

機関番号:34519

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2008～2010

課題番号:20591846

研究課題名(和文) 低分子量代用血漿製剤による手術時サードスペースの軽減

研究課題名(英文) Reduction of intraoperative third space by low-molecular weight plasma substitute

研究代表者

多田羅 恒雄 (TATARA TSUNEO)

兵庫医科大学・医学部・教授

研究者番号:30207039

研究成果の概要(和文):

手術により生じる組織の浮腫は、手術後の回復を遅らせる。本研究は、低分子量の代用血漿製剤が手術時の組織浮腫を軽減するかどうかを検討した。低分子量のヒドロキシエチルデンプン(HES)製剤は、高分子量のHESにくらべてゲルの透過性を有意に低下させた。しかし、開腹消化管手術を施行された患者では、組織浮腫の程度は低分子量および高分子量のHESでほぼ同等であり、低分子量の代用血漿製剤による手術時の組織浮腫の軽減効果は認められなかった。

研究成果の概要(英文):

Tissue edema during surgery delays recovery after surgery. This study investigated whether low-molecular weight (MW) hydroxyethyl starch (HES) solution reduces tissue edema during surgery. Low-MW HES significantly inhibited solute diffusion from polyacrylamide gel compared to high-MW HES. However, degree of tissue edema in patients undergoing open abdominal surgery was comparable for low-MW and high-MW HES, suggesting no apparent effect of reduction of tissue edema for low-MW HES.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野:医歯薬学

科研費の分科・細目:外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード:周術期管理学

## 1. 研究開始当初の背景

手術侵襲による手術部位組織の炎症反応は、血管内皮細胞間隙の水透過性を亢進させる

ため、投与した輸液の多くは血管内から細胞間質に漏出する。代用血漿製剤は、血漿の膠質浸透圧を高めることにより、組織の浮腫を

もたらすことなく血漿増量効果を有する。しかし、炎症は血管内皮細胞間隙を拡大させるため、国内で使用されている代用血漿製剤に含まれる低分子量(4~7万)の膠質は血管内から細胞間質に漏出してしまうこのため、周術期においては、低分子量の代用血漿製剤は、血漿の膠質浸透圧を高めることができず、血漿量を回復させるには有効ではないとされてきた。

研究代表者は、この発想をまったく逆転させ、低分子量の代用血漿製剤が手術侵襲時のサードスペースを軽減させれば血漿量の回復を得ることができると考えた。つまり、低分子量の代用血漿製剤は、血栓形成予防など高分子ゲル構造を弱める作用を有する。もし、手術部位において血管内から細胞間質に漏出した低分子量の膠質が、細胞間質の高分子ゲル構造を弱めることによりゲル膨潤を抑制することができれば、サードスペースが軽減されるはずである。

## 2. 研究の目的

本研究は、低分子量代用血漿製剤の高分子ゲル形成抑制作用に注目し、低分子量の代用血漿製剤が手術侵襲時のサードスペースを軽減することが可能か否かを基礎および臨床レベルで検討することを目的とする。

## 3. 研究の方法

【低分子量代用血漿製剤が高分子ゲル構造に及ぼす影響】

分子量の異なる2%ヒドロキシエチルデンプン製剤(平均分子量70,000: HES 70, 平均分子量130,000: HES 130, 平均分子量200,000: HES 200, 平均分子量670,000: HES 670)が、高分子ゲル・ゾル構造変化に及ぼす影響をポリアクリルアミドゲルを用いて検討した。4%ポリアクリルアミドゲルからの色素トレーサー(オレンジG)の放出量を吸光

度法(波長330nm)により3分ごとに経時的に測定した。

【手術中の低分子量代用血漿製剤の投与が手術時のサードスペース形成におよぼす影響】

開腹消化管手術を予定された成人患者6名を無作為に2群にわけた(各3名)。基本の晶質液投与速度を6ml/kg/hとし、1時間あたりの尿量が1ml/kg以下となった時に、晶質液(C群)または6%ヒドロキシエチルデンプン製剤(分子量70,000、H群)250mlのボラス投与を15分間で行なった。生体電気インピーダンスアナライザー(米国Xitron社製4000C)を用いて、手術直前および手術終了時に上肢・体幹・下肢の生体電気インピーダンス値を測定した。手術開始直前に対する手術終了時の上肢・体幹の生体電気インピーダンスの相対値から上肢・体幹における細胞外液量の相対変化(dECWA, dECWT)を求め、サードスペース形成の指標としてdECWT/dECWA比を両群間で比較した。

## 4. 研究成果

【低分子量代用血漿製剤が高分子ゲル構造に及ぼす影響】

(1) ポリアクリルアミドゲルからのトレーサー放出は経時的に増加したが、5時間以降のトレーサー放出量は、HESにより異なった。トレーサー放出の経時変化は、透過性パラメータとゲル構造パラメータを用いて時間に関するpower law functionにより記述することができた。

(2) HES 70、HES 130、HES 200は、HES 670にくらべてポリアクリルアミドゲルのトレーサー透過性を有意に低下させた( $P < 0.05$ )。一方、HES 670は、HES 70、HES 130、HES 200にくらべて、ポリアクリルアミドゲ

ルの膨潤・拡散を有意に抑制した( $P < 0.05$ )。

< 考察 >

ヒドロキシエチルデンプンがポリアクリルアミドゲル構造に及ぼす影響は、ヒドロキシエチルスターチの分子量に依存した。低分子量のヒドロキシエチルデンプンは、ポリアクリルアミドゲル内に分配することによりトレーサーの透過性を低下させたと考えられる。一方、分子量 670,000 のヒドロキシエチルデンプンは、ポリアクリルアミドゲルと物理的な相互作用を発揮することによりポリアクリルアミドゲル構造を安定化させたと考えられる。これらの結果は、生体においてヒドロキシエチルデンプンが血管内皮細胞表面の glycocalyx 等のゲル構造に及ぼす影響を考える上で重要な手がかりとなる。

【手術中の低分子量代用血漿製剤の投与が手術時のサードスペース形成におよぼす影響】

上肢・体幹における細胞外液量の相対変化 (dECWA, dECWT) およびサードスペース形成の指標として dECWT / dECWA の値は以下の通りであった (mean  $\pm$  SD)。

dECWA : 0.22  $\pm$  0.05 (C群)、0.21  $\pm$  0.03 (H群)

dECWT : 0.23  $\pm$  0.06 (C群)、0.22  $\pm$  0.13 (H群)

dECWT/dECWA比: 1.04  $\pm$  0.30 (C群)、1.06  $\pm$  0.55 (H群)

< 考察 >

dECWA および dECWT が正の値を示したことは、手術終了時に非手術部位および手術部位ともに細胞間質の浮腫が生じていることを示している。しかし、dECWT/dECWA 比が、C群およびH群間でほぼ同一の値であったこと

は、低分子量のヒドロキシエチルデンプン製剤がサードスペースを軽減しないことを示している。今後、中分子量のヒドロキシエチルデンプン製剤についても組織浮腫の抑制効果を検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計5件)

多田羅恒雄、輸液ルネサンス、臨床麻酔、査読なし、Vol. 35、2011、161-169

多田羅恒雄、集中治療における体水分量測定の意義、日集中医誌、査読なし、Vol. 18、2011、22-23

多田羅恒雄、体液動態から見た輸液のコツ、麻酔、査読なし、Vol. 59、2011、S140-S146

Tatara T, Nagao Y, Tashiro C, Effect of duration of surgery on fluid balance during abdominal surgery: a mathematical model, Anesth Analg, 査読有、Vol. 109、2009、211-216

多田羅恒雄、膠質浸透圧特性に基づいた周術期のヒドロキシエチルスターチ製剤の選択: 体液動態シミュレーションによる分析、人工血液、査読有、Vol. 17、2009、16-28

[学会発表](計13件)

多田羅恒雄、体液動態シミュレーションによる周術期の輸液管理(特別講演) 東京輸液Jam Session 2011年2月21日、東京

多田羅恒雄、侵襲時輸液のエビデンス(特別講演) 阪奈和モニタリングセミナー 2011年2月19日、大阪

多田羅恒雄、輸液ルネッサンス -最適な輸液療法を求めて- (ランチョンセミナー) 第26回 体液・代謝管理研究会年次学術集会 2011年1月22日、千葉

多田羅恒雄、輸液ルネッサンス、(特別講演) 第1回埼玉医大臨床麻酔ネットワーク (SMU - CAN)、2010年12月12日、埼玉

多田羅恒雄、輸液の常識に挑戦する (教育講演) Edwards Educational Program -Hemodynamic Monitoring-、2010年11月7日、東京

多田羅恒雄、輸液の常識に挑戦する (教育講演) Edwards Educational Program -Hemodynamic Monitoring-、2010年、11月14日、大阪

多田羅恒雄、輸液ルネッサンス(特別講演) 千葉県低侵襲モニタリングセミナー、2010年8月4日、千葉

多田羅恒雄、輸液ルネッサンス(特別講演) 第2回広島周術期モニタリングセミナー、2010年6月12日、広島

多田羅恒雄、体液動態から見た輸液のコツ (招請講演) 日本麻酔科学会第57回学術集会、2010年6月5日、福岡

多田羅恒雄、Liberal, Restrictive, or Else (パネルディスカッション) Edwards Critical Care Forum 2010 「周術期輸液療法と血行動態最適化」、2010年4月2日、東京

多田羅恒雄、「How to use hydroxyethyl

starch during perioperative period?」(招請講演)、FRACTA JAPAN 2009 HES Volume Therapy、東京、2009年3月1日、東京

多田羅恒雄、侵襲時における水の動きのシミュレーション、第24回体液・代謝管理研究会、2009年1月31日、東京

多田羅恒雄、開腹手術時の膠質液投与が血漿量および細胞間質液量におよぼす影響、第6回周術期体液・代謝・侵襲研究会、2008年8月2日、東京

[図書](計1件)

多田羅恒雄、克誠堂出版、周術期の水動態 -シミュレーションによる分析-、2008、20-40

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

多田羅 恒雄 (TATARA TSUNEO)  
兵庫医科大学・医学部・教授  
研究者番号：30207039

### (2) 研究分担者

狩谷 伸享 (KARIYA NOBUTAKA)  
兵庫医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：20305642

植木 隆介 (UEKI RYUSUKE)  
兵庫医科大学・医学部・講師  
研究者番号：10340986

太城 力良 (TASHIRO CHIKARA)  
兵庫医科大学・医学部・病院長  
研究者番号：20107048

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：