

日本における食塩水皮下注入から 静脈内持続点滴注入法の定着までの歩み

岩原 良晴

株式会社大塚製薬工場 輸液DIセンター

受付：平成24年2月14日／受理：平成24年8月21日

要旨：明治中期に日本では、コレラ患者に静脈内注入法及び皮下注入法（注射法・浸潤法）による食塩水注入療法が行われ、その後は体液喪失に対して主に皮下浸潤法が行われた。明治の末、サルヴェルサン療法に伴って静脈内注入法が行われ、大正期にはリンゲル液等が用いられるようになった。昭和に入って重症疫痢患児に対する静脈内持続注入療法が機器と共に開発されたが、まだまだ皮下注入による輸液療法が一般的であった。

第二次世界大戦後、長年の課題であった発熱性物質が制御でき、一連の輸液製剤の研究開発につながった。昭和中期、広く行われていた大量皮下注射による副作用が明らかとなり、ようやく静脈内持続点滴注入による輸液療法が定着した。

キーワード：静脈内持続点滴注入法、皮下注入、食塩水、大量皮下注射、輸液

はじめに

出血等によるショック時や激しい嘔吐や下痢等による脱水時に、乳酸リンゲル液や維持液等の水電解質輸液を持続的に静脈内注入することによって、循環血液量の回復、細胞外液/内液の修復・維持を図る輸液療法は、体液の動的平衡を改善・維持する治療法である。その他、注射薬の投与ルート確保等、現在、多くの疾患において、治療の初期段階から輸液療法が施行されている。

この治療法が安全かつ有効に施行できるようになったのは、第二次世界大戦後にアメリカ医学が入ってきてからであり、それ以前には末期状態の起死回生の治療と過大評価される等誤った輸液療法も行われ、患者に対して輸液の過大な信仰をもたらすような悪影響があった¹⁾とのことである。日本において生理食塩液やリンゲル液等の水電解質基本輸液が導入され、それらが定着していくまでの流れを、医学雑誌等への掲載資料を中心に調べるに従い、当時の先進的な治療法として試行錯

誤しながらも、より良い医療を提供するため、多くの医師達の努力の跡が見られた。それらの先人達の取り組みを紹介しながら、輸液療法の初期の歴史を振り返ってみたい。

コレラ治療における食塩水注入療法 (安政～明治中期)

輸液療法がその効果を最も良く示すのは、脱水に対する水電解質補給である。脱水状態に陥ったコレラ患者に対する対症療法として、1831（天保2）年に英国のLattaは0.5% NaClと0.2% NaHCO₃溶液の静脈内注入を、1885（明治18）年にはイタリアのCantaniが0.4% NaClと0.3% Na₂CO₃溶液を大量皮下注射した²⁾。

日本においては1858（安政5）年、コレラ患者の治療にあたった別府の矢田淳は一人も死者を出さなかったと伝えられている。身内による口述ではあるが、水分補給として温泉水を飲ませたとのこと³⁾から、塩水補給が救命に結びついたのではないかと推察される。同年、緒方洪庵が著した

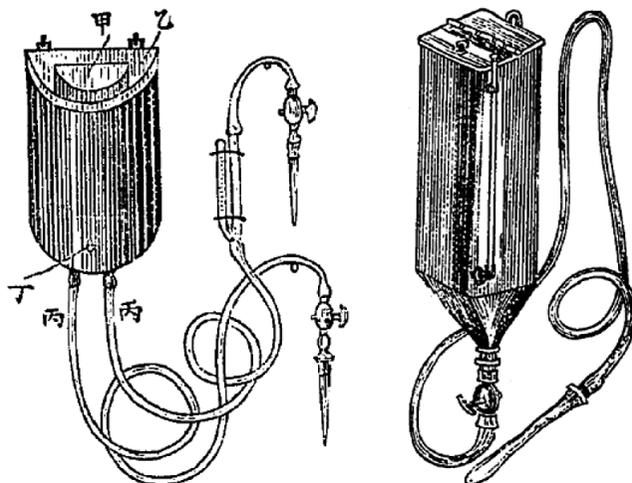


図1 皮下注入器(左)と腸管注入用イルリガートル(右)^{5b)}

「虎狼痢治準」では、塩類を静脈内に注入する一方があり、硫酸ナトリウムと炭酸ナトリウムを微温湯に溶解したものを30分かけて静脈中に注入するもので、投与後直ちに脈動と体温が回復し、痙攣が治まり、皮膚が湿潤し、尿も出て気力が回復したけれども、下痢が止まず暫くすると元に戻る者が多かった。この療法を156人に行ったところ、25人が救命できたが、残念ながらこの療法は勧められていない⁴⁾と記されている。1886(明治19)年に順天堂副院長の佐藤佐が著した「虎列拉療法新論」では、前年にイタリアで行われたCantaniのアルカリ性食塩溶液の皮下注入法及びタンニン酸の注腸法の理論と方法が詳しく記述され^{5a)}、皮下注入器や腸管注入用イルリガートル(図1)も紹介された。

同年、大阪府下でコレラが流行した際に、各避病院において塩水の静脈注入法、皮下注入法、注腸法等の種々の治療法が試みられた。その中で静脈注入法は、主として天王寺避病院、千島避病院及び長柄本庄避病院にて行われた。天王寺避病院では多数の患者に試みられ、絶脈期の瀕死の患者に対しては、一時は良い徴候を示したが効果を持続することができず、1~2時間後には再び悪化して死亡したとある。千島避病院では32名に施行し、瀕死の患者では同様の経過を示し、全治を得たのは3名のみとのことで、それ故この方法に

については「賞讃スヘキモノナレドモ此術複雑ナルヲ以テ本年ノ如キ多数ノ患者ニ盡ク之レヲ施行スルコト能ハサルノ不便アリ」とある⁶⁾。なお同時に、アルカリ塩水の皮下注入も多数試みられたが、良好な成績が得られなかっただけでなく、静脈内注入のような良い徴候もみられなかったと報告された。これらの注入療法は、脈が途絶えた瀕死の状態の患者に施行されたことから、静脈内注入法でも一時的な回復しか認められなかったものと考えられる。

1891(明治24)年に内科医の佐々木政吉は、「虎列刺病原因及療法」の講演会で、最新のCantani氏療法として、注腸法、皮下注入法及び静脈内注入法を詳細に紹介した⁷⁾。静脈内注入法は空気塞栓の危険性があり、特別な器械が必要で急に準備することができないのに対し、皮下注入法は少しの異物が入っても血管内には入らない、同時に他の薬剤も注入できる、危険が少なくイルリガートルがあれば簡単にできると述べ、その詳細な実施方法を紹介した。また、極度の脱水時に血管内に食塩水を注入すると、心臓のポンプ機能が回復して瀕死の患者が助かるのであり、分娩時の子宮出血や下血、肺の出血等にも適応できるかもしれないと結んでいる。

1895(明治28)年の大阪府において流行したコレラ病について、大日方隆治と菅井竹吉が記述

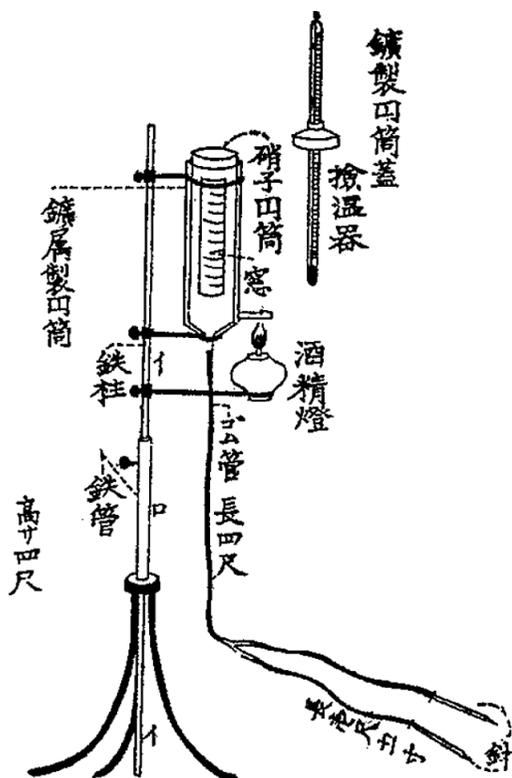


図2 1895（明治28）年のコレラ治療に用いられた食塩水注入器^{8c)}

した報告によると、温食塩液の皮下注入法が比較的多くの患者に試みられた。劇症・重症患者の死因を食塩液皮下注入の有無で解析し、この療法を行うことで多少虚脱を防ぐことができ、食塩注入法と完全な血清療法とを併用すると一層、予後を良くすることができると思われ、記されている^{8b)}。そして数日間にわたる複数回の注入が必要になることもあるが、一定の治療効果を得ることができたとしている^{8c)}。注入液の組成・製法、注入部位、注入量等の詳細と共に、注入の時期についても検討され、発症の早い時期に施行すれば回復する者が多いが、脈が途絶えてチアノーゼが全身に蔓延するような場合では、血行障害によって注入した食塩液を吸収することができず、効果も認められないと指摘している。より詳細な臨床経過の内容や、投与に用いられた器具（図2）についても詳しく紹介された。そして血管内注入法（軽度の悪寒も伴う）は、即効性に勝るが持続性に劣

ること、心臓への負荷が大きいこと等から、脈が触れられないような患者に対しては、まず血管内注入を施し、次いで注入法を持続するには皮下注入法の方が便宜であると述べて、これら2つの注入療法の特徴に則った使い分けを提案している。

1902（明治35）年の流行時には、大阪市立桃山病院及び分院にて、食塩水または食塩重曹水を皮下注入し、それらの効果に特別な差はなく、いずれも体力維持に効果があるようだと報告した。注入後に脈が認められるようになった患者が多く、通常は700mLを1回量として、5～6回回復した例もあったとのことである^{9b)}。

このように、コレラの治療法として食塩水の静脈内注入法と皮下注入法が試みられたが、装置や手技の簡便性、効果の持続性、施行の便宜性等から皮下注入法がより多く試みられ、治療法として一般化されたものと考えられる。静脈内注入法については、幾つかの病院において試みられたにも関わらず、残念ながら効果（特に持続性）が乏しいとのことで普及しなかった。後述するが、食塩水は血管内滞留時間に乏しいこと、持続注入に適した器械や器具の入手が困難であったこと、注入速度や全身への影響等が十分に解明されていなかったこと等の要因もあったが、発症の早い段階から簡便かつ安全に、頻回または持続的に静脈内注入療法が施行できておれば、より多くの命が救えたであろうと思うと非常に残念な限りである。

皮下注射法の紹介と外科領域における食塩水注入療法（明治初期～中期）

1873（明治6）年に堺県病院の森鼻宗次が、海外書を参考にして「皮下注射要略」を著し、注射療法という新しい薬物投与法を詳しく紹介した¹⁰⁾。1882（明治15）年に千葉県病院の石川公一が、内科的注入療法として皮下注入法、消化管内注入法等を紹介し、皮下注入法は多量を用いることができないことが欠点の一つであるが、分量の正確性、即効性、奏功の強さ、消化障害時や嘔下障害時の吸収性等、多くの利点があることを挙げた¹¹⁾。静脈内注入法は、後述のように外科的注入法であ

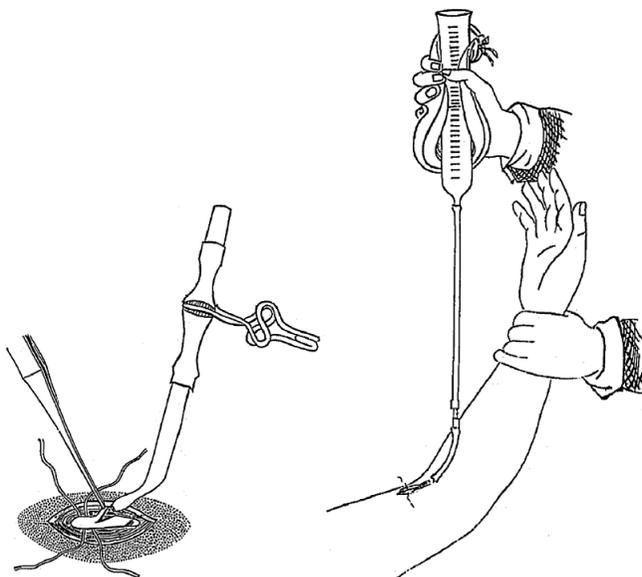


図3 静脈輸血及び食塩水輸入の方法¹⁴⁾

り、そのためにここでは紹介されなかったものと考えられる。

一方、19世紀後半の欧米では、手術や銃創等の出血による循環血液量減少に対して、輸血が試みられることが多くなり、1887年にLandererが術後出血性ショックにブドウ糖液を投与したところ有効であったとの報告にあるように、輸血ルートの充填や輸血量の節約等の意味から、生理食塩液等の静脈内注入も行われていたと推測される¹²⁾。これらの報告を基に、明治中期の外科学関連の書籍では、生理食塩液等の静脈内投与方法がいくつか紹介された。

1890(明治23)年、芳賀榮次郎が欧米の著書をまとめた「外科通論」では、輸血法の項の中で、減少した血量を補給し、低下した血圧を充進させるものとして0.6%食塩水の静脈注入法が“輸液法(Ynfusion)”として紹介されている¹³⁾。輸血に比べ、食塩水の注入は凝固する恐れがないので静脈から注入して差し支えなく、輸血法の術式については、静脈壁を斜めに切開して硝子管(カニューレ)を結着し、硝子管は血液を入れた円瓶に連結したゴム管に接続すること、その中には予め食塩水を満たしておくこと、また、食塩水注入法も同じ術式で行うと記載している。食塩水注入

法については、「近時ハ食塩水ヲ以テ輸液料ニ充ツルヲ以テ大ニ輕便ナリト為ス」とあることから、欧米では輸血よりも食塩水注入の方が比較的多く施行されるようになっていたことが伺える。同書にはListerが開発した防腐法についても詳細に記していることから、その重要性が認識されていたことが伺える。輸血注射器の使用については、空気を含有すること、消毒が不十分であること、圧力が一定しないことから害を免れにくいので、それを用いることが少ないとの記載がある。

1892(明治25)年に有松戒三が著した「外科通論」でも、“輸血及び食塩水輸入”の項で輸血の危険性を考慮して大出血時に輸血よりも食塩水輸入(静脈内注入)を行うとの記載があり、0.6%食塩水に糖を3~5%加えたもの、または0.6%食塩水に炭酸曹達を0.1%加えたものを用いると記している¹⁴⁾。手技としては、皮膚切開で露出させた静脈に挿入した瑠璃管から輸入すると記している(図3)。

1897(明治30)年に入澤達吉らが訳した「医療筌蹄」では“輸液法(Infusion)”が紹介され^{15a)}、この方法が注射法と異なるところは別に圧力を加えないで、灌注器を用いて液体の重量を利用するところにあり、その作用は注射法に比べてはるか

に緩和で均一であると記されている。灌注器については、それを定置する高低によって、液体噴出力を随意に加減することができ、灌注法は大なる体腔の治療及び洗浄、創面及び潰瘍の洗浄、消毒並びに皮下療法のために使用すると記されている。そして、皮下輸液法については、殺菌した生理的食塩溶液を用いること、その適応症として、血液や水分を多量に喪失し即時に液を給与する必要がある場合、即ち大量の出血、重症外傷、コレラ等に行うことが記載されている。「輸液法ヲ行フニ当テハ必ラズ先ツ管針、護謨管及ビ灌注器ハ勿論、患者ノ上腿部ヨリ医師ノ手ニ至ルマデ丁寧ニ洗浄消毒スベシ」と無菌操作の重要性が述べられている。また、注射法の項では、各種の注射用器具、皮下注射法や静脈内注射法についても紹介されている^{15b)}。

19世紀の半ばに見出された消毒法の重要性は外科学の発展につながり、当時は防腐外科と称され、輸血法に関連の深い輸液法においても、より安全に施行するために消毒が重要であることが明記されるようになった。しかしながら、比較的大量の輸液を注入する外科的な静脈内注入法は、さほど普及せず、比較的小量の注射液を注入する皮下注射法は、内科的治療法として手技的にも器具的にも簡便であったことから、その後驚くほどの発展を見ることになった。それと共に、医療機器製造業者や製薬業者にとっても新たな市場創生の場となった。

食塩水類注入器の改良と皮下注入療法の普及（明治中期～後期）

1880（明治13）年に刊行された中外医事新報には、諸外国の論文が掲載され、最新の医療関連情報の国内への普及に大きく貢献した。そこからは当時、非常に多くの薬剤が皮下注入されていたことが伺える。その中で、1888（明治21）年には食塩液の注射療法の適応として、心臓衰弱患者に対して6%食塩水を20~30mL皮下注射する、嘔吐・下痢に対しては300~1000mLを用いる等の報告¹⁶⁾や、急性貧血患者には血液の皮下注射に先立って大量の食塩水注入をする¹⁷⁾等、食塩

水の皮下注入に関する報告が掲載された。1891（明治24）年には、急性貧血に対する液体輸送療法に関する総説と、出産後の子宮出血によって強度の貧血に陥った患者に対する液体輸送療法（静脈内注入）について詳述した海外論文が紹介された¹⁸⁾。この報告では、皮膚切開を施すことなく静脈穿刺にて注入針を挿入したと推測され、1Lを55分かけて注入したこと、溶液の温度を体温程度に温めたこと等について説明し、出血時に液体を輸送することにより、衰弱した心臓の運動機能を回復する事ができると明記している。また、注入後の悪寒戦慄と体温上昇についても言及し、血管運動中枢の作業が増大することに起因すると考えられていた。この論文は、出血による脱水に対する水電解質輸液の臨床使用の詳細な内容を、日本で紹介した初めてののものであろう。その後、これらの海外報告に習って、日本でも産科並びに外科の領域において、食塩水注入療法が施行されるようになっていったと考えられる。

1897（明治30）年に千葉病院外科の長尾折三は、慢性貧血患者では効果が認められなかったが、20数名の急性貧血患者に対して食塩水輸入法を試みた結果、多くは効を奏したとの自験例を、国内で初めて報告した¹⁹⁾。その中で、食塩水輸入には血管内、皮下又は腹腔内から輸入する方式があること、その他、輸入に用いる液や温度、輸用量や圧力、速度等の詳細についても紹介した。そして、薬液の殺菌並びに輸入に際しては一般の消毒法を厳正に行うこと、輸入は皮下から行うのが最も簡便であるが緩慢であり、急性貧血患者においてその目的を達するためには、通常、15~20分間で500mLを輸入するとしている。輸入器具として、静脈内へは内容300mLの円柱硝子、皮下にはSahri氏食塩輸入器、円柱硝子あるいはイルリガートルを用いると詳細に記している。これらの報告がきっかけになり、その後、この療法が広く施行されるようになったのであろう。その後、種々の食塩水注入器が考案され、次々と報告された。

1899（明治32）年に川原病院の河合清は、在来の注入器が頗る高価で、大量の溶液を持続的に注入するのに不便であることが、この療法が普及

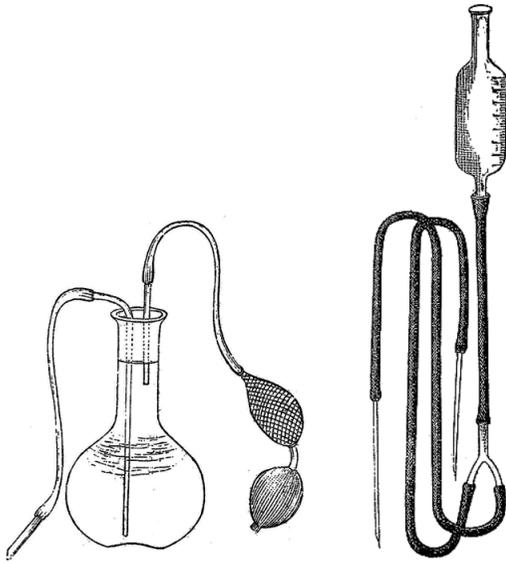


図4 各種の食塩水注入器（左²⁰，右²¹）

しない理由と考え、入手が容易で火爐に直接のせて煮沸殺菌を完全に行うことができるコルベンと2連球からなる装置（図4左）を紹介し、皮下注入や静脈内注入を、急速または継続的に可能なものと報告した²⁰。1902（明治35）年に福井市の産科医 波々伯部重政は、食塩溶液を可及的速やかに注入できることが第一の要件と考え、硝子円筒の末端漏斗の孔径を1cmと大きくし、護膜管を途中で分けて刺針を二つにしたもの（図4右）を考案した²¹。京都府の小児科医 三浦操一郎は、食塩水注入療法に関する講演会にて、静脈注入法、皮下注入法、皮下浸潤法について紹介し、注入液の保温に重きを置いて、CantaniやSahri等の注入装置を発展させた大型の保温器にコルベンに入れて、食塩水を温めておけるような装置を考案した²²。この療法には、静脈内輸入法と皮下注入法があり、前者は余程熟練した者でも難しいこと、後者には注射法と浸潤法があり、通常は浸潤法を用いること、皮下注入の部位としては大腿の外側や大臀筋辺りに行くと述べている。1903（明治36）年に陸軍一等軍医の池田昭は、据え置きが可能で混入する沈殿物が体内に入るのを防ぐことができるものを考案し、更に刺入部に温湯に浸した手拭いを貼用することで、簡単に確実に一定温度

を保つことができると報告した²³。翌年、愛知県の医学得業士 村瀬準三は、河合²⁰が報告したものを改良し、空気濾過器をつなぎ、温度計を装着したコルベン型装置を報告した²⁴。

これらの医師達は、いずれも食塩水皮下注入の効果と有用性を確信し、その普及が重要であると認識し、そのために報告したものと考えられる。1902（明治35）年に、下谷区医師会の講演会にて木下正中は、生理学者や実験医家による理論の裏付けはないが、臨床的な効果が得られていることを自らが行った食塩水皮下注入例を通じて報告した。種々の注入器や、直腸注入、経口投与、腹腔内注入等を詳細に紹介し、その普及に努めたものと考えられる²⁵。

この当時、食塩水注入法（主として皮下浸潤法）は、外科のみならず各種中毒素の希釈、尿毒症、糖尿病性昏睡や、産科における急激な多量の出血²⁶、初生児鞏硬病²⁷、湿疹²⁸や特発脱疽²⁹等多くの疾患に応用されていたことが伺える。その中でも、やはり小児コレラや急性胃腸疾患による下痢・嘔吐に伴う脱水による虚脱病候時に最もよく適応されたようである。1905（明治38）年に、東京大学小児科の唐澤光徳と金野安定³⁰は、食塩水皮下注入法についての海外の報告を種々紹介した上で、皮下浸潤法は大量の食塩水を長時間かけて浸潤させるが、哺乳児では注入量が少量であり、忍耐もできないので、注射法を選択していると述べている。そして皮下浸潤法については、患児の病状が重篤で極めて過敏になっている家族の前で行うには、困難な手技であるので、他に救済法のないものに限って施行する、とは言え、最も賞賛すべき方法なので、報告したと述べている。

治療学社から実際医家に臨床上一必要な項目について総括した「臨床医学叢書」が刊行され、その第一号として1907（明治40）年に、「食塩水注入療法」が外科医の渡邊房吉の編纂で刊行された。当叢書の発刊目的や記載内容からみると、既にこの頃には食塩水注入療法が広く行われていたことが伺える。注入する食塩水の性状として、組織から吸収されて血管に入り血液と混ざるので、化学

的・物理的に血液の主要成分である血球を害さないものでなくてはならない。そのような濃度の食塩水を生理的食塩水といい、その交流性圧力は血清のそれと一致するものである。その濃度は0.9%内外にあるが、他の薬品を配合しない場合は0.6~0.75%のものが通常用いられている^{31a)}。注入路として、動脈内、腹腔内、静脈内(上腕内側)、皮下(腹部、胸部、大腿及び上腕の内側、等)及び消化管を紹介した。そして種々の注入方法や器具等を紹介^{31b)}し、實際上緊要なる技術、作用や治療上の適応症を挙げ、食塩水注入療法は補血作用を有するので、外科的、産科婦人科的、内科的な失血時に、輸血に先立って行うべき治療法として推奨している^{31c)}。また、嘔吐・下痢等による体液喪失時にも適応があることを述べており、コレラの治療でLattaは静脈内注入、Cantaniは皮下注入で行ったことも記載されている^{31d)}。静脈内注入は驚くべきほど迅速に作用することが長所であるが、皮膚切開して静脈を露出せしめ、角質管を結束することは熟練を要すること、空気塞栓又は腐敗性感染の恐れがあること、幾回も反復しにくいこと、時として高度の不快感、体温昇騰、悪寒戦慄等を起こして中止せざるを得なくなることが短所であるとしている。

このように主として技術的な面から、食塩水の皮下注入療法が広く臨床応用されるようになった。一方、静脈内注入法は少量の薬物投与の場合は静脈穿刺の困難さや空気塞栓の危険性があつたこと、大量の輸液注入の場合には急速投与によって循環器系に負荷をかけること、長時間かけて注入するための皮膚切開、静脈露出、カテーテル結束という手技が実地医家には難しい外科的技術であつたこと、静脈を穿刺して注射針を固定する方法も困難であつたこと、輸液温度の維持管理を要すること等々多くの課題があり、当時は実際に適応される症例は非常に限られていたようである。なお、いずれにおいても、薬液の加温(保温)に対する配慮が大きい。これは皮下注入においては薬液の吸収を速めるため、静脈内注入においては、大量輸液時に起こつたと言われている悪寒、発熱、戦慄等の副反応を少しでも防ごうとするこ

との表れであろうと思われるが、根本的な解決には至らなかつた。

サルヴァルサン療法を通じての静脈内注射・注入法の普及(明治後期~大正)

1909(明治42)年にスピロヘータ病の治療薬として発見されたサルヴァルサン(606号)は、当時、世界的に大きな課題であつた梅毒に対する化学療法薬として、瞬く間に臨床使用された。この薬剤は皮下または筋肉内に注射すると、局所組織のたんぱく質を凝固して単純性瘰癧を招き、また周囲に浸潤して硬結を生じること等から、静脈内注射が最も理想的な投与方法であつた³²⁾。原薬は酸化を防ぐために窒素ガスを封入した硝子管(ガラスアンプル)に入れられており^{33a)}、アルカリ性で透明な1000倍希釈溶液を用時調製し、350~400mLを10~15分かけて注射するのが最も望ましい静脈内注射の投与方法であつた。薬液の投与器具として、ポンプ式やゴム球による加圧注入装置やイルリガートル式のもの等、食塩水注入器を応用したもの等が報告された。専用の器具(図5左)³⁴⁾(図5右)³⁵⁾では、サルヴァルサン注入の前後に、静脈や注入ルートを生食塩液にて洗浄(フラッシュ)するための工夫が見受けられる。

この療法は心臓・脈管系疾患の患者には絶対禁忌とされ³²⁾、静脈壁の貫通等による血管外漏出が見られた際には、圧搾して針孔より溶液を絞り出した後に湿布、氷嚢等を用いて消炎を図ることとされていた³⁶⁾。更には、静脈内注入療法に比較的高頻度に起こつた「食塩熱」は、この療法においても副作用の多くを占め、使用器具類の滅菌や蒸留水の用時調製はもとより、食塩に夾雑するカルシウムやマグネシウムにより混濁を生じること^{33c)}からも化学的に純粋な塩化ナトリウムを使用すること等の留意点が、秦自らによって多くの論文や講演会で繰り返し訴えられた。

1911(明治44)年に慶應義塾大学 外科の茂木藏之助は「静脈内注入療法」を著し、静脈内注入は、他の薬物投与方法と異なつて薬物が直接血管中に入るこ、皮下注射よりも細菌感染の危険が少ないこと、その一方で、注射後の発熱・悪寒・戦

各種溶液の静脈内注入の試みと 課題解決への模索(大正～昭和初期)

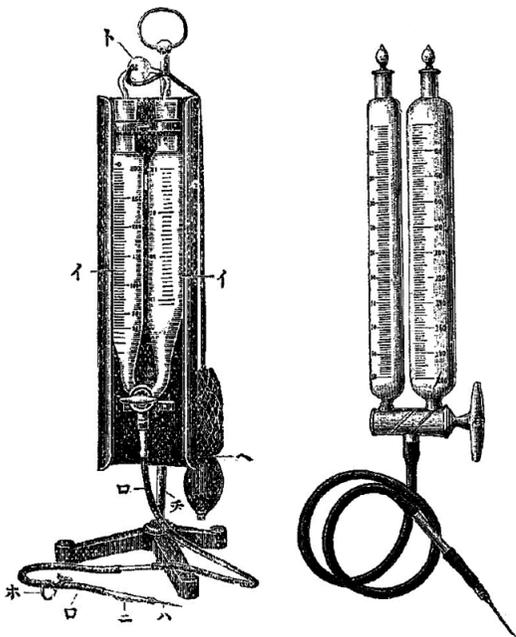


図5 サルヴァルサン静脈内注入装置(左³⁴⁾, 右³⁵⁾

標を来したりすることを記している。静脈内注入療法の適用が未だ広くないのは、この療法の得失を考慮した結果ではなく、この療法を知らないこと、煩雑な方法と思われていること、危険な方法との念を抱かれていること、等によると述べている。この方法の応用は色々あるが、特に重要なのは食塩水注入と、サルヴァルサン注入であり³⁷⁾、この化学療法と共に静脈内注入療法も相提携して発展することを期待していると述べている。

その後、サルヴァルサンの有効性をより高めるために水銀剤との併用が試みられたり³⁸⁾、溶解性を高めて中性溶液で投与可能なネオサルヴァルサンが開発されたりしたが、後期梅毒や先天性梅毒患者等では根治できないこと等が指摘され、サルヴァルサン療法の限界が指摘されるようになった³⁹⁾。

サルヴァルサン療法の梅毒治療における意義や、感染症に対する化学療法の先駆的治療法としての位置づけ等については、ここで敢えて述べるまでもないが、注射液の静脈内注入療法の啓発・普及、関連機器の発展等々の点においても非常に大きく関わったこと⁴⁰⁾が改めて認識される。

1904(明治37)年、東京大学生理学教室の生沼曹六は、1882年に英国にて報告されたリングル(リンガー)氏溶液を我が国で初めて紹介し、瀉血した動物の頸静脈から注入した際に、低血圧からの回復、脈拍数の回復、死亡率において生理的食塩液よりも優れていたことを報告した⁴¹⁾が、臨床応用されるまでには至らなかった。その後、1912(明治45)年に京都大学薬理学教室の菅純次は、当時その効果が疑問視されつつあった生理的食塩水とリングル氏液の、急性貧血に及ぼす静脈内注入の影響に就いて動物試験を実施したところ、これらの溶液の注入は至当の処置であり、その効果は両者で著しい差は認められなかったと報告した⁴²⁾。リングル氏液の皮下注入については、1912(明治45)年に京都医大外科の古賀玄三郎が特発脱疽に対して⁴³⁾、1915(大正5)年に名古屋の婦人科医中野長太郎と川地義松が腎機能不全モデルに対して⁴⁴⁾検討し、いずれもリングル液は生理食塩液と同等若しくは勝っていたとの結果を報告した。同年、京都大学外科の村上謙次郎は両溶液の腎臓に対する影響を家兎にて検討し、いずれも比較的少量の場合には影響を及ぼさないが、多量の場合には腎実質細胞の病的変化を引き起こすと報告した⁴⁵⁾。

1922(大正11)年に京都大学薬物学教室の鶴巻恒松は、生理的食塩水及びリンガー、ロック氏液等の注射液が専ら静脈内投与されるようになってきたことから、循環器系統障害あるいは腎臓障害を誘発した動物に対する影響について検討し⁴⁶⁾、健康動物は大量注入に耐えること、臓器障害時において注入速度によって安全性が変わることが報告されている。興味深いことに、心臓毒性のある薬物または出血により、著しく血圧が低下した動物にこれらの液を注入すると、一旦は回復するものの、中止すると再び漸次下降してしまうことが記されており、Lattaが報告した患者の状態変化と非常に一致している。とは言え最終的に、临床上、急性貧血に対してリンガー、ロック氏液を注

入することは良い処置であること疑うことはできないと述べている。

同年、日本赤十字社北海道支部病院の土井保一は第一次世界大戦時に欧州で解明されたショックの病変、血圧を左右する条件やスターリング氏のリンパ形成説等について説明し、膠質液の意義と効果について紹介している⁴⁷⁾。血液の減少量が比較的少ない場合には、生理的食塩水やリンゲル氏液で回復を促進できるが、多い場合にはその価値が不十分かつ一時的であり、注入した液が血管外に滲出するために再び不良の状態に戻ること、膠質成分としてアラビアゴムを添加することで血圧維持効果が長くなることを説明した。このように、ショック時の体液変化の要因を理解することにより、輸液のより効果的な投与タイミングや投与方法が理解されるようになってきたことと思われる。

1924（大正13）年に九州大学 第一外科の石川福二郎は、リンゲル氏液の皮下注入に基づく皮膚壊死生成原因について考察し、脂肪沈着著過多等の末梢血管に乏しい際には皮膚障害が起りやすいこと、その原因として圧迫壊死であろうこと考え、リスクの高い患者に皮下注入を行う際には、皮膚壊死予防の目的で該部のマッサージ及び温湿布は是非必要な条件であると述べている⁴⁸⁾。

1928（昭和3）年に古屋清は、術前の絶食並びに下剤による下痢のための衰弱緩和、消化管安静、口渴緩和を防ぐため、また麻酔薬の希釈・排泄のためにも、大手術の直後に必ず一度は生理的溶液（リンゲル氏溶液、ロック氏溶液も可）の皮下注射を行うことを提案し、術後の輸液管理の有用性を早期から訴えた⁴⁹⁾。

このように、静脈内注入の手技が普及するに従い、生理食塩液以外の各種の溶液が、種々の疾患に対して投与され、臨床家のみならず薬理学、生理学の立場からその効果の検証がなされるようになった。そして静脈内注入法の有用性、それに用いる輸液の組成や投与方法による効果の違い等多くのことが明らかにされてきた反面、食塩水等の血管内貯留時間が短いことや急速注入時の心機能等への影響等の課題もまた取り上げられるように

なった。一方、皮下注入法でも量的・速度的課題や皮膚障害の危険性等があった。そのような背景から、小児科領域、特に乳児においては、肘窩の静脈が細く、皮下脂肪も多く、更に心臓衰弱がある場合等は静脈が委縮しているので静脈穿刺が困難であること等から、腹腔内注入⁵⁰⁾や頭部の上縦行竇（上矢状静脈洞）⁵¹⁾を使用する等、解決のための模索も行われていた。

疫癘治療における静脈内持続点滴注入療法の導入から定着へ（昭和初期～中期）

いわゆる疫癘は、極端な脱水と急激に悪化する死亡率の高い小児感染症であり、この疾患の治療は当時の小児科医にとっての大きな課題であった。対症療法の一つとして食塩水等の皮下注入が施行されていたが、極度の脱水例や急性循環機能不全例では、注入液が吸収されず治療に難渋していた。

1930（昭和5）年に東京大学 小児科の石橋長英は、従来から行われていたリンゲル液・ブドウ糖混合液等の皮下注入（季肋部や肩胛間部）に加え、皮膚切開して露出させた静脈に、直接、リンゲル液と高濃度ブドウ糖液を繰り返し注入する“静脈内分割注入法”を報告し、循環衰弱に陥った疫癘患児の治療に大きく貢献した⁵²⁾。この方法は皮膚に切開を加えて直接血管内に、第1液としてリンゲル氏液を20mL×2回、次いで20%ブドウ糖液（或いはこれに5%になるように食塩を加えたもの）を20mL×1回静脈内注入する組み合わせを繰り返すものである（図6）。年長児で皮膚の上から血管が見える時は、通常のように皮膚の上から静脈内に注射し得るが、脱水が進行して極度の循環衰弱の状態になると、この方法によって血管心臓系統の“充実不全”を解消し、患児を危険状態から脱せしむる必要があるとのことである。

多量の薬液を持続的に静脈内注入するのに、有枝套針管を穿刺する方法は簡便であるが固定が困難であり、小児等ではこのように皮膚を切開し、静脈を露出させてカテーテルを結束する必要があった。現在行われているような静脈内持続点滴法は、1913年にドイツのFriedmannが始めたと

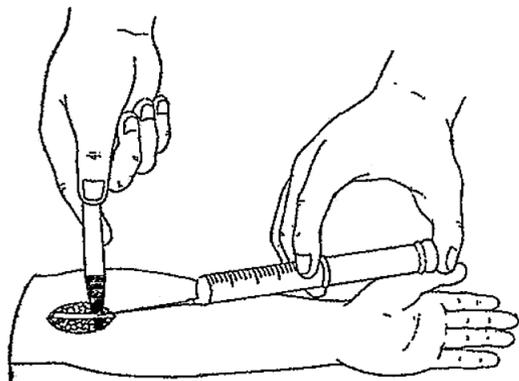


図6 疫痢患児に対する注射液の静脈内分割注入法⁵²⁾

されている⁵³⁾。

1929(昭和4)年に東京市養育院 外科の木村敬義と篠井金吾は、静脈注入法における食塩注入或いは糖液注入の血量補充効果は一時的なものであること、一時的に大量の静脈内注入を行うことは心臓及び腎臓に負荷をかけて危険を生ずることから、強度の「ショック」の虚脱状態を脱した後は、少量の薬液を長時間連続注入する方法が最も合理的であるとして、海外で案出された連続点滴注入法を実施した⁵⁴⁾。その際、皮膚切開に依らなく

でも簡単に注射針を固定する方法を考案し、流出量測定のためのメスピペット、流出量調整のためのクレンメを採用した器械(図7)を用い、5昼夜の連続投与した例を報告した。投与に際して加温はせずに、ゴム管を長くして患者の腕に密着させたか、特に必要ならば注入部に懐炉を置いたとある。投与液については、生理食塩液は栄養価がなく、一定量を超えれば浮腫の原因となる等副作用が多いのであまり重視されないこと、ブドウ糖液は5%のものを主として用いることが記されている。悪寒戦慄や血栓及び塞栓形成の副作用はあるものの、注入速度を加減すれば殆ど禁忌はないと記している。また、長時間内に徐々に薬物を作用させるために、薬物を付加することも可能であると記されている。

1931(昭和6)年に大阪外科三羽病院の末廣茂逸と三羽兼義は、必発する副作用軽減の目的で魔法瓶を用いた加温装置を備え、薬液の追加注入できるようにY字管を付した装置並びに症例を報告した⁵⁵⁾。1934(昭和9)年に金沢医大小児科の泉仙助らは、点滴注腸法、静脈内点滴注入法のいずれにおいても注入液の加温が必須と考え、ゴム管に加温用のニクロム線を螺旋状に巻き付けた

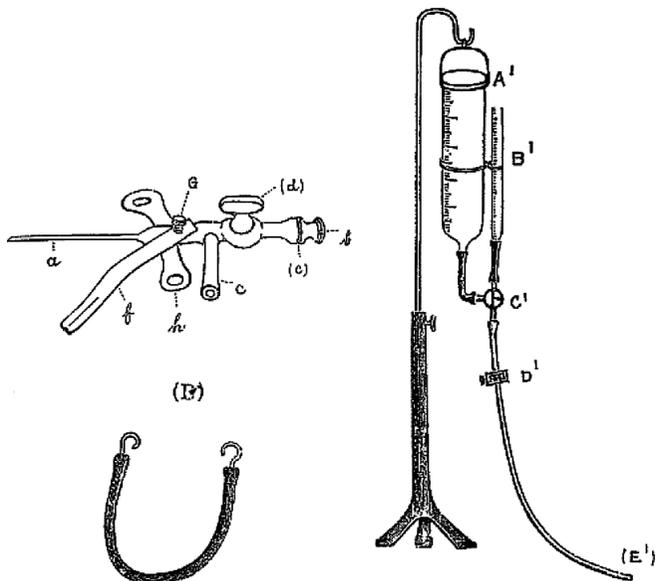


図7 固定注射針と持続点滴注入装置⁵⁴⁾

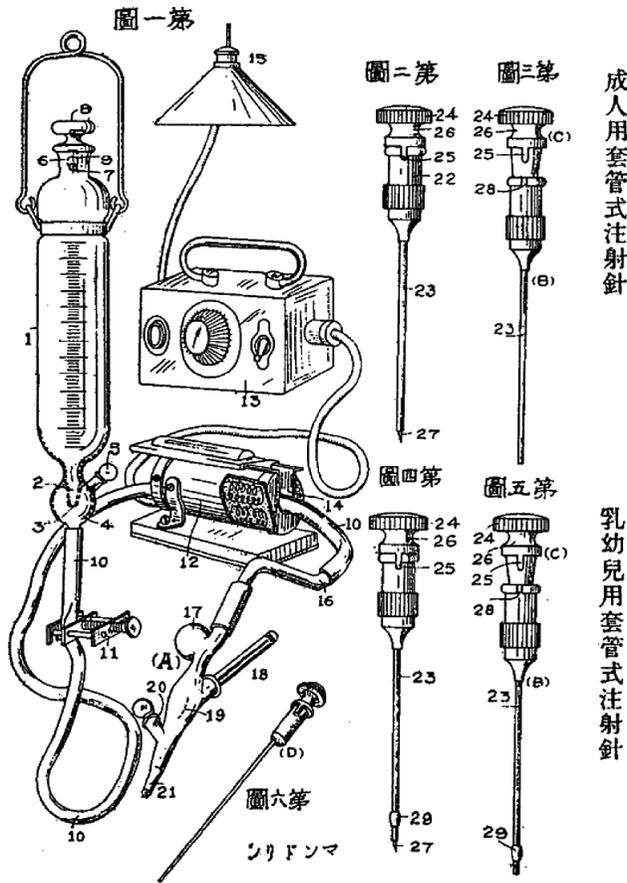


図8 静脈内持続点滴注入装置⁵⁷⁾

装置を⁵⁶⁾報告し、この方法を「ベノクリージス (Venoclysis)」という名称で紹介した。1936 (昭和11)年天野暎は、石橋の静脈内分割注入法⁵²⁾における医師の労力、患者家族の苦痛、投与量の少なさ、静脈の損傷等を解決し、更に効果が大なる方法として、静脈内持続点滴注入装置 (図8) を考案し、数か所の病院にて試用したものを報告した⁵⁷⁾。薬液は5%葡萄糖溶液または5%リンゲル葡萄糖溶液を用い、成人用には套管式注射針を挿入するが、乳幼児では皮膚切開法にて露出させた静脈に套管式注射針を挿入して縫合糸にて括る方法であり、その他の装置についても詳細に説明している。同年、河北病院 小児科の中島義四郎と新井巳千雄は、静脈内持続点滴注入療法施行中の障害はカテーテル閉塞と発熱であり、いずれも清浄なカテーテルを用いることで防げるとし、不活

性化金属製のカテーテルを用いて、重症疫痢患児に対して静脈内持続点滴注入療法を施行し、良好な結果を得たと報告した⁵⁸⁾。一方、名古屋帝国大学 内科の宇佐見健一と向井壽徳は、静脈内注射法の困難例などに対する骨髄内持続注入療法の有用性、特に肋骨内注入法について詳述した⁵⁹⁾。

その後、小児科医を中心として、疫痢に対する静脈内持続点滴注入療法が多数報告されるようになった。その結果、死亡率の改善に結びつく等、その有用性が確固たるものとして定着していき、特に重篤例の救命には絶対不可欠なものとされた⁶⁰⁾。また幾つかの装置が市販される (図9)⁶¹⁻⁶³⁾等、現在の形式に非常に近い輸液投与方法がほぼ確立したことが伺える。

1939 (昭和14)年に山形の産婦人科医である横山憲史は、手術死の防止の観点から、術中に生

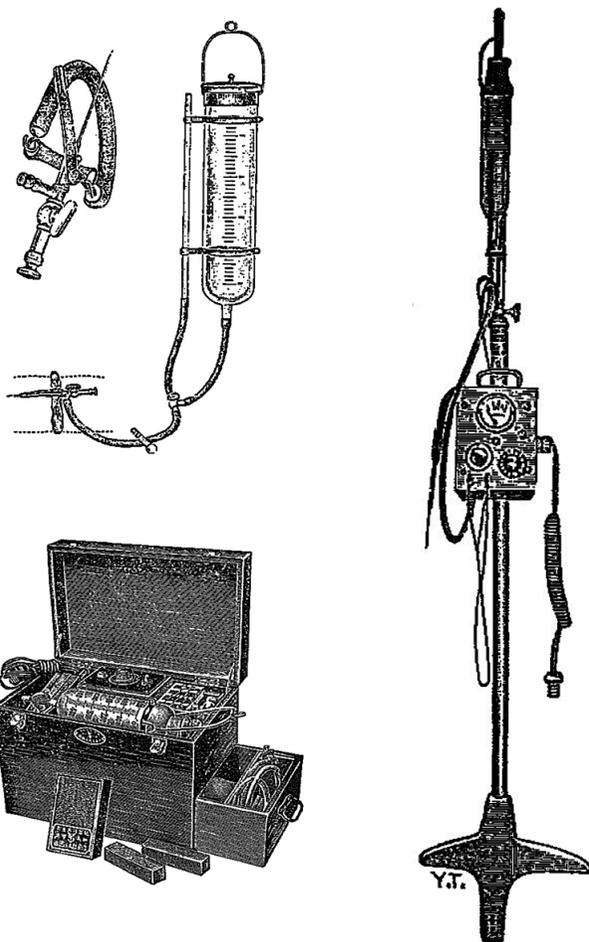


図9 市販された各種の静脈内持続点滴装置 (左上⁶¹⁾, 左下⁶²⁾, 右⁶³⁾)

理的食塩水や加糖リンゲル液を静脈から投与することによって、腹腔から汲み出した血液を容易に返血でき、またゴム管を通じて強心剤が簡便に投与できると報告している⁶⁴⁾。1951 (昭和26)年に国立相模原病院外科の高藤歳夫は、周術期の体液変動とそれを考慮した水分補給の重要性を理論立てて示した⁶⁵⁾。1952 (昭和27)年に都立養育院附属病院外科の大村泰男は、手術と栄養の密接な関連を鑑み、注射栄養と経口栄養との間隙を埋めるものとして、消化態栄養剤の活用を提案した⁶⁶⁾。このように、外科領域においても、静脈内注入輸液を巡る重要性と活用について報告されるようになった。

発熱性物質対策の確立から水電解質輸液製剤の開発へ (明治後期～昭和中期)

19世紀の終わり頃に食塩水を生体内に注入した当初から、しばしば悪寒・戦慄、発熱等を起こすことがあることは知られており、いわゆる“食塩熱”として多くの報告の中に記載がある。その後この現象は、塩類溶液に限らずブドウ糖類でも起こること、皮下注入に比べて静脈内注入で多いこと、新鮮な蒸留水と微生物学的・化学的に純粋な原料を使用する際には起こりにくいこと、微生物が検出されなくても起こりうること等が、経験的またいくつかの検証実験で明らかにされていた。

そこで注射液の調製法に着目してみると、1899

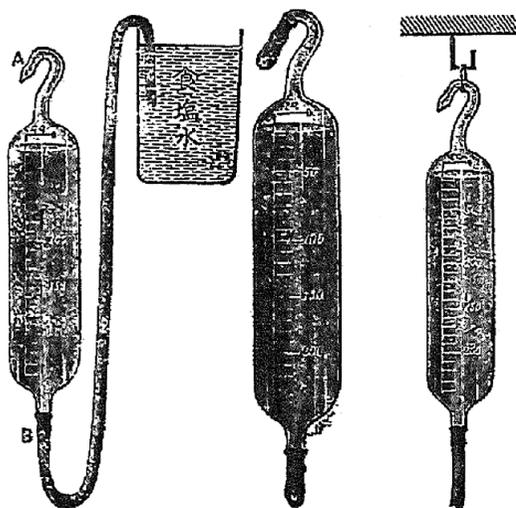


図10 TS式アンブシリンジー⁶⁹⁾

(明治32)年の河合清の報告では皮下注入液の調製法として、生理的食塩水を作ってコルベンに入れ、綿花で栓をし、火爐に直接のせて煮沸殺菌すると記載している²⁰⁾。1907(明治40)年の「食塩水注入療法」では、注入液は蒸気消毒釜に入れて約30分で完全に殺菌できると述べている^{31d)}。当時の医学雑誌広告では、各種の静脈内注入器、食塩水注入器、多種多様の注射器に加え、蒸気消毒器、煮沸消毒器や蒸留器等が多く見られる。既に小容量のアンブル入り注射剤が販売されていたが、注射関連器械の消毒、食塩水やサルヴェルサン等の薬液調製に用いる蒸留水の作成は各自で行い、それらは注射療法には必要不可欠な器械だったのであろう。

1903(明治36)年4月に開催された第1回日本内科学会総会で、東京大学内科学教室の三浦謹之助が生理的食塩水を封入・殺菌した400乃至800mLの大型アンブルを披露し、コッホ氏の蒸気消毒器に入れて消毒するとある⁶⁷⁾。文面からみて、レフマン氏注入器⁶⁸⁾のことと思われる。1920(大正9)年の「治療及処方」にTS式アンブシリンジー(図10)⁶⁹⁾の広告が掲載されている。アルカリ溶出のない硬質硝子製で250g用と500g用があり、この中に生理的食塩水を入れてゴムの栓を付け、煮沸消毒することで保存性を高め、簡便に

イルリガートル式注入器とすることができると説明されている。同年、三共株式会社からリングル氏液処方の塩類のみを配合・滅菌した、壘球入りの「滅菌リングル氏塩」が発売されている(重炭酸ソーダはない)⁷⁰⁾。用時1Lの殺菌蒸留水に内容物を溶解することでリングル氏液が調製できるとのことである。

1921(大正10)年公布の「第四改正日本薬局方」に、用時調製を基本として蒸留水^{71a)}、生理食塩液^{71b)}とリングル液^{71c)}が収載され、それらの組成や製法が記載された。同年、田邊元三郎商店及び日本薬品洋行から、日本化学鉱業株式会社製薬部製造の、局方に準拠した生理的食塩液及びリングル氏液が300mL及び500mLのレフマン氏注入器に類するガラスアンブル入り⁷²⁾で、興醫社からリングル氏液、ロック氏液等が300mL及び500mL容量の鉤付アンブル入り(図11左)^{73b)}で発売された^{73a,b)}。また、アンブル入りの滅菌蒸留水、生理食塩水が三共株式会社や萬有舎密株式会社から、高張葡萄糖注射液が武田長兵衛商店から⁷⁴⁾、翌年、第一製薬株式会社から純葡萄糖(無水葡萄糖)⁷⁵⁾や高張・等張葡萄糖注射液が発売され、高田製薬所から新案容器(ガラスアンブル)入りの生理食塩液やリングル氏液等が発売された⁷⁶⁾。

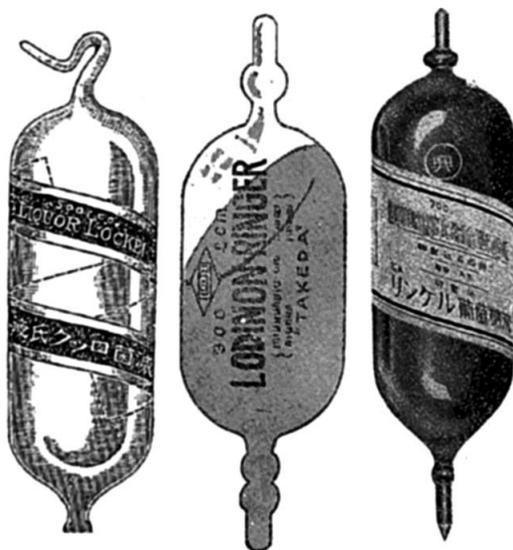


図11 各種のガラスアンブル入り輸液(左^{73b)}、中⁷⁸⁾、右⁷⁹⁾)

1922(大正11)年に発刊された「実験注射療法」の薬物編にリンガー液(リンガー・ロック液)^{77a)}や食塩^{77b)}について、詳しく説明されている。当時、「第四改正日本薬局方」のリンゲル液には重炭酸ナトリウムが含まれていた。煮沸の際に炭酸カルシウムの沈殿を生じるが、1)炭酸ガスを通じることで澄清液となる、2)沈澱をろ過して使用すれば可、3)カルシウムと重曹を別に煮沸して冷却後混和する、等に加え、重曹の有無は臨床効力に差がないとの記載もある。当時は大量投与されることがなかったため、希釈性アシドーシスを考慮する必要がなかったであろう。

1931(昭和6)年に株式会社武田長兵衛商店より、5%ブドウ糖液とリンゲル氏液の等容量混合製剤である“ロヂノン・リンゲル”(図11中)が発売された⁷⁸⁾。同様の製剤は、1936年(昭和11年)に興醫社からも“リンゲル葡萄糖液”として発売された⁷⁹⁾。この時点では興醫社の製品は鉤付ではない通常の大型アンプルになっている(図11右)。

1932(昭和7)年公布の「第五改正日本薬局方」には、ロック液が記載された⁸⁰⁾。この時点でも、リンゲル液やロック液には炭酸水素ナトリウムが配合されており、その水溶液であるA液とそれ以外の成分からなるB液を基本液として別々にアンプルに充填して蒸気滅菌しておき、用時、これらと滅菌水や食塩水で希釈して院内製剤としていたようである⁸¹⁾。「第五改正日本薬局方」にはその他、蒸留水の製造、注射薬の調製・ろ過法や滅菌方法等について詳しく記載されているが、発熱性物質という概念はまだない。

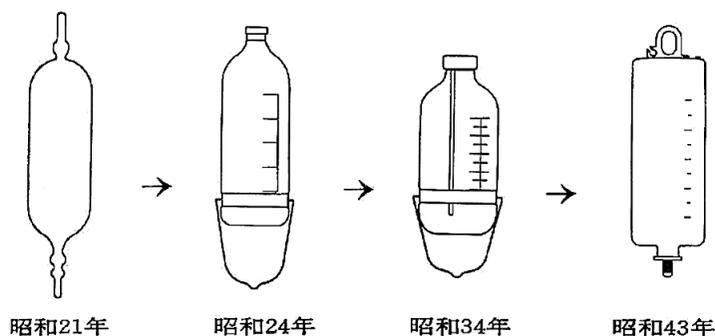
1948(昭和23)年、東京大学薬理学教室の小林芳人らは、静脈注射後の発熱に関して精力的な研究を行い、大気中に存在するカビ、その他の微生物が増殖して何らかの発熱性物質を産生することを推測した⁸²⁾。また八田貞義らは、それが紫外線照射による蛍光反応で判別できるとした⁸³⁾が、いずれも原因物質の特定・除去までには至らなかった。一方、米国では1923年にSeibertは、微生物増殖の結果に生じる発熱性物質を発見した⁸⁴⁾。しかしながら、それは極微量であることから化学的な試験方法が確立せず、家兎を用いた生物学的

試験法としての発熱性物質試験法が1942年に「米国薬局方(USP)第12版」に採用された⁸⁵⁾。

1950(昭和25)年2月22日に創刊された「大塚薬報」に、当時の注射液製造における留意点が纏められている^{86b)}。即ち、注射用に精製された純粋で、完全に乾燥された原料を用いること、薬液調製の予備操作でUSPのPyrogen test、蛍光試験、T.B.P.試験等を行い、Pyrogen含有の疑いがあるものは活性炭を少量加えて80°C-10分間加熱し、冷却後、羽二重によるろ過を行うこと、充填は外気と絶縁することが理想的であること、熔閉行程はできるだけ速やかに行うことなどである。その他、滅菌条件や検査についても詳細に記載している。更に、投与に用いられる注射器具の洗浄・清拭にも触れ、乾熱滅菌または過酸化水素処理が有効であり、100°C-30分の蒸気滅菌は良いが、煮沸消毒に用いる器具や水が問題になることがあると述べている^{86c)}。

戦後の混乱期に不良注射剤が横行して多くの問題を起こしたことから、1949(昭和24)年に公布された「特定医薬品検定規定」の一環として、粗悪な注射剤を排除するために1950(昭和25)年11月より、葡萄糖、果糖、転化糖、リンゲル液、ロック液等の重要かつ問題が多い注射剤の国家検定が施行され、無菌試験、発熱試験及び化学試験の3項目について審査されることとなった⁸⁷⁾。翌1951年(昭和26)年に公布された「第六改正日本薬局方」において、製剤総則の中に注射剤が記載されて詳細な規定がなされ^{88c)}、また、無菌試験法^{88f)}、発熱性物質試験法^{88g)}、滅菌法^{88h)}や注射用容器の規定⁸⁸ⁱ⁾等が一般試験法の中に掲載された。その後、1953(昭和28)年2月には「注射薬製造業等登録基準」が定められ、ようやく信頼のおける製造業者による安全な注射剤の供給が確保されるようになった。

1951(昭和26)年の日米医学教育研究会に、水電解質代謝研究の第一人者であるエール大学のDarrow教授が招かれ、米国で確立されつつあった水電解質輸液の理論についての講演が、東京大学内科講堂にて行われた⁸⁹⁾。千葉大学小児科の佐々木哲丸らは、乳酸ナトリウムを配合した

図12 大塚製薬工場の大容量輸液容器の変遷⁹³⁾

Hartmann 液の有用性⁹⁰⁾ や、脱水症に対して糖液と電解質液の比率を変えた混液を静脈内持続点滴注入する方法を示す⁹¹⁾ 等、水電解質輸液の研究に注力した。1950 (昭和25) 年に武田薬品工業株式会社より、乳酸リンゲル液であるソリタが発売された。東京大学小児科の高津忠夫らは、脱水を伴う各種の小児疾患における水分や電解質の出入を詳細に調べ、それらに基づいた輸液基準を試作し⁹²⁾、1962 (昭和37) 年、その組成に基づいた国内初の維持液類として、ソリタ-Tシリーズ (清水製薬株式会社) の発売を迎えた。そして翌1963 (昭和38) 年、森下製薬株式会社からイーエルシリーズ、大塚製薬株式会社からKN補液シリーズ、1965 (昭和40) 年にミドリ十字株式会社からフィジオゾールシリーズが発売されるなど、日本における一連の輸液製品の研究開発につながっていった。また、輸液容器も大型のガラスアンプルから、使い勝手のよいガラスバイアル、その後、破損のおそれがほとんどないプラスチックボトルへと変わっていった (図12)⁹³⁾。

大量皮下注射から静脈内持続点滴注入法の定着へ (昭和中期～後期)

「第六改正日本薬局方」において、生理食塩液^{88a)} や糖液^{88b)} の適応部位は「皮下又は静脈内注射をする」とされ、リンゲル液^{88c)} やロック液^{88d)} は、生理食塩液と同様とされていた。そして、この頃に製造販売承認を得た注射剤においても、静脈注射 (点滴静注を含む)、皮下注射、筋肉内注射など、いくつかの投与部位 (経路) が記されており、

輸液類も例外ではなかった。

1951 (昭和26) 年の看護師向けの解説書を見ると、「静脈内点滴注射法」の項に、「本法はもとより一種の静注法であるが、リンゲル氏液、生理食塩水、等張 (5%) 葡萄糖液等の大量 (数百～1,000cc 程度) を一度に静注せんとする場合に用いられる」とある^{94a)}。一方、「大量皮下注射法」の項では、この方法は「リンゲル氏液、生理食塩液、5% ブドウ糖液等の大量経口摂取あるいは直腸内適用が不能で、しかも静脈内注射が禁忌ないしは不適當な場合に行われる方法である」とされて、注射部位として大腿前・内側皮下と記載されている^{94b)}。

翌年の日本医事新報では、疫痢の療法における血管内液体補給は、1) 循環矯正、2) 体内に存在する毒物の利尿による排除、3) 組織細胞内外の水及び電解質含量の調整、4) 酸素症及びケトージスの除去、の各項を満たすための有効策であるとされ、切開露出した肘関節部正中静脈より持続的点滴注入にて施行すると記されている⁹⁵⁾。1953 (昭和28) 年に駒込病院 小児科の簗 弓之助らは、切開法及び注射針挿入法でナイロン製カテーテルを留置してリンゲル液などを投与する、駒込式持続静脈内点滴法を報告した (図13)⁹⁶⁾。また1961 (昭和36) 年に九段坂病院小児科の中山喜弘と横田清子は、皮膚切開によってポリエチレン管を挿入する方法を報告した⁹⁷⁾。

このように、静脈内持続点滴注入法はほぼ確立しつつあったが、小児では静脈路確保が困難であることから、開業医を中心として依然、皮下

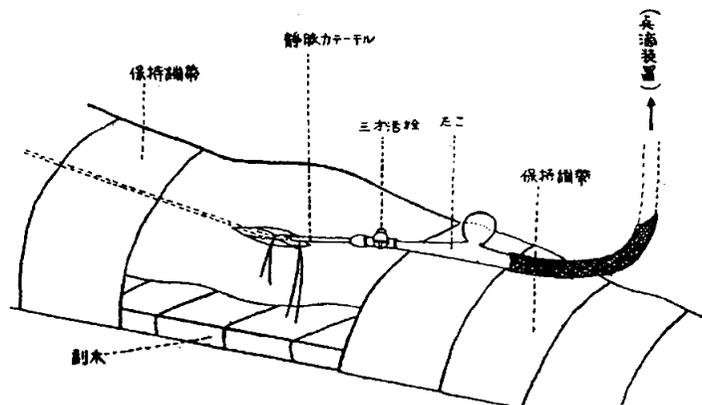


図13 駒込式持続静脈内点滴法⁹⁶⁾

持続点滴注入が広く行われていた。そして注入された薬液の吸収を促進するために、当時、新たに見出された液体の拡散因子であるヒアルロニダーゼが用いられることもあり、投与部位は大腿部が一般的に用いられていた⁹⁸⁾。

1957 (昭和32)年に信州大学 小児科の山田尚達は、家兎に5%ブドウ糖液を大量皮下注射した際に、血糖値は上昇するが血清Na, Cl等の電解質の低下が著しく、その結果、血清が低張となることを示し⁹⁹⁾、種々の病症に際して体液が低張性になっている際に、5%ブドウ糖を大量に皮下注入することの危険性を指摘した。

1961 (昭和36)年、大腿前面にリンゲル液等の注射を受けた患児に大腿直筋短縮が見られたとの神戸市立中央市民病院 整形外科の笠井実人らの学会報告が掲載された¹⁰⁰⁾。大人では経験したことのない症例を小児において認めたとのことで、発生機転は明確ではないが、いずれも大腿前面に注射を受けた結果、癒着や瘢痕により大腿直筋の発育障害を起こし、骨の生長につれて筋がますます短縮してくることを指摘した。その後、整形外科の領域では数多くの大腿四頭筋拘縮症の報告がなされたにも関わらず、残念ながら小児科医にそれらの情報が届かなかった¹⁰¹⁾。1971 (昭和46)年に昭和大学整形外科の坂本桂造は、家兎の大腿前面にリンゲル液またはクロラムフェニコールを皮下または筋肉内に1回または3日間連続注入行って35週に渡って観察した結果を詳細に報

告した¹⁰²⁾。リンゲル液を筋肉内注射した場合には筋繊維萎縮は認められなかったが、皮下注射した場合には皮下線維化および直下の限局性の筋線維束間線維化またはびまん性の筋層の線維化が認められ、それは連続注射に強いことを示した。即ち、リンゲル液は筋肉内注射された場合には、筋膜での吸収が早いために障害の程度は軽いが、皮下注射された場合には、吸収が緩徐であるために皮下腔滞留時間が長く、その結果、組織に対する障害が生じると考えられた。更には皮下腔に注入されたリンゲル液は筋膜に沿い全体に拡散するために、全体への障害が認められると考えられると考察している。しかしながら、この最新の知見も活かされることなく、全国で数多くの不幸な注射禍が展開されることとなった。

そして最初の報告から約30年が経過した1976 (昭和51)年2月に、ようやく日本小児科学会から、「注射に関する提言I」がなされた。その中の提言I-5として、大量皮下注射は筋拘縮症の発生ならびに重症化の危険が極めて大きいので、原則として輸液は静脈内注射で行うべきであるとされた¹⁰³⁾。このような警鐘の後、ようやく大量皮下注射が行われなくなり、投与器具のディスポーザブル化等、周辺機器の発展も相まって^{2b)}、ようやく本来あるべき輸液の静脈内持続点滴注入法が定着したものと考えられた。

参考文献

- 1) 北岡建樹. 輸液療法の歴史. 腎と透析 2007; 64 (臨時増刊): 14-18
- 2) 越川昭三. 輸液の定義と歴史. 輸液. 東京: 中外医学社; 1970. p.3(a), p.9-10(b)
- 3) 高浦照明. 安政のコレラ. 大分の医療史. 大分: 大分合同新聞社; 1978. p.200-205
- 4) 緒方洪庵 訳述. 虎狼痢治準. 適齋齋蔵; 1858. 19 丁
- 5) 佐藤 佐 講述. 虎列拉療法新論. 東京: 順天堂医院蔵版. 英蘭堂; 1886. p.28-44(a), p.52(b)
- 6) 大阪府. 明治十九年大阪府管内虎列拉病流行記事. 大阪: 大阪府; 1887. p.191-209
- 7) 佐々木政吉. 虎列刺治療の話. 江馬春熙編. 虎列刺病原因及療法. 東京: 寺田閔三; 1891. p.32-40
- 8) 大日方隆治, 菅井竹吉. 明治 28 年大阪に於ける虎列刺病に就いて. 東京医学会雑誌 1897; 11(7): 777-793(a), 11(8): 825-860(b), 11(9): 874-888(c)
- 9) 市川定吉 編. 明治 35 年大阪市に流行せる虎列刺. 東京医学会雑誌 1903; 17(13): 547-586(a), 17(14): 587-596(b)
- 10) 森鼻宗次 纂訳. 皮下注射要略. 大阪: 登龍堂蔵版; 1873. 1-15 丁
- 11) 石川公一. 内科的注入諸法. 医事新聞 1882; (49): 21-25
- 12) 早坂 況, 平田公一. 輸液の歴史. 早坂 況, 関口定美 編. 輸液と輸血の臨床. 東京: 薬業時報社; 1990. p.3-10
- 13) 芳賀榮次郎. 外科通論. 東京: 島村利助; 1890. p.188-192
- 14) 有松戒三 纂訳. 外科通論. 金沢: 緑蔭堂蔵版; 1892. p.57-60
- 15) 入澤達吉, 宮嶋滿吉, 田代義徳 共訳. 医療筌蹄. 東京: 南江堂蔵梓; 1897. p.512-517(a), p.539-576(b)
- 16) ローゼンブシュ. 心臓衰弱における食塩溶液皮下注射法. 中外医事新報 1888; (194): 21-22
- 17) チームゼン. 血液の皮下注射法. 中外医事新報 1888; (201): 800-801
- 18) ステーレ. 急性貧血に対する液体輸送療法. 中外医事新報 1891; (274): 858-863(a), (276): 989-992(b)
- 19) 長尾折三. 千葉病院外科刀痕録(其 2) 食塩水輸入法に就いて. 中外医事新報 1897; (410): 434-439
- 20) 河合 清. 新案食塩注入器. 中央医学会雑誌 1899; (32): 19-21
- 21) 波々伯部重政. 改造食塩注射器. 中外医事新報 1902; (525): 189-190
- 22) 三浦操一郎. 自家考案の食塩注入器に就いて. 児科雑誌 1902; (34): 40-52
- 23) 池田 昭. 自己考案の食塩水注入器に就いて. 中外医事新報 1903; (553): 479-482
- 24) 村瀬準三郎. 再び新案食塩注射器に就いて. 中外医事新報 1904; (583): 893-895
- 25) 木下正中. 食塩水注入法に就いて. 医事新聞 1902; (625): 1661-1674
- 26) 宮坂なみ多. 生理的食塩水に就いて. 産婆学雑誌 1903; (38): 16-19
- 27) 浅田繁太郎. 初生児鞏硬病に食塩水の皮下注射を施し好果を得たる 1 例. 児科雑誌 1902; (35): 14-22
- 28) 中野 等. 湿疹に対する生理的食塩水注入療法に就いて. 臨床彙講 1911; (61): 539-543
- 29) 古賀玄三郎. 特発脱疽に対する生理的食塩水注入の効果予報. 東京医事新誌 1910; (1673): 1385-1392
- 30) 唐澤光徳, 金野安定. 哺乳児急性腸胃疾患に対する食塩水皮下注射法に就いて. 児科雑誌 1905; (61): 327-353
- 31) 渡邊房吉. 食塩水注入療法. 渡邊房吉編纂. 東京: 治療学社; 1907. p.1-4(a), p.8-18(b), p.48-58(c), p.21-28(d), p.4-5(d)
- 32) 秦佐八郎. 606 号使用法の優劣. 細菌学雑誌 1911; (187): 355-360
- 33) 秦佐八郎. サルヴァルサン使用後の不快なる現象に就て. 東京医事新誌 1912; (1767): 1042-1046(a), (1770): 1204-1207(b), (1772): 1314-1317(c), (1773): 1370-1374(d)
- 34) 三共合資会社. サルヴァルサン静脈内注入器. 治療薬報 1912; (80): 37
- 35) 堂阪器械店. サルヴルサン静脈内注射器. 皮膚科及泌尿器科雑誌 1911; 11(11): 前 10
- 36) 渡邊 晋. サルヴルサン静脈注射の方法に就いて. 皮膚科及泌尿器科雑誌 1912; 12(1): 46-60
- 37) 茂木藏之助. 静脈内注入療法. 東京: 思誠堂; 1911. p.1-5
- 38) 中野 等. 駆微療法としてサルバルサン及び水銀剤の併用法に就て. 皮膚科及泌尿器科雑誌 1911; 11(6): 727-733
- 39) 金澤真希. サルヴァルサンと秦佐八郎. 福田真人, 鈴木則子編. 日本梅毒史の研究 - 医療・社会・国家一. 京都: 思文閣出版; 2005. p.279-280
- 40) 石橋長英. 静脈内注射. 林 秀二 編. 国際医学講演会講演録第 8 回. 東京: 国際医学協会; 1935. p.4
- 41) 生沼曹六. リンゲル氏溶液に就いて. 東京医学会雑誌 1904; 18(22): 983-987
- 42) 菅 純次. 生理的食塩水及びリンゲル氏液の急性貧血に及ぼす影響に就いて. 京都医学雑誌 1912; 9(4): 322-332
- 43) 古賀玄三郎. 特発脱疽に対する食塩水乃至リンゲル氏液注入の効果継続に就いて. 日本外科学会雑誌 1912; 13(3): 473-582
- 44) 中野長太郎, 川地義松. 腎機能不全とリンゲル氏液及びロッケ氏液注入. 日本婦人科学会雑誌 1915; 10(2): 255-256

- 45) 村上謙次郎. リンガー-ロック氏液注入の腎臓に及ぼす影響並びにこれが生理的食塩水注入との比較に就いて. 日新医学 1916; 6(8):1373-1391
- 46) 鶴巻恒松. 生理的食塩水及びリンガー, ロック氏液静脈内注入に関する実験的研究(抜粋). 療及処方 1922; 3(8):1166-1174
- 47) 土井保一. 生理的食塩水注入の価値とアラビアゴム添加の意義並びに効果. 実験医報 1922; (89): 433-442
- 48) 石山福二郎. リンガー氏液皮下注入に基づく皮膚障害に就いて. 治療及処方 1924; 5(10):1600-1608
- 49) 古屋 清. 生理的溶液体内注入療法の適応追遺. 実験医報 1928; (161): 561-565
- 50) 田中利雄. リンゲル氏液の腹腔内注入に就いて. 臨床医学 1920; 9(8): 643-646
- 51) 栗山重信. 採血及び静脈内注射部位としての乳児上縦行竇の使用. 治療及処方 1920; 1(4): 322-328
- 52) 石橋長英. 疫痢 循環機能不全ノ新療法. 東京: 金原商店; 1930. p.40-47
- 53) フリードマン. 持続的食塩静脈注射法. 治療新報 1914; 13(7): 405-409
- 54) 木村敬義, 篠井金吾. 静脈内持続点滴注入法 特に該目的に考案せる固定注射針に就て. 実験医報 1929; (175): 830-841
- 55) 末廣茂逸, 三羽兼義. 余等の静脈内持続点滴注入法. 治療及処方 1931; 12(12): 40-46.
- 56) 泉 仙助, 梅田助松, 山田義孝, 横井秀雄. ベノクリーゼス Venoclysis の研究 第1報 余等考案の保温式点滴注入器に就いて. 治療学雑誌 1934; 4(4): 443-455
- 57) 天野 匿. 余の考案せる静脈内持続点滴注入装置. 医科器械学雑誌 1936; 14(1): 1-13.
- 58) 中島義四郎, 新井巳千雄. 重症疫痢の静脈内持続点滴注入療法(人工静脈法)に就いて. 臨床小児科雑誌 1936; 10(8): 749-758
- 59) 宇佐美鍵一, 向井壽徳. 骨髓穿刺殊に肋骨内注入法の治療的応用に就いて. 日本医学及健康保険 1941; (3219): 309-311
- 60) 清水重松. 急性循環不全の処置に就いて. 内科及小児科 1942; 2(2): 115-121
- 61) いわしや高橋安太郎商店. 木村式 固定注射針及点滴注入装置. 実験医報 1929; 15(8): 広告頁
- 62) 山田重太郎商店. 天野式 静脈内持続点滴注入装置. 医科器械学雑誌 1938; 15(10): 前 30
- 63) いわしや高橋安太郎商店. 金小式 静脈内点滴注入器. 医科器械学雑誌 1939; 16(8): 前 14
- 64) 横山憲史. 手術死の防止に就いて (一). 治療及処方 1939; 20(9): 1922-1932(a), 20(10): 2060-2065(b)
- 65) 高藤歳夫. 手術患者の水分補給. 手術 1951; 5(2): 62-66
- 66) 大村泰男. 手術と栄養・殊に消化態栄養剤について. 治療 1952; 34(9): 806-810
- 67) 三浦謹之助. 一二器械の「デモンストラチオン」日本内科学会誌 1904; (2): 205-207
- 68) レフマン. 食塩注射法. 治療新報 1912; 11(4): 281-282
- 69) 杉原商店. TS式アンプシリンジ. 治療及処方 1920; 1(11): 後 24
- 70) 三共株式会社. 滅菌リンゲル氏塩. 実験医報 1920; 6(6): 裏表紙
- 71) 内藤堯寶, 稲田芳雄共編. 第四改正日本薬局方注解. 東京: 近世医学社; 1934. p.82(a), p.334(b), p.335-336(c)
- 72) 日本薬品洋行, 田邊元三郎商店. 滅菌生理的食塩水, リンゲル氏液. 治療及処方 1921; 2(12): 裏表紙
- 73) 興医社. リンゲル氏液, ロック氏液. 実験医報 1921; 7(10): 裏表紙(a), 7(12): 目次(b)
- 74) 武田長兵衛商店. タケダ高張葡萄糖注射液. 治療及処方 1921; 2(8): 広告頁
- 75) 第一製薬株式会社. 純葡萄糖. 実験医報 1922; 8(9): 広告頁
- 76) 高田製薬所. 生理食塩水「日局」, リンゲル氏液「タカタ」. 治療及処方 1923; 4(3): 広告頁
- 77) 賀川哲夫. 実験注射療法. 東京: 朝香屋書店; 1922. p.291-297(a), p.674-689(b)
- 78) 株式会社武田長兵衛商店. ロゼノン・リンゲル. 治療及処方 1931; 12(1): 広告頁
- 79) 興醫社. リンゲル葡萄糖液. 実験医報 1936; 22(11): 広告頁
- 80) 南江堂 編. 第五改正日本薬局方解説. 東京: 南江堂; 1949. p.150
- 81) 真保紀一. 注射薬製剤 一般製剤. 要説注射薬調製法. 東京: 南山堂; 1937. p.118-119.
- 82) 小林芳人. ブドウ糖注射液発熱の原因に関する研究. 日本薬報 1948; 23(4): 39-41
- 83) 八田貞義, 青山好作, 丹波園江, 春田正気. 紫外線照射による不良医薬品の迅速発見法. 総合医学 1949; 6(16): 826-829
- 84) Seibert F.B. Fever producing substance found in some distilled waters. Am. J. Physiol. 1923; 67: 90-104
- 85) 野上 壽, 堀岡正義. 注射剤と発熱. 治療 1955; 37(2): 308-314
- 86) 中塚 實. 葡萄糖注の発熱. 大塚薬報 1950; (1): 6(a), (2): 7-8(b), (3): 7-8(c), (4): 9-10(d)
- 87) 八田貞義, 青山好作. 注射薬と国家検定. シオノギ 1951; 6(5): 1-3(a), 6(6): 4-5(b)
- 88) 第六改正日本薬局方注解 改訂増補第7版. 東京: 南江堂; 1956. p.859(a), p.902(b), p.919(c), p.920(d), p.1128-1136(e), p.1206-1216(f), p.1219-1226(g), p.1111-1117(h), p.1185-1187(i)
- 89) Darrow D.C. 水分及び電解質代謝について. 児科診療 1951; 14(7): 365-366(a), 14(9): 513-517(b)

- 90) 佐々木哲丸, 安保隆文, 長島金吾. 乳児消化不良症アチドーシスに対する乳酸ソーダの効果. 児科雑誌 1950 ; 54(3): 139-140
- 91) 佐々木哲丸. 脱水症の指標と治療. 小児科臨床 1952 ; 5(8): 1-5
- 92) 高津忠夫, 芹川直臣, 大村富士子, 田中文雄. 小児科領域における輸液療法. 最新医学 1955 ; 10(8): 1653-1664
- 93) 大塚製薬株式会社. PLABOTT. 大塚薬報 1968 ; (200): 広告頁
- 94) 中山恒明, 北村太郎. 注射の仕方. 東京: 医学書院 ; 1951. p.28-30(a), p.18-21(b)
- 95) 伊澤為吉. 疫痢の療法. 日本医事新報 1952 ; (1473): 2363-2366
- 96) 簞弓之助. 疫痢治療の駒込式静脈カテーテル法. 医科器械学雑誌 1953 ; 23(6): 22-25
- 97) 中山喜弘, 横田清子. ポリエチレン管挿入による静脈内点滴注入法. 日本医事新報 1957 ; (1747): 25-26
- 98) 佐々木哲丸, 久保田眞一郎, 土屋與之. 輸液におけるヒアルロニダーゼの応用. 小児科臨床 1951 ; 4(5): 1-5
- 99) 山田尚達. 小児科領域の輸液に関する2, 3の問題について. 治療 1957 ; 39(9): 987-994
- 100) 笠井実人, 得津雄司, 佐々木正和. 注射による大腿直筋短縮症の7例. 中部日本整形外科災害外科学会雑誌 1961 ; 4(1): 208-210
- 101) 高橋暁正. 子どもたちの未来のために. 注射の功罪. 東京: 東京大学出版会 ; 1976. p.211-214
- 102) 坂本桂造. 大腿四頭筋拘縮症に関する研究. 昭和医学雑誌 1971 ; 31(8): 412-431
- 103) 日本小児科学会拘縮症委員会. 筋肉注射に関する提言の解説. 日本小児科学会雑誌 1978 ; 82(6): 628-632

Historical Steps from the Start of Hypodermic Saline Infusion to the Establishment of Continuous Intravenous Infusion Therapy in Japan

Ryosei IWAHARA

Intravenous Drug Information Center, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.

The style of intravenous infusion therapy that we know today has been established through physicians' strenuous efforts. This paper reviews the evolution of intravenous therapy in Japan, introducing early episodes of physicians who were striving to provide better medical care.

In the mid Meiji era, saline infusion therapy was first used for cholera patients: intravenous infusion method, hypodermic injection method, and hypodermic infiltration method were three major methods. At that time, intravenous infusion method was considered difficult and not effective, and hypodermic infiltration method was mainly used to rehydrate patients with bleeding, vomiting, or diarrhea. By the end of the Meiji era, intravenous infusion therapy became common practice because of Sarvarsan therapy. In the Taisho era, physicians started infusing non-saline solutions such as Ringer's solution to treat various diseases and found that different compositions or administration methods led to different effects. In the Showa era, continuous intravenous infusion therapy, a method to infuse a drug solution to pediatric patients with severe dysentery, was developed along with the equipment, but infusion therapy with the hypodermic injection method was still common.

After World War II, pyrogen contamination, which had been an issue for many years, was adequately controlled, leading to research and development of several series of intravenous solution products. In the mid Showa era, adverse reactions due to hypodermoclysis, which was a widely used method, emerged and continuous intravenous infusion therapy finally became standard practice.

Key words: continuous intravenous infusion therapy, hypodermic infiltration, saline, hypodermoclysis, intravenous solution