

特集 麻酔科学の領域の広がり

## 術中輸液の考え方の流れ

昭和大学歯学部全身管理歯科学講座歯科麻酔科学部門

飯島 毅彦

### はじめに

現代の手術中輸液療法の考え方は1950年代に築かれたものである。現代と当時を比較すると手術の技術が大きく異なっている。1950年代の手術による死亡の確率は約2,000例から3,000例に1例であり、現代の昭和大学全体の手術件数に当てはめると年間10人程度が手術により死亡者が出ている計算になる。多くは失血死であった。現代と異なり、画像診断も稚拙であり、術野を開けてから血管の走行を理解して手術を進めるという行き当たりばったりの手術であった。そのため、手術中はいかに出血性ショックを回避するかということが麻酔科医の大切な任務であった。そのため、血液量を不足させないようにふんだんに輸液を行うことが安全な管理であると信じられていた。内科医から見ればcrazyな量を輸液してきたのである。欧米では、術前に大量の輸液を行うことがつい最近まで行われており、大量出血が予測されるものでは出血する前に術前輸液を行っていた時代もある。すなわち、麻酔科医は不足することの恐怖と戦っていたのである。過剰に投与することの問題よりも出血性ショックを回避するための安全性が優先されてきたのである。過剰に与えることが実際に安全性を高めたかは大いに疑問であり、その見直しは2000年代になって始まった。これは、輸液や輸血に関する研究が進んできたこともあるが、手術自身が大きく変わってきたことが大きく影響していると考えられる。著者も術中の思わぬ大量出血に悩まされた時期から手術が十分な画像診断をもとに計画され、より低侵襲になってきた時代への流れを目の当たりにしており、手術室の風景が変わってきたことが輸液療法の問題を多くの人が認識するようになったのではないかと考えている。大

量出血は稀になり、内視鏡手術の普及とともにマクロの手術もターゲットを絞った術野に制限されるようになったのである。火事を消すための大量の水を必要とする時代は過去のものになりつつあると考えられる。

### 過剰輸液の問題

2003年、デンマークで行われた臨床研究では、外科手術後の予後と術中、術後の輸液と体重変化との関係が検討された。研究には、さまざまに想定される不足分を推定した量を十分に補う従来からの輸液療法を行った群と、不足分は算定せず、維持量を基本とした群が設定された。その結果、術中に排泄されず貯留した水分量は術後6日間以上続き、合併症の発生の原因となっていることが示された(図1)<sup>1)</sup>。この研究のファーストオーサーであるDr. Brandstrupは、研究当時のことを以下のようにNEJM誌に述べている<sup>2)</sup>。“When I was a young resident in the 1990s, surgical patients received so much intravenous saline on the day of surgery that they often gained 4 to 6 kg, and by postoperative day 2 or 3, pulmonary congestion and cardiac arrhythmias were commonplace.”麻酔中の循環を輸液で管理しようとしていたため、結果的には水分貯留を招き、術後の合併症を増やしていたのである(図2)<sup>3)</sup>。その後、過剰輸液の問題は次々と指摘され<sup>4,5)</sup>、消化管の縫合不全の原因も過剰輸液が原因<sup>6)</sup>として取り上げられるようになった。腹部手術では他の部位の手術よりも「サードスペース」の量が多いためにより多くの輸液を必要とすると考えられてきた。このため、腹部手術の過剰輸液が特に大きな問題として取り上げられるようになった。大量輸液による腸管浮腫により閉腹が困難となり、無理に閉

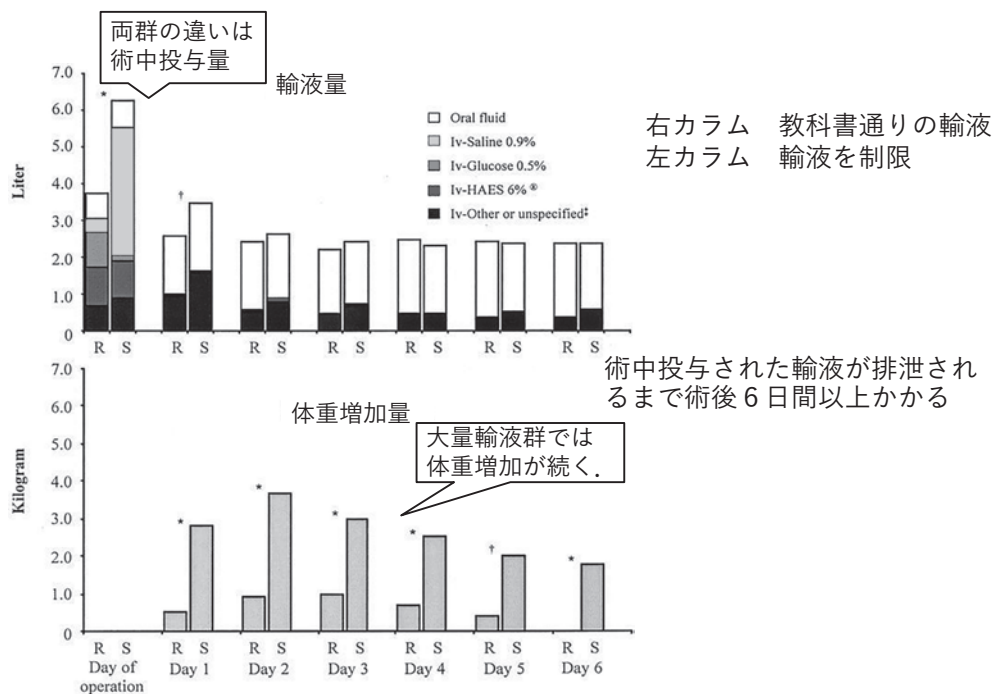


図 1 従来の不足分を計算式により補う輸液法と制限した輸液法の違い  
 術中投与量は平均で 2l 以上異なるが、術後の輸液量はほぼ同じである。体重増加はこれまでの輸液法  
 では術後 6 日以上持続している。(Brandstrup *et al. Ann Surg.* 2003;238(5):641-648.<sup>1)</sup>より改変引用)

体重増加と術後死亡率

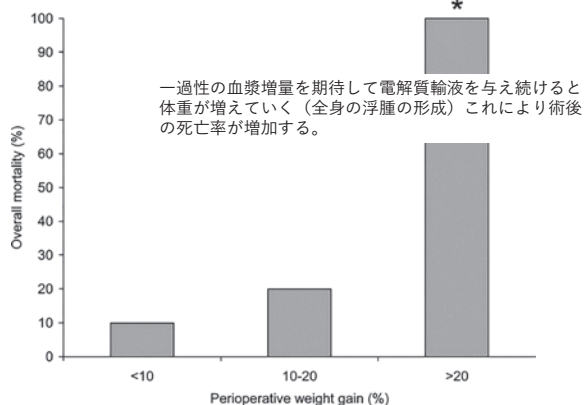


図 2 術後の体重増加と術後死亡率  
 術後の体重増加は術後の死亡率を増加させることが示されている。20%以上も体重が増加すると死亡率は極めて高いと報告されている。(Chappell D, *et al. Anesthesiology.* 2008;109(4):723-740.<sup>3)</sup>より改変引用)

腹した結果腹腔内の圧が高くなり、“Abdominal hypertension”と表現されることもある。これは術中に循環を保つために「仕方なく」投与された輸液

によって起こるのではなく、「サードスペース」という誤った考え方と根拠のない輸液投与量の設定により起こる問題であったのだ。

サードスペース

サードスペースとは手術中に血管外に貯留する水分の分布領域という概念で捉えられている。しかし、サードスペースは学術用語ではなく、定義されたものではない。PUBMEDで検索してもほとんど論文が出てこないことから漠然とした「業界用語」であることがわかる。しかし、日本だけで使われているのではなく、ドイツからの論文で“The ‘third space’-fact or fiction?”というreviewもあるので<sup>7)</sup>世界的には使われてきた用語である。1960年代の研究では non-functional extracellular fluid (nfECV) と呼ばれていたものがこのサードスペースに相当する。“third”は3番目という意味であるから1番目と2番目の次の領域を表すと考えられるが、1番目、2番目もなく、未知の領域という意味といわれている。1949年制作のイギリス映画で当時大ヒットした「第三の男 (The Third Man)」は

未知の人物という意味で「第三の」という表現を使っているが、この意味での“The Third”がサードスペースの元になったのではないかと考えられている。体液分画はそれぞれの分画に拡散するマーカーを用いて測定される。 $^{131}\text{I}$ はアルブミンをラベルするので血漿量を求めることが出来る。 $^{35}\text{S}$ は細胞外液領域に分布するので細胞外液容積 (ECV; extracellular volume) を測定する。以前はアイソトープの取り扱いが厳しくなかったためベッドサイドでも使用されており、手術前後の ECV の変化が測定されていた。ある臨床研究の結果、輸液を投与したにもかかわらず、ECV が増加していないという結果が得られた。投与された輸液は ECV 以外の部分に隔離された (sequestered) と考え、これを nfECV (non-functional ECV) と呼んだのである。この研究結果はのちに測定上の誤りであったということがわかるのだが、この研究結果は、手術中に投与する輸液はどこかに逃げてしまうので多く入れなければならないという解釈となって世界中に広まったのである。詳しくは拙著を参照していただきたい<sup>8)</sup>。その後の研究で投与した輸液は尿として排泄されるかあるいは細胞外液分布領域に留まることがわかった。nfECV は否定された<sup>7,9)</sup> のであるが、入れた輸液はサードスペースにとられるので輸液は十分入れなければならないという考えは長く続いている。現在でも引き続き多くの輸液を入れることが麻酔中の体液管理として信じているところもあるが、すでに過剰輸液の問題に気付いているところでは、サードスペース分を補うという考え方を採用していない。サードスペースの考え方は、サードスペースができるから輸液をするのではなく、輸液をするからサードスペースができるようになるようになってきている (図 3)<sup>8)</sup>。輸液が結果的には間質浮腫を増大させるという考えから、漠然としたイメージであるサードスペースという用語は「輸液浮腫」と呼ぶほうが適切であり、理解しやすいと考えられる。

#### 不足分を補うという考え方からの脱却

麻酔を導入すると血圧が下がる。これは、麻酔薬による血管拡張により起こる。血圧が低下すれば、圧受容体反射が起こるのでしばらくすると血管が収縮し、血圧は上がってくる。しかし、麻酔薬による反射の抑制のために血圧上昇は遅れる。特に高齢者

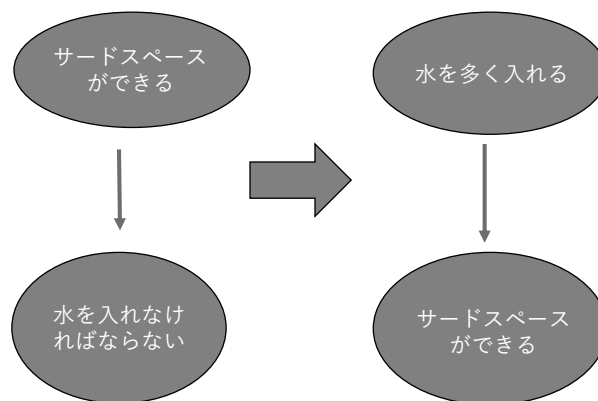


図 3 サードスペースの考え方の変化

これまではサードスペースに水を盗られるので水を与えなければならないと考えたが、サードスペースと考えられる血管外の水の貯留量は輸液量に比例することから、輸液を過剰投与するとサードスペースが増えると考えたほうが妥当である。(飯島毅彦, 「サードスペースとは何か」, 臨床麻酔, 2018; 42(2):173-180.<sup>8)</sup>)

では反射は遅れる。血圧低下が続くと循環系を満たしている血液量が不足しているものと考え、ハイポレミア (血液量不足) と判断されがちである。手術前には食事を止められ、飲水も止められるために血液量が不足していると考え、この水分制限の時間に相当する水分の補充が必要と考えられてきた。麻酔科にとってバイブルであるミラーの教科書でも「1時間当たりの維持量に時間をかけたもの」が禁水分の欠乏量として示されており、例とし 110 mL × 禁水時間として計算されている<sup>10)</sup>。これを不足分としてとらえるべきかどうかは議論の余地がある。ヒトにとって水は一定量を蓄えるわけではなく、体の中を通過して出ていく。水を入れると体内水分量は一時的にわずかに増えるが、そのうち出ていく。生命はこの動的な流れの中で営われているのであり、この間、血液量はほぼ変化がない。少なくとも水分制限が原因で血圧が低下しやすくなることはなく、麻酔導入時の血圧低下は単に麻酔薬による血管拡張と圧受容体反射の遅れによるものなのである。体重 60 kg のヒトで細胞外液量は大雑把に考えて約 15 L 程度である。体液の分画の中で細胞の中の液体である細胞内液の恒常性を保つことは最優先であり、発汗や利尿により体液の喪失に対して変動するのは細胞外液である。15 L 以上もあるので多少の変動があっても細胞外液の生理的な変動範囲内である。朝、500 mL の水を摂取する人がいるとす

ると、これは細胞外液 15L のうちの 0.5L に過ぎない。暑い部屋の中で運動をさせて大量に発汗させた実験でも体液量の 1% 程度を喪失させても循環血漿量の喪失はわずかであり、体液量の 2% を喪失して初めて循環血漿量が減少したと報告されている<sup>11)</sup>。すなわち、禁水分の水分の喪失は少なくとも循環血液量の不足を起こすことはないと考えてよい<sup>12)</sup>。

不感蒸泄とは、腹腔や胸腔にある臓器が外気にさらされることで水分が蒸発していくものである。その水分喪失量も算定するように考えられてきた。しかし、この不感蒸泄量も実験により確かめられており、実際にはそれほど多いものではなく、禁水分の水分量を算定しなくてもよいように細胞外液量全体から考えればわずかなものである。これも輸液計画に入れる必要はない。術中には持続点滴をしており、これで必要量は補えていると考えられる。集中治療領域で体液管理の研究をしているオーストラリアの Marik 教授は「ヒトは hypovolemia には耐えられるようになってきているがむしろ hypervolemia に弱い。」と述べている<sup>13)</sup>。ヒトは進化の過程では水中から陸上に上がってきた生物であり、哺乳類は水分を体に保持する機能が優れており、尿濃縮力を向上させてきたと述べている。体液管理を考えるうえで不足を懸念するよりも過剰にも注意を払う必要性を唱えている。

## 晶質液の血漿増量作用

これまで多くの教科書には投与した細胞外液量の 3 分の 1 乃至 4 分の 1 は血管内に残ると記されている。しかし、実際に循環血液量を測定した研究では輸液の in-out balance と術前術後の循環血液量の間には関連が認められていない。術後の in-out balance と循環血液量の変化を調べた臨床研究では in-out balance の平均値が 3,800 mL のプラスバランスであったにもかかわらず、循環血液量の平均値はむしろ減少していたことが報告されている<sup>14)</sup>。これは投与した晶質液 3,800 mL は術後循環血液量に影響を与えていないことを示している。このようにプラスバランスにもかかわらず術後の循環血液量の減少が報告されている<sup>15)</sup>。循環血液量は in-out balance で決められるものではなく、内分泌<sup>16)</sup> や酸素消費量<sup>17)</sup> などの因子で調節され、その個体にとって最適化されているのである<sup>18)</sup>。出血をしていない normovolemia の個体では輸血すら循環血液量をさほど増やさないことが示されている<sup>19)</sup>。

手術中の血漿量の変化をとらえるのは容易ではないが、血中ヘモグロビン濃度の変化で輸液が血漿増量に役立っているかどうかを推測することができる。西村らはこの手法を用いて輸液量と血管内に貯留する水の量を推定したところ、投与した晶質液の血管内貯留量は投与量とは比例しないことが示され

## 輸液量と血管内の水の残存量

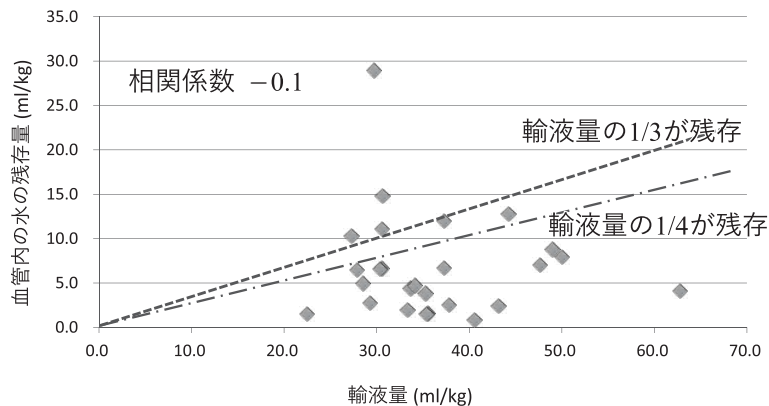


図 4 輸液量と血管内貯留量の関係

投与された輸液量と術後に推定された血管内貯留量には相関関係は認められない。もし、投与量の一定の分画が血管内に貯留するという法則があるのであれば、何らかの相関関係が認められるはずであるが、認められていない。(Nishimura, *et al. Anesth & Analg.* 2016;123(4):925-932.<sup>20)</sup>より改変引用)

た(図4)<sup>20</sup>。もし、輸液の一定の分画が血漿増量作用を持つのであれば少なくとも輸液量と血管内貯留量との間に相関があるはずであるが、それが認められなかったことから、晶質液の血漿増量効果は不確かなものであることがわかる。一方、血管外に漏出する量を計算すると漏出量は輸液量に比例したこと(図5)<sup>20</sup>から、晶質液は血管に投与された後、すみやかに細胞外液領域に拡散し、必要がないものは尿として排泄されることを示している。このように晶質液を投与する目的は血管外も含めた細胞外液分布領域に水・電解質を与えることであって、血管内の容量を与える効果は不確実であるので意図的に血管内容量を増やすことはできないと考えるべきである。

### Starling の法則の改訂

投与された晶質液の一定分画は血管内に残るという考え方は Starling の法則で説明されてきた。Starling の法則とは、血管内外の水の流れは静水圧と膠質浸透圧という二つの力のバランスと血管透過性で決定されるというものである。

Starling の法則は以下のように表現される。

$$dV/dt = K_f ((P_c - P_{isf}) - R (\pi_c - \pi_{isf}))$$

K<sub>f</sub>: 濾過係数 P<sub>c</sub>: 血管内静水圧

P<sub>isf</sub>: 間質静水圧 π<sub>c</sub>: 血管内浸透圧,

π<sub>isf</sub>: 間質浸透圧 R: タンパク反射係数

左辺は水の出る速度を示している。晶質液の膠質浸透圧は0であるので、血管内に投与された晶質液は、一時的に静水圧を上昇させるので血管から水は漏出する。一方、漏出した水は間質の静水圧を上げ、膠質浸透圧を低下させるので次第に血管外への漏出はなくなり、水は血管内外のタンパク量の比率に従って、分布は平衡に達することになる。静水圧の高い動脈側では血管から間質へ、一方、静水圧の低い静脈側では間質から血管へと流れるのである。したがって、血管内外のタンパク量が行き来しない限り水は一定の割合で間質と血管内に分布することになる。すなわち、タンパクが血管内外に1:4の割合で分布しているとすると水も1:4に分布するということである。これが、輸液を投与するとその1/3乃至1/5が血管内に残るという考え方の根拠となったのである。

しかし近年、実際に生体内での組織圧などを測定し、その測定値から新たにこの法則が再検討された。その結果、間質圧は想定よりもかなり低く、陰圧のところもあるということ、血管内外の浸透圧差は直接的に水の流れに影響を与えるのではなく、細胞間隙には浸透圧差を緩衝する構造があることが確認された<sup>21</sup>。細胞間隙の小さな隙間 (endothelial

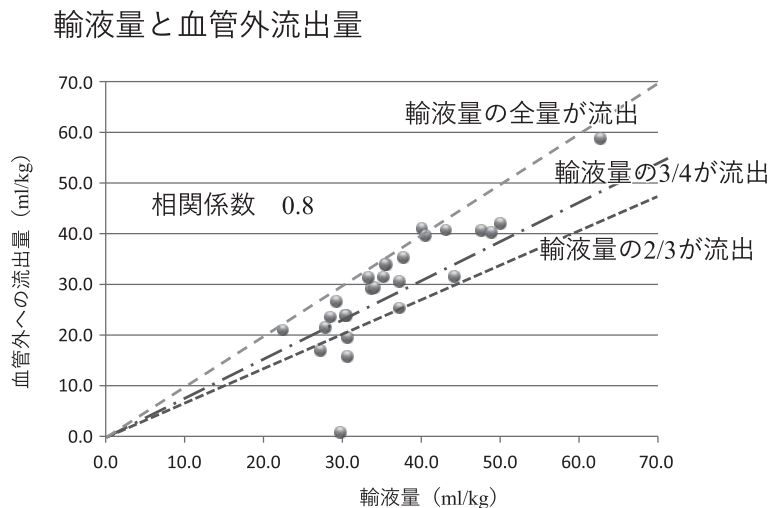
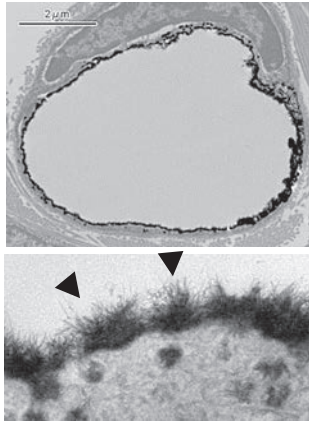


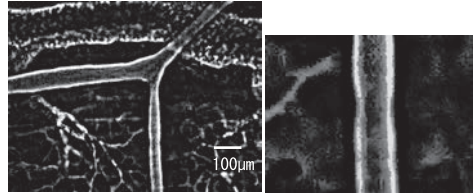
図5 輸液量と血管外流出量の関係

血管外への流出量とは間質への貯留量と尿量を含んだ量である。投与された輸液は速やかに血管外へ流出し、尿として排泄されるかあるいは間質に貯留する。(Nishimura *et al. Anesth & Analg* 2016. 123(4):925-932.<sup>20</sup>より改変引用)

### 電子顕微鏡像



### 光学顕微鏡像



WGAレクチンによるグリコカリックスの可視化

陽性荷電で電子染色すると可視化できる

図 6 血管内皮を覆うグリコカリックス

血管内皮細胞表面には数十から数百 nm と推定される構造物が覆っている。糖からできているため“グリコ”カリックスと呼ばれている。電子顕微鏡では陽電子による染色を行うと可視化できる。光学顕微鏡レベルでは糖と結合するレクチンを用いると可視化することができる。(Kataoka, *et al. Microscop Res & Tech.* 2016;79(1):31-37.<sup>22)</sup>より改変引用)

### 血管外からの水の流れを抑える グリコカリックス下の空間

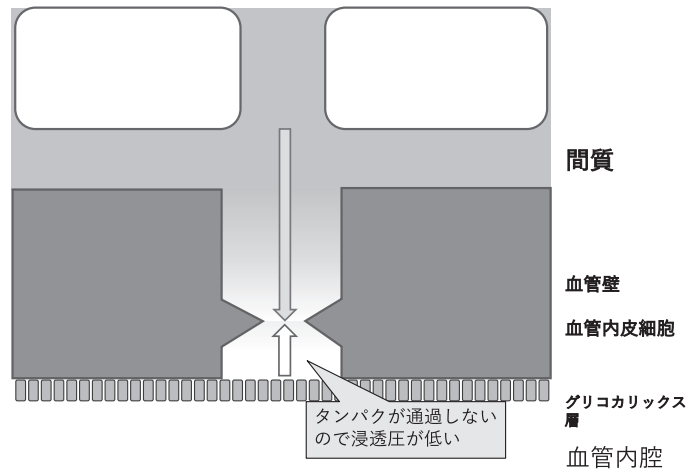


図 7 血管内皮細胞間隙と浸透圧勾配

血管内皮細胞間隙はグリコカリックスに覆われているためにタンパクは漏ししない。そのため浸透圧の低い領域が形成される。このため、浸透圧勾配による水の流入は制限されている<sup>23)</sup>。(飯島毅彦. 知っておきたい! 予後まで考える!! 周術期輸液・輸血量療法. KEYNOTE. p47.<sup>24)</sup>)

cleft) はグリコカリックスという防護層で覆われており、この隙間にはタンパク分子などの高分子は入り込むことはできない (図6)<sup>22)</sup>。このため、この空間は浸透圧が低くなっており、この緩衝地帯のおか

げで浸透圧勾配による水の血管内への流れは制限されることが確認された (図7)<sup>23, 24)</sup>。これらの結果をもとに Starling の法則を再構築すると水を再吸収する腎臓の一部の血管を除いて血管内外の水の流

れは内から外への一方向となるのである。これは実際の臨床の結果と一致している。前述の投与晶質液量は漏出液量に比例するが、血管内貯留量とは関係がないということは水の流れの一方向性を示しているのである。しかし、水が絶えず漏出するのではなく、血管内皮を覆うグリコカリックス層で制限されているのである。水の流れが一方向であるとする水はどのようにして還流するのか疑問に残る。間質から血管内への水の還流は血管ではなく、リンパであると考えられている。リンパは1日8Lもあるのでその役目を十分に果たしていると考えられるが、研究は少なく今後の研究が待たれている。

### Zero fluid balance

不足を補うという考えを基に組み立てられていた術中輸液療法であるが、不足分としてかなりの量が算定されていたサードスペース、不感蒸泄、禁水ともなう不足といったそれぞれの量を算定するというところに大きな疑問が注がれた現在では、新たな術中輸液の理論が待たれている。晶質成分を含むが膠質成分を含まない輸液製剤は血液中に投与されても必ずしも血管内に留まらず、血管外に漏出する。したがって血管内容量を増やすためには晶質液には頼らないほうが良いと考えられる。投与された晶質液は多くが尿として排泄されるか、あるいは間質に貯留する。生体がストレスを受ける手術中は抗利尿ホルモンが出るので乏尿に傾く。そのため、投与された晶質液は体内貯留をしやすくなるのである。そのため、輸液量が多くならないようにするには維持輸液量を基本とし、出血には輸血あるいは膠質液で対応するという考え方が受け入れられるようになってきた<sup>25)</sup>。当時はそれまでの輸液量よりもかなり少なくなるのでrestricted（制限）輸液療法と呼ばれた。しかし、その後、過剰に入れないという意味でzero-fluid balanceという用語が使われるようになった。これまでの輸液療法を学んできた人たちは大きな手術に対しては、輸液を制限すると血圧が保たれないのではないかという懸念がある。比較的侵襲の大きな手術である回腸導管手術患者を対象に手術中の晶質液と尿のバランスをゼロにするというzero fluid balanceを目標に輸液管理を行った報告がある<sup>26)</sup>。手術中の血圧低下にはノルエピネフリンの持続投与を行い晶質液の投与量は維持量とした。その

結果、術後の合併症はzero-fluid balance群では少なかったと報告されている<sup>26)</sup>。回腸導管のような比較的侵襲の大きな手術でも輸液量を維持量レベルでも良いという報告は術中輸液療法の考え方を大きく変えるものである。術後の体重増加は、術後合併症を増やすということからもこの結果は納得できるものであるが、他の合併症を増やすものではないということを示したことが意義がある。心臓外科手術ではマイナスバランスが死亡率を下げるという報告もあり<sup>27)</sup>、今後、さらにエビデンスを得るための臨床研究が待たれる。Zero fluid balanceの概念には血圧の低下には容量負荷ではなく、血管収縮で対応するという考えがある。この点については麻酔中の血圧低下のメカニズムについて考察する必要がある。

### 麻酔による血圧低下と循環管理

全身麻酔薬は血管を拡張させる作用があり、血圧は低下する。これは、意識がなくなると外からの刺激が少なくなるので交感神経の緊張が低下するからである。血圧は血管内容量と血管壁の緊張度により決まる。そのため、容量を増やすか血管の緊張度を高めるかの2つの方法で血圧を上昇させることができる。麻酔による血圧低下は血管の緊張度が低下するため起こるのであるから、本来は血管の緊張度を回復させれば血圧は正常化するのである。しかし、生体は血管内容量に応じて血管の緊張度を調整し、内容量が少なくとも血圧は正常に保たれている可能性がある。この可能性を考えると血管内容量が必要以上に少ないことにより血圧が低下しているので血管内容量を増やすべきだという解釈になる。

このように麻酔中の血圧低下に対する対応は血管収縮と容量負荷のいずれかを選ぶことになる。血管の容量-圧特性を考えてみる。血管の緊張度が保たれているときはすでに血圧が上昇する臨界点に達しているので少しの容量負荷でも血圧は上昇する。しかし、血管の緊張度がないときには血圧が上がり始める臨界点に達するまでに容量を入れ続けないと血圧は上がらないことになる。そのため、大量の容量負荷が必要となる。一方、血管の緊張度を戻せばわずかな容量負荷でも血圧は上昇する（図8）<sup>24)</sup>。麻酔は血管を弛緩させるために、ある意味では非生理的な状態である。この状態をより生理的な状態に戻すには血管の緊張度を高めて元に戻すことであり、

## 麻酔による血管の容量-圧特性

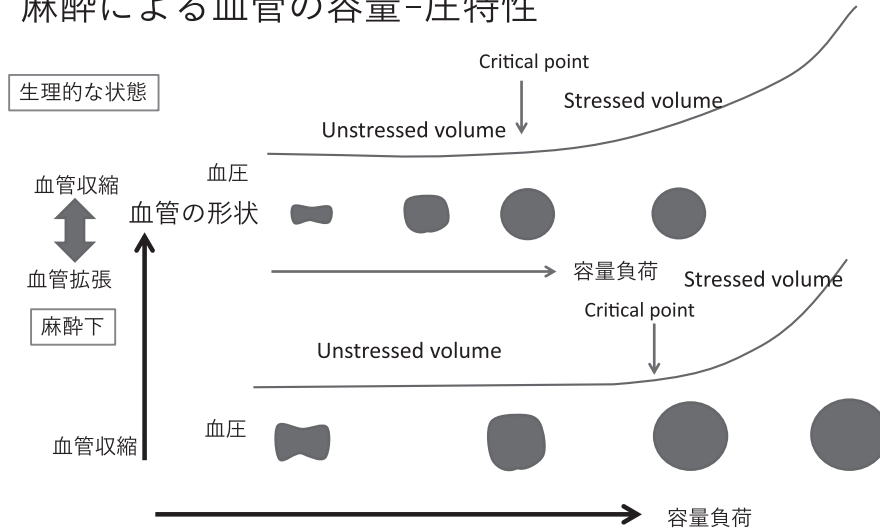


図 8 血管の圧-容量関係

麻酔がかかると血管が弛緩するために容量と血圧の関係が生理的な状態とは異なる。容量負荷により血圧を上昇させるにはより多くの容量を入れなければならない。麻酔により弛緩した血管を収縮させれば圧-容量関係は生理的な状態に戻るので少ない容量でも血圧を維持することができる。(飯島毅彦. 知っておきたい! 予後まで考える!! 周術期輸液・輸血量療法. KEYNOTE<sup>24)</sup>)

容量を入れることではない。血管の緊張度を生理的な状態に戻してもそれでも血圧が上がらなければ容量負荷をするというほうが、負荷容量も少なく済み、麻酔から回復した後を考えればより生理的な管理であると言えるのではないだろうか。

### 腎保護と輸液

術中の乏尿を防ぐためには尿量を保つための輸液が必要と考えられ、術中輸液量は多くなる傾向がある。手術中の乏尿の原因には、患者の体液量の不足もありうるが、多くは手術侵襲に伴う抗利尿ホルモンの分泌に起因すると考えられる。痛みやストレスをコントロールすることが尿産生を正常に保つためには必要なことである。乏尿から AKI を懸念すると輸液量が増える傾向があるが、過剰輸液は腎臓にとっても有害である。救急患者で AKI の発症原因を分析したところ、過剰輸液がそのリスク因子として挙げられている<sup>28)</sup>。乏尿に対して容量負荷のみで対応することの危険性を示している。

### まとめ

これまで輸液療法は、不足することの不安からより多めに補充しておこうという考えを基に行われて

きた。確かに以前の手術は思わぬ出血に悩まされ、麻酔科医は出血性ショックのリスクに注意を払ってきた。近年は手術の低侵襲化、画像診断の発達による血管の解剖学的位置の正確な把握などの進歩から出血に悩まされることも少なくなってきている。輸液は血液の代わりになるという誤解から輸液で循環管理を行おうとしてきたが、血液量は必要以上には増やすことはできないことが徐々に明らかになるにつれ、輸液に対する依存度も低下してきている。少なくとも患者の予後を悪くするような体液管理はしたくないものである。麻酔科医のみならず、外科医も含めた周術期の体液管理の理解が必要である。

### 文 献

- 1) Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, *et al.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg.* 2003;238:641-648.
- 2) Brandstrup B. Finding the right balance. *N Engl J Med.* 2018;378:2335-2336.
- 3) Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, *et al.* A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109:723-740.



- 4) Nisanevich V, Felsenstein I, Almogy G, *et al.* Effect of intraoperative fluid management on outcome after intraabdominal surgery. *Anesthesiology*. 2005;103:25-32.
- 5) McArdle GT, McAuley DF, McKinley A, *et al.* Preliminary results of a prospective randomized trial of restrictive versus standard fluid regime in elective open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg*. 2009;250:28-34.
- 6) Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, *et al.* Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1812-1818.
- 7) Jacob M, Chappell D, Rehm M. The 'third space': fact or fiction? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009;23:145-157.
- 8) 飯島毅彦. サードスペースとは何か? 臨麻. 2018;42:173-180.
- 9) Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:265-283.
- 10) Miller RD 編. ミラー麻酔科学. 欠乏水分. pp1407-1408. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2007. p1408.
- 11) Singh MV, Rawal SB, Pichan G, *et al.* Changes in body fluid compartments during hypohydration and rehydration in heat-acclimated tropical subjects. *Aviat Space Environ Med*. 1993;64:295-299.
- 12) Jacob M, Chappell D, Conzen P, *et al.* Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:522-529.
- 13) Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis. *Br J Anaesth*. 2016;116:339-349.
- 14) Rehm M, Haller M, Brechtelsbauer H, *et al.* Extra protein loss not caused by surgical bleeding in patients with ovarian cancer. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:39-46.
- 15) Bremer F, Schiele A, Sagkob J, *et al.* Perioperative monitoring of circulating and central blood volume in cardiac surgery by pulse dye densitometry. *Intensive Care Med*. 2004;30:2053-2059.
- 16) Hirasawa K, Kasuya H, Hori T. Change in circulating blood volume following craniotomy. *J Neurosurg*. 2000;93:581-585.
- 17) Jones JG, Holland BM, Hudson IR, *et al.* Total circulating red cells versus haematocrit as the primary descriptor of oxygen transport by the blood. *Br J Haematol*. 1990;76:288-294.
- 18) Iijima T, Brandstrup B, Rodhe P, *et al.* The maintenance and monitoring of perioperative blood volume. *Perioper Med*. 2013;2:9. (accessed 2018 Nov 4) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964327/>
- 19) Masuda R, Iijima T, Kondo R, *et al.* Preceding haemorrhagic shock as a detrimental risk factor for respiratory distress after excessive allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2018;113:51-59.
- 20) Nishimura A, Tabuchi Y, Kikuchi M, *et al.* The amount of fluid given during surgery That leaks into the interstitium correlates with infused fluid volume and varies widely between patients. *Anesth Analg*. 2016;123:925-932.
- 21) Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87:198-210.
- 22) Kataoka H, Ushiyama A, Kawakami H, *et al.* Fluorescent imaging of endothelial glycocalyx layer with wheat germ agglutinin using intravital microscopy. *Microsc Res Tech*. 2016;79:31-37.
- 23) Levick JR. Capillary filtration-absorption balance reconsidered in light of dynamic extravascular factors. *Exp Physiol*. 1991;76:825-857.
- 24) 飯島毅彦. 知っておきたい! 予後まで考える!! 周術期の輸液・輸血療法 KEYNOTE. 東京: 克誠堂出版; 2017.
- 25) Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, *et al.* Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? *Br J Anaesth*. 2012;109:191-199.
- 26) Wuethrich PY, Burkhard FC, Thalmann GN, *et al.* Restrictive deferred hydration combined with preemptive norepinephrine infusion during radical cystectomy reduces postoperative complications and hospitalization time: a randomized clinical trial. *Anesthesiology*. 2014;120:365-377.
- 27) Li C, Wang H, Liu N, *et al.* Early negative fluid balance is associated with lower mortality after cardiovascular surgery. *Perfusion*. 2018;33:630-637.
- 28) Kambhampati G, Ross EA, Alsabbagh MM, *et al.* Perioperative fluid balance and acute kidney injury. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:730-738.