

周術期輸液としてのHESの役割

埼玉医科大学総合医療センター麻酔科 宮尾秀樹

キーワード：アルブミン，アミノ酸，ヒドロキシエチルスターチ

連絡先：宮尾秀樹

〒185-0024 東京都国分寺市泉町1-13-4

Tel & Fax：042-320-7140

E-mail：miyaoh@me.com

要 旨

Enhanced Recovery After Surgery ガイドラインに「Intraoperative fluids should be balanced to avoid both hypo- and hypervolemia. Intraoperative goal directed fluid therapy should be considered on an individual basis」というのがある。術中輸液管理はハイポボレミアやハイパーボレミアを避けてバランスをとることが望ましい、そのために個人に見合った目標指向型輸液管理を考慮せよということである。手術による出血はハイポボレミアを招く最大の要因である。麻酔による血管拡張は静脈還流を低下させる。外科的出血を絶対的なハイポボレミア、麻酔によるものを相対的なハイポボレミアと呼ぶが、双方とも静脈還流の低下から心拍出量の低下を招く。それに対する処置を細胞外液で行うと大量に輸液が必要であるだけでなく、間質浮腫を起し、術後合併症の原因となりやすい。一方、膠質液は血管内に止まるため、少量で効果的にハイポボレミアを補充できる。同時に開きすぎた静脈系のリザーバーを収縮させる血管収縮薬の併用も効果的である。

アルブミン製剤は膠質浸透圧を維持するのに、特に食道癌や肝臓癌などの大手術時に使われてきた。また、大量出血時の血管内volume expanderとしても使われてきた。アルブミン製剤は術後の低アルブミン血症の対症療法としても使われているが有効性のエビデンスレベルは低い。第3世代HESはアルブミン製剤を代替するだけでなく、アルブミンを凌ぐ性質も持っている。HESは血管内容量を保つため、希釈による術後のアルブミン値の低下は著明であるが、膠質浸透圧の低下は少ない。第3世代HES ボルベン[®]は第2世代HES サリンヘス[®]・ヘスパンダー[®]と比べて止血凝固系への影響も少なく、使用可能量も50mL/kg/日と大幅に増えた。そのため、手術中のみならず、術後のハイポボレミアにも有効である。近年HESの腎障害に対して、欧州を中心に世界的な逆風が吹いた。そのエビデンスとなるRCTを詳細に検討すると第3世代HES ボルベンに関して、死亡率、腎機能に否定的なものは一つもない。第3世代HESは術中、術後の膠質液として、今後の周術期医療を大きく変えるポテンシャルを持った輸液である。

はじめに

外科、輸血部、麻酔科の3領域をカバーする周術期輸液管理には、栄養、電解質、体液、侵襲、酸素代謝等の広範な議論が必要である。その中で膠質輸液の占める役割は体液、侵襲、酸素代謝を

カバーする。我が国におけるアルブミン使用量は年ごとに減っているものの依然として諸外国に比較して高い。アルブミン製剤の適正使用を進める日本輸血細胞治療学会のガイドライン¹⁾や行政当局の指針²⁾も新しくなり、周術期の低アルブミン

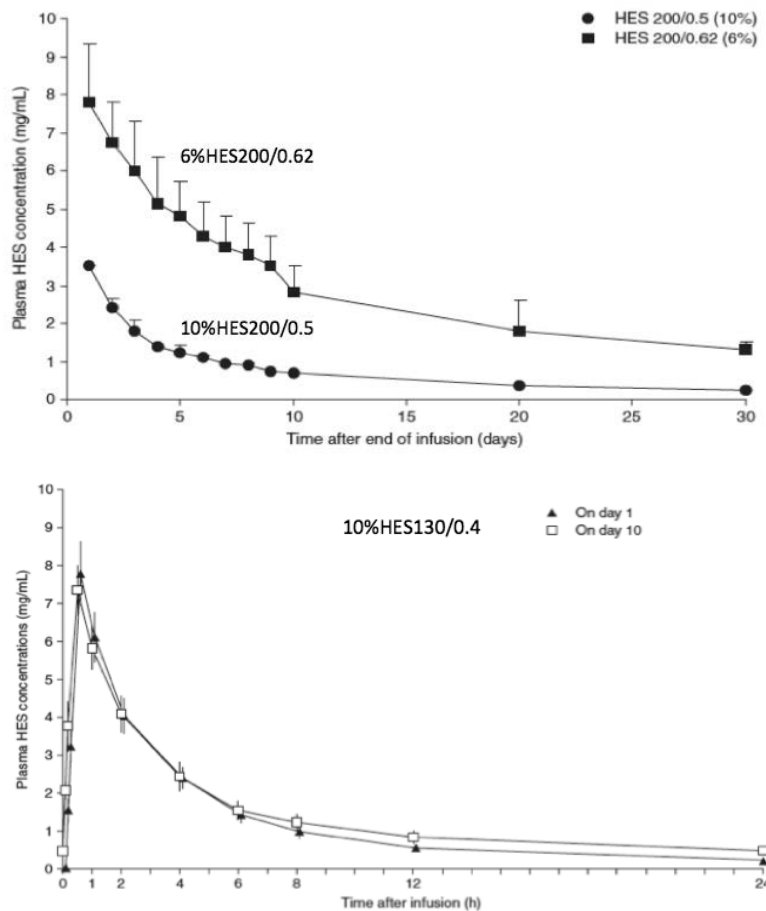


図1 文献⁵⁾より引用. 第2世代HESと第3世代HESの血中濃度の経時的推移. 上段のグラフは第2世代HESである6% HES200/0.62と10% HES200/0.5, 500mlを健康成人に5日間連続投与した時の投与後30日間の血中濃度を示す. 同一分子量でも置換度の違いで血中停滞率がかなり異なっている. 特に置換度0.62のHESは投与後30日まで, かなりの量が血中に存在している. 下段は10% HES130/0.4, 500mlを健康成人に10日間連続投与した時の投与1日目と, 投与10日目の投与後24時間の血中濃度を示す. 24時間でほぼゼロになっているので, 1日目と10日目の血中濃度の推移がほとんど変わらない. このように血中消退率は置換度によって大きく異なり, 安全性に関与する.

血症に対するアルブミン製剤の投与を強く牽制している. 一方, タンパク異化が進む周術期には同化のアクセラもかかっているという新しい知見が出てきている³⁾. この3領域シンポジウムではアルブミン製剤の適正使用の学会指針を示し, 低アルブミン血症に関してはアミノ酸投与によるアルブミン合成を根本的な解決法として示し, 膠質浸透圧維持にはアルブミン製剤ではなく, ヒドロキシエチルスターチ (HES) を使用するという新しい考え方を示すことを目的としている.

HESはアルブミンに替わる代用血漿製剤として世に出たが, 有効性の議論の前に, 腎障害, 凝固障害といった安全性の問題が常にクローズアップされてきた. HESは第3世代になってその安全性はかなり向上したが, 安全性に関する論文の誤っ

た解釈は後を絶たない. 新旧世代HESをひとくくりにして, 安全性を論ずるのは問題が多い^{4,5)} (図1). 次世代周術期輸液管理のHESの役割を論ずる前に, この安全性の問題を議論した上でないと前に進めない状況である. また, アルブミンと第3世代HESを対比した研究をいくつか紹介し, 最後にアミノ酸輸液について論ずる.

I. 第3世代HESの安全性

1. 止血凝固系

HESの止血凝固系に対する作用点は①血小板が破綻した血管下組織に接着する場所, ②活性化した血小板の凝集点, ③凝集血小板の上に覆いかぶさるフィブリンネットの生成点, の3点である⁶⁾. この中で, ②の活性化した血小板の凝集を阻害す

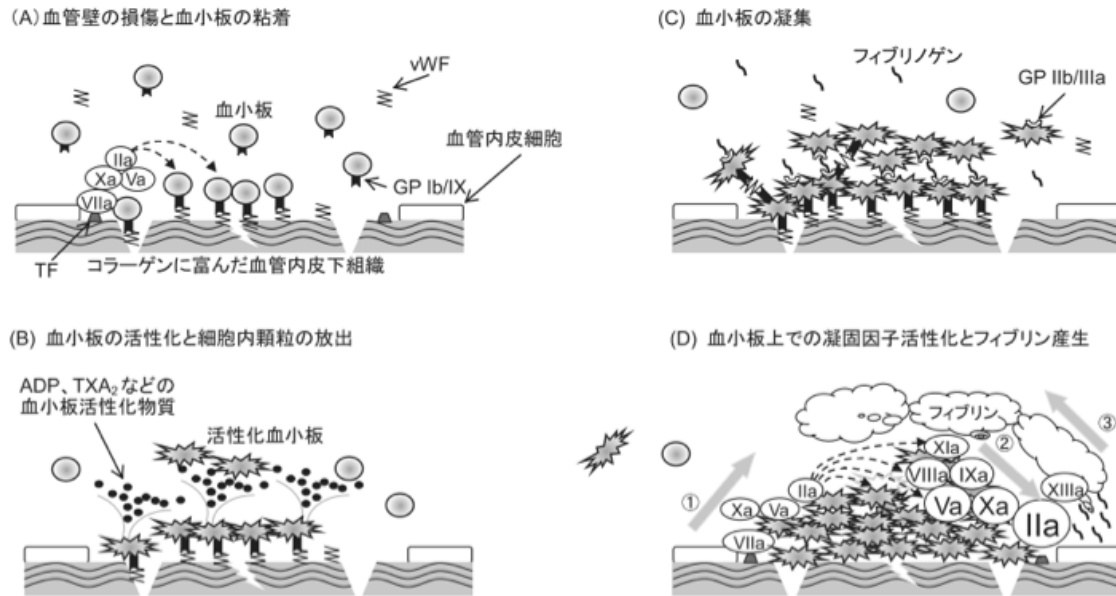


図2 血管損傷部位での止血機序とHESの阻害点

HESは(A)の血小板の粘着、(C)の血小板の凝集、(D)のフィブリンネットの形成を阻害するが、(C)の血小板の凝集阻害が最も強い

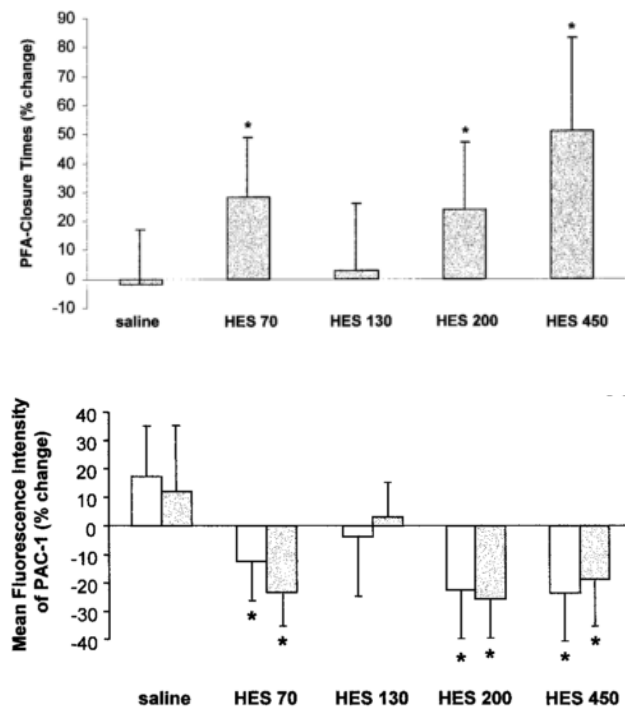


図3 生理食塩液を対照とした、第1世代HES (HES450)、第2世代HES (HES70, HES200)、第3世代HES (HES130)の血小板機能に及ぼす影響。上段は血小板機能の総合的な評価、高いほど血小板機能低下を示す。下段はADP (白抜き)とTRAP: thrombin receptor activator peptide (灰色)による血小板の活性化時のGPIIb/IIIa複合体の活性を表す。GPIIb/IIIa複合体の活性が低いと血小板の凝集が起こりにくい。血小板機能に関して、HES130は生食と同等の成績を示した。文献⁷⁾より引用。

ることがHESの最も強い副作用と云われている。この活性化血小板の凝集にはGPIIb-IIIaという物質が不可欠で、このGPIIb-IIIaが血小板表面に付

着するのをHESが阻害する(図2)。Franzら⁷⁾は血小板機能に関するHESの世代間の相違を検討した。図3は血小板機能やGPIIb-IIIaの活性で

表 1 CHEST study における急性腎障害と腎代替療法率

	HES	生食	相対危険度	P 値
Risk	1784/3309 (53.9)	1899/3335 (56.9)	0.95 (0.91 to 0.99)	0.013
Injury	1130/3265 (34.6)	1254/3300 (38.0)	0.91 (0.85 to 0.97)	0.004
Failure	337/3243 (10.4)	302/3263 (9.3)	1.12 (0.97 to 1.30)	0.12
RRT 率	235/3358 (7.0)	196/3384 (5.8)	1.21 (1.01 to 1.45)	0.04
RRT 期間	5.6 ± 0.4 日	5.5 ± 0.4 日		0.86

数字は症例数 / 母数, カッコ内は%

Risk: クレアチニン (Cr) が 1.5 倍以上か GFR が 25% 以上減少, または尿量 0.5ml/kg/h が 6 時間以上, Injury: Cr が 2 倍以上か GFR が 50% 以上減少, または尿量 0.5ml/kg/h が 12 時間以上, Failure: Cr が 3 倍以上か GFR75% 以上減少または Cr が 4mg/dl 以上, または尿量 0.3ml/kg/h が 24 時間以上, または無尿が 12 時間以上, RRT: 腎代替療法. 文献⁸⁾より引用. 表内の数値は 2017 年に若干変更された.

表 2 コロイドに関する大規模研究の腎機能と死亡率に関する結果

コロイドのRCT	対象患者	使用コロイド	対照薬	腎障害			死亡率		
				対照有利	有意差なし	コロイド有利	対照有利	有意差なし	コロイド有利
SAFE:2004	集中治療患者	4% アルブミン	生食		○		○ 頭部外傷		
WISEP:2008	重症敗血症	10%HES200/0.5	乳酸リンゲル	○				○	
FIRST:2011	重症外傷	6%HES130/0.4	生食			○		○	
6S:2012	重症敗血症	6%HES130/0.42	酢酸リンゲル	○			○		
CHEST:2012	集中治療患者	6%HES130/0.4	生食		○ RRT	○ RIFLE		○	
CRYSTMAS:2012	重症敗血症	6%HES130/0.4	生食		○			○	
CRISTAL:2013	集中治療患者	膠質液	晶質液		○				○コロイド
ALBIOS:2014	重症敗血症	20%アルブミン + 晶質液	晶質液		○			○	

RCT: randomized control trial, SAFE, WISEP, FIRST, 6S, CHEST, CRYSTMAS, CRISTAL, ALBIOS 各 study. ":" の後の数字は発表年.

RRT:CHEST study では腎代替療法発症率は生食群有利であったが, 重症度補正後有意差なし, 腎代替療法期間には有意差なし. RIFLE:RIFLE クラリティアによる急性腎障害発症率. CRISTAL study の使用コロイドはゼラチン, デキストラン, HES, アルブミン.

あるが, 第3世代HES130は生理食塩液と同等であるのに対して, 第1世代HES450, 第2世代HES70, HES200は血小板機能を抑制し, GPIIb-IIIaの活性を弱めている.

このように第3世代HESの血小板止血機構への影響は旧世代HESに比べてもっとも少ない. 止血凝固系に対する第3世代HESの臨床例は後述のアルブミン製剤との比較で示す.

2. 腎機能障害

旧世代HESの腎機能障害は広く知られているが, 第3世代6%HES130/0.4 (ボルベン[®]) を使用し

た最も大規模で有名なprospective randomized control studyはCHEST study⁸⁾であり, 生理食塩液をコントロールに7000名近くの集中治療患者を対象にしている. 主要評価項目の死亡率には有意差はない. RIFLE criteriaを用いて急性腎障害 (AKI) を評価し, AKI発生率は6%HES130/0.4群が少なく, 腎代替療法 (RRT) 率は6%HES130/0.4群が多いという結果であった. しかし, RRT期間には有意差はない (表1). ちなみに, SAFE study⁹⁾ではRRT期間のみで比較し, 生食とアルブミンでRRTに差はなくアルブミンは安全であると結論し

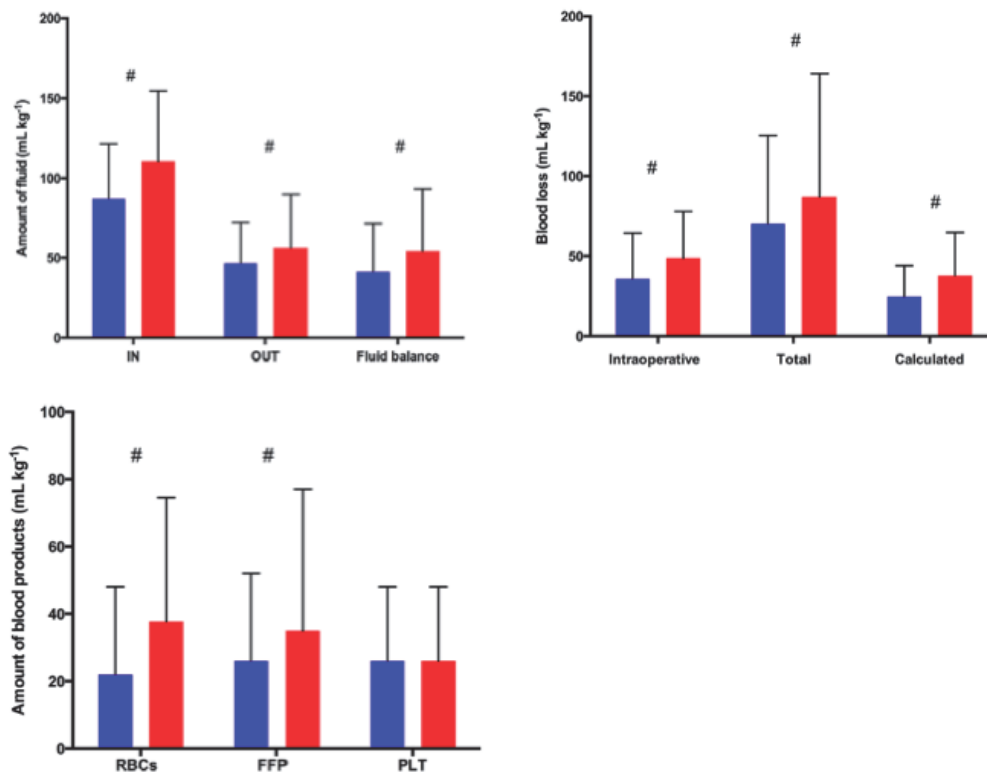


図4 小児開心術における水分バランス(左上), 出血量(右上), 輸血量(左下)の比較. 青が6%HES130/0.4, 赤が4%アルブミン製剤. #: $P < 0.001$. 文献¹⁴⁾より引用

ている(頭部外傷でのアルブミン群は生食群より死亡率が高い). 筆者はSAFE studyやCHEST studyの結果から導かれる結論に違和感を覚える. ちなみにSAFE studyもCHEST studyもANZICというオセアニア集中治療学会が主催しているが, オセアニアではアルブミン製剤は無料で政府から支給されているために, 結果の解釈に何らかのインセンティブが働く可能性はある. 表2にコロイドに関する近年のRCTの結果を簡略に示した. 同じ第3世代HESでも6S study¹⁰⁾で使用されたポテトデンプン由来の6%HES130/0.42/6 (Tetraspan[®])はamylose成分が多く, ポテト由来のHESは腎障害が出やすいという報告がある. VISEP study¹¹⁾は第2世代10%HES200/0.5を使用している. 表2の中で, 6%HES130/0.4 (ボルベン[®])を対象にしたRCTで腎障害を示した研究はない. 重症外傷を対象にしたFIRST study¹²⁾ではHES130/0.4の方が急性腎障害の発症が低く, またCRISTAL study¹³⁾のサブグループ解析では, HES群の死亡率が生食群より有意に低い結果であった. この中で, CRISTAL studyは膠質液(ア

ルブミン, HES, ゼラチン, デキストランなど)対晶質液をハイポボレミックショック患者を対象に行なった研究であり, 90日死亡率で膠質液有利というユニークな結果を出している. この結果から他の大規模研究を検討すると, VISEP, 6S, CHEST studyでは循環系の不安定なショック患者を対象にしているわけではない. ICU入室直後の不安定な病態が初期治療により安定した後に輸液の割付を行なっている可能性がある. 循環の安定している患者への膠質液投与の意義は少ない. すなわち, CRISTAL studyは病態に応じた適正な輸液選択が結果につながったと思われる.

II. 第3世代HESとアルブミン

Lindenらは小児心臓手術における6%HES130/0.4と4%アルブミン製剤を傾向スコアを使って比較した研究で, 出血量, 輸血量, 輸液バランスにおいて, HES130/0.4がアルブミン製剤より同等以上であるという結果を示した¹⁴⁾(図3).

Frenetteらは人工心肺下に心臓手術を受けた患者984名の急性腎障害(AKI)に関する傾向ス

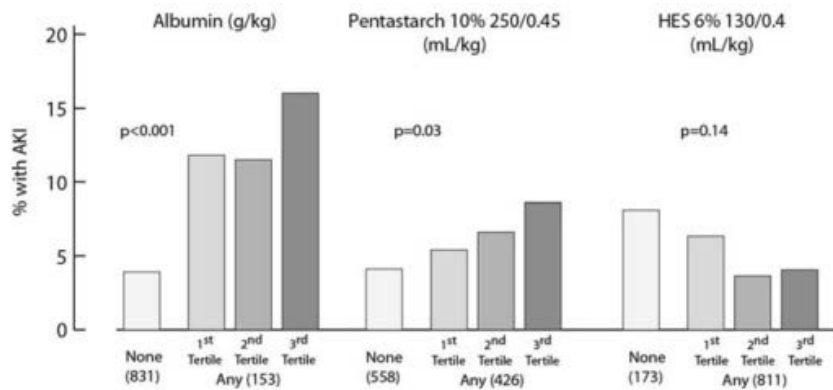


図5 縦軸はAKIを発症した患者率、横軸は非使用群、総使用量の1/3量使用群、2/3量使用群、3/3量使用群と分けた。アルブミン、Pentastarch群では量依存的にAKIの発症が有意に増加しているが、ボルベン群では量依存的に低下する傾向が見られた。文献¹⁵⁾より引用

コア解析を行った。術後36時間までの品質液と膠質液（10% HES250/0.5、6% HES130/0.4、アルブミン）の投与量と術後96時間以内のAKI発生率を比較し、10% HES250/0.5とアルブミンで容量依存的にAKI発生率が上昇するのに比較して、6% HES130/0.4ではその傾向がないことを示した¹⁵⁾。

Ⅲ. アミノ酸輸液

術後は蛋白異化のため、アルブミンの合成も落ちていと長い間信じられてきた。そのため、術後の低アルブミン血症には膠質浸透圧維持のためにアルブミン製剤が頻繁に使われている。しかし日本輸血細胞治療学会の「科学的根拠に基づいたアルブミン製剤使用のガイドライン¹⁾」や「厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針²⁾」には周術期の循環動態の安定した低アルブミン血症やタンパク質源としての栄養補給に対するアルブミン製剤の投与を不適切な使用法としてはっきり否定している。Hülshoffらはアミノ酸代謝に関する総説で、手術後のアミノ酸の合成が亢進していることを示し³⁾、Schrickerらは手術前からのアミノ酸投与が筋蛋白分解遺伝子の発現抑制およびアルブミン合成の亢進により体蛋白異化を抑制することを示した¹⁶⁾。Konosuらは食道がん術後患者に第1病日からアミノ酸輸液を開始し、10%糖液対照群に比較して、14病日以降の血清アルブミン値が有意に上昇し、窒素バランスの改善、1ヶ

月後、3ヶ月後の体重減少が抑えられた¹⁷⁾（図6）。このように、早期のアミノ酸投与は術後のアルブミン代謝の改善のみならず、筋蛋白代謝にも好影響を与える可能性があると思われ、今後、手術前からのアミノ酸投与の是非を問いたい。

Ⅳ. おわりに

日本外科代謝栄養学会、日本輸血細胞治療学会、体液代謝管理研究会の3領域シンポジウムは2017年1月14日の第32回体液代謝管理研究会年次学術集会で幕を開けた。6月には日本輸血細胞治療学会、7月に日本外科代謝栄養学会でも同様のシンポジウムを行なった。臨床現場では外科の先生や輸血部の先生方と麻酔科医のやり取りはしょっちゅうであるが、学会レベルでの話し合いはとても意義深い。アルブミン、HES、アミノ酸の3つのキーワードで、今後も周術期輸液輸血管理の議論を深めて行きたい。

参考文献

- 1) 日本輸血細胞治療学会. 科学的根拠に基づいたアルブミン製剤の使用ガイドライン. 2015.
- 2) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針. 2017.
- 3) Hülshoff A, Schricker T, Elgendy H, Hatzakorizan R, Lattermann R. Albumin synthesis in surgical patients. *Nutrition*. 2013;29(5):

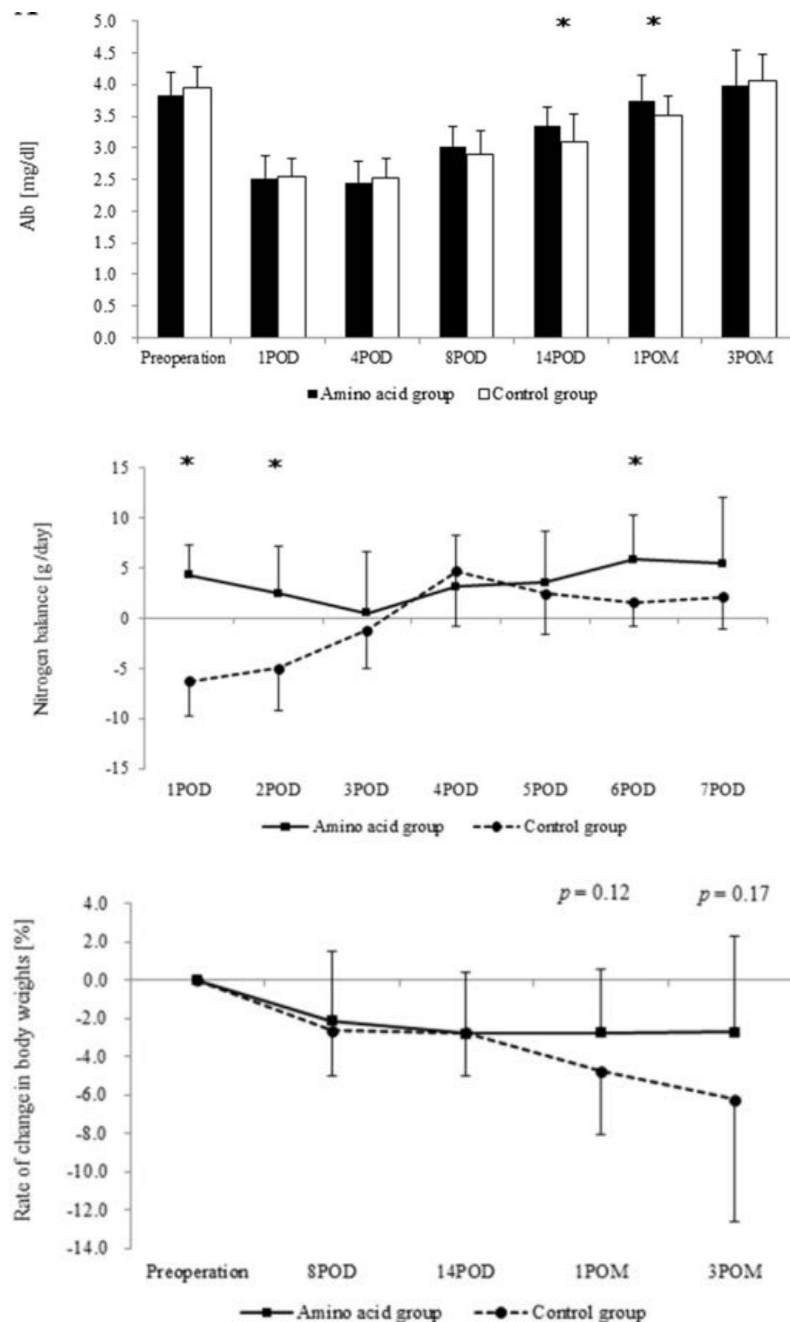


図6 アミノ酸投与群と10%糖投与群(コントロール群)における術後アルブミン値, 窒素バランス, 体重の推移. *印は $P < 0.05$ を示す. 文献¹⁷⁾より引用.

- 703-707.
- 4) Westphal M, James MFM, Kozek-Langenecker S, Stocker R, Guidet B, Van Aken H. Hydroxyethyl Starches Different Products - Different Effects. *Anesthesiology*. 2009;111(1):187-202.
 - 5) Jungheinrich C, Neff T a. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinetics*. 2005;44(7):681-699.
 - 6) Kozek-langenecker SA. Effects of Hydroxyethyl Starch Solutions on Hemostasis. *Anesthesiology*. 2005;103(3):654-660.
 - 7) Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA. The Effects of Hydroxyethyl Starches of Varying Molecular Weights on Platelet Function. *Anesth Analg*. 2001;92:1402-1407.
 - 8) Myburgh J a, Finfer S, Bellomo R, et al. Hy-

- droxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-1911.
- 9) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350:2247-2256.
 - 10) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringier's Acetate in Severe Sepsis. *N Engl J Med*. 2012;367(2):124-134.
 - 11) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-139.
 - 12) James MFM, Michell WL, Joubert IA, Nicol AJ, Navsaria PH, Gillespie RS. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: The FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth*. 2011;107(5):693-702.
 - 13) Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA*. 2013;310(17):1809-1817.
 - 14) Linden P, Dumoulin M, Van Lerberghe C, Torres CS, Willems A, Faraoni D. Efficacy and safety of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) for perioperative volume replacement in children undergoing cardiac surgery: a propensity-matched analysis. *Crit Care*. 2015;19(1):1-11.
 - 15) Frenette AJ, Bouchard J, Bernier P, et al. Albumin administration is associated with acute kidney injury in cardiac surgery : a propensity score analysis. 2014:1-11.
 - 16) Schricker T, Wykes L, Eberhart L, Carli F, Meterissian S. Randomized clinical trial of the anabolic effect of hypocaloric parenteral nutrition after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2005;92:947-953.
 - 17) Konosu M, Iwaya T, Kimura Y, et al. Peripheral vein infusions of amino acids facilitate recovery after esophagectomy for esophageal cancer: Retrospective cohort analysis. *Ann Med Surg*. 2017;14:29-35.