

# 周術期輸液療法の考え方 — アルブミンの適正使用を踏まえて —

九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学分野 辛島裕士

キーワード：輸液最適化, 目標指向型輸液療法, アルブミン

連絡先：九州大学大学院医学研究院麻酔・蘇生学分野 辛島裕士

〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

Tel : 092-642-5714

Fax : 092-642-5722

E-mail : ykara@kuaccm.med.kyushu-u.ac.jp

## 要 旨

周術期の輸液療法の大きな目的の一つは前負荷の維持である。手術侵襲が加わると炎症が惹起され、浮腫を形成し、血管内容量を保持しにくい状況が生まれる。そのため、周術期は、どうすれば水分を血管内に留めておくことが可能なのか、そしてどうすれば間質浮腫を最小限に抑えることができるのかを考えながら前負荷の維持に努める必要がある。適切な輸液は組織灌流を維持し、ひいては酸素需給バランスの維持を可能にする。しかし、その重要性が認識されているにもかかわらず、いまだ我々は至適周術期輸液療法を模索している。周術期輸液療法の考え方には変遷があり、1960年代に始まった晶質液大量輸液療法、2000年代に広まった制限輸液療法を経て、今日では「輸液最適化」の考え方が主流となっている。そして、その輸液最適化を目指すべく目標指向型輸液療法 [Goal-directed fluid management (GDFM)] が提唱された。GDFMでは制限的晶質液投与と必要時の膠質液急速投与が2つの大きな柱となる。現在、術中に用いる膠質液はアルブミン製剤ではなく人工膠質液が第一選択となる。本稿では、輸液療法の変遷の中で修正が加えられたサードスペースとスターリングの法則、さらに血管内腔を覆うグリコカリックスに関して説明した上で、GDFMを中心に現在の周術期輸液の考え方を概説する。また、その中でアルブミンの立ち位置をふまえ、当院でのアルブミン製剤の使用状況を紹介する。

### 1. はじめに

水はヒトの生命活動にとって欠かせない物質であり、我々は自律神経系や内分泌系の働きにより、水（体液）の分布および移動をうまく調整することで生命活動を行っている。周術期においては手術侵襲、麻酔、出血、炎症等により自律神経・内分泌系が乱れ、それに伴い体液バランスにも影響が生じる。そのため、その是正の手段のひとつとして晶質液と膠質液を中心とした輸液が行われ

る。しかし、輸液療法の重要性が認識されているにもかかわらず、いまだ我々は至適な輸液療法を模索中である。

### 2. 輸液最適化

一般的に輸液療法の役割は、水分補給および電解質補給である。では「周術期の輸液の役割は？」と限定すると前負荷維持という役割がクローズアップされる。それは、前負荷の維持は心拍出量の

# 輸液最適化 Fluid Optimization

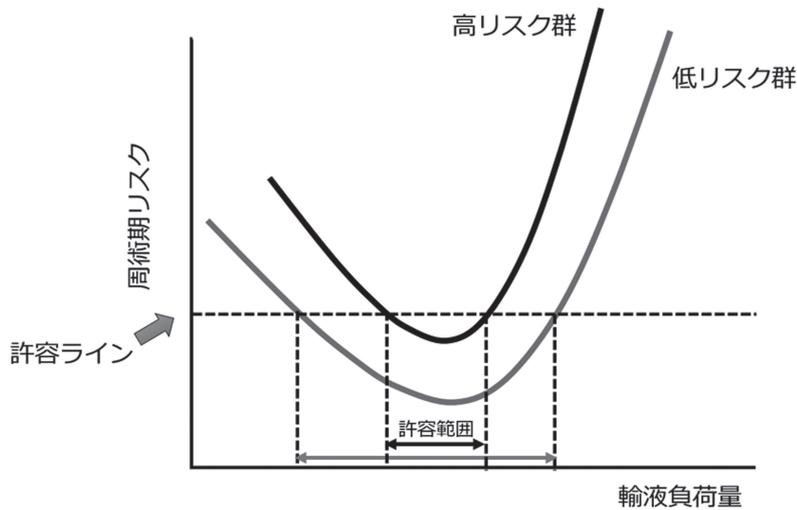


図1 輸液最適化のイメージ. 文献<sup>1)</sup>より引用, 改変.

維持に不可欠であり、心拍出量が維持できてはじめて末梢の臓器や組織に十分な酸素が供給され、ひいては酸素需給バランスを保つということに繋がるからである。そして個々の患者では、前負荷維持に最適な輸液負荷量が存在する。これを概念的に分かりやすく表現したものが図1である<sup>1)</sup>。この図は、輸液量が多すぎると機能性イレウス、縫合不全、呼吸不全、心不全等の合併症が出現するリスクが増大し、逆に少なすぎると術後悪心・嘔吐、腎不全、心筋虚血等のリスクが増大するということを表している。そのため、許容範囲内の輸液負荷を行うことが肝要であり、また、個々の患者によって輸液負荷量の許容範囲が異なるということにも留意する必要がある。これらのことを踏まえた上で、どの種類の輸液を、どれくらい、どのタイミングで、どのような生体情報を参考にしながら輸液最適化を目指すかという戦略を考える必要がある。

### 3. 大量晶質液輸液療法とサードスペース

輸液療法の考え方には変遷がある。ベトナム戦争が行われた1960年代に外傷患者に対して大量に晶質液を投与して救命を図るという輸液療法が生まれた<sup>2)</sup>。やがて、この考え方は一般手術を行

う手術室にも持ち込まれ、大きな手術侵襲が加わる患者では大量晶質液輸液療法が主流となり、これは21世紀初頭まで続いた。そして、輸液療法を考える上で、この大量晶質液輸液療法と同時に出てきた重要な概念がサードスペースである<sup>3)</sup>。健常人では、細胞外液と近似した電解質組成を持つ晶質液(=細胞外液補充液)を血管内に投与すると、浸透現象により細胞外液成分、つまり血管内と間質にそれぞれの血漿量と組織間液量の割合に応じた量が分布する。細胞外の水分分布は血管内と間質でほぼ1:3であることから、理論上は晶質液の投与量の約1/4が血管内に分布するということになる。しかし、手術や外傷等の侵襲やストレスが加わる患者では、予想されるよりも少ない量しか血管内に分布せず、期待通りの効果が得られない。そこで、投与した晶質液がどこに分布するのかをトレーサーを用いて調べてみた。すると、少なからざる量の晶質液が、どこか分からない部位に逃げているとしか言えない結果が得られた<sup>4)</sup>。このことから、この謎の部分はサードスペース(非機能的細胞外液)と名付けられ、大きな侵襲が加わる患者では、サードスペースへ逃げる分も考慮に入れて、予想される喪失量(出血量、尿量、不感蒸泄量)に見合うよりもかなり多い量の

晶質液輸液を行うことが推奨された。

#### 4. 制限輸液療法とサードスペースの概念の修正

しかし、やがて大量晶質液輸液療法の弊害が捉えられるようになった。そして、周術期輸液における大量晶質液輸液の考え方に終止符を打ちかけとなったのが、Brandstrupらが2003年に報告した制限輸液に関する論文である。この研究では、下部消化管手術を受けるASA-PS 1と2の成人患者172名を、輸液を従来通りに（多めに）行う群と輸液量を制限した群に分けて比較検討を行った。すると制限輸液群において合併症、特に心血管合併症と創傷治癒関連の合併症が少ないこと、つまり制限輸液の有用性が示された<sup>5)</sup>。その後、同様の比較検討を行い制限輸液の有用性を示す論文が多く出され、大量晶質液輸液療法の考え方はやがて下火となった。

時を同じくして、かつては常識と考えられていたサードスペースという未知の領域は存在しない、ということも証明された<sup>6,7)</sup>。詳細は参考文献7を参考にされたいが、簡単に述べると、サードスペースとは、細胞外液量を測定する際の誤り、つまりトレーサーの平衡時間を十分にとっておらず、得られた結果を間違えて解釈して生まれた幻の概念である。サードスペースに逃げると考えられていた水分は、正しく測定を行うと、すべてが間質に分布して浮腫の原因となるということが明らかになった。ただし留意すべきは、サードスペースの存在自体は否定されたが、侵襲やストレスが加わる状況では、晶質液は投与量から期待されるほど血管内には保持されないという事実が変わりはないということである。周術期輸液ではこのことを認識の上で晶質液輸液を行う必要がある。

#### 5. 改変スターリングの法則とグリコカリックス

もうひとつ周術期輸液を考える上で避けては通れない法則がある。1896年に発表されたスターリングの法則である<sup>8)</sup>。

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_p - \Pi_i)]$$

( $J_v$ : 濾過量,  $K_f$ : 透過性係数,  $P_c$ : 毛細血管静水圧,  $P_i$ : 間質静水圧,  $\sigma$ : 反発係数,  $\Pi_p$ : 毛

細血管膠質浸透圧,  $\Pi_i$ : 間質膠質浸透圧)

上記の式は、毛細血管壁内外の水分の出入りは静水圧と膠質浸透圧の差で決まるということを表している。分かりやすく説明すると（全部がこれにあてはまるわけではないが）、動脈側（静水圧 > 膠質浸透圧）で血管外に流出した水分は静脈側（静水圧 < 膠質浸透圧）で血管内に再吸収される、ということである。

しかし、測定法の進歩に伴い、実験の測定結果がスターリングの法則の理論値と合わなかったり、血管からの水の直接の再吸収は観察されなかったり、法則に対する疑問が投げかけられるようになった。そして、出てきたのがグリコカリックスの役割である。グリコカリックスは、血管内皮細胞管腔側に存在するプロテオグリカン、グリコサミノグリカン、ヒアルロン酸を主体としたブッシュ状の構造物であり、容易に脱落するため、電子顕微鏡の固定法が進歩する近年まであまり着目されてこなかった。しかし、最近の研究によりグリコカリックスは、血管透過性の制御、shear-stressに対する一酸化窒素（NO）の発現、炎症反応・凝固能の調節といった多岐にわたる非常に重要な生体機能に関与していることが明らかになり大きく注目を浴びている<sup>9)</sup>。そして、このグリコカリックスがスターリングの法則の改訂に導入された<sup>10-13)</sup>。

$$J_v = K_f [(P_c - P_i) - \sigma (\Pi_p - \Pi_g)]$$

( $\Pi_g$ : グリコカリックス下層膠質浸透圧)

変更されたのは、 $\Pi_i$  (間質膠質浸透圧) の代わりに $\Pi_g$ が用いられている部分である。この式のみでは分かりにくいですが、何が変わったかということ、水分が血管に局所で再吸収されることはない、つまり水分は血管外に出ていくのみである、ということになった（多くはリンパ系から回収される）。そして、もうひとつ大事なのが、グリコカリックス層の有り無しで水分の流出は大きく変わるということである。言い換えると、水分の血管外への漏出を抑えるためにはグリコカリックス層を守る必要がある。

グリコカリックスは炎症により脱落することが知られている<sup>9,14)</sup>。つまり炎症の際におこる透過

# 目標指向型輸液管理 goal-directed fluid management



図2 目標指向型輸液管理.

性亢進のひとつの大きな要因はグリコカリックスの脱落である。したがって、周術期には術後の浮腫を軽減するためには炎症を抑える工夫が必要となる。

## 6. 侵襲が悪い？輸液が悪い？

外科手術や外傷において大量輸液が必要となるのは、侵襲に伴い水分の血管外への漏出が促進されるためであろうか？それとも大量輸液が原因で水分の血管外漏出による合併症が発生するのであって、これは避けうるものだろうか？

これに対するひとつの回答として面白い実験がある。ウサギの腸管吻合を、輸液なしで行った群と晶質液投与下で行った群で比較した研究である。結果は、腸管吻合部およびその周囲の間質水分量増加の割合は、前者で5～10%、後者で10～15%であることが示された<sup>15)</sup>。このことから分かることは、手術侵襲のみで間質に水分が貯留すること、そして輸液負荷はこれを助長することであり、言い換えると、周術期に輸液を行うと術後に浮腫が起こることは必然であり、ある程度は仕方がないということになる。ではそれを軽減するための輸液戦略はどうすればよいのだろうか？

## 7. 目標指向型輸液管理 (goal-directed fluid management: GDFM)

現在の、輸液最適化を目指した周術期輸液戦略のひとつが目標指向型輸液管理である。これまで様々なプロトコルが提示されており、細かい部分では異なるところがあるが、大まかな概念は類似しているため、ひとつの例を図2に示す。

目標指向型輸液管理は、①ゴール（目標）の設定、②麻酔導入時の晶質液負荷とそれに引き続く制限的晶質液投与、③前負荷反応性の評価、④ゴールが達成できず前負荷反応性があると判断した場合の膠質液投与、④前負荷反応性がないと判断した場合の血管作動薬使用、⑤それぞれの介入の評価、で構成される。

まずゴールを設定する。患者の酸素需給バランスを保つ、ということが周術期患者管理の目標となるが、スワングアンツカテーテル等を用いて酸素需給バランスの指標をモニターする症例は限られているので、それぞれの症例に合わせてゴールを設定する。簡便なゴールは血圧であろう。つまり目標血圧が保たれていたらゴール達成である。

次に、このゴールを目指すために晶質液、膠質液が出てくるが、それぞれの最新の知見を以下に述べる。

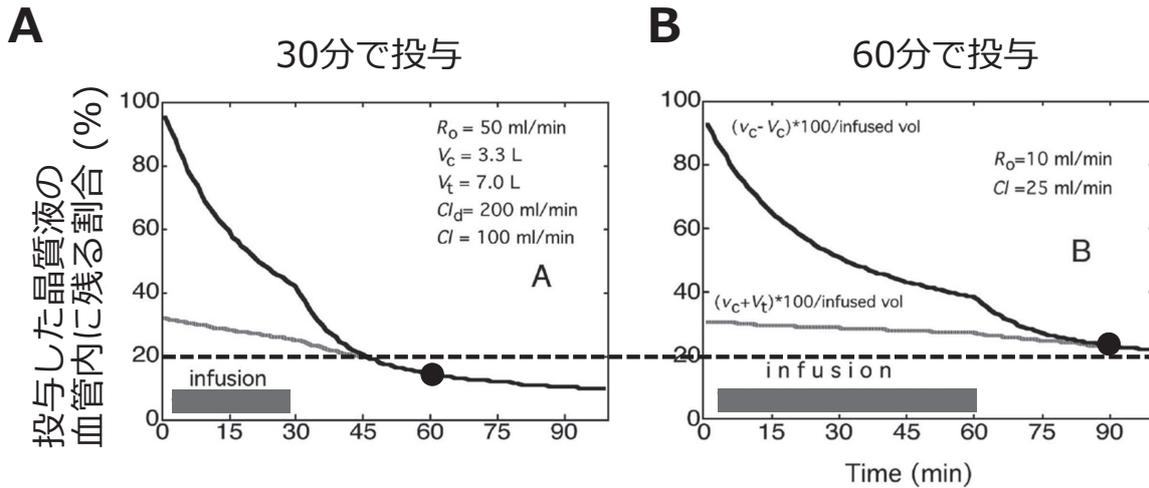


図3 投与速度の違いにより晶質液が血管内に残存する割合が異なる。晶質液を30分かけて急速投与したもの(A)と60分かけて緩徐に投与したもの(B)では、投与終了後30分後に血管内に残存する水分量に違いがある。文献<sup>17)</sup>より引用、改変。

### 8. 晶質液

前述のように、晶質液は投与量の約1/4が血管内に残ると考えられている。しかし、これに対する疑義も唱えられている。Jacobらは、健康成人を用いた研究において、45分間での1,000mlの瀉血に引き続き、30分間で乳酸リンゲル液3,500mlの投与を行ったところ、血管内に残存した割合は17%程度、つまり理論上よりも少ない量しか保持されないことを示した<sup>16)</sup>。しかし、これは晶質液を急速投与した影響かもしれない。Hahnは晶質液の急速投与では血管内に保持されにくいこと、逆にゆっくり投与することで血管内に保持されることを示している<sup>17)</sup>。また、Hahnらは他の文献で、麻酔導入後に血圧が低下した症例の方が、血圧が低下しなかった群と比較して、晶質液投与に伴う水分の間質への移動スピードが遅いこと、つまり血管内に水分が保持されやすいことを示した(図3)<sup>18)</sup>。

また最近、Smartらは犬を使った出血性ショックの実験系において、大量晶質液投与がグリコカリックスを脱落させ、炎症を増大させることを示した<sup>19)</sup>。

以上より、周術期における晶質液投与法は、麻酔導入時には血圧低下をみながら必要に応じて晶質液の急速投与を行い、安定したところで投与速

度を下げ、その後は制限投与とする。そして大量出血の際は晶質液以外の輸液・輸血も考慮する、ということになろう。

### 9. 膠質液

膠質液は、理論上は投与量のほぼ100%が血管内に残るとされる。しかし、実際はどうかであろうか？ Chappellらは、等容量置換、つまり瀉血を行ってから同量の膠質液を投与する場合にはほぼ100%が血管内に保持されるが、容量負荷、つまり足りている状態からさらに膠質液を負荷すると40%程度しか保持されないことを示した<sup>20)</sup>。しかし、これには反論もある。Hahnらは、hypervolemiaの際に膠質液を投与したとしても100%が血管内に残ると主張している<sup>21)</sup>。このどちらが正しいかははっきりしない。理論から言えることは、膠質液投与により毛細血管圧が高くなると水が血管外に押し出されようとする力が強くなる一方で、膠質浸透圧は高い方が血管外への水分漏出の抑制という観点からは有利であるということである<sup>12)</sup>。いずれにしろ、両者で一致しているのは、血管内容量が不足している状況下で膠質液を投与すると、ほぼ100%の増量効果を示すということである。

したがって、現時点で推奨できる膠質液投与法

は、漫然と投与するのではなく、血管内容量が足りていない際に投与する方法である。また、HES製剤（Volulyte：日本未導入の6% HES 130/0.4）の過剰投与はグリコカリックスを脱落させるという報告<sup>22)</sup>もあるため、不必要な過剰投与は避けるべきであろう。

## 10. ボルベン<sup>®</sup>輸液6% (HES 130/0.4)

ボルベンは2013年10月に臨床使用が可能となった第3世代HESである。従来用いられていた第2世代HESのヘスパンダーやサリンヘス（HES 70/0.5）の使用上限が1,000mlであったのに対し、ボルベンは50ml/kg/dayまで使用可能となったため使いやすくなった。しかし、ボルベンに限らずHES製剤はその使用にあたっては賛否両論あるという状況になっている<sup>23-25)</sup>。その理由の一つは、HES製剤使用に伴う腎障害や血小板・凝固機能障害、そして死亡率の増加といった副作用に関する報告である。ここで、我々が気を付けなければならないのは、自分が目にしている論文や報告が、どのHES製剤に関して言及しているのかを注意してみていくことである。HES製剤は分子量の違い、置換度の違い等の様々な種類があり、当然それぞれの製剤の特徴や副作用も異なる。それらHES製剤をひとくくりにして安全性を論ずるのは無意味であるし、安全性に関する論文においても研究背景を注意深くみても問題がないと言えないものもある<sup>26)</sup>。「HESによる腎障害、血小板・凝固機能障害」という言葉のみが、具体的な内容を検討・理解されることがないまま独り歩きしている状況は改善しなければならない。したがって、特に本邦ではボルベンにフォーカスを絞り、今後もデータを積み上げていき、注意深く検討していく必要がある。現時点で少なくとも言えることは、ボルベンは晶質液よりも効果的に前負荷を増やすことができる<sup>27)</sup>ということである。誤った解釈のためにこの効用が損なわれることがあってはならない。

なお、ボルベンは添付文書上、肺水腫、うっ血性心不全など水分過負荷のある患者、乏尿あるいは無尿を伴う腎不全患者、透析患者、頭蓋内出血

中の患者、重度の高ナトリウム血症あるいは重度の高クロール血症患者では禁忌となっている。

## 11. アルブミン製剤

2015年6月に「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン」が発表された<sup>28)</sup>。この中で周術期のアルブミン使用に関して言及しているものは以下の通りである。

- 外傷、手術などによる血管内容量減少に対して、それを維持または増量する目的で輸液を行う必要があると判断された患者へのアルブミン投与は、晶質液投与と比べた場合、死亡率を改善する効果はない（使用しないことについての強い推奨 1A）。
- 外傷、手術による出血で生じた循環血液量減少を補充するためにアルブミンを用いると、合併症発生率を改善できる可能性がある（2C）。
- 周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症に対するアルブミン投与は推奨できない（使用しないことについての弱い推奨 2C）
- アルブミン以外の代用血漿薬の使用が困難な症例にはアルブミンを使用する（1B）

つまり、我々が留意すべきは、周術期におけるアルブミン投与の目的は、あくまで血漿浸透圧維持による前負荷の維持であり、晶質液や人工膠質液でこの代用ができる限りにおいては適応とならない、ということである。

## 12. 当院におけるアルブミン製剤の適正使用

当院の手術室では、1999年に厚生労働省が「血液製剤の使用指針」を発表して以降、アルブミン製剤は必要時以外には使わないという考え方が徐々に浸透しつつあったが不十分であった。さらに外科医や麻酔科医の中には根拠のないアルブミン神話が強く残っている部分もあり、なかなか使用数を減らすことができなかった。しかし、適正使用に向けての大きな変化が2010年10月に起きた。アルブミン製剤の管理が薬剤部から輸血部へ移行され厳重化されたことである。薬剤部管理であった時代には、手術室ではアルブミン製剤は他の輸液製剤と同様に棚に並べられ、麻酔科医は自

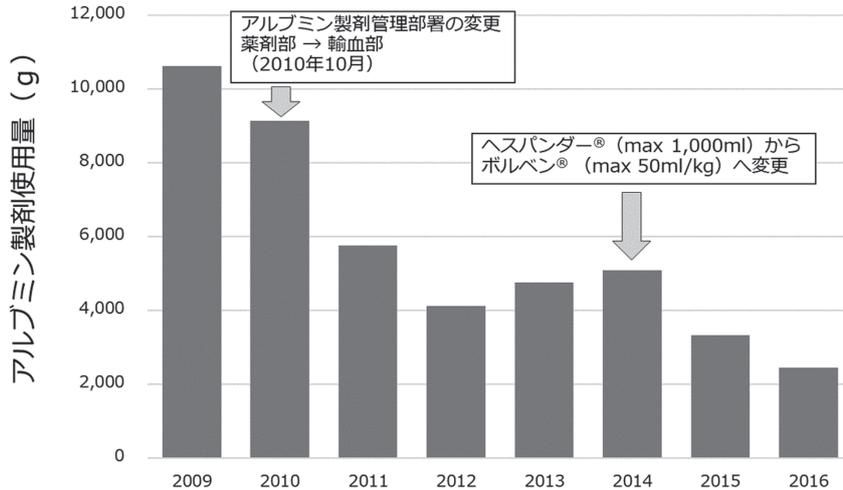


図4 2009～2016年度における、九州大学病院手術室での大量出血 (> 1,500ml) 症例に対するアルブミン製剤の年間総使用量. 肝移植, 腎移植, 心臓外科手術症例を除く.

由にそれを使用することができ、緊急の大量使用時には正確な使用本数が把握できていないこともありえるという状態であった。しかし、輸血部管理となって以降、アルブミン製剤はすべて厳重に管理され、必要に応じて輸血部から払出を行うとの方針とした。そして、超緊急での使用を見据えた定数配置 (5%アルブミン製剤20本, 25%アルブミン製剤2本) 以外は手術室内には常備しないこととした。つまり緊急時でも必要な場合は輸血部に必要本数をオーダーすることを基本としたのである。緊急オーダー分のアルブミン製剤は輸血部に連絡を入れると速やかに手術室に届くので、基本的にその運用で困ることはない。しかし、急に大量出血が起こり、オーダーする余裕もなく対応を迫られる場合には定数配置分を用いる。そしてその場合は、患者の状態が安定した後に輸血部に連絡の上、使用したアルブミン製剤をカルテに登録し、補充を請求する、という運用にした。言ってみれば、以前と比べるとかなり使いにくくした。そして、その結果が図4に示すとおりであり、アルブミン製剤の術中使用量を大幅に減らすことができている。状況から考えると、以前は適応をしっかりと考えずに投与していた分を減らすことができた、ということだろう。

もうひとつの大きなきっかけがボルベンの登場

(当院では2014年より使用開始) である。前述のように、従来使用していた人工膠質液ヘスパンダーの使用上限は1000mlであったが、ボルベンの使用上限は50ml/kg/dayとなったことより、アルブミン製剤の開始時期を遅らせることが可能となった。この変化も図4に如実に表れている。

しかし、当院では実は手術室全体でのアルブミン製剤の使用量は、必ずしも右肩下がりではない。それは、肝移植症例、腎移植症例でのアルブミン製剤使用が非常に多いというのが最大の理由である (図5)。今後は、これら移植手術でのアルブミン製剤を含めた輸液・輸血療法に関して検討していく必要がある。

### 13. 血管作動薬

ここで、もう一度、目標指向型輸液管理に話を戻す。前負荷反応性がないと判断した場合の血管作動薬使用に関してである。血管収縮薬やカテコラミンを用いることでゴールを目指すことが可能となる。ここで一つ論文を紹介する。

Wuethrichらは、膀胱手術において麻酔に伴う血圧低下に対してノルアドレナリンを使用することで輸液量を減じ、その結果、術後合併症を減少させ、入院期間の短縮が可能となったことを報告した<sup>29)</sup>。

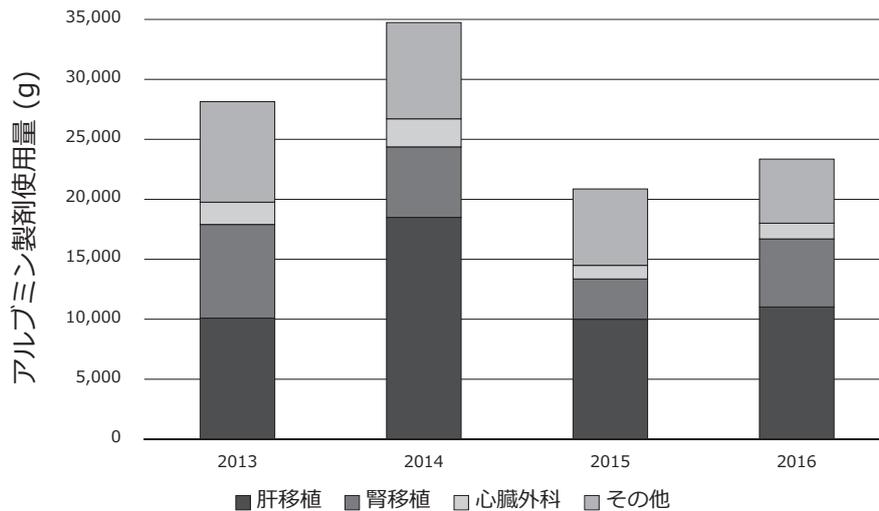


図5 2013～2016年度における，九州大学病院手術室でのアルブミン製剤の年間総使用量．肝移植（年間症例数：2013年度44例，2014年度47例，2015年度41例，2016年度51例），腎移植（年間症例数：2013年度91例，2014年度70例，2015年度44例，2016年度62例）で，年間使用量の半分以上を占める．

周術期輸液療法の目的は，前負荷を維持させることで酸素需給バランスを保つことである．上記の方法は，アプローチこそ異なるが目的は同じであり，有用な方法であろう．ただし，血管作動薬のみに頼る管理を行っていると，実質的な血管内容量の不足が隠されてしまう可能性があり，緊急時に前負荷不足で循環虚脱が起こるといった危険性も孕んでいる．適切な前負荷の評価および輸液管理があってはじめて有用となる方法であることを肝に銘じておくべきだろう．

#### 14. 最後に

周術期輸液の考え方を，術中輸液管理を中心に概説した．最初に述べたように，我々はまだ至適周術期輸液療法を模索している状態である．その中で特に留意すべきは，周術期は術中だけではない，ということである．術中の管理は問題なかったのに術後肺水腫をきたした，というような状況は避けなければならない．そして，そのためには，術前の患者評価とその情報に基づいた輸液計画，さらに術後を見据えた上での輸液管理が重要である．晶質液も膠質液も薬のようなものである．薬は言い換えると毒でもある．毒にもなりうると思った上で，リスクベネフィットを考慮に入れて

個々の患者に見合った周術期輸液管理を実践していく必要があるだろう．

#### 参考文献

1. Bellamy MC. Wet, dry or something else?: Br J Anaesth 97 : 755-7, 2006
2. Shires T, Coln D, Carrico J, et al. Fluid Therapy in Hemorrhagic Shock: Arch Surg 88 : 688-93, 1964
3. Shires GT, Williams J, Brown F. Changing concept of salt water and surgery: Tex State J Med 55 : 753-6, 1959
4. Shires T, Williams J, Brown F. Simultaneous measurement of plasma volume, extracellular fluid volume, and red blood cell mass in man utilizing I-131, S-35-labeled sulfate, and Cr-51: J Lab Clin Med 55 : 776-83, 1960
5. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial: Ann Surg 238 : 641-8, 2003

6. Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space' – fact or fiction?: Best Pract Res Clin Anaesthesiol 23 : 145-57, 2009
7. 飯島毅彦. サードスペースとは何か?: 臨床麻酔 42 : 173-80, 2018
8. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces: J Physiol 19 : 312-26, 1896
9. 中島芳樹. 血管内皮におけるグリコカリックスとその保護: 臨床麻酔 40 : 711-20, 2016
10. Zhang X, Adamson RH, Curry FR, et al. A 1-D model to explore the effects of tissue loading and tissue concentration gradients in the revised Starling principle: Am J Physiol Heart Circ Physiol 291 : H2950-64, 2006
11. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle: Cardiovasc Res 87 : 198-210, 2010
12. 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
13. 宮尾秀樹, 小竹良文. Earnest Starling Up-to-Date: 体液・代謝管理 32 : 5-13, 2016
14. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids: N Engl J Med 369 : 1243-51, 2013
15. Chan ST, Kapadia CR, Johnson AW, et al. Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses: Br J Surg 70 : 36-9, 1983
16. Jacob M, Chappell D, Hofmann-Kiefer K, et al. The intravascular volume effect of Ringier's lactate is below 20%: a prospective study in humans: Crit Care 16 : R86, 2012
17. Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids: Anesthesiology 113 : 470-81, 2010
18. Hahn RG, Lyons G. The half-life of infusion fluids: An educational review: Eur J Anaesthesiol 33 : 475-82, 2016
19. Smart L, Boyd CJ, Claus MA, et al. Large-Volume Crystalloid Fluid Is Associated with Increased Hyaluronan Shedding and Inflammation in a Canine Hemorrhagic Shock Model: Inflammation, 2018
20. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, et al. A rational approach to perioperative fluid management: Anesthesiology 109 : 723-40, 2008
21. Hahn RG. Must hypervolaemia be avoided? A critique of the evidence: Anaesthesiol Intensive Ther 47 : 449-56, 2015
22. Chappell D, Bruegger D, Potzel J, et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx: Crit Care 18 : 538, 2014
23. Ertmer C, Annane D, Van Der Linden P. Is the literature inconclusive about the harm from HES? Yes: Intensive Care Med 43 : 1520-2, 2017
24. Schetz M, Shaw AD, Vincent JL. Is the literature inconclusive about the harm of HES? We are not sure: Intensive Care Med 43 : 1526-8, 2017
25. Wiedermann CJ, Bellomo R, Perner A. Is the literature inconclusive about the harm from HES? No: Intensive Care Med 43 : 1523-5, 2017
26. 宮尾秀樹. 周術期輸液としてのHESの役割: 体液・代謝管理 33 : 28-35, 2017
27. 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
28. 日本輸血・細胞治療学会. 科学的根拠に基づ

いたアルブミン製剤の使用ガイドライン.  
2015 [cited 2018 May 30]. Available from:  
[http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/  
themes/jstmct/images/medical/file/guide-  
lines/1530\\_guidline.pdf](http://yuketsu.jstmct.or.jp/wp-content/themes/jstmct/images/medical/file/guidelines/1530_guidline.pdf)

29. Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann

GN, et al. Restrictive deferred hydration  
combined with preemptive norepinephrine  
infusion during radical cystectomy reduces  
postoperative complications and hospitaliza-  
tion time: a randomized clinical trial: Anes-  
thesiology 120 : 365-77, 2014