

# 血管内外水分移動のカイネティックス

京都府立医科大学麻酔学教室

田 中 義 文

## はじめに

成人は一日に約 2 l の水分を摂取し、その半分が不感蒸泄、残りの半分が尿排泄され生命維持が行われている。水分摂取量が半以下になると脱水症状となり循環不全で死にいたる。一方、水分の過剰摂取に対しては正常量の 4 倍程度まで腎機能で代償されるために障害となることはないと言われている<sup>1)</sup>。しかしこれらの水分負荷は一日の単位でゆっくりと投与される場合での概念であり、手術侵襲による出血や静脈内輸液など急激な体液水分変動についての知見は少ない。

血液は循環維持のための重要な要素の一つであり、輸液や手術中は絶えず変動をうける。われわれは血液量の連続測定による血液量の変動を経時的、定量的に測定することができた。本稿ではその結果を用いて、血液と間質との水分移動について得られた知見を明らかにし、諸家の参考となれば幸いである。

## 1. Starling の末梢循環調節機構

Starling は毛細血管壁で間質と血液との水分移動が生じることを明らかにし、その水分移動速度について間質側と毛細血管側での静水圧および膠質浸透圧が関与することを記述した。

$$J_v = K_f (P_{vas} - P_{isf} - \sigma(\pi_{vas} - \pi_{isf})) \dots (1)$$

$J_v$  は水分移動速度、 $K_f$  は水分濾過係数、 $vas$  は血管、 $isf$  は間質を示し、 $P$  及び  $\pi$  はそれぞれ静水圧と膠質浸透圧を示す。 $\sigma$  は膠質(蛋白質)の毛細血管壁での反射係数であり、血管壁が全く蛋白を通過することが無いなら値 1 をとり、蛋白が水分と同様の速度で通過する場合は値 0 をとる。筋肉などではその値は殆ど 1 と考えられ、また肝臓など血管の豊富な臓器では相当低い値を示すと

考えられている<sup>2)</sup>。水分濾過係数  $K_f$  は 4 変数がすべて求められる場合について算出可能であり、Pappenheimer らは図 1 に示すように臓器灌流を行い、臓器の重量変化から水分濾過係数を算出した<sup>3)</sup>。また Guyton はプラスチックカプセルを体内に埋め込み間質の静水圧が  $-7 \text{ mmHg}$  を示すことを発見し、水分移動が全く生じない毛細血管圧は  $17 \text{ mmHg}$  であることを示した<sup>4)</sup>。Folkow らは臓

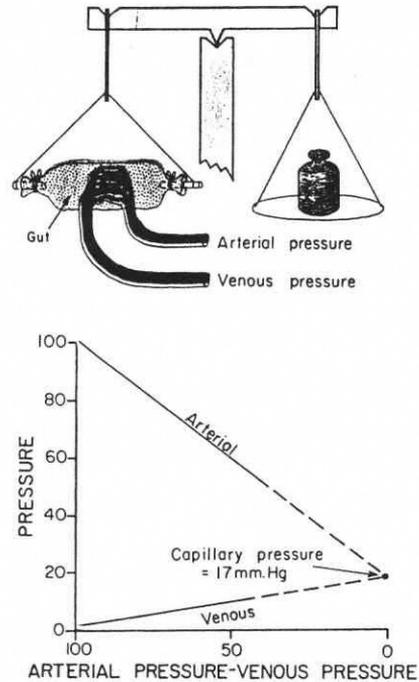


図 1 臓器灌流重量法による水分濾過係数の測定。

動静脈の灌流圧を調節し、重量変動が生じない条件を描き、水分移動が生じない毛細血管圧を求める。また、水分移動が生じる重量変化から水分濾過係数が求められる。 $R_a/R_v$  比も算出できるが、血液プーリングのアーティファクトに悩まされる欠点がある。

器重量が変化しない動静脈圧差から末梢血管抵抗 Ra/Rv 比がおよそ5になることを示した<sup>5)</sup>。しかし、重量法によるこれらの実験では血圧変動により血管が拡張または収縮し、血管床に存在する血液量が大きく変動する欠点が指摘される。従って動静脈血圧を一定に保ち、水分濾過による臓器重量の上昇速度から水分濾過係数を算出しなければならない。また臨床に応用できる生体全体としての水分濾過係数は求めることができない。表1に重量法により得られた各臓器の水分濾過係数を示す。値は測定者により大きく変動しているが、肺ではおよそ筋肉の3倍、腸では筋肉の10倍以上の濾過係数を示している。

2. 血液量の連続測定

動物にγカウンター付きの体外シャントを作成し、血液に<sup>51</sup>Cr放射性同位元素でラベルし、そのカウント数から Fick の法則を用いて血液量を求める方法は血液量の連続測定法として知られている<sup>6)</sup>。この方法は血液採血による誤差を無くすことができ、また30秒に一回の割合で血液量を正確に測定することができる。図2に実験方法を示す。8 kgのイヌに乳酸加リンゲル液を10分間定速輸液

した結果を図3aに示す。16mlは8kgのイヌでは1時間での適正な水分摂取量であり、血漿増加は示さなかった。40mlでは投与終了時には24mlとなり、その40分後には18mlとなった。即ち投与中の10分間ですでに16mlが循環血から間質に移動し、血液と間質が平衡になった時では投与量のおよそ1/3が循環血に貯留し、2/3の乳酸加リンゲル液は間質に移行したことになる。同様に80ml、125mlの輸液実験を繰り返した。図3bは輸液投与量に対する血液貯留量を%比率で示している。この条件では輸液速度に関係なく同一の軌跡を描き、投与終了時では60%が循環血に貯留し、平衡状態では40%が循環血に貯留している。即ち輸液による生体反応は常に一定の比率で変動し、輸液量による差異は生じない。このことは輸液負荷に対して生体は能動的な調節を示すのではなくて全く受動的な反応を営んでいるといえる。

3. 水分変動の解析

毛細血管壁の水分移動の概念は図4の水槽モデルに示すことができる。輸液開始時点では間質と血管側の水分移動のためのポテンシャルは釣合を保っている。実際は毛細血管では水分交換は活発

表1 灌流実験で得られた臓器別水分濾過係数 (文献(2)より引用)

Tissue	$K_f$ (ml/min-100gm-mm. Hg)*	Reference
Muscle		
Cat	0.0105	Pappenheimer & Soto-Rivera, 1948
Dog	0.0104	Pappenheimer et al., 1951 ; Diana et al., 1972
Rat	0.0330	Renkin & Gilmore, 1954
Forearm of Man	0.0057	Landis, 1934 ; Krogh et al., 1932
Lung		
Dog	0.070	Guyton & Lindsey, 1959
	0.260	Taylor & Gaar, 1968, 1969
	0.030	Uter et al., 1966
Sheep	0.030	Staub, 1974
Intestine		
Cat	0.08—0.44 (32) (5)	Folkow et al., 1963
	0.09—0.40 (30) (5)	Mortillaro & Taylor, 1973
Dog	0.08—0.44 (30) (5)	Johnson & Hanson. 1962

\* Venous pressure at which  $K_f$  was measured.

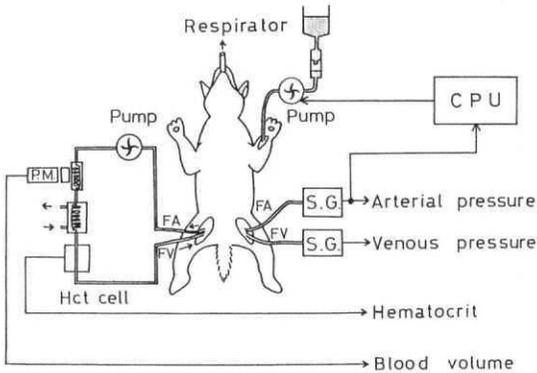


図2 血液量連続測定の実験系

イヌの大腿動静脈に体外シャント回路を作成し、電気伝導度ヘマトクリットセル、γカウンターで <sup>51</sup>Cr ラベル赤血球の放射能活性度を30秒毎に積算しコンピュータに記録する。

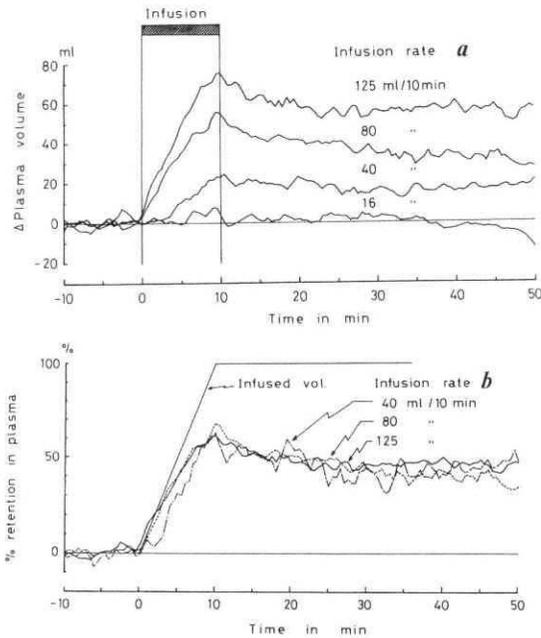


図3 乳酸加リンゲル液静脈内投与による血漿増加の時間経過

8 kg イヌをもちいて乳酸加リンゲル液を静脈内に定速度で投与し、血漿量の変化を記録した。図aは測定結果であり、図bに輸液量の%比率を示す。輸液量の違いにも関わらず%比率では同じ曲線を描く。

に行っているが、Starling の式での  $J_v$  は総量として零に等しくなくてはならない。そうでなくては血液量に変化が生じるからである。図3は血液側と間質側との高さで水分移動のポテンシャルを示し、各分画の底辺の長さはコンプライアンスの大きさを示し、連通管は水分濾過係数を示している。左図は輸液開始状態であり、分画の高さが等しく描かれている。次いで輸液終了時点では%の乳酸リンゲル液が血管側にとどまり、 $\frac{1}{3}$ 量がすでに間質に移動していた。この状態を図3中央に示す。輸液の速度に対して水分濾過速度が遅いため血管側のポテンシャルは上昇し、間質に水分移動がなされている。50分目は水分移動としては平衡状態であり、血管間質共に輸液が分布し、ポテンシャルは上昇しているがそれぞれの高さは等しい。この状態を図3右図に示す。このことから、水分移動が生じない平衡状態では血管側及び間質のコンプライアンス比に従って輸液された水分が分配されることがわかる。また水分濾過係数は水分負荷の過渡的な変動を反映させ、濾過係数が非常に小さいと平衡に達するまでに時間がかかり、逆に大きいと10分目ですでに平衡状態になると予想することができる。

血管側と間質側のポテンシャルをそれぞれ  $\xi_{vas}$ ,  $\xi_{isf}$  とすると

$$\xi_{vas} = P_{vas} - \sigma \pi_{vas}$$

$$\xi_{isf} = P_{isf} - \sigma \pi_{isf}$$

と表示でき、Starling の式 (1) は

$$J_v = K_f (\xi_{vas} - \xi_{isf}) \dots (2)$$

となり、4変数は2変数で表示可能となる。また、輸液の稀釈による各分画膠質浸透圧を無視し、血管側と間質側のコンプライアンスをそれぞれ  $C_{vas}$ ,  $C_{isf}$  とし、各分画の水分量を  $V_{vas}$ ,  $V_{isf}$  と表記すると、

$$\xi_{vas} = V_{vas} / C_{vas}$$

$$\xi_{isf} = V_{isf} / C_{isf}$$

と推定でき、

$$J_v = k_f \left( \frac{V_{vas}}{C_{vas}} - \frac{V_{isf}}{C_{isf}} \right) \dots (3)$$

と表記でき、単純な2階線形微分方程式となり実験結果の解析解を得ることができる。輸液終了時

および平衡状態での血液量の増加分を条件にシミュレーションした結果と実験結果とを図5に示す。

本法による解析では水分濾過係数、血管側および間質側のコンプライアンスの比率は同定できるが、毛細血管内圧や間圧を測定していないために、それぞれのパラメータを独立して算出することができない。そこで、Shoukas & Sagawa<sup>7)</sup>が測定した血液量と Mean Systemic Pressure との変化より求めた血管側コンプライアンスを適応した。血管側コンプライアンス  $C_{vas}$  を  $2 \text{ ml/kg} \cdot \text{mmHg}$  とすると間質側コンプライアンス  $C_{isf}$  は  $6 \text{ ml/kg} \cdot \text{mmHg}$ 、また全血管床水分濾過係数  $K_f$  は  $0.3 \text{ ml/min/kg} \cdot \text{mmHg}$  となった。この値と表1の値を比較すると水分濾過係数は Renkin & Gilmore の筋

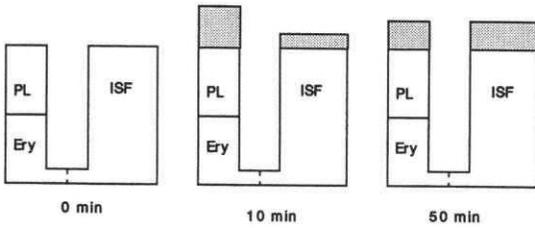


図4 毛細血管壁水分移動の概念

血液および間質の水槽モデルを考える。各分画の底辺はコンプライアンスを示し、高さは水分移動のためのポテンシャルを示す。輸液前0 min では両分画のポテンシャルは等しい。輸液終了時10 min では40%の水分が既に間質に移動し、60%の水分は血液に貯留してポテンシャルに差が見られる。50 min 目では平衡状態になりポテンシャルは一致する。輸液量は各分画にコンプライアンス比に分配されている。

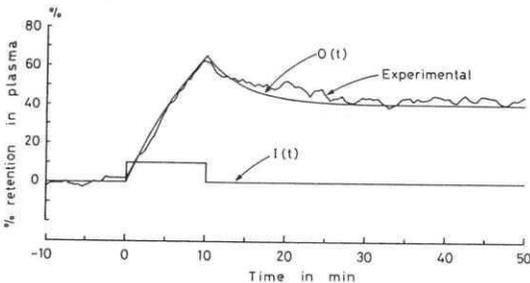


図5 輸液中貯留量と2分画モデルとのシミュレーション結果

肉での値や Pappenhaimer & Soto-Rivera の3倍の値に一致し、生体全体としての間質側コンプライアンスと水分濾過係数を求めることができた。

#### 4. 間質は均一のコンパートメントと見なせるのか

大量輸液を行うと循環血はあまり増加せず、間質に水分が貯留していくことが知られている。また、近年間質液の化学分析が進み、間質は種々の繊維状のタンパク質でゼリー状になっていることが明らかになった<sup>8,9,10)</sup>。そこで、中等度の輸液負荷を行い、血液量の変動を測定した<sup>11)</sup>。図6Aは20 ml/kgの輸液を10分間で3回繰り返した実験結果である。始めに  $^{22}\text{Na}$  を投与、30分後に  $^{125}\text{I}$  Iothalamate を投与、その30分後に  $^{51}\text{Cr}$  ラベル

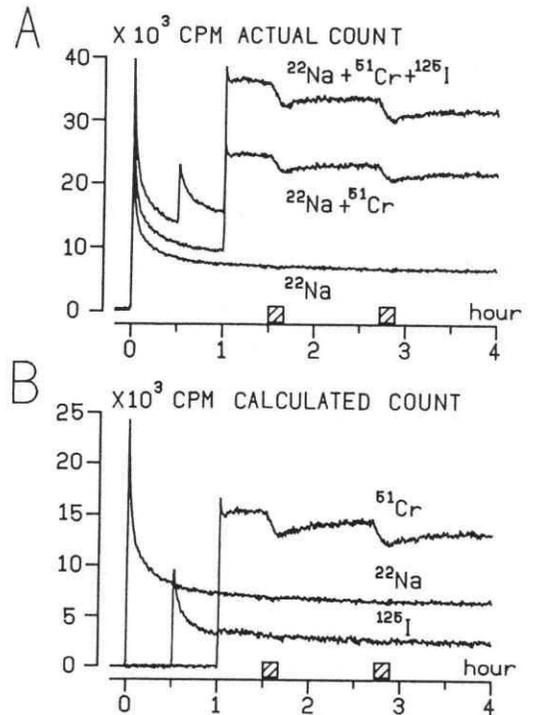


図6  $^{22}\text{Na}$ 、 $^{125}\text{I}$  Iothalamate、 $^{51}\text{Cr}$  ラベル赤血球投与による血液消退曲線と輸液による変動。

図Aは放射能活性が加算された測定データであり、図Bは独立したトレーサの放射能活性を示す。2回の輸液を行っている。

赤血球を投与している。図6Bはそれぞれの放射能強度を差引いて独立した強度を算出している。

$^{22}\text{Na}$  はナトリウムイオンであり, Iothalamate は分子量約6000のイヌリンに似た物質である。両者ともに細胞外液量の測定トレーサとしてよく用いられている。それらの血液消退曲線を比較すると, 分子量がまったく異なるにもかかわらず, 同一の消退速度が得られた。血管壁は高分子の蛋白は通過を防げ, 膠質浸透圧としての機能を示すが, 分子量1万以下の水溶性物質であればほぼ同一の拡散速度を示す。また, 消退曲線は2分画解析では回帰が良くなく, 3分画解析に一致した。そこで, 血液, 間質1(血管周囲自由水層), 間質2(ゲル層)からなる3分画の輸液による血液量の変化を解析すると, 図7の結果が得られた。2分画解析では輸液後10分から20分のデータが解析解と一致していないが, 3分画解析ではよく一致していることが示される。全血管コンプライアンスを  $2\text{ ml/kg}\cdot\text{mmHg}$  とすると, 自由水層コンプライアンスは  $2.6\text{ ml/kg}\cdot\text{mmHg}$ , ゲル層では  $3.4\text{ ml/kg}\cdot\text{mmHg}$  となり, また

血管-自由水層間水分濾過係数は  $0.38\text{ ml/kg}\cdot\text{mmHg}\cdot\text{min}$ , 自由水-ゲル層間水分濾過係数は  $0.12\text{ ml/kg}\cdot\text{mmHg}\cdot\text{min}$  が得られた。トレーサの拡散係数についてはクリアランスの単位で血漿-自由水間では  $16.3\text{ ml/kg}\cdot\text{min}$ , 自由水-

ゲル層間で  $4.05\text{ ml/kg}\cdot\text{min}$  であった。

### 5. 循環モデルについて

Starling の心臓法則, Starling の末梢循環法則, Guyton の静脈還流と Mean Systemic Pressure の概念, Shoukas の動脈側, 静脈側のコンプライアンス, そして生体全体での水分濾過係数と間質液の区分を総合すると図8のモデルが考えられる。中心静脈圧は  $4\text{ mmHg}$  程度であるため, 心臓に血液還流できる血液容量は  $2\text{ ml/kg}\cdot\text{mmHg}$  と  $4\text{ mmHg}$  の積である  $8\text{ ml/kg}$  が有効血液量である。2割程度の血液は心臓, 肺血管床, 動脈側に分布され, のこりの殆どは静脈側に無効血液量として分布している。図8では下に示すコンパートメントとして表示している。臨床的に1割の出血で心拍出量が落ち, 2割の出血で血圧は低下することと概念的に一致する。モデルは静脈圧の高さが血液還流量を示し, 心臓は Starling の心臓法則に従って還流量だけ拍出を行う。もし心不全になると, 還流量を全て拍出することが出来ず, 静脈層の水位が上昇する。また血圧低下にもなる。そして心停止状態では動脈, 毛細血管, 静脈全てが同じ圧力となり, その水位が Mean Systemic Pressure を示す。血管側, 間質側ではそのコンプライアンス比により水分が蓄積される。図8では細胞内液が表示されているが, 細胞はそれ自体で体積を調

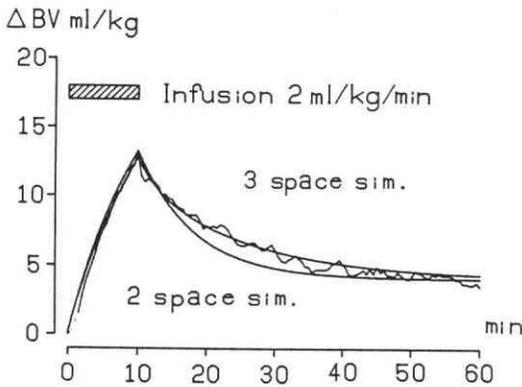


図7 乳酸加リンゲル液を10分間20ml/kg定速度輸液した血漿増加量を示す。2分画分析より3分画分析のほうがより実験データに一致している。

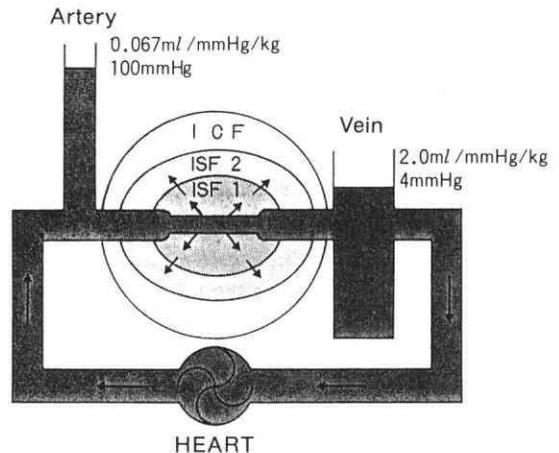


図8 循環モデル

節する機能が備わり、血液や間質とはまた異なった動きを示すと考えられる。

### おわりに

血液の連続測定より、生体全体としての水分濾過係数、血管側、間質側のコンプライアンスを求めることができた。生体は血圧調節については種々の調節基点があるが、血液量の調節となると、実験結果が示すごとく全く受動的な動きであることが明らかになった。間質についても均一な分画として掌握するのではなく、血管周囲自由水層やゲル層により成り立つほうが自然である。また輸液や出血に際して、 $\frac{1}{3}$ 程度が血管内にとどまり、 $\frac{2}{3}$ は間質より移動することが明らかになった。

われわれは血液量調節機序について、100年来 Starling が提唱してきた末梢循環法則にとらわれすぎ、実際の血液変動を説明できずに今日を迎えているのではなかろうか。

### 参考文献

- 1) Guyton AC : Renal regulation of blood volume and extracellular fluid volume. In "Textbook of Medical Physiology" (Ed. 8), pp 320—329, WB Saunders, London, 1991.
- 2) Kedem O and Katchalsky A : A physical interpretation of phenomenological coefficients of membrane permeability. *J Gen Physiology*, (1961) **45**, 143—179.
- 3) Landis EM and Pappenheimer JR : Exchange of substances through the capillary wall, In "Handbook of Physiology" (Ed. Hamilton WF and Dow PP), vol. II, sect. 2. Circulation pp 961—1034, Am Physiol Soc, Washington, DC, 1963.
- 4) Guyton AC, Taylor AE and Granger HJ : Pressure-volume curves of the interstitial fluid spaces. In "Circulatory Physiology II: Dynamics and Control of the Body Fluids", pp 71—86, WB Saunders, London, 1975.
- 5) Folkow B, Lunogren O and Wallentin I : Studies on the relationship between flow resistance, capillary filtration coefficient, and regional blood volume in the intestine of the cat. *Acta Physiol Scand* (1963) **57**, 270—283.
- 6) Tanaka Y : Whole body transvascular filtration coefficient and interstitial space capacitance, *Jpn J Physiol* (1979) **29**, 181—193.
- 7) Shoukas AA and Sagawa K : Total systemic vascular compliance measured as incremental volume-pressure ratio. *Circ Res* (1971) **28**, 277—289.
- 8) Aukland K and Nicolaysen G : Interstitial fluid volume: local regulatory mechanisms. *Physiol Rev* (1981) **61**, 556—643.
- 9) Renkin EM : Lymph as a measure of the composition of interstitial fluid. In "Pulmonary Edema", (Ed. Fishman AP and Renkin EM), Am Physiol Soc (1979), 145—159.
- 10) Wiederrhiels CA : Dynamics of transcapillary fluid exchange. *J Gen Physiol* (1968) **52**, 29S—63S.
- 11) 田中義文, 橋本 悟, 重見研司 :  $^{22}\text{Na}$  と  $^{125}\text{I}$  Iothalamate の同時測定による間質液の水分移動過程. *循環制御* (1988) **9**, 195—200.