

令和元年6月8日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10949

研究課題名(和文) 術中輸液による循環血液量増量および血行動態改善効果に関する予測モデルの確立

研究課題名(英文) Prediction of volume and hemodynamic effects of intraoperative fluid administration.

研究代表者

小竹 良文 (KOTAKE, Yoshifumi)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：70195733

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：細胞外液の負荷による循環血液量増加および心拍出量増加効果は30分以内に消失するのに対して、人工膠質液、アルブミン負荷による循環血液量増加および心拍出量増加効果は30分後も有意に大きいことが明らかになった。経食道心エコーを用いて測定した上大静脈径の呼吸性変動が血行動態改善の予測指標として中程度の正確性を有することを見いだした。輸液負荷によって平均動脈圧が有意に増加するかどうか(血圧反応性)の予測指標として脈圧呼吸性変動と一回心拍出量呼吸性変動の割合が有用であることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術中には血液量が減少する結果、血圧、心拍数などで表される循環動態が不安定となる場合が多く、輸液療法が必須である。輸液製剤には細胞外液系輸液剤、人工膠質液、等張アルブミンなどがあり、その血液量回復効果、循環動態回復効果には差があることは知られていたが、定量的な評価は十分とはいえない状況にあった。本研究の結果、これらの輸液剤の差を定量的に評価することが可能となり、この点が本研究の学術的意義といえる。また、これらの輸液剤は価格、副作用にも差があるため、輸液製剤の安全かつ効率的な利用が可能となった。この点が本研究の社会的意義といえる。

研究成果の概要(英文)：The current project demonstrated that volume and hemodynamic effects of crystalloid solution lasted within 30 min while colloid solution such as hydroxyethyl starch and iso-oncotic albumin showed much larger and sustained volume and hemodynamic effects. We also demonstrated that increased respiratory variation of superior vena cava assessed with transesophageal echocardiography has moderate accuracy to predict the presence of positive volume effect after fluid bolus. We also demonstrated that ratio of pulse pressure variation and stroke volume variation is moderately accurate to predict the increase of blood pressure after fluid administration (pressure responsiveness).

研究分野：周術期循環管理、輸液管理、生体情報モニタ

キーワード：術中輸液 循環血液量 一回心拍出量 前負荷反応性 血圧反応性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 手術中の輸液管理の意義と輸液製剤の種類

手術中には術前経口摂取制限、麻酔による交感神経遮断、手術侵襲による炎症反応および出血によって循環血液量の大きな変動が生じる。循環血液量の不足は心拍出量、酸素供給量の減少をきたし術後合併症の原因となる。適正な循環血液量を維持するために輸液負荷が行われる。

図に示したように膠質浸透圧は間質から血管内腔への水分の再吸収の駆動力であり、膠質浸透圧を持たない細胞外液は相当量が間質に移行し(図中黒色矢印)、循環血液増量効果が限定的である。一方、膠質浸透圧を有する人工膠質液、アルブミンは血管外から血管内への再吸収が生じ(図中白色矢印)投与量のほとんどが血管内に保持されるため、大きな循環血液増量効果および血行動態改善作用が期待できる。実際に申請者らは細胞外液と比較して人工膠質液は投与後の心拍出量増加時間が長いことを報告している(Kotake et al. J Anesth 28:180-8, 2014)。しかし、人工膠質液では腎機能、血液凝固機能への影響が懸念され、投与量に上限が設定されている(Toyoda D, Kotake Y et al. J Intensive Care 2;23, 2014)。一方、アルブミンに関しては日本輸血・細胞治療学会からのガイドラインで「外傷、手術による出血で生じた循環血液量減少を補充するためにアルブミンを用いると合併症発生率を改善できる可能性がある」と述べられているが、供給体制の観点から、より制限的な使用が望まれている。これらの点から細胞外液、人工膠質液、アルブミンを適切に組み合わせて使用する輸液戦略が必要であるが、この3者の手術中の循環血液量増加作用の差に関する客観的なデータは少ない。

#### (2) 輸液による循環血液量増量効果と状況依存性

輸液剤の循環血液量増量効果は膠質浸透圧、血管透過性に加えて血管内圧の影響も受ける。この点からは輸液剤による循環血液量増量効果が、輸液負荷時の血行動態、特に前負荷の状態に影響を及ぼす可能性がある。実際に申請者らは、出血、硬膜外ブロックに由来し、血圧低下を伴う前負荷低下状態では、血行動態が維持された状態での前負荷低下状態と比較して、細胞外液の循環血液量増量効果が約1.3倍に増加することを見いだしている。

#### (3) 血管内皮細胞糖衣 (glycocalyx) と血管透過性の関係

血管透過性も輸液剤による循環血液量増量効果に影響を及ぼす。特に手術侵襲に伴って血管透過性が亢進することが知られている。最近の知見では、糖衣と呼ばれる血管内皮細胞の表面に存在するアミノグリカンが血管透過性を規定しており、手術侵襲による糖衣の障害により血管透過性亢進が生じるとする仮説が提起されている。

### 2. 研究の目的

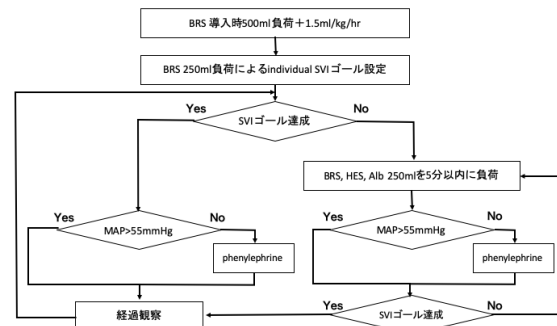
周術期において、状況別および輸液製剤別の血行動態改善効果の相違を明らかにし、患者予後および医療コストの観点で、最適な輸液剤選択を可能とするデータを収集することを目的とする。

- (1) 全身麻酔下の患者において細胞外液、人工膠質液、アルブミンを同一の方法で投与した際の循環血液増加効果を比較する。
- (2) 輸液負荷による循環血液量増加効果、血行動態改善効果の説明因子としての動的動脈エラストランスの有用性を検証する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 全身麻酔下の患者における細胞外液、人工膠質液、アルブミンの循環血液増加効果の比較

本研究は大橋病院倫理委員会の承認を取得し、UMIN 臨床試験登録を済ませたうえで実施した。低侵襲心拍出量血モニタによる看視の適応を有し、腹部悪性腫瘍に対して根治術を受ける患者を対象とした。硬膜外ブロック併用全身麻酔とし、動脈圧波形解析法によって連続的に一回心拍出量を看視し、右図に示したプロトコルに基づいた輸液管理を行った。術中一回心拍出量が低下した際に重炭酸リンゲル液、ヒドロキシエチルスターチ液または等張アルブミン 250ml を、シリンジを用いて5分以内に負荷した。輸液負荷開始から30分後までの一回心拍出量の変化を経時的に観察した。同時に Fluid challenge 直前および30分後に動脈血を採取し、ヘマトクリットおよび膠質浸透圧(COP)を定量した。30分後のヘマトクリットの減少率で算出した血漿の相対的増加量(Acta Anaesth Scand 2010;54:814)および30分後のCOPの変化を各輸液剤の容量効果とした。Fluid challengeのうち手術開始2時間未満、30分未満で再challenge、血管作動薬増減、出血、血行遮断などを伴わないものについてのみ解析対象とした。結果は中央値[四分範囲]で表示し、one-way ANOVA および Bonferroni 法による多重比較で比較した。



同時に Fluid challenge 直前および30分後に動脈血を採取し、ヘマトクリットおよび膠質浸透圧(COP)を定量した。30分後のヘマトクリットの減少率で算出した血漿の相対的増加量(Acta Anaesth Scand 2010;54:814)および30分後のCOPの変化を各輸液剤の容量効果とした。Fluid challengeのうち手術開始2時間未満、30分未満で再challenge、血管作動薬増減、出血、血行遮断などを伴わないものについてのみ解析対象とした。結果は中央値[四分範囲]で表示し、one-way ANOVA および Bonferroni 法による多重比較で比較した。

#### (2) 輸液負荷による循環血液量増加効果、血行動態改善効果の説明因子としての動的動脈エラストランスの検証

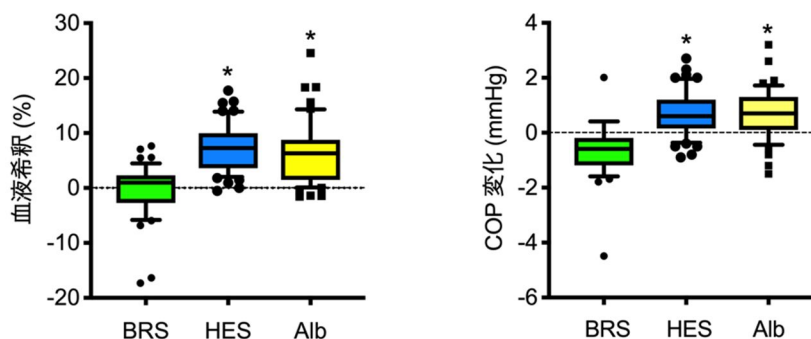
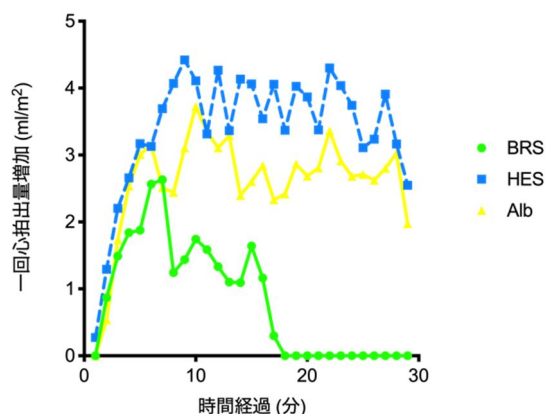
本研究は大橋病院倫理委員会承認取得および UMIN 臨床試験登録の上で施行した。開腹下に悪性

腫瘍根治術を受ける患者を対象として動脈圧波形解析法によって連続的に一回心拍出量、一回心拍出量呼吸性変動および脈圧呼吸性変動をモニタし、研究(1)と同一のプロトコールに従い、一回心拍出量低下時に輸液チャレンジとして重炭酸リンゲル液、ヒドロキシエチルスターチ液あるいは等張アルブミン 250ml を急速投与した。出血、硬膜外ブロックによる血管拡張の影響がないと思われる時点での輸液負荷において一回心拍出量増加>15%をもって前負荷反応性ありと判断した。前負荷反応性ありと評価された輸液チャレンジに関して平均血圧増加>10%をもって血圧反応性ありと判断した。輸液チャレンジ開始時の動的動脈エラストランス (Eadyn, 脈圧呼吸性変動/一回心拍出量呼吸性変動)、体血管抵抗 (SVR)、動脈コンプライアンス (C) および実効動脈エラストランス (Ea) による血圧反応性評価の閾値、感度および特異度を受信者特性解析によって算出した。

#### 4. 研究成果

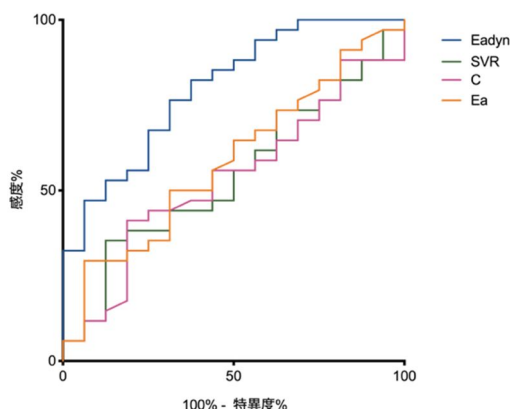
##### (1) 全身麻酔下の患者における細胞外液、人工膠質液、アルブミンの循環血液増加効果の比較

対象となった65症例において行われた輸液チャレンジのうち139回が検討対象となった。このうち48回、49回、42回で重炭酸リンゲル液 (BRS)、ヒドロキシエチルスターチ液 (HES)、等張アルブミン (Alb) の負荷が行われた。負荷開始後の一回心拍出量の増加を右図に示した。ヒドロキシエチルスターチ液、等張アルブミンでは投与30分後も一回心拍出量が有意に増加していたのに対して重炭酸リンゲル液は負荷18分後には一回心拍出量の増加効果が消失していた。負荷30分後の血漿増量効果および膠質浸透圧の変化を右図に示した。ヒドロキシエチルスターチ液および等張アルブミンは投与30分後の循環血液量およびCOPを有意に増加させたのに対して重炭酸リンゲル液では循環血液量、COPに対する効果は消失していた。



##### (2) 輸液負荷による循環血液量増加効果、血行動態改善効果の説明因子としての動的動脈エラストランスの検証

対象となった72症例において行われた輸液チャレンジのうち204回が検討対象となった。このうち61回で前負荷反応性が認められ、さらに36回の輸液チャレンジ後に血圧反応性が認められた。血圧反応性に関する輸液チャレンジ前のEadynのROC曲線下面積(右図)は0.79であり、体血管抵抗、動脈コンプライアンス、実効動脈エラストランスよりも予測精度が高いことが明らかとなった。Eadynの閾値を1.20とした場合、感度および特異度は83.3%、64.0%であり、輸液負荷直前のEadynは血圧反応性の予測に関して中程度以上の精度を示した。



#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1件)

(1) Kotake Y. The recent development about fluid management in patients under surgical stress. Toho Journal of Medicine. 査読有. 2:73-9, 2016  
info:doi/10.14994/tohojmed.2016.r029

〔学会発表〕(計 12 件)

- (1)川原小百合、豊田大介ほか、EtCO<sub>2</sub>による全身麻酔中の preload responsiveness の評価、第 65 回日本麻酔科学会学術集会、2018
- (2)小竹良文、重症患者に対する客観的循環管理とその指標、第 39 回日本循環制御医学会、2018
- (3)坂本安優、豊田大介ほか、開腹手術における輸液の容量効果の前後関係依存性、第 58 回日本麻酔科学会関東甲信越東京合同地方会、2018
- (4)小竹良文、輸液指標としての SWV の使い方、第 64 回日本麻酔科学会学術集会、2017
- (5)坂本安優、豊田大介、牧裕一ほか、目標指向型輸液管理における晶質液と膠質液の容量効果の比較、第 64 回日本麻酔科学会学術集会、2017
- (6)山本めぐみ、牧裕一、豊田大介ほか、動的指標による硬膜外ブロックに対する輸液負荷の効果予測、第 64 回日本麻酔科学会学術集会、2017
- (7)山本達夫、牧裕一、豊田大介ほか、積極的な ERAS 適用と HES 130/0.4 による目標指向型輸液管理は術中の血中 CI 濃度上昇を抑制する、第 57 回日本麻酔科学会関東甲信越東京合同地方会、2017
- (8)川原小百合、牧裕一、豊田大介ほか、臍頭十二指腸切除術における目標指向型輸液管理が血中乳酸値に及ぼす影響、第 57 回日本麻酔科学会関東甲信越東京合同地方会、2017
- (9)小竹良文、輸液管理の最新エビデンス、第 37 回日本臨床麻酔学会総会、2017
- (10)川原小百合、豊田大介、牧裕一ほか、開腹手術における HES 使用量と凝固能の関連、第 63 回日本麻酔科学会学術集会、2016
- (11)小竹良文、周術期の輸液 basic、第 63 回日本麻酔科学会学術集会、2016
- (12)小竹良文、急性呼吸不全の輸液管理、第 38 回日本呼吸療法医学会、2016

〔図書〕(計 2 件)

- (1)小竹良文、診断と治療社、goal-directed fluid therapy, 輸液の適切な指標は何か? 尿量が減少した際の鑑別診断は何か?、麻酔科クリニカルクエスチョン 101、2016、pp.158-159、pp.164-165
- (2)小竹良文、メディカルサイエンスインターナショナル、出血に対する輸液療法の最近の考え方はどのようなものか、新麻酔科研修の素朴な疑問に答えます、2016、pp.194-197

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：牧 裕一  
ローマ字氏名：(MAKI, yuichi)  
所属研究機関名：東邦大学  
部局名：医学部  
職名：助教  
研究者番号(8桁)：50349916

研究分担者氏名：豊田大介  
ローマ字氏名：(TOYODA, daisuke)  
所属研究機関名：東邦大学  
部局名：医学部  
職名：助教  
研究者番号(8桁)：80408822

(2)研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：