

トノメトリー法による胃粘膜内 pH の測定

多治見 公高*

はじめに

重症患者の集中治療では全身各臓器の需要に合った酸素供給を維持することが最も重要である。酸素環境のモニターとしては全身で捉える方法と特定の臓器単位で捉える方法とがある。全身で捉えるには、酸素供給量と酸素摂取量の関係¹⁾あるいは血液中の乳酸値などから酸素不足があるか否かが検討される。一方、特定の臓器の酸素環境をモニターする方法がいくつか考案されている。例えば、肝臓の酸化・還元状態は動脈血中ケトン対比により間接的に知ることができる²⁾。脳や肝臓などの臓器の酸素環境は臨床で近赤外線法 (near infrared spectroscopy: NIRS) により非侵襲的かつ連続的に測定することが可能となった³⁾。また、実験では核磁気共鳴像 (nuclear magnetic resonance imaging: NMR) により組織酸素環境を正確に評価し得る。

全身で捉えたモニターでは酸素供給量と摂取量との関係は各臓器で異なるために、個々の臓器の酸素環境を反映することはできないし、逆に一つの臓器からの情報で全身を評価することも難しいことである。しかし全ての臓器を臨床の場でモニターすることは不可能なことから、最も効果的に全身を反映する臓器を代表として選択する必要がある。

全身の代表となる臓器の条件は、生体が出血性ショックや重症外傷などによる循環血液量の減少や低酸素血症などの過大な侵襲を受けた時に、最も早く障害を受け、かつ最も遅れて治療に反応することである。腹腔内 (splanchnic) 臓器は正常状態では心拍出量の30%の血流支配を受け、また循

環血液量の三分の一がこの領域に存在する。そして循環血液量が減少した時には、この領域の血液はいわゆる重要臓器 (vital organs) へ再配分される。さらに輸液により循環動態が改善した後も虚血からの回復が他の部位より遅いことが知られている⁴⁾。したがって、この領域の酸素環境をモニターすることで、生体の侵襲に対する反応をいち早く捉えることができ、かつ治療の効果を的確に判断することができる。

腹腔内臓器のなかで消化管は体外から直接粘膜面に到達できる唯一の臓器でありモニターする対象として適している。また、消化管の虚血は粘膜を破壊、脱落させ壁の透過性亢進を引き起こし、その結果として起こる管腔内の細菌やエンドトキシンが体液中に移動するバクテリアトランスロケーション (bacterial translocation; BT) が敗血症や複数臓器の不全を引き起こす原因として注目されており⁵⁾、腸管虚血をモニターする意義は大きい。そして現在では、集中治療においては消化管は重要臓器であると考えられている。

トノメトリー (tonometry) は分圧測定の方法として古くから用いられている。最近になって胃および大腸の粘膜内 pH (intramucosal pH: pHi) を非侵襲的に測定する方法として注目され、重症患者におけるモニターとしての有用性が報告されている⁶⁾。現在、この目的のために Fiddian-Green らが開発した胃 (TRIP_{TM}-NGS) 専用 (図1) と S 状結腸 (TRIP_{TM}-sigmoid) 専用のカテーテルが Tonometrics, Inc. から市販されている。モニターとしての簡便さでは、集中治療室に収容される患者のほとんどは胃サンプルチューブの留置が必要なことから胃の pHi が S 状結腸の pHi に勝つと言える。

本稿では、トノメトリーによる pHi 測定の原

*帝京大学救命救急センター

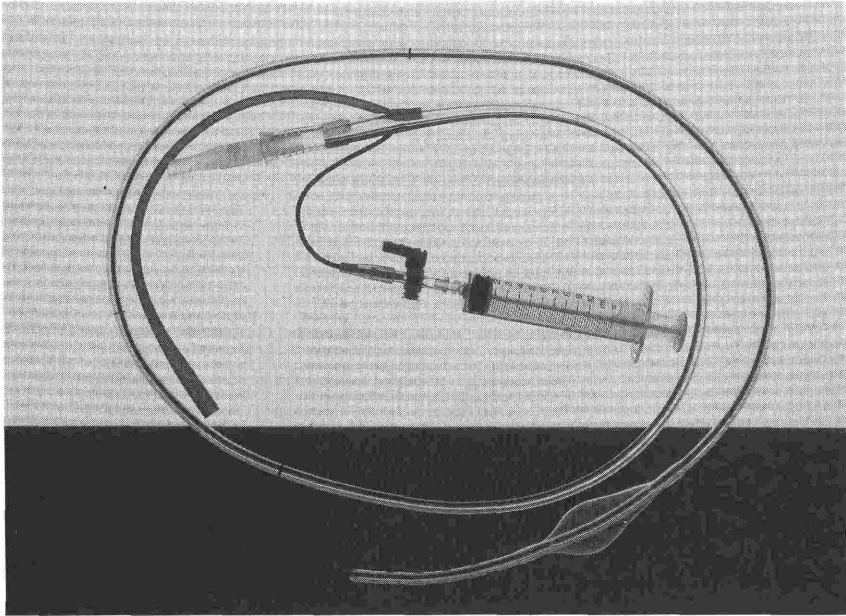


図1 TRIP™-NGS カテーテルの実際の写真を示す。

理とその意義について問題点を含め概説する。

基本理論とその問題点

消化管、膀胱、胆嚢などの管腔臓器では粘膜組織の酸素や炭酸ガスの分圧を求める時に、腔内の液体のガス分圧を代用し間接的に測定することができる。したがって、ガス透過性の膜を使用したトノメトリーバルーンに生理食塩水を満たし管腔内に留置し、ガスが平衡に達した後に生理的食塩水のガス分圧を測定すれば粘膜組織内のガス分圧を得ることができる。

Fiddian-Green らのトノメトリー法による pHi 値は Henderson-Hasselbalch (H-H) 式にバルーン内の生理食塩水の炭酸ガス (CO₂) 分圧値 (PCO_{2SS:SS} は Steady-State の略) と動脈血ガス分析から得られる重炭酸イオン (HCO₃⁻) 値を用いて産出される。肺での換気と全身の炭酸ガス産生量が一定であるとする、PCO_{2SS} の変化は嫌気性代謝により産生された水素イオン (H⁺) が HCO₃⁻ と粘膜組織局所で反応し放出されたものである。したがって、トノメトリー法による pHi の測定では組織の H⁺ の変化を PCO_{2SS} の変化として捉えていると言える。また、この理論では粘膜組織内の HCO₃⁻ 値と動脈血中 HCO₃⁻ 値とが等しいとの仮定が前提となっている。

しかし粘膜組織で酸素不足が起こり H⁺ が CO₂ になる時には HCO₃⁻ が低下するために、局所と動脈血とでは HCO₃⁻ 値に解離が生じると考えられる。Antonsson JB らは腸管虚血モデルでトノメトリー法による pHi 値が微小電極による実測値より高いことを示し、トノメトリー法によるアシドーシスが常に過小評価されるためモニターとして使用可能と報告している⁷⁾。(図2) これは動脈血中で粘膜局所より HCO₃⁻ 値が高く、それを用いて pHi を算出した結果と考えられる。

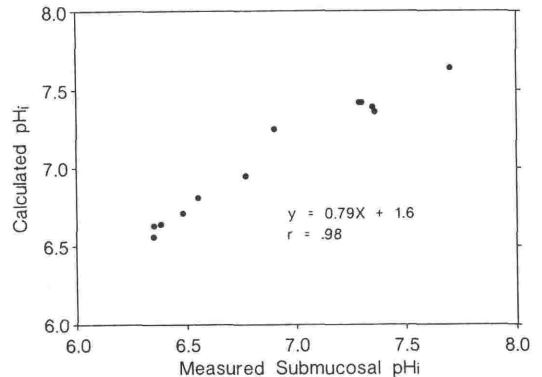


図2 実測した pHi (横軸) とトノメトリー法による pHi (縦軸) の関係を示す。トノメトリー法による値が常に高いことが分かる。文献7より引用。

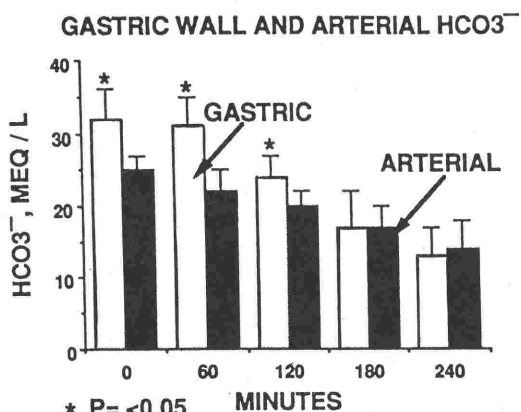


図3 粘膜局所の pHi と炭酸ガスを実測して H-H 式より求めた HCO₃⁻ と動脈血 HCO₃⁻ の関係を示す。ショック初期では局所 HCO₃⁻ が高いことが分かる。文献8より引用。

これに対して、Weil MH らはショックモデルで pH_i と CO₂ を微小電極で直接測定し H-H 式から求めた粘膜内 HCO₃⁻ 値が動脈血中 HCO₃⁻ 値より高いことを示し、トノメトリー法により pH_i 値測定には限界があるとの考えを示した⁸⁾。(図3) この両研究での HCO₃⁻ 値の差はおそらく実験モデルの違いに起因していると考えられる。腸管虚血のモデルでは全身の酸素需要と供給の関係は維持されており HCO₃⁻ 値は動脈血より粘膜局所での低いのは理解できる。しかし Weil MH らの敗血症モデルではショック初期には粘膜局所の

HCO₃⁻ 値が 32 mEq/L と正常値より高く、ショックの進行と共に HCO₃⁻ 値は低下し局所と動脈の差も減少している。このモデルでは消化管の酸素不足が全身の他の臓器よりも遅れて起こると推測されるが、なぜ初期の HCO₃⁻ 値が正常値より高いかは考察されていないし、著者にも理解できない。

また、治療としての重炭酸ソーダの投与や急激な換気量の増減で PaCO₂ が変化した時にも粘膜局所と動脈血の HCO₃⁻ 値に解離が生じる。

実験の測定とその問題点

ここでは TRIPTM-NGS カテーテルの構造と、実際の pH_i 測定とその問題点について述べる。

1) TRIPTM-NGS カテーテルの構造と特性

TRIPTM-NGS カテーテルは通常の胃サンプチューブとして機能も有し、pH_i 測定のためにトノメトリバルーンとサンプリングチューブが付いている。トノメトリーバルーンの材質はシリコンでガス透過性であり、サンプリングのためのチューブはガス不透過性の素材である。胃粘膜の炭酸ガス分圧測定は 2 ml の生理食塩水をトノメトリバルーンに満たし、平衡に達した後に血圧ガス分析装置で行う。平衡に達するには90分以上が必要で、短時間で測定するためには補正係数を用いる。この補正係数を求めるための計算尺(図4)と換算

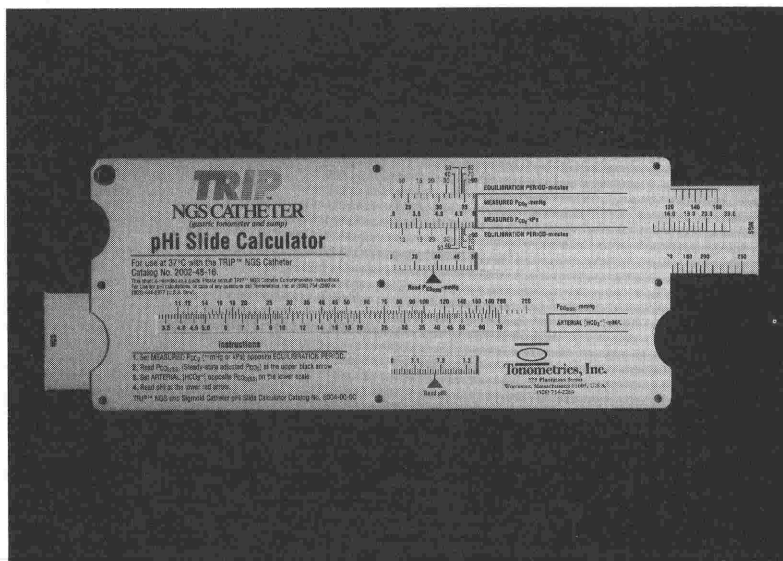


図4 トノメトリーバルーン内の生理食塩水の炭酸ガス分圧と、注入後の時間(分)から PCO_{2SS} を求める計算尺を示す。

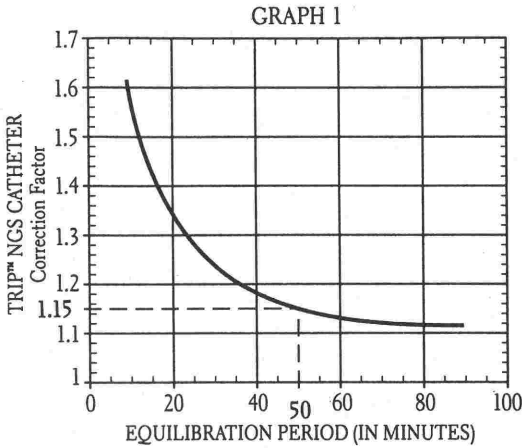


図5 PCO_{2SS} を求めるカーブを示す。平衡に達した後も、トノメトリーバルーンの膜特性で係数1.1が必要である。

表が用意されている。また、平衡に達した後も膜の特性粘膜組織の炭酸ガス分圧と PCO_{2SS} は一致せず補正係数が必要である。(図5)

II) ガス分析装置の特性

血液を測定するためのガス分圧装置で生理的食塩水の炭酸ガス分圧を測定すると値は常に過小評価されることが知られているが、無視してもよい程度である。Tonometrics, Inc. は Corning 178 装置の使用を推奨しているが、Radiometer ABL 500, IL 1302, Corning 288 でも同じ程度の誤差で用いることができる⁹⁾。しかし Nova Stat Profile 5, 7 では上記機種よりもさらに過小評価されるとの報告があり⁹⁾、使用にあたってはキャリブレーションをしなくてはならない。また、いずれの装置を用いるにしても緩衝系の存在しない生理食塩水の炭酸ガス分圧の測定は誤差が大きいと考えられる。

III) H₂-ブロッカー投与の影響

胃腔内に分泌された塩酸 (H⁺) は、直接的にはトノメトリーバルーン内の生理食塩水の pH には影響しない。しかし胃腔内で H⁺ が胃あるいは膵臓から分泌される HCO₃⁻ と反応し CO₂ が発生するとトノメトリーバルーン内に拡散し生理食塩水の CO₂ 分圧が上昇し、その結果トノメトリー法による胃 pHi 値が実際の値より低く算出されることになる。胃酸の影響を避けるために H₂-ブロッカーを投与した群の胃 pHi を非投与群と比較すると、投与群で高く、また分布域も狭くな

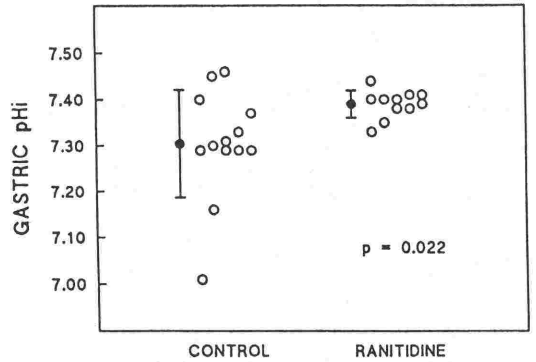


図6 健康成人における H₂-ブロッカー投与群と非投与群での胃 pHi 値の比較。H₂-ブロッカー投与により測定値が安定することが分かる。文献10より引用。

る¹⁰⁾。(図6) このことからトノメトリー法による胃 pHi 測定時には H₂-ブロッカーを投与すべきであるとされている。

しかし H₂-ブロッカー投与は集中治療室入室患者に対しては院内肺炎のリスクであるばかりか消化管出血に対する予防効果もなく^{11,12)}、われわれは胃 pHi 測定を目的として H₂-ブロッカーを投与すべきではないと考えている。

臨床での有用性

現在までに Fiddian-Green らを中心に多くの臨床研究が報告されている。初期の報告は、心大血管手術後患者を対象として S 状結腸の pHi 値が術中、術後の手術に起因する虚血が原因である大腸炎と、その結果として起こる BT の発生と最終的な予後を予測する上で有用であるとするものであった。その後、敗血症など様々な病態や疾患を対象とした胃の pHi に関しモニターとしての有効性が報告された。Doglio GR らは¹³⁾ 集中治療室に収容された循環動態の安定した患者の胃 pHi を搬入時と12時間後に測定し、胃 pHi 7.35 以上と以下に分け予後を比較した。搬入時と12時間後の胃 pHi が共に7.35以上の症例の死亡率は26.8%と低く、これに対し両者が7.35以下の症例では86.7%であり、入室早期の pHi が予後と強く相関することを示し、モニターとしての胃 pHi の有用性を強調した。著者らも¹⁴⁾ 重症患者における腹腔内臓器の酸素環境と予後との関係に注目し、胃 pHi と動脈血ケトン体比 (AKBR) をモニ

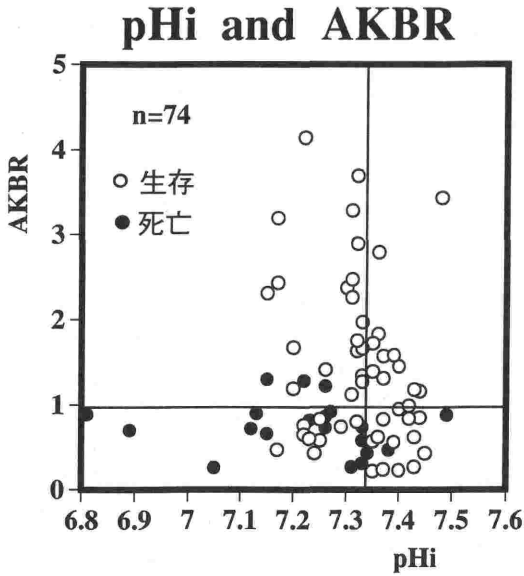


図7 pHi 値及び AKBR と短期予後（測定後48時間での生死）の関係を示す。pHi 7.32 以上、AKBR 1 以上では死亡例はない。各々の指標単独よりも両者を組み合わせることで、予後予測の精度が高まると考えられる。

ターしている。胃 pHi と AKBR を測定した74測定点で測定後の短期予後（48時間後の生死）を、胃 pHi 7.32 以上と以下とで比較すると胃 pHi 7.32 以下では死亡率が有意に高くモニターとしての有効性が示された。しかし胃 pHi 7.32 以上の症例で死亡するものもあり、肝細胞障害で低下する AKBR を追加し検討すると、胃 pHi 7.32 以上でかつ AKBR が1.0以上では全てが生存し得た。（図7）逆に考えると AKBR は酸素供給障害と肝細胞障害のどちらでも低下し、集中治療患者を対象とした場合には、単独で指標として使用するには無理があり胃 pHi と併用することで、その測定の意義が高まると考えられる。

結 語

最近、重症患者における院内感染や臓器不全の発生が、腸管での病原菌のコロニー形成あるいは消化管虚血に起因する BT によると考えられている。そして選択的消化管内殺菌 (selective digestive decontamination: SDD) によるコロニー形成の予防や腹腔内臓器血流量を増加させる新しいカテコラミンである Dopexamine の使用など消化管指向の集中治療を行うことが予後を改善す

ると言われている¹⁵⁾。このような時期に pHi の測定が可能となったことは意義あることである。

しかし前述したように胃 pHi 測定には胃酸の影響あるいは動脈血と粘膜局所の HCO_3^- の差など測定上、理論上の問題点があり、モニターとして確立するためには今後さらに慎重な検討が必要であろう。

文 献

- 1) Lister, G.: Oxygen supply/demand in the critically ill. Taylor RW, Shoemaker WC: Critical Care State of the Art. Society of critical care medicine 1991; Chapter 12 p. 311-350.
- 2) 小沢和恵, 中谷寿男, 嵩原康行, 他: 肝臓と代謝. 臨床麻酔 1986; 10: 425-433.
- 3) 岡田和夫, 松田敏子, 大島 孝: 近赤外線による脳酸素レベルの解析. 呼吸 11: 1119-1125, 1992.
- 4) Lefer, A.M.: Interaction between myocardial depressant factor and vasoactive mediators with ischemia and shock. Am J Physiol 1987;252: 193-205.
- 5) Meakins, J.L., Marshall, J.C.: The gut as the motor of multiple system organ failure.: Marston A, Bulkley GB, Fiddian-Green RG et al. Splanchnic ischemia and multiple organ failure. 1989; pp. 339-348.
- 6) Gutierrez, G., Bismar, H., Dantzecker, et al.: Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. Crit Care Med 1992;20:451-457.
- 7) Antonsson, J.B., Boyle, C.C., Kruithoff, K.L., et al.: Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. Am J Physiol 1990;259:G519-G523.
- 8) Desai, V., M.H., Tang, W., et al.: Potential limitation of the tonometric method for quantitation of severity of septic shock. Crit Care Med 1992;20:S64.
- 9) Fiddian-Green, R.G.: Tonometry: theory and application. Intens Care World 1992;9:60-65.
- 10) Heard, S.O., Helmsmoortel, C.M., Kent, J.C., et al.: Gastric tonometry in healthy volunteers: Effect of ranitidine on calculated intramural pH. Crit Care Med 1991;19:271-273.
- 11) Drinks, M.R., Craven, D.E., Celli, R.B, et al.: Nasocomial pneumonia in ventilated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. N Engl J med 1987; 317:1376-1382.
- 12) Priebe, H.J., Skillman, J.J., Bushnell, L.S., et al.: Antacid versus cimetidine in preventing acute gastrointestinal bleeding: A randomized trial in 75 critically ill patients. N Engl J Med 1990;302: 426-430.
- 13) Doglio, G.R., Pujajo, J.F., Egurrola, M.A., et al.: Gastric mucosal pH as a prognostic index of

mortality in critically ill patients. Crit Care Med 1991;19:1037-1040.

- 14) 佐久間隆, 多治見公高, 小杉由美子, 他: 間接的消化管粘膜内 pH と AKBR, カテコラミンとの関係.

第8回日本 Shock 学会総会抄録集, p. 73.

- 15) Beale, R., Bihari, D. J.: Multiple organ failure: The pilgrim's progress. Editorial. Crit Care Med 1993;21:S1-S3.