

マクロとミクロの視点からの輸液療法の考え方

杏林大学麻酔科学教室 鵜澤康二

キーワード：長時間手術， DSC：Dorsal Skinfold Chamber， ポルベン，

SVV：Stroke Volume Variation

連絡先：杏林大学麻酔科学教室

〒181-8611 東京都三鷹市新川6-20-2

Tel : 0422-47-5511

E-mail : kohji.fentanyl@gmail.com

要旨

術中の輸液療法に関して、マクロな視点とミクロな視点で再考した。Goal directed therapy (GDT) の輸液管理は、画一的ではなく様々なプロトコールが存在する。輸液療法の決定要因は、患者の全身状態や手術時間など様々な要因で決定されるべきである。長時間手術の輸液管理に関する多田羅理論は、臨床的有用性が高い。さらに膠質液投与のタイミングやその量が重症患者麻酔管理の予後を左右する可能性がある。動物実験において、Voluven® (6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection:VOL) は、内皮細胞表層のglycocalyx (GLX) 層を保護する可能性が示唆された。出血モデルではその予後を改善させ、敗血症モデルでさえ分子量40kDaのデキストランの初期血管外漏出を有意に抑制した。長時間手術の輸液や急性出血時のVOLの投与は、患者の予後を改善する可能性がある。

【背景】

周術期の輸液管理の考え方は、ここ数年で劇的な変化を遂げている。つい10年前までは、我々麻酔科医は4-2-1ルールや術前脱水量の補正などを考え、術中輸液を投与してきた。さらに長時間開腹手術ともなれば、サードスペースの輸液量も十分投与するように教育され、かなりの大量輸液を術中に投与してきた。まさにこれこそがLiberal Fluid Therapyであった。その後、大量晶質液輸液による弊害が明確になるにつれ、Restrictive Fluid Therapyが報告され、さらにGoal directed therapy (GDT) へと術中の輸液管理方法が変化して行った¹⁾。しかし、GDTが標準化された最良の輸液療法とは言えず、明確な問題点も存在する。例えば、ほぼ全てのGDTの

研究で、輸液負荷のコロイド投与量は体重換算で投与されていない。また個々の研究で少しづつプロトコールが異なっていることも日々の臨床では、大問題である。さらに新しい考え方としてZero Fluid Balanceをコンセプトにした輸液方法も報告されている²⁾。しかし、長時間手術の輸液管理の分野では、メタアナリシスは皆無に等しい。また、「輸液管理のエンドポイントを何にするか」「どのタイミングで膠質液を投与したらよいか」など未だに結論が出ていない。さらに投与するタイミングによってはHydroxyethyl starch (HES) 製剤の種類の違いで効果が異なるようである³⁾。今後の研究が待たれる。

杏林大学中央手術室での長時間開腹手術に使用した輸液投与量を麻酔科レジデント対象に後方

Table 杏林大学手術室での麻酔科レジデントの長時間開腹手術群における総輸液量の推移

杏林大学での長時間消化器手術の術中輸液の推移(手術時間6h以上の消化器外科手術)			
研修医	R1年目	R2年目	
	平均投与速度(件数) HES製剤投与割合	平均投与速度(件数) HES製剤投与割合	平均投与速度(件数) HES製剤投与割合
レジデントA	5.02ml/kg/h(3) 31.4%		
レジデントB	4.55ml/kg/h(5) 53.4%	4.32ml/kg/h(5) 39.2%	3.79ml/kg/h(4) 47.2%
レジデントC		5.21ml/kg/h(9) 52.2%	他病院に出向
レジデントD	6.29ml/kg/h(4) 44.8%	3.91ml/kg/h(12) 49.3%	2.9ml/kg/h(2) 45.9%

麻酔科経験年数が増加するにつれ、総輸液量は減少する傾向。

視的に調査すると、臨床経験年数が増えるに従い術中輸液量を制限する傾向にあり、膠質液は輸液総量の約半分近くの割合で投与されていた(Table 1)。本稿では、私たちが取り組んだマクロ及びミクロの視点からの輸液療法研究「Macro & microcirculation approach」について述べる。本稿が、今後の輸液の考え方の一助となることを期待する。

【Macro circulation approach】

研究課題名「長時間手術の輸液戦略に関する術式、輸液の種類や手術時間についての検討」(2012.7. 杏林大学医学部臨床疫学研究審査委員会承認済)を提示する。

開腹手術時の輸液と手術時間の関係について、2009年に多田羅らが報告した「A Mathematical Model」(組織間浮腫と血管内容量減少の関係をシミュレーション解析したモデル)⁴⁾は、長時間手術の輸液戦略を考察する上で非常に重要である(Fig.1)。我々は、この数学的モデルの臨床的妥当性について、術式、手術時間、輸液の種類及び輸液速度の比較を含めて検討した。方法は、後ろ向き観察研究、観察期間は連続4カ月間であった。対象は当院中央手術室で行われた定時手術のうち手術予定時間が4時間以上で、かつ術中FloTrac®

を使用した連続50症例。American Society of Anesthesiologists-Physical Status (ASA-PS) 4以上、心房細動、心機能低下症例は除外した。麻酔記録より、Stroke Volume Variation (SVV), Stroke Volume Index (SVI), 輸液量、概算の輸液速度等を抽出し、開腹手術群と非開腹手術(主に形成外科手術群)を比較検討した。

両群のSVVを比較すると手術開始1.5時間後及び3.5時間後にSVVの解離が生じた(Fig.2)。さらに開腹手術群の中で出血量が1000ml以下の症例を抽出した群を低出血開腹群とし、非開腹手術群と比較すると、SVVの解離はより顕著であった(Fig.3)。また開腹手術群内の症例を総輸液量及び概算の輸液速度で比較した。7ml/kg/h以上と以下で比較すると7ml/kg/h以上投与した群においては、SVVが手術開始後1.5時間及び3.5時間後に上昇する傾向であった。つまり輸液を多く投与した方がかえってSVVを上昇させる結果となった(Fig.4)。さらに開腹手術群の症例でHESの投与速度と投与タイミングに関して検討した。手術開始4時間以降のHESの投与速度が2ml/kg/h以下の群よりも2ml/kg/h以上の群でSVVの上昇は、抑制された(Fig.5)。つまり手術の後半に適切な量のコロイドを投与することによりSVVは安定した。

手術時間と晶質液投与速度の関係

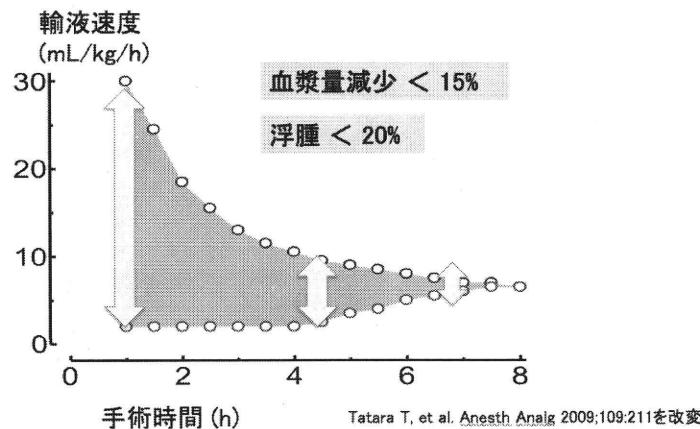


Fig.1 Dr.Tataraによるシミュレーション解析

組織間浮腫を20%未満、血漿量減少を15%未満に抑えるという条件のもとで輸液管理をする場合、短時間手術では、安全域は広く、長時間症例では狭くなる。手術開始4時間以降には4～10ml/kg/h、6時間以降では6ml/kg/hの輸液が適性であると提案されている。

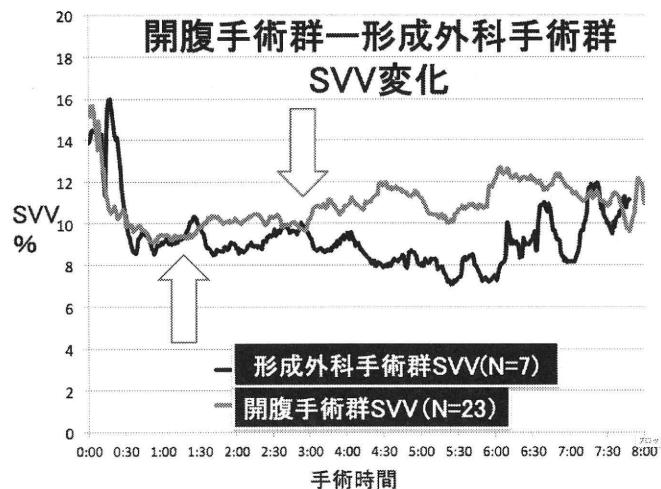


Fig.2 開腹手術群 - 形成外科手術群 SVV 変化

手術時間が、1.5時間で両群SVVは、解離し、3時間後に重なるが、3時間以降に2度目の解離が始まる。術中SVVは輸液管理指標として用いているが、3時間以降に開腹手術群では、SVVが上昇した。

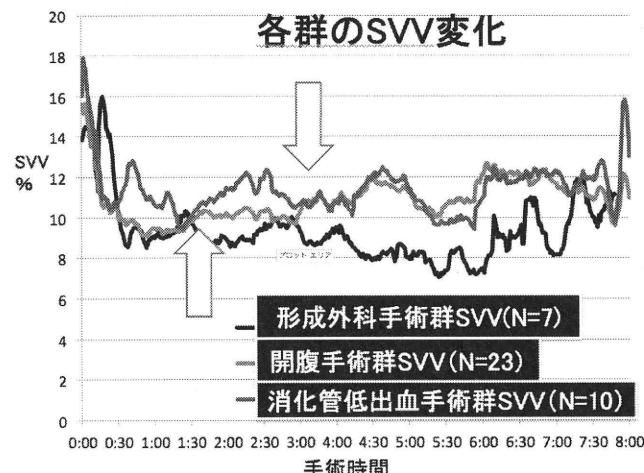


Fig.3 Fig.2 のグラフに低出血開腹群を追加したグラフ

低出血開腹群ではSVVの解離は、より顕著になる。

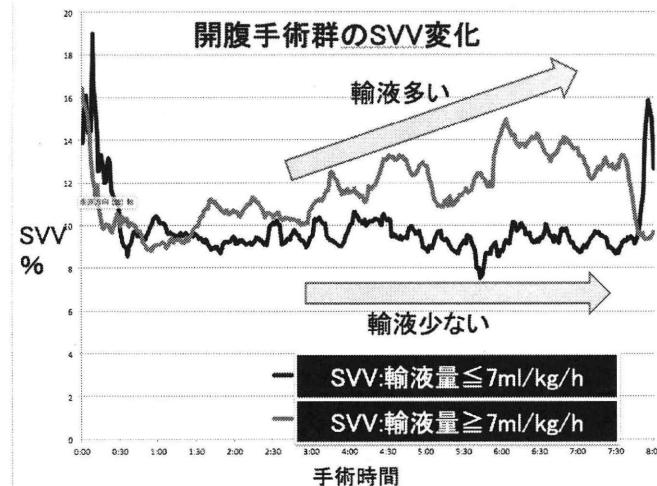


Fig.4 開腹手術群の総輸液量による SVV の変化の比較

単位時間当たりの輸液量が 7ml/kg/h 以上投与した群では、かえって SVV は上昇し、 7ml/kg/h 以下に制限した群では、SVV は安定した。



Fig.5 開腹手術群の HES 投与速度による SVV の変化の比較

手術開始後 4 時間以降の HES 投与量が 2ml/kg/h 以上の群では、SVV が安定した。

そもそも SVV の解離とは、何を意味するのであろうか。一般的に SVV は動的パラメーターであるので、その瞬間の循環血液量の減少を示唆すると考えられている。つまり SVV の変化は、何らかの原因で、循環血液量が変化したか、もしくは呼吸パターンが変化したことに起因する。今回の後ろ向きの研究は、呼吸器管理に関しては調査していないので、限定的な考察となるが、人工呼吸器管理の変化がないと仮定するならば、低出血開腹群と非開腹手術群の SVV の解離は、消化管壁へのサードスペースの水分移動と考えるのが妥当であろう。手術開始3時間以降の SVV の解離が急増することは、この時期にサードスペースへ

の水分移動が急劇に増加すると考えるのが必然であろう。これは、手術開始3～4時間後以降に、多田羅らが解析した輸液速度の安全域が徐々に減少する結果と合致する。つまり、多田羅らによるシミュレーション解析は、臨床での妥当性が高いことを強く示唆する。さらに長時間開腹症例においては、総輸液量を増加させず、4時間以降の HES 投与量を 2ml/kg/h 以上投与することで組織間浮腫を抑制できる可能性がある。術後の体重増加が術後合併症増加に関与していること⁵⁾を考慮すると、HES の「適切な投与」とその「適切なタイミング」は、術後の予後改善を期待できる可能性が高い。

[Micro circulation approach]

研究課題「重症病態における内皮細胞機能の解明」(科学研究費助成研究課題番号：26861248)を提示する。敗血症や急性出血など重症病態では内皮細胞の透過性亢進、間質の浮腫、さらに末梢循環障害が起き、組織低酸素が惹起される。我々は、重症病態時のHESの投与が、内皮細胞を保護し血管透過性の亢進を抑制し、末梢循環を改善するという仮説を立て、敗血症モデルと急性出血モデルの二種類の実験を行った。マウスの敗血症モデルと急性出血モデルにおける輸液療法後の血管透過性を蛍光マーカーで標識したデキストラン (fluorescein isothiocyanate-dextran : FITC-DEX) の血管外漏出で観察した。方法は、BALB/CマウスにDorsal Skinfold Chamber: DSCを装着し (Fig.6)，1週間飼育し、DSCが安定したところで実験を開始した（動物実験は国立保健医療科学院動物実験倫理指針を遵守）。DSCを移植したマウスにLPSを投与し、敗血症モデルを作成した (Fig.7)。マウスを3群に分け、体重減少の50%量のVoluven® (6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection) を投与 (HES群, N = 7), 同量の生理食塩水を投与 (生食群, N = 6), 投与なし (対照群, N = 6)とした。同様に群分けされた急性出血モデル (1.5ml脱血/約70%脱血: Fig.8) に関する検討も行った。敗血症モデルでは、

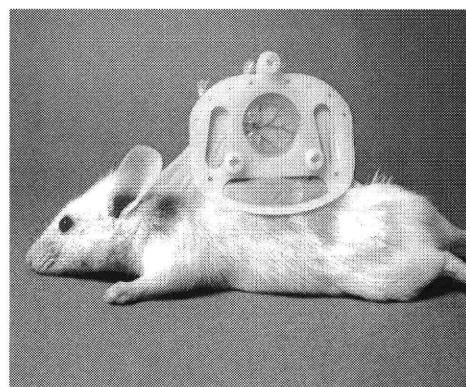


Fig.6 Dorsal Skinfold Chamber: DSC

DSCを装着後に適切な温度管理環境下で1週間1匹ずつ各ゲージで飼育した。

FITC-DEX75kDaで、血管外蛍光強度の上昇を有意に抑制した ($P < 0.05$) (Fig.9)。急性出血モデルでは、FITC-DEX40kDaの間質での初期血管外蛍光強度は、生食群と比較するとHES投与群 ($N = 5$) で抑制される傾向にあった (Fig.10)。さらに血液ガス分析では、ほぼ全てにおいて有意にHES群で改善しており (Fig.11), 7日間生存率も有意にHES群で改善した (ログランク検定, $P = 0.0165$) (Fig.12)。急性出血モデル実験の画像解析では、VOL®投与によりFITC-DEX40kDaの初期血管外漏出を抑制した。これは、VOL®が病態初期の直接的かつ物理的な内皮細胞保護作用⁶⁾を示す可能性を支持する。つまりVOL®の投与により血管透過性亢進が抑制され、末梢循環が

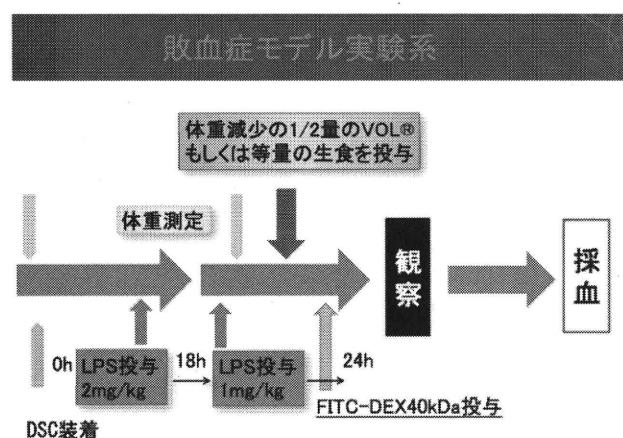


Fig.7

敗血症モデル実験プロトコール DSCを装着後、1週間程飼育し、チャンバーが安定したところで、LPSを2mg/kg腹腔内投与し、その後18時間後に、再度1mg/kgを腹腔内投与し敗血症モデルを作成した。VOL®群は体重減少量の半分を尾静脈より投与し、生食群は等量を投与した。

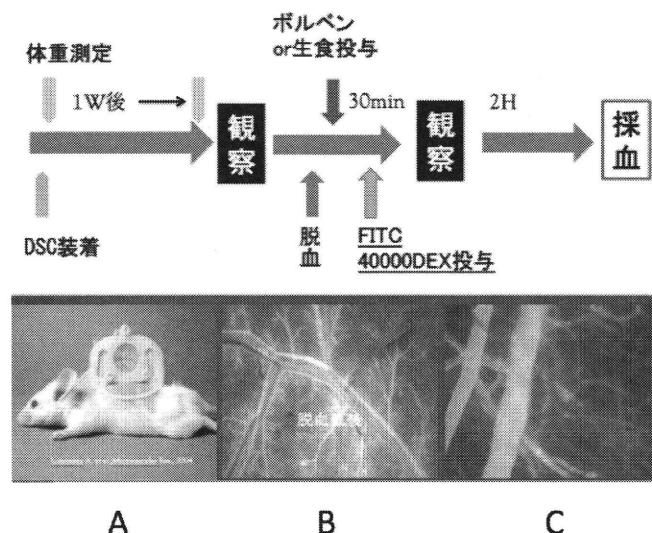


Fig.8 急性出血モデル実験プロトコール

各群、脱血量と等量の輸液を総頸静脈より投与しし、FITC-DEX40kDaを投与し、観察した。A:DSC。B:脱血直後の低倍率(×2)の画像。80 μm前後の動脈の内腔の狭小化を認める(矢印)。C:FITC-DEX40kDa投与後の高倍率(×20)の画像

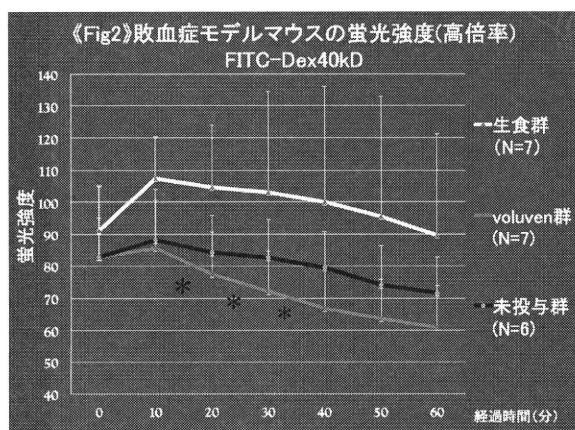


Fig.9 敗血症モデルマウスの蛍光

倍率×20の画像解析結果。3群の血管外におけるFITC-Dex40kDaの蛍光強度平均値を測定。VOL[®]は、蛍光色素投与後初期に血管透過性を有意に抑制した。

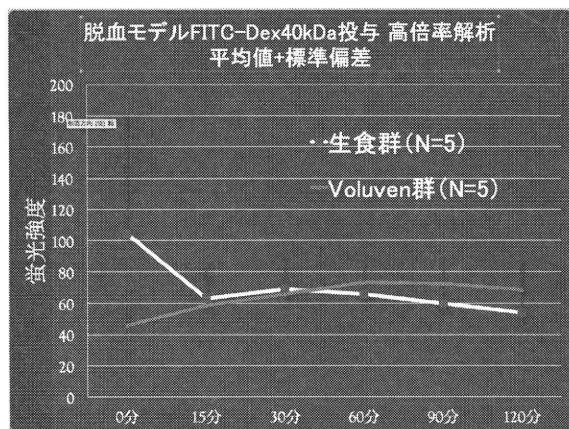


Fig.10 急性出血モデルマウスの蛍光強度

倍率×20の画像解析結果。生食群、VOL[®]群の血管外におけるFITC-Dex40kDaの蛍光強度平均値を測定。

急性出血モデル 血液ガス分析			
血液ガス分析	生食群(N=8)平均値(±SD)	VOL群(N=10)平均(±SD)	P値(Welcht)
脱血前:SaO2	56.75(±12.59)	59.2(±10.97)	0.671
脱血前:Lac	1.46(±0.52)	1.02(±0.45)	0.084
脱血後:pH	6.974(±0.067)	7.056(±0.061)	0.017
脱血後:PO2	43.25(±9.32)	44.5(±6.95)	0.757
脱血後:BE	-11.75(±4.10)	-6.7(±2.91)	0.011
脱血後:HCO3	19.9(±3.17)	23.8(±2.36)	0.014
脱血後:SaO2	50.25(±12.26)	57.5(±12.21)	0.231
脱血後:Lac	4.07(±1.16)	2.44(±1.54)	0.021
脱血後:Hb	5.86(±1.08)	3.97(±0.84)	0.001

Fig.11 急性出血モデルでの各種輸液投与後の血液ガス分析比較

VOL[®]群では、生食群と比較してほとんどのデータの改善を認める。

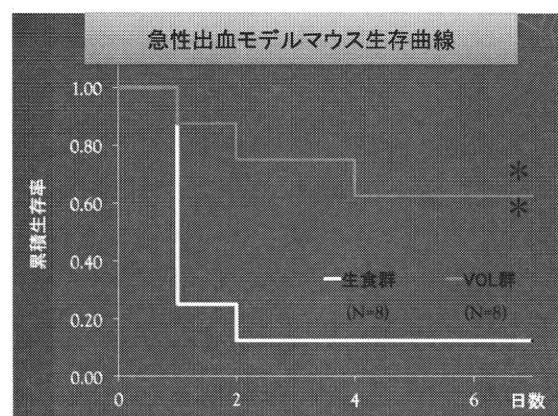


Fig.12 急性出血モデルマウスの各種輸液による7日間生存曲線

VOL[®]群は、有意に生存率を改善した。

維持され、虚血性低酸素症による嫌気性代謝、乳酸産生を抑制し、結果的に急性出血モデルマウスでは、その生命予後を改善したと推察できる。さらに敗血症モデルにおいては、VOL[®]投与で10, 20, 30分後においてFITC-DEX40kDの血管外蛍光強度が有意に減少した($P < 0.05$)。処置後の乳酸値(mmol/L)は生食(1.9 ± 0.50), VOL[®](2.1 ± 0.61), 非投与(2.2 ± 0.51)で有意差はなかった。この結果から、敗血症群でのVOL[®]の投与効果は、限定的であると考えざるをえないが、一方で効果的な投与のタイミングが存在することも示唆している。

血管内皮の表層には、glycocalyx(：GLX)層と呼ばれるマイナスに荷電した層があり、血管内外の物質透過性制御をはじめ、様々な生理機能に、重要な役割をしていることから近年注目されている⁷⁾。GLX層はヘパラン硫酸・ヒアルロン酸といったプロテオグリカンや、糖タンパク質、糖脂質などが存在し、内皮細胞—内皮細胞間や間質—血管内の物質輸送に関して複雑なネットワークを形成していると報告されている⁸⁾。さらに、敗血病病態ではGLX層が崩壊し、血管透過性が亢進することが明確にされている⁹⁾。急性出血モデルの血管外漏出パターンを考慮すると、VOL[®]投与による血管内皮保護効果やシーリング作用が影響している可能性がある。今後はこの実験系でHES-FITCを作成し実際のHESの内皮細胞に対する効果についてその直接的な内皮細胞保護作用に関して観察していく予定である。

【結語】

GDTの輸液管理は、様々なプロトコールが存在し画一的ではない。輸液療法の決定要因は、患者の全身状態や手術時間などで決定されるべきである。適切な輸液管理、何かのターゲット、膠質液の計画的な投与時期などが今後の輸液療法の核心である。

長時間手術の輸液管理に関する多田羅理論は、臨床的な有用性が高く、膠質液の投与のタイミングやその量が重症患者麻酔管理の予後を左右する可能性がある。今後、その投与タイミングや量、

その適応など厳密な評価がなされるべきである。

VOL[®]は、内皮細胞表層のGLXを保護する可能性が示唆される。出血モデルでは、その予後を改善させ、敗血症モデルでさえ、FITC-DEX40kDaの初期血管外漏出を有意に抑制した。状況により、敗血症の重症度によっては、集中治療室でのVOL[®]投与の有効なタイミングがあるかもしれない。

【参考文献】

- 1) Zhang J, Qiao H, He Z et al: Intraoperative fluid management in open gastro-intestinal surgery: goal-directed versus restrictive. Clinics 67(10) : 1149-1155, 2012
- 2) Brandstrup B, Svendsen P.E, Rasmussen M et al: Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? Br J Anaesth 109 (2) : 191-199, 2012
- 3) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K et al: A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology. 109 (4) : 723-740, 2008
- 4) Tatara T, Nagao Y, Tashiro T et al: The Effect of Duration of Surgery on Fluid Balance During Abdominal Surgery: A Mathematical Model Anesthe & Analg 109 (1) : 211-216, 2009
- 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. Annals of Surgery. 238 (5) : 641-648, 2003
- 6) Rossaint J, Berger C, Kraft F et al: Hydroxyethyl starch 130/0.4 decreases inflammation, neutrophil recruitment, and neutrophil extracellular trap formation. Br J Anaesth. 114(3) : 509-19, 2015

- 7) Henry CBS, Duling BR: Permeation of the luminal capillary glycocalyx is determined by hyaluronan. Am J Physiol 277 (2) : 508-514, 1999
- 8) Shibani P, Nena M, Marie-Francoise D: Protective Effects of Fresh Frozen Plasma on Vascular Endothelial Permeability, Coagulation, and Resuscitation After Hemorrhagic Shock Are Time Dependent and Diminish Between Days 0 and 5 After Thaw. J Trauma 69(1) : 55-63, 2010
- 9) Hanae K, Akira U, Hayato K et al: Fluorescent Imaging of Endothelial Glycocalyx Layer With Wheat Germ Agglutinin Using Intravital Microscopy. Microsc Res Tech 79 (1) : 31-37, 2016