

## 総説

# 初期蘇生輸液の進歩

川崎達也

静岡県立こども病院集中治療センター

### 【要 約】

輸液療法は疾患を問わずほぼすべての患者に対して実施される介入である。しかし、輸液療法も日進月歩しており、特に（初期）蘇生輸液（resuscitation fluid; 以下 RF）の考え方は、近年のグリコカリックスの発見と修正 Starling モデルの登場による組織微小循環の背景理論の見直しや、多数の大規模な臨床研究結果を通じて、大きく様変わりしつつある。

輸液療法はまず不足分を補うための是正輸液と、ホメオスタシスを維持するための維持輸液とに二分できる。是正輸液を実施する際には、細胞内液と細胞外液、さらに後者を構成する組織間質と血漿の分画における不足を推定することが重要である。RF はショック離脱を目的として、血漿分画を増やすために投与される是正輸液と定義できる。

RF に関する近年の重要な臨床研究の知見は、以下の4点に集約できるであろう。1) RF として等張晶質液を使用しても、血漿分画の増加の面では、従来考えられてきたほど膠質液に劣らない。2) RF として等張晶質液を選択する際には、高 Cl 性代謝性アシドーシスと急性腎障害への懸念から、生理食塩液よりもバッファーを含む等張晶質液が望ましい。3) 臓器障害をもたらさうる過剰輸液を回避するために、精度の高い輸液反応性の予測指標が探求されている。4) 適正な RF の投与量と速度は従来考えられてきたよりも低いかもしれない。

紋切り型の輸液投与に終始せず、常に新しい

知見を加味しながら、患者ごとの病態に応じた RF を心がけたい。

### 【キーワード】

蘇生輸液、等張晶質液、膠質液、グリコカリックス、修正 Starling モデル

### 【本 文】

#### 1. はじめに

輸液療法は、成人と小児を問わず、多くの入院患者に対して行われる介入であり、伝統的に初期輸液、移行輸液、維持輸液と分けて検討されてきた。この枠組において、初期輸液製剤としてショック時には等張晶質液、それ以外の場合には1号液、移行輸液製剤として2号液、そして維持輸液製剤として3号液が広く使用されてきたと思われる（なお、ここで言うところの“初期輸液”とは、十分な利尿が得られるまでのフェーズで行われる輸液療法を指す）。この輸液療法は、体液分画と代謝の理論や動物実験結果に基づいて数十年以上前に提案された後、十分な検出力を備えた臨床研究により効果と安全性が確認されることのないまま、臨床現場で連綿と実施されてきている<sup>1)</sup>。

しかし、近年、尿量は単に循環血液量や腎血流量に依存するだけでなく、さまざまな病態に伴う抗利尿ホルモンの非浸透圧性分泌亢進 (SIADH) に影響されることが明らかになった。また、過剰輸液が種々の臓器機能障害をもたらすことも、広く指摘されるようになってきた。したがって、従来のような尿量の確保と維持に主眼を据えた初期フェーズでの輸液計画はもはや適切とは言えず、臨床研究結果による裏付けの取れた輸液療法が必要と考えられる。

#### 【著者連絡先】

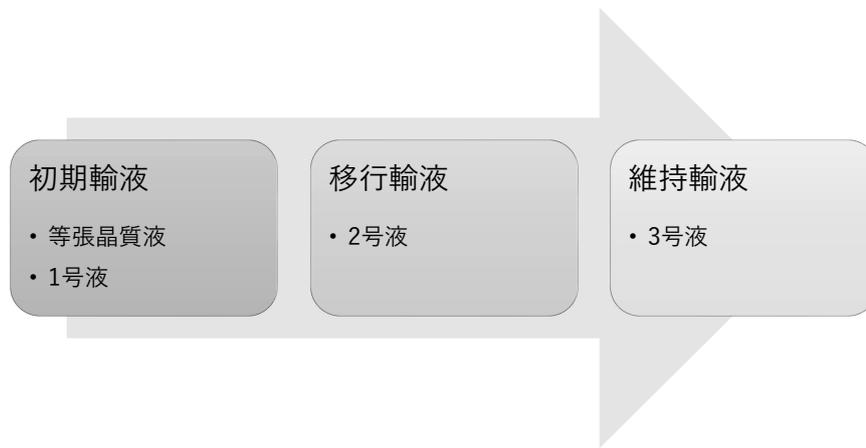
川崎達也  
静岡県立こども病院 集中治療センター長  
〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山 860 番地  
Tel : 054-247-6251  
Fax : 054-247-6235  
E-mail : tatsuya-kawasaki@i.shizuoka-pho.jp

そこで、まず本総説の大前提として、これからの輸液療法を、ホメオスタシスを維持するための「維持輸液」と、体液の不足分を補うための「是正輸液」に大別することを提案する(図1)。是正輸液の計画にあたっては、どの体液分画をどれくらい補いたいのかを洞察することが重要であり、従来言われた on-going loss の補正輸液もここに含まれると言ってよい。

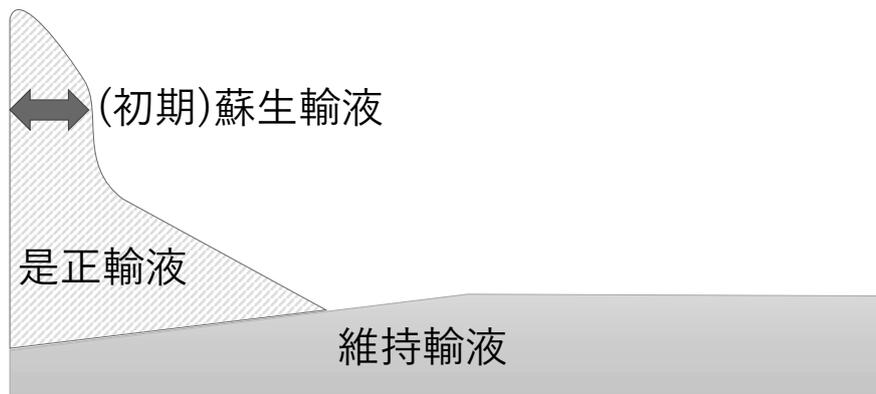
是正輸液のうち急性期に循環動態の安定化(ショックからの離脱)を目的として投与されるものを(初期)蘇生輸液(resuscitation fluid, 以下RF)と呼ぶ。すなわち、RFとは、循環血液量減少性ショック(出血、胃腸炎、経口摂取不良、発汗過多など)や血液分布異常性ショック(敗血症、アナフィラキシーなど)の症例に

おいて、循環血漿量を適正化するために急速投与される輸液と換言できる。ここでのショックとは、全身的な血流分布の障害により適切な組織灌流を維持できなくなることと定義され、小児では必ずしも低血圧を呈するとは限らない。また、近年発表された大規模な臨床研究の多くは、麻酔学・救急医学・集中治療医学における成人症例を対象として実施されたものであるが、体液分画の違いなどがあるとは言え、それらの知見は小児のRFを検討する上でも十分に理解すべきである<sup>1-3)</sup>。ただし、RFに関連した臨床研究論文を読む際には、対象症例やセッティングをよく吟味して解釈することが重要である。

なお、従来の“初期輸液”という用語は、不



(a) 従来の輸液療法の考え方



(b) 是正輸液と(初期)蘇生輸液、維持輸液

図1. 是正輸液の考え方

維持輸液はホメオスタシスを維持するために常時必要なものであり、それとは別に不足分の体液を補うことを目的とする輸液はすべて是正輸液とみなすことができる。蘇生輸液はショックを離脱し循環動態の安定を得る目的で投与されるものを指す。是正輸液の選択にあたっては、どの体液分画がどれくらい不足しているのかを的確に推定することが重要である。

足した体液の是正計画のどのフェーズを指すものか曖昧であり、本稿では使用を避ける。

## 2. グリコカリックス層と修正 Starling モデル

現代の輸液療法を論ずるにあたって、基礎となる生理学的理論の重要な進歩をおさえておく必要がある。それは血管内皮細胞の表面を覆うグリコカリックス層の役割の理解が近年急速に進んだことと、末梢組織における微小循環の基礎を支える Starling モデルの変化である<sup>2) 4) 5)</sup>。

古典的な Starling モデルによると、毛細血管の動脈側においては血漿と組織間質の静水圧差と膠質浸透圧差の関係性によって血漿中の水が血漿から間質へと small pore を通じて移動し、血管腔内では血液が濃縮する。そのため、毛細血管の静脈側においては血漿と間質の静水圧差と膠質浸透圧差の関係性が逆転し、間質に移動した水は small pore を通じて血漿へと戻る。しかし、この古典的なモデルは、グリコカリックスの発見によって近年疑問視されるようになった。

グリコカリックスは血管内皮細胞の管腔側表面を覆う糖蛋白とプロテオグリカンの層であり、血漿中の蛋白に代表される大分子をふるいにかけて血管外間質に漏出するのを妨げるバリアとして働く。このため、グリコカリックス下

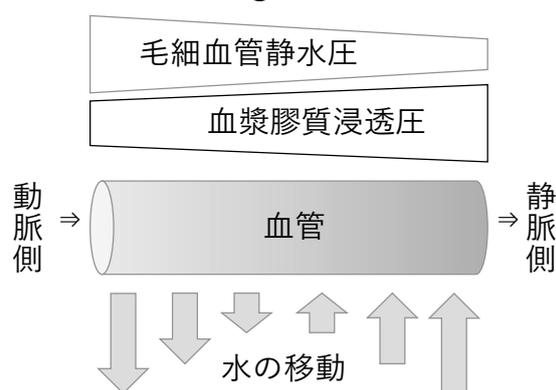
層（血管内皮細胞間隙の large pore）は蛋白が極めて乏しく、毛細血管の動脈側でも静脈側でも膠質浸透圧は非常に低い。このため、膠質浸透圧差は血管内腔と間質との間の水の移動には寄与しないことが明らかになってきた。すなわち、グリコカリックスの構造・機能が維持されている状況では、微小循環における水の移動の主たる決定要因は静水圧差であり、古典的な膠質浸透圧差の関与は非常に限定的であると考えられるようになった（修正 Starling モデル、図2）。なお、組織間質に漏出した水や溶質は主としてリンパ系を介して静脈系に還流する。

グリコカリックスは、敗血症に代表される炎症や機械的な外力、ナトリウム利尿ペプチドなどによって損傷され、大分子が large pore を通過して血管外間質に漏出しやすくなることも指摘されている。このような状態に陥ると血漿から組織間質への水（および溶質）の移動が急増し、間質浮腫の増悪と循環血漿量の減少に至る<sup>1) 2) 4) 5)</sup>。

## 3. 晶質液 vs 膠質液（アルブミン、人工膠質液）

体液分布の細胞外液分画において、血漿と組織間質液との比率は通常 1:3 程度である。そのため、理論的には、生理食塩液（生食）に代表

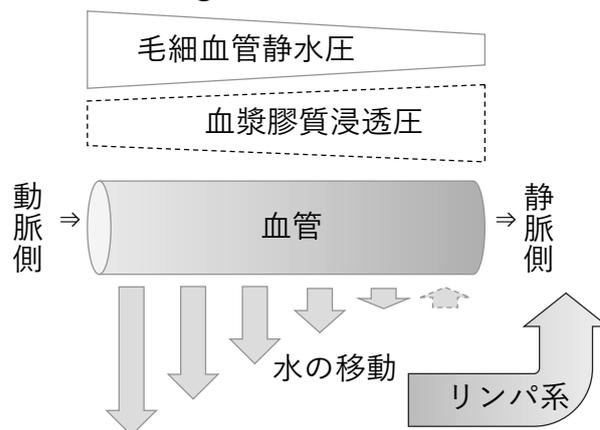
(a) 古典的 Starling モデル



(a) 古典的 Starling モデル

水の移動は静水圧差と膠質浸透圧差の両者によって決まり、動脈側で組織間質に漏出した水は静脈側で血管内に回収される。

(b) 修正 Starling モデル



(b) 修正 Starling モデル

水の移動は主として静水圧差に依存しており、組織間質に漏出した水のほとんどはリンパ系を介して血管系へと戻る。なお、定常状態では、グリコカリックス下層の液は蛋白成分をほとんど含んでおらず、膠質浸透圧は無視できる。

図2. 毛細血管と組織間質との間の水の移動

される等張晶質液は投与後に細胞外液分画全体に分布し、5% アルブミン液は大部分が血漿中に留まるため、循環血漿量を同じだけ増加させるのに必要となる等張晶質液は5% アルブミン液の約3倍と考えられてきた。そのため、より少ない輸液量で循環動態を安定化し、浮腫を抑えられる可能性に期待して、術後症例などで等張アルブミン液（わが国では5%）が頻用されてきた。

しかし、この理論的な期待は、2004年に発表されたRFのランダムマーク研究であるSAFE studyにより覆された。豪州・ニュージーランドの複数のICUに入室した6,997名の成人を対象として、RFとしてすべて4%アルブミン液を投与する群（アルブミン群）と生食を投与する群とに無作為割付したところ、主要評価項目である28日死亡率に差を認めなかった（アルブミン群20.9% vs. 生食群21.1%; relative risk (RR) 0.99, 95% confidence interval (CI) 0.91—1.09）。加えて、副次評価項目であるICU滞在日数や入院日数、人工呼吸管理期間、腎代替療法 (renal replacement therapy, RRT) 施行期間、新規臓器不全数に関しても、両群間に差を認めなかった<sup>6)</sup>。

SAFE studyでは複数のpost hoc解析が行われたが、低アルブミン血症症例においても両群間に結果の差は認められなかった<sup>7)</sup>。一方、グラスゴー昏睡尺度 (GCS) 13点以下の頭部外傷症例ではアルブミン群において生食群より死亡率が高いことが示され（同33.2% vs. 20.4%; RR 1.63, 95% CI 1.17—2.26）、特にその差はGCS 3—8点の重症頭部外傷症例において顕著であった<sup>8)</sup>。さらに、重症敗血症症例においては、急性腎障害 (AKI) や総合的な臓器機能障害の新規発生率に両群間に差を認めなかったものの、粗死亡率はアルブミン群で低い傾向にあり（RR 0.87, 95% CI 0.74—1.02）、さらにアルブミン群の生食群に対する死亡の調整オッズ比は0.71 (95% CI 0.52—0.97) であった<sup>9)</sup>。しかし、その後も小児も含めて敗血症症例を対象とした等張晶質液とアルブミン液を比較した研究は続いており<sup>10)</sup>、システマティックレビューの結果も一

定していない<sup>11-14)</sup>。

SAFE study に関してもう一つ注目すべき点は、割付後4日間に投与されたRF総量が、両群間の循環動態にほとんど差を認めなかったにも関わらず、生食群においてアルブミン群の約1.4倍に過ぎなかったことである<sup>6)</sup>。この知見は前述の約3倍という理論値よりもかなり低く、生食が循環動態を改善する効果は理論的予測よりも高いと考えられる。その理由は修正Starlingモデルにより説明が試みられており、循環血液量減少性ショックや血液分布異常性ショックでは毛細血管静水圧が低いため、RFにより静水圧がある程度回復するまでは等張晶質液を用いても膠質液と同程度に血漿分画によく留まる（組織間質への漏出は同程度）のではないかと推測されている<sup>1)</sup>。しかし、ある一定の静水圧を回復すると、漏出の程度は膠質浸透圧の較差にも影響を受けるようになる（図3）。

人工膠質液（代用血漿）としては、含まれる高分子化合物によりヒドロキシエチルデンプン (hydroxyethyl starch, HES) 製剤やデキストラン製剤が挙げられ、アルブミン液よりも安価で、血液由来でないという利点がある。一方で、凝固障害や出血への関与、アナフィラキシーのリスクも指摘されている。小児内科診療において使用される機会は少ないため本稿での詳述は避けるが、手術中に循環血漿量を確保する目的で使用されることがある。 Deng熱ショック症候群の小児を対象とした複数のRCTでは、RFとして人工膠質液を等張晶質液よりも積極的に選択することを支持するほどの結果は得られなかった<sup>15-17)</sup>。さらに近年では、敗血症に代表される重症成人を対象とした複数の大規模RCTやメタアナリシスにおいて、RFとしてHES製剤を選択することが等張晶質液に比べて、AKIやRRT導入の増加<sup>18-20)</sup>、死亡率の上昇<sup>18,21)</sup>をもたらすことが示された。これを受けて、わが国を含む世界各国の医薬品管理当局が、重症患者、特に敗血症患者に対するHES製剤の使用を回避するよう勧告した<sup>22,23)</sup>。

以上の知見を反映する形で、2018年に発表されたコクラン・システマティックレビューでは、

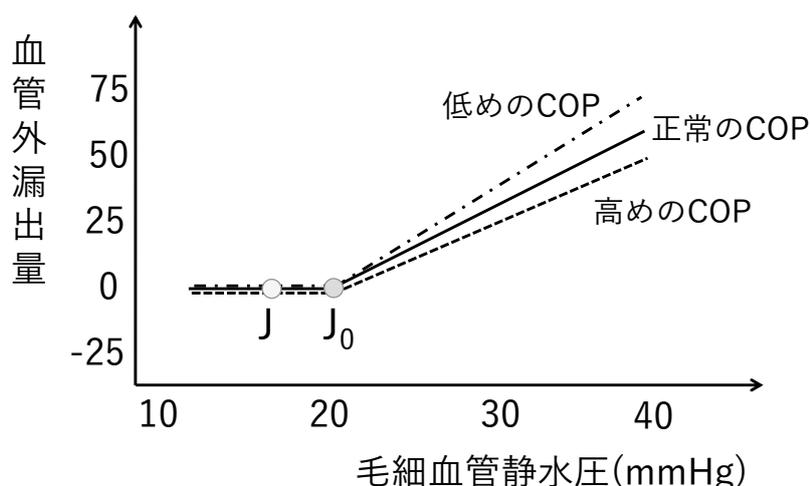


図3. 静水圧と膠質浸透圧が水の血管外漏出に及ぼす影響のモデル

毛細血管静水圧が一定の水準 ( $J_0$  点) 以下では、輸液の種類に関わらず血管外漏出は限定的であり、輸液蘇生は等張晶質液で良い。一定水準の静水圧 ( $J_0$  点) の回復後は、膠質浸透圧の高い輸液の方が漏出は緩やかになる。敗血症などでグリコカリックス層が傷害されると  $J_0$  点が左方 ( $J'$  点) に移動すると考えられる。COP: 膠質浸透圧 (文献5を参考に作成。なお、文献5では成人をモデルとしておりY軸の単位は mL/min であるが、本稿では絶対値としての表記を避けた。)

小児を含む重症患者に対して、RFとして膠質液 (アルブミン、FFP、HES、デキストラン製剤、ゼラチン製剤) を選択することは等張晶質液に比べて死亡率を改善せず、特に HES 製剤は赤血球輸血や RRT の必要性をわずかに増加させる可能性がある<sup>24)</sup>。

#### 4. 生理食塩液 vs バッファー輸液

RF に広く使用される等張晶質液としては、生食と、リンゲル液に代表される各種のバッファー (乳酸、酢酸など) を添加した輸液製剤が存在する。生食は各種のバッファー輸液より Na 濃度が高く細胞外液分画に留まりやすいと考えられる。その一方で、生食は strong ion difference が 0 のため、急速に大量投与すると Na に比較して相対的に Cl がより大きく上昇し血漿の strong ion difference が縮小して<sup>25-27)</sup>、代謝性アシドーシスが進行する (高 Cl 性アシドーシス)。その結果、腎動脈が収縮して糸球体濾過量が減少し<sup>28)</sup>、AKI が増加することが懸念される。

2012年に Yunos らは豪州の単施設 ICU に入室した成人を対象として、半年間は生食などの Cl-liberal 輸液を (n=760)、翌年の半年間はバッファー輸液などの Cl-restrictive の輸液を (n=773) 限定使用することで、AKI の発症率

を比較するオープンラベル研究を発表した。それによると、Cl-restrictive 輸液を限定使用した期間には、RIFLE 基準で Injury/Failure の AKI 発症率が有意に低下し (調整後 odds ratio (OR) 0.52, 95% CI 0.37—0.75)、RRT を要した症例も有意に減少した (調整後 OR 0.52, 95% CI 0.33—0.81)<sup>29)</sup>。彼らは 2015 年にも、各輸液の限定使用を 1 年間に延長した前後比較研究を発表しているが、Cl-liberal 輸液の使用期間には KDIGO stage 2 と stage 3 の AKI 発症率が有意に上昇し (調整後 hazard ratio (HR) 1.32, 95% CI 1.11—1.58)、RRT の使用症例も有意に多いことを示した (調整後 HR 1.44, 95% CI 1.10—1.88)。それと同時に、この変化には輸液選択以外の交絡因子が関与していることも示唆している<sup>30)</sup>。

しかしながら、2015年に発表された SPLIT trial では、ニュージーランドの 4 施設の ICU に入室した成人を対象として (n=2,278)、RF を含むすべての輸液を生食とバッファー輸液とで比較する二重盲検化クラスターランダム化クロスオーバー研究が行われた。その結果、両群間で 90 日以内に、RIFLE 基準の Injury/Failure に相当する AKI の発症率 (バッファー輸液群 9.6% vs. 生食群 9.2%; RR 1.04, 95% CI 0.80—1.36)、RRT の使用 (同 3.3% vs. 3.4%; RR

0.96, 95% CI 0.62—1.50)、および死亡率 (同 7.6% vs. 8.6%; RR 0.88, 95% CI 0.67—1.17) に有意差を認めなかった<sup>31)</sup>。ただし、本研究はより重篤な症例を対象とした大規模 RCT を計画するためのパイロット的な性格を持つものであり、バッファー輸液と生食の優劣を決着するものではないと考えるのが妥当である。

2018 年には米国より、単施設大学病院の 5 つの ICU (SMART)<sup>32)</sup> と 1 つの救急外来 (SALT-ED trial)<sup>33)</sup> の成人を対象として、生食とバッファー輸液の臨床的アウトカムを比較したオープンラベルクラスターランダム化多重クロスオーバー研究が発表された。ICU では (n=15,802)、バッファー輸液群において生食群よりも 30 日以内の腎臓有害事象の複合アウトカム (全原因死亡、新規 RRT 導入、および永続的な腎障害) の発生が有意に減少した (バッファー輸液群 14.3% vs. 生食群 15.4%; OR 0.90, 95% CI 0.84—0.99)<sup>32)</sup>。一方、救急外来症例においては (n=13,347)、主要評価項目である 28 日間の入院なし生存は両群間で差を認めなかった (バッファー輸液群中央値 25 日 vs. 生食群 25 日; 調整後 OR 0.98, 95% CI 0.92—1.04)。しかし、副次評価項目である 30 日以内の腎臓有害事象の複合アウトカムに関しては、バッファー輸液群で有意に少なかった (同 4.7% vs. 5.6%; 調整後 OR 0.82, 95% CI 0.70—0.95)<sup>33)</sup>。これらはいずれもオープンラベルの単施設研究ではあるが、敢えて RF として生食を選択することは支持されないと考えてよいであろう。

小児領域でも大規模な研究が発表されるようになってきている。Weiss らは米国の 600 以上の施設が症例登録する大規模なデータベースを利用し、背景をマッチさせた小児敗血症コホートを設定して (n=4,234)、バッファー輸液と生食が臨床的予後に及ぼす影響を検討した。その結果、主要評価項目の 30 日全原因死亡に関して両群間に差はなく (バッファー輸液群 7.2% vs. 生食群 7.9%; RR 0.99, 95% CI 0.90—1.09)、AKI の発生率 (同 15.8% vs. 15.9%; RR 1.00, 95% CI 0.97—1.02) や新規 RRT 導入率 (同 1.3% vs. 1.6%; RR 1.00, 95% CI 0.99—1.00) にも差を認めなかった<sup>34)</sup>。

成人と小児の ICU 入室症例を対象とした 2019 年のコクラン・システマティックレビューでは、前述した複数の研究を含む 21 件の RCT が検討され、バッファー輸液が生食と比較して院内死亡率や AKI の発生率を低下させるというエビデンスはないと結論された<sup>35)</sup>。バッファー輸液と生食の臨床アウトカムに対する影響を比較する大規模 RCT は現在も複数が進行しており (ClinicalTrials.gov NCT02875873, NCT02721654, NCT02835157)、今後も知見が変遷する可能性がある。

なお、リンゲル液に代表されるようにバッファー輸液は K を含んでおり、かつては急速投与による高 K 血症が懸念されていた。しかし、腎移植レシピエントの成人を対象として、術中輸液にバッファー輸液と生食とを比較使用した研究では、生食群においてより多くの高 K 血症が出現し治療を要した<sup>36)</sup>。この理由としては、バッファー輸液によりわずかに投与される K よりも、生食投与で惹起されるアシデミアにより細胞内液から細胞外液に誘導される K の影響が大きいと推測される。

## 5. 輸液反応性の予測と評価

RF という介入の効果を考える際には、現在でも Frank-Starling 曲線にもとづいた説明は有用である (図 4)。介入を臨床決断する上で重要なのは、現在の静的指標としての前負荷のレベル (中心静脈圧など) を知るのではなく、輸液という前負荷を上げる介入により一回拍出量が増加するか、さらに循環動態が改善するかという反応性 (動的指標) を知ることである。

輸液に対する反応の評価は、①輸液を投与する前に循環動態が改善するかどうかを予測すること、②輸液を投与した後に循環動態が改善したかどうかを評価することの 2 つの側面が考えられる。従来の小児救急領域では主として②が重視されており、20 mL/kg の等張晶質液を急速投与した上で (ボラス輸液)、心拍数・血圧・四肢末梢循環 (脈の触知や毛細血管再充満時間など)・意識・尿量などが改善するかを評価し、それ以上の輸液を追加するかどうかを検討され

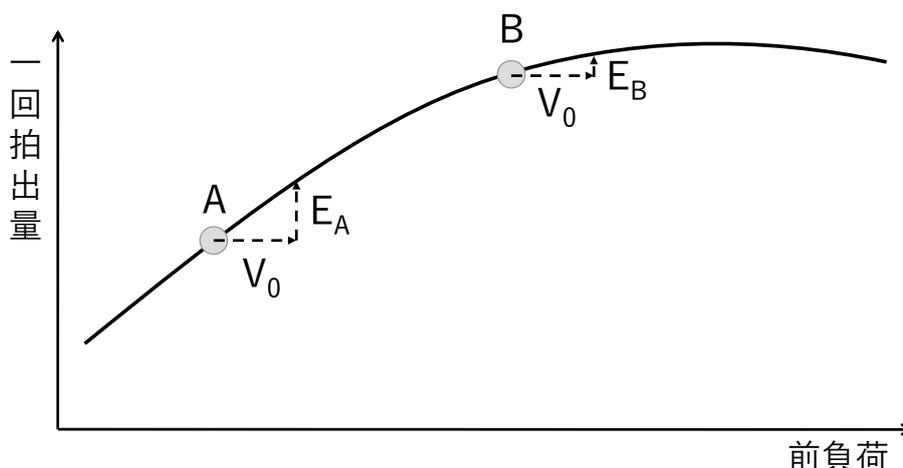


図 4. Frank-Starling 曲線と蘇生輸液の効果

蘇生輸液の投与前の前負荷レベルが曲線のどの位置にあるかによって、一回拍出量を増やす効果が異なる。同量の蘇生輸液 ( $V_0$ ) に対して、A 点からであれば高い効果 ( $E_A$ ) が期待できるが、B 点からでは効果は乏しい ( $E_B$ )。

てきた。

しかし、近年成人領域でも小児領域でも、過剰輸液はさまざまな臓器機能障害をもたらし、生命予後を悪化させるリスクが強調されるようになってきた<sup>37-41)</sup>。そのような背景において、②で循環動態の改善が得られない場合には、テスト投与された輸液は過剰となってしまうため、精度の高い①の評価が探求されている。成人領域において輸液反応性予測の信頼性が高い指標とされている stroke volume variation (SVV) や pulse pressure variation (PPV)、passive leg raising (PLR) などの動的指標は、小児領域ではいずれも予測精度が保証されていない<sup>42)</sup>。小児領域において、複数の臨床研究で唯一有望視されている予測指標は、心エコーによる大動脈駆出最高流速の呼吸性変動 (respiratory variation in aortic blood flow peak velocity ( $\Delta V_{peak}$ )) であるが、カットオフ値は7~20%と研究間で差が大きく、臨床使用に耐えうるものとは言いがたい<sup>42,43)</sup>。血管系のコンプライアンスが高く、かつ成長とともに変化する小児においては、一律のカットオフ値を設定した輸液反応性予測は今後も難しいのかもしれない。

## 6. 適正な投与量と速度

従来 RF はボラス投与方法と呼ばれる方法で

施行され、等張晶質液 20 mL/kg を短時間に急速投与して反応性を評価すること (前項②) が一般的であった<sup>44)</sup>。しかし前述の通り、過剰輸液に対する警戒が広がる中で、近年では RF の適正な投与量や速度が見直されつつある。

サハラ砂漠以南の重症感染症の小児を対象として実施された FEAST study では (n=3,141)、代償性ショック症例に対する RF として 20~40 mL/kg の 5% アルブミン液または生食のボラス投与の効果が検討されたが、ボラス投与なしの対照群と比較して 48 時間死亡率が有意に高いことが示された (アルブミン群 10.6% vs. 生食群 10.5% vs. 対照群 7.3%; 生食群 vs. 対照群 RR 1.44, 95% CI 1.09—1.90; ボラス投与群 vs. 対照群 RR 1.45, 95% CI 1.13—1.86)。さらに、この 3 群間の死亡率の差は 4 週間後にも維持されていた (同 12.2% vs. 12.0% vs. 8.7%)<sup>45)</sup>。FEAST study の驚くべき結果は、対象症例の中でマラリア (57%) や重症貧血 (ヘモグロビン 5 g/dL 未満, 32%) が占める割合が高いことで説明されることが多いが、RF ボラス投与後の人工呼吸管理を含む集中治療を容易に実施できない医療環境とも関連付けられている。しかしながら、FEAST study が、成人と小児の別を問わず、無分別な RF の投与に対して一石を投じたことは確かである。

2017 年 Sankar らは、インドの単施設 ICU に

入室した小児敗血症性ショック症例を対象として (n=96)、20 mL/kg の RF を 15～20 分かけて投与する群 (介入群) と 5～10 分で投与する群 (対照群) とを比較した。その結果、介入群において、6 時間時点でも 24 時間時点でも、人工呼吸管理を新規に導入したり酸素化が増悪した症例が有意に少ないことを報告した (6 時間時点 36% vs. 57%; RR 0.62, 95% CI 0.39—0.99、24 時間時点 43% vs. 68%; RR 0.63, 95% CI 0.42—0.93)<sup>46)</sup>。また、英国では、感染症に伴う小児ショック症例に対する RF ボーラス量の単位として、10 mL/kg ずつと 20 mL/kg ずつとを比較するパイロット研究が開始されている (FiSh trial)<sup>47)</sup>。

これらの臨床研究の知見に対する理論的な説明として、急速輸液時の水の体内動態のモデルや<sup>48)</sup>、グリコカリックス層の障害の可能性<sup>49)</sup>が挙げられている。さらに、このような潮流を受けて、近年の敗血症に関する診療ガイドラインでは、小児における RF ボーラス量は 10～20 mL/kg と<sup>50-52)</sup>、従前の 20 mL/kg<sup>53-55)</sup>よりも控えめの量が提案されている。

## 7. 今後の展望

これまで述べてきた通り、近年のグリコカリックスの発見と修正 Starling モデルの提唱、大規模な臨床研究の結果を通じて、RF は劇的に変わりつつある。少なくとも従来の絞切り型の投与方法から離れ、患者ごとの病態に応じた効果予測と投与計画、投与後の適切な評価が求められる。そして、傷害されたグリコカリックスを修復する研究が既に始まっており、将来的には血管透過性をコントロールしながら適切な RF を選択する時代が到来すると期待される。

本稿の要旨は第 55 回日本小児腎臓病学会学術集会 (金沢市、ウェブ開催) で発表した。

### 【利益相反に関する開示】

本稿に関連して著者に開示すべき利益相反はない。

### 【参考文献】

- 1) Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:541-557.
- 2) Myburgh J a, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1243-51.
- 3) Casey JD, Brown RM, Semler MW. Resuscitation fluids. *Curr Opin Crit Care.* 2018;24(6):512-518.
- 4) Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* 2010;87(2):198-210.
- 5) Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012;108(3):384-94.
- 6) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
- 7) Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, et al. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. *BMJ.* 2006;333(7577):1044.
- 8) Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007;357(9):874-84.
- 9) Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37(1):86-96.
- 10) Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J*

- Med. 2014;370(15):1412-21.
- 11) Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39(2):386-391.
  - 12) Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: A meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(12):1-21.
  - 13) Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ.* 2014;349(2):g4561.
  - 14) Akech S, Ledermann H, Maitland K. Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ.* 2010;341:c4416.
  - 15) Dung NM, Day NP, Tam DT, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis.* 1999;29(4):787-94.
  - 16) Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):204-13.
  - 17) Wills B, Dung N, Loan H. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(9):877-889.
  - 18) Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):124-34.
  - 19) Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
  - 20) Myburgh J a, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1901-11.
  - 21) Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of Hydroxyethyl Starch Administration With Mortality and Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(7):678-88.
  - 22) Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkiwicz SM, et al. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg.* 2015;102(1):24-36.
  - 23) Agency EM. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients - CMDh endorses PRAC recommendations. 2013.
  - 24) Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJW, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(8):CD000567.
  - 25) 森松博史, 内野滋彦. 酸塩基平衡に関する新しいアプローチ: Stewart approach. *日本集中治療医学会誌.* 2003;10:3-8.
  - 26) Fidkowski C, Helstrom J. Diagnosing metabolic acidosis in the critically ill: bridging the anion gap, Stewart, and base excess methods. *Can J Anaesth.* 2009;56(3):247-56.
  - 27) 壺井伯彦, 高島光平, 加藤宏樹. Stewart approachの臨床応用. *日本集中治療医学会雑誌.* 2020;27:185-193.
  - 28) Yunus NM, Bellomo R, Story D, et al. Bench-to-bedside review: Chloride in critical illness. *Crit Care.* 2010;14(4):226.
  - 29) Yunus NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid

- administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72.
- 30) Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, et al. Chloride-liberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. *Intensive Care Med*. 2015;41:257-264.
- 31) Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*. 2015;314(16):1701-1710.
- 32) Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):829-839.
- 33) Self WH, Semler MW, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018;378(9):819-828.
- 34) Weiss SL, Keele L, Balamuth F, et al. Crystalloid Fluid Choice and Clinical Outcomes in Pediatric Sepsis: A Matched Retrospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;182:304-310.e10.
- 35) Antequera Martín A, Barea Mendoza J, Muriel A, et al. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(7):CD012247.
- 36) O' Malley CMN, Frumento RJ, Hardy M a, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer' s solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg*. 2005;100(5):1518-24, table of contents.
- 37) Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.
- 38) Foland J a, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1771-1776.
- 39) Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid Overload and Mortality in Children Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(2):316-325.
- 40) Alobaidi R, Morgan C, Basu RK, et al. Association between fluid balance and outcomes in critically ill children: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2018;172(3):257-268.
- 41) Raina R, Sethi SK, Wadhvani N, et al. Fluid overload in critically ill children. *Front Pediatr*. 2018;6:306.
- 42) Gan H, Cannesson M, Chandler JR, et al. Predicting fluid responsiveness in children: a systematic review. *Anesth Analg*. 2013;117(6):1380-92.
- 43) Desgranges FP, Desebbe O, Pereira de Souza Neto E, et al. Respiratory variation in aortic blood flow peak velocity to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated children: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(1):37-47.
- 44) Nager AL, Wang VJ. Comparison of ultrarapid and rapid intravenous hydration in pediatric patients with dehydration. *Am J Emerg Med*. 2010;28(2):123-9.
- 45) Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. *N Engl J Med*. 2011;364(26):2483-2495.
- 46) Sankar J, Ismail J, Sankar MJ, et al. Fluid bolus over 15-20 versus 5-10 minutes each in the first hour of resuscitation in children with septic shock: A randomized

- controlled trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(10):e435-e445.
- 47) Inwald DP, Canter R, Woolfall K, et al. Restricted fluid bolus volume in early septic shock : results of the Fluids in Shock pilot trial. *Arch Dis Child.* 2019;i04(5):426-431.
- 48) Hahn RG. Volume kinetics for infusion fluids. *Anesthesiology.* 2010;113(2):470-81.
- 49) Milford EM, Reade MC. Resuscitation Fluid Choices to Preserve the Endothelial Glycocalyx. *Crit Care.* 2019;23:77.
- 50) Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, et al. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med.* 2017;45(6):1061-1093.
- 51) 江木盛時, 小倉裕司, 矢田部智昭, et al. 日本版 敗血症診療ガイドライン 2020. 日本集中治療医学会雑誌. 2021;28(Supplement):S1-S411.
- 52) Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med.* 2020;46(Suppl 1):S10-S67.
- 53) 西田修, 小倉裕司, 井上茂亮, et al. 日本版 敗血症診療ガイドライン 2016. 日本集中治療医学会雑誌. 2017;24(Supplement 2):S1-S232.
- 54) Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
- 55) Brierley J, Carcillo J a, Choong K, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2009;37(2):666-88.