

パネルディスカッション I : 「初期診療における輸液療法の現状」

「新ガイドライン 2005」でメイロンとカルシウム位置は変わったか？

多田 恵一

広島市立広島市民病院麻酔集中治療科

Calcium : カルシウム (Ca⁺⁺)

心肺蘇生の世界標準とされたガイドライン 2000 (G2000) も, 2005 年にはガイドライン 2005 (G2005) として改正された. 有効で絶え間のない胸骨圧迫を中心に BLS の重要性が再度見直されたものとなっている. このなかでは, 蘇生中に使用する薬物の蘇生率, 社会復帰に及ぼす影響についてはあまり重要性は指摘されていない. 事実, ガイドライン 2005 では, 「心停止下のカルシウムの投与は心肺蘇生に有効であるとのエビデンスはない」とされ, ガイドライン 2005 においても新たな使用を支持する報告は出ていない.

従来, カルシウムイオンは「筋収縮に不可欠」であり「心収縮力を高める」という細胞内における重要な役割から, 心肺蘇生時にも積極的にその投与が推奨され, 臨床現場では最もよく使用された蘇生薬の一つであった. 事実, イオン化カルシウムは心筋の収縮力, 各種受容体機能, 心刺激インパルスの発生, 各種酵素反応, 血小板凝集など多くの重要な生理学的役割を担っていることが知られている.

しかし, こと心停止時のカルシウム投与の効果に関しては, 後ろ向き研究, 前向き研究いずれにおいても, 心停止時のカルシウムの投与の利益は証明されなかった. むしろ, カルシウム投与により誘導される血清カルシウム濃度が有害であるとの報告が多く存在する. つまり, 心停止などによる虚血に際してはカルシウム投与による高カルシウム血症は心筋や神経細胞内にカルシウムを蓄積して細胞障害を一層助長し, 心筋傷害を増し, 脳機能の回復を妨げるとの証拠がある.

したがってカルシウム製剤は,

- 1) 高カリウム血症
- 2) 低カルシウム血症 (大量輸血時など)
- 3) カルシウムチャンネルブロッカーの過量投与時

における PEA (pulseless electrical activity) の際にもみ適応と考えるべき^{1, 2)}.

カルシウムの投与が必要なときには 10%塩化カルシウム溶液 (100mg/ml) を 8-16mg/kg (通常 5-10ml) を投与し必要により繰り返すのがよい (10%溶液はカルシウム 1.36mEq すなわち 27.2mg/ml 含有する). このとき, マグネシウム, カリウム, pH も正常に保つことが大切である.

血中の総カルシウム濃度はイオン化カルシウムレベルとうまく相関しないので, 特に重症患者においては理想的にはイオン化カルシウムレベルを検査すべきであろう^{3, 4)}.

心停止時は急速静注でよいが, ROSC (自己循環) のあるときはゆっくり静注する.

life-threatening electrolyte abnormalities

生命を脅かす電解質異常 (life-threatening electrolyte abnormalities) が G2005 に詳述されている. 電解質異常は通常循環器系の緊急事態を招来し, しかも, 蘇生の効果を損なう恐れもあり, 検査データーが出揃う前に治療は開始すべきである.

1) カルシウムイオンについて再確認

カルシウムは体内で最も豊富なミネラルであり, 前述のごとく心筋の収縮力, 各種受容体機能, 心刺激インパルスの発生, 各種酵素反応, 血小板凝集など多くの重要な生理学的役割を担っていることが知られている. 細胞外液中のカルシウムの半分はアルブミンと結合しており, 他の半分は生物学的に活性のあ

るイオン化カルシウムである。カルシウム濃度は通常副甲状腺ホルモンおよびビタミン D により制御されている。血清カルシウムの総量は血清アルブミン濃度に相関しており、血清アルブミン 1 g/dL の上昇毎に血清カルシウム値は 0.8mg/dL 増え、血清アルブミン 1 g/dL の低下毎に血清カルシウム値は 0.8mg/dL 減少する。

総アルブミン量は血清カルシウム値に直接相関しているが、イオン化カルシウムは血清アルブミンと逆相関する。血清アルブミン値は低いほどイオン化の形で存在する総カルシウムの部分は多くなるわけである。低アルブミン血症においては、例え総カルシウム量は低くてもイオン化カルシウムのレベルは正常のことがある。

カルシウムはカリウム、マグネシウムの細胞膜での作用に拮抗し、よって、高カリウム血症、高マグネシウム血症の治療に、カルシウムは有益である。

高カルシウム血症時：

高カルシウム血症は総血清カルシウム値が 10.5mEq/L 以上（あるいはイオン化カルシウム値が 4.8mg/dL 以上）と定義される。原発性副甲状腺機能亢進症と悪性腫瘍がその原因の 90% を占める。これらのほとんどの例において、骨および腸管からのカルシウム放出が亢進しており腎臓からの排泄も上昇している。

血清値が 12mg から 15mg/dL 以上で易疲労感、抑うつ症状、混迷をきたすが、さらに高値になると痙攣から昏睡にいたる。心筋収縮力は 15mg/dL くらいまでは亢進することが多いが、これを超えると抑制に入り、QT 時間、PR、QRS 間隔が延長、ついには完全房室ブロックから心停止にいたる。

高カルシウム血症の胃腸症状としては嘔下困難、便秘、潰瘍、膵炎などがある。腎への影響としては濃縮能低下、Na、K、Mg、燐の喪失、そして、骨からの放出である。

高カルシウム血症の治療は、患者に症状が現れたとき、とくに、血清総カルシウム量が 12mg/dL 以上あるいはカルシウムレベルが 15mg/dL 以上のときである。まずは、急速な

血管内容量の回復と利尿によるカルシウム排泄促進である。循環動態が安定して、腎機能も良好な場合は、0.9%生理食塩液 300-500ml/時（生食利尿）を輸液不足が補え、200-300ml/時の利尿が得られるまで行う。一旦十分な輸液が行われたら生理食塩液輸液は 100-200ml/時にまで減じる。利尿による K、Mg の不足に注意する。

ときに血液透析、キレート剤（50mmol PO₄ を 8-12 時間かけて投与するか、EDTA 10-50mg を 4 時間以上かけて投与する）を必要とする。

furosemide（1mg/kg iv）の所要には議論がある。心不全症状があるときには必要でもあろうが、furosemide は逆に骨からのカルシウム放出により高カルシウム血症を来たしうるからである⁶⁾。

2) 低カルシウム血症⁵⁾

低カルシウム血症は総血清カルシウム値が 8.5mEq/L 以下（あるいはイオン化カルシウム値が 4.2mg/dL 以下）と定義される。toxic shock syndrome、血清マグネシウム異常、甲状腺手術後、furosemide 中毒、腫瘍融解症候群（tumor lysis syndrome）が多い。

低カルシウム血症は通常イオン化カルシウムが 2.5mg/dl 以下で症状が出るとされ、四肢・顔面の麻痺や痺れ、ついで筋肉クランプ、carpedal spasm, stridor, tetany, 痙攣が最終像である。

低カルシウム血症の患者は反射能亢進状態となる。Chvostek, Trousseau などの兆候が有名である。心機能からみれば、収縮力低下、心不全ということになる。ジギタリス中毒も増悪させる。

低カルシウム血症の治療は、いうまでもなくカルシウムの投与である。前述のごとく、カルシウムの投与が必要なときには 10%塩化カルシウム溶液（100mg/ml）を 8-16mg/kg（通常 5-10ml）を投与し必要により繰り返すのがよい（10%溶液はカルシウム 1.36mEq すなわち 27.2mg/ml 含有する）。このとき、カルシウムは無論のこと、マグネシウム、カリウム、pH も 4-6 時間毎に計測し、カルシウム値は 7-9mg/dL に保つことが大

切である。

低マグネシウム血症は放置すれば低カルシウム血症が治療抵抗性になることもあり注意を要する。したがって、低カルシウム血症があり、とくに、初期のカルシウム補給に抵抗性の場合、マグネシウムも慎重にチェックすることが望ましい。

電解質異常は蘇生後重症不整脈の原因となり大いに問題となる。カルシウムイオンも同様であり、高カルシウム血症、低カルシウム血症はそれぞれ心停止蘇生後に、その原因を考慮しつつ補正の必要がある。

参考文献

- 1) Stuevun HA, et al: The effectiveness of calcium chloride in refractory electrical dissociation. Ann Emerg. Med.14: 626-9. 1985
- 2) Stuevun HA, et al: Use of calcium chloride in pre-hospital cardiac arrest. : Ann Emerg. Med. 12: 136-9.1983,
- 3) Ramoska EA et al: A one year evaluation of calcium channel overdose:toxicity and treatment.: Ann. Emrg.Med. 22: 196-200. 1993
- 4) Urban P.et al: Cardiac arrest and blood ionized calcium levels. Ann. Intern. Med. ;109-13.1988
- 5) Cardenas-Rivero N. et al: Hypocalcemia in critically ill children. J Pediatr 14: 946-51.1989
- 6) Barri YM. Et al: Hypercalcemia and electrolyte disturbances in malignancy. Hematol. Oncol.Clin.North Am., 10: 775-90.1996

炭酸水素ナトリウム NaHCO_3 (Sodium Bicarbonate : 重曹)

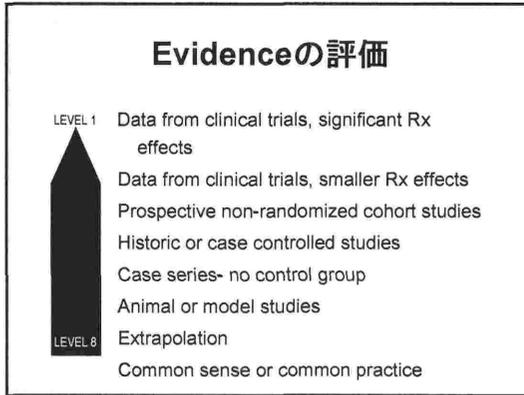
心肺蘇生時に起こってくる組織アシドーシスは血流ゼロの状態の心肺停止時から CPR 施行中の低灌流状態にわたる動的プロセスの結果である。このプロセスは心停止時間、血流低下の程度、CPR 中の酸素含量に左右される。このプロセスのなかで嫌氣的代謝が亢進し、乳酸が蓄積するため代謝性アシドーシスになるとされている。乳酸アシドーシスにより血液 pH が低下すると循環系は抑制され心収縮力は弱まる。そのため $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ の反応により、 H^+ イオンを減少させ、pH を上昇させる理論は正しい。しかし、本来、適切な酸素使用下の人工呼吸による酸素含量の回復のもと、適切な心マッサージによる組織還流や心拍出量の確保がなされ、これにより ROSC (自己循環再開) が達成されることが心停止時の酸塩基平衡を正常化する大原則である。

G2005 の科学的コンセンサスにおいては、CPR の間、炭酸水素ナトリウムの使用に基づいた LOE 1, 2 または 3 の研究は発表されていない。1 つの LOE 2 の研究では、プラセボに対する重炭酸塩の利点は示されず、また炭酸水素ナトリウムの無作為な臨床使用に関する 5 つの後ろ向き解析にも結論はでていない (LOE 4)。

1 つの LOE 4 研究では、より早くより頻繁に重炭酸ナトリウムを使用している救急医療サービス (EMS) システムの方が、心拍再開率や生存退院率が有意に高いことや長期的な神経学的予後がより良かったことを示唆していたが、動物による研究の結果はこれらと矛盾しており結論に達していない (図 1)。

重炭酸ナトリウムは、三環系抗うつ薬や他の短時間ナトリウムチャンネル阻害薬による心血管毒性 (低血圧、不整脈)、高カリウム血症を治療するのに効果的である。1 つの LOE 5、すなわち症例報告で三環系抗うつ薬の中毒で起こった VF に対して重炭酸ナトリウムの使用が成功したことを報告している。

図 1



しかし、心停止時の重曹投与が心肺蘇生率を高めるとする報告はほとんどない。動物実験において、心室細動の回復あるいは蘇生率におよぼす重曹の効果を示すエビデンスもない。

逆に心停止時の重曹投与がおよぼす多くの副作用が知られている。重曹は体血管抵抗を下げることにより冠灌流圧を保つが、細胞外アルカローシスを引き起こしこれにより酸素解離曲線が左方移動し、組織での酸素利用が妨げられる。また高ナトリウム血症から浸透圧の上昇も起こるし、さらに、高二酸化炭素血症の結果、心筋や脳細胞内に入ってくる二酸化炭素が逆に細胞内アシドーシスを引き起こす。中心静脈系でのアシドーシスにより、カテコラミンの作用も減弱する。

以上より、心停止に対する CPR（特に病院外の心停止）の間、あるいは心拍再開後にルーチンに重炭酸ナトリウムを投与することは推奨されない。重曹による推奨される治療対象は、致死的な高カリウム血症または高カリウム血症に関連した心停止、既存の代謝性アシドーシスあるいは三環系抗うつ薬の過剰使用に対しては重炭酸ナトリウムを考慮してもよいということなどである。このような特殊状況下での重曹の投与量は 1 mEq/kg が普通である。血液ガス分析が可能な際は、できるだけ HCO_3^- , base excess を知った上で投与するのがよいだろう。重曹投与による医原性のアルカローシスを最小限にするためには、酸塩基平衡の完全是正を目指すべきではない。

二酸化炭素を産生しない他の緩衝薬、例えば、Carbicarb や THAM, Tribonat は、二酸化炭素産生、高浸透圧、高ナトリウム血症、高血糖、細胞内アシドーシス、心筋アシドーシス、“オーバーシュート”アシドーシスといった重曹の副作用を最小限にする能力を示す。しかし、臨床経験は極めて限られており、予後に関する研究は不足している。

結論として、ガイドライン 2005 においても、重曹は心停止時の第一選択薬ではないとされたということである¹⁻³⁾。

参考文献

- 1) Kette F. et al: Buffer solutions may compromise cardiac resuscitation by reducing coronary perfusion pressure. JAMA. 266: 2122-6.1991
- 2) Graf H et al: Evidence for detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis Science. 227: 754-6.1985
- 3) Katz LM. Et al: Low dose Carbicarb improves cerebral outcome after asphyxial cardiac arrest in rats. Ann. Emerg. Med. 39: 359-65.2002