

第2回 JavECCS国際シンポジウム

Veterinary Specialists
Emergency Center

輸液の初歩の初歩

～ 歴史とともに学ぶ輸液製剤 ～

どうぶつの総合病院 専門医療&救急センター
救急センター 科長 中村 俊

1

Veterinary Specialists
Emergency Center

輸液ってなんとなくしてるけど...

取り敢えず生食？
水分の代わりでしょ？
身体中に分布でしょ？
種類多くね？
電解質よく分からん...
輸液蘇生って？

2

Veterinary Specialists
Emergency Center

水ってなにしてるの？

- 成人の体組成
 - 水分 60%
 - タンパク質 20%
 - 脂質 15%
 - ミネラル 5%
 - 炭水化物 1%未満

* 子供は約80%が水分！

3

Veterinary Specialists
Emergency Center

水ってなにしてるの？

- 物質が溶解し体内を移動する際の溶媒として働く
- 加水分解を含む多くの化学反応に必要
- 体温調節を支える
- 身体に形と弾力性を与える

小動物の臨床栄養学 第4版より

4

Veterinary Specialists
Emergency Center

水って何処にあるの？

体内水分量の40%	15%	5%
細胞内	間質	血管内
	細胞膜	血管壁

5

Veterinary Specialists
Emergency Center

代表的な輸液製剤

分類	晶質液			人工膠質液	
	低張液	等張液	高張液		
輸液製剤	5%ブドウ糖液	3号液	生理食塩水	10%食塩水	HES
Na(mEq/L)		35	154	130	1700
K(mEq/L)		20		4	
Cl(mEq/L)		35	154	109	1700
ブドウ糖(g/L)	50	43			
その他		乳酸		Ca,乳酸	HES

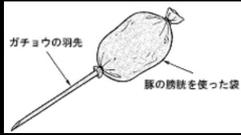
6

輸液の歴史

Veterinary Specialists
Emergency Center

1628年 William Harveyが『血液循環の原理』を発見

1658年 Sir Christopher Wren(英)がガチョウの羽軸と豚の膀胱を用いて犬の静脈に溶液を投与



ガチョウの羽軸 豚の膀胱を使った袋

7

水分を効率よく補給したい！！

Veterinary Specialists
Emergency Center



8

真水を入れるとどうなる？

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 水を沸騰させ不純物を除去
- 滅菌処理
- エンドトキシン試験に適合させる
- 注射用水の完成

↓

不純物のない滅菌された水！



9

真水を入れるとどうなる？

Veterinary Specialists
Emergency Center

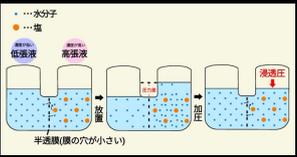


10

浸透圧を学ぼう

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 細胞膜は半透膜
- 水は溶質濃度の高い方に移動
- 移動した水を戻す圧力が浸透圧
- 要は薄い→濃いに水は移動



●...水分子 ○...塩
低濃度 高濃度 浸透圧
半透膜(膜の穴が小さい)

11

生体内の浸透圧物質は？

Veterinary Specialists
Emergency Center

	血漿	細胞外液		細胞内液
		組織間液		
陽イオン(mEq/L)	Na	142	144	15
	K	4	4	150
	Ca	5	2.5	<0.0002
	Mg	3	1.5	27
	計	154	152	194
陰イオン(mEq/L)	Cl	103	114	1
	HCO ₃	27	30	10
	HPO ₄	2	2	100
	so ₄	1	1	20
	有機酸	5	5	
	蛋白質	16	0	63
計	154	152	194	

12

Veterinary Specialists
Emergency Center

血液中の浸透圧物質は？

血漿浸透圧(mOsm/L)
 $= 2 \times \text{Na}(\text{mEq/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dl})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dl})/2.8$



ブドウ糖を添加して浸透圧を調整すれば水を投与できるのでは？

13

Veterinary Specialists
Emergency Center

ブドウ糖は水になる？

- 100mlの水にブドウ糖5g添加(例)
- 浸透圧 = $\text{Glu} 5000(\text{mg/dl})/18 \approx 277$
- ブドウ糖は生体内で代謝され CO_2 と水へ
- 自由水として細胞内外へ分布 (≒低張液)



↓

自由水(free water)を投与できた！

14

Veterinary Specialists
Emergency Center

自由水の生体内分布は？

66.6ml	25ml	8.3ml
体内水分量の40%	15%	5%
細胞内	間質	血管内
8	3	1
細胞膜	血管壁	

 100ml

17

Veterinary Specialists
Emergency Center

輸液の歴史

- 1910年代 第一次世界大戦で脱水や栄養不足が問題。生食やリンガ液使用してたが「初歩」補給の機運高まる
- 1920年 静脈に糖を投与すると加「補給」となることが判明
- 1925年 5%ブドウ糖液が等張で体液補充に適していると判明
- 1930年代 5%ブドウ糖液が実際に商品化

18

Veterinary Specialists
Emergency Center

5%ブドウ糖液の欠点

- 細胞内への分布に偏っている
- 低Na血症を誘発しやすい
- 皮下投与はダメ

19

Veterinary Specialists
Emergency Center

細胞内は入んなくていいよ！

- 間質脱水を補いたい！
- 断固として細胞外に水を残したい

体内水分量の40%	15%	5%
細胞内	間質	血管内
細胞膜	血管壁	

20

Veterinary Specialists
Emergency Center

血液中の浸透圧物質は？

血漿浸透圧(mOsm/L)
 $= 2 \times \text{Na}(\text{mEq/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dl})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dl})/2.8$



〇〇 ブドウ糖じゃなくNaやBUNなら生体内でも浸透圧維持できる？

21

Veterinary Specialists
Emergency Center

細胞内外の水の出入りは？

細胞内	間質	血管内
体内水分量の40%	15%	5%
水・BUN		
Na・Glu		
細胞膜		
有効浸透圧による水移動		

22

Veterinary Specialists
Emergency Center

BUNは水の移動に関与せず

血漿浸透圧(mOsm/L)
 $= 2 \times \text{Na}(\text{mEq/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dl})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dl})/2.8$

有効浸透圧(張度)
 $= 2 \times \text{Na}(\text{mEq/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dl})/18$ (水の移動に関与)

23

Veterinary Specialists
Emergency Center

体液と同じ張度の溶液なら細胞外に残る！



塩化ナトリウムをいれよう！

24

Veterinary Specialists
Emergency Center

生理食塩水なら細胞外に残る！

- 100mlの水にNa 0.9g添加(例)
- 浸透圧 = $2 \times 154(\text{mEq/L}) = 308$
- 生体の浸透圧とほぼ同じ (=等張液)
- Naは細胞膜を透過しない



↓

間質と血管内に水を投与できた！

25

Veterinary Specialists
Emergency Center

等張液の生体内分布は？

細胞内	間質	血管内
体内水分量の40%	15%	5%
	75ml	25ml
	3	1
細胞膜		
血管壁		



← 100ml

28

Veterinary Specialists
Emergency Center

とはいえまだ塩水だけどね…



KとCa添加！

→

細胞外液を補充しつつ
より生理的に！



生理的??

29

Veterinary Specialists
Emergency Center

輸液の歴史

- 1832年 Latta(英)がNaClとNaHCO₃含有溶液作成しコレラの治療に使用 → 症状改善に寄与
- 1883年 Ringerが0.75%NaClにCaやKを含有したリンゲル液の基礎を開発
- 1888年 Hamburgerが0.9%NaClが等張であることを発見し0.9%生理食塩水を標準化した
- 1920年代 Marriottらが小児下痢症に輸液治療を加え死亡率を過去の90%から10%まで低下

30

Veterinary Specialists
Emergency Center

リンゲル液の欠点

- Ringerは摘出したカエルの心臓をリンゲル液で動かした
- 緩衝作用がなく酸塩基平衡を維持しにくい
- ERでは代謝性アシドーシスが多い！

31

Veterinary Specialists
Emergency Center

もう一声！

pH 5.0-7.5



緩衝剤として乳酸を添加
より生理的に！

→

乳酸は代謝され重炭酸へ
代謝性アシドーシスを改善

pH 6.0-7.5



32

Veterinary Specialists
Emergency Center

輸液の歴史

- 1930年代 Hartmannがリンゲル液に乳酸を添加した溶液を作成 (現在の乳酸リンゲル)
- 1940年代 乳酸の代わりに酢酸を添加した酢酸リンゲル開発

35

Veterinary Specialists
Emergency Center

というわけで

pH 5.0-7.5



緩衝剤として酢酸を添加

→

pH 6.5-7.5



36

乳酸じゃ駄目だったの？

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 双方とも代謝され重炭酸(アルカリ化物質)となる
- 代謝性アシドーシスの症例に有効
- 乳酸は肝臓、酢酸は筋肉で主に代謝
- 乳酸リンゲルは肝不全時は使用しにくい

37

Veterinary Specialists
Emergency Center

でも結局3/4は間質行きよね...

38

血管内だけに入れたい！

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 等張液の多くは間質に分布
- 循環不全(ショック)では血管内に多く入れたい！

体内水分量の40%	15%	5%
細胞内	間質	血管内
	細胞膜	血管壁

39

血管内外の水の出入りは？

Veterinary Specialists
Emergency Center

細胞内	間質	血管内
体内水分量の40%	15%	5%
水・BUN		
	Na・Glu	
	細胞膜	血管壁
	有効浸透圧による水移動	Starlingの法則による水移動

40

Starlingの法則とは

Veterinary Specialists
Emergency Center

P_c (毛細血管の静水圧), π_c (毛細血管の膠質浸透圧), P_i (間質の静水圧), π_i (間質の膠質浸透圧)

- 血管内外の水分移動には静水圧と膠質浸透圧が関与
- 膠質浸透圧は血管壁を殆ど透過しないアルブミンが主に規定

41

血管内外の水の出入りは？

Veterinary Specialists
Emergency Center

細胞内	間質	血管内
体内水分量の40%	15%	5%
水・BUN		
	Na・Glu	
	細胞膜	血管壁
	有効浸透圧による水移動	Starlingの法則による水移動
		静水圧 Alb

42

Veterinary Specialists
Emergency Center

静水圧は含有成分では管理できないけど…

膠質浸透圧ならできるかも

アルブミンを入れよう！

43

Veterinary Specialists
Emergency Center

輸液の歴史

1941年 第二次世界大戦で初めてアルブミン製剤を臨床応用

1970年代 デンブン由来の合成膠質浸透圧物質であるヒドロキシエチルデンブン(HES)製剤を臨床応用

2002年 現在も使用される合成膠質液『ボルベン』が承認

44

Veterinary Specialists
Emergency Center

アルブミン製剤だけじゃダメ？

- アルブミンは血漿から抽出
- 精製が複雑で手間がかかる
- それに伴いコストも上昇
- 天然成分であるが故の副反応



↓

もっと簡便で安価な膠質液が欲しい！

45

Veterinary Specialists
Emergency Center

人工膠質液のHES製剤

- HESはジャガイモやトウモロコシ由来
- 比較的化学合成が容易
- コストもアルブミン製剤の1/5-1/10
- 急性腎障害や凝固障害の副作用



↓

安価だけど使用されなくなってきてる…

46

Veterinary Specialists
Emergency Center

膠質液の生体内分布は？

体内水分量の40%

細胞内

15%

間質

5%

血管内



← 100ml

細胞膜 血管壁

49

Veterinary Specialists
Emergency Center

2000年代にパラダイムシフトが…

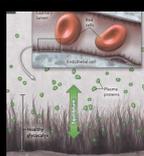
2000年頃 血管内皮にあるグリコカリックスの研究が発展

2004年 Levick & Michelが改訂スターリングの法則を発表

* グリコカリックス層が血管内外の水分移動を制御

* 膠質浸透圧↑で血管内→間質の水分移動は減少

* 間質→血管内の水の移動は殆どない



Myburgh JA, et al. NEJM. 2013

50

Veterinary Specialists Emergency Center

そして2004年

SAFE studyの発表(人)

- 輸液負荷が必要な6,997人を対象とした大規模RCT
- 4%アルブミン製剤 vs 0.9%生理食塩水
- 両群で死亡率に有意差なし
- 最初4日間での総輸液量は…

アルブミン製剤 : 生食 = 1 : 1.4

Finfer S, et al. NEJM. 2004

51

Veterinary Specialists Emergency Center

現時点での定説はContext sensitive

- 静水圧の低下時(ex.出血)
 - 膠質液も等張晶質液も血管内に留まる
- 静水圧の上昇時(ex.過剰輸液)
 - 両製剤とも間質に漏れるが膠質液の方が少ない
- 侵襲(ex.敗血症)により血管透過性↑
 - 両製剤とも静水圧に比例し間質に漏れる

52

Veterinary Specialists Emergency Center

実臨床では(人)

CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか?
SR1: 調整晶質液

Answer: 敗血症の初期輸液療法に生理食塩液と比較して調整晶質液の投与を行うことを強く推奨する (GRADE 2C).

CQ3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか?
SR2: 等張アルブミン製剤 (4-5%)

Answer: 敗血症に対して、晶質液を用いた標準治療に反応せず大量の晶質液を必要とする場合には、初期輸液に等張アルブミン製剤 (4-5%) の投与を行うことを強く推奨する (GRADE 1B).

CQ 3-4: 敗血症に対する初期輸液にどの輸液製剤を用いるか?
SR3: 人工膠質液

Answer: 敗血症に対して、人工膠質液の投与を行わないことを強く推奨する (GRADE 1B).

日本版敗血症診療ガイドライン2024

53

Veterinary Specialists Emergency Center

輸液の目的は?

- 水分補給 (細胞内、間質、血管内)
- 電解質・酸塩基補正
- 栄養輸液
- 薬物投与



56

Veterinary Specialists Emergency Center

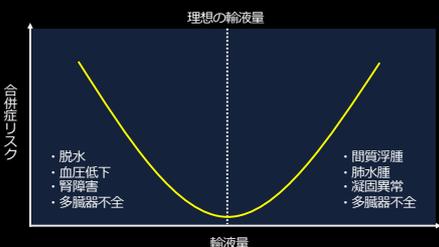
輸液とは

多くても少なくとも駄目

57

Veterinary Specialists Emergency Center

なにが駄目?



58

水が足りないときは…

Veterinary Specialists
Emergency Center

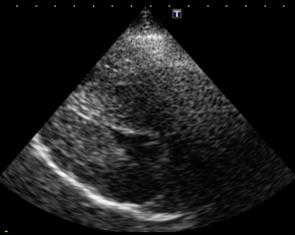
分類	血液量減少	間質脱水	細胞内脱水
評価項目	意識レベル 心拍数 粘膜色 CRT 脈圧 四肢末端温度	皮膚ツルゴール 粘膜の湿潤度合い 眼球の位置	血漿ナトリウム濃度

* 脱水してる箇所は一箇所とは限らず
* どの項目も他の原因でも生じうる
* 絶対的な指標ではない!

60

血液量減少

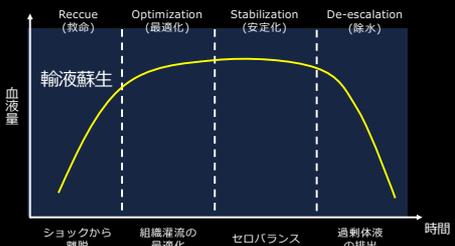
Veterinary Specialists
Emergency Center

61

血液量↓では輸液蘇生!

Veterinary Specialists
Emergency Center



Reccue (救命) Optimization (最適化) Stabilization (安定化) De-escalation (除水)

輸液蘇生

ショックから離脱 組織灌流の最適化 セロバランス 過剰体液の排出

62

輸液蘇生

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 等張晶質液が推奨

犬：10-30ml/kg 10-15分かけてIV ×1-3回
猫：5-20ml/kg 10-15分かけてIV ×1-2回

- 乳酸/酢酸リンゲルが第一選択
 - ・生理食塩水は高Cl血症の懸念
 - ・酢酸リンゲルは血管拡張?

63

水が足りないときは…

Veterinary Specialists
Emergency Center

分類	血液量減少	間質脱水	細胞内脱水
評価項目	意識レベル 心拍数 粘膜色 CRT 脈圧 四肢末端温度	皮膚ツルゴール 粘膜の湿潤度合い 眼球の位置	血漿ナトリウム濃度

* 脱水してる箇所は一箇所とは限らず
* どの項目も他の原因でも同じ異常でる
* 絶対的な指標ではない!

64

間質脱水の指標

Veterinary Specialists
Emergency Center

間質脱水(%)	身体所見
<5	所見なし、体液喪失のヒストリー
5-6	粘膜の粘着性増加
6-8	皮膚の張りの低下、粘膜の乾燥
8-10	眼球陥没
10-12	循環血液量減少の所見
>12	循環血液量減少性ショック、死亡

65

間質脱水の指標の注意点

Veterinary Specialists
Emergency Center

ポイント	注意事項
肥満	脱水していても皮膚ツルゴールに異常出にくい
消瘦	脱水がなくても皮膚ツルゴールに異常出る
悪心・嘔吐	脱水していても悪心・嘔吐で口腔粘膜濡れている
パンティング	脱水と関係なく口腔粘膜が乾燥することがある

66



67

脱水補正と維持輸液

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 脱水補正量(ml) 4-24時間で補正

$\text{体重(kg)} \times \text{脱水(\%)} \times 10$
- 維持量 (一般的な環境下、健常時)

尿量 25-50ml/kg/day (≒1-2ml/kg/h)

不感蒸泄 22ml/kg/day (≒1ml/kg/h)

RERを基に【 $70 \times \text{体重(kg)}^{0.75}$ 】 ml/day

68

逆に輸液が多いと...

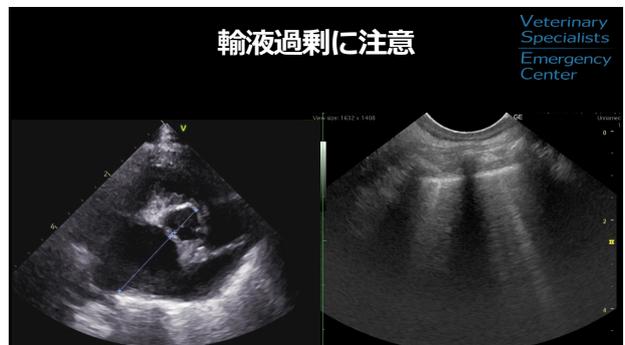
Veterinary Specialists
Emergency Center

➢ 影響	➢ 症状
<ul style="list-style-type: none"> ・間質性浮腫 ・凝固不全 ・腹腔内圧上昇 ・グリコカリックス損傷 ・多臓器不全 	<ul style="list-style-type: none"> ・結膜浮腫 ・皮下浮腫 ・鼻汁漏出 ・胸/腹水貯留 ・頻呼吸

69



70



71

輸液過剰に注意

Veterinary Specialists
Emergency Center

➢ 輸液過剰(Fluid Overload)

- ・ 後ろ向き研究
- ・ $\%FO = (\text{総Ins} - \text{総Outs}) / \text{来院時BW} \times 100 - \text{脱水}(\%)$
- ・ 重症患者ほど%FOが有意に高い
- ・ %FOが1%増加すると死亡のオッズ比は1.08増加

Cavanagh AA et al. J Vet Emerg Crit Care. 2016

72

適切な点ではなく範囲でOK

Veterinary Specialists
Emergency Center

73

Take home message

Veterinary Specialists
Emergency Center

- 各輸液製剤の成分や体内分布を理解する
- 輸液の目的を理解する
- 輸液は多くても少なくともダメ

74

分かる範囲での輸液の歴史

Veterinary Specialists
Emergency Center

年号	事象	一言
1628年	Harveyが『血液循環の原理』を発見	全ての始まり！
1658年	Wrenが鳥の羽軸と豚の膀胱で犬の静脈に溶液を投与	ようやくたわ...
1660-1700年代	クワ、アルコール等の点滴で効果得られず研究は停滞	四苦八苦ですね...
1831年	Oshaughnessyが蔓延するコレラ患者の血中Na, Cl低下発見	よく突き止めたな
1832年	Lattaが生食に近い溶液を使用してコレラの症状改善	死亡率↓なのかは首で不明
1883年	Ringerが0.75%NaClにCa, Kを添加しリンゲル液作成	心臓も動いた！
1888年	Hamburgerが0.9%NaClが等張だと発見し0.9%生理食塩水を標準化	現代に至る生食が確立！
1910年代	WW1で生食、リンゲル使用。輸液で加補給の機運↑	脱水や栄養不良が問題...
1920年代	Marriottが小児下痢症に輸液治療。死亡率90→10%低下	輸液ってすごい！
1920年代	静脈に糖を投与すると加補給となる事が判明	栄養輸液の始まり！

75

分かる範囲での輸液の歴史

Veterinary Specialists
Emergency Center

年号	事象	一言
1920年代	5%のブドウ糖液が等張で体液補充に適していると判明	自由水が体内へ！
1930年代	5%ブドウ糖液が工業的に生産され商品化	現在に至る5%Gluの確立
1930年代	Hartmannがリンゲル液に乳酸を添加した溶液を作成	pH調整機能加わった！
1940年代	乳酸の代わりに酢酸を添加した酢酸リンゲルが開発	肝機能↓にも使用できる！
1941年	WW2でアルブミン製剤が臨床応用	それ以前は血液運んでた
1970年代	デンブ由来の合成膠質液であるHES製剤を臨床応用	膠質液のハードル低下！
2002年	現在も主流のHES製剤であるボレベンが承認	今は下火だけど...
2004年	ギリカックス研究発展しLevickらが改訂スターリグの法則発表 *元祖スターリグの法則は1896年に提唱	結構最近...
2004年	FinferがSAFE study発表し改訂スターリグの法則裏付ける	ランドマークスタディ！
現在	Context sensitiveという概念が主流	パラダイムシフト！

76