

代謝異常患者における酸塩基平衡と レドックス・ポテンシャル

1) 九州大学手術部 2) 同麻酔科蘇生科

谷口省吾¹⁾、F. M. Tareen²⁾吉武潤一²⁾

1. はじめに

細胞代謝によって産生される H^+ は細胞膜を通過して細胞外液に移行し、血漿中の緩衝系でキャッチされる。 H^+ の産生が増大したり細胞膜通過に問題があると酸塩基平衡障害をきたすようになる。細胞代謝障害や H^+ の細胞内増加は細胞膜の脱分極を引き起こす可能性があり、また、体液の酸化還元電位の変化は細胞の膜電位レベルを変化させる可能性がある。このように、細胞の代謝、酸塩基平衡ならびに酸化還元電位の3者はお互いに密接な関係で結ばれていると考えられ、その関連を明らかにすることは重要と考えられる。

体液のpHは、生体の代謝や電解質バランスに影響を与える重要な要素として、臨床的に広く測定されるようになっている。一般にpH値は水素イオン濃度の逆数の対数の対数としてあらわされ、次のように示される。

$$pH = -\log [H^+] = \log 1/[H^+]$$

ところで、 rH_2 は H_2 極で測定される H_2 気圧の逆数の対数で示されるものであり次のように定義されている。

$$rH_2 = \log 1/H_2$$

一般に酸化還元状態を示す指標とされている酸化還元電位 (redox potential) はpHと rH_2 の値より次のように示すことができる¹⁾。

$$E = 0.03(rH_2 - 2pH) \text{ (volts)}$$

我々はMed-Tronik社のBE-Vincent機器を用いて血液や尿のpHと rH_2 の値を測定し、その酸化還元電位を計算した。また、同機器を用いて抵抗R(specific resistance)を測定し、電流I(ミリアンペア)と μW を次の式により計算した。

$$E/R = I \quad (\text{milliampere})$$

$$E \cdot I = E^2/R = \mu W \text{ (microwatts)}$$

2. 酸化還元電位の正常値及び輸液製剤、血液製剤の値

一般にpH, rH_2 , redox potential, 抵抗、I ならびに μW をbioelectronic factorと呼んでおり、血液の値は酸塩基諸量と同様、ある狭い範囲に限局されている。我々が測定した正常者のbioelectronic factorは表-1のようであった^{2) 3)}。動脈血と静脈血のbioelectronic factorはほとんど同じレベルにあり、酸化還元電位はどちらも240 mVに近いところにあるといえる。尿のEも230 mVと血液のそれと近いところにあるが、pH値やI、マイクロワット値は血液のそれとはかなりかけ離れたところにある。またその値にかなりの幅があるが、これは尿量の変動によって変わるものと思われる。

Normal value of bioelectronic factors of arterial and venous blood and urine obtained from healthy adult men (n=20)

	Arterial blood	Venous blood	Urine
pH	7.404±0.026	7.381±0.027	5.689±0.430
rH_2	23.0±0.4	22.8±0.6	19.0±0.7
R	195.6±20.6	198.8±0.6	47.3±0.7
E(mV)	243.0±12.6	237.6±16.8	231.4±15.6
I(mA)	1.27±0.12	1.21±0.15	5.86±2.68
μW	310.9±35.4	288.3±47.8	1386.3±705.6

表-1

Values are expressed as mean±SEM.

さて、細胞外液補充液のような輸液製剤はその電解質組成が生体の細胞外液と似ているため、術中の輸液剤として広く用いられている。しかし、これらのbioelectronic factor の値を血液のそれと比較すると著しく違っている。表-2には我々が日常使用している、種々の輸液製剤及び血液製剤のbioelectronic factorの値が示されている^{2) 3)}。大部分の輸液製剤のE や μW は血液のそれよりも高い値を示しており、たとえばラクテート・リンゲル液は血漿と電解質組成が似ているため細胞外液補

充液として広く使用されているが、bioelectronic factor に関しては血液のそれとは著しく違った値を示し、E の値393 mVや μ W の値2037は血液のE や μ W よりはるかに高値である。

Values of bioelectronic factors of the various intravenous replacement solutions and blood components (n=10)

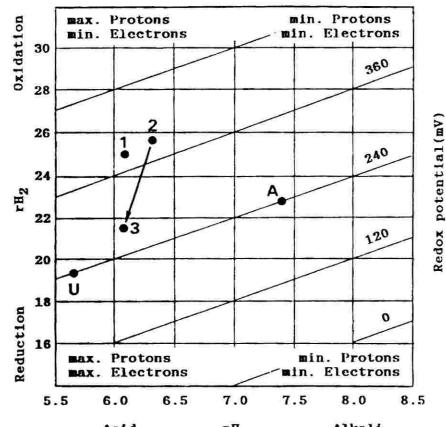
	pH	rH ₂	R(ohm)	E(mV)	I(mA)	μ W
Normal saline	6.14±0.41	24.0±0.5	63.9±0.8	378.0±22.3	5.92±0.38	2246.0±269.3
L/R	6.34±0.20	25.5±1.1	78.4±1.2	440.2±44.8	5.03±0.36	1946.2±27.2
5% glucose	4.12±0.48	23.0±0.7	21400.15±64.7	440.2±44.8	0.0210.002	14.2±9.0
Harmann-D	4.51±0.08	22.5±1.1	84.3±1.1	402.4±24.5	4.77±0.30	1926.0±239.0
KH-IA	4.89±0.40	22.2±0.6	130.5±2.9	386.3±24.2	2.86±0.15	1111.2±114.9
K3.0	5.43±0.09	22.2±0.6	147.3±2.4	337.1±14.5	2.29±0.11	772.4±156.6
CRC	6.62±0.62	23.7±1.2	416.0±39.2	313.8±25.0	0.75±0.24	237.1±19.2
FPP	7.17±0.42	24.8±1.1	73.0±1.2	313.8±21.2	4.30±0.36	1385.2±286.4
GFD blood	6.91±0.32	23.5±0.8	137.3±11.2	290.4±12.8	2.12±0.29	616.3±42.6
PFP	6.93±0.52	27.6±1.4	77.2±5.8	412.2±25.2	5.34±0.42	2214.2±208.2

Values are expressed as mean±SEM.

表-2

最初に述べたように、pH, rH₂ およびE は一つの方程式で結ばれており、それぞれが密接に関係している。これらの関係に基づいてダイアグラム (pH-rH₂ ダイアグラムまたはVincent のbioelectronigram) を描くことができる (図-1)²⁾。このダイアグラムにおいて、E の値は左へ傾斜する直線であらわされる。240mVを示すredox lineはpH 7.00 とrH₂ 22.0を通る。このダイアグラムではA点 (pH=7.40, rH₂=22.8, E=240 mV)は健康人の血液状態を示す。また、U点は健康人の尿の状態を示している。1点及び2点はそれぞれ生理食塩水及びラクテート・リンゲル液の物理化学的性状を示す点である。これを見てわかるようにこれらの点は血液と比べて、より酸化 (oxidation) の方向にある。細胞外液補充液のredox

図-1 pH-rH₂ diagram(Bioelectronigram)



- A. The blood condition of good health
- U. The urinary condition of good health
- 1. The physical condition of normal saline
- 2. The physical condition of lactated Ringer's solution
- 3. The more acceptable state after addition of reduced glutathione 600 mg to 100 mL of lactated Ringer's solution

状態を血液のそれに近づけるために100 mlのラクテート・リンゲル液に還元型グルタチオン600 mgを加えると、E の値は血液のレベルにまで低下する (図1 : 2→3)。同様の効果はアスコルビン酸でも認められており³⁾、還元型グルタチオンやアスコルビン酸の還元作用により酸化還元電位をある程度下げることが可能なことがわかる。

我々は重篤な代謝異常の例として出血性ショックや多臓器不全に陥った患者について、他の生化学的パラメーターとともに酸化還元電位の測定を行い、酸化還元電位が侵襲の程度に応じて大きく変動し、患者の重症度や予後の判定に最も有用な指標になるということを、この研究会でも発表してきた^{4) 5)}。さらに代謝異常を呈する患者の体液代謝の治療を、酸化還元電位および酸塩基平衡の両方の観点から種々の症例において検討した。

3. 体外循環患者における酸化還元電位を含めた代謝異常及びその補正に対するインスリンの効果について

体外循環を使用する開心術症例での代謝の変動をみるために酸化還元電位や他の生化学的パラメーターの変動について検討した。体外循環中、患者は低灌流、低体温及び血液希釈等の影響を受け種々の代謝障害をきたし、Subshock stateといわれる状態となる。また、体外循環後は高血糖、乳酸アシドーシス、電解質異常などの極度の体液異常が招来され、体外循環時間が長くなるほどその程度は重篤となる^{6) 7)}。また外科手術時の代謝性変化はカテコーラミンなどの異化ホルモンの分泌増加のためインスリン作用が発現されにくくなることによると考えられており、その補正にはインスリンの大量投与が必要になるといわれている^{8) 9) 10)}。我々は体外循環後の代謝の変化について調べ、インスリン投与によってどの程度の改善が見られるかについて検討した。

1) 方 法

表-3に我々が調べた患者の臨床像を示す。開心術をうけた15人の患者（男性8人、女性7人、年齢38～74歳）は、体外循環時間により5人ずつ3群に分けられ、I群は体外循環が120 分以内（平均時間102.6 ± 11.9分）、II群は体外循環時間が120 分から180 分まで（平均時間136.8 ± 17.6分）、III群は体外循環時間が180 分以上（211.4 ± 24.3分）のものとした。I群とII群は体外循環後にインスリンを投与しなかった。III群には体外循環終了後すぐに経静脈的に速効性の中性インスリン（アク

トライピッド・ヒューマン^R) を投与した。総投与量は36~110 U(平均55.8±26.8 U) であった。それぞれのグループで、血液検体は体外循環開始前、体外循環終了後60分、120分、180分に採取された(図-2、それぞれS₁, S₂, S₃, S₄)。動脈血ガス分析及び酸塩平衡はABL-2にて血清電解質はNova 10及びNova 2にて、血糖値はdextrometerにて、血中乳酸値はlactate analyzerにて測定を行った。そして動脈血の酸化還元電位は先に述べたようにMed-Tronik社のBE-Vincent機器にてpH, rH₂をそれぞれ測定し、この値より計算で求めた。

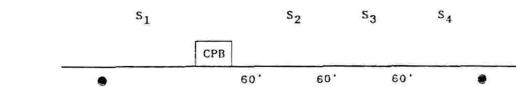
表-3 Clinical features of the patients with open heart surgery

Patient	Age	Sex	Diagnosis	Operation	CPB time	Insulin
Group I						
CPB time <120 min	1 38	M	MR	MVR	115'	-
	2 58	F	MSR	MVR	90'	-
	3 45	M	MS, AR	OMC	95'	-
	4 43	F	MSR, TR	MVR, TAP	94'	-
	5 38	F	rl. coronary aneurysm	aneurysectomy	119'	-
Group II						
CPB time 120~180 min	6 38	M	AR	AVK	124'	-
	7 49	M	LHD	CABG	150'	-
	8 48	F	MSR, TR	MVR, TAP	124'	-
	9 71	M	LHD	CABG	165'	-
	10 52	F	MS	MVR	125'	-
Group III						
CPB time >120 min	11 51	F	MSR, AR, Tr	MVR, AVK, TAP	254'	36 U
	12 69	M	JHD	CABG	215'	40 U
	13 39	F	MS, TR, AR	MVR, AVK, TAP	200'	110 U
	14 74	M	LHD	CABG	180'	60 U
	15 55	M	MSR, ASR	MVR, AVK, TAP	207'	40 U

図-2

Methods

1) Sampling



2) Measurements

- Arterial blood gases ----- Acid-Base Labo, ABL-2
- Acid-base balance ----- Acid-Base Labo, ABL-2
- Plasma electrolytes ----- Electrolyte analyzer, Nova 10&2
- Blood sugar ----- Dextrometer
- Blood lactate ----- Lactate analyzer
- Bioelectronic factors ----- BE-Vincent apparatus (Med-Tronik, FRG)

2) 結 果

血糖値や乳酸値の上昇、BEの低下などの代謝異常は3群すべてに持続的にみられた。代謝異常はⅡ群ではⅠ群よりも程度は著しかった。インスリンを使用したⅢ群では、Ⅱ群より体外循環時間は長いにもかかわらず、代謝性変化は少なかった(図-3)。酸化還元電位Eは体外循環開始前はそれぞれ正常値即ち約240 mV付近のレベルにあったが、体外循環終了後は3群とも有意に低下した。Eの低下はⅢ群のS₂において最も著明であったが、その回復はⅡ群で最も遅れることが示された。インスリン投与を受けたⅢ群では、S₂においてⅡ群より低い値を

示したにもかかわらず、その回復は3群の中では最も速かった(図-4)。3群とも血清電解質、動脈血ガス分析では、その変化に有意差はなかった。

Changes in blood lactate, base excess and blood sugar after cardiopulmonary bypass in three groups

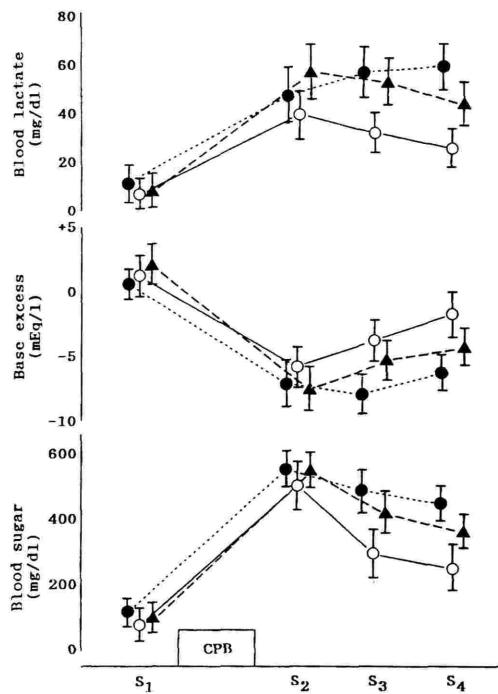


図-3 (○ Group I, ● Group II, ▲ Group III)

Changes in arterial redox potential after cardiopulmonary bypass in three groups

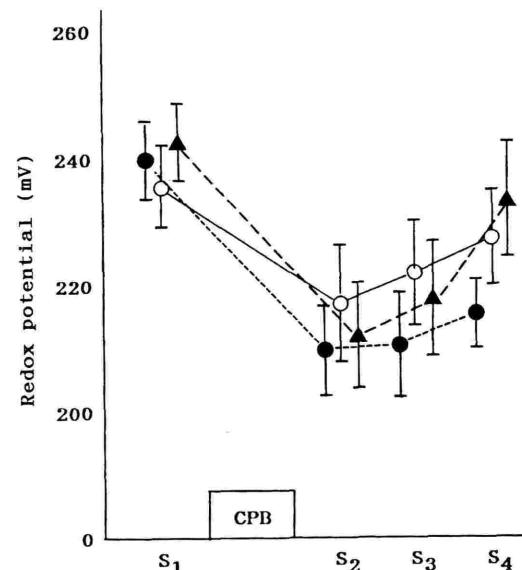


図-4 (○ Group I, ● Group II, ▲ Group III)

3) 考 察

結果に示されたように体外循環では、血糖値の上昇、乳酸値の増加による代謝性アシドーシスがみられ、細胞で糖が有效地に利用されず、細胞での代謝が障害されていることがわかる。このような状況は体外循環後の心筋活動のすみやかな回復が必要な開心術において望ましいことではない。Glucose + Insulin + Potassium (GIK) 療法は従来より細胞代謝の改善に用いられてきた方法であり⁸⁾、¹¹⁾、¹²⁾、¹³⁾、我々の成績においても循環動態の改善のみならず代謝異常の改善に効果があることが示された。また、E の変動もアシドーシスの程度に比例して低下することが示され、代謝の状態をよく反映しているといえる。

4. 術前、代謝異常を呈した患者に対するインスリン及び還元型グルタチオンの効果

1) 方 法

我々は、この体外循環症例での経験をふまえ、術前に糖尿病の合併や長期にわたるカロリー不足により代謝異常と酸塩基平衡異常を呈した症例にインスリン投与やE の調整に有効な薬剤である還元型グルタチオンの投与を行って、その異常の改善を試みた。表-4は対象にした患者のprofile を示しており、薬剤投与前のE とBEが示されている。患者は3群に分けられ、I群はBEが正、E が230 mV以上、II群は、BEが正でE は230 mV以下、III群はBEが負でE が230 mV以下であった症例である。I群のNo.1, 2, 3 の患者はイレウスのため長期間カロリー制限

表-4 Characteristics of the patients

Patient No.	Sex	Age (yrs)	Weight (kg)	Diagnosis	Rp (mV)	BK (mEq/l)
Group I						
Red P>230 mV BK>0 mEq/l						
1	M	56	55	Ileus due to hilar hernia	264	4.7
2	M	61	45	Ileus due to pancreatic Ca	260	7.2
3	F	72	40	Ileus due to peritonitis	231	10.5
4	F	41	50	Meningioma	295	0.7
Group II						
Red P<230 mV BE>0 mEq/l						
5	M	80	44	Gall bladder polyp, DM	205	2.6
6	M	65	58	Sigmoid colon Ca, DM	201	1.3
7	F	41	47	Gastric Ca	196	4.1
8	F	59	33	Intracranial hemorrhage	226	3.0
Group III						
Red P<230 mV BK<0 mEq/l						
9	M	53	53	Vitreous hemorrh., DM	181	-2.3
10	F	29	61	Kupreure of esoph varices	196	-1.9

を受けていてBEがそれぞれ+4.7, +7.2, +10.5 と重篤な代謝性アルカローシスを呈していた。No.4の患者は膿膜

腫の症例であり、E は295 mVと著しく高い値をとっていた。II群には2人の糖尿病患者が含まれており、毎日インスリン投与を受けており代謝性アシドーシスであった。No.6の患者はS状結腸癌の患者であり、インスリンを30 U投与されていた。No.7の患者は胃癌の症例で経口摂取ができず中心静脈栄養を施行されていた。No.8の患者は膿膜腫の術後に頭蓋内出血を起こし術後5日目に再手術した症例であり、その間経口摂取は不能であった。III群ではNo.9にDMがありNo.10は食道静脈瘤の破裂で出血性ショックに陥り緊急手術が行われた。

2) 結 果

図-5はI群の患者（即ちBE>0 mEq/l, E>230 mV）

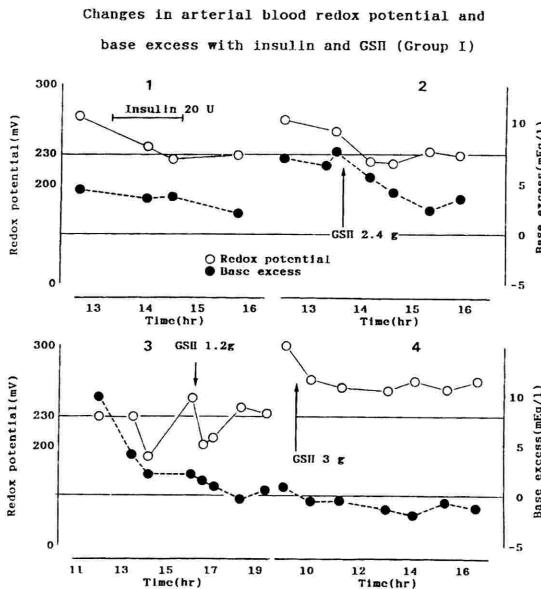


図-5

のE とBEの変化を示したものである。No.1はGIK療法により代謝性アルカローシスは改善し、上昇していたE は264 mVから230 mVへと低下した。No.2は著明なBEの上昇とE の上昇があり、GSH 2.4 gの投与でBEは正常に近づきE も正常域に回復した。No.3の症例はBEは高くE はほとんど正常であった。低Na、低K⁺、低Cl⁻血症があり、生理食塩水、糖、KCl、アルブミンの投与でBEはかなり改善したが、E はsubnormal に低下した後250 mVにreboundした。このためGSH を投与したところ、BEはさらに改善しE も230 mVに安定した。No.4ではE は著しく高値を示した(295 mV)が、3gのGSH でE は260 mVに低下し、BEはGSH 投与後わずかに低下した。II群の患者（即ちBE>0 mEq/l, E<230 mV）は測定中インスリンを投与された（図-6）。No.5とNo.7ではE はインスリン投与に

よりほぼ正常に回復し、BEの改善も良好であった。No.6ではインスリン投与によってEはあまり変化せずBEはやや低下した。No.8の症例はインスリン投与によってEは正常域よりも一層上昇しBEも一度最低値をとった後上昇した。このような症例はGSHの投与が望ましかったものと考えられる。Ⅲ群 (BE<0 mEq/l, E<230 mV)においてはNo.9はDMがありインスリンの投与を受けたが、Eはほぼ改善したもののがBEはほとんど変化しなかった。No.10ではGSH1.2gを投与したが、E、BE両方とも低下し有効な効果は得られなかった(図-7)。このようにBEとEの測定によりその状況に応じてGIK(またはGIK)またはGSHを投与することで代謝異常をある程度改善させることができる。即ち、インスリンと糖の投与はE及びBEの異常を呈する症例に、またGSHの投与はEが高い値を示し代謝性アルカローシスを呈する症例に有効であると考えられた。

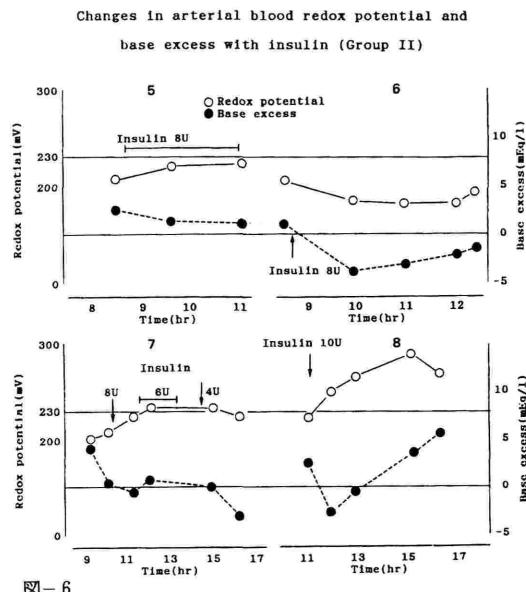


図-6

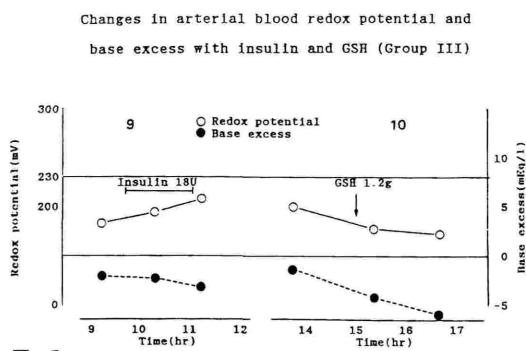


図-7

5. 考 察

健康人では体液や代謝の変動はある一定範囲に維持されており、大きな異常を認めないものであるが、一度侵襲が加わるとこの状態に大きな変化が起こる。循環障害のある場合は生体の細胞は十分な酸素や基質の供給を受けられず、細胞内 K^+ 低下、細胞内 H^+ の増加により細胞内代謝性アシドーシスをきたし、細胞膜の脱分極性の変化をきたすものと考えられる。このため細胞内 H^+ は細胞外に移行することになり血液の酸塩基平衡は細胞内代謝異常と同方向の変化をきたすことになり、血液の酸塩基平衡異常の程度を知ることにより、細胞内アシドーシスの程度を推定できると考えられる。体外循環患者では、循環障害だけでなく低体温による代謝抑制も加わりさらに障害の程度は高度になる。

長期にわたるカロリー不足あるいはDMのための経口摂取を制限されてきた症例では、細胞内 K^+ 低下によって膜電位はむしろ上昇し、細胞内の H^+ の細胞外液移行が障害され、細胞内はアシドーシスであるにもかかわらず血液ではアルカローシスの状態となり、血液でみた酸塩基平衡と細胞内のそれとは一致しないことが多い^{5) 11)}。この場合GIK療法をおこなえば、細胞内 K^+ の取り込みによって膜電位が低下し細胞内の H^+ の細胞外への移行が可能となり、上昇していた血液のbase excessが急速に正常化されるものと考えられる。また、それに伴い細胞のエネルギー代謝も改善し、酸化還元電位も正常化するものと思われる^{16) 17)}。

還元型グルタチオンは血液の酸化還元電位の調整に有用な薬剤であり、その投与によって上昇していた血液の電位を正常化させる働きがあり、細胞代謝の正常化に有効なものと考えられた。

6. 結 論

手術に伴う代謝異常や手術前のカロリー摂取不足による体液異常のある症例に対しては電解質バランスの改善、酸塩基平衡の正常化、並びに酸化還元電位の正常化の3つが重要であることを述べた。また、その治療を確実にするためには血清電解質、酸塩基諸量とともに血液のbioelectronic factorを実測し、そのデータに基づいて治療方針を決定することが必要であることを示した。

参考文献

1. Elmau Helmut : Bioelectronic nach Vincent und Säuren-Basen-Haushalt in Theorie und Praxis. Biophysikalische und biochemische Betrachtungen, Von Karl F. Haug Verlag, Heiderberg, pp13-74, 1985
2. Taniguchi S, Yoshitake J et al. : The bioelectronic factors of human body fluids and intravenous replacement solutions. *J Anesth* 1:22-28, 1987
3. 吉武潤一、谷口省吾 : Bioelectronicsに基づいた体液と代謝の評価、侵襲時の体液・代謝管理2-:93, 1987
4. 谷口省吾、吉武潤一 : 大量出血時のredox state, 侵襲時の体液・代謝管理3:9-16, 1987
5. Taniguchi S, Yoshitake J : Contribution of arterial redox potential measurement to the care of critically ill patients. *J Anesth* 2:125-131 1987
6. Brown TCK, Dunlop NE : Biological changes during surface cooling for deep hypothermia in open heart surgery. *J Thorac Cardiov Surg* 64, 263, 1972
7. Hans EA, Seelye ER : Respiratory and metabolic acid-base changes during cardiopulmonary bypass in man. *Brit J Anesth* 42, 912-921, 1970
8. Sveneric Suensson, Eva Berglin : Hemodynamic effects of a single large dose of insulin in open heart surgery. *Cardiov Resea* 18, 697-701, 1981
9. Hill DG, Sonksen PH : Levels of plasma insulin and glucose after open heart surgery. *J Thor Cardiov Surg* 67, 712-717, 1974
10. Shimada H, Morimoto M : Inhibitory mechanisms of insulin secretion associated with hypothermic open heart surgery. *Jap J Surg* 11, 67-72, 1981
11. Mantle JA, Rogers WJ : Metabolic support of mechanical performance in myocardial infarction in man-a randomized trial of glucose-insulin-potassium. *Am J Cardiolo* 43:395, 1979
12. Heider W, Krieger G : Promoting cardiac metabolism before and after cardiopulmonary bypass, *Cardiac anesthesia : Problems and innovations*, edited by S de Lange, London, Martinus Nijhoff Publishers, 1981
13. Wittrich C, Trudel JL, J RC : Response of hypertrophic heart myocardial glycogen to GIK and hypovolemic shock. *Circ Shock* 19:423-, 1986
14. Jones JW : Systemic and renal acid-base effects of chronic dietary potassium depletion in humans. *Kidney Int* 21, 402, 1982
15. Elkinton JR, Huth BJ : Body fluid abnormalities in anorexia nervosa and under nutrition. *Metabolism* 8, 376, 1959
16. Raymond KH, Kuman RT : Hypokalemic states, Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Fourth edition, Edited by Morton HM, Charles RK and Robert GN, New York, McGraw-Hill book company, pp519-546, 1987
17. Sandra Savatini, Kurtzman NA : Metabolic alkalosis, Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism. Fourth edition, Edited by Morton HM, Charles RK and Robert GN, New York, McGraw-Hill company, pp691-712, 1987