血管内皮障害と体液管理

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座　飯島毅彦

キーワード：輸液療法，グリコカリックス，Starlingの法則，zero fluid balance
連　絡　先：飯島毅彦
〒145-8515　東京都大田区北千束2-1-1
Tel：03-3787-1151
Fax：03-3787-0248
E-mail：iijima@dent.showa-u.ac.jp

時代とともに変化する体液管理

現在，教科書に掲載されている輸液管理は，体液の不足をいかに補うかという考えを基に構築されている．これは手術中には思わぬ出血があり，あるいは長時間手術に伴い尿量が減少し，そのため体液が不足すると考える場面が多かったことが元であると考えられる．1950年代の手術による死亡の確率は約2000例から3000例に1例であり，現代の首都圏の大学病院の手術件数に当てはめると年間数人程度が麻酔管理が原因である術後死亡者が出ている計算になる．現代と異なり，当時は画像診断も稚拙であり，術野を開けてから血管の走行を理解して手術を進めるという行き当たりばったりの手術であった．そのため，手術中はいかに出血性ショックを回避するかということが麻酔科医の大切な任務であった．そのため，血液量を不足させないようにふんだんに輸液を行うことが安全な管理であると信じられていた．欧米では，術前に大量の輸液を行うことがつい最近まで行われており，大量出血が予測されるものでは出血する前に術前輸血を行っていた時代もある．すなわち，麻酔科医は不足することの恐怖と戦っていたのである．過剰に投与することの問題よりも出血性ショックを回避するための安全性が優先されてきたのである．

現代の手術を取り巻く環境は当時とは大きく異なっている．依然として思わぬ出血による出血性ショックに出くわすことはあるが，手術自身は低侵襲になり，出血量も少なくなってきた．画像診断の進歩により，手術手技も詳細まであらかじめ計画され，必要のない出血は避けられるようになってきた．そのため，出血性ショックを基にする輸液管理は時代にそぐわなくなってきたのである．

「十分な輸液」が「過剰な輸液」に

これまで輸液の計画投与量は「不足」分を加えていって必要投与量を決め，不足にならないように輸液量を決めていった．この計算方法は想定される不足分を前もって投与しようというものであった．不足量の算定は根拠がなければならないが，その中の「不感蒸泄」「禁水分」「サードスペース」，いずれも根拠がなく，造られた概念であったと言わざるを得ない．手術中の出血が多い時代では，不足分を多く見積もっても過剰にはなりにくかったが，出血量が抑えられて，大きな体液の不足の起こらない症例では，これまでの輸液法に基づいた輸液量では「十分」ではなく，「過剰な」輸液量であると考えられるようになった．特に腹部手術では，サードスペースロスが他の部位の手術と比較し多いと考えられ，出血が少なくても大量輸液を行うことが「常識」であった．大量輸液による腸管浮腫により閉腹が困難となり，無理に閉腹した結果腹腔内の圧が高くなり，“Abdominal hypertension”と表現されることもある．これは何かおかしいことが起こっていると考えるべきであり，過剰輸液による合併症であることが認識されるようになった．これは術中に循環を保つために「仕方なく」投与された輸液によって起こるの

ではなく，「サードスペース」という誤った考え方[1]と根拠のない輸液投与量の設定により起こる問題であったのだ．

過剰輸液の問題を明らかにした研究

デンマークで2003年に行われた多施設共同臨床研究では，外科手術後の予後と術中，術後の輸液と体重変化との関係が検討された．研究には，さまざまに想定される不足分を推定した量を十分に補う従来からの輸液療法を行った群と，不足分は算定せず，維持量を基本とした群が設定された．その結果，術中に排泄されなかった貯留した水分量は術後6日間以上続き，合併症の発生の原因となっていることが示された．この研究のファーストオーサーであるDr. Brandstrupは，研究当時のことを以下のようにNEJM誌に述べている[2]．“When I was a young resident in the 1990s, surgical patients received so much intravenous saline on the day of surgery that they often gained 4 to 6 kg, and by postoperative day 2 or 3, pulmonary congestion and cardiac arrhythmias were commonplace.”麻酔中の循環を輸液で管理しようとしていたため，結果的には水分貯留を招き，術後の合併症を増やしていたのである[3]．これを受けて2006年英国では周術期輸液管理についてのガイドラインであるGIFTASUP（British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients）が発表された[4]．これは過剰輸液による合併症を防ぐため，以下の提言を行っている．「術後の水，ナトリウムの貯留を防ぐことを考えよう」「晶質液は安全なものと妄信しない」という内容であった．その後，過剰輸液の問題は次々と指摘され[5, 6]，消化管の縫合不全の原因も過剰輸液が原因[7]として取り上げられるようになった．

晶質液の血漿増量作用

投与された晶質液の1/3から1/4は血管内に残ると考えられてきた．もし，これが本当であれば，術中のプラスバランスは循環血液量を増やしているはずである．しかし，実際に循環血液量を測定した研究では輸液のin-out balanceと術前術後の循環血液量の間には関連が認められなかった．婦人科手術患者を対象に術後のin-out balanceと循環血液量の変化を調べた臨床研究ではin-out balanceの平均値が3800mlのプラスバランスであったにもかかわらず，循環血液量の平均値はむしろ減少していたことが報告されている[8]．これは体内に残った晶質液3800mlは術後循環血液量に影響を与えていないことを示している．このようにプラスバランスにかかわらず術後の循環血液量の減少が報告されている．循環血液量はin-out balanceで決められるものではなく，内分泌や酸素消費量などの因子で調節され，その個体にとって**最適化されている**のである．輸血も含めた投与した液体の血管内残留量を調べた研究がある．血液量の不足がない個体では晶質液は循環血液量に相当する量を入れても循環血液量を増やさないことが示されている[9]．さらに驚くべきことは輸血ですら循環血液量をさほど増加させないことが示されている[9]．出血により血液量が不足している個体では輸血は明らかに血液量を増やすが，必要以上に人為的に循環血液量を増やすことはできないのである．このことから血液量はcontext sensitive（適正な血液量に自動的に調整する機構）であると言える．

手術中の血漿量の変化をとらえるのは容易ではないが，血中ヘモグロビン濃度の変化で輸液が血漿増量に役立っているかを推測することができる．西村らはこの手法を用いて輸液量と血管内に貯留する水の量を推定したところ，投与した晶質液の血管内貯留量は投与量とは比例しないことが示された（図1）[10]．もし，輸液の一定の分画が血漿増量作用を持つのであれば少なくとも輸液量と血管内貯留量との間に相関があるはずであるが，それが認められなかったことから，晶質液の血漿増量効果は不確かなものであることがわかる．一方，血管外に漏出する量を計算すると漏出量は輸液量に比例したこと（図2）から，晶質液は血管に投与された後，すみやかに細胞外液領域に拡散し，必要がないものは尿として排泄されることを

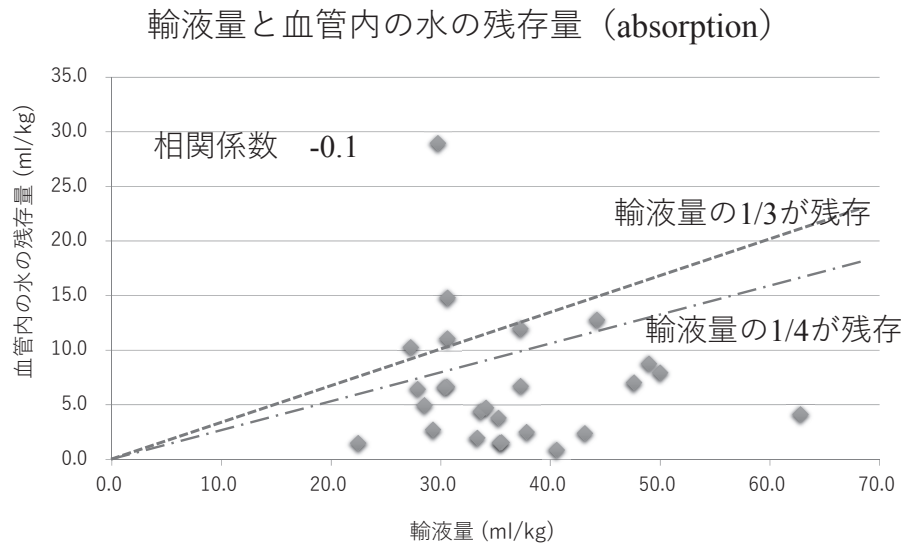

図１　輸液量と血管内貯留量の関係

手術中に投与された輸液量がどの程度血管内に貯留したかを推定した．両者の間には相関関係は認められなった．もし，投与した量の一定の分画が血管内に貯留するのであれば，何らかの相関関係が認められるはずであるが，何ら関係は認められなかった．血管内貯留量は投与量に依存しないことがわかる．（Nishimura　et al. A & A 123(4):925-932 2016. より改変引用）

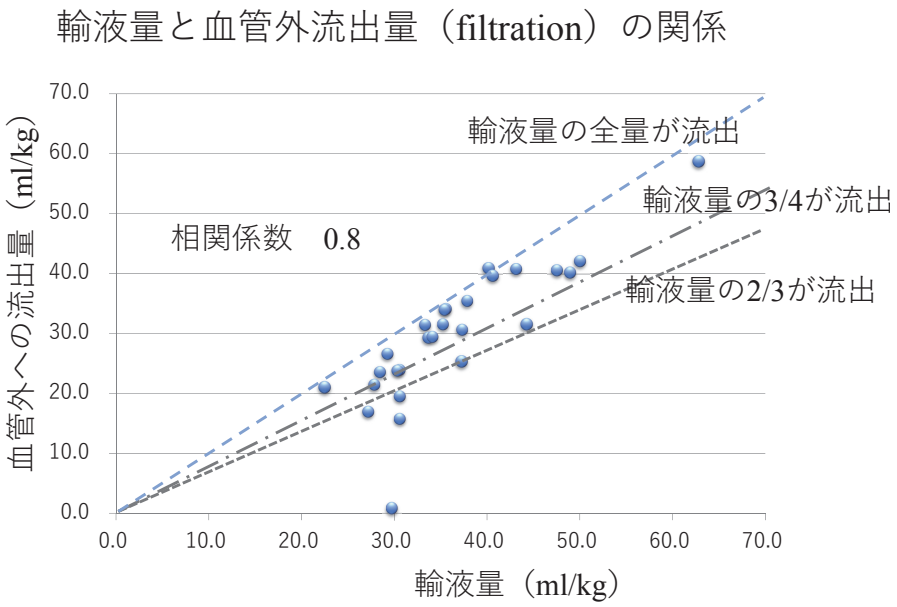

図２　輸液量と血管外流出量の関係

手術中に投与された輸液量がどの程度血管外に流出したかを推定した．血管外への流出量とは間質への貯留量と尿量を含んだ量である．両者には強い相関関係が認められた．投与された輸液は速やかに血管外へ流出し，尿として排泄されるかあるいは間質に貯留する．（Nishimura　et al. A & A 123(4):925-932 2016. より改変引用）

示している．このように晶質液を投与する目的は血管外も含めた細胞外液分布領域に水・電解質を与えることであって，血管内の容量を与える効果は不確実であるので意図的に血管内容量を増やすことはできないと考えるべきである．

議論のあるサードスペースとは何か？

術後に瞼が腫れていたり，術後の腫れは実際に目で見ることができる．サードスペースという言葉で表される水の貯留は実際に実感されるものである．しかし，サードスペースは学術用語ではな

く，定義されたものではない．PUBMEDで検索してもほとんど論文が出てこないことからも漠然とした「業界用語」であることがわかる．しかし，日本だけで使われているのではなく，ドイツからの論文で“The‘third space’— fact or fiction?”というreviewもあるので[1]世界的には使われてきた用語である．このサードスペースは1960年代の研究ではnon-functional extracellular fluid（nfECV）と呼ばれていた．“third”は3番目という意味であるから1番目と2番目の次の領域を表すと考えられるが，1番目，2番目もなく，未知の領域という意味といわれている．かつて「第三の男（The Third Man）」という映画があったが，これは未知の人物という意味である．この意味での“The Third”がサードスペースの元になったのではないかと考えられている（本研究会名誉会員高折益彦先生談）．体液分画はそれぞれの分画に拡散するマーカーを用いて測定される．アルブミンは^{131}Iでラベルすることによりその分布容積から血漿量を求めることが出来る．^{35}Sは細胞外液領域に分布するので細胞外液容積（ECV; extracellular volume）を測定することができる．以前はアイソトープの取り扱いが厳しくなかったのでベッドサイドでも使用されており，手術前後のECVの変化が測定されていた．ある臨床研究では，輸液を投与したにもかかわらずECVが増加しないという結果が得られた．この結果は，投与された輸液はECV以外の部分に隔離された（sequestered）と解釈されたのである．これはnfECV（non-functional ECV）と呼ばれた．この研究結果はのちに測定上の誤りであったということがわかるのだが，この研究結果は，手術中に投与する輸液は逃げてしまうので多く入れなければならないという解釈となって世界中に広まったのである．詳しくは拙著を参照していただきたい[11]．その後の研究では，投与した輸液は尿として排泄されるか，あるいは細胞外液分布領域に留まることがわかった．nfECVは否定され[1, 12]たのであるが，入れた輸液はサードスペースに輸液はとられるので輸液は十分入れなければならないという考えは現在でも続いている．サードスペースの考え方は，サードスペースができるから輸液をするのではなく，輸液をするからサードスペースができると考えるべきである（図3）．強制的に水を盗られる領域があるのではなく，輸液が結果的には間質浮腫を増大させるのである．誤ったイメージを抱かせるサードスペースという用語は「輸液浮腫」と呼ぶほうが適切であると考えられる．

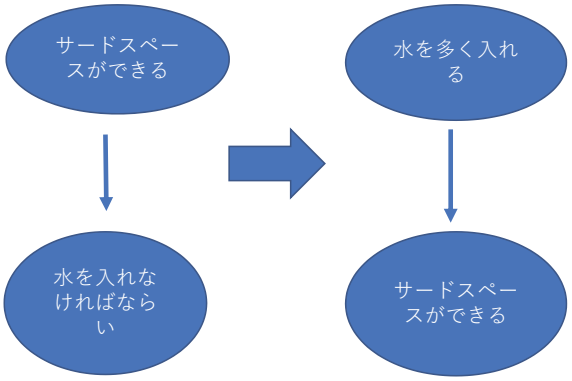

図3　サードスペースの考え方

これまではサードスペースに水を盗られるので水を与えなければならないと考えたが，サードスペースと考えられる血管外の水の貯留量は輸液量に比例することから，輸液を過剰投与するとサードスペースが増えると考えるほうが妥当である．（飯島毅彦「サードスペースとは何か」臨床麻酔　2018　2月号）

輸液の行方を支える理論であるStarlingの法則の改訂

「不足分を補う」という考え方は，輸液で補うことができるということを前提としている．体内に水と電解質を入れるのであるから体液は間違えなく補えるのであるが，果たして血管内容量も補うことができるであろうか？　投与された晶質液の一定分画は血管内に残るという理論はStarlingの法則を基にしている．Starlingの法則とは，血管内外の水の流れは静水圧と膠質浸透圧という二つの力のバランスと血管透過性で決定されるというものである．

Starlingの法則は以下のように表現される．

$dV/dt = Kf((Pc - Pisf) - R(\pi c - \pi isf))$

Kf：濾過係数　Pc：血管内静水圧　Pisf：間質静水圧　πc：血管内浸透圧　πisf：間質浸透圧　R：タンパク反射係数

左辺は水の出て行く速度を示している．晶質液

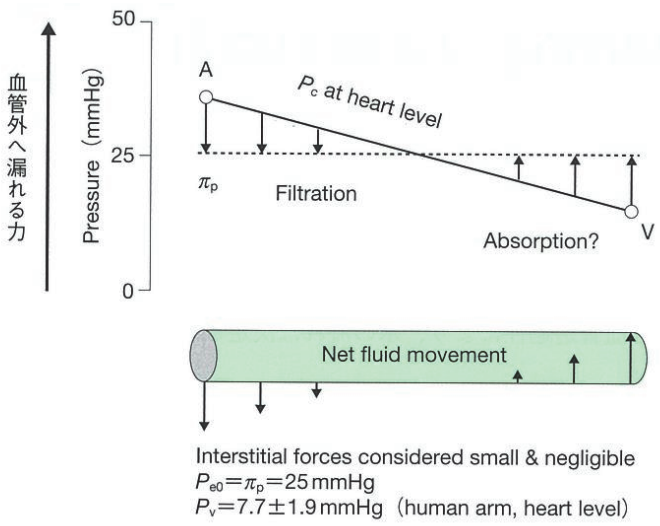

図 4　古典的な Starling の法則

古典的な Starling の法則では間質圧を 25mmHg と設定しており，動脈側では血管外へ水が漏出し，静脈側では血管内に水が戻ると考えられた．Levick et al. Cardiovasc Res, 2010, 198-210 より引用

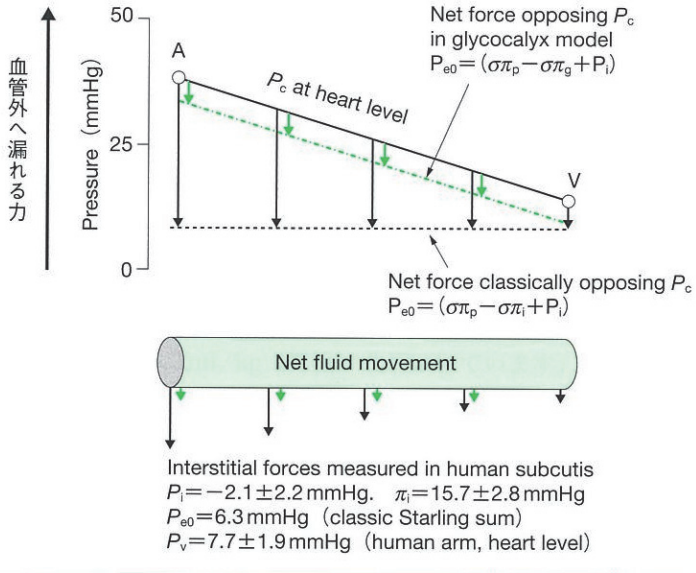

図 5　改訂 Starling の法則

間質圧はこれまで推定されていたよりも低く，静脈側でも血管内から血管外へ漏出する Staraling force が働くと考えられた．しかし，血管内皮表層を覆うグリコカリックス層により外向きの力は弱められている．しかし，バリアであるグリコカリックス層が喪失すると血管外への大きな力が働く．Levick et al. Cardiovasc Res, 2010, 198-210 より引用

の膠質浸透圧は０であるので，血管内に投与された晶質液は，一時的に静水圧を上昇させ，膠質浸透圧を低下させるので血管から水は漏出する．一方，漏出した水は間質の圧を上げ，膠質浸透圧を低下させるので次第に血管への漏出はなくなり，水は血管内外のタンパク量の比率に従って，分布は平衡に達することになる．静水圧の高い動脈側では血管から間質へ，一方，静水圧の低い静脈側では間質から血管への流れるのである（図4）．したがって，血管内外のタンパク量が行き来しない限り水は一定の割合で間質と血管内に分布することになる．すなわち，半透膜を通過しないタンパクの分布容積が血管内外で1：4であるとすると水も1：4に分布するということになる．この理論により輸液は一定分画血管内に残るということが説明されてきたのである．

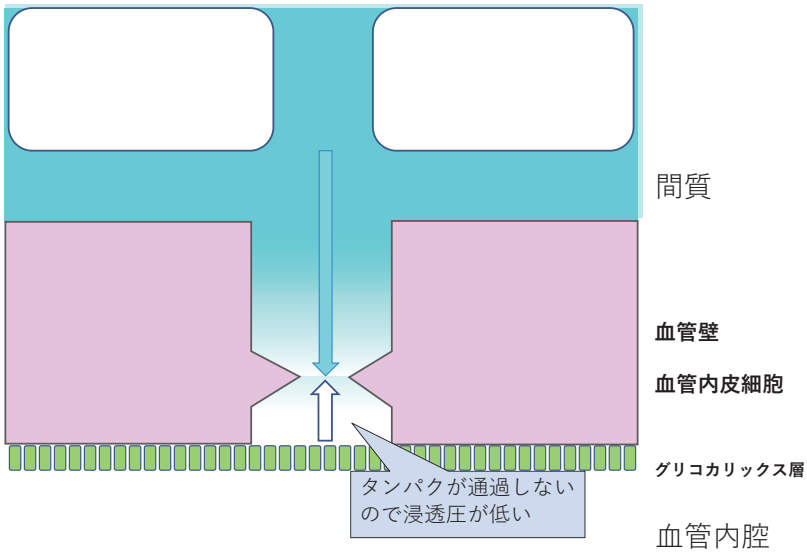

図6　血管内皮細胞間隙と浸透圧勾配

血管内皮細胞間隙はグリコカリックスに覆われているためにタンパクは漏出しないそのため浸透圧の低い領域が形成される．このような隔離された領域があるため血管外からの浸透圧勾配による Starling force は相殺されている[17]．（飯島毅彦　unstressed volume と stressed volume 知っておきたい！予後まで考える!! 周術期輸液・輸血量療法 KEYNOTE p47）．

しかし，近年，実際に生体内での組織圧などを測定し，その測定値から新たにこの法則が再検討された．その結果，間質圧は想定よりもかなり低く，陰圧のところもあるということがわかってきた（図5）．血管内外の浸透圧差は直接的に水の流れに影響を与えるのではなく，細胞間隙には浸透圧差を緩衝する構造があることが確認された[13]．細胞間隙の小さな隙間（endothelial cleft）はグリコカリックスという防護層で覆われており，この隙間にはタンパク分子などの高分子は入り込むことはできない．このため，この空間は浸透圧が低くなっており，この緩衝地帯のおかげで浸透圧勾配による水の血管内への流れは制限されることが確認された（図6）[14]．これらの結果をもとにStarlingの法則を再構築すると水を再吸収する腎臓の一部の血管を除いて血管内外の水の流れは内から外への一方向となるのである．これは実際の臨床の結果と一致している．前述の投与晶質液量は漏出液量に比例するが，血管内貯留量とは関係がないということは水の流れの一方向性を示しているのである．しかし，水が絶えず漏出するのではなく，血管内皮を覆うグリコカリックス層で制限されているのである．Starlingの式で表されるStarling forceは約1mmHg程度とわずかである．これは間質にちょろちょろとわずかに水が流れていることを示している．血管は組織に酸素，養分，水を運搬している．この程度の水の流れは極めて生理的なものであると納得できる．やはり，血管の水の出入りは一方向性，filtrationのみであり，血管に投与された晶質液は血管内に残りにくいことがわかる．水の吸収を生理的な役割にしている腸管絨毛の血管や腎尿細管に分布する血管は特殊であり，これらの血管はabsorptionすることがわかっている（図7）．

グリコカリックスの障害と血管透過性の亢進

血管内皮を覆うグリコカリックスは血管外への水の透過性を制限するものであるが，ひとたびこの構造物が壊れると血管透過性が飛躍的に亢進する．敗血症ではいくら輸液をしても血圧が上昇せず，容量管理による循環の安定化に難渋するが，これは血管透過性の亢進による血管内容量保持が困難になった状態である．実験的に敗血症を起こし，微小循環を観察すると白血球が血管壁に付着し，血管壁表面を回転していく（rolling）するのが観察される[15]．さらに超微構造を観察するとグリコカリックス層の消失しているのが観察される．白血球は細胞表面のリガンドと血管内皮細胞

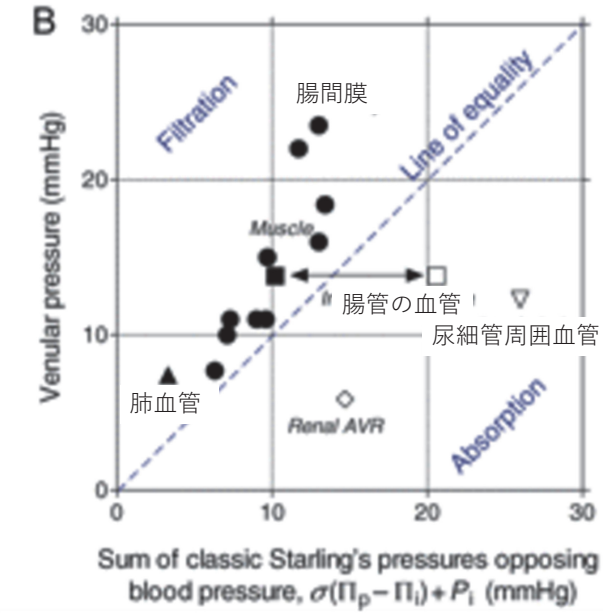

図７　各臓器の血管における血管外へ漏出する力と血管内へ水を引く力

横軸は血管内に水を引く力，縦軸は血管外へ漏出する力を表している．斜め 45° の線より上は血管外への力が強く，下は血管内に水を引く力が強いことを示している．水を吸収する腸管の血管や腎尿細管の血管は水を引く力が強いが，それ以外の多くは水が漏出する力が強いことを示している．Levick et al. Cardiovasc Res, 2010, 198-210 より引用

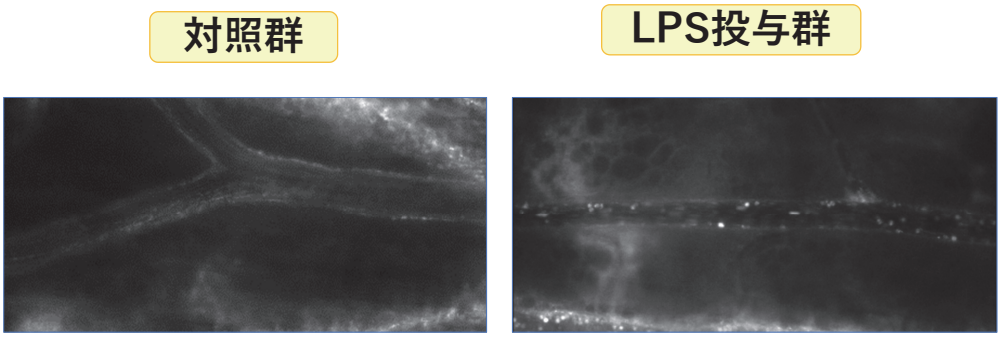

図８　血管の生体内観察で得られた白血球と血管内皮の関係

対照群では血流速度も速く，血管内皮と白血球の相互作用はほとんど見られない．一方，敗血症では，血流速度の低下がみられるとともに，粘着白血球も観察された．

表面のタンパクであるselectin類と結合し，細胞活性を発揮する．グリコカリックスが崩壊するから白血球が付着するようになるのか，白血球によりグリコカリックスが崩壊するか，その機序は未だ解明されていない．しかし，この両者が同時に起こり，血管透過性の亢進が起こっているのは明らかである[16]．グリコカリックスが崩壊すると水の漏出を制限する機構が崩れ，大きなStarling forceが働くことになり，血管透過性が飛躍的に増加する（図8）．したがって，グリコカリックスが崩壊した敗血症の病態では静水圧が少し上がるだけでも血管外への漏出する圧は高くなり（図9），血管内圧が高いほど漏出量が多いため，これは血圧がショックレベルまで低下するまで続くのである．

まとめ

輸液療法は，不足分を補うという考えを基に行われてきた．以前の手術は思わぬ出血に悩まされ，麻酔科医は出血性ショックのリスクに注意を払ってきた．近年は手術の低侵襲化，画像診断の発達により手術計画が詳細になり，思わぬ大量出

血に悩まされることも少なくなってきている．輸液は血液の代わりになるという誤解から輸液で循環管理を行おうとしてきたが，血液量は必要以上には増やすことはできないことが徐々に明らかになるにつれ，輸液に対する依存度も低下してきている．輸液の行方，その効果を十分に認識して，輸液療法の考え方が構築されていくことが患者の予後を良い方向に導くものであろう．

参考文献

1） Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space'－fact or fiction? Best Pract Res Clin Anaesthesiol23 : 145-57. 2009
2） Brandstrup B. Finding the Right Balance. N Engl J Med378 : 2335-6. 2018
3） Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K et al. A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology109 : 723-40. 2008
4） Soni N. British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients (GIFTASUP): Cassandra's view. Anaesthesia64 : 235-8. 2009
5） Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G et al. Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. Anesthesiology103 : 25-32. 2005
6） McArdle GT, McAuley DF, McKinley A et al. Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. Ann Surg250 : 28-34. 2009
7） Lobo DN, Bostock KA, Neal KR et al. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet359 : 1812-8. 2002
8） Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H et al. Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. Acta Anaesthesiol Scand42 : 39-46. 1998
9） Masuda R, Iijima T, Kondo R et al. Preceding haemorrhagic shock as a detrimental risk factor for respiratory distress after excessive allogeneic blood transfusion. Vox Sang. 2017
10） Nishimura A, Tabuchi Y, Kikuchi M et al. The Amount of Fluid Given During Surgery That Leaks Into the Interstitium Correlates With Infused Fluid Volume and Varies Widely Between Patients. Anesth Analg123 : 925-32. 2016
11） 飯島毅彦　サードスペースとは何か?　臨床麻酔42 : 173-80. 2018
12） Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol20 : 265-83. 2006
13） Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. Cardiovasc Res87 : 198-210. 2010
14） 飯島毅彦．知っておきたい！予後まで考える!! 周術期の輸液・輸血療法KEYNOTE 東京：克誠堂出版，2017.
15） Kataoka H, Ushiyama A, Kawakami H et al. Fluorescent imaging of endothelial glycocalyx layer with wheat germ agglutinin using intravital microscopy. Microscopy Research and Technique79 : 31-7. 2016
16） Kataoka H, Ushiyama A, Akimoto Y et al. Structural Behavior of the Endothelial Glycocalyx Is Associated With Pathophysiologic Status in Septic Mice: An Integrated Approach to Analyzing the Behavior and Function of the Glycocalyx Using Both Electron and Fluorescence Intravital Microscopy. Anesth Analg125 : 874-83. 2017
17） Levick J. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. Exp Physiol76 : 825-57. 1991