

過剰輸液投与の問題とこれからの輸液療法

Birgitte Brandstrup¹⁾, Takehiko Iijima²⁾

¹⁾ Holbaek University Hospital, Denmark

²⁾ Department of Perioperative Medicine, Division of Anesthesiology,
School of Dentistry, Showa University

キーワード：fluid therapy, zero-fluid balance

連絡先：昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門 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：ijima@dent.showa-u.ac.jp

これまでの輸液方法

手術中の輸液量は喪失する体液量を推定し、その合計量を投与することが広く知られている。他に拠り所がないので多くの施設ではこの推定量から計算で術中輸液量を決めてきた（表1）。適正な輸液量を決めるにはこれらの項目についてそれぞれにエビデンスがあるか検討しなければならない。特にサードスペースについては教科書では以下の記載がある。

In addition to blood loss, fluid is lost into so-called functionless third space. This results in a temporary sequestration of ECF into a space that does not contribute to the dynamic fluid exchanges at the microcirculatory level.

For more major procedures such as a bowel resection or abdominal aortic aneurysm repair, third space loss may be up to 6-8 and 10-20mL/

kg/hr, respectively.

McKinlay S and Gan TJ Chapt 26 p 355-356

in Perioperative Fluid Therapy Editors

Hahn RG, Prough DS and Svensen CH

ここに示されている6-8, 10-20mL/kg/hrは、手術侵襲が大きいとこのくらいの水分が循環に関与しない領域に逃げていくと述べている。50kgのヒトで20mL/kgであれば1000mL、すなわち1kgの水が循環から切り離されるというのである。これは重さ1kgのたんこぶが1時間ごとに体のどこかにできていると言うのに等しい。果たしてこれが納得できるであろうか？しかし、当時は大きな手術では出血も多いため血圧を保つことも容易ではなかったので大量の輸液投与が血圧の維持に役立ったので受け入れられたのであろう。現在でも大量輸液は麻酔科医、外科医の「好み」で広く行われているであろう。

表1 術中の体液喪失

- ・ サードスペースへの漏出
- ・ 術野からの不感蒸泄
- ・ 出血量と浸出液の量
- ・ 基礎的な必要量

サードスペース理論の元となるデータの検証

サードスペースの概念は単に臨床的な経験則からできたものではなく、実際に細胞外液量（Extra Cellular fluid Volume, ECV）を測定し、その変化からサードスペースという概念が生まれた。ECVはトレーサーとなるアイソトープを静脈内に投与し、そのトレーサーがどのくらい薄まるか

でその容積を推定する。トレーサーには $^{35}\text{SO}_4$, ^{32}Br , ^{22}Na が使用される。トレーサーは逐次血液中から排泄されるので、ECV全体で薄まった濃度を直接測定することはできない。そのため減衰曲線からトレーサーが血液から排泄される前にECVで薄まった仮想の濃度を推定する。図1はその減衰曲線であるが、手術前と手術後の異なる減衰曲線が重ねあわされている。トレーサーが平衡状態に達するには1時間半から2時間程度かかるので長時間にわたってその減衰曲線を描出する必要がある。十分な時間をかけないとトレーサーが十分にECV中に拡散しないので誤って濃度が濃く測定され、希釈率が低くなってしまう。このためECVは過小評価される。この図からわかるように30分値を採用すると術後③は術前②より濃度が濃く、ECVは低下していることになる。すなわち細胞外液容量は「contractionした」と判断されるのである。しかし、十分な平衡時間を取り曲線を外挿し0分の濃度を推定するとこの図では一致する（図1 ①）。減衰曲線が異なってもECVは変化がなかったことが結論として得られる。すなわち、contractionはしておらず、ECVは変化しないか、輸液をした分だけ増えていたという結論が得られる。トレーサーの希釈率

からECVを評価するには平衡時間をちゃんと取って測定したかで大きな誤差が生じるのである。

サードスペースという概念は細胞内液、外液分布領域からsequestration（隔離）された領域を指す。細胞内液、細胞外液の他の第3の領域である。したがって、変化を受けにくい細胞外液の容積は不変とすると細胞外液容積が減少することは第3の領域に体液が逃げて行ったことになる。したがって、in-out balanceがマイナスでない状況でのECVの減少は体外に体液が排泄されたのではなく、体内のどこかに消えたと考えられるのである。

著者らは61例の手術前後のECVを測定した臨床研究を分析した。まず、サードスペースへの体液の移動が大きいと考えられる腹部手術の手術前後のECVは減少と報告されたものは3例、不変が10例、増加が3例であった。減少と結論されたものはトレーサーの採血が1回のものが2例、複数回のものが1例であり、投与後20分の値を採用していた。一方、不変とされたものは採血時間が3時間から36時間後であり、増加と判断されたものは10時間から48時間であった。前述のようにトレーサー希釈率によるECV値は誤差が出やすく、特にECVを減少したと結論したものは明ら

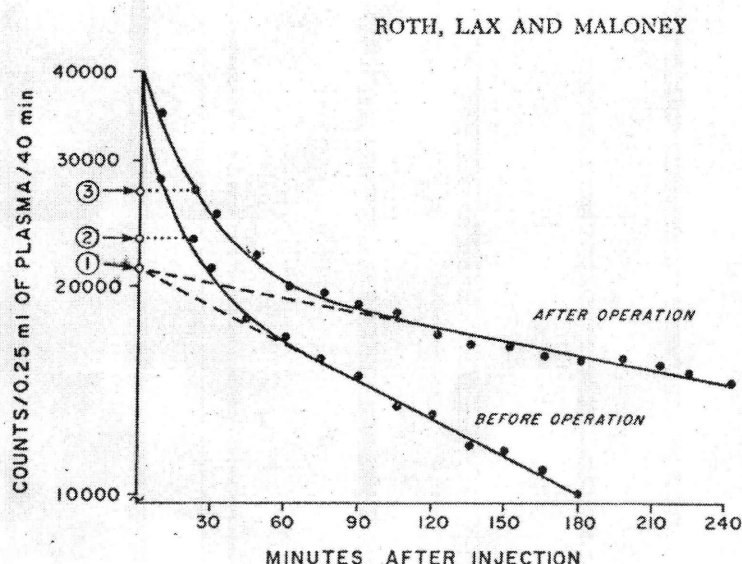


図1 静脈内に投与されたトレーサー減衰曲線の外挿法による細胞外液量（ECV）の推定

トレーサーは細胞外液に拡散しながら体外へ排泄される。指数関数的に血中濃度は減少する。全 ECV により希釈された際の体外へ排泄される前のトレーサーの濃度は減衰曲線を外挿し、0 時点での濃度を推定することにより ECV を求めることができる。術前と術後の曲線異なるが外挿した 0 点は同じ値①になる。これは術前後で ECV が変化していないことを示す。

かに測定方法に誤りがあった。

胸部外科手術を対象としたECVの測定では、いずれもECVの減少は認められなかった。その他、出血性ショックなどの症例を対象としたECVの測定でも適切な測定法が行われたものではECVの減少は認められなかった。したがって、sequestration（隔離）される体液の存在は確認できないという結論に至った。

解剖学的サードスペースはあるのか？

腸管は手術をすると腫れてくる。これこそ水分がサードスペースに溜まったものだと考えられる。まさに解剖学的サードスペースではないかとの反論があるかもしれない。腸管の手術でどの程度浮腫ができるかをうさぎを用いて調べた研究では輸液をしない状態での腸管の浮腫はその重量の5-10%程度であり、15ml/kg/hの輸液をすると10-20%に増加する。したがって、輸液が浮腫を助長していることが分かる。

前述のECVの研究を見ると適切に測定されたものではECVの増加はin-out balanceと多くが一致していた。したがって、手術前後のECVは単に投与された輸液量から尿量を差し引いたものであり、術後の細胞外液増加は輸液が原因であることが分かる。すなわち、輸液が浮腫を助長しているのである。

不感蒸世の量は実際にはどの程度であろう。実際に実験的に測定すると小切開では3.2g/h、切開

が大きく一部の腸管が露出した場合は8g/h、腹腔全体が露出したものでは32.2g/hという結果が得られている。したがって、あえて輸液量の算定に組み入れるべき量ではないことが分かる。

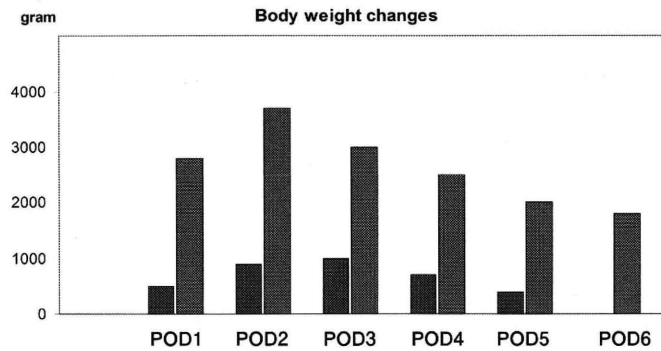
適正な術中輸液と術後アウトカム

サードスペースと不感蒸世を必要輸液量の算定に不要であるとするに残るものは基礎的な維持輸液量と出血や浸出液に対する補充となる。この方針で輸液量を計画し、術後の予後に影響を与えるかをデンマークの全国の病院で多施設検討を行った（表2）。維持輸液量を基本として出血に対しては適宜補充する輸液療法になるが、当時はそれまでの輸液量よりもかなり少なくなるのでrestricted（制限）輸液療法と呼称したが、現在では、制限しているわけではなく、必要量を与える輸液療法であり、過剰に入れないという意味でzero-fluid balanceという用語が使われている。この臨床研究では、従来の計算式で行った方法とzero-fluid balanceで行った方法の予後を検討した。

この多施設検討では術中に入れた輸液が術後どの程度体内に残るかが注目された。その結果、体重増加が7日間も持続することから（図2）、従来の計算式に基づいた術中に入れた輸液は術後7日間残ることがわかった。術後の予後はあきらかにzero fluid balanceが優れていた。すべての合併症、手術部位の合併症、心血管イベントいずれの項目でも有意な差が得られた（表3、4）。

表2 多施設検討での制限輸液群と標準輸液群

	Restricted regimen	Standard regimen
Epidural	No preloading	500 ml HES 6% ®
Loss to third space	No replacement	Replaced by NaCl 0,9% 7 ml/kg first hour 5 ml/kg 2. and 3. hour 3 ml/kg following hours
Perspiration during fasting	Up to 500 ml glucose 5% depending on the oral intake the previous 6 hours	500 ml NaCl 0,9%
Blood loss	Volume to volume with HES 6% ® Blood component therapy started at loss >1500 ml	≤ 500 ml: 1000-1500 NaCl 0,9% > 500 ml: additional HES 6% ® Blood component therapy started at loss >1500 ml



POD : post operating day

図2 術後の体重の変化

右カラム：従来通りの輸液療法で管理した群

左カラム：輸液量を制限した群

手術中に輸液により増加した体重が元に戻るには術後6日以上を必要としている。輸液を制限した群では体重増加は1kg以内に留まっている。

表3 制限療法群と従来の輸液療法群の合併症発生率

TABLE 3. Number of Patients With Complications (Per-Protocol Analysis)

	Blinded Assessment			Unblinded Assessment		
	Restricted Group	Standard Group	P value	Restricted Group	Standard Group	P value
Overall complications	21	40	0.003	21	43	0.000
Major complications [†]	8	18	0.040	8	19	0.026
Minor complications [†]	15	36	0.000	15	37	0.000
Tissue-healing complications [†]	11	22	0.040	10	24	0.009
Cardiopulmonary complications [†]	5	17	0.007	4	18	0.002

n = 69 in restricted group and n = 72 in standard group.

[†]Number of patients in subgroups does not add up to number of overall complications because some patients had more than 1 complication.

表4 両群の死亡率

Mortality				
	Restricted group	Standard group	P value	Absolute risk reduction (95% CI)
ITT-analysis	0	4 (4.7%)	0.12	5.6% (0.3% - 10.9%)
Per protocol analysis	0	4 (5.6%)	0.13	4.7% (0.2% - 9.1%)

この臨床研究の結果を受けて多くの臨床研究が行われた。いずれも輸液を制限した方が予後が優れていた（図3, 4）。したがって、これまでの輸液療法は過剰であり、輸液制限療法は制限ではなく、適正輸液であり、体重を増加させない zero-fluid balance と呼称されるようになった。

なぜ、晶質液の過剰輸液は有害か？

晶質液の過剰輸液は様々な術後合併症と関係するが、特に手術部位の治癒過程に影響を与えるとする大きな問題になる。実験的に輸液量を 3mL/kg/h, 9mL/kg/h, 36mL/kg/h 与え、ラットの腸管の吻合術の4日後の予後を調べた報告で

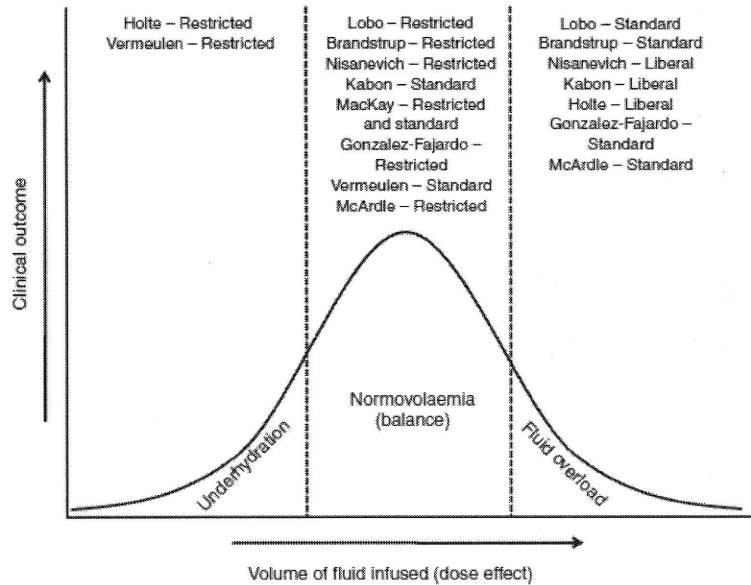


図3 輸液療法の群分け比較試験と輸液量

それぞれの比較試験では輸液量の設定が大きく異なっている。いずれの比較試験でも normovolemia に属する群が優位性を示した。

Fig. 2 Forest plot of postoperative complications amongst the seven trials included

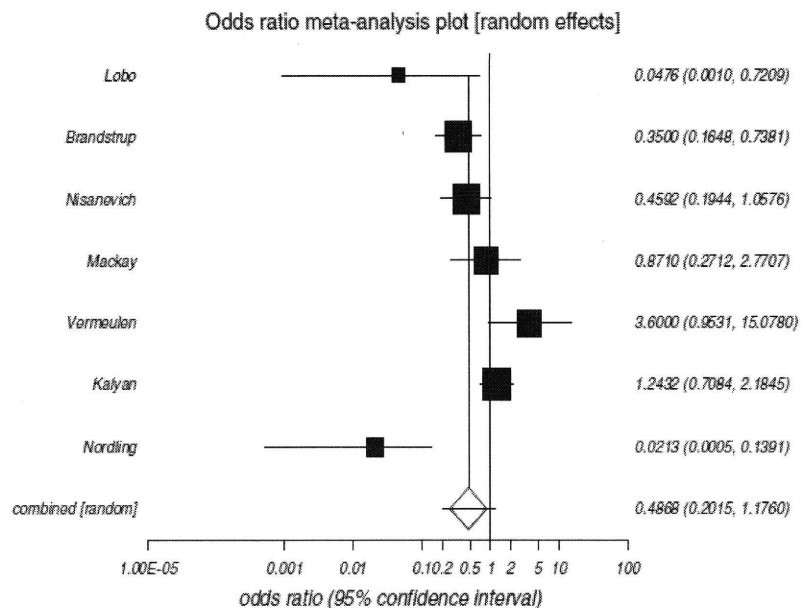


図4 輸液療法の比較試験のメタアナリシス

は腸管の縫合部を哆開させる圧力およびコラーゲンの形成を示すhydroxyprolineの量は大量輸液群では有意に低く、創傷の治癒が遅れていることを示している（図5）。組織標本では粘膜下に細胞が疎の層が見られ、粘膜下浮腫が確認されている（図6）。過剰輸液は術後数日残留するので縫合部の治癒促進が進む術後数日の浮腫は手術成績を悪化させることが示されている。また、手術部

位の炎症も過剰輸液により促進することも示されている。

Goal-directed fluid therapyとzero-balance輸液療法の相違

術中の輸液は必要な量を与えようという考え方から、必要な量を一回拍出量を増やすこと（Goal）を指標に輸液を与えるという方法が考案された。

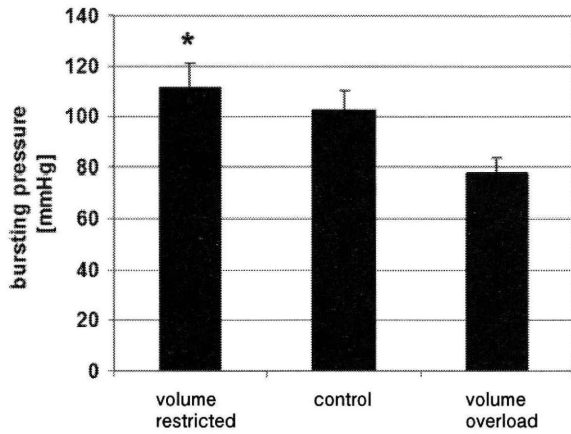
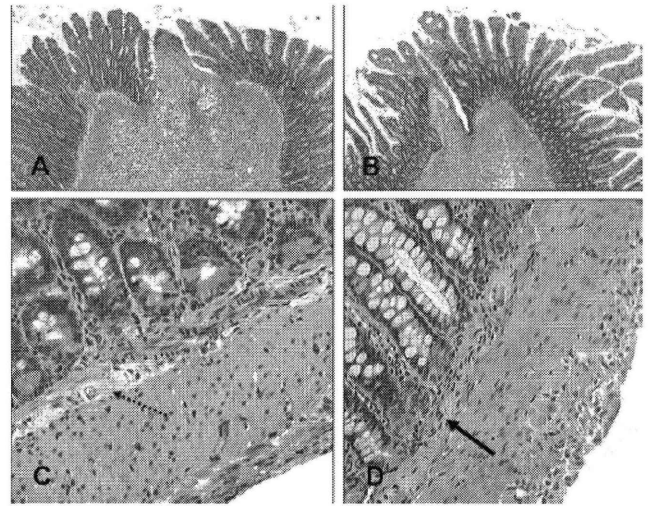


図5 輸液療法の違いによる創部の治癒の違い

縦軸に腸管の縫合部を開くための内圧を示している。輸液が多いと容易に縫合部がはがれやすいことがわかる。



Marjanovic G et al Ann Surg 2009;249(2):181-5

図6 輸液量による腸管の粘膜下浮腫の違い

A, Cは従来通りの輸液群, B, Dは制限輸液群である。A, Cには粘膜下に浮腫が認められる。

Figure 4

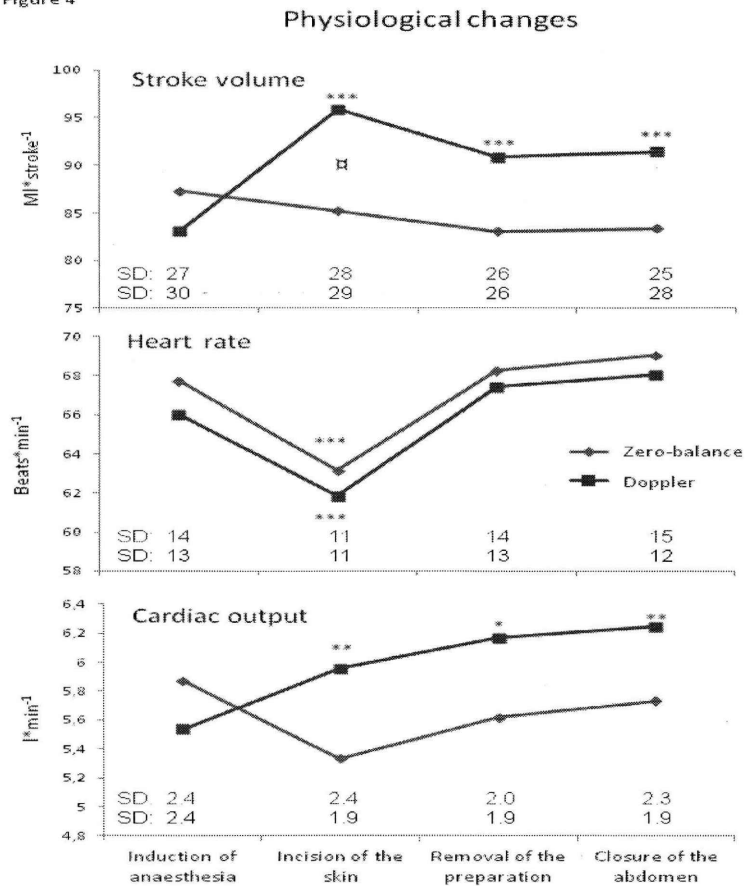


図7 GDTとzero-fluid balanceの循環動態の違い

GDT 群では SV, CO ともに高く保つようにコントロールしているため zero-fluid balance 群と比較してこれらの指標は高く保たれている。しかし、術後の合併症の発生率は両群間には差は認められなかった。

表 5

	Zero-balance group	Doppler group	P-value
Intra operatively Over all	1491 (1092) ml	1876 (856) ml	p=0.019
Intra operatively, Voluten	475 (598) ml	810 (543) ml	p<0.0005

輸液量は一回拍出量を決めるものでもなく、手術中に一回拍出量が多いほどよいという循環管理上のメリットも曖昧であるが、患者個人に合わせた tailor made の管理法としてそれまでの画一的な輸液療法よりは一歩進んだ考え方である。この結果を見てみると確かに手術中の一回拍出量、心拍出量は Goal-directed fluid therapy の方が高く保たれるが（図7，表5），術後の合併症の発症率を見ると両群間には差が認められなかった。したがって、輸液を漫然と行うのではなく、個人個人に合わせることで輸液量を減らすことには意義があったが、必ずしも心拍出量を高く保つため

に輸液をするものではないと結論づけられる。

まとめ

1. サードスペースへの喪失は存在しない。
2. 腹腔からの不感蒸泄は少ない。
3. 晶質液の過剰投与は危険である。zero-balance 輸液療法は予後を改善する。
4. 過剰輸液は吻合部の安定性を低下させ、炎症を促進する。
5. 過剰輸液がない限り一回拍出量を高く保つ管理法は有益でも有害でもない。