

# 外科的浮腫成因の物理化学的アプローチ

多田羅 恒雄

杏林大学医学部 麻酔科学教室

Key words: 細胞間質、ゲル、浮腫、手術侵襲、水

【要旨】：手術時に特有な“非機能的細胞外液”という概念は、細胞間質に水を引き込もうとする大きな駆動力と細胞間質に引き込まれた水の移動速度の低下を意味している。これらの特徴は細胞間質の浮腫を単なる水の貯留と考えては説明できない。細胞間質の水はプロテオグリカンやコラーゲン線維が網目状にからみあったゲル状態として存在している。細胞間質に分泌される前のプロテオグリカンの高分子鎖は細胞間質に存在する顆粒内にコンパクトな形で貯蔵され、炎症などの刺激により脱顆粒が起こると細胞間質に放出される。その際、高分子鎖は、対イオンに基づく浸透圧と固定電荷間の電気的反発力により水を吸収し大きく膨潤する。この状態では、水は高分子鎖の網目による抵抗のために静水圧や浸透圧差があっても容易に移動しない。このように手術時の細胞間質の浮腫は、手術侵襲により細胞間質の高分子ゲルが自ら膨潤しようとして水を毛細血管内から細胞間質へ引き込む能動的な現象と考えられる。

周術期には臨床的に明らかに血液量が減少している(hypovolemia)にもかかわらず、手術部位の細胞間質においては浮腫が生じているという一見矛盾した体液動態が認められる。従来より“非機能的細胞外液”という概念で説明されてきたこの体液動態は手術時に特有であり<sup>1,2)</sup>、細胞間質液・血液量ともに増加する内科的な浮腫と本質的に異なる。本稿では、高分子ゲルの物理化学的特性に注目し非機能的細胞外液の発生を生体ゲルの膨潤現象として説明する。

## 非機能的細胞外液の特徴

開腹手術時は、10～15 ml/kg/hr以上の大量の細胞外液型の電解質輸液剤を投与しても低血圧、頻脈、尿量の低下などhypovolemiaの所見を来すことが多い。これに対し、健常者や小手術時に同様の輸液を行った際は、尿量はすみやかに増加する。いずれの場合も投与した輸液剤の多くは毛細血管内から細胞間質に移動し、細胞間質液量は増加する。両者の違いは、開腹手術時では血液量の増加が小手術時に比べて小さいことである。

正常時、細胞間質液と血漿は機能的に交通しており、輸液により血漿量が増加すれば水は静水圧とコロイド浸透圧勾配にしたがって毛細血管内から細胞間質へ移動するため、血漿量・細胞間質液量はほぼ1:3の割合でともに増加する。細胞外液型の電解質輸液剤は細胞外液に分布すると考えると、開腹手術時における血漿量増加の抑制は、輸液の際の血漿量・細胞間質液量の増加の割合が正常時の1:3ではなく、細胞間質液の増加の割合がさらに大きいことを意味する。この現象を1960年頃Shiresらは、細胞間質液の一部が血漿と機能的に交通しない、すなわち“非機能的細胞外液”または“サードスペース”という概念によって説明した<sup>1,2)</sup>。彼らは、標識物質を用いた希釈法によって輸液非投与下で開腹手術前後の細胞外液量を測定し、手術後細胞外液量が減少していること、その減少の程度は出血量とは無関係であることを示した。そして細胞外液量の減少は、機能的な細胞間質液量の減少、すなわち非機能的細胞外液(標識物質が分布しないあるいは分布するのに時間がかかる細胞外液)が生じたことによると考えた。こ

れが、手術により血漿との水移動が遅くなる細胞間質液(slowly available space)の基本的概念である。

手術中は、投与した輸液剤の一部は、血管内にとどまり血漿量を増加させるが、損傷組織における浮腫形成能力が高いと投与した輸液剤の多くは細胞間質の浮腫（非機能的細胞外液）形成に動員される（図1）。すなわち、輸

液をすればするほど投与した輸液剤の多くは細胞間質に分布し、浮腫形成を助長することになる。この状態は、開腹手術では手術後1～3日間程度持続する。その後、細胞間質の浮腫が消失し始めると、細胞間質に貯留していた大量の水が血管内へ移動する(refilling)。この結果血漿量が増加するため尿量が増加する（利尿期）。

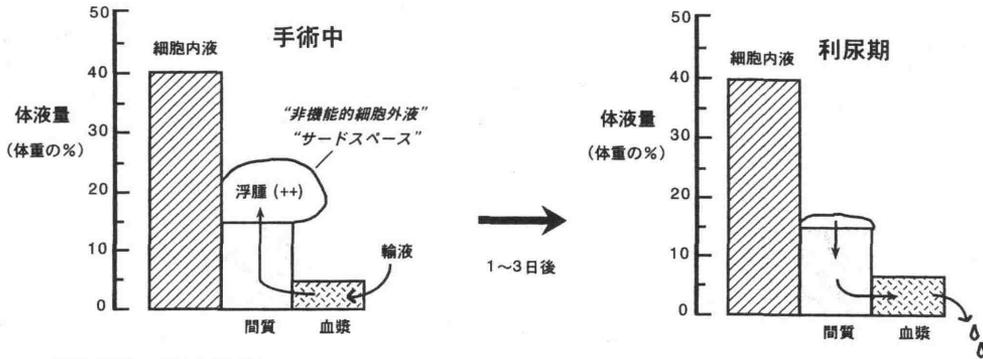


図1. 周術期の体液動態

文献1より引用・改変。

### 非機能的細胞外液の発生に必要な条件

大手術時にこのような特徴的な体液動態が存在することは以前から認められていたが、非機能的細胞外液の本態についてはよくわかっていない。これまでの知識を整理すると非機能的細胞外液は、次の二つの特徴を有している<sup>3)</sup>。

(1) 細胞間質に水を引き込もうとする大きな駆動力があること

血漿量が減少しているにもかかわらず、輸液剤の多くが毛細血管内から細胞間質に移動するという現象は、細胞間質に水を引き込もうとする大きな駆動力がなければ説明できない。

(2) 細胞間質に引き込まれた水の移動速度の低下

細胞間質に水が引き込まれても、細胞間質における水の移動速度に変化がなければ、(細胞間質に水を引き込もうとする) 駆動力に匹敵する静水圧や浸透圧差により逆方向(細胞間質から毛細血管内へ)の水移動は可能である。また、水は細胞間質からリンパ管内に移動し、結果として血漿量は増加するはずである。細胞間質に引き込まれた水が、手術後数日間

毛細血管やリンパ管内に容易に移動しないこと(slowly available space)は、あたかも水が細胞間質に固着されている状態(細胞間質内の水移動速度の低下)を示している。これら非機能的細胞外液の発生に必要な条件は、手術時の細胞間質の浮腫を“水たまり”のような単なる水の貯留と考えては説明できない。

### 細胞間質のゲル構造と水移動

細胞間質の水のほとんどはヒアルロン酸などのグリコサミノグリカンとタンパク質の複合体であるプロテオグリカンやコラーゲン線維が網目状にからみあったゲル状態として存在している(図2)<sup>3,4)</sup>。グリコサミノグリカンは負電荷を持った線状高分子であるため、ナトリウムイオンなどの対イオンに基づく浸透圧により多くの水を吸収し、一度吸収された水は、ゲル網目から受ける抵抗のため静水圧がかかっても容易に失なわれない。このように細胞間質ゲルは細胞や細胞間質の形態を保つための単なる構築物ではなく、水との相互作用により細胞に必要な水を保持し同時に水

や溶質を透過させる“膜”として機能する(図3)。これらの高分子鎖は、水と相互作用をすることにより水を吸収して大きく広がるが、細胞間質ゲルは環境変化により自らその体積を変化させ膨潤したり収縮する。

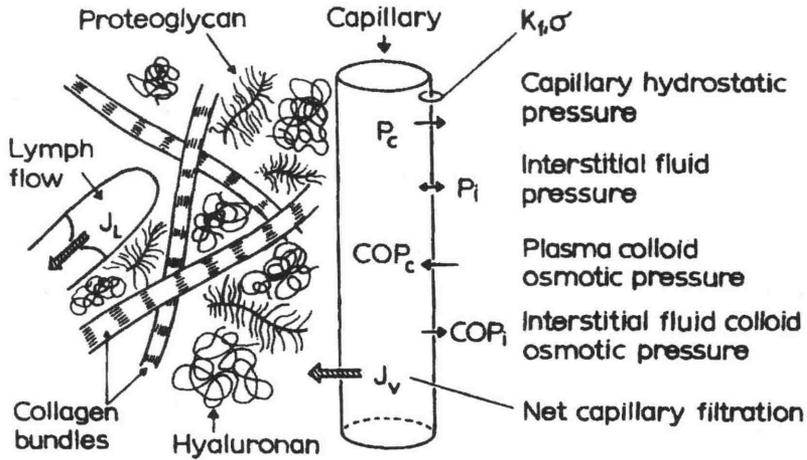


図2. 細胞間質の構造  
文献4より引用。

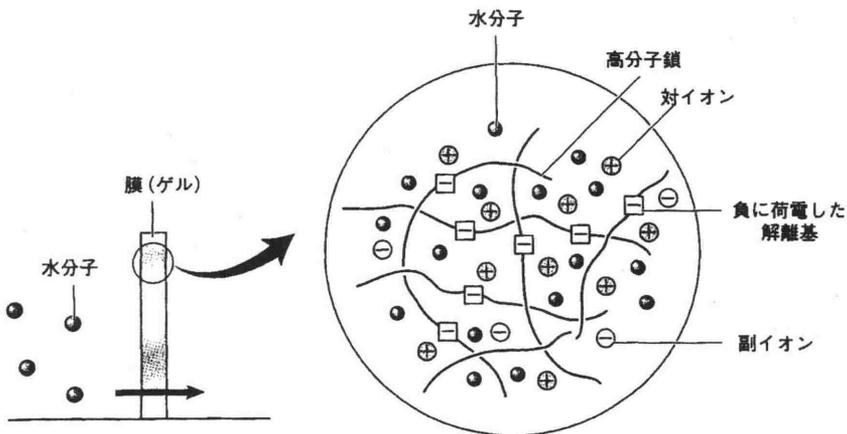


図3. 膜としての細胞間質ゲル  
文献5より引用。

細胞間質の浮腫－高分子ゲルの膨潤現象－

細胞間質は物理化学的には負電荷を持った高分子ゲルとみなすことができる<sup>5)</sup>。電荷を

持った高分子ゲルは、下記の因子によりその体積を柔軟に変化させる(膨潤と収縮)(図4)。

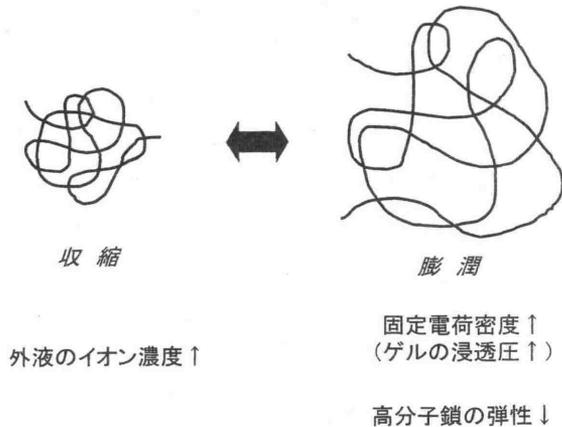


図4. 高分子ゲルの体積変化

高分子ゲルの膨潤を引き起こす因子は、

- ・高分子鎖の固定電荷の対イオンに基づく浸透圧
- ・高分子鎖と水との相互作用(親水性)
- ・高分子鎖の固定電荷間の電気的反発力

である。

逆に高分子ゲルを収縮させる(膨潤を抑制する)因子は、

- ・高分子鎖の弾性

である。

したがって、高分子鎖の固定電荷密度(単位体積あたりの固定電荷量)が高いほどゲルの浸透圧が高く、高分子鎖の固定電荷間の電気的反発力が大きくなるため、ゲルは膨潤する。また、グリコサミノグリカンを囲む強直なコラーゲン線維は、ゲルの膨潤を抑える。細胞間質ゲルは、生理的状态ではこれらゲルの膨潤と収縮のバランスがとれた状態で存在している。ここで、手術時の細胞間質の浮腫を細胞間質の高分子ゲルが膨潤し多くの水を含んだ状態と考える。そして、細胞間質の高分子ゲルの膨潤は、手術により先述の高分子ゲルの体積を決定する力のバランスが崩れることによる。

まず、高分子鎖の弾性は膨潤を抑える因子である。炎症や手術の際には、組織において細胞間質のコラーゲン線維やグリコサミノグリ

カンを加水分解する酵素が放出されることが知られており、これらの酵素の働きにより細胞間質ゲルを構成する高分子鎖が分解されれば高分子鎖の弾性は低下する。その結果細胞間質ゲルは膨潤する。

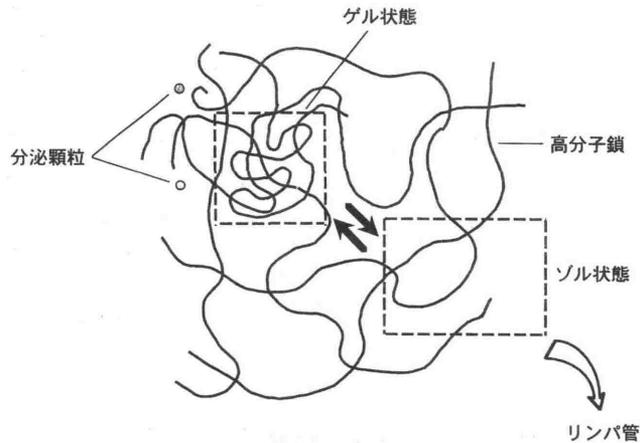


図5. 細胞間質における高分子鎖の動的平衡

膨潤を引き起こす因子については、ゲルを構成する高分子鎖の種類は変わらないので高分子鎖と水との相互作用（親水性）が変化するのは考えにくい。これに対し、高分子鎖の対イオンに基づく浸透圧と固定電荷間の電氣的反発力は手術侵襲により増加する可能性がある。細胞間質においてはゲルを構成する高分子鎖の生成（分泌）と分解が常に行われており、高分子鎖濃度の高い領域（ゲル状態）と高分子鎖濃度の低い領域（ゾル状態）とが動的な平衡状態を保っている（図5）。そして、細胞間質に分泌される前のプロテオグリカンの高分子鎖は、細胞間質に存在する顆粒内にコンパクトな形で存在しており<sup>6)</sup>、炎症などの刺激により脱顆粒が起こると中に含まれていた高分子鎖は、対イオンに基づく浸透圧と固定電荷間の電氣的反発力により（大きな駆動力）、水を吸収し大きく膨潤する（図6）。この膨潤したゲル状態では、水は高分子鎖の網目による抵抗のために静水圧や浸透圧差があっても容易に移動しない（移動速度の低下）。この現象は、紙おむつに含まれる吸水性ポリマーが水を含むと大きく膨潤し、ゲル状態として水を固着させる現象と同じである。膨潤したゲル状態では、細胞外液量の測定に用いる標識物質も高分子鎖の網目から抵抗をうけるため細胞間質内の拡散が遅くなる。この状態は、手術後2、3日間持続し、その後組織の創傷治癒過程により高分子鎖が分解されゾル化するとゲルの網目構造が消失する結果、水移動速度が上昇し利尿期となる（図5）。

このように手術時の細胞間質の浮腫は、毛細血管内の静水圧の上昇やコロイド浸透圧の低下により毛細血管内から細胞間質へ水が移動する結果生じるのではなく、手術侵襲により細胞間質の高分子ゲルが自ら膨潤しようとして多量の水を毛細血管内から細胞間質へ引き込もうとする能動的な現象と考えられる。

【最後に】

以上、非機能的細胞外液の発生を高分子ゲルの膨潤現象として説明した。生体内の水は、いたる所で膜を介して常に移動している。我々が臨床で目にする体液動態はこれらの総決算にすぎない。したがって、水の量だけではなく移動速度という水の動的な特性にも注目する必要がある。その際、細胞間質のゲル構造は、手術侵襲などの環境変化に対しその構造を柔軟に変化させることにより水の動的な特性を変化させる。この応答は、細胞活動に必要な水を保つための合目的な手段であろう。

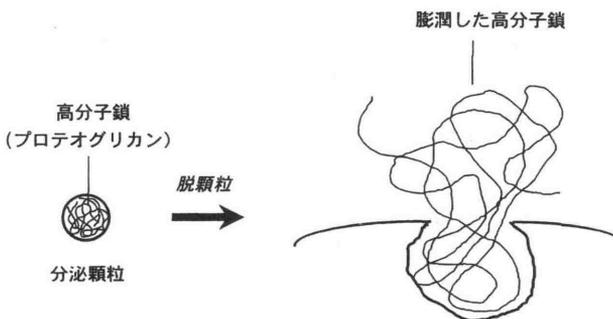


図6. 分泌顆粒の脱顆粒と高分子鎖の膨潤

文献

1. Giesecke AH, Egbert LD. Perioperative fluid therapy - Crystalloids. In: Miller RD. Anesthesia. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1986: 1313-1328.
2. 宮崎正夫. 侵襲と体液. 救急医学 1986; 10: 1049-1055.
3. 多田羅恒雄. 水を分析する1: 生体の水移動. LiSA 2000; 7: 894-907.
4. Wiig H. Evaluation of methodologies for measurements of interstitial fluid pressure ( $P_i$ ): physiological implications of recent  $P_i$  data. Crit Rev Biomed Eng 1990; 18: 27-54.
5. 上平 恒, 多田羅恒雄. 水の分子生理. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 1998.
6. Wight TN, Heinegård DK, Hascall VC. Proteoglycans. Structure and function. In: Hay ED. Cell biology of extracellular matrix. 2nd ed. New York: Plenum Press, 1991: 45-78.

## Biophysical approach to the mechanism of surgical edema

Tsuneo Tatara

Department of Anesthesiology, Kyorin University School of Medicine

### Abstract

Surgical edema known as “nonfunctional extracellular fluid” is characterized by the driving force moving water from the intracapillary to the interstitium and the restricted movement of water within the interstitium. These characters can be explained by the physicochemical properties of the interstitial gel matrix mainly consisting of proteoglycan. Inflammation caused by surgical stress releases proteoglycan stored in the compact form within the secretion granule. Released proteoglycan largely swells in the interstitium due to the osmotic pressure arising from the negative fixed charge of proteoglycan. Water inside the proteoglycan gel matrix is not easily lost because of the high hydraulic resistance due to the fiber matrix. Thus surgical edema is not caused by the passive fluid flow induced by the hydrostatic and osmotic pressure gradient across the capillary wall, but caused by the interstitial gel swelling.

**Key words:** interstitium, gel, edema, surgery, water