

ブドウ糖初期分布容量は何を意味するのか ～水分管理へ応用～

橋場英二 * , 石原弘規 **

* 弘前大学医学部附属病院 集中治療部

** 財団法人双仁会厚生病院 麻酔科

キーワード： 水分管理， ブドウ糖初期分布容量

連絡先： 弘前大学医学部附属病院

〒 036-8203 青森県弘前市本町 53

Tel : 0172 - 33 - 5111

E-mail : ehashiba@pc4.so-net.ne.jp

1. 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、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、血管外の一部組織間液へも分布した体液量を表す(図1)。近年、血管外に拡散・漏出した大部分の細胞外液は血管内膠質浸透圧によってではなくリンパ流として体循環に戻ってくることが示唆されている²⁾。IDVGが表す細胞外液量は、このようなリンパ流として再び循環血液量となる組織間液の細胞外液も含み、過去の研究から心拍出量決定に重要な役割を演じている機能的な細胞外液量、中心部細胞外液量を表すと考えられる。本稿では、過去のIDVGと心拍出量との関係検討した重要な研究結果と臨床での応用症例を報告する。

2. ブドウ糖初期分布容量の測定の実際

1) 標準的測定法

5g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理食塩水約5ml、採血用ヘパリン加シリンジ5本を準備する。動脈ラインより投与前のコントロール血を採血した後、中心静脈

ラインから5gブドウ糖を急速に投与し、点滴ラインを生理食塩水約5mlフラッシュする。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、ブドウ糖濃度の增加分を求め、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(IDVG)は、

$$\text{IDVG} = 5\text{g}/C_0$$

の式より求められる。C₀は図の投与0分のY切片の値を表し、投与0分の仮想ブドウ糖濃度増加分を表す。

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、 112 ± 12 (Mean \pm SD) ml/kgであったこと¹⁾、また、ICU入室患者における5千件以上の測定の結果、110～130ml/kg程度が正常値と考えられた¹⁾。そして、110ml/kg以下が明らかな低値、140ml/kg以上は明らかな高値と考えて臨床の現場で治療方針の決定に役立てている。ただし、投与されたブドウ糖は脂肪組織などに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。

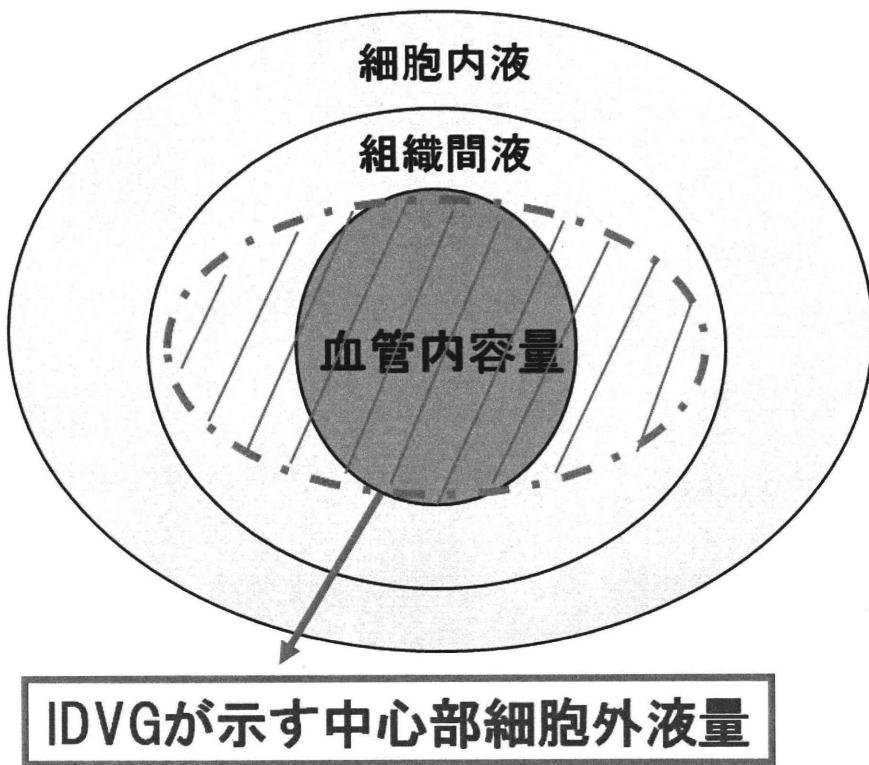
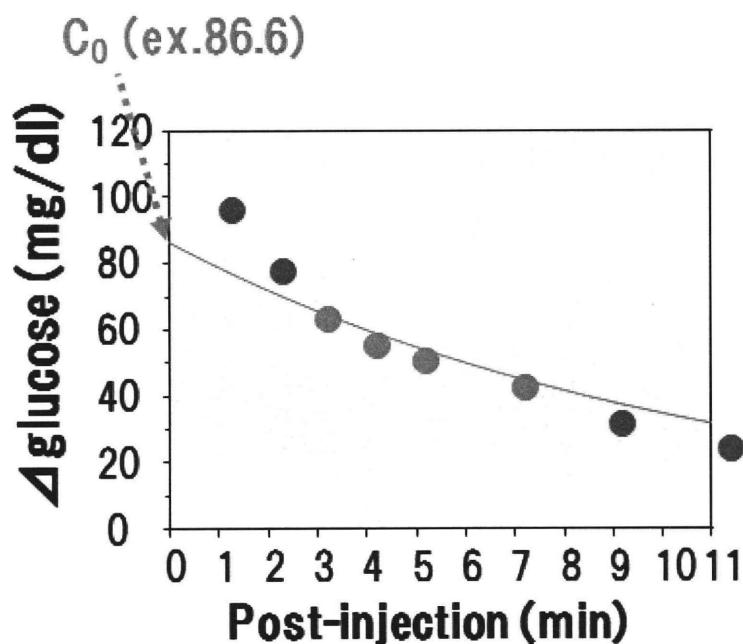


図1 生体内の各種体液量区分と IDVG の関係



ex. $\text{IDVG} = 5\text{g}/86.6(\text{mg/dl})$
 $\text{IDVG} = 5.77\text{L}$
 $K_{\text{e-glucose}} = 0.092/\text{min}$

図2 ブドウ糖の消失曲線とブドウ糖初期分布容量測定例

2) 簡易測定法（3分法）

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3分後の血糖値さえ測定すれば、短時間でより簡単にIDVGが推定できるということが明らかになった³⁾。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、指數関数では $Y = 24.4e^{-0.03X} + 2.7$, $r = -0.92$, $n = 315$ のように、1次関数では $Y = -0.1X + 13$, $r = -0.9$, $n = 315$ のように表せる。実際の臨床の現場では、より簡便にするために換算表を使用している（表1）。

3) ブドウ糖の糖代謝への影響の問題

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つた。

更に、糖代謝の影響を受けず細胞外液量測定のマーカーとして用いられるショ糖をブドウ糖と同時投与し初期分布容量を検討した⁵⁾。その結果、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($Y=0.94X + 1.4$, $r = 0.93$, $n = 36$)。これらの結果は、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大きくなく、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。

3. 心拍出量とブドウ糖初期分布容量の関係

1) 出血とIDVG

心臓前負荷が減る犬出血モデルにおけるIDVGとCOとの関係を検討した^{4, 6)}。脱血は1ml/kg/minの速度で30分間行いIDVGや血漿量、COなどを測定した。すると、血漿量とIDVGの間には、相関係数0.85の正の相関関係が認められ⁶⁾、IDVG

と心拍出量との間にも相関係数0.85の強い相関関係が示された⁴⁾（図3）。

2) 心機能に問題のない非手術患者におけるIDVGとCOの関係（臨床検討）

IDVGとCOの臨床的な検討として、心機能に問題がない非手術患者において検討したところ⁷⁾、心拍出量とIDVGとの間には高い相関関係にあることが示された($r=0.89$, $n=27$)。さらに、高侵襲の代表的な手術である食道癌手術後において心拍出量とIDVGを含む各種体液量との関係の検討も行った⁸⁾。この研究では食道癌術後患者31名において、心係数(CI)とIDVG、インドシアニングリーン(ICG)を用いて測定した血漿量(PV-ICG)、血液体量(Blood Volume, BV)を術後3日間に亘って測定した。その結果、入室日のデータに比べ、CIとBVは術後3日目に有意に増加した。IDVGと血漿量は術後2日目に有意に増加していた。しかし、CVPやPAWPは術後3日目までに有意な変化を示さなかった。CIとの相関係数は、IDVG, PV-ICG, BVで、それぞれ、0.71, 0.45, 0.23となり、IDVGが最も相関係数が高かった（図4）。このことからも、IDVGは、心室に流入し得る心臓は負荷と密接に関係し、心拍出量決定に重要な役割を演じていると考えられた。

3) 輸液過剰負荷とIDVG

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⁹⁾。すると、血漿量の変化とIDVGの変化は同様で、相関係数0.79 ($n=30$)で高い相関関係を示したが、COとIDVG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。このことは、Frank-Starling曲線における水平相では心拍出量は心臓前負荷の変化に対してあまり変化をしないということと一致すると考えられた。

4) うつ血の有無とIDVG（臨床的検討）

臨床的に中心部細胞外液が貯留していると考えられたうつ血患者14名(PAWPの上昇や心房細

表1：ブドウ糖投与3分後の増加ブドウ糖濃度とIDVG値（3分法換算表）

$\Delta\text{Gl-3min}$ (mg/100ml)	IDVG (L)	$\Delta\text{Gl-3min}$ (mg/100ml)	IDVG (L)	$\Delta\text{Gl-3min}$ (mg/100ml)	IDVG (L)
31	123	61	6.6	91	4.3
32	120	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

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29名の2群に分けて、COとIDVGの関係を検討した¹⁰⁾。心不全がないと判断した29名のICU入室患者では、IDVGとCOの相関係数は0.89と良好な正の相関関係にあり、うつ血があると判断された患者では、COに比しIDVGが大きいことが分かった(図5 A)。IDVG/CO比では、心不全なし群では 1.16 ± 0.40 、うつ血群では 1.68 ± 0.47 であり、うつ血のある患

者の方が、ない患者よりも大きいということが分かった。これは、Frank-Starling曲線で考えると、同じ、CO値を得るために心機能の低下した状態では、より大きい心臓前負荷が必要であることと一致すると考えられた(図5 B)。

IDVGとCOの関係は、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

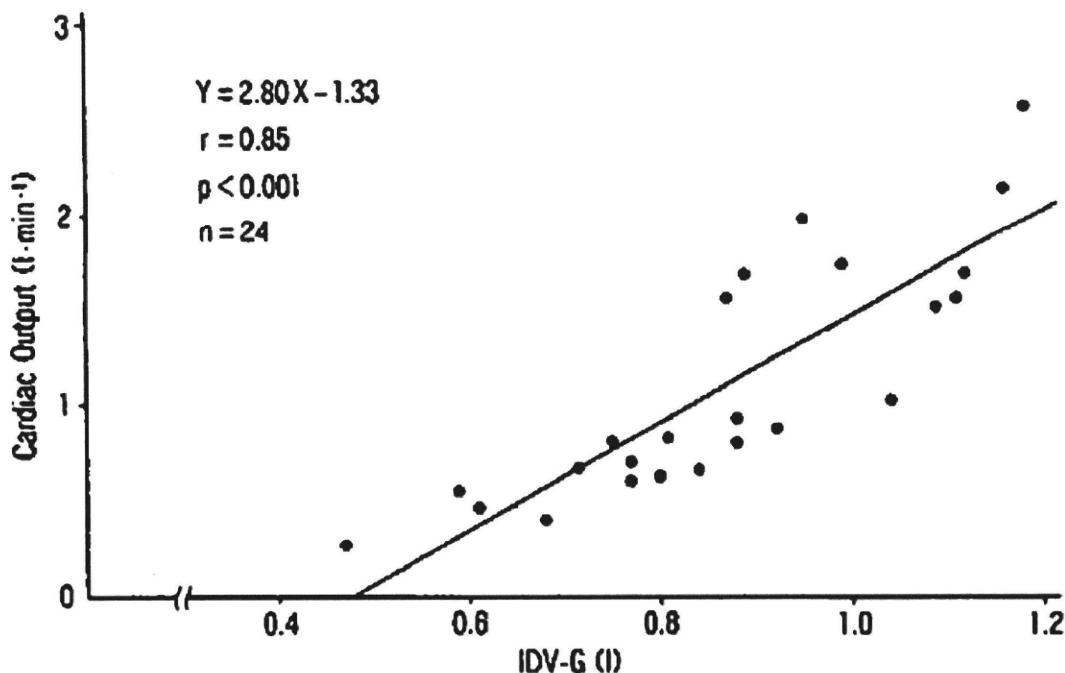


図3 犬脱血モデルにおけるIDVGと心拍出量の関係
(Shimodate Y et al. Can J Anaesth. 1994 Mar; 41:257-60 より引用)

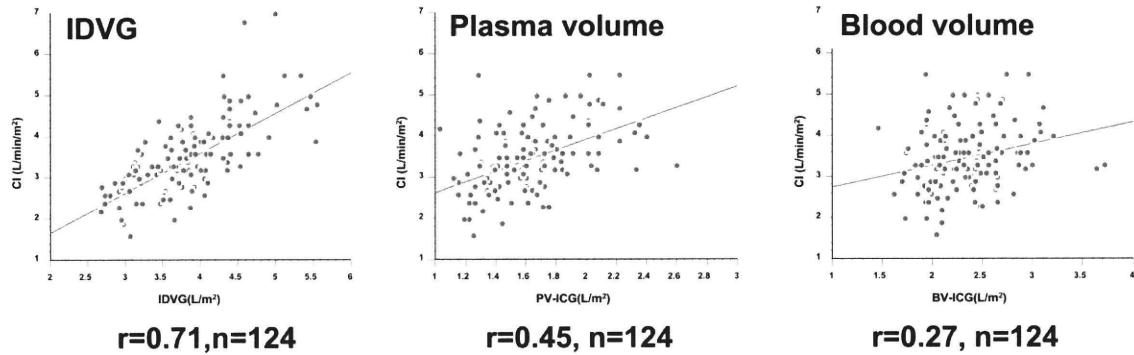


図4 食道癌術後の心指数と3つの体液量パラメーターの関係の比較
(Ishihara H et al. Intensive Care Med 2000;26:1441 より引用)

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と考えられた。

5) 心拍出量変化とIDVGの関係

前述したようにIDVGはグルコースの分布容量であるので、理論的には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。そこ

で、我々は心機能とIDVGの関係を調べるために体液量を変化させない状態で、心拍出量変化のIDVGに対する影響を検討した。方法として、豚に麻酔を導入し、コントロール測定、high COはドブタミンを用いて、Low COはプロプラノロールとキシロカインを用いて2段階に渡って作成し、IDVGなどのパラメーターを測定した。すると、心収縮機能変化による心拍出量の変化は、血漿量やIDVGに影響を与えたなかった(図6)。IDVGという分布容量は心拍出量の反映ではなく、細胞外液量がその主な決定因子であることを示していると思われた。

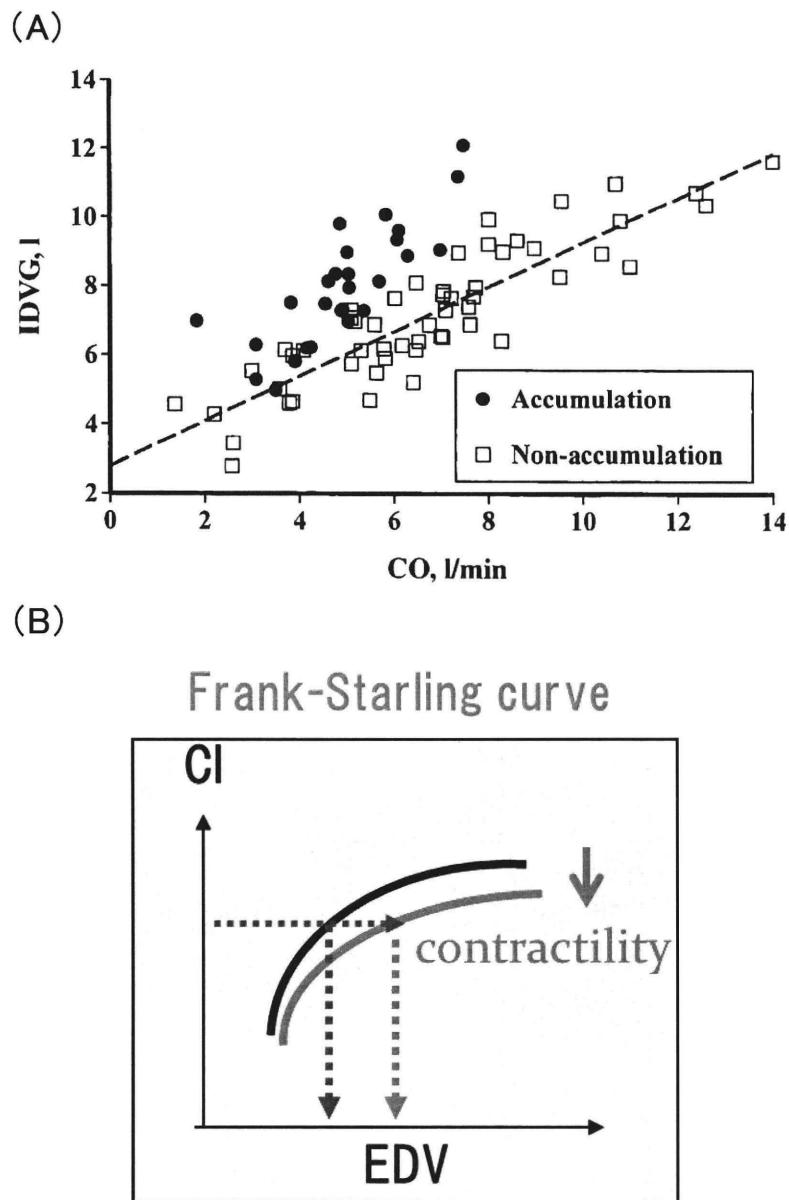


図5 A：中心部細胞外液量の増加の有無による CO と IDVG の関係
B：心収縮力の違いと Frank-Starling 曲線
(図5 Aは Ishihara H, et al. Infusionsther transfusionsmed 1996; 23: 196-201 より引用)

4. 症例報告

患者：75才の男性、身長160cm、体重58Kg。

既往歴：AAA、脳梗塞。

現病歴：畠でトラクターの下敷きになつてゐるところを発見され、救急搬送。CT上、腸間膜に著明な血腫を指摘され、緊急止血術が施行された。しかし、術後、Abdominal Compartment Syndrome (ACS)となり、再開腹術施行。左上肢Compartment Syndromeもあり、減張切開術も施行されICU入室となつた。

臨床経過：ICU入室2日間は、循環を維持するために大量の輸液・輸血負荷を必要とした。入室

2日目の水分バランスはプラス11000で、体重も自己前の体重から約20Kg増加した。また、ドバタミンやノルアドレナリンなどのカテコラミン投与と急性腎障害に対して、持続濾過透析の導入も必要とした(図7)。この症例に対して、PiCCO[®]モニター (Pulsion medical system, ドイツ) を導入し、COやIDVG、胸郭内血液量(ITBV)、肺血管外水分量(EVLW)などの体液量も測定しながら水分管理、循環管理を行つた。すなわち、IDVGの正常値の110-130を基準にIDVGを心臓前負荷の指標として、COを最終的なperformanceとして、増えすぎた体重と体液量を積極的に減

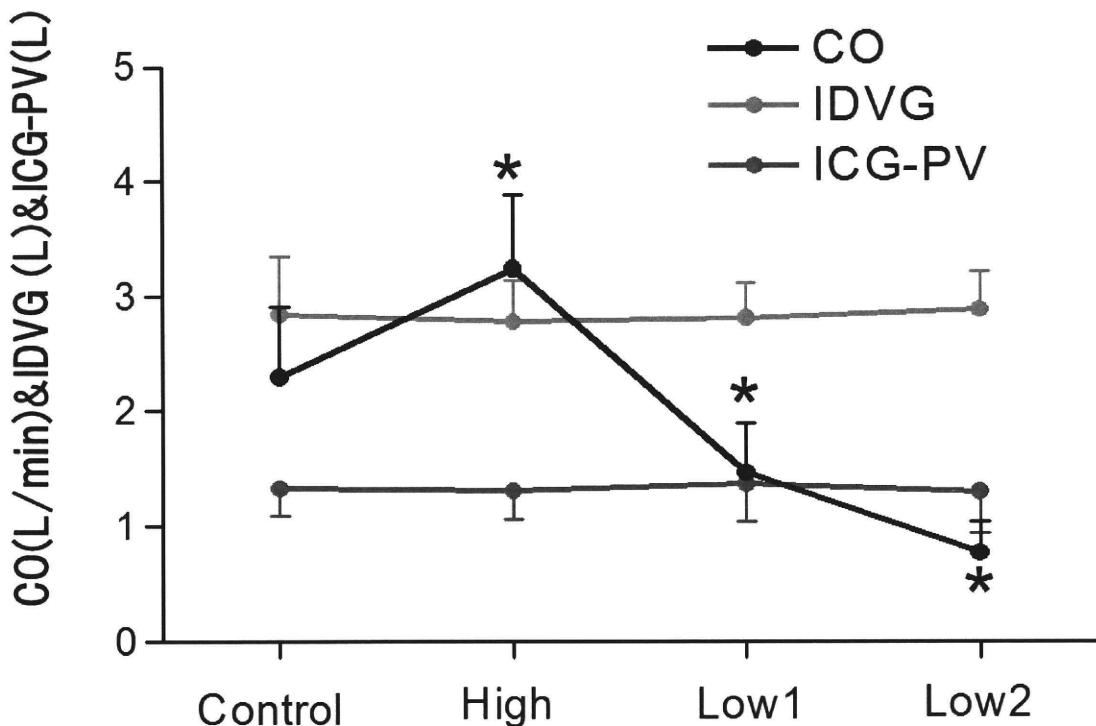


図6 体液量を変化させずに心拍出量を変化させた時のIDVGと血漿量

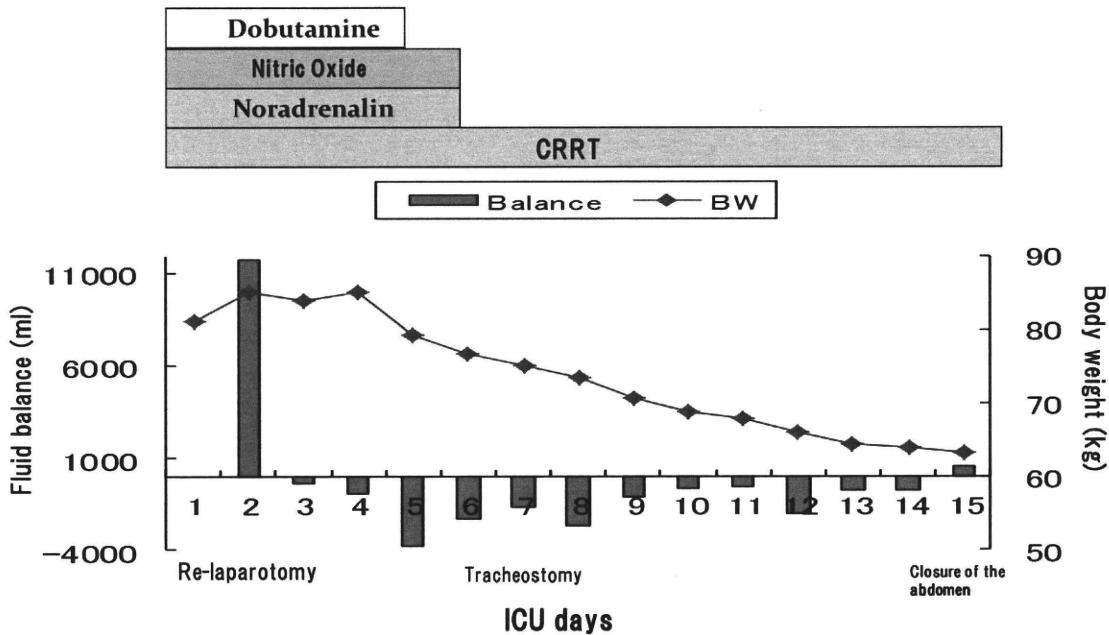


図7 水分バランスと体重変化

らした。約2週間の治療のIDVGと心拍出量の関係には、強い相関関係が認められた(相関係数0.871, P<0.0001)(図8)。しかし、ITBVと心拍出量の間には有意な相関関係は認められなかつた(相関係数0.295, P=0.11)。また、EVLWとPF比の間には、負の相関関係が認められ(r=0.667, P<0.0001)、水分バランスを積極的にマイナスに

持て行くことによって、酸素化も改善を示した。

5. 結 語

IDVGは心機能にあまり影響されず中心部細胞外液量を示し、心臓前負荷の間接的な指標として有用と考えられた。各病態における至適IDVGの値は不明であるが、臨床的にはその推移を病態と

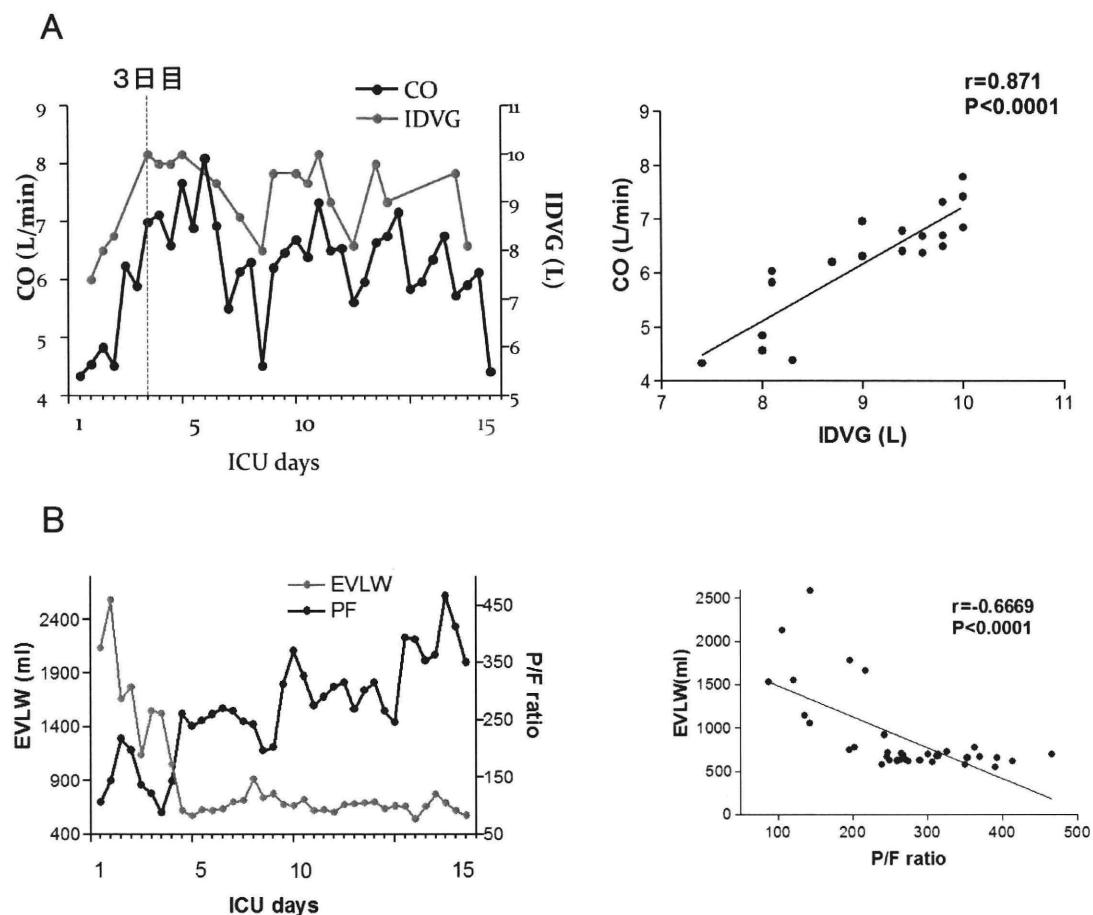


図8 A : IDVG と CO の経時変化と相関関係
B : EVLW と $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比の経時変化と相関関係

組み合わせて考慮することにより、体液管理に有用と思われた。

参考文献

- 1) Ishihara H, et al. Fluid Volume Monitoring with Glucose Dilution. 2007 Springer, Tokyo.
- 2) Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. Br J Anaesth ; 108 : 384-94, 2012
- 3) Hirota K, Ishihara H, Tsubo T, Matsuki A. 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. Apr;47(4) : 361 -4, 1999
- 4) Shimodate Y, Ishihara H, Matsuki A. The initial distribution volume of glucose and cardiac output after haemorrhage in dogs. Can J Anesth ; 41 : 257-60, 1994
- 5) Iwakawa T, Ishihara H, Takamura K, Sakai I, Suzuki A. 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) Koh H, Ishihara H, Miyahara A, Takahashi S, Matsuki A. Does the initial distribution volume of glucose reflect plasma volume after haemorrhage in dogs ?. Can J Anaesth ; 42 : 163-7, 1995
- 7) Ishihara H, Shimodate Y, Koh H, Isozaki K, Tsubo T, Matsuki A. The initial distribution volume of glucose and cardiac output in the critically ill. Can J Anaesth ; 40: 28-31. 1993

- 8) Ishihara H, Suzuki A, Okawa H, Sakai I, Tsubo T, Matsuki A. 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
- 9) Miyahara A, Ohkawa H, Ishihara H, Matsuki A. Changes in the initial distribution volume of glucose and plasma volume following volume challenge in dogs. *Infusionsther Transfusionsmed.* ; 22 : 274-9, 1995
- 10) Ishihara H, Takamura K, Koh H, Iwakawa T, Tsubo T, Matsuki A. Does the Initial Distribution Volume of Glucose Reflect the Central Extracellular Fluid Volume Status in Critically ill patients? *Infusionsther Transfusionsmed.* ; 23 : 196-201, 1996