

**背景および目的：**くも膜下出血は関連合併症も多く、罹患率および死亡率の高い疾患である。神経原性肺水腫は重篤な低酸素血症を惹起し、低酸素脳症および二次的損傷を引き起こすくも膜下出血の重症合併症として挙げられ、10-40%のくも膜下出血患者に起きると報告されている。くも膜下出血後の神経原性肺水腫は、早期発症型と遅発型に分けられる。早期発症型の神経原性肺水腫はくも膜下出血後数分から数時間以内に発症し、クリッピングなどの緊急処置は発症後3日以内の施行が推奨されていることから、早期発症型神経原性肺水腫に対する研究は臨床的により重要な意義があると考えられるが、発生機序は未だ完全には解明されていない。

近年、5例のくも膜下出血後の神経原性肺水腫のケースシリーズで乳酸アシドーシスを認めることが報告された(1994年Mayer)。413例のくも膜下出血症例を対象に入院24時間以内のバイタルサインや採血結果などの調査では、arterio-alveolar gradient, 血清重炭酸値、血糖値、平均血圧が3か月後の死亡および神経学的予後不良(modified Rankin Scale 4-6)と関連すると報告されている(2004年Claassen)。この結果から、Subarachnoid hemorrhage Physiologic Derangement Scoreを作成し、死亡および神経学的予後不良と関連することが示されている。

これらの研究に基づき、くも膜下出血後の乳酸値上昇は早期神経原性肺水腫と相関する仮説を立てた。本研究の目的は、非外傷性くも膜下出血後の乳酸アシドーシスと神経原性肺水腫との関連を明らかにすることである。

**方法：**日本医科大学付属病院高度救命センターに救急搬送された非外傷性くも膜下出血の症例140例を対象とし、後方視的研究を行った。早期発症型神経原性肺水腫を発症した患者群(NPE group)と発症しなかった患者群(non NPE group)に2分し、Mann-Whitney *U*-testを用い2群間で比較検討を行い、さらにMultivariable logistic regression analysisを行った。

**結果：**救急要請から病院到着までの搬送時間は中央値32分(23-38分)であった。NPE groupとnon NPE groupの特徴として平均血圧は121.3 [109.0-144.5] vs. 124.6 [108.7-142.6] mm Hg,  $P = 0.96$ で有意差を認めなかった。一方、pHおよび重炭酸イオンはnon NPE groupに比しNPE groupにおいて有意に低値であった(pH, 7.33 [7.28-7.37] vs. 7.39 [7.35-7.43]);  $P = 0.002$ ;  $\text{HCO}_3^-$ , 20.8 [18.6-22.6] vs. 22.8 [20.9-24.7] mmol/L;  $P = 0.01$ )。血清乳酸値はNPE groupで54.0 [40.3-61.0] mg/dLであり、non NPE group 28.0 [17.0-37.5] mg/dLに比し、有意に高値であった( $p < 0.001$ )。多変量解析においては、若年、グルコース高値、乳酸値高値が早期神経原性肺水腫と関連があることが示された。

**考察：**くも膜下出血後の乳酸値の上昇の要因として、産生亢進とクリアランスの低下が挙げられる。急性循環不全により嫌氣的代謝が亢進し、これにより乳酸産生亢進が起きている

ることが考えられる。今回の研究では後方視的研究のため、心エコーで心機能の評価は検討できなかったが、神経原性肺水腫を伴わない患者群に比し、伴う患者群において心エコーで Ejection fraction の低下、および壁運動異常が有意に頻回に起こることが報告されている。本研究においても、平均血圧に有意差は認めなかったが、微小な循環不全は起こり、組織への酸素の供給が低下し、嫌気性代謝が亢進し、その結果乳酸産生亢進が起こったと考えられる。

また、神経原性肺水腫を伴わない患者群に比し、伴う患者群において血中カテコラミン濃度が有意に高いことが報告されている。くも膜下出血後カテコラミンサージが起き、大量のカテコラミンは $\beta_2$ レセプターを介し骨格筋の $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase の活性化と同時に好氣的解糖の亢進を惹起し、乳酸産生の亢進が起きていると考えられる。

クリアランス低下に関しては、乳酸は主に肝臓で代謝されていることから肝機能障害が原因の1つとして考えられるが、多変量解析で関連があることは示されておらず、乳酸値上昇は肝機能障害に伴う可能性は低いと考える。

以上本研究において、乳酸アシドーシスとくも膜下出血後の早期神経原性肺水腫の関連が明らかとなった。