

輸液剤の血管外漏出による 組織傷害についての基礎的研究

木皿未来、武田利明

Experimental study on the tissue damage Caused by infiltration of intravenous fluids

Miki KISARA, Toshiaki TAKEDA

要 旨

輸液剤単独でも、血管外漏出が起きると腫脹や発赤などの症状を呈することが知られているが、生体内での反応が未だ明らかにされていないため、輸液剤の血管外漏出に対する適切なケアを選択することが困難になっている。従って、輸液剤の血管外漏出に対する適切なケアを確立するため、輸液剤の血管外漏出による生体への影響を検索する目的で、実験動物を用いた基礎的研究を行った。肉眼所見では、穿刺のみ施行群、ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%、グリセオール[®]注漏出群の全ての群において、同様の血腫形成を認めた。血液生化学的所見では、CPKの平均値は、6時間後、48時間後ともに、穿刺のみ施行群、ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール[®]注漏出群とも採血のみ施行群との間に有意差がみられた ($P<0.05$)。LDHも、特に漏出を行った各群にて高値を示し、漏出後6時間後ではソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群、と採血のみ施行群との間に、48時間後では、穿刺のみ施行群、ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール[®]注漏出群と採血のみ施行群との間に有意差がみられた ($P<0.05$)。組織学的所見では、ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール[®]注漏出群において、6時間後、48時間後ともに皮下組織に炎症性の細胞と浮腫、筋壊死、出血を認めた。ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群では、48時間後においては浮腫と炎症が6時間後よりも軽度であった。グリセオール[®]注漏出群では、筋壊死が6時間において著明であり、48時間でも未だ広範囲に認められた。以上のことから、輸液の血管外漏出時には、炎症や組織傷害が生じ、病変は48時間を経ても持続していることが明らかになった。また、ソリタ[®]-T3号と大塚糖液5%の組織傷害性は同程度であり、グリセオール[®]注は組織傷害性が強く、血管外漏出によって、重篤な筋壊死を認めることがわかった。

キーワード：輸液剤、血管外漏出、点滴

1. はじめに

末梢静脈より行われる持続的な点滴は、入院患者の多くに施行され、それによる血管外漏出が患者者に苦痛を与えている^{1), 2)}。実際に臨床の現場において血管外漏出がおきる頻度の高い点滴製剤は、輸液剤、特に電解質輸液製剤であり、輸液製剤単独でも血管外漏出が起きると腫脹や発赤などの症状も伴うことが明らかになった³⁾。しかしな

がら、生体内での反応が未だ明らかにされていないため、輸液剤の血管外漏出に対する適切なケアを選択することが困難になっている。従って、輸液剤の血管外漏出に対する適切なケアを確立するため、実験動物を用いて輸液剤の血管外漏出による生体への影響を検索し、各製剤のもつ組織傷害性とその特徴を詳細に検討することが必要であると考えられた。

2. 研究方法

1) 使用輸液製剤

実験には、実態調査³⁾の結果、単独で漏出した低張電解質輸液、等張電解質輸液、アミノ酸製剤、浸透圧利尿薬、糖質輸液薬より使用製剤を選択した。選択したのは3剤で、低張電解質輸液（維持液）としてソリタ[®]-T3号（清水製薬）、糖質輸液薬として大塚糖液5%（大塚製薬）、浸透圧利尿薬グリセオール[®]注（大塚製薬）である。電解質輸液としては、低張電解質輸液は輸液療法の開始、脱水補給、輸液療法維持、術後の輸液と幅広い目的で使用されるため、低張電解質輸液を選択した。また、低張電解質輸液と糖濃度が同じであるが電解質を含まない5%の糖質輸液薬を選択した。グリセオール[®]注は同じく糖濃度5%であるが、浸透圧比が高くグリセリンを含むという特徴をもつため選択した。

2) 使用動物

実験動物として確立している、Crj:Wistar系雄性ラット（生後8週齢）を用いた。48匹のラットを使用し、群構成は、ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール[®]注漏出群、漏出なしの穿刺のみ施行群各12匹（6時間後、48時間後観察群各6匹）とした（表1）。穿刺のみ施行群は、静脈内留置針の血管外への穿刺のみを行い、「留置針がラットの細い血管をつきぬける」という、細かく難しい手技が成立していることを確認すると同時に、血管壁のみの傷害時と血管外漏出による傷害の違いを知るために設定した。また、本実験における、血液データの正常値をとるため、採血のみ施行群としてラット6匹を使用した。

表1 使用ラットの群構成（観察時期別、漏出製剤別）

| 漏出製剤 | 観察時期 | |
|-----------------------|------|------|
| | 6時間 | 48時間 |
| なし（穿刺のみ施行） | 6匹 | 6匹 |
| ソリタ [®] -T3号 | 6匹 | 6匹 |
| 大塚糖液5% | 6匹 | 6匹 |
| グリセオール [®] 注 | 6匹 | 6匹 |
| なし（採血のみ） | 6匹 | |

3) 漏出部位

臨床における実際の血管外漏出と同じように、血管損傷を伴った血管外漏出を行うため、ラット

において血管が浅い部分にあり穿刺しやすい左右大腿の内側伏在静脈部を用いた（写真1）。確実に血管内に穿刺することができるように、また、漏出部位の肉眼的観察を容易にするため、静脈上周囲の皮膚を電気バリカン（DC-6、清水電機工業）を用いて丁寧に剃毛した後、除毛クリーム（ディパール、資生堂コスメニティー）で除毛した。

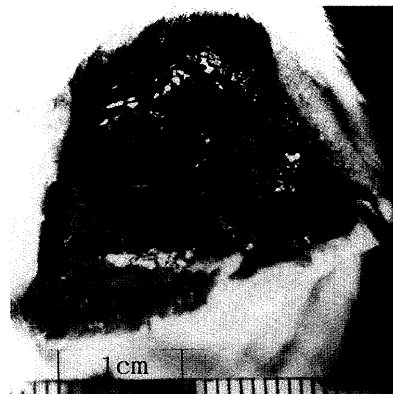


写真1 ラットの大腿内側伏在静脈（↑）

4) 漏出方法

静脈内留置針による血管損傷を想定し、ペントバルビタールナトリウム（ネンプター[®]、ダイナポット）0.3mlを腹腔内に投与した麻酔下のラット左右内側伏在静脈に静脈内留置カテーテル（サーフロー[®]F&F、テルモ株式会社）24Gを挿入し血液の逆流を確認した後、血管外漏出を行った（写真2）。全て、同一人物（筆者1名）が行った。投与量は、使用した全ての輸液製剤において各1mlとした。これは、予備実験にて、0.5mlの投与では組織学的に組織傷害所見が軽微、2mlではきわめて重篤であり、各製剤間での傷害性の特徴がわかりにくいと考えられたが、1mlの投与において組織学的に適度な傷害を認めためたためである。

5) 検索方法

輸液漏出後6時間目と48時間目に肉眼的及び血液生化学的検索と、組織学的検索を行った。肉眼的検索と、組織学的検索について、観察は筆者2名（実験者と毒性病理専門家）で実施した。

検索時間は、臨床現場では点滴投与と時間やバイタルサイン測定を6時間毎に行うことが多いことや、3交替制の勤務の中でも同一の看護師によって観察が可能である時間間隔であることから、6時間を設定した。また、次の観察時間としては、



写真2 静脈内留置カテーテルの挿入 (↑)

急性期のピークをすぎると24時間以降とし、24時間以上経過する場合には日数に換算して考えるのが臨床現場に即していると考え、48時間(2日)とした。さらに、人において炎症反応を示すCRP値が、急性炎症が起きた際に6~8時間で急速に増加し、42~72時間で最高値に達し炎症が治ると速やかに消失する⁹⁾ことから、6時間と48時間の時間設定が妥当であると考えた。

肉眼的検索は、各検索時間に解剖した際に血腫形成の有無を確認し、写真撮影を行った。血液学的検索は、ペントバルビタールナトリウム(ネンブタール[®]、ダイナボット)0.5ml腹腔内投与による深麻酔の後、腹部大動脈より採血し、パーソナル冷却遠心機(KUBOTA2700、久保田製作所)を用いて毎分3,000回転で20分間遠心した。得られた血清から、クレアチンホスホキナーゼ(CPK)と乳酸脱水素酵素(LDH)、C-反応性タンパク(CRP)、シアル酸を中央臨床検査研究所(盛岡市)にて測定した。CPKは筋肉組織の傷害時に上昇する酵素である。濃度の高い組織は、骨格筋と心筋というように、局在性が強く、頻回の筋肉注射後でも上昇がみられる⁹⁾。LDHは、心筋と骨格筋に高濃度に分布し、骨格筋傷害で上昇を認める⁹⁾。CRPは、体内で炎症性、退行性病変が進行している際に増加する。シアル酸は、急性炎症と組織破壊により上昇することが知られている⁷⁾。各値の測定結果については、表計算ソフトMicrosoft Excelを用いた検定(Student または Welch / $P < 0.05$)を行った。どちらのt検定を行うかは、事前に表計算ソフトMicrosoft Excelを用いたF検定(片側)を行い等分散性の検定を行った。組織学的検索は、漏出部の皮膚と筋肉を摘出し中性緩衝ホルマリン液にて固定した後、各投与部位について3箇所

組織片として切り出し、常法にてパラフィンブロックを作製した。パラフィンブロックより厚さ5 μm の組織標本作製した後、ヘマトキシリン&エオジン(H&E)染色を施し、光学顕微鏡を用いて観察した。なお、標本作製は、組織科学研究所(青梅市)に依頼した。輸液剤によって起こる組織反応は炎症であり、しかも皮下組織にのみ限局して認められたため、各投与部位について切り出した3箇所の組織片から作製された病理組織標本のうち、皮下組織の炎症所見が強いものをその部位の代表とし評価に用いた。項目は、皮下組織内炎症性細胞浸潤、皮下組織浮腫、筋細胞の壊死、出血の4項目で、「病変がない」を-、「病変がわずかにある」を±、「病変が限局している」を+、「組織全体の1/3程度病変がある」を++、「組織全体の1/2以上病変がある」を+++の5段階として評価を行った。

ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群各2匹(6時間後観察群、48時間後観察群各1匹)と、グリセオール[®]注漏出群1匹(48時間後観察群)の採血データは溶血していたため、その個体の採血データ、組織標本は削除し検討した。なお、動物に対する実験操作は、実験動物に関する指針⁸⁾に準拠し実施した。

3. 結果

1) 肉眼所見

穿刺のみ施行群、ソリタ[®]-T3号漏出群、大塚糖液5%、グリセオール[®]注漏出群の全ての群において、6間後、48時間後ともに血腫の形成(写真3)を認めた。各検索時間、各群における血腫の大きさや色、数などに違いは認めなかった。

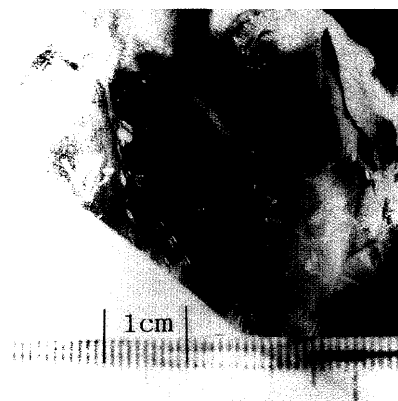


写真3 漏出部位肉眼所見
ソリタ[®]-T3号漏出後48時間)血腫の形成(↑)を認める。

2) 血液学的所見

CPK、LDHの平均値は、漏出後6時間、48時間ともに、採血のみ施行群に比べて、穿刺のみ施行群、ソリタ®-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール®注漏出群が高値を示した(図1, 2)。

CPKは、特に漏出を行った各群にて高値を示した。穿刺または漏出後48時間において、穿刺のみ施行群では6時間後に比べてほぼ同値であるが、ソリタ®-T3号漏出群、大塚糖液5%漏出群では低値を、グリセオール®注漏出群では高値を示した。6時間後において、穿刺のみ施行群 (Mean 1183IU/l, SD 463)、ソリタ®-T3号漏出群 (Mean 1959IU/l, SD 1479)、大塚糖液5%漏出群 (Mean 1675IU/l, SD 467)、グリセオール®注漏出群 (Mean 1769IU/l, SD 727) と採血のみ施行群 (Mean 721IU/l, SD 312) との間に有意差がみられた。48時間後においても、穿刺のみ施行群 (Mean 1237IU/l, SD 233)、ソリタ®-T3号漏出群 (Mean 1394IU/l, SD 361)、大塚糖液5%漏出群 (Mean 1516IU/l, SD 534)、グリセオール®注漏出群 (Mean 1970IU/l, SD 691) とともに採血のみ施行群との間に有意差がみられた。

LDHも、特に漏出を行った各群にて高値を示し、漏出後6時間よりも48時間で高値であった。漏出後6時間では、ソリタ®-T3号漏出群 (Mean 1812IU/l, SD 824)、大塚糖液5%漏出群 (Mean 1545IU/l, SD 531) と採血のみ施行群 (Mean 816 IU/l, SD 264) との間に有意差がみられた。48時間後においては、穿刺のみ施行群 (Mean 1627IU/l, SD 376)、ソリタ®-T3号漏出群 (Mean 1880IU/l, SD 686)、大塚糖液5%漏出群 (Mean 1894IU/l, SD 394)、グリセオール®注漏出群 (Mean 1818IU/l, SD 469) とともに、採血のみ施行群との間に有意差がみられた。

CRPについては、全ての群において検出されず、シアル酸は各群間差、時間差とも認めなかった。

3) 組織学的所見 (表2, 3)

穿刺のみ施行群では、6時間後、48時間後ともに皮下組織に炎症性の細胞と、出血を認めた。また、わずかな筋壊死を認めた(写真4)。48時間後では、皮下組織内の炎症性細胞浸潤について++や+++が1例もなく、6時間後よりも炎症所見が軽度であった。

ソリタ®-T3号漏出群では、6時間後(写真5)、48時間後ともに皮下組織に炎症性の細胞と浮腫、

出血を認めた。また、筋壊死も見られた。48時間後において、皮下組織の浮腫は+++が1例もなく、出血は+++が1例であり、6時間後よりも浮腫、出血が軽度であった。

大塚糖液5%漏出群では、6間後(写真6)、48時間後ともに皮下組織に炎症性の細胞と浮腫、出血を認めた。また、筋壊死も見られた。48時間後において、皮下組織の浮腫は全例において-、出血は++が1例であり、6時間後よりも浮腫、出血が軽度であった。

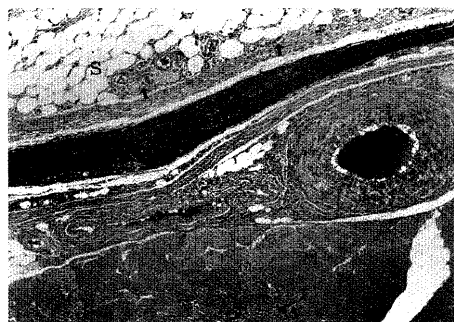


写真4 組織学所見(穿刺のみ施行後6時間) (H&E染色, ×75)
炎症性細胞(↑)が皮下組織(S)や筋組織(M)に浸潤している。
<炎症 (+)、浮腫 (-)、筋細胞の壊死 (±)、出血 (+) >

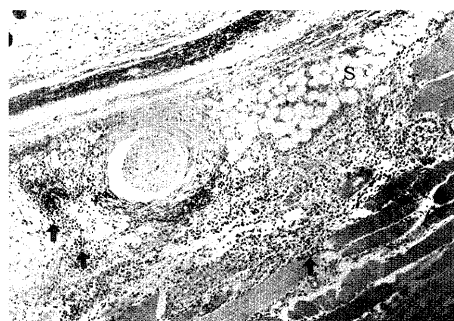


写真5 組織学所見(ソリタ®-T3号漏出後6時間) (H&E染色, ×75)
炎症性細胞(↑)が皮下組織(S)や筋組織(M)に浸潤している。
<炎症 (++)、浮腫 (+)、筋細胞の壊死 (+)、出血 (++) >

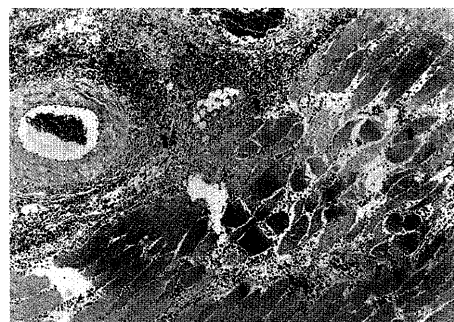


写真6 組織学所見(大塚糖液5%漏出後6時間) (H&E染色, ×75)
炎症性細胞(↑)が皮下組織(S)や筋組織(M)に浸潤している。
<炎症 (++)、浮腫 (+)、筋細胞の壊死 (++)、出血 (++) >

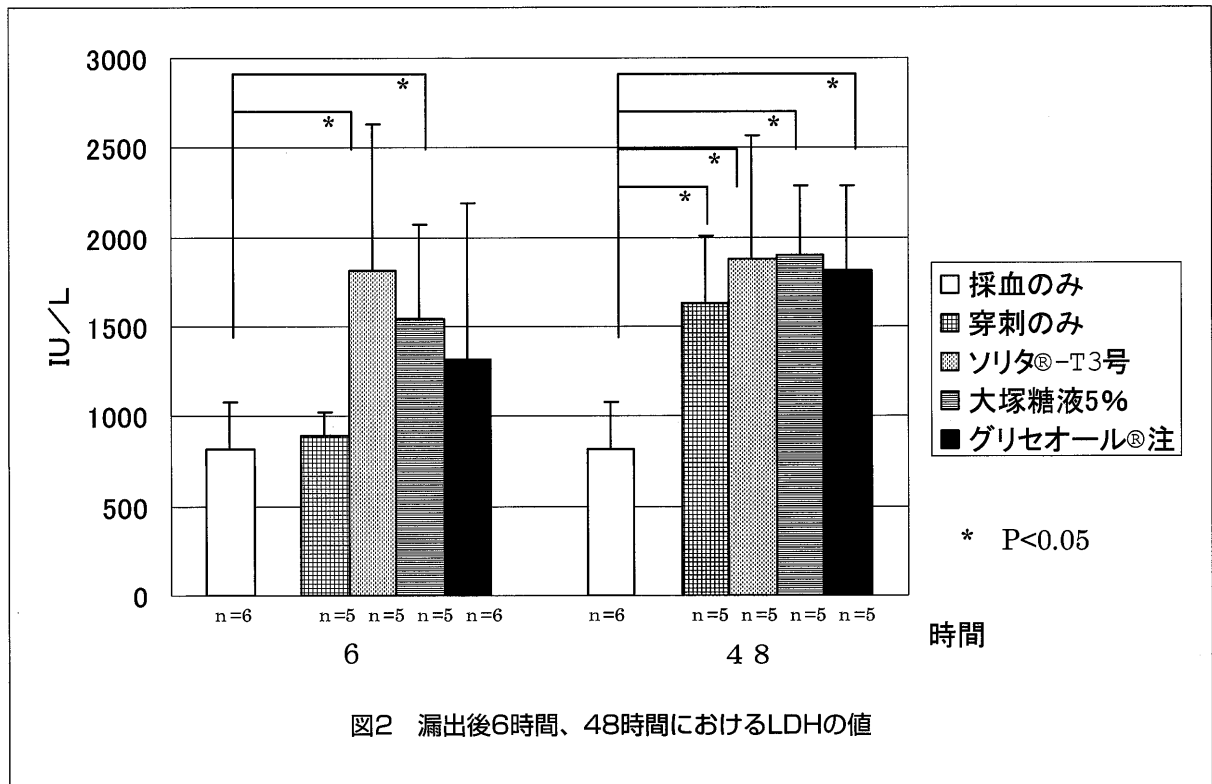
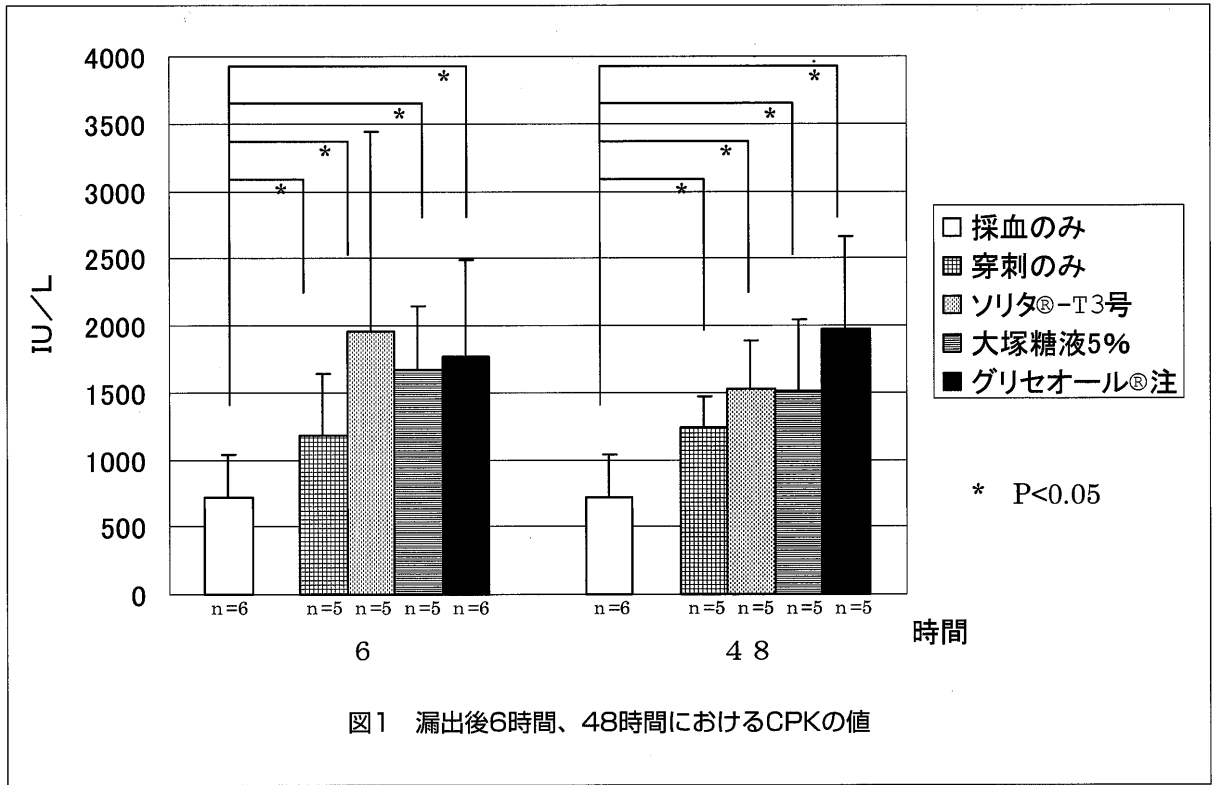


表2 漏出後6時間における組織学所見

| 組織学所見 \ 輸液剤 | なし (穿刺のみ施行) | ソリタ®T3号 | 大塚糖液5% | グリセオール®注 |
|------------------|----------------|---------|---------|----------|
| 皮下組織内 炎症性細胞浸潤 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/6 |
| | ± 0/5 | ± 0/5 | ± 0/5 | ± 0/6 |
| | + 3/5 | + 0/5 | + 2/5 | + 0/6 |
| | ++ 1/5 | ++ 4/5 | ++ 3/5 | ++ 0/6 |
| | +++ 1/5 | +++ 1/5 | +++ 0/5 | +++ 6/6 |
| 皮下組織浮腫 | - 5/5 | - 1/5 | - 0/5 | - 1/6 |
| | ± 0/5 | ± 1/5 | ± 2/5 | ± 0/6 |
| | + 0/5 | + 3/5 | + 2/5 | + 5/6 |
| | ++ 0/5 | ++ 0/5 | ++ 1/5 | ++ 0/6 |
| | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 0/6 |
| 筋細胞の壊死 | - 3/5 | - 1/5 | - 2/5 | - 0/6 |
| | ± 2/5 | ± 1/5 | ± 2/5 | ± 1/6 |
| | + 0/5 | + 3/5 | + 0/5 | + 1/6 |
| | ++ 0/5 | ++ 0/5 | ++ 1/5 | ++ 0/6 |
| | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 4/6 |
| 出血 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/6 |
| | ± 1/5 | ± 0/5 | ± 0/5 | ± 0/6 |
| | + 2/5 | + 1/5 | + 0/5 | + 0/6 |
| | ++ 1/5 | ++ 1/5 | ++ 4/5 | ++ 5/6 |
| | +++ 1/5 | +++ 3/5 | +++ 1/5 | +++ 1/6 |

- : 病変がない, ± : 病変がわずかにある, + : 病変が限局している, ++ : 1/3程度病変がある, +++ : 1/2以上病変がある

表3 漏出後48時間における組織学的所見

| 組織学所見 \ 輸液剤 | なし (穿刺のみ施行) | ソリタ®T3号 | 大塚糖液5% | グリセオール®注 |
|------------------|----------------|---------|---------|----------|
| 皮下組織内 炎症性細胞浸潤 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/5 |
| | ± 3/5 | ± 0/5 | ± 0/5 | ± 5/5 |
| | + 2/5 | + 0/5 | + 3/5 | + 0/5 |
| | ++ 0/5 | ++ 4/5 | ++ 2/5 | ++ 0/5 |
| | +++ 0/5 | +++ 1/5 | +++ 0/5 | +++ 0/5 |
| 皮下組織浮腫 | - 5/5 | - 1/5 | - 5/5 | - 1/5 |
| | ± 0/5 | ± 4/5 | ± 0/5 | ± 1/5 |
| | + 0/5 | + 0/5 | + 0/5 | + 3/5 |
| | ++ 0/5 | ++ 0/5 | ++ 0/5 | ++ 0/5 |
| | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 0/5 |
| 筋細胞の壊死 | - 1/5 | - 0/5 | - 1/5 | - 0/5 |
| | ± 4/5 | ± 1/5 | ± 1/5 | ± 2/5 |
| | + 0/5 | + 4/5 | + 3/5 | + 1/5 |
| | ++ 0/5 | ++ 0/5 | ++ 0/5 | ++ 0/5 |
| | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 0/5 | +++ 2/5 |
| 出血 | - 0/5 | - 0/5 | - 0/5 | - 1/5 |
| | ± 2/5 | ± 1/5 | ± 0/5 | ± 0/5 |
| | + 2/5 | + 2/5 | + 3/5 | + 0/5 |
| | ++ 0/5 | ++ 1/5 | ++ 1/5 | ++ 4/5 |
| | +++ 1/5 | +++ 1/5 | +++ 1/5 | +++ 0/5 |

- : 病変がない, ± : 病変がわずかにある, + : 病変が限局している, ++ : 1/3程度病変がある, +++ : 1/2以上病変がある

グリセオール®注漏出群では、6時間後、48時間後ともに皮下組織に炎症性の細胞と浮腫、出血を認めた。また、筋壊死も見られた。48時間後において皮下組織内の炎症性細胞浸潤は全例において±、皮下組織の浮腫は+が6例から3例に減少、出血は+++が4例から2例に減少しており、6時間後よりも炎症、浮腫、出血が軽度であった。筋壊死は6時間において著明であり(写真7)、48時間でも未だ広範囲に認められた(写真8)。

ソリタ®-T3号漏出群と大塚糖液5%漏出群において、48時間後での筋壊死の所見は+が4例と3例、±が両群とも1例と、同程度であった。グリセオール®注漏出群では、48時間後においても+++が2例で、未だ広範囲な筋壊死も認めており、筋傷害の程度がグリセオール®注漏出群、ソリタ®-T3号群と大塚糖液5%各漏出群、穿刺のみ施行群の順に重篤であった。

なお、各組織所見の写真は、比較しやすいように、皮下組織、血管、筋肉全てが同じような配置で作製されたものを掲載した。

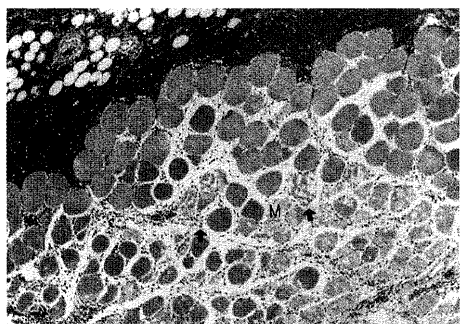


写真7 組織学所見(グリセオール®注漏出後6時間後)(H&E染色,×75)
筋壊死(M)が広範囲にみられ、炎症性細胞(↑)が浸潤している。
<炎症(+++),浮腫(+),筋細胞の壊死(+++),出血(++)>

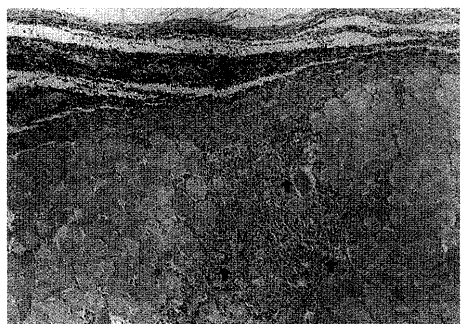


写真8 組織学所見(グリセオール®注漏出後48時間)(H&E染色,×75)
筋細胞への炎症性細胞(↑)浸潤、筋壊死(M)が認められる。
<炎症(±),浮腫(+),筋細胞の壊死(+++),出血(+)>

4. 考察

今回は、皮膚が人と類似している、すなわち、皮膚が表皮、真皮、皮下組織から成り、皮下組織が、真皮を表層の筋板に結びつけるという基本的構造が同じであるラットの大腿内側伏在静脈を用いて血管外漏出を行った。ラットの内側伏在静脈は、皮下組織に存在するが、筋膜に非常に近いところを走行している。臨床現場における末梢静脈カテーテルの挿入部位としては、前腕が多く用いられており⁹⁾、「可動性が少なく固定しやすい前腕の橈側及び尺側皮静脈を第一選択とすべきである」⁹⁾とも述べられている。前腕の橈側及び尺側皮静脈を解剖学的にみても、前腕の橈側皮静脈、尺側皮静脈はラットの内側伏在静脈同様、筋膜より浅い部分である皮下組織に存在し、さらには筋膜の表面を走行している¹⁰⁾ため、ラットの大腿内側伏在静脈を使用して血管外漏出を行うことにより、人における前腕の橈側皮静脈へのカテーテル挿入による血管外漏出時と非常に類似した病態をみる事ができたと考えられる。さらに、組織所見においてみられた皮下組織の炎症性細胞と筋細胞傷害について、人における輸液剤の血管外漏出での組織所見の報告においても、筋細胞の変性と浮腫、炎症性細胞の浸潤を認めており¹¹⁾、¹²⁾、本実験における所見とほぼ一致している。従って、本実験において作製したラットにおける血管外漏出の病変は、基本的に、人における血管外漏出の病変を再現しているものと考えられる。

肉眼所見としては、各実験群間にて違いはみられなかったが、血液生化学的には変化が見られた。CPKは、骨格筋と心筋において濃度が高く、組織局在性が強い酵素であり、筋肉組織の傷害時に上昇することが知られている。各群のCPKの平均値を、漏出または穿刺後6時間目と48時間目で比較してみると、穿刺のみ施行群では6時間後と48時間後ではほとんど変化を示さない。しかし、ソリタ®-T3号、大塚糖液5%、グリセオール®注各漏出群におけるCPKの値は、6時間後と48時間後という検索時間によって、減少や増加がみられた。したがって、輸液剤の血管外漏出による影響によって、CPKが変動していることが考えられた。

ソリタ®-T3号群、大塚糖液5%漏出群では、CPKは6時間後に比べて48時間後で低値を示し、48時間後における両群のCPKはほぼ同じ値であっ

た。組織学所見においては、ソリタ®-T3号漏出群と大塚糖液5%漏出群では、6時間後と48時間後において筋壊死所見の時間経過による変化はみられなかったが、48時間後におけるソリタ®-T3号漏出群と大塚糖液5%漏出群の筋壊死の所見は同程度であった。グリセオール®注漏出群では、CPKは6時間後に比べて48時間後で上昇し高値となっている。組織学所見においても、グリセオール®注漏出群では、48時間後に未だ広範囲に筋壊死を認めた。したがって、CPKの変動は、組織学所見における筋細胞壊死の程度を反映していることが考えられた。

CPK値と筋細胞壊死の、検索時間による変化は必ずしも一致していなかったが、これは、ラットのCPKが最高値を呈する時期は組織学的変化の起こる時期とは異なるという報告^{13) -16)}と同様の結果である。CPKの半減期は14日と比較的短い¹⁷⁾。半減期の短いものほど早く血中に出現・消失するため、6時間目では全ての群において比較的高い値を示し、48時間目においては、組織学的に筋壊死所見が軽減していなくてもCPKが減少したと考えられる。また、6時間目では全ての群において比較的高い値を示し、48時間では減少しているという現象は、心筋梗塞において、CPKが発症後約6時間で上昇し、約20時間でピークをとった後減少し始める¹⁷⁾という現象と類似している。したがって、血管外漏出後6時間でCPKが上昇している原因は、血管外漏出によってひきおこされた骨格筋傷害である可能性が示唆された。

LDHは、心筋と骨格筋に高濃度に分布する酵素であり、骨格筋傷害で上昇を認める。LDHにおいても、血管外漏出を行ったソリタ®-T3号群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール®注漏出群の平均値が、穿刺のみ施行群よりも高値であり、輸液剤の血管外漏出によって、上昇したと考えられた。48時間でのLDHは、穿刺のみ施行群、ソリタ®-T3号群、大塚糖液5%漏出群、グリセオール®注漏出群ともほぼ同じ値となった。しかし、組織学的所見においては、筋傷害の程度がグリセオール®注漏出群、ソリタ®-T3号群と大塚糖液5%各漏出群、穿刺のみ施行群の順に重篤であった。このように、漏出後48時間では、血液生化学的には違いが見られなかったが、グリセオール®注の血管外漏出により、重篤な筋傷害が持続することが明らかになった。

組織所見上、筋細胞の壊死を6時間と48時間で比較すると、ソリタ®-T3号群、大塚糖液5%各漏出群では6時間と48時間でほとんど変化がなく、グリセオール®注漏出群では6時間よりも48時間で軽度である。しかし、LDHは漏出後6時間よりも48時間で高値である。その理由としては、LDHの半減期は4.4日と比較的長い¹⁷⁾ことが考えられる。半減期の長いものは緩徐に出現・消失するため、48時間後においてもLDHが上昇または高値を保持していると考えられる。また、このように、48時間後においてCPKは減少しているがLDHは高値であるという現象も、心筋梗塞において、LDHはCPKよりさらに遅れて上昇、ピーク値をとり、異常値は1~2週間継続する¹⁷⁾という現象と、非常によく似ている。したがって、漏出後48時間においてLDHが高値をとっている原因は、血管外漏出による影響であると考えられた。

48時間後に、穿刺のみ施行群においてもLDHの上昇を認めた理由としては、血管平滑筋におけるLDH活性が強い¹⁸⁾ことが考えられる。静脈が針により傷害されたことにより、穿刺のみ施行群においてもLDHが上昇した可能性がある。

注射とLDH、CPKの関係については、いくつかの薬剤において、静脈内注射ではLDH、CPKの上昇を認めないが筋肉注射において上昇を認めるという報告がある^{19), 20)}。従って、薬剤が筋肉内に投与されたこと、または、投与時に針が筋肉内に穿刺されたことによってLDH、CPKが上昇すると考えられる。今回の実験では、筋細胞の壊死を認めているが、輸液剤が直接筋肉内へ投与されていないことを組織標本にて確認した。筋肉の機械的な破壊はみられず、輸液剤は筋肉組織より上層の皮下組織に漏出していたが、筋肉組織内にも炎症細胞が浸潤していた。また、人における薬剤添加電解質輸液の血管外漏出の症例において、組織所見にて筋細胞の変性と顆粒球浸潤を認めた場合にもCPKが正常値の約3倍の値を示したとの報告がある¹¹⁾。また、LDHは、静脈内注射では上昇を認めない薬物でも皮下注射で上昇をみる^{18), 19)}という報告があり、今回の血管外漏出においても、輸液剤が漏出する場合は皮下組織であるため、同様の結果によって、LDHが高値を示したと考える。以上のことから、輸液剤は血管外に漏出すると何らかの機序によって、筋細胞の傷害を引き起こし、傷害はCPKとLDHの値に反映されることが示唆

された。

今回、測定した各ラットのCPKとLDHの値には、個体間の差が多くみられたが、ラットの血清CPK、LDHは他の血液生化学値に比べて個体間の差が大きいことが知られている²⁰⁾。しかし、その中でも値の変動の傾向をみられるのではと考え、測定を行った。その結果、やはり個体間の差が顕著に認められたものの、輸液剤の血管外漏出によって上昇し、筋壊死の有無を反映するという傾向をみることができたと考える。

各輸液剤の特徴については、組成・性状(表4)をみると、ソリタ®-T3号群と大塚糖液5%はともに5%の糖分を含み、浸透圧とpHもほぼ同じである。添付書によるとpHは製剤ボトルごとの差が大きいと思われたため、今回使用したボトルについて実測してみたところ、ソリタ®-T3号群では5、大塚糖液5%では4.7、グリセオール®注では3.7とそれぞれ異なっていた。グリセオール®注は、ソリタ®-T3号や大塚糖液5%と同様に、約5%の糖分を含む輸液剤であるが、頭蓋内圧や眼圧の低下を目的とし10g/100mlの濃グリセリンを含むことから、浸透圧が高い。各輸液の生理食塩液に対する浸透圧比を比較すると、ソリタ®-T3号では1.0、大塚糖液5%では0.9、グリセオール®注では7.0と、グリセオール®注で非常に高値である。

組織傷害性については、ソリタ®-T3号群と大塚糖液5%は組織学所見や血液学所見においてもほとんど差異を認めなかった。血管外漏出における病態としては、炎症や浮腫を主体としており、筋細胞の傷害は、炎症や浮腫による二次的なものであると思われた。炎症は、組織傷害によって引き起こされ、炎症が引き起こされると、血管透過性が亢進し、浮腫を生じる。筋挫減症候群において、

浮腫の発生による循環障害が筋壊死の範囲を拡大するという報告^{21), 22)}があり、今回、ソリタ®-T3号群と大塚糖液5%の血管外漏出においても、炎症によって生じた浮腫が循環障害をもたらすことにより、筋壊死や筋壊死の拡大をひきおこした可能性が高い。浮腫は、穿刺のみ施行群ではみられなかったが、各漏出群でみられている。輸液剤の血管外漏出による傷害の原因は漏出液による圧迫であり漏出量に依存する³⁰⁾ともいわれており、浮腫の原因として、輸液剤そのものが組織へ浸潤するという事象も関係していると考えられる。

グリセオール®注の血管外漏出においては、筋傷害が著明にみられ、その程度はソリタ®-T3号群や大塚糖液5%の漏出時に比べても非常に重篤であったことから、組織傷害の程度を左右する原因のひとつとして、浸透圧比が考えられた。組織学的特徴としては、炎症所見が軽度であっても著しい筋細胞壊死をみるものがあり、ソリタ®-T3号や大塚糖液5%の漏出時とは異なる所見を得た。ソリタ®-T3号群と大塚糖液5%については、pH、浸透圧比とも組織傷害を引き起こすような性状ではないように思われるものの、血管外に漏出すると組織傷害が起き、これは、注目すべき点であると思われた。

グリセオール®注の血管外漏出による皮膚障害の報告^{1), 23)}では、皮膚症状として漏出部の暗紅化、紅斑、水疱を認めている。今回の実験ではグリセオール®注の血管外漏出においても肉眼的に皮膚症状は認めなかったが、組織学的には著しい細胞壊死像を認めた。したがって、肉眼的に皮膚症状を呈しているような場合には、より重篤な細胞壊死が起きていることが考えられた。グリセオール®注は、頭蓋内圧亢進や眼内圧亢進に対して使用

表4 使用輸血製剤の組成・性状(各添付書類より)

| 商品名 | 分類 | pH | 浸透圧比 | NaCl (w/v %) | K (w/v %) | 糖分 (w/v %) | その他含有成分 (w/v %) |
|----------|---------|----------------------|------------------|-----------------|--------------|---------------|--------------------|
| ソリタ®-T3号 | 低張電解質輸液 | 3.5-6.5 (実測値:5) | 約1 (実測値:1.23) | 0.09 | 0.149 | 4.3 | L-乳酸Na 0.224 |
| 大塚糖液5% | 糖質輸液薬 | 3.5-6.5 (実測値:4.7) | 約1 (実測値:1) | 0 | 0 | 5 | |
| グリセオール®注 | 浸透圧利尿薬 | 3.0-6.0 (実測値:3.7) | 約7 (実測値:6.9) | 0.9 | 0 | 5 | グリセリン 10 |

されるため、脳疾患や眼科疾患の患者に対して投与される。脳疾患や眼科疾患の患者は、消化器系には問題がないため、患者の栄養は経口または経腸的に行われることが多く、経静脈的に高カロリー輸液を投与することは少ない。したがって、患者への輸液経路としては中心静脈ルートではなく、血管の細さから血管外漏出が起りやすいと考えられる末梢静脈ルートがとられることが多い。すなわち、グリセオール®注は末梢静脈ルートから投与される頻度が高いと考えられる。さらに、グリセオール®注の投与方法としては、500mlを30分～3時間かけて投与する。これは、他の輸液剤に比べて、非常に短時間で多量の静脈内投与を行う方法であり、点滴滴下速度が速いため、血管外に漏出した際には短時間でも多量に漏出することになる。従って、特にグリセオール®注は血管外に漏出した場合には重篤な皮膚傷害を引き起こす可能性がありながら、血管外に多量に漏出しやすい条件下で投与されるため、使用する際には、十分な観察が必要であると考えられた。

5. 結論

- 1) 輸液の血管外漏出時には、炎症や浮腫、筋細胞の壊死などの組織傷害が生じ、病変は48時間を経ても持続している。
- 2) ソリタ®-T3号と大塚糖液5%の血管外漏出時には、炎症と浮腫を主体とした病変が見られた。
- 3) グリセオール®注の血管外漏出時には、重篤な筋壊死が認められた。
- 4) ソリタ®-T3号と大塚糖液5%の組織傷害性は同程度であり、グリセオール®注は組織傷害性が強い。

文献

- 1) 川名修徳, 成田博実, 浜田恵亮, 三宅和昭, 緒方克巳: グリセオール点滴漏れによる皮膚障害, 西日本皮膚科, 51 (2), 379, 1987
- 2) Eric G. Handlar: Superficial Compartment Syndrome of the Foot After Infiltration of Intravenous Fluid, Archives of Physical Medicine & Rehabilitation, 71, 58-59, 1990
- 3) 木皿未来, 武田利明: 輸液剤の血管外漏出について ——総合病院における実態調査——, 日本看護技術学会雑誌 (投稿中)
- 4) Kuby, J :Cytokine secretion and biological activity of TH1 and TH2 subsets, immunology, 2, 311-312, 1994
- 5) 水沼昭夫: 血清学, 金芳堂, 87, 1980
- 6) Joan H.Howanitz, Peter J. Howanitz : Laboratory Medicine—臨床検査の選択と解釈—, 医歯薬出版株式会社, 34-37, 1995
- 7) 林康之, 大場康寛: チャート臨床検査診断, 中外医学社, 334, 1982
- 8) 日本実験動物学会: 動物実験に関する指針, Experimental Animals, 36 (3), 285-288.
- 9) 井上善文: 静脈注射・輸液管理, 看護技術, 49 (3), 82-83, 2003
- 10) Paul Born: 人体局所解剖学, 藤田企画出版, 1979
- 11) 遠藤重厚, 星秀逸, 安井豊, 土谷正彦, 西田淳: 点滴漏れにより生じたと思われる Volkmann拘縮の1例, 整形外科, 40 (1), 90-93, 1989
- 12) 加藤英行, 横山水映, 今井明, 金沢一也: 骨髓増殖症候群 (本態性血小板血症) の経過中にみられたNeutrophilic Dermatosesの1例, 皮膚臨床, 32 (1), 195-198, 1990
- 13) Komulainen J, Vihko V: Exercise-induced necrotic muscle damage and enzyme release in the four days following prolonged submaximal running in rats, Pflugers Archiv European Journal of Physiology, 428, 345-351, 1994
- 14) Komulainen J, Kytola J, Vihko V: Running induced muscle injury and myocellular enzyme release in rats, Journal of Applied Physiology, 77, 2299-2304, 1994
- 15) 新畑茂充: スポーツ活動における血漿CPK活性変動の意義, 広島大学医学雑誌, 41, 27-34, 1993
- 16) 古田朋子: 再現性にすぐれた筋圧挫損傷実験モデル, 近畿大学医学雑誌, 26 (2), 91-99, 2001
- 17) 河合忠, 屋形稔: 異常値のであるメカニズム, 医学書院, 2001
- 18) 武内忠男, 小川和朗, 宇尾野公義: 病態酵素組織化学, 朝倉書店, 211-213, 1972
- 19) 百瀬泰紀, 西垣敏明, 伊坂哲男: Ritodrine

- Hydrochlorideの局所障害性試験, 基礎と臨床, 19 (2), 150-156, 1985
- 20) 長沼英俊, 藤井薫: Haloperidol非経口投与によるウサギ血漿CPK値の経時的変化, 精神医学, 30 (1), 97-100, 1988
- 21) 青木利彦, 高津光洋: カテコールアミン投与に伴うウサギ血清LDHおよびCPK活性の変動について, 東京慈恵会医科大学雑誌, 98 (3) 353-361, 1983
- 22) 青木利彦, 並木宏, 徳留省悟: メタンフェタミン投与に伴うウサギ血清LDHおよびCPK活性の変動, アルコール研究と薬物依存, 17 (3), 226-236, 1982
- 23) 遊佐寿恵, 長谷川剛, 片平清昭: ラットの血液生化学値測定における検体選択の必要性, 実験動物技術, 35 (2), 83-91, 2000
- 24) Perry MO: Compartment syndromes and reperfusion injury, Surgical Clinics of North America, 68, 853-864, 1988
- 25) Better OS, Abassi Z, Rubinstein I, Marom S, Winaver Y, Silberman M: The mechanism of muscle injury in the crush syndrome, Mineral & Electrolyte Metabolism, 16, 181-184, 1990
- 26) 佐武利彦, 鳥飼勝行, 井口美奈枝, 小林眞司: 輸液漏れ、血管外漏出障害の臨床, Neonatal Care, 2003年春季増刊, 61-67, 2003

Abstract

It has been known that swelling as well as redness are induced by infiltration of intravenous fluids, however, the mechanism of the tissue damages has not been identified. This is why it is difficult to care for patients who have tissue damage suffered from the infiltration of intravenous fluids. In this experimental study, we researched the effects on infiltration of three intravenous fluids, SOLITA®-T No.3, OTSUKA GLUCOSE INJECTION (5%), and GLYCEOL®. The level of serum CPK, LDH was increased in all three fluids 6 hours and 48 hours after infiltration. There was inflammation and edema, bleeding, and death of muscle in all three fluids 6 hours and 48 hours after infiltration. Edema and bleeding of SOLITA®-T No.3 and OTSUKA GLUCOSE INJECTION (5%) were better at 48 hours than at 6 hours after infiltration. Death of muscle by GLYCEOL® was striking 6 hours after infiltration and it remained in a large area even after 48 hours. It was made clear that inflammation and edema were caused by subcutaneous filtration of intravenous fluids, and they remained for 48 hours. As for the destruction of subcutaneous tissues, SOLITA®-T No.3 and OTSUKA GLUCOSE INJECTION (5%) are almost the same but GLYCEOL® is strong and causes death of muscle during infiltration into subcutaneous.