

第43回聖隷浜松病院RCPC

「気分不快」を訴え救急搬送された30代男性症例。検査データから何を考えるか？

聖隷浜松病院 臨床検査科

米川 修

Y先生；では、RCPC (Reversed Clinico-Pathological Conference) を始めたいと思います。今回の症例は既往歴にうつ病がある「気分不快」を主訴に救急搬送された30代男性症例です。救急搬送されるような程度か否かは別として症状自体はありふれたと言えますか皆さんも経験したことがあるかと思えます。暴飲暴食の結果であったり睡眠不足であったり、もしくは精神的・心理的なものとかです。ある意味よく経験されるということは原因が多岐に及ぶということでもあり焦点を絞りにくいかも知れません。しかし、それとは関係なく、とにかく、いつものようにデータから病態が探れるかを進めていくことにしましょう。

診察所見などの臨床情報のない状況で、主訴の

みを頼りに臨床検査データを元に症例の病態を推定しつつ検討するのがRCPCです。RCPCを行うことで、検査データに対して効率的にアプローチする方法を学ぶことができます。さらに、臨床検査の有用性と限界を知り、今後の診療に役立ててもらうことを目的としています。それでは、いつものように全身状態の把握からお願いいたします。

Aさん；アルブミン (Alb) /グロブリン (Glb) (A/G) 比は4.3/ (7.3-4.3) =1.43、ヘモグロビン (Hb) が14.5g/dL、総蛋白 (TP) が7.5g/dLと、3項目とも特に異常があるとは言えません。Glbも3.0g/dLと異常ありません。栄養のマーカーでもあるコリンエステラーゼ (Cholinesterase:ChE) は305U/Lと問題ありません。総コレステロール (Total

症例 30代 男性
主訴 気分不快を訴え救急搬送
既往歴 うつ病

生化学

Na (mEq/L)	145 (138-145)
K (mEq/L)	2.7 (3.6-4.8)
Cl (mEq/L)	104 (96-108)
Ca (mg/dL)	9.7 (8.8-10.1)
P (mg/dL)	1.4 (2.5-4.5)
T.Bil (mg/dL)	0.7 (0.4-1.5)
UA (mg/dL)	5.4 (3.7-7.8)
UN (mg/dL)	6 (8-20)
Cre (mg/dL)	0.84 (0.65-1.07)
LD (U/L)	432 (124-222)
AST (U/L)	263 (13-30)
ALT (U/L)	429 (10-42)
ALP (U/L:JSCC)	421 (100-320)
γ-GT (U/L)	441 (13-64)
AMY (U/L)	65 (44-132)
CK (U/L)	43 (59-248)
ChE (U/L)	305 (240-486)
BS (mg/dL)	187 (73-109)

血液

RBC (10 ⁴ /μL)	480 (435-555)
HGB (g/dL)	14.5 (13.7-16.8)
HCT (%)	41.9 (40-50.1)
MCV (fL)	87 (83.6-98.2)
MCH (pg)	30.2 (27.5-33.2)
MCHC (g/dL)	34.6 (31.7-35.3)
WBC (/μL)	14,540 (3,300-8,600)
PLT (10 ⁴ /μL)	37.4 (15.8-34.8)
WBC Diff.	
Neut (%)	55.4 (41.0-79.0)
Lym (%)	38.3 (21.0-51.0)
Mo (%)	4.6 (3.5-8.5)
Eo (%)	1.2 (0.3-6.0)
Ba (%)	0.5 (0.3-1.4)

免疫血清

T.P. (g/dL)	7.3 (6.6-8.1)
ALB (g/dL)	4.3 (4.1-5.1)
A/G	1.43 (1.32-2.23)
CRP (mg/dL)	0.7 (0.00-0.14)

血液ガス(静脈血) (室内気) 14:31

pH	7.397 (7.32-7.41)
pCO ₂ (mmHg)	29.0 (42-52)
pO ₂ (mmHg)	35.9 (35-40)
HCO ₃ (mEq/L)	17.4 (24-28)
乳酸 (mg/dL)	121.2 (4.5-18)

血液ガス(静脈血) (室内気) 14:31

pH	7.397 (7.32-7.41)
pCO ₂ (mmHg)	29.0 (42-52)
pO ₂ (mmHg)	35.9 (35-40)
HCO ₃ (mEq/L)	17.4 (24-28)
乳酸 (mg/dL)	121.2 (4.5-18)

血液ガス(動脈血) (室内気) 19:13

pH	7.396 (7.350-7.450)
pCO ₂ (mmHg)	31.9 (35.0-45.0)
pO ₂ (mmHg)	108.0 (75.0-100.0)
HCO ₃ (mEq/L)	19.1 (22-26)
乳酸 (mg/dL)	56.4 (4.5-18)

cholesterol :TC) は計測されておりません。PLT (血小板) 数は37.4万/ μ Lと少々増加しております。全身状態には問題ないとして良いでしょう。PLT がやや増加していることは後ほど触れたいと思います。少なくともこの患者さんにおいてデータ上は背景に慢性の病態があるとは言えないと判断しました。

Y先生；一般的に、全身状態評価の項目で慢性に全身状態が不良となってくるとA/G比が先ず低下すると言われています。A/G比が真っ先に低下する理由ですが、全身状態が悪くなってくると病因に応じAlbは低くなり、炎症の状態が持続すれば炎症による蛋白の増加を呈し、急性期には急性相反応蛋白 (Acute phase reactants : APR) が多く含まれる α -(Glb) 分画が、慢性化すると免疫グロブリンの増加を反映して γ -(Glb) 分画が増加してGlb全体が増加することが原因です。

理想のA/G比が4.5/3.0=1.5とすると、本症例ではA/G比が1.43となっており基準範囲内に入っており問題ありません。一般的に慢性の病態あれば進行するにつれ通常はA/G比に続いてHbが低下し、更に悪化するとTPが低下すると言われております。この症例はいずれの項目においても異常は認められません。症状の有無・内容・程度とは関係なく、データ上は背景に慢性の病態があると言えないことは確かでしょう。

それでは、次に炎症の有無と腫瘍関連についての評価をお願いします。

Aさん；まず、腫瘍関連の評価ですが腫瘍マーカーは依頼されておらず評価できません。炎症の有無の評価ですが、C反応性蛋白 (C-Reactive Protein :CRP) は0.7mg/dL、白血球 (WBC) 数は14,540/ μ Lで好中球数8,055/ μ Lと好中球が明らかに増加しており、何らかの炎症があったと考えられます。PLT数は37.4万/ μ Lと先程述べたように若干増加しております。炎症によるPLTの増加は直ぐには起こりませんので数日経過しているものと思われます。蛋白分画、フィブリノゲン (Fbg)、血沈は依頼されておりません。CRPの増加は原因が感染症、外傷、組織破壊等何らかのイベントが起こっており、少なくとも半日程度以上は経っているということを意味しています。確認

ですが好中球数も明らかに増加し、PLTもやや増加しております。好中球は刺激により直ぐに増加しますが、インターロイキンの作用でPLTが増加するのは時間がかかりますので数日の経過かも知れません。Glbは増加していないことから免疫グロブリンが増加し始めるほどには時間が経過していないと思われます。炎症反応が軽度なのは炎症の原因が何であれ発症からあまり時間が経っていないか軽度のものを示唆しているのでしょうか。

Y先生；炎症をもたらす何らかの背景があって、発症から数日程度の経過なのか、炎症自体も現時点ではそれほど強いとは思えないということですね。蛋白分画は依頼されておりません。もしも、依頼されていれば程度にもよりますが、APRの増加を反映して α 1、 α 2分画が増加し、その結果、Glbが増加している可能性があるかも知れません。しかし、実査にはGlb自体が増加しておらず他のAPRが反応するまで時間が経過していないか、明らかな上昇を来さないごく軽度のものかも知れません。

Aさん；まとめますと全身状態は問題なく基礎疾患もないと思われる人がおそらく長くて数日前後の経過で程度も軽い原因で今回の症状が起こったと考えられます。

Y先生；全身状態、炎症の有無を評価して頂きました。元々基礎疾患がなさそうな方、健康に全く問題のないような方が、たまたま何らかの原因で「気分不快」を訴えている。そういうことでしょうか。いろいろな疾患の可能性が思い浮かぶかと思えます。しかし、現時点で、全身状態にも問題なく炎症の程度も軽そうなので重篤な病態ではないとか、悪化する危険性がないなどと安易に断言出来ないことは頭に入れておきましょう。

Aさん；データとは別に、既往歴のうつ病が治癒しているのか、果たして今回のエピソードに何らかの関連があるのかが気になります。

Y先生；なるほど。あくまで、データ上何が考えられるかを探っていくのがRCPCです。これから他のデータを踏まえて皆さんと考えていくことにして、次は臓器特異性の評価をお願い致します。

Bさん；肝臓の方ですが肝細胞壊死の有無の評価に関してはAspartate aminotransferase (AST)、

Alanine aminotransferase (ALT)、Lactate dehydrogenase (LD) 共に明らかに増加をしており肝細胞壊死であったと判断されます。LD/AST比 = $432/263 \div 1.64$ となっております。純粋な急性肝細胞壊死であれば、LD/AST比はほぼ1となり、5に近ければ筋肉由来が主体となります。本症例では1に近く、ALTも上昇していることから肝細胞由来であると判断されます。AST<ALTですので肝細胞壊死のイベントからはある程度時間が経過しているかも知れません。脂肪肝などの慢性のものでも説明可能かと思えます。胆道系閉塞機転の有無ですがTotal Bilirubin (T.Bil) の増加は認めず、Alkaline Phosphatase (ALP)、 γ -glutamyltransferase (γ -GT) は共に明らかに増加しております。T.Bilからは少なくとも胆石などの解剖学的閉塞の機転はないと言えます。ALP、 γ -GTの高値は薬剤性の肝障害、あるいは肝臓の占拠性病変の可能性を示唆します。ALP< γ -GTからはアルコールの関与も十分ありえます。

生理的機能ですが、ビリルビン代謝には問題なく、蛋白合成能では感度の高いProthrombin time (PT) は依頼されていませんが、Alb、ChEからは良好であると考えられます。脂質代謝に関しては依頼がなく評価できません。糖代謝では血糖値が187mg/dLと空腹時としては高く、食後としても高めです。主訴からは食後とは考えにくく、糖代謝異常の有無はHbA1cで確認出来ます。あるいは、糖代謝自体に問題はなく救急搬送されるような状況によるストレスのためかも知れません。いずれにせよHbA1c測定で判断出来ます。感染症の関与に関しては肝炎ウイルス関連のB型抗原、C型抗体共に測定されていないので評価できません。慢性化・腫瘍化の評価では腫瘍化に関して腫瘍マーカーは測定されておらず、評価できません。慢性化の可能性はPLT数がやや増加し、Glb は増加しておらず否定的です。腎臓の評価に移ります。まずは、糸球体濾過機能 (Glomerular Filtration Ratio: GFR) の評価では、Creatinine (Cre) が0.84mg/dL、Urea nitrogen (UN) 6mg/dL、Uric acid (UA) 5.4mg/dLです。UN/Cre比は7.14と10未満です。Creは体格によりますが基準範囲内ですのでGFRには問題ありません。UAも同様です。UNは6mg/dL

と明らかに低下しており、摂食不良、肝機能低下や多尿などが考えられますが、主訴からは摂食不良と考えるのが妥当でしょう。腎実質障害、つまり、腎自体の炎症の有無の評価は尿の検査がなされていないので評価はできません。測定してもCreから推測すると特に問題はないと思われます。ただ、主訴とUN低下を絡めるとケトン体の情報を得られるのでやはり尿検査は欲しかった思います。

Y先生；肝臓の評価では、蛋白合成能をはじめ生理的機能には問題ないが、肝細胞の壊死は確実にあるということですね。何らかの原因、感染症や薬剤などによる急性の壊死を来す病態が回復に向かっている時期のデータとしては矛盾しないでしょう。T.Bilの増加がないことから胆石などの明らかな閉塞の機転はなく、ALP、 γ -GTの高値からは薬剤性の肝障害、アルコールの影響、あるいは、可能性は極めて低いと思われるが肝臓の占拠性病変の可能性もあるかも知れません。ご指摘の如くALP< γ -GTからはアルコールの関与が強く示唆されます。PLT、Glbからは慢性化はしていないと判断されます。腎臓の評価ではGFRには問題ないがUNとUN/Cre比からは摂食不良は確かにありそうで、ケトン体の有無を確認したいですね。

患者さんへの精神的・肉体的・経済的侵襲が軽く、ある程度の病態推測が出来ることから、尿検査は上手に活用しましょう。腎臓の方には問題ないとして、特に質問や付け加えることがなければ、各項目の検討に移ります。Cさん、生化学の項目をお願いします。

Cさん；生化学では主に電解質の異常の有無と酵素による組織障害の有無と部位・程度の評価をします。電解質のNa、K、ClではNa、Clは基準範囲内ですがNa-Clは41と明らかに開大しています。Kは低下をしています。Caには問題なくPが低下しています。Na-Clの評価ですが、Na-Cl-HCO₃=AG (anion gap) の関係からNa-Cl=HCO₃+AGが成り立ちます。HCO₃の基準値は 24 ± 2 、AGでは 12 ± 2 となりますのでNa-Clの基準範囲はおおよそ 36 ± 4 となります。Na-Cl <32、Na-Cl >40の場合は何らかの血液ガス異常の存在が示唆されます。実際に異常があるかは血液ガスでの確認となります。Na-Cl >40の場合、HCO₃もしくはAGのどちらかが増加し

ている可能性を示唆します。HCO₃の増加の場合はアルカリ物質が増加しているので代謝性アルカローシスが疑われます。代償的に増加していれば呼吸性アシドーシスの可能性が出てきます。AGの増加はAG増加型の代謝性アシドーシスがあることになります。Na-Clの増加ではこの3つの病態を考えておく必要があります。今回Kが低下しております。3つの病態のうち、AG増加型の代謝性アシドーシスと呼吸性アシドーシスは共にアシドーシスでありKは通常増加傾向にあります。一方、代謝性アルカローシスではKは低下傾向を示します。ということは3つの病態の中では代謝性アルカローシスが存在している可能性が高いと言えます。血液ガスでの確認が必要です。K低下の原因ですが、教科書では、見かけ上のもの、摂取不足、消化管での喪失、分布の異常、皮膚からの喪失、そして腎臓からの喪失と6つ挙げてありました。見かけ上のものは白血球の異常高値により長い間検体が放置されている間にKが白血球に取り込まれて起こります。似たような記載は他にもありますが個人的には経験ありません。摂取不足は栄養不良によるもので病歴を聞けば分かると思います。消化管からの喪失は下痢、嘔吐、消化管からのドレナージ等によるものです。分布異常はアルカローシスや薬剤によるものでKが薬剤などの作用で細胞内に取り込まれることで生じます。皮膚からの喪失は炎天下での過激な運動、広範囲の熱傷等で起こるとの記載でした。腎臓からの喪失は主にレニン、アンギオテンシンアルドステロン系の異常によるものです。

実際のアプローチでは、見かけ上の低下を来す可能性を参考となるデータで確認後、摂取不足と分布異常の可能性があるかを病歴などで確認します。次いで尿中のKを計測し、血液ガスの検査に移ります。最後に残った可能性をレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の測定で鑑別する、という一連の流れになります。

Y先生；電解質の解釈はCa、Pの評価が残っていますが、Cさん自身はK低下の原因をどう考えているのでしょうか？

Cさん；見かけ上のものはWBC増加の程度からは否定でき、摂取不足の可能性は気分不快で食欲

がないとしても短期間で生じるとは思えませんし、他のデータから栄養不足とは言えません。分布異常には病歴の確認が必要ですが、治療目的であれば意図した過剰摂取であれ、薬剤の可能性は十分あるかと思います。尿中のK測定は喪失が腎由来か腎以外に起因するかを確認するものですが現時点では測定されたデータがないので分かりません。血液ガスでの確認・解釈は担当者をお願いします。レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系は測定されていないので分かりません。分かればアルドステロン症などの代謝異常が見つかるかも知れません。ということで手持ちのデータが少ないのですが、この時点では分布の異常の可能性はあり得るかと思います。尿中Kとレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の結果が分かれば診断に近づけるといいます。勿論血液ガスのデータも重要となります。薬剤使用による分布の異常、尿中排泄の亢進のどちらかがあるかも知れませんし、程度によっては併存していることもあるかも知れません。当然、Na-Clの増加から推測されるように代謝性アルカローシスがあるとすればその影響も関与しているはずです。

Y先生；言わんとすることはだいたい理解できますが、薬剤の影響とはどういうことなのでしょう？実際、どういう薬剤があるのでしょうか？

Cさん；インスリンにはKを細胞内に取り込む作用があり、高K血症の治療にも活用されております。同じように薬剤によっては細胞膜の受容体が刺激されて、同様にKを細胞内に取り込む機転が生じるそうです。代表例として β 2-adrenergic agonistがあり、例えば、呼吸器領域で気管支拡張薬として用いられるアルブテロール、イソプロテレンオールなどがあり、エフェドリンとかドブタミンとか我々でも聞いたことのあるものが該当するとのこと。更に向精神薬、テオフィリン中毒、カフェインの過剰摂取、ベラパミール中毒などが挙げられております。そういう薬剤と接する機会は全くないとは言えないでしょう。更に心筋梗塞などで内因性カテコラミン遊離が増せば起こるとも言われています。

Y先生；分かりました。それを踏まえつつ尿中のK排泄量や血液ガスのデータの評価が重要であ

り、それが分かれば大いに診断に近づく、ということですね。それでは、残りの電解質もお願いします。

Cさん；Caには問題ありません。Pは明らかに低下しております。原因としてK同様教科書によると、見かけ上のもの、摂取不足・消化管での吸収の低下、分布異常、尿中排泄亢進の4つが挙げられております。見かけ上の低下は治療薬のマンニトールの使用時、Kと同じくWBCの異常高値によるものです。摂取不足、あるいは消化管での吸収の低下はビタミンD不足、アルコール依存症、嘔吐など。分布異常は呼吸性アルカローシスやインスリン、グルカゴン、エピネフリン等のホルモンの影響によるものが挙げられております。尿中排泄亢進は、副甲状腺機能亢進症、尿細管の異常があります。尿細管の異常は先天性を含め多発性骨髄腫、腎性のくる病など複数の病態があります。更には、アルドステロン症、SIADH、 $\beta 2$ -agonist、ミネラルコルチコイド、ステロイド、利尿剤、アルコール依存症なども挙げられております。加えて、ICUにおいての一番多い原因は、呼吸性アルカローシス、グルコースとインスリンの投与、カテコラミンが高値となる状態、hungry bone症候群等による分布異常との記載がありました。そういう情報を踏まえると分布の異常の可能性を当然考慮すべきであり、呼吸性アルカローシスとか薬剤の影響によるものと推定しました。K低下、Na-Cl開大も併せると代謝性アルカローシス、アルドステロン症やステロイドの過剰、もしくは利尿剤の関与の可能性も否定出来ません。ついで、組織障害の評価に移ります。多少繰り返しもなりますがLD、AST、ALT、LD/AST比からは肝細胞壊死があり、脂肪肝のような慢性の肝障害か、急性障害から回復に向かっている時期ではないかと思いましたが。T.Bilの増加はなくALP、 γ -GTからは薬剤やアルコールの影響と考え、肝臓の占拠性病変の可能性は極めて低いと判断しました。CK、AMYを見る限り筋肉、脾臓には明らかな障害はないようです。低K血症、低P血症などが存在すると横紋筋融解症を来しやすいと言われていますがその心配はありません。

Y先生；まとめますと、生化学検査からは、臓

器としては慢性もしくは近々の肝細胞壊死があり、薬剤やアルコールによる影響もあるかも知れない。電解質からは、アルカローシスがあるようでKとPの異常はその影響がありそうだが、薬剤の関与も示唆される、と言ったところでしょうか。改めて追加検査を依頼するとすればどういうものになりますか？

Cさん；一番知りたいのはアルコールと薬剤の摂取歴ですが、RCPCの観点からは尿中電解質のNa、K、Clとレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系となります。勿論、血液ガスもそうですが既に依頼されております。

Y先生；了解しました。それではその点はあとで触れることもあるでしょう。では、血液の方をお願いできますでしょうか？

Dさん；血液検査ですが、Hbは14.5g/dL、Mean Corpuscular Volume (MCV) は87fLと赤血球系には問題ありません。WBCは好中球の増加を反映して上昇しており、炎症反応によるものでしょう。PLTも軽度上昇しており、炎症の存在とある程度時間の経過を反映していると思われます。ただし、今までの議論を聞いていると炎症によるインターロイキンの作用以外にもあるのではないかと思いました。カテコラミン放出が増加するような状況が思い浮かびます。PLTはかなりの割合で脾臓にプールされています。カテコラミンが放出されたような場合、結果的に脾臓が収縮してプールされたものが放出されると聞いたことがあり、この症例でもあり得る気がします。

Y先生；血算は貧血もなく問題ないでしょう。WBCの増加は好中球の増加であり炎症による反応性のものとして良いでしょう。PLTの評価ですが、炎症の関与とするのが妥当でしょう。ただ、肝硬変の結果脾腫を来した患者にカテコラミンを投与すると脾臓が収縮し貯蔵されていたPLTが放出され一過性に増加するとの報告はあります。この症例でカテコラミンの高値の状況が生じ、あるいは何らかの薬剤で脾臓が収縮し、その結果PLTが増加した可能性は正直分かりません。やはり、炎症によるものと考えておくのが妥当かと思います。続いて残りの血液ガスとなります。今までの議論から分かりますように本症例ではキーポイン

トになるかと思います。よろしくお願いします。

Eさん；血液ガス担当ですが、いつもと違って検体は動脈血ではなく静脈血です。患者さんのデータには静脈血の当院での基準値が併記されており、どれが異常かはだいたい見当がつきます。ざっと見るとpH、pO₂には異常はなさそうですが、pCO₂、HCO₃、乳酸は異常値を示しており、多分異常があるのだらうと思われます。ただ、動脈血のように解釈して良いか分かりません。しかし、どうやら静脈血液ガス分析は動脈血液ガス分析の代用として広く用いられているようで、静脈血液ガス分析から動脈血液ガス分析の値に換算することも出来ると言われているとのこと。果たして静脈血液ガス分析から得られるデータはどの程度信頼できるものなのか？という疑問が当然湧いてきますので文献を調べてみました。その結果、メタアナリシスした文献を2,3見つけてきましたので静脈血と動脈血との関係を確認し、それに基づき解釈していくことにします。まずpHです。「動脈血pHは静脈血pHよりも0.03高い」^{1, 2)}。また、pCO₂は「動脈血pCO₂は静脈血pCO₂よりも4.41mmHg低い」¹⁾、「動脈血pCO₂は静脈血pCO₂よりも4.15mmHg低い」²⁾との2つの報告がありました。pO₂ですが「動脈血pO₂は静脈血pO₂よりも36.9mmHg高い」との報告と共に互換性を評価するには値幅が広すぎるとのコメントもありました²⁾。HCO₃に関しては「動脈血HCO₃は静脈血HCO₃より1.03mmol/L低い」¹⁾、「動脈血HCO₃は静脈血HCO₃より1.41mmol/L低い」³⁾、「動脈血HCO₃は静脈血HCO₃より1.34mmol/L低い」⁴⁾との3つの報告がありました。最後に乳酸ですが「動脈血の乳酸値は静脈血の乳酸値より0.25mmol/L低い」「基準値以外の時は静脈血と動脈血で一致率は低い。静脈血が基準値内であれば動脈血もおそらく基準値内。駆血時間でも変化する可能性あり」とコメントされております¹⁾。より最近の報告では300人程度を対象に、同じ人から数分以内に動脈と静脈の乳酸値を比較してみると平均の差は0.4mmol/Lとのことで乳酸値が上がると差が広がるようなような傾向があるようです⁵⁾。

Y先生；通常、血液ガスのことをABGと称しています。言うまでもなくArterial Blood Gasの略称で

あり、血液ガス分析とは動脈血が対象になっております。今回は動脈血ではなく静脈血での結果となりますのでそれなりの対応が必要です。つまり、いかにして動脈血に近似した、あるいは換算したデータが入手出来るかです。長年かけて多くの施設で検討・解析した結果が集積されており、それを基にメタアナリシスしたわけですね。今回のメタアナリシスした文献の報告は了解しました。で、具体的な対応はどの様に？

Eさん；pHはメタアナリシスの結果をそのまま採用し、pCO₂は差異の平均を取ると4.28mmHg、HCO₃の差異の平均は1.26mEq/Lとなります。pCO₂、HCO₃は通常小数点一位まで表記されていることから、今回はpCO₂、HCO₃は四捨五入してpCO₂の差は4.3 mmHg、HCO₃の差は1.3 mEq/Lとして対応したいと思います。乳酸に関しては基準値以外では動脈血、静脈血では差が広がるようですが、今回は動脈血でも著しく高いことは確かであるとして、便宜上、報告そのまま0.25mmol/L (2.25mg/dL) を採用したいと思います。pO₂に関しては他の項目ほど信頼性がないので今回は評価の対象外とすることにしました。

Y先生；当然、これが確実に一番正しく動脈血を反映していると断定、保証できるものではありません。しかし、今回の症例ではメタアナリシスした文献を基にして近似したデータを出す努力をしたという前提を頭に入れつつ解析してもらうことにしましょう。

Eさん；ということで動脈血であったならpHは $7.397+0.03=7.427$ 、pCO₂は $29.0-4.3=24.7$ mmHg、HCO₃は $17.4-1.3=16.1$ mEq/Lと推測されます。乳酸は当院ではmg/dL表示となっており、乳酸の分子量90を0.25mmol/Lに換算すると2.25mg/dLとなります。他の項目と異なり、動脈血と静脈血での差は大きいのですが、先程述べたように高値であることには変わりないとして、最終的に $121.2-2.25=118.95$ mg/dLとなり小数点を調整し119.0mg/dLとして対応しました。それでは、「動脈血であったなら」との仮定の下、いつものようにBoston法でアプローチしていきます。pHは基準範囲内となります。pCO₂は低下しており呼吸性にはアルカレミアに傾きHCO₃が低下しており代謝性にはア

シデミアに傾き、呼吸性アルカローシスと代謝性アシドーシスが合併した状態の結果pHは基準範囲を維持している状態がうかがえます。AGは $145-104-16.1=24.9>12$ とAG増加型の代謝性アシドーシスがあります。補正の HCO_3^- は $16.1+24.9-12=29>26$ と代謝性アルカローシスが合併しております。AG増加型代謝性アシドーシスがあり呼吸性の代償を見てみます。代償式の $1.5 \times \text{HCO}_3^- + (8 \pm 2)$ より $1.5 \times 16.1 + (6 \sim 10) = 30.15 \sim 34.15$ となります。今回の動脈血への換算では24.7となり代償の予測値よりも低下しており呼吸性アルカローシスも合併していると判断されます。まとめますとAG増加型代謝性アシドーシス、代謝性アルカローシス、さらには呼吸性アルカローシスの合併と診断しました。

Y先生；3種類の血液ガス異常が混在しているわけですね。どういう病態があるかを考えてもらうことになりますが、まずは、AG増加型代謝性アシドーシスを見た場合どの様な原因を考えればよろしいのでしょうか？

Eさん；Samir P.Dsesaiの「Clinician's guide to Laboratory medicine」によればAG増加型代謝性アシドーシスの代表的な原因としてMethanol, Uremia, Diabetic/alcoholic/starvation ketoacidosis, Paraldehyde, Iron/isoniazid, Lactic acidosis, Ethylene glycol intoxication, (Rhabdomyolysis), Salicylateが挙げられており、それぞれの頭文字をとりUDPILE (R) Sという覚え方が記載してあります。本症例ではそれぞれが原因となっている可能性があります。RCPCですので医療面接などの臨床情報がなくデータだけからアプローチしていくわけですが、Methanol, Paraldehyde, Isoniazid, Ethylene glycol intoxication, Salicylateの使用の有無の確認は実際の診療では可能であり、その時点で診断に近づくかと思います。他の原因の検索ですが、Uremiaの場合、Chronic Kidney Disease:CKDの初期はAG正常型代謝性アシドーシスとなりGFRが 15ml/min 未満程度に悪化するとAG増加型になると言われています。本症例ではCreの値で容易に否定できます。KetoacidosisはBS、血中、尿中のケトン体で診断できますが本症例の場合はBSの値からは否定できます。サリチル酸中毒では呼吸性アルカローシスと代謝性アシドーシスが合併す

ると言われています。本症例の血ガス異常に見合う所見となります。以前、先生から呼吸性アルカローシスと代謝性アシドーシスが合併していたらまずはグラム陰性桿菌敗血症かサリチル酸中毒を考えろと言われたことがあります。今回の症例では敗血症の可能性はPLT数から否定出来るでしょう。サリチル酸中毒は疑わしいかも知れません。乳酸アシドーシスですが、乳酸の当院での基準値は $4.5-18\text{mg/dL}$ であり、 4mmol/L 即ち 36mg/dL 以上であれば乳酸アシドーシスがあるとのことで、それを越えて著増していることから乳酸アシドーシスと診断出来ます。実際、入院患者でのAG増加型代謝性アシドーシスの原因では乳酸アシドーシスが一番多いと言われており、それにも見合う結果です。ただ、他のケトアシドーシスなどでも上昇すると言われておりますので安易に乳酸アシドーシスのみとは断言できないかもしれませんが高度増加より乳酸アシドーシスのあることは確かでしょう。

Y先生；AG増加型代謝性アシドーシスの原因をいろいろ挙げて頂き他のデータなども参考にした結果乳酸アシドーシスが一番疑わしいとのことではよろしいでしょうか？

Eさん；乳酸アシドーシスがメインで良いと思いますが、他の病態でも程度によりますが乳酸が増加することもあることから他の病態が合併していた可能性も十分にあるかと思います。また、呼吸性アルカローシスの合併があることからサリチル酸中毒は考えておくべきです。

Y先生；では、続けてください。

Eさん；乳酸アシドーシスにはtypeA、typeBの2種類があり、typeAは組織の低酸素、低灌流によるものでtypeBはそれ以外のものとなります。typeAの代表例には心原性ショック、敗血性ショック、循環血液量減少性ショック、更には痙攣などがあります。一方、typeBは糖尿病ケトアシドーシス、悪性腫瘍、薬剤、中毒、肝不全、ビタミンB1欠乏、ミトコンドリアミオパチーなどが挙げられていました。

Y先生；typeA、typeBのどちらかとなると？

Eさん；typeAで挙げたような病態であればいろいろとそれなりのデータの異常が生じると思う

のですが全身状態を含めそんなにひどくはありません。考えにくいのではないかと、思いました。気になったのはtypeBの中の薬剤の中に β 2-adrenergic agonistとサリチル酸が入っていたことです。Cさんの電解質の話の中にも β 2-adrenergic agonistが出てきましたし、サリチル酸中毒であれば呼吸性アルカローシスの合併も説明可能となるはずです。

Y先生；乳酸アシドーシスの可能性が大変高くtypeAよりtypeBの方が絡んでいるのではないかと、その中でも原因としては薬剤の可能性も考えるべきではないか、という見解でよろしいでしょうか？

Eさん；多分・・・。

Y先生；それでは続いて他の異常についてお願いします。

Eさん；代謝性アルカローシスの原因分類の仕方は他の異常症のようにいろいろあると思いますが、今回調べたものではアルカリの投与、生食反応性、生食不応性の3つです。アルカリの投与はアルカリ物質である HCO_3^- などを治療目的で使用された場合です。生食反応性は嘔吐、経鼻胃管での吸引、利尿剤の使用が該当します。生食不応性は原発性高アルドステロン症、腎動脈狭窄などがあります。本症例の場合低KでNaも高めであることからアルドステロン症でも良いかと思いましたが主訴を考慮するとよりありふれた嘔吐ではないかと考えました。ついで呼吸性アルカローシスです。それ自体の異常の原因としては中枢神経に関係するもの、薬剤の影響、肺疾患、その他の4つに分かれます。中枢神経に関係するものは髄膜炎、脳炎に加えて精神的なもの、過呼吸症候群。薬剤では先程から出ているサリチル酸、ニコチン、カテコールアミン、その他には妊娠、敗血症などが該当します。今までの流れからは主訴も参考にすると精神的なもの、過呼吸症候群、あるいは薬物、具体的にはサリチル酸中毒などが上がってくるのではないのでしょうか？

Y先生；Eさんに代謝性アルカローシスの分類も説明して頂きましたが、代謝性アルカローシス、アシドーシス、呼吸性アルカローシス、アシドーシスそれぞれに分類の仕方といますか覚え方があります。各自利用しやすいものを使用していただければ結構です。代謝性アルカローシスに関しては研

修医に指導しているのは「代謝性アルカローシスのABCD」です。A:Aldosteron症、B:Bartter症候群、C:Cushing症候群、D:Depletion of Mg (Mg不足)、Diuresis(利尿)、Dehydration(脱水)となります。Eさんは嘔吐ではないかと言われましたが、皆さんはABCDのいずれかに該当するものがあるか考えてみてください。程度にもよりますが、本症例では嘔吐、摂取不足による脱水の関与があるのでは、というのが個人的見解です。

さて、本症例は3つの異常を合併しているわけでそれぞれ異常の原因の可能性を考察して頂きました。総合して3つの異常を一元的に説明するとすればEさんの考える病態というか臨床像はどのようなものなのでしょうか？

Eさん；AG増加型の代謝性アシドーシスは明らかな乳酸の増加のあることから乳酸アシドーシスとして良いと考えます。typeAかtypeBかとなるとtypeBだと思います。代謝性アルカローシスは嘔吐によるもの、加えて嘔吐や摂食低下がらみの体液量減少が関与しているのではないかと。呼吸性アルカローシスは過呼吸症候群のような感じですがアシドーシスの原因の候補の可能性を考えるとサリチル酸中毒ではないかと。中毒症状をおこすくらいであればきっと嘔吐をしているはずですよ。

Y先生；了解致しました。一応理屈は通っている感じですね。現実にはこの患者さんに何が起きているかを明らかにしていく前にもう一度全体像を確認してみることとしましょうか？Fさん、お願いします。

Fさん；30代男性が気分不快で救急搬送されてきた。全身状態は軽度悪そうで炎症の存在はCRP、WBCから伺えるがそれほど日数は経っていない。肝臓では肝細胞壊死があった模様で時間は経っていないだろう。明らかな閉塞の機転はないが薬剤性、もしくはアルコールがらみの異常がありそう。腎機能には異常がないが摂食は十分ではない。その他、特に注目すべきデータは電解質の異常である。K、Pの両方が明らかに低下している。一番問題になるのは血液ガスの異常で3つの異常が合併している。ざっと、こうなります。

Y先生；まとめるとだいたいそうなるでしょう。では、具体的にはどういうことが起きていると

お考えですか？

Fさん；Eさんの解説を基にしての私の考えです。肝細胞の壊死は、薬物中毒によるものではないか、ALP、 γ -GTの高値は薬剤による誘導、もしくはアルコールの影響、あるいは両者の結果も関与している。血液ガスの結果からはおそらくサリチル酸中毒がメインであり、呼吸性アルカローシスも合併し、気分不快で嘔吐をした結果が代謝性アルカローシスとなった。サリチル酸中毒であれば意図的な服用だった。以上です。

Y先生；肝臓の異常は薬物、もしくはアルコール、あるいはその両者のためという説明はあり得るでしょう。それでは、KとPの低下の説明はどうなりますか？Cさんにはいろいろ可能性を挙げてはもらいましたが、一連の解析の後ではどうお考えですか？

Fさん；Kに関しては血液ガスの3種類の異常のうち代謝性と呼吸性のアルカローシスのあることからアルカローシスによるものと考えました。Pは呼吸性アルカローシスによるものでしょう。呼吸性アルカローシスでは細胞内の解糖系酵素の活性が亢進し、Pが取り込まれて解糖が進むと言われております。実際、当直帯での過呼吸症候群の患者ではしばしば1.0mg/dL以下というのを経験しております。

Y先生；了解致しました。

Fさん；解糖系が亢進すると結果的に乳酸が産生されてくるので呼吸性アルカローシスではよく乳酸が増加しております。今回も乳酸増加の主たる原因がそれとは言えませんが、少々関与しているのは確かだと思います。

Y先生；確かにFさんの説明のように呼吸性アルカローシスではPの低下と乳酸の増加を来します。それでは、最終的なまとめをEさんをお願いします。

Eさん；サリチル酸もしくは類似の薬物中毒でtypeBによるAG増加型代謝性アシドーシスが起こり、サリチル酸の作用で呼吸性アルカローシスを来した上に、嘔吐によって代謝性アルカローシスを呈した。肝障害は薬物あるいはアルコールの影響が考えられるが、今回のエピソードだけでALP、 γ -GTの値に反映することはないから以前からアルコールの多量摂取があったかも知れない。電解質、

KとPの異常は血液ガスの影響によるもの、つまり移動による異常の可能性があり実際に不足していたかは尿検査などで確かめたい。臨床的にすべきことはサリチル酸並びにその類似薬物の摂取歴の確認だと思います。治療は言うまでもありませんが。

Y先生；この症例のポイントは呼吸性アルカローシスとAG増加型代謝性アシドーシスの合併です。このような症例に遭遇したときには、まず敗血症性ショックかサリチル酸中毒を考えることです。敗血症にしては発症からの時間経過の影響によるかも知れませんが、他のデータがそれほど乱れてはおらずPLTの低下も確認されておられません。疑うのはただですのでサリチル酸中毒を疑うのは妥当と言えるでしょう。ところで、サリチル酸中毒ではAG増加型代謝性アシドーシスと呼吸性アルカローシスを何故来すのでしょうか？

Eさん；サリチル酸がTCA回路、酸化のリン酸化に障害及ぼし有機酸やケト酸を増加させるためです。呼吸性アルカローシスは、サリチル酸が延髄の呼吸中枢を刺激するからだと言われています。

Y先生；Eさんが述べたように酸化のリン酸化が障害されるとADPからATPの変換が障害され、解糖系が刺激され乳酸アシドーシスにもなると言われています。更に呼吸性アルカローシスによる乳酸の増加もあるのかも知れません。勿論、断定は出来ませんが。一般に呼吸性アルカローシスが先行すると言われている。

Eさん；今回の症例はサリチル酸中毒で良かったわけですね。

Y先生；とはいかないんですね。どういう症例だったのかを見ていきましょう。診療録で診療情報を確認しました。まず皆さんにお詫び訂正しなければなりません。主訴は「気分不快を訴え救急搬送」ではなく正しくは「嘔気耐えられなくなって母親に知らせ救急搬送」となっておりました。嘔気を来した原因ですが、海外から取り寄せた市販薬（カフェイン入り）を100錠以上内服したそうです。もともと希死念慮のある方で、自殺企図は数回あるとのこと今回もそのための服用とのことでした。治療は輸液、活性炭投与、最終的には透析となり数日で退院となっております。アスピリンではなくカフェインによる薬物中毒の症例

ということです。成分表によると1錠にカフェイン200mg含有とのことです。カフェインの過剰摂取による中毒死が報道され話題になったこともあり、皆さんも過剰摂取は危険との認識はあるかと思います。今はインターネットで海外から容易に薬剤を入手出来ますので、今後この様な症例が増えることが懸念されております。以下、聖路加国際病院救急部のスライドを参考にして説明させていただきます。経口摂取された場合はほぼ100%吸収される。中毒量は1~3g、致死量は5~50gとのことで、本症例では100錠摂取したとすると $0.2\text{g} \times 100 = 20\text{g}$ となり致死量に該当します。今回は、服用後数時間での受診による早期対応が奏効したのでしょうか。臨床的には「嘔気、頻脈、低K血症、乳酸アシドーシス」を呈した場合はカフェイン中毒の可能性を考えるとこのことです。推定作用機序は①アデノシン受容体に対する競合拮抗作用、②内因性カテコラミン遊離の促進作用、③呼吸中枢への直接刺激作用、④PDE阻害作用による細胞内cAMP増加作用とのことです。①はアデノシンと構造式が類似していて、痙攣の閾値低下、期外収縮惹起、②は β アドレナリン受容体刺激作用、③は頻呼吸、大呼吸、④は血管拡張、心筋刺激作用、中枢神経刺激作用をもたらす臨床症状に関与しているとのことです。この症例でも分かるように低K血症を来すようです。その機序ですが、①の作用がレニン分泌促進作用、心拍出量増加、近位尿管再吸収阻害の結果、利尿作用をもたらす、低K血症に繋がります。③は呼吸性アルカローシスを招きます。その結果、Kの細胞内移行を生じ、②と④が原因となりKの細胞内移行を生じ低K血症となります。だいたいご理解頂けたでしょうか？Cさんはテキストからの引用であれKに関しては可能性の中にカフェインの過剰摂取を挙げておりますね。低P血症に関しても頻呼吸から呼吸性アルカローシスになるのでPは低下するわけですが、エピネフリン、つまりカテコラミンのことですがそれについて $\beta 2$ -agonistも低P血症になるとも触れていますので感心致しました。アデノシン受容体に対する競合拮抗作用とありましたが、簡単に説明させていただきます。(神経)細胞の細胞膜にはアデノシンA2受容体が存在しておりアデノシンがこの受容

体に結合するとカテコラミンの放出が減少します。カフェインが大量に存在するとアデノシンはこの受容体に結合できなくなり、その結果、アデノシンの阻害作用がなくなりますので、カテコラミンの放出が増大します⁶⁾。 $\beta 2$ -adrenergicの作用はNa-K-ATPaseの作用を刺激しKの細胞内移動をおこし、低K血症にも関与することになります。

Eさん；だいたい理解できましたが、乳酸アシドーシスの原因はどうなっているのでしょうか？私が説明したtypeBに該当し $\beta 2$ -adrenergicの作用によるものとしていいのでしょうか？

Y先生；よく分かりませんが、ほかに原因を説明出来るものがなさそうですので多分その考えでいいのではないかと思います。テオフィリン中毒では代謝性アシドーシスを来しますが、骨格筋興奮作用による乳酸の蓄積が原因の一つとして考えられているそうです⁷⁾。カフェインとテオフィリンはともにキサンチン誘導体に属しておりそれぞれの標的臓器に対する力価は異なるが薬理作用は共通しているので同様の機序が起こっているらしいです⁸⁾。

とにかく、AG増加型代謝性アシドーシス、呼吸性アルカローシス、低K血症の患者さんは見たら一度はカフェイン中毒を疑うことに致しましょう。ということで、アスピリン中毒かと思ったが実はカフェイン中毒だったというのが今回の症例です。今回はだいぶ長くなりましたが終了前に「臨床中毒学」の中にカフェインの薬理作用と中毒症状が出ていましたので説明させていただきます⁸⁾。中枢神経刺激作用に対しては頭痛、振戦、せん妄など。心筋刺激作用は頻脈性不整脈、血圧低下など。利尿作用は低P血症など。骨格筋興奮作用は代謝性アシドーシス、横紋筋融解症をもたらすとのことです。

中毒のメカニズムは副腎髄質からのカテコラミンの放出を促し、カテコラミンの代謝を阻害するため、循環カテコラミンを増加させる。その結果、 $\beta 2$ -adrenergic受容体刺激作用を発揮する、とのことです。低P血症には排泄亢進も絡んでいたようです。解毒薬・拮抗薬としては $\beta 2$ -blockerを用いるとのことです。今までの説明からご理解頂けるかと思います。最後に、「臨床中毒学」に役に立つ情報が載せてありましたので紹介します。

AG開大の原因となる毒・薬物の覚え方です。
C:carbon monoxide (一酸化炭素), cyanide (青酸化合), H:hydrogen sulfide (硫化水素), E:ethanol (エタノール), ethylene glycol (エチレングリコール), M:methanol (メタノール), I:Iron (鉄), Isoniazide (イソニアジド), S:salicylates (サリチル酸塩), seizure (痙攣発作), T:theophylline (テオフィリン)。
まとめてCHEMIST (化学者) です。ということで今回はこれにて終了です。

参考文献

- 1) Bloom BM et al., The role of venous blood gas in the Emergency Department: a systematic review and meta-analysis. Eur J Emerg Med. 2014; 21: 81-88
- 2) Anthony L Byrne et al., Peripheral venous and arterial blood gas analysis in adults: are they comparable? A systematic review and meta-analysis. Respirology 2014; 19:168-75
- 3) Anne-Maree Kelly., Review article: Can venous blood gas analysis replace arterial in emergency medical care. Emerg Med Australas. 2010; 22: 493-498
- 4) Beng Leong Lim, Anne-Maree Kelly., A meta-analysis on the utility of peripheral venous blood gas analyses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department. Eur J Emerg Med.2010; 17:246-248
- 5) Datta D, et al. Lactate-arterial and venous agreement in sepsis: a prospective observations study. Eur J Emerg Med.2018; 25:85-91
- 6) 「ハルペリン 病態から考える電解質異常」 門川俊明訳 低K血症の治療 430-435 メディカル・サイエンス・インターナショナル 2018年
- 7) 「臨床中毒学」 相馬一亥監修 上条吉人執筆 テオフィリン 169-175 医学書院 2009年
- 8) 「臨床中毒学」 相馬一亥監修 上条吉人執筆 カフェイン 130-133 医学書院 2009年