

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 31 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591700

研究課題名（和文）重症小児患者の体液管理のための低侵襲体液量評価法の開発

研究課題名（英文）Studies on a non-invasive fluid volume measurement method for critically ill pediatric patients

研究代表者

石原 弘規 (ISHIHARA HIRONORI)

弘前大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：50111224

研究成果の概要（和文）：体重 8kg 以上の小児で少量のブドウ糖(1g または 2g)を指示薬として短時間で得られるブドウ糖初期分布容量(以下 IDVG)は成人に比し大きかったが、成人と同様心拍出量や循環血液量と正の相関関係があり、小児重症患者の体液管理に有用であることが判明した。また投与後 3 分のみならず 5 分の血漿ブドウ糖濃度推移を加えることで算出される推定 IDVG は 3-7 分間の濃度推移から 1 分画モデルで算出される IDVG の代用となることが判明した。

研究成果の概要（英文）：Initial distribution volume of glucose (IDVG) using a small amount of glucose (1g or 2g) was found to be greater in pediatric patients (body weight >8kg) compared with adult patients. IDVG in children had a linear correlation with cardiac output and circulating blood volume as observed in adults, indicating that this measurement method is useful for fluid management in pediatric patients. Both 3 min and 5 min post-injection plasma glucose levels are required to reliably predict IDVG derived by a one-compartment model.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2010 年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 2011 年度 | 700,000   | 210,000 | 910,000   |
| 2012 年度 | 700,000   | 210,000 | 910,000   |
| 総計      | 2,200,000 | 660,000 | 2,860,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔 蘇生学

キーワード：細胞外液量・小児・心臓前負荷・ブドウ糖・体液管理

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 従来の体液量評価：成人の重症患者では肺動脈楔入圧、中心静脈圧が心臓前負荷の指標として従来用いられてきたが、これらは健康成人でも心臓前負荷の指標とならないことが既に明らかとなっている (Kumar A, et al: Crit Care Med 2004; 32: 691-9 等)。さらに心エコー検査はベッドサイドで容易に施行可能となったが、著しい容量変化は把握できるものの、心臓前負荷を必ずしも評価できないことが判明している

(Bennett-Guerrero E, et al: Mt Sinai J Med 2002; 69:96-100)。体液管理の多くは臨床医のこれまでの経験や自己の判断のみに基づいて行われており、このため脱水や水分貯留が顕在化してから始めて体液量是正が開始されたり、実際の体液量と異なった体液管理がなされることが決して希でない。

(2) これまでの研究代表者の取り組み：研究代表者や分担者は約 20 年以上に渡り成人の重症患者を対象とし、少量のブドウ糖(5g)を指示薬とした希釈式体液量測定を研

究してきた。ブドウ糖投与後短時間のサンプリングのみで算出可能な体液量（ブドウ糖初期分布容量（以下 IDVG））は、細胞外液量測定の指示薬として用いられ、代謝の影響がない蔗糖分布容量と一致することを明らかにしてきた（Eur J Anaesth 1998; 15: 414 - 21 等）。少量のブドウ糖、血糖測定装置、中心静脈ライン、動脈ラインがあれば、ブドウ糖投与前後 3 分の血糖値の変化のみで、間接的な心臓前負荷と考えられるブドウ糖初期分布容量（以下 IDVG）が判明する。この成果は平成 19 年に欧米査読を通り英文著書として Springer 社より上梓した。また平成 18 年、19 年度文部科学省科学研究費（基盤研究 C）「ブドウ糖希釈法による体液量評価の検討—予後改善効果」を受け成人の重症患者における予後改善効果を検討しており、予後や ICU 滞在日数に有意差はないものの、ICU 滞在中の血圧低下発生頻度や輸液負荷頻度等がブドウ糖希釈法を用いた群が有意に少なく、体重増加も改善されていることが判明している。平成 20 年度には輸液負荷でも低心拍出量が全く改善しない右室梗塞患者で、輸液負荷により IDVG のみ増加することを観察し（J Anesth 2008; 22: 453-6）、低心拍出量でも IDVG 測定は有用であることを傍証した。しかし小児では現在まで IDVG の検討は全くなされていない。

## 2. 研究の目的

(1) 小児における IDVG 測定の可能性：研究代表者らは、これまで成人の重症患者で心臓前負荷と密接な関係があり中心部の細胞外液量を少量のブドウ糖 (5g) を静注して実際測定し、その結果を基に日々 ICU での体液管理を行ってきた。今回、小児においても中心部細胞外液量測定を試み、実際成人と同様に体液量測定が可能であるかどうかを検討する。ブドウ糖の投与量は少量 (約 0.1g/kg)、また総採血量 (2.5ml) も少量であり十分患児にも応用できると考えられる。

(2) 推定 IDVG の可能性：成人同様ブドウ糖投与後 3 分のブドウ糖濃度増加のみでこの体液量測定値を推定できるか否か検討する。これが可能であれば総採血量はさらに減少し、算出時間も短縮できる。本法は少量のブドウ糖、中心静脈ライン、動脈ライン、血糖測定装置があれば心臓前負荷と密接な関係がある体液量を短時間に安全に把握できる。

(3) 心拍出量や循環血液量との関係の検討：IDVG と同時に測定する心拍出量や循環血液量との関係を明らかにし、重症小児患者の体液管理の第一歩である体液量評価を進展させる。

## 3. 研究の方法

(1) 対象患者：集中治療部に入室し研究に同

意を得られた生後 8 ヶ月以上で体重 8kg 以上の患児を対象とした。既に動脈ライン、中心静脈ラインを挿入された患児で主として小児心臓手術術後患児を対象とした。投与前の血糖値 250mg/100ml 以上では検討を中止した。(2) 採血と測定法：入室日を含め採取が可能であった ICU 滞在中に 1 回/日、ほぼブドウ糖 0.1g/kg となる 1g または 2g を中心静脈ラインから静注し、投与前と投与後 3, 4, 5, 6, 7 分でヘパリンコーティングのシリンジで動脈血を採取し（総採血量 2.5ml 以下）、直ちに遠心後正確なブドウ糖測定装置（GA-1150, Arklay）を用いて血漿ブドウ糖濃度を測定した。

(3) IDVG の算出法：ブドウ糖投与直前を規準値とし、ブドウ糖投与後 3-7 分間の血漿ブドウ糖濃度増加分の減衰曲線を 1 分画モデルで解析し IDVG を算出した。

(4) 基礎データの検討：今回の検討で得られたデータで成人と同様 IDVG 算出が可能か、また得られたデータを成人と比較した。

(5) 今回の検討の大部分は先天性心疾患に対する心臓あるいは大血管手術であり、術当日と術後 1 日目の IDVG の推移について検討した。

(6) 推定 IDVG の検討：成人の IDVG はブドウ糖 5g 静注 3 分後の血漿ブドウ糖濃度増加度合い (X) と 7 分後までの血漿濃度増加度合いから 1 分画モデルにより算出された IDVG (Y) 間には  $Y (L) = 24.4 e^{-0.03X (mg/dL)} + 2.7$  の関係があり ( $r=0.966$ ) (Br J Clin Pharmacol 1999; 47:361-4)、今回の検討ではブドウ糖投与量は 1g または 2g であり、糖代謝の影響等がなければ上述の式から得られた IDVG の 1/5 または 2/5 の容量となる。この簡易予測式が当てはまるか否かについて検討を加えた。

(7) IDVG と心拍出量、循環血液量との関係の検討：研究の 2 年目から低侵襲で測定可能となるインドシアニンググリーン（以下 ICG）を指示薬としたパルス式色素希釈法

(DDG-analyzer、日本光電工業) を用い循環血液量と心拍出量測定を IDVG 測定と同時に開始した。末梢におけるパルス検出プローブは成人用の鼻翼プローブを用いた。鼻翼、口角、耳介の何れかにプローブを装着し、パルス検出が可能であった症例のみで行った。循環血液量は ICG5mg または 10mg を、投与するブドウ糖溶液と混和して IDVG 測定と同時に算出した。心拍出量測定は IDVG のための 7 分間のサンプリング終了直後に ICG1mg または 2mg を内頸静脈より急速に投与し 3 回の連続測定の平均値をもって心拍出量とした。何れも血液ヘモグロビン濃度で補正して算出した。

## 4. 研究成果

(1) 小児 IDVG の基礎データ：測定に同意

が得られた患児は 65 名であり、全部で 141 回の IDVG 測定を行った。このうち 10 名、12 のデータ (全体の 8.5%) ではブドウ糖投与後 3-7 分間で増加したブドウ糖濃度低下が確実には得られず IDVG の検討から除外した。当初、この低下が得られなかった原因が不明であったが、その後測定を繰り返すうちに体動や泣泣などにより安定した測定条件が得られなかったことが大きいことが判明し、判明後は体動や泣泣などが無い状態での測定に努めた結果、検討の後半にはこの不確実な血漿ブドウ糖濃度の低下は減少した。いずれにしても成人では多少の体動があっても測定結果に大きな影響はなかったが、小児では影響が大きいことが判明した。小児ではブドウ糖投与 3 分後の値の上昇程度のみによる推定 IDVG に関しても (Br J Clin Pharmacol 1999; 47:361-4)、体動等の影響が大きく、確たるブドウ糖濃度低下を確認するためにもブドウ糖投与 3 分後以外の少なくとも、もう 1 点他の時点のデータが不可欠であると考えられた。除外したデータ以外の 55 名の患児の基礎データを示した (表 1)。また各患児の最初の IDVG データについても示した。これらの患児ではいずれも 1 分画モデルと実際の血漿濃度との適合性の指標として用いた Akaike's Information Criterion から判断すると十分適合していると判断できた。

|                       |                                 |
|-----------------------|---------------------------------|
| 患者数                   | 55                              |
| 年齢(歳)                 | 3.6±2.3, (3, 2-5)               |
| 身長(cm)                | 95.5±17.5(89, 81-110)           |
| 体重(kg)                | 14.4±5.1(13.0, 10.2-17.9)       |
| 体表面積(m <sup>2</sup> ) | 0.61±0.17 (0.55, 0.46-0.75)     |
| ブドウ糖濃度(mg/dL)*        | 109±30, 106 (87-129)            |
| AIC**                 | -30.2±5.7 (-29.0, -33.3-26.2)   |
| IDVG (L)              | 2.03±0.65 (1.92, 1.47-2.52)     |
| IDVG(mL/kg)           | 144±22 (144, 126-157)           |
| Ke-gl. (/min)***      | 0.094±0.033(0.090, 0.067-0.110) |

平均±標準偏差 (中央値、四分位範囲)

\*: ブドウ糖投与直前の血漿ブドウ糖濃度

\*\* : Akaike's Information Criterion

\*\*\*: 血漿からのブドウ糖消失速度定数

表 1. 対象患者の基礎データ

(2) 小児 IDVG と成人との比較: これら 55 名の IDVG は 2.03±0.65(SD)L (範囲: 1.01-3.93L)であり、体重(手術患児では術前体重)を基にすれば、144±22(SD)mL/kg (範囲: 106-188mL/kg)であり、ブドウ糖投与は 1g 投与が 45 名、2g 投与が 10 名であった。この値は医学生を中心としたボランティア 16 名のデータ(112±12(SD)mL/kg)と比較すると平均で 28%増加しており(P<0.001)、小児では中心部細胞外液量も増加していることを反映していると考えられた。体重を基にした小児 IDVG と年齢との間には r= -0.309 と弱い負の相関があり(p=0.022)、今回の患児では重篤な病態を反映した IDVG は必ずしも小児における中心部細胞外液の正常値を示すものではないが、小児では年齢が低い程中心部の細胞外液量は増加している傾向があることを傍証している(図 1)。

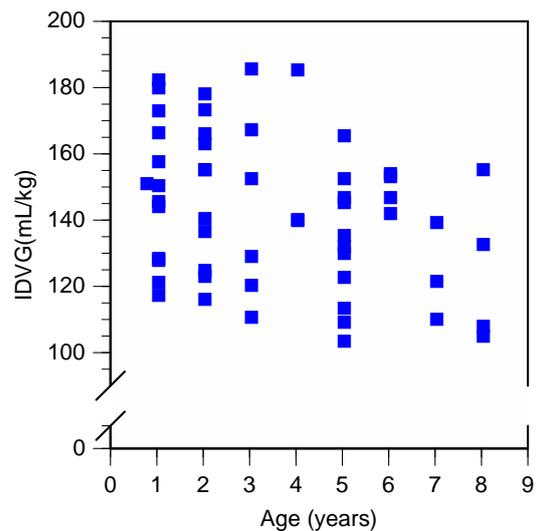


図 1. 年齢と体重を基にした IDVG の関係

また血漿からのブドウ糖消失速度係数(以下 Ke-gl)は小児での平均値 0.094±0.33(SD)/min は成人の 0.078±0.016 (SD)/min に比し増加傾向が見られたが有意でなかった(p=0.265)。これは小児では Ke-gl のバラツキが大きいことに起因すると考えられた。

(3) 小児心臓手術後の IDVG : 手術当日 ICU 入室後と術後 1 日目に測定できた 32 名のブドウ糖 1g 投与による IDVG は術前体重(範囲: 8.0-19.8kg)を規準とすると術

当日は  $146.5 \pm 20.0$  (SD)mL/kg から術後 1 日目には  $158.6 \pm 18.0$ mL/kg と有意に増加した ( $p=0.005$ )。一方、ブドウ糖 2g を投与した 5 名の IDVG は同様に術前体重 (範囲: 12.0-28.8kg) を規準にすると術当日  $125.0 \pm 19.1$ mL/kg から術後 1 日目には  $131.0 \pm 18.0$ mL/kg となったが、有意の増加ではなかった ( $p=0.352$ )。

これまで成人の心臓手術後の検討では術後 1 日目には術当日に比し 13% 程度の増加をみており (Anesth Analg 2002; 94:781-6)、今回の増加の程度は 1g、2g のブドウ糖投与とも増加程度は比較的軽微であった。これは成人に比し今回の症例では積極的に利尿薬投与が術後行われたことによるかもしれないが、さらに症例数を増やし水分出納を加味した検討を要する。

#### (4) 小児における推定 IDVG:

検討開始の初期患児のうち、1g のブドウ糖負荷により 2 回以上測定した 17 名の患者で各患者の最初の 2 回の IDVG 測定結果を用いて、ブドウ糖投与後 3 分の増加血漿濃度から得られた推定 IDVG と IDVG との関係を検討した。推定 IDVG と IDVG 間には正の相関関係を得た ( $r=0.943$ ,  $n=34$ ,  $p<0.001$ )。また両者間の差違は  $0.013 \pm 0.111$ (SD)L であった。一方、成人の推定 IDVG 予測式では相関関係 ( $r=0.943$ ,  $n=150$ ,  $p<0.001$ ) と差違は  $0.030 \pm 0.43$ (SD)L であった (Br J Clin Pharmacol 1999; 47:361-4)。しかし上述したように小児ではブドウ糖消失速度係数が成人に比しバラツキが大きく、また小児では予期せぬ体動があった場合には、ブドウ糖投与 3 分後から採血中に連続した一定の血漿濃度低下が確実に見られず、少なくとももう 1 点は推定 IDVG のためには必要と考えられた。このため 3 分後の他に 5 分後の血漿濃度を加味した回帰式を同じ 17 名の患者で作製した。

$$\text{IDVG (L)} = \text{IDVG-3min(L)} - 2.5 \times (\text{Diff-3-5min}\%) + 0.35$$

但し IDVG-3min は成人の推定値であり、成人の IDVG 量の 1/5、Diff-3-5min% はブドウ糖投与後 3 分の値を規準とし、5 分後の値の低下度合いを 100 分率で示した。この推定 IDVG と 1 分画モデルとの相関は  $r=0.974$ ,  $n=34$ ,  $p<0.001$  であった。

この式がその後の検討でも実際当てはまるかそれ以後の連続して 2 回測定が得られた 1g ブドウ糖負荷の心臓手術患児 19 名で検討した。3 分のみによる推定 IDVG と IDVG 間には  $r=0.929$ ,  $n=38$ ,  $p<0.001$  の相関であり、差違は  $0.069 \pm 0.200$ (SD)L であったが、3 分 5 分の値を用いた推定 IDVG と IDVG 間の相関関係

は  $r=0.972$ ,  $n=38$ ,  $p<0.001$  であり、差違は  $-0.024 \pm 0.13$ (SD)L とほぼ 17 名と同様の推定ができることが判明した (図 2)。

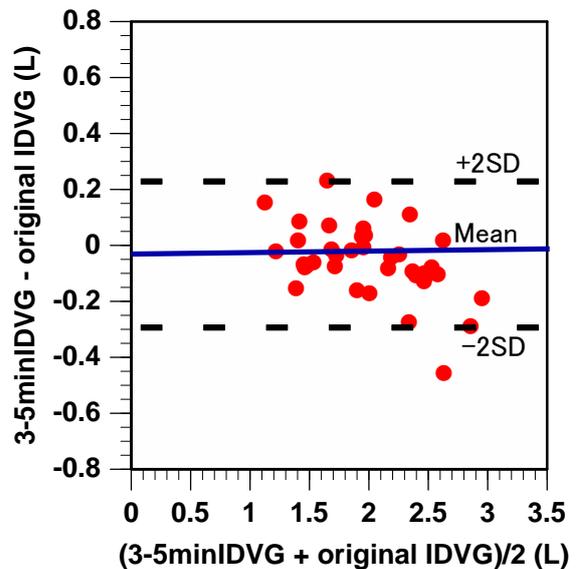


図 2. ブドウ糖投与 3、5 分の値から得られた推定 IDVG と 1 分画モデルから算出した IDVG の Bland and Altman プロット

(5) IDVG と心拍出量、循環血液量の関係: DDG アナライザーを用い、末梢プローブを鼻翼、口角または耳介に置いて測定を試みたのは測定開始後の初期から中期にかけての 30 名、計 70 回であった。しかし実際、末梢プローブで ICG のシグナルを得て測定が可能であったのは、心拍出量で 33 回 (47%)、循環血液量測定で 26 回 (37%) と少なく、またシグナルの良否を判定するレベル表示 (不可: 0、最良 5) では何れも 1 以下と良好なシグナルではなかった。体重を基にした IDVG と心拍出量間には相関係数は  $r=0.285$ ,  $n=33$ ,  $p=0.108$  であり、同様に IDVG と循環血液量間には、 $r=0.165$ ,  $n=26$ ,  $p=0.421$  と何れも有意の相関関係は認めなかった。しかし 2012 年度の後半に同じプローブを指の第 1、2、3 指のいずれかの指尖に装着したところレベルは  $4.1 \pm 1.2$ (SD) と著明に改善し、2012 年度後半からは検討した 14 名で全例良好な測定が可能となった。これら 14 名の測定のうち 12 名は心臓手術術後であり、他の 2 名は何れも非心臓手術術後であった。各患者で初回と 2 回目の測定値により体重を基にした IDVG と心拍出量の間には  $r=0.571$ ,  $n=28$ ,  $p=0.0015$  の相関関係があり (図 3)、IDVG と循環血液量の検討では、指尖からのプローブ脱落の 1 回と DDG アナライザーの誤操作による循環血液量測定ができなかった 2 回を除いては、 $r=0.547$ ,  $n=25$ ,  $p=0.0047$  の相関関係を認めた (図 4)。これまでの IDVG と心拍出量との相関関係の報告では、成人の食道癌手術患者術後では

r=0.71 であり (Intensive Care Med 2000; 26:1441-8)、成人心臓手術後では r=0.49 から r=0.61 であり (J Anesth 2013, DOI 10.1007/s00540-013-1558-z)、今回の検討からも心臓手術後が大部分を占めたことを考慮すれば、IDVG は小児心臓手術後の心臓前負荷の指標として有用であることが示唆された。

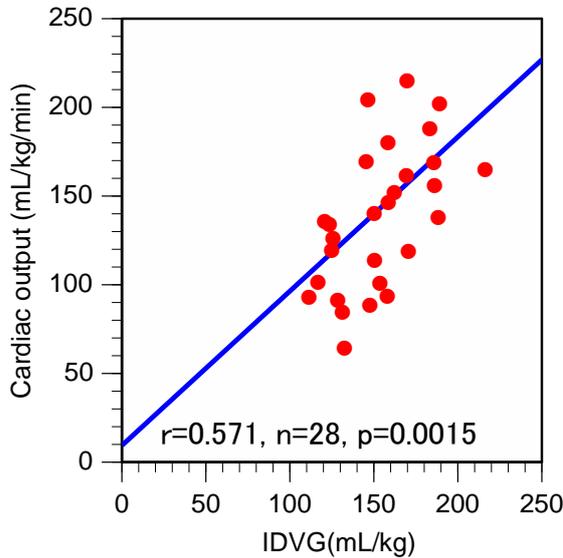


図3. IDVG と心拍出量の関係

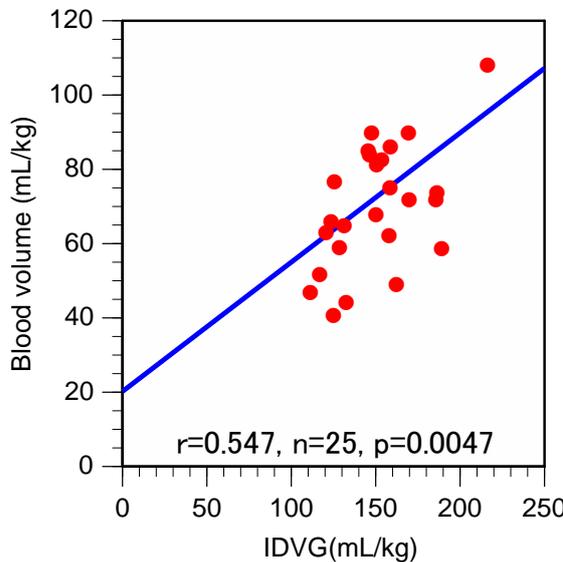


図4. IDVG と循環血液量の関係

(6) 小児 IDVG 測定の問題点と今後への展望:

①ブドウ糖の血漿からの消失速度係数にバラツキが大きいことや体動時などではブドウ糖消失が時間経過と共に必ずしも見られないことを考慮すればブドウ糖投与後 3、5

分の濃度が推定 IDVG には必要であり、多少 IDVG 推定まで時間を要することが判明した。

②術前体重 8-20kg 程度の種々の先天性心疾患手術後患児が大多数を占め、個々の心疾患の循環動態による差は症例数が少なく明らかにできなかった。さらに検討後半で確実な心拍出量や循環血液量測定が漸く可能となり、IDVG とこれらのパラメーター間には正の相関関係が認められたが、種々の異なる病態で体液量指標としての IDVG は十分検討できなかった。

③今後は安定した心拍出量測定が可能であり、心臓前負荷としての IDVG を基にした輸液管理が個々の病態を異にする患児で可能か否か、輸液反応性を含めさらなる検討に期待したい。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

① 石原弘規、少量ブドウ糖投与による体液量測定 25 年間の臨床経験、査読無し、日本臨床麻酔学会誌、33 巻、No. 2、2013、169-178

[学会発表] (計 2 件)

① 石原弘規、橋場英二、斎藤淳一、葛西俊範、大川浩文、坪 敏仁、廣田和美、小児心臓手術後におけるブドウ糖初期分布容量の検討、日本集中治療医学会第 40 回学術集会、2013 年 3 月 1 日、松本

② 石原弘規、少量ブドウ糖投与による体液量測定 25 年間の臨床経験、日本臨床麻酔学会第 31 回大会招請講演、2011 年 11 月 3 日、那覇

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

石原弘規 (ISHIHARA HIRONORI)  
弘前大学・医学(系)研究科(研究院)  
准教授  
研究者番号: 50111224

##### (2) 研究分担者

坪 敏仁 (TSUBO TOSHIHITO)  
弘前大学・医学部附属病院・准教授  
研究者番号: 30133870

大川浩文 (OKAWA HIROBUMI)

弘前大学・医学(系)研究科(研究院)・講師  
研究者番号: 40322953