

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08845

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敗血症治療への応用

研究課題名(英文)Evaluation of fluid volume status by initial distribution volume of glucose and its application for the management of 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) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：ブドウ糖初期分布容量(IDVG)は心臓前負荷の一指標と報告されている。今回、昇圧剤のIDVGへ与える影響、PEEPのIDVGへの与える影響について動物実験的に検討した。その結果、ノルアドレナリンはIDVGと心拍出量を上昇させ、IDVGと心拍出量は良好な相関関係を示す事が判明した。これは、IDVGがノルアドレナリンによる容量血管の収縮による心臓前負荷の増加を反映しているためと考えられた。一方、PEEPによる静脈還流抵抗の増加による心臓前負荷の減少は、COを低下させたがIDVGに影響しなかった。IDVGはいわゆる Stressed volumeと言われる心臓前負荷を表していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブドウ糖初期分布容量(IDVG)は、中心部細胞外液量(cECF)検査法である。このcECFはStressed Volume(SV)と呼ばれる心臓前負荷と相関関係にあると考えられてきた。また、ノルアドレナリン(NA)という血管収縮薬はSVを増加させることが知られていたが、本研究によってNA投与でIDVGも増加することが判明した。また、IDVGは静脈還流抵抗となるPEEPには影響されないことも判明した。これらのことから、IDVGは敗血症性ショック時にNAなどの昇圧剤投与時やPEEPを用いた人工呼吸管理下においてもSVに関係するcECFの測定法として、有用と考えられた。

研究成果の概要(英文)：It has been reported that initial distribution volume of glucose (IDVG) can be used as an indicator of cardiac preload. I investigated the effects of vasopressors like noradrenaline (NA) on IDVG and the effects of PEEP on IDVG in pigs. It was found that NA significantly increased IDVG and cardiac output (CO) and there was a good correlation between IDVG and CO. It was suggested that IDVG showed the increased cardiac preload introduced by the contraction of capacitance veins with NA. On the other hand, PEEP did not affect IDVG, but significantly decreased CO. IDVG may indicate cardiac preload which reflects stressed volume.

研究分野：Intensive care medicine

キーワード：ブドウ糖初期分布容量 Cardiac preload Fluid management sepsis Stressed volume Extracellular fluid 体液量評価

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ブドウ糖初期分布容量(IDVG)は動物出血性ショックモデルや心機能の問題の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、心臓前負荷の一指標となることが報告されてきた。また、ブドウ糖初期分布容量は輸液の負荷時のみならず、漏出した体液の血管内への refilling 状態の指標としても有用である。そこで我々は、以前よりこの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敗血症治療への応用というテーマで研究を行ってきた。しかし IDVG と敗血症性ショックで用いられる昇圧剤との関係、静脈還流に影響する終末呼気陽圧 (PEEP) の IDVG への影響は不明である。

2. 研究の目的

血管収縮薬や胸腔内圧の変化の IDVG へ与える影響を検討した。

3. 研究の方法

(1) 血管収縮薬の IDVG への影響の検討

実験 1：豚エンドトキシンによる敗血症モデルを作成し、ノルアドレナリン (NA) バゾプレッシン (VP) で血圧を上昇させた時の IDVG の変化を検討した。

【方法】6頭のヨークシャー豚をケタミンの筋注により麻酔を導入し、気管切開術を施行、人工呼吸管理とした。右大腿動脈に PiCCO カテーテル®を挿入し、心拍出量、CVP、胸郭内血液量 (ITBV)、一回拍出量変化率 (SVV)、直接動脈圧、乳酸値などを測定した。麻酔の維持はペントバルビタール、レミフェンタニール、ベクロニウムで行った。維持輸液は乳酸リンゲル液を 4ml/kg/hr で行い、敗血症モデルは、エンドトキシン (ET) を 20 分間 civ し作成した。IDVG の測定は、2g のブドウ糖を投与し、投与 0 分、3、4、5、7 分に約 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した。NA と VP は ET 投与 4 時間後に投与した。

【結果】エンドトキシンにより収縮期血圧 (sBP)、CO、IDVG はコントロールの前値に比べ、それぞれ、66%、62%、82%へ有意に減少した。その後 NA と VP によりそれぞれ、153%、140%まで sBP を上昇させたが統計学的に有意な CO、IDVG の変化は認められなかった。

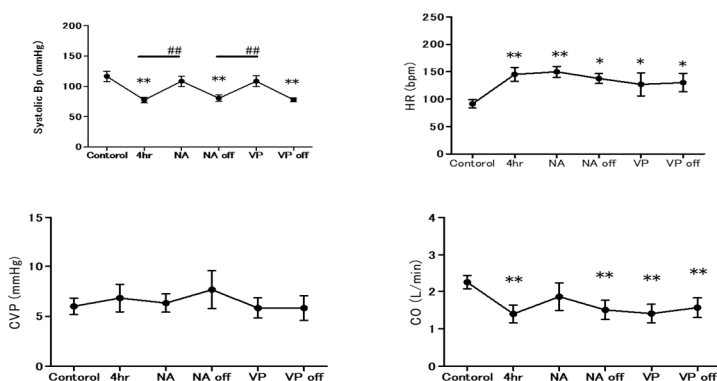


Fig 1. Changes in hemodynamics before and after vasopressors in endotoxin-induced septic pig models

4hr: 4hrs after injection of endotoxin (ET), NA: Noradrenaline, VP: vasopressin

ET significantly decreased systolic Bp and cardiac output (CO) at 4hr and NA and VP significantly increased systolic Bp, but neither NA or VP did not increase CO significantly. n=6, *P<0.05 vs control values, ** P<0.01 vs control values, ### P<0.01 vs. the previous data

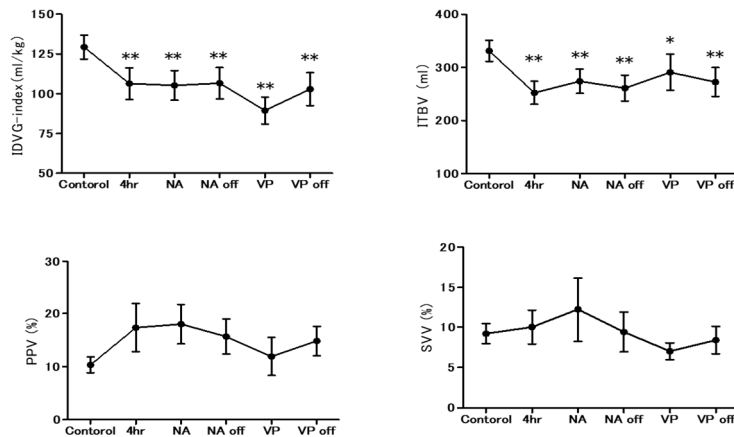


Fig 2. Changes in parameters related to cardiac preloads

4hr: 4hrs after injection of endotoxin (ET), NA: Noradrenaline, VP: vasopressin, ITBV: Intrathoracic Blood Volume, PPV: pulse pressure variation, SVV: Stroke Volume Variation
 ET significantly decreased IDVG index and ITBV at 4hr but neither NA or VP changed IDVG index and ITBV significantly
 n=6, *P<0.05 vs control values, ** P<0.01 vs control values

【考察】ET 誘発性の敗血症豚モデルにおいて、敗血症性ショックの治療に用いられる NA や VP は IDVG や ITBV などのいわゆる心臓前負荷の指標を有意に上昇させなかった。しかし、敗血症により減少する体液量に対して、いわゆる輸液負荷による輸液蘇生をしない状態での昇圧剤投与は極めて不安定な血行動態を示した。この状態は、言わば静脈系の容量血管内が既に枯れている状態に昇圧剤を投与している状態であると考えられ、IDVG や ITBV などの前負荷に対する効果があったとしても十分な大きさとならず、評価は難しい状態であったと考えられた。そこで以下の実験 2 の実験を行った。

実験 2：非敗血症豚モデルにおける血管収縮薬の IDVG への影響の検討

【方法】ET を投与せず、NA と VP による昇圧した時の IDVG 等を測定した。

【結果】NA と VP で sBP をコントロール値に比べそれぞれ、150%、132%まで上昇させた時、NA は CO と IDVG をそれぞれ、124%と 110%に上昇させるが、VP は CO と IDVG をそれぞれ、78%と 70%にむしろ有意に低下させることが判明した (Fig. 3 & 4)。

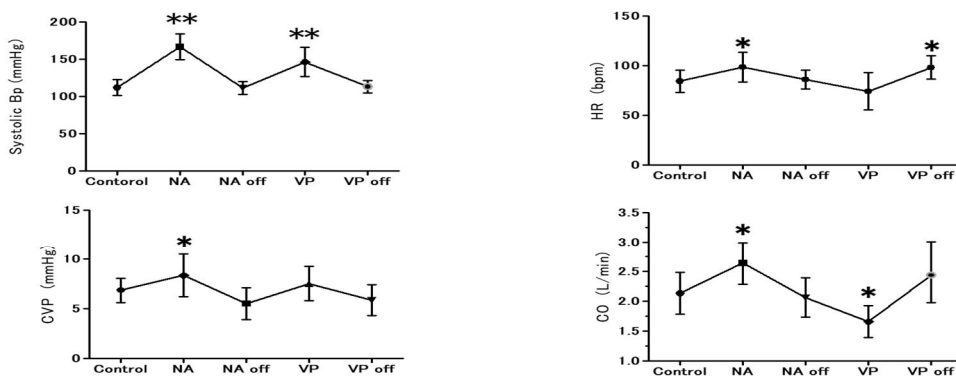


Fig 3. Changes in hemodynamics before and after vasopressors in pigs

Noradrenaline (NA) and vasopressin (VP) significantly increased systolic blood pressures and only NA increased Cardiac output (CO), but VP significantly decreased CO. n=6, *P<0.05 vs control values, ** P<0.01 vs control values

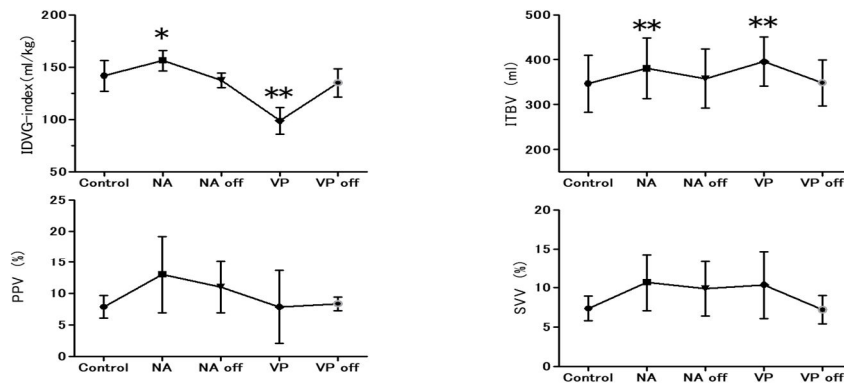


Fig 4. Changes in parameters related to cardiac preloads

Noradrenaline (NA) significantly increased IDVG and Intrathoracic Blood Volume (ITBV).
 But vasopressin (VP) significantly decreased IDVG and increased ITBV. n=6, *P<0.05 vs control values,
 ** P<0.01 vs control values

また、VP による昇圧時 HR は有意な低下を示さず、CO 低下の原因に心臓前負荷の減少が含まれることが示唆された。更に、これらの実験のデータを用いて IDVG と CO との相関関係を検討すると相関係数 0.74 の良好な相関関係を示すことが判明した。そこで、実験 1 と実験 2 の全てのデータを用いて IDVG と CO、ITBV と CO との相関関係を検討すると相関係数はそれぞれ、0.796 (0.69-0.87)、0.68 (0.52-0.79) と更に良好な相関関係を示すことが判明した (Fig.5)。

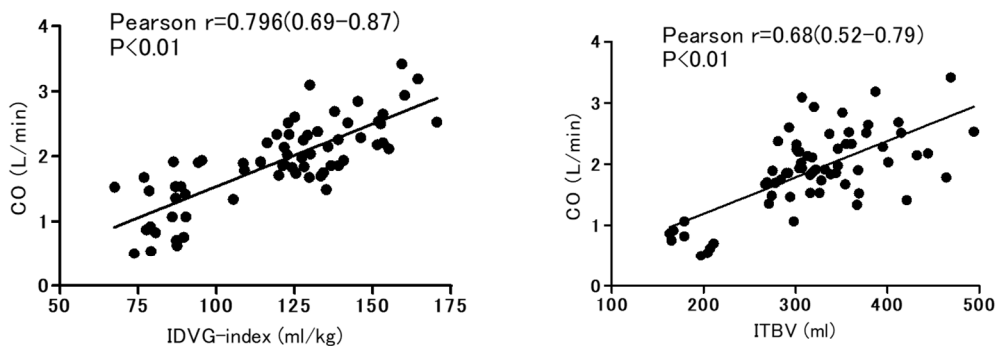


Fig 5. Correlations between CO and IDVG and ITBV

IDVG and ITBV showed a significantly-good correlation with CO, calculated with all data from ET-induced septic pig models and plane pig models. IDVG had a better correlation with CO than ITBV.

【考察】過去の研究から IDVG は輸液負荷や refilling のような体液量の変化による心臓前負荷の変化を反映し、中心部細胞外液量を表すと考えられていたが、NA や VP のような血管収縮薬による心臓前負荷の変化も捉えていることが分かり、ガイトンの提唱する stressed volume の変化を示すことが示唆された。これは、IDVG がベッドサイドで簡単に測定できることを考えると、臨床的に重要な知見と考えられた。

(2). 豚動物モデルにおける胸腔内圧の IDVG への影響の検討

目的： 静脈還流に影響する因子は、Stressed Volume、右房圧、そして静脈還流抵抗である。IDVG は Stressed Volume を反映し心臓前負荷の指標となることが示唆された。そこで、PEEP を用いることで静脈還流抵抗を変化させた時に IDVG がどのように変化するかを検討した。

【方法】 PEEP は 0 10 0 15 0cmH₂O と変化させ、各種パラメーターを測定した。

【結果】 10cmH₂O、15cmH₂O の PEEP で CO はそれぞれ 26%、44.4%、ITBV は 10.4%、18.4%に有意に減少し、SVV は 15cmH₂O の PEEP で $8.2 \pm 1.6\%$ から $15.7 \pm 7.1\%$ へ有意に上昇し、PEEP を 0 に戻すと元の数値レベルに戻った。しかし、IDVG はこれらの PEEP 変化で有意な変化を示さなかった (Fig.6)。

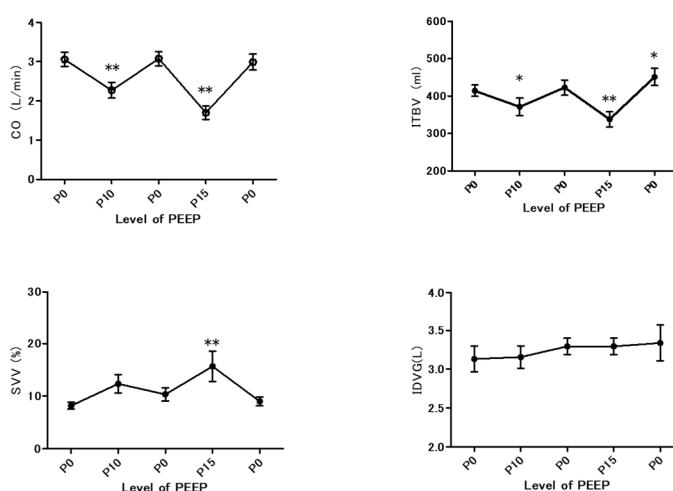


Fig 6. Changes in CO, ITBV, SVV and IDVG under each PEEP condition

PEEP significantly decreased cardiac output (CO) and intrathoracic blood volume (ITBV). High PEEP significantly increased stroke volume variation (SVV).

【考察】 IDVG は PEEP のような静脈還流抵抗を上昇させる閉塞性の介入においては、心臓前負荷の指標とはなり得ないということが示唆された。しかし、本実験が Base の体液量を変化させずに行っていることを鑑みると、IDVG が変化しないことが依然、中心部細胞外液量を示していることの証明であり、PEEP を 0 に戻すことで CO が元のレベルに上昇したことで High PEEP 時でも元の CO を生み出す Stressed Volume があったことを示唆し、IDVG がその Stressed Volume の形成に寄与する中心部細胞外液量を示していたことを示唆していたと考えられ、High PEEP などの閉塞性ショック時での IDVG 測定に意義があることが判明した。

4 . 研究成果

IDVG は、血管収縮薬による静脈系容量血管の収縮変化による Stressed Volume の変化も表す中心部外液量検査である。IDVG は静脈還流抵抗が変化する PEEP には影響されないことも判明し、閉塞性ショックなどの病態でも中心部細胞外液量の検査法として有用であることも示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takuya Suganuma, Eiji Hashiba, Masahiro Akaishi, Junichi Saito and Kazuyoshi Hirota	4. 巻 72
2. 論文標題 Changes in the Initial Distribution Volume of Glucose in Endotoxin-induced Septic Pig Models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hirosaki Med. J	6. 最初と最後の頁 6-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.32216/hirosakiigaku.72.1-4_6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Amanai Erika, Nakai Kishiko, Saito Junichi, Hashiba Eiji, Miura Takuya, Morohashi Hajime, Sakamoto Yoshiyuki, Mikami Akio, Hakamada Kenichi, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Usefulness of presepsin for the early detection of infectious complications after elective colorectal surgery, compared with C-reactive protein and procalcitonin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-06613-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akaishi Masahiro, Hashiba Eiji, Takekawa Daiki, Kushikata Tetsuya, Hirota Kazuyoshi	4. 巻 8
2. 論文標題 Plasma orexin A does not reflect severity of illness in the intensive care units patients with systemic inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JA Clinical Reports	6. 最初と最後の頁 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40981-022-00498-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 橋場 英二、菅沼 拓也、赤石 真啓、廣田 和美
2. 発表標題 血管収縮薬のブドウ糖初期分布容量（Initial Distribution Volume of Glucose, IDVG）に及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第48回日本集中治療医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 T Suganuma, E. Hashiba, M Akaishi, J Saito, K. Hirota
2. 発表標題 Changes in Initial Distribution Volume of Glucose in Endotoxin-induced Septic Pig Models
3. 学会等名 31st Annual Congress of European Society of Intensive Care medicine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 E Hashiba
2. 発表標題 Overview of perioperative fluid management~ lessons from initial distribution volume of glucose~
3. 学会等名 Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology (招待講演)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------