

原著

プロスタグランジン E₁ 投与が体外循環による血清 N-acetyl-β-D-glucosamidase 上昇に及ぼす影響富山 芳信*, 平野 禎造**, 多田 文彦*
細川 滋俊*, 神山 有史*

要 旨

成人開心術症例においてプロスタグランジン E₁ (PGE₁) を気管内挿管後から体外循環終了時まで 20 ng/kg/min, 体外循環終了後術後 1 日目まで 10 ng/kg/min で投与し, 体外循環による血清 N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) の変化に及ぼす PGE₁ 投与 (PGE₁ 群: N = 10 例) の影響を非投与群 (N = 10 例) と比較検討した. 血清 NAG 値は血清蛋白で補正した値で評価した. 血清 NAG 値は両群とも大動脈遮断解除 20 分後より術前に比し有意に上昇し, 体外循環終了 3 - 4 時間後にピークを取った後低下したが, 術後 3 - 4 日目まで有意に高値を示し, 術後 7 日目に有意差のない値に低下した. 両群間にはいずれの時点でも有意な差はなかった.

PGE₁ 20 ng/kg/min の静脈内投与では体外循環中および体外循環後の血清 NAG 産生抑制作用は認められなかった.

はじめに

心臓手術では人工心肺装置により微小循環系の異常などが生じ組織細胞のライソゾーム膜の脆弱化を来し, ライソゾーム酵素が細胞内外で上昇すること^{1,2)}, 異物との接触などにより白血球が活性化され白血球由来のライソゾーム酵素が上昇することなどが知られている³⁾. プロスタグランジン E₁ (PGE₁) はライソゾーム膜安定化作用⁴⁾,

白血球活性化抑制作用⁵⁾, 血小板活性化抑制作用⁶⁾ を持つとされることからライソゾーム酵素の増加を抑える可能性がある. N-acetyl-β-D-glucosamidase (NAG) はライソゾーム酵素の一種でライソゾームへの局在性が高く組織細胞の標識酵素として採用され⁷⁾ しており, 血清値は近年高血圧⁸⁾ の合併症発症時を始め種々の病態での臓器障害の指標⁹⁾ として評価されつつある. PGE₁ 投与が体外循環中の白血球由来好中球エラスターゼの変化に及ぼす影響に関する報告は散見される¹⁰⁾ が, 組織由来が主体と考えられる血清 NAG に関しては見あたらない. 本研究では, 成人開心術症例において PGE₁ 投与が体外循環による血清 NAG 値の変化に及ぼす影響を検討した.

対象と方法

対象は人工心肺使用による開心術が予定された成人開心術症例 20 例で, PGE₁ 投与群 (以下 PGE₁ 群) と非投与群の各 10 例で検討した. 麻酔は静脈内投与したモルヒネ 1.5 mg/kg, クロロプロマジン 2 mg/kg を主麻酔薬として用い, 適宜吸入麻酔薬あるいはジアゼパムを追加投与した. 体外循環装置は無拍動流ローラーポンプと気泡型肺あるいは膜型肺を組み合わせて行い, 灌流指数を 2.4 - 2.6 l/m²/min とし, 体外循環中直腸温 28.1 ± 0.2 °C の低体温で行った. 希釈率が 20 - 30 % になるように Cordis ヘモコンセントレータによる限外濾過を併用した. 進行するアシドーシスに対しては BE-3 を目標に重炭酸ナトリウムにより補正した.

ライソゾーム酵素遊離に関係すると思われる補

*徳島大学医学部麻酔学教室

**高知市立市民病院麻酔科

助薬としてはウリナスタチン²⁾を体外循環開始直後30万単位, 体外循環終了直後10万単位, ヒドロコルチゾン¹⁾を体外循環開始30分前に1 g 投与した。

PGE₁群では気管内挿管後より PGE₁を 20 ng/kg/min で投与を開始し体外循環終了まで維持, 体外循環終了後は10 ng/kg/min で翌日 AM 10時まで維持した。採血は①術前, ②体外循環開始30分後, ③大動脈遮断解除20分後, ④体外循環終了15分後, ⑤体外循環終了3-4時間後, ⑥術後1日目 AM 9時, ⑦術後3-4日目 AM 9時, ⑧術後7日目 AM 5時の各時点で行い, 測定項目は血清 NAG, 血清蛋白, 白血球数および平均血圧とした。血液希釈の影響を除くために血清 NAG と白血球数は血清蛋白で補正した値で評価し, 補正方法は各時点での血清 NAG×術前血清蛋白÷各時点での血清蛋白とした。測定法は NAG は MCP-比色法, 血清蛋白は Biuret 法, 白血球数は自動計数法で行ない, 測定結果は平均±標準偏差で表記した。統計的解析は, t 検定, paired t 検定を用いて行い, P<0.05で有意差ありと判定した。

結 果

1) 患者背景 (Table 1)

患者背景には年齢において PGE₁群が低い傾向を示した以外有意差を認めなかった。

2) 平均血圧 (Fig. 1)

CPB 開始30分後の平均血圧は PGE₁群36.5±3.9 mmHg, 非投与群39.6±2.5 mmHg と PGE₁群

が低い傾向にあった。

3) 血清 NAG の変化 (Fig. 2)

術前値は PGE₁群11.1±2.2 U/1, 非投与群11.0±2.4 U/1 で NAGテスト・シオノギでの正常値: 男10.86±0.49/U/1, 女10.64±0.24 U/1¹²⁾に近かった。両群とも大動脈遮断解除20分後より有意に増加し, 体外循環終了3-4時間後に PGE₁群16.4±2.8 U/1, 非投与群15.1±3.0 U/1 のピークを取った後下降した。しかし術後3-4日目まで有意な高値を示し, 術後7日目に

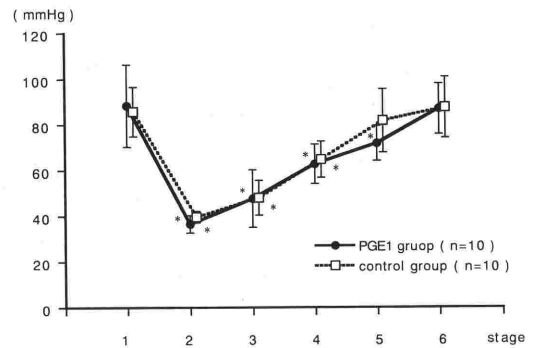


Fig 1. Changes of mean arterial pressure before (stage 1= before induction of anesthesia), during (stage 2= 30 min after initiation of CPB; stage 3= 20 min after aortic declamping) and after (stage 4= 15 min after termination of CPB; stage 5= 3-4 hr after; stage 6= 1 day after) CPB.

Data are presented as mean ± SD. * Significant difference from stage 1 at P<0.05

Table 1. Patients' characteristics

	PGE ₁ group	control group
Age(yrs)	50.8±3.1	58.9±2.6
male(n) : female(n)	8 : 2	6 : 4
Body weight (kg)	61.6±3.0	60.0±3.6
Aorta clamping time (min)	56.6±6.7	45.5±4.8
CPB time (min)	110±10.9	91.5±7.3
bubble oxygeneter (n): membrane oxygeneter (n)	5 : 5	7 : 3
Operative Procedure		
: CABG (n)	4	3
: artificial valve replacement (n)	4	5
: repair of congenital heart disease (n)	2	2

有意差のない値に低下した。両群間にはいずれの時点でも有意な差はなかった。

4) 補正を行わなかった場合の血清 NAG の変化 (Fig. 3)

両群とも大動脈遮断解除20分後まで有意に低値を示し、体外循環終了3-4時間後に有意に上昇しピークを取り、その後低下したがPGE₁投与群では術後7日目まで、非投与群では術後1日目まで有意に高値を示した。両群間にはいずれの時点でも有意な差はなかった。

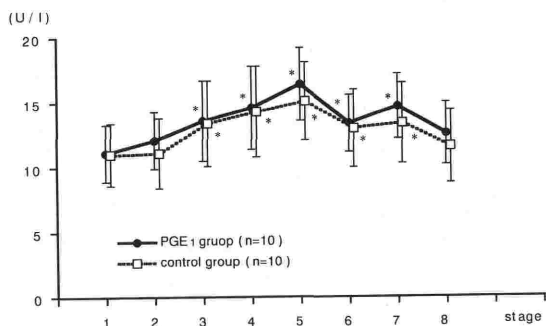


Fig 2. Changes of serum NAG corrected by total protein before (stage 1 = before induction of anesthesia), during (stage 2 = 30 min after initiation of CPB; stage 3 = 20 min after aortic declamping) and after (stage 4 = 15 min after termination of CPB; stage 5 = 3-4 hr after; stage 6 = 1 day after; stage 7 = 3-4 days after; stage 8 = 7 days after) CPB.

Data are presented as mean ± SD. * Significant difference from stage 1 at P < 0.05

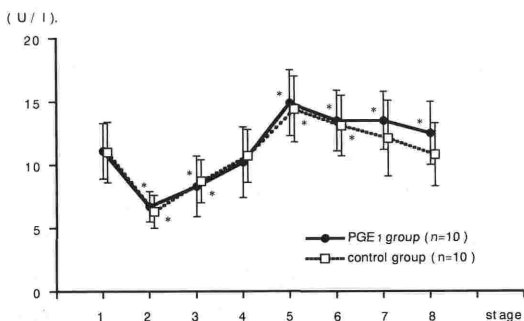


Fig 3. Changes of serum NAG without correction at the different time points described in figure 2.

Data are presented as mean ± SD. * Significant difference from stage 1 at P < 0.05

5) 白血球数の変化 (Fig. 4)

体外循環開始に伴い非投与群では術前値5410 ± 990 /mm³から体外循環開始30分後3930 ± 1610 /mm³に有意に減少し、その後体外循環終了15分後には逆に有意の増加を見た。PGE₁投与群では術前値6600 ± 1770 /mm³から体外循環開始30分後では5800 ± 1670 /mm³と有意な変化なく、大動脈遮断解除20分後に有意の増加を見た。両群間では体外循環開始30分後に非投与群が有意に低値をとった。

考 察

NAGは近位尿管に比較的多く含まれるライソゾーム酵素で、尿中NAG値は尿管障害のすぐれた指標として評価されている¹³⁾。血清NAG値もまた高血圧⁸⁾、心筋梗塞¹⁴⁾、肝疾患¹⁵⁾、呼吸不全¹⁶⁾、癌¹⁷⁾、体外循環^{1,18,19)}等種々の病態で増加し、臓器障害の重症度と相関するとされ診断的重要性を増している⁹⁾。血清NAGの体外循環後の経時的変動に関する報告は少なく、今回術後1週間まで検討し、血清蛋白で補正した血清NAGは体外循環終了3-4時間にピークを取り、術後3-4日目まで有意に高値をとる変化を示した。

血清NAGの由来は明確にされていないが高血圧では血管内皮細胞⁸⁾、心筋梗塞では心筋¹⁴⁾、肝疾患では肝実質およびマクロファージ¹⁵⁾、呼吸不全では肺胞細胞、肺胞マクロファージ¹⁶⁾が推定されている。体外循環時の血清NAGの由来に

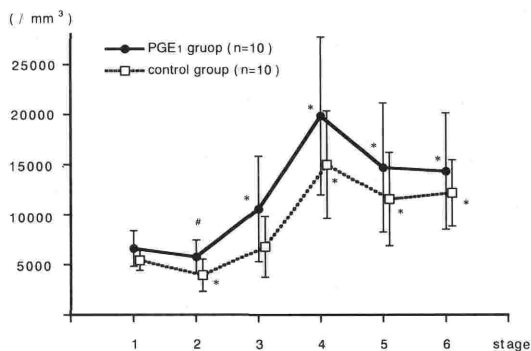


Fig 4. Changes of white blood cell counts corrected by total protein at the different time points described in figure 1.

Data are presented as mean ± SD. * Significant difference from stage 1 at P < 0.05, # Significant difference from control at P < 0.05

については左心房と右心房の NAG 値の差が体外循環の進行に伴い大きくなることから肺で産生されることが確かめられている^{18,19)}が、心筋や肝など他の臓器で産生されることも否定できない。尚、一部白血球の NAG に由来する可能性²⁰⁾はあるものの血清 NAG は組織由来が主体と考えられる。さらに血清濃度の上昇には細網内皮系の抑制による NAG クリアランスの低下も関係する¹⁸⁾。また NAG は細胞障害により血清濃度が上昇するが、必ずしも細胞融解が起こらなくても exocytosis により上昇することが知られている²⁰⁾。NAG の分子量は13万から14万とされ通常の状態では腎糸球体を通せず血清 NAG と尿中 NAG は由来が異なるとされ⁸⁾、我々も結果には示さなかったが血清 NAG と尿中 NAG の相関関係を検討し、有意な相関関係を認めなかった。

血清 NAG の上昇と体外循環後の臓器障害に関して、Gnanadurai ら¹⁾は体外循環時間が長い患者ほどヘマトクリットで補正した血清 NAG の増加は大きいこと、 β -グルクロニダーゼに比較してより良く組織障害を反映したこと、さらに繰り返す心室細動や心不全などを呈した患者では血清 NAG の増加が大きいことを報告した。また血清蛋白で補正した血清 NAG の増加が大きいほど体外循環後の人工呼吸時間が長いこと²⁰⁾が報告されている。

小川ら⁷⁾はライソゾームの脆弱化をもたらす機序として酸素分圧の低下、高エネルギーリン酸結合の不足、pH の低下、Ca の細胞内移行、サイクリック AMP の不足などをあげているが、PGE₁は血管拡張作用²¹⁾、血小板凝集抑制作用²²⁾、さらに赤血球変形能増加作用²³⁾により微小循環血流を改善し組織低酸素を防止すること、またサイクリック AMP を増加させ細胞内 Ca の増加を防ぐこと^{22,23)}によりライソゾームの脆弱化を防ぐ可能性がある。また白血球活性化抑制作用⁵⁾により障害を受けた血管内皮細胞への白血球粘着を抑制し、活性酸素や顆粒球エラスターゼの放出を抑制して組織障害を防ぐ可能性がある。以上のことから PGE₁投与によりライソゾーム酵素の上昇を抑えることが期待された。しかしながら好中球由来のライソゾーム酵素である好中球エラスターゼ放出抑制作用についても否定的な報告が多く^{10,24,25)}、本研究においても PGE₁は体外循環に

よる血清 NAG の上昇を抑えなかった。

そこで PGE₁の血管拡張作用、白血球活性化抑制作用に及ぼす作用を検討し、同程度の投与量での血小板凝集抑制作用、赤血球変形能増加作用を文献的に考察した。本研究では灌流圧は体外循環開始30分後に PGE₁群の方が低値を取る傾向があり、体外循環中灌流量がほぼ一定であることから本研究の投与量でも PGE₁が血管拡張作用を示したと考えられた。また体外循環開始に伴う補体の活性化により白血球は活性化され肺を始め、腎、肝などの主要臓器に分画され、さらには機械的破壊により血液希釈の影響を補正しても一時的に減少する^{26,27)}が、今回、気管内挿管後より20 ng/kg/min で PGE₁を投与することによりこの体外循環開始に伴う白血球減少を抑制する可能性が示唆された。しかし白血球減少抑制作用については in vitro の実験で認めたという報告²⁸⁾と、体外循環開始と同時に投与することでは認められないという報告^{24,25)}があり議論のあるところである。中沢らは¹⁰⁾麻酔導入後より体外循環終了まで PGE₁を20-50 ng/kg/min 投与することにより第1病日における好中球活性酸素産生能の増大を抑制したとした。血小板凝集抑制作用²⁹⁾、赤血球変形能増加作用²²⁾もまた20 ng/kg/min 程度の投与量で起こることが報告されている。中井川ら³⁰⁾は執刀10分後より PGE₁を20 ng/kg/min で持続点滴静注し、完全体外循環中は肺での PGE₁分解がなくなることから PGE₁濃度は1000 pg/ml 以上に急上昇し、体外循環終了後は急速に減少することを報告した。この完全体外循環中の濃度は Gee ら⁵⁾が動物実験で効果を認めた値を上回る。PGE₁の多彩な作用の多くが cAMP の上昇作用に由来しているが、白血球粘着抑制作用、好中球活性酸素産生抑制、血小板凝集抑制作用、赤血球変形能増加作用もまた cAMP の上昇作用に由来しており20 ng/kg/min 程度の投与量でも cAMP を上昇させライソゾームの脆弱化を抑制している可能性がある。

以上の事より考えて PGE₁は20 ng/kg/min 程度の投与量でもサイクリック AMP を増加させ生体保護的に作用したと考えるが、体外循環という侵襲の大きさに対してその保護作用は小さく、また臨床的ばらつき、PGE₁が作用しない機序¹⁸⁾を介しての NAG の上昇の影響などにより臨床的に明

確な効果が得られなかったものとする。

ま と め

成人開心術症例に対し、PGE₁を気管内挿管後より20 ng/kg/minで静脈内投与を開始し体外循環終了まで維持、体外循環終了後10 ng/kg/minで翌日AM10時まで維持することによる保護作用を検討し、以下の結果を得た。

1. 血清 NAG 濃度により組織からのライソゾーム酵素の遊離を検討したが、ライソゾーム酵素の遊離抑制作用は認められなかった。
2. 体外循環開始に伴う白血球数減少を抑制したことにより白血球粘着抑制作用が示唆された。

本論文の要旨は第16回日本循環制御医学会総会(京都市)において発表した。

文 献

- 1) Gnanadurai TV, Branthwaith JF, Galbeck JF, et al : Lysosomal enzyme release during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia* 32:743-748, 1977
- 2) 小川 龍, 藤田龍士 : 体外循環時のライソゾーム酵素血中遊離に及ぼす MR-20 の影響. *臨床麻酔* 8 : 435-439, 1984
- 3) Butler J, Parker D, Pillai R, et al : Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 105 : 25-30, 1993
- 4) Ogletree ML, Lefer AM : Prostaglandin induced preservation of the ischemic myocardium. *Circ Res* 42 : 218-224, 1978
- 5) Gee MH, Tahamont MV, Flynn JT, et al : Prostaglandin E₁ prevents increased lung microvascular permeability during intravascular complement activation in sheep. *Circ Res* 61 : 420-428, 1987
- 6) Addonizio VP jr, Macarak RJ, Colman RW, et al : Preservation of human platelets with prostaglandin E₁ during in vitro simulation of cardiopulmonary bypass. *Circ Res* 44 : 350-357, 1979
- 7) 小川 龍 : lysosomal enzymes. *救急医学* 13 : 927-935, 1989
- 8) Schmieder RE, Rockstroh JK, Munch HG, et al : Elevated serum activity of N-acetyl-β-glucosaminidase in essential hypertension: diagnostic value and reversal to normal values after antihypertensive therapy. *Am J Kidney Dis* 18 : 638-648, 1991
- 9) Tucker SM, Pierce RJ, Price RG : Characterization of human N-acetyl-β-glucosaminidase isoenzymes as an indicator of tissue damage in disease. *Clinica Chimica Acta* 102 : 29-40, 1980
- 10) 中沢 聡 : 体外循環下開心術における白血球活性化に関する臨床的検討—特に好中球活性酸素産生能に対する prostaglandin E₁ の抑制効果—。 *日胸外会誌* 40 : 1078-1084, 1992

- 11) Wilson JW : Treatment or prevention of pulmonary cellular damage with pharmacologic dose of corticosteroid. *Surg Gynecol Obstet* 134 : 675-681, 1972
- 12) 芝紀代子, 古畑紀子 : N-アセチル-β-D-グルコサミンダーゼ. *臨床検査* 32 : 1222-1232, 1988
- 13) Sherman RL, Drayer DE, Leyland-Jones BR, et al : N-acetyl-β-D-glucosaminidase and β₂-microglobulin. Their urinary excretion in patients with renal parenchymal disease. *Arch Intern Med* 143 : 1183-1185, 1983
- 14) Welman E, Selwyn AP, Peters TJ, et al : Plasma lysosomal enzyme activity in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 12 : 99-105, 1978
- 15) Hultberg B, Saksosow AI : Isoenzyme pattern of serum β-hexosaminidase in liver disease, alcohol intoxication, and pregnancy. *Enzyme* 30 : 166-171, 1983
- 16) Demling RH, Proctor R, Grossman J, et al : Lung injury and lung lysosomal enzyme release during endotoxemia. *J Surg Res* 30 : 135-141, 1981
- 17) Pluncinsky C, Propok JJ, Alhadeff MD, et al : variant serum β-hexosaminidase as a biochemical marker of malignancy. *Cancer* 58 : 1484-1487, 1986
- 18) Muller H, Hugel W, Reifschneider HJ, et al : Lysosomal enzyme activity influenced by various types of respiration during extracorporeal circulation. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 37 : 65-71, 1989
- 19) Gnanadurai TV, Branthwaith JF, Colbeck JF, et al : Lysosomal enzyme release from the lung after cardiopulmonary bypass. *Anesthesia* 33 : 227-231, 1978
- 20) 吉田 哲, 青木宏明 : 白血球プロテアーゼと肺. *呼吸と循環* 34 : 344-351, 1986
- 21) Awan NA, Evenson MK, Needham KE, et al : Cardiocirculatory and myocardial energetic effects of prostaglandin E₁ in severe left ventricular failure due to chronic coronary heart disease. *Am Heart J* 102 : 703-709, 1981
- 22) Owan NE, Le Breton GC : Ca mobilization in blood platelets as visualized by chlortetracycline fluorescence. *Am J Physiol* 241 : H613-H619, 1981
- 23) 山口 寛, 清水 剛, 阿久津博美ほか : 体外循環中の溶血と赤血球変形能および PGE₁ の溶血防止効果について. *日胸外会誌* 38 : 625-629, 1990
- 24) 光畑裕正, 円山啓司, 長谷川淳一ほか : 開心術症例における血漿顆粒球エラスターゼ, 血漿ミエロパーオキシダーゼ, 血清アンジオテンシン変換酵素の変動に対するプロスタグランジン E₁ の効果. *麻酔* 41 : 214-220, 1992
- 25) 安藤富男, 小野健二, 曾我広太ほか : 人工心肺におけるプロスタグランジン E₁ 投与の顆粒球エラスターゼと白血球数に及ぼす影響. *臨床麻酔* 14 : 477-480, 1990
- 26) Kirklín JK : The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. In : Tinker JH eds, *Cardiopulmonary bypass: current concepts and controversies*, Philadelphia, W. B. Saunders pp131-146, 1989
- 27) 島貫公義, 浜田修三, 櫻林郁之介 : 人工心肺使用時の白血球数, および顆粒球エラスターゼ値の変動. *日胸外会誌* 36 : 83-91, 1988
- 28) Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al : Human neutrophil degranulation during extracorporeal cir-

- 29) 磯部淳一, 浜野修一, 水野 昭ほか: 体外循環における血小板指標の変動ならびに prostaglandin E₁ 添加効果. 現代医療 14: 2393-2400, 1982
- 30) 中井川泰, 粕田春之, 堀田祐司ほか: 冠動脈バイパス手術中の血中 Prostaglandin E₁ 濃度の変動および循環動態に及ぼす効果 — 体外循環の影響について —. 日臨麻誌 14: 474-478, 1994

Effects of Prostaglandin E₁ Infusion on Serum N-acetyl- β -D-glucosaminidase Level during and after Cardiopulmonary Bypass

Yoshinobu Tomiyama, Teizo Hirano*, Fumihiko Tada,
Shigetoshi Hosokawa, and Arifumi Kohyama

Department of Anesthesiology, Tokushima University School of Medicine, Tokushima, Japan

*Department of Anesthesiology, Kochi Municipal Hospital
Kochi, Japan

We studied the effects of prostaglandin E₁ (PGE₁) infusion on serum N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) level during and after cardiopulmonary bypass in 20 adult patients undergoing cardiac surgery. These patients were divided into two groups: control group (n=10) and PGE₁ group (n=10). In PGE₁ group, PGE₁ was infused intravenously at the rate of 20 ng/kg/min after endotracheal intubation to the end of CPB and 10 ng/kg/min after CPB until first postoperative day. Serum NAG levels were measured before induction of anesthesia, during CPB (30 min after initiation of CPB and 20 min

after aortic declamping) and after CPB (15 min and 3-4 hr after termination of CPB and 1st, 3-4th and 7th postoperative day).

In both groups, serum NAG levels increased after aortic declamping and peaked at 3-4 hr after termination of CPB, then decreased gradually. These values showed no significant difference between two groups in serum NAG levels during and after CPB. We conclude that the infusion of PGE₁ at the rate of 20 ng/kg/min could not inhibit the increase of serum NAG level.

Key Words : Serum N-acetyl-beta-D-glucosaminidase, Cardiopulmonary bypass, Prostaglandin E₁, White blood cell counts

(Circ Cont 17: 77~82, 1996)