

シンポジウム DDG の臨床

ブドウ糖初期分布容量

石原弘規

弘前大学医学部麻酔科

1. ブドウ糖初期分布容量の測定

ブドウ糖は生体内に生理的に存在し、その少量投与は安全であるが、糖代謝の影響を受けるとの理由から希釈式の体液量測定指示薬として用いられてこなかった。しかし我々は少量のブドウ糖(5g)を中心静脈から静注して得られるブドウ糖初期分布容量 (initial distribution volume of glucose, 以下 IDVG) を体液量評価の一つの重要なパラメータとして提唱してきた¹⁾。IDVG は少量のブドウ糖 (5g) を中心静脈より急速に静注し、投与後 3～7 分の動脈血漿ブドウ糖濃度を測定し、投与直前濃度と各時点の濃度較差を 1 分画モデルに当てはめて算出する。IDVG は血漿量と脳、肺、心、肝、腎などの血流に富む部分の組織間液量を反映することをこれまで細胞外液量測定に用いられている蔗糖と雑種犬を用いた実験で比較し明らかにしてきた。即ち、IDVG は中心部細胞外液量を反映する。IDVG は浮腫や末梢循環不良など末梢循環の影響を受けず、またブドウ糖投与前の血糖値や、インスリン持続投与などによる算出への影響を無視でき、著しい高血糖や虚血性中枢神経系障害を除いて、日常の臨床の場面で短時間に測定可能である。その正常値は 110～130ml/kg であり、150ml/kg 以上では著明な増加、100ml/kg 以下では著明な低下である。循環動態が安定している ICU 患者 25 名で 30 分後の反復測定における IDVG の再現性を検討したところ、ブドウ糖投与直前の血漿ブドウ糖濃度は 1 回目の 141 ± 37(SD) (48～202)mg/dl から 2 回目の 165 ± 41 (54～170)mg と増加が認められたが (p<0.01)、その反復測定の差異は 0.08 ± 0.64 (2SD)L と良好な再現性が認められた²⁾。また 1 分画モデルを用

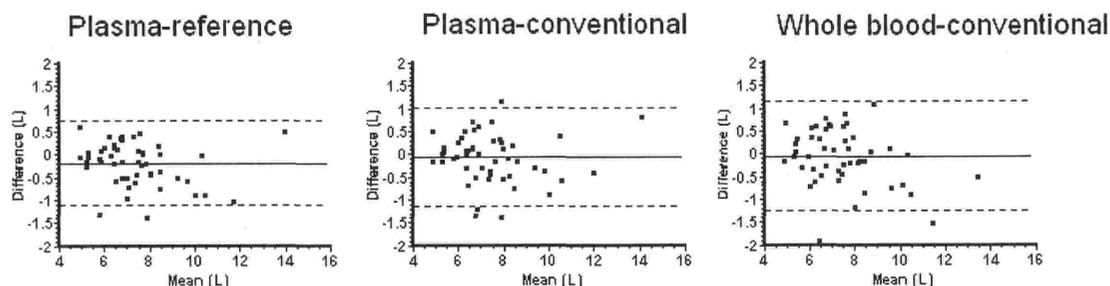
いた IDVG 算出には 3～7 分の反復採血が必要であったが、ブドウ糖投与直前と投与後 3 分の血漿ブドウ糖濃度の較差のみで 1 分画モデルの IDVG を推測できることが判明している。即ち、以下の式により算出可能である³⁾。

$$\text{IDVG 推定値(L)} = 24.4 \times e^{-0.03 \times \Delta\text{G1-3min(mg/dl)}} + 2.7$$

$\Delta\text{G1-3min}$ はブドウ糖 5g 投与直前の血漿ブドウ糖濃度を基準にした投与後 3 分における血漿ブドウ糖濃度の増加分 (各ブドウ糖濃度の増加分による IDVG 推定値の換算表は参考文献 4 を参照) である。1 分画モデルとこの推定値との差は 150 のサンプルで 0.03 ± 0.43 (SD) L であり⁴⁾、この推定 3 分値は 1 分画モデルの代用になると考えられた。これは血漿量測定の指示薬として用いられている ICG では、その消失係数が肝機能等により大きく影響を受けるが、ブドウ糖投与後早期のブドウ糖消失係数は 0.06～0.10/min 程度と個体差が少ないことに起因する。即ち、ブドウ糖投与後早期における血中からのブドウ糖消退速度には糖代謝の影響が少ないことが裏付けられる。

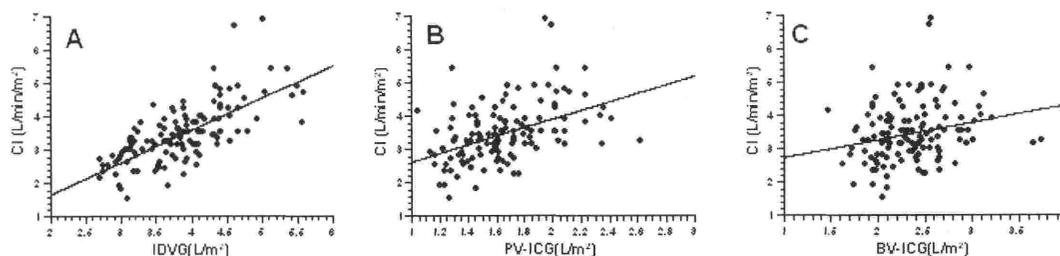
これまで我々は正確な血糖測定装置 (coefficient of variation <2%) を用いて 1 分画モデルにより IDVG (original IDVG) を算出してきたが、一般の ICU で用いられている可能性がある血液ガス分析装置に附随している血糖測定装置で IDVG 測定を検討した。即ち、血漿あるいは全血ブドウ糖濃度を測定し、3 分後の増加値より IDVG (approximated IDVG) の推定が可能か否か original IDVG と比較した⁴⁾。Original IDVG と approximated

図1. ガス分析装置に附随する血糖測定装による IDVG と original IDVG との比較 (参考文献4より引用)



左：正確な測定装置による血漿ブドウ糖濃度測定 (Plasma-reference: -0.17 ± 0.47 (SD)L)
 中央：ガス分析装置による血漿ブドウ糖濃度測定 (Plasma-conventional: -0.05 ± 0.54 (SD)L)
 右：ガス分析装置による全血ブドウ糖濃度測定 (Whole blood-conventional: -0.04 ± 0.62 (SD)L)

図2. 食道癌術後早期における各体液量と心拍出量の関係 (参考文献5より引用)



A : IDVG ($r=0.71$)、B : 血漿量 ($r=0.45$)、C : 血液量 ($r=0.23$)

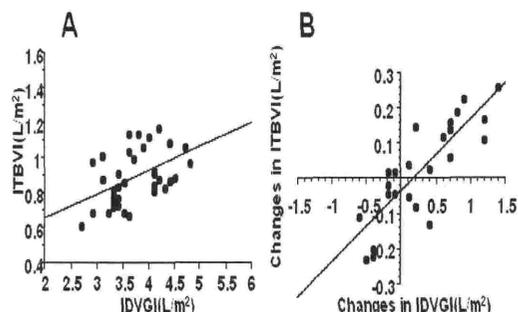
IDVG との差は血漿で -0.05 ± 0.54 (SD)L, 全血で -0.04 ± 0.62 (SD)Lであり, approximated IDVG は original IDVG と同等ではないが, 臨床上 original IDVG の推定値として十分使用できると判断された (図1)。

2. IDVG 測定の意義

これまでの研究で IDVG は鬱血性心不全を除いて心拍出量と良好な正の相関関係があることが判明している。図2には食道癌術後における IDVG、血漿量、循環血液量の各値と心拍出量の相関関係を示したが、IDVG は血漿量、循環血液量に比し相関関係が良好であった⁵⁾。一方、鬱血性心不全や心房細動などを有する患者では心拍出量に比し、比較的多い IDVG が観察されている⁶⁾。このことは心拍出量自体が IDVG を規定しているのではなく、IDVG

自体が心臓前負荷の代用になる可能性を示唆している。心臓前負荷の指標として用いられている胸郭内血液量 (ITBV) と IDVG を比較した。脱血、その後の輸液負荷を行った動物実験では ITBV と IDVG は正の相関関係を示した ($r=0.72$)⁷⁾。また Gabbanelli ら⁸⁾ も ICU 患者で日々の ITBV と IDVG が良好な正の相関関係があることを報告している。しかしその後の我々の検討では食道癌術後早期の低血圧発生時、その後の輸液負荷時に両者間に正の相関関係を認めるものの高い相関関係はなかった⁹⁾ (図3)。一方、心拍出量との関係はこの食道癌術後早期でも IDVG は良好な関係が維持されていたが、心拍出量と ITBV との関係は IDVG ほど良好でなかった。このことは左心室拡張期終末容量を規定する心臓前負荷は心拍数など他のパラメータの影響を受ける。心

図3. 食道癌術後早期における低血圧、輸液負荷時における IDVG と胸郭内血液量 (ITBV) との関係 (参考文献9より引用)



A: 絶対値 (r=0.48)、B: 変化値 (r=0.83)

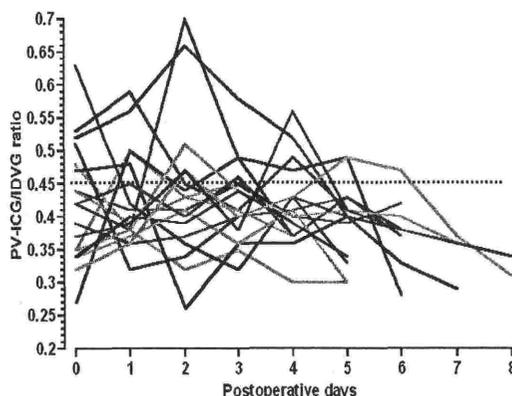
拍出量が不変であっても心拍数が低下していれば、心室の充満時間が十分取れるため、心拍数増加時に比し多くなる可能性がある。従って、IDVG が心拍出量と良好な関係が維持されていることから判断すると、IDVG は必ずしも狭義の心臓前負荷を示す容量とはなり得ないが、心拍数などの影響が少ない広義の心臓前負荷の指標となり得ると考えられる。Guyton¹⁰⁾によると、筋肉における毛細血管の血流速度に比し、水分は80倍程度の速度での毛細血管から血管外の組織間液に拡散していくと云う。水分に比しアルブミンの透過度は0.001であり、ブドウ糖の透過度は0.6であることから判断するとブドウ糖は血流速度に大きく依存せずに拡散していくことを示している。従って、その中心部細胞外液中のブドウ糖拡散には心拍出量の影響が少ないことが推察される。事実、我々の未発表のデータでも肺梗塞、右室梗塞患者で、輸液負荷前後で心係数が1.5L/min/m²程度で不変であっても輸液負荷でIDVGがさらに増加、その後の持続血液濾過透析による除水でIDVGのみが低下を示した症例を経験している。

3. DDG と IDVG の係わり

健康人でも血漿アルブミンは5%/hr程度で血管外に漏出しているが、開心術では100%、敗血症になると300%/hr程度に著しく毛細血管の透過性が亢進する¹¹⁾。血管内に投与されたICGは蛋白質に速やかに結合するため、ICG

も血管外に漏出し血管内容を過大評価する可能性がある。Valeriら¹²⁾は¹²⁵Iでラベルした血清アルブミンを指示薬として測定した血管内容量は、重症患者で過大評価されることを既に1973年に報告している。我々はこれまでICG投与後3~11分の動脈血血漿ICG濃度を1分画モデルに当てはめ血漿量(以下PV-ICG)を算出し、同時に測定したIDVGを指標として血漿量の過大評価が判明することを報告してきた¹⁾。ブドウ糖は毛細血管における蛋白質漏出の影響は受けずに血管外に拡散するため、IDVGはこのような病態でも正しく中心部細胞外液量を反映する。従って、PV-ICG過大評価はPV-ICGと同時にIDVGを測定することで把握できるのではないかと考えた。IDVGは血漿量のほかに、血流に富む組織の血管外容量(組織間液量)を反映するため、PV-ICG/IDVG比は0.3~0.5程度で体液の分布により変化しえるが、これまでの我々のエンドトキシン、ヒスタミン投与、熱傷、敗血症、食道癌術後(図4)における検討を基にすれば、過大評価が否定できるのはPV-ICG/IDVG比<0.45であり、PV-ICG/IDVG比>0.5以上では過大評価が存在する¹³⁾。この比が0.45~0.50間では過大評価かあるいは末梢組織への体液移動時であるが、仮に過大評価があったとしても測定値の誤差は臨床で大きな問題とはなり得ない。

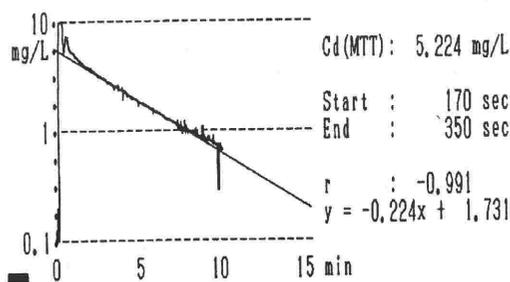
図4. 食道癌術後におけるPV-IDVG/IDVG比のICU入室中の推移



術後早期には上昇している症例が散見され、退出時には正常化している

一方、DDG の測定に使用される ICG 投与後早期 3 分間の測定間隔では、余りに短いためその測定結果に透過性亢進の影響がないと考えられている^{14,15)}。しかし DDG による循環血液量、動脈血サンプリング法による血漿量(以下 PV-ICG)、IDVG の同時測定を行った 3000 件以上の ICU 患者における我々の経験では、DDG でも循環血液量測定の過大評価が起こりえる。図 5 には我々が経験した DDG による過大評価症例(74 歳女性、体重 45kg)の ICG 消失曲線を示す。測定手技に全く問題なく、また視覚で判断する限りにおいても ICG 消失曲線には全く問題がなかった。この時の DDG による循環血液量は 4.79L(106ml/kg)であり、この時の採血法による PV-ICG とヘマトクリットから得られた循環血液量は 4.97L(110ml/kg)と DDG と大差はなかった。一方、IDVG は 6.02L(134ml/kg)と多少多いものの著しい増加ではなかった。PV-ICG/IDVG 比は 0.59 で明らかに過大評価であった。この患者は急性心筋梗塞を発症し、緊急冠動脈バイパス手術のため ICU で準備中であった。我々の経験では通常心筋梗塞発生から 24 時間以内では毛細血管における蛋白質透過性亢進は見られない¹⁷⁾が、この患者では既に発症から 30 時間を経過しており、蛋白質漏出が生じたと思われる。このように DDG 測定中には特に問題がないと思われる場合でも過大評価が起こり得るので、その結果の解釈には注意を要すると考える。

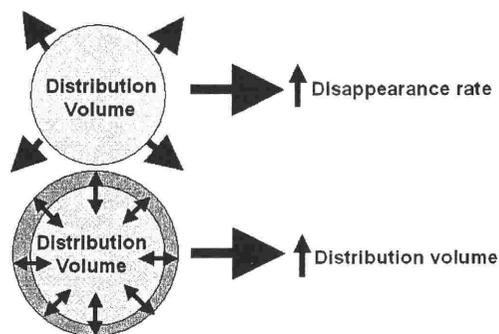
図 5. ICG25mg 中心静脈内急速投与後の DDG による ICG 消失曲線



DDG による結果では心拍出量 4.44L/分、脈拍数 65/分、平均到達度時間 20.8 秒、循環血液量 4.79L、K 値 0.244/分。

蛋白質漏出増加の際の ICG には 2 つの異なった薬物動態が考えられる。即ち、血管外へ漏出していく速度が増加する。この場合には血管外の ICG は血管内に再度戻ってこないため、ICG 消失率が増加するが、血管内容量は変化しない(図 6 上)。もう一つの機序には ICG は血管外に拡散するが、毛細血管の内外を自由に移動することが可能である。この場合には血管内容量が過大評価される(図 6 下)。我々のこれまでの血液サンプリング法による血漿 ICG 濃度の検討では過大評価がある場合には既に ICG 投与後 1 分の血漿濃度が通常より低下しており、後者の機序の関与が考えられる。しかし ICG の血漿からの消失係数増加に関しては我々の方法では検知できないものの、これまでの経験では蛋白質が漏出している病態でも必ずしも全症例で PV-ICG/IDVG 比が増大しているとは限らないことから、前者の機序の関与も大きいと思われる。

図 6. ICG の毛細血管透過性亢進時における 2 つの薬物動態



まとめ

以上これまでの研究結果より、IDVG は狭義の意味での心臓前負荷と異なるが、Frank Starling の法則による心拍出量決定の因子となりえると考えられ、心拍数や心拍出量の影響が少なく、独立した循環輸液管理の指標として日常の臨床の場で使用できると考えている。また DDG による過大評価の有無判定にも役立つと考えられる。現在、我々の ICU ではブドウ糖投与後 3 分の血漿濃度増加から得られる approximated IDVG を日々算出し、日常の輸液管理に役立てている。

参考文献

1. Ishihara H, Giesecke AH: Fluid volume monitoring with glucose dilution. Springer, Tokyo, 2007 (in press)
2. Rose BO, Ishihara H, Okawa B et al: Repeatability of measurements of the initial distribution volume of glucose in haemodynamically stable patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2004; 29: 317-323
3. Hirota K, Ishihara H, Tsubo T et al: Estimation of the initial distribution volume of glucose by an incremental plasma glucose level at 3 minutes after i.v. glucose in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 361-364
4. Ishihara H, Nakamura H, Okawa H et al : Initial distribution volume of glucose can be approximated using a conventional glucose analyzer in the intensive care unit. *Crit Care* 2005; 9: R144-R149
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: 1441-1448
6. Ishihara H, Takamura K, Koh H et al: Does the initial distribution volume of glucose reflect the central extracellular fluid volume status in critically ill patients? *Infusions-ther Transfusionsmed* 1996; 23: 196-201
7. Nakamura H, Ishihara H, Okawa H et al: Initial distribution volume of glucose is correlated with intrathoracic blood volume in hypovolemia and following volume loading in dogs. *Eur J Anaesth* 2005; 22:202-208
8. Gabbanelli V, Pntanetti S, Donati A et al: Initial distribution volume of glucose as noninvasive indicator of cardiac preload: comparison with intrathoracic blood volume. *Intensive Care Med* 2004; 30:2067-2073
9. Ishihara H, Nakamura H, Okawa H et al: Comparison of initial distribution volume of glucose and intrathoracic blood volume during hemodynamically unstable states early after esophagectomy. *Chest* 2005; 128:1713-1719
10. Guyton AC, Hall JE (2000a) *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed., WB Saunders, Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sydney, Toronto. pp 162-183
11. Fleck A, Raines G, Hawker F et al: Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet* 1985; 1:781-784
12. Valeri CR, Cooper AG, Pivacek LE: Limitations of measuring blood volume with iodinated I125 serum albumin. *Arch Intern Med* 1973;132:534-538
13. Matsui A, Ishihara H, Suzuki A et al: Glucose dilution can detect fluid redistribution following phentolamine infusion in dogs. *Intensive Care Med* 2000; 26:1131-1138
14. Imai T, Mitaka C, Koike A, 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; 26:1343-1349
15. Hahn RG: Blood glucose increments as a measure of body physiology. *Crit Care* 2005;9:155-157