

研究会30年の回顧と未来への展望

川崎医科大学名誉教授 高折益彦

キーワード : intraoperative fluid solution, body fluid balance, fluid therapy history,
body fluid estimation, amino acid based solution

連絡先 : 〒659-0053 兵庫県芦屋市松浜町9-21

本研究会の設立は1985年（昭和60年）3月3日に三井物産の傘下にあって大阪三国に事務所を置く、OMS？と云う医療機器販売業者からの呼掛けに阪大第3内科林先生、九大麻酔科吉武先生、川崎医大麻酔科高折が新大阪駅前の三井アーバンホテルに集まり設立相談会を開いたことに始まる。そして同年7月20日の準備会議（於大阪チサンホテル）をへて第1回研究会を8月24日に大阪駅に隣接した阪神ホテルで行った。その際吉武先生は当時新しい輸液剤として注目されていたキシリトールのウロン酸回路とEmbden-Meyerhof系との関係を中心に講演された。一方、演者、高折は当時までの輸液療法の変遷をコレラ治療時代、小児下痢症治療時代、そして外科治療時代と分けて述べた。その後、多少の相談はわれわれにもあったが三井物産、OMS主導で演者、会場設定が行われて第5回まで研究会が続いた。第6回の研究会は帝京大学の岡田和夫先生が会の構成、演者を選定され東京代々木の日本青年館で行なわれた。しかしこの年の秋にスポンサーであった三井物産、OMSともに本研究会への支援を打ち切ると申し出てこられた。そのため第7回研究会をすでに準備されておられた埼玉医大の外科の吉竹先生は財政的な面で窮地に立たされてしまった。結局、吉竹先生が費用の一部を個人的に負担された。そして約70万の赤字とともに事務局を川崎医大の高折が引き継ぐこととなった。しかし反面、本研究会が純粋に学術的なものとなったとも云える。そこで高折は早期にこの赤字解消を目指して吉竹先生との相談、本研究会の目的と関係ある全国の麻酔科、外科、小児科、内科、血液透析

部門、検査科などに趣意書を送り、講座、医局単位で施設会員として参加されるように要請した。その結果、約210施設からの参加があり会を存続させ、次期会長の片山義章先生に引き継ぐことが出来た。なお高折が研究会会長を務めた第8回研究会では特別講演に名古屋大学名誉教授の北野康先生をお呼びして“生物の体液と古代海水”と題し講演して頂いた。それによって動物の細胞外液は古代の海水をそのまま取り入れたとするMacCallum, A.B. の説¹⁾は正しくないことが証明された※。

本研究会は発足当初は“侵襲時の体液・代謝管理研究会”と云う名称であったが回を重ねるともにあまりにも長い名前であるとの意見が多くなり、確か第11回からと思うが侵襲時をとり、“体液・代謝管理研究会”となった。しかし将来的にもし学会へ移行すれば、“体液管理学会”，“体液学会”としても考えられる。また過去の研究会では一般演題が一時期、取り入れられたこともあったが、ほとんどは主題目を決めて特別講演、シンポジウム、あるいはパネルディスカッションで構成されていた。そのため折角の研究が他の学会で発表された。これは会期が1日と云う時間的制限が一つの理由とも考えられる。しかし今は大きな学会、たとえば麻酔学会では本研究会で発表すべき研究発表も少なくなり、ましてシンポジウムとして討論されることもなくなった。そのため本研究会が麻酔学会、その他の学会の代役を果たしていくことが必要と思われる。過去の演題の主なものを思い出しあると侵襲と体液酸塩基平衡、出血性ショックの治療、術中輸液の質と量、

膠質液対晶質液、血液浄化、血液代替物、輸液剤と体温調節などがあった。なぜか栄養輸液に関するシンポジウムや研究発表は少なかったが、恐らく参加者の目が手術中、あるいは術直後の体液変動、それに対応した輸液剤に向けられていたことと、当時、“術後代謝研究”という研究会があつたためと思われる。そしてその後には会員、参加者が救急部、集中治療部からも加わって現在に至っている。また過去にある施設に所属し本会に参加されておられた会員がその施設を退職されるに際し、個人会員として参加したいとの要望があり、新たに個人会員制度を設けることにもなった。一方、時代とともに講座・医局の在り方に変遷を來たし施設会員費の支払いが困難となる場合も生じて来ている。私は個人的に将来、現存する講座・医局としての施設会員と、本会の支援をして頂いている企業としての施設会員の二本立てで構成してはと思っている。演者は大学を退職してすでに20年となる。その間に多くの資料を消失した。そのため今回、会長から講演のご指名があつてもその任を果たせるか自信がなかつた。しかし本会設立当時の関係者も少なくなり、当初の状況を伝えるために演者の日誌をたよりに大まかに本会設立当初から現在までの歩みを述べて来たがこの中には誤った記憶、忘却してしまったことが多々あることをお許し願いたい。

次に今、私が思うこと、本会への期待、希望についてのべることを許して頂きたい。これも散発的でまとまりがないかもしれないがお許し頂きたい。

その一つとして現在われわれはKN-, Solita-, T-seriesと多くの輸液剤を持っている。そしてこれに開始液、維持液等とそれぞれの役割が架せられている。しかし疾病、病態はその程度、発症経過、患者の年齢、個体によって様々に異なっている。それゆえに輸液剤の適応、使用量等はその使用者、医師の判断で決めるべきであり、また他の治療法との併用も考慮の上で行うべきと考える。同様な考えはFriedmann²⁾も述べている。この3~4年間、話題となつたHES製剤の敗血症患者への使用に伴う問題発生はその適例ではないか

表1 医学と医療

医学と医療	
医療は芸術である (William Osler)	
医学	医療
科学	芸術
真理の追究	創作
法則の確立、適合	法則からの独立
社会共通性	倫理的規制

表2 研究課題

正常時・病態時での最適水分バランスと評価方法
細胞外液補充剤としての乳酸リングル液
“Goal directed fluid therapy”的概念は正しいか
手術中使用輸液剤のNa、K濃度は？
輸液と組織浮腫の問題 - 血管透過性の機序
虚血・再灌流障害を考慮した輸液剤
血液量を規定する因子
体液発生の機序
細胞内・外電解質構成の生立ち 等

と思っている。前世紀に活躍されたWilliam Oslerは“医療は芸術である”と述べている。演者は表1のごとく医学と医療とを比較してみた。ここで“医療は創作するものである”，“医療は医師個人の判断すべきものである”ことを強調したい。しかし医療は社会から倫理的規制を受けていることも強調したい。また芸術であれば当然画一性は存在しないはずである。最近はしばしば治療にもalgorithmが導入される。確かに簡便で、一般的には過誤を生じ難い。私はalgorithmは診断、研究の手段としては許されるが治療では問題が大きいと思っている。またそれを適応して良心的と云えるか、洗練されたものと云えるか、さらに倫理的に許されるかと思っている。最近、Vincent, J-Lら³⁾は赤血球製剤の使用基準はいろいろ論議されているが、そもそも基準なるものが存在するのか、医師個人の判断が基本であると述べている。

最近は本研究会で討議される話題が少なくなつ

表3 各種 hydration 状態での晶質液負荷と CVP 变化

体液補正 病状	直前	直後	6ml/kg 容積負荷					60min
			10	20	30	40		
中心静脈压 cmH ₂ O	I II III	6.5±2.8 6.9±2.6 6.0±2.5	8.8±3.7 9.4±3.8 9.0±2.2	8.4±3.3 10.1±3.6 8.3±3.0	8.4±3.6 9.8±3.7 6.7±2.9	8.0±2.6 8.0±4.5 6.4±2.5	8.1±3.0 8.0±3.9 7.1±3.1	7.9±3.5 7.5±4.1 7.1±2.8
尿量 ml	I II III	24±11 57±69 126±142						244±224 579±437 728±509
尿比重 $\times 10^4$	I II III	1025±16 1018±3 1000±5						1013±10 1010±1 1009±1
PRA ng/ml·hr	I II III	6.5±8.4 2.5±1.3 8.4±3.9						4.1±5.6 2.2±1.5 3.9±4.3

PRA : plasma renin activity

脱水作成は2日間の水分摂取の回避 脱水群 I群, 中程度脱水治療群=負荷前 15ml/kg・30min の晶質液輸液 II群, 完全脱水治療群=負荷前 30ml/kg・30min 晶質液輸液 III群

たと聞く。しかしこまだ未解決な問題は山積みしているはずである。演者が思いつくものだけでも表2のごとくある。たとえば正常時, 病態時の最適水分バランスの評価法についても未だ比較的非侵襲的で十分なものがない。皮膚のturgor, wetness, edemaなどの物理的評価方法は古くから用いられてきている。しかし最近はどの医師もほとんど見向きもしない。しかしこれらは検査室での検査法と共に見捨てることが出来ない。検査室検査法についても唾液の浸透圧の方が尿のそれよりも血清浸透圧と良い相関性を持つとの発表が見られ^{4,5)} まだまだ研究の余地がある。われわれも手術に際しての輸液に関して患者の水分バランスを知る方法はないかと過去に研究を行ってきた。その一つは患者赤血球の比重測定であった⁶⁾。これならば麻酔導入前の5分間で測定、結果を得ることが出来ると推奨した。また輸液路確保と術前脱水の補正を兼ねて, 5ml/kg・5minの晶質液負荷でのCVP変化を観察する研究も行ってきた⁷⁾。その結果、当時まで常識とされてきた輸液負荷の考えを覆すものとなった。当時Sykes, M.K.は水分バランスが整いnormovolemiaの状態、あるいはhypervolemiaの状態に輸液負荷を行うとCVPの上昇は大きく、さらにその上昇が長時間持続するとしていた⁸⁾。しかし福富らの結果は表3のごとく逆であって、これを模式化すると図1のごとくとなった。すなわち脱水状態への輸液負荷では

CVPの上昇が大きくその半減期は長くなった。この晶質液負荷検査はわれわれの教室でその後も臨床に応用して来た。

最近、stroke volume indexなどを指標とする“goal directed fluid therapy (resuscitation)”の概念を用いた研究が多く発表されている。演者のこの考えに疑いをもつものである。まず輸液療法は循環管理だけではない。輸液療法の基本は細胞内液、細胞外液両方の水分・電解質バランスの正常化を行い、あるいは当面する病態に適合した調整を行い生体のhomeostasisを整えることがあると思う。もし循環管理を目的とするならば輸液療法のみならず多面的に治療を行うべきと思う。輸液のみに目的、goalを置くならば必ず合併症を伴う。最近、Prunet, B. らも⁹⁾は同様な見解を発表している。

最近まで我が国の術中輸液の基本となって来たのは乳酸加シゲル液であったが、そのNa濃度が130mEq/Lでは少ないのでないかとの批判がある。欧米では術後の低Na血症の発生を危惧する声も高く、生理食塩液を使用するところが多く見られる。わが国でもPhysio 140を使用しhyponatremia発生を防ぐ傾向にある。アメリカではPlasmaLyte 148(表4)が推奨されているがその組成はPhysio 140の模倣である。演者は術中輸液の組成は正常血清電解質組成に近いこと、また少量でも熱源、たとえばブドウ糖を含む

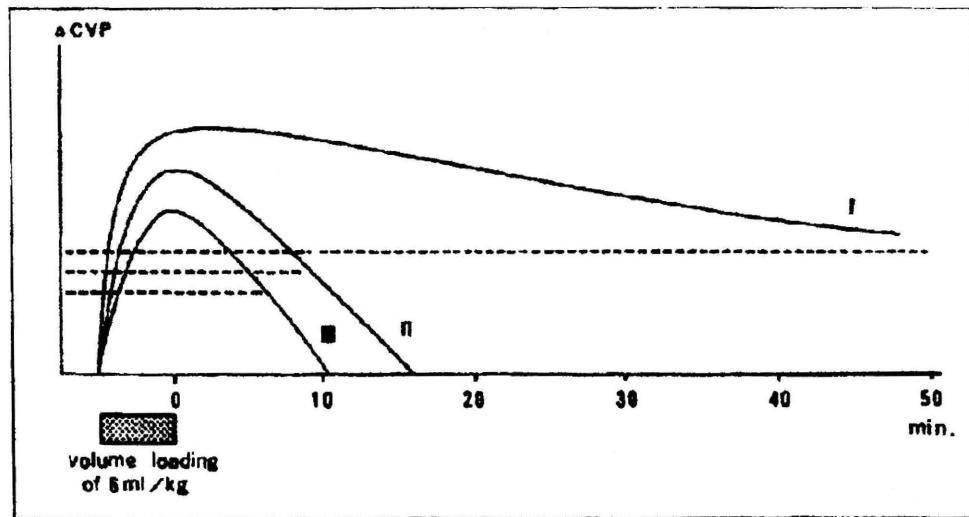


図1 表3結果の模式化（I, II, IIIは表3に準ずる）

表4 Physio 140とPlasmaLyte 148

Physio140			PlasmaLyte 148		
Na	140	Cl	115	Na	140
K	4	Ac	25	K	5
Ca	3	Glu	3	Ca	0
Mg	2	Cit	6	Mg	3
glucose 1% g/w			glucose 0% g/w		
Ac : acetate、Glu : glucuronate、Cit : citrate					

表5 NeolactecとAsparasolt

Neolactec			Asparasolt		
Na	140	Cl	110	Na	142
K	10	Lct	28	K	6
Ca	4	Glu	10	Ca	4
Mg	4	Cit	10	Mg	4
glucose 0.7% g/w			glucose 0.5% g/w		
Lct : lactate、Ac : acetate、Glu : glucuronate、Cit : citrate Asp : asparatate					

べきと考えている。さらに陰イオンとしての塩素イオンも正常血清濃度に近く維持すべきと考えている。その理由はChowdbury, A.H. らの警告¹⁰⁾によるところが多い。彼らは大量のCl⁻イオンの腎からの排泄は腎機能に好ましからざる影響を与えると説いている。むろん輸液剤の投与によって血清酸塩基平衡に変化を与えてはならない。われわれは過去に“Neolactec”と称して表5のごとき現在のPhysiol140の原型を作成、治験にまで行ったことがある。しかしこの製剤でもCl⁻濃度は110mEq/Lと高く、これを下げる投与直後に血清のアルカリ化を生じる結果となった。なおここでK⁺濃度が10mEq/Lと高濃度となっているのは、当時は全身麻酔に硬膜外麻酔を併用することが少なく、手術中のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の亢進が進み、必ず血清K⁺値の低下が伴っていたためであった。しかし現代では

大手術にほとんど硬膜外麻酔が併用されるのでその必要性はなくなったと思える。現在、演者は表5に示した、仮称“Asparasolt”なる組成の輸液剤を考えている。すなわち陰イオンのCl⁻の一部をアスパラギン酸に置換し、速やかに塩基となる成分のクエン酸、酢酸濃度の合計を38mEq/Lとする代わりに塩酸アルギニンを添加し酸度を調整する。またそれによってオルニチン・サイクルに拍車をかけてアスパラギン酸の代謝を促進させようとしたものである。またK⁺濃度を正常値より2mEq/L増量しているが、これはN/K (nitrogen/potassium) バランスを考慮したもので場合によってはさらなる增量が必要となるかもしれない。

さらに術中輸液に関して大切なことはその量である。かつてShires理論で多くの問題点を発生させた。演者は一般の手術では晶質輸液量が絶対に100ml/kgを超えてはならないと思っている。

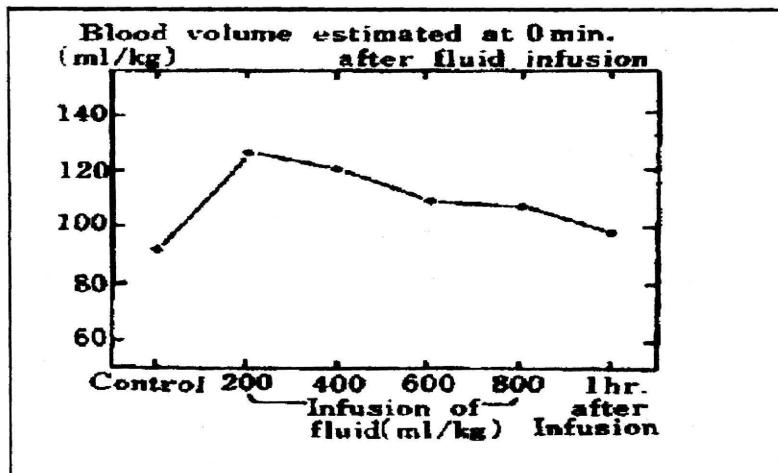


図2 晶質液負荷に伴う循環血液量変化

(blood volume was estimated by interpolation of concentration of indicator of 10 min. and 20 min. to 0 min. after the injection)

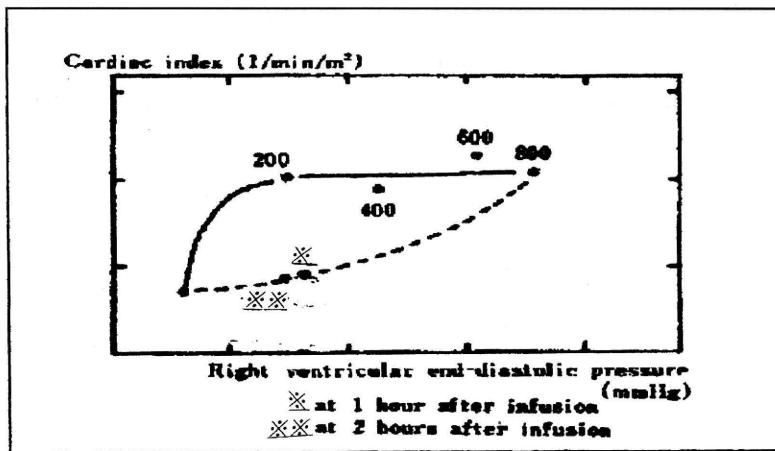


図3 晶質液負荷に伴う心拍出量変化

(図中の 200, 400…の数字は晶質液投与量)

図2に示した晶質液投与量と血液量の変化にみられるように投与量が限界を超えると血液量は減少し始める。これは血液内、すなわち血管内のアルブミンが血管外に拡散するためで、たとえ血管外圧、組織圧が上昇しても血漿量の減少を防ぐことは出来ない。もちろんその減少には極限が存在する。同様に図3のごとく心拍出量も限界に達するとそれ以上は増加しない¹¹⁾。もちろんこれには心筋浮腫による心筋収縮力の低下も加味しているとも思われる。

時間の制限から演者はこの程度までの検討にとどめたいが、すでに表2に示したように演者が思い浮かべただけでもかなりの検討課題がある。本

研究会として、また本研究会の目的に賛同されておられる先生方がこれら以外に研究、検討される題目はさらに沢山あると思う。本研究会は今後研究、論議する場として活用され、活性化されると期待している。それについて演者は本研究会では一般演題が大半以上を占め、現在の1日の会期を廃止し2日としてでも十分な時間で十分な討議が尽くされることを熱望している。また单一会場で、すべての参加者がすべての発表を聴取出来ることも希望したい。

※海水の組成は除々に濃くなつたとする Rebey の説、Kramer の説が過去には主流であったが、

後にLowenstam, Odumらの研究によって44億年前から6億年の間に現代のそれとほぼ等しくなったと訂正された¹²⁾.

引用文献

- 1) MacCallum, A. B. On the inorganic composition of the Medusae, *Aureliaflavidula* and *Cyanea arctica*. *J. Physiol.* 29 : 213-241, 1903
- 2) Friedman, A. Maintenance fluid therapy : What's next. *J. Pediat.* 165 : 14-15, 2014
- 3) Vincent, J.L., Sakr, Y., Lelubre, C. The future of observational research and randomized controlled trials in red blood cell transfusion medicine. *Shock.* 41 : 98-101, 2014
- 4) Munoz, C.X., Johnson, E.C., DeMartini, J.K., Huggins, R.A., McKenzie, A.L., Casa, D.J., Maresh, C.M., Armstrong, L.E. Assessment of hydration biomarkers including salivary osmolality during passive and active dehydration. *Eur. J. clin. Nutr.* 67 : 1257-1263, 2014
- 5) Ely, B.R., Cheuvront, S.N., Keneflick, R.W., Spitz, M.G., Heavens, K.R., Walsh, N.P., Sawka, L. Assessment of extracellular dehydration using saliva osmolality. *Eur. J. appl. Physiol.* 114 : 85-92, 2014
- 6) 田中 彰, 高折益彦. 赤血球比重に関する研究. *ICU と CCU.* 4 : 1151-1156, 1980
- 7) 福富 悅, 高折益彦, 矢野博文, 吉田 仁, 福井 明. 輸液負荷に対する中心静脈圧変化. *麻酔.* 36 : 1407-1413, 1987
- 8) Sykes, M.K. Venous pressure as a clinical indication adequacy of transfusion. *Am. Roy. Coll. Surg.* 33 : 185-197, 1963
- 9) Prunet, B., Pral, N., Courret, D., Cordier, P.Y., De Bourmont, S., Lambert, D., Asenclo, Y., Meaudre, E., Michelet, P. Midterm effects of fluid resuscitation strategies in an experimental model of lung contusion and hemorrhagic shock. *Shock.* 41 : 159-165, 2014
- 10) Chowdhury, A.H., Cox, E.F., Francis, S.T., Lobo, D.N. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg.* 256 : 18-24, 2012
- 11) 高折益彦. 術中大量輸液とその限界. *麻酔.* 19 : 921-928, 1970
- 12) 北野 康. 水の科学. 日本放送協会出版界. 東京都, 1995, pp : 95-127