

学術講演 3

重炭酸リンゲル液の基礎と臨床

横田浩史, 山本衛, 横山訓典
東京医科歯科大学大学院心肺統御麻酔学

要旨

重炭酸リンゲル液はアルカリ化剤として生理的な炭酸水素イオンを配合してあるため、乳酸リンゲル液や酢酸リンゲル液のように乳酸や酢酸が細胞内で代謝を受けて炭酸水素イオンに変化するのと比較して、アシドーシス補正効果が速やかに発現することが考えられる。そこで手術中の輸液として重炭酸リンゲル液または酢酸リンゲル液を使用した場合の、動脈血液ガスおよび電解質濃度に与える影響を、比較的侵襲の大きい手術を対象にレトロスペクティブに比較検討した。その結果、麻酔開始後および麻酔終了前の両時点において動脈血液ガスの pH, base excess, 炭酸水素イオン濃度に両群間で差は認められなかった。PaCO₂ は重炭酸リンゲル液群のほうが正常範囲であったが軽度高かった。電解質においてはナトリウム、カルシウム、塩素の各イオン濃度は両群間で差はなかった。重炭酸リンゲル液は酢酸リンゲル液同様に侵襲の大きな手術の細胞外輸液として有用であった。

キーワード

重炭酸リンゲル液, 酸塩基平衡, Stewart approach

(1) 重炭酸リンゲル液の基礎

1) 重炭酸リンゲル液の特徴

重炭酸リンゲル液は、アルカリ化剤として乳酸ナトリウムや酢酸ナトリウムよりも生理的な炭酸水素ナトリウムを配合した細胞外液補充液である。重炭酸リンゲル液の組成と性状を表1に示す。ナトリウムと塩素の濃度が乳酸リンゲル液や酢酸リンゲル液よりも若干高く、マグネシウムを含む。また添加物として二酸化炭素とクエン酸を含む点がこれまで

一般的に使用されてきた細胞外輸液製剤と異なる。表2には各種細胞外輸液製剤の電解質組成と血漿、間質液、細胞内液の電解質組成を比較して示した。アルカリ化剤として生理的な炭酸水素イオンを配合してあるため、乳酸や酢酸が細胞内で代謝を受けて炭酸水素イオンに変化するのと比較して、アシドーシス補正効果が速やかに発現することが考えられる。またマグネシウムを配合しているためにマグネシウムの維持、補正効果が従来の乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液と比較して優れている。

表1：重炭酸リンゲル液の組成・性状

1. 組成

市販製剤(500mL)中の成分分量

成分分量	成分	分量
有効成分	塩化ナトリウム	3.07g
	塩化カリウム	0.15g
	塩化カルシウム	0.11g
	塩化マグネシウム	0.051g
	炭酸水素ナトリウム	1.05g
	クエン酸ナトリウム	0.245g
添加物	二酸化炭素(pH調節剤)	適量

電解質濃度 (mEq/L)

Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Citrate
135	4	3	1	113	25	5

2. 製剤の性状

無色澄明の液である。

pH	浸透圧比*
6.8~7.8	0.9~1.0

* 生理食塩液に対する比

二酸化炭素は約100 mmHg。

表2：細胞外輸液製剤および体液の電解質組成 (mEq/L)

	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	Citrate ³⁻	Lactate ⁻	Acetate ⁻
重炭酸リンゲル液	135	4	3	1	113	25	5		
酢酸リンゲル液	130	4	3		109				28
乳酸リンゲル液	130	4	3		109			28	
生理食塩液	154				154				
細胞内液	15	150	2	27	1	10	PO ₄ ³⁻ 100	SO ₄ ²⁻ 20	蛋白 6.3
血漿	142 (135-148)	4 (3.5-5)	5 (4.25-5.15)	3 (1.53-1.81)	103 (96-108)	27 (24-28)	2	6	16
間質液	144	4	2.5	1.5	114	30	2	6	0

CaCO₃、MgCO₃として沈殿しないように、クエン酸がキレート剤として加えてある。

2) 重碳酸リングル液の電解質組成等の基礎的検討 (社内資料より)

①炭酸水素イオン

炭酸水素イオン濃度が20~30 mEq/Lの重碳酸リングル液を調整し、ウサギ出血性ショックモデルおよびウサギ部分肝切除モデルを用いて最適濃度が検討された。その結果、両モデルにおいて20 mEq/Lの溶液投与群では炭酸水素の投与不足によりアシドーシスの補正効果が期待できないことが示された。22.5 mEq/L, 25 mEq/L, 27.5 mEq/L の各溶液投与群ではアシドーシスの補正効果が優れていた。30 mEq/Lの溶液投与群ではアルカローシスが危惧された。これらの結果および健常人の血漿炭酸水素濃度が24~26 mEq/Lであることを考慮して重碳酸リングル液の炭酸水素イオン濃度は25 mEq/Lに設定されている。

②二酸化炭素

重碳酸リングル液の製造時の pH はアルカリ性を示すことから、沈殿を防ぐために pH 調整を行う必要がある。塩酸や有機酸は炭酸水素イオンを分解することから、pH 調整剤として二酸化炭素を用いている。このため溶液の二酸化炭素分圧はおよそ 70 ~100 mmHg となっている。このため外袋は二酸化炭素不透過性となっており、外袋開封後の品質保持期間は安定性試験の結果 5 日間となっている。

③クエン酸

重碳酸リングル液では炭酸水素イオンとカルシウムあるいはマグネシウムが反応して、炭酸カルシウムあるいは炭酸マグネシウムが沈殿する可能性がある。この沈殿防止のための安定化剤としてクエン酸が配合されている。クエン酸はカルシウムおよびマグネシウムと水溶性の錯体を形成し、炭酸水素イオンと反応して沈殿することを防いでいる。1~5 mEq/L のクエン酸濃度で検討したところ、5 mEq/L で沈殿形成を抑制したためクエン酸濃度は5 mEq/L にしてある。既承認のリングル製剤でクエン酸を6 mEq/L 含む製剤がありクエン酸による有害事象は認められていないとされる。クエン酸ナトリウムは血液に対して、0.4~0.7%で血液凝固を抑制することが報告されているが、重碳酸リングル液のクエン酸

ナトリウム濃度は0.049%であり、急速投与によっても中毒を呈するほど血漿クエン酸濃度が上昇することはないと考えられている。

④マグネシウム

マグネシウムを含まない輸液によって血漿マグネシウムは低下傾向を示すと言われている。また健常人の血漿イオン化マグネシウム濃度は0.93~1.13 mEq/L であり、間質のマグネシウムは1 mEq/L であるので、重碳酸リングル液にはこれと同等量の1 mEq/L のマグネシウムを含むように作られている。

⑤ナトリウム

これまでのリングル液のナトリウム濃度は130 mEq/L のものが多く血漿と比較してやや低濃度のものが多い。細胞外液のナトリウム濃度維持の観点から、健常人の血漿ナトリウム濃度135~146 mEq/L と間質液のナトリウム濃度145 mEq/L の中間値が輸液濃度として望ましいと考えると140 mEq/L となるが、周術期におけるナトリウム塩を含む薬剤併用を考慮に入れて、135 mEq/L に設定されている。

⑥カリウム

カリウム濃度は従来の製剤および健常人の細胞外液濃度と同じ4 mEq/L にしてある。

⑦カルシウム

従来の細胞外輸液製剤と同じ3 mEq/L にしてある。

⑧塩素

リングル製剤の塩素イオン濃度は他のイオンの配合成分濃度から受動的に決定されるため、重碳酸リングル液の塩素イオン濃度は113 mEq/L となっている。

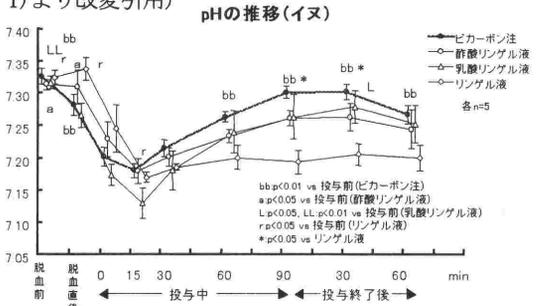
(2) 重碳酸リングル液の臨床

1) 過去の研究結果

重碳酸リングル液をイヌの出血性ショックモデルに投与し、酢酸リングル液(AR)、乳酸リングル液(LR)、およびリングル液(NR)と比較検討した太井らの研究¹⁾²⁾によると、重碳酸リングル液投与群の動脈血 pH (図1)、HCO₃⁻ (図2) 及び base excess (図3) は他の群と比較して速やかに上昇し、出血性ショックによるアシドーシス改善に有効であることが示唆された。また血清マグネシウム濃度の維持

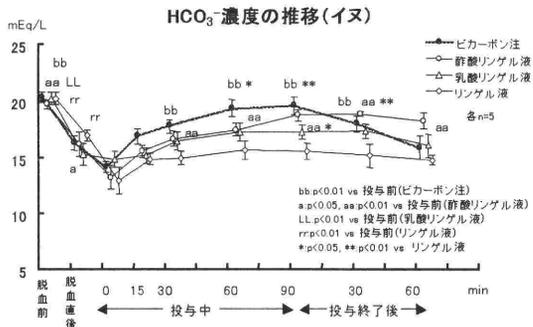
効果も優れていた (図4)。

図1：イヌ出血性ショックモデルにおける各種リンゲル液輸液の効果 (pH の推移) (文献1)より改変引用)



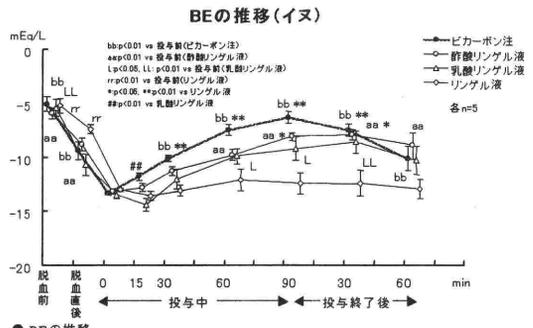
● pH の推移
 ビカーボン注投与群の pH は、他の投与群と比較して、投与中速やかに上昇し、高値で推移し、投与終了後は速やかに低下した。
 また、他の投与群と比較して、pH が投与傾向がみられた。

図2：イヌ出血性ショックモデルにおける各種リンゲル液輸液の効果 (HCO₃⁻ の推移) (文献1)より改変引用)



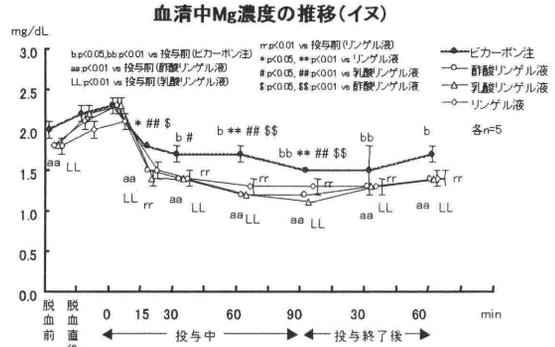
● HCO₃⁻ 濃度の推移
 ビカーボン注投与群の HCO₃⁻ 濃度は、他の投与群と比較して、投与中速やかに上昇し、高値で推移し、投与終了後は速やかに低下した。

図3：イヌ出血性ショックモデルにおける各種リンゲル液輸液の効果 (BE の推移) (文献1)より改変引用)



● BE の推移
 ビカーボン注投与群の BE は、投与開始後 30 分以降において有意に高値を示したのに対し、酢酸リンゲル液投与群及び乳酸リンゲル液投与群では投与開始後 60 分以降で有意に高値を示した。
 ビカーボン注投与群の BE は、他の投与群と比較して、投与中速やかに上昇し、高値で推移し、投与終了後は速やかに低下した。

図4：イヌ出血性ショックモデルにおける各種リンゲル液輸液の効果 (Mg の推移) (文献1)より改変引用)



● 血清中 Mg 濃度の推移
 各輸液投与群の血清中マグネシウム濃度は、すべての投与群で投与開始前値と比較して有意に低下したが、ビカーボン注投与群は酢酸リンゲル液投与群及びリンゲル液投与群と比較して投与開始後 15 分、60 分及び投与終了時において有意に高値であり、乳酸リンゲル液投与群と比較して投与開始後 15 分から投与終了時において有意に高値であった。

2) われわれの研究結果

① 研究目的

手術中の重炭酸リンゲル液輸液が酸塩基平衡および電解質濃度に与える影響について、比較的侵襲が大きく輸液量も多い手術を対象に、酢酸リンゲル液と比較検討した。

② 方法

対象患者は、食道亜全摘、肝切除術、または腹部大動脈手術を受けた患者のうち、手術中の細胞外輸液として主として酢酸リンゲル液を使用した群を AR 群、主として重炭酸リンゲル液を使用した群を BR 群とした。手術室での細胞外輸液製剤の採用状況から、AR 群は 2002 年、BR 群は 2005 年に行われた上記手術を対象に後ろ向きに調査を行った。麻酔記録から血液ガスおよび電解質のデータが得られた症例を対象とした。調査項目は、麻酔開始直後と終了直前の動脈血液ガス、血液電解質、輸液量、輸血量、尿量、出血量とした。統計は t 検定を用い、p<0.05 を有意差ありとした。結果は平均値±SD で示した。

③ 結果：

対象患者数は全体で AR 群 91 人、BR 群 67 人となり、術式別の人数は表 3 に示すとおりとなった。患者背景を表 4 に示す。術中の輸液量は AR 群で 4473±1519 ml、BR 群で 4344±1478 ml であり差はなかった。術中の尿量は BR 群が少なく、輸血量は BR 群が多かった。

表3：対象患者の手術術式

	食道亜全摘術	肝切除術	腹部大動脈手術	全体
AR群 (酢酸リンゲル)	24人	24人	43人	91人
BR群 (重炭酸リンゲル)	27人	20人	20人	67人

各群の対象数です。

表4：酢酸リンゲル液(AR)群と重炭酸リンゲル液(BR)群の背景因子

	年齢(歳)	身長(cm)	体重(kg)	麻酔時間(時間)	出血量(g)	尿量(ml)	輸液量(ml)	輸血量(ml)
AR n=90	67±9	162±7	58±11	420±115	1233±761	1697±1078	4473±1519	454±522
BR n=67	67±10	163±8	60±11	422±132	1167±790	1210±717	4344±1478	911±794
差	ns	ns	ns	ns	ns	p=0.0016	ns	p<0.0001

各群の患者背景です。BR群では尿量が少なくなっており、AR群では出血量が多くなっていますが、この差が有意なものかどうかは不明です。

が原因は明らかではなかった。

AR群とBR群間において、麻酔開始後と麻酔終了前の動脈血液ガス分析を比較すると表5のようになった。pH, BE (塩基過剰), HCO₃⁻は麻酔開始後および麻酔終了前の両時点で両群間に差はなかったが、PaCO₂は麻酔開始後および麻酔終了前の両時点で、BR群のほうがわずかに高かった。両群で換気量を一定にして換気を行っていないので原因は明らかではないが、重炭酸リンゲル液に含まれる二酸化炭素の影響が考えられた。またAR群およびBR群のそれぞれにおいて、麻酔開始後と麻酔終了前のpH, BE, HCO₃⁻を群内で比較すると、麻酔開始後よりも麻酔終了前のほうが有意に低下していた。PaCO₂は麻酔開始後と麻酔終了前で両群とも有意な差は見られず、麻酔時間の経過とともにわずかではあるが代謝性アシドーシスに傾く傾向があった。

重炭酸リンゲル液のイオン化カルシウムに与える影響を酢酸リンゲル液と比較したのが表6である。AR群, BR群ともに麻酔開始後に比較して麻酔終了前は有意に低下していたが、両群間に差は見られず、重炭酸リンゲル液に含まれるクエン酸がカルシウムに与える影響

表5：AR群とBR群の麻酔開始後と麻酔終了前の動脈血液ガス分析の比較

pH	前		差	後		差
	AR n=90	BR n=67		AR n=90	BR n=67	
AR n=90	7.426±0.047	7.384±0.057	p<0.001	1.8±2.2	-0.6±2.9	p<0.0001
BR n=67	7.415±0.039	7.377±0.055	p<0.001	1.3±1.8	-1.0±2.3	p<0.0001
差	ns	ns		ns	ns	

PaCO ₂ (mmHg)	前		差	後		差
	AR n=90	BR n=67		AR n=90	BR n=67	
AR n=90	38.4±4.7	39.3±4.3	ns	25.4±2	23.7±2.3	p<0.0001
BR n=67	40±4.5	40.8±4.4	ns	25.1±1.8	23.4±1.6	p<0.0001
差	p=0.0338	p=0.0401		ns	ns	

全体でみたpH, BE, PaCO₂, HCO₃⁻の比較です。AR群とBR群とを比較すると、PaCO₂で差がでておりました。BR群の方がPaCO₂が多くなっております。

表6：AR群とBR群の麻酔開始後と麻酔終了前のCaイオン濃度の比較

Ca(mEq/l)	前	後	差
AR n=79	1.16±0.05	1.08±0.07	p<0.0001
BR n=66	1.17±0.05	1.1±0.06	p<0.0001
差	p=0.3810 (ns)	p=0.1487 (ns)	

全体でみたCaの比較です。AR群とBR群とで差はありません。

表7：AR群とBR群の麻酔開始後と麻酔終了前の電解質濃度の比較および群内での差

BR群(n=66)	麻酔開始後(mean±SD)	麻酔終了前	P値(paired t-test)
Na	138.0±3.0	137.5±2.7	0.0166
K	3.86±0.40	3.80±0.37	0.289
Ca	1.17±0.05	1.10±0.06	<0.0001
Cl	106.2±3.2	107.1±2.9	0.0003
Na+K+Ca-Cl	36.9±2.9	35.3±2.8	<0.0001

AR群(n=77)	麻酔開始後(mean±SD)	麻酔終了前	P値(paired t-test)
Na	137.9±2.9	137.0±3.1	0.004
K	3.65±0.38	3.60±0.35	0.268
Ca	1.16±0.05	1.08±0.08	<0.0001
Cl	105.3±3.5	106.0±3.7	0.028
Na+K+Ca-Cl	37.4±2.6	35.7±2.6	<0.0001

はないと考えられた。

酢酸リンゲル液と重炭酸リンゲル液では電解質組成が若干異なっているので、電解質について両群で比較した。Na, K, Clの各イオンについて麻酔開始後と麻酔終了前値を比較した結果を表7に示す。Naは両群ともに有意に低下していたが、表8に示すとおり、AR群

とBR群間では差がなかった。Kは両群ともに麻酔開始後と麻酔終了前で差はなかったが、AR群のほうがBR群よりも両時点で低値を示した。Clは両群ともに麻酔開始後より麻酔終了前に増加していた。Clに関してAR群とBR群で比較すると麻酔開始後は有意な差は見られなかったが、麻酔終了前ではBR群のほうが高かった。電解質についてAR群とBR群の統計的有意差を比較した結果を表8に示す。

表8：表7における電解質濃度の群間差の検定結果

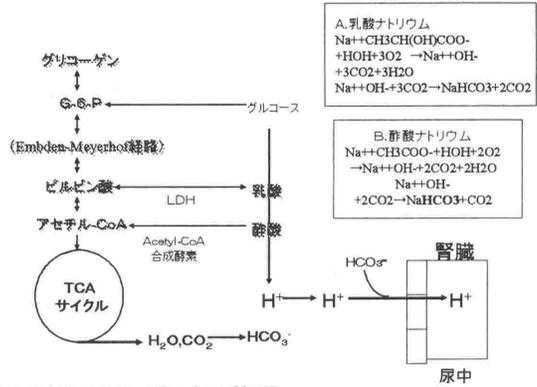
	麻酔開始後 (p値、t-test)	麻酔終了前 (p値、t-test)
Na	0.88	0.28
K	0.002	0.001
Ca	0.42	0.15
Cl	0.13	0.047
Na+K+Ca-Cl	0.22	0.40

④考察

これまで細胞外輸液製剤としては、生理食塩液、乳酸リンゲル液、酢酸リンゲル液などが多く使用されてきた。生理食塩液の大量輸液は高クロール性アシドーシスを引き起こすと言われ³⁾⁴⁾、手術中に大量に使用することは望ましくない。乳酸リンゲル液と酢酸リンゲル液にはアルカリ化剤としてそれぞれ乳酸と酢酸が含まれているが、酸に対する緩衝作用は図5に示すように代謝された後、重炭酸イオンになって作用すると考えられている。そのため代謝を受けず直接に緩衝作用がある炭酸水素イオンをアルカリ化剤として含む重炭酸リンゲル液は最も生理的な細胞外輸液製剤といえる。

今回のわれわれのレトロスペクティブな調査で明らかとなったのは以下のことである。すなわち、侵襲の大きな比較的長時間の手術では軽度の代謝性アシドーシスとなること、イオン化カルシウムが低下すること、ナトリウムが軽度低下して、塩素が軽度上昇することである。またこれらの変化は細胞外輸液を

図5：乳酸および酢酸の代謝によるアルカリ化作用 (医薬ジャーナル, 25:1962, 1989より改変引用)



●乳酸塩と酢酸塩によるアルカリ化剤代用
重炭酸入り細胞外液補充液はかねてより望まれていたが、重炭酸とCaの沈殿反応や温度安定性の問題が克服できず、開発が遅れた。そこで、既存の製品では重炭酸塩の代わりに乳酸塩や酢酸塩をアルカリ化剤として配合し、生体内での代謝により重炭酸を発生させている。

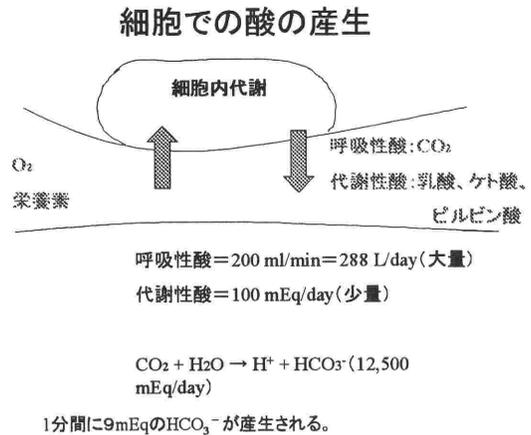
- ①乳酸塩 (L-Lactate)
肝臓・腎臓で代謝 → ビルビン酸に変換 → オキサロ酢酸あるいはアセチルCo-Aを経てTCA(トリカルボン酸)回路に入り酸化分解 → 等モルの重炭酸を生じる。
- ②酢酸塩 (Acetate)
アセチルCo-Aを経由してTCA回路に入り酸化され、等モルの重炭酸を生じる。代謝に糖が必要である。
光学異性体がなく、骨格筋でも速やかに代謝される利点がある。
出典：医薬ジャーナル 2000.7

酢酸リンゲル液で行っても、重炭酸リンゲル液で行っても有意差はなかった。マグネシウムに関して今回は調査できなかったが、過去の研究ではマグネシウムを含まないリンゲル液と比較して重炭酸リンゲル液はマグネシウムの低下を抑制することが示されている¹⁾。重炭酸リンゲル液にはクエン酸が含まれるためカルシウムイオンの低下が懸念されたが、今回の調査では酢酸リンゲル液と比較して差は見られなかった。PaCO₂が酢酸リンゲル群に比較して重炭酸リンゲル液群で軽度高値を示した理由は明らかではないが、重炭酸リンゲル液に含まれる二酸化炭素または炭酸水素イオンの分解による二酸化炭素の遊離が考えられた。今回の調査で重炭酸リンゲル液は酢酸リンゲル液と同等に細胞外輸液として安全に使用できることが示されたが、緩衝作用も酢酸リンゲル液と同等であった。この理由をStewart approachによって考察すると以下のことが考えられた。

細胞外液の酸塩基平衡に対する考え方としてStewart approachという方法が1983年に

発表された⁵⁾。その詳細は他の総論⁶⁾⁷⁾⁸⁾に譲るが、簡単に説明すると次のようになる。細胞外液のpHを決定する独立変数は、①強イオン差 (strong ion difference: SID), ②総弱陰イオン (Atotとして表される。Atot=(非揮発性弱陰イオン, 無機リン酸, 血漿タンパク, およびアルブミン)), ③二酸化炭素分圧の3つであり, その他は従属変数である。この理論にしたがうと, $[H^+]$, $[OH^-]$, $[HCO_3^-]$ はいずれも従属変数であり酸塩基平衡に独立して影響を与えることはない。また代謝性の酸塩基平衡異常はSIDまたはAtotの変化によって生じ, SIDの増加はアルカローシス, 減少はアシドーシスを生じることなどが導き出される。SIDは $SID = ([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - ([Cl^-] + [その他の強陰イオン: A^-])$ で表され, 正常の細胞外液では 40~44 mEqである。輸液製剤のSIDを $([Na^+] + [K^+] + [Ca^{2+}] + [Mg^{2+}]) - [Cl^-]$ として $[A^-]$ を省いて単純化して計算すると, 重炭酸リンゲル液は 30 mEq, 酢酸リンゲル液と乳酸リンゲル液では 28 mEq (乳酸は $[A^-]$ と考えられるがここでは省略した), 生理食塩液では 0 mEq となる。重炭酸リンゲル液と酢酸リンゲル液ではSIDはほぼ同じであり, 同等の緩衝作用を持つと考えられるが, 生理食塩液を大量に輸液するとアシドーシスに傾く懸念が考えられ, このことは他の論文³⁾⁴⁾⁹⁾で指摘されている。細胞での酸の産生についてみると図6のように簡略化して表されるが, $[HCO_3^-]$ は呼吸性の酸として二酸化炭素から絶え間なく産生されつつ肺から絶え間なく呼出されており, 代謝性の酸塩基平衡には寄与しているのは乳酸, ケト酸, ピルビン酸などと考えることができる¹⁰⁾。今回の調査で酸塩基平衡に差が見られなかったのは, 酸塩基平衡状態がもともと正常であった患者が対象となったため, 正常の細胞外液とほぼ同じ組成の重炭酸リンゲル液を輸液しても正常状態が維持されたものと考えられた。したがって, 代謝性アシドーシスが進展したショック状態の患者でのアシドーシスの補正効果など重炭酸リンゲル液がより効果を発揮しそうな状態での研究が必要と考えられた。

図6：細胞での酸の産生



参考文献

- 1) 大井良之, 寺嶋克幸, 小林徳行, 他: 重炭酸リンゲル液のアシドーシス補正効果-イヌの出血性ショックモデルにおいて. 蘇生 23: 73-80, 2004
- 2) Satoh K, Ohtawa M, Katoh M, et al: Pharmacological study of BRS a new bicarbonated Ringer's solution in haemorrhagic shock dogs. European Journal of Anaesthesiology 22: 703-11, 2005
- 3) Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, et al: Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecological surgery. Anesthesiology 90: 1265-70, 1999
- 4) Lynne WE, Hildebrand KL, McCormick SA, et al: The effect of lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. Anesth Analg 88: 999-1003, 1999
- 5) Stewart PA: Modern quantitative acid-base chemistry. Can J Physiol Pharmacol 61: 1444-1461, 1983
- 6) Fencl V, Leith DE: Stewart's quantitative acid-base chemistry: Applications in biology and medicine. Respiratory Physiology 91: 1-16, 1993
- 7) 森松博史, 内野滋彦: 酸塩基平衡に関する新しいアプローチ: Stewart approach. 日

集中医誌 10:3-8, 2003

- 8) Neligan PJ: Making sense of acid base physiology. ASA refresher course lectures 425p1-6, 2006
- 9) Prough DS: Acidosis associated with perioperative saline administration. Dilution or delusion? Anesthesiology 93: 1167-9, 2000
- 10) Grogono AW: Acid-base tutorial.
<http://www.acid-base.com>