

目標指向型輸液管理 up-to-date

小竹良文

東邦大学医療センター大橋病院麻酔科

キーワード：目標指向型輸液管理，相対的循環血液量減少，血管緊張，治療的血管収縮

連絡先：東邦大学医療センター大橋病院麻酔科 小竹良文

〒153-8515 東京都目黒区大橋2-22-36

Tel：03-3468-1251 Ext 7607

Fax：03-3481-7336

E-mail：ykotake@med.toho-u.ac.jp

要 旨

目標指向型輸液管理（goal-directed fluid management, GDFM）は当初，循環血液量不足と過剰輸液に由来する合併症を減少させることを目的として考案された戦略である。過去20年間の報告をまとめたメタ解析では合併症発生リスクを10%減少させることが示されている。最近では術中低血圧に伴う臓器障害が注目され，GDFMも術中低血圧を回避することを目標とする傾向にある。このため，最近のGDFMでは血管収縮薬の先制的使用と輸液負荷の繰り返しの組み合わせが用いられることが多い。麻酔などによって静脈系の緊張が低下し，血漿量に変化していないにもかかわらず静脈還流が減少する状態を相対的循環血液量減少と呼び，血管収縮薬によって静脈系の緊張を回復させることを静脈リクルートメントと呼ぶ。血管収縮薬としてはノルエピネフリンが広く用いられており， α 受容体刺激による動脈血管緊張維持，静脈血管緊張維持による静脈リクルートメント効果および β 受容体刺激による陽性変力作用を期待して使用されている。動脈血管の緊張の指標としてPPVをSVVで除した値が注目されている。調節呼吸下にGDFMを適用する場合はPPVとSVVを測定することで算出，評価することができる。

最近術中のみならず，麻酔導入後および術後の低血圧も臓器障害のリスク因子である事が明らかになりつつある。麻酔導入後低血圧のリスク因子として循環血液量不足が挙げられており，全身麻酔導入前の下大静脈虚脱の程度あるいは下肢挙上テストによる心拍出量の変化に基づいた輸液負荷が有効な可能性がある。導入前の下肢挙上テストに際しては反応性が良好で，侵襲度の低いモニタが望ましい。術後に関してはGDFMを適用した報告は少数だが，今後さらに検討が望まれる。

目標指向型輸液管理のトレンド

目標指向型輸液管理（GDFM）は明確に定義されているとはいえない状況であるが，現時点での趨勢として血圧，尿量など既存の循環動態指標に加えて何らか血流に関する指標を用いる，固定した流速による輸液投与ではなく，一定速の維

持輸液と輸液負荷を組み合わせる，の2点が含まれていればGDFMと見なして良いであろう。とはいえGDFMの着目点は経時的に変化している。2002年から2019年間のGDFMに関するランダム化比較試験をまとめたメタ解析があり¹⁾，採用されたランダム化比較試験を見渡すとGDFMの

経時的な推移が理解できる。初期では固定されたプロトコールに基づいた輸液管理の弊害を回避することが重視されていた。具体的には血流に関する指標、特に一回心拍出量を目標とし、エンピリックな輸液負荷を行うことで輸液量の適正化、個別化を達成した²⁾。中期は指標として動的指標を用いてあらかじめ輸液負荷の有用性を評価する、ドブタミンなどの血管作動薬が併用される、という特徴がある。最近では目標として血流と血圧が同程度に注目され、輸液負荷、陽性変力薬、血管収縮薬を組み合わせたプロトコールが用いられることが多い。メタ解析では、GDFM適用で術後の重篤な合併症発生リスクが9.97%低下しており、GDFMは合併症リスクの軽減に有用であることが示されている。

最近の目標指向型輸液管理のrationale

目標指向型輸液管理において血圧が血流と同程度に重要視されている背景としては術中低血圧と術後合併症、特に急性腎傷害 (acute kidney injury, AKI) 心筋傷害 (myocardial injury after non-cardiac surgery, MINS) との関連が注目されたことによる^{3, 4)}。

これらの報告を踏まえて専門家会議から発出されたstatementでは「術中平均血圧<60~70 mmHgは心筋障害、急性腎傷害および死亡と関連する。収縮期血圧<100mmHgは心筋障害および死亡と関連する。臓器障害は低血圧の程度と持続時間に依存する。低血圧と頻脈 (HR>100bpm) の併存は臓器障害を増悪させる。」と述べられている⁵⁾。

術中低血圧を回避するためには輸液負荷を主体としたGDFMでは不十分で、血管収縮薬の積極的な使用がほぼ不可欠となった⁶⁾。実際にGDFMとノルエピネフリンの使用による平均血圧維持の有用性を検討したINPRESS trialでは術後7日目までの臓器障害が有意に減少することが示されている⁷⁾。

従来、強力な血管収縮薬投与は後負荷の増加を介して心拍出量ひいては酸素供給量を低下させると考えられてきた。一方、最近の研究では麻酔導

入後のフェニレフリン投与は増加したSVV, PPVを低下させ、一回心拍出量を増加させることが示された⁸⁾。麻酔導入後は交感神経抑制のため静脈系の容量血管が拡張し (venous pooling)、静脈還流が減少した状態となる。Venous poolingによる静脈還流の低下は循環血液量の減少ではなく、分布の異常に由来するため、循環血液量の絶対値の減少 (absolute hypovolemia) と対比して、相対的循環血液量減少 (relative hypovolemia) と呼ばれることがある。血管収縮薬は容量血管を収縮させることによって減少した静脈還流を回復させる作用 (venous recruitment) を示したと考えられている。当初は血管収縮薬としてフェニレフリンが用いられてきたが、ノルエピネフリンは陽性変力作用を有し、末梢静脈からの投与が問題なく行えることが明らかになったことから、前述したINPRESS trialを含めてノルエピネフリン持続投与が主流になりつつある⁹⁾。

周術期血行動態モニタの選択

目標指向型輸液管理では血行動態モニタの選択も重要である。一般的に侵襲度と得られる血行動態指標の種類は反比例し、高リスク症例では侵襲度の高いモニタが、高リスクに該当しない場合は低侵襲、非侵襲モニタが適応となる。リスクの評価は術式リスクと患者リスクの2面から考慮する人が多い。心臓手術では術式リスクが高いため、侵襲性の高いモニタであっても適応となる。一方、非心臓手術では術式リスク、患者リスクのいずれかが高い場合、心拍出量モニタおよび目標指向型輸液管理が適応となる¹⁰⁾。心拍出量モニタとしては様々な原理に基づいた機器が利用できるが、前述したように血圧管理、特に低血圧の回避が重要視されており、血圧と心拍出量の両方を連続的に監視しうる動脈圧波形解析法が注目されている。動脈圧波形解析法は侵襲度が高い順に経肺熱希釈法で校正を行う侵襲的動脈圧波形解析法、校正を要しない低侵襲動脈圧波形解析法および非侵襲動脈圧波形解析法¹¹⁾ に大別できる。Saugelらは敗血症、肝不全症例では経肺熱希釈法で校正を行う侵襲的動脈圧波形解析法、敗血症、肝不全

以外の高リスク症例では校正を要しない低侵襲動脈圧波形解析法または非侵襲的動脈圧波形解析法が概ね妥当であると述べている¹⁰⁾。高リスクに該当しない症例では基本的モニタリングが適応であるが、非侵襲的動脈圧波形解析法も適応となりうると述べている。

動脈圧波形解析法の特徴の一つとして一回心拍出量呼吸性変動(stroke volume variation, SVV)と脈圧呼吸性変動(pulse pressure variation, PPV)が得られる点が挙げられる。SVV, PPVいずれも輸液反応性の有無を予測する指標であり、原理的には胸腔内圧の周期的な変動が一回心拍出量の呼吸性変動すなわちSVVを引き起こし、これが脈圧に反映されPPVとして認識される¹²⁾。従って血管緊張が正常であればPPVとSVVはほぼ同一の値をとり、両者の比はほぼ1となるはずである。一方、血管緊張が低下した状態ではPPV/SVV比は1以下となると予想される¹³⁾。このような予想は概ね正しいことが複数の報告で確認され、術中低血圧回避に関するランダム化比較試験のアルゴリズムにも用いられている¹⁴⁾。

目標指向型輸液管理の適用範囲

これまでのGDFMでは麻酔導入後に心拍出量モニタリングを開始した時点が始点となってきたが、全身麻酔導入後の低血圧も術中低血圧と同程度に術後AKIのリスクを増加させることが報告された¹⁵⁾。術後についても低血圧と術後心筋傷害、AKI、死亡率との関連が報告されている^{16,17)}。これらの報告に基づいて周術期を通じてGDFMを適用した報告が見られる¹⁸⁾。

麻酔導入直後の目標指向型輸液管理

導入後低血圧のrisk因子が解析されており、2017年の報告では緊急手術、高齢、導入前の収縮期圧低値などが挙げられている¹⁹⁾。また術前心機能および循環系内服薬に注目した報告では局所壁運動異常、拡張能低下、アンギオテンシン受容体拮抗薬服用などがrisk因子とされている²⁰⁾。これらのリスク因子以外に導入時の循環血液量減少も導入後低血圧のリスク因子となりうることは容

易に推察でき、導入前の循環血液量最適化あるいは導入時からのGDFM施行が、導入後低血圧に影響するかについて検討が行われている。導入時の導入前の循環血液量最適化あるいは導入時からのGDFM施行については可能な限り非侵襲的である事が望ましく、また自発呼吸下で評価しうる必要がある。これらの条件のもとでは超音波による下大静脈径呼吸性変動の評価あるいは低侵襲心拍出量モニタによる下肢挙上テスト(passive leg raising, PLR)が現実的な評価法となる。前者に関しては下大静脈径呼吸性変動の増加が高精度で導入後低血圧を予測しうると報告されているが²¹⁾、導入後低血圧回避に関する方策は検証されていない。一方、低侵襲動脈圧波形解析法とPLRを組み合わせ、PLRの結果に基づいて導入前にGDFMを施行した報告では、GDFMによる導入後低血圧回避効果は認められなかった²²⁾。とはいえ、周術期を通してGDFMを適用するという観点では実用性の高い方法であろう¹⁸⁾。

全身麻酔中の循環管理・輸液管理

全身麻酔中の循環管理・輸液管理では、他の局面と異なり、手術侵襲と麻酔深度のバランスで心機能、血管緊張などが大きく異なる点が特徴である。血管緊張低下を伴う低血圧に関しては麻酔深度の適正化も考慮する必要がある²³⁾。一方、全身麻酔中はほとんどの場合調節呼吸であり、換気量の設定が適切であればSVV, PPVなどによる輸液反応性の評価が利用できる点が挙げられる。この点から術中のGDFMに関してはSVIあるいはSVV, PPVを一定に維持するプロトコルが頻用されている。Arslan-Carlonらは低侵襲動脈圧波形解析法でSVVを8~12%、SV基準値から10%以内に維持するプロトコルを用いている。これらの指標はいずれも前負荷をFrank-Starling曲線の変曲点付近に維持する事とほぼ同義であり、第一義的に静脈還流量を輸液によって適正化することを目的としている¹⁸⁾。このプロトコルでは血圧維持に関しては平均血圧>60mmHgが2次的な目標となっており、心係数低値の場合は陽性変力薬、心係数高値の場合は血管収縮薬が追加

表 静脈 recruitment を念頭に置いた目標指向型輸液管理の実例

MAP目標値をbaselineの90%以上に維持できるよう，norepinephrine持続投与を導入時から開始する。MAP<65mmHgは直ちに介入する。

維持輸液は開腹手術で細胞外液4ml/kg/hr，腹腔鏡手術では2ml/kg/hrとする。

麻酔導入後に血行動態モニタを装着し，SVIおよびfluid challenge（細胞外液100mlを1分で投与）に対する反応を観察する。

fluid challengeに対してSVI増加>10%であれば，fluid challengeを継続する。

fluid challengeに対してSVI増加<10%となった時点をSVI targetとする。

測定SVI<SVI targetの90%であればfluid challenge再開する。

出血に対しては細胞外液あるいは膠質液で等量補正する。

norepinephrine投与およびfluid challengeにもかかわらずCI<2l/min/m²の場合はdobutamine追加を考慮する。

赤血球濃厚液を併用してHb>7g/dlを維持する。

血中乳酸濃度，尿量およびBIS（40-60）を監視する。

MAP: 平均動脈圧, SVI: 一回心拍出量係数. 文献²⁶⁾より引用.

される。

前述したように血圧維持の重要性および麻酔に伴うvenous pooling, relative hypovolemiaが広く認識された結果，最近のGDFMではプロトコールの基本部分に血管収縮薬の使用が組み込まれる方向にある。この傾向はすでに2014年の報告でPreemptive norepinephrine infusionと述べられているが²⁴⁾，最近は治療的血管収縮（therapeutic vasoconstriction）という表現も用いられている²⁵⁾。静脈recruitmentを念頭に置いた目標指向型輸液管理の実例を表に示した²⁶⁾。

術後の目標指向型輸液管理

術後のGDFMに関しても術中使用したモニタを継続して使用するのが合理的であり，気管挿管，鎮静の有無と関係なく使用できる動脈圧波形解析法が最も使用しやすい。麻酔導入前と同様にPLRによる輸液反応性の評価は有用であると推察できるが，プロトコールとして取り入れた報告は見当たらない。術前，術中，術後を通じてGDFMを適用した報告では，エンピリックな輸液負荷に基づいたプロトコールが用いられている¹⁸⁾。

結 語

目標指向型輸液管理は輸液量の適正化を目標として始まったが，最近は術中低血圧回避の手段として注目されている。

術中低血圧回避には病態の解析（relative hypovolemia vs. absolute hypovolemia）が欠かせない。

血管緊張の指標としてPPV/SVV比が注目されている。

拡大手術では導入前，麻酔中，術後のphaseに応じた輸液管理が望まれる。

参考文献

- 1) Messina A, Robba C, Calabrò L, et al. Association between perioperative fluid administration and postoperative outcomes: a 20-year systematic review and a meta-analysis of randomized goal-directed trials in major visceral/noncardiac surgery. Crit Care 25 : 43. 2021
- 2) Vincent JL, Pelosi P, Pearse R, et al. Perioperative cardiovascular monitoring of high-risk patients: a consensus of 12. Crit Care

- 19 : 224. 2015
- 3) Walsh M, Devereaux PJ, Garg AX, et al. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology* 119 : 507-15. 2013
 - 4) Arbenstein J, Arendt K, Martin D. Hypotension and adverse perioperative event. *ASA Monitor* 81 : 36-8. 2021
 - 5) Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, et al. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery. *Br J Anaesth* 122 : 563-74. 2019
 - 6) De Backer D, Foulon P. Minimizing catecholamines and optimizing perfusion. *Crit Care* 23 : 149. 2019
 - 7) Futier E, Lefrant JY, Guinot PG, et al. Effect of Individualized vs Standard Blood Pressure Management Strategies on Postoperative Organ Dysfunction Among High-Risk Patients Undergoing Major Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 318 : 1346-57. 2017
 - 8) Kalmar AF, Allaert S, Pletinckx P, et al. Phenylephrine increases cardiac output by raising cardiac preload in patients with anesthesia induced hypotension. *J Clin Monit Comput* 32 : 969-76. 2018
 - 9) Mets B. Should Norepinephrine, Rather than Phenylephrine, Be Considered the Primary Vasopressor in Anesthetic Practice? *Anesth Analg* 122 : 1707-14. 2016
 - 10) Saugel B, Vincent JL. Cardiac output monitoring: how to choose the optimal method for the individual patient. *Curr Opin Crit Care* 24 : 165-72. 2018
 - 11) Lakhali K, Ehrmann S, Boulain T. Noninvasive BP Monitoring in the Critically Ill: Time to Abandon the Arterial Catheter? *Chest* 153 : 1023-39. 2018
 - 12) Bentzer P, Griesdale DE, Boyd J, et al. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *JAMA* 316 : 1298-309. 2016
 - 13) Monge García MI, Pinsky MR, Cecconi M. Predicting vasopressor needs using dynamic parameters. *Intensive Care Med* 43 : 1841-3. 2017
 - 14) Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, et al. Effect of a Machine Learning-Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery: The HYPE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323 : 1052-60. 2020
 - 15) Maheshwari K, Turan A, Mao G, et al. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis. *Anaesthesia* 73 : 1223-8. 2018
 - 16) Sessler DI, Meyhoff CS, Zimmerman NM, et al. Period-dependent Associations between Hypotension during and for Four Days after Noncardiac Surgery and a Composite of Myocardial Infarction and Death: A Substudy of the POISE-2 Trial. *Anesthesiology* 128 : 317-27. 2018
 - 17) Khanna AK, Shaw AD, Stapelfeldt WH, et al. Postoperative Hypotension and Adverse Clinical Outcomes in Patients Without Intraoperative Hypotension, After Noncardiac Surgery. *Anesth Analg* 132 : 1410-20. 2021
 - 18) Arslan-Carlon V, Tan KS, Dalbagni G, et al. Goal-directed versus Standard Fluid Therapy to Decrease Ileus after Open Radical Cystectomy: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 133 : 293-303. 2020

- 19) Südfeld S, Brechnitz S, Wagner JY, et al. Post-induction hypotension and early intraoperative hypotension associated with general anaesthesia. *Br J Anaesth* 119 : 57-64. 2017
- 20) Tarao K, Daimon M, Son K, et al. Risk factors including preoperative echocardiographic parameters for post-induction hypotension in general anesthesia. *J Cardiol* 78 : 230-6. 2021
- 21) Zhang J, Critchley LA. Inferior Vena Cava Ultrasonography before General Anesthesia Can Predict Hypotension after Induction. *Anesthesiology* 124 : 580-9. 2016
- 22) Khan AI, Fischer M, Pedoto AC, et al. The impact of fluid optimisation before induction of anaesthesia on hypotension after induction. *Anaesthesia* 75 : 634-41. 2020
- 23) Michard F, Liu N, Kurz A. The future of intraoperative blood pressure management. *J Clin Monit Comput* 32 : 1-4. 2018
- 24) Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, et al. Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 120 : 365-77. 2014
- 25) Foss NB, Kehlet H. Perioperative haemodynamics and vasoconstriction: time for reconsideration? *Br J Anaesth* 123 : 100-3. 2019
- 26) Joosten A, Rinehart J, Van der Linden P, et al. Computer-assisted Individualized Hemodynamic Management Reduces Intraoperative Hypotension in Intermediate- and High-risk Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology* 135 : 258-72. 2021