研究論文

人工心肺回路充填液へのアルブミン投与と体外循環中の 晶質液輸液制限の併用が水分バランスに与える臨床的效果

畑中祐也¹⁾・八木克史¹⁾・菅原浩樹¹⁾・吉田 諭¹⁾
山本知里¹⁾・吉田匡毅¹⁾・夜久 均²⁾

要 旨

アルブミン製剤を充填液に投与し、かつ体外循環中の晶質液輸液を制限する効果について、後方視的に研究を行った。対象は当院で2008年11月から2012年7月に行われた成人開心術120例とし、人工心肺回路への蛋白投与の有無と体外循環中の晶質液輸液制限の有無により4群に分類し、比較検討した。体外循環中の5%アルブミン製剤の投与は制限しなかった。アルブミンを充填液へ投与せず、晶質液輸液制限をしなかった群では有意に水分バランスが多量となった。体外循環中のアルブミン投与量は各群間で有意差がなく、人工心肺充填液へのアルブミン投与は慎重に行われる必要があるが、晶質液輸液を行っても適切にアルブミンを投与することにより、人工心肺中の水分バランスは抑制されることが示唆された。

索引用語：アルブミン、晶質液輸液、水分バランス

The clinical effect on fluid balance of albumin in the priming solution and restriction on crystalloid loading during cardiopulmonary bypass

Yuya Hatanaka¹⁾, Yoshifumi Yagi¹⁾, Hiroki Sugawara¹⁾, Satoshi Yoshida¹⁾, Chisato Yamamoto¹⁾, Masaki Yoshida¹⁾, Hitoshi Yaku²⁾

Key words : albumin, crystalloid loading, fluid balance

I. 緒 言

輸液製剤としての膠質液と晶質液については、長年にわたり比較検討され、議論されてきた。

集中治療領域における研究では、膠質液の使用による死亡率の統計学的に有意な低下は認められていないが^{1,4)}、SOFAScoreが改善した報告¹⁾や、水分バランスおよび肺コンプライアンスについて良好な結果を得た報告²⁾がなされている。また、有意差はないものの、死亡率についての改善傾向が認められた報告⁴⁾もある。

水分バランスについては、その増加が入院期間延長⁵⁾、

急性肺傷害患者における挿管時間や集中治療室入院期間の増加⁶⁾および急性腎傷害における死亡リスクの独立因子となった報告もあり⁷⁾、晶質液輸液が肺浮腫の原因との研究結果もある⁸⁾。肺血管外水分量の増加は肺動脈血酸素分圧較差を開大させる因子であり⁹⁾、過剰な水分バランスの増加は呼吸機能および腎機能へ悪影響を及ぼす可能性がある。これらのことより、アルブミンが晶質液と比較して血管内容量を効率的に増加させ水分バランスを抑制する作用については、一定の臨床的效果があると考えられることでもある。

また、低アルブミン血症が生命予後を悪化させる因子との研究結果も報告されており¹⁰⁾、アルブミン投与が予後に与える影響に関しては、現在も議論されている。

人工心肺 (cardiopulmonary bypass : CPB) を使用した開心術症例に関しては、充填液へのアルブミン投与が及ぼす効果についての報告が散見され、体重増加や挿管時間については有意差のなかった研究結果が報告されているが¹¹⁻¹⁶⁾、水分バランスや肺血管外水分量で有意に良好な結果を報告した研究もある¹²⁻¹⁵⁾。

1) 京都府立医科大学附属病院 医療機器管理部

畑中祐也 (Yuya Hatanaka)

〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路 上 梶井町 465
Department of Clinical Engineer, University Hospital, Kyoto
Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Kawaramachi-hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto,
602-8566, Japan

2) 京都府立医科大学 外科学教室 心臓血管外科学部門

[原稿受領日：2013年2月5日 採択日：2013年4月9日]

表 1 術 式

	C 群 (例)	R 群 (例)	A 群 (例)	AR 群 (例)
弁置換 (弁形成)	40	4	6	10
弁置換 (弁形成) + Maze (PVisolation)	15	4	1	2
弁置換 (弁形成) + CABG	7	1	4	2
弁置換 (弁形成) + CABG + Maze (PVisolation)	2	1	0	1
CABG + Maze (PVisolation)	1	0	0	0
弁置換 + 上行大動脈人工血管置換術	1	0	0	0
バルサルバ洞動脈瘤修復術	0	1	0	0
Bentall	3	0	0	0
Bentall + Maze	0	0	1	0
CABG + 左心室形成術	2	0	1	1
左房内粘液腫摘除術	4	3	0	0
右房内粘液腫摘除術	1	1	0	0

C 群 : crystalloid priming with no restriction on crystalloid loading

R 群 : crystalloid priming with restriction on crystalloid loading

A 群 : albumin in the priming solution with no restriction on crystalloid loading

AR 群 : albumin in the priming solution with restriction on crystalloid loading

当施設では、CPB 回路充填液へのアルブミン投与に加え、体外循環中の晶質液輸液を制限することが、より水分バランスを抑制するとの仮説を立て、2008 年の 11 月より、充填液への積極的なアルブミン投与と体外循環中の晶質液輸液の制限を行った。

充填液へのアルブミン製剤投与に加え、体外循環中の晶質液輸液を制限した研究はなく、当施設での仮説を検証することを目的に、今回、充填液へのアルブミン投与と体外循環中の晶質液輸液制限の水分バランスに対する臨床的効果について、後方視的に比較検討したので報告する。

Ⅱ. 対 象

2008 年 11 月から 2012 年 7 月に行われた CPB を用いた成人開心術症例のうち、脳分離体外循環症例、術中透析施行例、再手術症例を除外し、体外循環中のデータが検索可能な 120 例を対象とした。

Ⅲ. 方 法

体外循環開始後の予想ヘマトクリット値が 20% 以下となり、CPB 回路充填液中に濃厚赤血球液 (RCC-LR) を投与した症例には、同時に 25% アルブミン製剤を投与し、体外循環中に補液が必要と判断された場合には、5% アルブミン製剤を使用して晶質液輸液を制限した。CPB 回路に RCC-LR を投与しなかった症例では、充填液へのアルブミン製剤を投与せず、晶質液で充填した。

CPB 回路へ RCC-LR を投与しなかった場合でも、体外循環中のヘマトクリット値低下により RCC-LR 投与が必要と判断された症例では、補液用製剤として 5%

アルブミン製剤を選択し、晶質液輸液は制限した。

対象症例のうち、CPB 回路を晶質液で充填し、体外循環中に晶質液輸液を制限しなかった 76 例を C 群、CPB 回路を晶質液で充填し、体外循環中には晶質液輸液制限を行い、補液が必要と判断された場合には 5% アルブミン製剤を使用した 15 例を R 群、CPB 回路の充填液に 25% アルブミン製剤を投与するが、体外循環中には晶質液輸液を制限しなかった 13 例を A 群、CPB 回路の充填液に 25% アルブミン製剤を投与し、更に体外循環中は晶質液輸液制限を行い、補液には 5% アルブミン製剤を用いた 16 例を AR 群とした。各群における対象症例の術式は、表 1 に示す内容となった。

晶質液輸液を制限しなかった群においても、晶質液輸液単独では血液希釈が高度になると判断された場合には、5% アルブミン製剤を使用した。

人工肺は、最大血流量が 5 L/min の人工肺 (Quadrox small adult[®]: MAQUET、CX-FX-15[®]または CX-RX-15[®]: テルモ) と、最大血流量が 7 L/min の人工肺 (Quadrox[®]: MAQUET、CX-FX-25[®]または CX-RX-25[®]: テルモ、D903AVANT[®]: SORIN、HPO-23WH-C[®]: 泉工医科工業) を適正灌流量に適合させて使用した。静脈リザーバには心内血貯血槽一体型 (CX-RR40[®]: テルモ) を使用し、動脈フィルタ内蔵ではない人工肺を使用する症例では、動脈フィルタ (Affinity[®]: Medtronic、AL-6[®]: 日本ボール、QUART[®]: MAQUET) を使用した。人工心肺回路は L 回路と M 回路を人工肺のサイズに適合させて使用した。L 回路の充填液量は 1,250mL で、M 回路の充填液量は 850mL であった。

全例でローラーポンプ送血 (HL-30[®]: MAQUET) と吸引補助脱血を行った。

表2 基礎データの比較

	C 群 (n=76)	R 群 (n=15)	A 群 (n=13)	AR 群 (n=16)	P value
身長 (cm)	162.5±9.9	159.8±9.1	163.7±9.0	165.5±7.2	n.s.
体重 (kg)	60.3±12.7	56.7±9.3	57.6±12.1	61.0±10.1	n.s.
年齢 (y)	62.3±12.0	66.7±12.6	69.2±8.0	72.0±7.9	<0.05 *
CPB time (min)	175.3±53.6	155.5±45.3	187.8±40.4	189.5±34.4	n.s.
ACC time (min)	117.5±43.1	100.8±29.8	122.3±33.6	129.7±28.7	n.s.
手術前血清アルブミン値 (g/dL)	4.5±0.8	4.2±0.3	3.9±0.6	3.9±0.6	n.s.

CPB time : cardio pulmonary bypass time ; ACC time : aortic cross clamp time

n.s. : not significant

* : C 群 vs A 群

人工心肺回路充填液には、無輸血体外循環を目標とする症例で晶質液を選択した。RCC-LR を投与する場合には、25%アルブミン製剤を体外循環開始直後の予想アルブミン値を参考に150mLから250mL使用した。

晶質液による人工心肺回路充填液には、重炭酸ナトリウム（メイロン®静注7%）3 mL/kg、マンニトール（20%マンニトール®注射液）5 mL/kg、副腎皮質ステロイド剤（ソル・メドロール®）1,000mg、抗生物質製剤、乳酸リンゲル液（ソラクト®）を使用した。人工心肺回路の充填にRCC-LRを使用する場合には、濾過型人工腎臓用補液（サブラッド®血液濾過用補充液BSまたはBSG）で洗浄した。

麻酔科医による体外循環前後のアルブミンまたは晶質液の投与については、制限しなかった。

採取項目は、人工心肺回路充填液へのアルブミン投与量、体外循環中の補液量、水分バランス、体外循環中の投与アルブミン量、充填液への投与も含めた総投与アルブミン量、体重増加量とした。比較検討するにあたり、水分バランスとアルブミン量は体重で除し、手術後の体重増加量は手術前からの体重増加率に換算した。

統計学的検討には statmate IV ウィンドウズ版を使用した。統計学的解析方法には Kruskal-wallis 検定を使用して $p<0.05$ で有意とし、各群間の多重比較には Dunn 法を使用して $p<0.05$ で有意とした。比較データは中央値と四分位範囲で示した。

本稿におけるすべての著者について開示すべき COI はなく、本研究は京都府立医科大学倫理審査委員会に承認された (E-448)。

IV. 結 果

各群間における基礎データの比較では C 群と A 群間で年齢に有意差を認められたが、その他の項目では有意差を認められなかった。手術前の血清アルブミン値についても、各群間で有意差を認められなかった(表2)。

図1 体外循環中の水分バランス

体外循環中の水分バランス (mL/kg) = 体外循環中の水分バランス (mL) / 体重 (kg)

中央値 : C 群 : 21.0mL/kg, R 群 : -15.0mL/kg, A 群 : -7.9mL/kg, AR 群 : -3.4mL/kg

* : $p<0.05$, C 群 vs A 群

** : $p<0.01$, C 群 vs R 群

*** : $p<0.001$, C 群 vs AR 群

人工心肺回路の充填に使用したアルブミン量は、A 群が 1.0 [0.6, 1.1] g/kg、AR 群が 1.0 [0.9, 1.1] g/kg で有意差は認められず、体外循環中の補液量は、C 群が 25.9 [9.2, 47.9] mL/kg で、A 群は 32.8 [6.2, 65.5] mL/kg となり、有意差は認められなかった。

水分バランスは、C 群 21.0 [8.8, 37.5] mL/kg、R 群 -15.0 [-20.7, 17.2] mL/kg、A 群 -7.9 [-19.2, 3.6] mL/kg、AR 群 -3.4 [-10.0, 11.2] mL/kg となり、C 群と R 群 ($p<0.01$)、C 群と A 群 ($p<0.05$)、C 群と AR 群 ($p<0.001$) で有意差が認められた(図1)。

体外循環中に投与されたアルブミン量に各群間での有意差はなく、C 群 0.0 [0.0, 0.7] g/kg、R 群 0.8 [0.0, 1.1] g/kg、A 群 0.3 [0.2, 0.7] g/kg、AR 群 0.5 [0.0, 0.9] g/kg となった(図2)。

図2 体外循環中のアルブミン投与量

体外循環中のアルブミン投与量 (g/kg) = 体外循環中のアルブミン投与量 (g) / 体重 (kg)
 中央値: C群: 0.0g/kg、R群: 0.8g/kg、A群: 0.3g/kg、AR群: 0.5g/kg

図3 総アルブミン投与量

総アルブミン投与量 (g/kg) = 総アルブミン投与量 (g) / 体重 (kg)
 中央値: C群: 0.0g/kg、R群: 0.8g/kg、A群: 1.4g/kg、AR群: 1.5g/kg
 ***: $p < 0.001$, C群 vs A群、C群 vs AR群

図4 体重増加率

体重増加率 = 体重増加量 / 手術前体重 $\times 100$
 中央値: C群: 2.9%、R群: 0.6%、A群: 0.0%、AR群: 0.2%
 *: $p < 0.05$, C群 vs R群、C群 vs A群
 **: $p < 0.01$, C群 vs AR群

人工心肺回路充填液中への投与も含めた総投与とアルブミン量は、C群 0.0 [0.0, 0.7] g/kg、R群 0.8 [0.0, 1.1] g/kg、A群 1.4 [0.8, 1.1] g/kg、AR群 1.5 [0.9, 1.8] g/kg となり、C群とA群 ($p < 0.001$)、C群とAR群 ($p < 0.001$) で有意差を認められた (図3)。

体重増加率は、C群 2.9 [1.1, 4.5] %、R群 0.6 [-1.8, 2.0] %、A群 0.0 [-1.3, 1.2] %、AR群 0.2 [-1.8, 1.7] % となり、C群とR群 ($p < 0.05$)、C群とA

群 ($p < 0.05$)、C群とAR群 ($p < 0.01$) で有意差を認められた (図4)。

V. 考 察

今回の研究ではすべての群で体外循環中のアルブミン投与に制限を設けなかったが、C群については、他の群に比較して水分バランスが増加する結果となった。

人工心肺回路充填液へのアルブミン投与に関して、比較的少量のアルブミンを投与した場合には良好な結果を得られない可能性があるとする研究が存在し¹⁶⁾、また、充填液中のアルブミン濃度を2.6%から5.0%と比較的高濃度とした研究では¹²⁻¹⁵⁾、体外循環中の水分バランスに関して良好な結果を得た報告があることから、当院における充填液へのアルブミン投与時には、25%アルブミン製剤を3本から5本と比較的高濃度に行っている。

A群およびAR群に関する水分バランスの結果については、C群と同様に体外循環中の晶質液輸液を制限しなかったA群においてもC群と比較して有意に水分バランスが抑制された結果より、充填液へのアルブミン投与が水分バランス抑制に対して一定の効果があると考えられるが、充填液へのアルブミン投与をしなかったR群についてもC群に比較して有意に水分バランスがマイナスとなった結果については、他の原因を検索する必要がある。

今回の研究で体外循環中のアルブミン投与を制限しなかった結果、体外循環中のアルブミン投与量は各群間で有意差がなかった。また、体外循環前後の麻酔科

医によるアルブミン投与に関しても、制限を設けなかった。その結果、体外循環開始時には、ある程度の血清アルブミン値が維持され、また体外循環中の血清アルブミン値も維持された症例が存在する可能性があり、そのことがR群の水分バランス結果の原因となった可能性は否定できない。

また、R群はA群およびAR群と比較し、水分バランス結果に偏差が生じた。

血管内に投与された晶質液は血管外の細胞間質等へ漏出し、膠質液と同等の血漿増量効果を得るためには、膠質液の3倍から4倍量が必要であることから推察すると¹⁷⁾、人工心肺回路充填液が晶質液である場合、体外循環開始時に血管内へ流入した充填液の多くが血管外へ漏出すると考えることができる。

それらを可能な限り抑制するためには、人工心肺回路充填液中へアルブミンを投与し、充填液のアルブミン濃度を一定以上に維持する必要があると考えられるが、充填液へのアルブミン投与をしなかったR群の一部では、体外循環開始前に麻酔科医からアルブミンが投与されなかった場合、体外循環開始と同時に血漿膠質浸透圧の急激な低下が起こり、充填液の血管外への漏出が起こった可能性があり、R群の偏差の原因と考えることができる。

しかし、アルブミン製剤の薬価は乳酸リンゲル液の20倍以上と高価であり、費用対効果の観点から考慮すると、アルブミン製剤の使用は必要最小限に抑制される必要がある。今回の研究で行われた充填液への投与も含めた総投与アルブミン量では、R群とA群およびAR群の間で有意差があり、その原因は充填液へのアルブミン投与量にあると考えられるが、水分バランスでは有意差が認められなかった。この結果より、総アルブミン量を抑制し水分バランスについて良好な結果を得るには、充填液へのアルブミン投与量は慎重に決定される必要があると考えることができる。

人工心肺回路充填液へアルブミンを投与するが、体外循環中の晶質液輸液制限を行わなかったA群については、晶質液輸液量の中央値が32.8mL/kgと4群間で最も多量であるが、水分バランスについてはC群と比較して有意に低値を認められた。人工心肺回路充填液へのアルブミン投与がC群との間で有意差を認められた原因と考えることができるが、充填液へのアルブミン投与量に体外循環中の投与量を加えた総アルブミン投与量は中央値で1.4g/kgとなり、C群の0.0g/kg (75パーセンタイル値; 0.7g/kg) との間で有意差はないものの多量になる傾向を認められたことから、血漿膠質浸透圧が適切に維持されていれば、体外循環中の補液に晶質液を使用しても水分バランスを抑制できる可能性がある。

アルブミン投与についての集中治療領域における比較的大規模な研究では、28日死亡率や人工呼吸期間では生理食塩水投与群との間で有意差がなく、その有効性は認められなかった³⁾。しかしその後、同データを投与前のアルブミン値で2群に分類した研究では、血清アルブミン値が25g/L未満の群において、有意差はないものの死亡率で改善傾向が認められた⁴⁾。今回の研究で手術前のアルブミン値においては各群間で有意差がなく、体外循環中の血清アルブミン値については検査していない。膠質浸透圧の維持による血管外水分量の抑制を目的としたアルブミン投与では、手術前および体外循環中の血清アルブミン値を考慮する必要がある。

また、アルブミン投与により呼吸機能を維持し、手術後の人工呼吸期間や集中治療室入院期間を減少させることを目的とするには、体外循環中のみならず周術期で総合的に膠質浸透圧を維持する必要があると考えられ、今後は体外循環前後も含めた周術期でのアルブミン投与の有効性を検討したい。

VI. 結 果

人工心肺充填液へのアルブミン投与は慎重に行う必要があるが、晶質液輸液を行っても適切にアルブミンを投与することにより、人工心肺中の水分バランスは抑制されることが示唆された。

●参考文献

- 1) Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Vincent JL, et al : Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients : A prospective, randomized, controlled, pilot study. Crit Care Med, 34 (10) : 2536-2540, 2006.
- 2) Verheij J, van Lingen A, Groeneveld AB, et al : Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. Br J Anaesth, 96 (1) : 21-30, 2006.
- 3) Finfer S, Bellomo R, Norton R, et al : The SAFE Study Investigators : A Comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med, 350 (22) : 2247-2256, 2004.
- 4) Finfer S, Bellomo R, Norton R, et al : SAFE Study Investigators : Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units : analysis data from the saline versus albumin fluid evaluation. BMJ, 333 (7577) : 1044-1049, 2006.
- 5) Toraman F, Evrenkaya S, Alhan C, et al : Highly positive intraoperative fluid balance during cardiac surgery is associated with adverse outcome. Perfusion, 19 (2) : 85-91, 2004.
- 6) Wiedemann HP, Wheeler AP, Harabin AL, et al : National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress

- Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network : Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *New Engl J Med*, 354 (24) : 2564-2575, 2006.
- 7) Payen D, de Pont AC, Vincent JL, et al. : Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) Investigators : A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care*, 12 (3) : R74, 2008.
 - 8) Stein L, Beraud JJ, Shubin H, et al. : pulmonary edema during volume infusion. *Circulation*, 52 (3) : 483-489, 1975.
 - 9) Lumb PD : A comparison between 25% albumin and 6% hydroxyethyl starch solutions on lung water accumulation during and immediately after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*, 206 (2) : 210-213, 1987.
 - 10) Vincent JL, Dubois MJ, Wilkes MM, et al. : Hypoalbuminemia in acute illness : Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*, 237 (3) : 319-334, 2003.
 - 11) Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM : Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery : meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 18 (4) : 429-437, 2004.
 - 12) Hoeft A, Korb H, Sonntag H, et al. : Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or ringer lactate : Effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth*, 66 (1) : 73-80, 1991
 - 13) Jenkins IR, Curtis AP : The combination of mannitol and albumin in the priming solution reduces positive intraoperative fluid balance during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, 10 (5) : 301-305, 1995.
 - 14) Scott DA, Hore PJ, Mullaly J, et al. : A comparison of albumin, polygeline and crystalloid priming solutions for cardiopulmonary bypass in patients having coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion*, 10 (6) : 415-424, 1995.
 - 15) Aukerman J, Voepel-Lewis T, Mosca R, et al. : The relationship between extracorporeal circuit prime, albumin, and postoperative weight gain in children. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 12 (4) : 408-414, 1998.
 - 16) Zarro DL, Palanzo DA, Phillips TG : Albumin in the pump prime : its effect on postoperative weight gain. *Perfusion*, 16 (2) : 129-135, 2001.
 - 17) Paul L. Marino (稲田英一監訳) : ICU ブック. 第3版, 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル. 2008. p202-219.