

原著

冠動脈バイパス手術中・後における
血漿エンドセリン濃度の変動長谷敦子*, 成松元治**, 緒方良治***
鳥羽晃子*, 萬屋勇治*, 澄川耕二****

要 旨

冠動脈バイパス予定手術患者6名における血漿エンドセリン(ET)濃度の推移を橈骨動脈, 肺動脈, 左房より採血して調べ, プロスタグランディンE₁(PGE₁)とプロタミン投与の影響についても検討をおこなった. 橈骨動脈のET値は, 体外循環後は前に比べて2倍以上に上昇, 手術翌朝のET値は更に3倍以上の高値を示した. 採血部位によるET-1濃度差は見られず, PGE₁の投与及びプロタミン投与によるET値の変動はなかった. この結果は, ETは体外循環が主な分泌刺激となるが, 術後もET分泌刺激が持続することを示している. また肺ではクリアランスを受けないことが示唆される.

緒 言

エンドセリン(ET)は強力な血管平滑筋収縮作用をもつペプチドで, 3種類のアイソペプチド(ET-1, ET-2, ET-3)と2種類の受容体(ETA, ETB)が確認されている^{1,2)}. 特にET-1は微細血管を含むさまざまな血管の収縮作用を有し, バラクリンもしくは局所調節因子として働くとみられ^{3,4)}, その遺伝子はサイトカインや血管へのズリ応力, 低酸素血症などの刺激因子によって広範な組織で発現する. 急性呼吸不全⁵⁾, 急性腎不全⁶⁾, 急性心筋梗塞⁷⁾の患者において急性期

に血漿ET値が上昇していることが報告されており, 各々の病態で産生されたETが虚血性組織障害に重要な関わりをもっている可能性が示唆されている.

開心術中の患者においては血漿ET値が体外循環中に上昇し, 二次性肺高血圧や心筋虚血の合併例では更に高値となること, ETの過剰分泌が体外循環後の臓器障害発生へ関与している可能性が示唆されている⁸⁻¹²⁾. またこのET値上昇が大量フェンタニール麻酔^{13,14)}やウリナスタチン投与⁸⁾によって抑制されることを示した研究もある. しかし血漿ETの肺循環におけるクリアランスや動静脈における局在性などについては不明な点が多い^{14,15)}. また術後の変動についても明らかでない.

そこで本研究では, 冠動脈バイパス手術(CABG)患者の橈骨動脈, 肺動脈, 左房における血漿ET-1濃度の推移を手術開始から手術翌日にわたって検討し, またプロスタグランディンE₁(PGE₁)や, プロタミン投与の影響についても検討した.

対象及び方法

対象は, 重篤な肝, 腎, 呼吸機能障害のないASA分類II~IIIの冠動脈バイパス予定手術患者6名とし, 口頭にて研究の主旨を説明して承諾を得た. 麻酔前投薬として入室45分前にヒドロキシジン1mg・kg⁻¹, 塩酸モルヒネ4mg, スコポラミン0.008mg・kg⁻¹を筋注した. 麻酔の導入及び維持はフェンタニール30~50μg・kg⁻¹とミダゾラム0.15~0.30mg・kg⁻¹に胸骨縦切開までは亜酸化窒素とイソフルラン0.6~1.6%を, その後はイソ

*国立長崎中央病院麻酔科

** 同 心臓血管外科

***大分県立病院麻酔科

****長崎大学医学部麻酔学教室

フルラン0.4~1.0%を適宜使用しておこなった。換気は呼気炭酸ガス濃度が40 mmHg 前後になるように調節呼吸をおこなった。

採血および圧測定用として麻酔導入前に橈骨動脈ヘカテーテルを挿入し、導入後に右内頸静脈より7.5 Frの肺動脈カテーテルを、左房には体外循環開始直後に16 Frのダブルルーメンカテーテルを留置した。また導入直後から経食道心エコー図をモニターした。人工心肺はCOBE社製の膜型肺を使用、非拍動の定常流で灌流量は50~60 ml·kg⁻¹、灌流圧は60~70 mmHgで維持した。

PGE₁は40 ng·kg⁻¹·min⁻¹の速度で胸骨縦切開後より1時間、体外循環中、及びプロタミン投与終了時から1時間中心静脈より投与した。プロタミンは人工心肺離脱直後に末梢静脈から5 mg·min⁻¹の速度で投与した。また胸骨縦切開前に30 mg·kg⁻¹のメチルプレドニゾロンを静脈内投与した。

血漿 ET-1 測定用の採血は、胸骨縦切開後 PGE₁投与前 (T1)、胸骨縦切開後の PGE₁投与終了直前 (T2)、体外循環離脱直後 (T3)、プロタミン投与終了時 (T4)、プロタミン投与終了後の PGE₁投与終了時 (T5)、手術翌朝8時 (T6) の6時点において橈骨動脈と肺動脈から行った。T3からT6の4時点では左房からの採血もおこなった。肺動脈カテーテルによる血行動態と血液ガスの測定はT1、T3、T5、T6の4時点でおこなった(図1)。得られた血液は直ちに EDTA・2 Na 入りの試験管に移して冷却遠心にて血漿を分離したのち冷凍し、安藤の報告した方法に従ってラジオイムノアッセイ2抗体法で測定

した¹⁶⁾ (BML 社)。

結果は平均±標準誤差で表し、統計学的処理は分散分析と Student's t-test を用い、p<0.05をもって有意差ありとした。

結 果

患者は全員男性で、他の背景因子は表1に示した。フェンタニールは人工心肺終了までに全量を投与しており、気管内チューブは1例を除き翌日午前8時までには抜管し、残る1例も午前12時までには抜管できた。

血行動態及び酸素化：人工心肺からの離脱は全例カテコラミン投与のみで完了し、平均動脈圧及び心係数の有意な変動はなかった(図2)。充満圧のうち中心静脈圧は変化なく推移し、肺毛細管楔入圧は手術翌日のT6で有意に低下したが正常範囲内であった(図3)。ECG及び経食道心エコー図において新たな心筋虚血を示した症例はなく、術後の心筋逸脱酵素が異常に上昇した症例もなかった。

表1 患者背景因子

年齢 (歳)	63.2 ± 5.1
BSA (m ²)	1.66 ± 0.05
人工心肺時間 (分)	141.3 ± 20.6
大動脈遮断時間 (分)	67.7 ± 11.2
麻酔時間 (分)	536.7 ± 36.3
手術時間 (分)	426.8 ± 35.0
フェンタニール総使用量 (μg·kg ⁻¹)	40.2 ± 2.7

(mean ± SE)

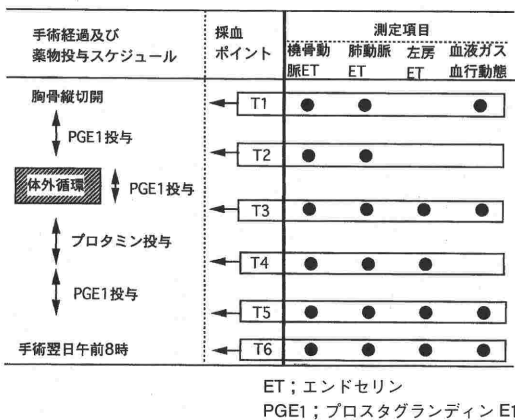


図1 測定項目及び時間

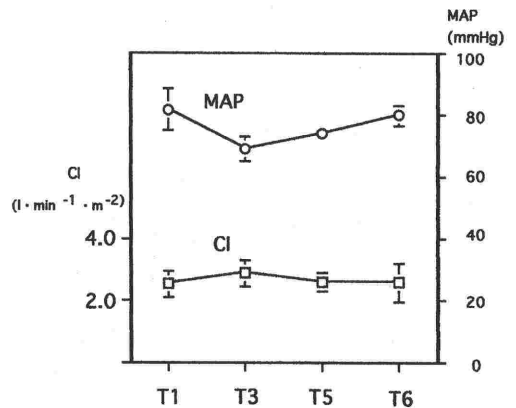


図2 冠動脈バイパス手術中・後における心係数 (CI) と平均動脈圧 (MAP) の変動 (各値とも N=6; 平均±SE)

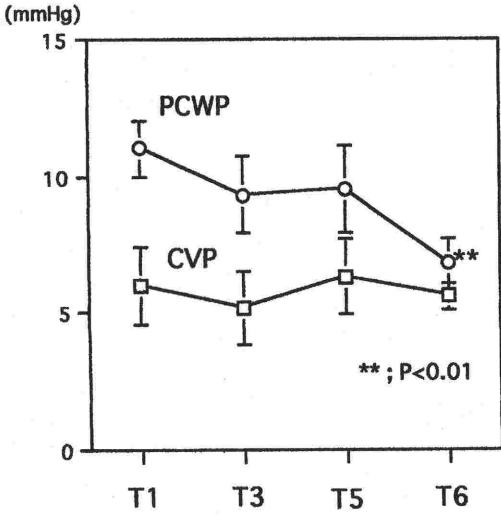


図3 冠動脈バイパス手術中・後における中心静脈圧 (CVP) と肺動脈楔入圧 (PCWP) の変動 (各値とも N=6 ; 平均±SE)

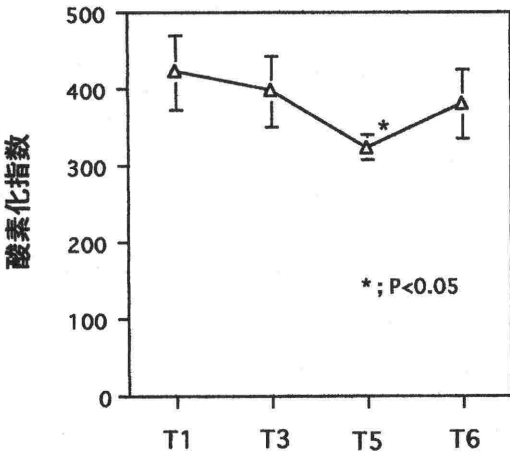


図4 冠動脈バイパス手術中・後における酸素化指数 (Pao₂/Fio₂) の変動 (N=6 ; 平均±SE)

Pao₂を Fio₂で除した酸素化指数は体外循環後の T5 で有意に低下したが、手術翌日には回復した。(図4)

血漿 ET-1 濃度：図5に ET-1 の推移を示す。橈骨動脈血漿中の ET-1 は、人工心肺前の T1 (2.08±0.50 pg·ml⁻¹), T2 (2.96±0.90 pg·ml⁻¹) においてはいずれも正常範囲内であり、T1 と T2 の間に有意差はなかった。対外循環後は T1 に比べて2倍以上に上昇し(T3 : 7.18±0.50 pg·

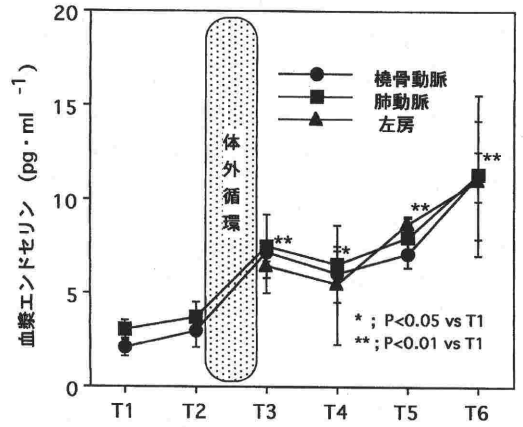


図5 冠動脈バイパス手術中・後における血漿エンドセリンの変動 (N=6 ; 平均±SE)

ml⁻¹, T4 : 6.02±1.49 pg·ml⁻¹, T5 : 7.10±0.72 pg·ml⁻¹), 特に手術翌日には3倍以上の高値を示した (T6 = 11.23±2.67 pg·ml⁻¹)

肺動脈及び左房の血漿 ET-1 濃度も橈骨動脈と同様に体外循環後に有意に上昇し、翌朝最高値を示した。各測定時点において採血部位による差は認められなかった。

プロタミン投与前後 (T3 対 T4) 及び PGE₁ 投与前後 (T1 対 T2, T4 対 T5) の比較においても有意差はなかった。

考 察

今回の研究では、CABG を施行した患者の血漿 ET-1 濃度は体外循環後有意に上昇して持続し、翌朝には更に上昇することが示された。Henk ら⁹⁾は CABG 患者の ET 値が体外循環開始直後に著明に上昇し、その後緩徐に上昇し続けたことを報告している。彼らは最初の急激な ET 値上昇は平均動脈圧の急激な低下による圧受容体反射で刺激されたものであり、その後の緩徐な上昇はエンドトキシンによって分泌が刺激された結果であろうと推測している。今回の研究では ET-1 濃度の測定を体外循環中は行わなかったが、橋本ら⁸⁾, Zhi-Gang¹⁰⁾ら, Mathels ら¹⁵⁾も体外循環開始直後より ET 値が上昇することを示しており、我々の症例も同様な経過をとったものと考えられる。対外循環中の低体温、血液希釈、非拍動流などの非生理的環境も ET 分泌に大きく影響しているもの

と思われるが、これらの因子はこれまで比較研究の対象となっておらず、今後の研究課題と思われる。

血漿 ET は肺でのクリアランスを受けることが動物実験において示されている^{17,18)}。しかし、ヒトにおいての研究は少なく、Ray ら¹⁹⁾はクリアランスを認めず、Mathels¹⁵⁾らは一過性のクリアランスを認めた。本研究では対外循環後に橈骨動脈、肺動脈、左房の3カ所から得られた血漿 ET-1 濃度を比較した。採血部位による ET-1 濃度差は見られず、肺循環におけるクリアランスはないことが示唆された。

佐藤ら¹³⁾は CABG の患者において、大量フェンタニール麻酔下では体外循環が ET 分泌に影響しないことを示している。我々は早期抜管にむけてフェンタニール投与を平均 $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ と控えたため、人工心肺のストレスを抑えきれずに ET-1 が上昇したことも考えられる。しかし Henk らは $200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 以上の大量フェンタニール麻酔下において著明な ET 値の上昇を示しており、他の報告ではフェンタニール使用量を明記していない。橋本ら⁸⁾は過剰な ET が虚血再灌流後の臓器障害に関与している可能性を示唆しており、また Mathels ら¹⁵⁾は周術期に重篤な心筋虚血を起こした2症例の血漿 ET 値が有意に高かったことから、ET が虚血再灌流障害のメディエーターもしくはマーカーであると示唆している。ただし本研究では周術期に梗塞をはじめとした強い心筋虚血の発生が疑われた症例はなく、体外循環後に一過性の酸素化の低下がみられた以外は各臓器機能に問題はなかった。したがって翌日まで続いた高濃度の ET が重篤な虚血再灌流障害を反映した可能性は低い。フェンタニールの投与量と ET 値及び虚血再灌流障害の関連については、今後同じ条件下での比較が必要と思われる。

ET の分泌抑制因子としては Na 利尿ペプチド、亜硝酸製剤、一酸化窒素、プロスタサイクリンなどの血管拡張物質があげられるが、今回の PGE₁ 投与量では ET 分泌を減少させないことが示唆された。また肺血管収縮を惹起するというプロタミンも ET 値に影響を与えなかった。

ま と め

CABG 患者において、血漿 ET-1 濃度は、橈骨

動脈、肺動脈、左房総てにおいて体外循環後有意に上昇して持続し、翌朝最も高値を示した。採血部位による ET-1 濃度差は見られず、肺循環におけるクリアランスはないことが示唆された。また体外循環の前後とも PGE₁ の投与及びプロタミン投与による ET 値の変動はなかった。

文 献

- 1) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al: A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415, 1988
- 2) Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T, et al: Cloning of a cDNA encoding a nonisopeptideselective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 348: 732-735, 1990
- 3) Yanagisawa M, Masaki T: Molecular biology and biochemistry of the endothelins. *Trends Pharmacol Sci* 10: 374-378, 1989
- 4) 柳沢正史, 桜井 武: エンドセリンファミリーとその受容体の分子薬理: 実験医学 8: 2394-2398, 1990
- 5) Mitaka C, Hirata Y, Nagura T, et al: Circulating endothelin-1 concentrations in acute respiratory failure. *Chest* 104: 476-480, 1993
- 6) Tomita K, Ujiiie K, Nakanishi T, et al: Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N Engl J Med* 321: 1127, 1989
- 7) 斎藤能彦, 中尾一和, 井村裕夫: 循環器疾患におけるエンドセリンの病態生理的意義: ホルモンと臨床 39: 279-285, 1991
- 8) 橋本和弘, 堀越茂樹, 宮本尚樹ら: 体外循環時における臓器障害の機序とウリナスタチンの保護効果: 日胸外会誌 39: 2163-2171, 1991
- 9) Henk te V, Piet G, Heleen M, et al: Circulating endothelin in cardiac operations; influence of blood pressure and endotoxin. *Ann Thorac Surg* 61: 904-908, 1996
- 10) Zhi G, Min S, Zhen B, et al: The dynamic change of plasma endothelin-1 during the perioperative period in patients with rheumatic valvular disease and secondary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 108: 960-968, 1994
- 11) Knothe CH, Boldt J, Zickmann B, et al: Endothelin plasma levels in old and young patients during open heart surgery; correlations to cardiopulmonary and endocrinology parameters. *J Cardiovasc Pharmacol* 20: 664-670, 1992
- 12) Komai H, Adatia IT, Elliott MJ, et al: Increased plasma levels of endothelin-1 after cardiopulmonary bypass in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 106: 473-478, 1993
- 13) 佐藤真人, 滝野善夫: 大量フェンタニール麻酔下, 冠動脈再建術における血漿エンドセリンの変動: 麻酔 41: 381-384, 1992
- 14) 滝野善夫, 近藤雅弘, 金田 徹ら: 大量フェンタニール麻酔下, 心臓弁置換手術における血漿エンドセリンの変動: 麻酔 40: 1384-1386, 1991
- 15) Mathels G, Haak T, Beyersdorf F, et al: Circulating endothelin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 9: 269-274, 1995
- 16) Ando K, Hirata Y, Shichiri M, et al: Presence of im-

munoreactive endothelin in human plasma. FEBS Lett 245 : 164-166, 1989

17) Sirvio ML, Metsarinne K, Saijonmaa O, et al : Tissue distribution and half life of ¹²⁵I-endothelin in the rat; importance of pulmonary clearance. Biochem Biophys Res Commun 167 : 1191-1195, 1990

18) de Nucci G, Thomas R, D'Orleans J, et al : Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. Proc Natl Acad Sci USA 85 : 9797-9800, 1988

19) Ray S, McMurray J, Morton J, et al : circulating endothelin is not extracted by the pulmonary circulation in man. Chest 102 : 1143-1144, 1992

Plasma Endothelin Concentrations during and after CABG surgery

Atsuko Nagatani*, Motoharu Narimatsu**, Ryoji Ogata***, Koko Toba*, Yuji Yorozya*, and Koji Sumikawa****

*Departments of Anesthesiology, and **Cardiovascular Surgery, National Nagasaki Chuo Hospital, Nagasaki
***Department of Anesthesiology, Ooita Prefectural Hosoiat, Ooita
****Department of Anesthesiology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japan

Endothelin-1 (ET-1) is a powerful physiological vasoconstrictor. Although cardiopulmonary bypass (CPB) would stimulate the secretion of ET-1, the change of plasma ET-1 in various vascular beds has not been fully investigated. This study was carried out to evaluate the change of plasma ET-1 during and after CABG surgery in the systemic and pulmonary circulation. Six patients undergoing CABG surgery were studied. The plasma ET-1 concentration significantly

increased after CPB, which continued to increase until the first post operative day. There were no differences in the ET-1 concentrations among the sites sampled. The administration of prostaglandin E₁ or protamin had no influence on the ET-1 concentrations. No patients showed any ischemic episodes.

We conclude that there is a significant increase in plasma ET-1 during and after CABG surgery.

Key Words : Endothelin-1, Cardiopulmonary bypass, CABG surgery, Pulmonary clearance, Prostaglandin E₁, Protamin

(Circ Cont 18 : 62~66, 1997)