

細胞のダイナミズムと体液

吉武潤一*

1. はじめに

生体は異なる分化をし、異なる機能を有する細胞の集団から構成されており、全体として調和のとれた機能を維持して行くためには、生体の構造と機能の単位である各細胞が良好な状態にあり、さらに神経・内分泌系のような高次の調節系のもとに統合されていなければならない。

正常細胞は一般に解糖系とミトコンドリアに存在する TCA cycle と電子伝達系によってエネルギーを产生しており、このエネルギーを利用して細胞の機能が維持されている。生体は環境の変化に適切に対応し、致命的な損傷を受けないように反応する能力を有しており、その反応の主体は代謝調節反応といわれている。もし細胞に侵襲が及べば、細胞はエネルギー産生反応を活性化し、產生されたエネルギーを利用して細胞機能を高め、非可逆性の変化をうけることを免れようとする。したがって侵襲時の生体の管理においては、細胞の代謝活性の維持を図ることが本質的に重要なものと考えられる。

2. 細胞の代謝・機能と体液の関係

細胞はその周囲の細胞外液より恒常に酸素や代謝基質の供給をうけ、細胞内で生じた終末代謝産物を細胞外に排出している。細胞外液は細胞に安定した代謝活動の場を提供する役割を果しており、生体の内部環境とも呼ばれている。もし細胞外液にある限度以上の異常状態がひき起されれば、細胞の代謝が障害され、重篤な場合は細胞の機能障害を招来するようになる。細胞外液の恒常性維持に重要な役割を担っている心、肺、肝、腎などを構成する細胞に機能障害をきたすことになれば、体液の異常は一層重篤なものとなり、それに伴って細胞の代謝や機能

の維持をさらに困難なものにする。

このように生体では、細胞の代謝と機能、それに体液の三者は密接な関係に結ばれており、そのどれかに異常が起こればその影響は多少にか、わらず他に及ぶことは避けられないことになる。

3. 細胞の機能と膜電位

血液あるいは血漿は検体として採取しやすいため、種々の臨床的検査に用いられている。

手術部や救急部においては、血清電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{++} , HCO_3^- など), 血液 pH, 浸透圧, PaO_2 , PaCO_2 , 血糖, 乳酸値などは患者管理上不可欠のデータとなっており、頻回の測定がなされている。

ところで細胞外液と細胞内液とではその電解質組成は全く異なっているので、血液から得られる上記のデータから細胞代謝や細胞機能の予備力についてどの程度の情報が得られるのかという疑問がある。

細胞は細胞膜を介して働く Na pump の働きによって細胞外液と異なった細胞内環境を維持しており、それが細胞の独自性の維持を可能にしていると考えられている。細胞は Na pump の働きによって内側(-), 外側(+)のいわゆる膜電位を有している。その値は Nernst によって次のように表現されている。

$$Em = \frac{RT}{F} \log \frac{[Ki]}{[Ko]} \quad \dots\dots\dots(1)$$

R : ガス恒数 T : 絶対温度 F : Faraday 恒数

[Ki] : 細胞内 K^+ 濃度, [Ko] : 細胞外 K^+ 濃度

正常細胞では Em は約 -90 mV とされており、細胞は產生するエネルギーの 10~40% を膜電位の維

* Junichi Yoshitake

九州大学 医学部 麻酔科 教授

〒812 福岡市東区馬出3丁目1-1

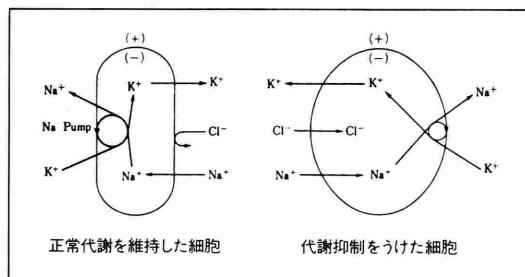


図 1. 細胞の代謝と細胞膨化

持に消費するとされている。細胞代謝に障害が起こると膜電位が維持できなくなり、膜電位の低下（脱分極）をきたす。脱分極が進行すると、細胞内 Na^+ の汲出しが不充分となり、細胞内 Na^+ の増加と水分の細胞内移行が起こり、細胞が膨化はじめる。これが“shock cell”と呼ばれる状況であり(図1)，細胞膜の透過性が上昇して細胞内酵素の逸脱をきたすようになり、細胞の機能は著しく障害されるようになる。

したがって侵襲下の生体に対しては、細胞のエネルギー産生を高めるように、十分な酸素と代謝基質の供給(呼吸と循環の維持)を行い、細胞膜電位の低下を防止すること、あるいはすでに膜電位の低下をきたしている場合には膜電位の恢復を図ることが重要となる。

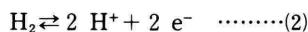
このような考えに従えば臨床症例において細胞膜電位を測定することが可能であれば、生体の状態判定にすぐれた指標になると思われる。現在生理学の領域で膜電位の測定に用いられている微小電極法が臨床に応用できるとは考えられず、それに代る方法が考慮されねばならないことになる。

前述の膜電位の式(1)から正常細胞では細胞外液に対し -90 mV の電位差を有することが知られている。ということは細胞外液の電位が測定できれば、正常細胞の場合細胞内は約 90 mV 低いレベルにあると考えられることになる。こゝに細胞外液の電位をはじめ electronic な特性を調べることの意義があると考えられる。

4. 血液の electronic characteristics.

血液の電子工学的な性質に関して最もよく調べら

れているのは pH 値に関するものである。 H^+ については次の式が成立する。



熱力学第II法則によって

$$E = \frac{RT}{2F} \log \frac{(2 \text{ H}^+)}{(\text{H}_2)} \quad \dots\dots\dots (3)$$

(E は水素電極を 0 として測定された電位)

$$E = \frac{RT}{2F} (\log \frac{1}{(\text{H}_2)} - 2\log \frac{1}{(\text{H}^+)})$$

$$\log \frac{1}{(\text{H}_2)} = r\text{H}_2, \log \frac{1}{(\text{H}^+)} = \text{pH} \quad \text{であるの}$$

で

$$E = \frac{RT}{2F} (r\text{H}_2 - 2\text{pH}) \quad \beta_F = 0.00198$$

したがって

$$E = 0.03(r\text{H}_2 - 2\text{pH}) \quad \dots\dots\dots (4)$$

$$r\text{H}_2 = 33.33E + 2\text{pH} \quad \dots\dots\dots (5)$$

$$\text{pH} = \frac{1}{2}(r\text{H}_2 - 33.33E) \quad \dots\dots\dots (6)$$

$r\text{H}_2$ は水素分圧の逆数の対数で、pH の場合と同様の表現法である。水素分子が $1 \text{ 気圧}/\text{cm}^2$ の場合 $r\text{H}_2 = 0$ となり、 $1/10^3$ 気圧では $r\text{H}_2 = 3$ となる。 $r\text{H}_2$ は 0 (最大 H_2 分圧) から 42 (最大酸素分圧) の間の値をとる。28が中性であり、その時 H_2 と O_2 の圧は等しい。28から42へと $r\text{H}_2$ が上昇することは、電子の減少によって酸化状態が強くなることを、また逆に $r\text{H}_2$ が28から低下することは電子チャージが増加して還元状態が強くなることを意味している。

最近西ドイツの Med-Tronic 社から BE-Vincent 器が発売されている。この装置では複合電極によって pH, $r\text{H}_2$ それに試料の電気抵抗 (r) が測定できる。pH と $r\text{H}_2$ の測定値から電位 (E) が計算できるし、 r 値が測定できれば、 $E/r = I(\text{mAmp})$, $E \times I = W (\mu\text{Watt})$ によって、電流 (I) とワットを求めることができる。R (抵抗) は溶液中に電荷を運ぶミネラルが多いと低くなる。また R 値と浸透圧はほぼ鏡面像的関係にあるとされている。

(4), (5), (6)の各式で示したように、pH, $r\text{H}_2$ ならびに E は密接な関係で結ばれているので、よく行われているように pH 値のみを示しても、それに相当する $r\text{H}_2$ または E が分らなければ、電子工学的性質

を明らかにすることはできないことになる。このような点を考慮して図2のようなVincentのBio-electronigramがつくられている。この図ではX軸にpH、Y軸にrH₂をとり、二次元の表現が用いられている。この図においてEは右上から左下に向う斜めの線で示すことができる。血液のrH₂の正常値22、pHの正常値7.1を基準にして、以下のように4種類の物理化学的状態が区別されている。

1. 酸性で還元状態（図の左下部）
2. 酸性で酸化状態（図の左上部）
3. アルカリ性で酸化状態（図の右上部）
4. アルカリ性で還元状態（図の右下部）

表1にRoujonによって報告されている正常者の血液、唾液ならびに尿のelectronic factorsの値と、筆者らが測定した各種輸液剤のそれとを示している。

この表から明らかなように正常人では尿のR値が低く、ワット数が著しく高い。これは尿に多量の電解質排泄がなされており、それによって血液や唾液のR値が高く維持されているものと考えられる。腎機能障害があれば血液や唾液のR値が低下し、尿のR値は正常値から上昇するものと思われる。

5. 輸液剤のelectronic factorsの値

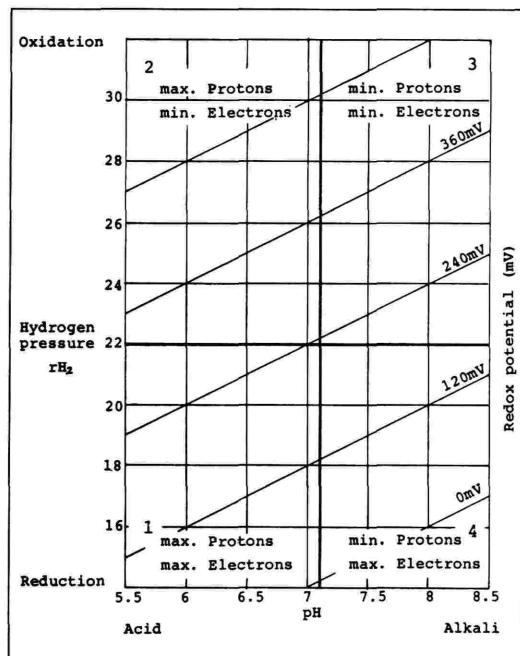


図2. BIO-ELECTRONIGRAM

表1に示したように、細胞外液補充液として分類されている生理食塩水と乳酸リソゲル液は、血清の電解質組成に類似しているといわれている。しかしそのEは血液に比べ60~70%も高く、酸化状態にあ

	pH	rH ₂	E (mV)	R (ohm)	I (mA)	エネルギー(μW)
正 常 人	血 液	7.1	22	236	210	1.12
	唾 液	6.5	22	270	140	1.93
	尿	6.8	24	312	30	10.40
生 理 食 塩 水	6.14±0.41	24.9±0.8	378.0±22.3	63.9±0.8	5.92±0.38	2246±269
乳 酸 リ ン ゲ ル 液	6.34±0.18	25.8±1.2	393.1±29.0	79.7±1.2	5.14±0.38	2037±304
5%グルコース液	4.12±0.48	23.0±0.7	440.2±44.8	21400±15600	0.03±0.02	14±9
5%グルコース加 乳酸リソゲル液	4.51±0.08	22.5±0.8	402.4±24.5	84.3±1.1	4.77±0.28	1926±230
KN1A (Half Saline液)	4.74±0.15	22.2±0.6	380.3±17.9	130.5±1.4	2.91±0.15	1111±189
EL-3号	5.43±0.09	22.2±0.5	337.1±14.5	147.3±2.4	2.29±0.11	772±71

表1. 正常人の血液、唾液ならびに尿と各種輸液剤の物理化学的特性

る。またR値は約1/3であり、ミネラル過剰といえそうである。

この結果ワット数は血液の7—8倍に達している。これら輸液剤を多量に使用すれば、血液のEを上昇させ、過剰なミネラルの尿中排泄を必要とするようになると考えられる。正常尿は3200μWattで細胞外液補充液のワット数は約2000μWであるので、腎機能が正常であれば、体内から電解質を排泄するこ

とが困難とはいえないであろうが、相当の負担となることは避けられないであろう。

5%ブドウ糖液ではEは440mVと予想以上に高く、電解質を含まないのでR値は著しく高い。ワット数は約10μW程度で極めて低いので、本剤の投与によって電解質の希釈が起こり、脱ミネラル状態となるようと思われる。

5%ブドウ糖を含んだ乳酸リソゲル液(Hartmann

分類	輸液の目標	対象	必要な測定項目
I	1. 循環血液量の維持	術前状態良好で、手術時間2時間以内、出血量200ml以内と予想される症例。 代謝異常なし。	非観血的血圧測定 ECGモニター
II	1. 循環血液量の維持 2. 血清電解質、酸・塩基平衡の維持	代謝疾患なく、計画的手術で、胃全摘、子宮全摘などうける症例。 予想出血量1000ml程度、手術時間4時間程度。	ECGモニター 血圧測定(非観血的、場合によつては観血的モニター) 血清Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ⁺⁺ 血液ガス 酸・塩基平衡 Ht, 血清蛋白 尿量 出血量
III	1. 循環血液量の維持 2. 血清電解質、酸・塩基平衡の維持 3. 代謝管理	代謝あるいは内分泌系の疾患有する症例。 計画的手術で予想手術時間4時間以上、予想出血量1000ml以上の症例。 緊急手術症例で、麻酔開始時ショック状態にある症例。	ECGモニター 観血的血圧モニター 中心静脈圧測定 血清蛋白質Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ⁺⁺ 血液ガス 酸・塩基平衡 Ht, 血清蛋白 尿量 出血量 血糖、血中乳酸量

表2. 麻酔管理を行うための一応のガイドライン

D液)では、Eは5%ブドウ糖液より低く、乳酸リソーム液にほぼ近い。KN1A液ではEは生理食塩水や乳酸リソーム液とあまり差を認めないが、Rはほぼ2倍、ワット数は約半分と大体予想に近い値である。

維持輸液液に用いられるEL-3号液はNa=40mEq/l, K=35mEq/l, Cl=40mEq/l, 乳酸基=20mEq/l, P=8mM/lと5%のブドウ糖を含んでいる。本剤のEは、337mVと血液にかなり近いところにあり、ワット数も772μWで生理食塩水の約1/3であった。

このような結果から、輸液剤が従来その組成に関してのみ主として論じられてきた傾向があり、その物理化学的性質についての研究がほとんどなされてこなかった点に大きな問題があるようと思われる。とくに多くの輸液剤のEが高く、生体を酸化状態に移行させる可能性があることに注意する必要があると考える。

6. 術中の輸液とその管理

手術症例に対する輸液の主たる目標としては、(1)

循環血液量の維持、(2)血清電解質と酸・塩基平衡の維持、(3)代謝の改善の3つが重要である。しかし、手術をうけるすべての症例にこの3つが常に要求されるという訳ではなく、代謝疾患の有無、術前の患者の状態、手術の大小、出血量の多寡などの種々の因子を考慮して対処されている。表2に術中輸液実施上の大略のガイドラインを示した。このうち第III分類に入る群に対しては、時間毎に各種のデータを集め、それに基づいて適切な輸液を行うことが要求される。

代謝疾患としては、糖尿病の頻度が高く、他に合併異常を伴う可能性が高いので、とくに慎重な輸液管理が必要になる。一般に糖尿病患者は糖の利用度が低下するため、術前より糖質摂取量を制限されることが多い、体内の糖予備量が少ない。しかも手術侵襲が加わるとエネルギー消費が高まり、糖質の動員が起こる。糖尿病患者は糖の予備量が少ないので、術中は積極的な糖の補給が必要となり、さもないとき脂肪代謝亢進のため、高ケトン血症を招来するようになる。

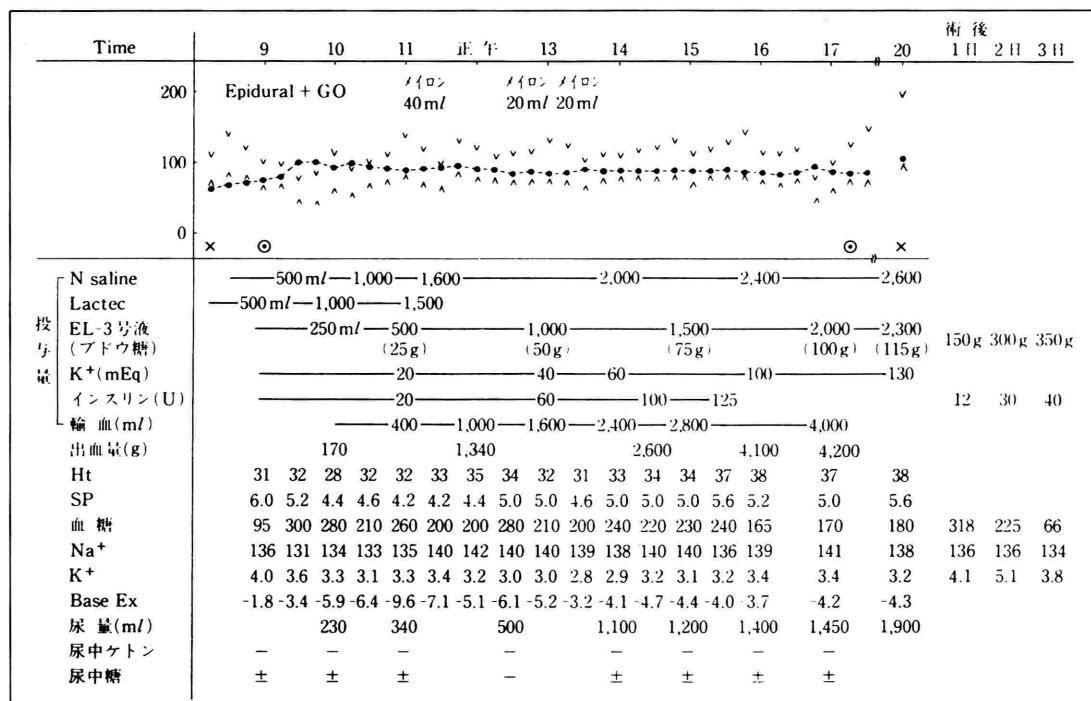


図3. 糖尿病患者の麻酔管理

53才、男性、52kg、Child op.

図3は脾頭部癌で糖尿病と黄疸（総ビリルビン値4mg%）があり、1日約20単位のインスリン投与をうけていた53才、52kgの男性のチャイルド手術時の麻酔記録である。本症例でもそうであるが、一般に一応コントロール状態にある糖尿病患者では、臨床検査成績にあまり異常を認めないことが多く、しかも潜在性にNa⁺とK⁺の不足状態があり、循環血液量が低下していることが多い。したがって麻醉開始時期には循環血液量の補充、続いて積極的なブドウ糖の補給が必要となる。筆者らの方針では、まず乳酸リンゲル液か、生理食塩水である程度細胞外液量を補充し、その後ブドウ糖（10~15g/時）を投与し、血糖の変化を見ながら200mg/dl附近に維持するように、必要なだけインスリンの静脈内点滴を行

行うというものである。このような“G I療法”によって、細胞内にブドウ糖とK⁺のとり込みが促進され、K⁺に代って細胞内H⁺の細胞外移行が起こる。このため血糖、血清K⁺値、BEの測定を約30分毎に繰り返し、血糖維持のためのインスリン投与量の調整、K⁺の補給、重曹投与などがなされなければならない。図3の症例では約10時間の手術中100gのブドウ糖、125単位のインスリン、130mEqのK⁺、80mEqの重曹が投与されており、比較的良好な輸液と代謝の管理がなされている。

このように術中代謝改善を含む輸液を適切に実施するためには、短時間内に必要な各種測定データが利用できる体制が整えられなければならない。この症例では血糖、血清電解質など血液の組成維持につ

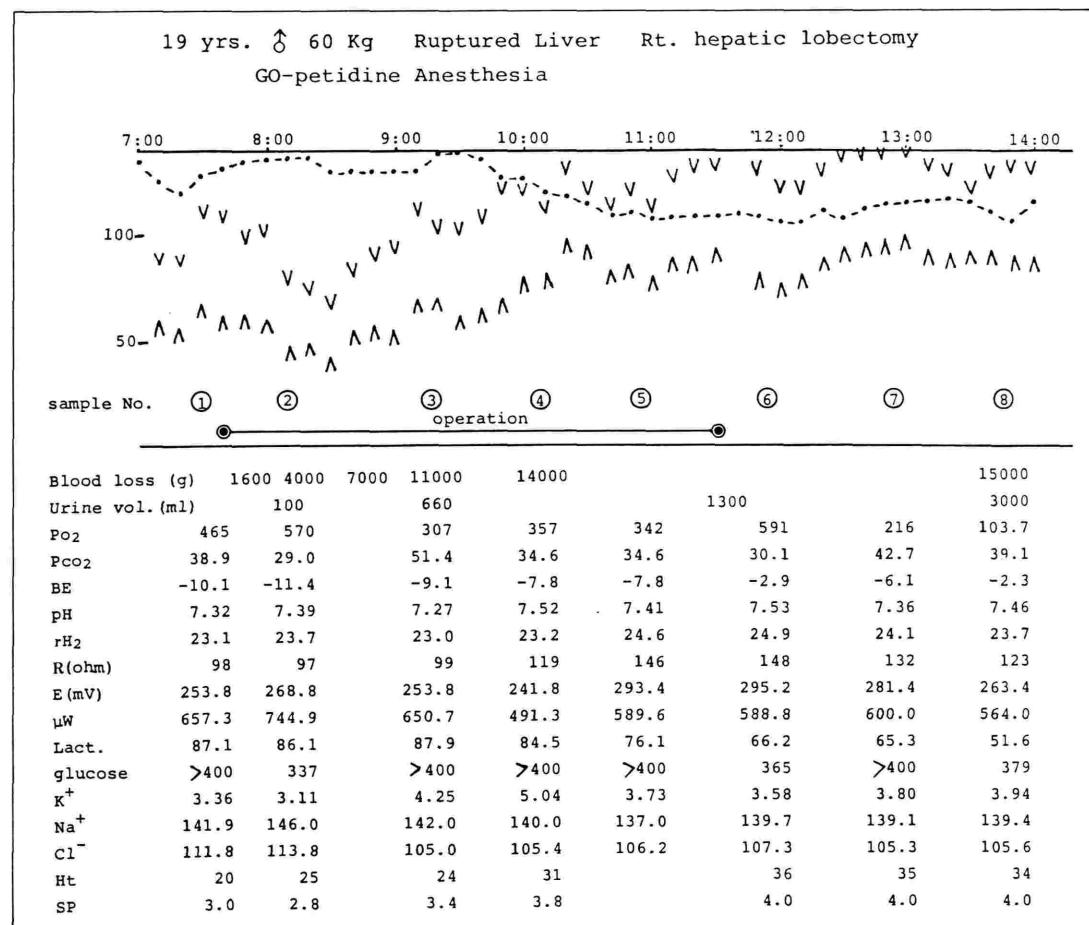


図4.

いってはほゝ満足できる管理がなされているが、血液の物理化学的性状についてどうであったかについては全く手つかずの状態である。

図4は60kgの19才男性、交通外傷による肝破裂のため、肝葉切除が行われた際の麻酔記録である。ショック状態のため救急処置を行なながら手術室に搬入され、約4時間の手術の間に出血量は15000gに達した。これに対し、乳酸リングル液3000ml、生理食塩水2000ml、サヴィオゾール1500ml、ヘスパンダー1500ml、EL-3号1000ml、血液成分(全血に換算して)7000~7500mlが投与された。

本例の血液の物理化学的性質に関して、とくに興味深いのは電位(E)と抵抗(r)の変動である。図5はpH-rH₂ Diagram (Vincent electronigram)に本例の測定値をプロットしたものである。E(正常値236mV)はsample①ですでにやや上昇しており、pHは7.3とややアシドーシスの状態にある。出

血が最も激しかった8:00から9:00の間(sample②と③の間)に重曹が約240mEq投与されており、sample④でpHは7.5と上昇したがEはほとんど変化していない。出血がほぼコントロールされたsample④と⑤の間でpHも正常に近づき、Eは約40mV上昇した。術後2時間の観察中、臨床症状は安定した経過を示しており、この間に上昇していたE値が次第に正常域に向って移行している。血液のR値(正常値210ohm)は手術開始時98ohmと著しく低下しており、大量の急速輸液と腎による調整能の低下によるものと推定された。R値はsample④で上昇はじめ、⑤と⑥でかなりの改善を認めており、尿量の増加も見られることから、生体の調整機構が働きはじめた結果であろうと考えられた。

図6は65才、48.5kgの女性で、脾癌のため脾の部分切除術がなされた際の記録である。本症例はsample①でHtとSPの低下はあるが血清電解質と酸・塩基平衡には大した異常はなかった。物理化学的性質に関してもEはほぼ正常で、Rの低下が著明でμWの上昇が見られた。術中出血量は約2200g、輸液は、乳酸リングル1650ml、EL-3号650ml、血液や血液成分を全血換算で約3000ml投与された。

術中は血糖の上昇とBEの低下が見られたが、血清電解質には大きな変化は認められなかった。術中Eは次第に上昇し、手術終了前には290mVに達したが、終了後は徐々に正常値に向って低下した。この症例も血液のワット数が正常の2倍前後と高く、腎の調整能に低下があるものと思われた。

7.まとめ

重篤な外傷患者や広範な手術をうける症例など、侵襲下にある重症患者に対しては、体液と代謝の管理は緊急を要する極めて重要な療法となっている。かかる症例に対しては急速な循環血液量の補充とか、体液異常の補正などが時期を失すことなく的確に実施さるべきであり、治療法が適切でなく、生命の危険に曝されている患者にさらに負担を強いるようなことがあってはならないものである。

このため体液と代謝管理を進めるにあたっては、各種臨床データが直ちにベッドサイドで利用できる

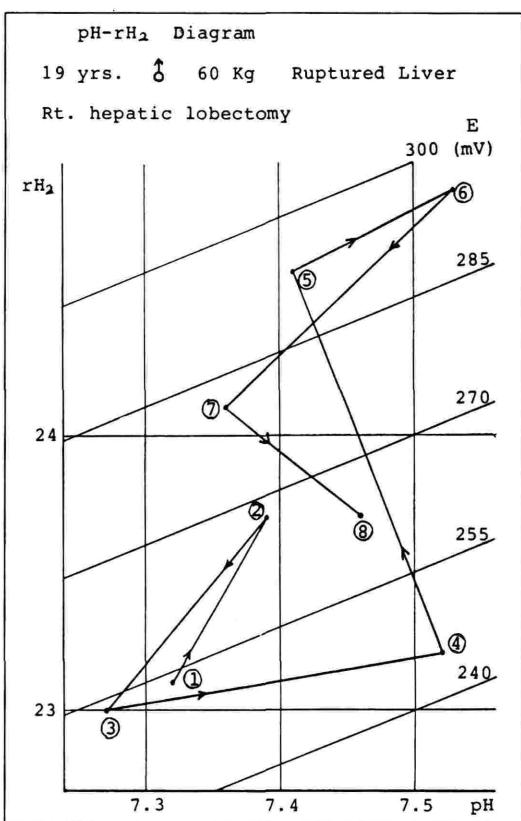


図5.

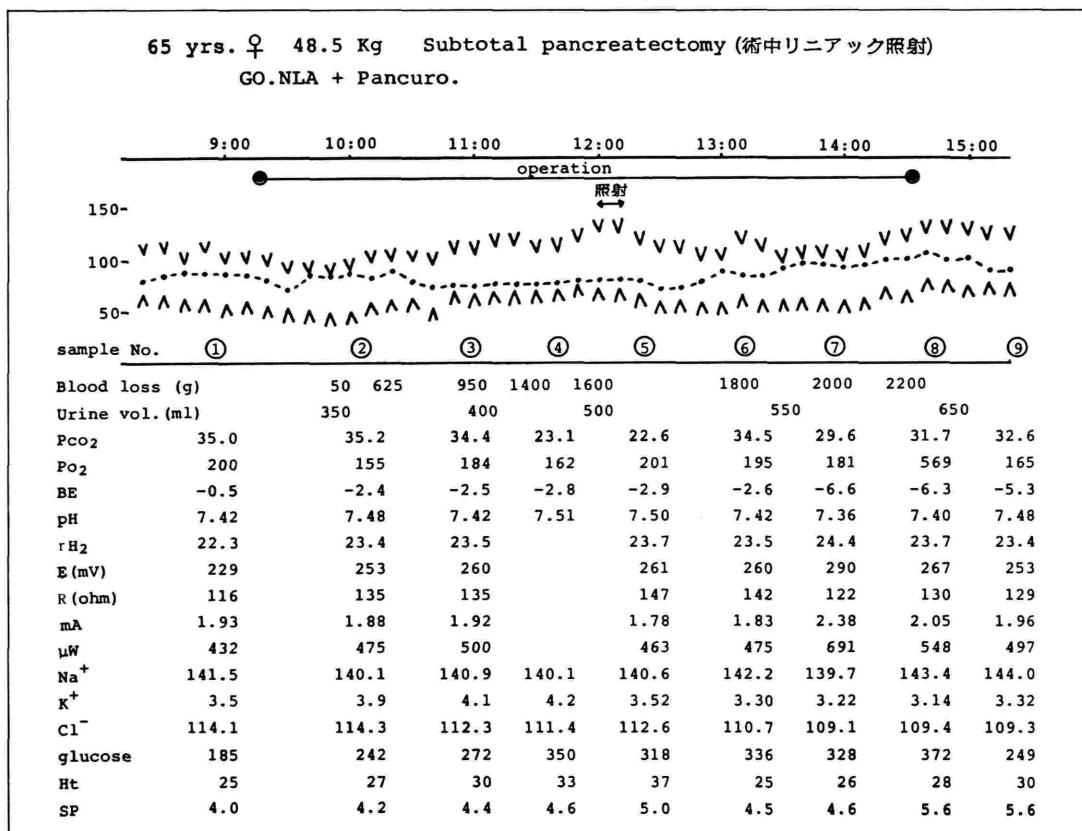


図6.

ように体制を整えておくことが不可欠であり、正しいデータに基づいた厳密な処置がとられなければならない。

ところで筆者らの症例について述べたように、体液には化学的ならびに物理化学的（とくに電磁気学的）特性があり、それぞれに至適域値が存在するように思われる。しかも化学的組成を正常域に維持したとしても、物理化学的特性には大きな偏倚があるという状態が避けられないことである。生体の各器官が正常に近い機能を維持している場合には、たとえ血液の物理化学的特性に偏倚があっても、ある程度の時間経過のうちにやがて正常化されるであろうが、重症なショック患者などではそのような患者自身の調整能力を期待する方が無理であろう。そこで結論であるが、重症患者の輸液療法を行うにあたっては、血液の生化学的データのみでなく、bio-

electronic data が絶対に必要であり、それに基礎をおいて現在の輸液療法の概念をもう一度問い合わせ期ではないかということである。

参考文献

- 吉武潤一：細胞レベルからみた蘇生，蘇生 1 : 66, 1983.
- Roujon, Lucien : Vincent Bio-electronics, Theory and Application (日本語訳は本誌14ページ)
- Elmau, Helmut : Bioelektronik nach Vincent und Säuren-Basen-Haushalt in Theorie und Praxis. Biophysikalische und biochemische Betrachtungen.
Karl F. Haug Verlag, Heidelberg, 1985.