 容量効果の持続が長い 間質浮腫軽度 血管内皮グリコカリックス保護	腎機能障害 (デキストラン>HES>アルブミン) 凝固障害 (デキストラン>過去の HES>HES 130/0.4>アルブミン) (血管透過性充進時における) 肺水腫増悪 皮膚搔痒感 (HES, デキストラン>アルブミン) アナフィラキシー (デキストラン>HES>アルブミン) 高コスト (アルブミン>人工膠質液)
晶 質 液	低コスト 尿量増加効果 間質液補充効果	血漿量増加効果が一時的 血行動態改善が一時的 間質浮腫および肺水腫の増悪

Prough DS, Funston JS, Sevesen CH et al. Fluids, electrolytes, and acid-base physiology. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. Clinical Anesthesia 6th Ed. Lippincott Williams Wilkins. 2013:327-61を参考に作成。

表 2 代表的な輸液剤の特徴および組成

	濃度 (%)	膠 質 浸 透 圧 (mmHg)	投与直後の血漿 量増加効果* (%)	体内での存在 期間 (日)	1 日あたり 最大投与量	溶 媒	凝固系への影響
アルブミン	4 20	20~29 100~120	80 200~400	不明		Na 148mEq/l Cl 128mEq/l Na 不明 Cl 19mEq/l	0
Dextran 70	6	56~68	120	28~42	1.5g/kg		+++
Dextran 40	10	168~191	200	6	1.5g/kg		+++
スクシニル化 修飾液体ゼラチン	4	42	70	2~7		Na 154mEq/l Cl 120mEq/l	0~+
尿素架橋ゼラチン	3.5	25~29	70~80	2~7		Na 145mEq/l Cl 145mEq/l	0~+
HES 670/0.75	6	25~30	100		20ml/kg	乳酸リンゲル液	++(+)
HES 200/0.5	6	30~37	100	3~4	33ml/kg		+
HES 70/0.5 (サリンヘス、 ヘスパンダー)	6		80~90		20ml/kg	生食または1%糖含有平衡塩 類溶液	0~+
HES 200/0.5	10	59~82	145	3~4	20ml/kg		+
HES 130/0.4 (ボルペン、Volulyte)	6	36	100	<1	50ml/kg	生食または Ca を含まない 平衡塩類溶液	0~+
HES 130/0.42	6				33ml/kg	酢酸リンゲル液	

* :投与量に対する血漿量の増加分として表示 (%)
Toyoda D, Shinoda S, Kotake Y: Pros and cons of tetrastarch solution for critically ill patients. J Intensive Care 2: 23, 2014より引用改変

2つの大規模多施設ランダム化比較試験^{3,4)}において晶質液よりも予後が不良であるとする報告がなされて以来、大きな議論の対象となっており、著名な学術誌においても editorial, letter to the editor 等で白熱した議論が行われている状況にある。本発表では、侵襲時の HES の使用に関して晶質液に対する用量効果の差、腎機能への影響の臨床的意義、理想的な溶媒およびグリコカリックスへの作用、の4点を controversial issues とし取り上げる。

1. 晶質液に対する用量効果の差

膠質液は、投与直後はほぼ血管内に限定して分布し、細胞外液全体に分布する晶質液に対して理論的には3倍から4倍の用量効果を発揮しうると考えられる。実際に健常ボランティアを対象とし

た研究では、理論値に近い差が認められている⁵⁾。但し、侵襲時の投与の際には晶質液の用量効果が増加するとされており、両者の差はより小さくなる可能性がある。重症患者を対象とした後方視的研究の結果からは実際の臨床症例における HES、アルブミンを含む膠質液と晶質液との用量比は1.4~1.8倍と見積もられている^{6,7)}。さらに、低置換度、低分子量の HES 製剤は代謝が速やかに行われ、短時間のうちに、生体内の分子量が腎排泄閾値とされる 50kDa 未満となることが知られている⁸⁾。腎排泄閾値以下に低分子化した HES 分子は膠質浸透圧活性を失い、溶媒を投与したのと同じ状況になると考えるのが妥当である。実際に HES 投与後の膠質浸透圧を経時的に測定した報告によると HES 130/0.4 がより作用時間短い HES 70/0.5 より高い浸透圧を維持できているの

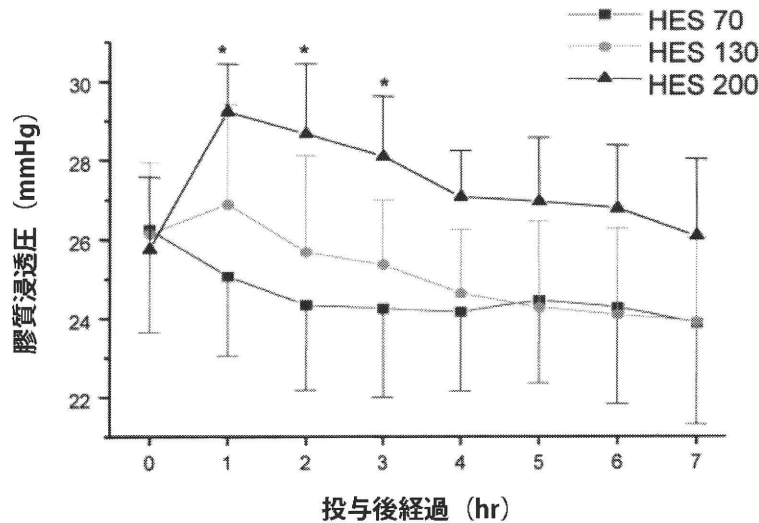


図 1. 膠質液投与後の膠質浸透圧の推移

結果は平均±標準偏差で表示. *投与開始前に対して $p < 0.05$. Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, et al.: Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. Anesth Analg 96 : 936-43, 2003 より引用改変.

表 3 米国および日本におけるボルベンの添付文書（抜粋）

米国

- 敗血症患者、ICU 在室患者など重症患者に対しては HES を使用しないこと
- 腎機能低下患者に対しては使用を避けること
- 腎機能低下の所見が認められた場合は使用を中止すること
- 投与90日後までは腎機能の推移を評価すること
- 開心術患者には使用しないこと
- 凝固障害の所見が認められた場合は使用を中止すること

日本

重症敗血症等の重症患者管理における相対的な循環血液量低下で本剤を使用した場合には、患者の状態を悪化させる可能性があるため、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること

はほぼ3時間までであり（図1）⁹⁾、これ以降は溶媒である生食との差がないと推察する。従って、HESが晶質液に対して持つメリットである容量効果の大きさには時間的な制限があることを認識し、この特徴を生かした使用法を適用することが望ましい。

2. 腎機能への影響

以前より HES 製剤が腎機能に悪影響を及ぼす可能性は認識されていた。但し、この副作用は分子量が大きく、代謝が緩徐な製剤に限定した現象であり、中分子量、低置換度で速やかに代謝され

る HES 製剤では有意な問題点ではないと考えられてきたようである。しかし、VISEP study¹⁰⁾、6S trial³⁾ および CHEST study⁴⁾ などの大規模ランダム化試験において敗血症患者を主体とする重症患者に対して HES 200、HES 130 を連用したところ腎機能に悪影響を及ぼすことが報告された。この報告に対する対応は国により様々であり、一部の西欧諸国のように HES 製剤の使用を中止した事例もあるが、米国、日本では表に示したような警告文書を追加することで対応した（表3）。一方、手術中の使用¹¹⁾、外傷患者に対する蘇生¹²⁾ および敗血症患者に対する早期目標指向型治療

における使用^{13, 14)}では腎機能に対する悪影響は認められていない。HES 製剤の腎機能に及ぼす negative な作用に関しては、HES 分子による直接作用および背景疾患である敗血症の影響、比較的非制限的な輸液戦略の関与を考慮するべきであると考ええる。

(1) HES 分子による直接作用

in vitro にて近位尿細管細胞の培養液に HES 130 を添加すると細胞の生存率が低下することが示されている¹⁵⁾。一方、平衡塩類溶液では細胞の生存率の低下は見られていない。同報告では HES 130 10mg/ml 以上を 4 時間以上暴露すると腎傷害のリスクが増加する可能性があるとして推察している。本研究の実験系では HES の代謝および実験系からの除去が行われない点が特徴であり、未代謝の HES 分子を長時間暴露することは腎機能に対して悪影響を及ぼすことが推察される。一方、生体においては HES 130 は速やかに代謝され長時間体内に存在することはないと考えられている。実際、健常者に対して循環血液量の 22% 相当の HES 130 を短時間に投与した報告でも 2 時間後には血中濃度が 8mg/ml 以下に低下しており⁹⁾、特殊な病態でない限り、前述した閾値を超えることはないと考ええる。

(2) 背景疾患としての敗血症の影響

重症敗血症患者では腎機能障害を合併する可能性が高いことから¹⁶⁾、潜在的な HES 分子による傷害性と敗血症による傷害性が相加的に作用する可能性も考えられる。また、前述したように HES に由来する腎傷害性を評価する上では HES 分子の代謝に関わるアミラーゼの活性が重要であるが、敗血症患者と健常人でアミラーゼの活性および HES 分子の代謝に差があるかどうかは未解明である。敗血症患者において HES を反復して投与した場合、予想以上に HES の血中濃度が高く維持され、腎傷害発生に関与している可能性もある。

(3) 急性期以降の非制限的な輸液戦略の影響

敗血症の初期病態では過剰な血管拡張、血管透過性亢進および酸素利用障害が発生していると考えられる。当初は血管拡張を背景とする低血圧、

高心拍出量が特徴的であるが、血管透過性亢進が増悪するにつれて循環血液量不足が進行し、血行動態の破綻を来す¹⁷⁾。積極的な輸液、血管作動薬投与および血液製剤の投与によって、この病態悪化プロセスを来院後 6 時間以内に停止させることを目的としたのが早期目標指向型治療 (early goal-directed therapy, EGDT) である¹⁸⁾。従って来院直後には積極的な輸液療法が必要だが、EGDT が奏功すれば血管透過性も正常化に向かい、その後の輸液量はかえって減少することが報告されている。しかし、前述した大規模 RCT では EGDT の対象を過ぎたと思われる期間にも HES 製剤が投与され、結果として水分バランスがかなりプラスに傾いている印象がある。従来の概念とは異なり、最近では水分バランスがプラスであることは必ずしも腎機能に対して好影響を及ぼすとはいえないことが示されており、これらの RCT における輸液プロトコルが HES 製剤の欠点を強調した可能性が否定できない。

3. 理想的な溶媒

サリンヘスおよびボルベンでは溶媒として生理食塩水が用いられており、カルシウムを含有しないことから、出血時に血液製剤と併用する際には有利な点である。但し、HES 製剤のもう一つの懸念である凝固系への悪影響については溶媒にカルシウムが含まれていないことに由来する低カルシウム血症が関与している可能性が指摘されている¹⁹⁾。実際、カルシウムを含んだ平衡塩類溶液を溶媒とした HES 製剤では凝固系への影響が軽減することが示されていることから²⁰⁾、HES 製剤を積極的に使用する場合はカルシウムの濃度低下に対する対応が必要であろう。また、生理食塩水は緩衝剤となりうる陰イオンを含有していないことから、ボルベン、サリンヘスなど生理食塩水を溶媒とする HES 製剤を積極的に使用する場合、高クロール性代謝性アシドーシスが生じる可能性が高い。また、最近の知見では生理食塩水は平衡塩類溶液と比較して腎機能に対して悪影響を及ぼすことが示されている²¹⁻²³⁾。これらの点から溶媒として生理食塩水ではなく、カルシウム、緩衝剤

を含んだ溶媒を用いた HES 製剤の発売が待たれる。ボルベンの製造元であるフレゼニウスカービ社は欧州を中心として Volulyte という平衡塩類溶液を溶媒とした HES 製剤を販売しているとのことだが、同製剤にはカルシウムが含まれていない点で理想的とはいえない状況にある。臨床において HES 製剤は晶質液と組み合わせて使用されることから、組み合わせる晶質液としてはカルシウムを含み、高クロール性代謝性アシドーシスに対してすみやかに拮抗しうる重炭酸リンゲル液の選択が妥当であろう。

4. 血管内皮グリコカリックス (endothelial glycocalyx, EG) への作用

虚血再灌流、敗血症などの病態において血管透過性の亢進が重要な役割を果たしていることは広く知られている。最近の知見によると血管透過性は血管内皮細胞自体よりもその血管内腔側表面を被覆している EG の機能であることが明らかになりつつある²⁴⁻²⁶⁾。従って、正常な血管透過性を維持し、期待通りの膠質液の容量増加効果を実現するためには健全な EG が必須である²⁷⁾。EG はタンパク、アミノグリカンなどの高分子で構成される層である。その厚みは数十ミクロンであり、血管内皮細胞の厚みを大きく上回る。EG は凝固系活性化、炎症反応にともなって放出される各種酵素によって容易に分解され、これらの病態に伴って生じる血管透過性亢進を引き起こしていると考えられている。従来から HES 製剤が炎症、虚血再灌流に伴う血管透過性の異常亢進を軽減する可能性が指摘されてきたが、最近では HES 製剤による EG 保護作用も注目されている。現時点では in vitro の報告が主体であるが²⁸⁾、今後の研究の進展に期待が持てる。

まとめ

分子量 13 万の HES 製剤は他の製剤と比較して安全性の点で優れていると考えられてきたが、上述したような controversial issues も存在する。現時点で「人工膠質液、特に HES 130/0.4 の適応としては Goepfert らが考察しているように、

「輸液反応性の存在が強く疑われる循環血液量不足状態」が妥当であろう²⁹⁾。現在利用できる HES 130/0.4 製剤は生食を溶媒としており、高クロール性代謝性アシドーシスおよび低カルシウム血症に対する配慮が必要となる。平衡塩類溶液を溶媒とする製剤が利用できるようになるまでの間は、重炭酸リンゲル液、カルシウム製剤と組み合わせた輸液戦略が妥当であろう。

参考文献

- 1) Prough DS, Funston JS, Svensen CH, et al. Fluids, electrolytes, and acid-base physiology. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, et al. Clinical anesthesia. (7th) Philadelphia:Lippincott Williams&Wilkins ; 2013. 327-61.
- 2) Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. N Engl J Med 369 : 1243-51, 2013
- 3) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al.: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. N Engl J Med 367 : 124-34, 2012
- 4) Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al.: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med 367 : 1901-11, 2012
- 5) Lobo DN, Stanga Z, Aloysius MM, et al.: Effect of volume loading with 1 liter intravenous infusions of 0.9% saline, 4% succinylated gelatine (Gelofusine) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven) on blood volume and endocrine responses: a randomized, three-way crossover study in healthy volunteers. Crit Care Med 38 : 464-70, 2010
- 6) Bayer O, Reinhart K, Kohl M, et al.: Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis*. Crit Care Med 40 : 2543-51, 2012

- 7) Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, et al.: Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery-a prospective sequential analysis*. Crit Care Med 41 : 2532-42, 2013
- 8) Westphal M, James MF, Kozek-Langenecker S, et al.: Hydroxyethyl starches: different products-different effects. Anesthesiology 111 : 187-202, 2009
- 9) Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, et al.: Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. Anesth Analg 96 : 936-43, 2003
- 10) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al.: Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med 358 : 125-39, 2008
- 11) Van Der Linden P, James M, Mythen M, et al.: Safety of modern starches used during surgery. Anesth Analg 116 : 35-48, 2013
- 12) James MF, Michell WL, Joubert IA, et al.: Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma) . Br J Anaesth 107 : 693-702, 2011
- 13) Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al.: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. Crit Care 16 : R94, 2012
- 14) Annane D, Siami S, Jaber S, et al.: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. JAMA 310 : 1809-17, 2013
- 15) Neuhaus W, Schick MA, Bruno RR, et al.: The Effects of colloid solutions on renal proximal tubular cells in vitro. Anesth Analg 114 : 371-4, 2011
- 16) Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369 : 840-51, 2013
- 17) Vincent JL, De Backer D: Circulatory shock. N Engl J Med 369 : 1726-34, 2013
- 18) 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
- 19) Kozek-Langenecker SA: Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. Anesthesiology 103 : 654-60, 2005
- 20) Deusch E, Thaler U, Kozek-Langenecker SA: The effects of high molecular weight hydroxyethyl starch solutions on platelets. Anesth Analg 99 : 665-8, 2004
- 21) Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, et al.: A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte (R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. Ann Surg 256 : 18-24, 2012
- 22) Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, et al.: Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. JAMA 308 : 1566-72, 2012
- 23) McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera D, et al.: Hyperchloremia after noncardiac surgery is independently associated with increased morbidity and mortality: a propensity-matched cohort study. Anesth Analg 117 : 412-21, 2013
- 24) Nieuwdorp M, Meuwese MC, Vink H, et al.:

- The endothelial glycocalyx: a potential barrier between health and vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 16 : 507-11, 2005
- 25) Woodcock TE, Woodcock TM: Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 108 : 384-94, 2012
- 26) Collins SR, Blank RS, Deatherage LS, et al.: Special article: the endothelial glycocalyx: emerging concepts in pulmonary edema and acute lung injury. *Anesth Analg* 117 : 664-74, 2013
- 27) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al.: A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology* 109 : 723-40, 2008
- 28) Jacob M, Bruegger D, Rehm M, et al.: The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res* 73 : 575-86, 2007
- 29) Goepfert MS, Richter HP, Zu Eulenburg C, et al.: Individually optimized hemodynamic therapy reduces complications and length of stay in the intensive care unit: a prospective, randomized controlled trial. *Anesthesiology* 119 : 824-36, 2013