

Initial Distribution Volume of Glucose (IDVG)

ブドウ糖初期分布容量

- 1) 弘前大学医学部附属病院集中治療部
 2) 弘前大学大学院医学研究科 麻酔科学講座
 橋場英二¹⁾, 石原弘規²⁾

キーワード

ブドウ糖, 体液量評価, 心臓前負荷

抄録

ブドウ糖初期分布容量 (Initial Distribution Volume of Glucose; IDVG) は, 一定量のブドウ糖静注後, ブドウ糖濃度の推移を1分画モデルに当てはめ算出した投与ブドウ糖の初期分布容量である. IDVGは中心部細胞外液量を表し, 血漿量と組織間液の一部から成り立つ.

IDVG測定は, インスリン反応に影響されずに測定でき, 心不全のない患者において, 心拍出量と正の相関関係を示す. また, 心不全患者においても, ブドウ糖分子は, 毛細血管血流量の50倍の速度で血管内から組織間液に拡散していくとされ, 2L/分程度の心拍出量があれば, IDVG測定は低心拍出量の影響は受けず信頼できると考えられた.

IDVG測定は, 従来, ブドウ糖の投与前, 投与後3, 4, 5, 7分の5点の採血を行い施行していたが, 投与前と投与後3分だけの採血でも, $IDVG = 24.4e^{-0.03x} + 2.7$ で推定できる (xは増加ブドウ糖値).

IDVGの正常値は110-130ml/kg程度である. ただし, 体重は, 身長を基にした標準体重を使用している.

IDVGは, Indocyanine green (ICG) を用い測定した血漿量 (PV-ICG) と相関関係にあるが, ICGは血漿タンパク質などと結合し分布する. 従って, 血漿タンパク質が血管外に漏出する病態では, PV-ICGの過大評価が起こる可能性がある. 一方, IDVGのブドウ

糖は, そもそも血管外まで分布するので, たんぱく質漏出に大きく影響されずにIDVGは測定できる. すなわち, 血漿タンパク質が血管外に漏出する病態においては, PV-ICG/IDVG ratioが上昇することが示唆され, 実際に動物実験, 臨床研究でも上昇が明らかとなった.

IDVGは, いわゆる狭義の心臓前負荷 (心室の拡張末期容量) とは異なるが, 心臓に流入しうる血液量と密接な関係があると考えられた.

はじめに

ブドウ糖初期分布容量 (Initial Distribution Volume of Glucose; IDVG) は, 一定量のブドウ糖静注後, 短時間のブドウ糖濃度の推移を1分画モデルに当てはめ算出した, 投与ブドウ糖の初期分布容量である¹⁾.

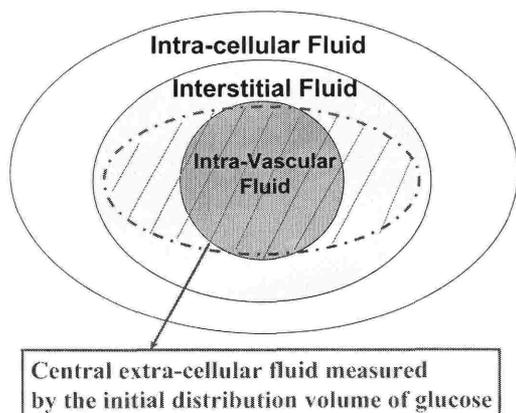
IDVGは, ブドウ糖の特性から血管内, そして, 血管外の一部の組織間液へも分布した体液量を表す. すなわち, 循環血液量と組織間液, その中でも血流に富む臓器の血管内外を活発に移動している一部の組織間液量を表すと考えられる (図1). この容量は中心部細胞外液量であり, 狭義の心臓前負荷 (心室の拡張末期容量) とは異なるが, 心室に流入する血液量と密接に関係し, 心拍出量決定に重要な役割を演じていると考えている.

ブドウ糖初期分布容量の測定法

1) 標準的測定法

5 gのブドウ糖 (50%ブドウ糖10ml) と投与ラインフラッシュ様の生食5 ml, 採血用

図1 Initial distribution volume of glucose
の体液分画のイメージ

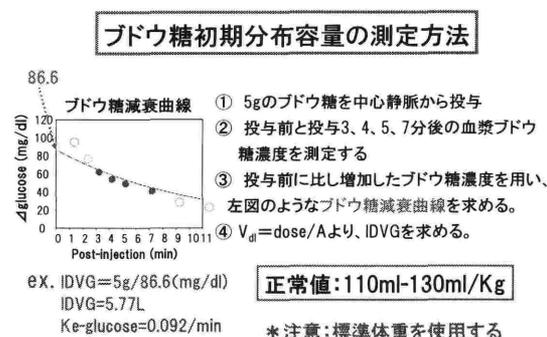


IDVGは、血管内容量+組織間液の一部を示す。

へパリン加シリンジ5本を準備する。動脈ラインより投与前採血をした後、中心静脈ラインから5gブドウ糖を投与する。その後、投与終了直後から3、4、5、7分後に採血し、遠心分離した血漿ブドウ糖濃度を測定する。投与前血漿ブドウ糖に比し、ブドウ糖濃度の増加分を求め、図2のような1分画モデルに当てはめた、ブドウ糖減衰曲線を描かせる。初期分布容量は、 $V_d = \text{Dose} / \text{図2の切片の値}$ より、求められる。

これまでの我々の検討では、IDVGの正常値は、医学生を中心としたボランティア16人による検討では、 112 ± 12 (SD) ml/kgであった。

図2 ブドウ糖初期分布容量の標準的測定方法



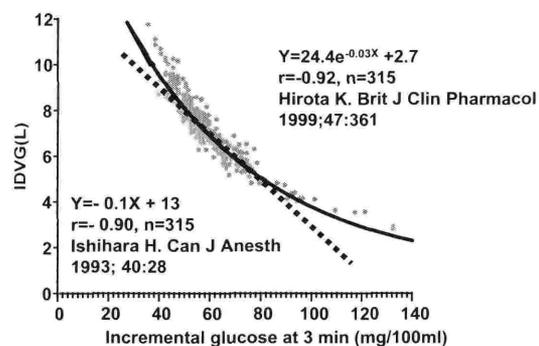
ブドウ糖投与3分後の血漿ブドウ糖濃度増加量とIDVGの関係はブドウ糖の血漿消失率は平均0.07/min程度で、患者間でのばらつきが少なく、ブドウ糖投与3分の血漿ブドウ糖濃度増加量とIDVGの関係は、指数関数では実線のように、1次関数では破線のような関係にある。すなわち、3分のブドウ糖濃度増加量が分かればIDVGを推定できる。

た¹⁾。また、ICU入室患者における検討では、110-130ml/kg程度が正常、110ml/kg以下が明らかな低値、140ml/kg以上は明らかな増加と考えて、臨床の現場で治療方針の決定に役立っている。ただし、脂肪組織などに投与されたブドウ糖は直ぐには、分布しないため、測定対象者の体重は、標準体重で考えるべきである。

2) 簡易測定法

当初IDVG測定は、上記のごとく5点採血を施行していたが、5gのブドウ糖の投与前と投与後3分だけ測定すれば、その血漿ブドウ糖濃度の増加分だけで、短時間でより簡単にIDVGが推定できるということが分かった^{2,3)}。図3は、横軸がブドウ糖投与3分後のブドウ糖濃度増加量、縦軸が標準的測定法で得られたIDVGを示す。ブドウ糖の血漿消失率は平均 0.07min^{-1} 程度で、患者間でのばらつき比較的少なく、ブドウ糖投与3分の血漿ブドウ糖濃度増加量とIDVGの関係は、指数関数では実線 ($Y=24.4e^{-0.03X+2.7}$, $r=-0.92$, $n=315$) のように、1次関数では破線 ($Y=-0.1X+13$, $r=-0.90$, $n=315$) のような関係にある。実際の臨床の現場では、より簡便にするために表1のような換算表を使用している。

図3



IDVG測定への糖代謝の影響

IDVGはブドウ糖を用いた測定法のため、インスリン使用の有無を含む糖代謝の影響が

表1 投与3分後のブドウ糖濃度増加による IDVG 換算表

Δ Gl-3min (mg/100ml)	IDVG (L)	Δ Gl-3min (mg/100ml)	IDVG (L)	Δ Gl-3min (mg/100ml)	IDVG (L)
31	12.3	61	6.6	91	4.3
32	12.0	62	6.5	92	4.2
33	11.8	63	6.4	93	4.2
34	11.5	64	6.3	94	4.2
35	11.2	65	6.2	95	4.1
36	11.0	66	6.1	96	4.1
37	10.7	67	6.0	97	4.0
38	10.5	68	5.9	98	4.0
39	10.3	69	5.8	99	4.0
40	10.0	70	5.7	100	3.9
41	9.8	71	5.6	101	3.9
42	9.6	72	5.5	102	3.8
43	9.4	73	5.4	103	3.8
44	9.2	74	5.4	104	3.8
45	9.0	75	5.3	105	3.7
46	8.8	76	5.2	106	3.7
47	8.7	77	5.1	107	3.7
48	8.5	78	5.1	108	3.7
49	8.3	79	5.0	109	3.6
50	8.1	80	4.9	110	3.6
51	8.0	81	4.8	111	3.6
52	7.8	82	4.8	112	3.5
53	7.7	83	4.7	113	3.5
54	7.5	84	4.7	114	3.5
55	7.4	85	4.6	115	3.5
56	7.2	86	4.5	116	3.5
57	7.1	87	4.5	117	3.4
58	7.0	88	4.4	118	3.4
59	6.9	89	4.4	119	3.4
60	6.7	90	4.3	120	3.4

IDVG は Hirota らの式により算出 (Hirota K, et al. Br J Clin Pharmacol 47: 361-4, 1999)

Δ Gl-3min: ブドウ糖投与後3分後のブドウ糖濃度増加

危惧される。そこで、我々は雑種成犬を用い、ブドウ糖負荷に対するインスリン反応 (insulinogenic index) を脱血前後で検討した⁴。するとIDVGとインスリン反応の間には全く相関関係は認められなかった。更に、細胞外液量測定のマーカーとして用いられる蔗糖をブドウ糖と同時に投与し初期分布容量を検討した⁵。蔗糖は糖代謝の影響を受けないが、両者の初期分布容量は、出血時、その後の輸液負荷時ともほぼ1:1で対応した。これは、ブドウ糖投与後7分程度の短時間では、糖代謝の血漿ブドウ糖濃度への影響は小さく、一部赤血球などの細胞内への分布を含む

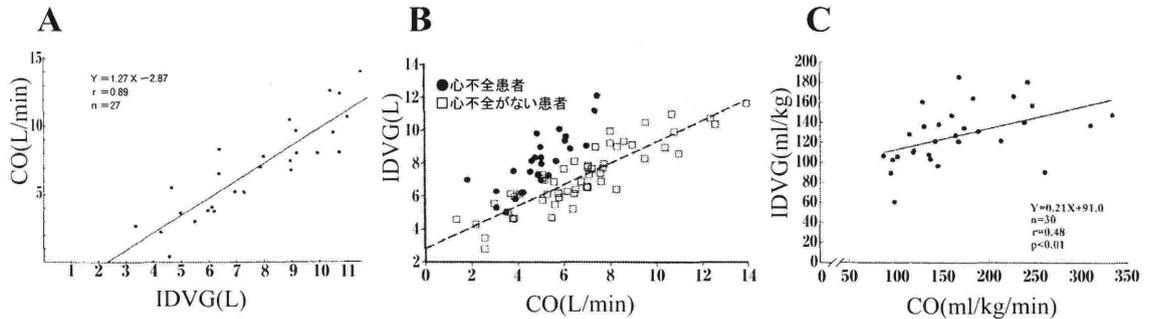
ものの、むしろブドウ糖の分布容量、即ち中心部細胞外液量の影響を強く受けることを示唆していると考えられた。

IDVGの臨床的意義

1) 心拍出量とIDVGの関係

そもそもIDVGは、グルコースの分布容量であるので、理論的に心拍出量の影響を受けるはずである。そこで、我々は、IDVGと心拍出量との関係をいくつかの条件で検討した。まず、臨床的にPAWP、心エコー、胸部写真などから心不全がないと判断した13名のICU入室患者では、IDVGと心拍出量は、

図4 心拍出量とIDVGの関係



A：心不全のない患者における検討

IDVGと心拍出量の間には、相関係数0.89の良好な相関関係が存在する。(Ishihara H. et al. Can J Anaesth 40: 28-31, 1993より引用改変)

B：臨床的に中心部細胞外液が貯留している患者（心不全患者）における検討

●：中心部細胞外液量の貯留患者（心不全患者, n=14), □：中心部細胞外液の貯留がない患者（心不全がない患者, n=28). 心不全なし群では、IDVGとCOに正の相関が認められたが、心不全の患者では、COに比しIDVGが大きいことが分かった。(Ishihara H. et al. Infusionsther transfusionsmed 23: 196-201, 1996より引用改変)

C：輸液過剰負荷犬モデルによる検討

30ml/kgの膠質液を2度にわたって雑種成犬に負荷し、IDVGとCOを測定した。すると、輸液過負荷前、中、後で、IDVGは増加するが、IDVGとCOの相関関係は悪化する（相関係数0.48）という結果が得られた。(Miyahara A et al. Infusionsther Transfusionsmed 22: 274-9, 1995より引用改変)

相関係数0.89と良好な正の相関関係にあることが分かった(図4-A)²⁾。しかし、臨床的に中心部細胞外液が貯留している心不全患者14名(PAWPの上昇や心房細動による心不全など)と中心部細胞外液の貯留がない、すなわち心不全がない患者28名の2群に分けて、両者の関係を検討すると、心不全なし群では、IDVGとCOに正の相関が認められたが、心不全の患者では、COに比しIDVGが大きいことが分かった(図4-B)⁶⁾。IDVG/CO比は、心不全なし群では 1.16 ± 0.40 、心不全群では 1.68 ± 0.47 であった。

更に、我々は、雑種成犬を用いた動物実験で、30ml/kgの膠質液を2度にわたって負荷するという輸液過剰モデルにおいて、IDVGとCOを測定した。すると、輸液過負荷前、中、後で、IDVGは増加するが、IDVGとCOの相関関係は悪化する(相関係数0.48)という結果が得られた(図4-C)⁷⁾。これらの結果は、Frank-Starling曲線に当てはめて考えると、曲線の立ち上がりの部分では、IDVGの増加とCOの増加は良好な相関関係を示すが、曲線の右端の部分では、IDVGの増加とCOは必ずしも同じ方向に動かないという現象を表していると考えられた。すなわち、IDVGは、

いわゆる狭義の心臓前負荷(心室の拡張末期容量)とは異なるが、心室に流入し得る血液量と密接に関係し、心臓前負荷の一指標となり得る可能性が示唆された。

しかしながら、前述したようにIDVGはグルコースの分布容量であるので、理論的に心拍出量の影響を必ず受けるはずであり、低心拍出量時のグルコースの分布がいかに行われているのかが問題となる。このことに関して、グルコースの拡散定数を基にすると、毛細血管における血流速度の約50倍のスピードで毛細血管から拡散するので⁸⁾、ある程度の心拍出量があれば、IDVGは正確に測定できると考えられている。我々は、肺血栓塞栓症に右室心筋梗塞を合併し、心拍出量が2L/分前後の症例において、IDVGが輸液負荷の指標になり得ることを報告している⁹⁾。IDVGは、まだ証明はできていないが、临床上COが2L/分以上あれば測定できると考えている。

IDVGと他の体液区分との関係

1) Indocyanine greenを用いて測定した血漿量(PV-ICG)とIDVG

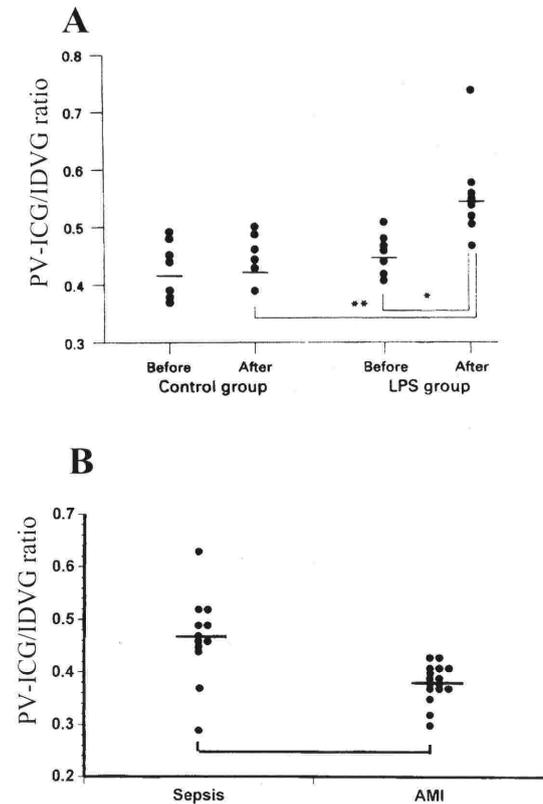
8匹の雑種成犬を用いた脱血モデルにおい

て、IDVGとPV-ICGを脱血前後で測定したところ、PV-ICGの変化とIDVGの変化は良好な相関関係（相関係数0.85）を示すことが分かった（10）。また、前述の13匹の雑種犬を用いた輸液負荷（30ml/kgデキストラン）モデルでも、その前後でのIDVGとPV-ICGのそれぞれの変化は、良好な相関関係（相関係数=0.79）が示された⁷⁾。IDVGは、PV-ICGより常に大きく、その比であるPV-ICG/IDVG ratioは、概ね0.4~0.45程度となることも分かった。

2) PV-ICGの過大評価の問題

ICGは血漿タンパク質などと結合し分布する。従って、血漿タンパク質が血管外に漏出する病態（熱傷、敗血症などの強いSIRS状態）では、PV-ICGの過大評価が起こる可能性がある。一方、IDVGのブドウ糖は、そもそも血管外まで分布するので、SIRS状態であっても、大きく影響されずに、測定できるという特性を持っている。すなわち、血漿タンパクが血管外に漏出する病態においては、PV-ICG/IDVG ratioが上昇することが考えられた。実際、犬を用いた動物実験的において、Endotoxin (0.3mg/kg) 投与4時間後のPV-ICG/IDVG ratioが上昇することが確かめられた（図5-A）¹¹⁾。また、Histamine (50 μg/kg/h or 100 μg/kg/h) を用いた動物実験でも上昇するも分かった¹²⁾。臨床研究においては、12人の敗血症患者、16人の急性心筋梗塞患者で、PV-ICG/IDVG ratioは中央値で、それぞれ0.47 (0.29-0.63), 0.38 (0.30-0.43) と有意に敗血症患者で上昇が顕著であり、敗血症患者で治療に反応すると、このPV-ICG/IDVG ratioがまた低下してくるという結果を得た¹³⁾。更に、食道癌術後患者のPV-ICG/IDVG ratioを経時的に測定して行くと、始め0.45以上であった症例も5日から8日のICU退出時まで全例で0.45以下となっていることが分かった¹⁴⁾。すなわち、PV-ICG/IDVG ratioを測定することによって、ICGを用いた血漿量測定の過大評価を把握できることが示唆され、炎症による血管透過性亢進などが関係していると考えられた。

図5 敗血症とPV-ICG/IDVG ratio

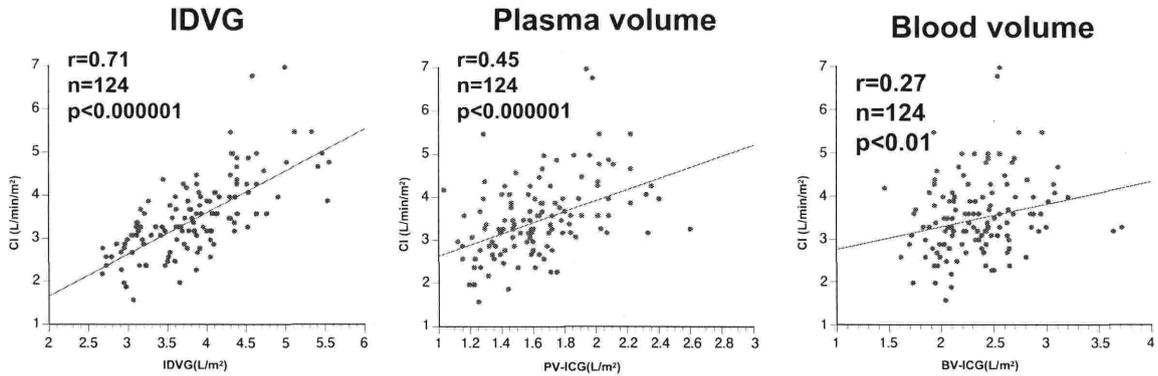


A : 犬動物実験モデルにおけるlipopolysaccharideのPV-ICG/IDVG ratioへの影響
 PV-ICG: Indocyanine green (ICG) により求めた血漿量, IDVG:ブドウ糖初期分布容量, LPS: lipopolysaccharide (0.3 mg/kg), Before: LPS投与前, After: LPSまたは生理食塩液投与4時間後, *: コントロール群に比しP<0.05, **: 同グループ内での比較でP<0.05, LPS投与後, PV-ICG/IDVG ratioは有意に上昇した。(Sakai, I, et al. Br J Anaesth 81: 193-7, 1998より引用改変)
 B : 敗血症患者と急性心筋梗塞患者のPV-ICG/IDVG ratioの比較
 Sepsis: 敗血症患者 (n=12), AMI: 急性心筋梗塞患者 (n=16) 敗血症患者は有意に急性心筋梗塞患者よりもPV-ICG/IDVG ratioが大きかった (P<0.01). (Ishihara, H., et al. Intensive Care Med 26: 1441-8, 2000より引用改変)

3) 食道癌術後の心拍出量と各種体液区分の比較

当院ICUに入室した食道癌術後患者31名において、心係数 (CI) とIDVG, PV-ICG, Blood Volume (BV) を術後3日間に亘って測定した。その結果、CIとの相関係数は、IDVG, PV-ICG, BVで、それぞれ、0.71, 0.45, 0.23であり、IDVGが最も相関係数が高かった（図6）¹³⁾。このことから、

図6：食道癌術後のCardiac Index (CI) と各種体液区分との相関関係の比較



IDVG: Initial distribution volume of glucose, PV-ICG: Plasma volume measured with indocyanine green, BV: Blood Volume. CIとの相関係数は、IDVG, PV-ICG, BVで、それぞれ、0.71, 0.45, 0.23であり、IDVGが最も高い相関係数が高かった (Ishihara H et al. Intensive Care Med 26: 1441-8, 2000より引用)。

IDVGは、心室に流入し得る血液量と密接に関係し、心拍出量決定に重要な役割を演じていると考えられた。

まとめ

IDVGは、ベットサイドで簡単に測定できる中心部胞外液量の一指標である。IDVGは、心室に流入し得る血液量と密接に関係し、CO決定に重要な役割を演じていると考えられた。また、PV-ICG/IDVG ratioを測定することによって、炎症による血管透過性亢進時のPV-ICGの過大評価を把握できる可能性も示唆された。

参考文献

- 1) Ishihara H, Giesecke AH Fluid Volume Monitoring with Glucose Dilution. Springer, Tokyo 2007
- 2) Ishihara H, Shimodate Y, Koh, H, et al: The initial distribution volume of glucose and cardiac output in the critically ill. Can J Anaesth 40: 28-31, 1993
- 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 min after i.v. glucose in humans. Br J Clin Pharmacol 47: 361-4, 1999
- 4) Shimodate Y, Koh H, Ishihara H, et al:

Comparison of glucose and sucrose as an indicator for dilution volumetry in haemorrhagic shock. Eur J Anaesthesiol 12: 397-401, 1995

- 5) Iwakawa T, Ishihara H, Takamura K, et al: Measurements of extracellular fluid volume in highly perfused organs and lung water in hypo- and hypervolaemic dogs. Eur J Anaesthesiol 15: 414-21, 1998
- 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? Infusionsther transfusionsmed 23: 196-201, 1996
- 7) Miyahara A, Ohkawa H, Ishihara H, et al: Changes in the initial distribution volume of glucose and plasma volume following volume challenge in dogs. Infusionsther Transfusionsmed 22: 274-9, 1995
- 8) Guyton AC, Hall JE: Textbook of medical physiology, 10th edn. Saunders, Philadelphia, 2000, 162-83
- 9) Hashiba E, Ishihara H, Tsubo T, et al: Use of initial distribution volume of glucose to determine fluid volume loading in pulmonary thromboembolism and right ventricular myocardial

- infarction. *J Anesth* 22: 453-6, 2008
- 10) Koh H, Ishihara H, Miyahara A, et al: Does the initial distribution volume of glucose reflect plasma volume after haemorrhage in dogs? *Can J Anaesth* 42: 163-7, 1995
 - 11) Sakai I, Ishihara H, Iwakawa T, et al: Ratio of indocyanine green and glucose dilutions detects capillary protein leakage following endotoxin injection in dogs. *Br J Anaesth* 81: 193-7, 1998
 - 12) Suzuki A, Ishihara H, Hashiba E, et al: Detection of histamine-induced capillary protein leakage and hypovolaemia by determination of indocyanine green and glucose dilution method in dogs. *Intensive Care Med* 25: 304-10, 1999
 - 13) 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* 26: 1441-8, 2000
 - 14) 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* 25: 1252-8, 1999