

ランチョンセミナー

DDG オーバービュー

飯島毅彦

杏林大学医学部麻酔科学教室

ベッドサイドで循環血液量が測定できる DDG アナライザーが発売されてから 10 年が経過した。日本のみならず、欧州、アジア、米国の一部の大学で使用されてきた。この測定機器は肝機能の検査に使用されるインドシアニングリーンの動脈血中濃度を非観血的に連続的に測定することから心拍出量、循環血液量、肝色素排泄率を同時に求めることができる。とくに循環血液量 (BV) が測定できることが大きな特徴である。われわれ麻酔科医にとって循環血液量を管理することは重要であるが、間接的なパラメータによってのみその適正量を推定している。このモニターによりベッドサイドで BV を測定できることにより、より多くのことが明らかになると期待される。しかし、実際に使用してみるとさまざまな困難に遭遇する。忙しい麻酔の臨床の中で、測定に 6 分以上かかり、しかもその間に安定な状態を保つのはなかなか難しい。脈波が小さいときは測定誤差が無視できなくなり、実際には測定不能となることもある。以上のことから臨床研究で整ったデータを取得するのはかなり難しく根気の要る仕事となる。

本稿では特に循環血液量の臨床研究を進める上での DDG の使用上の注意点、および得られたデータを解釈するために多施設研究で得られた標準値について紹介する。さらに、国内外の臨床研究で明らかになりつつある循環血液量の生理的な調節機構について述べたいと思う。

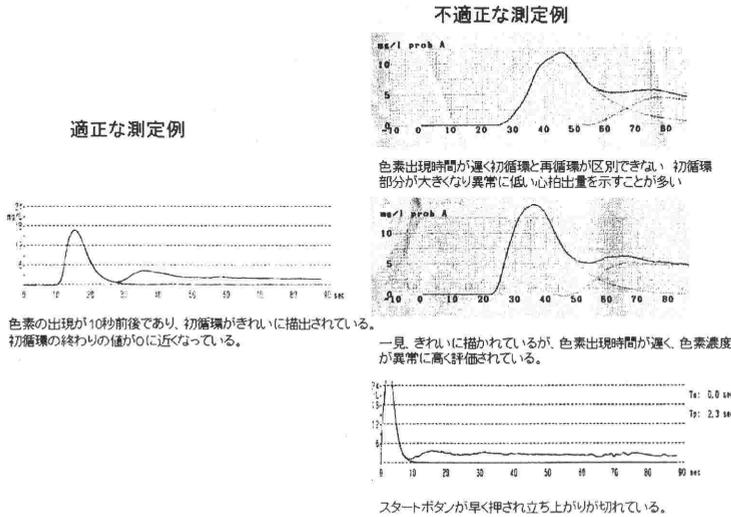
1. DDG 測定の注意点

色素希釈曲線の確認

心拍出量の算出は静脈内に投与された ICG

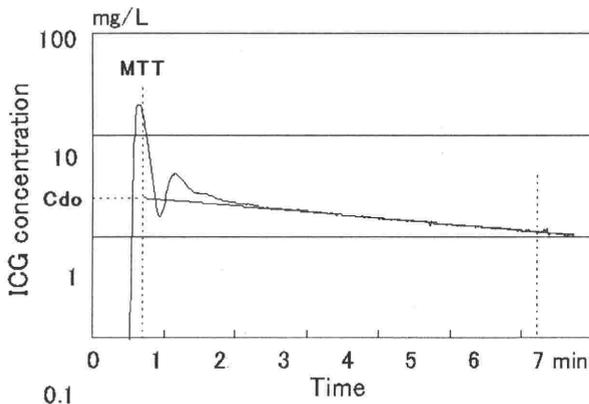
が一塊となって通過したときの初循環の曲線がきれいに描かれている必要がある。末梢循環が悪いときは、色素の出現が遅く、ゆっくりとした立ち上がりで長い時間のかかったカーブとして描かれる。心拍出量が測定できるには、末梢でも中枢の動脈と同じに色素濃度に変化しているという前提があり、このような場合は末梢で測定された濃度は中枢の動脈内で起こった一塊としての色素の通過を示しているものではないので、このような色素希釈曲線から心拍出量は算定できない。初循環部分の大きさは、心拍出量と反比例するので、このような場合には異常に低い心拍出量として表示される (図 1)。異常に低い心拍出量が表示された場合は、ICG 初循環の曲線の妥当性を検討してほしい。一般的に色素希釈法は熱希釈法と比較して心拍出量測定値は低い値を示すということが示されており、本測定法で得られた測定値はしばしば低い値をとることがある。しかしながら、その中には測定が不適切であることがあるので注意が必要である。静脈に投与され、末梢の動脈のあるプローブの部位に ICG が出現するのは、早くても 5 秒、時間がかかっても 10 数秒程度である。この出現がこれ以上遅れたときは、心拍出量を計算するための ICG 初循環の面積を求めることはできない (図 1)。集中治療室での測定などで誤差が大きいというのはこのような現象をいう。末梢循環のレベルは DDG アナライザーに脈波の大きさを示すインディケーターがあるのでそれを参照していただきたい。5 段階になっているが、1 以下の場合は色素希釈曲線がきれいに描出されないことがあるので注意が必要である。脈波が小さいからとい

図1 earlyDDG (色素希釈曲線の初循環の部)



静脈内に投与された色素は一塊としてプローブの装着されている末梢の動脈に到達する。このときにピークのあるグラフが描出される(左図)。末梢への到達が遅れたときにははだらだらしたカーブが描かれる。このようなグラフが描かれるときはこの色素濃度が中心の動脈の色素濃度を現しておらず、心拍出量を算出することはできない。

図2 循環血液量の外挿法



インドシアニングリーンは肝臓よりすばやく、指数関数的に排泄される。したがって片対数メモリのグラフ上では直線的に減衰する。この減衰した直線を外挿することにより、全身の循環血液量により希釈されたインドシアニンググリーン濃度を推定し、循環血液量を算出する。

っても色素希釈曲線がちゃんと描出できることもある。いずれにしても描出の良否を判断する必要がある。

2. 外挿した直線の適否

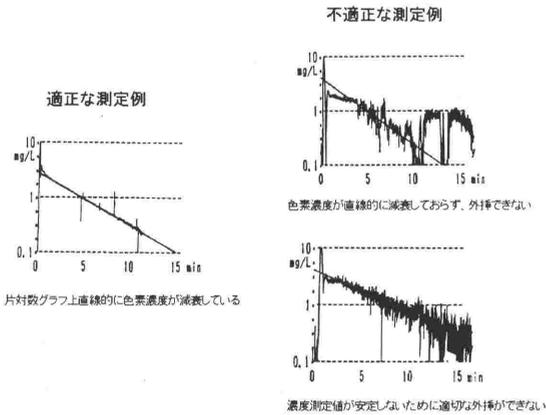
循環血液量は色素希釈曲線を片対数のグラフ上で直線外挿し、循環血液量で希釈された仮想の色素濃度を算出している(図2)。外挿の適否が誤差を生む。測定した時は必ず外挿が適切かどうかを判断する。不適切な外挿であるかを判断する明確な基準はないが、色素希釈曲線が、片対数グラフにおいて直線であるかどうか、その直線に沿って外挿線が描かれているかどうかを見る。ぎざぎざな減衰線、途中で急激な上下をしている減衰線(図

3)では正確な外挿ができないので、残念ながらこのような測定状況からは測定値は得られないと判断する必要がある。

DDG モニターは以上のように測定に際しては十分な注意が必要であり、色素希釈曲線を確認するという作業が必要なモニターである。そういう意味では誰でもが使用できるモニターであるとは言えない。また、測定時間に6分程度必要とし、その間定常状態を保つ必要もある。簡単なモニターではないが、後に述べる有益な情報を提供することもあるので臨床研究を行っている方々には根気強く使用していただきたいと考える。

図3 late DDG (色素希釈曲線のしだいに減衰していく部分) の不適切な例

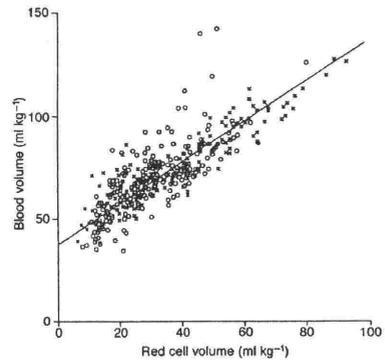
直線外挿がきれいに色素希釈曲線と一致しているとき(左図)は、測定値は信頼できるが、右図のようにぎざぎざな色素希釈曲線のように外挿が正確にできないときは循環血液量は算出できない。



3. 日本人の標準循環血液量

循環血液量は同一個体でも変化し、また個体同士の差も大きい指標であるとされている。DDG アナライザーではなく、他の方法での測定値でも個人差が非常に大きい。Jones の報告によれば、40ml/kg から 100ml/kg であり、実に 2 倍の差がある(図4)¹⁾。したがって、単なる絶対値で循環血液量の多寡を評価することは難しい。もともと、50ml/kg しかない人が 80ml/kg になったとすれば、この人にとってはかなり BV は増加しているが、100ml/kg ある人が 80ml/kg になれば BV は 20%も減少していることになる。したがって、測定値としての循環血液量を評価するには性別、年齢別などの標準値データが必要になる。2001 年に全国 8 施設においてこの標準的な循環血液量を求める共同研究が行われ、その結果が得られた²⁾。この結果もやはり Jones らの報告¹⁾と同様に個人差が大きく(図5)、やはり 40-110ml/kg と広い分布を示していた。男女差では有意差は検出されなかった(P=0.10)が、平均値では男性 85ml/kg、女性は 80ml/kg であった。このように平均値は求まったが、大きな個人差があった。また、Guyton が述べているように同一個体でも大きな変動があるようである。褐色細胞腫の小児の周術期の BV を測定した報告では術直後には 30%もの BV の増加が認められたが、手術 1 週間後には術前値に回復していることが報告されている³⁾。

図4 循環血液量と赤血球容積の相関をしめたもの



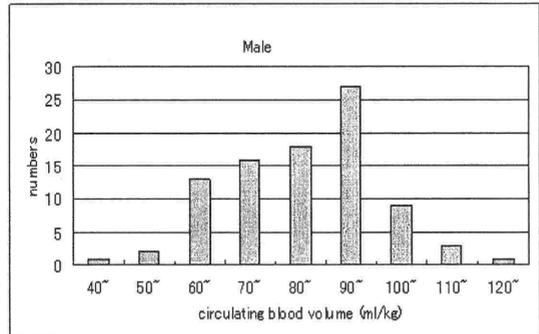
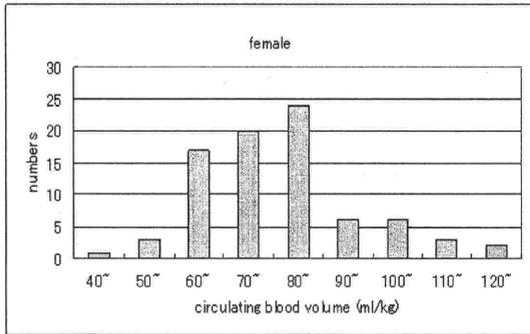
○ 新生児 * 成人

赤血球容積の相関 両者には良い相関が認められる。循環血液量が 40ml/kg から 100ml/kg の広い範囲に分布していることが良くわかる。

(Jones JG, ら Br J Anaesth 2000; 84: 226-35 より)

このように同一個体でも BV の変動のキャパシティーは大きく、変動があることが推定される。このように BV は血圧などのパラメータと異なり、個体内、個体間で大きく異なる。したがって、標準値で表わされる平均値では個人個人の BV 値を推定することは難しいと考えられる。

図5 全国8大学にて行われたDDGによる標準値調査の結果



Female 80.0 ± 13.9 ml/kg

Male 84.2 ± 15.3 ml/kg

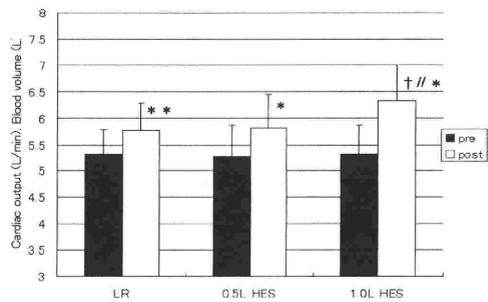
女性は80-90ml/kgにピークがあり、男性は90-100ml/kgにピークがある。アイソトープによる測定と比較して約5ml/kg程度高い値である。レンジは広く、この結果は図4のJonesらの報告と一致する。

(Iijima T, ら J Anesth 2005; 19: 193-8より)

4. 本法を用いた臨床研究から得られた知見
炎症と循環血液量

標準値調査の結果から BV は個人差も大きく、一個人でも変動があるとすれば、その値は何によってコントロールされているのであろうか？ BV は血圧や、心拍数のようにある一定の範囲で制御されているパラメータであると考えてしまいがちであるが、どうもそうではないようだ。食道がん患者では術後に呼吸器系合併症を起こすことも多いため、輸液や輸血の量を制限する傾向にある。すなわち、プラスバランスに傾かないように配慮されている。これが、BV をコントロールしていると考えてしまうようであるが、複数の施設で in-out balance あるいは前負荷のパラメータと BV の間には関係がないことが示されている^{4) 5)}。in-out balance は実際の水分出納であるが、与えられた輸液は必ずしも血管内にとどまっていなかったことがわかる。すなわち、BV として表される血管内ボリュームは閉じた系ではなく、単純な in-out balance で表されるものではないのである。もちろん、血管内にとどまることが示されている血漿増量剤である HES (Hydroxyethyl starch) は血管内容量を増やすことは実測でも示されている⁶⁾ (図6)。帝王切開を予定された患者で電解質

図6 帝王切開患者における脊椎麻酔時の容量負荷効果

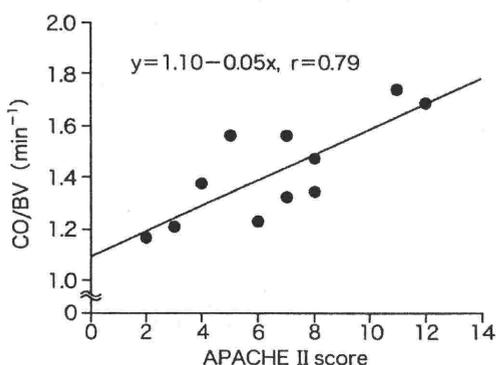


帝王切開を受ける患者への輸液負荷を乳酸加リンゲル液 1000ml、hydroxyethyl starch (HES) 製剤 500ml、1000ml に行った際の BV の変化 HES では、投与量に相当する BV の増加が認められたが、乳酸加リンゲル液ではわずかな BV 増加にとどまった。(Ueyama H, ら Anesthesiology 1999; 91: 1571-6 より改変)

液あるいは、HES を負荷した際の BV は、HES では投与量と同量の BV の増加が認められているが、電解質液での増量効果は少ない。このことから in-out balance の主体を占めている電解質液が BV の多寡にあまり寄与していないことが理解できる。

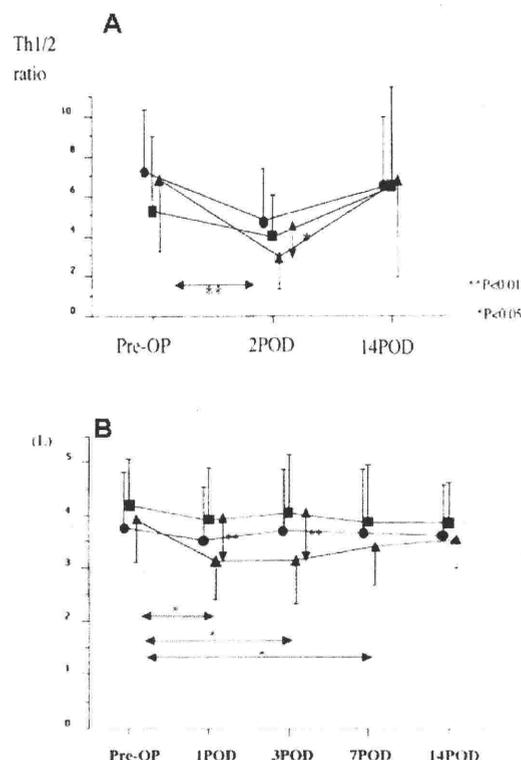
では、BVを規定しているものは何であろうか？シンポジウムでも話していただいた高澤先生が興味深いデータを示されている⁷⁾。消化管穿孔患者でBVを測定したところAPACHEスコアとCO/BVの間に有意な相関が見出した(図7)。炎症が進むと血管の透過性が亢進するため、タンパク質も血管外に漏出する。そのため、血管内に水電解質を保持することができなくなるため、血管内の血液量が減少していると考えられる。このためCOに対してBVが低い状態になると考えられる。この研究結果はひとつの例であるが、炎症の程度がBVを規定している可能性が示唆された。手術の術式別にBVを測定した報告では、腸管切除の患者と比較して、肝臓切除の患者のほうが術後にBVが低下していた。肝切除の患者では、炎症のマーカーである helper T-cell の subtype である Th1 と Th2 の比率が、Th2 が高く、炎症がより強いことが示されていた⁸⁾(図8)。このような炎症とBVの関係は、因果関係があるかどうかを検討されなければならないが、単なる in-out balance でBVが規定されるものではないということを認識させる結果であるといえる。

図7 消化管穿孔患者におけるApacheスコアとCO/BVの相関



CO/BVは循環血液量に対する心拍出量であり、hyperdynamicになるとこの値は上昇する。COに対するBVの多寡も意味する。Apacheスコアが高く、全身の炎症反応が高い患者ではこの値が上昇していることを示している。(高澤規ら 麻酔 54(3)260-264, 2005より)

図8 消化器外科手術後の helperT-cell と循環血液量



A 消化器外科手術後の Th1/2 の推移

分泌する cytokine の種類により分類される helper T-cell の 2 つのタイプ Th1, Th2 の比率 (Th1/2) が炎症の程度と比例すると考えられている。■—■: 胃切除患者 n=38 ●—●: 大腸切除患者 n=30, ▲—▲: 肝切除患者 n=17 第 2 病日ではいずれの手術後でも Th1/2 は低下しているが、第 14 病日ではコントロールに回復している。特に肝切除患者では第 2 病日の減少が著しかった。

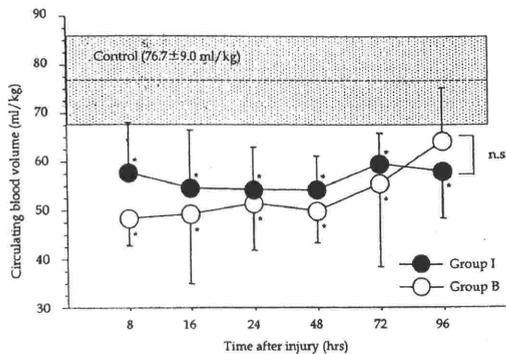
B BV の推移

胃、大腸切除後の BV の減少はわずかであったが、肝切除術後では減少は著しく、第 7 病日まで続いた。肝切除術後患者の BV は他のグループと比較して有意に低下していた。* p<0.05, **p<0.01 (Ishikawa M, ら Hepatogastroenterology 2004; 51: 1422-7 より)

熱傷患者は、熱傷組織の炎症に伴う水分貯留が著しく起こるために大量の輸液が投与される。Parkland の式を用いれば、全身熱傷の患者では時には 10L を超える輸液が与えられ

ることもある。このような患者の循環血液量を測定した報告では、むしろ BV は低値を示していた⁹⁾ (図 9)。すなわち大量の輸液はその多くが組織に移行していることがわかる。炎症の範囲の多い病態では、上述の ICU 患者と同様に血管内の容量保持が困難であり、血管内容量が保たれていないことは十分に推定されているが、これらのデータにより、よりよく認識することができる。

図 9 熱傷患者の循環血液量の推移



Group I Group B ともにコントロール値と比較して有意に低値であった (Group B の 96 時間後の値を除く)。両群間には有意差は認められなかった。

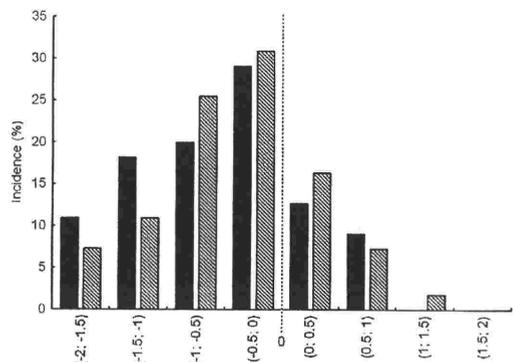
Group I smoke inhalation injury のみの患者
Group B cutaneous burn injury のみの患者

* : コントロール値と比較した有意差
(Inoue T, ら Hiroshima J Med Sci 2002; 51: 7-13 より)

人工心肺を用いた心臓外科手術では、in-out balance は大きくプラスに傾くことがある。このような場合、BV はどうなっているであろうか？肺動脈圧、左房圧などのパラメータおよび心臓のはり具合、エコーの所見で容量管理を行っている。これらの所見に基づく容量管理は心臓に対する負荷を目安にしている。心機能を修復あるいは保持するためにはこのような管理が必要であるが、全身の BV はこれを反映しているわけではないようである。ドイツの大学で行われた DDG による心臓外科術後の BV の測定では、水分のプラスバランスにもかかわらず、BV は減少していることが示されている (図 10)¹⁰⁾。このように心臓外科手術後の BV の減少は複数の研究で示されてい

る。¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾ このように in-out balance 以外の因子が BV を規定していることが示唆されている。

図 10 冠動脈バイパス手術前後の循環血液量の差の分布



solid bar: ICU 入室時, hatched bar: 第 1 病日 水分バランスは多くがプラスであるにもかかわらず、多くの症例が循環血液量は減少していた。(Bremer F Intensive Care Med 30:2053-2059, 2004 より)

5. カテコラミンと循環血液量

褐色細胞腫手術患者では、副腎静脈結紮後の血圧低下を防ぐためには、術前に α ブロッカーにて BV を増加させておく必要があるとされている。確かに α ブロッカーにより BV は増加することが確かめられている¹⁵⁾。これは BV が内分泌によりコントロールされている良い例である。カテコラミンと BV の関係はくも膜下出血患者でも報告がある。術後は、血管攣縮を防ぐために BV を増加させる (HHH: hypervolemic hypertensive hemodilution) 試みがあるが、むしろ一般的に術後は BV は減少しているようであり、この時期にはカテコラミンの濃度が増加している。カテコラミン濃度と BV は逆相関しているようである¹⁶⁾。この結果は褐色細胞腫の BV の変化と一致している。その他、妊婦において adrenomedullin と BV の間にも関連が認められており¹⁷⁾、ホルモンによる BV のコントロールが示唆される。BV は単に in-out balance によるのではなく、その他の因子、とくに内分泌が大きく関与していると考えるのが妥当であろう。

6. その他

DDG アナライザーは、ベッドサイドでBVを測定することができるためスポーツ医学、あるいはspace医学でも応用されている。トレーニングによりBVの増加が確認されており、トレーニング効果の判定にも応用できるかもしれない。無重力状態ではBVが減少することが確かめられており、BVの減少を防ぐために無重力空間で運動を行い、その効果判定に利用されている¹⁸⁾。運動とBVの関係は今後検討される課題であり、BVの運動による調節機序が明らかにされることが期待される。

結論

DDG アナライザーは、他の循環系の測定機器と比較して取り扱いに注意が必要なものである。DDGが表示する測定値は、正確に測定されているか評価する必要がある。BVという測定値は大きなレンジで変動するものであり、測定されたBVの値は、one pointで評価するのは困難である。このBVによる臨床研究の難しさがある。しかしながら、本稿で紹介したような国内外の研究報告をみると研究方法のデザインを工夫すれば、BVの生体内での調節機序を示す研究結果が得られていることがわかる。これらの結果からわかってきたことはBVは単なるin-out balanceによりその値が変動するのではなく、むしろホルモンなどの内分泌系により調整されているものだという点である。今後の研究結果の蓄積によりBVの概念が形成されていくことを期待している。

1) 参考文献

- 2) Jones JG, Wardrop CA: Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth* 2000; 84: 226-235
- 3) Iijima T, Ueyama H, Oi Y, Fukuda I, Ishihara H, Kohase H, Kotake Y, Koyama K, Miyao H, Kobayashi N: Determination of the standard value of circulating blood volume during anesthesia using pulse dye-densitometry: a multicenter

study in Japan. *J Anesth* 2005; 19: 193-198

- 4) Iijima T, Iwao Y, Ito Y: Perioperative circulating blood volume analysis in management of a 13-year-old female patient with an extraadrenal pheochromocytoma and refractory ventricular tachycardia: a case report. *J Pediatr Surg* 2006; 41: e15-7
- 5) 星 邦彦 Izadi Mobarakeh Jaral 齊藤 浩二 長谷川隆一 江島 豊 松川周 食道がん術後患者における循環血液量の推移 *臨床麻酔* 24 529-534 2000
- 6) Oohashi S, Endoh H: Does central venous pressure or pulmonary capillary wedge pressure reflect the status of circulating blood volume in patients after extended transthoracic esophagectomy? *J Anesth* 2005; 19: 21-25
- 7) Ueyama H, He YL, Tanigami H, Mashimo T, Yoshiya I: Effects of crystalloid and colloid preload on blood volume in the parturient undergoing spinal anesthesia for elective Cesarean section. *Anesthesiology* 1999; 91: 1571-1576
- 8) 高澤知規 西川光一 後藤文夫 渡辺 巖 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* 2005; 54: 260-264
- 9) Ishikawa M, Nishioka M, Hanaki N, Miyauchi T, Kashiwagi Y, Miki H: Hepatic resection induces a shift in the Th 1/2 balance toward Th 2 and produces hypermetabolic and hyperhemodynamic states. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 1422-1427
- 10) Inoue T, Okabayashi K, Ohtani M, Yamanoue T, Wada S, Iida K: Circulating blood volume in burn resuscitation. *Hiroshima J Med Sci* 2002; 51: 7-13

- 11) Bremer F, Schiele A, Sagkob J, Palmaers T, Tschaikowsky K: Perioperative monitoring of circulating and central blood volume in cardiac surgery by pulse dye densitometry. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2053-2059
- 12) Barta E, Kuzela L, Tordova E, Horecky J, Babusikova F: The blood volume and the renin-angiotensin-aldosterone system following open-heart surgery. *Resuscitation* 1980; 8: 137-146
- 13) Beattie HW, Evans G, Garnett ES, Webber CE: Sustained hypovolemia and extracellular fluid volume expansion following cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1972; 71: 891-897
- 14) Karanko M: Severely decreased blood volume after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 1987; 15: 182
- 15) Yamazaki M, Shakunaga K, Hirota K: Changes of circulating blood volume in coronary arterial graft surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 2001; 48: 935
- 16) Iijima T, Takagi T, Iwao Y: An increased circulating blood volume does not prevent hypotension after pheochromocytoma resection. *Can J Anaesth* 2004; 51: 212-215
- 17) Hirasawa K, Kasuya H, Hori T: Change in circulating blood volume following craniotomy. *J Neurosurg* 2000; 93: 581-585
- 18) Hayashi Y, Ueyama H, Mashimo T, Kangawa K, Minamino N: Circulating mature adrenomedullin is related to blood volume in full-term pregnancy. *Anesth Analg* 2005; 101: 1816-1820
- 19) Belin de Chantemele E, Gauquelin-Koch G, Duvareille M, Pellet N, Gharib C, Custaud MA: Blood volume measurement: The comparison of pulse dye densitometry and Dill and Costill's methods. *Life Sci* 2006; 78: 1564-1569