

令和元年6月20日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10529

研究課題名(和文)ブドウ糖初期分布容量を指標とする体液評価法の確立と重症敗血症への応用

研究課題名(英文) Establishment of a method of initial distribution volume of glucose to evaluate body-fluid status and its application for severe sepsis

研究代表者

橋場 英二 (Hashiba, Eiji)

弘前大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10374844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ブドウ糖初期分布容量(IDVG)の敗血症治療における有用性を検討した。豚敗血症モデルにおけるIDVGの経時的変化の検討、敗血症性ショック輸液蘇生時のIDVGの変化の検討、心拍出量(CO)とIDVGの関係の検討の3つである。結果：敗血症性ショックにおいてもIDVGは有意に減少することが判明した。敗血症ショック時細胞外液液荷で、IDVGとCOは有意に増加することが判明した。IDVGは、体液量を変化させずにCOを薬物学的に変化させてもその値は有意な変化を示さないことが判明した。結語：IDVGは敗血症時でも心機能にあまり影響されずに、心臓前負荷の指標となる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IDVGは敗血症時、心機能にあまり影響されずに、心臓前負荷の指標である中心部細胞外液量の多寡を評価できる方法であることが示唆され、敗血症患者への臨床応用は十分にできると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We have investigated the possibility of Initial distribution volume of Glucose (IDVG) as an alternative indicator of cardiac preload in septic patients, as follows; the changes in IDVG in endotoxin-induced pig septic models, the effects of volume resuscitation with crystalloid on IDVG in pig septic models and the effects of CO on IDVG in the absence of fluid gain or loss in pigs. Results: IDVG significantly decreased after ET-induced septic state volume resuscitation with 30ml/kg crystalloid significantly increased CO and IDVG. It was suggested that IDVG reflected the transient increase in central ECF volume by fluid administration in septic state. It was found that the measurements of IDVG was not affected by the cardiac output unless the basal fluid volume status was not changed. Conclusion: It was suggested that IDVG could be useful to measure central ECF volume even in septic status. Application of IDVG for clinical practice would be promising.

研究分野：麻酔科学 集中治療医学

キーワード：ブドウ糖初期分布容量 体液量評価 心臓前負荷 敗血症

1. 研究開始当初の背景

敗血症患者の Surviving Sepsis Campaign Guidelines(SSCG)では組織低灌流に対して初期輸液負荷が推奨されている。しかし、敗血症が心機能障害を引き起こすことも知られ、中心静脈圧(CVP)などを指標とした輸液管理では輸液過剰となる可能性もある。また、初期治療後はむしろ dry-side の管理によって予後が改善すると考えられている。

ブドウ糖初期分布容量(Initial distribution volume of glucose, IDVG)は、申請者の所属する研究グループの石原によって考案された方法¹で、一定量のブドウ糖静注後早期の血中ブドウ糖濃度の推移を1分画モデルに当てはめ、算出されるブドウ糖の分布容量である。IDVG は、糖代謝の影響を受けずに浮腫や胸腹水などを含まない機能的細胞外液量(中心部細胞外液量)を表すと考えられ、動物出血性ショックモデルや心機能に問題がない重症患者において心拍出量と良好な相関関係を示し、有用な心臓前負荷の評価法として報告されている。しかし、敗血症の病態と IDVG の関係は明らかではないが、敗血症時に心臓前負荷の体液量評価法として応用できる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

CVPに代わる心臓前負荷の指標としてIDVGの重症敗血症治療における有用性を検討する。

3. 研究の方法

重症敗血症における IDVG の有用性を検討する目的で、動物実験的検討と臨床的検討の両面から進める。

(1) 敗血症時の IDVG の経時的変化の検討: 豚敗血症モデルを用いた動物実験で、敗血症発症から進行に伴う IDVG の経時的変化を明らかにする。

敗血症豚モデルの作成:ヨークシャー豚(15 25kg)をケタミン(50mg/kg)の筋注により麻酔を導入し、気管切開術を施行、人工呼吸管理とする。その後、右大腿動脈に PICCO カテーテル[®]を挿入し、心拍出量、CVP、PAWP、胸郭内血液量(ITBV)、肺血管外水分量(EVLW)、直接動脈圧などを測定する。麻酔の維持はペントバルビタール、臭化ベクロニウム、レミフェンタニールで行う。維持輸液は乳酸リンゲル液を 4ml/kg/hr で行う。

IDVG の測定:50%グルコース 4ml を中枢ラインより投与し、投与 0 分、3、4、5、7 分に 2ml ずつ採血し、1コンパートメントモデルに当てはめ測定する¹。敗血症モデルはエンドキシンを用いて作成するが、反応に個体差が存在するため 20 ~ 60 μ g/kg を 30 60 分間で civ し作成する。実験はエンドキシンを投与しないコントロール群(3頭)とエンドキシン群(5頭)の2群に分けて測定する。

(2) 敗血症性ショックに対する輸液蘇生時の IDVG の変化の検討:敗血症性ショック時、輸液による volume 蘇生を試み、IDVG がその効果を反映するかを検討する。

上記方法(1)と同様な手順で豚敗血症モデル作成とそのモニタリングシステムを確立し、敗血症による有意な体液量の減少後、30ml/kg の細胞外液補充液による輸液蘇生を 1 時間で行う。

(3) 心機能変化と IDVG の関係の検討:敗血症時の心拍出量の著明な増減を想定し、ブタを用いた動物実験で体液量を変化させずに心拍出量を薬物的に増減させ、心拍出量変化の IDVG 測定へ影響を明らかにする。

(1)と同様に豚の麻酔とモニタリングを行う。心拍出量調節は、麻酔導入後をコントロールとし、150% 程度の高心拍出量にはドブタミン(5 10 μg/kg/min)を、75%、50%程度の低心拍出量には、プロプラノロール(2mg ずつ分割投与、最大 10mg)と塩酸リドカイン(7 20mg/kg)を投与することで行う(10 頭)。各測定の間隔は30分以上空ける。また、体液量変化をもたらしていないことを確認するために、30 分毎 4 回の IDVG を測定するコントロール群も 3 頭行う。

(1) 敗血症患者への IDVG の応用;実際の敗血症患者治療を行うに当たり、EGDT に沿った治療を行う前後で IDVG を測定し、その有用性を検討する。

4. 研究成果

(1) 敗血症時の IDVG の経時的変化の検討:敗血症群、コントロール群の各測定値の変化を Table1 に示した。

Table 1. Chronological changes in hemodynamics, IDVG and other parameters in pigs with/ without endotoxin

		Time (hr)				
		Baseline	1	2	4	5
CO(L/min)	Control	2.18±0.44	2.24±0.58	2.32±0.48	2.11±0.39	2.06±0.31
	Sepsis	1.67±0.28	1.61±0.31	1.22±0.14*	0.95±0.39*	0.84±0.22*
sBp (mmHg)	Control	125.3±9.8	125.7±7.1	118.0±6.1	110.7±15.4	103.0±10.0
	Sepsis	121.8±12.3	100.0±7.9*	77.4±21*	68.8±9.0*	71.6±9.6*
HR(bpm)	Control	81.3±4.5	80.0±5.3	87.3±18.1	83.7±10.0	86.3±17.2
	Sepsis	119.6±50.9	157.2±25.5	155.2±39.6	166.4±38.1	159.8±41.1
CVP(mmHg)	Control	7.3±0.6	7.3±1.2	7.0±1.0	6.7±1.5	6.0±1.7
	Sepsis	6.2±0.4	6.6±0.9	6.6±1.5	6.8±2.0	7±2.3
Lactate (mmol/L)	Control	1.1±0.1	1.0±0.1	0.9±0.1	0.8±0.1	0.7±0.2
	Sepsis	0.9±0.3	1.4±0.5	1.7±0.7	1.7±0.8*	1.9±0.6*
IDVG/BW(ml/kg)	Control	121.5±32.2	122.0±28.8	123.0±31.7	119.2±35.9	124.1±36.1
	Sepsis	134.9±15.9	119.3±20.1*	136.4±20.0	120.9±10.6*	114.2±13.8*
ITBV (ml)	Control	382.7±103.7	387.0±116.4	384.7±122.4	353.0±93.7	345.7±81.6
	Sepsis	209.2±78.4	201.7±88.4	175.7±20.0*	158.2±87.9*	150.1±77.5*
Hb(g/dl)	Control	9.7±0.8	9.4±0.5	9.3±0.6	9.5±0.9	9.1±0.7
	Sepsis	9.8±0.8	11.1±1.2*	10.8±1.0*	12.0±0.8*	12.0±1.0*

Data are expressed as a mean ± SD, *P<0.05 vs Baseline values

ET 投与により著明な循環抑制と乳酸の有意な上昇が認められ(Fig. 1)、IDVG/体重(IDVG/BW)は、ET 投与直後に有意な低下を示し、その後一過性に前値近くまで戻り、再び有意な低下を示した(Fig. 2)。ITBV は ET 後、IDVG とは違った推移で有意

に低下した。CVP は変化しなかった。コントロール群では、IDVG に有意な変化は認められなかった。

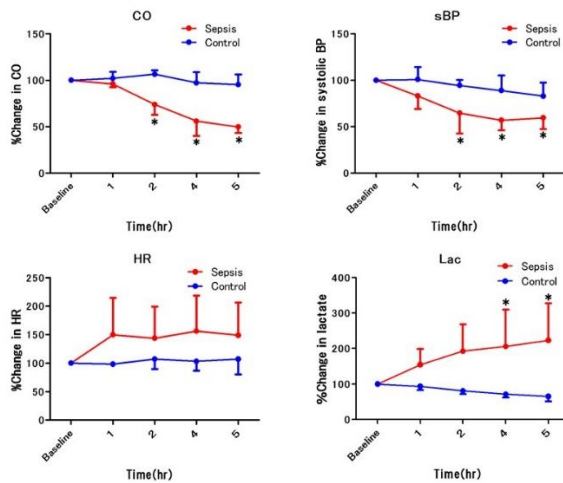


Fig 1. % changes in hemodynamics and lactates in pigs with/without ET

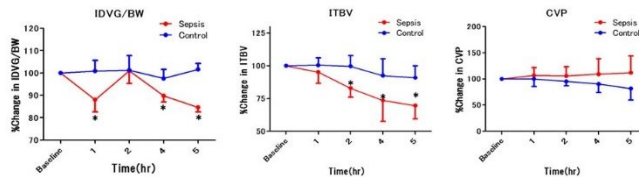


Fig 2. % changes in IDVG, ITBV and CVP in pigs with/without ET

(2) 敗血症性ショックに対する輸液蘇生時の IDVG の変化の検討: ET 投与 4 時間後、CO、IDVG/BW

は有意に低下し、細胞外液輸液による volume 蘇生により、CO は有意に上昇し、IDVG も上昇した。しかし、その上昇効果は輸液負荷 2 時間後には消失し、IDVG/BW は輸液負荷前よりも更に低下した (Fig. 3)。

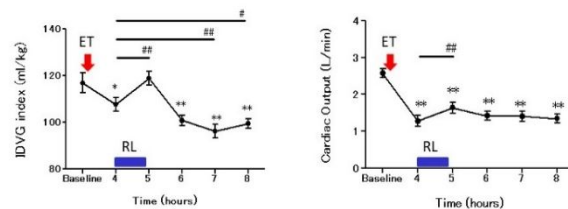


Fig. 3 The effects of volume loading on the changes in IDVG index and CO in endotoxin-induced septic pig models

ET: endotoxin infusion, RL: volume loading of Ringer's lactate solution (30ml/kg)
* P<0.05 vs. baseline, **P<0.01 vs. baseline, ##P<0.01 vs. the values at 4 hours

(3) 心機能変化と IDVG の関係の検討: 体液

量を変化させずに薬物学的に心拍出量を変化させた時の循環パラメーター、体液量の変化の結果を table 2 に示した。心拍出量の前値を 100% として約 40% ~ 150% まで薬物学的に変化させてもその値は IDVG/BW は優位な変化を示さないことが判明した (Fig. 4)。しかし、輸液負荷による心拍出

Table 2. The results of hemodynamic and volumetric parameters in a modified cardiac function group without basic fluid volume status in pigs (n=10)

	Control	High CO	Low CO-1	Low CO-2
CO (L)	2.3±0.6	3.2±0.6**	1.5±0.4**	0.8±0.3**
(%)	(100)	(147.2±26.7)	(65.9±11.0)	(37.3±14.4)
Mean BP (mmHg)	85.3±14.5	98.5±16.9*	64.7±15.9*	40.4±8.4*
Heart rate (bpm)	118.8±24.4	161.5±33.2*	86.2±17.7*	62.0±11.6*
Mean PAP (mmHg)	20.2±3.6	21.1±2.8	22.3±5.5	19.8±4.1
CVP (mmHg)	8.8±2.6	7.9±2.2	10.4±2.5*	11.9±2.6*
SVR (dynes·sec·cm ⁻⁵)	2766±816	2319±605	3108±1092	3082±1005
Hb(g/dl)	10.3±0.9	11.3±1.1*	10.3±0.9	9.9±1.1
IDVG(L)	2.73±0.53	2.69±0.38	2.72±0.30	2.96±0.33
(mL/kg)	(141.6±17.2)	(140.6±19.0)	(143.0±20.1)	(146.7±22.4)
Ke-Glu	0.091±0.016	0.085±0.027	0.092±0.015	0.058±0.024**
AIC-Glu	-26.3±6.3	-26.1±5.8	-25.9±6.5	-29.6±9.2

High CO: measurement in a high output state more than 150% of the control CO values with dobutamine, Low CO-1 and Low CO-2: measurements in a low output state less than 75% and 50% of the control CO values with propranolol and Edoicaine, respectively. IDVG: initial distribution volume of glucose, Ke-Glu and Ke-ICG: disappearance rate of glucose from plasma, AIC-Glu: Akaike's information criterion of glucose and ICG, PV: plasma volume. Data are expressed as mean ± SD.
*P<0.05 and vs. control values, **P<0.01 vs control values.

量変化では IDVG は有意に上昇した (table 3)。また、心拍出量と IDVG の相関関係を検討したところ、薬物学的な変化の場合は相関関係は認めず、輸液による変化の場合に有意な相関関係が認められた (Fig. 5)。IDVG は心機能に比較的影響を受けずに中心部体液量を評価できる指標であることが示唆された。

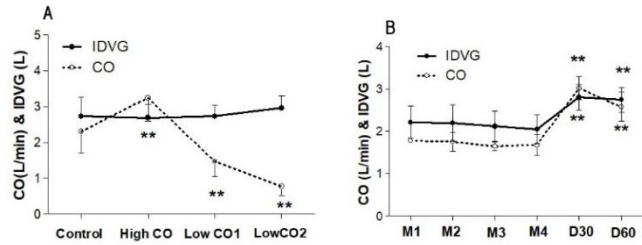


Fig. 4. Changes in IDVG and CO
 A: The changes in the modified cardiac output group (n=10), where the CO was modulated from high to low with positive and negative inotropic agents with stable basic fluid volume status. CO: Cardiac output, IDVG: Initial Distribution Volume of Glucose. B: The changes in the control group where volume loading of 250ml of 10% dextran was performed following the 4 times measurements to confirm the stability of basic fluid volume status (n=3). M1-4: Data measurement at the same time schedule as m-CO group without inotropic drugs. D30 and D60 min: Data 30min and 60min after the volume loading of 250ml of dextran. Data are expressed as Mean \pm SD. **P<0.01 vs. Control data or M1.

Table 3. The results of hemodynamic and volumetric parameters in control group with fluid volume loading in pigs (n=3)

	Measurement -1	Measurement -2	Measurement -3	Measurement -4	Dextran (30min)	Dextran (60min)
CO (L) (%)	1.8 \pm 0.1 (100)	1.8 \pm 0.2 (98.3 \pm 13.9)	1.6 \pm 0.1 (92.4 \pm 8.2)	1.7 \pm 0.2 (94.6 \pm 15.6)	3.0 \pm 0.3** (169.1 \pm 13.3)	2.6 \pm 0.3** (144.3 \pm 15.0)
Mean BP (mmHg)	77.7 \pm 10.0	75.0 \pm 1.0	75.7 \pm 7.2	79.3 \pm 2.9	82.0 \pm 6.0	70.0 \pm 4.4
Heart rate (bpm)	113.3 \pm 16.8	111.3 \pm 20.6	107.3 \pm 21.2	102.3 \pm 17.7	129.7 \pm 14.2*	120.3 \pm 11.7
Mean PAP (mmHg)	20.0 \pm 3.6	19.3 \pm 4.5	19.7 \pm 4.0	19.0 \pm 3.0	26.7 \pm 2.9**	22.0 \pm 3.0
CVP (mmHg)	9.3 \pm 2.1	8.7 \pm 2.3	9.0 \pm 1.7	9.3 \pm 3.1	14.3 \pm 2.1**	11.0 \pm 2.6*
SVR (dynes \cdot sec \cdot cm $^{-2}$)	3060 \pm 315	3064 \pm 387	3259 \pm 550	3385 \pm 622	1808 \pm 263**	1847 \pm 217**
Hb(g/dl)	9.3 \pm 1.1	9.2 \pm 1.0	8.9 \pm 0.9	9.1 \pm 0.9	6.3 \pm 0.4**	6.7 \pm 0.6**
IDVG(L) (ml/kg)	2.21 \pm 0.38 (167.6 \pm 6.4)	2.20 \pm 0.43 (172 \pm 12.3)	2.11 \pm 0.36 (163 \pm 8.9)	2.05 \pm 0.34 (160.4 \pm 9.7)	2.80 \pm 0.30** (221.4 \pm 9.5)	2.74 \pm 0.29** (215.3 \pm 12.9)
Ke-Glu	0.094 \pm 0.005	0.093 \pm 0.009	0.100 \pm 0.009	0.100 \pm 0.004	0.080 \pm 0.008*	0.083 \pm 0.009*
AIC-Glu	-30.9 \pm 2.4	-26.2 \pm 4.6	-24.3 \pm 1.5	-26.5 \pm 3.1	-31.8 \pm 6.7	-26.8 \pm 5.2

Measurement 1-4: Data measurement at the same time schedule as modified cardiac output group without inotropic drugs. Dextran 30 and 60 min: 30 and 60 min after the volume loading of 250ml of dextran over 15min. IDVG: initial distribution volume of glucose, Ke-Glu: disappearance rate of glucose and indocyanine green from plasma, AIC-Glu: Akaike's information criterion of glucose and ICG. Data are expressed as mean \pm SD. *P<0.05 and vs. Measurement-1, **P<0.01 vs Measurement-1

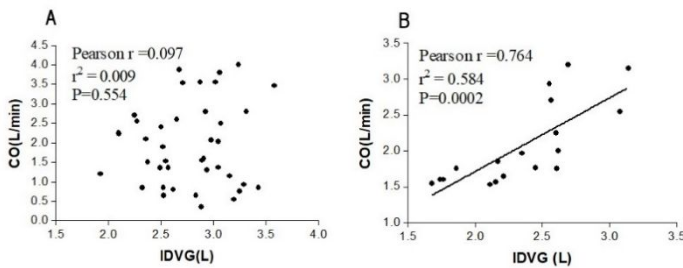


Fig. 5. The correlation between IDVG and CO in Pigs

A: The correlation in the modified cardiac output group (n=40), where the CO was modulated from high to low with positive and negative inotropic agents with stable basic fluid volume status. B: The correlation in the control group where volume loading of 250ml of 10% dextran was performed following the 4 times measurements to confirm the stability of basic fluid volume status (n=18).

(4)敗血症患者への IDVG の応用；臨床研究法の施行により、新規開始となる臨床研究については審査準備までに大幅な時間が必要となり、臨床への応用、試験に時間を要している。

<引用文献> 1. Ishihara H, et al. Fluid Volume Monitoring with Glucose Dilution. 2007 Springer, Tokyo.

5. 主な発表論文等

【雑誌論文】(計3件)

Kasai T, Hashiba E, Saito J, Hirota K. Effects of cardiac output on the initial distribution volume of glucose in the absence of fluid gain or loss in pigs. J Anesth.査読有, 31, 2017, 95-102 DOI:10.1007/s00540-016-2272-4.

Saito J, Hashiba E, Kushikata T, Mikami A, Hirota K. Changes in presepsin concentrations in surgical patients with end-stage kidney disease undergoing living kidney transplantation: a pilot study. J Anesth. 査読有, 30, 2016, 174-7. DOI: 10.1007/s00540-015-2065-1.

Saito J, Hashiba E, Mikami A, Kudo T, Niwa H, Hirota K. Pilot Study of Changes in Presepsin Concentrations Compared With Changes in Procalcitonin and C-Reactive Protein Concentrations After Cardiovascular Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth.査読有, 31, 2017, 1262-7. DOI: 10.1053/j.jvca.2017.02.007.

【学会発表】(計3件)

橋場 英二、斎藤 淳一、葛西 俊範、赤石 真啓、丹羽 英智、櫛方 哲也、廣田 和美 . 豚敗血症モデルにおけるブドウ糖初期分布容量の変化の検討 . 第43回日本集中治療医学会、2016

菅沼 拓也、赤石 真啓、斎藤 淳一、橋場 英二、廣田 和美 . 豚敗血症モデルにおけるブドウ糖初期分布容量の変化の検討 . 第33回体液・代謝管理研究会年次学術集会、2018

T Suganuma, E. Hashiba, M Akaishi, J Saito, K. Hirota. Changes in Initial Distribution Volume of Glucose in Endotoxin-induced Septic Pig Models. 31st Annual Congress of European Society of Intensive Care medicine(国際学会)、2018

【図書】(計0件)

【産業財産権】該当なし

【その他】該当なし

6. 研究組織(1)研究分担者 氏名: 斎藤淳一

ローマ字指名: Junichi Saito)

所属研究機関: 弘前大学

部局名: 医学部附属病院 集中治療部

職名: 助教

研究者番号: 90647413

氏名: 葛西 俊範

ローマ字指名: Toshinori Kasai

所属研究機関: 弘前大学

部局名: 医学部附属病院 麻酔科

職名: 助教

研究者番号: 90647414