

シンポジウム DDG の臨床

消化管穿孔患者の重症度予測

高澤 知規

群馬大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座麻酔神経科学

はじめに

近年、ICG (インドシアニングリーン) を用いた色素希釈法による血液量の測定装置が開発され、DDG アナライザという名で発売された。DDG アナライザは心拍出量、循環血液量、そして色素血漿消失率の三つのパラメータが、ほぼ非侵襲的に測定可能である点が特徴であり、それらのパラメータは臨床の場で体液管理の指標として利用されている。我々は、DDG アナライザの臨床応用の一例として、消化管穿孔患者の重症度の評価を行ったので本稿にて紹介する。

DDG アナライザによって測定できるパラメータの測定原理を図 1、2 に示す。

1. 研究の目的

消化管穿孔による汎発性腹膜炎をきたした患者は循環動態が不安定であり、麻酔科医は患者の状態の迅速な把握と、それに基づいた全身管理が求められる。消化管穿孔患者の重症度評価には APACHE II スコアが有用であることが報告されている¹⁾²⁾。DDG アナライザの測定値は、患者の重症度を正しく反映するだろうか？ 研究の目的は、APACHE II により評価した患者の重症度と DDG アナライザにより測定したパラメータを比較検討することである。

2. 対象と方法

消化管穿孔による緊急開腹手術のために全身麻酔を受けた患者 13 名を対象とした。患者は、 59.8 ± 14.4 (36~82) 歳、男性 9 名、女性 4 名であった。穿孔部位は盲腸 5 名、胃 3 名、S 状結腸 2 名、十二指腸、胆嚢、および卵巣各 1 名であった。(表 1)

導入にあたっては血圧の変動に留意し、プ

ロポフォル 1~2 mg/kg あるいはケタミン 1 mg/kg と臭化ベクロニウム 0.11~0.16 mg/kg を投与した後に気管内挿管を行い、原則として酸素 (33~50%)、セボフルランで維持した。13 例のうち 7 例は硬膜外麻酔を併用し、4 例はフェンタニルを投与したが、いずれの処置も測定後に行った。測定には DDG アナライザ (DDG-2001®、日本光電、東京) を用い、麻酔導入から 10-30 分後の、手術開始前の循環の安定した時点で ICG 血漿消失率 (K_{ICG})、心拍出量 (CO)、循環血液量 (BV) を測定した。測定はプローベを鼻翼に固定し、末梢静脈路より ICG 20 mg を投与した後、生理食塩水 20 ml をフラッシュして行った。APACHE II スコアは手術室入室時のデータをもとに算出した。

Shippy ら³⁾は、ICU の患者において ¹²⁵I により測定した BV と、平均血圧、心拍数、ヘマトクリット、中心静脈圧、肺動脈楔入圧および熱希釈法により測定した CO の間には、いずれも相関が見られなかったことを報告している。また、飯島⁴⁾は、BV の指標とされる前負荷は、臨床においては左房圧、肺動脈楔入圧、中心静脈圧などの圧系のパラメータにより評価されているが、これらから BV を推定する際に、測定者の主観が入ってしまう可能性を指摘し、それに代わり DDG アナライザの測定値から算出した CO/BV が、心機能と前負荷のバランスを表す客観的な指標となることを報告した。そこで我々は、APACHE II スコアにより評価した患者の重症度との比較として、従来用いられてきた患者の循環動態を表す指標ではなく、肝血流量を反映する値である K_{ICG} と CO/BV を用いた。測定値は平均値±標準偏差で表し、相関係数の検定は $p < 0.05$ を有意とした。

図1 心拍出量(CO)の測定原理

図は色素濃度図 dye densitogram の測定開始後 90 秒までの早期成分で、この波形から心拍出量を測定する。この面積と、注入色素量、流量の間には、 $I = Q \times \text{Area D}$

I : 注入色素量 (mg)
Q : 流量 (L/sec)

Area D : 色素濃度図の面積 (sec·mg/L) の関係がある。

これにより、心拍出量は $\text{CO (L/min)} = 60 \times I/\text{Area D}$ として求められる。また、色素注入時点から、Area D の重心までの時間が平均循環時間(MTT: mean transit time)となる。

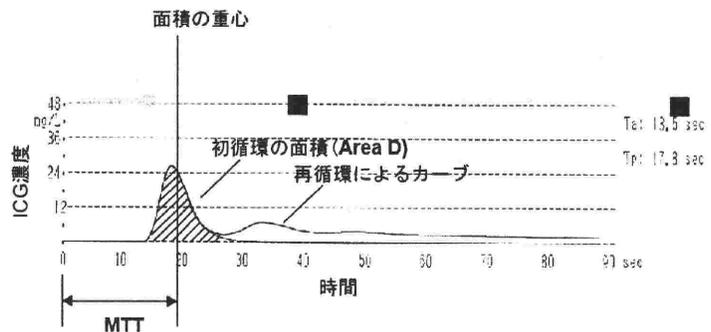


図2 ICG 血漿消失率(KICG)、循環血液量(BV)の測定原理

図は色素濃度図の測定開始後 15 分までの後期成分で、縦軸は ICG 濃度の対数表示となっている。この波形から、血漿消失率と循環血液量を計算する。

ICG 濃度はほとんど肝臓のみにより排泄され、血液中の濃度はおよそ指数減衰を示す。この減衰の傾きが、血漿消失率である。血漿消失率は肝臓の異物排泄能を反映する。この指数減衰線を外挿し、平均循環時間(MTT)での濃度を求めれば、肝臓により排泄され

ずに血液中に希釈されたとした場合の薄められた色素濃度 D0 が分かり、循環血液量を計算できる。循環血液量は、色素注入量 = 薄められた容積×薄められた濃度により求められる。

$I = BV \times D0$ I : 注入色素量 (mg) BV : 循環血液量 (L) D0 : 薄められた色素濃度 (mg/L)

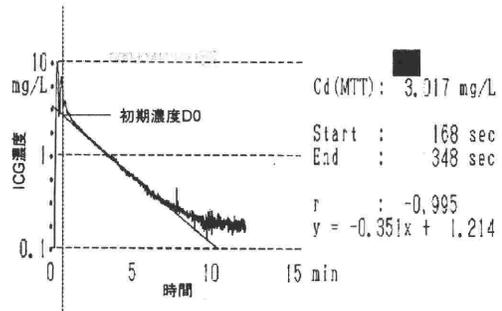


表1 患者データ

患者	年齢	性別	穿孔部位	身長 (cm)	体重 (Kg)	APS	K (1/min)	BV (L)	CO (L/min)	CO/BV (1/min)
1	77	男	盲腸	170	46	7	0.30	4.73	6.27	1.33
2	58	男	胃	164	58	6	0.28	5.67	6.96	1.23
3	48	女	卵巢	158	59	8	0.24	5.95	8.00	1.34
4	46	男	盲腸	173	62	3	0.24	4.04	4.88	1.21
5	82	男	胆嚢	165	60	11	0.16	5.51	9.59	1.74
6	58	男	十二指腸	165	55	7	0.30	5.19	8.10	1.56
7	36	女	盲腸	153	49	8	0.34	5.36	7.89	1.47
8	78	女	S状結腸	150	50	12	0.21	3.49	5.89	1.69
9	42	男	胃	170	60	2	0.35	6.63	7.73	1.17
10	66	男	S状結腸	159	50	12	0.21	3.81		
11	59	男	胃	165	52	4	0.23	2.71	3.72	1.37
12	70	男	盲腸	160	68	5	0.36	5.54	8.65	1.56
13	58	女	盲腸	155	58	6	0.21	4.12		

APS: APACHE II score

3. 結果

K_{ICG} 、CO、BVの平均値はそれぞれ、 0.26 ± 0.06 (range 0.16~0.36)、 7.00 ± 2.04 (range 3.72~9.59) L/min、 4.83 ± 1.12 (range 2.71~6.63) Lであった。APACHE IIスコアの低い患者(軽症者)と高い患者(重症者)の典型的な色素濃度図を示す(図3)。KICGは、APACHE IIスコアの低い患者(患者A)においては高値を示した。APACHE IIスコアとKICGの間には相関がみられた(図4)。また、APACHE IIスコアとCO/BVとの間にも強い相関が認められた(図5)。しかし、COやBVとAPACHE IIスコアの間には相関が認められなかった。(CO vs APACHE II: $r = 0.20$, BV vs APACHE II: $r = 0.34$)

図4 KICGとAPACHE II scoreの関係

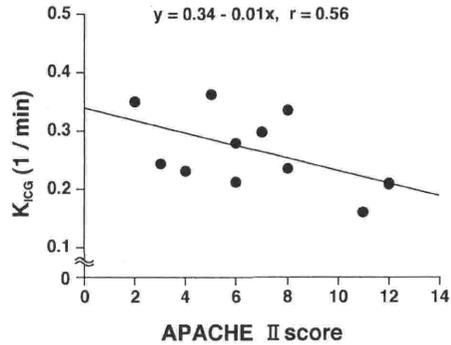


図5 CO / BV と APACHE II score の関係

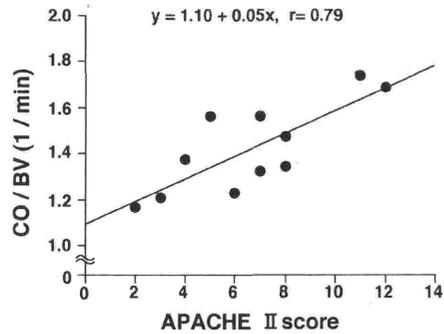
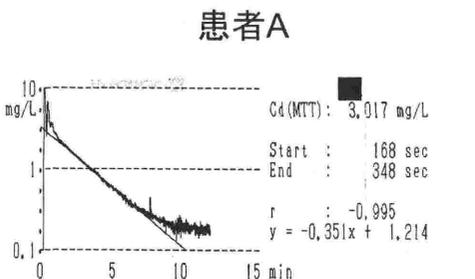
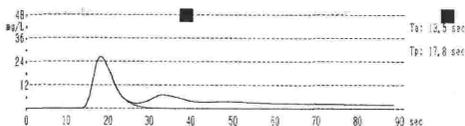


図3 APACHE IIスコアの低い患者(A)と高い患者(B)の典型的な測定データ

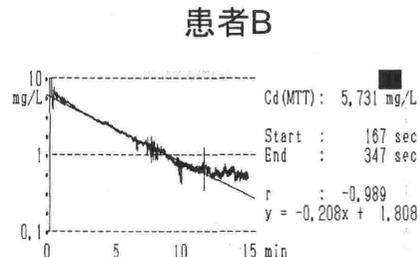


$K = 0.351$
 $BV = 6.63$

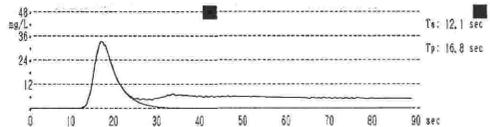


$C.O = 7.73$

患者A: 42歳 男性、胃穿孔、
APACHE IIスコア=2



$K = 0.208$
 $BV = 3.49$



$C.O = 5.89$

患者B: 78歳 女性、S状結腸穿孔、
APACHE IIスコア=12

4. 考察

我々は、ICG を用いた循環血液量のモニターの測定値が、消化管穿孔患者の APACHE II スコアによる重症度評価と相関することを示した。敗血症の患者における循環動態については、心拍出量や圧系のパラメータと患者の予後とは関係がなかったという報告がある⁶⁾⁷⁾。しかし今回測定した K_{ICG} や CO / BV は患者の重症度と相関が見られたことから、DDG アナライザは消化管穿孔患者の重症度を推定することを可能にし、適切な周術期管理を行う上で有用といえる。

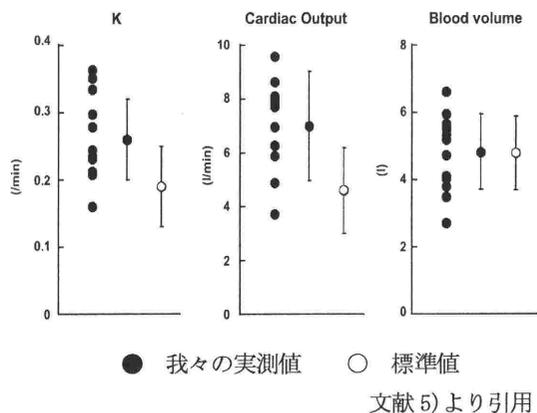
なお今回は、消化管穿孔患者の重症度の指標として、APACHE II スコアを使用した。患者の APACHE II スコアは 7.0 ± 3.2 (range 2 ~ 12) と比較的低い値であった。これは手術室入室時のスコアであるため、入室までの処置によって患者の状態が改善傾向にあったことが一因と考えられる。また、敗血症患者の APACHE II スコアは他の ICU 入室患者に比べて、実際の重症度から推定される値よりも低くなる⁸⁾ことも関係しているかもしれない。

CO は、健常人の平均値に比べ増加していた (図 6)。代償期の敗血症性ショックの患者は、CO は正常かまたは増加することが報告⁹⁾されており、代償期にあった患者が多かったと考えられる。 K_{ICG} の平均値が正常値 (0.168 ~ 0.206) よりも高かったのは、CO の高い患者が多かった影響が考えられる。図 4 に示したように、APACHE II スコアの高い患者ほど K_{ICG} は低値を示し、さらに、APACHE II スコアと、CO で標準化した K_{ICG} (K_{ICG} / CO) の間にも負の相関がみられた ($K_{ICG} / CO = 0.059 - 0.003 \times APACHE II$ スコア, $r = 0.71$) ことから、重症患者では CO に占める相対的な肝血流量が減少していると考えられる。

前述したように、CO の平均値は健常人の平均値よりも高かった一方で、体重あたりの BV の平均値は 86.4 ± 18.4 ml/kg と、DDG アナライザを用いて、50% N_2O 、1%セボフルランによる麻酔中に測定した平均値 (男性: 85.1 ± 15.9 ml/kg、女性: 80.5 ± 15.4 ml/kg)¹⁰⁾ に近いものであった。図 5 に示したように、APACHE II スコアの高い患者ほど CO / BV が増

加していた。しかし、CO と APACHE II スコア、BV と APACHE II スコアにはいずれも相関がみられなかった。以上より、重症患者ほど CO と比較した時の相対的な BV が減少していることになる。これは、重症患者では、術前の輸液や心拍数の増加によって CO は比較的保たれるものの、血管外スペースへの血漿の漏出が原因で、相対的な BV の不足が生じるためと考えられる。これまでの報告では、重症な敗血症の患者において CO は生存者と死亡者で差がなく、心機能と患者予後との関連性は低かった⁶⁾⁷⁾。モデル動物を用いた実験では、CO はエンドトキシン暴露 10 時間後においては増加しているが、20 時間後には正常に戻るという報告¹¹⁾や、48 時間たっても増加したままであるという報告¹²⁾がある。また、ICG により測定した BV は、エンドトキシン暴露後 10 時間後までは変化がなく 20 時間後に減少することが報告¹³⁾されている。したがって、エンドトキシン暴露からの経過時間が長い動物は、CO に比べ BV が減少していることが予想される。

図 6 我々の測定値と標準値との比較



周術期における患者のリスクの指標としては ASA の分類が汎用されている。ASA の分類は、客観的なデータを基にして行うわけではないため、簡便ではあるが患者のリスクを詳細に分析するには適さない。一方、APACHE II system は 1985 年の Knaus らの報告¹⁴⁾以来、欧米や本邦において最も普及している ICU・救急部収容患者の普遍的な重症度および予後

評価法である。また、消化管穿孔の患者において APACHE II スコアが術後の死亡率や合併症の発生率の予測に有用であったとの報告¹⁾²⁾や、治療方法の選択に有用であったとの報告¹⁵⁾がある。したがって消化管穿孔の患者の重症度評価に APACHE II スコアを用いるのは妥当だと考えられる。

DDG アナライザは、パルス式色素希釈法 (pulse dye densitometry) を用いたモニターで 1997 年に開発された。このモニターによる測定値は、これまでの測定のスタンドラードとなっている ¹³¹I で測定された BV とよく相関する¹⁶⁾ことや、熱希釈法による CO とよく相関することが報告¹⁷⁾されている。しかし、測定原理として脈波を利用しているために、ショック時など末梢循環不全の際には正確に測定することが不可能となる場合がある¹⁸⁾。そこで我々は指先用のプローブではなく、末梢循環が悪い場合でも比較的正確に測定することが可能な鼻翼用のプローブを用いて測定した。それでも正確に測定できない症例は対象から除外した。また、BV や K_{ICG} の正確な測定のためには、被験者の循環動態が約 6 分間安定している必要がある。そこで測定時期として循環動態の変動する可能性のある導入直後や手術中は避け、導入後で手術開始前の比較的循環の安定する時期を選択した。セボフルランは、収縮期血圧が維持されている状態であれば肝機能や肝血流には影響を及ぼさない¹⁹⁾ため、麻酔による K_{ICG} への影響は無視できると考えられる。

本研究は消化管穿孔によって緊急手術を行った患者を対象とした。したがって、APACHE II スコアが示すように、敗血症としては比較的軽症の患者が多かったと考えられる。しかし、重症の患者においては脈波の正確な検出が不可能になることが考えられるため、DDG アナライザによる重症度評価は困難となる可能性がある。また、DDG アナライザによる測定値と、熱希釈法による CO およびラジオアイソトープを用いた BV の測定値の比較は消化管穿孔の患者で行っているわけではない¹⁶⁾¹⁷⁾ことや、ラジオアイソトープを用いた BV の測定値自体の正確性への疑問も指摘²⁰⁾されて

いることから、この病態において DDG アナライザによる測定値が真の値を反映しているかどうかは不明であり、さらなる研究が必要である。

消化管穿孔で緊急手術を受ける患者において、APACHE II スコアと、ICG の血漿消失率および心拍出量と循環血液量の比との間には相関があり、これらの測定は消化管穿孔患者の重症度評価に有用だといえる。

本文と図の一部は、高澤 知規 他「インドシアニングリーンを用いた血漿消失率、循環血液量、心拍出量の測定による消化管穿孔患者の重症度予測」麻酔 54 巻 3 号 260-264, 2005 より引用した。

参考文献

- 1) Schein M, Grecelter G, Freinkel Z et al. APACHE II in emergency operations for perforated ulcers. *Am J Surg* 1990 ; 159 : 309-13.
- 2) Lee FY, Leung KL, Lai BS et al. Predicting mortality and morbidity of patients operated on for perforated peptic ulcers. *Arch Surg* 2001 ; 13 : 90-4.
- 3) Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WC. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984 ; 12 : 107-121.
- 4) 飯島 毅彦. 循環血液量とはどんなパラメータなのか?—パルス式希釈法とその可能性—. *Lisa* 1998 ; 5 : 48-53.
- 5) Iijima T, ueyama H, Oi Y et al. Determination of the standard value of circulating blood volume during anesthesia using pulse dye-densitometry: a multicenter study in Japan. *J Anesth* ; 19 : 193-198.
- 6) Friedman G, Berlot G, Kahn RJ et al. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 1995 ; 23 : 1184-93.
- 7) Baker J, Coffernils M, Leon M et al. Blood

- lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991 ; 99 : 956-62.
- 8) 八木 正晴, 妙中 信之, 藤野 裕士 他. APACHE IIによるわれわれのICU収容患者の重症度評価. *ICUとCCU* 1991 ; 15 : 955-9.
 - 9) Parrillo JE. Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1471-77.
 - 10) Iijima T, Ueyama H, Ishihara H et al. Determination of the standard value of circulating blood volume in multi-center uniform measurement by using pulse dye-densitometry. *Anesthesiology* 2003 A-595 (Abs).
 - 11) Wang P, Ba ZF, Chaudry IH. Hepatic extraction of indocyanine green is depressed early in sepsis despite increased hepatic blood flow and cardiac output. *Arch Surg* 1991 ; 126 : 219-24.
 - 12) Murphey ED, Traber DL. Cardiopulmonary and splanchnic blood flow during 48 hours of a continuous infusion of endotoxin in conscious pigs : A model of hyperdynamic shock. *Shock* 2000 ; 13 : 224-9.
 - 13) Wang P, Ba ZF, Tait SM et al. Alterations in circulating blood volume during polymicrobial sepsis. *Circ shock* 1993 ; 40 : 92-8.
 - 14) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. APACHE II ; a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985 ; 13 : 818-29.
 - 15) Mani C, Borah C, Krishna SV et al. The role of APACHE-II triaging in optimum management of small bowel perforations. *Trop Doct* 2001 ; 31 : 198-201.
 - 16) Iijima T, Iwao Y, Sankawa H. Circulating blood volume measured by pulse dye densitometry: Comparison with ¹³¹I-HAS analysis. *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1329-35.
 - 17) Imai T, Takahashi K, Fukura H et al. Measurement of cardiac output by pulse dye densitometry using indocyanine green: a comparison with the thermodilution method. *Anesthesiology* 1997 ; 87 : 816-22.
 - 18) 青野 純, 古野 敬子, 植田 味佐 他. インドシアニングリーン負荷試験を用いた麻酔中の肝機能変化に対する検討-5:セボフルレンとNLA-. *麻酔* 1994 ; 43 : 894-7.
 - 19) 小林 直樹. パルス式色素希釈法(pulse dye densitometry)による循環血液量ならびに心拍出量、色素排泄能測定 of 技術的側面. *Lisa* 1998 ; 5 : 462-9.
 - 20) Barker SJ. Blood volume measurement: the next intraoperative monitor? *Anesthesiology* 1998 ; 89 : 1310-2.