

指定演題1

食道癌周術期における血管内水分量

小竹良文

慶応義塾大学医学部麻酔学教室、一般集中治療室

要 旨

食道癌周術期に客観的な輸液の指標として pulse-dye densitometry による循環血漿量 (PV_ICG) とブドウ糖初期分布容積 (IDVG) が如何なる変動を示すかを、プロスペクティブに検討した。食道癌根治術 20 症例を対象として麻酔導入後、手術終了後および集中治療室在室中毎朝、上記の測定を行うとともに、炎症性メディエーターの血中濃度も合わせて定量した。平均して術中 3000ml のプラスバランスとなったが PV_ICG、IDVG いずれも低値をとり、非機能的細胞外液の増加を反映した。第三病日に負の水分バランスを来した時点で両者とも増加し、refilling を反映した。血管透過性亢進を示唆するとされる両者の比の増加は第三病日に認められ、より早期に認められる炎症性メディエーターの血中濃度の増加とは一致しなかった。

背 景

食道癌根治術は大きな侵襲であり、周術期には慎重な輸液管理が必要とされる¹⁾。また排血管を主体とする血管透過性の亢進が認められる²⁾。

Pulse-dye densitometry (DDG analyzer、日本光電) は採血を必要とせず、経皮的に ICG 濃度の変化を測定することによって心拍出量、循環血液量、ICG 血漿消失率を測定しうる装置であり、周術期の輸液管理に有用である可能性があるものの、本装置を用いた食道癌根治術周術期における循環血液量についての報告は見あたらない。

一方、石原らは採血による PV-ICG (plasma volume by ICG) およびブドウ糖初期分布容積 (IDVG) を比較することによ

って血管内容量および血管透過性を評価しうることを報告している³⁾。

本研究では、pulse-dye densitometry および IDVG を用いて食道癌周術期の体液量および血管透過性の変化を経時的に調査し、さらに血管透過性亢進と血中炎症性メディエーター濃度との関連をプロスペクティブに検討することを目的とした。

対象および方法

当院において 2000 年 5 月から 2001 年 2 月までの期間に食道癌根治術を受け、術後一般集中治療室において術後管理をうけた患者 23 例を対象とした。本研究は当院倫理委員会の承認を受け、対象患者には研究内容を説明の上、口頭にて了承を得た。

〈周術期管理〉

術中管理については以下のような方針に基づいた管理を行った。すなわち、持続硬膜外 block 併用による亜酸化窒素-酸素-セボフルラン麻酔とし、適宜筋弛緩薬を投与し、調節呼吸とした。胸部操作中は吸入気酸素濃度を上昇させるとともに、Broncho-cath (マリックロット) を用いた一側肺換気を行った。硬膜外腔への局所麻酔薬投与は担当麻酔科医の判断で行った。術中輸液に関しては、酢酸カリリング液 5-6ml/kg/hr および 5% 血漿タンパク製剤 2-3ml/kg/hr 投与を原則とし、出血に対してはヒドロキシエチルスターチ投与にて対処し、Hb>9 g/dl を維持できるように適宜輸血を施行した。血圧低下あるいは尿量減少に対してはドパミン持続投与によって対処した。

術後は通常の気管チューブに入れ替えた後、集中治療室にてプロポフォール持続投与

による鎮静下に Pressure support 併用の SIMV mode にて呼吸管理を継続した。第一病日に酸素化および血行動態が安定していることを確認した上で自発呼吸トライアルを実施し、必要な条件を満たした場合に人工呼吸から離脱した。術後の輸液に関しては当院外科のプロトコールに準拠した輸液を行った。

〈測定項目〉

循環血液量 (BV_ICG) を pulse-dye densitometry (PDD、DDG-2001、日本光電) を用いて非侵襲的に測定した。測定に当たってはフィンガープローブを用い、同時に動脈血採血を行い、血液ガス分析装置 ABL-725 (ラジオメーター) を用いて測定した Hb 濃度を入力した。さらに得られた循環血液量をヘマトクリットにて補正し循環血漿量 (PV_ICG) を算出した。また動脈血の一部から血漿を分離し、凍結保存の後、後述する血漿中炎症性メディエーターの定量に用いた。また、石原らの報告による IDVG 測定も同時に施行した。具体的な測定方法は既報に基づいて行った^{3,8)}。BV および IDVG 測定は麻酔導入後 (Preop)、集中治療室入室後 (Endop)、および第1、第2および第3病日朝 (1, 2, 3 POD) に施行した。BV 測定時に分離凍結保存した血漿中の IL-6、IL-8 および好中球エラスターゼ濃度を ELISA 法によって定量した。

〈統計学的分析〉

結果は特に示さない限り、平均±標準偏差で表示した。統計学的検討には一元配置分散

分析法を用い、有意水準を $p < 0.05$ とした。有意差を認めた場合には Student-Newman-Keuls 法によって post-hoc 分析を行った。統計学的分析には Prism (Ver 4, Graphpad, USA) を用いた。

結果

研究期間中に 23 例の対象となる症例があり、このうち胃管による消化管再建が不可能であった症例および出血のため再開胸を必要とした症例、計 3 例を除外し、それ以外の 20 例を検討対象とした。患者背景および周術期因子を表 1 に示した。各測定時点の間に生じ

表 1. 背景因子および周術期因子

*: 吻合部リークにより気管切開を施行し、6日間の呼吸管理を必要とした。

| | |
|--------------------|-----------|
| 年齢 (歳) | 59 ± 7 |
| 性別 (男性/女性) | 19/1 |
| 手術時間 (分) | 592 ± 161 |
| 人工呼吸期間 (日) (平均、範囲) | 2.5 (1-6) |
| 術後合併症 (有*/無) | 1/19 |

た水分投与量、尿量、ドレーン排泄量および投与量から尿量、ドレーン排泄量を減じて得られる水分バランスを表 2 に示した。術中、水分バランスが平均 3050ml プラスとなり、術直後から第 2 病日までは水分バランスに大きな変化がなく、第 2 病日から第 3 病日にかけ

表 2 周術期水分出納

| | 術 中 | 1POD まで | 2POD まで | 3POD まで |
|--------------------------|-------------|------------|------------|-------------|
| 晶質液 (ml) | 4340 ± 1360 | 1480 ± 560 | 3160 ± 680 | 2720 ± 480 |
| In 膠質液 (ml) ^a | 820 ± 660 | 230 ± 230 | 170 ± 230 | 110 ± 180 |
| 同種血 (U) ^b | 3 ± 4.1 | 0.6 ± 1 | 0.2 ± 0.6 | 0.1 ± 0.5 |
| 尿量 (ml) | 1450 ± 710 | 1680 ± 790 | 2530 ± 830 | 3330 ± 920 |
| Out ドレーン排液 (ml) | 870 ± 620 | 470 ± 250 | 770 ± 470 | 650 ± 370 |
| 水分バランス | 3050 ± 1490 | -340 ± 730 | 40 ± 920 | -1080 ± 930 |

各 BV および IDVG 測定の間水分バランスを平均±標準偏差で表示。a: ヒドロキシエチルスターチ、血漿蛋白製剤、新鮮凍結血漿、血小板などを含む。b: 水分バランスの算出に当たっては同種血 1 単位を 120ml で計算した。

て水分バランスが有意にマイナスに転じた。

DDG analyzerによって測定したBV_ICGはpreop、postop、1POD、2POD、3PODそれぞれの時点で80.8 ± 11.7ml/kg、65.8 ± 25.7 ml/kg、72.7 ± 12.9 ml/kg、77.6 ± 18.4 ml/kg、82.4 ± 17.2 ml/kgであった。これらからHctを用いて補正して得られたPV_ICGおよびIDVGの結果を図1に示した。両者とも術前から第2病日までは有意な変動を示さず、術中に生じたプラスの水分バランスがこれらの測定項目には反映されなかった。第3病日には両者の有意な増加を認めた。血管透過性の指標とされるPV_ICG/IDVGは、術早期には上昇しなかったが、第3病日に増加し、血管透過性亢進を示唆する0.45を上回った(図2)。

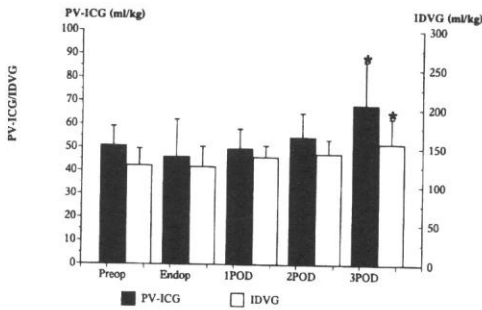


図1. PV_ICGとIDVGの経時的変化。

結果は平均±標準偏差で表示。

*: Preopに対してp<0.05の有意差あり。

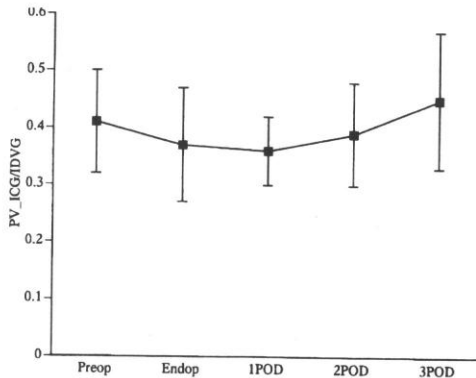


図2. PV_ICG/IDVGの経時的変化。

結果は平均±標準偏差で表示。

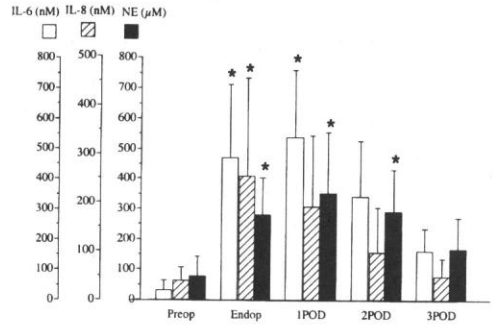


図3. 血漿中IL-6, IL-8および好中球エラスターゼ濃度の経時的変化。

結果は平均±標準偏差で表示。

*: Preopに対してp<0.05の有意差あり。

図3に血漿中の炎症性メディエーター濃度を示した。炎症性メディエーター血中濃度は術直後および第1病日に有意な上昇を認めた。第3病日には導入直後のレベルに回復した。これらのメディエーターの最高値と3日目のPV_ICG/IDVG ratioの間には有意な相関を認めなかった。

考 察

本研究の結果、以下の事実が明らかとなった。食道癌根治術中に生じるプラスの水分バランスはDDG-analyzerによって測定するBV_ICG、PV_ICGおよびIDVGには反映されなかった。一方、第3病日前後の水分バランスがマイナスに転じる時期にはBV_ICG、PV_ICGおよびIDVGの増加が認められた。血管透過性の指標としての有用性が指摘されているPV_ICG/IDVGは、炎症性mediatorが高値をとる手術直後には有意な上昇を示さず、逆に炎症性mediator濃度が低下してくる第3病日に増加した。

食道癌根治術は開胸開腹操作を伴うため、大きな手術侵襲を来すことは従来から指摘されている^{1,9)}。中でも周術期の輸液管理に関しては肺合併症を予防するためにいわゆるドライサイドの輸液を推奨する意見と、酸素供給量維持を重視するウェットサイドの輸液を提唱する意見とがあり明確な結論は得られて

いない。いずれにせよ経時的に客観的に循環血液量を測定した報告はわずかである^{7, 10, 11)}。このうち国元らの報告はCOHbを標識として用いており、高い精度が期待できるものの侵襲度が高く、一般的な方法とは言い難い。またIshihara、Suzukiらが用いているPV_ICGおよびIDVGはICG、ブドウ糖といういずれも安全性の確立された標識を用いる点、および両者の比較によって血管透過性の評価が可能な点で注目に値すると考える。本研究では後者の低侵襲という利点をさらに追求するため、BV_ICGを自動的に測定しうるDDG-analyzerを用いて検討した^{12, 14)}。今回得られた結果はこれらの既報と同様であり、非侵襲的かつ自動測定が可能なDDG-analyzerも臨床的に有用な循環血液量モニターである可能性を示唆するものと考えられる。

一方PV_ICG/IDVG比を用いた血管透過性の評価は予想と若干異なる結果が得られた。Reid et al.は食道癌手術直後における肺間質へのタンパク質の蓄積すなわち肺毛細血管の透過性亢進と血漿中好中球エラスターゼ濃度とが有意に相関することを報告している²⁾。一方、Ishihara et al.は敗血症患者と急性心筋梗塞患者においてPV_ICG/IDVG比が有意に異なり、PV_ICG/IDVG比が0.45以上の場合、血管透過性の亢進が示唆されると報告している³⁾。本研究で定量した炎症性mediatorのうち、IL-6およびiL-8は術直後に最高値をとり、血漿中好中球エラスターゼについても第一病日に最高値をとった。一方、PV_ICG/IDVG比の平均値が0.45を上回ったのは第3病日であり、炎症性mediatorの推移とは異なることが明らかとなった。この相違に関してはいくつかの可能性が考えられる。まず敗血症と食道癌周術期の炎症反応の程度に差があることが挙げられる。Ishihara et al.の症例はすべて明らかな感染巣を有する症例で、本研究の対象患者よりも高度の炎症反応が生じていた可能性が高い。より軽度でコントロールされた侵襲である予定手術周術期には血管透過性亢進の程度も軽度である

可能性が高い。次に好中球エラスターゼなどの炎症性mediator濃度の変化と血管透過性亢進に時間的なずれがある可能性がある。Reid et al.あるいはIshihara et al.らの研究でも経時的な変化は報告されておらず、食道癌術後の血管透過性亢進の推移に関しては今後の検討が必要であろう。

本研究はobservational studyであり、循環血液量測定の結果を周術期の循環管理の指標としうるかどうかを検討したわけではない。但し、術中3000ml程度、水分バランスがプラスとなってもBV_ICG、IDVGのいずれもが減少傾向を示したこと、さらに第3病日、尿量の増加がみられ、いわゆるrefillingの時期を迎えた段階でBV_ICG、IDVGのいずれもが増加したことは注目に値する。本研究からはBV_ICGあるいはIDVGの目標値を決定することは不可能であるが、多くの症例で、術後の経過として本報告でみられたような推移をするであろうと予想する。Suzuki et al.は食道癌術直後に、IDVGが105ml/kg以下を示した症例では循環血液量不足による低血圧を示す頻度が多いと報告している⁷⁾。本報告においてpostopおよび1PODにおけるPV_ICG/IDVG比の平均はそれぞれ0.37、0.36であり、低血圧発生のリスクはPV_ICGに換算すると39ml/kgに相当する。Hctを27と仮定するとBV_ICGが53ml/kgが低血圧発生の閾値と考えられる。今回検討した症例の中に本条件に該当する症例が4例有り、いずれも術直後に積極的な輸液投与を必要としている。従ってドライサイドの管理をめざす場合でもBV_ICGを55ml/kg程度には維持しないと安定した血行動態が維持できない可能性が予想される。

結 語

食道癌周術期にDDG analyzerおよびIDVGによる循環血液量評価を経時的に行ったところ、術直後には有意なプラスの水分バランスにもかかわらずこれらの指標は術前より低下した。一方、refillingの時期にはこれ

らの指標が増加し、臨床経過をよく反映した。PV_ICG/IDVG比から見た血管透過性の変化は血漿中炎症性メディエーター濃度の推移とは一致せず、その評価に当たっては注意が必要である。

References

1. Tandon S, Batchelor A, Bullock R et al. Peri-operative risk factors for acute lung injury after elective oesophagectomy. *Br J Anaesth* 2001; 86: 633-8.
2. Reid PT, Donnelly SC, MacGregor IR et al. Pulmonary endothelial permeability and circulating neutrophil-endothelial markers in patients undergoing esophagogastrectomy. *Crit Care Med* 2000; 28: 3161-5.
3. Ishihara H, Matsui A, Muraoka M et al. Detection of capillary protein leakage by indocyanine green and glucose dilutions in septic patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 620-6.
4. Ishihara H, Iwakawa T, Hasegawa T et al. Does indocyanine green accurately measure plasma volume independently of its disappearance rate from plasma in critically ill patients? *Intensive Care Med* 1999; 25: 1252-8.
5. Ishihara H, Suzuki A, Okawa H et al. The initial distribution volume of glucose rather than indocyanine green derived plasma volume is correlated with cardiac output following major surgery. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1441-8.
6. Ishihara H, Suzuki A, Okawa H et al. Comparison of initial distribution volume of glucose and plasma volume in thoracic fluid-accumulated patients. *Crit Care Med*

- 2001; 29: 1532-8.
7. Suzuki A, Ishihara H, Okawa H et al. Can initial distribution volume of glucose predict hypovolemic hypotension after radical surgery for esophageal cancer? *Anesth Analg* 2001; 92: 1146-51.
8. Ishihara H, Okawa H, Iwakawa T et al. Does indocyanine green accurately measure plasma volume early after cardiac surgery? *Anesth Analg* 2002; 94: 781-6.
9. Baudouin SV. Lung injury after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2003; 91: 132-42.
10. 石原弘規, 鈴木朗子, 高村かおり. ブドウ糖初期分布容量は術後の細胞外液移動を反映するか? *日本集中治療医学会雑誌* 1998; 5: 203-10.
11. 国元文生, 関本研一, 長谷川義治 et al. 術中輸液管理の再評価 食道癌手術患者の循環血液量の変化. *日本臨床麻酔学会誌* 2001; 21: 361-4.
12. Iijima T, Iwao Y, Sankawa H. Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry: comparison with (131)I-HSA analysis. *Anesthesiology* 1998; 89: 1329-35.
13. Ueyama H, He YL, Tanigami H et al. Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 91:1571-6.
14. Imai T, Mitaka C, Nosaka T et al. Accuracy and repeatability of blood volume measurement by pulse dye densitometry compared to the conventional method using 51Cr-labeled red blood cells. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1343-9.