

原著

開心術における Prostaglandin E1 の補体活性に対する抑制的効果

池垣淳一* 三川勝也*
尾原秀史* 岩井誠三*

要 旨

体外循環を用いた開心術においてプロスタグランディン E1 (PGE1) の血清補体活性に与える影響を調べた。18例の弁置換患者を2群にわけ、9例では体外循環時に初回量 100 μg の PGE1 を投与し、以後 2.5 $\mu\text{g}/\text{min}$ で滴下した (投与群)。他の9例を非投与群とし、各々体外循環前後の C3a, C5a の血清レベルを測定し比較した。体外循環終了直前における C3a の上昇は、体外循環前と比較すると、投与群では2.49倍 (552 \pm 197から 1373 \pm 408 ng/ml) の上昇を示し、非投与群の4.61倍 (481 \pm 210から 2218 \pm 754 ng/ml) に対し有意に低値を示した ($p < 0.01$)。一方 C5a は統計学的に有意差は認められなかったが投与群で1.79倍上昇したのに対し、非投与群で4.86倍であり投与群において低い上昇であった。以上の結果から体外循環における PGE1 投与は補体活性に抑制的に働くものと思われた。

はじめに

開心術にともなう人工心肺使用時における補体 (C3a, C5a) の活性化と術後の肺合併症との関連が考えられている¹⁻³⁾。一方, adult respiratory distress syndrome (ARDS) において活性化補体 C3a, C5a の上昇により肺への多核白血球が凝集することが知られており^{4,5)}、人工心肺使用後の肺合併症は類似のメカニズムによると推察されてい

る。近年, Prostaglandin E1 (PGE1) の炎症反応における免疫抑制的作用の研究とともに⁶⁾、臨床においても ARDS 患者に対する PGE1 の有効性が報告されている^{7,8)}。そこで我々は弁置換のために開心術を行なった症例における PGE1 の補体活性におよぼす影響について非投与群と比較検討した。

対象と方法

対象は昭和61年5月より昭和62年5月の間に神戸大学付属病院において弁置換のため開心術を行なった18例で、無作為に PGE1 の投与を行なった群 (投与群) 9例と、対照として投与を行なわなかった群 (非投与群) 9例の2群に分けた。各群の年齢、身長、体重、施行された手術は表-1に示すとうりであるが、両群間に有意な差は認めなかった。

麻酔方法は前投薬として入室1時間前に塩酸モ

表-1 Patients

	mean \pm SD	
	PGE1	CONTROL
Observations	9	9
Age (year)	53.3 \pm 8.5	54.1 \pm 10.1
Height (cm)	159.4 \pm 7.6	153.1 \pm 9.4
Weight (kg)	51.8 \pm 7.2	47.4 \pm 10.3
Operations	MVR 6 DVR 3	MVR 5 AVR 2 DVR 2

*神戸大学医学部麻酔学教室

ルフィン 10 mg, スコポラミン 0.4 mg を筋注し, 大量フェンタニール法により導入維持し FiO_2 100% の人工換気を行なった. 人工肺は全例において膜型肺を使用し, また充填液には主に乳酸リンゲル 2000-2300 ml を用い, 更にベタメサゾン 4 mg/kg も回路内に投与した. PGE1 の投与方法は初めに充填液に 100 μ g を投与し以後体外循環終了まで 2.5 μ g/min で持続滴下した.

採血は麻酔導入前 (前値), 胸骨切開時, 体外循環開始後10分, 体外循環終了直前, 体外循環終了後30分, 3時間, 6時間, 9時間, 術後1日, 2日, 3日の11回にわたって行なった. 体外循環終了時から終了後30分の間にプロタミンが投与さ

れている. 採血部位は橈骨動脈より行ない, 採血後ただちに EDTA-Na 入りのチューブに入れ, 冷却し, 冷凍遠沈した後 $-70^{\circ}C$ にて保存した.

C3a, C5a の測定は Amersham 社製の RIA キットにより行なった. なお測定値の体外循環の希釈による補正は行なわなかった. 統計学的処理は経時の変化については Scheffe-F test により, 両群間の比較は Wilcoxon two sample test によって行ない, 危険率0.05以下を以て有意差とした.

結 果

両群の体外循環時間, 大動脈遮断時間, 体外循環時の輸血量には有意の差がみられなかった (表

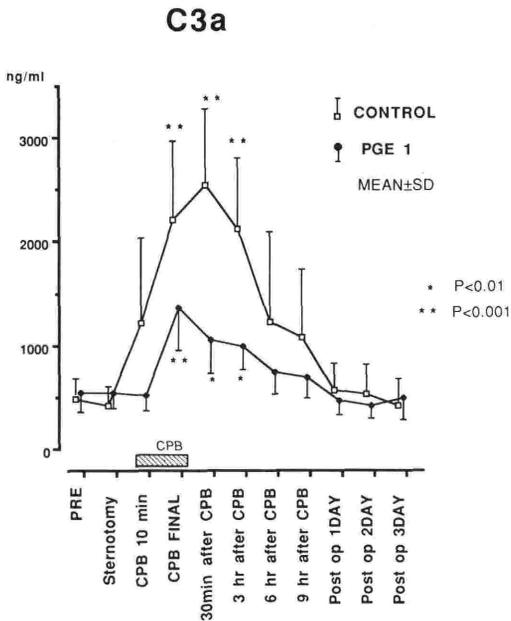


図-1

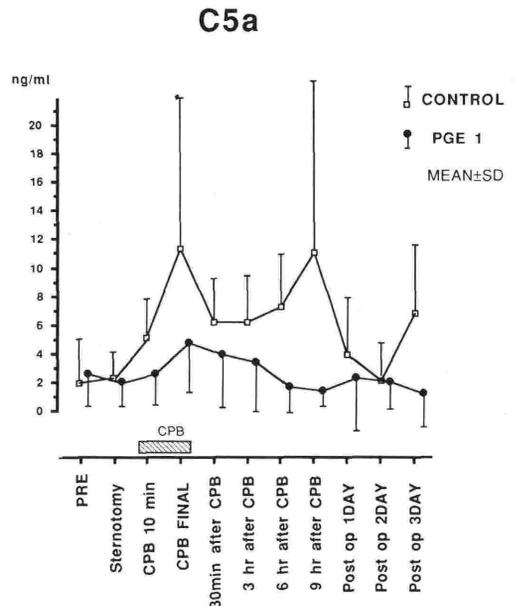


図-2

表-2 Background factors

		Mean \pm SD		
		PGE1 n=9	CONTROL n=9	significance
CPB time	min	153 \pm 50	131 \pm 33	ns
Ao Cross Clump time	min	112 \pm 30	93 \pm 32	ns
LRS during CPB	ml	2000 \pm 579	2353 \pm 253	ns
Transfusion during CPB	ml	844 \pm 754	778 \pm 494	ns
Transfusion after CPB	ml	1578 \pm 790	856 \pm 445	ns
Bleeding weight after CPB	g	1136 \pm 962	587 \pm 316	ns
Urine output during CPB	ml	1602 \pm 697	1274 \pm 786	ns
Urine output after CPB	ml	1200 \pm 498	1336 \pm 657	ns

ns: No significant difference by Wilcoxon two sample test

表-3 C3a in two groups

	PGE1*		CONTROL*		P Value** between two groups
	ng/ml	v.s. PRE	ng/ml	v.s. PRE	
PRE	552±197	—	481±210	—	ns
CPB 10 min	524±150	0.95	1220±817	2.53	ns
CPB final	1373±108	2.49	2218±754	4.61	p<0.05
30 min after CPB	1062±322	1.92	2556±737	5.31	p<0.01
3 hr after CPB	993±215	1.80	2131±681	4.43	p<0.01

* Mean±SD

** by Wilcoxon two sample test

ns: No significant difference

—2). 体外循環終了後3時間までの出血量では両群間には有意の差が認められなかったが、投与群において多く、そのため輸血量においては有意に多いという結果であった。また術後に肺合併症をきたした症例はなかった。

C3a の変化を図-1に示すが、非投与群では体外循環開始10分より上昇傾向がみられ、体外循環終了直前には、前値に対し約4.6倍の有意な増加が見られた。体外循環終了後6時間で前値と有意差なく、翌日よりほぼ前値と等しくなった。これに対し投与群では体外循環開始10分では殆ど上昇せず、体外循環終了直前での上昇は約2.5倍であった。

両群間の比較では体外循環終了前において有意に投与群の C3a が低値であった(表-3)。

C5a では両群とも統計的には有意な変動は見られなかった(図-2)。しかし前値より体外循環終了直前の変化を見ると、投与群では1.8倍の増加であったのに対し、非投与群では4.9倍の増加であり、投与群において体外循環開始後より低値を示す傾向がみられた。

考 察

補体は免疫防御機構において重要であると同時に有害な炎症反応の生成において重要な役割を担っている。

生理学的活性蛋白 C3a, C5a はアナフィラトキシンとして知られているが、平滑筋を収縮させ、mast cell からのヒスタミンの放出を促進し、血管の透過性を亢進させる。さらに C5a 走化性活性を有し、多核白血球と結合して、その結果多核白血球の凝集、フリーラジカルの放出、アラキ

ドン酸の放出、さらにプロテアーゼ、コラゲナーゼ、エラスターゼなどのライソゾーム酵素を放出させる。これらの反応は正常な防御反応である。一方多核白血球の肺への凝集は肺血管内皮の傷害をひきおこし、ARDS の発症における重要な反応とも考えられている^{4,5)}。

一方補体活性には抗原抗体複合体による classical pathway による活性化と直接 C3 が分解、活性化し、また活性化の増幅をになう alternative pathway による活性化があることはよく知られている。臨床においては、手術、外傷、熱傷、感染、透析をはじめ体外循環時にも補体が活性化されることが報告されており⁹⁻¹¹⁾、体外循環時には両経路が活性化され^{12,13)}、また肺への多核白血球の蓄積が肺動静脈間の多核白血球数の差による検討から考えられており¹⁴⁾、術後にみられる肺合併症は ARDS と類似の機序に因るものと考えられている。

以上のことより肺合併症に対する予防として補体の活性を抑制することは重要であると考えられる。膜型と気泡型の人工肺では補体活性化に差はないといわれているが¹⁴⁾、酸素の気泡は補体を活性化しやすいとされているので¹⁾、今回すべて膜型肺を使用した症例で検討した。また体外循環時のステロイドは血管透過性亢進の予防、ライソゾーム酵素の放出抑制をはじめとする抗ショック作用を期待してひろく用いられているが、補体の活性化に関しては in vitro で lipopolysaccharide による補体の活性を抑制し¹⁵⁾、多核球の凝集抑制など多くの報告がなされている¹⁶⁾。一方臨床においても異論はあるものの¹⁷⁾、体外循環時のステロイド投与により C3 の分解が抑えられるといわれ

ている¹⁸⁾。今回の検討においてもすべての症例に投与した。

今回の検討の結果から PGE1 によっても体外循環時の補体活性は抑えられると考えられた。C5a は血中生成直後に多核球の C5a レセプターに結合するため正確な血中レベルを知ることができないといわれているものの¹⁾、統計学的には有意ではなかったが投与群において低値を示し、体外循環時の C3a レベルは、PGE1 投与群において上昇度は低く、非投与群に対し有意に低値であった。開心術において補体活性化に関与するものとしてヘパリン、プロタミンがある¹⁸⁾。ヘパリン、プロタミンとも単体では補体系に抑制的に働くといわれるが、ヘパリン-プロタミン複合体は classical pathway による活性化させるといわれる。体外循環終了後に投与群の C3a が低下したのに対し、非投与群において上昇傾向を示したことは、この活性に対しても抑制的に働いたのかも知れない。

大量の輸血については術後肺合併症の原因の一つと考えられているが¹⁹⁾、3週間までの保存血中の補体濃度は正常人の値と変わらないといわれ²⁰⁾、もし輸血による希釈が補体活性に影響を与えたとしても、より多量の輸血をおこなった投与群の C3a レベルをこのように低値とさせたとは考えられない。

PGE1 の薬理作用は複雑であるが、細胞内 c-AMP を上昇させる作用を有し、血管平滑筋に働き拡張させる。臨床においては慢性動脈閉塞疾患、低血圧麻酔、術中の血圧管理に用いられている。また血小板の凝集、多核白血球の遊走、凝集をはじめ様々な免疫炎症反応に対して抑制的効果を持つことも知られている⁶⁾。近年、Shoemaker らは ARDS の患者に 30 ng/kg/min の投与により PaO₂ の改善、肺動脈圧の低下、など好ましい効果がえられ、生存率の改善もみられたと報告している⁷⁾。Holcroft⁸⁾ らも ARDS 症例での同様な有効性を報告している。しかし補体活性との関連については述べられていない。今回の検討において PGE1 がどのようなメカニズムから C3a に対して抑制的に働いたかは不明であるが、多核白血球からの superoxide の分泌抑制により炎症反応を抑制し、新たな C3a, C5a などの chemotactic factors の産生の抑制をするというように悪循環

を断ち切ったことで血中 C3a レベルが低くなったのではないかと推察した。

PGE1 の投与量については Zimmerman らは 0.02-0.2 μg/kg/min の投与量で、低血圧を引き起こすことなく、多核白血球の活性を抑制し、superoxide の産生、ライソゾーム酵素の放出を抑制するだけの血中濃度が得られるとしている⁶⁾。我々のおこなった投与量は人工心肺開始時に 100 μg で、以後 2.5 μg/min であり、これはほぼ Zimmerman らの報告に匹敵する投与量であったが、人工心肺下では血圧のコントロールが比較的容易であるので、より大量投与の検討も可能であると思われる。

今回の検討では術後 ARDS となった症例はなく、臨床的な PGE1 の効果の評価は困難であった。近年の ARDS の研究において肺への多核白血球の凝集が重要視されており、C5a の他に leucotriens, lipoxin, 血小板活性化因子 (PAF) などから病態の解析が進められているが、開心術後の肺においても、PGE1 がこれらに及ぼす影響の検討は今後必要であると思われる。一方 PGE1 の投与はあくまでも補体活性化の原因除去ではなく、免疫防御機構に抑制的に働き、過剰反応を抑制していると考えられるため、至適な投与方法についても今後検討が必要であると思われる。

結 語

体外循環中に Prostaglandin E1 を投与した 9 症例と非投与群 9 症例について活性化補体 C3a, C5a を測定し比較検討した。

C3a は両群とも体外循環により上昇したが、投与群では有意に上昇が低かった (p<0.01)。

C5a は体外循環により有意な上昇はなかったが、投与群において低値をしめす傾向が見られた。

PGE1 が補体活性に対し抑制的に作用するものと思われた。

参 考 文 献

- 1) Chenoweth, D. E., Cooper, S. W., Hugli, T. E., Stewart, R. W., Blackstone, E. H., Kirklin, Complement activation during cardiopulmonary bypass. *New Engl. J. Med.* 304:497-503, 1981.
- 2) Hammerschmidt DE, Stroncek D. F., Browsers T. K., Lammi-Keefe C. J., Kurth D. M., Ozalins A., Nicoloff D. M., Lillehei R. C., Craddock P. R., Jacob H. S.,: Complement activation and

- neutropenia occurring during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 81:370-377, 1981.
- 3) Kirklin, J. K., Westaby, S., Blackstone, E. H., Kirklin, J. W., Chenoweth, D. E., Pacifico, A. D.: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 86:845-857, 1983.
 - 4) Hammerschmidt DE, Weaver LJ, Hudson LD et al.: Association of complement activation and elevated plasma-C5a with adult respiratory distress syndrome. *lancet* 1:947-949, 1980.
 - 5) Boogaerts MA, Roelant C, Goossens W, Verwilghen RH: Complement activation and adult respiratory distress syndrome during intermittent flow apheresis procedures. *Transfusion* 26: 82-87, 1986.
 - 6) Zimmerman JJ: Pharmacologic modulation by prostaglandin E1 of superoxide anion production by human polymorphonuclear leucocytes. *Crit Care Med* 14:761-766, 1986.
 - 7) Shoemaker, W. C., Appel, P. L. et al.: Effects of prostaglandin E1 in adult respiratory distress syndrome. *Surgery* 99:275-282, 1986.
 - 8) Holcroft, J. W., Vassar, M. J., Weber, C. J.: Prostaglandin E1 and survival in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg* 203:371-378, 198.
 - 9) Harn-Pedersen, J., Soresen, H., Kehlt, H.: Complement activation during surgical procedures. *Surg Gyn Obst* 146:66-68, 1978.
 - 10) Heideman, M., Kaijser, B., Gelin, L.: Complement activation and hematologic, hemodynamic and respiratory reactions early after soft-tissue injury. *J Trauma* 18:696, 1978.
 - 11) Craddock, P. r., Ferh, J., Dalmasso, A. P. et al.: Hemodialysis leucopenia pulmonary vascular leucostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 59:879-888, 1977.
 - 12) 宮本裕治：人工心肺下体外循環中の血中補体活性化に関する臨床検討。日胸外会誌 34：23(2055)-28(2060), 1986.
 - 13) van Oeveren, W., Kazatchkine, M. D., Descamps-Last scha, B., Millet, F., Fischer, E., Carpentier, A., Wildevuur, C. R. H.: Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 89:888-899, 1985.
 - 14) Zimmerman, G. A., Amory, D. W.: Transpulmonary Polymorphonuclear leucocyte number after cardiopulmonary bypass. *Am Rev Respir Dis* 126:1097-1098, 1982.
 - 15) Imai, T., Sato, T., Fujita, T.: Inhibitory effect of glucocorticoid on complement activation induced by lipopolysaccharide. *Circ Shock* 9:55-62, 1982.
 - 16) Hammerschmidt, D. E., White, J. G., Craddock, P. R., Jacob, H. S.: Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. *J Clin Invest* 63:798-803, 1979.
 - 17) Tenenbergs, S. D., Bailey, W. W., Cotta, L. A., Brodt, J. K., Solomkin, J. S.: The effects of methylprednisolone on complement-mediated neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 100:134-141.
 - 18) Rent, R., Ertel, N., Ertel, N., Eisenstein, R., Gewurz, H.: Complement activation by interaction of polyanions and polycations. *J Immunol* 114:120-124, 1975.
 - 19) Morel, D. R., Zapol, W. M., Thomas, S. J., Kitzain, E. M., Robinson, D. R., Moss, J., Chenoweth, D. E., Lowenstein, E.: C5a and thromboxane generation associated with pulmonary vaso- and broncho-constriction during portamine reversal of heparine. *Anesthesiology* 66:597-604, 1987.
 - 20) Takaori, M., Nakajo, N., Ishi, T.: Changes of pulmonary function following transfusion of stored blood. *Transfusion* 17:615-620, 1970.
 - 21) Schifferli, J. A., Boralessa, H., Howarth, H. L., Whitwarm, J. G., Rees, A. J.: Complement in CPD-stored blood. *Vox Sang* 42:198-202, 1982.
 - 22) Ketai, L. H., Grun, C. M.: C3a and adult respiratory distress syndrome after massive transfusion. *Crit Care Med* 14:1001-1003, 1986.

Inhibitory Effects of Prostaglandin E1 on Complement Activation in Open Heart Surgery

Junichi Ikegaki, Katsuya Mikawa
Hidehumi Obara and Seizo Iwai

Department of Anesthesiology Kobe University School of Medicine

Effects of prostaglandin E1 (PGE1) on complement activation were evaluated in patients who underwent valvular replacement surgery under cardiopulmonary bypass. Eighteen patients were divided into two groups equally. Nine patients were administered PGE1 during CPB period. The control group were managed similarly but without the administration of PGE1. In all the cases, total CPB was applied. In prime perfusates 4 mg of sodium betamethasonephosphate was added. In PGE1 group each patient had approximately 400 μ g PGE1 during CPB. Hundred micrograms PGE1 was initially administered in the prime perfusate and it was titrated at the rate of 2.5 μ g/min.

The change of C3a from preoperative value to the end of bypass was 2.49-fold (552 ± 197 to 1373 ± 408 ng/ml, mean \pm sd) in the PGE1 group in contrast to the 4.61-fold increase (from 481 to 2218 ng/ml) in the control group. And there was statistically significant difference between the values at the end of bypass between the two groups ($p < 0.01$ by Wilcoxon two sample test). On the otherhand, plasma levels of C5a were not significantly changed in either group. But C5a levels tend to be low in the PGE1 group.

These findings showed that PGE1 suppress the complement activation during cardiopulmonary bypass.

Key words: complement activation, prostaglandin E1, cardiopulmonary bypass