

膠質液輸液と肺血行・リンパ動態

岐阜県民生部保険課 信州大学医学部第一内科^a

荒川 迪生, 小泉 知展^a

要 旨

肺リンパ瘻を有する慢性覚醒緬羊に、人工膠質液（サリンヘス、デキストラン）を急速・大量に輸液した。血漿量、肺微小血管圧、肺リンパ流量は有意に増加した。血漿膠質浸透圧は持続的に有意に増加したが、血漿-肺リンパ膠質浸透圧較差は一過性にわずかに増加しただけであった。人工膠質液では、重量分子量の小なるものが容易に肺微小血管壁を通過するために、血漿-肺リンパ膠質浸透圧較差を維持することはできず、人工膠質液によって血漿膠質浸透圧を増加させて水分移動を調節する試みには慎重であらねばならない。

はじめに

肺微小血管壁での水分移動は Starling 式で説明できる。

$$Q_f = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - \sigma (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

ここで、 Q_f = 水分濾過量（通常は肺リンパ流量に等しい）、 K_f = 濾過係数（肺微小血管壁の単位当たりの水力学的コンダクタンスと濾過面積との積）、 P_{mv} = 肺微小血管内圧（（平均肺動脈圧 - 平均左房圧） $\times 0.4$ + 平均左房圧として求める）、 P_{pmv} = 肺微小血管周囲圧、 σ = 蛋白質の反射係数、 π_{mv} = 肺微小血管内血漿膠質浸透圧（本文中では血漿膠質浸透圧で、 π_p と略す）、 π_{pmv} = 肺微小血管周囲組織液膠質浸透圧（本文中ではリンパ液膠質浸透圧で、 π_l と略す）、である。

正常生体での代表値は（Zone III 条件、すなわち微小血管圧 > 肺胞内圧）、 $P_{mv} = 14.5 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $P_{pmv} = 0 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $\sigma = 0.85$ 、 $\pi_{mv} = 24.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、 $\pi_{pmv} = 14.6 \text{ cmH}_2\text{O}$ で、血管内の水分を血管外へ濾過する正味の圧力は $6.3 \text{ cmH}_2\text{O}$ となる。

肺微小血管壁から肺間質への水分移動を規定す

る血管内生成水分濾過圧は、肺微小血管圧 - $\sigma \times$ 血漿膠質浸透圧 ($P_{mv} - \pi_{mv}$) 較差であり、臨床的には肺動脈楔入圧を P_{mv} と代用して、肺動脈楔入圧 - 血漿膠質浸透圧 ($PAWP - \pi_p$) 較差として測定する。しかしながら、 $PAWP - \pi_p$ 較差は肺水腫を十分に予測できる指標ではない。すなわち、肺微小血管圧を直接に測定していないこと、蛋白質の反射係数を考慮していないこと、Starling 式に表される他の因子を考慮していないこと、によるものである。例えば、透過性亢進型肺水腫では蛋白質の反射係数が低下するので、 π_p の実効度は著しく低下し、 $PAWP - \pi_p$ 較差の実測圧は実効圧を反映しない。

膠質液の利点として、出血性ショックの場合に血漿量を有効に増加させること、成人呼吸促進症候群 (ARDS) のような透過性亢進型肺水腫では、血漿膠質浸透圧を増大させて水分濾過を減少させると期待しうること、あるいは血管外水分を血管内へ移動させると期待しうることなどがある。

アルブミンやデキストランなどの膠質液が肺微小血管壁での水分移動に及ぼす影響の研究、透過性亢進型肺水腫における膠質液と晶質液との有用性の比較研究などについては、既に数多くの研究が発表されているが、動物実験においてもまた臨床成績においても、結論の一致をみていない。一方、近年ヒトアルブミン製剤の濫用および危険性が指摘されており、代用血漿剤としての膠質液の有用性が再び注目されてきた。

今回、急速大量輸液により Starling 式における血管内生成水分濾過圧を変化させ、慢性肺リンパ瘻を有する覚醒緬羊の正常肺における水分移動を肺微小血管圧と血漿-肺リンパ膠質浸透圧較差とに焦点をあてて、膠質液の有用性を検討した。

対象および手術方法

体重30kg前後の緬羊に、ハローセン麻酔下、右開胸し、尾側縦隔リンパ節 (CMN) の輸出リンパ管にシリコンチューブを挿入固定し、慢性肺リンパ瘻を作製した。さらに、CMN の末梢側を肺靱帯附着部より末梢の位置で結紮し、腹部からのリンパ流の混入を阻止した。次に、左開胸下に圧測定用チューブを左房および肺動脈内に留置した。また、右頸動脈に圧測定用チューブおよび Swan-Ganz カテーテルをそれぞれ留置した。手術の影響を脱した手術後6日以降で、立位覚醒時に実験した。15分毎に肺リンパ液を採取し、平均肺動脈圧 (Ppa, cmH₂O), 平均左房圧 (Pla, cmH₂O), 大動脈圧, 心拍出量 (CO, l/min) を測定した。肺微小血管圧 (Pmv, cmH₂O) を (Ppa-Pla) × 0.4 + Pla として算出した。また、30分毎に肺リンパ/血漿蛋白質濃度 (L/P) 比, 血漿-肺リンパ膠質浸透圧 ($\pi p - \pi l$) 較差 (cmH₂O) を測定した。一部の実験では、標識ヒトアルブミンの血漿-肺リンパ間アルブミン平衡到達時間 (half time, 時間) を測定した。

この同じ実験モデルによって、次の2種類の実験をした。

1) デキストラン40・サリンヘス・生理食塩水の比較試験

緬羊各頭につき3種類の輸液を負荷した。膠質液負荷後は膠質の血中残存による影響を許容範囲内にするために3~5日の間隔をおいて実験した。2時間以上の基礎値 (baseline, BL) を観察後、3群に分けていずれかの輸液の2Lを2時間かけて経静脈投与した。輸液剤として、生理食塩水溶解の10%デキストラン40 (重量平均分子量40,000) (デキストラン40群), 生理食塩水溶解の6%ヒドロキシエチルデンプン (重量平均分子量70,000) (サリンヘス群), 生理食塩水 (生食群) を使用した。

結 果

Ppa, Pla は全群で有意に増加したが、増加度はサリンヘス群で最も大で、生食群で最も小であり、

サリンヘスの血漿量増加作用が著明であることが示唆された。心拍出量は全群で有意に増加したが、増加度はサリンヘス群で最も大で、デキストラン40群と生食群とはほぼ同じであった (図1, 表1)。Pmv は全群で増加し、肺リンパ流量も全群で増加した (図2)。肺リンパ/血漿膠質浸透圧比はサリンヘス群では有意に減少し、生食群ではさらに強く有意に減少し、生食群では肺微小血管周囲組織液の希釈が大であることが示唆された (図3)。L/P 比はサリンヘス群で増加し、生食群では低下し、

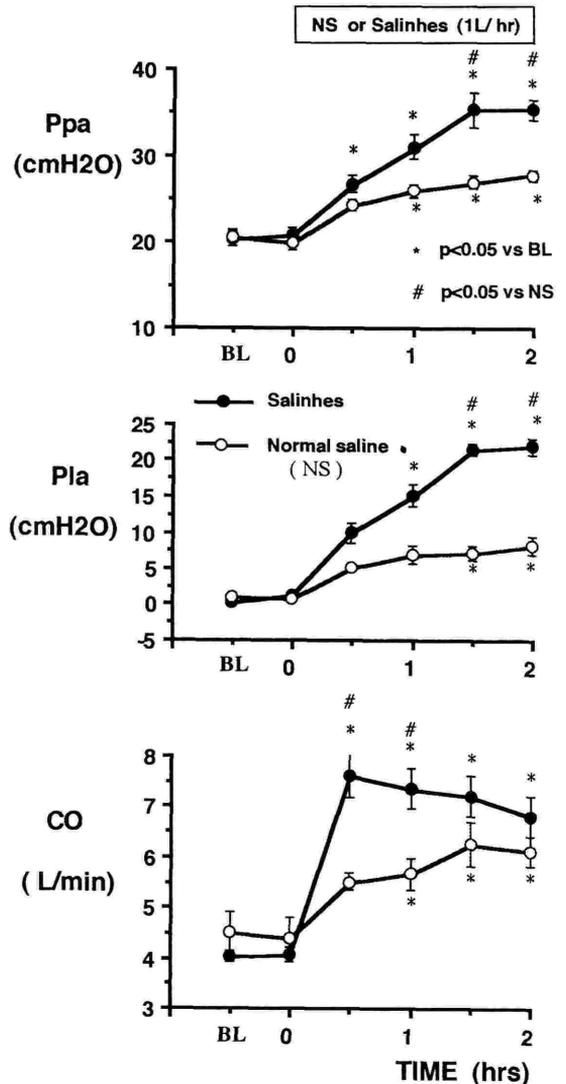


図1

表1 デキストラン40・サリンヘス・生理食塩水群における肺血行動態, 肺リンパ動態

	デキストラン40群		サリンヘス群		生食群	
	BL	2hr	BL	2hr	BL	2hr
Ppa cmH ₂ O	19.2±0.7	31.3±1.5*	20.3±0.8	35.2±0.8*	20.6±0.8	27.6±0.7*#
Pla cmH ₂ O	0.9±0.3	18.4±0.4*	0.3±1.0	21.8±1.0*	1.0±0.3	8.1±1.2*#
πp cmH ₂ O	19.7±0.7	36.0±2.2*	17.5±0.9	29.6±2.2*	17.8±0.7	14.1±1.2*#
πl cmH ₂ O	12.8±0.3	32.9±1.4*#	11.7±0.7	18.1±1.1*	10.2±1.0	5.4±1.2*

* p<0.05 vs BL, # p<0.05 vs 他群

BL=baseline, Ppa=mean pulmonary artery pressure, Pla=mean left atrial pressure, πp=plasma colloid osmotic pressure, πl=lymph fluid colloid osmotic pressure

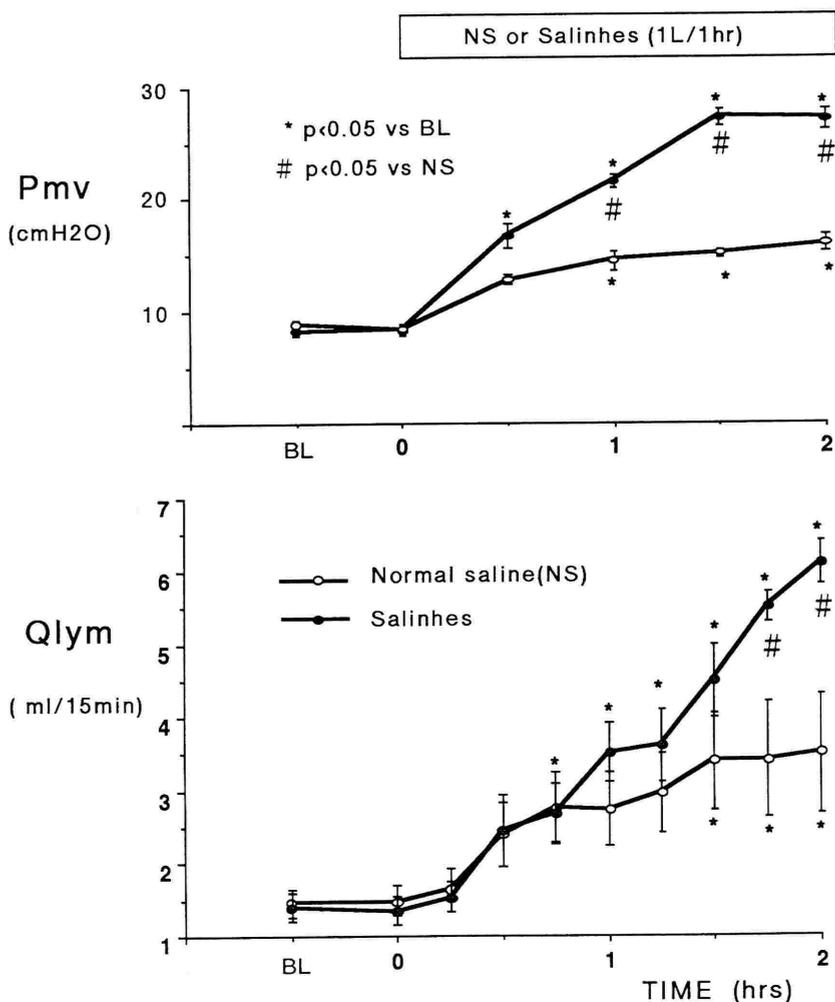


図2

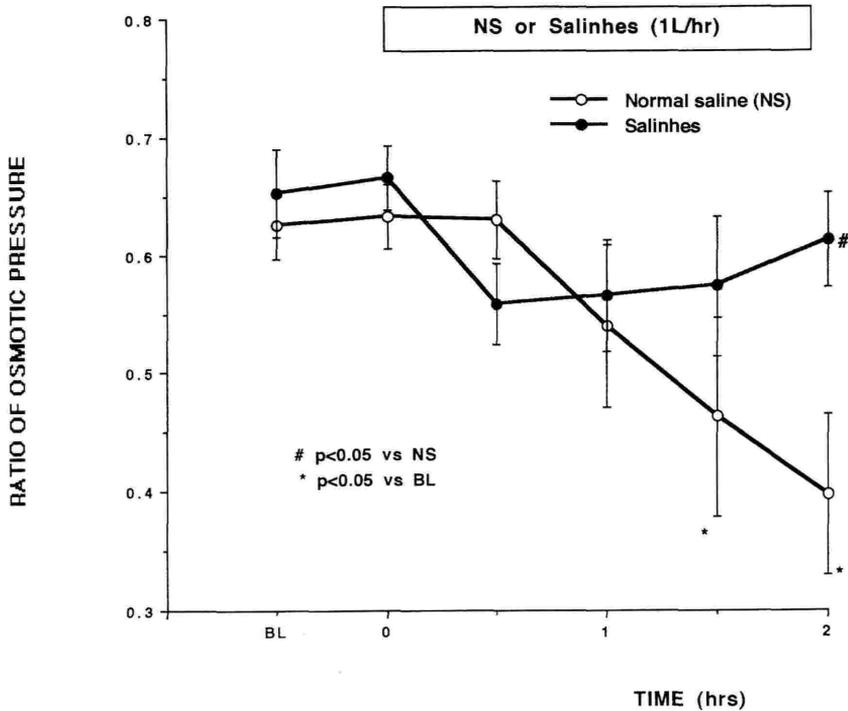


図3

サリンヘス群での蛋白質透過性の亢進が示唆された(図4)。このことは実験2)で述べるごとく、膠質輸液による著しい血液希釈のために、血漿蛋白質濃度が低下したことによる見かけ上の現象と考えられる。 π_p , π_l (測定分画分子量: 13,000) はデキストラン40群とサリンヘス群でともに有意に増加したが、生食群では有意に低下した(表1)。

血管内生成水分濾過圧 ($P_{mv}-\pi_p$ 較差) は臨床的に測定可能な指標であり、正常状態では蛋白質の反射係数を1.0とみなして、肺水腫を推測する。 $P_{mv}-\pi_p$ 較差はデキストラン40群では不変、サリンヘス群・生食群では負値が小となるか陽値となり、この指標からはサリンヘス群・生食群では水分濾過が増大することが示唆された(表2)。水分移動を規定する血管内・外膠質浸透圧較差、すなわち $\pi_p-\pi_l$ 較差をみると、サリンヘス群で増加し、デキストラン40群では減少し、サリンヘス群では水分濾過が抑制されることが示唆された(表2)。血管内・外生成水分濾過圧 ($P_{mv}-\pi_p-\pi_l$ 較差) を

計算してみると、デキストラン40群、サリンヘス群では著しく上昇し、生食群では中程度に上昇した(表2)。すなわち、総合的な効果としては、急速大量の膠質液輸液は血管内圧の上昇と血管内・外膠質浸透圧較差の増加との差引の結果、水分濾過量を増大させることが示唆される。

2) 無処置・デキストラン70・生理食塩水比較試験

綿羊各頭につき3種類の実験をした。各実験では、2時間以上のBLを観察後、輸液を行わないもの(対照群)、1Lの生理食塩水(生食群)あるいは1Lの生理食塩水溶解の6%デキストラン70(重量平均分子量70,000、荷電状態は中性)(デキストラン70群)を30分かけて経静脈投与したものに分け、数時間観察した。(詳細については既誌上発表論文¹⁾を参照)

結 果

対照群

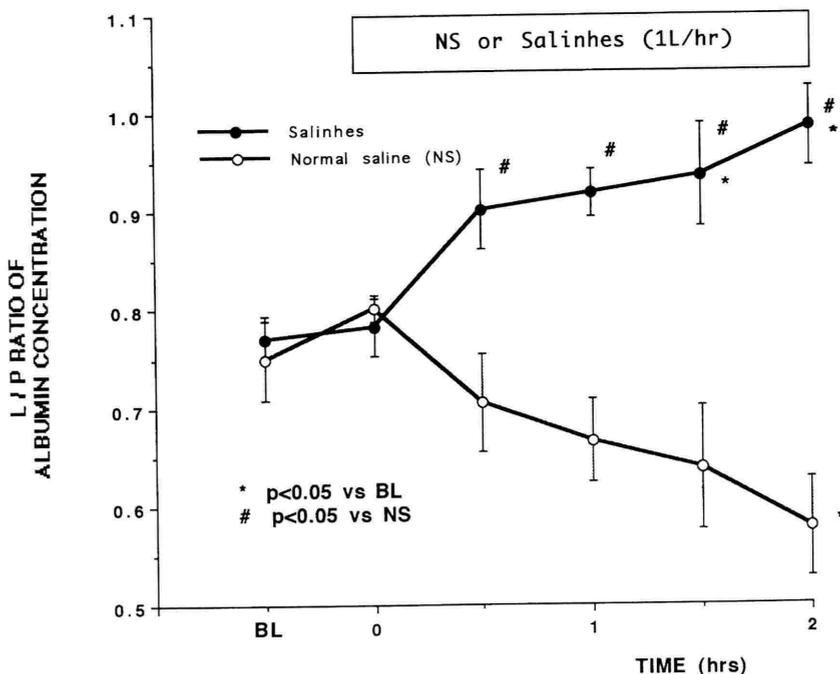


図 4

表 2 デキストラン40・サリンヘス・生理食塩水群における血管内生成水分濾過圧, 血管内・外生成水分濾過圧

		デキストラン40群		サリンヘス群		生食群	
		BL	2hr	BL	2hr	BL	2hr
Pmv ⁺	cmH ₂ O	8.2	23.6	8.3	27.2	8.8	15.9
Pmv- π p ⁺	cmH ₂ O	-11.5	-12.4	-9.2	-2.4	-9.0	+1.8
π p- π l ⁺	cmH ₂ O	6.9	3.1	5.8	11.5	7.6	8.7
Pmv- π p- π l ⁺	cmH ₂ O	1.3	20.5	2.5	15.7	1.2	7.2

Pmv=mean pulmonary microvascular pressure, Pmv- π p=difference in pressure between Pmv and π p, π p- π l=difference in pressure between π p and π l, Pmv- π p- π l=difference in pressure in Pmv, π p and π l
+ : 平均値からの単純計算

血行動態・肺リンパ動態は定常状態であった。
生食群

Pmv と血漿量とは輸液終了直後 (30分値) にだけ有意に増加し, 生理食塩水の血管内貯留が極めて短時間であることが示唆された(図5)。肺リンパ流量は輸液終了後1時間値にだけ, 有意に増加した。L/P 比と π p- π l 較差 (測定分画分子量: 20,000) とは, 輸液終了後1時間値が有意に変化した (図6, 7) (表3)。これは生理食塩水の肺

間質への濾過が極めて速いために, 血漿の希釈よりも肺リンパの希釈の程度が大きいことによると考えられる。

デキストラン70群

Pmv は2時間値まで有意に増加し, 血漿量は10時間値まで有意に増加した。輸液終了直後では血漿量は平均980ml増加し, 輸液量の全量が血管内に貯留した(図5)。肺リンパ流量は2時間値まで有意に増加した。L/P 比は輸液終了直後に最高とな

り、10時間値まで有意に増加した(図6)。 $\pi_p - \pi_l$ 較差は輸液終了時だけ有意に増加した(図7)(表4)。L/P比の増加は肺微小血管壁透過性の亢進を示唆するものであるが、輸液による血漿量増加が著しく、その結果血漿総蛋白質が希釈されたための単純な結果であることも考えられる。少なくとも、L/P比が1を越えるあるいは1に近い値を示す輸液終了直後と1時間値とは、血漿希釈の影響であると推定される。しかし、血漿-肺リンパ間の標識アルブミン平衡到達時間(half time, 時間)は 2.3 ± 0.6 であり、対照群(2.2 ± 0.6)や生食群(2.0 ± 0.6)と有意差がなかったことより、血管壁の透過性亢進はないと考えられる。

$P_{mv} - \pi_p$ 較差は輸液終了直後にだけ著しく陽値となり、水分濾過が増大することが示唆された。

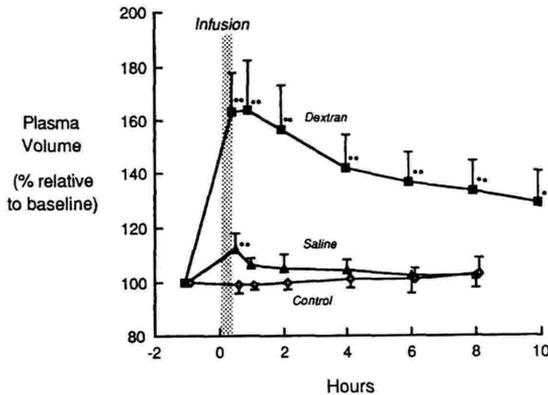


図5

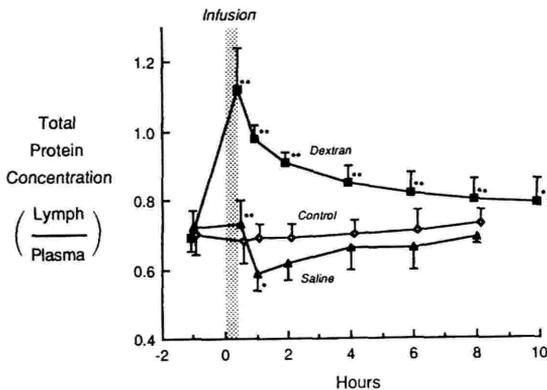


図6

$\pi_p - \pi_l$ 較差は輸液終了直後で増加が大であったことより、水分濾過が減少することが示唆された。しかし、 $P_{mv} - \pi_p - \pi_l$ 較差は著しく増加し、総合的な効果としては急速大量のデキストラン70輸液では水分濾過が増大することが示唆される(表4)。

血漿-肺リンパ間のデキストラン平衡到達時間(half time)はアルブミンのそれに比べて極めて短く、0.6時間であった。これはデキストランは重量平均分子量は大きいものの、分子形態が直鎖状で血管壁を透過しやすいと考えられることと、重量分子量の分布が広く、低重量分子量のものが血管壁を透過することの理由によると考えられる。

考察

晶質液や膠質液の有用性に関しては数多くの優れた論文があるが、有用性を結論づけるには血行動態や肺リンパ動態の十分な理解と正確な分析が必要である。本論文の成績の評価に供するためにも、特に膠質液としての特長と膠質浸透圧としての効果を中心として、代表的と思われる論文を紹介する。

血漿蛋白質濃度と肺微小血管壁での水分移動

動物実験

肺微小血管壁に傷害のない麻酔犬において、血漿蛋白質濃度が正常のとき、左房圧(Pla)が23 mmHgを超えたとき肺水腫が発生した。プラスマフェレシスにより血漿蛋白質濃度を正常の約半分

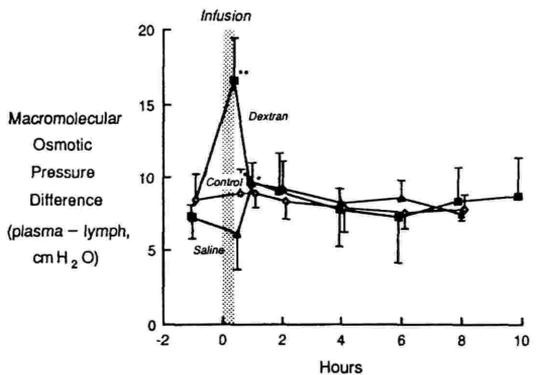


図7

表3 無処置・デキストラン70・生理食塩水群における生食群の諸指標

	BL	EOI	1hr	2hr	4hr
Ppa cmH ₂ O	32.5±7.0	35.2±6.8	34.1±7.2	32.7±6.4	33.7±7.4
Pla cmH ₂ O	11.2±2.4	16.4±3.4*	12.0±2.7	10.6±2.1*	10.4±3.4
πp cmH ₂ O	24.9±1.4	21.0±1.7*	22.8±1.6*	23.5±2.1	23.6±1.4
πl cmH ₂ O	17.6±1.6	14.8±1.9	13.2±1.4*	14.2±1.7*	15.5±1.8
L ml/15m	2.1±0.6	3.1±0.8	4.8±1.2*	3.2±1.0	2.7±1.1
TPp g/dl	5.5±0.5	4.9±0.6*	5.2±0.5*	5.3±0.6	5.3±0.5
TPl g/dl	3.9±0.4	3.6±0.3	3.1±0.3*	3.2±0.4*	3.5±0.4
Pmv ⁺ cmH ₂ O	19.7	23.9	20.8	19.4	19.7
Pmv-πp ⁺ cmH ₂ O	-5.2	2.9	-2.0	-4.1	-3.9
πp-πl ⁺ cmH ₂ O	7.3	6.2	9.6	9.3	8.1
Pmv-πp-πl ⁺ cmH ₂ O	12.4	17.7	11.2	10.1	11.6

* p<0.05 vs BL

L=lymph flow, TPp=total protein in plasma, TPl=total protein in lymph fluid, EOI=end of infusion

+ : 平均値からの単純計算

表4 無処置・デキストラン70・生理食塩水群におけるデキストラン70群の諸指標

	BL	EOI	1hr	2hr	4hr
Ppa cmH ₂ O	31.4±4.7	44.6±7.7*	41.0±6.8*	37.1±7.0	35.4±7.7
Pla cmH ₂ O	11.1±2.5	28.8±6.8*	24.6±4.2*	17.8±4.0*	13.8±3.3
πp cmH ₂ O	24.3±2.1	35.6±2.5*	32.6±2.3*	31.7±3.0*	30.8±3.1*
πl cmH ₂ O	16.8±2.3	19.0±2.1*	22.8±1.4*	22.7±1.0*	22.5±1.6*
L ml/15m	2.4±0.9	3.3±1.1	6.3±1.6*	6.1±2.1*	4.4±2.2
TPp g/dl	5.5±0.5	3.4±0.6*	3.4±0.6*	3.6±0.6*	3.9±0.7*
TPl g/dl	3.8±0.6	3.8±0.5	3.5±0.5	3.3±0.5	3.3±0.7
Pmv ⁺ cmH ₂ O	19.2	35.1	31.2	25.5	22.4
Pmv-πp ⁺ cmH ₂ O	-5.1	9.4	-1.4	-6.2	-8.4
πp-πl ⁺ cmH ₂ O	7.5	16.6	9.8	9.0	8.3
Pmv-πp-πl ⁺ cmH ₂ O	11.7	18.5	21.4	16.5	14.1

* p<0.05 vs BL

+ : 平均値からの単純計算

に減少させたとき、Pla が11mmHgを超えたとき肺水腫が発生した²⁾。この事実は、肺水腫の発生には血漿蛋白質濃度が強く関与し、血漿蛋白質濃度が低下するとより低い左房圧で肺水腫が生じることの意味する。血管内で生成される水分濾過駆動圧（血管内生成水分濾過圧：肺微小血管圧-血漿膠質浸透圧（Pmv-πp）較差）は、正常では負であるために水分は濾過されないことになる。しかし、

これに対抗する血管外組織生成圧（微小血管周囲圧と微小血管周囲組織液膠質浸透圧）や蛋白質の反射係数が関与するために、水分は常に濾過され、リンパ流によって処理されている。この結果、血管外肺水分量は一定に保たれる。このリンパ流による濾過水分処理量が水分濾過量を下回るとき、血管外肺水分量が増加する。すなわち、ある肺微小血管圧を越えるまで、肺間質の水分量は増加し

ないのである（このときの微小血管圧を critical pressure と呼ぶ）。

慢性覚醒綿羊で、対照期とプラスマフェレシスにより蛋白質濃度を対照期の半分に維持した定常状態の時期とを比較した。血漿蛋白質濃度は減少し(5.8 g/dl→3.4 g/dl), 肺リンパ流量は増加し(8.8ml/h→20.1ml/h), 肺リンパ血清蛋白濃度(L/P)比は減少し(0.65→0.44), 血漿膠質浸透圧(π_p)は減少し(16.2mmHg→8.6mmHg), 肺リンパ膠質浸透圧(π_l)は減少し(11.4mmHg→3.9mmHg), 血漿-肺リンパ膠質浸透圧($\pi_p-\pi_l$)較差は不変, またこのとき肺微小血管圧は不変(私計算で11.8mmHg→10.4mmHg)であった。同程度の肺微小血管圧の上昇に対して血漿蛋白質濃度低下時の肺リンパ流量は対照期間のそれに比べて有意に増加した(23.0mmHgで15.4ml/h vs 22.4mmHgで36.0ml/h)³⁾。この事実は低蛋白血症そのものが(Starling 式におけるその他の因子が不変でも), 肺での水分濾過量を増加させることを示唆する。一般に, 血漿蛋白質濃度が低下すると, 組織液蛋白質濃度も低下し, 血漿-肺リンパ蛋白質濃度較差は不変となる。ところで, 陰性荷電の蛋白質に関する Donnan 効果のために, 蛋白質の増加に対して膠質浸透圧は指数関数的に増加する。したがって, 血漿-肺リンパ蛋白質濃度較差が不変でも, 蛋白質濃度が低いときには血漿-肺リンパ膠質浸透圧較差は小となり, 肺微小血管での水分濾過は亢進する。低蛋白血症時の水分濾過亢進時には, 心拍出量と肺血管圧から観察する肺循環動態が不変であることより濾過係数は不変であること, 肺微小血管圧は不変であること, 血漿-肺リンパ膠質浸透圧較差は不変であること, L/P 比は減少していることより蛋白の反射係数は不変であること, 肺微小血管周囲圧は不変と推測されることより, 肺間質ゲルの洗い出しにより濾過液が流れ易くなることによることが考えられる。

第3度の熱傷受傷の綿羊に中心静脈圧とPAWPとを熱傷前の対照値に保って輸液した。熱傷前に比べて, 乳酸リンゲル液では肺リンパ流量は2倍ほど増加したが, L/P 比は低下した。また, デキストラン70では肺リンパ流量は50%減少した。

このとき L/P 比は増加したが, リンパ蛋白クリアランスは不変であった⁴⁾。デキストランは肺での水分濾過量を減少させ, 血管壁の透過性を変化させないことが示唆される。

ANTU 惹起性肺傷害のイヌに, 肺動脈圧と左房圧とを一定に維持してデキストラン70を輸液したとき, 肺リンパ流量は一過性に有意に減少したがその後はほぼ不変であった⁵⁾。透過性亢進型肺水腫では, 膠質が容易に濾過されるために, $\pi_p-\pi_l$ 較差を短時間しか有効に保つことができず, 肺間質液を血管内に再吸収することは極めて短時間であると考えられる。

膠質輸液剤と臨床成績

臨床症状からの成績

重症外傷性ショックの患者をデキストラン70液あるいは乳酸リンゲル液で無作為に治療したところ, 成人呼吸促進症候群(ARDS)の発生はデキストラン70群で14人中0人, リンゲル群で17人中5人であった⁶⁾。デキストラン輸液がショックの回復に有効であり, 二次的に惹起される肺傷害を防御することが示唆される。

待機の帝王切開時の硬膜外麻酔における低血圧を予防するために, ヒドロキシエチル澱粉(分子量7万)(麻酔前後に各500ml)あるいは乳酸リンゲル液(麻酔前後に各1L)の輸液を無作為に行ったが, 収縮期血圧の低下度に有意差はなかった⁷⁾。膠質液と晶質液との同等の有効性が示唆される。

血管内生成水分濾過圧からの成績

肺微小血管圧-血漿膠質浸透圧($P_{mv}-\pi_p$)較差であり, 臨床的には肺動脈楔入圧-血漿膠質浸透圧($PAWP-\pi_p$)較差として近似する。

ここではこの指標を中心とした研究成績を紹介する。

腹部大動脈手術患者に, 心拍出量と肺動脈楔入圧とを手術前値に維持し輸液した。術中・術後で輸液量はリンゲル群で2倍であった。 π_p-PAWP 較差はリンゲル群で有意に減少した(平均値で11mmHg→2mmHg)が, アルブミン群では有意な変化はなかった(平均値で11mmHg→6mmHg)。それにもかかわらず, アルブミン群では π_p が正

常で PAWP が上昇の 2 人で肺水腫が発生，リングル群では πp が低下で PAWP が正常で肺水腫は発生しなかった⁸⁾。

血漿量減少性ショックの患者に，生理食塩水溶解の 6% ヒドロキシエチル澱粉（数平均分子量 69,000, $\pi p=31.5\text{mmHg}$ ），生理食塩水溶解の 5% アルブミン ($\pi p=19.3\text{mmHg}$)，生理食塩水のいずれかを PAWP が 10~15mmHg になるように投与した。輸液量は膠質液に比べ生理食塩水で有意に多く，膠質液の両者でそれぞれ 1 L の輸液後に πp は有意に増加し（ヒドロキシエチル澱粉群で 36%，アルブミン群で 11%），生理食塩水で有意に減少（12%）した⁹⁾。

開心術中・術後，左房圧 (LAP) が 6~12mmHg になるように調節して，6% ヒドロキシエチル澱粉あるいは 5% アルブミンを輸液した。 πp , πp -LAP 較差は術中低下したが，術後は前値（それぞれ約 20mmHg と約 13mmHg）に復した。両輸液間で有意差はなかった¹⁰⁾。

冠動脈バイパス術後に， πp -PAWP 較差は幅広く変動し（陽値から負値まで），デキストラン 70 群の値はリングル群のそれよりも常に大であったが，血管外肺水分量は両群とも変化しなかった¹¹⁾。

腹部大動脈手術患者に，PAWP > 10mmHg，尿量 > 30ml/h を指標に，乳酸リングル液あるいは乳酸リングル溶解のデキストラン 60 を無作為に投与した。術中，術後において，乳酸リングル溶解のデキストラン 60 は血液量，血行動態の維持において有用であった¹²⁾。

開心術の患者で，PAWP はヘタスターチ群がより低く，胸部レントゲン写真上の肺水腫スコアはヘタスターチ群では術前・後で有意差がなかったが，生理食塩水群では術後に有意に増加した¹³⁾。

これらの研究は膠質液の有用性を示唆している。

心肺バイパス回路液に，無作為に乳酸リングル液溶解のアルブミン（50g）あるいは乳酸リングル液を投与した。乳酸リングル群では術中の輸液量が有意に多く，術後の PAWP は有意に低かった。しかしながら，胸部レントゲン写真上での肺水腫の発生数も同じであった¹⁴⁾。アルブミンを心肺バイパス回路液に加えることは有用でないことが

示唆される。

膠質液と微小血管壁透過性

透過性亢進型肺水腫においては，分子量の大きい膠質の投与によって血漿膠質浸透圧を上昇させることにより，微小血管内からの水分濾過を減少させる効果の他に，微小血管内皮細胞間隙やポアを塞いでアルブミンの漏出を抑える効果 (sealing effect) が考えられている。しかしながら，少なくとも我々の成績からは，デキストラン 70 投与後の ¹³¹I 標識アルブミンの平衡到達時間は不変であったことより，デキストラン 70 はアルブミンの漏出には影響しないことが推察される。

ここでは微小血管壁透過性に関係する因子について紹介する。

1) 荷電状態

肺中隔の荷電状態が高分子物質の移動を規定すると考えられている。正常肺では，血管内皮細胞は陰性に，血管基底膜は陽性に，肺間質は陰性に，肺胞基底膜は陰性に荷電している。高分子物質のフェリチン（分子量：480,000）は通常通過しないが，この膜の荷電状態は透過性亢進型肺水腫でも保持されていて，陰性荷電のフェリチンは肺間質や肺胞腔に出現するが，陽性荷電のフェリチンは血管内か微小血管内皮細胞にとどまっている¹⁵⁾。デキストランの荷電状態がデキストランの微小血管壁の通過性を規定し，陰性荷電のデキストランが中性のデキストランよりも速く通過することが報告されている¹⁶⁾。（表 5）

2) 分子形態

デキストランはブドウ糖のほとんどが「 α -1, 6 結合」であるために，分子全体の構造は直鎖状で

表 5 膠質液の荷電状態と血漿-肺リンパ平衡到達時間

	デキストラン		アルブミン	
重量平均分子量	—	70,000	—	66,000
分子半径	35 Å	45 Å	—	36 Å
荷電	中性	陰性	中性	陰性
平衡到達時間 (half time, 分)	152	46	310	100
			174	

—：不明

表6 各種膠質液の特徴

	数平均分子量 (Mn)	重量平均分子量 (Mw)	多分散度 (Mw/Mn)	置換度
デキストラン40	25,000	40,000	1.6	(-)
デキストラン70	39,000	70,000	1.85	(-)
サリンヘス	19,000	70,000	3.68	0.5
ペントスターチ	63,000	264,000	4.19	0.45
ヘタスターチ	70,000	450,000	6.45	0.7
アルブミン	66,000	66,000	1.0	(-)

文献17) を一部改変

ある。ヒドロキシエチル澱粉はアミロペクチンの水酸基をヒドロキシエチル化することにより、 α -アミラーゼによる分解を防いでいる。また、「 α -1, 4 結合」の他に「 α -1, 3 結合」や「 α -1, 6 結合」によって結合しているために、分子全体の構造はテングサ状で、デキストランに比べるとより球形に近い。形状から考えると、サリンヘスは微小血管壁をより通過しにくいと考えられる(表6)¹⁷⁾。

3) 分子量分布

デキストラン70は重量平均分子量68,000、分子量分画では30,000以下が20%、30,000~80,000が50%、80,000以上が30%である。デキストラン40は重量平均分子量40,400、分子量分画では30,000以下が42%、30,000~80,000が49%、80,000以上が9%である¹⁸⁾。重量分子量が小である(例えばアルブミンに比べて)分子量分画部分は微小血管から容易に漏出し、血漿-肺リンパ膠質浸透圧較差を形成する効果を減弱させる。

文 献

1) Arakawa M, Jerome EH, Enzan K, Grady M, Staub NC : Effects of dextran 70 on hemodynamics and lung liquid and protein exchange in awake sheep. *Circ Res* (1990) **67**, 852-861.
 2) Guyton AC, Lidsey AW : Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* (1959) **7**, 649-657.
 3) Kramer GC, Harms BA, Bodai BI, Renkin EM,

Demling RH : Effects of hypoproteinemia and increased vascular pressure on lung fluid balance in sheep. *J Appl Physiol* (1983) **55**, 1514-1522.

4) Kramer GC, Gunther RA, Nerlich ML, Zweifach SS, Demling RH : Effect of dextran-70 on increased microvascular fluid and protein flux after thermal injury. *Circulatory Shock* (1982) **9**, 529-541.
 5) Rutili G, Parker JC, Taylor AE : Fluid balance in ANTU-injured lungs during crystalloid and colloid infusions. *J Appl Physiol* (1984) **56**, 993-998.
 6) Modig J : Effectiveness of dextran 70 versus Ringer's acetate in traumatic shock and adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* (1986) **14**, 454-457.
 7) Murray AM, Morgan M, Whitwam JG : Crystalloid versus colloid for circulatory preload for epidural Caesarean section. *Anesthesia* (1989) **44**, 463-466.
 8) Virgilio RW, Rice CL, Smith DE, James DR, Zarins CK, Hobelmann CF, Peters RM : Crystalloid vs. colloid resuscitation: Is one better? A randomized clinical study. *Surgery* (1979) **85**, 129-139.
 9) Haupt MT, Rackow EC : Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin, and saline solutions. *Crit Care Med* (1982) **10**, 159-162.

- 10) Kirklin JK, Lell WA, Kouchoukos NT : Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thoracic Surg* (1984) **37**, 40—46.
- 11) Karanko MS, Klossner JA, Laaksonen VO : Restoration of volume by crystalloid versus colloid after coronary artery bypass : Hemodynamics, lung water, oxygenation, and outcome. *Crit Care Med* (1987) **15**, 559—566.
- 12) Dawidson IJA, Willms CD, Sandor ZF, Cooper LL, Reisch JS, Fry WJ : Ringer's lactate with or without 3% dextran-60 as volume expanders during abdominal aortic surgery. *Crit Care Med* (1991) **19**, 36—42.
- 13) Ley SJ, Miller K, Skov P, Preisig P : Crystalloid versus colloid fluid therapy after cardiac surgery. *Heart Lung* (1990) **19**, 31—40.
- 14) Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RC-J : Does the addition of albumin to the prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome? A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* (1989) **98**, 751—756.
- 15) Brody JS, Vaccaro CA, Hill NS, Rounds S : Binding of charged ferritin to alveolar wall components and charge selectivity of macromolecular transport in permeability pulmonary edema in rats. *Circ Res* (1984) **55**, 155—167.
- 16) Glauser FL, Fairman RP, Millen JE : Facilitated transport of anionic dextrans in the pulmonary microvasculature of normal sheep. *Microcirculation* (1982) **2**, 305—313.
- 17) 宮尾秀樹 : 代用血漿輸液剤の現状と今後の展望. *臨床麻酔*. (1994) **18**, 1351—1361
- 18) Nilsson K, Söderlund G : Clinical dextrans. Specifications and quality of preparations on the market. *Acta Phamac Suecia* (1978) **15**, 439—454.