

薬剤紹介

ビカーボン®注

尾崎 眞*

はじめに

Latta¹⁾は、炭酸水素ナトリウムを用いた輸液の投与により、嘔吐・下痢による致命的な脱水を呈する患者の救命に成功した。しかしながら、炭酸水素ナトリウムはカルシウム、マグネシウムと混合するとカルシウム塩またはマグネシウム塩を析出し、また、加熱または放置により二酸化炭素と水に分解するため製剤化が困難であった。

Hartmann²⁾は乳酸ナトリウムが体内で代謝されて炭酸水素イオンを生成することから、炭酸水素イオンの代わりに乳酸ナトリウムを配合した乳酸リンゲル液の処方を確立した。その後、乳酸ナトリウムよりも代謝の速やかな酢酸ナトリウムを配合した酢酸リンゲル液が開発され、現在も乳酸リンゲル液および酢酸リンゲル液の双方が使用されている。しかしながら、これらの製剤は乳酸、または酢酸が体内で代謝され、炭酸水素イオンが生成されることを前提としたものであり、代謝能に異常のある患者、ショック等により代謝機能の低下した患者、大量投与を必要とする救命救急時などでは乳酸、酢酸の代謝が遅滞するため、細胞外液補充の意義が十分に発揮できないということが考えられる。そのため、直接アルカリ化剤として働く炭酸水素ナトリウムを配合した、より生理的なリンゲル液の開発が望まれていた。

ビカーボン®注はクエン酸の配合および二酸化炭素による pH 調節などの製剤学的な工夫を施すことにより炭酸水素ナトリウムとカルシウムおよびマグネシウムの配合を可能にした重炭酸リンゲル液であり、速やかな代謝性アシドーシスの補正および術中の細胞外液のマグネシウム濃度の維持が期待される。

本剤は循環血液量および組織間液の減少時における細胞外液の補給・補正、代謝性アシドーシスの補正に対する有用性が認められ 2004 年 2 月に承認され、2004 年 8 月より味の素ファルマ株式会社が販売を開始した。

開腹手術患者での有用性³⁾

全国 11 施設において、中等度の侵襲を伴う開腹手術患者を対象として、酢酸リンゲル液を対照とした無作為化二重盲検比較試験が施行された。ビカーボン®注を臨床に即したリンゲル製剤の使用方法に従って麻酔導入後から手術終了まで持続投与し、主要評価項目(血液酸塩基平衡の維持・補正効果)に対する効果を検証している。また、副次評価項目は、血圧の維持効果、尿量の維持効果、細胞外液のマグネシウム維持・補正効果、細胞外液の電解質維持・補正効果および概括安全度とし、ビカーボン®注の有効性および安全性を対照薬と比較検討している。輸液組成を表 1 に示した。

表 1 輸液組成

	電解質組成 (mEq/L)							その他
	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	Acetate	HCO ³⁻	
ビカーボン®注	135	4	3	1	113	—	25	C : 5
酢酸リンゲル液	130	4	3	—	109	28	—	—

C : Citrate³⁻

*東京女子医科大学医学部麻酔科学講座

検査値は平均±標準偏差(mean±SD)で示し、解析はSASシステム(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いた。特に、 HCO_3^- 、BE およびマグネシウムの変動を明確にするために、麻酔導入後の変動値(ΔHCO_3^- 、 ΔBE および ΔMg)を求めた。群内の比較はBonferroniの方法による調整を行い、対応のあるt検定を用いた。また2群間の比較はStudentのt検定を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

症例の内訳

総登録症例は201例であり、このうち投与前中止症例14例(ピカーボン®注群7例、酢酸リングル液群7例)を除く、187例(ピカーボン®注群【以下BSQ群】95例、酢酸リングル液群【以下AR群】92例)に治験薬が投与された。なお、重大または継続したGCP不遵守は発見されなかった。したがって、「臨床試験のための統計的原則」に則り、治験薬が投与された187例を最大の解析対象集団(FAS)に採用した。

患者背景としての、性別、年齢、体重、診断部位、ASAリスク判定、手術時間、投与時間、累積投与量において、投与群間に差は認められなかった。

HCO_3^- の変動

HCO_3^- は、両投与群ともに手術前から投与前に比し、漸次、低下を示した。また、BSQ群は、AR群に比し手術前から HCO_3^- の低下(ΔHCO_3^-)が小

さい傾向を示した(図1)³⁾。

BEの変動

BEは、AR群で手術前から投与前に比し、漸次、有意な低下を示した。これに対し、BSQ群では、手術開始30分後まで有意な低下は認められず、手術開始30分後では、AR群に比し、BEの低下が有意に小さかった。そして、BSQ群は、手術開始2時間後から投与前に比し、漸次、有意な低下を示した。したがって、ピカーボン®注は、酢酸リングル液に比し投与早期からBEの低下(ΔBE)を抑制することが示された(図2)³⁾。

マグネシウムの変動

マグネシウムは、両投与群ともに手術開始2時間後から投与終了時まで投与前に比し、漸次、有意な低下を示し、BSQ群は、AR群に比し手術開始2時間後および投与終了時でマグネシウムの低下(ΔMg)が有意に小さかった(図3)³⁾。

これらの比較試験に際して、ピカーボン®注および酢酸リングル液に起因する有害事象は認められなかった。

以上の結果をまとめると、重炭酸リングル液は炭酸水素ナトリウムを使用しているため、酢酸リングル液に比し、アルカリ化効果の発現が速く、かつ、使用を中止するとその効果が速やかに消失することが期待できると考えられ、更にピカーボン®注は1mEq/Lのマグネシウムを含有しており、

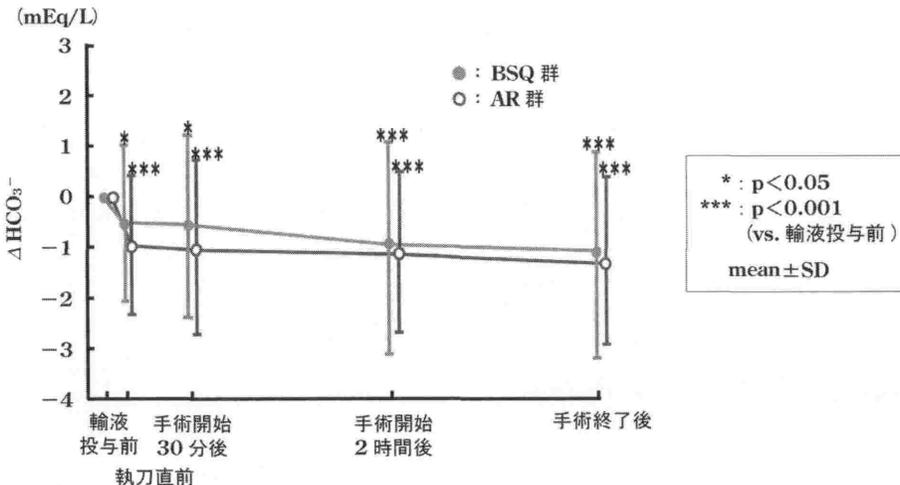


図1 ΔHCO_3^- の変動³⁾

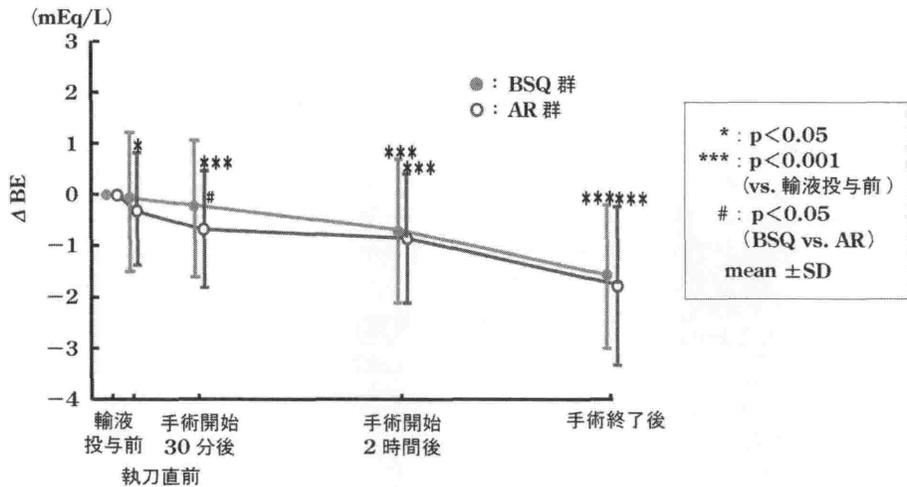


図2 ΔBEの変動³⁾

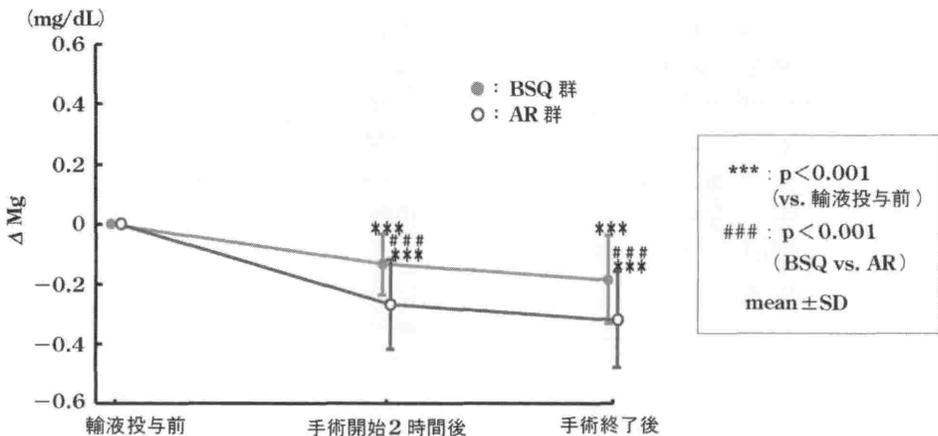


図3 ΔMgの変動³⁾

酢酸リンゲルに比べて血清 Mg の喪失は有意に抑制し、術中優れたマグネシウム維持効果が期待できる。

長時間開腹術時の術中輸液としての有用性⁴⁾

侵襲が比較的大きく大量の輸液を必要とする長時間開腹術中に重炭酸リンゲル液を投与して、酸塩基平衡や電解質バランスに及ぼす影響を酢酸リンゲル液と比較検討している。

A. 対象

- 手術時間 5 時間以上予定の開腹術患者(外科, 婦人科, 泌尿器科)40 名
- 20~65 歳
- 重篤な合併症のない ASA I・II の患者

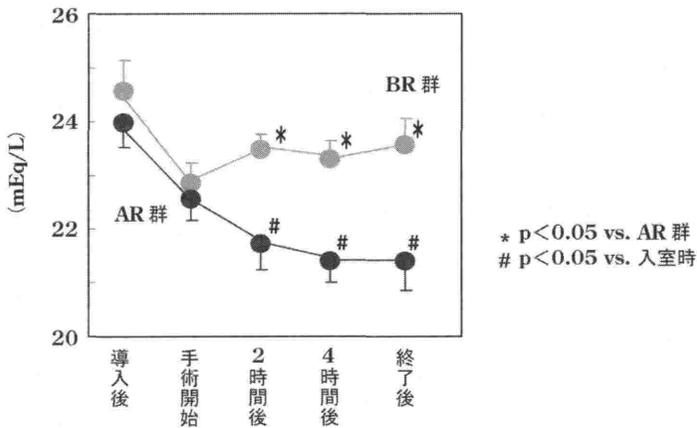
B. 方法

- 方法: 無作為比較試験
 - 術前: 12 時間以上絶食。術前輸液, 前投薬はなし。
 - 輸液: ビカーボン[®]注(BR 群) 20 名
酢酸リンゲル液(AR 群) 20 名
手術入室後 8~10ml/kg/h で投与。
出血量と循環動態に応じてヒドロキシエチルデンプン, 血液製剤を投与。
術中に重炭酸ナトリウム, 利尿剤は投与せず。
 - 麻酔: リドカイン, プロポフォール, ベクロニウム(筋弛緩), セボフルラン(維持), フェンタニル
- ⇒胸部硬膜外麻酔+全身麻酔

表2 患者背景

	BR 群	AR 群
症例数(男/女)	20(7/13)	20(5/15)
年齢(歳)	54±11	51±12
体重(kg)	61±11	58±8
身長(cm)	160±8	158±8
手術時間(分)	308±95	315±75
出血量(g)	712±489	751±631
尿量(ml)	593±571	452±363
輸液量(ml)	3428±1513	3308±952

(平均値±標準偏差)

図4 HCO₃⁻の変動

- 統計学的処理 : ANOVA, Fisher の直接確率計算法および χ^2 検定で行い, $p < 0.05$ を有意とした.

測定項目としては, 血行動態(心拍数, 収縮期血圧, 拡張期血圧), 動脈血ガス分析(pH, PaCO₂, PaO₂, BE), 血液電解質(Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, 代謝系(乳酸値, 血糖値)を各測定ポイント(麻酔導入後, 手術開始時, 手術開始2, 4時間後, 手術終了時)において計測解析している. 患者背景は, 表2に示す通り, 2群間に差はなかった.

pHは手術開始前に上昇傾向を示したが, これは過換気によりPaCO₂が低下し, 呼吸性アルカロシスになったためと判断した. その後は両群ともやや低下傾向であったが, 正常範囲内で推移して群間の差はなかった. また, PaCO₂も一過性に低下したが, ほぼ35~40mmHgの間で保たれていて, 群間の有意差はなかった.

HCO₃⁻も同様の推移を示し, AR群では手術進行とともに低下したが, BR群では維持されていた(図4).

BEは, 酢酸リンゲル群では手術開始とともに徐々に低下し, 終了時には-3mEq/L程度まで低下し, 代謝性アシドーシスが進行している. 一方BR群は, 一過性にBE低下するが, その後は低下認められず, 手術開始2時間後, 4時間後, 終了時において, AR群との間に有意差が見られた. すなわち, ビカーボン®注の投与によって, 術中の代謝性アシドーシスの進行が抑制されたことが示唆される(図5).

Mg値は, AR群では手術進行とともに徐々に低下したのに対して, 輸液中にMgを含んでいるビカーボン®注では正常域で維持され, 手術開始4時間後および終了時に両群間で有意差を認めている(図6). Ca値は両群間に差はなく, 一定に推移した.

乳酸値は手術の侵襲が大きいということから, BR群, AR群とも徐々に上昇するが, 群間の差はなかった(図7).

今回の結果では, BR群では術中のHCO₃⁻およびBEが保たれていたのに対し, AR群では継時的に低下した. 本研究の対象術式は, 大きな侵襲が

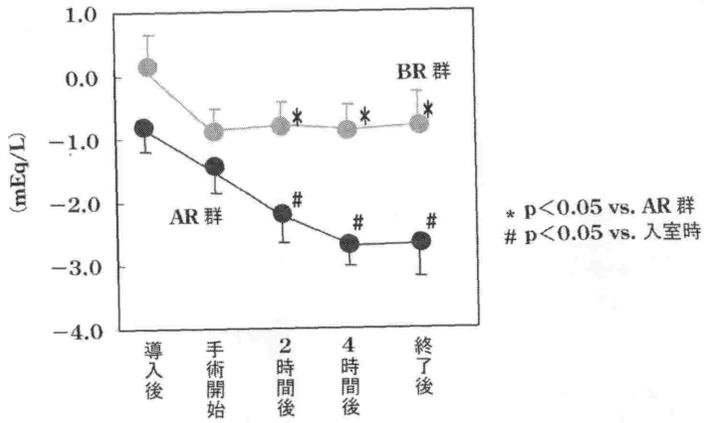


図5 Base Excess の変動

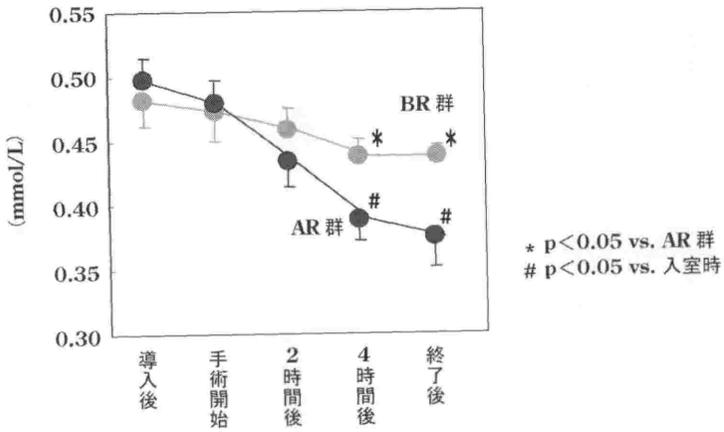


図6 Mg²⁺ の変動

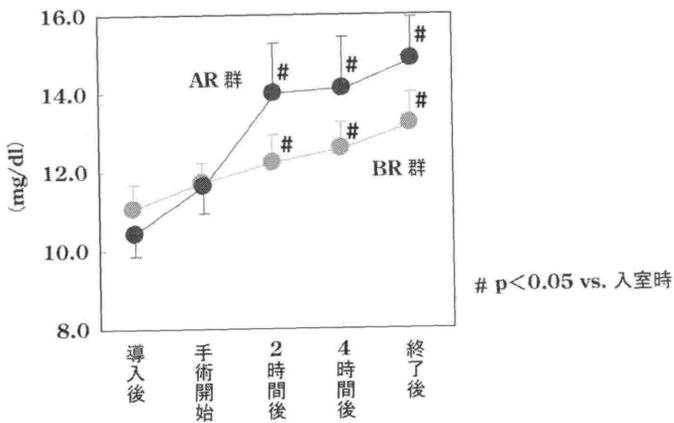


図7 乳酸値の変動

表3 患者背景

	Control group (n=24)	Magnesium group (n=24)
Age (yr)	58.2±9.2	56.9±8.6
Weight (kg)	59.2±9.1	62.2±11.2
Height (cm)	155.3±7.1	158.2±6.5
Gender (F/M)	12/12	10/14
ASA (I/II)	9/15	7/17
Duration of anesthesia (min)	605±105	621±125
Duration of surgery (min)	514±98	524±115
Total dose of remifentanyl (mg)	8.9±2.1	9.1±2.2
Total amount of iv fluids (mL)	4,820±1,024	5,024±845
Body temperature at the end of surgery (°C)		
Core temperature	37.1±1.1	37.3±1.2
Peripheral temperature	33.5±1.2	33.4±0.9

Data are expressed as number or mean±SD. iv: intravenous.

長時間続くため、末梢循環不全などが原因で酢酸の代謝が遅延したものと推測される。また、開腹術では比較的輸液量が多いため、体内に投与される酢酸量も多く、代謝が追いつかなかった可能性がある。

Mg²⁺添加輸液剤の麻酔後のシバリングを予防で効果⁵⁾

超短時間作用性オピオイド鎮痛薬レミフェンタニルは、その調節性がよいことから、とくに長時間手術での有用性が期待される。しかし、因果関係はともかく、術後のシバリングがその副作用として知られており、我が国でもレミフェンタニル臨床使用の拡大とともに、注目されてきている事象である。

一方、Mg²⁺は術後のシバリングに有用であることが報告されていることから、Mg²⁺を含んだ輸液剤ピカーボン®注を使用し、レミフェンタニル麻酔に伴う術後シバリングの予防に有効かどうかを検討した。

対象と方法

6時間以上の手術を予定したASAリスク分類IまたはIIの成人患者48名

<除外した症例>

- 内分泌疾患や代謝疾患を合併した症例および開心術
- 輸液が十分に負荷できない心腎機能障害患者ならびに脳神経外科患者
- 硬膜外麻酔

対象を無作為に2群に分類

- コントロール群(n=24)：ヴィーン®F注
- マグネシウム群(n=24)：ピカーボン®注

輸液管理

輸液の投与速度は8~10mL/kg/hr

出血に対しては、でんぷん代用血漿剤、アルブミン製剤投与、輸血で対応

抗生剤投与のために生理食塩水を少量(100~200mL)使用

シバリングの評価

麻酔終了後、気管チューブを抜去した時点から30分以内のシバリングの有無について以下の3段階で評価した。

- ①なし
- ②軽度(四肢が多少震える程度)
- ③重度(体幹部も震える程度)

血液ガス分析

導入直後、手術終了時に測定

結果として、患者背景には、表3に示すように両群間に差はない。

Mg²⁺濃度がコントロール群で有意に低下したが、マグネシウム群では変化がなく、かつ、手術終了時も両群間で有意差が認められた(表4)。

シバリングの頻度ならびに強度は、マグネシウム群がコントロール群と比較して有意に低かった(図8)。

考察として、筆者らは、術後シバリングのほとんどの原因が低体温性のシバリングであるとされているが、本研究では核心温、末梢温共に維持さ

表4 血液ガス分析結果: Mg²⁺濃度にのみ有意差あり

	Control group (n=24)		Magnesium group (n=24)	
	Just after Anesthetic induction	At the end of Surgery	Just after Anesthetic induction	At the end of Surgery
pH	7.44±0.02	7.43±0.02	7.44±0.02	7.43±0.02
PCO ₂ (mmHg)	35.8±2.5	36.0±3.1	35.8±2.1	36.2±3.1
PO ₂ (mmHg)	158.1±21.4	162.5±15.2	168.4±23.1	158.4±16.8
Hct (%)	38.2±4.6	36.4±5.6	38.5±5.1	37.8±6.2
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	27.4±4.2	26.5±4.5	26.9±5.1	27.8±5.4
Na ⁺ (mmol/L)	140.2±3.5	142.1±4.1	140.5±3.5	140.1±3.4
K ⁺ (mmol/L)	3.65±0.25	3.59±0.31	3.67±0.35	3.59±0.28
Cl ⁻ (mmol/L)	106.1±6.7	105.0±7.5	107.6±8.7	106.8±8.0
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.22±0.10	1.20±0.12	1.18±0.11	1.19±0.12
Mg ²⁺ (mmol/L)	0.52±0.02	0.43±0.03* †	0.51±0.02	0.49±0.02

Data are expressed as mean±SD. *: p<0.05 vs control group just after anesthetic induction,

†: p<0.05 vs magnesium group at the end of surgery.

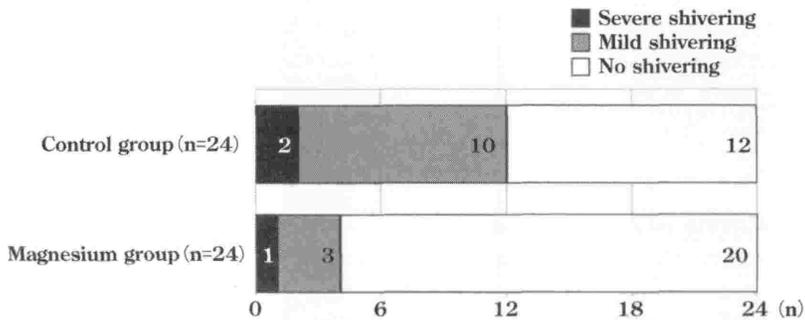


図8 シバリングの発生率と強度

Incidence and intensity of postoperative shivering was significantly less in the magnesium group than in the control group (p=0.047).

れており、非体温調節性のシバリングが原因であるとしている。また、Mg²⁺そのものに対して、

- ①Mg²⁺は生理的なカルシウムチャネル拮抗薬であり、あらゆる細胞の興奮性を下げる作用がある。
- ②通常、長時間手術では輸液希釈性の低Mg²⁺血症が起こる。
- ③低Mg²⁺血症を呈するとシバリングに似た筋痙攣を惹き起こす可能性がある。

の3点を挙げており、Mg²⁺がシバリングの閾値を上げた可能性以外に、Mg²⁺による鎮痛効果や鎮静効果も寄与しているとしており、シバリング時には酸素消費量が数倍にも増加することが指摘されているため、Mg²⁺濃度を正常に保つことで循環器合併症(心筋梗塞や不整脈)の発生を抑制することも明らかになっており、Mg²⁺の補充は有用であるとしている。

以上ビカーボン®注について、代表的な臨床研究論文を紹介することで、その多彩な効能について紹介した。我が国で開発された本輸液剤がさらに多方面で発展していくことを確信している。

文 献

- 1) Latta T: Malignant cholera. Lancet 1832; 2: 274.
- 2) Hartmann FA: Theory and practice of parenteral fluid administration. JAMA 1934; 103: 1349.
- 3) 大井良之, 他: 酢酸リンゲル液を対照とした重炭酸リンゲル液の多施設共同無作為二重盲検試験 - 開腹手術予定者を対象として-. 新薬と臨牀 2007; 56: 2-10.
- 4) 中山雅康, 他: 長時間開腹術時の術中輸液としての重炭酸リンゲル液の有用性. 麻酔 2007; 56: 1334-38.
- 5) 澤田敦史, 他: Mg²⁺添加輸液剤はレミフェンタニル麻酔後のシバリングを予防できるか? 臨床麻酔 Vol.32/No.3(2008-3) 607-11.