

初療時血中アンモニア値は心肺停止時間を予測できるか ～心肺停止時間予測式の検証～

福田篤久・石田浩美・久保田芽里・小島義忠

大阪府立泉州救命救急センター検査室

【要旨】

今回CPA症例において血中アンモニアが上昇することに着目し、心肺停止時間と初療時血中アンモニア値の関連を検討したので報告する。対象は、初療時血中アンモニアの測定が可能であり、なおかつ目撃者の存在が確認できた内因性CPA27例（男性22例、女性5例）とした。なお、コントロール群は非CPA症例37例を用いた。対象群と非CPA群の初療時血中アンモニア値の比較ではコントロール群の $27.0 \pm 17.4 \mu\text{mol/l}$ に対して、対象群では $105.9 \pm 72.9 \mu\text{mol/l}$ と有意に高値であった($P < 0.01$)。対象群における心肺停止時間と初療時血中アンモニア値の相関係数は0.74 ($P < 0.01$)であり、予測的心肺停止時間の求める回帰式を、 $y = 0.17x + 15.4$ とした。対象群における初療時血液pHと血中アンモニア値の比較では負の相関関係が認められ、血液pHが下がるに従ってアンモニアの上昇傾向が認められた。また、対象外CPA症例における予測的心肺停止時間の検証では、検証症例の80%以上が実際的心肺停止時間と20分以内の誤差であった。CPA症例において血中アンモニアが上昇する原因として、アシドーシスの増大による赤血球からの産生が考えられた。これは赤血球内はアシドーシスになると解糖系酵素の活性が下がりATPの産生が低下する。このため不足のATPを補う目的で2モルのADPからATPの産生を行うが、この時ATPと共にAMPが産生される。このAMPの代謝によりアンモニアが産生され、赤血球外へ拡散されるものと考えられる。当センターに搬入された内因性CPA27症例の血中アンモニア値と心肺停止時間との関連を検討した結果、初療時血中アンモニア値は心肺停止時間と有意な関連が認められ、今後のCPA症例における心肺停止時間の予測に役立つものと考えられた。

【はじめに】

我々は、来院時心肺機能停止症例（以下CPA）の病態に興味を持ち、CPAの救命に救命救急センター専属検査室として、臨床サイドを支援する事は出来ないかと検討を続けてきた¹⁻²⁾。しかし一方では全国的にCPAは年々増加傾向にあり、残念ながら救命率は向上していないのが現状である³⁾。さらに心肺停止の目撃されていない症例が多いため、初療時において発症時間や心肺停止時間等の情報が不十分で、心肺蘇生術(CPR)の継続や予後を推定するのに困難なことがある⁴⁾。近年、CPA症例の予後に関する検討は幾つか報告されているが⁵⁻⁶⁾心肺停止時間に関する検討はほとんどなされていない。そこで今回我々は、搬入直後（初療時）の血中アンモニア値から心肺停止時間が予測出来ないかを検討し、その理由を解明するためin vitroの実験を行ったので報告する。さらに、心肺停止時間と初療時血中アンモニア値の比較から心肺停止時間の予測式を導き、その信頼性を検証したので合わせて報告する。

	対象 CPA 群	検証 CPA 群
搬入期間	97.10~99.2	99.3~00.7
症例数 (M/F)	27例 (22/5)	26例 (19/7)
年齢	64±11	61±17
疾患		
・心血管疾患	17	16
・脳血管疾患	3	3
・呼吸器疾患	1	4
・その他	6	3
外来死症例数	18	16

表1. 対象群と検証群の比較

【対象】

対象は、1997年10月から1999年2月までに初療時血中アンモニア値の測定が可能であり、なおかつ心肺停止の目撃のあった内因性CPA27例を対象とした。その内訳は男性22例・女性5例・平均年齢 64 ± 11 歳であった。なお、既往歴に血中アンモニア値に影響を与える疾患を有するものは、本対象から除外した。心肺停止時間は、発症から当センター到着までの時間

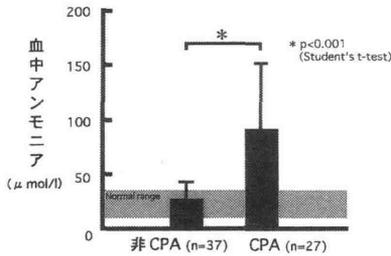


図 1. CPA 症例と非 CPA 症例の比較

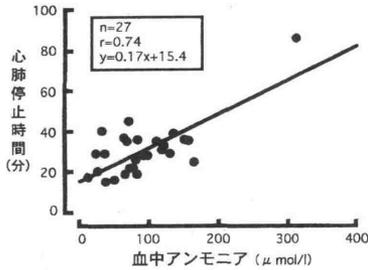


図 2. 初療時アンモニア値と心肺停止時間の比較

とした。また、CPA 症例のコントロール群として非 CPA 症例 37 例を用いた。その内訳は男性 20 例・女性 17 例・平均年齢 55 ± 21 歳であった。

【方法】

1. 対象群と非 CPA 症例との初療時血中アンモニア値を比較した。
2. 対象群における心肺停止時間と血中アンモニア値を比較した。
3. 初療時血中アンモニア値を用いて心肺停止時間の予測が出来ないかどうか検討した。
4. 初療時血中アンモニア値と pH の関連について検討した。
5. 血中アンモニアの上昇する原因を解明するため健常人血液を用いて検討した。

なお血中アンモニアの測定は初療時血液ガス検体の残血を遠心分離後、DADE BEHRING 社製 Dimension AR を用い酵素法にて測定した。

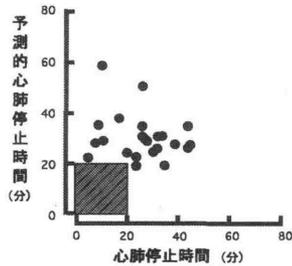


図 3. 予測式による心肺停止時間の検証

血液 pH はラジオメーター社の ABL520 を用いて測定した。また統計処理は相関係数および Student's t-test にて検討し、 $p < 0.05$ をもって有意とした。

【結果】

1. 対象群と非 CPA 症例との初療時血中アンモニア値の比較

結果を図 1 に示す。コントロール群 (非 CPA 症例) の初療時平均血中アンモニア値は $27.0 \pm 17.4 \mu\text{mol/l}$ と正常値付近を示したのに対し、対象群の初療時平均血中アンモニア値は $105.9 \pm 72.9 \mu\text{mol/l}$ と有意に高値を示した ($P < 0.001$)。

2. 対象群における心肺停止時間と血中アンモニア値の比較

結果は図 2 に示す通り心肺停止時間の延長に伴い初療時血中アンモニア値の上昇傾向をみた。さらに両者には相関係数 0.74 と強い相関関係が認められたため、初療時血中アンモニア値を用いて心肺停止時間を求めることは出来ないものと回帰式を求めた。その結果、計算値による心肺停止時間を求める式は、 $y = 0.17x + 15.4$ (x : 初療時血中アンモニア値 y : 予測的心肺停止時間) であり、仮に初療時のアンモニアが 100 の時、心肺停止時間は約 30 分、アンモニアが 200 の時、心肺停止時間は約 50 分と予測することができる。

3. 心肺停止時間の推測

前述の回帰式の信頼性を検討するため、表 1 に示した対象期間以後で心肺停止時間の明確な対象とは別の CPA 症例 26 例を用いて、心肺停

誤差	例数	平均年齢	男/女
10分未満	14例(53.9%)	62.1±14.8	12/2
11～20分	7例(26.9%)	58.3±20.5	4/3
21～30分	4例(15.4%)	53.0±14.8	3/1
31分以上	1例(3.8%)	87.0	0/1
全体	26例	60.6±16.8	19/7

表2. 実測値と予測値の誤差

止時間の予測がどの程度出来るかどうか検討を行った。その結果は図3に示す通り、計算値と実際の心肺停止時間との差が10分未満のものは26例中14例の53.9%であり、11～20分未満のものは26例中7例の26.9%であった。同じく21～30分未満のものは26例中4例の15.4%であり、31分以上のものは1例(3.8%)認めた。したがって80%以上の症例が20分以内の誤差範囲内に含まれていた(表2)。このことは多少の誤差が生ずるものの心肺停止時間の予測に役立つ結果であると考えられた。なお、血中アンモニアは健康人でも認められるため図中の斜線部分に入るものは除外する必要があると思われた。

4. 対象群における初療時血中アンモニア値とpHの関連

CPA症例において血中のアンモニアが上昇する理由については今なお明確な解答はない。しかしCPA症例では来院時にアシドーシスになっていることは経験的に良く知られていることである。そこで初療時血液pHとアンモニアの関連について検討を行った結果、両者の間には負の相関関係が認められ、血液pHが下がるに従ってアンモニアの上昇傾向が認められた。

5. CPA症例における血中アンモニア値の上昇する原因の検索

血中アンモニアの上昇する原因を検索するため健康人より採血した血液を洗浄した後、生理食塩水を用いて50%赤血球浮遊液を作製した。それを二つに分け、一方は解糖系を阻止する目

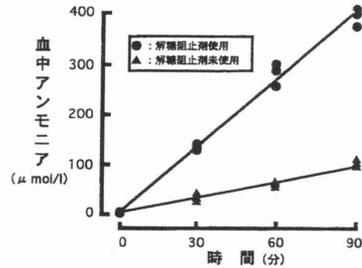


図4. 赤血球におけるアンモニア生産

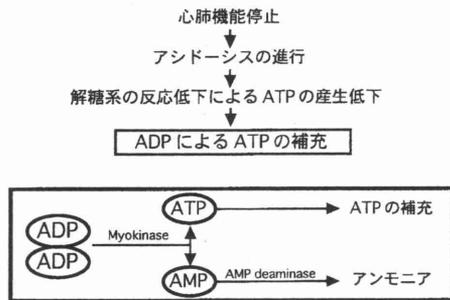


図5. 赤血球内でのアンモニア生産

的で解糖阻止剤(NaF)を用い、もう一方はそのまま37℃に放置し、経時的にアンモニアの測定を行った。結果は図4に示す通り、解糖阻止剤を用いた場合は、用いなかった場合よりアンモニアの産生が著しかったことから、解糖系が抑制されると赤血球からアンモニアが産生されることが示唆された。

【考察】

血中アンモニアは肝機能障害をはじめ、ショックや低酸素血症でも上昇するが、心肺停止症例での報告は少ない⁷⁾。そこで、今回CPA症例における血中アンモニアの検討を行ったが、心肺停止時間と血中アンモニア値の間には正の相関関係が認められた。このことは、心肺停止時間が長くなるにつれて、初

療時血中アンモニア値の上昇を示唆するものである。さらにpHとアンモニアの関係においてアンモニアの上昇とアシドーシスの進行に何らかの関係があるのではないかと考えられた。それでは、何故CPA症例では血中アンモニアが上昇するのだろうか。Lowensteinは運動負荷時にアンモニアが産生される機序について、筋細胞内におけるプリンヌクレオチド回路を報告し理論的な証明をしているが⁸⁻⁹⁾、CPA症例におけるアンモニアの上昇機序については明確にされていない。しかし、循環が停止しているCPA症例においてアンモニアがリアルタイムに血中に反映されるためには、赤血球、白血球、血小板、血管内皮細胞などの血管内細胞からアンモニアが産生されると考えるのが妥当である。そこで我々は血管内細胞の中でも特に数的有意な赤血球からアンモニアが産生されるのではないかと検討を行った。結果は図4に示した通り赤血球からアンモニアが産生されることが明確となり、このことがCPA症例の血中アンモニアの上昇する一つの要因と考えられた。伏見らの報告によっても赤血球内にAMPdeaminaseの存在が示されており¹⁰⁾、採血後の血中アンモニアの経時変化には白血球や血小板よりも赤血球の関与が大きいとしている¹¹⁾。またNaFを負荷した例では血中アンモニアの上昇が著しかったことから、解糖系の関与も血中アンモニアの上昇に関連しているのではないかと推測することが出来る。しかし、解糖系はpHが著しく低下すると停止してしまう。その機序はpHが低下することによって解糖系の酵素であるヘキソキナーゼ(HK)・ホスホフルクトキナーゼ(PFK)活性が低下するためであると内田らは報告している¹²⁾。これらのことから我々はCPA症例における血中アンモニアの上昇する原因を次のように推測した。生体は心肺停止状態に陥ると低酸素化と共に嫌気性解糖が亢進しピルビン酸・乳酸が著しく産生されるアシドーシスを招く¹³⁾。赤血球細胞内は高度のアシドーシスになると解糖系酵素の中のHK・PFK活性が低下しATPの産生が低下する。この為、不足のATPを補うために赤血球中に高活性に存在するミオキナーゼにより2molのADPから

ATPの産生を行う。この時ATPと共にAMPが産生され、このAMPが同じく高活性に存在するAMP deaminaseにより代謝されアンモニアを産生し細胞外へ拡散するものと思われた(図5)。しかし、赤血球内のアンモニアの産生量が温度の低下によって減少することは血中アンモニアの測定時に検体を低温下に保存することからも明らかである。そのため、アンモニアの産生量は患者体温にも関係があると思われる。今回、実際の心肺停止時間と予測式から求めた心肺停止時間に差が認められたことは、搬送中のCPRが有効であった症例も含まれており、これがアシドーシスの進行を防ぎ、実際の心肺停止時間より短いものが存在したのではないかと考えられた。今後、搬送中のCPR有効例を除外し、より正確な予測式を作成する必要があると思われる。また最近の我々の検討では、血中マグネシウム(Mg)においても心肺停止時間と有意な相関関係が認められている。しかし現在のところCPA症例におけるMgの上昇機序について不明瞭な点も多いため、今後の検討しだいでは新たな心肺停止時間の予測に使用できる可能性があるものと考えている。

【まとめ】

内因性心肺機能停止患者の初療時血中アンモニア値と心肺停止時間との関係を検討した。その結果、CPA症例の平均血中アンモニア値は非CPA症例のそれに比し、有意に高値であった。また、初療時血中アンモニア値は心肺停止時間と有意な相関関係が認められた。さらに、計算値と実際の心肺停止時間のずれが20分以内のものは26症例中21症例の80.8%であった。このことは、今後のCPA患者における心肺停止時間の推測に役立つものと考えられた。なお、CPA症例における血中アンモニアの上昇はアシドーシスの進行に伴い、赤血球内のAMPが代謝され、その副産物としてアンモニアが産生されることが要因として考えられた。

【引用文献】

- 1) 福田篤久, 石田浩美, 久保田芽里ほか: CPAOA患者における予後推測の試み-初療時検査からのアプローチ-. 体液・代謝管理 14:50-53, 1998.
- 2) 石田浩美・小島義忠・久保田芽里ほか: CPA症例における血中アンモニア値と心肺停止時間の検討. Medical Postgraduates, 39 (1): 60-64, 2001.
- 3) 小濱啓次: DOAの現状と今後の課題. 救急医学 15:250-256, 1991.
- 4) 中谷寿男, 古沢秀実, 遠藤幸男ほか: DOA心拍再非再開例の搬入後CPR時間. 日本救命救急医療研究会雑誌 6:43-49, 1992.
- 5) 小野一之, 濱邊祐一, 黒木啓文ほか: 来院時心肺停止患者の予後に関する因子の検討. 日本救命救急医療研究会雑誌 2:28-37, 1991.
- 6) 大石知美: 来院時心肺停止例 (CPAOA) の心拍再開予測因子の検討. 日本救命救急医療研究会雑誌 7:281-291, 1996.
- 7) 呂彩子, 堀進吾, 堀口崇ほか: CPA患者における血中アンモニア値. 日本救命救急医療研究会雑誌 12:41-43, 1998.
- 8) Lowenstein, J.M: Ammonia production in muscle and other tissues:the purine uncleotide cycle. Physiol.rev.52:382-414, 1972.
- 9) 牧田茂, 野原隆司, 吉田敬義ほか: 血中アンモニア値による運動療法の効果判定-血中乳酸値との比較検討-. 臨床スポーツ医学 10 (9):1080-1085, 1993.
- 10) 伏見了, 国沢貴久美, 林辰蔵: 採血後のアンモニアの上昇に対する研究. 臨床化学 8 (3, 4):311-319, 1979.
- 11) 伏見了, 林辰蔵, 宮井潔: 各種抗凝固剤と血中アンモニア値の経時的変化に関する研究. 臨床病理 29:709-712, 1981.
- 12) 内田壱夫, 松瀬亮一, 豊田恵波ほか: 速効性を特徴とする新しい解糖阻止法. 臨床検査 31 (6):669-672, 1987.
- 13) 川西浩一, 多田達忠, 梶川達志ほか: 乳酸代謝と乳酸アシドーシス. 臨床病理 46 (8):804-812, 1998.