

術中輸液・輸血療法の展望

小堀 正雄*

はじめに

輸液の目的は大きく2つに大別される。ひとつは生体が消費する電解質、水分を中心に補う維持輸液と細胞外液領域の変動に対処する細胞外液型輸液である。術中輸液の中心は後者に属する。従来まで、術中輸液は大量の乳酸リンゲル液を使用していたが、これもそろそろ再考すべき時期にある。今回、手術中輸液の将来の展望について考えてみた。

体液区分の成り立ち

生命の最初は単細胞であった。生命と外界が区分される必要が生じ、細胞膜がその役割を果たす。細胞膜の内側は細胞内液であり、外は外界としての海である。この時には細胞外液の概念はない。細胞膜は容易に外界からの侵入を許さず、電解質さえも判別し、自己と他を区別する。ただ、晶質浸透圧による水分移動は容易に行われる。日常の輸液管理でも浸透圧比が著しく異なる輸液は一般に使用せず、この影響は細胞内へも簡単に及ぶからである。単細胞なら外界から必要な物質を直接取り込めるが、多細胞では体積に対する表面積が著しく狭小化し、これでは外界から直接取り入れることが不可能となる。すると、各細胞間に新たな外界としての海を作り、ここから必要な物質を吸収・排泄を行うために外界の海を体内に取り込む。最初の細胞外液は、栄養素が溶けて細胞間を潤していたのだろう。酸素を利用する(好気性代謝)とエネルギー効率が飛躍的によくなりこれに対応できるように酸素供給を各細胞に行うこととなる。しかし、細胞外液による溶存酸素だけでは不

足する事態となりそれぞれの目的を持った器官の発達が起こる。その後、巨大化により遠隔地に酸素、栄養素を運ばなければならないため、脈管系そして、溶存酸素だけでは酸素供給が賄えないため血球ができ、その内容を効率良く運ぶため今日の循環系が誕生した。脈管系の誕生により細胞外液は血管内と細胞間質に初めて分かれた。物質交換の手段上、細胞外液は分離しすぎないため、血管内と細胞間質は電解質組成は酷似する。ところが全く同じ組成では血管内外間に区別がつかない。体の遠隔地まで必要物質を安定して運ぶためには、脈管(血管)系の独立した容量が必要となり、これが循環系を安定させるのである。すると、血管内外での容積区別を何に託すかということになる。血管内外間は毛細血管内皮細胞で分けられ、ここは血管内のほとんどの物質が通過できる。ならば、この区別はここを容易に通過できない巨大物質により発生する浸透圧に託され、血漿蛋白がその役割を果たすことになる。この効果には分子数に関わるため、アルブミンが約80%関与する。血管内外の水分移動はスターリングの法則で説明できる(図1)。微小循環での水分移動は動脈側で排水、静脈側で吸水が間断なく行われているはずである。普段はこの出納バランスがとれているため気付かない。

$$\text{スターリング力} = LpS[(P_{cap} - P_{if})] - \delta(\pi_{cap} - \pi_{if})$$

Lp	: 毛細血管壁単位面積当たりの透過性定数
S	: 血管壁の面積
P_{cap}	: 毛細血管内圧
P_{if}	: 組織間圧
π_{cap}	: 血液膠質浸透圧
π_{if}	: 組織液膠質浸透圧
δ	: 毛細血管の蛋白透過性を表す反発係数 (正常値: 0.98~1)

図1 血管内外の水分移動

*菊名記念病院麻酔科

表1 電解質輸液

	Na	K	Ca	Mg	Cl	Lac	Ace	糖 (g/l)	浸透圧比
乳酸リンゲル液	130	4	3	—	109	28	—	—	0.9
酢酸リンゲル液	130	4	3	—	109	—	28	—	0.9
フィジオ 140	140	4	3	2	115	—	25	10	1.0
3号維持輸液	35	20	—	—	35	20	—	43	1.0
生理食塩水	154	—	—	—	154	—	—	—	1.0

術中輸液管理

A. 術前の水分・電解質管理

食事、飲水が過不足なく行われれば術前輸液の必要はない。ところが、通常の麻酔管理では6～12時間前から経口摂取が禁止される。術前輸液の目的は、この間に本来摂取できている水分、電解質、熱量を補給するためにある。現在は積極的な熱量補給を目指すより、水分、電解質補給に重点がおかれる。この輸液の基本はこの間に喪失した水分、電解質の補給に主眼があるため、必ずしも細胞外液と同じにはならない。これが一般には維持輸液と言われ、3号輸液である(表1)。この輸液量は12時間分の補給として、成人で約1Lとなる。3号輸液は術前輸液として優れているが細胞外液補充を中心とする術中輸液としては期待できない¹⁾。術中といえども生体は代謝を続けているため、3号輸液の術中投与を全くやめる必要はないとの意見も当然ある。

B. 術中輸液の考え方

1. 目的

術中輸液の目的は多岐にわたる。術中でも尿、不感蒸泄による電解質、水分喪失は続く。手術中でも代謝は間断なく続いているのである。ところが、術中は基礎的代謝をほとんど無視できるほど、細胞外液領域でダイナミックな変化が生じている。麻酔開始による相対的血管内容量不足が生じる。麻酔薬により交感神経活動が抑制され、血管拡張を主体とする血圧低下が起きている。絶対的血管内容量不足として出血もある。いずれの血管内容量不足とも細胞外液の喪失にほかならないため細胞外液型中心の輸液となる。また、手術進行に従い非機能的細胞外液領域(サードスペース)が出現し、外傷や手術で損傷を受けた組織に細胞外液が貯留する。サードスペースは手術侵襲の大小や手術部位によって大きく異なる(表2)。サードスペース

表2 手術操作に伴うサードスペース発生量

	50kg	
脳	0～2ml/kg	0～100ml
顔面・頸部	5～10ml/kg	250～500ml
胸腔・胸壁	5～10ml/kg	250～500ml
腹腔(上腹部)	10～15ml/kg	500～750ml
腹腔(下腹部)	5～10ml/kg	250～500ml
四肢(中枢)	5～10ml/kg	250～500ml
四肢(末梢)	2～5ml/kg	100～250ml

スの出現は単純に細胞外液の喪失を意味し、これにより血管内容量も不足する。サードスペースへ移行した水分は術後2～3日目で次第に血管内に集積し排尿され、いわゆる外科利尿期に相当する。このように、手術中は細胞外液の喪失が生じ、その速度と量は基礎代謝による維持輸液による補給の比ではなく、術中輸液は細胞外液型輸液中心で短時間に大量必要となる。

2. ストレス反応

手術中にはいわゆるストレスホルモンが活発になる。ACTH、コルチゾル、抗利尿ホルモン、レニン、アンギオテンシン、アルドステロン、エピネフリン、ノルエピネフリンなどである。これらストレスホルモンの共通的作用は体内にNa・水分を保持することである。細胞外液量を決定する最大の要素はNaであるため体全体の細胞外液は増加する。細胞外液の増加が、細胞自身に加わるストレス反応の緩和と考えれば合目的な反応である。細胞外液型輸液がストレスホルモン分泌を抑制し、ストレスの強さによりサードスペースへの水分貯留量が増すことなどから、術中輸液が細胞外液型中心になることは水分移動補正のためだけでなく、絶対量としての水分補給という意味からも疑いの余地はない。手術侵襲はマクロファージを刺激してサイトカインの分泌を刺激する。これが炎症性反応を助長してさらなる内分泌反応を過剰反応させる。この炎症反応は血管透過性を亢進させる。

表3 糖質輸液と利用度

	種類	等張 (g/500ml)	利用度からの速度	50kg
グルコース	6 炭糖	5% (25g)	0.3g/kg/h	15g/h
フルクトース	6 炭糖	5% (25g)	0.15g/kg/h	7.5g/h
ソルビトール	6 炭糖	5% (25g)	0.1g/kg/h	5g/h
キシリトール	5 炭糖	5% (25g)	0.1g/kg/h	5g/h
マルトース	2 糖類	10% (50g)	0.15g/kg/h	7.5g/h

血管内水分が細胞間質に移行し、それを補うために輸液量を増やせば、体全体の細胞外液量が増えることになり、この制御が問題となる。

晶質輸液

A. 細胞外液型輸液

手術中の体液変動は細胞外液中心になるため細胞外液型輸液が主体になるが、過剰輸液は細胞間質液を増やし、間質浮腫を危惧させる。日常使用している乳酸(酢酸)リンゲル液は等張液ではなく、浸透圧比約 0.9 の低張輸液である(表1)。不感蒸泄はほとんど電解質を含まない自由水の喪失であるため、これを考慮すれば細胞外液型輸液であってもやや低張のほうが有利である。浸透圧比を約 0.9 にとどめた細胞外液型輸液としてのリンゲル液はなんともいえない趣がある。乳酸(酢酸)リンゲル液にも問題点がある。つまり、糖質が補えない。従来まで術中のストレスホルモンは血糖値を上昇させ、インスリンの反応性も弱まるため、糖質の補給は考慮されていなかった。むしろ、5%糖含有のリンゲル液では、高血糖状態になるなど問題になっていた。ところが、近年 Na 140mEq/l, Mg 2mEq/l, 1%ブドウ糖を含有させた輸液のフィジオ 140^R が誕生した(表1)。これは、高血糖を起こさない程度の糖質補給, Mg 補給の利点があり、リンゲル液のように低張液であることが問題である場合に優れている。出血量が少なく、短時間の手術では両者の優劣は付けられないが、低張液の大量輸液は必ず細胞内浮腫の原因となり、脳圧亢進、血管内皮細胞浮腫などが生じる。長期間不動の地位にあった細胞外液型低張性リンゲル液が久々に強豪に出会った。

B. 糖質輸液・生理食塩水

輸液の第1の基本は生体の浸透圧比と大きく異なることである。そうしないと細胞膜を介して水分移動が容易に起きてしまう。浸透圧比の維

持は電解質か糖で調整する。糖液とは一般にブドウ糖を指し、等張液が 5%溶液である。手術中、5%ブドウ糖輸液を続けると高血糖になり、1~2%なら血糖値は安定する。術中は糖の利用能が低下することから、インスリンの関与が少ないフルクトース、ソルビトール、キシリトール、マルトースなども考慮された(表3)。しかし、いずれも非生理的な糖質で利用速度が遅い。また、糖質は熱量として消費されれば溶媒が自由水になり、分布が細胞外液領域だけでなく、体全域に及ぶために細胞外液の補充にはならない。電解質液の 0.9%食塩水(生理食塩水)では重炭酸イオンの補給ができない。これがないと高 C1 性希釈性アシドーシスとなる。生理食塩水や糖液は術中の輸液として単独で使用されることはない。

C. 重炭酸イオンの補給方法

乳酸リンゲル液では重炭酸の代わりに乳酸イオンが入り、肝臓で代謝されて重炭酸イオンになる。しかし、重炭酸イオンを発生させるのに、肝機能が常に正常であり続けるかとの懸念があるため、酢酸リンゲル液が中心になってきた。酢酸は乳酸と異なり、肝臓に限らず筋肉、腎臓などでも分解され、重炭酸イオンを発生するため、肝予備力が不足した状態でも安全に使用できる²⁾。しかし、重篤な肝機能障害でもなければこの違いはなく、乳酸の分解は肝機能の数十分の一の機能があれば賄えられるため、臨床上の差は認められない。重炭酸イオンが必要ならこれを直接加えてもよいが、そうすると Ca イオンと反応して沈殿を形成しやすく輸液の保管上の問題が生じる。といっても、重炭酸イオンが直接あれば代謝過程はなくなることも事実である。最近、重曹リンゲル液の開発が行われている。今後期待されるが、圧倒的多数の症例では乳酸・酢酸・重曹のどれでも構わない。

D. ハーフソリューションという考え方

小手術ではサードスペースの発生は小さく、出

表4 ハーフソリューション

	Na	K	Ca	Cl	Lac	糖(g/l)	浸透圧比
乳酸リンゲル液	130	4	3	109	28	0	約 0.9
5%糖液						50	1.0
フィジオ 70	70	4	3	52	25	25	1.0
	77			77			
生理食塩水	154			154		-	1.0

血量も少ない。さらに、ストレスホルモンの分泌が僅かであることから、高血糖にならず、Na 補給も少なく済む。ならば、細胞外液型輸液より、Na 70mEq/l で2.5%糖液の輸液が考えられよう(表4)³⁾。乳酸リンゲル液と5%糖液を混合したような輸液である。フィジオ 70^Rが相当する。基本的考え方は、乳酸リンゲルによる過剰Naの体内貯留を回避し、術中代謝に見合ったエネルギー補給を中心とした。従来のように術中は細胞外液型輸液のみという考え方に対し、手術侵襲の程度によっては、細胞外液は補充しなくてもよいのではないかという発想は斬新である。フィジオ 70^Rのカリウムは4mEq/lと少なく、維持輸液(3号輸液)とは一線を画している。

膠質輸液

A. 細胞外液領域を分けて考える

手術中の体液変動は細胞外液領域にほぼ限定され、細胞外液型輸液を行うとその分布は細胞外液領域に留まる。ところが、現実の手術では細胞外液領域の血管内外が均等に喪失するわけではなく、出血すれば血管内容量が直接不足する。長期的には血管外の細胞間質から血管内へ水分動員が起きるが、短期的には循環動態が保てなくなる。出血に対して電解質輸液の大量輸液のみでは間質浮腫を来とし、さらに輸液を続ければ、血管内のアルブミンが希釈され、膠質浸透圧が低下し、輸液効率が益々悪化する⁴⁾。血管内容量維持は電解質輸液のみでは限界で、膠質輸液が必要になる。術中輸血の目的は、酸素運搬能、止血機能、循環血液量の維持である。前2者は赤血球製剤、新鮮凍結血漿、濃厚血小板といった同種血輸血以外の方法がない(自己血は除く)。これらの限界点に比べ、循環血液量は全体の僅か20~30%の喪失でも危険なため早期に対処しなければならぬ。これを血液製剤で補うにはアルブミン製剤であるが、これは

膠質浸透圧が循環血液量維持に働くからに他ならない。膠質浸透圧発生なら何もアルブミンでなくても人工膠質液(代用血漿剤)で十分である。代用血漿剤は高分子化合物により膠質浸透圧を発生し、我が国ではデキストラン(Dx)製剤とヒドロキシ澱粉(HES)製剤がある。

B. 代用血漿剤

DxはLeuconostoc mesenteroidesという細菌が蔗糖から産生する高分子多糖類である。分子構造は製造時の株菌により決定され、平均重量分子量、分散度、濃度などにより、血液凝集反応、凝固系、アレルギー、腎機能に至る副作用の全てが関係する。これに対し、HES製剤は、トウモロコシ澱粉のアミノペクチンを加水分解してヒドロキシ化したものである。その構造は、glucose単位C₄とC₁で連続する重合体である。また、glucose単位におけるヒドロキシエチル化の程度の平均数を置換度(DS)として、DSを変化させることにより酵素分解速度が変化し、血漿増量効果の持続時間が変化する。つまり、置換度が大きいほど分解されにくく、半減期が長くなる。いくら分子量が大きくても、HESはアミラーゼによって容易に分解されるため置換度が小さいと血管内や体内に留まらない。さらにヒドロキシエチル化はglucose単位のC₂、C₃、C₆原子で可能となり、置換様式はC₂、C₆のヒドロキシエチル化の比(C₂/C₆比)によって特徴付けられる。この比が高くなるほど、すなわちC₂原子でヒドロキシエチル化されたHESの割合が高いほど澱粉溶液の代謝が緩慢になる⁵⁾。C₂/C₆比が高いのはDSが高いのと同じような経過をとる。HES製剤は濃度、平均重量分子量、DS、C₂/C₆比で性質が異なるためDx製剤より解りにくい(表5)。我が国の代用血漿剤は諸外国に比べ低分子型(Dx40kDa, HES70kDa)のため持続時間が余りに短いことが問題である(表6)。低分子型は前負荷維持や末梢循環改善には有効であるが、半減

期3時間程度では出血に対する循環血漿量の補いには無理である。欧州で使用されている HES は約 200kDa(ペンタスターチ)で安定した循環血漿量が維持できるばかりか、20ml/kg 程度の使用量では、低分子型 HES と凝固系への影響にほとんど差がない⁶⁾。低分子型代用血漿では追加輸液しないと循環血液量を保つことができない。代用血漿の役割には血管透過性亢進時の使用が考えられる。血管内のアルブミンは単一分子量で 69kDa であることから普段は容易には血管外に漏出しない。侵襲が加わり、炎症性反応を起こし血管透過性が亢進すると、アルブミンですら血管外漏出し、血管内水分を逆に細胞間質に誘導することにもなりかねない。我が国の低分子型代用血漿剤では容易に血管外漏出を生じる。代用血漿剤の表示分子量は平均重量分子量であり、アルブミンのような単一分子量ではなく、広範囲に分子量が分布している。普段でも低分子型代用血漿を輸液すると、輸液直後には低分子領域成分は速やかに血管外に漏出するが、ここに血管透過性亢進が起これば、低分子型の代用血漿の大部分が血管外に漏出する。これは間質浮腫を助長し、病態をさらに悪化させる。代用血漿の分子量の分散度を小さくすれば低分子領域の血管外漏出をある程度避けられるが⁷⁾、基本的には代用血漿の分子量の大きさを検討しなければならぬ。HES 製剤では DS や C₂/C₆ 比を調節しても、血管外漏出防止には有効に働かず、分子量の

大きさが必要なのである。我が国でも諸外国で使用されている、中分子型 HES (200kDa 前後) が普及する日が待たれる。

高張食塩水

出血性ショックには晶質輸液より膠質輸液のほうが、循環血液量保持には有効である。最近、晶質浸透圧を高めた高張食塩水による組成が広く検討されている。一般には 7.5% 食塩水 (2,400mOsm/l) が設定されている⁸⁾。この輸液の特徴は輸液量が少量で済むことで、緊急症例に適する。ところが、その機序には一定の見識がなく、単に循環血液量を増加させるのではなく、心収縮力増強、神経反射、交感神経刺激など多岐の要因が考えられる。しかし浸透圧の高さにより、ショックでの大量輸液でみられる血管内皮細胞膨化の防止や頭部外傷時の脳保護作用などで有用性が認められている⁹⁾。今後、外傷や出血による蘇生時の輸液として検討する余地はある。新たな問題として高張食塩水の蘇生には持続性に疑問が挙げられる。高張食塩水に膠質を添加して、高張膠質食塩水にすると持続性が高まり効果的である。

輸血療法

A. 自己血輸血

自己血輸血には貯血式、回収式、希釈式に分類されるが、最も普及しているのが貯血式で整形外科、心血管外科中心に行われている。同種血輸血の合併症を防止する意味で重要であるが、さらに期待されることは我が国の少子高齢化により献血人口の激減対策としてである¹⁰⁾。近い将来には同種血輸血の入手が不十分となり、予定手術では自己血貯血が必要となるであろう。緊急手術でも可能な限り希釈式を行うことである。その時までには、我が国の代用血漿剤が低分子型だけでなく、中分子型も自由に選択出来るようになればよい。

表5 HES の基本的な分類法

重量分子量 (Mw)	高分子	450~480kDa
	中分子	130~200kDa
	低分子	40~70kDa
置換度 (DS)	高	0.6~0.7
	低	0.4~0.5
C ₂ /C ₆ 比	高	>8
	低	<8

表6 膠質液の分類

	Mw (kDa)	DS	血漿増量効果
5%アルブミン	69	—	24h
Dx40	デキストラン(日)	40	—
HES(高分子)	ヘタスターチ(米)	450	0.7
HES(中分子)	ペンタスターチ(欧)	200	0.45~0.5
HES(低分子)	サリンヘスなど(日)	70	0.5~0.55

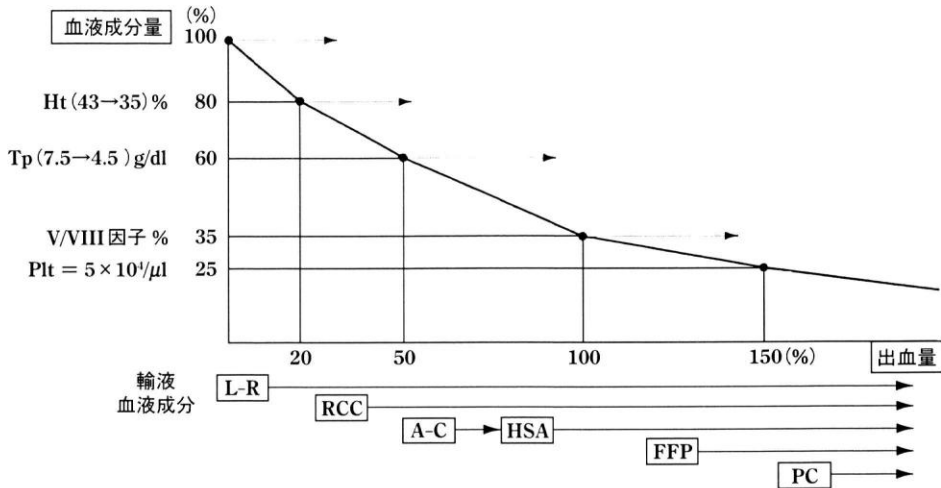


図2 出血患者における輸血・成分輸血療法の適応

B. 同種血輸血

術中出血は全血喪失であるが各血液成分により予備能力が異なる。最も血管外分布が乏しいのは赤血球であるため、同種血輸血の開始は赤血球製剤になるのは当然である。計算上、血管内膠質浸透圧が保たれていれば循環血液量に匹敵する程度の術中出血があつてはじめて新鮮凍結血漿や濃厚血小板が必要となる(図2)。ところが日常臨床では、赤血球製剤とともに多くの血漿製剤が早期から併用されており、血液センターでの成分採血の趣旨が著しく歪められて、かえって同種血輸血のドナー数を増やすことになっている。今後は輸血関係者と臨床医との間での結論が待たれる。

結 語

今まで術中輸液管理はショックなど重症例について多くの研究がなされてきた。ところが近年、低侵襲手術として鏡視下手術、ロボット手術への試みがなされている。このような術式では、麻酔による影響を除けば、従来まで設定されていたサーブスペース量をどの程度見込めばよいか不明である。そして、手術侵襲が小さければストレスホルモンの影響も少なくなる。こうなると、はたして細胞外液型輸液が術中輸液として適切であるのかという疑問も出る。術中輸液・輸血管理は古くて新しい問題としてもう一度考え直す時期にある。

文 献

- 1) 佐登宣仁, 新宮 興: 術中輸液法. 救急医学 2000; 24: 911-4.
- 2) Nakamaki T, Sakamoto Y, Kobayashi K: Enhanced Ketogenesis in the kidney during hepatic inflow occlusion with the administration of Ringer's acetate solution. Surgery 1996; 119: 684-9.
- 3) 大井良之, 小川 龍: 術中輸液の組織を再評価する. 日臨麻会誌 2001; 21: 351-5.
- 4) Funk W, Baldinger V: Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. Anesthesiology 1995; 82: 975-82.
- 5) Trieb J, Haass A, Pindur G, et al: All medium starches are not the same: influence of the degree of hydroxyethyl substitution of hydroxyethyl starch on plasma volume, hemorrhheologic conditions, and coagulation. Transfusion 1996; 36: 450-5.
- 6) Warren BB, Durieux ME: Hydroxyethyl starch: safe or not? Anesth Analg 1997; 84: 206-12.
- 7) Traber LD, Brazeal BA, Schmitz M, et al: Pentafraction reduces the lung lymph response after endotoxin administration in the ovine model. Circulatory Shock 1992; 36: 93-103.
- 8) Kien ND, Reitan JA, White DA, et al: Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. Crit Shock 1991; 35: 109-16.
- 9) Prough DS, Johnson JC, Poole GV Jr, et al: Effects on intracranial pressure of resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline versus lactated Ringer's solution. Crit Care Med 1985; 13: 407-11.
- 10) 渡辺嘉久, 高橋孝喜, 掛川裕通ら: 日本の将来推計人口をもとにした今後 30 年間の輸血用血液の需給予測. 日輸血会誌 1998; 44: 328-55.