

## 緊急開頭手術例での代謝性アシドーシス

大町英世、川崎 洋  
並木昭義\*、野村岳志\*\*

### Higher Glycerol Infusion Rate Makes Metabolic Acidosis More Pronounced

Hideyo OHMACHI, Hiroshi KAWASAKI, Akiyoshi NAMIKI\* and Takeshi NOMURA\*\*

*Department of Anesthesiology, Nakamura Memorial Hospital, Sapporo, Japan,*

*\*Department of Anesthesiology, Sapporo Medical College, Sapporo, Japan and*

*\*\*Department of Anesthesiology, Shimane Medical College, Izumo, Japan.*

**Summary :** It is reported that glycerol is one of the causes of metabolic acidosis by increasing the blood lactate and diluting buffer base in blood. In neurosurgical patients, we observed metabolic acidosis in emergency cases more often than elective ones.

We usually use glycerol for osmotherapy to such emergency cases preoperatively.

So we studied relationship between glycerol infusion rate just prior to the emergency operations and metabolic acidosis during these operations.

To assess the infusion rate of glycerol, 70 patients aged between 15 and 72 years (mean  $52 \pm 12$ ), undergoing emergency operation, were divided into three groups: in group I (G-I) (n = 36), glycerol was infused at 4 ml/kg/hr or less before the operation, in G-II (n = 17), 4 ml/kg/hr or more, and in G-C (n = 12), no glycerol infusion.

Five patients were excluded from our study because of their history of liver dysfunction, alcohol drinking or shock state.

Arterial blood gas analysis, lactate and osmolality were measured 25 to 75 minute (mean  $43 \pm 13$ ) after induction of anesthesia.

Incidence of metabolic acidotic cases, base excess below  $-5\text{mEq/L}$ , was much greater in G-II (10 out of 17 patients) than G-I (six out of 36 patients) or G-C (two out of 12 patients) ( $P < 0.05$ ).

Mean value and SD of pH was  $7.392 \pm 0.043$  in G-I,  $7.356 \pm 0.044$  in G-II and  $7.426 \pm 0.075$  in G-C.

These value of pH were significantly different between G-C and G-I, G-II ( $P < 0.05$ ): between G-I and G-II ( $P < 0.05$ ).

Mean values of base excess and SD was  $-3.3 \pm 2.0$  mEq/L in G-I,  $-5 \pm 2.5$  in G-II and  $-1.0 \pm 3.1$  in G-C.

Mean osmolality and SD was  $295 \pm 15$  mOsm/L in G-I,  $311 \pm 15$  in G-II and  $286 \pm 9$  in G-C.

Base excess and blood osmolality were decreased and increased most, respectively in G-II and there was a significant difference between G-I and G-C ( $P < 0.05$ ).

Lactate concentration was  $3.99 \pm 1.71$  mEq/L in G-I,  $4.50 \pm 1.27$  in G-II and  $2.36 \pm 1.18$  in G-C.

Lactate was more increased in G-I and G-II than in G-C ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between G-I and G-II.

Based on the above findings, it was concluded that glycerol infusion induced the metabolic acidosis and higher infusion rate made it more exaggerated than lower one.

Key words :

- glycerol
- metabolic acidosis
- neurosurgical emergency operation

緊急開頭手術例では、定期の手術例に比べて代謝性アシドーシスの症例を多く経験する (Fig.1)。一方、頭蓋内圧の管理や開頭手術例の脳容積の縮小の目的で用いられる高浸透圧利尿剤により重篤な代謝性アシドーシスが起ることが報告されている<sup>1)</sup>。そこで緊急手術症例を対象にして病院搬入直後から投与されているグリセロール製剤 (以下グリセオール) の投与速度による代謝性アシドーシスの程度と発生頻度の違いを検討した。さらに緊急症例術前の頭蓋内圧管理のためのグリセオール至適投与方法と緊急症例術中の脳容積縮小の目的での本剤の使用について考察した。

対象は、緊急手術を行なった70例 (男性42例、女性28例) で、年齢は15~72歳 (平均 $52 \pm 12$ 歳) であった。これら症例の入院から手術室入室までの時間は30分~10時間 (平均: $3.0 \pm 1.5$ 時間) であった。グリセオールは70例中58例に病院搬入直後より投与されていた。これら58症例では麻酔導入直前に全例とも本剤を中止した。また、この時点までの本剤の総投与量を単位体重・時間当たり ( $ml/kg/hr$ ) と単位体重当たり ( $ml/kg$ ) に換算した。血液ガス分析、さらに pH や BE の低下の理由を明らかにする目的で乳酸 (L)、ピルビン酸 (P)、尿酸、浸透圧の測定を動脈カニューレーションより採血し行なった。採血時期は麻酔導入後の安定した時期とし、導入後つまりグリセオール投与終了より25~75分後 (平均 $43 \pm 13$ 分) に行なった。血液ガス分析は ABL-3、乳酸やピルビン酸は U-V 法、尿酸は Folin 改定法、浸透圧は氷点降下法により測定した。

次にグリセオール投与速度と動脈血 pH や BE との関係を探るために本剤を  $4ml/kg/hr$  以内の速度で投与した症例を I 群とし、それ以上の速度で投与されていた症例を II 群とした。また、本剤が投与されていなかった症例を C 群とした。一方、術前より肝障害の既往の判明した症例、多量のアルコール摂取状態の症例、ショック状態を示していた症例などの5症例は検定より除外した。さらに I および II 群それぞれの中で総投与量の pH, BE への効果を見るために総投与量 ( $ml/kg$ ) が  $12.5ml/kg$  以内の症例とそれ以上の症例の2群に分けて検討を加えた。統計処理は、Mann-Whitney の U 検定、 $\lambda^2$ -検定を用い5%以下の危険率で有意性を検定した。

## 結 果

I 群は36例、II 群17例、C 群12例であった。検定の対象外の症例は5例であった (Table 1)。3群間に年齢、性、グリセオール投与終了より採血までの時間には差を認めなかった。

入院から手術開始までの時間は投与速度の速い II 群において有意に短かった。

グリセオールの投与速度 ( $ml/kg/hr$ )、総投与量 ( $ml/kg$ ) は II 群が有意に高値を示した。

グリセオール投与速度と BE の関係を Fig.2 に示した。C 群において BE が  $-5 mEq/L$  より低下した症例は2例、I 群6例、II 群10例であった。C 群と I 群の間に BE が  $-5 mEq/L$  以下であった症例

## B.E.

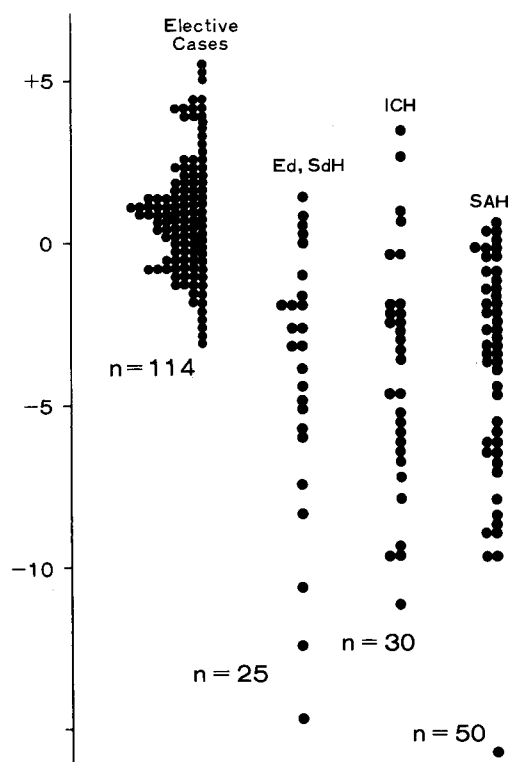


Fig. 1 Values of Base Excess (BE;  $mEq/L$ ) at 30 to 60 minutes after induction of anesthesia in elective case, epidural and/or subdural hematoma (Ed, Sd-H), intracerebral hematoma (ICH) and subarachnoid hemorrhage (SAH).

の発生頻度には差を認めなかった。しかし、Ⅱ群では BE-5 mEq/L 以下であった症例がⅠ群より多かった ( $P<0.01$ )。

Table 1 Clinical Summary

|   | Group         |         |         |
|---|---------------|---------|---------|
|   | G-I           | G-II    | G-C     |
| Age                                       | 52±10         | 47±17   | 56±9    |
| Sex M:F                                   | 23:13         | 9:8     | 7:5     |
| E-Time (hrs)                              | 3.2±1.5       | 2.3±0.8 | 3.1±1.9 |
|   | └── P<0.05 ─┘ |         |         |
| S-Time (min.)                             | 41±12         | 40±10   | 42±8    |
| Rate ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot hr^{-1}$ ) | 2.7±1.1       | 7.4±1.7 |         |
|   | └── P<0.05 ─┘ |         |         |
| Volume ( $ml \cdot kg^{-1}$ )             | 5.8±3.6       | 9.5±3.9 |         |
|   | └── P<0.01 ─┘ |         |         |

• Mean ± SD

Age, Sex, Elapsed time from admission to operation (E-time ; hrs), Sampling time after administration of glycerol (S-time ; min.), Mean infusion rate of glycerol (Rate ;  $ml \cdot kg^{-1} \cdot hr^{-1}$ ), Total volume of infused glycerol (Volume ;  $ml \cdot kg^{-1}$ ) for the groups in the study.

Group I ; glycerol was infused at below  $4 ml \cdot kg^{-1} \cdot hr^{-1}$ , Group II ; more  $4 ml \cdot kg^{-1} \cdot hr^{-1}$ , Group C ; no administration of glycerol.

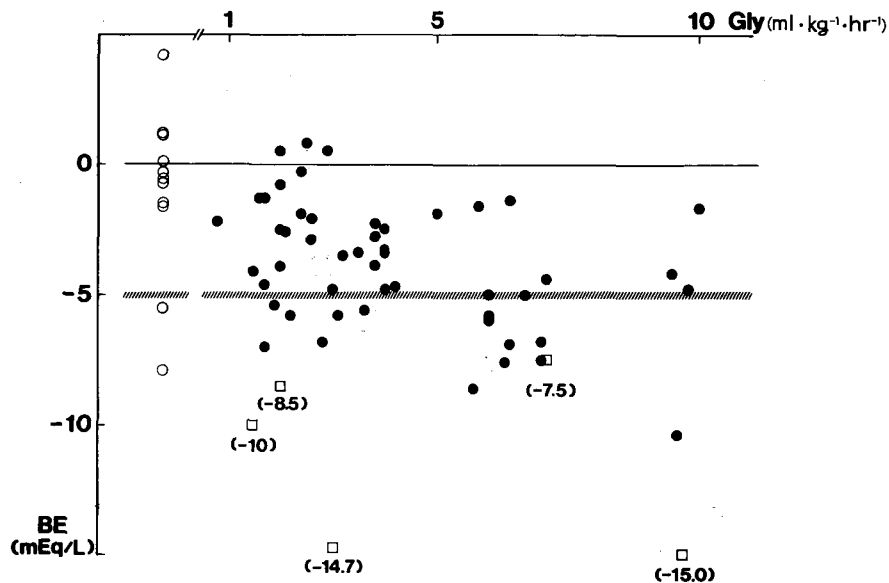


Fig. 2 Relationship between infusion rate ( $ml \cdot kg^{-1} \cdot hr^{-1}$ ) of Glycerol and Base Excess (BE; mEq/L)

- ; indicates the case for whom the glycerol was administrated.
- ; no administration of glycerol.
- ; indicates the case who has the history of liver dysfunction, alcohol drinking or shock state.

pH、BE、乳酸それぞれの値の結果を Table 2 に示した。II 群の pH は 3 群の中でもっとも低く、I 群より有意に低下していた。I 群と C 群の pH は差を認めなかった。pH の総投与量による影響をみると I 群、II 群とも総投与量が多くなると pH には低下する傾向を認めるが、有意な差ではなかった。一方、I 群の 12.5 ml/kg 以上投与された症例と II 群の 12.5 ml/kg 以下の投与を受けた症例の間にも差を認めなかった。

BE も pH とほぼ同じ結果であったが、I 群の

BE は C 群に比べても低下していた。

乳酸値は II 群が高い傾向があるものの I 群に比べ有意差はなかった。また、I 群の乳酸値は C 群より有意に高かった。

浸透圧、乳酸・ピルビン酸比 (L/P)、PaCO<sub>2</sub>、尿酸の値を Table 3 に示した。

II 群の浸透圧は I 群、C 群に比べ有意に高かった。L/P、PaCO<sub>2</sub>、尿酸について 3 群間に差は認められなかった。

Table 2 Blood pH, Base Excess (BE), Lactate in three groups

|                              | pH                    | BE mEq/L             | Lactate mEq/L        |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Group I                      | 7.392 ± .043*<br>(34) | -3.3 ± 2.0**<br>(34) | 3.99 ± 1.71*<br>(33) |
| 12.5 ml · kg <sup>-1</sup> > | 7.399 ± .043<br>(30)  | -3.0 ± 2.0<br>(30)   | 3.71 ± 1.42<br>(29)  |
| 12.5 ml · kg <sup>-1</sup> < | 7.361 ± .036<br>(4)   | -4.7 ± 1.6<br>(4)    | 4.62 ± 2.66<br>(4)   |
| Group II                     | 7.356 ± .044*<br>(16) | -5.5 ± 2.5*<br>(16)  | 4.50 ± 1.27*<br>(15) |
| 12.5 ml · kg <sup>-1</sup> > | 7.364 ± .046<br>(12)  | -4.8 ± 2.3<br>(12)   | 4.38 ± 1.43<br>(11)  |
| 12.5 ml · kg <sup>-1</sup> < | 7.338 ± .038<br>(4)   | -7.6 ± 2.3<br>(4)    | 4.83 ± 0.74<br>(4)   |
| Group C                      | 7.426 ± .075<br>(12)  | -1.0 ± 3.1<br>(12)   | 2.36 ± 1.18<br>(12)  |

Mean ± SD : \* P < 0.05, I vs II

( ) ; Parenthetical values represent the number of Samples : # P < 0.05, I or II vs C

Table 3 Blood Osmolality, Lactate-Pyruvate ratio (L/P), PaCO<sub>2</sub>, Uric acid for three groups

|          | Osmolality mOs/L  | L/P                | PaCO <sub>2</sub> mmHg | Uric acid mg/dl   |
|----------|-------------------|--------------------|------------------------|-------------------|
| Group I  | 295 ± 15*<br>(33) | 15.8 ± 2.9<br>(33) | 34.7 ± 4.2<br>(34)     | 4.4 ± 1.5<br>(36) |
| Group II | 311 ± 15*<br>(14) | 17.2 ± 3.6<br>(14) | 34.6 ± 4.9<br>(16)     | 4.5 ± 0.9<br>(16) |
| Group C  | 286 ± 9<br>(12)   | 14.3 ± 4.0<br>(12) | 35.3 ± 5.3<br>(12)     | 3.6 ± 1.2<br>(12) |

Mean ± SD : \* P < 0.05, I vs II

( ) ; Parenthetical values represent the number of Samples : # P < 0.05, I or II vs C

## 考 察

グリセオールによる代謝性アシドーシスの原因は血液希釈と本剤に含まれているフラクトースの代謝から生ずる乳酸の増加によるといわれる<sup>9)</sup>。グリセ

オール中のフラクトースは投与後肝臓において乳酸となり、さらに糖新生や TCA 回路に入ったのち水と CO<sub>2</sub> に代謝される<sup>5)14)</sup>。しかし、本剤の急速投与はフラクトースの急速代謝を引き起こすため肝組織中の ATP は減少する。そのため乳酸の肝臓での

代謝は抑制される結果になる<sup>5)</sup>。つまり本剤を急速投与する程血中の乳酸値は高くなりやすいことになる。また、肝障害、糖尿病などの代謝疾患の存在やアルコールを摂取している状態ではフラクトースの投与により血中乳酸は上昇する<sup>5)14)</sup>。このことは今回の対象外の5症例に認められていた (Fig. 2)。一方、Fig. 1 に示した定期症例の BE の平均値は 1.0 mEq/L であり、今回のグリセオールを投与されていなかった緊急症例 (C 群) のそれは  $-1.0 \pm 3.2$  mEq/L であり、緊急症例では低下していた ( $P < 0.05$ )。つまり、緊急性そのものの影響により BE が低下することが考えられる。しかし、C 群に比べ I 群の BE は有意に低下し乳酸は有意に増加した。さらに II 群の BE と乳酸は I 群より有意に低下し、また増加していた (Table 2)。このことは緊急症例の I 群および II 群の BE は緊急性そのものの影響の他にグリセオール投与後の乳酸増加によっても低下していたと考えられる。しかも、その急速投与がさらに乳酸を増加させ BE の低下を増加する因子になっていたと考えられる。さらに、BE  $-5$  mEq/L 以下となる症例の頻度もグリセオールの急速投与によって有意に増加することも示された (Fig. 2)。また、乳酸の代謝過程において PaCO<sub>2</sub> の影響は大きいとされるが<sup>3)</sup>、各群の間に差は認められなかった (Table 3)。II 群は I 群に比べ病院搬入から手術までの時間が短かった。このことは II 群にはより緊急性のある症例が多く、それにとまって循環不全が存在したのではないかと推測される (Table 1)。しかし、L/P 値は各群の間に有意差がなかったことから II 群の症例に特に末梢循環不全による組織の低酸素状態が存在していたとはいえない (Table 3)。さらに、フラクトースの代謝過程で生ずる尿酸の BE への効果も考えられたが<sup>14)</sup>、各群に有意差を認めなかった。したがって、著者らの結果からグリセオール投与そのものが血中の乳酸を増加させ代謝性アシドーシスを引き起こし、特にその急速投与はアシドーシスを増強するとともにその発生頻度を高めたといえる。

高乳酸血症やそれにもとづくアシドーシスが脳組織にどのような影響を与えるのか、さらに障害を受けた状態の脳組織ではどのようなようになるのかについての報告はない。また、脳が健康な状態で血液脳関門が保たれている場合血液 pH の低下は脳血流に影響を与えないといわれる<sup>6)</sup>。しかし、血液 pH の低下は正常脳においてさえ血中乳酸の脳への取り込みを亢進するとの報告がある<sup>11)</sup>。さらに、脳に病変のある場合

脳組織内に乳酸が蓄積すると脳の障害は増強し回復がおくれることが知られている<sup>4)</sup>。また Matsumoto ら<sup>8)</sup>は実験的に脳血管を結紮しその後の脳腫脹による脳圧上昇を重炭酸ナトリウム、あるいは THAM を投与して血液 pH を上昇させることにより防止できると報告している。しかも緊急手術例では血液脳関門の障害、脳圧の上昇、緊急性そのものによる代謝性アシドーシスが存在する。つまり、緊急手術例程高乳酸血症やアシドーシスによる脳組織への悪影響が強くなり、しかもグリセオールの急速投与はそれを増強することが推測される。

そこで次に脳疾患急性期の脳圧を管理する目的でグリセオールを使用する時の投与速度について考えてみる。脳圧管理の目的には血液浸透圧をおよそ 10 mOsm/L 上昇させることで充分管理しうると報告されている<sup>7)</sup>。一方、脳容積を縮小して手術が行なえるようにするには、20~30 mOsm/L の血液浸透圧の上昇が必要である<sup>12)13)</sup>。このことは脳圧の管理を高浸透圧利尿剤で行う場合に少しの浸透圧の上昇で目的を達することを示している。著者らの I 群の血液浸透圧はおよそ 3 ml/kg/hr のグリセオール投与速度で、C 群のそれよりおよそ 10 mOsm/L 上昇していた (Table 3)。しかも、血液浸透圧のための採血測定は投与後およそ 40 分であることを考えると、実際には 10 mOsm/L 以上上昇していたといえる。Cottrell ら<sup>4)</sup>はグリセオール製剤を用いて多数の脳圧管理の経験から本剤に換算して最初の 30 分は 3 ml/kg/hr、以後 90 分間は 2 ml/kg/hr で投与し、充分な脳圧管理ができたとしている。小島ら<sup>10)</sup>も本剤を 200 ml/hr 投与、3~4 時間間隔で行なって、急性期脳疾患患者の脳圧管理を良好に行なえたことを報告している。以上のことから本剤を 3~5 ml/kg/hr で投与すれば急性期脳疾患症例に対して充分な脳圧管理が行なえると考えられる。

高乳酸血症やそれによるアシドーシスが障害を受けた脳組織にどのような作用をおよぼすのか現在のところ明らかでない。ただこれらの因子が急性期脳疾患患者の脳組織にどのような影響を与えるのか判明するまではこれら因子を増強する薬剤の投与は慎重でなければならないと考えている<sup>2)</sup>。つまり今回の結果から急性期脳疾患の頭蓋内圧管理にはグリセオールを 3~5 ml/kg/hr の比較的ゆっくりとした速度で投与しても血液浸透圧はおよそ 10 mOsm/L 以上上昇し十分に目的を達する。しかも、この程度の投与速度では乳酸血症もアシドーシスもそれほど著しい状態にならないということが認められた。さらに

今回の結果をもとに本剤を急性期脳疾患の開頭手術時の脳容積縮小の目的で用いる場合を考えてみる。この場合血液浸透圧を20~30mOsm/L以上上昇させる必要があるため本剤の急速大量投与が必要になる。つまり、頭蓋内圧の管理に本剤を用いた時よりも著しい高乳酸血症やアシドーシスをきたすことになる。よって著者らは緊急開頭手術例において脳容積縮小の目的には、グリセオールではなくフラクトースを含まないマンニトール製剤を使用することが適当であると考えている。

#### まとめ

- 1) 緊急開頭手術例に、手術直前まで投与されていたグリセオール製剤の投与速度の違いが、術中において血液酸塩基平衡にどのような影響を及ぼすか検討した。
- 2) 緊急性そのものにより代謝性アシドーシスが存在することが分かった。
- 3) 術前のグリセオール製剤の急速投与は、緊急開頭手術例において、術中の代謝性アシドーシスの症例の発生頻度を高め、その程度を増強した。

#### 文 献

- 1) 安本和正, 稲田 豊 : Mannitol 製剤投与による代謝性アシドーシスの成因. 脳神経外科 8 : 965-973, 1980
- 2) Bralet J, Beley P, Bralet AM, Beley A : Comparison of the effects of hypertonic glycerol and urea on brain edema, energy metabolism and blood flow following cerebral microembolism in the rat. Deleterious effect of glycerol treatment. Stroke 14 : 597-604, 1983
- 3) Cohen RD, Simpson R : Lactate metabolism. Anesthesiology 43 : 661-673, 1975
- 4) Newfield P, Cottrell JE, Wilson CB : Anesthesia and Neurosurgery, The C. V. Mosby Company, ST. Louis-Toronto-London, 1980, pp11-12 & 349
- 5) Frommer JP : Lactic acidosis. Med. Clin. North America 67 : 815-829, 1983
- 6) Gray TC, Nunn JF, Utting JE : General Anaesthesia. 4th ed. vol.1, Butterworths, London-Boston, 1980, p 644
- 7) Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, Shapiro HM : Mannitol dose requirements in brain-injured patients. J Neurosurg 48 : 169-172, 1978
- 8) Matsumoto A, Kikuchi H, Tsuchimoto S : Effect of alkalinizing agents on ischemic cerebral swelling after acute cerebrovascular revascularization. Intracranial Pressure V. ed. Ishii S, Nagai H, Brock M : Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, 1983, pp815-819
- 9) 村上典之, 山本道雄 : Glycerol 製剤. 臨床麻酔 4 : 844-846, 1980
- 10) 小島敬太郎, 篠原幸人 : Glycerin, D-mannitol. 救急医学 6 : 1140-1144, 1982
- 11) Oldendorf W, Braun L, Cornford E : pH dependence of blood-brain barrier permeability to lactate and nicotine. Stroke 10 : 577-581, 1979
- 12) 大町英世, 並木昭義 : グリセロール製剤. グリセオール®) による代謝性アシドーシスの検討. 臨床麻酔 9 : 661-666, 1985
- 13) 曾根健之, 粕谷由子, 村上典之, 大塚節子, 末澤芳枝, 上松治孝, 山本道雄, 清水言行, 坂田一記 : Glycerol 製剤 (グリセオール®) 術中投与の呼吸循環動態、電解質、血糖値および浸透圧に及ぼす影響. 臨床麻酔 4:281-290, 1980
- 14) Woods HF, Alberti KGMM : Dangers of intravenous fructose. Lancet 23 : 1354-1357, 1972