

サリンヘス®の循環維持効率

小川 龍* 福田 功*
尾藤 博保* 大井 良之*

要 旨

生理的食塩液に溶解された、血漿と等しい膠質浸透圧をもつハイドロキシエチル澱粉液（サリンヘス®）の硬膜外麻酔時の循環維持効果を乳酸リングル液と比較した。実験群の成人婦人の子宮筋腫摘出患者に、手術開始より1時間にサリンヘス®を1l投与し、後必要に応じて乳酸リングル液を投与した。対照群には乳酸リングル液のみを投与した。結果はサリンヘス®群の循環維持効果が対照群より優れ、輸液総量が低く保たれた。またサリンヘス®を同じ条件で投与された乳酸リングル液に溶解された同濃度のハイドロキシエチル澱粉液（ヘスパンダー®）と比較したが、循環維持効果は同等であり、術後の血漿電解質なども差が見られなかった。これより、サリンヘス®はヘスパンダー®同様術中の循環血液量維持の目的で使用できる。

はじめに

術中の輸液は、前夜からの水分摂取の制限、細胞への水分供給、麻酔に起因する相対的循環血液量の不足、手術操作に起因する体内水分分布の異常、術野からの出血や蒸散による体液量の減少を補正するために必須である。そして輸液の質として、一貫して品質液を薦める研究者と、膠質液と品質液の共用を説く者がいる。前者はShireら¹⁾に代表される意見で、術中の体内水分分布異常の補正を重視した考えである。後者は術中の水分分布の異常は少なく、循環血液量の相対的変動を重

視する立場に立っている。最近では、術中の機能的術中細胞外液の喪失量はさほど多くなく、麻酔による循環動態の変動は循環血液量の調節により対処すべきだとする意見が強い²⁾。この場合には有効な血漿維持輸液として、種々の人工膠質液が選択される。血漿と等しい膠質浸透圧をもつ血漿維持輸液剤として、6%ハイドロキシエチル澱粉液がある。ハイドロキシエチル澱粉液の溶剤としては、乳酸リングル液と生理的食塩液のものが市販されている。前者はヘスパンダー®（杏林薬品）であり後者はサリンヘス®（杏林薬品）である。本論文ではこのうち生食液に溶解したハイドロキシエチル澱粉液製剤（サリンヘス®）の麻酔時循環維持効果を乳酸リングル液を対照に比較した。

研究方法

当病院において手術を受けた貧血もなく全身状態の良い（米国麻酔学会分類クラス1, 2）子宮筋腫患者29名を対象とし、3群に分けた。第1群は9名よりなり、乳酸リングル投与群である。第2群は12名よりなり、ヘスパンダー投与群である。第3群は8名よりなるサリンヘス投与群である。

患者は前夜より絶食とし、手術開始1時間前に麻酔前投薬として、硫酸アトロピン 0.5 mg, ハイドロキシジンパモエイトを 50 mg, ペンタゾシンを 15 mg 筋注した。患者に血圧計などのモニター類を装着したのち、側臥位とし第3, 4腰椎間でツイー針を用いての傍正中法で硬膜外腔を穿刺した。ツイー針よりカテーテルを頭側へ 5 cm 進めて留置した。仰臥位とした後、カテーテルより2%カルボカインを 15 ml 前後注入した。15分後に麻酔範囲を確認したのち手術を開始した。手術

*日本医科大学麻酔科学教室

手技は下腹部開腹により子宮全摘出術であった。そして、下記の4条件に低触した場合は除外した。①手術時間が90分以内、②手術時間が210分以上、③出血が600ml以上、④輸血を行った。

第1群では麻酔担当医の判断で乳酸リンゲル液を投与した。第2群では最初に1時間を要してヘスパンダー®を1l投与し、その後は必要に応じて乳酸リンゲル液を投与した。第3群は最初に1時間を要してサリンヘス®を1l投与し、その後は必要に応じて乳酸リンゲル液を投与した。3群ともに血圧低下時には塩酸エフェドリンを1回5mgを必要な回数投与した。

術前の諸検査値、手術時間や輸液量、尿量、術中のモニタリングより得られる項目、術後の諸検査値を3群で比較した。算術平均で各値を代表させ、そのチラバリは標準偏差で示した。分布の型が正規の場合は3群の平均値の一様性は分散分析で解析し、一様性が否定された場合の2群の差はスチューデントのt-検定で解析した。分布の型が確認されない場合は3群の一様性はクルスカール・ウォリスの検定で解析し、任意の2群の差はウ

イルコクソン-U検定で解析した。解析での有意水準は5%とした。

結 果

3群症例数、年齢、体重、術前収縮期血圧、ヘモグロビン量、手術時間は表1に示す。これらの値の3群の平均値の間で差は見られなかった。3群の輸液量、最低血圧、エフェドリンの投与回数は表2に示す。総輸液量は3群間で差があり、第1群(乳酸リンゲル液群)と第2群(ヘスパンダー先行群)、第3群(サリンヘス先行群)の間では有意な差がみられた。最低血圧は3群の間で見られなかったものの、塩酸エフェドリン投与回数は3群間で差が見られた。第1群ではほか2群(第2、3群)に比べて投与回数が多かった。術後の生化学的諸数値は表3に示すが、3群では差が見られなかった。このほか術後数日にわたって血漿トランスアミナーゼ、血球数(RBC・WBC・血小板)、血中BUNなども3群間で差がみられなかった。また発熱(38°C以上)、悪心・嘔吐、浮腫、乏尿、発疹は3群ともに見られなかった。

表1 対象患者の麻酔前状態

	年 齢 (歳)	体 重 (kg)	Hb量 (g/dl)	収縮期血圧 (mmHg)	脈 拍 (rpm)
第1群	45.7±7.6	57.3±7.7	12.2±1.4	117±12	72±8
第2群	44.7±5.1	57.7±15.9	11.8±0.9	120±12	73±5
第3群	46.9±3.5	56.6±9.7	12.1±0.7	117±8	68±7

表2 術中の諸値

	手術時間 (分)	最低収縮期 血 圧 (mmHg)	塩酸エフェド リン投与回数 (回数/症例)	輸 液 量 (ml)	尿 量 (ml)
第1群	146±20	111±19	11回/9症例	1834±423	485±349
第2群	144±17	104±11	9回/12症例*	1463±333*	280±242
第3群	154±8	100±13	6回/8症例*	1624±352*	178±166

*:第1群との間で有意差(p<0.05)あり

表3 術後の諸値

	収縮期血圧 (mmHg)	Hb量 (g/dl)	血漿蛋白 (g/dl)	血漿Na (mEq/l)	血漿K (mEq/l)	血漿cl (mEq/l)
第1群	131±9	11.7±1.7	6.1±0.5	142±1	4.4±0.3	101±5
第2群	137±11	10.8±0.9	6.7±0.4	141±2	4.4±0.3	103±3
第3群	128±11	11.1±0.5	7.0±0.4	140±2	4.0±0.2	98±3

考 察

麻酔や手術は循環動態や体液代謝に大きな影響をあたえるため、相対的な循環血液量不足や体液の量、質、分布に著明な変化を生ずる。この変化に対応して、体内環境を最良の状態に保つには、周術期に細心の輸液療法を必要とする。

本研究において硬膜外麻酔のもとでの循環動態の変動に対処するため、乳酸リンゲル液単独（第1群）と溶剤は異なるが6%のハイドロキシエチル澱粉液（第2, 3群）の循環維持効率を比較した。その結果は当然のことながら膠質浸透圧をもつ後2者がより少量で循環を維持できた。昇圧薬（塩酸エフェドリン）の使用回数からみても3群では差がみられ、表2のように乳酸リンゲル液単独群では9症例に11回の投与を要した。

体液は主に細胞内液と細胞外液から成り立っており、細胞膜を隔てているため全く組成を異にしている。両者の水分の交換は数時間から数日を要する。細胞外液は毛細血管壁を隔てて細胞間質液と血漿水に分かれるが、両者の組成は近似しており活発に入れ代わっている。細胞の周囲は細胞外液がとりまいており、細胞外液の量と浸透圧は細胞内液の性状におおきな影響をあたえる。

細胞外液の量を感知するのは、心房、肺動脈、大動脈、頸動脈の壁に存在する伸展受容体である。細胞間質液と血漿水の配分を決定するのはスターリングの法則である。従って細胞外液の充足状態は循環血液量に代表される。循環血液量が増加して循環が活発になれば、高圧系では脳幹の（晶質）浸透圧受容体を刺激し、低圧系では心房、肺動脈の伸展受容体を刺激する。循環血液量が減少して循環系が抑制されればこの逆の現象が生ずる。浸透圧受容体の刺激は水の排泄を、伸展受容体の刺激はNaの排泄を促す。後者の機序は、①糸球体血流の増加によるレニン分泌の抑制、②GFRの増加とNa再吸収の抑制、③心房性Na排泄ホルモン（HANP）の分泌刺激、などによる。

また手術侵襲は内分泌機能に著明な影響を与える。それらをまとめると、①ACTHの増加、②コルチゾールの増加、③ADHの増加、④レニンの増加、⑤アルドステロンの増加、⑥エピネフリンの増加、⑦ノルエピネフリンの増加、などである。一方ANPは変化しない。内臓手術を例にと

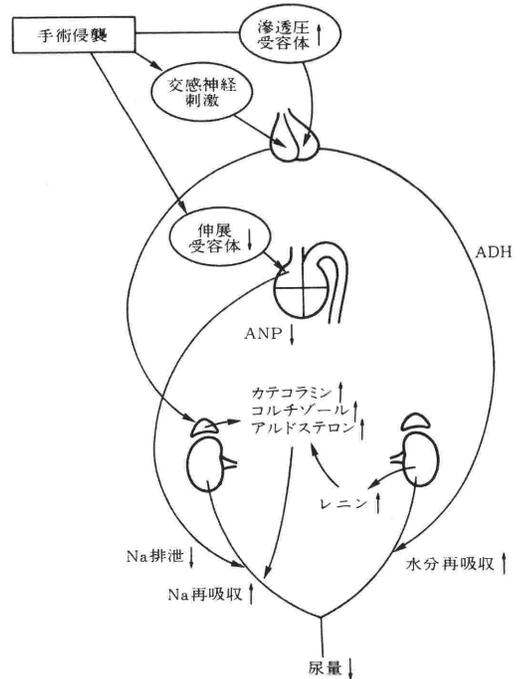


図1 手術侵襲に誘発される内分泌機能の変動

り上記の変化をまとめれば図1となる。手術の内分泌機能に与える影響を見れば、水を体内に貯溜し、Naの排泄を抑制する方向に作動するのは明らかである。これらの現象は、1950年代前半にはよく認識されており、Mooreら³⁾は5%糖液を中心としたドライサイドの輸液法を作り上げた。

一方手術中に体液分布に変化が生ずるとの考えは1950年代後半には芽生え、Randall⁴⁾は手術により体液の貯溜を認め、第3間隙 (third space) の概念を発表した。第3間隙とは細胞内液でも細胞外液でもないスペースといった意味である。1960年代になると、ショックモデルから得た知見を基に、Shiresら¹⁾は手術時にも多量の細胞外液が失われる事を報告した。彼らの研究は、RIを標識した指示薬 (⁵¹Cr 標識赤血球, ¹³¹I 標識アルブミン, ³⁵S 標識硫酸ソーダ) を用いて希釈法で循環血漿量と細胞外液量を定量する方法に拠っていた。この結果に基づいて Shiresら¹⁾は乳酸リンゲル液の大量輸液療法を主張した。これ以来 Moore 一派と Shires 一派との論争が起こった。

Rothら⁵⁾は手術の影響のため指示薬の分布と平衡到達時間が延長するため、注入20分後の血漿比放射能の測定では細胞外液量を過小に評価する結果になると指摘した。また Shires らの方法に

従って追試した研究者も必ずしも同じ結果を発表していない⁶⁾。現在のところ内臓手術では粘膜浮腫などへの多少の体液成分貯溜があるとしても Shires らの主張は過量に過ぎると考えられる。Shires らの理論に基づいた乳酸リングル液中心の輸液に対しては、①Na の投与が過量である (3 l で 18 g)、②そのため間質浮腫の危険性がある、③血漿増量の目的で細胞外液量を補充するのは合理的ではない、④血漿は急性変化スペースであるのに対して、細胞外液は亜急性変化スペースであるから、術中あまり変化させるのは問題である、などの反対がある。

吸入麻酔でも局所麻酔 (腰麻、硬麻) でも循環動態の著明な抑制をもたらす。第1の原因は血管容積と血管容量の不均衡に起因する静脈血の心臓帰流の減少である。これに対処するには循環血液量の増加が最も有効であり、晶質液より膠質液の方が効率が良いのは明らかである。麻酔による血圧の低下時には人工膠質液 (デキストラン、ハイドロキシエチル澱粉、修正ゼラチン) や血漿製剤の投与が勧められる。人工膠質液は一定限度内では腎機能を抑制することはない。

一方細胞間質液量の過不足は粘膜の乾燥などの臨床症状より把握せねばならず、容易ではない。術中細胞間質液が減少すると推測はショックモデルの観察から導かれたが、手術患者はショック患者とは異なり組織の虚血はなく、細胞内への Na の移動など考えられない。従って細胞間質液は亜急性変化体液スペースである。麻酔・手術に際しては急性変化体液スペースの変動は修正する必要があるが、亜急性変化体液スペースは乱さない方がよいといえる。

以上の主張から麻酔時の循環動態の抑制には、膠質液を中心にした輸液で対処し、細胞への水分の補給は低濃度の Na をもつ晶質液 (例えば1/2 生食液、いわゆる1号液) でが望ましい。過剰な晶質液輸液はKの喪失をもたらす術後の腸管麻痺や創傷の治癒を遅延させる恐れがある^{7,8)}。本研究でも乳酸リングル液投与群 (第1群) では尿量が 485 ml と多いが、これは輸液過剰を意味している。

Shires ら¹⁾は LR 投与により Na と細胞外液量を増量すれば、腎機能に良い影響を与えると主張している。しかし細胞外液の維持は前述のように、高圧系と低圧系の伸展受容体とこれにより調

節される、浸透圧と Na 量の調節機構による。細胞外液量が急速に変化しないかぎり、循環血液 (血漿) 量を維持して循環動態を正常に保つことこそ、腎機能を維持して短時間作動性内分泌機能の過剰反応を抑制する最善の方法である。

ハイドロキシエチル澱粉は、構造がデキストランに似ており、サリンヘスとヘスパンダーに含まれる平均分子量は4万前後であり、1g 当たり 30-40 ml の水保持能力がある。6% がほぼ等質浸透圧である。サリンヘスは生理的食塩液に溶解されているが、本薬が開発されたのは、血液との混注の場合、Ca 含有液では抗凝固性が失われる可能性のためである。ヘスパンダーとは溶剤を異にするが、1 l 前後の輸注であれば、血漿電解質を乱すことはない。サリンヘス、ヘスパンダーともに術中の尿量が乳酸リングル液群に比して少ない印象をうけるが、1回投与で腎機能を障害することは考えられない。

以上より術中の循環動態の抑制に対処するにはサリンヘスの方が乳酸リングル液単独より効率が良い、1 l 前後であれば副作用も少ないと考えられる。

参考文献

- 1) Shires, T., Williams, J., Brown, F.: Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 154:803-810, 1961.
- 2) Twigley, A. J., Hillman, K. M.: The end of the crystalloid era. *Anaesthesia* 40:866-871, 1985.
- 3) Moore, F. D., Ball, M. R.: *Metabolic response to surgery*. Thomas, Springfield, 1952.
- 4) Reid, E., Lax, L. C., Moloney, J. V.: Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patients: a critical analysis. *Ann Surg* 169:149-158, 1969.
- 5) Roth, E., Lax, L. C., Maloney, J. W.: Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patients; a critical analysis. *Ann Surg* 169:140-155, 1969.
- 6) Elwin, D. H., Bryan-Brown, C. W., Shoemaker, W. C.: Nutritional aspects of body water dislocations in postoperative and depleted patients. *Ann Surg* 182:76-85, 1975.
- 7) Cannon, Pr., Frazier, L. E., Hughes, R. H.: Sodium as a toxic ion in potassium deficiency. *Metabol Clinical Wxper* 2:297-312, 1953.
- 8) Webster, D. R., Henricksen, H. W., Currie, D. J.: The effect of potassium deficiency on intestinal motility and gastric secretion. *Ann Surg* 132:779-785, 1950.

Efficiency of Salinhes® to maintain hemodynamics during epidural anesthesia

Ryo Ogawa, Isao Hukuda
Hiloyasu Bitoh and Yosiyuki Ohi

Department of Anesthesiology, Nippon Medical
School, Tokyo, 113 Japan

The efficiency of Salinhes®, a 6% solution of hydroxyethyl starch (HES) dissolved in saline, to maintain hemodynamics was compared to Ringer's lactate solution (RLS) during epidural anesthesia. Twenty nine women undergoing total abdominal hysterectomy were divided into 3 groups. Patients in the 1st group were infused with RLS to maintain hemodynamic during epidural anesthesia. Patients in the 2nd group received 1 liter of Hespander®, a 6% solution of HES dissolved in RLS, in the first one hour of anesthesia and necessary RLS was followed afterward. Patients in the 3rd group were infused with one liter of Salinhes® in the first one

hour of anesthesia and RLS was followed as same as in the 2nd group. The total amount of infused solution in the 1st group was greater than in 2nd and 3rd groups. The frequency of vasopressor injection during anesthesia were more in 1st group than in 2nd and 3rd groups. There was no difference in plasma electrolyte contents between groups with Salinhes® or Hespander® at the end of anesthesia. The results suggest that colloid solution, Salinhes®, were more efficient than crystalloid solution to maintain hemodynamics without disturbance of plasma electrolytes in the limited amounts.

Key words: hydroxyethyl starch, Ringer's lactate solution, fluid therapy, epidural block