血液透析症例における循環血液量および 血管透過性の把握方法

—Pulse dye-densitometry による実測と推測式の差異に関して—

大河原 晋¹ 鈴木 昌幸² 深瀬 幸子² 田部井 薫³

西川町立病院内科¹ 山形県立中央病院内科²

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科³

キーワード：血液透析，循環血液量，血管透過性，Pulse dye-densitometry

〈要旨〉

血液透析（HD）症例における循環血液量（CBV）の評価は相対的変化の把握が主であり，絶対値の評価はほとんどなされていない．今回，維持 HD 症例 15 例を対象に，Pulse dye-densitometry（PDD）を用いて HD 前後に CBV の実測（CBV-PDD）を施行し，CBV 推測式との関連，さらには実測 CBV および CBV 推測式より得られる血管透過性の指標との差異に関して検討を加えた．CBV 推測式は，一般的に使用される体重の 7.7% が CBV であるとする方法（CBV1）に加えて，体表面積に基づく方法（CBV2），身長と体重に基づく方法（CBV3）を用いて，さらに血管透過性の指標として plasma refilling rate（PRR）および血管透過性係数（mean Kr）を使用して検討を加えた．HD 前における CBV-PDD と CBV1，CBV2，CBV3 との間にはそれぞれ有意な正相関を認めた（CBV-PDD vs. CBV1； $r=0.56$ ，vs. CBV2； $r=0.60$ ，vs. CBV3； $r=0.58$ ，それぞれ $p<0.05$ ）．また，Bland-Altman 分析においても CBV-PDD と推測式それぞれには有意な差異を認めなかった．CBV-PDD および推測式（CBV1）から算出した PRR に有意な差異を認めず（CBV-PDD； 86.9 ± 1.8 ，CBV1； $87.9 \pm 1.7\%$ ），mean Kr にも差異を認めなかった（CBV-PDD； 2.5 ± 0.4 ，CBV1； 2.6 ± 0.4 mL/min/mmHg）．以上より，従来までの CBV 推測式を用いた体液管理は，CBV-PDD と相同性を有し血管透過性の指標の把握にも差を認めないことより，臨床的に有用であると考えられた．

Evaluation of circulating blood volume and vascular permeability in long-term hemodialysis patients—With or without a difference between values measured by Pulse dye-densitometry and calculated using prediction formulas—

Susumu Ookawara¹, Masayuki Suzuki², Sachiko Fukase² and Kaoru Tabei³

Department of Internal Medicine, Nishikawa Town Hospital¹ ; Department of Internal Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital² ; Division of Nephrology, Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University³

Key words : hemodialysis, circulating blood volume, vascular permeability, Pulse dye-densitometry

〈Abstract〉

Because there have only been a few reports evaluating the absolute value of circulating blood volume (CBV) in hemodialysis (HD) patients, we measured CBV in 15 HD patients using pulse dye-densitometry (PDD) in this study. We evaluated the correlation between CBV by PDD (CBV-PDD) and the calculated CBV using three prediction formulas (CBV1 : body weight $\times 0.077$, CBV2 : body surface area $\times 2.68$, CBV3 : ogawa & fujita method), respectively. Furthermore, we also evaluated differences in calculating the plasma refilling rate (PRR) and mean plasma refilling coefficient (mean Kr) by CBV-PDD or CBV1. First, there was a significant and positive linear

correlation between CBV-PDD and CBV1, CBV2 and CBV3 before HD (CBV-PDD vs. CBV1 ; $r=0.56$, vs. CBV2 ; $r=0.60$, vs. CBV3 ; $r=0.58$, $p<0.05$, respectively) and there was no difference on analysis by Bland-Altman plots. Second, there was no difference between PRR by CBV-PDD and by CBV1 (CBV-PDD ; 86.9 ± 1.8 , CBV1 ; $87.9 \pm 1.7\%$), and mean Kr calculated by CBV-PDD and CBV1 (CBV-PDD ; 2.5 ± 0.4 , CBV1 ; 2.6 ± 0.4 mL/min/mmHg). Therefore, we concluded that the evaluation of CBV and vascular permeability in HD patients showed almost the same values measured by PDD and calculated by prediction formulas. Therefore, the evaluation of body fluid using either prediction formulas or PDD is clinically useful.

緒 言

血液透析 (hemodialysis, 以下 HD) 症例において、体液状態の把握は重要な事柄の一つであり、その把握および管理はさまざまな方法にてなされている。Crit-Line や blood volume monitor などを用いた循環血液量 (circulating blood volume, 以下 CBV) の相対的变化は現在、比較的容易に観察することが可能となり、広く臨床で使用されるようになってきている¹⁻³⁾。しかしながら、HD 症例における絶対値としての CBV 把握に関する検討および報告は極めて少ない。Mori-shita ら⁴⁾により、HD 前 CBV は推測式を用いた算出では把握することは困難であるとの報告がなされているが、同様の検討はなされておらず未だに結論をみしていない。また、HD 症例における血管透過性の指標は体液管理の一指標としての報告もなされている⁵⁻⁷⁾が、その算出は、“HD 前体重の 7.7% が CBV とする”との仮定に基づいており、この仮定による血管透過性の把握方法の妥当性についても議論のあるところである。今回、安定維持 HD 症例において、HD 前後の CBV を Pulse dye-densitometry (以下 PDD) を用いて実測をし、推測式を使用して算出された CBV との関連、さらには PDD を用いて実測した CBV から得られる血管透過性の指標と推測式から得られるそれらの値との間の差異に関して検討を加えた。

I. 対象と方法

1. 対 象

対象は当院通院中で、HD 導入後 6 か月以上経過し、かつほぼ無尿の安定維持 HD 症例 15 例 (男性 10 例、女性 5 例) とした。平均年齢は 69.6 ± 2.2 歳、平均 HD 期間は 7.0 ± 2.2 年、原疾患は慢性糸球体腎炎 5 例、糖尿病 7 例、その他 3 例であった。

2. 方 法

Pulse dye-densitometry による CBV (以下 CBV-PDD) の測定方法

HD 前後において、Pulse spectrophotometry system (DDG-3300, Nihon Kohden, Tokyo, Japan) を用いてこれまでの報告⁸⁻¹⁰⁾同様に CBV を測定した。すなわち、この system を起動した後に、プローブを鼻翼に装着し、内シヤントより indocyanine green (以下 ICG) 20 mg を速やかに注入する。注入後 2.5~5.5 分の色素濃度変化の対数値に対する血漿消失率より CBV 値を得ることが可能となる。

推測式による CBV の算出

CBV 算出における推測式として、今回は以下の式を用いて、CBV-PDD との関連について検討を加えた。

CBV1 として、体重の 7.7% が CBV であるとの考えに基づき、

$$\text{CBV1} = \text{body weight} \times 0.077 \text{ (L)}$$

CBV2 として、体表面積 (body surface area ; BSA) を利用して推測する方法¹¹⁾として、

$$\text{CBV2} = 2.68 \times \text{BSA} \text{ (L)}$$

CBV3 として、身長 (body height ; BH) および体重 (body weight ; BW)、さらには性差を考慮して算出する方法¹²⁾として、

$$\begin{aligned} \text{CBV3} &= 0.168 \times \text{BH}^3 + 0.05 \times \text{BW} + 0.444 \text{ (男性) (L)} \\ &= 0.25 \times \text{BH}^3 + 0.0625 \times \text{BW} - 0.662 \text{ (女性) (L)} \end{aligned}$$

以上、3 種類の推測式を用いて検討を進めた。

血管透過性の指標の算出

今回の検討では血管透過性の指標として、plasma refilling rate (PRR) および平均血管透過性係数 (mean plasma refilling coefficient ; mean Kr)⁷⁾を使用した。CBV-PDD、および PRR、mean Kr の算出において CBV の把握方法として使用されている CBV1 の二つの方法から得られる値をそれぞれ比較検討した。

Pulse dye-densitometry を用いた HD 前後の CBV 測定をそれぞれ CBV-PDD_(pre)、CBV-PDD_(post)、その時の Ht を Ht_(pre)、Ht_(post) とし、それぞれの循環血漿量 (circulating plasma volume ; CPV) を CPV-PDD_(pre)、

CPV-PDD_(post)とすると,

$$\text{CPV-PDD}_{(\text{pre})} = \text{CBV-PDD}_{(\text{pre})} \times (100 - \text{Ht}_{(\text{pre})}) / 100 \times 1000 \text{ (mL)} \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{CPV-PDD}_{(\text{post})} = \text{CBV-PDD}_{(\text{post})} \times (100 - \text{Ht}_{(\text{post})}) / 100 \times 1000 \text{ (mL)} \dots\dots\dots (2)$$

で表すことが可能である。したがって、HD 前後における CPV 変化量 (以下 $\Delta\text{CPV-PDD}$) は、(1), (2) より

$$\Delta\text{CPV-PDD} = \text{CPV-PDD}_{(\text{pre})} - \text{CPV-PDD}_{(\text{post})} \dots\dots\dots (3)$$

で算出することができる。

同様に CBV1 から推測される CPV をそれぞれ $\text{CPV-cal}_{(\text{pre})}$, $\text{CPV-cal}_{(\text{post})}$, その時の TP を $\text{TP}_{(\text{pre})}$, $\text{TP}_{(\text{post})}$ とすると, $\text{CPV-cal}_{(\text{pre})}$ は,

$$\text{CPV-cal}_{(\text{pre})} = 0.077 \times \text{BW} \times (100 - \text{Ht}_{(\text{pre})}) / 100 \times 1000 \text{ (mL)} \dots\dots\dots (4)$$

で表すことができる。この時、HD 前後で循環血球量および総蛋白量に変化しないと仮定すると, $\text{CPV-cal}_{(\text{post})}$ は HD 前後の TP 補正, すなわち

$$\text{CPV-cal}_{(\text{post})} = \text{CPV-cal}_{(\text{pre})} \times \text{TP}_{(\text{pre})} / \text{TP}_{(\text{post})} \dots\dots\dots (5)$$

にて推測することができる。したがって、HD 前後における CPV 変化量 (以下 $\Delta\text{CPV-cal}$) は、(4), (5) より

$$\Delta\text{CPV-cal} = \text{CPV-cal}_{(\text{pre})} - \text{CPV-cal}_{(\text{post})} \dots\dots\dots (6)$$

で推測することが可能となる。

PRR は HD における限外濾過量 (ultrafiltration) と ΔCPV より算出されることから, (3), (6) より,

$$\text{PRR} = (\text{ultrafiltration} - \Delta\text{CPV-PDD or } \Delta\text{CPV-cal}) / \text{ultrafiltration}$$

で算出することができる。

また、HD 前後の膠質浸透圧を $\pi_{(\text{pre})}$, $\pi_{(\text{post})}$ とすると,

$$\pi_{(\text{pre})} = 2.1 \times \text{TP}_{(\text{pre})} + 0.16 \times \text{TP}_{(\text{pre})}^2 + 0.009 \times \text{TP}_{(\text{pre})}^3 \dots\dots\dots (7)$$

$$\pi_{(\text{post})} = 2.1 \times \text{TP}_{(\text{post})} + 0.16 \times \text{TP}_{(\text{post})}^2 + 0.009 \times \text{TP}_{(\text{post})}^3 \dots\dots\dots (8)$$

で近似することが可能である¹³⁾。

血管透過性の指標である mean Kr は、HD 施行による限外濾過による膠質浸透圧の上昇に対応する間質から血管内への体液移動速度を表すものであり、上述の (3), (6), (7), (8) より,

$$\text{mean Kr} = (\Delta\text{CPV-PDD or } \Delta\text{CPV-cal} / \text{HD session (min)}) / (\pi_{(\text{post})} - \pi_{(\text{pre})})$$

にて算出することが可能となる。

統計学的検討は、平均値 $\pm$ 標準誤差で示し、2 群間の統計学的有意性に関しては Pearson の相関係数お

表 1 対象症例の臨床的背景

HD patients	(n = 15)
Body height (cm)	156 $\pm$ 3
Body weight before HD (kg)	52.0 $\pm$ 1.6
Body weight after HD (kg)	50.3 $\pm$ 1.5
Ultrafiltration during HD (L)	1.7 $\pm$ 0.2
Kt/V	1.38 $\pm$ 0.04

よび Bland-Altman 分析を用いて検定を行った。2 群間の差異に関しては t 検定を用いて検定を行った。全ての分析において、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありと判断した。

II. 結 果

1. 対象症例の背景

対象症例の背景は表 1 のごとくであり、限外濾過量は 1.7 L, Kt/V は 1.38 であった。

2. HD 前 CBV-PDD と推測式による CBV との関連 (図 1)

HD 前における CBV-PDD と各推測式により得られる CBV との関連を検討したところ、CBV-PDD と CBV1, CBV2 および CBV3 との間には有意な正相関を認めた (vs. CBV1; $r = 0.56$, vs. CBV2; $r = 0.60$, vs. CBV3; $r = 0.58$, それぞれ $p < 0.05$)。さらに Bland-Altman 分析を施行し、CBV-PDD と CBV1, CBV2 および CBV3 それぞれにおけるばらつきの差異を検討したが、ほぼ全ての plot が ± 2 SD 内に分布することより、各方法間のばらつきに差異はないことが明らかとなった。

3. HD 後 CBV-PDD と推測式による CBV との関連

HD 後における CBV-PDD と各推測式により得られる CBV との関連を検討したところ、CBV-PDD と CBV1, CBV2 および CBV3 との間には有意な相関を認めなかった (vs. CBV1; $r = 0.48$, vs. CBV2; $r = 0.47$, vs. CBV3; $r = 0.40$)。

4. HD 前後における ΔCPV の比較 (図 2)

HD 前における CPV の把握において、 $\text{CPV-PDD}_{(\text{pre})}$ は 2725 ± 134 mL に対して $\text{CPV-cal}_{(\text{pre})}$ は 3004 ± 104 mL であり、 $\text{CPV-cal}_{(\text{pre})}$ は $\text{CPV-PDD}_{(\text{pre})}$ に比し有意に大きい結果であった。HD 後における CPV においても、 $\text{CPV-PDD}_{(\text{post})}$ は 2467 ± 138 mL に対して $\text{CPV-cal}_{(\text{post})}$ は 2755 ± 91 mL であり、HD 前と同様に、 $\text{CPV-cal}_{(\text{post})}$ は $\text{CPV-PDD}_{(\text{post})}$ に比し有意に大きい結果であった。しかしながら、HD 前後における ΔCPV では、 $\Delta\text{CPV-PDD}$ および $\Delta\text{CPV-cal}$ とともにほぼ同様な

図 1 CBV-PDD と各推測式との相関および Bland-Altman 分析

値を示し、有意差を認めなかった。

5. 血管透過性の指標算出における差異の有無 (図 3)

CBV-PDD から得られる PRR (以下 PRR-PDD) と CBV1 から得られる PRR (以下 PRR-cal) はほぼ近似した値を示し (PRR-PDD; 86.9 ± 1.8 , PRR-cal; $87.9 \pm 1.8\%$), 2 群間に有意差を認めなかった. 同様に mean Kr-PDD は 2.5 ± 0.4 , mean Kr-cal は 2.6 ± 0.4 mL/min/mmHg と 2 群間に差異を認めなかった.

III. 考 察

HD 施行における体液管理は臨床的には必須の事柄であるにもかかわらず, HD 症例の CBV を含めた体

液環境に関する理解は未だに不明な点を有するところである. Crit-Line の臨床応用によって, HD 施行中の CBV の相対的変化の連続的な把握が可能となり, 適正な体液管理への使用^{1,2)}や数学的解析による体液移動への理解の試み³⁾などもなされている. しかしながら, HD 症例の絶対値としての CBV の把握についての報告は極めて少なく^{4,14)}, 未だに結論をみない問題も有している. 今回, HD 前後での Pulse dye-densitometry による CBV の測定と推測式による CBV の算出において, HD 前の CBV-PDD と各推測式による CBV には有意な正相関を認め, かつそのばらつきにも差異を認めないことより, 方法論としての相同性を有するものと考えられたが, HD 後の CBV-PDD と各

図 2 HD 前後の CPV および HD 施行による CPV 変化量の比較

(a) HD 前における CPV の比較

(b) HD 後における CPV の比較

(c) HD 前後における CPV 変化量の比較

図 3 plasma refilling rate および mean Kr の比較

推測式による CBV には有意な相関を認めなかった。HD 症例では、CBV-PDD と体表面積から推測される CBV には有意な相関を認めず、CBV の把握には推測式は有用でない、とする報告⁴⁾もなされているが、今回の検討と比較して、症例数の相違や HD における限外濾過量の相違などを認めることなどが影響して、結果に相違を認めたのかもしれない。

HD 施行における血管透過性の指標として、plasma

refilling rate (PRR) や Iimura⁵⁾, Tabei⁶⁾ らによる血管透過性係数 (Kr) などの報告がなされている。私達は、血管透過性係数を臨床において使用し易くすることを目的として、HD 施行における間質から血管内への体液移動、すなわち HD 施行中、血管内で colloid osmotic pressure が 1 mmHg 上昇した時に間質から血管内へ移動する体液移動速度を表す指標を、平均血管透過性係数 (mean Kr) として改変し、この指標がド

ライウエイト設定の指標に有用であることを報告している⁷⁾。しかしながら、PRR および mean Kr とも、HD 前体重の 7.7% が CBV である、との仮定に基づいて算出されており、その正確性に関して異論もあるところであったが、その算出式から理解されるように、CPV の絶対値としての正確性より、HD 前後の CPV 変化量の把握がより重要な問題となってくる。今回、HD 前後それぞれにおいて、CBV-PDD より得られた CPV-PDD と推測式から算出される CPV-cal を比較検討した。その結果、HD 前後とも CPV-cal が CPV-PDD に比し有意に大きい値を示したが、その差異はともに 300 mL 程度であり、血管透過性の指標の算出において重要な項目となる Δ CPV には全く差異を認めず、PRR および mean Kr ともほぼ同一の値を示すことが明らかとなった。従来までの報告^{6,7)}においても、CBV が HD 前体重の 7.7% でなくさまざまな値と仮定した検討がなされているが、HD 施行前後の血管透過性の指標への影響は非常に小さいことが知られており、今回の結果も同様であると考えられる。

今回の結果より、Pulse dye-densitometry から得られた CPV と推測式から算出した CPV には絶対値として有意な差異を認めたことより、今後、推測式の精度を上げる検討が必要であると思われたが、従来からなされていた推測式を使用した血管透過性の指標の算出は臨床的にはその評価に十分耐えうるものであることが明らかとなった。

結 語

HD 症例における CBV の把握において、HD 前における Pulse dye-densitometry を用いた CBV 測定値と推測式から算出される CBV 値との間には有意な正相関を認め、Bland-Altman 分析でも差異を認めないことより、把握方法としての同一性を有すると考えられた。絶対値としての CPV の把握には、Pulse dye-densitometry および推測式による間には有意な差異を認めたものの、HD 前後の CPV 変化量、PRR および mean Kr には全く差異を認めなかった。

文献

- 1) Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petittclere T, Zucchelli P : Haemodialysis with on-line

- monitoring equipment : tool or toys? *Nephrol Dial Transplant* 20 : 22-33, 2005
- 2) Dasselaaar JJ, Huisman RM, de Jong PE, Franssen CFM : Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis : merits and limitations. *Nephrol Dial Transplant* 20 : 2043-2049, 2005
- 3) 大河原晋, 田部井薫, 丹波嘉一郎, 井上 真, 浅野泰, 永島博文, 上野幸司, 後藤邦宏, 土田康博, 久野宗寛 : 連続的ヘマトクリット測定による血液透析中の循環血液量変化の数学的解析. *透析会誌* 31 : 1001-1005, 1998
- 4) Morishita Y, Ando Y, Ishii E, Arisaka M, Kusano E : Comparison of markers of circulating blood volume in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 9 : 233-237, 2005
- 5) Iimura O, Tabei K, Nagashima H, Asano Y : A study on regulating factors of plasma refilling during hemodialysis. *Nephron* 74 : 19-25, 1996
- 6) Tabei K, Nagashima H, Iimura O, Sakurai T, Asano Y : An index of plasma refilling in hemodialysis patients. *Nephron* 74 : 266-274, 1996
- 7) 大河原晋, 鈴木昌幸, 宗村美和, 矢作友保, 斎藤幹郎, 田部井薫, 浅野 泰 : 血液透析における plasma refilling coefficient (mean Kr) 算出の臨床的意義の検討. *透析会誌* 34 : 1185-1192, 2001
- 8) Haruma M, Kumon K, Yahagi N, Watanabe Y, Ishida Y, Kobayashi N, Aoyagi T : Blood volume measurement at the bedside using ICG pulse spectrometry. *Anesthesiology* 89 : 1322-1328, 1998
- 9) Iijima T, Iwao Y, Sankawa H : Circulating blood volume measured by pulse dye-densitometry. *Anesthesiology* 89 : 1329-1335, 1998
- 10) 小林直樹, 平原英昭, 鴨川貞二, 武田 朴, 保坂栄弘 : パルス式色素希釈法. *医器学* 69 : 13-17, 1999
- 11) Allen TH, Peng MT, Chen KP, Huang TF, Chang G, Fang HS : Prediction of blood volume and adiposity in man from body weight and cube of height. *Metabolism* 5 : 346-352, 1956
- 12) 小川 龍, 藤田達士, 福田義一 : 日本人の循環血液量の正常値の研究. *呼吸と循環器* 18 : 833-838, 1970
- 13) Landis EM, Pappenheimer JR : Exchange of substances through the capillary walls. In "Handbook of Physiology" ed Hamilton WF, Dow P, p961-1034, American Physiological Society, Washington DC, 1963
- 14) Mitra S, Chamney P, Greenwood R, Farrington KJ : Serial determinations of absolute plasma volume with indocyanine green during hemodialysis. *Am Soc Nephrol* 14 : 2345-2351, 2003