(Jpn. J. Hosp. Pharm.)
25(4) 434 - 439 (1999)

薬歴の解析 (第4報)

癌性腹膜炎を伴う末期癌患者への既製高カロリー輸液投与による 代謝性アルカローシスの発現と特殊処方設計†¹

一川悦子*, 山崎 太

大垣市民病院薬剤部†²

Analysis of Medicinal History (IV)

Development of Metabolic Alkalosis Treated with the Ready-made Hyper-alimentation Drip Infusions in Terminal Stage Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosa and the Plan of Special Menu for those People†¹

ETSUKO ICHIKAWA* and FUTOSHI YAMAZAKI

Pharmaceutical Division, Ogaki Municipal Hospital†²

(Received October 26, 1998)
(Accepted April 8, 1999)

We noted that terminal stage cancer patients who are continuously administered ready-made hyper-alimentation drip infusions tend to develop metabolic alkalosis while normal serum potassium values. We therefore investigated the medicinal histories of these patients using a computer analysis while also monitoring the drip infusion data to explain this phenomenon.

Consequently we observed that the administration of hyper potassium, furosemide and dexamethasone often results in a decrease in the whole body potassium value in spite of the normal value in the serum finding indicated the occurrence of metabolic alkalosis in terminal stage cancer patients with peritoneal carcinomatosa. Based on these findings, we designed the special menu of intravenous hyper-alimentation drip infusions for patients with peritoneal carcinomatosa.

Key words — medicinal history, metabolic alkalosis, ready-made hyper-alimentation, serum potassium value

緒 言

我々は、前報¹⁾にて、「TPNで栄養管理を行っている末期癌患者へのカリウム (K⁺) 投与量

は、1.4mEq/kg を超えると高K血症を招く危険が増すこと」、さらに、「既製高カロリー輸液のK⁺含有量は、末期癌患者に対しては過量であること」を報告した。また既製高カロリー輸液でコントロール中の癌性腹膜炎患者の輸液モニタリングを行うと、これらの患者は、代謝性アルカローシスの病態を示しているにも関わらず、血清K⁺値は正常域に保たれている症例が多い傾向にある

†¹ 本報の要旨は日本薬学会第118年会 (京都, 1998年4月) で発表。

†² 岐阜県大垣市南頬町4-86; 4-86, Minaminokawacho, Ogaki, Gifu, 503-8502 Japan

ことに気付いた。これらのことを背景に、我々は、「癌性腹膜炎患者に投与されているフロセミドやデキサメサゾンが、代謝性アルカローシスを助長しているが、既製高カロリー輸液による K^+ の過量投与により血清 K^+ 値は正常域に保たれているのではないかと推測した。

そこで、我々は、「癌性腹膜炎患者に対する、既製高カロリー輸液の処方内容、投与薬剤の影響をみることに」さらに、「これらの患者の病態に即した、TPN処方、投与薬剤の選択を考えること」を目的として、薬剤管理指導患者の薬歴を解析し、retrospectiveな結果を得て臨床に反映することを試みたので報告する。

対 象

対象は、平成8年11月～平成9年10月に消化器外科病棟にて薬剤管理指導患者であり、加えて既製高カロリー輸液で2週間以上コントロールされている悪性疾患術後の癌性腹膜炎患者（以下per群とする）である。また、コントロール群は、既製高カロリー輸液でコントロールされている悪性疾患に対する手術患者（以下ope群とする）で癌性腹膜炎を併発していない患者とした。採血は継続投与開始後2週間から4週間目のデータを採用した。症例数はper群14例、ope群12例であった。表1に患者の背景とTPN既製高カロリー輸液処方、併用薬剤を示した。

方 法

本研究の対象となる患者の薬歴データ等は当院独自の開発ソフトである薬物療法管理支援システム（CPシステム）に蓄積されている。そこで、これらのデータ中、薬歴データ、血液検査データ等をバッチ処理し、解析することにより結果を導いた。検定方法はStudentのt検定を用いた。

結 果

図1に、体重1kgあたりの $Na^+ \cdot Cl^- \cdot K^+$ 投与量を比較した。per群で $Na^+ \cdot Cl^-$ の投与量が標準

投与域を超えていた。なお、これらの患者は低 Na^+ 、 Cl^- 血症を示す場合が多く、10%NaClにて補正されていることが多かった。またKに関してはper群では我々が高 K^+ 血症誘発の危険投与量としている1.4mEq/kgを超え、平均で1.44mEq/kgの投与量を示した。

図2に、ope群とper群での血液検査モニタリングによる血糖値と血清 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 値の比較を示した。血糖値では、ope群、per群ともに平均値が、正常域を超えていた。また、per群の平均血糖値は192mg/dLで、ope群との間に危険率0.05にて有意差を示した。

血清 Na^+ 値、 Cl^- 値はともに、ope群ではその平均値が正常域内であるのに比して、per群では正常域に届かず、さらに2群間には、危険率0.01で有意差があった。一方、血清 K^+ 値はope群、per群ともに正常域内であり、2群間に差はほとんどみられなかった。

図3に血液ガス分析のpH、 HCO_3^- 、 P_{CO_2} 値を比較したグラフを示す。pH値、 HCO_3^- 値では、per群、ope群の2群間にも有意な差は認められなかった。しかし、ope群の平均値がいずれも正常域内であるのに対してper群では、pH値が正常域を超えて、アルカリ性側に傾いており、 HCO_3^- 値も正常域を超えて、蓄積傾向であった。一方、 P_{CO_2} 値ではope群の平均値が正常域内であるのに対して、per群では、正常域最下限であり、2群間に危険率0.05にて有意差がみとめられた。

考 察

Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 投与量に関しては、ope群の平均体重が54.7kgであるのに対して、per群では43.5kgと軽量であるにもかかわらず、まったく同一の既製高カロリー輸液を利用し、処方内容・投与量にも変更がない。そのため、体重1kgあたりに換算すると、per群の Na^+ 投与量は標準投与域を超え、K投与量は、我々が示した危険投与量（1.4mEq）を超えている。またper群は、ope

群に比して有意な高血糖値, 低血清 Na^+ 値, 低血清 Cl^- 値を示したが, その血清 K^+ 値は正常域内にあった。ただし, 我々, ope 群の術後における平均 140mg/dL 前後の血糖値は高血糖とは捉えていない。高濃度のグルコースを24時間持続すれば, 一般的な食事摂取時の正常血糖域を当てはめることは無意味であり, 当院では ope 後 TPN 投与時

の血糖 200mg/dL までは, 高血糖であっても補正を必要としない「許容域値内」として捉えている。さらに, per 群の血清酸塩基平衡は, 血液ガス pH 値が正常域を超えてアルカリ側に傾き, HCO_3^- 値も正常域を超えて蓄積された代謝性アルカローシスの状態であることが示唆された。

ところが, 北岡²⁾によれば一般的には代謝性ア

表1. 患者背景と TPN 処方・併用薬

患者区分	患者番号	年齢	基礎疾患	体重(kg)	TPN 処方	併用薬
per 群	per 1	66	胃癌	48	2400mL	ラシックス20mg+デカドロン 4 mg
	per 2	70	大腸癌	42	1880mL	ラシックス40mg
	per 3	77	膵臓癌	37	1880mL	ラシックス20mg
	per 4	68	胃癌	44	1880mL	ラシックス20mg
	per 5	58	食道癌	48	2400mL	ラシックス40mg
	per 6	64	大腸癌	45	1880mL	ラシックス20mg
	per 7	69	胃癌	43	1880mL	ラシックス40mg
	per 8	60	胃癌	41	1880mL	ラシックス20mg
	per 9	55	胆嚢癌	38	1880mL	ラクテック500ml+ラシックス40mg
	per 10	72	胃癌	40	1880mL	ラシックス20mg
	per 11	70	大腸癌	42	1880mL	ラシックス20mg+デカドロン 4 mg
	per 12	64	胃癌	51	2400mL	ラシックス40mg
	per 13	62	胆管癌	46	1880mL	ラシックス20mg
	per 14	61	胃癌	44	1880mL	ラシックス40mg+デカドロン 4 mg
ope 群	ope 1	63	食道癌	54	1880mL	
	ope 2	68	胃癌	56	1880mL	
	ope 3	68	大腸癌	60	1880mL	
	ope 4	66	胃癌	66	2400mL	
	ope 5	55	胃癌	53	1880mL	
	ope 6	69	肝臓癌	48	1880mL	
	ope 7	59	大腸癌	53	1880mL	
	ope 8	72	胃癌	60	1880mL	
	ope 9	61	大腸癌	51	1880mL	ラクテック500ml
	ope 10	58	大腸癌	50	1880mL	
	ope 11	56	胃癌	48	1880mL	
	ope 12	61	胆管癌	51	1880mL	

TPN 処方 は {ハイカリック (700mL)+プロテアミン12X (200mL)+10%NaCl (20mL)} の組成で1日当たりの投与量を示した。

図1. Na, Cl および K の投与量比較

図2. 血糖値, 血清 Na・K・Cl 値の比較 〇 正常域

ルカローシスの場合は低 K^+ 血症を示し, 高血糖の場合はアシドーシスを示すとされている. 高血糖であるにもかかわらず, アルカローシスの状態を示しているのは, 北岡³⁾は, 代謝性アシドーシスと代謝性アルカローシスの合併はあり得ることで, この場合の pH はアシドーシス, アルカローシスの程度によりいずれかに決まると述べている. われわれは, 代謝性アルカローシスの病態が高血糖による代謝性アシドーシスの程度より強い場合アルカローシスの病態を示すと考える. さらに本研究からは, per 群では代謝性アルカローシ

スであっても低 K^+ 血症を示さず血清 K^+ 値は正常域にあるという矛盾する結果が得られた. そこで, 既製高カロリー輸液でコントロールされた癌性腹膜炎患者のこれらの現象を説明するために図4に病態・投与薬剤が血清 K^+ 値に与える影響を考察した模式図を示す.

per 群の血清 K^+ 値に影響を与える一般的病態⁴⁾には, ①インスリンの分泌低下, ②腫瘍細胞の崩壊, ③コルチコステロイドの上昇, ④嘔吐・下痢などによる細胞外液の減少, などがある. ①, ②は細胞内液から細胞外液への K^+ の移行を促し,

図3. 血液ガス分析 pH・HCO₃⁻・P_{co2}値の比較

正常域

図4. 病態・投与薬剤が血清K値に与える影響

③, ④は体外へのK⁺の排泄を促進させる²⁾. また, 投与薬剤の影響では, ⑤高カロリー輸液投与の影響による高血糖は細胞内液から細胞外液へのK⁺移行を促進し, ⑥フロセミド, ⑦ステロイドの投与はK⁺の体外への排泄を促進する²⁾. さらに⑧高カロリー輸液による過剰なNa⁺投与は, Na⁺-K⁺ATPaseの刺激によりK⁺の体外排泄を促進する²⁾. さらに我々が今問題としている, ⑨高カロリー輸液による過量のK⁺投与は, 1つは,

血清K⁺値を見かけ上正常化する作用(偽血清K⁺値正常)と同時に, 実際には, 体内K⁺は欠乏状態であるにも関わらず, Na⁺-K⁺ATPaseが正常な電解質保持のための機能を果たさず, K⁺の体外への排泄を行ってしまうという細胞機能の破綻を招いているのではないかと考える.

さて, 癌性腹膜炎で高カロリー輸液にてコントロールされている患者は, 病態とその併用薬剤により, 体内(細胞内液+細胞外液)K⁺量は減少

している。これにより細胞外液から細胞内液へ H^+ が移動する。尿細管細胞も K^+ が欠乏するため遠位尿細管の Na^+-K^+ 交換部位にて H^+ が排泄されやすくなる。また細胞外の低 K^+ 血症を、できるだけ低下させないように細胞内から細胞外に K^+ が遊出し、このかわりに、 H^+ が細胞内に流入する。この結果、細胞外液は代謝性アルカローシスの状態になる。一方、代謝性アルカローシス状態になると、尿細管細胞内においても、上記と同様の現象が起き、尿中への K^+ 排准が促進され、さらに体内 K^+ の減少が助長される²⁾。癌性腹膜炎患者は、このような悪循環を来しているのではないかと推測される。

以上の結果より、少なくとも癌性腹膜炎患者では、既製高カロリー輸液では、コントロールできないことが考えられる。そこで、このような患者に対して、体内 K 減少、薬剤性の代謝性アルカローシスの病態を引き起こさないために下記に示すような処方設計指針を作成した。

- ① インスリンを投与して血糖コントロールを行い、正常化させる。またインスリン不足を補い、 K^+ を細胞内に引き込むこと。
- ② 利尿薬に抗アルドステロン薬を併用して、高アルドステロン血症を是正し、 K^+ の体外遊出を防ぐ。
- ③ 輸液のアルカリ化剤としては、代謝過程で

HCO_3^- を発生し、アルカローシスを助長するラクテートではなくアセテートを用いた細胞外液補充液にて、細胞外液の減少を改善すること。

- ④ 塩化カリウム、塩化アンモニウム等を用いて低 CL^- 性アルカローシスを改善し、 K^+ 、 CL^- の是正を行うこと。
- ⑤ K^+ の投与量を少なくとも $1.4mEq/kg$ 未満にすること。
- ⑥ Na^+ の投与量を少なくとも標準投与量内とすること。

昨今、既製高カロリー輸液は、糖質、蛋白質、電解質などがすべて混合され、処方設計をしなくても簡便に投与できる方向で開発されつつある。しかし、臨床薬剤師はその組成を十分に検討し、必要に応じて患者の病態に即した特殊処方の再設計を考えることが必要であると考ええる。

引用文献

- 1) 第7回東海ブロック病院薬学研究会講演要旨集, p.11, 1998.
- 2) 北岡建樹, “楽しくイラストで学ぶ水・電解質の知識”, 南山堂, 東京, 1996, pp. 120-122, 130, 161, 172.
- 3) 北岡建樹, “図表輸液マニュアル”, 中外医学社, 東京, 1995, p.152.
- 4) 漆崎一郎監修, “癌患者の栄養管理”, メディカルレビュー社, 東京, 1994, pp.68-77.