

# 周術期の循環血液量および体液量のモニタリング

## Perioperative blood volume and optimizing fluid status for a surgical patient

飯島毅彦

Takehiko Iijima

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門

Department of Perioperative Medicine, Division of Anesthesiology,

Showa University School of Dentistry

### 循環血液量をなぜ把握したいか？

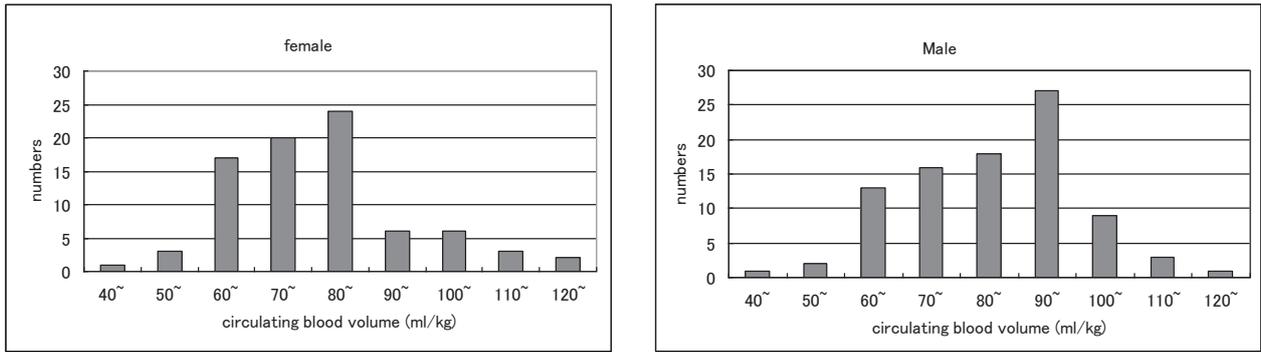
周術期の臨床では循環動態を安定させることが、麻酔科医や集中治療医が担うべき患者管理の一つである。循環動態を安定させるために血管作動薬を使用したり、血管内容量を増やしたりするが、その選択に際して、循環血液量をどう扱うか、その生理学を認識することが必要になってくる。

麻酔を受けるヒトにとって外部からの情報がシャットダウンした全身麻酔下の状態では、交感神経活動が大幅に減少するために血管拡張が起こりやすく、血圧は低下する。低下した血圧を戻すためには血管収縮を行うか血管内容量を増やす必要がある。緊急手術を除いて、予定手術を受ける患者は麻酔前の状態では血圧も正常であり、循環血液量は血圧を保つための量は確保されている。血管内容量の過不足とは血管の緊張度との相対的な関係であり、一度血管が拡張すれば、血圧は低下する。これを血管内容量が不足していると考えるか、あるいは不足していないと考えるかが分かれ道である。これまでの考え方は不足分を補い、麻酔下という条件のもとでもそれに相当する血液量を増やして、平衡を保つべきと考えたのである。増やすという意味では、何かの指標を目安にいくつからいくつまで増やすかという目標が必要である。しかし、血管内容量を測定することは容易ではないために血管内に水分を入れれば、その結果を確かめないで「血液量は増えているはず」と考えたのである。輸液により血液量を増やすことが必要なこととされ、誰もがその考え方を受け

入れていた。果たして、輸液は血管内容量を増やすのであろうか？かつては投与された輸液のうち3分の1が血管内に残ると信じられていた。

### 循環血液量を測定してみるとわかったこと

循環血液量は体重の13分の1、あるいは体重あたり70mLである、といった循環血液量の推定式がある。このように推定式が提案されていると血液量とは個人差は少なく、一定量が決まっていると考えられる。しかも血液量はこの推定式で定量化されることを前提に薬力学的な研究やその他の研究にも広く使われている。しかし、血液量の個人差は大きく、その測定値の分布は平均値に狭い範囲で収束するという事実はないのである。日本人の麻酔下の循環血液量を測定したものでは50mL/kgから120mL/kgまで広く分布している(図1)<sup>1)</sup>。これは体重あたりでも2倍以上の開きがある。この結果はにわかには信じ難く、測定法による誤差ではないかとも疑われる。この研究は循環血液量をインドシアニングリーンの分布容積から求めたものであるが、アイソトープでラベリングした標識物質を用いたもの、アルブミンをラベルするだけでなく、赤血球をラベルしたものの測定法でも循環血液量は広い分布をしていることが示されている(図2)<sup>2)</sup>。また、酸素消費量に循環血液量は比例するという報告もあり、循環血液量は個体差の少ないものではないことがわかる。すなわち、定量的な循環血液量とは大きなばらつきがあり、目標とするべき値を設定することは困難であ



Female 80.0 ± 13.9 ml/kg

Male 84.2 ± 15.3 ml/kg

図1 日本人の循環血液量の分布

インドシアニンググリーンでの静脈内投与による色素希釈法で求めた待機手術患者の麻酔導入後の循環血液量の測定値である。全国8大学病院で得られた結果である。約50ml/kgから120ml/kgまで広い分布であることがわかる。文献1より引用

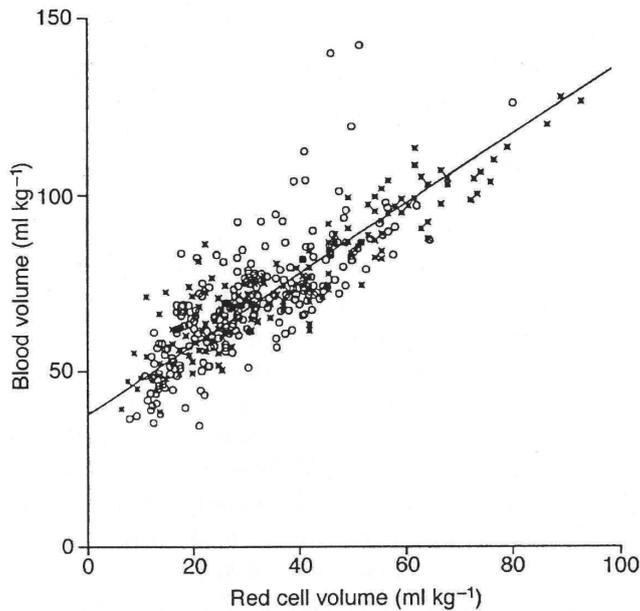


図2 アイソトープで標識した赤血球量と血漿量から求めた循環血液量の分布

この分布からもわかるように循環血液量は個人差が大きく、約50ml/kgから120ml/kgまで広い分布であることがわかる。文献2より引用

ることがわかる。そのため、循環動態を安定させるためには絶対値としての循環血液量 (L) を目標とするのではなく、血圧を維持するための相対的な容量の指標である静脈還流量がより評価しやすい指標と考えられてきた。

かつては中心静脈圧や肺動脈楔入圧が静脈還流量の多寡を知る指標であったが、現在はSVV (Stroke Volume Variation)やPPV(Pulse Pressure

Variation) もこの指標として利用されている。これらの指標は相対的なものであり、絶対的な「量」を表すものではないことはこの分野に携わる人々の共通の認識であろう。しかし、やはりこれらの値が低ければ、「量」が足りないと考えることが多い。そこで輸液をすれば血管内容量が増加して、不足分が解消されると考えがちである。しかし、これらの指標は「相対的な」過不足を示

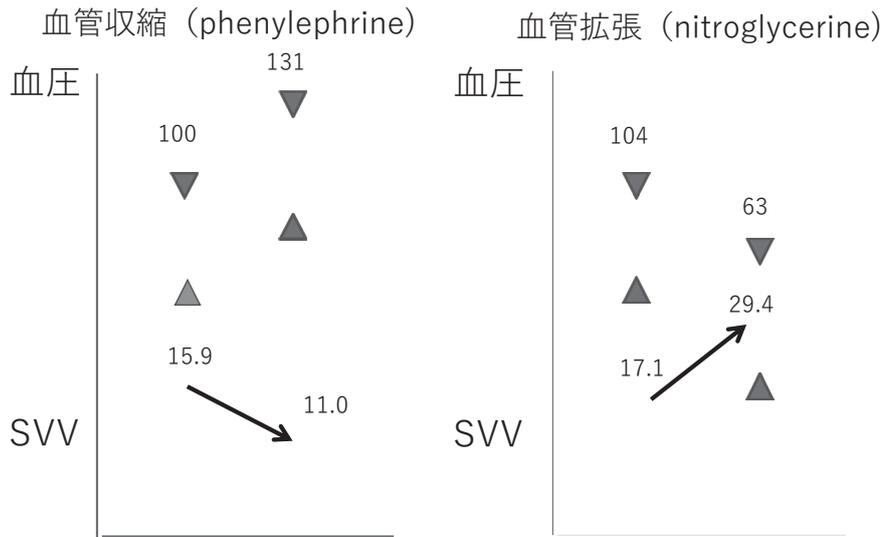


図3 血管作動薬によるSVV (Stroke Volume Variation) の変化

SVVは血液量の指標と考えられているが、血液量の入力物である血管の収縮、拡張でこの指標が変化することがわかる。すなわち、SVVは血液量と血管の収縮度の相対的なバランスを示している。文献3より改変引用

すものである。内容量とそれを収める器の大きさのバランスを示している。器の大きさは血管の収縮度である。そのため、SVVも血管収縮薬と血管拡張薬により変化する、あるいは調節できる指標である。この動脈圧波形分析について考えてみよう。

### 動脈圧波形分析とその扱い方

動脈圧の波形は胸腔内圧の影響を受け、静脈還流量が少なく、静脈圧が低ければ胸腔内圧の上昇により、静脈還流量は減少するために動脈圧は低下する。この波形の揺らぎの大きさから容量不足のレベルを判断してきた。この揺らぎを定量化したものがSVV (Stroke Volume Variation) である。麻酔による血圧低下は血管の緊張度が低下するために起こり、絶対的な容量が足りないためではない。本来は血管の緊張度を回復させれば血圧は正常化するのである。しかし、SVVが上昇すると容量が足りない判断し、容量負荷をすることがしばしばみられる。SVVの測定値は、「相対的な」容量不足を表すものと解釈し、その対応は血管を収縮させるか容量を負荷するかのいずれか2つがあることを理解するべきである (図3)<sup>3)</sup>。全身麻酔は血管を拡張させ、血圧は低下する。これは、

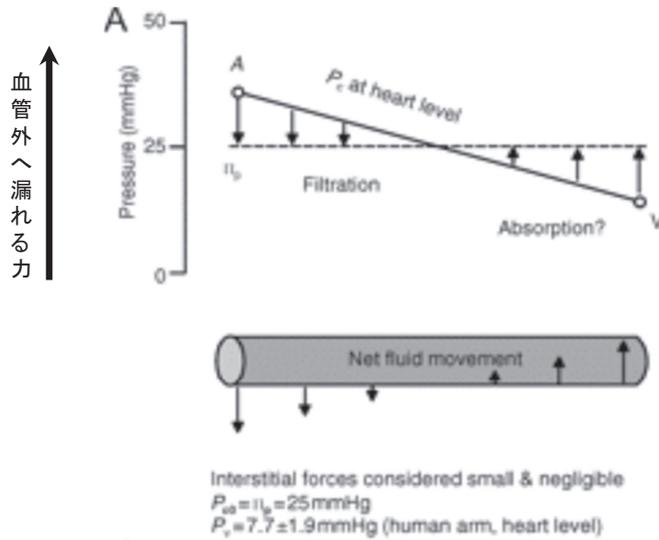
生理的に保たれている交感神経の緊張度が低下するからである。血管の容量-圧特性を考えると血管の緊張度が保たれていれば、少しの容量負荷でも血圧は上昇する<sup>4)</sup>。しかし、血管の緊張度が非生理的に低下している時には血管の緊張度を上げるにはかなりの容量を入れる必要がある。そのため、大量の容量負荷が必要となる。血管の緊張度を生理的なレベルに戻して、それでも血圧が上がらなければ容量負荷をするというほうが、負荷容量も少なく済み、麻酔から回復した後を考えればより生理的な管理である。

### 血液の流れと体液の流れ

これまで血管内容量と循環の関係について考えてきたが、血液とその中を流れていく水との関係を考えていきたい。輸液療法を理解する上で大変役に立つ概念がここにはある<sup>4)</sup>。

血管内を流れるのは血液であり、アルブミンと赤血球が主な構成成分であり、酸素や二酸化炭素、栄養素と老廃物といった生命に欠かせない物質を輸送する媒体である。この中に水は含まれるが、必要以上に血管内に留まることなく、血管外に漏出している。血管から離れた組織でも間質液が組織を潤し、必要な物質を受け取り、不要な物

## 古典的Starlingの法則



動脈側では外に水が流れ、静脈側では中に水に戻る

図4 古典的 Starling の法則

動脈側では Starling force は血管内から血管外へ向かうが、静脈側では血管外から血管内への流れになると考えられていた。文献5より改変

質を間質液に流している。組織への最終的な物質輸送は血管外に漏出した水が媒体である。水は血管内から血管外、そして間質を流れてからリンパ管に入り、再び血液に戻っていく。すなわち水の灌流領域は血液よりもはるかに広く、間質全体に広がっているのである。これは細胞外液の分布領域である。血液の流れとリンパ、間質液の流れは血管内で合流するがそれぞれ、別の循環なのである。血管内に入れた水は水の分布領域に広がるので決して血液の中にある一定の割合で留まるというわけではない。晶質液を急速に投与すると血圧は一過性に上昇し、血液も希釈されるが、その効果は一過性であり、速やかにその効果は消失する。血管内容量が大幅に不足している場合は必ずしもそうではないが、通常は晶質液の血液希釈効果は一過性である。すなわち、必要なものは血管内に残るが、そうでなければリンパの流れの大きな分布領域に分布するのである<sup>4)</sup>。

血管内外の水の移動はStarlingの法則で示されている。血管内から外に向かう力は静水圧であり、血管内に水を引く力は膠質浸透圧である。この両者の差し引き（Starling force）で血管内から血管外へ水が出ていくかが決まる。これがいわ

ゆる血管透過性である。この力が大きい時が血管透過性が高いということである。

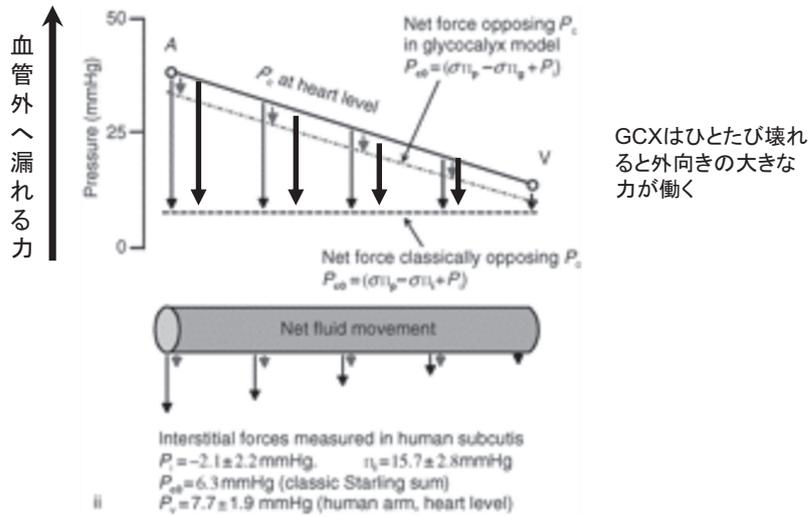
このStarlingの法則による血管内外の水の動きは以下のように表現される。

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

水の血管外へ漏出する速度は Kf: 濾過係数 Pc: 血管内静水圧 Pisf: 間質静水圧  $\pi c$ : 血管内浸透圧  $\pi isf$ : 間質浸透圧 R: タンパク反射係数 である。

当初のStarlingのモデルでは、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し、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ると説明してきた。そのため、水は血管内外の硬質浸透圧を形成する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があると考えられていたのである（図4）。しかし、改訂されたStarlingの法則のモデルでは、血管内皮を覆うglycocalyx層の効果を検討すると動脈側のみならず静脈側で

### 改訂されたStarlingの法則



実際には外向きの力も弱いが入向きの力は働かない。

図5 改訂された Starling の法則

各臓器において血管内外の圧力を推定したところ、多くの臓器では、血管内から血管外への力がかかっていることがわかった。しかし、血管内腔を被覆する glycocalyx 層により外向きの力が抑制されていると考えられた。文献5より改変

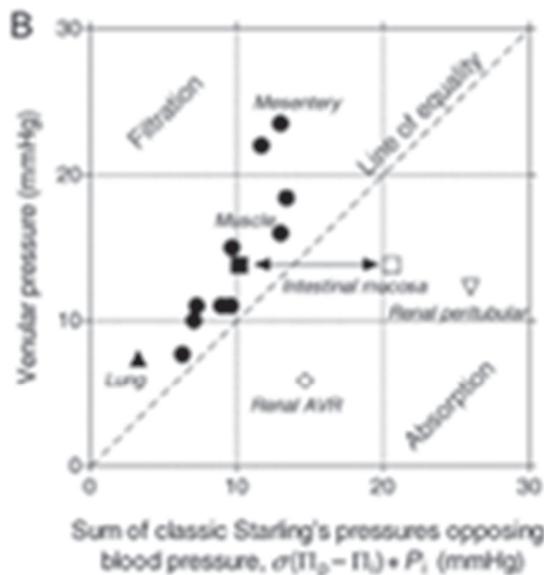


図6 各臓器における Starling force

ほとんどの臓器では Starling force は血管内から血管外へ向かうが、物質を血管内に運搬する役割を持つ臓器では血管外から内向きの力が働く。文献5より改変

も外向きの力が働くことが分かった (図5)<sup>5)</sup>。

各臓器別でこの Starling force の推定値が示されている (図6)。多くの臓器では、血管内から血管外への約 1mmHg 程度 Starling force が働いていることが示された。これは、わずかに血管外へ

水が流れていることを示している。これは恒常性を維持していくために必要な血管と間質の物質のやり取りを維持するための生理的な血管透過性であると考えられる。一方、血管内に物質を取り込む腸管や水を再吸収する腎臓の集合管などではこ

輸液量と血管外流出量 (filtration) の関係

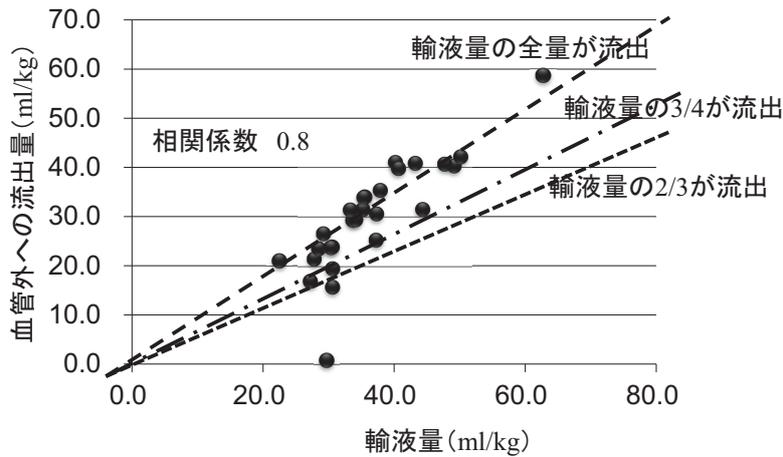


図7 volume kinetic study を用いた投与された輸液の血管内から外への水の流れ  
投与された輸液のうちほとんどの症例で75%から100%の水が漏出することが推察された。文献6

輸液量と血管内の水の残存量 (absorption)

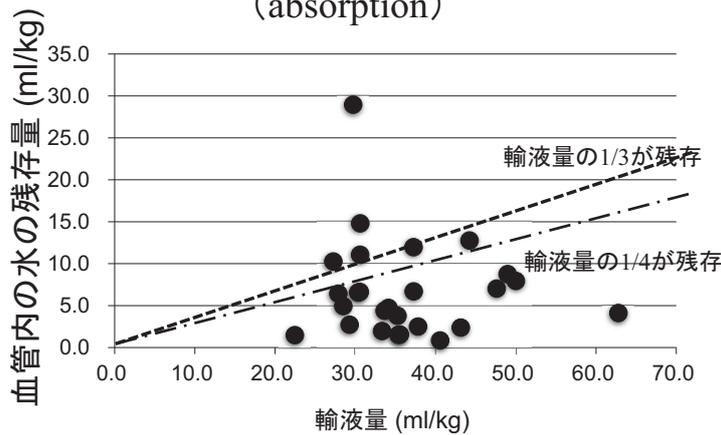


図8 volume kinetic study を用いた投与された輸液の血管内に貯留する水の割合  
投与された輸液のうち血管内に残留する水の量を推定した。ほとんどの症例で1/4以下であった。文献6

のStarling forceがマイナスである。しかし、それ以外は水は血管外に出ていくのであるが、一方向性である。かつては動脈側は血管外へ静脈側は血管内へ水は移動すると考えられていたが、多くの臓器は血管内から血管外へ水が流れると考えるのが生理的にも理解しやすいものである。

輸液の行方

このように血管内に投与された水は電解質と共に血管外に容易に漏出するのであるが、実際に臨床でも輸液投与量と血管外漏出量を確認できるで

あろうか？一定量の晶質液が血管内に停滞すると血液は希釈される。その希釈度をヘマトクリットあるいは血中ヘモグロビン濃度から推定することができ、希釈度から血液量の変動を推定できるのである (Volume kinetic study)。この手法を使って、顎変形症手術時の輸液量と血管外漏出量の関係を調べた研究がある。この結果からわかるのは輸液投与量と血管外漏出量は比例するという事 (図7)、一方、輸液投与量と血管内停滞量には関係がないということであった (図8)<sup>6)</sup>。投与した一定分画の水分が血管内に留まるということとはな

Blood volume

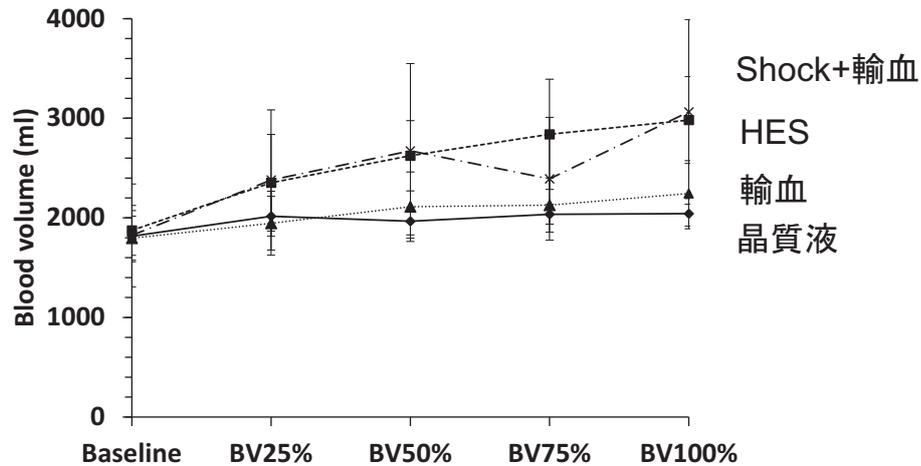


図9 血管内に投与された各種輸液製剤と循環血液量の増加量

麻酔下のブタに過剰輸液及び輸血を行った際の血液量の変化を測定した。循環血液量を測定し、その25%に相当する量を段階的に繰り返し静脈内投与した。その結果、血漿増量剤である澱粉製剤は循環血液量が効率的に増加するが、晶質液輸液はほとんど血液量を増加させなかった。輸血も実際には血漿の血管外漏出を伴い、血液量の増加は少なかった。出血性ショックを先行させてから輸血をすると血液量増加作用は認められた。文献7  
 HES: hydroxyethylstarch, Shock + 輸血: 出血性 Shock を先行させた後、輸血を行った

く、その停滞量は予想できないものであるということ、一方、血管外漏出量は投与量に比例するということがわかった。これは循環血液量の絶対値を測定したものではなく、相対的な変化を血液の希釈度から示したものである。この結果は前述の血管透過性の理論とも一致している。血管内に留まらない水はどこへいくのか？ 間質へ貯留するか、あるいは尿として排泄するかのいずれかである。もし、尿量が確保できない場合は投与された水は間質に貯留することになる。すなわち、プラスバランスは間質浮腫につながるということからバランスを重視した輸液療法の考え方につながる。投与された輸液は血管外へ漏出するが、血管内容量が不足している時には血管内にもある程度とどまる。Volume Kinetic studyの結果でも投与された輸液は多くの個体ではほぼ血管外へ漏出するが、一部には血液を希釈し、血管内にある程度とどまるものもある。証明はされていないが、おそらく血管内容量が不足している時には、血液量を確保するために血管内にとどまる量は多いものと考えられる。すなわち、血液量はcontext sensitiveと言えるであろう。出血性ショックのモ

デルではショック時にはリンパの流れが増えて、血管内にアルブミンを供給し、血管内容量を増やすためのリンパ循環があることが示されている<sup>7)</sup>。すなわち生体では、血管内容量を適正に保つ機構が備わっていると考えられる。私たちは輸液や輸血で血管内容量を操作しようとするが、急性期には役に立つが、次第に生体が血管内容量を調整していると考えられる。

輸血の行方

血液製剤は赤血球やアルブミンのように容易には血管外に漏れ出ないものから成り立っている。輸血は血管内容量を直接的に増やすものと考えられているであろう。TACO (輸血関連循環過負荷: Transfusion associated cardiovascular overload) の概念は血液製剤が過量投与されると心臓に対する過負荷となり、肺水腫を起こすというものである。実験的に血液製剤や輸液を過負荷したモデルで血管内への過剰投与の結果を見た報告がある(図9)<sup>8)</sup>。これでは投与された血液製剤ですら、循環血液量をそのまま増加させることはなく、過剰な容量は血漿の血管外への漏出が起こることが

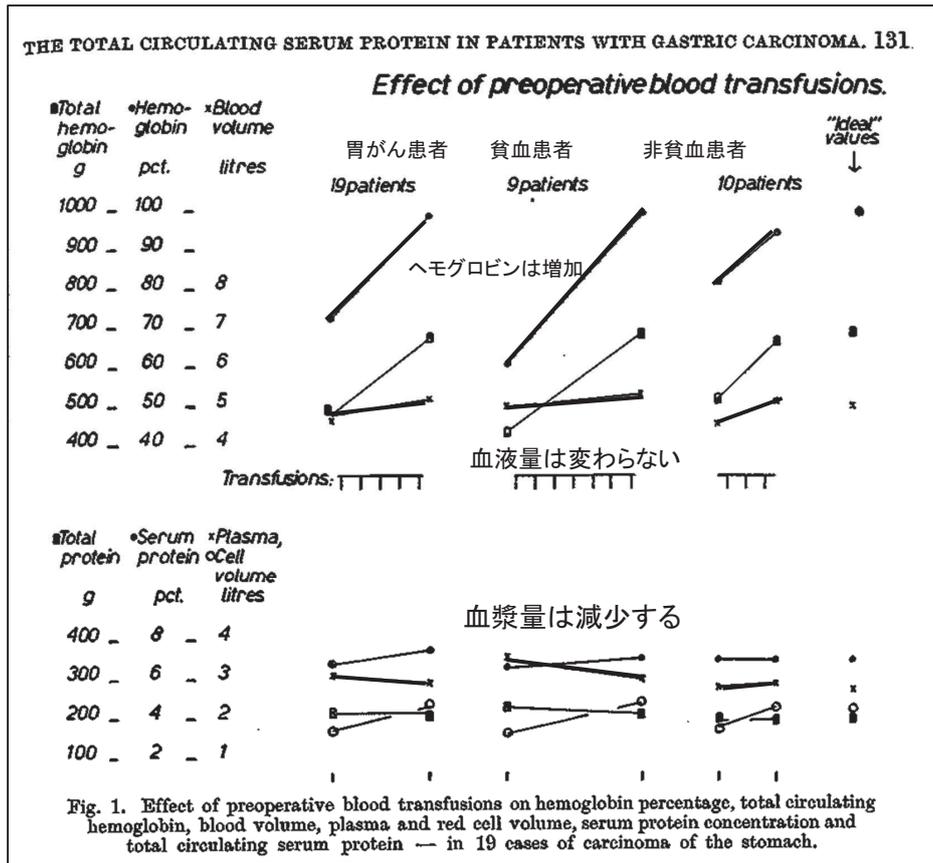


図 10 かつて行われていた術前輸血と循環血液量の増加作用

手術患者でアイストープを用いて測定された循環血液量の変化が確認された。その結果、術前に輸血をしても血液量はそれほど増加しないことがわかった。文献 9

示されている。かつて、外科手術の止血技術が十分でなかった時代には術前に輸血をして、出血に備えるということがあったようである。この時代の研究を見ると術前輸血はヘマトクリットを増加させるが、循環血液量は増やさないことが示されている (図10)<sup>9)</sup>。これをスウェーデンの生理学者である Sjöstrand は健康成人の血液量を輸血で増やすことはできないと述べている<sup>9, 10)</sup>。この事実も血液量の最適化という生体反応が生体には備わっていることを示している。

### glycocalyx と水の漏出

血管内容量を最適化する機構は主に抗利尿ホルモンによる腎臓における水の再吸収量の調整などの内分泌系の体液維持機構と同時に血管内皮における水の漏出量の調整機構で成り立っている<sup>11)</sup>。血管内皮の密封性は血管内皮細胞間の tight

junction と内皮を覆う glycocalyx 層により保たれていると考えられている。この機構により、「適度な」量の水の漏出が起こっているのであるが、この密封性が損なわれると血管内の水の漏出が多くなり、血管内容量の減少につながってくる。病的な血管透過性の亢進には血管内皮障害が大きく関わっている<sup>12, 13)</sup>。前述の Starling force は endothelial surface layer (ESL: glycocalyx で構成される内皮表面の構造物) の破綻により急激に上昇することが示されている (図11)<sup>5)</sup>。これが敗血症における血管透過性の亢進である<sup>14)</sup>。間質への水の漏出は浮腫を助長し、間質圧を上昇させるとともに、血管内容量を減少させ、血圧を低下させ、敗血症性ショックの病態へ進むのである。このような ESL の機能の破綻は敗血症に至らなくとも起こっており、手術は少なからず炎症を伴うので一部の組織における ESL の機能の破綻は血

## 炎症における血管透過性の変化

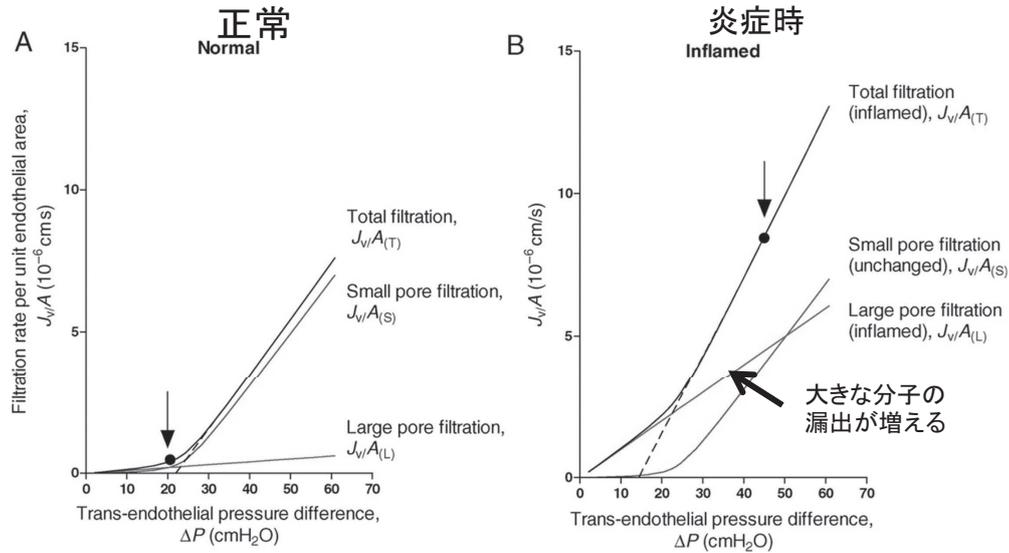


図 11 炎症による Starling force の変化

Glycocalyx は血管内腔を覆い、血管外への血漿の漏出を防いでいるが、炎症が起こり、glycocalyx 層が崩壊すると分子量の大きな物質の透過性も飛躍的に増加する。これが敗血症における臓器浮腫の病態である。文献 5

管内容量の減少をもたらしていると考えられる。ESL崩壊による Starling force の上昇については拙著を参照していただきたい<sup>4)</sup>。

### IN-OUT バランスから考えた体液管理

周術期の体液管理の基本は間質に貯留しやすい水をいかに抑制するかである。この貯留は IN-OUT バランスがモニターとなる。このバランスがプラスに傾くということは不必要な体液が体内に貯留するということである。したがって、体液管理は結果的なバランスで決まるものであるから、術中には術後に大きくプラスに傾かないようにすることがポイントになる。Zero fluid balance という概念はできるだけバランスをゼロに近づけるという考え方であり、輸液制限療法とは異なる。輸液量が多くともバランスがプラスに大きく傾かなければ良いのである<sup>15)</sup>。体液管理の結果としてのバランスで判断する考えは広まっており、バランスがプラスでない方が予後が良いという研究も数多く見られる<sup>16-18)</sup>。

### まとめ

循環血液量の生理的な動態について、これまでの知見をもとに考えた。周術期において循環血液量が適正であるかどうかを把握することは循環管理をする上で大切であると考えられており、血液量を適正にしようとする。しかし、生体内では血液循環と体液循環があり、血管内容を適正にする自己調節機構がある。そのため循環血液量は人為的には操作することは難しい。周術期において臓器循環を適正に保つには適切な心拍出量と臓器灌流圧を保つことであり、そのためには絶対的な血液量ではなく、静脈還流量を適正に保つことが循環管理の目標になる。静脈還流量は血管内容量と血管の緊張度のバランスにより決まる。SVVはこのバランスをとらえるパラメータである。この測定値は必ずしも容量の多寡を表すものではないことを理解したい。そのため、血管作動薬での調整が多くの場合には効果的である。体液管理は最終的にはバランスで判断されるものである。水を貯留しやすい周術期においては大きくプラスバランスに傾かないようにすることが肝要で

ある。その意味ではバランスが周術期体液管理のモニターであるといえる。

### 参考文献

- 1) Iijima T, Ueyama H, Oi Y, Fukuda I, Ishihara H, Kohase H, et al. Determination of the standard value of circulating blood volume during anesthesia using pulse dye-densitometry: a multicenter study in Japan. *J Anesth.* 2005; 19(3): 193-8.
- 2) Jones JG, Wardrop CA. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth.* 2000; 84(2): 226-35.
- 3) Wajima Z, Shiga T, Imanaga K, Inoue T. Do induced hypertension and hypotension affect stroke volume variation in man? *J Clin Anesth.* 2012; 24(3): 207-11.
- 4) 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. 飯島毅彦, editor. 東京: 克誠堂出版; 2017年11月3日.
- 5) Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010; 87(2): 198-210.
- 6) Nishimura A, Tabuchi Y, Kikuchi M, Masuda R, Goto K, Iijima T. The Amount of Fluid Given During Surgery That Leaks Into the Interstitium Correlates With Infused Fluid Volume and Varies Widely Between Patients. *Anesth Analg.* 2016; 123(4): 925-32.
- 7) Lloyd SJ, Boulanger BR, Johnston MG. The lymphatic circulation plays a dynamic role in blood volume and plasma protein restitution after hemorrhage. *Shock.* 1996; 5(6): 416-23.
- 8) Masuda R, Iijima T, Kondo R, Itoda Y, Matsuhashi M, Hashimoto S, et al. Preceding haemorrhagic shock as a detrimental risk factor for respiratory distress after excessive allogeneic blood transfusion. *Vox Sang.* 2017; 113(1): 51-9.
- 9) Fretheim B. The total circulating serum protein in patients with gastric carcinoma. *Acta Chir Scand.* 1954; 108(2-3): 125-34.
- 10) Sjostrand T, editor. *Blood volume in Handbook of Physiology.* Baltimore: William & Wikins Co.; 1962.
- 11) 飯島毅彦. 術中輸液の考え方の流れ 不足を補うから適正化へ. 体液・代謝管理. 2020; 36(1): 1-11.
- 12) 飯島毅彦. 【集中治療医学領域における基礎研究最近のトピックス】血管内皮障害の最近の知見 グリコカリックスを中心に考える. ICUとCCU. 2018; 42(1): 25-33.
- 13) Ushiyama A, Kataoka H, Iijima T. Glycocalyx and its involvement in clinical pathophysiology. *J Intensive Care.* 2016; 4(1): 59.
- 14) Kataoka H, Ushiyama A, Akimoto Y, Matsubara S, Kawakami H, Iijima T. 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 Analg.* 2017; 125(3): 874-83.
- 15) Voldby AW, Brandstrup B. Fluid therapy in the perioperative setting-a clinical review. *J Intensive Care.* 2016; 4: 27.
- 16) Li C, Wang H, Liu N, Jia M, Zhang H, Xi X, et al. Early negative fluid balance is associated with lower mortality after cardiovascular surgery. *Perfusion.* 2018; 33(8): 630-7.
- 17) Alsous F, Khamiees M, DeGirolamo A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock: a retrospective pilot study. *Chest.* 2000; 117(6): 1749-54.
- 18) Yerram P, Karuparthi PR, Misra M. Fluid overload and acute kidney injury. *Hemodial Int.* 2010; 14(4): 348-54.