

原 著

ICGを用いたショック蘇生時のモニタリング

松戸市立病院救急部

木村 真一、吉岡 伴樹、田中礼一郎
松山 重成、坂野 勉、渋谷 正徳

要 約

【目的】 インドシアニングリーン (ICG) の分布容積 (ICGスペース) と排泄速度定数 (K_{ICG}) を、容量減少性ショック蘇生時の指標とする。**【対象】** 容量減少性ショック14例。**【方法】** ショック3~72時間後のICGスペースと K_{ICG} の推移、各指標とBEとの関係を検討する。**【結果】** 3例は、発症後6~12時間に、両指標とBEが低下し、24時間までに回復した。死亡例は、ICGスペースも低下したが、とりわけ K_{ICG} とBEが著しく低下した。 K_{ICG} とBEとは高度の相関を示した。**【結語】** PVを0.040 l/kgに保ち K_{ICG} を正常 (0.18/分以上) に維持することを、蘇生目標とするのが適切である。

り、年齢は5~60 (39±16) 歳であった。感染例および心、腎、肝に基礎疾患を認める例は除外した。なおショックは、収縮期血圧が90mmHg未満、もしくは40mmHg以上の低下が、30分以上持続したものと定義し、血圧低下が生じた起点を発症時 (0時間) とした。ショック持続時間は5.3±3.7時間 (30分~14時間) であった。11例は救命されたが、2例はショックから離脱しえず、各々6時間、9時間30分で死亡した (以下死亡例)。また1例はショックからは回復したが、脳挫傷による脳死にて、第8病日に死亡した。

はじめに

容量減少性ショックにおいて、蘇生のための簡便な指標として、ベースエクセス^{1,2,3,4)} (以下BE) や血清乳酸値⁵⁾ 等のモニタリングが提案されてきた。これらは、ショックによって生ずる組織の低酸素状態を示す⁶⁾ が、容量減少や臓器灌流の低下を直接に評価したものではない。昨今インドシアニングリーン (以下ICG) の分布容積 (以下ICGスペース) は血漿容積に等しい⁷⁾ との報告がなされ、すでに臨床応用が始められている。同時にこの方法では、ICGの排泄速度 (以下 K_{ICG}) が求められる。本研究では、ICGスペースを全血漿灌流量、 K_{ICG} を肝の灌流量の指標と考え、容量減少と臓器灌流の低下とを同時に評価し、ショックにおける蘇生目標を設定することを目的とした。

対 象 (図1)

容量減少ショック14例 (男性10:女性4) であ

No.	年齢	性別	体重	損傷・疾患	ショック持続時間 (hrs)
救命例					
1	35	M	65	脾挫傷、後腹膜血腫	0.5
2	25	F	50	子宮頸管裂傷	1.0
3	60	M	60	出血性胃潰瘍	1.5
4	32	M	97	骨盤骨折、膀胱破裂	2.0
5	55	M	60	回腸腸間膜裂傷、腹腔内出血	3.0
6	51	F	40	出血性胃潰瘍	4.0
7	30	M	80	骨盤骨折、第12胸椎損傷	6.0
8	5	F	22	左肩部、右足部切断	6.5
9	27	M	70	脾挫傷、血胸、肝挫傷	7.0
10	58	M	47	脾挫傷、血胸	6.0
11	24	M	64	骨盤骨折、右大腿骨骨折、脳挫傷	8.0
12	51	M	40	3度広範囲熱傷(40%)、気道熱傷	14.0
死亡例					
13	44	M	70	脾挫傷、血胸	(6.0)
14	52	F	48	骨盤骨折、肝挫傷、腹腔内出血、脾挫傷	(9.5)

図1 対象

性別: M / 男、女。
死亡例の (ショック持続時間) は、ショック発症から死亡までの時間を示す。

治療

収縮期血圧100mmHg以上、尿量1.0ml/hr/kg以上、ヘマトクリット値30%を目標とし、8例に観血的止血術(開腹5、開胸2、断端形成術1、4例に経カテーテルの内腸骨動脈塞栓術を行い、3例は非観血的に加療した。6例には、3~10 μ g/min./kgのドパミンを持続静注し、うち2例には、エピネフリン0.13 μ g/min./kg)を用いた。他の8例はカテコラミンを要さなかった。発症後12時間の水分投与量(ただし死亡例は死亡までの総投与量)は、総和が、12655 \pm 8269ml(3370~34830ml)、赤血球MAP液と新鮮凍結血漿の合計は、4546 \pm 5393ml(0~18350ml)であった。また動脈血酸素分圧80mmHg以上、動脈血炭酸ガス分圧45mmHg未満を維持するように、呼吸管理を行い、8例には機械呼吸を行った。

方法

ICG 25mg(ジアグノグリーン[®];第一製薬)を、蒸留水10mlで溶解し、中心静脈ルートから注入した。注入前、注入後3,5,7,9分に、動脈ルートより2.0mlづつの採血を行い、検体は血漿分離し、注入前血漿をブランクとし、4検体の血漿ICG濃度の測定を行った。ICG濃度は、波長805nmでの吸光度を測定し(UV2200;島津)、あらかじめ作成した検量線から計算した。4点のICG濃度(以下C(t)と略す)を、最小二乗法により、予測式:C(t)=Co \times exp(-K_{ICG} \times t){Co;初期濃度、t;注入後時間(分)}にあてはめ、CoとK_{ICG}(/min.)を求めた⁷⁾。計算は、tを独立変数(X)、log_eC(t)を従属変数(Y)する線形回帰分析(p<0.05)により、傾き-K_{ICG}とY切片log_eCo及びX、Yの相関係数rを得た。分布容積=25/Co/体重(ml/kg)をICGスペースとした。またK_{ICG}の正常範囲は0.18以上⁸⁾とした。発症後3、4、6または12時間に初回測定を行い、以後24、36、48、72時間に、連続的に測定した。同時に動脈血ガス分析を行ない(278 Bood Gas System;チバコーニングダイアグノスティックス)、BEを求め、ICG

スペース及びK_{ICG}との関係を検討した。測定値は、平均 \pm 標準偏差で示した。相関関係は線形回帰分析を行い、p<0.05を有意とし、相関係数rを得た。計算にはすべて、パーソナルコンピューター(Macintosh LC 630; Apple,USA)を用いた(Stat View SE+Graphics I;Abacus Concepts, USA)。

結果

1) 予測式の有効性の検討: X、Yの相関係数rは、0.962以上(0.995 \pm 0.007)で常に高く、実測濃度は、予測式に非常によく一致した。

2) ICGスペースの経時的推移(図1): 症例1~9(以下安定例)は、大きな低下はなく、常に40.0ml/kg(以下単位省略)以上を維持した。症例10~12(以下低下例)は、6ないし12時間に低下し、24~48時間に回復した。最低値は、症例10が36.7(6時間)、症例11では30.2(6時間)、症例12では25.5(12時間)であった。死亡例も、症例13が35.0(4時間)、症例14が31.5(6時間)と低値を示したが、低下例と有意な差はなかった。

2) K_{ICG}の経時的推移(図2): 安定例は全例、常に正常値(0.181~0.326/分)(以下単位省略)を示したが、低下例は、ICGスペースとともに低下し、24~48時間に、ICGスペースの回復とともに上昇した。最低値は、症例10は、0.161(6時間)、症例11では、0.099(6時間)、症例12では、0.120(12時間)であった。死亡例では、症例13が、0.057(4時間)、症例14が、0.040(6時間)と、低下例より著しく低かった。

3) ICGスペースとBE(図3)
ICGスペースの増加に伴い、BEも上昇する傾向がみられたが、ICGスペースとBEには強い相関はみられなかった。ICGスペースが40.0を維持する限りは、BEに大幅な低下はなかったが、ICGスペースが40.0を下回ると、BEが-10.0mEq/l未満の高度アシドーシス例がみられるようになった。とくに死亡例では、BEの低下が高度であり(-26.0 \pm 1.8mEq/l)、救命例とは大きく解離していた。

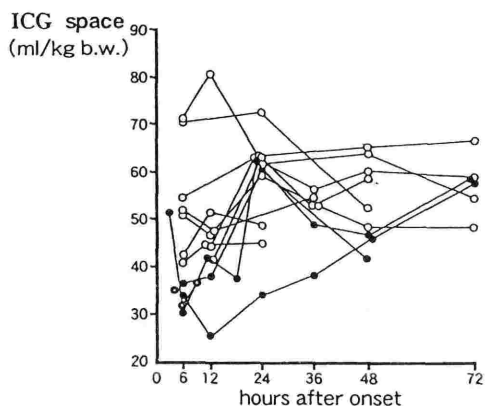


図2 ICGスペースの経時的推移

症例1～9の9例では、ICGスペースが常に40以上に保たれた(安定例:○)。症例10～14の5例では、ICGスペースは40未満に低下したが、症例10～12の3例(●)では24～48時間までに、40以上に回復した。残り2例(◎)は、ICGスペースが40未満のまま死亡した。低下例と死亡例では、ほぼ同じ時間に測定したICGスペースに明らかな差はない。

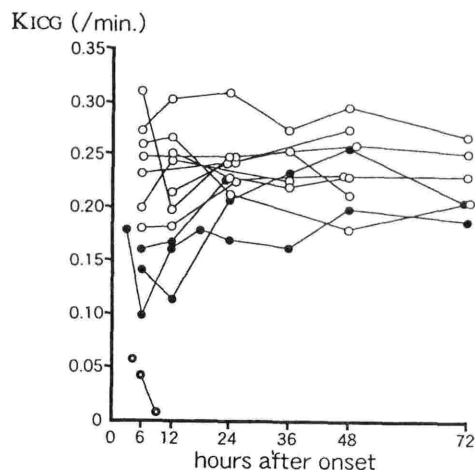


図3 K_{ICG}の経時的推移

ICGスペースが40未満に低下しなかった安定例(○)は常に正常範囲(0.18以上)に保たれた。一過性にICGスペースが低下した低下例(●)では、ICGスペースの変化にとまらぬ、K_{ICG}は、救命例から解離し著しく低い。

が、低下例では、K_{ICG}が正常を下回り(0.154±0.035/min.)、BEもより低下(-8.1±4.9mEq/l)した。死亡例では、K_{ICG}は極端に低く(0.034±0.026/min.)、BEは著しく低下(-26.0±1.8/min.)した。

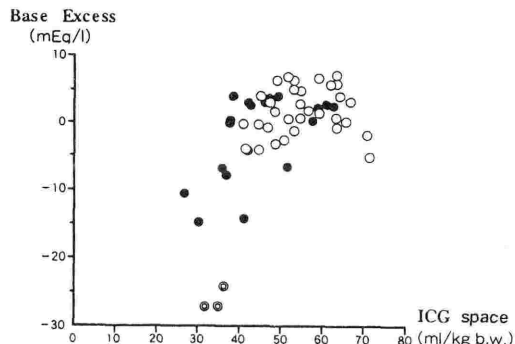


図4 ICGスペースとBEとの関係

安定例(○)、低下例(●)、死亡例(◎)。ICGスペースが40ml/kg b.w.を下回ると、BEの著しい低下がみられるようになる。ICGスペースとBEの間には強い相関関係はみられず、死亡例(◎)の解離が目立つ。

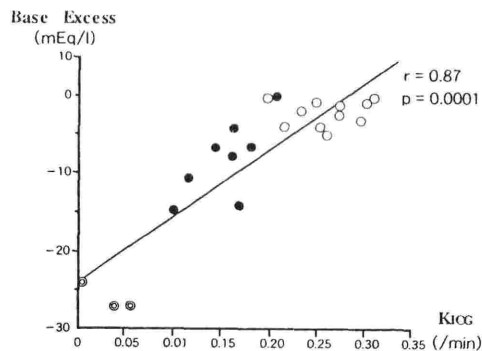


図5 K_{ICG}とBEとの関係

安定例(○)、低下例(●)、死亡例(◎) 両指標間には強い相関関係がみられる。死亡例(◎)では、高度の肝機能障害と代謝性アシドーシスが同時に起こっている。

4) K_{ICG} と BE (図4)

代謝性アシドーシス (BE≤0) を示した時点での、K_{ICG}とBEとの関係を見ると、両者間には高度の正の相関(r=0.87、p<0.05)がみられた。安定例では、K_{ICG}は正常値(0.260±0.036/min.)で、BEも軽度の低下(-2.2±1.7mEq/l)にとどまる

1) 方法の検討

標識物質を静注すると、当初血漿との混和により濃度は急速に減少し、混和が完了すると、排泄相に移行する。この排泄相で血漿濃度を数回測定し、濃度変化を適当な予測式にあてはめ、時間ゼロの濃度(C₀)を推定し、濃度の低下分を補正する方法(以下外挿法)が、EB以来用いられてきた⁹⁾。エバンズブルー(以下EB)は、排泄

相では緩やかに濃度が減衰し、24時間でようやく50%が排泄される⁹⁾ため、数時間毎の測定は不可能であり、¹³¹I-アルブミンもベッドサイドでの扱いは困難である。そうしたなか、動物実験で、ICGスペースがEBと同様、血漿容積測定に利用できる⁷⁾ことが報告され、昨今臨床でも用いられるようになってきた^{8,9,10)}。ICGにおいても、外挿法が用いられ、投与量をCoで徐した値が分布容積、すなわちICGスペースになる。しかし、これをショックに用いる場合、次の2つの問題点が考えられる。第一は、ICGは血漿にだけ分布するのかという点である。一般に血漿に分布する薬物は、血管の透過性亢進の影響をうけ血管外に漏出し、Coが小さくなり、計算上分布容積が増大するとされている¹¹⁾。EBについては、色素が腹水や浮腫液中に検出されないことと、その種の誤差は外挿法により縮小されるとの理由で、ほとんど無視できる^{9,12)}とされている。ICGの場合、10分で90%以上が肝から排泄される¹³⁾という、EBとは比較にならないほど排泄が速いため、仮に血管外漏出があっても、色素濃度の変化にほとんど影響を与えないと予想される。またICGは大部分が血漿蛋白と固く結合し¹³⁾、色素が単独で循環しているのではないため、こうした危惧は広範囲熱傷のような蛋白漏出の極めて顕著な例に限定される。しかし症例12では、予測されるICGスペースの過大評価とは逆に、ICGスペースは終始非常に低かった。第二に、ショックでは、血流速度の減少、肝血流や肝機能の低下が起こることが予想されるが、これにより実測濃度が予測式に合わなくなる恐れがある。EBでは、心不全例において、血漿との混和に通常より時間を要し、排泄相への移行が遅くなる⁹⁾ことが報告されているが、ICGについてのデータはない。しかし今回、実測濃度が式(1)に非常によく一致することが確認できた。従ってショックにおいても、予測式が同様に適応できると考えた。

2) ICGスペースについて(図2)

動物実験では、出血性ショックで、ICGスペースの減少が遷延する¹⁴⁾ことが報告されているが、臨床例でICGスペースがどの程度低下するのか

は十分に知られていない。ICGスペースが低下した症例10~14は、ショック持続時間は6時間以上であったが、ショック持続時間が6時間以上に達しながら、ICGスペースが減少していない例も3例あり、血圧、尿量の推移が、ICGスペースの変化を必ずしも反映するとはいえない。ICGスペースが大幅に減少した2例(症例11,12)をみると、ICGスペースと血圧、尿量との間には、明らかに時間的なずれがみられた。骨盤骨折例11では、経カテーテルの両側内腸骨動脈塞栓術を施行し、血圧は80~100mmHgを維持し、尿量も多かったことから、ショックからの離脱途上にあると考えたが、突如心停止(6時間)をきたした。この心停止の時期に、ICGスペースは30.2と、最低値を示していた(図4)。また広範囲熱傷例12では、血圧は来院時より維持され、中心静脈圧も乏尿時出24mmHgと高かったが、ICGスペースは終始低かった。しかも乏尿期間中には、26.3といっそう低下していた(図5)。これら自験例では、ICGスペースが血管内容量の減少を示唆していたが、血圧、尿量はそれを反映しなかった。また血圧、尿量の場合だけでなく、中心静脈圧や心拍出量からみて、出血性ショックを離脱していても、なおICGスペースは回復していないことが、実験で観察されている¹⁴⁾。したがって本法をショック中に用いる場合、ICGスペースは、従来の心行動態の指標とは必ずしも一致しないことを念頭におかねばならない。臨床経過とからみるかぎり、40.0ml/kgを安全域、30.0ml/kgを危険域とみることができると考えられた。また安定例と低下例のICGスペースの差が明らかなのは6~12時間であり、24時間以降では、差がほとんどなくなる(図1)ことから、測定タイミングにも留意する必要がある。ただICGスペースには一定の正常範囲がなく、死亡例と低下例との間には差がみられないため、ICGスペース単独では、予後予測を行うには不十分であると考えられた。

3) K_{ICG} について(図3)

K_{ICG} は肝、細胞のICG取り込み機能と肝血流との双方の影響をうける指標である⁸⁾が通、常は15分値や V_{max} といった、肝の予備能を知る検査とし

下した。動物実験では、出血性ショックにより ICG クリアランスの低下が遷延する^{16,17)}とされているが、容量減少性ショック例では、ICG スペースと K_{ICG} は、合い呼応して柔軟に変化することが示された。ただし、 K_{ICG} が回復しなくなった場合は、不可逆的な肝細胞傷害の進行が考えられ、予後は不良である。繰り返しショックに曝すことで、動脈血中ケトン体比の回復が徐々に遷延し、ついには戻らなくなる¹⁸⁾との動物実験も、同様のことを示しており、肝細胞機能の柔軟な回復力が、救命を左右すると考えられる。実際 ICG クリアランスの低下は、外傷¹⁹⁾や外科症例²⁰⁾において、予後不良の徴候とされているため、肝細胞傷害すなわち、 K_{ICG} が永く低下した状態を招かないことが、容量減少性ショックの蘇生目標として重要であると考えられた。

4) BE との関係

容量減少性ショックでみられるの低ベースエクス(以下 BE)の低下は、一般に組織の灌流不全に起因する変化であり、輸液の目安^{3,4)} や予後予測の指標^{1,2)} として利用できることがすでに報告されているため、本研究では ICG スペースと BE とを比較した。ICG スペースが 40.0 を境に下回ると、高度の代謝性アシドーシスがみられるようになったが、全体では、ICG スペースと BE に相関はみられなかったことより、ICG スペースの減少がそのまま代謝性アシドーシスの程度を決定するわけではない。ショックでみられる代謝性アシドーシスは、乳酸の蓄積によるもので、増加した乳酸は肝にて代謝され消失する²¹⁾。従って肝での乳酸クリアランスの低下が、代謝性アシドーシス形成の一端を担うとの観点から、血清乳酸値の正常化までの時間を、外傷の予後決定因子とする報告²²⁾ もみられている。我々の結果では、 K_{ICG} と BE の間に良好な相関関係がみられ、代謝性アシドーシスと肝機能の関連が示された。この結果より、 K_{ICG} が肝の乳酸クリアランスを反映するとの見方も可能であるが、現在のところ不明である。ただ組織灌流不全が肝細胞機能の低下を同時にきたしていることを示し、ショックの病態のひとつを、端的にとらえた結果と考えられる。ICG を用いた

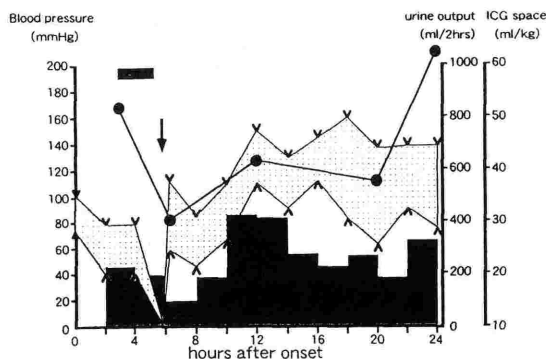


図6 循環動態と ICG スペース (症例11)

経カテーテル的両側内腸骨動脈塞栓術(■)により、尿量は十分得られていたが、発症後6時間に心停止(↓)をきたした。この時期の ICG スペース(●)は、30.2ml/kg と著減しており、血圧、尿量の推移からはかけはなれていた。

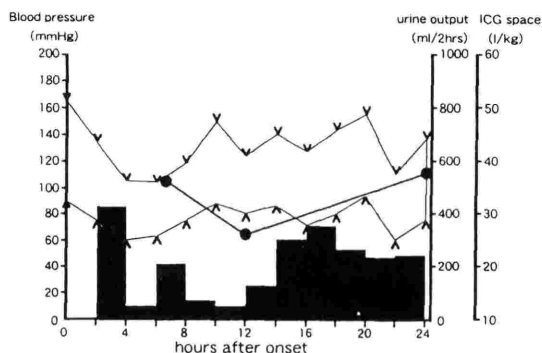


図7 循環動態と ICG スペース (症例12)

血圧は終始100mmHg以上に保たれていたが、ICG スペース(●)は常に40未満と低かった。とくに乏尿が続いた発症後12時間には、26.3の最低値を示した。しかし発症後14時間以降に尿量が著増しても、ICG スペースは未だ40に達していない。

で広く知られており、ショックにおける急性変化については知られていない。今回救命例では、 K_{ICG} は ICG スペースの減少とともに低下し、ICG スペースの増加とともに、6ないし12時間で回復した。出血性ショックでは、肝の組織内酸素分圧が維持されるため、肝細胞は傷害れにくい¹⁵⁾とされており、この低下も、血流減少による一過性の機能低下と考えられる。一方死亡例でも、低下例と同じ程度に、ICG スペースが減少したが、 K_{ICG} の低下はより急激であり、症例14では、ICG スペースの回復にもかかわらず、 K_{ICG} は逆にいっそう低

色素希釈法では、循環血漿量の指標 ICGスペースに加え、肝細胞機能の指標 K_{ICG} が同時に得られる点で、ショックにおける蘇生目標を設定する手段として、今後有用であると考えられた。

文 献

1) Rutherford EJ, Morris JA Jr, Reed GW, et al. : Base deficit stratifies mortality and determines therapy. *J Trauma* 33 : 417, 1992.

2) Davis JW, Shackford SR, Holbrock TL, et al. : Base deficit as a sensitive indicator of compensated shock and tissue oxygen utilization. *Surg Gynecol Obstet* 173 : 473, 1991.

3) Davis JW, Shackford SR, Mackersie RC, et al. : Base deficit as a guide to volume resuscitation. *J Trauma* 28 : 1464, 1992.

4) Davis JW. : The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma* 36 : 168, 1994.

5) Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, et al. : Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 40 : 218, 1996.

6) Dunham CM, Siegel JH, Weireter L, et al. : Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 19 : 231, 1991.

7) Schad H, Haider M, Brechtelsbauer H : Bestimmung des Plasmavolumens mit Indocyaningrün. *Anesthesist* 36 : 608, 1987

8) 横山泰久、鈴木寿夫、山本貞博 : C. 肝. 沖野遥、堀原一、本田西男編. 血流測定. 医学書院, 東京 1974, pp 250-260

9) Gibson JG, Evans WA : Clinical studies of the blood volume. I. Clinical application of a method employing the azo dye "Evans Blue" and the spectrophotometer. *J. Clin.*

Invest. 16 : 30 1937.

10) Busse MW, Zisowsky S, Henschen S, et al. : Plasma volume estimation using indocyanine green. A single intravenous injection method. *Anaesthesia* 48 : 41, 1993.

11) Haller M, Akbulut C, Brechtelsbauer H, et al. : Determination of plasma volume with indocyanine green in man. *Life Sci* 53 : 1597, 1993.

12) Henschen S, Busse MW, Zisowsky S, et al. : Determination of plasma volume and total blood volume using indocyanine green : a short review. *J Med* 24 : 10, 1993.

13) 高田寛治 : 1. 薬物動態的 1- コンパートメントモデル 薬物動態学, 薬業時報社, 東京, 1985, pp3 - 49

14) Senn LY, Karlson KE, Brooklyn NY : Methodologic and actual error of plasma volume determination. *Surgery* 44 : 1095, 1958.

15) 新谷富士雄 : A. 流れを測定する原理 図説色素希釈法, 南山堂, 東京 1986, pp1-15

16) Wang P, Ba ZF Lu MC, et al. : Measurement of circulating blood volume in vivo after trauma-hemorrhage and hemodilution. *Am J Physiol* 266 : R 368, 1994.

17) Soini HO, Takala J, Nordin Aj, et al. : Peripheral and liver tissue oxygen tensions in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 20:1330, 1992.

18) Wang P, Ba ZF, Morrison MH, et al. Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline on hepatocellular function after trauma hemorrhage and resuscitation. *Surgery* 112 : 451, 1992.

19) Wang P, Ba ZF, Burkhardt J, et al. : Measurement of hepatic blood flow after severe hemorrhage : lack of restoration despite adequate resuscitation. *Am J Physiol* 266 : R 368, 1994.

20) 鳶原康行 : 肝ミトコンドリア機能よりみ

た、出血性ショック及びエンドトキシン
ショック. 日外宝. 52 : 460, 1982.

21) Gottlieb ME, Stratton HH, Newell JC,
et al. : Indocyanine green. Its use as an
early indicator of hepatic dysfunction follow-
ing injury in man. Arch Surg 119 : 264,
1984.

22) Kholousky AM, Pollak D, Matsumoto
T : Prognostic significance of indocyanine
green clearance in critically ill surgical
patients. Crit Care Med 12 : 115, 1984.

23) Mizock BA, Falk JL : Lactic acidosis in
critical illness. Crit Care Med 20 : 80, 1992.

24) Abramson D, Scalea TM, Hitchcock
R, et al. : Lactate clearance and survival fol-
lowing injury. J Trauma 35 : 584, 1993.