

Critical Careにおける体液・栄養管理

Critical CareにおけるAKBRの意義

帝京大学救命救急センター

中 谷 寿 男

I. はじめに

肝ミトコンドリアのエネルギー産生状況を動脈採血によって推測しうるAKBRは、肝臓外科、消化器外科において周術期や重症患者の肝機能評価や、栄養管理の指標として広く用いられている¹⁻⁴⁾。本稿では「Critical CareにおけるAKBRの意義」と題して、小生が外科から救急医学に転じてからAKBRをどのように活用して来たかを紹介したい。なお本稿は講演の記録であり、その多くの部分は既に原著形式で公表済みである。詳細については付した文献を参照していただきたい。

II. Critical CareへのAKBRの展開

肝臓外科、消化器外科では元来、肝自体に器質的、機能的に異常を来している患者を対象とし、肝ミトコンドリア機能に障害があるかどうかを評価しようとするものである^{1,3)}。一方、救急医学、とりわけ初療室におけるCritical Careにおいては、対象患者の大多数は、元来肝機能が正常であるはずである。にもかかわらず、三次救急施設に救急搬送されるような重症の患者では、初療室への搬入時にはAKBRは低値を示している場合が多く、正常下限を1.0とするならば、重症患者の大半は正常下限以下である。しかし治療が奏効する場合にはAKBRは急速に回復し、正常化する⁵⁾。

肝臓外科においても出血性ショックではこのようなAKBRの推移は当然のこととしてみられる。Critical Careの初療室において、出血性ショックに陥っている患者や、ショックにまでは至らなくとも、循環血液量の喪失を伴う場合には、これらの現象は当然のこととして理解しうる。しかし循環血液量の喪失を伴わない症例においてすら、同

様の変化がみられることがわかった⁵⁾。

救急初療室（救急外来）に搬入されて直ちの採血は糖を負荷して採決する余裕がない。そのためにAKBRが低い値をとる可能性についても考慮しなければならないが、これら重症患者では大半が血糖値は200mg/dℓを超えている。これらより、三次救急医療施設に救急搬入されるような重度外傷、重症疾患では、肝ミトコンドリアへの酸素供給が相当に障害されていることが考えられた。以下、損傷、疾患の形態別に考察する。

A. 出血性ショック

出血性ショック症例において肝機能検査と称されるAST, ALT, LDHでは、生存し得た症例だけをみても受傷当日とその翌日では、上昇するものもあれば低下するものもあり一定の傾向を示していない。しかしAKBRをみると、出血性ショック搬入時に大きく低下したAKBRは、生存例では翌日には必ず上昇する。これはもっと短いspanで、例えば10分、15分ごとにみた場合にも、出血性ショックの治療が奏効した場合にはショックからの離脱につれてAKBRは着実に上昇してゆく。

しかし、元来肝機能障害のある出血性ショック患者は、たとえば食道静脈瘤破裂症例では、元来障害されていた肝ミトコンドリア機能が出血性ショックによって一層増悪するために、出血性ショックから離脱し得てもAKBRはただちには回復してこない。AKBR回復の遅れは肝ミトコンドリアの障害からの回復の遅れを反映する。そこで、正常肝の出血性ショック患者においても、出血性ショックが遷延して肝ミトコンドリアが機能的、更には器質的障害を被った場合に、血圧の推移と、AKBRの推移をあわせて検討すれば肝ミトコンドリアの障害の程度を推測することが可能である

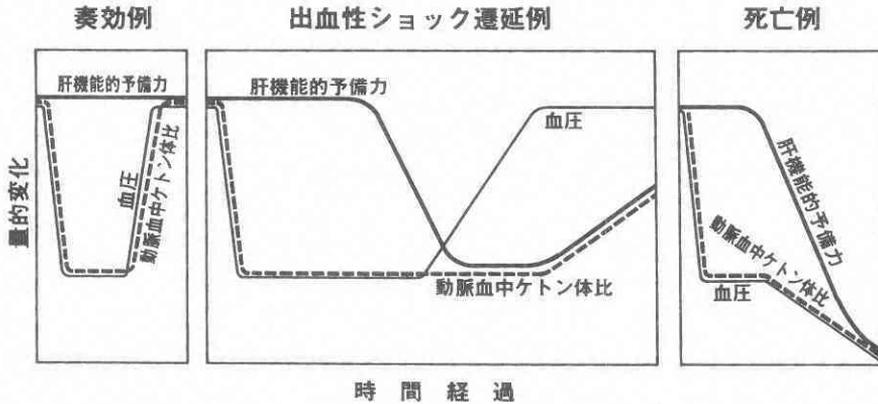


図1 出血性ショック症例における血圧、AKBRと肝機能的予備力の関係（文献8より引用）

6-8) (図1)。

B. 外傷とAKBR

大出血を伴わない胸腹部（躯幹）外傷、さらには全く出血を伴わない軀幹外傷においても搬入時にはAKBRが低下する 경우가多く、一、二日から数日かけて回復してゆくことがわかった⁹⁾。出血と低酸素血症を伴わない症例でのこのような変化は、肝細胞への血流の低下を考えざるを得ず、その機序としてカテコラミンの関与が推測された。

重症外傷患者では搬入直後にはカテコラミン、とりわけエピネフリン濃度が正常値の10倍程度に上昇している場合が少なくなく、かつ、翌日には急激に減少してAKBRと相反する動きを示したのに対して、ノルエピネフリンは正常の2倍～3倍程度の上昇に留まり、減衰もゆるやかであった。

また搬入時にカテコラミン上昇が著しいと考えられる頭部外傷と、搬入時の中枢抑制によってカテコラミン上昇が少ないと考えられる薬物中毒症例を比較すると、エピネフリンは前者において後者の10倍の上昇を認めたのに対し、ノルエピネフリンは2倍、ドパミンはいずれも正常範囲にとどまった⁵⁾。

C. 脳死とAKBR

出血性ショックや低血圧患者ではAKBRが低下するのは以上に述べた理由によるわけであり、収縮期血圧が80mmHg以下に下がってくるとAKBR

が正常範囲に留まるものは極めてまれである。しかし脳死患者においては、カテコラミンを投与していなければ、収縮期血圧が60mmHg程度にまで下がってもAKBRは正常範囲にとどまる症例が殆どで、収縮期血圧が40mmHg程度にまで下がってすらAKBRが正常範囲にある症例が多い。

一方、カテコラミン投与例と非投与例を比較してみると、投与例では血中カテコラミン濃度は非投与例の数十倍から百倍に上昇し、AKBRの低下例が多いのに対し、非投与例ではAKBRは低下しなかった。個々の症例においても脳死判定ののち、カテコラミン投与を中止した場合には、血圧が低下するのに反してAKBRの上昇するのが確かめられた¹⁰⁾。

このことは肝移植において、ドパミン15 γ 以上を投与しなければ血圧を維持することが出来ないような症例は脳死肝移植のドナーとはなり得ないとの経験則と符合するものである。

D. 外傷後黄疸とAKBR

重度外傷の受傷後数日してから、直接ビリルビン優位の閉塞性黄疸を思わせる黄疸が見られることが希ではない。受傷後数日から始まること、多くの例では第1週目に使用していた抗生物質を変更した後、第2、3週目には自然寛解する事から、薬剤性の肝障害として片づけられていたものが多いと思われる。しかし、このような黄疸は重症の

骨盤骨折に高頻度に見られ、ショックに陥ったのち血腫を形成する病態と関連があるのではないかと考えられた。

そこでビリルビンの代謝を考えてみると、赤血球に由来するヘモグロビンは網内系で間接ビリルビンに変換された後、肝細胞に取り込まれグルクロン酸抱合を受け、直接ビリルビンとなって毛細胆管に排泄される。これらのうち、ビリルビンの取り込み、endoplasmic reticulum までの移送、および抱合の各過程はエネルギー依存性ではないことが証明されている¹¹⁾。ところが抱合されたビリルビンを毛細胆管に排泄するに当たって、胆管内ビリルビン濃度は肝細胞内ビリルビン濃度より当然高いと考えられる。濃度勾配に逆らってビリルビンを肝細胞内から毛細胆管に排泄するには当然エネルギーを消費しなければならない。重度の外傷、とりわけショックに陥り肝のエネルギー代謝が破綻していた症例では、その後もエネルギー需給がひっ迫している訳であるが、そこへ血腫となった赤血球や輸血された寿命の短い赤血球が破壊され、肝臓へのビリルビン負荷が増加する。この時期に肝細胞でのエネルギー産生が需要を満たすことができなければ、エネルギー不足のため抱合型ビリルビンの排泄障害を生じ、肝細胞内に抱合型ビリルビンが蓄積してくる。抱合型ビリルビンは水溶性であるために、肝細胞膜を通過して血液中に拡散してくることが考えられる。受傷形態としては、重症の骨盤骨折を典型とするように、ショック、大量輸血、血腫形成が外傷後黄疸の危険因子であると考えられる⁹⁾。これらのいずれかに該当する症例を対象として、受傷後のAKBRの推移と黄疸の程度を調べてみると、高度黄疸にいたる症例では搬入時のAKBRは低下しており、またその後の回復も遅く、特に受傷後5日目頃には黄疸のなかった群、軽度黄疸であった群に比較して各群間のAKBRに明らかな差を認めた。個々の症例を見ても、軽度黄疸で軽快した症例では、AKBRが受傷3～5日目には高度の上昇を示したのに対し、高度黄疸にいたる症例ではAKBRが1.0程度で推移した。また、高度黄疸にいたった症例の中でも、その後のAKBRの高度上昇によって黄疸の自

然寛解が認められた¹²⁾。さらに、著者は動物実験によっても、AKBRとビリルビン排泄障害の関係を報告した¹³⁾。AKBRの正常値は1.0以上とされてきたが、外傷後黄疸症例に見られるビリルビンの負荷増大期や、後述する感染症合併時期においては、エネルギー需要の亢進に呼応してAKBRは3や4といったより高値を示す必要がありそうで、Oxi-Maxの考えとも合致するものである。これらの考えは重度外傷のAKBRを追跡することによって、黄疸の推移を予想できることを示している¹⁴⁾。

E. 敗血症とAKBR

敗血症のごとき重症の感染症を合併した症例においても、黄疸が増悪することはしばしば経験されるところである。敗血症に伴う黄疸には、細胆管レベルの炎症によるものもあるが、肝細胞レベルの問題もある。後者には肝細胞におけるエネルギー代謝の概念、すなわち敗血症に伴ってエネルギー需要の増大するときに、ビリルビン処理に要するエネルギーが供給されうるか否かによって、黄疸の発生にいたるか否かという概念を導入できるものと考えられる。敗血症では代謝の亢進に呼応してAKBRが上昇するが、エネルギー需要の亢進に見合うだけのAKBRの上昇が見られるか否かと黄疸発生や予後が、大いに関わっているようである。敗血症豚において、hyperdynamic stageにおいてはエネルギー需要の亢進によって肝臓のenergy chargeは低下していても、これを補うべくミトコンドリアのATP産生能も亢進してhypermetabolic stateにあることが示されている¹⁵⁾。

F. 薬物中毒とAKBR

薬物中毒症例においても、AKBRを追跡すると興味深い事実が多く認められた。一般的にはAST、ALTといった肝逸脱酵素で知りうる肝障害をAKBRで追跡することによって、より鋭敏にミトコンドリア機能を知り得る。アセトアミノフェンのごとき肝毒性のある薬物中毒症例で利用価値を認める²⁾。

より特異な症例としては、青酸カリ服毒症例でAKBRの推移が治療効果をきわめて迅速、鋭敏に反映していた。シアン中毒ではミトコンドリアの電子伝達系が障害されるのが中毒の本態であり、

一方、AKBRは肝ミトコンドリアの電子伝達能を示す指標であるため、拮抗剤による治療効果をきわめて鋭敏に把握することができた¹⁶⁾。他にも、中毒症例においてAKBRが興味ある経過を示したものがある¹⁷⁾。

III. Critical Careにおける採血と糖負荷

AKBRによって肝の機能的予備力を把握するためには、十分な糖を負荷した後、60分以上の後に動脈採血することが望ましい。しかしながら、著者はこれまで三次救急医療施設に搬入される患者の搬入時の採血によって、多くの興味ある病態を把握することができた。救急室において、糖を負荷して1時間経過を追えば、その間に刻々と病態は変化して、初期の異常を把握することが出来なくなることは明白である。一方、救急搬送される重傷患者は、一般に病態が重篤であれば血糖値はすでに高く、糖を負荷しても血糖値、AKBRともに有意の変化を認めない。これはすでに、種々のストレスホルモンの影響下にあるためである。Critical Careにおいては、このような特殊な環境下にあること、病態が刻々と変化すること、測定したAKBRがなにを意味するのかなどを十分に考慮した上でAKBRを読むことが必要である¹⁸⁾。

IV. Critical CareにおけるAKBRの意義

一般外科、消化器外科、肝臓外科とでは、Critical CareにおけるAKBRの意義には若干異なるものがある。もちろん、AKBRの測定しているものはともに肝ミトコンドリアの酸化還元状態であることには変わりはない。Critical CareにおいてはAKBRは肝の機能的予備力だけでなく、呼吸、循環、栄養基質の変化を受けることが多い。図2はCritical CareにおけるAKBRの意義をまとめたものである。肝臓を一大化学工場に例えてみる。工場内には種々の異なった機能を行う電動機械がある。この工場には外部からの電気の供給はなく、外部から送られる燃料と酸素によって工場内のミトコンドリアという名の火力発電器によって自家発電して機械を動かしている。この自家発電装置の炉の燃え具合を示すのがAKBRである。炉の燃え具合は、外部から燃料と酸素が送られてくるパイプに亀裂があったり（出血）、パイプが弾性を無くして弛んでしまったり（敗血症）、パイプが急に細くなったり（ストレスホルモン）、酸素や燃料の取り込みに障害があったり（低酸素血症や絶食）、ポンプに障害があっても（循環不全）いずれの場合にも低下する。Critical Careにおいて

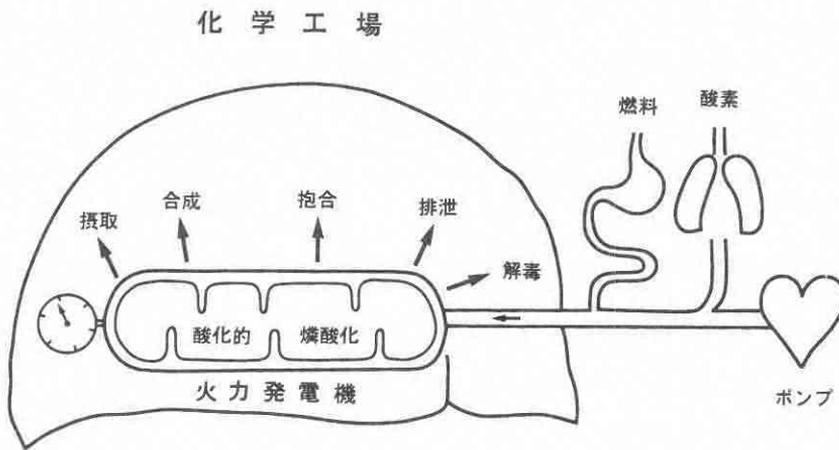


図2 肝臓を化学工場に例えた場合のAKBRの意義

はこのようなことが起きるのが通例である。このことを十分に考慮して、AKBRの値の示す意義を考えることが重要である。AKBRは単に出てきた数値を読む指標ではない。その数値の得られた状況を通して、肝ミトコンドリア機能を推し量るべき指標である。そのためには、単に比のみでなく、ケトン体濃度、血糖値、酸素分圧、血圧、栄養基質の状況、などに照らし合わせて読む指標である¹⁹⁾。

最後に、AKBRはこれまでケトレックスキットを用い、Keto-340によって測定される場合が多かった²⁰⁾。より迅速な測定を目指して除蛋白操作が省略でき、検体量も少なくなったシステムが市販されるようになってきていることを紹介しておきたい。以上、Critical CareにおけるAKBRの意義と題して、著者がこれまでどのようにAKBRを活用してきたかを述べさせていただいた。研究者にとって自然科学のペールは少しずつしか剥がすことが出来ない。総てが解ったような気がしても、ものの一面しか見ていなかったということが多い。AKBRもまさにそうであり、まだまだ、奥は深いのかも知れない。

文 献

- 1) Yamaoka Y, Taki Y, Gubernatis G, et al.: Evaluation of the liver graft before procurement. significance of arterial ketone body ratio in brain-dead patients. *Transplant Int* 3: 78,1990.
- 2) Nakatani T, Shimahara Y. AKBR (Arterial Ketone Body Ratio) & Redox Theory. Ozawa K, ed: *Life Medicom Co. Ltd., Nagoya*, 1991, p.1.
- 3) Nakatani T, Morimoto T, Tanaka A, et al.: The Redox Theory in the Clinical Setting. Yamaoka Y, ed. *Life Medicom Co. Ltd., Nagoya*, 1994, p.1.
- 4) 中谷寿男: 重症患者の栄養管理: 動脈血中ケトン体比 (AKBR). *救急医学* 17: 1531, 1993.
- 5) 中谷寿男, 多治見公高, 葛西猛, ほか: 三次救急患者におけるカテコラミン濃度と肝ミトコンドリア酸化還元状態. *日外傷研会誌* 4: 153, 1990.
- 6) 中谷寿男: 救急医学における血中ケトン体比の意義. *救急医学* 13: s180, 1989.
- 7) 中谷寿男, 横尾直樹, 広澤邦浩, ほか: 出血性ショックと肝ミトコンドリア機能. *Shock* 3:39, 1988
- 8) 中谷寿男, 小林国男: Shock肝および外傷後肝障害. *集中治療* 1991;3: 965-974.
- 9) 中谷寿男, 葛西猛, 小林国男: 外傷性ショックと外傷後黄疸. *Shock* 5: 36, 1990.
- 10) Nakatani T, Ishikawa Y, Kobayashi K, et al.: Hepatic mitochondrial redox state in hypotensive brain-dead patients and an effect of dopamine administration. *Int Care Med* 17: 103, 1991.
- 11) Arias IM, Johnson L, Wolfson S.: Biliary excretion of injected conjugated and unconjugated bilirubin by normal and Gunn rats. *Am J Physiol* 200: 1094, 1961.
- 12) Nakatani T, Endoh Y, Kobayashi K.: The significance of hepatic mitochondrial redox state in the development of posttraumatic jaundice. *Surgery Today* 25: 490, 1995.
- 13) Nakatani T, Spolter L, Kobayashi K.: Arterial ketone body ratio as a parameter of hepatic mitochondrial redox state during and after hemorrhagic shock. *World J Surg* 19: 597, 1995.
- 14) 中谷寿男: 外傷後黄疸とその発生機序; 肝エネルギーレベルからみた臨床的、実験的研究. *医学のあゆみ* 164: 813, 1993.
- 15) Ohtoshi M, Jikko A, Asano M, et al.: Ketogenesis during sepsis in relation to hepatic energy metabolism. *Res Exp Med* 184 209, 1984.
- 16) Nakatani T, Kosugi Y, Mori A, et al.: Changes in the parameters of oxygen metabolism in a clinical course recovering from potassium cyanide. *Am J Emerg Med* 11: 213, 1993.
- 17) Nakatani T, Spolter L, Kobayashi K.: Redox state in liver mitochondria in acute copper sulfate poisoning. *Life Sci* 54: 967, 1994.
- 18) 中谷寿男, 小杉由美子, 小林国男: 過大侵襲後早期のAKBRと糖負荷. 肝エネルギー代謝とAKBR研究会記録集 4: in press, 1996.
- 19) 中谷寿男: AKBR誕生とその意義. 肝エネルギー代謝とAKBR研究会記録集 1: 1, 1992.
- 20) 中谷寿男: AKBR測定器. *救急医学* 19: 1286, 1995.