

Third Space, Crystalloid and Colloid

宮崎正夫*

そろそろ第7回アジア・オーストララジア麻酔学会に出かける準備をしようとする失先、新聞の一面に開催地香港が WHO のコレラ汚染地域になったという記事が目にとまった。

難病は過去現在未来にわたって無数にあるけれど、過去において最も人類を恐怖させたものはペストで、最も悩ましたものはコレラであると思う。

輸液の歴史はどうやってコレラを治療するか、コレラや外傷やショックの時に、生体の最大構成成分である水はどうなるのか、そしてその時にどんな風にそれを補正してやろうか、という仕事の連続であった。

1831年に O'Shaughnessy が脱水、Na 喪失、重炭酸塩欠乏、アルカリ喪失、アゾテミアなどをコレラ患者の病態として捉え、Latta が0.5%食塩水と0.2% NaHCO₃ で輸液療法を始めて155年になる。

手術に関しての水分代謝平衡理論の最初の詳細な論説は1931年の Cutting と¹⁾、100年の歳月があるが、系統的ではないけれど、体液研究に関しては大変ユニークな研究者が散見される。Schmidt (1850, コレラの代謝性アシドーシス, Ringer (1882, 同名液), Mac Callum (1903, 細胞外液古海水説), Henderson-Hasselbalch (1913, 酸塩基平衡) Van Slyke (1917, 同), Schloss (1917, 小児下痢), 山川章太郎 (1920, ブドウ糖と脂肪乳剤) Collip (1920, 浸透圧), Perpina (1925, 手術時循環血液量測定) などが銘記さるべき業績であろう。

1930年頃から輸液は本格的系統的治療法となった。Matas 1924年の持続的点滴輸液法の強調、Ramsey の1933年の点滴技術の確立、そして1932～1938年の Hartmann 液の生製である²⁾。

1940年代から50年代は継続的戦争の時代でもあって、輸液は外科手術、輸血、侵襲、ストレス、ショックという外乱に関係して、生体における水分代謝の反応という点から研究された。高折はこの後の Shires の時代も含めて Surgical Age と呼んでいるが、正しくその通りである。

Albright (1943), Brown (1944) を経て Selye によって集成された adaptation syndrome は、Nelson (1952) の実測と Elman (1955) の ACTH 増加の確認、Grundy (1952) のアルドステロンの発見、Verney (1946～48) の ADH の体系づけによって、体液の内分泌系反応による調節の解明という大きな基礎的論拠を与えた。

第2に、戦時中の軍陣医学から、Lawson (1944), Bywaters (1944), Burnett (1947), Mallory (1947) らは外傷と腎機能について、crush syndrome から acute tubular necrosis という事実を発見して行った。同時に Marshall (1935), Collier (1944) らは手術患者に生食水や half saline, あるいは5%ブドウ糖など各種輸液を投与して、どんなにすれば腎には最もよいかという検討を行なった。つまり体液調節器である腎の機能への着目である。

第3に電解質の研究と浸透圧の検討も順調に進んでいった。

こういったいくつかの基礎的知見を踏まえながら、Talbot らの腎に着目した輸液の安全限界³⁾、Darrow の K を主とする液の静注⁴⁾、臨床で使い易い Gamble の Gamblogram の発表 (1947) など近代輸液学は次第に完成してきた。

1/2以下の生食水、NaHCO₃、5%ブドウ糖の組合せ、Butler や Darrow に示唆された各種の電解質液を常識的な量を輸液して、普通の外科手術に対処しようという考えは、1950年代末には

*京都府立医科大学麻酔学教室

Edelman の綜説⁵⁾と、Moore の教科書⁶⁾によって一応大成された。

1960年になると Shires がこの安定した概念を覆すように、ショックのさいの ECF の sequestration, third space の形成、それを補うべく大量の ECF replacer 乳酸加リンゲル液の輸液、すなわち crystalloid 大量輸液療法を提唱した⁷⁾⁸⁾。

もちろんこの概念は1952年に Randall がすでに third space と呼び、Moore が⁶⁾ traumatic edema と呼んだものであるから、全く Shires の概念ではないけれど、とにかく彼によって晶質大量急速輸液が大いにクローズアップしたのは事実である。

このセンセーショナルな概念の発生には、やはり人類の研究に対する能力の限界と、それを越えてゆく数多の追試と、そして時間の経過を必要とすることを強くわれわれに教えるものである。

普通人の体内水分量は重水、三重水、NAAP 法などで測定され、循環血液量と血漿量は放射性同位元素標識法で測定され、この点では順調な成績が出された。しかし細胞外液量の測定はモニター、イヌリン、蔗糖を使った時から困難を極め、S³⁵ を使った標識法も、その赤血球取り込みや腎尿細管での濃縮の他に、外挿法を用いる方法の技術的取扱い、出血性ショックという変動時での計測の不信頼性から、結局 Roth⁹⁾、Gutelius¹⁰⁾、Anderson¹¹⁾ らによって、大きく修正された。この間約10年の嵐である。

しかしこの debate は、たとえば酸塩基平衡に関する transatlantic debate がそうであったように、それを通じていくつかの新知見をもたらして third space と輸液法をより明確なものとした。Fulton (1970) や Moss (1974) の Na と膠質線維の関係の究明、Koven (1974) のヒアルロン酸への注目、そして Dillon (1966) の Na deficit の概念、最後に modification によるよりよい輸液法の確立である。

輸血の不安と、合成生化学の発達は、第2次大戦後の試行的使用から1953年にはスウェーデンでデキストランが作られ、ついで修飾ゼラチン、そして最後にヒドロオキシエチルスターチが出現した。ショックのさいの血漿増量剤として1960年代と70年代に、少なくともアルブミンなどの血液を材料とする製剤が極めて高価であった間は、大

変重用された。アナフィラキシー・ショックなどの副作用もあり、微小循環の面からみて次第に低分子のものが用いられるようになったが、粘度や血管内残留率のよさから、心機能循環動態を維持するには、本物によりよく似ているだけの効果はあった。

晶質液は相当大量を用いないと循環動態の維持し難いこと、しかし腎や代謝系に及ぼす影響はよいことなどから、人製材の血漿剤が比較的容易に使われるようになると、これを組合せて晶質液を主として点滴する方法が人工膠質輸液を次第に圧するようになった。

晶質輸液対膠質輸液の controversy は今尚盛んであるが、これととも、多くの有益な副産物的知見すなわち微小循環病態の検討、肺血管外水分量の動態、体内残存率、アナフィラキシー、腎毒性などの実態を知り得た。

体液動態ひとつを取ってみても、歴史は長く、時にショッキングな考え方も出現し乍ら、色々な角度から観察考究されている。古くて新しい Guyton らの考え¹²⁾ を十分取り入れて、より定量的な脈管学的立場から体液動態を考える¹³⁾ のも新しいアプローチかも知れない。

文 献

- 1) Cutting, R. A.: Principles of preoperative and postoperative treatment. VI. Water balance, dehydration, and the preoperative and postoperative administration of fluids. *Am. J. Surg.*, 12:167-210, 1931.
- 2) Hartmann, A. F., Perley, A. M., Basman, J., Nelson, N. V. and Asher, C.: Further observations on the metabolism and the clinical uses of sodium lactate. *J. Pediat.* 13:692-723, 1938.
- 3) Talbot, N. B., Crawford, J. D. and Butler, A. M.: Homeostatic limits to safe parenteral fluid therapy. *New Engl. J. Med.* 248:1100-1108, 1953.
- 4) Darrow, D. C.: Therapeutic measures promoting recovery from the physiologic disturbances of infantile diarrhea. *Pediatrics*, 9:519-533, 1952.
- 5) Edelman, I. S. and Renshaw, A.: Anatomy of body water and electrolytes. *Am. J. Med.*, 27:256-277, 1959.
- 6) Moore, F. D.: Metabolic care of the surgical patient. W. B. Saunders Co. 1959.
- 7) Shires, T., Williams, J. and Brown, F.: Simultaneous measurement of plasma volume, extracellular fluid volume and red blood cell mass in man utilizing I¹³¹, S³⁵O₄, and Cr⁵¹. *J. Lab. Clin. Med.*, 55:776-783, 1960.
- 8) Shires, T., Williams, J. and Brown, F.: Acute

- change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann. Surg.*, 154:803-810, 1961.
- 9) Roth, E., Lax, L. C. and Maloney, J. V. Jr.: Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: A critical analysis. *Ann. Surg.*, 169:149-164, 1969.
- 10) Gutelius, J. R., Shizzal, H. M. and Lopez, G.: The effect of trauma on extracellular water volume. *Arch. Surg.* 97:206-214, 1968.
- 11) Anderson, R. W., Simmons, R. L., Collins, J. A., Bredenberg, C. E., James, P. M. and Leyitsky's.: Plasma volume and sulfate spaces in acute combat casualties. *Surg. Gyn. and Obst.*, 128:719-724, 1969.
- 12) Guyton, A. C., Taylor, A. E. and Granger, H. J.: *Circulatory Physiology II: Dynamics and control of the body fluids.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1975.
- 13) Shigemi, K., Itoh, T., Natsuyama, T., Tanaka, Y., Miyazaki, M. and Morimoto, T.: Effect of CO₂ on blood volume analyzed from vascular and interstitial space compliance. XXX Congress of the International Union of Physiological Sciences, July 15, 1986. Vancouver.